

Université de Montréal

Synthèse biocatalytique de macrocycles planaires chiraux

par Christina Gagnon

Département de chimie
Faculté des Art et Sciences

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Chimie
option Organique

Août 2019

© Christina Gagnon, 2019

Université de Montréal
Département de chimie, Faculté des Arts et des Sciences

Ce mémoire intitulé

Synthèse biocatalytique de macrocycles planaires chiraux

Présenté par

Christina Gagnon

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Joelle Pelletier
Président-rapporteur

Shawn K. Collins
Directeur de recherche

Samy Cecioni
Membre du jury

Résumé

Les macrocycles représentent une catégorie chimique unique en chimie organique et ils possèdent des applications dans les industries pharmaceutique et agrochimique, en parfumerie, et dans les matériaux. Une propriété importante des macrocycles est la possibilité de démontrer de la chiralité planaire menant à des atropoisomères distincts aux propriétés uniques. Très peu de techniques générales existent pour le contrôle de l'atropoisomérisation au sein des macrocycles, rendant leur synthèse un véritable défi. Nous avons accompli le premier exemple d'une synthèse biocatalytique énantio- et atroposélective de *p*-cyclophanes planaires chiraux. En utilisant une lipase immobilisée commercialement disponible (CALB) et des matériaux de départ pro-chiraux simples, nous avons été en mesure de générer 23 différentes structures avec des rendements entre 11 et 88 %. Des analyses SFC ont permis l'évaluation de l'énantioenrichissement des différents macrocycles, étant compris entre 96 et >99 % *ee*. Surtout, les macrocycles planaires chiraux ayant des substituants de type halogène ou borylé peuvent subir de la diversification moléculaire au-delà des limites tolérées par l'enzyme. Notre découverte ouvre la porte à l'utilisation de biocatalyseurs pour le contrôle de l'atropoisomérisation lors de la formation de structures macrocycliques.

Mots-clés : Atropoisomérisation, biocatalyse, cyclophanes, macrocycles

Abstract

Macrocycles represent a unique chemotype in organic chemistry, with applications ranging from pharmaceuticals, agrochemicals, aromachemicals and material science. An important property of macrocycles is the possibility of displaying planar chirality yielding distinct atropisomeric structures with unique properties. Very few generalized techniques capable of controlling atropisomerism in macrocycles exist, rendering their synthesis extremely challenging. We have achieved the first example of enantio- and atroposelective biocatalytic synthesis of planar chiral *p*-cyclophanes. Employing a commercially available immobilized lipase (CALB) and simple pro-chiral starting materials, we were able to generate 23 different structures with yields ranging from 11 to 88 %. SFC analysis permitted evaluation of the enantioenrichment of the different macrocycles, which ranged from 96 to >99 % *ee*. Importantly, planar chiral macrocycles having halogen or borylated substituents are capable of molecular diversification outside the boundaries of what may be tolerated by the enzyme. Our discovery paves the way for the use of biocatalysts in the control of atropisomerism during macrocycle formation.

Keywords: Atropisomerism, biocatalysis, cyclophanes, macrocycles

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	ii
Table des matières	iii
Liste des tableaux	v
Liste des figures.....	vi
Liste des sigles.....	ix
Liste des abréviations	x
Remerciements	xiii
1. Introduction.....	1
1.1. Macrocycles.....	1
1.1.1. Généralités	1
1.1.2. Défis synthétiques associés aux réactions de macrocyclisation	2
1.2. Cyclophanes.....	6
1.2.1. Généralités	6
1.2.2. Méthodes synthétiques pour la formation de cyclophanes	8
1.3. Atropoisomérisme.....	11
1.3.1. Généralités	11
1.3.2. Méthodes synthétiques pour l'installation de la chiralité planaire	13
1.3.2.1. Induction de la chiralité par un auxiliaire	13
1.3.2.2. Induction de la chiralité par un catalyseur	14
1.4. Biocatalyse.....	16
1.4.1. Généralités	16
1.4.2. Caractérisation de la catalyse enzymatique	18
1.4.3. Les lipases.....	19
1.5. Résolution cinétique dynamique.....	24
1.5.1. Généralités	24
1.5.2. Applications des méthodes de DKR chimioenzymatiques en synthèse organique	25
1.6. Buts de recherche.....	26

1.7. Bibliographie	29
2. Biocatalytic Synthesis of Planar Chiral Macrocycles.....	33
2.1. Contribution détaillée des auteurs	34
2.2. Abstract.....	35
2.3. Introduction.....	36
2.4. Results and Discussion	39
2.5. Conclusion	44
2.6. Authors contribution	44
2.7. Acknowledgements.....	44
2.8. Conflict of interest	44
2.9. References.....	45
3. Discussion.....	47
4. Conclusions et Perspectives.....	51
5. Partie expérimentale	54
Annexe 1. Supplementary Information of Chapter 2.....	i
GENERAL.....	ii
SYNTHESIS OF PRECURSORS	iii
SYNTHESIS OF MACROCYCLES.....	xxii
POST-FUNCTIONALIZATION REACTIONS.....	lvii
NMR DATA FOR ALL NEW COMPOUNDS	lxiv

Liste des tableaux

Tableau I. Description des types de contraintes enthalpiques.....	4
Tableau II. Avantages et inconvénients des biocatalyseurs et enzymes	17

Liste des figures

Figure 1. Exemples de structures macrocycliques dans les produits naturels	1
Figure 2. Macrocyces polyéthers obtenus par cyclopropanation intramoléculaire	3
Figure 3. Vitesses de réaction des évènements de macrocyclisation (haut) et d'oligomérisation (bas).....	5
Figure 4. Utilisation du principe de haute dilution pour la macrocyclisation de l'exaltolide	5
Figure 5. Utilisation du principe de pseudo haute dilution pour la macrocyclisation de l'exaltolide par addition lente	6
Figure 6. Structures générales des cyclophanes	7
Figure 7. Polyphénols naturels comprenant un motif cyclophane	8
Figure 8. Première synthèse (gauche) et synthèse améliorée (droite) du [2,2]paracyclophane.....	8
Figure 9. Réactions populaires employées pour la synthèse de cyclophanes	9
Figure 10. Utilisation de la réaction de Ramberg-Bäcklund dans le synthèse totale de (-)-cylindrocyclophanes.....	10
Figure 11. Synthèse du motif de la longithorone C via métathèse d'oléfines guidée par un auxiliaire fluoré	10
Figure 12. Premiers exemples de chiralité axiale et planaire. (A) Atropoisomères de l'acide 6,6'-dinitro-2,2'-diphénique possédant une chiralité axiale. (B) Atropoisomères du 1,5-dioxynaphtalin-décaméthylèneéther possédant une chiralité planaire.....	11
Figure 13. Produits naturels et pharmaceutiques possédant des motifs macrocycliques planaires chiraux (magenta).....	12
Figure 14. Synthèse d'un paracyclophane par métathèse ène-yne avec un élément de contrôle atropoisomérique retirable	14
Figure 15. Synthèse d'un paracyclophane par métathèse d'oléfines par contrôle conformationnel via des ponts hydrogène avec un auxiliaire covalent.....	14
Figure 16. Synthèse d'un motif hélicoïdal chiral via cycloaddition intermoléculaire catalysée par le rhodium.	15

Figure 17. Synthèse énantiosélective de carba[10]-[12]paracyclophanes planaires chiraux via cycloaddition [2+2+2] catalysée par le rhodium.....	16
Figure 18. Diagramme des coordonnées de réactions (axe des <i>x</i>) en fonction de l'enthalpie libre (axe des <i>y</i>) pour une réaction non-catalysée (unkat) et une réaction catalysée (kat) par une enzyme.....	18
Figure 19. Réaction générale d'hydrolyse d'un triglycéride par une lipase en milieu aqueux.....	19
Figure 20. Réaction d'estérification de l'acide myristique par l'alcool isopropylique catalysée par une lipase supportée.....	20
Figure 21. Structure tridimensionnelle en représentation <i>cartoon</i> de CALB native (PDB entry 5A71).....	21
Figure 22. Schéma du mécanisme de la triade catalytique (haut) et représentation tridimensionnelle du site actif (bas) de CALB montrant en bâtonnets les résidus impliqués (PDB entry 5A71).....	22
Figure 23. Résolution cinétique du (±)-octahydro-5,5-diméthylindolizin-7-ol via acétylation sélective par CALB.....	23
Figure 24. Résolution cinétique dynamique d'un alcool secondaire par un système enzyme-métal.....	24
Figure 25. Exemple d'un système lipase-ruthénium dimérique activé par la chaleur pour la résolution cinétique dynamique d'un alcool secondaire.....	25
Figure 26. Exemple d'un système lipase-ruthénium monomérique activé par base pour la résolution cinétique dynamique d'un alcool secondaire.....	26
Figure 27. Système modèle permettant d'appliquer le concept de DKR à la synthèse de macrocycles planaires chiraux.....	27
Figure 28. (a) Exemples of planar chiral macrocycles in natural products and pharmaceuticals. (b) Methods for installing planar chirality in macrocycles. (c) Chemoenzymatic DKR of alcohols. (d) Proposed chemoenzymatic synthesis of planar chiral macrocycles.....	38
Figure 29. (a) Development of the biocatalytic macrocyclization. (b) Computational docking of products and intermediates to CALB.....	42

Figure 30. Scope of the biocatalytic macrocyclization to afford planar chiral cyclophanes.....	43
Figure 31. Synthèse et macrocyclisation d'un système extra-entendu.....	47
Figure 32. Macrocyclisation standard du substrat diol provenant d'un couplage de type Heck médiée par CALB.....	48
Figure 33. Arrimage moléculaire du diol (A) et des conformères macrocycliques (B, C) résultant du couplage croisé de type Heck.....	49
Figure 34. Évaluation de la stéréochimie absolue de macrocycles via couplage avec une amine de chiralité connue et cristallisation.....	49
Figure 35. Résultats préliminaires du système benzylique avec la cutinase immobilisée.....	51
Figure 36. Résultats préliminaires du système homobenzylique avec l'enzyme subtilisine lyophilisée ou immobilisée sur <i>p</i>-toluènesulfonate de sodium (STS).....	52
Figure 37. Résultats préliminaires du système homobenzylique avec un diester activé et un organocatalyseur.....	53

Liste des sigles

9-BBN : 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane

BPR : Régulateur de pression

CALB : Lipase B de *Candida antarctica*

DCC : *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide

DMAP : 4-Diméthylaminopyridine

EDC : 1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide

ESI : Ionisation par électronébuliseur

HOBT : Hydroxybenzotriazole

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance

HRMS : Spectrométrie de masse à haute résolution

IPA : Isopropanol

IUPAC : Union internationale de la chimie pure et appliquée

MS : Spectrométrie de masse

MW : Poids moléculaire

NBS : *N*-Bromosuccinimide

NMR: Résonance magnétique nucléaire

RCM : Métathèse par fermeture de cycle

SFC : Chromatographie en phase supercritique

TBS : *tert*-Butyldiméthylsilyle

THF : Tétrahydrofurane

TLC : Chromatographie sur couche mince

TMEDA : Tétraméthyléthylènediamine

TOF : Temps de vol

Liste des abréviations

α : Alpha

β : Bêta

δ : Déplacement chimique

Δ : Chaleur ou Variation

μL : microlitre

atm : atmosphère

Ac : Acétyl

bdpp : 2,4-Bis(diphénylphosphino)pentane

br : Large (*Broad*)

cod : cycloocta-1,5-diène

C : Celsius

d : doublet

ddd : doublet de doublet de doublet

E : *Entgegen* (opposé)

ee : excès énantiomérique

equiv. : Équivalents

etc. : *Et cætera*

ex. : exemple

g : gramme

h : heure

Hz : Hertz

J : constante de couplage

JohnPhos : (2-Biphényl)di-*tert*-butylphosphine

k : taux

kg : kilogramme

L : Litre

m : *méta*

M : molaire

m : multiplet
 m/z : masse/charge
Me : Méthyl
MHz : Mégahertz
min : minute
mL : millilitre
mM : millimolaire
mmol : millimole
mol : mole
nm : nanomètre
o : *ortho*
OTf : Trifluorométhylsulfonate
p : *para*
pfb : Perfluorobutyrate
Ph : Phényl
PhMe : Toluène
ppm : parties par million
q : quadruplet
rt : température ambiante
s : seconde ou singulet
t : triplet
Tol : Tollyl
 t_R : temps de rétention
v/v : *volume/volume*
Z : *Zusammen* (ensemble)
° : Degré
% : Pourcentage

Pour M. et P., avec chaleur

Remerciements

Je tiens à remercier tous ceux et celles qui ont été impliqués de près ou de loin dans le succès de ce projet. Plus spécifiquement, mon guide et mentor, Shawn K. Collins. Merci Shawn d'avoir pris une chance en ajoutant à ton équipe une étudiante avec un parcours moins typique. Malgré mes lacunes en synthèse organique, tu as su me mettre en confiance et me motiver à me surpasser pour atteindre mes objectifs.

Merci à Éric Godin pour avoir généré les résultats préliminaires menant à ce projet, pour ta contribution intense durant les dernières semaines et pour m'avoir fourni tes corrections.

Merci à mes petits minions, Johann Sosoe et Corentin Pochet. Le temps et les efforts que vous avez consacrés à ce projet ont été grandement appréciés et même fructueux!

Merci à tous les autres membres et ex-membres du groupe qui ont croisé mon chemin. Chacun à votre façon, vous m'avez apporté quelque chose qui m'a permis de devenir le meilleur de moi-même, non seulement en tant que chimiste, mais aussi en tant qu'humain.

Un merci particulier à Karine Gilbert de la plateforme de masse. Karine a été responsable de générer tous les résultats SFC, une pièce d'analyse centrale et nécessaire du projet. Elle m'a également donné une formation et assisté dans la génération rapide et efficace de mes résultats. Merci infiniment et j'espère te recroiser dans le futur.

Merci aux membres de mon jury qui effectueront la lecture du présent document et apporteront des suggestions et commentaires qui en augmenteront la qualité.

Finalement, merci à mes parents et amis qui m'ont supporté sur tous les plans et donné la force de continuer.

1. Introduction

1.1. Macrocyclus

1.1.1. Généralités

L'union internationale de chimie pure et appliquée (*International Union of Pure and Applied Chemistry*, IUPAC) définit comme macrocyclus toute structure cyclique de 12 atomes ou plus au sein d'une molécule.¹ Le terme macrocyclus est également utilisé dans la littérature pour décrire des structures de relativement faible poids moléculaire qui ne peuvent être considérées comme étant des macromolécules.² Les macrocyclus sont des molécules d'intérêt en raison de leur présence dans divers produits naturels et de leurs applications dans le domaine de la reconnaissance moléculaire (**Figure 1**).³

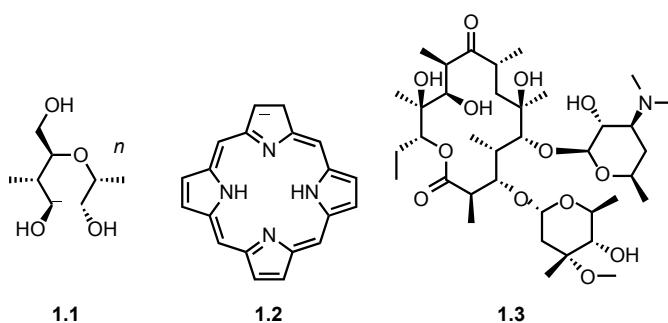


Figure 1. Exemples de structures macrocycliques dans les produits naturels.

Par exemple, les cyclodextrines, les porphyrines et les macrolides sont des familles de composés naturels possédant une structure macrocyclique. Les cyclodextrines (**1.1**) sont des oligomères cycliques composés de n unités du glucide glycopyranose (où $n = 6, 7, 8...$) qui médient l'encapsulation de molécules hydrophobes en leur centre.⁴ Les porphyrines (**1.2**) agissent comme ligands chélateurs de cations (Fe^{2+} , Mg^{2+} , Co^{2+} , *etc.*) notamment dans l'hème des globules rouges, une molécule transporteuse d'oxygène moléculaire, et les pigments de chlorophylle des plantes, en plus d'être utilisées comme cofacteurs liés par certaines enzymes.⁵ Finalement, les macrolides sont un groupe de lactones macrocycliques dont le

représentant classique est l'érythromycine (**1.3**), un antibiotique naturel produit par la souche bactérienne *Actinomyces*.⁶

1.1.2. Défis synthétiques associés aux réactions de macrocyclisation

Depuis l'établissement des connaissances fondamentales sur la macrocyclisation par des pionniers comme Ruzicka⁷ et Ziegler⁸ au début des années 1900s, le développement de méthodes synthétiques et de la diversification structurale des macrocycles évoluent constamment. Ces avancées rencontrent néanmoins des limitations auxquelles on ne peut souvent pas s'adresser avec les méthodes synthétiques classiques utilisées pour des réactions intermoléculaires connues ou pour la formation de structures cycliques de petite taille. La transposition limitée de ces connaissances en synthèse dans le domaine de la macrocyclisation provient du fait que les précurseurs macrocycliques possèdent des contraintes cinétiques et thermodynamiques qui leurs sont propres devant être abordées autrement. Ainsi, il devient évident que l'élaboration de méthodes synthétiques spécifiques à l'obtention de molécules macrocycliques est nécessaire.

Les contraintes cinétiques des réactions de macrocyclisation sont associées à l'événement de fermeture de cycle. En effet, l'augmentation du nombre d'atomes entre les deux fonctionnalités réactives (*i.e.* augmentation de la taille du macrocycle résultant) diminue les probabilités que l'événement de fermeture de cycle survienne.⁹⁻¹⁰ De plus, si des réactions secondaires sont possibles et qu'elles surviennent plus rapidement que la fermeture de cycle, alors la formation du macrocycle désirée sera prohibée. Un exemple qui illustre bien ce principe est la macrocyclisation d'une chaîne polyéther (**1.4**) par un événement de cyclopropanation suite à la décomposition thermodynamiquement favorable d'un précurseur diazo (**Figure 2**).¹¹ La première étape du mécanisme est la formation d'un intermédiaire carbénoïde réactif suite à la réaction intermoléculaire entre la fonction diazo et le catalyseur métallique. Deux événements intramoléculaires peuvent ensuite survenir : soit l'espèce carbénoïde va réagir cinq atomes plus loin avec un lien C-H pour former le cycle à cinq membres cinétiquement favorable, ou encore le macrocycle désiré (**1.5**) sera formé. Pour éviter l'événement d'insertion C-H non désiré, les auteurs ont substitué le carbone cinq atomes

plus loin par un oxygène non réactif. Ainsi, par design intelligent du substrat, ils ont été en mesure de favoriser la réaction désirée et de supprimer la réaction secondaire.

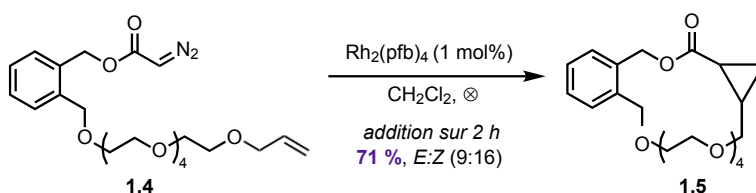


Figure 2. Macrocyclus polyéthers obtenus par cyclopropanation intramoléculaire.

Les contraintes thermodynamiques associées aux réactions de macrocyclisation sont à la fois de nature entropique et enthalpique. L'entropie est une valeur thermodynamique d'un système de particules qui décrit le degré de désorganisation (ou de désordre) de ce système. Les lois de la thermodynamique affirment qu'un système tend toujours vers l'entropie maximale ; cependant, un système macrocyclique est plus ordonné que ses composantes acycliques correspondantes et possède une population de conformations quasi-homogène puisque seulement quelques unes des multiples conformations possibles sont assez basses en énergie pour exister en nombre appréciable à température normale.¹² Dans le contexte de la macrocyclisation, l'enthalpie est associée à la tension de cycle (*i.e.*, aux contraintes cycliques) correspondant à la déstabilisation de la molécule cyclique causée par l'orientation de ses atomes dans l'espace. Les lois thermodynamiques décrivent trois types de contraintes cycliques pouvant influencer la formation d'un macrocycle (**Tableau I**).¹³

Tableau I. Description des types de contraintes enthalpiques.

Nom de la contrainte	Nom du chimiste	Définition
Contrainte de torsion	Kenneth Sanborn Pitzer	Résistance à la torsion des liaisons survenant lorsque des atomes séparés par trois liaisons sont placés dans une conformation éclipsée moins stable pour permettre l'alignement des orbitales réactives.
Contrainte angulaire	Adolf von Baeyer	Déviations de la valeur idéale des angles de liaisons pour permettre l'alignement propice à la cyclisation.
Tension transannulaire	Vladimir Prelog	Interactions non-favorables entre les substituants sur des carbones non-adjacents du cycle.

Afin de contrer ces limitations, plusieurs stratégies synthétiques peuvent être envisagées. Il a été démontré que la macrocyclisation peut être favorisée au dépend de l'oligomérisation lorsque la réaction est effectuée en milieu hautement dilué.⁸ En effet, puisque l'événement intermoléculaire est une réaction de second degré, la diminution de la concentration du réactif a pour conséquence d'affecter la vitesse de la réaction de façon exponentielle (**Figure 3**). Cependant, le premier événement nécessaire avant la fermeture de cycle est une réaction entre le précurseur linéaire et le catalyseur. Cette réaction est intermoléculaire par nature et sa vitesse est affectée négativement par la dilution du milieu réactionnel. Cette diminution de la vitesse de réaction permet d'expliquer pourquoi les temps de réaction de macrocyclisation sont longs. Pour conserver la haute dilution mais à la fois tenter d'augmenter la vitesse de la réaction entre précurseur et catalyseur, de plus hautes concentrations de catalyseur sont typiquement employées (*ex.* : >50 mol%). De plus, les réactions de macrocyclisation sont en général effectuées à de hautes températures pour fournir de l'énergie cinétique au système permettant d'accélérer les vitesses de réactions de fermeture de cycles et de surmonter les barrières thermodynamiques.

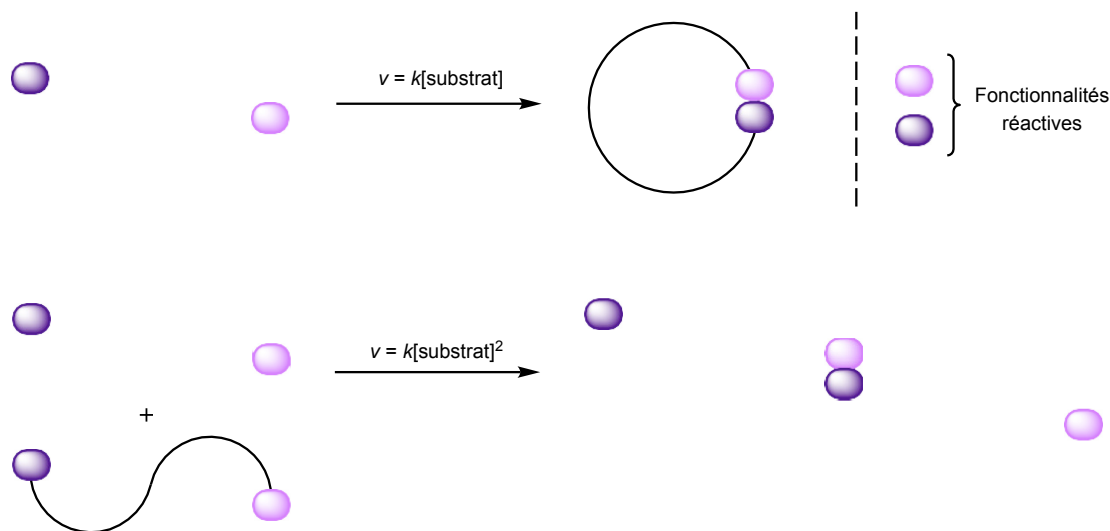


Figure 3. Vitesses de réaction des événements de macrocyclisation (haut) et d'oligomérisation (bas).

La stratégie de haute dilution pour la synthèse de macrocycles nécessite typiquement une concentration en substrat de l'ordre du faible millimolaire (mM). Un exemple classique est la synthèse de la macrolactone exaltolide (**1.7**) utilisée en parfumerie pour son odeur musquée. En 1937, Stoll et Rouvé emploient des conditions de haute dilution dans du solvant à reflux sur plusieurs jours, ainsi qu'un catalyseur, l'acide benzènesulfonique, pour former la macrolactone désirée à 87 % de rendement avec formation de seulement 4 % de polymères (**Figure 4**).¹⁴ Les auteurs ont effectué la réaction sur à l'échelle de 38,7 mmol de précurseur macrocyclique (**1.6**), ce qui a requis 10 L de benzène anhydre. La nature du solvant, ainsi que les quantités nécessaires de solvant et de catalyseur pour effectuer cette réaction à grande échelle présentent des limitations sur les plans écologique et économique.

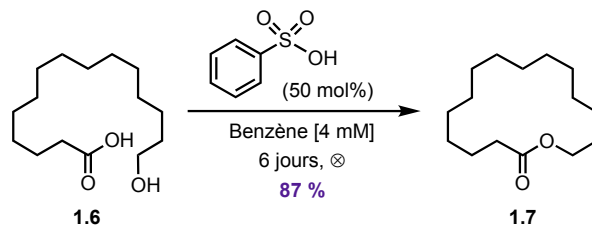


Figure 4. Utilisation du principe de haute dilution pour la macrocyclisation de l'exaltolide.

Une méthode alternative pour atteindre des conditions de haute dilution est l'emploi de la technique de pseudo haute dilution par addition lente. Dans ce type d'expérience, le précurseur linéaire est ajouté lentement au milieu réactionnel contenant le catalyseur et/ou le(s) réactif(s) dans une quantité donnée de solvant. Ainsi, à tout moment donné, seulement une faible quantité d'espèce réactive est formée en solution ce qui favorise la macrocyclisation et limite les possibilités de polymérisation. Les techniques d'addition lente peuvent être considérées plus écologiques que la haute dilution classique car elles requièrent en général moins de solvant. Par exemple, il est possible d'obtenir l'exaltolide (**1.7**) par addition lente avec une amélioration du rendement et un temps de réaction beaucoup plus court que par la méthode de haute dilution classique (**Figure 5**).¹⁵

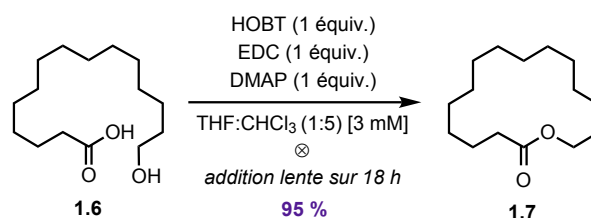


Figure 5. Utilisation du principe de pseudo haute dilution pour la macrocyclisation de l'exaltolide par addition lente.

1.2. Cyclophanes

1.2.1. Généralités

Un cyclophane, dans sa forme la plus simple, est un hydrocarbure comprenant une unité aromatique et une chaîne aliphatique (*ansa*) agissant comme un pont entre deux positions sur l'unité aromatique. C'est une classe de molécules macrocycliques bien étudiée en raison de leur capacité à adopter des conformations structurales inhabituelles représentant des exemples impressionnants d'accumulation de tension de cycle, en plus de posséder des applications dans les domaines de la chimie « hôte-invité »¹⁶ et de l'assemblage supramoléculaire.¹⁷ Les cyclophanes de base (**Figure 6**) comprennent les familles des [*n*]orthocyclophanes, des [*n*]métacyclophanes, et des [*n*]paracyclophanes, où les préfixes *ortho*, *méta* et *para* correspondent au patron de substitution de l'arène, et les indices *n*, *n'*,... indiquent le nombre d'atomes faisant partie du ou des pont(s). Si l'unité aromatique possède un hétéroatome, la molécule est nommée hétérophane, alors que si l'hétéroatome se trouve

dans le pont aliphatique, la molécule se nomme un hétérocyclophane. Des structures plus complexes comprenant plusieurs unités aromatiques et/ou ponts sont également possibles (ex. : $[n,n']$ paracyclophane).¹⁸

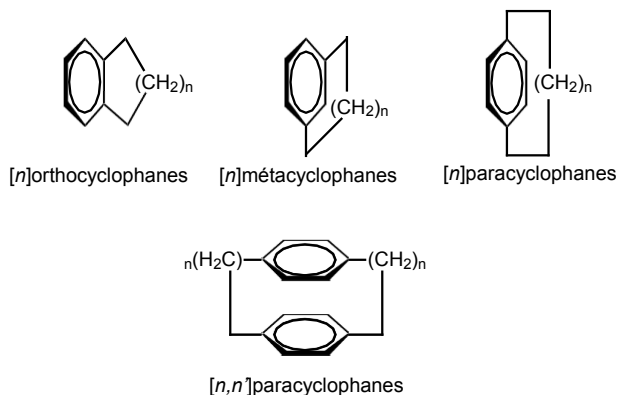


Figure 6. Structures générales des cyclophanes.

Malgré les grandes contraintes structurales associées aux cyclophanes, ces motifs sont tout de même retrouvés dans la nature (**Figure 7**). La cavicularine (**1.8**) est un polyphénol issu du métabolite secondaire de l'organisme *Cavicularia densa*. Ce macrocycle est la première molécule naturelle isolée possédant une activité optique due exclusivement à la chiralité planaire et axiale.¹⁹ L'intérêt dans ce composé résulte de sa structure inhabituelle comprenant un arène qui adopte une configuration bateau tordu hors du plan de 15° à l'état solide. La première synthèse totale de ce composé fut rapportée en 2005 et emploie comme étape clé une contraction de cycle transannulaire induite par un radical.²⁰ La haouamine A (**1.9**) est produite par certains organismes marins invertébrés de la classe des tunicates. Elle possède des propriétés antiprolifératives qui ont poussé le développement d'une synthèse totale dont l'étape clé de fermeture de cycle est accomplie via une réaction de type Diels-Alder entre un alcyne et une pyrrole, avec expulsion de dioxyde de carbone.²¹ Chacune des méthodes synthétiques mentionnées a été utilisée spécifiquement pour induire de la tension dans le squelette des cyclophanes.

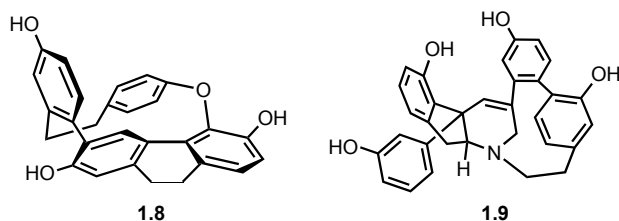


Figure 7. Polyphénols naturels contenant un motif cyclophane.

1.2.2. Méthodes synthétiques pour la formation de cyclophanes

Une des premières synthèses d'un cyclophane a été effectuée par Brown et Farthing en 1949.²² Lorsqu'on effectue la pyrolyse du *p*-xylène **1.10**, on obtient des chaînes de poly-*p*-xylène issues de la polymérisation de l'intermédiaire tétraène haut en énergie, le *p*-xylène **1.11**. Durant le processus de polymérisation, des traces de di-*p*-xylène (désormais connu sous le nom de [2,2]paracyclophane) sont également formées et ont pu être isolées et caractérisées. Une synthèse alternative a été rapportée en 1951 par Cram et Steinberg,²³ mais la méthodologie la plus élégante pour obtenir le [2,2]paracyclophane **1.13** implique la préparation de l'intermédiaire **1.11** par élimination-1,6 à partir de **1.12** et la dimérisation de **1.11** via cycloaddition 1,6 à 1,6 en milieu dilué (**Figure 8**).²⁴

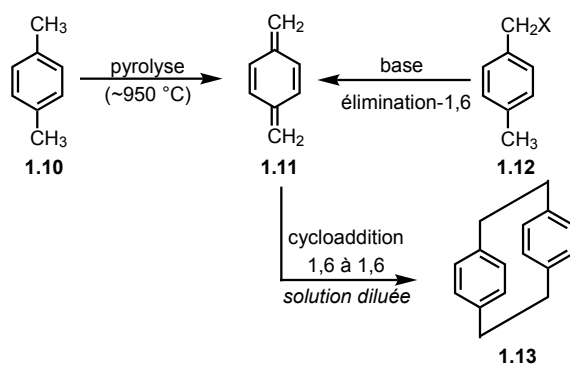


Figure 8. Première synthèse (gauche) et synthèse améliorée (droite) du [2,2]paracyclophane.

Depuis les premiers efforts investis dans la synthèse de cyclophanes, de nombreuses méthodologies ont été développées, la majorité d'entre elles étant basée sur des transformations chimiques communément employée en synthèse (**Figure 9**).¹⁸ Ces méthodes peuvent être regroupées en deux grandes catégories : réactions introduisant de la tension de cycle et réactions permettant la formation de liens carbone-carbone.

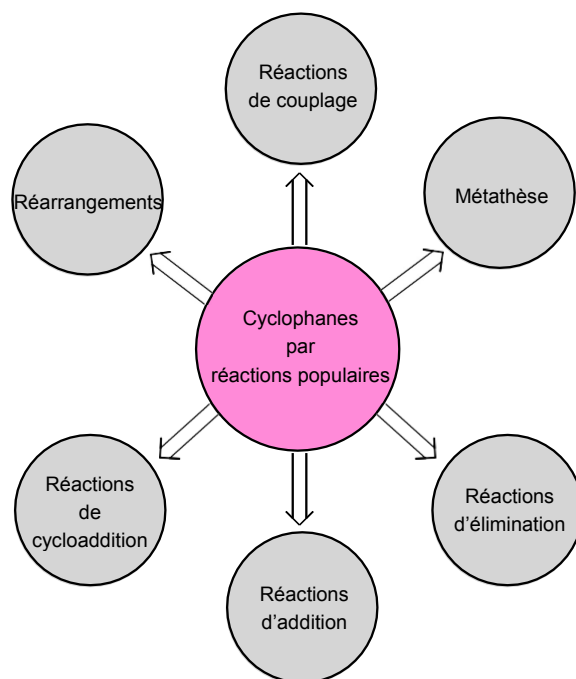


Figure 9. Réactions populaires employées pour la synthèse de cyclophanes.

Un exemple de stratégie pour induire de la tension de cycle dans la formation de cyclophanes est la réaction de Ramberg-Bäcklund qui est à la fois un réarrangement et une élimination (**Figure 10**). Durant la synthèse totale de (-)-cylindrocyclophanes,²⁵ le précurseur **1.14** est dimérisé au [8,8]paracyclophane correspondant pour générer un bis(thioéther) macrocyclique. L'oxydation du bis(thioéther) mène à la bis(sulfone) **1.15**. Le traitement de **1.15** avec une base forte génère le [7,7]paracyclophane **1.16** ayant désormais deux oléfines *E*. Cette dernière étape mène à une contraction de cycle (perte des deux atomes de soufre internes) et à une rigidification des ponts qui est cependant thermodynamiquement favorable en raison de l'expulsion d'un gaz, le SO₂, constituant une grande force motrice pour cette réaction.

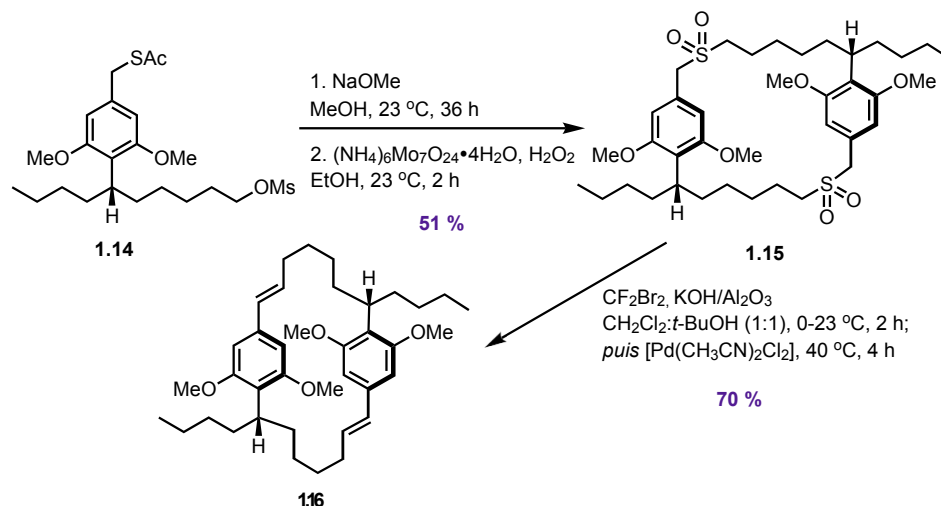


Figure 10. Utilisation de la réaction de Ramberg-Bäcklund dans le synthèse totale de (-)-cylindrocyclophanes.

La métathèse d'oléfines est incontestablement la méthodologie de formation de liens carbone-carbone ayant joué le rôle le plus important dans l'expansion de la chimie des cyclophanes.¹⁸ Par exemple, Collins *et al.* ont rapporté la macrocyclisation d'un précurseur linéaire (**1.17**) de la longithorone C via métathèse par fermeture de cycle (*Ring-Closing Metathesis*, RCM). Le processus est assisté par un auxiliaire perfluoré covalent s'engageant dans des interactions quadrupolaires avec la portion aromatique du précurseur macrocyclique (**1.17**). Ces interactions quadrupolaires entraînent l'orientation des chaînes alkyles du même côté de la portion aromatique du précurseur, favorisant ainsi le processus de macrocyclisation. La réaction emploie le catalyseur de Blechert (**1.19**) et fournit un rendement de 39 % du paracyclophane **1.18** suite à une addition lente sur 4 h en milieu dilué (**Figure 11**).²⁶

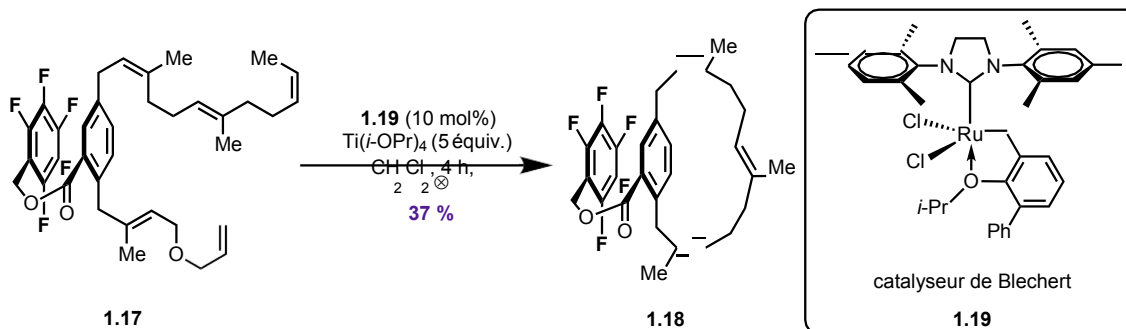


Figure 11. Synthèse du motif de la longithorone C via métathèse d'oléfines guidée par un auxiliaire fluoré.

Plusieurs outils sont donc à notre disposition pour former des motifs cyclophanes, mais ils ne permettent pas nécessairement de contrôler la chiralité, un autre aspect important en synthèse. En effet, de nombreuses structures macrocycliques d'intérêt possèdent une chiralité planaire que l'on dit dotées d'atropisomérisme. La prochaine section décrira les méthodes pouvant être employées pour l'installation de la chiralité planaire durant la synthèse de cyclophanes.

1.3. Atropisomérisme

1.3.1. Généralités

L'atropisomérisme est un type de stéréoisomérisme (*i.e.*, disposition spatiale d'isomères) qui survient dans un système où la rotation libre autour d'un lien covalent simple est suffisamment haute en énergie pour permettre l'isolation de stéréoisomères distincts qui sont nommés des atropisomères.²⁷ La rotation autour du lien peut être obstruée par de l'encombrement stérique, ou encore par des facteurs électroniques. Ce type de chiralité est dit planaire, ou axial, et se distingue de la chiralité survenant à un centre tétraédrique.²⁸ Le concept fut proposé pour la première fois en 1884 par Bandrowski,²⁹ mais il fallu attendre jusqu'en 1922 pour que des études approfondies sur des acides diphéniques confirment sans ambiguïté le phénomène (**Figure 12, A**).³⁰ Précisément vingt ans plus tard, Lüttringhaud et Gralheer³¹ effectuent la première synthèse, isolation et résolution de 1,5- ou 2,6-dioxynaphtalin-décaméthylénéthers, des macrocycles planaires chiraux (**Figure 12, B**).

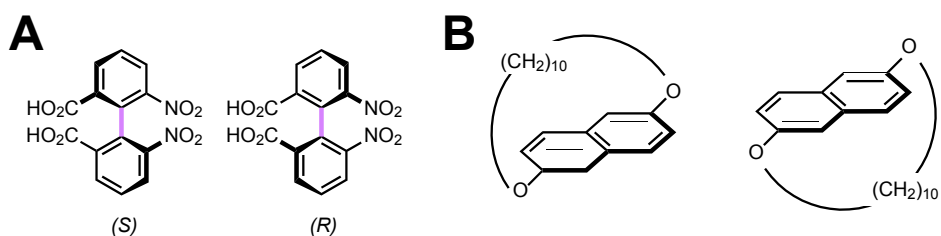


Figure 12. Premiers exemples de chiralité axiale et planaire. (A) Atropisomères de l'acide 6,6'-dinitro-2,2'-diphénique possédant une chiralité axiale. (B) Atropisomères du 1,5-dioxynaphtalin-décaméthylénéther possédant une chiralité planaire.

L'atropisomérisme est une source de chiralité moins commune mais non moins importante en raison de son lien étroit avec la synthèse asymétrique, les matériaux, ainsi que les propriétés biologiques des molécules.³² En effet, différents atropoisomères peuvent être présents sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères distincts possédant leurs propriétés propres et uniques.²⁸ Cet aspect prend tout son sens dans le design et la synthèse de médicaments. Le nombre de nouveaux médicaments ayant été développés sous forme d'un seul énantiomère était estimé par le *Food and Drug Administration* (FDA) à 70 % entre 2004-2006, indiquant une tendance claire vers l'élaboration de matériel stéréochimiquement pur.³³ L'atropisomérisme est également reconnu chez des molécules cycliques complexes comme les macrocycles (**Figure 13**). Plusieurs d'entre elles sont d'origine naturelle (longithorone A, renieramide, vancomycine, cylindrocyclophane A) et certaines possèdent même des applications dans le domaine de la médecine (lorlatinib comme antinéoplasique, vancomycine comme antibiotique, FVIIIa comme inhibiteur du facteur IIa et cylindrocyclophane A comme agent cytotoxique).

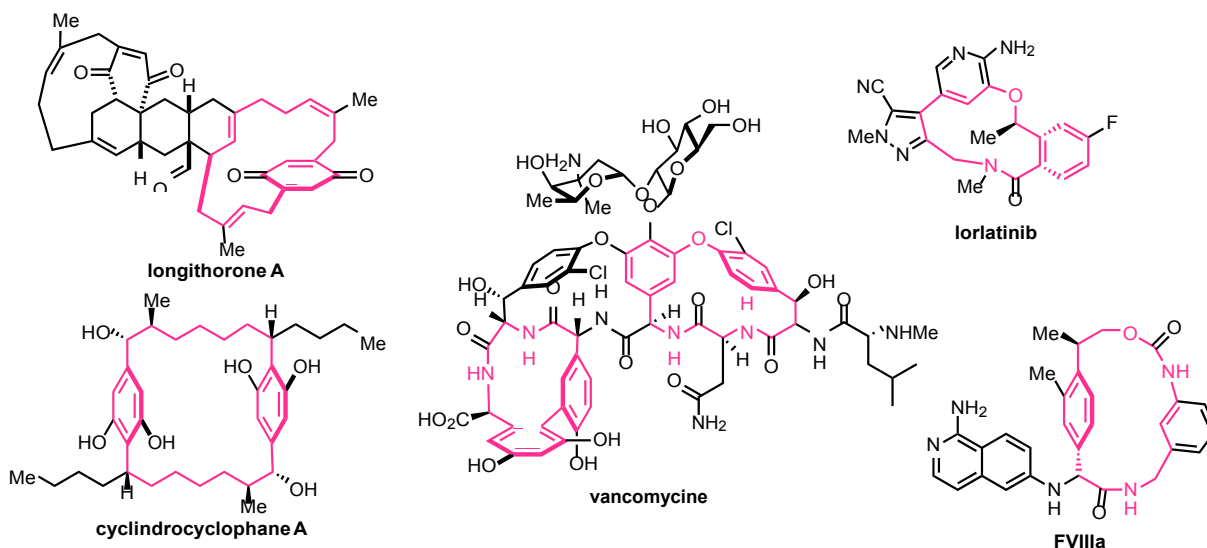


Figure 13. Produits naturels et pharmaceutiques possédant des motifs macrocycliques planaires chiraux (magenta).

Les avancées technologiques des dernières décennies en matière de résolution chirale nous permettent d'étudier et d'analyser avec plus de précision les atropisomères,³² mais les outils synthétiques pour accéder à ces molécules demeurent limités. La chiralité axiale, contrairement à la chiralité planaire moins connue, est bien décrite et grandement exploitée.

Les 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyles (BINAPs) sont des ligands de métaux de transition très populaires en synthèse asymétrique et les méthodes de synthèse pour accéder à ces molécules abondent.³⁴ La chiralité axiale est néanmoins retrouvée dans d'autres ligands de métaux de transition bien caractérisés, les ferrocènes.³⁵ Les BINAPs et les ferrocènes sont des familles de molécules relativement simples qui ne possèdent pas la complexité structurale des macrocycles. Ainsi, l'élaboration de méthodologies pour accéder à la chiralité planaire au sein des motifs macrocycliques est nécessaire.

1.3.2. Méthodes synthétiques pour l'installation de la chiralité planaire

1.3.2.1. Induction de la chiralité par un auxiliaire

L'utilisation d'auxiliaires covalents pour contrôler l'atropoisomérisme lors de réactions de macrocyclisation est probablement la méthode la plus exploitée. Par exemple, Shair *et al.*³⁶ proposent en 2002 une synthèse énantiosélective et biomimétique de la (-)-longithorone A. La molécule d'intérêt est formée via une réaction de cycloaddition entre deux précurseurs macrocycliques. Ces précurseurs de type [12]-paracyclophane (**1.21**) sont préalablement obtenus via une macrocyclisation par métathèse de type ène-yne avec contrôle atropoisomérique (**Figure 14**). La réaction de macrocyclisation procède avec un rendement de 31 % et une sélectivité de >20:1 pour un des atropodiastéréoisomères est observée. Dans cette synthèse, le contrôle de l'atropoisomérisme est guidé par des auxiliaires de type éthers de *tert*-butyldiméthylsilyl (OTBS) benzyliques (**1.20**) stratégiquement placés afin d'induire de la tension allylique 1,3 chez certains rotamères³⁷ et ainsi renforcer une cyclisation atropodiastéréosélective. Cette synthèse correspond au premier exemple de l'utilisation d'une métathèse de type ène-yne dans le contexte d'une réaction de macrocyclisation.

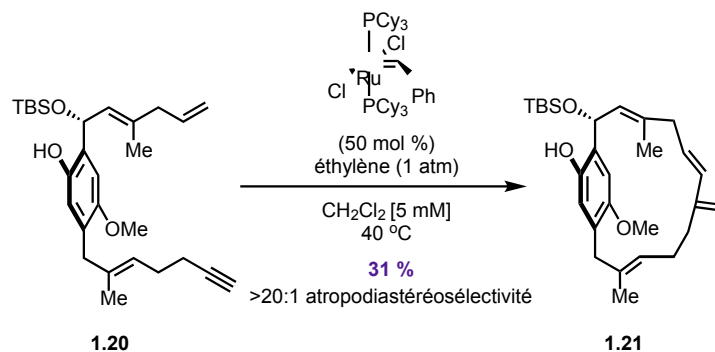


Figure 14. Synthèse d'un paracyclophane par métathèse ène-yne avec un élément de contrôle atropoisomérique retirable.

Quelques années plus tard, Mori *et al.* utilisent des groupements sulfoxydes qui participent à des liaisons hydrogènes avec les phénols du précurseur **1.22** afin de contrôler la conformation locale du motif styrène (**Figure 15**).³⁸ Deux fonctionnalités vinyles sulfoxydes possédant la même configuration ont été installées en positions 2 et 5 de la *p*-hydroquinone ayant pour résultat d'aligner coopérativement les deux chaînes alkyles dans le même plan pour la formation du pont *ansa* (mot latin signifiant poignée), un pont d'au moins 10 atomes reliant les positions *para* de l'anneau benzène d'un cyclophane.

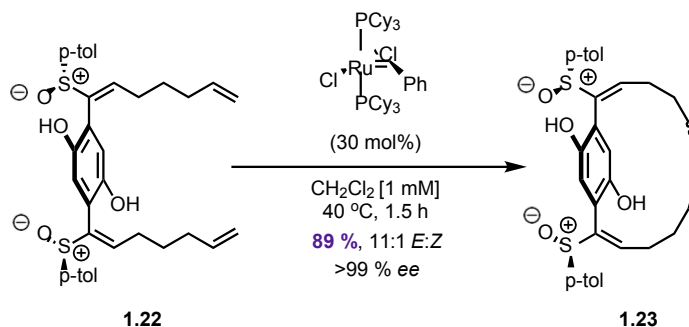


Figure 15. Synthèse d'un paracyclophane par métathèse d'oléfines par contrôle conformationnel via des ponts hydrogène avec un auxiliaire covalent.

1.3.2.2. Induction de la chiralité par un catalyseur

L'utilisation d'auxiliaires est une méthode efficace et modifiable, mais elle possède l'inconvénient d'avoir recours à des modifications covalentes directement sur le précurseur macrocyclique (il faut une ou plusieurs réactions pour l'installation ainsi que le retrait de l'auxiliaire) en plus d'être stœchiométrique de nature. De ce fait, le développement

de méthodes catalytiques pour l'installation de la chiralité planaire serait bénéfique puisqu'elles ne nécessiteraient aucune modification du précurseur et des quantités stœchiométriques du réactif catalytique. Les exemples présents dans la littérature usent principalement de réactions de cycloadditions d'alcynes catalysées par un métal de transition comme le rhodium.

Tanaka *et al.*³⁹ présentent en 2007 la synthèse de structures hélicoïdales chirales (**1.25**) par réactions de cycloaddition de type [2+2+2] et [2+1+2+1] formelles catalysées par le rhodium. Les auteurs ont montré que la réaction est possible intramoléculairement à partir de triynes ou intermoléculairement entre un binaphtol lié par un pont éthyne (**1.24**) et un diyne déficient en électrons (**Figure 16**). En variant la nature du ligand chiral sur le métal, ils ont été en mesure de créer entre autres des structures hélicoïdales avec un rendement maximal de 80 % et jusqu'à 85 % d'excès énantiomérique (*ee*).

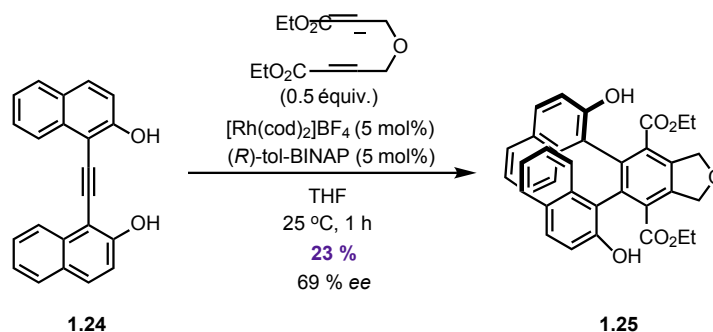


Figure 16. Synthèse d'un motif hélicoïdal chiral via cycloaddition intermoléculaire catalysée par le rhodium.

Plus récemment, le même groupe⁴⁰ propose une méthodologie alternative hautement énantiosélective et avec de meilleurs rendements pour la formation de carba[10]-[12]paracyclophanes planaires chiraux (**1.27**). Les conditions réactionnelles employées permettent de travailler à une concentration plus élevée, soit 0,1 M, et d'éviter la formation de mélanges d'isomères structuraux (*ortho*, *méta*, *para*) en fournissant uniquement le macrocycle substitué en *para*. La réaction procède via une cycloaddition [2+2+2] entre un 1,6-diyne cyclique (**1.26**) et un alcyne terminal et est catalysée par une espèce de rhodium cationique possédant un ligand chiral (**Figure 17**). Les rendements et excès énantiomériques atteignent plus de 90 % dans certains cas.

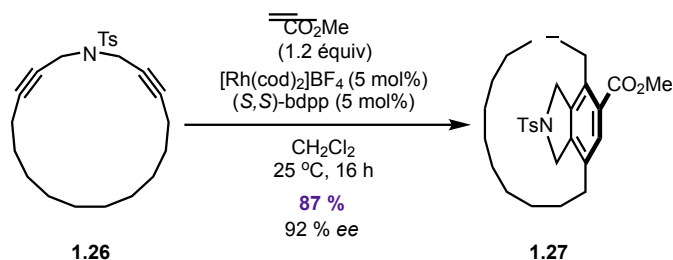


Figure 17. Synthèse énantiosélective de carba[10]-[12]paracyclophanes planaires chiraux via cycloaddition [2+2+2] catalysée par le rhodium.

La catalyse par les métaux de transition est une méthode grandement employée en synthèse asymétrique en raison de la variété de métaux et de ligands pouvant être utilisés et modifiés pour effectuer sélectivement une certaine transformation. Les métaux inorganiques possèdent néanmoins leur équivalent organique, les enzymes, des biocatalyseurs hautement efficaces et sélectifs.

1.4. Biocatalyse

1.4.1. Généralités

La biocatalyse fait référence à l'utilisation de systèmes vivants (*bio-*), pour accélérer (*-catalyse*) des réactions chimiques. Les biocatalyseurs les plus extensivement employés par les organismes vivants sont les enzymes, des protéines capables de lier puis de transformer chimiquement des composés organiques. L'usage d'enzymes provenant de la production, de la modification et de l'isolation par des procédés biotechnologiques modernes en synthèse organique est nommée synthèse chimioenzymatique.⁴¹

Les biocatalyseurs opèrent selon les mêmes principes chimiques et physiques rationnels que les catalyseurs organiques. Cependant, les enzymes peuvent démontrer des conditions réactionnelles inhabituelles et supérieures à certains catalyseurs organiques, comme par exemple des valeurs de pK_a très bas ou un potentiel positif très élevé pour un ion métallique rédox. En comparaison avec les autres types de catalyseurs (homogènes, où des ligands sont responsables de la spécificité, et hétérogènes, où des centres catalytiques métalliques sont liés à des transporteurs solides), les enzymes possèdent les avantages et les inconvénients listés dans le **Tableau II**.⁴² Les biocatalyseurs possèdent des propriétés

apparentées simultanément aux catalyses homogène et hétérogène.⁴³ En effet, les enzymes sont des catalyseurs solubles en milieu aqueux, donc elles se qualifient en tant que catalyseurs homogènes. Cependant, leur mécanisme d'action catalytique rappelle plutôt celui des catalyseurs hétérogènes tels que les composés organométalliques, où le substrat est adsorbé au niveau du site actif, modifié, puis relâché.

Tableau II. Avantages et inconvénients des biocatalyseurs et enzymes.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • très haute énantiosélectivité • très haute régio- et chimiosélectivité • transformations en conditions douces • solvants aqueux 	<ul style="list-style-type: none"> • ont généralement une faible activité en solvants organiques (réactifs solubles) • instable à des températures et valeurs de pH extrêmes • seulement disponibles pour certains types de réactions • long temps de développement pour nouvelles enzymes

Les processus biocatalytiques pénètrent de plus en plus l'industrie chimique, surtout depuis que les limitations des enzymes ont commencé à être redressées par les technologies de recombinaison d'ADN. Par exemple, les manipulations génétiques des enzymes peuvent permettre l'augmentation de la stabilité à la chaleur et aux solvants non-aqueux, augmentation des vitesses de réaction, introduction de promiscuité permettant la modification de substrats plus variés et non-naturels, *etc.* Les industries les plus importantes qui appliquent de la biocatalyse sont l'industrie pharmaceutique, l'agroalimentaire, les produits chimiques fins et de base, l'industrie des pâtes et papiers, la médecine, la production d'énergie et l'industrie minière. Les facteurs déterminants pour l'adoption d'un catalyseur donné pour un procédé sont sa sélectivité et sa stabilité (activité du catalyseur dans le temps). En terme de sélectivité, les enzymes arrivent en tête de liste des catalyseurs les plus performants, tout spécialement en terme et de régio- et d'énantiosélectivités. En 2002, il était estimé que 88 % de tous les processus biocatalytiques effectués sur une échelle de plus de 100 kg impliquaient des cibles chirales.⁴⁴ Considérant l'augmentation de la nécessité de produire du matériel chimique énantiomériquement pur, particulièrement dans l'industrie pharmaceutique,⁴⁵ il devient évident que l'utilisation de biocatalyseurs est plus qu'appropriée.⁴²

1.4.2. Caractérisation de la catalyse enzymatique

La catalyse enzymatique comprend trois phases (liaison de l'enzyme au(x) substrat(s), suivi par l'étape de réaction, et relargage du produit final) pouvant être expliquées en terme de variation de l'enthalpie libre de Gibbs au cours de la réaction. La différence principale entre une réaction non-catalysée et catalysée est la valeur d'enthalpie libre d'activation, ΔG^* , associée à chaque réaction (**Figure 18**). Une enzyme va essentiellement stabiliser l'état de transition réactionnel, ayant pour conséquence d'accélérer la vitesse de réaction en diminuant la barrière d'activation (*i.e.*, la valeur de l'énergie libre d'activation) associée à l'état de transition. La première étape de la catalyse enzymatique est la liaison de l'enzyme (**E**) au substrat (**S**) pour former le complexe enzyme-substrat (**ES**). Dans certaines conditions, le complexe **ES** agit comme intermédiaire réactionnel et est donc un minimum local d'énergie. Ensuite, l'enzyme effectue la transformation chimique, qui possède une barrière énergétique moindre que la réaction non-catalysée ($\Delta G_{\text{kat}}^* < \Delta G_{\text{unkat}}^*$) et mène temporairement à un complexe enzyme-produit (**EP**). L'enzyme libère ensuite le produit de la réaction et le cycle catalytique peut recommencer. L'énergie libre de la réaction ΔG_r (*i.e.*, la différence d'énergie entre les états fondamentaux **E + P** et **E + S**) n'est aucunement affectée par l'enzyme étant donné qu'il s'agit d'un catalyseur.⁴²

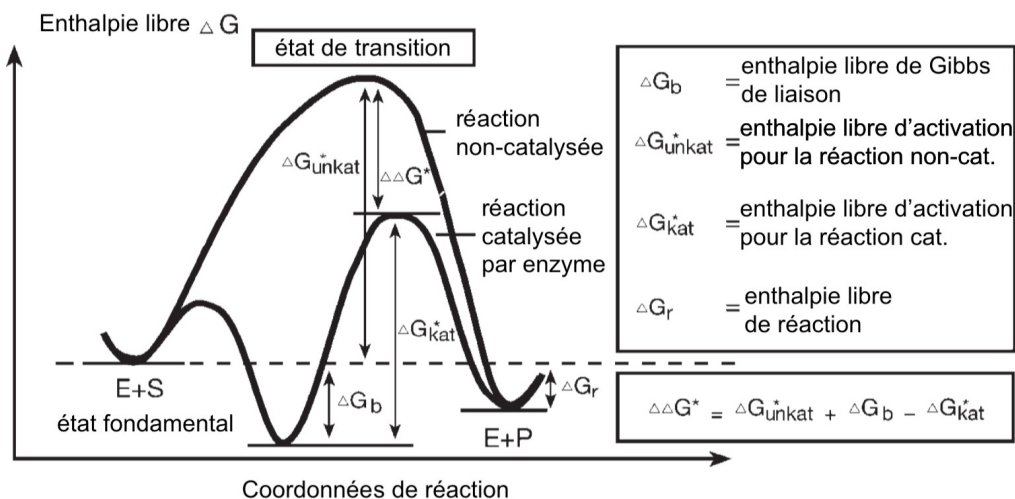


Figure 18. Diagramme des coordonnées de réactions (axe des *x*) en fonction de l'enthalpie libre (axe des *y*) pour une réaction non-catalysée (unkat) et une réaction catalysée (kat) par une enzyme.

1.4.3. Les lipases

Parmi les nombreuses familles d'enzymes se retrouvent les lipases. Les lipases, une sous-classe d'estérases, sont des enzymes généralement hydrophobes exigeant un co-solvant et/ou la formation de micelles/systèmes biphasiques pour être activées à l'interface. Elles tiennent leur nom de leur fonction biologique principale, l'hydrolyse des fonctions esters des glycérides (**Figure 19, 1.28**) ce qui génère du glycérol (**1.29**) et trois chaînes d'acides gras (**1.30**). Cependant, l'hydrolyse d'esters est un processus réversible, donc les lipases peuvent également effectuer des réactions d'estérification (formation d'un ester) et de transestérification (échange d'esters). L'équilibre peut être déplacé vers la formation d'esters lorsque la réaction est effectuée en absence d'eau, comme par exemple dans un solvant organique.⁴⁶

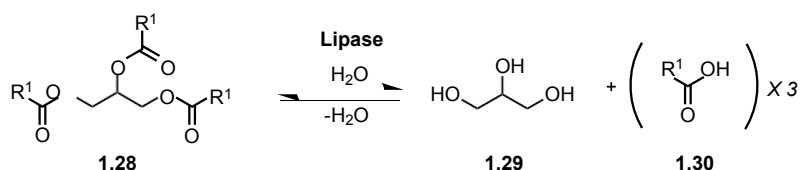


Figure 19. Réaction générale d'hydrolyse d'un triglycéride par une lipase en milieu aqueux.

Outre leur rôle natif, les lipases sont extensivement exploitées en industrie, que ce soit par exemple dans l'alimentation ou dans les détergents à lessive.⁴⁷ Elles sont de plus très utiles comme biocatalyseurs en synthèse organique car peu dispendieuses et versatiles.⁴⁸ En effet, certaines lipases possèdent naturellement une grande tolérance pour des substrats divers⁴⁹ leur permettant de transformer des substrats non-natifs.⁵⁰ De plus, les lipases sont, dans certaines instances, des enzymes extrêmement stables : elles sont en mesure de conserver leur activité catalytique dans des milieux non-aqueux et même à de hautes températures.⁵¹

Une lipase qui a fait ses preuves autant en industrie qu'en recherche académique est la lipase B de la levure *Candida antarctica* (CALB). Une version immobilisée sur support solide de cette enzyme, Novozym-435[®], est utilisée, entre autres, pour la production industrielle du myristate d'isopropyle (**Figure 20, 1.33**).⁵² La réaction est une simple estérification de l'acide myristique (**1.31**) par l'alcool isopropylique (**1.32**) catalysée par la lipase. L'ester résultant est

un composé utilisé comme émoullient polaire dans les cosmétiques et dans les préparations médicinales topiques pour augmenter l'absorption dans la peau.⁵³

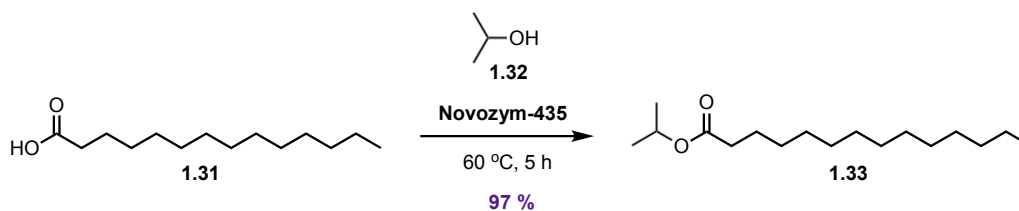


Figure 20. Réaction d'estérification de l'acide myristique par l'alcool isopropylique catalysée par une lipase supportée.

CALB est une enzyme avec un poids moléculaire de 33 kilodaltons (kDa) et un point isoélectrique (pI) de 6,0, ce qui en fait une petite protéine globulaire légèrement acide. Sous forme repliée, elle possède un motif comprenant des hélices α en alternance avec des feuillets β typique de plusieurs lipases (**Figure 21**). La structure tridimensionnelle de cette enzyme est connue et a permis l'identification des résidus faisant partie de la triade catalytique : sérine 105 (Ser105), acide aspartique 187 (Asp187) et histidine 224 (His224) (**Figure 22**). La première étape du cycle catalytique est la déprotonation du groupement hydroxyle de la Ser105 permettant l'attaque de l'oxygène nucléophile sur le carbonyle (ester ou acide carboxylique) du substrat. Il s'en suit la formation d'un premier intermédiaire tétraédrique. Par la suite, une molécule d'alcool est expulsée du site actif ce qui mène à la formation d'un intermédiaire covalent nommé acyl-enzyme. En milieu aqueux (et en absence d'un meilleur nucléophile), une molécule d'eau est déprotonée et attaque le carbonyle de l'acyl-enzyme pour former le deuxième intermédiaire tétraédrique (dans l'optique d'une estérification ou d'une transestérification, la molécule d'eau est remplacée par un alcool) qui expulse ultimement le produit (un acide carboxylique ou un ester) et mène ainsi à la régénération du site actif.



Figure 21. Structure tridimensionnelle en représentation *cartoon* de CALB native (PDB entry [5A71](#)). Les hélices sont en rouge, les feuillets en jaune et les boucles en vert.

Comme la grande majorité des lipases, CALB possède une petite boucle amphiphile qui recouvre le site actif dans sa forme inactive. Des études structurales ont déterminé que l'interaction ionique dépendante du pH entre les résidus acide aspartique 145 (Asp145) et lysine 290 (Lys290⁵⁴) est responsable de la fermeture du tunnel menant au site actif.⁵⁵ Puisque les substrats des lipases sont souvent hydrophobes de nature, ils ont tendance à former des gouttelettes huileuses en milieu aqueux. Le côté hydrophobe de la boucle amphiphile peut être exposé au milieu et interagir avec l'interface des gouttelettes ; CALB est alors dans sa forme active où le site actif est exposé et apte à effectuer la catalyse. Une particularité de CALB qui en facilite la manipulation est la petite taille de cette boucle relativement à d'autres lipases. En effet, le site actif de CALB n'est jamais totalement inaccessible et l'enzyme a moins tendance à former des agrégats de dimères que d'autres lipases. Néanmoins, l'enzyme conserve sa capacité à être adsorbée sur des surfaces hydrophobes et est ainsi nommée une enzyme d'interface. En raison de sa bonne stabilité, CALB est une lipase extrêmement utilisée, modifiée, et étudiée.⁵⁶

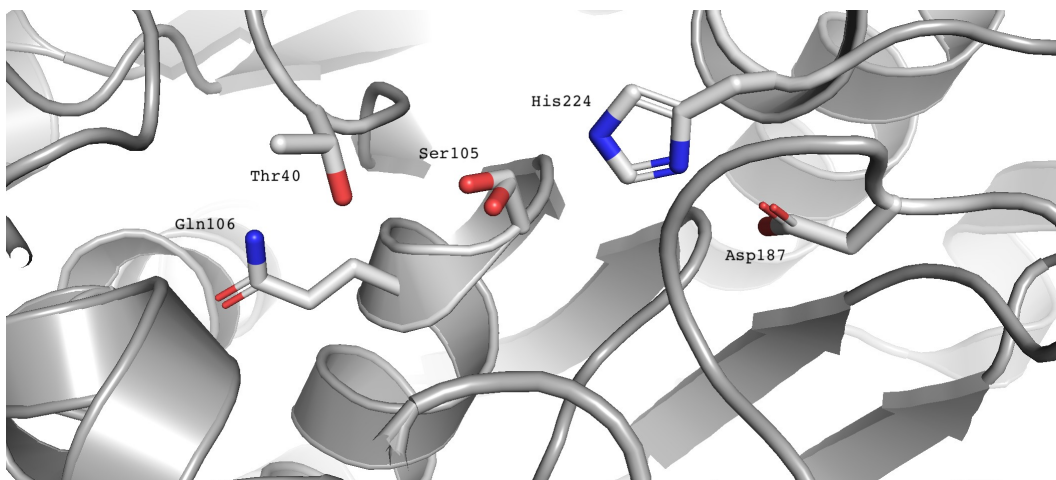
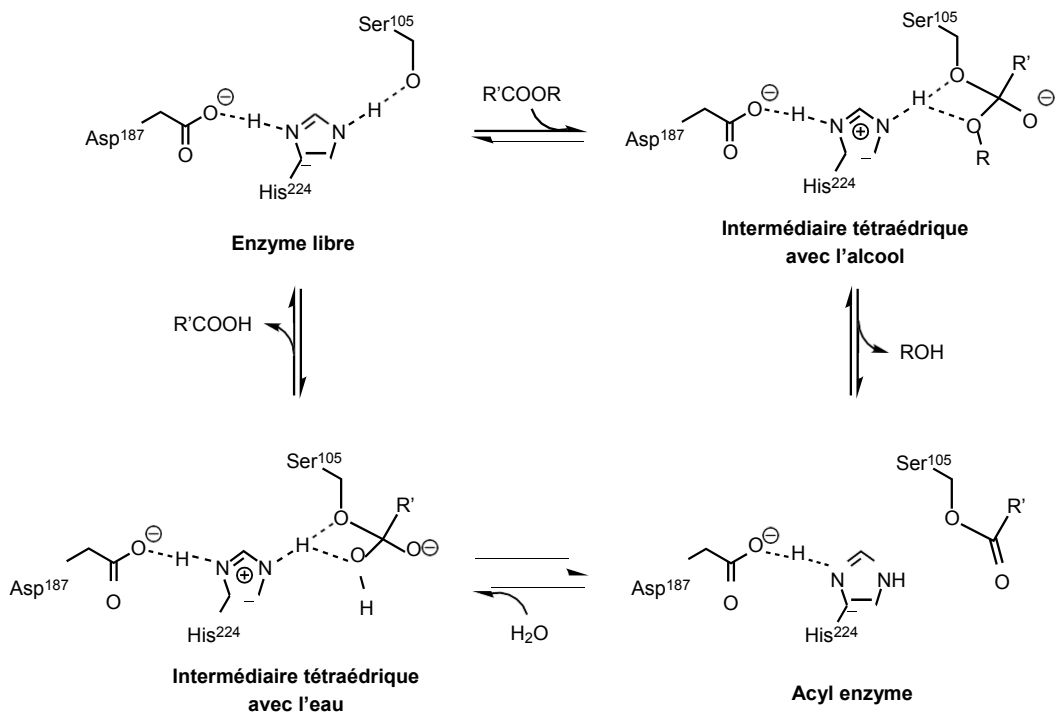


Figure 22. Schéma du mécanisme de la triade catalytique (haut) et représentation tridimensionnelle du site actif (bas) de CALB montrant en bâtonnets les résidus impliqués (PDB entry [5A71](#)). Les oxygènes sont en rouge et les azotes en bleu. *Figure adaptée de :* ⁵⁴

Le concept d'activation interfaciale a été exploité par la compagnie Novozymes pour produire une version immobilisée de CALB, la Novozym-435[®] (N435). La première publication employant N435 remonte à 1992.⁵⁷ Le support solide, Lewatit VP OC 1600, est une résine polymérique d'acrylique macroporeuse de topologie sphérique où l'enzyme est adsorbée. L'immobilisation a lieu via des interactions réversibles des régions hydrophobes de la boucle et de celles entourant le site actif avec le support hydrophobe (mécanisme d'activation interfaciale).⁵⁸ Cette lipase immobilisée est la plus utilisée dans la littérature.⁵⁶ L'utilisation la plus pertinente des enzymes en synthèse organique est probablement pour leur énantiosélectivité exceptionnelle permettant la synthèse de produits optiquement purs. Par exemple, si on utilise du matériel racémique, l'enzyme ne sera en mesure de réagir qu'avec un seul des énantiomères de par la configuration de son site actif ; c'est ce qu'on appelle une résolution cinétique. Ce principe a été utilisé pour la synthèse énantiosélective d'alcools sur des motifs indolizine (**Figure 23**).⁵⁹ L'indolizine racémique de départ **1.34** est mise en présence de CALB immobilisée et d'acétate de vinyle **1.35**, un agent acylant. CALB réagit exclusivement avec l'énantiomère (*R,R*) de **1.34** pour donner le composé acétylé **1.37**. L'alcool chiral désiré **1.36** est en fait l'énantiomère (*S,S*) intouché par l'enzyme et est obtenu à 44 % de rendement avec une énantio pureté de plus de 98 %. Dans certains cas, on désire pouvoir convertir l'énantiomère délaissé en énantiomère utilisable par l'enzyme. On peut alors avoir recours à un système de résolution cinétique dit dynamique.

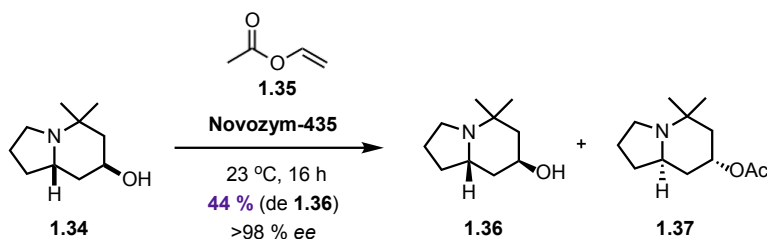


Figure 23. Résolution cinétique du (\pm)-octahydro-5,5-diméthylindolizin-7-ol via acétylation sélective par CALB.

1.5. Résolution cinétique dynamique

1.5.1. Généralités

La résolution cinétique dynamique (*Dynamic Kinetic Resolution*, DKR) est une méthode utile pour transformer la totalité d'un mélange racémique en un seul énantiomère. Cela permet de surpasser la limite théorique maximale de 50 % de rendement de la résolution cinétique seule en effectuant *in situ* la racémisation du substrat (**Figure 24**). L'étape de résolution peut être accomplie par un catalyseur enzymatique ou non-enzymatique (auxiliaires ou complexes organométalliques chiraux, organocatalyseurs) qui réagit plus rapidement avec un énantiomère qu'avec l'autre (avec les constantes de vitesse de réaction $k_{rapide} > k_{lent}$), conférant la sélectivité de la réaction. La racémisation réversible du substrat est typiquement effectuée par un métal de transition (avec la constante de vitesse de réaction k_{rac}) capable de réagir avec un centre chiral labile d'intérêt sur la molécule. Cette étape permet de convertir l'énantiomère non modifié en énantiomère réactif qui est aussitôt utilisé par le catalyseur de résolution, permettant d'atteindre un rendement théorique maximal de 100 %.⁶⁰

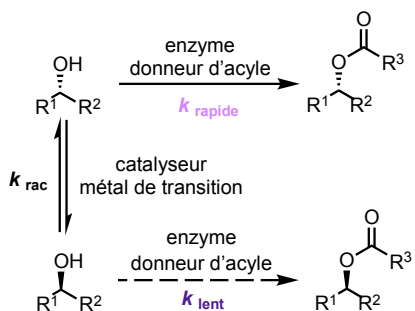


Figure 24. Résolution cinétique dynamique d'un alcool secondaire par un système enzyme-métal.

Afin que la DKR soit efficace, il faut que certaines conditions soient respectées : l'étape de résolution doit être irréversible, le produit final ne doit pas racémiser dans les conditions réactionnelles, et la constante de racémisation devrait de préférence être plus rapide que la constante de résolution ($k_{rac} > k_{rapide}$). De plus, pour s'assurer d'obtenir une bonne énantio pureté pour le produit final, la sélectivité de l'étape de résolution (k_{rapide}/k_{lent}) devrait être supérieure à 20 (ceci est rarement un problème lorsque le catalyseur de résolution est une enzyme).⁶⁰

1.5.2. Applications des méthodes de DKR chimioenzymatiques en synthèse organique

L'idée d'une combinaison enzyme-métal pour effectuer en tandem la racémisation *in situ* et la résolution a été mentionnée par Stürmer en 1997.⁶¹ La même année, le groupe de Bäckvall⁶² s'inspire des travaux pionniers de Williams⁶³ et offre une des premières démonstrations hautement efficace de ce concept en synthétisant l'acétate de (*R*)-1-phényléthyle (**1.41**) à partir du 1-phényléthanol racémique (**1.38**) avec un rendement quantitatif et un *ee* de plus de 99 %. Le système de résolution cinétique dynamique employé est l'enzyme CALB immobilisée (**Novozym-435**) en combinaison avec un complexe de ruthénium binucléaire nommé catalyseur de Shvo (**1.40**) et un donneur d'acyle spécifique, l'acétate de *p*-chlorophényle (**1.39**). Le dimère du catalyseur de Shvo est activé en monomères lorsqu'exposé à de hautes températures et est ensuite apte à racémiser la position benzylique labile via un mécanisme rédox de sphère externe.⁶⁴ Ce catalyseur métallique présente plusieurs limitations qui le rendent difficilement utilisable. Premièrement, les hautes températures requises pour son activation ne sont pas compatibles avec des enzymes sensibles à la chaleur. De plus, l'emploi de ce catalyseur sensible à l'air nécessite que les réactions soient effectuées sous atmosphère inerte, ce qui complique le protocole expérimental. Deuxièmement, le catalyseur doit être utilisé avec des esters d'aryle activés (*ex.* : acétate de *p*-chlorophényle) puisque des donneurs d'acyle plus simples interfèrent avec le processus de racémisation et mènent à la production notable de cétone comme sous-produit.⁶⁵

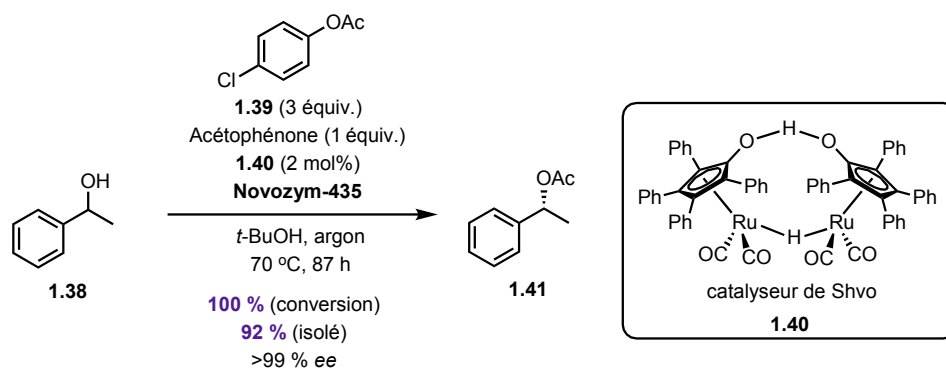


Figure 25. Exemple d'un système lipase-ruthénium dimérique activé par la chaleur pour la résolution cinétique dynamique d'un alcool secondaire.

De nombreux autres catalyseurs à base de ruthénium avec des propriétés plus stables et une réactivité plus étendue ont été développés, permettant l'élaboration de protocoles plus pratiques pour la DKR d'alcools fonctionnalisés. En 2002, Park⁶⁶ a préparé un complexe de ruthénium monomérique activé par une base (**1.43**) pouvant efficacement racémiser des alcools secondaires à température ambiante. Ce complexe fut utilisé de concert avec CALB et l'acétate d'isopropylène (**1.42**) comme agent acylant pour accomplir la synthèse d'une variété de composés (*R*)-acétates aliphatiques et benzyliques (**Figure 26**).⁶⁷

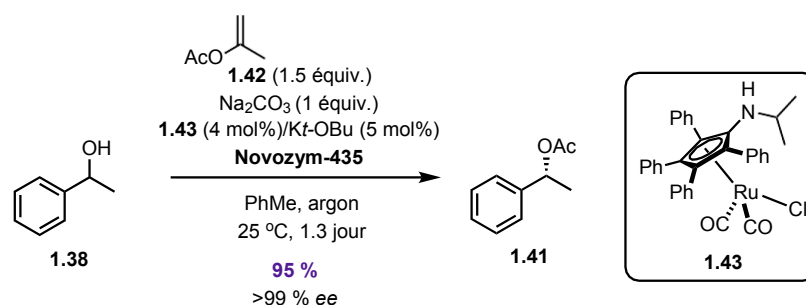


Figure 26. Exemple d'un système lipase-ruthénium monomérique activé par base pour la résolution cinétique dynamique d'un alcool secondaire.

Suite à ces avancées, le groupe de Bäckvall a synthétisé une version améliorée de **1.43**, où le substituant amino du pentaarylcyclopentadiène est remplacé par un phényle, ce qui a permis d'accroître la compatibilité du catalyseur avec d'autres enzymes et de fournir des temps de réaction beaucoup plus courts.⁶⁸ Une gamme d'autres catalyseurs dérivés de **1.43** possédant des propriétés améliorées comme la stabilité à l'air, la réactivité accrue envers certains substrats, ou la compatibilité avec diverses enzymes ont été préparés par la suite.⁶⁵

1.6. Buts de recherche

Les principes de DKR pourraient être appliqués à des réactions de macrocyclisation menant à la formation de macrocycles planaires chiraux. Prenons par exemple un système bimoléculaire entre un diol benzylique et un diacide (ou un diester) aliphatique (**Figure 27**). Pour obtenir le produit macrocyclique final il faudra deux événements d'acylation séquentiels du diol aromatique avec le diacide (ou le diester) catalysés par une enzyme comme une lipase. La première acylation est intermoléculaire de nature. En contraste avec la DKR typique, la racémisation du système macrocyclique survient via la rotation libre autour du premier lien

formé. La vitesse de rotation de ce lien doit être au moins vingt fois plus rapide que l'événement de fermeture de cycle afin qu'il y ait possibilité de racémisation du précurseur linéaire. L'étape de résolution cinétique est associée à l'événement de fermeture de cycle. Considérant les contraintes structurales du site actif enzymatique, il est possible d'envisager que l'enzyme réagira plus rapidement avec le précurseur linéaire s'il est dans une certaine conformation (**Figure 27, haut**). Puisque l'événement de fermeture de cycle apporte de la rigidité dans la structure, il faut que la longueur du pont *ansa* ainsi que la grosseur du substituant R^1 soit accordées de manière à permettre la formation du macrocycle tout en conservant l'énantiopureté dans le produit final. En effet, si le pont *ansa* est trop long et/ou que R^1 est trop petit, il y aura rotation libre du pont *ansa* autour de l'unité aromatique, résultant en une racémisation du produit final. Pour aider le processus de macrocyclisation on peut utiliser de hautes températures. Encore ici, il faut être prudent de ne pas outrepasser la barrière énergétique de racémisation du produit, ni d'utiliser une température où l'enzyme n'est plus stable. Pour empêcher que cela survienne on peut accroître la taille de R^1 . Il est cependant possible que ce substituant en *ortho* du site de réaction, si trop volumineux, interfère avec la catalyse enzymatique. C'est en prenant en compte toutes ces considérations qu'il sera possible d'appliquer la DKR à la formation de macrocycles planaires chiraux.

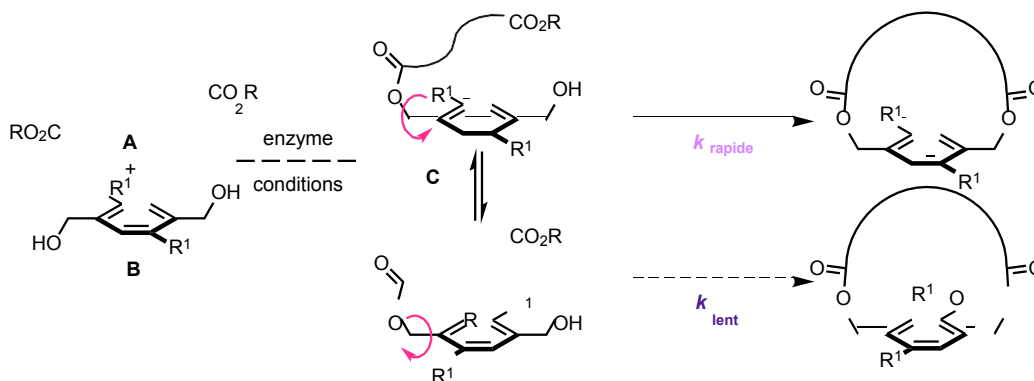


Figure 27. Système modèle permettant d'appliquer le concept de DKR à la synthèse de macrocycles planaires chiraux.

Les buts de recherche spécifiques sont :

- Trouver un système de diols aromatiques et de diacides/diesters aliphatiques compatible avec une lipase immobilisée commercialement disponible (*ex.* : Novozym-435) menant à la formation de macrocycle ;
- Optimiser les conditions réactionnelles du système identifié ;
- Trouver la combinaison longueur du pont *ansa* et taille de R¹ optimale pour l'obtention d'énantioenrichissement ;
- Évaluer l'étendue de la méthodologie en faisant varier la nature des diacides/diesters et de R¹ ;
- Évaluer les réactions de post-fonctionnalisation possibles sur les macrocycles et vérifier la rétention de l'énantioenrichissement ;
- Rationaliser les observations par méthodes computationnelles.

1.7. Bibliographie

1. Jenkins, A. D.; Kratochvíl, P.; Stepto, R. F. T.; Suter, U. W. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2287-2311.
2. Jones, R. G.; Kahovec, J.; Strepto, R.; Wilks, E. S.; Hess, M.; Kitayama, T.; Metanowski, W. V., *IUPAC. Compendium of Polymer Terminology and Nomenclature, IUPAC Recommendations 2008 (the "Purple Book")*. RSC Publishing, Cambridge, UK: 2008.
3. Liu, Z.; Nalluri, S. K. M.; Stoddart, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2459-2478.
4. Dodziuk, H., *Cyclodextrins and their complexes : chemistry, analytical methods, applications*. Wiley-VCH: Weinheim, 2006; p 489.
5. Ivanov, A. S.; Boldyrev, A. I. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6145-50.
6. Pal, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3171-3200.
7. Ruzicka, L.; Stoll, M.; Schinz, H. *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 249-264.
8. Ziegler, K.; Eberle, H.; Ohlinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *504*, 94-130.
9. Galli, C.; Illuminati, G.; Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8374-8379.
10. Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95-102.
11. Weathers, T. M., Jr.; Wang, Y.; Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8183-9.
12. Still, C. W.; Galynker, I. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3981-3996.
13. Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A., *Modern physical organic chemistry*. University Science: Sausalito, Calif., 2006; p xxviii, 1099 p.
14. Stoll, M.; Rouvé, A. *Helv. Chim. Acta* **1936**, *17*, 1283.
15. Morales-Serna, J. A.; Sanchez, E.; Velazquez, R.; Bernal, J.; Garcia-Rios, E.; Gavino, R.; Negron-Silva, G.; Cardenas, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4940-8.
16. Wald, P.; Schneider, H.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3450-3453.
17. Abe, H.; Ohtani, K.; Suzuki, D.; Chida, Y.; Shimada, Y.; Matsumoto, S.; Inouye, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 828-31.
18. Kotha, S.; Shirbhate, M. E.; Waghule, G. T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1274-1331.
19. Toyota, M.; Yoshida, T.; Kan, Y.; Takaoka, S.; Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4745-4748.

20. Harrowven, D. C.; Woodcock, T.; Howes, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3899-901.
21. Baran, P. S.; Burns, N. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3908-9.
22. Brown, C. J.; Farthing, A. C. *Nature* **1949**, *164*, 915-916.
23. Cram, D. J.; Steinberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5691-5704.
24. Winberg, H. E.; Fawcett, F. S. *Organic Synth.* **1963**, *42*, 83.
25. Nicolaou, K. C.; Sun, Y. P.; Korman, H.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5875-8.
26. Zakarian, J. E.; El-Azizi, Y.; Collins, S. K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2927-30.
27. Vetter, W.; Bester, K., Gas chromatographic enantioseparation of chiral pollutants—techniques and results. In *Chiral Analysis*, 2006; pp 131-213.
28. LaPlante, S. R.; Edwards, P. J.; Fader, L. D.; Jakalian, A.; Hucke, O. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 505-13.
29. Bandrowski, E. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, *17*, 1181-1185.
30. Christie, G. H.; Kenner, J. *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1922**, *121*, 614-620.
31. Lüttringhaus, A.; Gralheer, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1942**, *550*, 67-98.
32. Alkorta, I.; Elguero, J.; Roussel, C.; Vanthuynne, N.; Piras, P., *Atropisomerism and Axial Chirality in Heteroaromatic Compounds*. Elsevier: 2012; Vol. 105, p 1-188.
33. LaPlante, S. R.; L, D. F.; Fandrick, K. R.; Fandrick, D. R.; Hucke, O.; Kemper, R.; Miller, S. P.; Edwards, P. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005-22.
34. Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801-36.
35. Ruble, J. C.; Latham, H. A.; C., F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492-1493.
36. Layton, M. E.; Morales, C. A.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773-5.
37. Evans, D. A.; Dinsmore, C. J.; Watson, P. S.; Wood, M. R.; Richardson, T. I.; Trotter, B. W.; Katz, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2704-2708.
38. Mori, K.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5638-41.
39. Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda, K.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1522-3.
40. Araki, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5617-21.

41. Faber, K., Introduction and Background Information. In *Biotransformations in Organic Chemistry: A Textbook*, Springer: 2011; pp 1-30.
42. Bommarius, A. S.; Riebel, B. R., *Biocatalysis*. Wiley-VCH: Weinheim ; Cambridge, 2004; p xxiii, 611 p.
43. Rothenberg, G., *Catalysis-Concepts and Green Applications*. Wiley-VCH: 2008; p 279.
44. Straathof, A. J.; Panke, S.; Schmid, A. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, *13*, 548-56.
45. Agranat, I.; Caner, H.; Caldwell, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 753-68.
46. Svendsen, A. *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, *1543*, 223-238.
47. Guo, Z.; Xu, X. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2615-9.
48. Reetz, M. T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 145-50.
49. Poppe, J. K.; Matte, C. R.; Fernandez-Lafuente, R.; Rodrigues, R. C.; Ayub, M. A. *Z. Appl. Biochem. Biotechnol.* **2018**, *186*, 576-589.
50. Goswami, D.; Basu, J. K.; De, S. *Crit. Rev. Biotechnol.* **2013**, *33*, 81-96.
51. Kumar, A.; Dhar, K.; Kanwar, S. S.; Arora, P. K. *Biol. Proced. Online* **2016**, *18*, 2.
52. Vadgama, R. N.; Odaneth, A. A.; Lali, A. M. *Biotechnology Reports* **2015**, *8*, 105-109.
53. Wen, Z.; Fang, L.; He, Z. *Drug Deliv.* **2009**, *16*, 214-23.
54. Li, C.; Tan, T.; Zhang, H.; Feng, W. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 28434-41.
55. Stauch, B.; Fisher, S. J.; Cianci, M. *J. Lipid Res.* **2015**, *56*, 2348-58.
56. Ortiz, C.; Ferreira, M. L.; Barbosa, O.; dos Santos, J. C. S.; Rodrigues, R. C.; Berenguer-Murcia, Á.; Briand, L. E.; Fernandez-Lafuente, R. *Catalysis Science & Technology* **2019**, *9*, 2380-2420.
57. Johnson, C. R.; Bis, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7287-7290.
58. Bassi, J. J.; Todero, L. M.; Lage, F. A.; Khedy, G. I.; Ducas, J. D.; Custodio, A. P.; Pinto, M. A.; Mendes, A. A. *Int J Biol Macromol* **2016**, *92*, 900-909.
59. Zhang, J.; Kolluri, R.; Alvarez, S. G.; Irving, M. M.; Singh, R.; Duncton, M. A. *J. Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2953-2961.
60. Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *64*, 1563-1601.
61. Stürmer, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1173-1174.
62. Larsson, A. L. E.; Persson, A. B.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1211-12-12.

63. Allen, J. V.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1859-1862.
64. Conley, B. L.; Pennington-Boggio, M. K.; Boz, E.; Williams, T. J. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2294-312.
65. Verho, O.; Backvall, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3996-4009.
66. Choi, J. H.; Kim, Y. H.; MNam, S. H.; Shin, S. T.; Kim, M. J.; Park, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2373-2376.
67. Choi, J. H.; Choi, Y. K.; Kim, Y. H.; Park, E. S.; Kim, E. J.; Kim, M.-J.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1972-1977.
68. Martin-Matute, B.; Backvall, J. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 226-32.

2. Biocatalytic Synthesis of Planar Chiral Macrocycles

Christina Gagnon¹, Éric Godin¹, Clémentine Minozzi¹, Johann Sosoe¹, Corentin Pochet², and Shawn K. Collins^{1}*

Science (2019), Submitted (In Review)

¹Département de Chimie, Centre for Green Chemistry and Catalysis, Université de Montréal, CP 6128 Station Downtown, Montréal, Québec, H3C 3J7, Canada

²École de Chimie, Université Catholique de Louvain, Lavoisier, Place Louis Pasteur1, boîte L4.01.07, 1348 Ottignies-Louvain-la-Neuve, Belgique

***Correspondence:**

Shawn K. Collins, Département de Chimie, Centre for Green Chemistry and Catalysis, Université de Montréal, CP 6128 Station Downtown, Montréal, Québec, H3C 3J7, Canada

Email: shawn.collins@umontreal.ca

Phone: +1 (514) 343-6735

2.1. Contribution détaillée des auteurs

C.G. a été impliquée dans la découverte, le design et le développement du processus de macrocyclisation, a synthétisé et caractérisé la grande majorité des précurseurs et macrocycles, a co-écrit le manuscrit en collaboration avec S.K.C. avec des révisions par E.G., C.M. et J.S., et a été responsable de la production de la section **Supplementary Information**.

E.G. a été responsable de la synthèse et/ou de la caractérisation des précurseurs **S11**, **S26**, **S27**, **S29**, **S30**, et des macrocycles **2.24**, **2.26**, **2.27**.

C.M. a été responsable de la synthèse et/ou de la caractérisation du précurseur **S25** et des macrocycles **2.28**, **2.29**.

J.S. a participé dans la synthèse et la caractérisation des macrocycles **2.28**, **2.29**.

C.P. a participé dans la synthèse et la caractérisation des précurseurs **S18**, **S19**, et du macrocycle **2.25**.

S.K.C. a effectué le design et la direction des investigations, et a co-écrit le manuscrit en collaboration avec C.G. avec des révisions par E.G., C.M. et J.S.

2.2. Abstract

Macrocycles represent a unique chemotype in organic chemistry, with applications ranging from pharmaceuticals, agrochemicals, aromachemicals and materials science. An exceptional property of macrocycles is their potential to restrict rotation of substituents through steric repulsions, resulting in distinctive chiral architectures. Macrocycles exhibiting atropisomerism were first identified in the 1940's and have now been identified in bioactive natural products and pharmaceuticals. Unfortunately, when planar chirality is observed it is often regarded as an irritant, given that few generalized techniques exist in enantioselective catalysis for controlling atropisomerism in macrocycles. We report the first enantio- and atroposelective biocatalytic synthesis of planar chiral macrocycles. The macrocycles can be formed from simple building blocks with diverse structural features yielding high enantioselectivity (23 examples, 11 → 88 yields, up to >99 % *ee*). Importantly, planar chiral macrocycles having halogenated or borylated substituents are capable of molecular diversification outside the boundaries of what may be tolerated by the enzyme active site.

2.3. Introduction

The topologies of macrocycles, capable of simultaneously displaying extended molecular frameworks while retaining some conformational bias, allow macrocycles to occupy a unique sector of chemical space.¹⁻² In some instances, the cyclic skeleton can even impart severe restrictions on bond rotations that can lock functional groups or other molecular fragments in conformations that would be otherwise unfavorable in an acyclic analogue.³⁻⁴ Such is the case in planar chiral cyclophanes, a distinctive subset of macrocycles, where their conformation or size limits the rotation of an aromatic unit within the skeleton. The presence of planar chirality in natural product terpenes as well as macrocyclic peptides is well documented, and atropisomerism has become increasingly used in drug discovery (**Figure 28a**).⁵⁻⁷ Methods for forming peptidic cyclophanes have attracted increased attention. In the majority of cases, synthetic methods face the steep challenge of having to form the rigidified and often strained macrocycle itself, while simultaneously imparting high levels of enantio- (atropo-) selection. Consequently, atroposelective macrocyclizations are rare and can be classified into two synthetic strategies (**Figure 28b**). The majority of protocols employ auxiliaries that impose conformations of the acyclic precursor through noncovalent interactions.⁸⁻⁹ Much more rare are instances where catalysis is exploited to induce asymmetry during the formation of the cyclophane.¹⁰⁻¹¹ It is surprising that although the first isolation of a planar chiral macrocycle dates back to the 1940's¹²⁻¹³ and that they are prevalent in natural products, their synthesis had not been examined via biocatalysis. Biocatalysis has had a profound impact on the synthesis of crucial chiral building blocks such as secondary alcohols and amines.¹⁴⁻¹⁸ In particular, the dynamic kinetic resolution (DKR) developed by Bäckvall and co-workers is a strategy in which a transition metal complex catalyzes racemization of a substrate while an enzyme selectively acylates one enantiomer.¹⁹ A subsequent step is then required to access the desired alcohol and amine through deacylation (**Figure 28c**). In examining whether an analogous process could be applied to the preparation of planar chiral macrocycles, several differences with the standard DKR became apparent (**Figure 28d**). In DKR protocols, the acylation is temporary, as it is the free alcohol or amine that is typically desired. In addition, the acylating agent can be added in excess to improve reaction rates and yields. In a macrocyclization process, the acylation is inherent to the final product and the

stoichiometry between alcohol and acylating agent is naturally fixed. Secondly, in the absence of secondary alcohols, a different “racemization” process would have to be identified. Despite the challenges, a DKR process to access planar chiral cyclophanes has considerable potential: the thermal stabilities and high enantioselectivities observed with commercially available lipases make them ideal for macrocyclization processes, while the simple building blocks required would allow one to rapidly build complexity in a unique chiral architecture. Herein we report on a chemoenzymatic synthesis of planar chiral macrocycles. The method is operationally simple, generally efficient and highly atroposelective. The macrocyclic structures are easily accessible from common diacid linkers, possess core functionality amenable to diversification and applicability to drug discovery efforts.

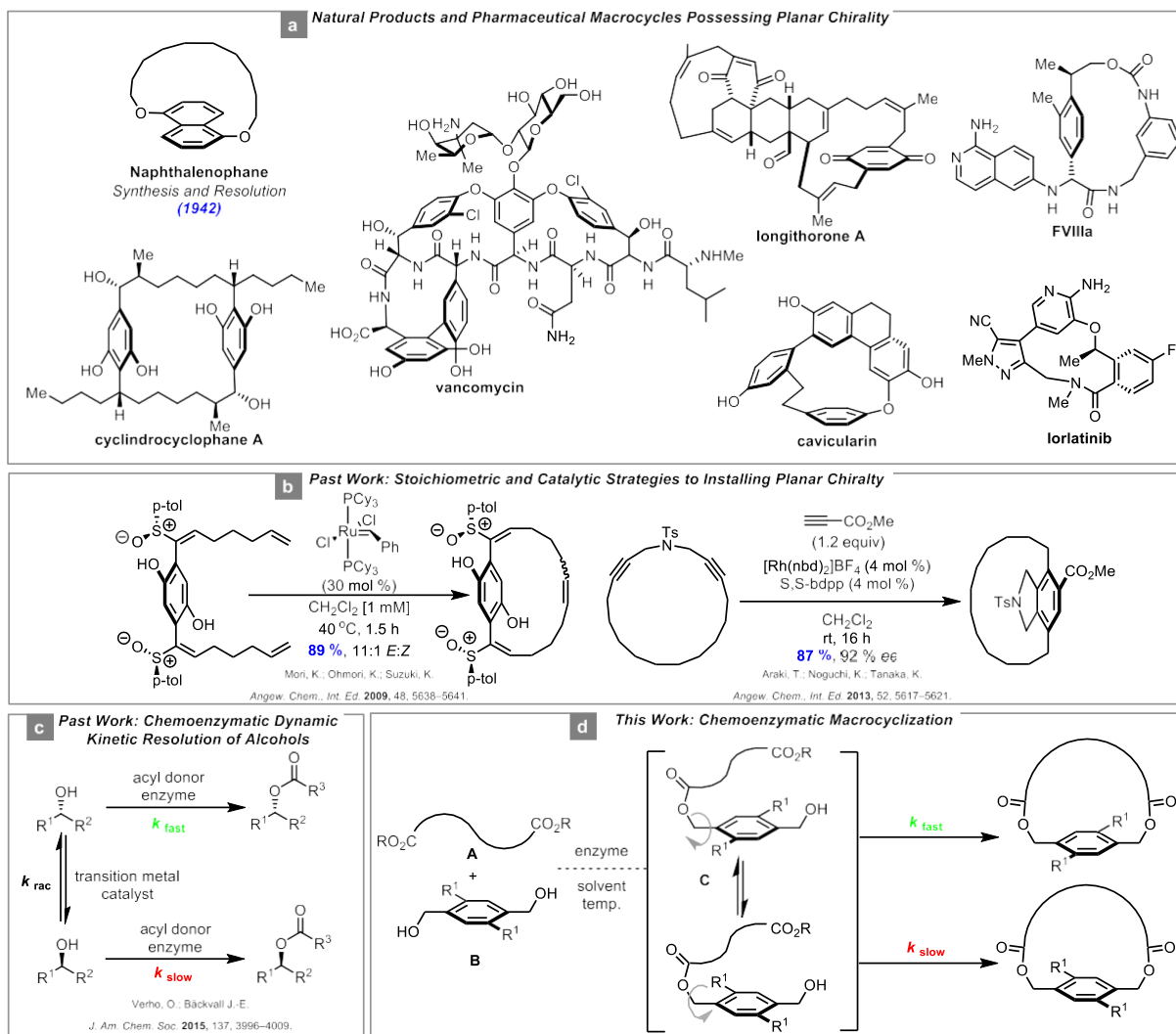


Figure 28. (a) Examples of planar chiral macrocycles in natural products and pharmaceuticals. (b) Methods for installing planar chirality in macrocycles. (c) Chemoenzymatic DKR of alcohols. (d) Proposed chemoenzymatic synthesis of planar chiral macrocycles.

2.4. Results and Discussion

A chemoenzymatic synthesis of macrocycles could take place via sequential acylations of an aromatic diol **B** with a corresponding diester (or diacid) **A** (**Figure 28d**). In contrast to the classic DKR process, “racemization” of intermediate **C** occurs through free rotation of the aromatic ring. It should also be noted that several challenges exist for the chemoenzymatic macrocyclization. The ring-closing event would result in a rigidified macrocycle, and the enzyme must be able to promote such a ring closure. Normally, elevated temperatures could be used to promote macrocyclization, however, one must also consider the stability of the enzyme at high temperatures and the conformational stability of the cyclophane (*ie.* at what temperature would the *ansa*-bridge be able to freely rotate and racemize the desired macrocycle). To help favor macrocyclization, longer diesters **A** could be employed, but that would also require that the aromatic substituents R^1 be bulkier to restrict the rotation of the *ansa*-bridge. The size of R^1 is also critical, as they must impact the selectivity of the enzyme, but not negatively affect the reactivity. For example, the synthesis of [13]paracyclophanes via macrolactonization of benzylic diols was initially pursued with CALB²⁰ as lipase catalyst²¹⁻²² given its success in the DKR of secondary alcohols. When an unsubstituted aromatic core (**2.1a**) was submitted to macrocyclization (PhMe, 70 °C, [5 mM]), the desired achiral macrocycle **2.3a** was obtained in 52 % yield. However, when an aromatic core was substituted with OMe groups (**2.1b**), the yield of the corresponding [13]paracyclophane **2.3b** was only 10 %, and variable temperature (VT) NMR analysis of the benzylic proton signals (highlighted in grey, **Figure 29a**) showed coalescence of the signals at 50 °C, indicating rotation of the *ansa* bridge. Macrocyclization employing the bromo-substituted diol **2.1c** was unsuccessful, most likely due to an unfavorable steric clash between the *ortho*-substituted benzylic diol and the enzyme active site. The starting diol was redesigned with an inserted methylene group next to the aromatic core (**2.5**, **Figure 29a**). Gratifyingly, when subjected to macrocyclization conditions, the desired [14]paracyclophane **2.6** was obtained in 70 % yield and greater than 99 % *ee*. Variable temperature (VT) NMR analysis of the benzylic proton signals of **2.6** (highlighted in grey, **Figure 29a**) showed no coalescence of the signals even at 100 °C. Lowering the temperature lowered the yield of **2.6** (50 °C, 47 %), but raising the temperature had no beneficial effect on yield and did not affect the enantioselectivity (90 °C, 69 %, >99 %

ee). Variations in enzyme loading and reaction concentration did not result in significant improvements. Changing the solvent to acetonitrile lowered the yield, but the *ee* remained high. Switching from CALB to CALA (an enzyme for which the active site is not well characterized, but it is known that, in contrast to CALB, CALA does not require interfacial activation)²³ resulted in a drop in yield of macrocycle **2.6** and a slight decrease in *ee* (16 %, 96 % *ee*). Replacing the dicarboxylic acid with an activated diester also did not significantly improve the reaction outcome (**Table I**). The cyclophane **2.6** possessed an optical rotation of $[\alpha]_D^{25} - 68^\circ$, and is drawn in the *R*-configuration given that CALB tends to favor acylation of *R*-centered carbon chiral centers.²⁴ However, it was unknown how the CALB active site, naturally evolved to differentiate the geometry of tetrahedral carbons centers, would accommodate the prochiral aromatic plane of the nascent macrocycle.

Docking was carried out with the Fitted program²⁵⁻²⁶ from the Forecaster computational platform (**Figure 29b**).²⁷ In the first experiment, the binding modes of each atropisomer of the macrocycle onto CALB was examined.²⁸ The major product is oriented with its carboxyl groups toward the nearby catalytic serine residue, with one of the bromine substituents pointing toward the exterior of the active site. The binding mode of the opposite enantiomer differs significantly. Indeed, the *S*-enantiomer of **2.6** is suggested to be translated by over 2.5 Å, rendering the serine-catalyzed reaction geometrically challenging. The translation of *S*-**2.6** results from a clash between a bromine atom and Leu140, precluding the proper binding of the bromine atom into the hydrophobic site delineated by Leu140, Ala141 and Leu144. In a docking of the starting dibromo diol **2.5**, it fits into the cavity with its alcohol extending toward the catalytically active serine. Indeed, even the monoesterified intermediate **2.7** orients itself within the active site with its carboxylate toward the serine residue and the bromine substituents in a conformation reflecting that of the desired cyclophane.

The biocatalytic synthesis of [14]paracyclophane **2.6** could be easily reproduced on gram scale (73 %, >99 % *ee*), and as such, exploration of the substrate scope began with exploring effects with regards to ring size (**Figure 30**). The dibromo cyclophane **2.6** was obtained in 80 % yield and >99 % *ee* using a diacid with a 6-methylene spacer ($-(\text{CH}_2)_6-$), and reducing the spacer to 4 or 5 methylene units was also well tolerated. The cyclizations to form the [12]- and [13]paracyclophanes were both high yielding and selective (68 % and 83 % for

2.7 and **2.10**, both >99 % *ee*). However, extending the *ansa*-bridge by an additional methylene spacer provided good yield of [15]paracyclophane **2.15** (79 %), but the product was isolated as a racemic mixture. The same series of macrocycles could be prepared with chlorine atoms replacing the bromine substituents. Again, the resulting [12]-, [13]- and [14]paracyclophanes (**2.8**, **2.11** and **2.13**) were all isolated in good yields (50 → 75 %) and excellent *ee*'s (98 → >99 %), despite the smaller size of the halogen substituent. When the series of macrocycles was synthesized using iodine substituents, the corresponding [12]-, [13]- and [14]paracyclophanes (**2.9**, **2.12** and **2.14**) were all once again isolated in good yields and excellent *ee*'s, however, the larger size of the iodine allowed for the synthesis of the [15]paracyclophane **2.17** in 63 % yield and 96 % *ee*. The biocatalytic macrocyclization was also tolerant to other *ansa*-bridges. Two different macrocycles having rigidified 1,3-diynes in their backbones could be prepared with phenyl- (**2.18**) and alkynyl- (**2.19**) substituted cores. A [14]paracyclophane **2.20** having a disulfide bridge, a common motif found in bioactive macrocyclic peptides,²⁹ could also be formed in good yield and excellent enantioselectivity (52 %, >99 % *ee*). The terphenyl-based macrocycle **2.21** could also be formed via macrocyclization (38 %, >99% *ee*), as could similarly substituted *p*-anisoyl and *m*-anisoyl cyclophanes (**2.23** and **2.23**, respectively) with excellent enantioselectivity (>99% *ee*). [14]paracyclophanes **2.24** and **2.25** could be isolated in good yields (56 and 78 %, >99% *ee*) having cores with either hexynyl or phenylalkynyl substituents. Heteroatom-containing functionality could also be installed within the chiral macrocyclic frameworks; *p*-methylaniline substituents were present in the macrocycle **2.26** (56 %, >99 % *ee*). Finally, C₁-symmetric derivatives were highly formed in high enantioselectivity (>99 % *ee*); macrocycle **2.27** was isolated in 60 % yield having one iodide substituent and one alkynyl unit. Additionally, macrocycle **2.28** was isolated in 37 % yield having one bromide substituent and C_{sp}³-hybridized motif (benzyl). Importantly, the halogen- containing planar chiral macrocycles can act as a platform for the synthesis of other derivatives using modern cross-coupling techniques.[†] For example, the macrocycle **2.29** was prepared having Bpin functionality via Miyaura borylation (65 % yield). The bromo-substituted cyclophane **2.6** could be subjected to

[†]For full experimental conditions, see **Annexe 1**.

Heck coupling to form the macrocycle **2.30**. The macrocycle **2.30** could be formed via the biocatalytic route in excellent selectivity, but in lower (39 %) yield. As such, the ability to exploit the “platform” macrocycles is particularly powerful for accessing other substitution patterns that may be not compatible with the CALB enzyme.³⁰⁻³² Other cross-coupling techniques were also viable for diversification of the macrocycles: Suzuki coupling formed the terphenyl-based macrocycle **2.21**, from the Br-substituted cyclophane **2.6**, while Sonogashira coupling on the iodo-substituted cyclophane **2.14** afforded the macrocycle **2.25** in high yields (97 and 99 %, respectively), with little loss of enantiopurity, exemplifying the resistance of the macrocycles to cleavage even when heated in basic aqueous conditions.

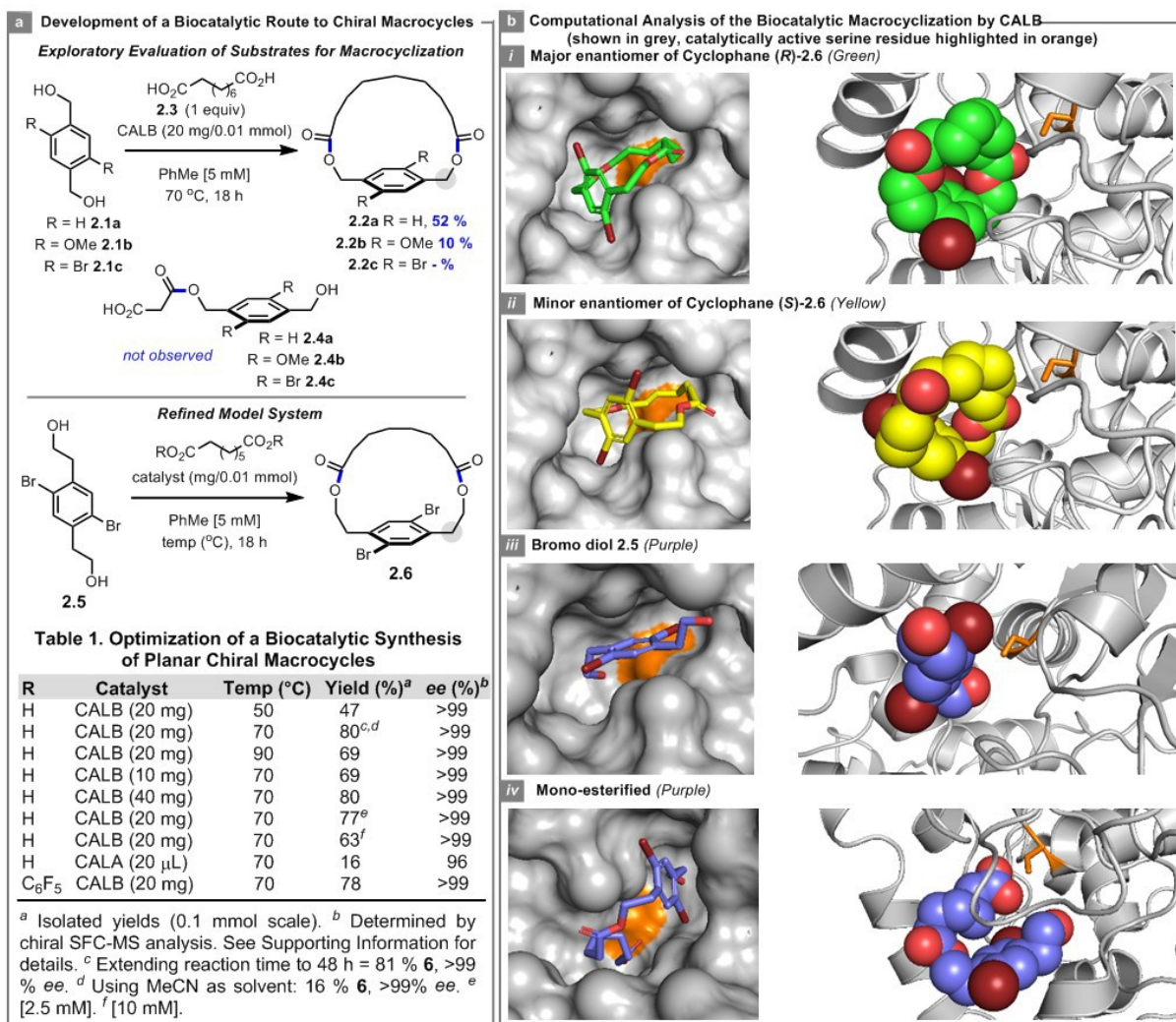
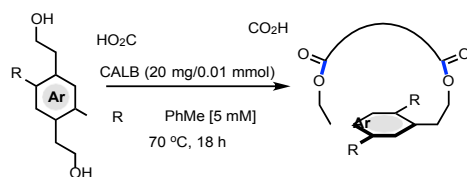
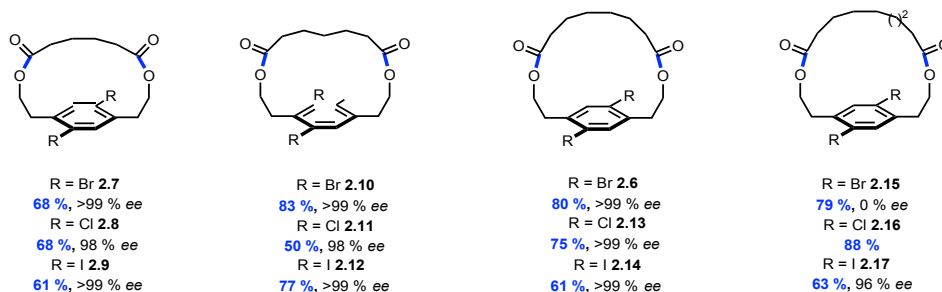


Figure 29. (a) Development of the biocatalytic macrocyclization. (b) Computational docking of products and intermediates to CALB.

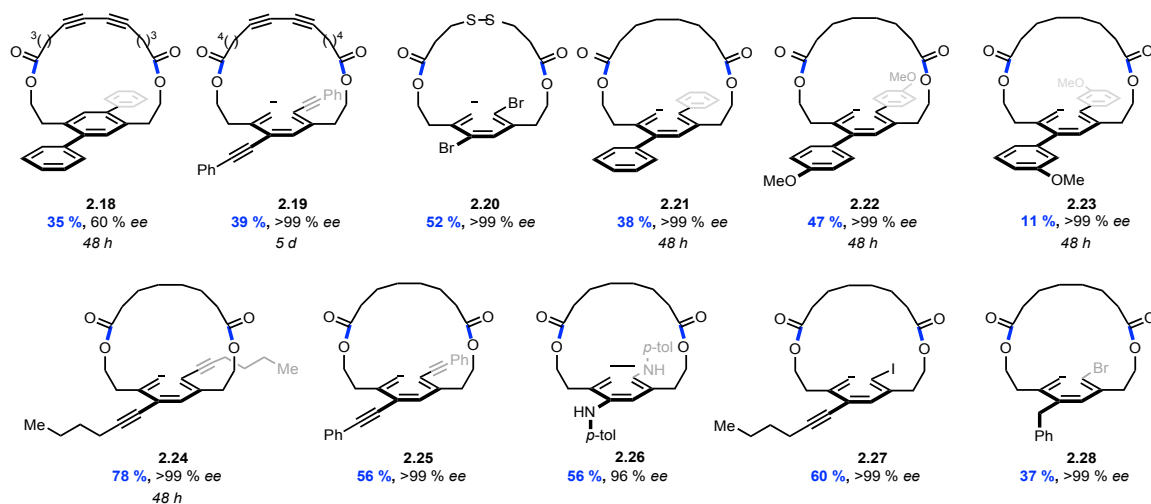
Scope of the Biocatalytic Atroposelective Macrocyclization



Enantioenriched Planar Chiral Macrocycles With Enabling Functionality



Enantioenriched Planar Chiral Macrocycles With Diverse Ansa-Bridges and Core Substituents



Planar Chiral Cyclophanes Derived from "Platform" Macrocycles

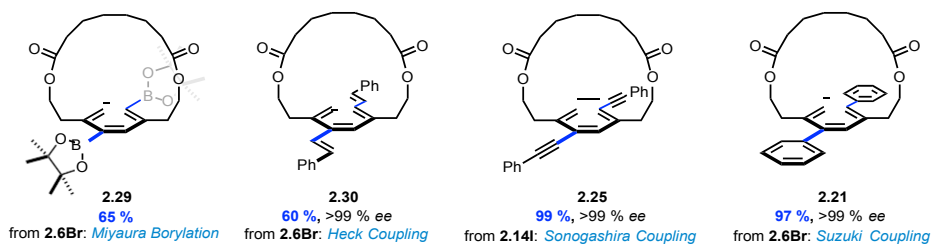


Figure 30. Scope of the biocatalytic macrocyclization to afford planar chiral cyclophanes.

2.5. Conclusion

In summary, we report the first enantio- and atroposelective biocatalytic synthesis of planar chiral macrocycles. The macrocycles can be formed in good to excellent yields, and were tolerant of substitution within the *ansa*-bridge and aromatic core. Remarkably, the CALB active site was capable of inducing high levels of enantioselectivity for a form of chirality that is not native to its natural function. Computational docking of the macrocycles within the CALB active site correctly predict the observed major enantiomer and suggest severe steric clashes with the aromatic substituents when forming the opposite atropoisomer. Importantly, the preparation of a series of functionalized planar chiral macrocycles having halogen or borylated substituents opens avenues for diversification outside the boundaries of what may be tolerated by the enzyme active site. The challenge in the preparation of planar chiral macrocycles in drug discovery is now well recognized, and with the pervasive awareness of environmental issues, it would seem apt that biocatalysis provides an innovative solution.

2.6. Authors contribution

S.K.C. and C.G. were involved in the discovery, design and development of the macrocyclization process. S.K.C. designed and directed the investigations. S.K.C. and C.G. wrote the manuscript with revisions provided by C.M., E.G., and J.S. J.S. and C.P. participated in substrate synthesis and characterization.

2.7. Acknowledgements

The authors acknowledge the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC, Discovery 1043344), Université de Montréal and the Fonds de recherche Nature et technologie via the Centre in Green Chemistry and Catalysis (FRQNT-2020-RS4-265155-CCVC) for generous funding.

2.8. Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

2.9. References

1. Matsuda, H.; Watanabe, S.; Yamamoto, K. *Chem. Biodivers.* **2004**, *1*, 1985-1991.
2. Roxburgh, J. C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9767-9822.
3. Marsault, E.; Peterson, M. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961-2004.
4. Marsault, E.; Peterson, M. L., *Practical Medicinal Chemistry with Macrocycles: Design, Synthesis and Case Studies*. Wiley: Hoboken, NJ, 2017.
5. Clayden, J.; Moran, W. J.; Edwards, P. J.; LaPlante, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398-401.
6. LaPlante, S. R.; Edwards, P. J.; Fader, L. D.; Jakalian, A.; Hucke, O. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 505-13.
7. LaPlante, S. R.; L, D. F.; Fandrick, K. R.; Fandrick, D. R.; Hucke, O.; Kemper, R.; Miller, S. P.; Edwards, P. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005-22.
8. Layton, M. E.; Morales, C. A.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773-5.
9. Mori, K.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5638-41.
10. Araki, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5617-21.
11. Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda, K.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1522-3.
12. Lüttringhaus, A.; Gralheer, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1942**, *550*, 67-98.
13. Lüttringhaus, A.; Gralheer, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1944**, *557*, 108-112.
14. Bommarius, A. S.; Riebel, B. R., *Biocatalysis*. Wiley-VCH: Weinheim ; Cambridge, 2004; p xxiii, 611 p.
15. Carrea, G.; Riva, S., *Organic synthesis with enzymes in non-aqueous media*. Wiley-VCH: Weinheim, 2008; p 310.
16. Clouthier, C. M.; Pelletier, J. N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1585-605.
17. Gotor, V.; Alfonso, I.; García-Urdiales, E., *Asymmetric organic synthesis with enzymes*. Wiley-VCH: Weinheim, 2008; p 325.
18. Hughes, G.; Lewis, J. C. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1-3.
19. Verho, O.; Backvall, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3996-4009.
20. Johnson, C. R.; Sakaguchi, H. *Synlett* **1992**, *10*, 813-816.

21. Zhi-wei, G.; Ngooi, T. K.; Scilimati, A.; Fülling, G.; Sih, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5583-5586.
22. Karmee, S. K.; Niemeijer, B.; Casiraghi, L.; Mlambo, B.; Lapkin, A.; Greiner, L. *Biocatal. Biotransform.* **2014**, *32*, 125-131.
23. Kirk, O.; Christensen, M. W. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 446-451.
24. Uppenberg, J.; Ohrner, N.; Norin, M.; Hult, K.; Kleywegt, G. J.; Patkar, S.; Waagen, V.; Anthonsen, T.; Jones, T. A. *Biochemistry* **1995**, *34*, 16838-51.
25. Corbeil, C. R.; Englebienne, P.; Moitessier, N. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 435-449.
26. Moitessier, N.; Pottel, J.; Therrien, E.; Englebienne, P.; Liu, Z.; Tomberg, A.; Corbeil, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1646-1657.
27. Therrien, E.; Englebienne, P.; Arrowsmith, A. G.; Mendoza-Sanchez, R.; Corbeil, C. R.; Weill, N.; Campagna-Slater, V.; Moitessier, N. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 210-224.
28. Li, C.; Tan, T.; Zhang, H.; Feng, W. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 28434-41.
29. Chung, B. K.; Yudin, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8768-8779.
30. Beckmann, H. S.; Nie, F.; Hagerman, C. E.; Johansson, H.; Tan, Y. S.; Wilcke, D.; Spring, D. R. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 861-867.
31. Grossmann, A.; Bartlett, S.; Janecek, M.; Hodgkinson, J. T.; Spring, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13093-13097.
32. Nie, F.; Kunciw, D. L.; Wilcke, D.; Stokes, J. E.; Galloway, W. R.; Bartlett, S.; Sore, H. F.; Spring, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11139-11143.

3. Discussion

La synthèse de plusieurs autres macrocycles a été tentée au cours de ce projet, sans succès, ce qui a grandement freiné l'expansion du projet. Néanmoins, ces échecs nous ont permis de mieux comprendre le système catalytique utilisé. Nos résultats initiaux suggèrent que l'encombrement stérique des substituants aromatiques peut entraver la macrocyclisation, ce qui nous a entraîné à varier la position des groupements hydroxyles réactifs sur les substrats. Par exemple, nous avons utilisé en premier lieu des diols aromatiques benzyliques. L'enzyme est en mesure de produire du macrocycle lorsque le cycle aromatique n'est pas substitué (**Figure 29a**, produit **2a**). Cependant, l'ajout de substituants en *ortho* du site de réaction sur le corps aromatique inhibe la réaction (**Figure 29a**, produits **2b** et **2c**). Ultérieurement, nous avons tenté de distancer la position du site de réaction d'un atome additionnel (homobenzylique + un atome). Pour se faire, nous avons procédé à l'alkylation de la dihydroquinone **3.1** afin d'obtenir les fonctionnalités alcools à la distance désirée (**Figure 31**, **3.2**). Ensuite, il est possible de substituer l'anneau aromatique en usant de réactions de substitutions. Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure d'isoler le produit désiré **3.4** lorsque nous avons effectué une macrocyclisation standard avec le diol dibromé **3.3**. Il semble donc que notre hypothèse initiale n'était pas tout à fait exacte. Les substrats doivent de toute évidence se positionner dans le site actif à proximité de la triade catalytique. Cette restriction oriente par la suite les substituants aromatiques. Si les contraintes stériques sont trop prohibitives, la macrocyclisation n'a pas lieu.

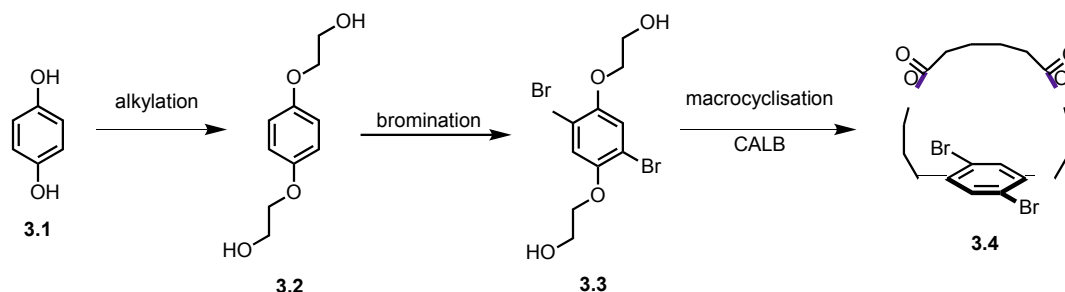


Figure 31. Synthèse et macrocyclisation d'un système extra-entendu.

Pour remédier à la problématique d'identification de substrats productifs pour les essais de macrocyclisation, nous nous sommes tournés vers une méthodologie *in silico*.

L'arrimage moléculaire est un outil puissant qui permet de tester virtuellement autant de molécules que voulu sans avoir à s'encombrer d'expériences en laboratoire. Il est possible de tester un nombre infini de combinaisons en beaucoup moins de temps qu'il n'en prendrait manuellement. Une fois les substrats potentiels identifiés, on effectue les essais en laboratoire pour confirmer ou infirmer nos hypothèses théoriques. Nous avons fait usage d'un programme d'arrimage moléculaire avec le macrocycle dibromé modèle afin de comprendre l'énantiosélectivité du biocatalyseur utilisé (**Figure 29b**, *i* et *ii*). En plus de varier les structures des substrats et macrocycles, nous pourrions user de cette plateforme informatique pour tester différentes lipases et enzymes autres, moyennant qu'il existe des structures de celles-ci sur les bases de données. Afin d'appuyer cette idée, nous avons effectué un essai avec le macrocycle **2.30**. Nous avons obtenu ce macrocycle via une réaction de couplage croisé de type Heck puisque la macrocyclisation avec le diol correspondant **S21** donnait un faible rendement de 19 % (**Figure 32**).

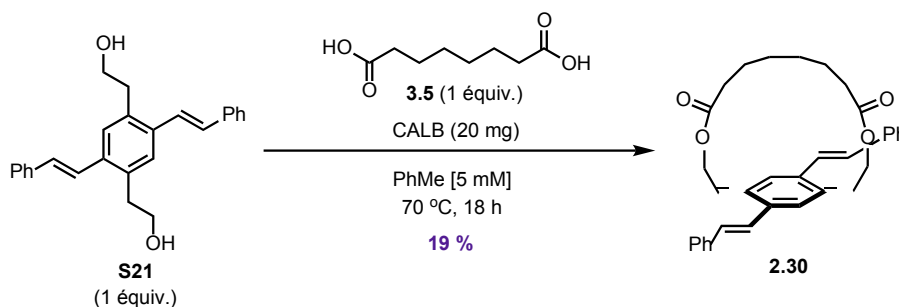


Figure 32. Macrocyclisation standard du substrat diol provenant d'un couplage de type Heck médiée par CALB.

Afin de rationaliser ces observations, nous avons effectué un arrimage moléculaire entre le site actif de l'enzyme et le diol modifié avec les groupements *trans*-styrènes (**Figure 33**). On observe alors que le diol est en mesure de se positionner dans le site actif de l'enzyme de manière à avoir sa fonction alcool à proximité (distance de 3,7Å) de la sérine catalytique (**Figure 33A**). Cependant, les deux conformations du macrocycle final (**Figure 33B, C**) ne sont pas en mesure de se positionner correctement dans le site actif. Ceci indique que l'étape de fermeture de cycle (réaction intramolécule) est potentiellement entravée pour des raisons géométriques.

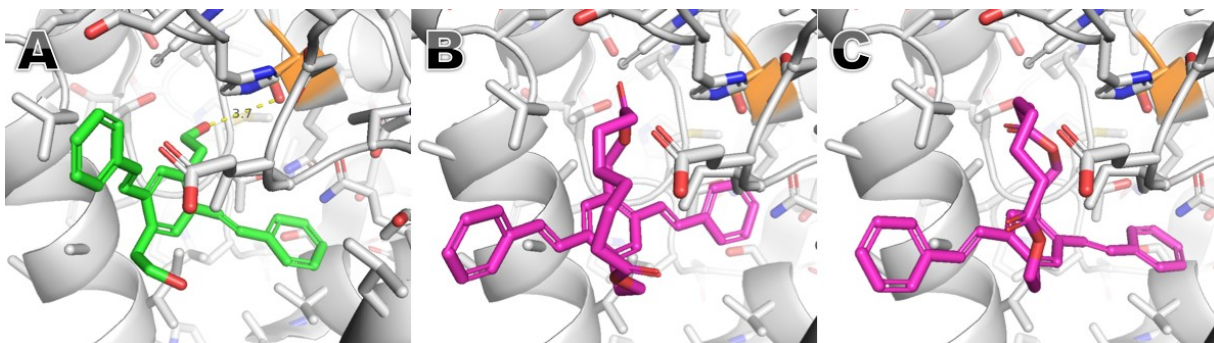


Figure 33. Arrimage moléculaire du diol (A) et des conformères macrocycliques (B, C) résultant du couplage croisé de type Heck.

Les travaux futurs devraient également viser à déterminer la configuration absolue des macrocycles par des moyens chimiques. La stéréochimie a été évaluée pour le macrocycle dibromo modèle **2.6** uniquement par mesure du pouvoir rotatoire. Nos résultats de modélisation moléculaire suggèrent aussi que ce même atropisomère devrait être formé durant la macrocyclisation. Nous avons assumé que cette stéréochimie serait conservée au sein de tous les substrats, considérant que la conformation tridimensionnelle du site actif de la lipase est fixe. Il faudrait idéalement un essai universel pour déterminer la stéréochimie absolue des substrats de manière plus fiable. Une stratégie que nous suggérons serait d'effectuer un couplage croisé sur les substituants halogènes du macrocycle **2.6** avec une amine chirale connue **3.6** (nous savons qu'il est possible d'effectuer ce genre de transformation comme en témoigne le macrocycle **2.26**) et d'obtenir des cristaux du macrocycle **3.7** résultant ; la nature de l'amine pourrait d'ailleurs être choisie afin de favoriser la cristallisation du macrocycle. Avec la structure cristallographique en main, il sera possible de comparer l'orientation spatiale relative entre l'amine chirale connue est le plan dans lequel se trouve la chaîne du macrocycle, permettant ainsi l'évaluation absolue de la configuration de ce dernier (**Figure 34**).

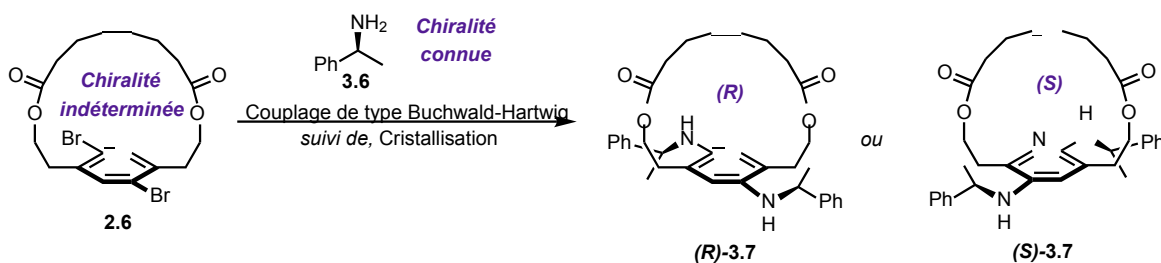


Figure 34. Évaluation de la stéréochimie absolue de macrocycles via couplage avec une amine de chiralité connue et cristallisation.

Enfin, il est intéressant de comparer les macrocyclisations catalysées par CALB avec la stratégie employant le DMAP utilisée pour la préparation des macrocycles racémiques. Il a été très surprenant de constater que, pour une réaction donnée, CALB fournit à la fois de plus hauts rendements de macrocycles (comparativement au DMAP ou à un réactif organométallique comme le complexe d'hafnium utilisé), mais tend également à fournir des sélectivités bien plus élevées pour le macrocycle désiré versus la formation de dimères. Par exemple, la formation du macrocycle modèle **2.7** donne un rendement de 80 % de monomère énantiopure avec CALB, alors que la réaction avec DMAP dans les mêmes conditions fournit un rendement <10 % d'un mélange monomère:dimère avec un ratio 1,5:2,0. Le catalyseur organométallique à base d'hafnium était en général autant sélectif pour la formation de monomères que CALB, mais le centre métallique était incompatible avec les substrats contenant des hétéroatomes (*ex.* : les macrocycles racémiques **2.20** et **2.26** ont été formés via catalyse médiée par DMAP et via une synthèse multi-étapes complexe, respectivement). Il semble donc que l'enzyme ait une fonction allant au-delà de la détermination de la stéréochimie du produit final. Il est possible que l'environnement hydrophobe du site actif soit favorable à la réaction en facilitant soit l'approche des fonctionnalités hydroxyles et carbonyles pour maximiser le rendement, soit en fournissant une cavité étroite prohibant l'inclusion des oligomères qui mèneraient à la formation de dimères. Des études plus approfondies sont toutefois requises afin d'élucider l'origine des bénéfices de CALB.

4. Conclusions et Perspectives

La synthèse biocatalytique de macrocycles planaires chiraux en est encore à ses débuts et plusieurs avenues de recherche demeurent à être explorées. Dans un effort pour élargir l'étendue des substrats, la synthèse de macrocycles à partir de diols benzyliques pourrait être ré-explorée. Effectivement, notre concept original était d'utiliser des diols benzyliques substitués en position *ortho*, cependant nous avons obtenu de bas rendements en utilisant CALB, probablement en raison de la configuration du site actif de l'enzyme qui n'est pas en mesure d'accepter des substrats autant encombrés.

Pour contrer ce problème, on peut avoir recours à d'autres lipases connues pour avoir des sites actifs plus tolérants aux larges substrats. Un exemple de telle enzyme est la cutinase. Une version immobilisée sur billes de polymères (**NZL-107-IMB**) produite par la compagnie Codexis® (Redwood, CA) a été utilisée dans des expériences préliminaires (**Figure 35**). Nous avons observé de la conversation en macrocycle désiré pour la première fois avec le substrat diol benzylique dibromé. Malheureusement, le macrocycle désiré a été isolé en tant que mélange avec du dimère, empêchant l'analyse de son énantiopureté. Néanmoins, ces résultats préliminaires sont très encourageants et suggèrent la possibilité d'obtenir des macrocycles planaires chiraux à partir de diols benzyliques comme produit de départ. Les travaux futurs porteront sur l'optimisation des conditions réactionnelles pour ce système, l'isolation des monomères et l'évaluation de l'étendue de la réaction.

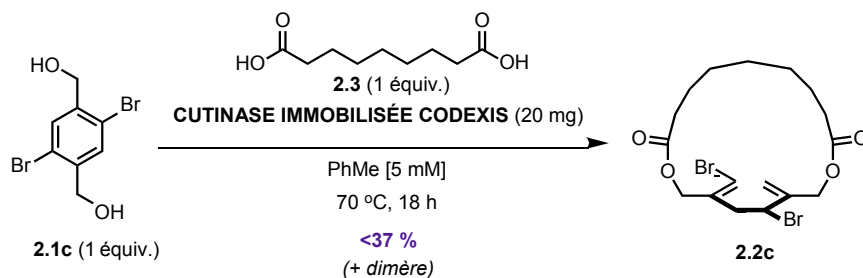


Figure 35. Résultats préliminaires du système benzylique avec la cutinase immobilisée.

Une autre limitation du système catalytique CALB est le défi d'obtenir chacun des énantiomères d'un macrocycle planaire chiral donné. Nos observations suggèrent que CALB

forme les macrocycles de configuration *R*. Cependant, il peut être désirable d'obtenir l'énantiomère *S* d'un macrocycle donné. Certaines enzymes sont connues pour avoir une spécificité pour l'énantiomère *S*; c'est d'ailleurs le cas de l'enzyme subtilisine. Nous avons effectué des expériences préliminaires avec l'enzyme lyophilisée dans nos conditions réactionnelles standard. De plus, nous avons essayé de produire une version immobilisée sur un surfactant de la subtilisine selon un protocole rapporté dans la littérature.¹ Malheureusement, nous n'avons observé aucune conversion avec ces deux méthodes (**Figure 36**). À l'heure actuelle, nous ne savons pas si la version immobilisée était active, ni si les conditions réactionnelles employées sont appropriées pour la subtilisine. Les travaux futurs porteront sur des essais plus approfondis sur les systèmes benzyliques et/ou homobenzyliques, l'optimisation des conditions réactionnelles pour cette enzyme, l'obtention d'une forme immobilisée commode et active, et l'évaluation de l'étendue de la réaction.

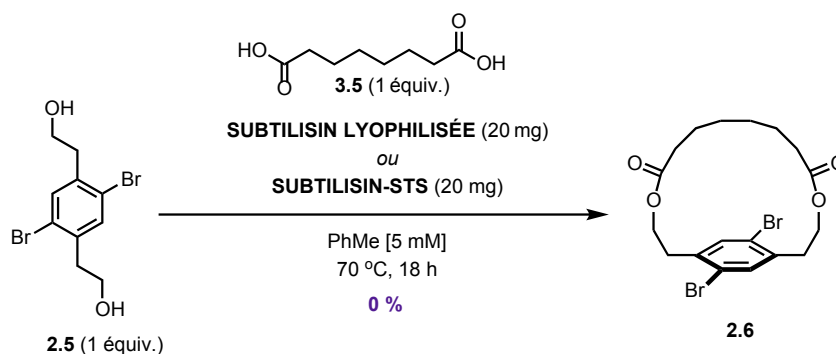


Figure 36. Résultats préliminaires du système homobenzylique avec l'enzyme subtilisine lyophilisée ou immobilisée sur *p*-toluènesulfonate de sodium (STS).

Une solution alternative aux défis mentionnés ci-haut serait de délaissier la biocatalyse pour examiner la catalyse conventionnelle. Conceptuellement, des catalyseurs aptes aux réactions de transestérification pourraient être préparés de façon à être modulaire de nature et capable de former des macrocycles plus encombrés stériquement dans les deux séries d'énantiomères. Un exemple de ce type de catalyse est la méthodologie employant du DMAP utilisée pour la production de certaines formes racémiques des macrocycles du **Chapitre 2** de

¹ Kim, M.-J.; Chung, Y. I.; Choi, Y. K.; Lee, H. K.; Kim, D.; Park, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11494-11495.

ce Mémoire. Des dérivés chiraux du DMAP ont été produits et prouvés efficace dans des processus de DKR. Cependant, il n'y a aucun exemple de l'emploi de tels organocatalyseurs en macrocyclisation. Nous avons effectué des expériences préliminaires avec un dérivé chiral du DMAP synthétisé selon une procédure rapportée dans la littérature (**Figure 37**).² Dans nos conditions standard, seulement des traces du produit désiré ont été observées. L'avantage des organocatalyseurs par rapport aux enzymes est la facilité avec laquelle ils peuvent être modifiés. En changeant la configuration de l'élément chiral sur le catalyseur on peut potentiellement contrôler l'énantiomère du produit final qui sera obtenu. Il est également possible que l'organocatalyseur soit moins affecté par l'encombrement stérique que l'enzyme, permettant une réactivité envers une gamme plus vaste de substrats. Les travaux futurs porteront sur l'optimisation des conditions réactionnelles dans le but d'augmenter la réactivité, l'évaluation de l'énantioenrichissement, la modification du catalyseur (si nécessaire) et l'évaluation de l'étendue de la réaction.

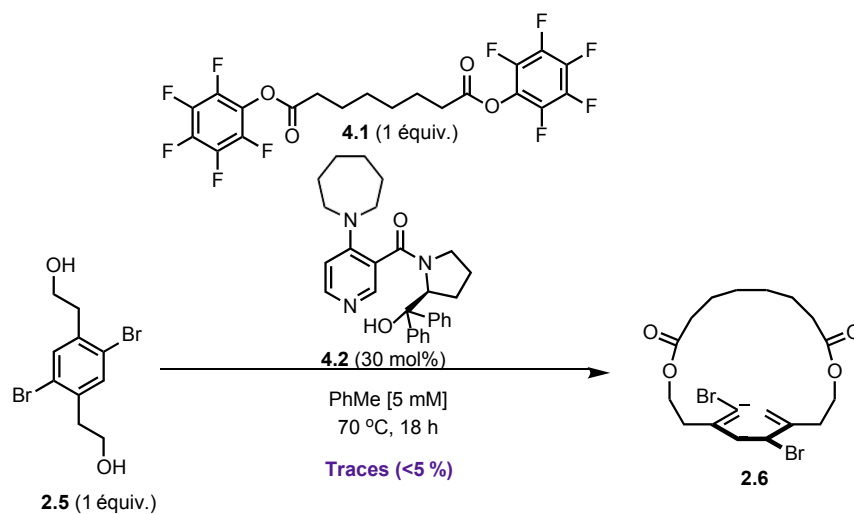


Figure 37. Résultats préliminaires du système homobenzyle avec un diester activé et un organocatalyseur.

² Dálaigh, C. Ó.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7066-7069.

5. Partie expérimentale

Les procédures expérimentales détaillées sont décrites dans l'**Annexe 1** (p. i), qui comprend les généralités (p. ii), les méthodologies de synthèse ainsi que la caractérisation des précurseurs (p. iii) et des macrocycles (p. xxi), les spécificités liées aux réactions de post-fonctionnalisation (p. lvi), et les spectres RMN proton et carbone pour toutes les nouvelles molécules (p. lxiii). Le pouvoir rotatoire a été évalué avec un polarimètre de marque Anton Paar (modèle MCP200) dans le méthanol à température ambiante. La valeur rapportée a été calculée à partir de la valeur brute de la solution en effectuant des corrections mathématiques selon la formule $[\alpha]_D^{25} = \frac{[\alpha]_{\text{brute}}}{c \times l} \times 100$, où α est la rotation spécifique (en °), c est la concentration (en g/100 mL), et l est le chemin optique (en dm). Les valeurs d'excès énantiomérique (*ee*) ont été déterminées par SFC-MS. Les expériences d'arrimage moléculaire ont été effectuées avec le programme FORECASTER[©] en utilisant les paramètres par défaut.

Annexe 1. Supplementary Information of Chapter 2

Biocatalytic Synthesis of Planar Chiral Macrocycles.

Christina Gagnon, Éric Godin, Clémentine Minozzi, Johann Sosoe, Corentin Pochet, and Shawn K. Collins*

*Département de Chimie, Centre for Green Chemistry and Catalysis, Université de Montréal, CP 6128 Station Downtown, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

SUPPORTING INFORMATION

TABLE OF CONTENTS:

GENERAL	ii
SYNTHESIS OF PRECURSORS	iii
SYNTHESIS OF MACROCYCLES	xxii
POST-FUNCTIONALIZATION REACTIONS	lvii
NMR DATA FOR ALL NEW COMPOUNDS	lxiv

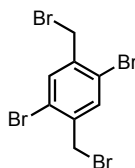
GENERAL

All reactions that were carried out under anhydrous conditions were performed under an inert argon or nitrogen atmosphere in glassware that had previously been dried overnight at 120 °C or had been flame dried and cooled under a stream of argon or nitrogen.¹ All chemical products were obtained from Millipore-Sigma, Alfa Aesar, or Oakwood Chemicals and were reagent quality. Anhydrous solvents (CH₂Cl₂, Et₂O, THF, DMF, PhMe, and *n*-hexane) were dried and deoxygenated using a GlassContour system (Irvine, CA). Isolated yields reflect the mass obtained following flash column silica gel chromatography. Organic compounds were purified using the method reported by W. C. Still² and using silica gel obtained from Silicycle Chemical division (40-63 nm; 230-240 mesh). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on glass-backed silica gel 60 coated with a fluorescence indicator (Silicycle Chemical division, 0.25 mm, F₂₅₄). Visualization of TLC plates was performed by UV (254 nm), KMnO₄, *p*-anisaldehyde, or bromo cresol stains. All mixed solvent eluents are reported as *v/v* solutions. Concentration refers to removal of volatiles at low pressure on a rotary evaporator. All reported compounds were homogeneous by thin layer chromatography (TLC) and by ¹H NMR. NMR spectra were taken in deuterated CDCl₃ using Bruker AV-300, AV-400 and AV-500 instruments unless otherwise noted. Signals due to the solvent served as the internal standard (CHCl₃: δ 7.27 for ¹H, δ 77.0 for ¹³C). The ¹H NMR chemical shifts and coupling constants were determined assuming first-order behavior. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad); the list of couplings constants (*J*) corresponds to the order of the multiplicity assignment. High-resolution mass spectroscopy (HRMS) was done by the Centre régional de spectrométrie de masse at the Département de Chimie, Université de Montréal from an Agilent LC-MSD TOF system using ESI mode of ionization unless otherwise noted. SFC analyses were done by the Centre régional de spectrométrie de masse at the Département de Chimie, Université de Montréal from an Agilent 1260 Infinity Analytical SFC System coupled with an Agilent Single Quadrupole MS 6120.

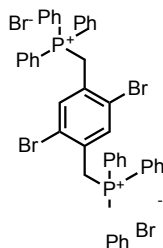
¹ Shriver, D. F.; Drezdon, M. A. in *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; Wiley-VCH: New York, 1986.

² Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

SYNTHESIS OF PRECURSORS



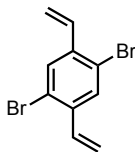
1,4-Dibromo-2,5-bis(bromomethyl)benzene (S1): 1,4-Dibromo-2,5-dimethylbenzene (10 g, 37.9 mmol, 1.0 equiv.), NBS (14.2 g, 79.6 mmol, 2.1 equiv.), and 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile) (22 mg, 0.09 mmol, 0.24 mol%) were dissolved in benzene (200 mL) in a round bottom flask equipped with a stir bar. A reflux condenser was attached and the solution was heated to 100 °C for 8 h. The reaction was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude reaction mixture was recrystallized in absolute ethanol to yield the desired product as a white solid (6.12 g, 38 % yield). NMR data was in accordance with what was previously reported.³



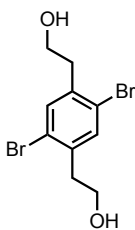
2,5-Dibromo-*p*-xylylenebis(triphenylphosphonium) dibromide (S2): 1,4-Dibromo-2,5-bis(bromomethyl)benzene (6.12 g, 14.5 mmol, 1.0 equiv.) and PPh₃ (11.4 g, 43.5 mmol, 3.0 equiv.) were dissolved in PhMe (145 mL) in a round bottom flask equipped with a stir bar. A reflux condenser was attached and the solution was heated to 120 °C for 16 h. The reaction was cooled to room temperature, filtered and the resulting solid was rinsed with hexane. The solid was transferred to a watch glass and dried several hours in an oven (120 °C). The desired product was obtained as a white powder (13.0 g, 95 % yield). NMR data was in accordance with what was previously reported.⁴

³ Bonifacio, M. C.; Robertson, C. R.; Jung, J.-Y.; King, B. T. *J. Org Chem* **2005**, *70*, 8522-8526.

⁴ Jones, D. R.; Vallee, R.; Levine, M. *Synlett*. **2018**, *29*, 2515-2522.

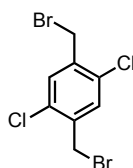


1,4-Dibromo-2,5-divinylbenzene (S3): 2,5-Dibromo-*p*-xylenebis-(triphenylphosphonium) dibromide (4.00 g, 4.23 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-formaldehyde (3.15 g) were dissolved in anhydrous THF (42 mL) in a dried round bottom flask equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The solution was cooled to 0 °C in an ice/water bath and anhydrous potassium *tert*-butoxide (1.42 g, 12.7 mmol, 3.0 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was allowed to warm to 25 °C and stirred for 16 h. Following purification by column chromatography (100 % hexanes), the desired product was obtained as a white solid (1.22 g, 89 % yield). NMR data was in accordance with what was previously reported.³

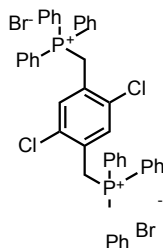


2,2'-(2,5-Dibromo-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (2.5): 1,4-Dibromo-2,5-divinylbenzene (1.96 g, 6.81 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous THF (34 mL) in a dried round bottom flask equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The solution was cooled to 0 °C and 9-BBN (54.4 mL, 27.2 mmol, 4 equiv.) was added dropwise using a cannula. The reaction was warmed to 25 °C and stirred for 16 h (reaction turned white and cloudy after several hours). The reaction mixture was then cooled to 0 °C in an ice/water bath and methanol (5.5 mL) was slowly added to neutralize any unreacted borane. NaOH 6 M (20 mL) and H₂O₂ 30% *v/v* (6.5 mL) were subsequently added slowly to the reaction mixture, which was then warmed to room temperature and left to stir for an additional 2 h. Following purification by column chromatography (20% → 40 % ethyl acetate in hexanes), the desired

product was obtained as a white solid (1.21 g, 55 % yield). NMR data was in accordance with what was previously reported.⁵



1,4-Dichloro-2,5-bis(bromomethyl)benzene (S4): 1,4-Dichloro-2,5-dimethylbenzene (4.00 g, 22.8 mmol, 1.0 equiv.), NBS (8.54 g, 48.0 mmol, 2.1 equiv.), and 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile) (13.3 mg, 0.05 mmol, 0.24 mol%) were dissolved in benzene (120 mL) in a round bottom flask equipped with a stir bar. A reflux condenser was attached and the solution was heated to 100 °C for 8 h. The reaction was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude reaction mixture was recrystallized in absolute ethanol to yield the desired product as a white solid (1.50 g, 20 % yield). NMR data was in accordance with what was previously reported.⁶

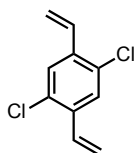


2,5-Dichloro-*p*-xylylenebis(triphenylphosphonium) dibromide (S5): 1,4-Dichloro-2,5-bis(bromomethyl)benzene (980 mg, 2.94 mmol, 1.0 equiv.) and PPh₃ (2.32 g, 8.83 mmol, 3.0 equiv.) were dissolved in PhMe (30 mL) in a round bottom flask equipped with a stir bar. A reflux condenser was attached and the solution was heated to 120 °C for 16 h. The reaction was cooled to room temperature, filtered and the resulting solid was rinsed with hexane. The solid was transferred to a watch glass and dried several hours in an oven (120 °C). The desired product was obtained as a white powder (937 mg, 37 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.82-7.79 (m, 6H), 7.71-7.67 (m, 24H), 7.25 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz,

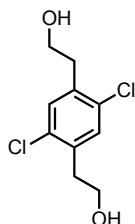
⁵ Izuhara, D.; Swager T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17724-17725.

⁶ Henckens, A.; Adriaenssens, P.; Gelan, J.; Lutsen, L.; Vanderzande, D. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 931-937.

CDCl₃) δ = 135.5, 134.7, 134.2, 134.1, 133.7, 130.7, 130.6, 130.5, 130.4, 128.4, 117.4, 116.2;
HRMS pending.



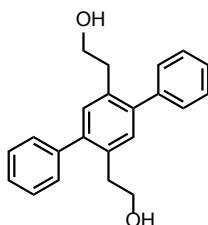
1,4-Dichloro-2,5-divinylbenzene (S6): 2,5-Dichloro-*p*-xylenebis(triphenylphosphonium) dibromide (2.30 g, 2.68 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-formaldehyde (2.00 g) were dissolved in anhydrous THF (30 mL) in a dried round bottom flask equipped with a stir bar under nitrogen. The solution was cooled to 0 °C in an ice/water bath and anhydrous potassium *tert*-butoxide (903 mg, 8.05 mmol, 3.0 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was allowed to warm to 25 °C and stirred for 16 h. Following purification by column chromatography (100 % hexanes), the desired product was obtained as a white solid (427 mg, 80 % yield). NMR data was in accordance with what was previously reported.⁷



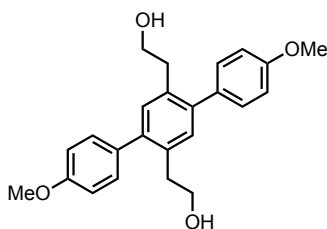
2,2'-(2,5-Dichloro-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (S7): 1,4-Dichloro-2,5-divinylbenzene (1.17 g, 5.88 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous THF (30 mL) in a dried round bottom flask equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The solution was cooled to 0 °C and 9-BBN (47.0 mL, 23.5 mmol, 4 equiv.) was added dropwise using a cannula. The reaction was warmed to 25 °C and stirred for 16 h (reaction turned white and cloudy after several hours). The reaction mixture was then cooled to 0 °C in an ice/water bath and methanol (4.75 mL) was slowly added to neutralize any unreacted borane. NaOH 6 M (16 mL) and H₂O₂ 30 % *v/v* (5.6 mL) were subsequently added slowly to the reaction mixture, which was then warmed to room temperature and left to stir for an additional 2 h. Following

⁷ Zweig, A. M.; Zupancic, J. J.; Wrezel, J. A. & Allied Corp [US] 1991, *Thermoset polymers of styrene terminated tetrakis phenols*, EP0344165.

purification by column chromatography (20% → 40 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (793 g, 57 % yield). ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 7.40 (s, 2H), 3.83-3.75 (m, 6H), 2.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 137.7, 132.9, 132.6, 61.59, 37.2; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₀H₁₂Cl₂O₂ [M+NH₄]⁺ 252.0549; found 252.0553.

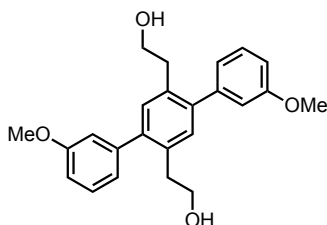


2,2'-([1,1':4,1''-Terphenyl]-2',5'-diyl)bis(ethan-1-ol) (S8): 2,2'-(2,5-Dibromo-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (50 mg, 0.154 mmol, 1.0 equiv.), phenylboronic acid (56.4 mg, 0.463 mmol, 3 equiv.), sodium carbonate (98.1 mg, 0.926 mmol, 6 equiv.) and Pd(PPh₃)₄ (7.13 mg, 0.006 mmol, 4 mol%) were dissolved in 1.5 mL of a PhMe:water (1:1) mixture in a dried open seal tube equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The tube was sealed with a screw cap and the solution heated at 100 °C for 48 h. The reaction was cooled to room temperature and extracted 3 times with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. Following purification by column chromatography (20 % → 40 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (18.9 mg, 38 % yield). ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 7.47-7.36 (m, 10H), 7.2 (s, 2H) 3.67-3.6 (m, 6H), 2.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 142.7, 142.2, 135.1, 132.5, 130.2, 129.1, 127.8, 63.5, 37.0; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₂H₂₂O₂ [M+NH₄]⁺ 336.1965; found 336.1958.

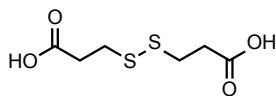


2,2'-(4,4''-Dimethoxy-[1,1':4,1''-terphenyl]-2',5'-diyl)bis(ethan-1-ol) (S9): 2,2'-(2,5-Dibromo-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (50 mg, 0.154 mmol, 1.0 equiv.), 4-methoxyphenylboronic acid (71.8 mg, 0.463 mmol, 3 equiv.), potassium fluoride (53.8 mg,

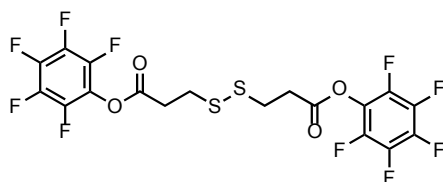
0.926 mmol, 6 equiv.), JohnPhos (7.37 mg, 0.025 mmol, 16 mol%) and Pd(OAc)₂ (2.77 mg, 0.012 mmol, 8 mol%) were dissolved in anhydrous PhMe (1.5 mL) in a dried open sealed tube equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The tube was sealed with a screw cap and the solution heated at 100 °C for 48 h. The reaction was cooled down to room temperature and filtered on a silica plug, rinsing with ethyl acetate. Following purification by column chromatography (30% → 60 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (18.9 mg, 32 % yield). ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.15 (s, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 3.85 (s, 6H), 3.66-3.58 (m, 6H), 2.84-2.78 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 159.8, 141.6, 135.2, 134.9, 132.6, 131.3, 114.4, 63.6, 55.6, 37.1; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₄H₂₆O₄ [M+NH₄]⁺ 396.2178; found 396.2169.



2,2'-(3,3''-Dimethoxy-[1,1':4',1''-terphenyl]-2',5'-diyl)bis(ethan-1-ol) (S10): 2,2'-(2,5-Dibromo-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (50 mg, 0.154 mmol, 1.0 equiv.), 3-methoxyphenylboronic acid (70.3 mg, 0.463 mmol, 3 equiv.), potassium fluoride (53.8 mg, 0.926 mmol, 6 equiv.), JohnPhos (7.37 mg, 0.025 mmol, 16 mol%) and Pd(OAc)₂ (2.77 mg, 0.012 mmol, 8 mol%) were dissolved in anhydrous PhMe (1.5 mL) in a dried open sealed tube equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The tube was sealed with a screw cap and the solution heated at 100 °C for 48 h. The reaction was cooled down to room temperature and filtered on a silica plug, rinsing with ethyl acetate. Following purification by column chromatography (20 % → 50 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (16.5 mg, 28 % yield). ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 7.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.97-6.94 (m, 6H), 3.85 (s, 6H), 3.67-3.61 (m, 6H), 2.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 160.5, 144.1, 142.1, 135.1, 132.3, 130.1, 122.5, 115.9, 113.4, 63.6, 55.6, 37.0; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₄H₂₆O₄ [M+NH₄]⁺ 396.2172; found 396.2169.



3,3'-Disulfanediyldipropionic acid (S11): 3-Mercaptopropionic acid (200 mg, 1.88 mmol, 2.0 equiv.), copper(II) chloride dihydrate (16.1 mg, 0.094 mmol, 10 mol%) and TMEDA (438 mg, 3.77 mmol, 4 equiv.) were dissolved in methanol (3.1 mL) in a round bottom flask equipped with a stir bar and stirred at 25 °C for 3 h. NaOH 1 M was added to the crude reaction mixture and extracted 3 times with ethyl acetate. The basic aqueous layer was acidified with HCl 6 M and extracted three times with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained without further purification as a white solid (200 mg, 99 % yield). NMR data was in accordance with what was previously reported.⁸

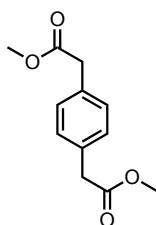


Bis(perfluorophenyl) 3,3'-disulfanediyldipropionate (S12): 3,3'-Disulfanediyldipropionic acid (100 mg, 0.476 mmol, 1.0 equiv.), pentafluorophenol (350 mg, 1.9 mmol, 4 equiv.), DCC (294 mg, 1.43 mmol, 3 equiv.) and DMAP (58.1 mg, 0.476 mmol, 1 equiv.) were dissolved in CH₂Cl₂ (4.75 mL) in a round bottom flask with a stir bar at 0 °C. The reaction was then stirred at 25 °C for 16 h. The reaction was cooled down to -20 °C (freezer) and the urea by-product was filtered off, rinsing with CH₂Cl₂. Following purification by column chromatography (5 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (193 mg, 75 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.17-3.13 (m, 4H), 3.09-3.07 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 167.8, 55.8, 34.9, 33.2, 32.4, 25.4, 24.7; *Note that due to coupling with F, various ¹³C signals were not observed.* HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₈H₈F₁₀O₄S₂ [M+Na]⁺ 564.9587; found 564.9597.

⁸ Zolfigol, M. A.; Niknam K.; Bagherzadeh, M.; Ghorbani-Choghamarani, A.; Koukani, N.; Hajjami M.; Kolvari, E. J. *Chinese Chem. Soc.* **2007**, *54*, 1115-1118.



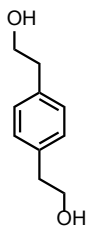
Dodeca-5,7-diynedioic acid (S13): 5-Hexynoic acid (202 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in water (7.5 mL) in a round bottom flask equipped with a stir bar and oxygen was bubbled in the solution. Copper(I) chloride (891 mg, 9.0 mmol, 5 equiv.) and ammonium chloride (983 mg, 18.0 mmol, 10 equiv.) were then added to the reaction vessel. The reaction was stirred at 25 °C for 16 h under an atmosphere of oxygen. The reaction was cooled down to 0 °C and cold HCl 1 M was added. The crude mixture was filtered, rinsing with water. The resulting wet, sticky solid was solubilized in ethyl acetate and extracted three times using HCl 1 M as the aqueous layer. The desired product was obtained as a white solid (400 mg, 95 % yield). NMR data was in accordance with what was previously reported.⁹



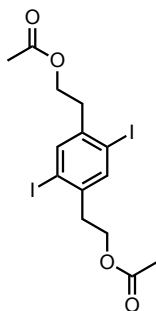
Dimethyl 2,2'-(1,4-phenylene)diacetate (S14): *p*-Phenyldiacetic acid (200 mg, 1.03 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in methanol (10 mL) in an open sealed tube equipped with a stir bar and sulphuric acid (500 µL) was added dropwise. The vessel was sealed with a screw cap and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 16 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature and quenched with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The aqueous phase was then extracted three times with ethyl acetate, The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude desired product was obtained as a white solid (229 mg, 92 % yield). NMR data was in accordance with what was previously reported.¹⁰

⁹ Eaidkong, T.; Mungkarndee R.; Phollookin, C.; Tumcharern, G.; Sukwattanasinitt, M.; Wacharasindhu S. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 5970-5977.

¹⁰ Leung, M.-K.; Yang C.-C.; Lee, J.-H.; Tsai, H.-H.; Lin, C.-F.; Huang C.-Y.; Yuhlong O.; Chiu, C.-F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 235-238.



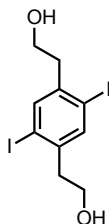
2,2'-(1,4-Phenylene)bis(ethan-1-ol) (S15): LiAlH₄ (231 mg, 6.09 mmol, 6.4 equiv.) was added to anhydrous THF (10 mL) in a dried round bottom flask equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The solution was cooled to 0 °C and dimethyl 2,2'-(1,4-phenylene)diacetate (211 mg, 0.949 mmol, 1.0 equiv., dissolved in a minimum of dry THF) was added dropwise to the reaction vessel. The reaction was warmed to 25 °C and stirred for 16 h. The reaction mixture was then cooled to 0 °C and quenched with NaOH 1 M (5 mL). The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Following purification by column chromatography (20 % → 50 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (158 mg, 68 % yield). NMR data was in accordance with what was previously reported.¹¹



(2,5-Diiodo-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) diacetate (S16): 2,2'-(1,4-Phenylene)bis(ethan-1-ol) (107 mg, 0.644 mmol, 1.0 equiv.), iodine (131 mg, 0.515 mmol, 0.8 equiv.), iodic acid (57 mg, 0.322 mmol, 0.5 equiv.), acetic acid (529 μL) and sulfuric acid (106 μL) were dissolved in chloroform (341 μL, 1.89 M) in a round bottom flask equipped with a stir bar. The reaction mixture was then stirred at 80 °C for 4 h. After 3 h, additional iodine (0.25 equiv.) and iodic acid (0.25 equiv.) were added to the reaction vessel. The

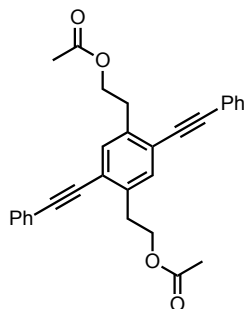
¹¹ Harvey, R. G.; Pataki, J.; Cortez, C.; Raddo, P. D.; Yang, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1210-1217.

reaction was cooled to room temperature and quenched with a saturated aqueous solution of sodium bisulfite. The aqueous layer was extracted three times with chloroform. The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Following purification by column chromatography (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (235 mg, 73 % yield). NMR data was in accordance with what was previously reported.¹²

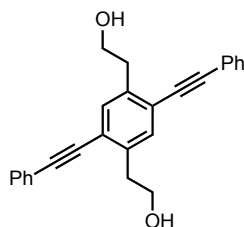


2,2'-(2,5-Diiodo-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (S17): (2,5-Diiodo-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) diacetate (1.00 g, 1.99 mmol, 1.0 equiv.) and potassium carbonate (2.75 g, 19.9 mmol, 10 equiv.) were dissolved in MeOH:CH₂Cl₂ (4:1) (30 mL, 70 mM) in a round bottom flask equipped with a stir bar. The reaction was then stirred at 25 °C for 2 h. Once completion was assessed by TLC, the solvents were removed under reduced pressure. The crude mixture was dissolved in water and extracted 3 times with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried on sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained as a white solid (833 mg, 99 % yield). ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 7.79 (s, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.73 (q, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 143.1, 141.3, 101.0, 61.9, 43.7; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₀H₁₂I₂O₂ [M+NH₄]⁺ 435.9270; found 435.9265.

¹² Feng, F.; Yang, J.; Dongping, X.; McCarley, T. D.; Schanze, K. S. *J. Phys. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 1410-1414.

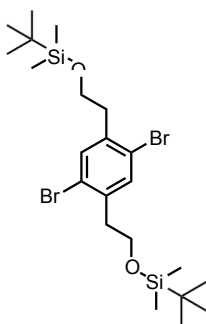


(2,5-Bis(phenylethynyl)-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) diacetate (S18): (2,5-Diiodo-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) diacetate (200 mg, 0.398 mmol, 1.0 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (27.9 mg, 0.039 mmol, 10 mol%), copper iodide (7.58 mg, 0.039 mmol, 10 mol%), and triethylamine (333 μL, 2.39 mmol, 6 equiv.) were dissolved in 4.0 mL of THF in a dried open sealed tube equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The solution was bubbled with nitrogen and phenylacetylene (131 μL, 1.19 mmol, 3.0 equiv.) was finally added. The vessel was sealed with a screw cap and the solution was heated at 50 °C for 16 h. The reaction was cooled to room temperature and filtered on a pad of Celite, rinsing with ethyl acetate. Following purification by column chromatography (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as an orange solid (102 mg, 57 % yield). ¹H NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 7.5-7.54 (m, 4H), 7.45 (s, 2H), 7.41-7.37 (m, 6H), 4.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 3.18 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.06 (s, 6H); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 171.0, 138.0, 133.1, 131.6, 128.6, 128.4, 123.3, 122.9, 94.8, 87.3, 63.9, 33.4, 21.0; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₀H₂₆O₄ [M+H]⁺ 451.1913; found 451.1904.



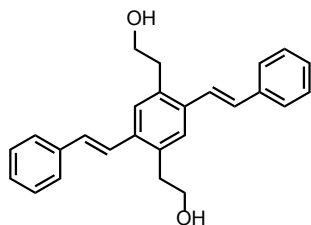
2,2'-(2,5-Bis(phenylethynyl)-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (S19): (2,5-Bis(phenylethynyl)-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) diacetate (102 mg, 0.226 mmol, 1.0 equiv.) and potassium carbonate (344 mg, 2.49 mmol, 11 equiv.) were dissolved in MeOH:CH₂Cl₂ (4:1) (3.4 mL, 70 mM) in a round bottom flask equipped with a stir bar. The reaction was then stirred at 25 °C for 2 h. Once completion was assessed by TLC, the solvents were removed under reduced

pressure. The crude mixture was dissolved in water and extracted 3 times with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained as a brown solid (65 mg, 78 % yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.56-7.52 (m, 4H), 7.49 (s, 2H), 7.40-7.37 (m, 6H), 4.00 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.13 (t, J = 6.5 Hz, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 138.5, 133.4, 131.5, 128.6, 128.4, 123.2, 123.0, 94.8, 87.6, 62.7, 37.5; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 384.1966; found 384.1958.

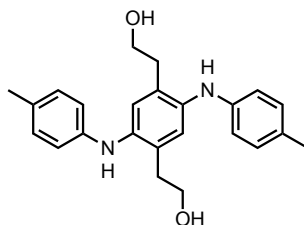


(((2,5-Dibromo-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl))bis(oxy))bis(*tert*-butyldimethylsilane) (S20): 2,2'-(2,5-Dibromo-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (200 mg, 0.617 mmol, 1.0 equiv.), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (223 mg, 1.48 mmol, 2.4 equiv.) and imidazole (101 mg, 1.48 mmol, 2.4 equiv.) were dissolved in CH_2Cl_2 (18 mL, 33 mM) in a round bottom flask equipped with a stir bar. The reaction was then stirred at 25 °C for 18 h. Once completion was assessed by TLC, water was added to the reaction and extracted three times with CH_2Cl_2 . The organic layers were combined, washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Following purification by column chromatography (5 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (318 mg, 93 % yield). NMR data was in accordance with what was previously reported.¹³

¹³ Izuhara, D.; Swager, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17724-17725.

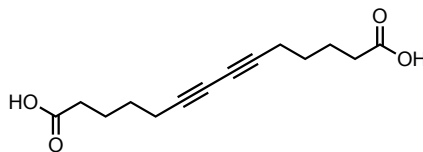


2,2'-(2,5-Di((*E*)-styryl)-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (S21): (((2,5-Dibromo-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl))bis(oxy))bis(tert-butyldimethylsilane) (200 mg, 0.362 mmol, 1.0 equiv.), styrene (416 μ L, 3.62 mmol, 10 equiv.), palladium(II) acetate (65 mg, 0.290 mmol, 8 mol%) and PPh₃ (152 mg, 0.579 mmol, 1.60 equiv.) were dissolved in anhydrous triethylamine (4 mL, 90.5 mM) in an open dried sealed tube equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The vessel was sealed and the reaction mixture was then stirred at 100 °C for 48 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was passed through a silica plug (2 % ethyl acetate in hexanes). The crude reaction mixture was then placed in a round bottom flask and pyridinium *p*-PhMesulfonate (2.5 equiv.) was added and dissolved in a 1:1 mixture of MeOH:CH₂Cl₂ (25 mM). Following stirring at room temperature for 16 h, purification by column chromatography (20 % \rightarrow 50 % ethyl acetate in hexanes) afforded the desired product as a white solid (65 mg, 64 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CO(CD₃)₂) δ = 7.66-7.62 (m, 6H), 7.56 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.19 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CO(CD₃)₂) δ = 138.9, 136.5, 136.4, 130.6, 129.6, 128.4, 127.5, 126.7, 63.8, 37.6; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₆H₂₆O₂ [M+NH₄]⁺ 388.2270; found 388.2271.



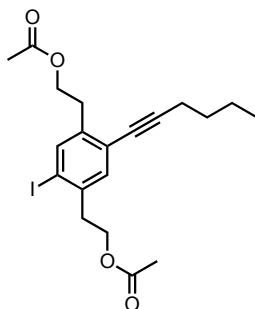
2,2'-(2,5-Bis(*p*-tolylamino)-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (S22): (((2,5-Dibromo-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl))bis(oxy))bis(tert-butyldimethylsilane) (200 mg, 0.362 mmol, 1.0 equiv.), *p*-toluidine (388 mg, 3.62 mmol, 10 equiv.), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (19.9 mg, 0.0217 mmol, 6 mol%), JohnPhos (13.0

mg, 0.0434 mmol, 12 mol%) and potassium *tert*-butoxide (162 mg, 1.45 mmol, 4 equiv.) were dissolved in anhydrous PhMe (4 mL, 90.5 mM) in an open dried sealed tube equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The vessel was sealed with a screw cap and the reaction mixture was then stirred at 100 °C for 48 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was passed through a silica plug (2 % ethyl acetate in hexanes). Subsequent TBS deprotection was performed as follows: the crude product was added to pyridinium *p*-PhMesulfonate (2.5 equiv.) in a 1:1 mixture of MeOH:CH₂Cl₂ (25 mM) with stirring at room temperature for 16 h. Following purification by column chromatography (20 % → 50 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as an orange solid (83 mg, 66 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CO(CD₃)₂) δ = 7.12 (s, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 4.09 (bs, 2H), 3.77 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 2.76 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.21 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CO(CD₃)₂) δ = 144.9, 137.9, 132.5, 130.4, 128.1, 124.6, 116.5, 64.3, 35.8, 20.6; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₄H₂₈N₂O₂ [M+H]⁺ 377.2234; found 377.2223.

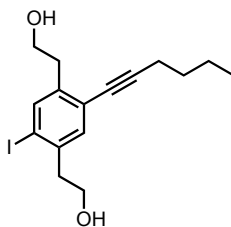


Tetradeca-6,8-diyne-1,14-dioic acid (S23): 6-Heptynoic acid (115 mg, 0.912 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in water (3.8 mL) in a round bottom flask equipped with a stir bar and oxygen was bubbled in the solution. Copper(I) chloride (452 mg, 4.56 mmol, 5 equiv.) and ammonium chloride (488 mg, 9.12 mmol, 10 equiv.) were then added to the reaction vessel. The reaction was stirred at 25 °C for 16 h under an atmosphere of oxygen. HCl 1 M was added and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Following purification by column chromatography (50 % ethyl acetate in hexanes with 1 % acetic acid), the desired product was obtained as a white solid (114 mg, 54 % yield). NMR data was in accordance with what was previously reported.¹⁴

¹⁴ Aoki, K.; Kudo, M.; Tamaoki, N. *Org.Lett.* **2004**, *6*, 4009-4012.

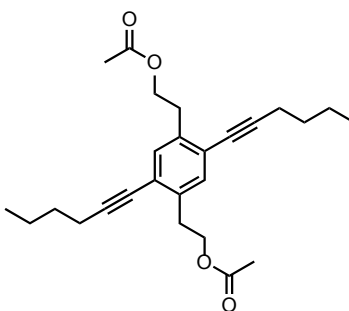


(2-(Hex-1-yn-1-yl)-5-iodo-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) diacetate (S24): (2,5-Diiodo-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) diacetate (300 mg, 0.598 mmol, 2.0 equiv.), 1-hexyne (34.3 μ L, 0.299 mmol, 1.0 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4.19 mg, 0.006 mmol, 2 mol%) and copper iodide (1.16 mg, 0.006 mmol, 2 mol%) were dissolved in 3.0 mL of a triethylamine in an open dried seal tube equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The solution was bubbled with nitrogen, sealed with a screw cap and then heated at 50 °C for 48 h. The reaction was cooled to room temperature and filtered on a pad of Celite, rinsing with ethyl acetate. Following purification by column chromatography (5 % \rightarrow 20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a yellow oil (56 mg, 41 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.67 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.29-4.23 (m, 4H), 3.00 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 2.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 170.9, 170.9, 140.2, 139.5, 138.7, 133.2, 124.4, 99.4, 95.8, 77.8, 63.6, 63.4, 39.0, 32.9, 30.6, 22.0, 20.9, 19.2, 13.6; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₀H₂₅IO₄ [M+H]⁺ 457.0891; found 457.0870.

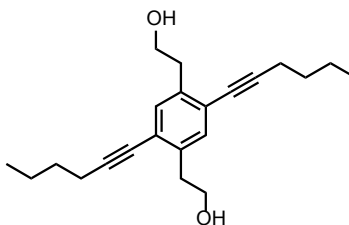


2,2'-(2-(Hex-1-yn-1-yl)-5-iodo-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (S25): (2-(Hex-1-yn-1-yl)-5-iodo-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) diacetate (55.8 mg, 0.122 mmol, 1.0 equiv.) and potassium carbonate (169 mg, 1.22 mmol, 10 equiv.) were dissolved in MeOH:CH₂Cl₂ (4:1) (1.75 mL, 70 mM) in a round bottom flask equipped with a stir bar. The reaction was then stirred at 25 °C for 2 h. Once completion was assessed by TLC, the solvents were removed

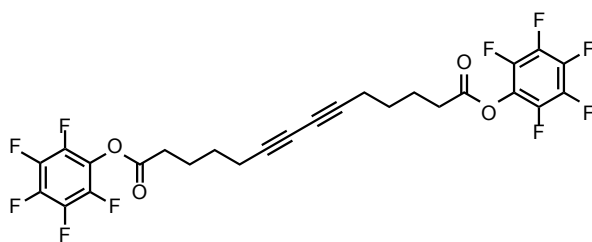
under reduced pressure. The crude mixture was dissolved in water and extracted 3 times with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried on sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained as a yellow oil (33 mg, 72 % yield). ^1H NMR (400 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ = 7.76 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.81-3.70 (m, 6H), 2.92-2.87 (m, 4H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ = 141.9, 141.2, 140.7, 134.9, 124.9, 100.2, 95.8, 79.3, 62.4, 62.1, 44.1, 38.0, 31.6, 22.7, 19.6, 13.9; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{IO}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 390.0926; found 390.0924.



(2,5-Bis(hex-1-yn-1-yl)-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) diacetate (S26): (2,5-Diiodo-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) diacetate (130 mg, 0.259 mmol, 1.0 equiv.), 1-hexyne (119 μL , 1.04 mmol, 4.0 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7.27 mg, 0.0104 mmol, 4 mol%) and copper iodide (2.01 mg, 0.0104 mmol, 4 mol%) were dissolved in 2.59 mL of triethylamine in an open dried sealed tube equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The solution was bubbled with nitrogen, sealed with a screw cap and then heated at 50 $^\circ\text{C}$ for 18 h. The reaction was cooled to room temperature and filtered on a pad of Celite, rinsing with ethyl acetate. Following purification by column chromatography (5 % \rightarrow 20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a yellow oil (106 mg, 99 % yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.23 (s, 2H), 4.29 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 3.02 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.53-1.44 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 171.0, 137.5, 133.0, 123.2, 95.6, 78.5, 63.9, 33.2, 30.7, 22.0, 21.0, 19.2, 13.6; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.2530; found 411.2541.

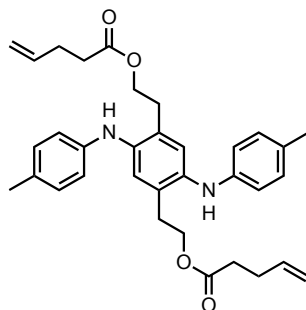


2,2'-(2,5-Bis(hex-1-yn-1-yl)-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (S27): (2,5-Bis(hex-1-yn-1-yl)-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) diacetate (114 mg, 0.277 mmol, 1.0 equiv.) and potassium carbonate (382 mg, 2.77 mmol, 10 equiv.) were dissolved in MeOH:CH₂Cl₂ (4:1) (3.95 mL, 70 mM) in a round bottom flask equipped with a stir bar. The reaction was then stirred at 25 °C for 2 h. Once completion was assessed by TLC, the solvents were removed under reduced pressure. The crude mixture was dissolved in water and extracted 3 times with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried on sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained as a yellow oil (86.1 mg, 95 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CO(CD₃)₂) δ = 7.25 (s, 2H), 3.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.63-1.55 (m, 4H), 1.53-1.45 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CO(CD₃)₂) δ = 139.6, 134.0, 123.9, 95.6, 79.9, 62.6, 38.4, 31.7, 22.7, 19.7, 13.9; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₂H₃₀O₂ [M+Na]⁺ 349.2138; found 349.2138.

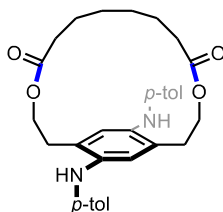


Bis(perfluorophenyl) tetradeca-6,8-diynedioate (S28): Tetradeca-6,8-diynedioic acid (51 mg, 0.204 mmol, 1.0 equiv.), pentafluorophenol (150 mg, 0.815 mmol, 4 equiv.), DCC (105 mg, 0.509 mmol, 2.5 equiv.) and DMAP (49.8 mg, 0.408 mmol, 2 equiv.) were dissolved in CH₂Cl₂ (2.04 mL) in a round bottom flask with a stir bar at 0 °C. The reaction was then stirred at 25 °C for 18 h. The reaction was cooled down to -20 °C (freezer) and the urea byproduct was filtered off, rinsing with CH₂Cl₂. Following purification by column chromatography (5 % → 10 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (72.1 mg, 61 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 2.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H),

1.90 (tt, $J = 7.7, 7.4$ Hz, 4H), 1.67 (tt, $J = 8.0, 6.8$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.1, 142.2, 140.1, 138.7, 136.8, 125.0, 76.6, 65.8, 32.7, 27.3, 23.8$ (Note that aromatic ^{13}C signals display coupling with F); HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{F}_{10}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 600.1230; found 600.1227.



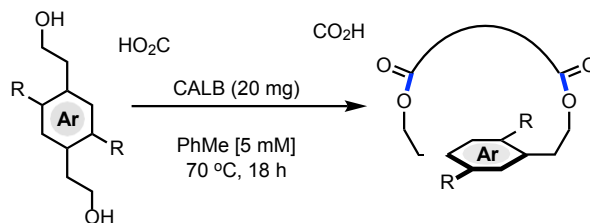
(2,5-Bis(*p*-tolylamino)-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) bis(pent-4-enoate) (S29): 2,2'-(2,5-Bis(*p*-tolylamino)-1,4-phenylene)bis(ethane-1-ol) (161 mg, 0.428 mmol, 1 equiv.), 4-pentenoic acid (105 μL , 1.03 mmol, 2.4 equiv.), DCC (265 mg, 1.28 mmol, 3 equiv.) and DMAP (104 mg, 0.855 mmol, 2 equiv.) were dissolved in CH_2Cl_2 (4.28 mL) in a round bottom flask with a stir bar at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction was then stirred at 25 $^\circ\text{C}$ for 18 h. The reaction was cooled down to -20 $^\circ\text{C}$ (freezer) and the urea byproduct was filtered off, rinsing with CH_2Cl_2 . Following purification by column chromatography (5 % \rightarrow 20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (95.8 mg, 41 % yield). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.12$ (s, 2H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 5.84-5.78 (m, 2H), 5.77 (bs, 2H), 5.06-4.99 (m, 4H), 4.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.42-2.32 (m, 8H), 2.30 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 173.2, 142.6, 136.5, 129.8, 129.1, 128.9, 123.2, 116.6, 115.6, 64.5, 33.5, 30.8, 28.8, 20.5$; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 563.2869; found 563.2880.



(Z)-1²,1⁵-bis(*p*-tolylamino)-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphan-5,12-dione

(2.26): (2,5-Bis(*p*-tolylamino)-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) bis(pent-4-enoate) (95.8 mg, 0.177 mmol, 1 equiv.) and Hoveyda-Grubbs Catalyst[®] 2nd Generation (11.1 mg, 0.018 mmol, 10 mol%) were dissolved in PhMe (35.4 mL) in a round bottom flask with a stir bar. The flask was fitted with a reflux condenser and the reaction was stirred at 110 °C for 18 h and subsequently cooled down to room temperature. Following purification by column chromatography (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product **S30** was obtained as an orange oil (36 mg, 40 % yield). *Hydrogenation was conducted as follows:* (Z)-1²,1⁵-bis(*p*-tolylamino)-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphan-8-ene-5,12-dione (36.0 mg, 0.074 mmol, 1 equiv.) was dissolved in ethyl acetate (3.7 mL) in a round bottom flask equipped with a stir bar. Activated Pd/C powder (39.5 mg, 0.037 mmol, 0.5 equiv.) was added to the reaction vessel, which was sealed, purged 3 times with nitrogen, once with hydrogen and finally left under an atmosphere of hydrogen. The reaction flask was heated to 60 °C for 3 h, brought to room temperature and then filtered on a pad of Celite, rinsing with ethyl acetate. The solvent was removed under reduced pressure and the desired saturated macrocycle obtained as a light yellow oil (10.1 mg, 27 % yield). Spectral data for **S31**: ¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 6.84 (s, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 5.26 (bs, 2H), 4.54 (ddd, *J* = 11.8, 11.1, 2.7 Hz, 2H), 4.06 (ddd, *J* = 10.9, 7.1, 2.4 Hz, 2H), 3.31 (ddd, *J* = 14.0, 4.7, 2.9 Hz, 2H), 2.51 (ddd, *J* = 14.4, 10.4, 4.4 Hz, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.19-2.13 (m, 4H), 0.86 (bs, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 172.4, 158.1, 149.0, 144.1, 134.9, 130.6, 130.4, 124.9, 120.9, 63.5, 35.5, 31.9, 28.6, 20.9; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₂H₃₄N₂O₄ [M+Na]⁺ 533.2411; found 533.2417.

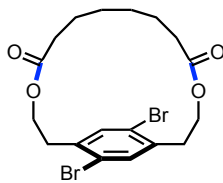
SYNTHESIS OF MACROCYCLES



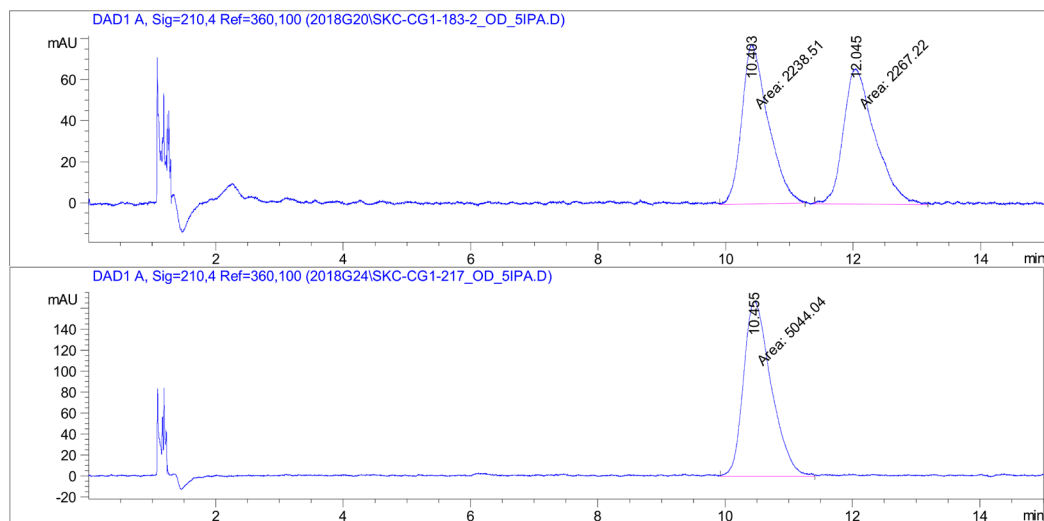
General procedure (A) for enzymatic macrocyclizations: To a round bottom flask equipped with a stir bar was added the diol (0.1 mmol, 1.0 equiv.), the diacid (0.1 mmol, 1.0 equiv.), the immobilized CALB enzyme (20 mg), and PhMe (20 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 18 h, unless otherwise noted. The reaction was then cooled to room temperature, the supported enzyme beads were filtered off, and the solvent removed under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography.

General procedure (B) for the hafnium-catalyzed macrocyclizations: To a round bottom flask equipped with a stir bar was added the diol (0.1 mmol, 1.0 equiv.), the diacid (0.1 mmol, 1.0 equiv.), HfOTf₄ (0.01 mmol, 10 mol%), and PhMe (20 mL). The flask was equipped with a reflux condenser and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 48 h. The reaction was then cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by silica-gel column chromatography.

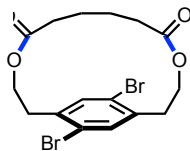
General procedure (C) for the DMAP-mediated macrocyclizations: To a round bottom flask equipped with a stir bar was added the diol (0.1 mmol, 1.0 equiv.), the C₆F₅-activated diester (0.1 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (0.06 mmol, 60 mol%), and PhMe (20 mL). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 18 h. The reaction was then cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by silica-gel column chromatography.



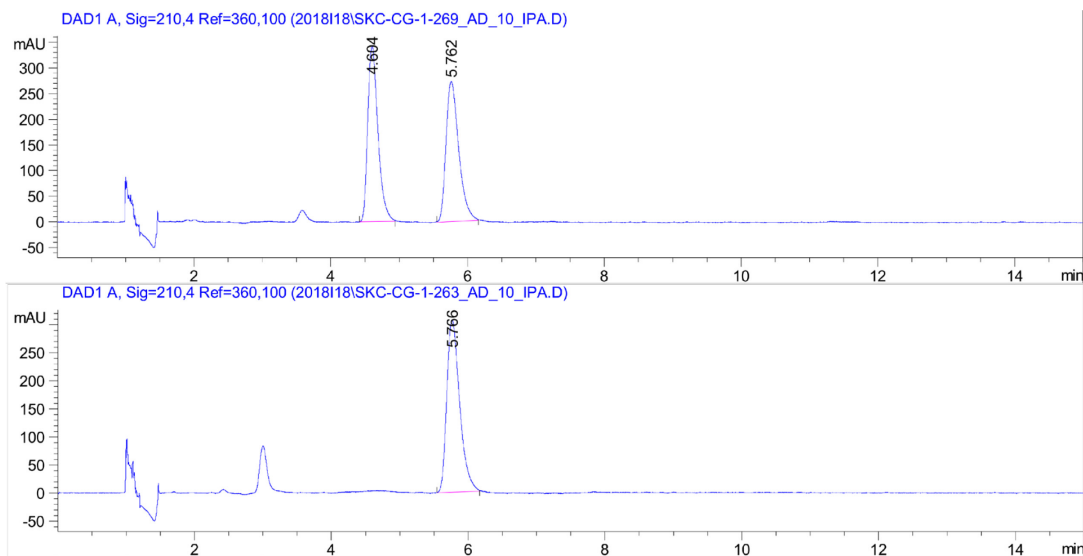
1²,1⁵-Dibromo-4,1³-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.6): Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (32 mg, 70 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.47 (s, 2H), 4.50 (ddd, *J* = 11.2, 7.4, 3.8 Hz, 2H), 4.29 (ddd, *J* = 11.4, 7.8, 3.8 Hz, 2H), 3.32 (ddd, *J* = 11.6, 7.8, 3.8 Hz, 2H), 2.84 (ddd, *J* = 11.2, 7.3, 3.7 Hz, 2H), 2.31-2.20 (m, 4H), 1.41-1.36 (m, 4H), 1.07-0.97 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.3, 137.8, 134.7, 123.3, 62.6, 34.9, 34.1, 28.4, 24.6; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₈H₂₂Br₂O₄ [M+H]⁺ 460.9966; found 460.9958. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (OD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 5 % IPA, signal = 210.4 nm): *t*_R of **2.6**: 10 min (minor) and 12 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (C). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (9.4 mg, <10 % yield).



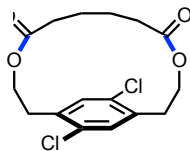
Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	10.403	49.6814	1	10.455	100.0000
2	12.045	50.3186	2	-	-



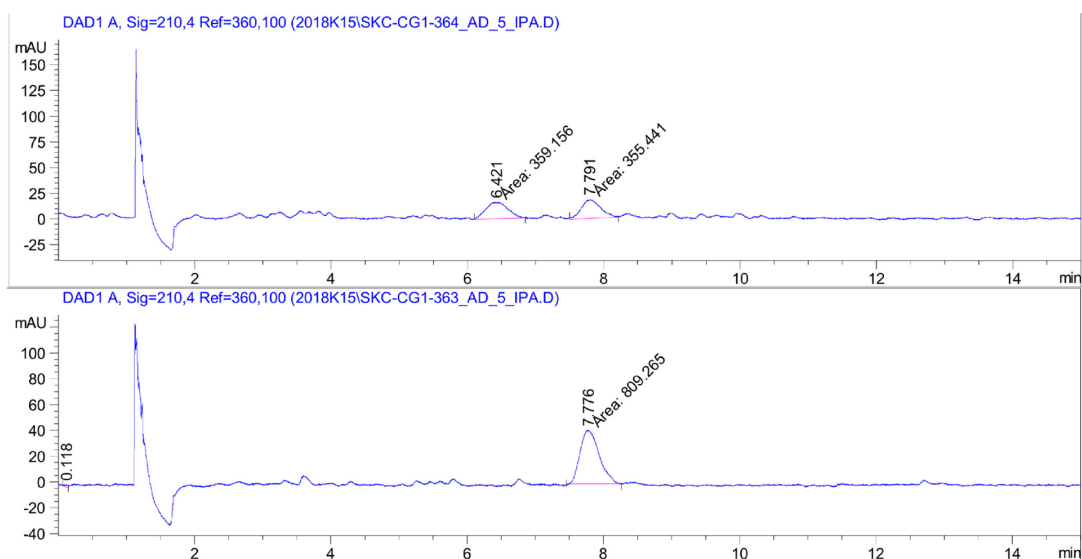
1²,1⁵-Dibromo-4,11-dioxo-1(1,4)-benzenacyclotridecaphane-5,10-dione (2.7): Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (29.4 mg, 68 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.41 (s, 2H), 4.96 (ddd, *J* = 11.0, 6.6, 4.5 Hz, 2H), 4.30 (ddd, *J* = 11.2, 6.8, 5.0 Hz, 2H), 3.33 (ddd, *J* = 14.0, 7.4, 4.6 Hz, 2H), 2.87 (ddd, *J* = 14.1, 7.3, 5.1 Hz, 2H), 2.23-2.11 (m, 4H), 1.19-1.15 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.0, 137.6, 135.1, 123.5, 62.3, 34.6, 34.0, 25.0; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₆H₁₈Br₂O₄ [M+H]⁺ 432.9628; found 432.9645. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (AD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 10 % IPA, signal = 210.4 nm): *t_R* of **2.7**: 5 min (major) and 6 min (minor). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (28.9 mg, 67 % yield).



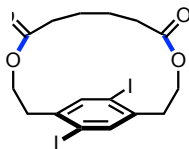
Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	4.604	50.2093	1	-	-
2	5.762	49.7907	2	5.766	100.0000



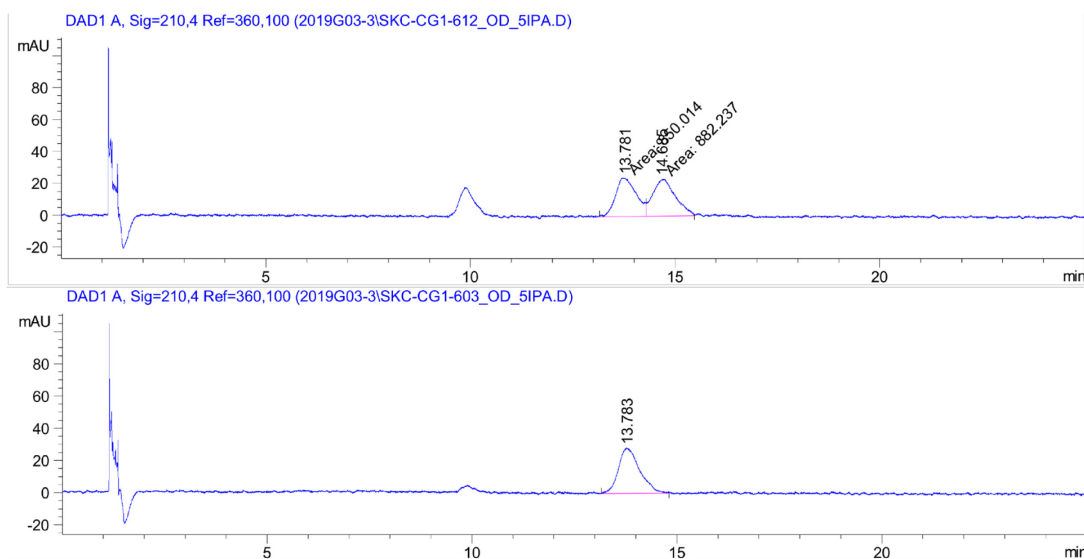
1²,1⁵-Dichloro-4,11-dioxa-1(1,4)-benzenacyclotridecaphane-5,10-dione (2.8): Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (22 mg, 65 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.23 (s, 2H), 4.50 (ddd, *J* = 11.1, 6.8, 4.7 Hz, 2H), 4.30 (ddd, *J* = 11.3, 6.7, 4.6 Hz, 2H), 3.35 (ddd, *J* = 14.1, 7.2, 4.4 Hz, 2H), 2.81 (ddd, *J* = 14.3, 7.2, 4.4 Hz, 2H), 2.22-2.10 (m, 4H), 1.17-1.14 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 172.9, 135.5, 132.6, 132.0, 62.1, 34.6, 31.8, 25.0; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₆H₁₈Cl₂O₄ [M+H]⁺ 345.0656; found 345.0655. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (AD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 5 % IPA, signal = 210.4 nm): *t*_R of **2.8**: 6 min (major) and 8 min (minor). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (25.1 mg, 73 % yield).



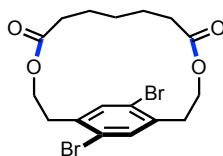
Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	6.421	50.2599	1	-	-
2	7.791	49.7401	2	7.776	100.0000



1²,1⁵-Diiodo-4,11-dioxo-1(1,4)-benzenacyclotridecaphane-5,10-dione (2.9): Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 15 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (32.3 mg, 61 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.63 (s, 2H), 4.45 (ddd, *J* = 10.7, 6.5, 2.3 Hz, 2H), 4.27 (ddd, *J* = 11.9, 6.7, 3.1 Hz, 2H), 3.18 (ddd, *J* = 14.2, 7.3, 2.7 Hz, 2H), 2.97 (ddd, *J* = 14.9, 6.1, 2.3 Hz, 2H), 2.25-2.11 (m, 4H), 1.18 (bs, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 172.9, 141.1, 140.6, 100.4, 62.5, 37.9, 34.6, 25.0; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₆H₁₈I₂O₄ [M+NH₄]⁺ 545.9646; found 545.9633. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (OD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 5 % IPA, signal = 210.4 nm): *t_R* of **2.9**: 14 min (minor) and 15 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (41.3 mg, 78 % yield).

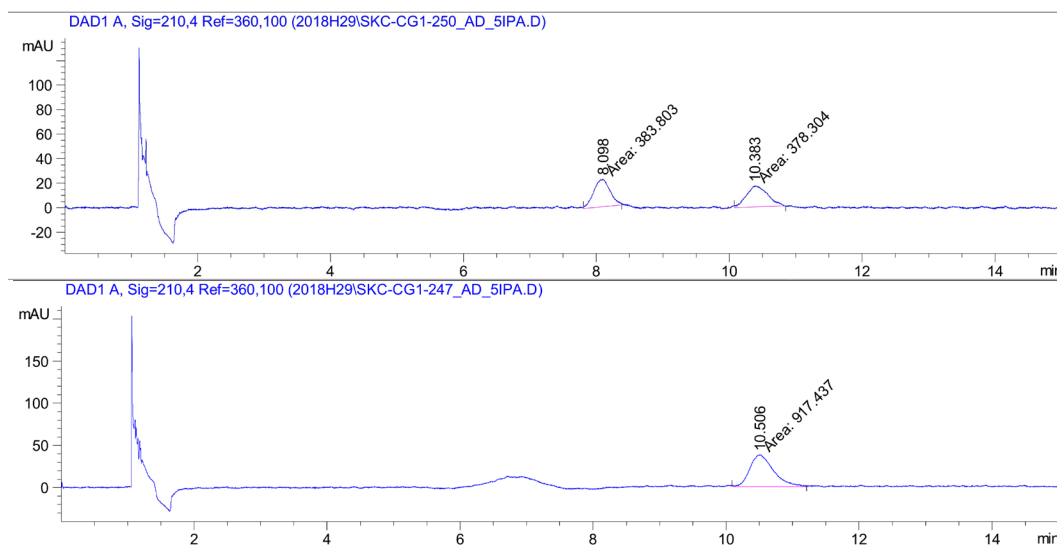


Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	13.781	49.0699	1	13.783	100.0000
2	14.685	50.9301	2	-	-

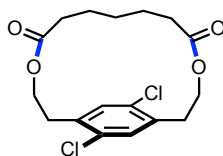


1²,1⁵-Dibromo-4,12-dioxo-1(1,4)-benzenacyclotetradecaphane-5,11-dione (2.10):

Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (37.3 mg, 83 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.41 (s, 2H), 4.53 (ddd, *J* = 11.1, 7.7, 3.5 Hz, 2H), 4.24 (ddd, *J* = 11.1, 7.1, 4.0 Hz, 2H), 3.27 (ddd, *J* = 14.2, 7.1, 3.4 Hz, 2H), 2.81 (ddd, *J* = 14.3, 8.2, 3.8 Hz, 2H), 2.32-2.16 (m, 4H), 1.54-1.36 (m, 4H), 0.80 (q, *J* = 8.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.1, 137.9, 135.1, 123.1, 62.7, 34.6, 34.2, 28.1, 25.2; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₂₀Br₂O₄ [M+H]⁺ 446.9791; found 446.9801. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (AD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 5 % IPA, signal = 210.4 nm): *t_R* of **2.10**: 8 min (major) and 10 min (minor). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (30.6 mg, 68 % yield).

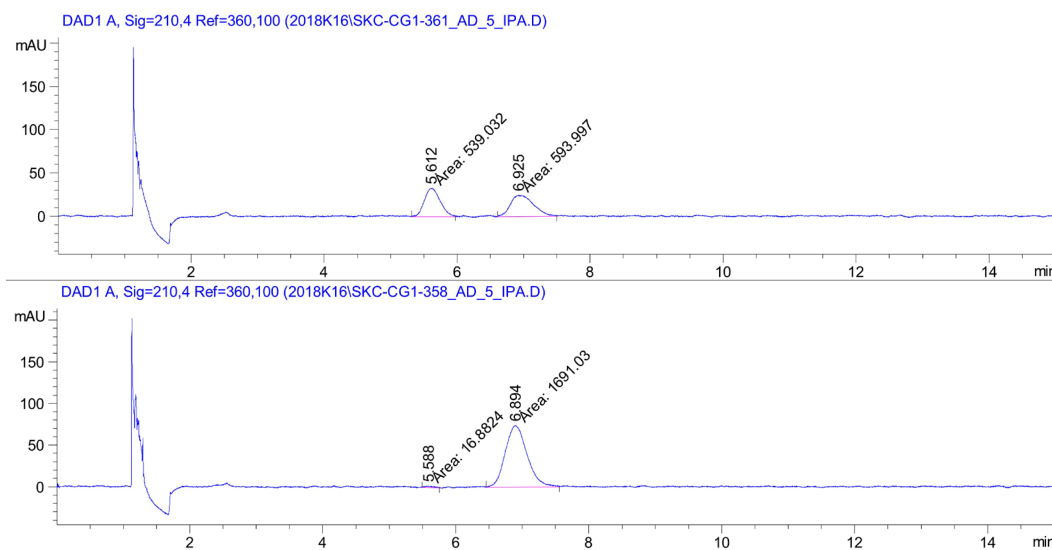


Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	8.098	50.3608	1	-	-
2	10.383	49.6392	2	10.506	100.0000

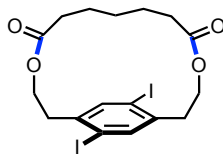


1²,1⁵-Dichloro-4,12-dioxo-1(1,4)-benzenacyclotetradecaphane-5,11-dione (2.11):

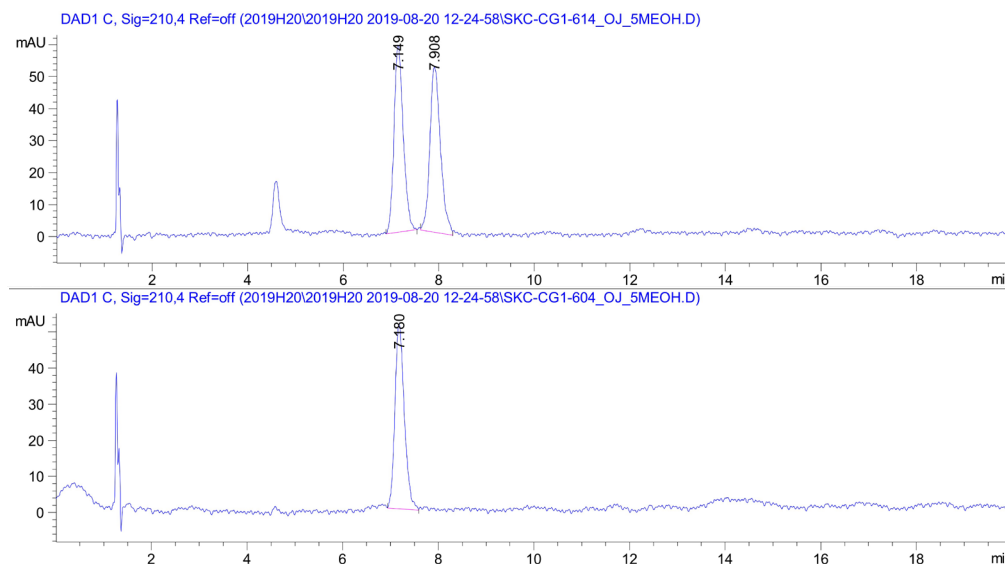
Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (18 mg, 50 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.24 (s, 2H), 4.53 (ddd, *J* = 11.2, 7.9, 3.4 Hz, 2H), 4.25 (ddd, *J* = 11.0, 6.7, 3.6 Hz, 2H), 3.31 (ddd, *J* = 14.4, 7.2, 3.1 Hz, 2H), 2.75 (ddd, *J* = 14.2, 8.1, 3.3 Hz, 2H), 2.35-2.16 (m, 4H), 1.51-1.38 (m, 4H), 0.85-0.76 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.1, 135.9, 132.3, 132.0, 62.7, 34.2, 32.4, 28.1, 25.2; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₂₀Cl₂O₄ [M+H]⁺ 359.0814; found 359.0811. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (AD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 5 % IPA, signal = 210.4 nm): *t*_R of **2.11**: 6 min (minor) and 7 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (24.3 mg, 68 % yield).



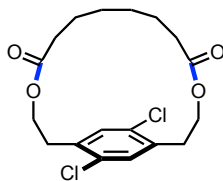
Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	5.612	47.5744	1	5.588	0.9885
2	6.925	52.4256	2	6.894	99.0115



1²,1⁵-Diiodo-4,12-dioxo-1(1,4)-benzenacyclotetradecaphane-5,11-dione (2.12): Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 15 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (41.5 mg, 77 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.65 (s, 2H), 4.50 (ddd, *J* = 11.2, 7.1, 3.6 Hz, 2H), 4.22 (ddd, *J* = 11.2, 6.7, 3.6 Hz, 2H), 3.12 (ddd, *J* = 14.5, 7.4, 3.3 Hz, 2H), 2.91 (ddd, *J* = 14.2, 8.4, 3.3 Hz, 2H), 2.34-2.17 (m, 4H), 1.55-1.37 (m, 4H), 0.90-0.78 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.1, 141.4, 140.7, 100.1, 63.0, 38.5, 34.2, 28.2, 25.2; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₂₀I₂O₄ [M+H]⁺ 542.9545; found 542.9524. The enantiomeric purity was determined by SFC analysis in comparison with authentic racemic material (OJ-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 5 % MeOH, signal = 210.4 nm): *t*_R of **2.12**: 7 min (minor) and 8 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (42.4 mg, 78 % yield).

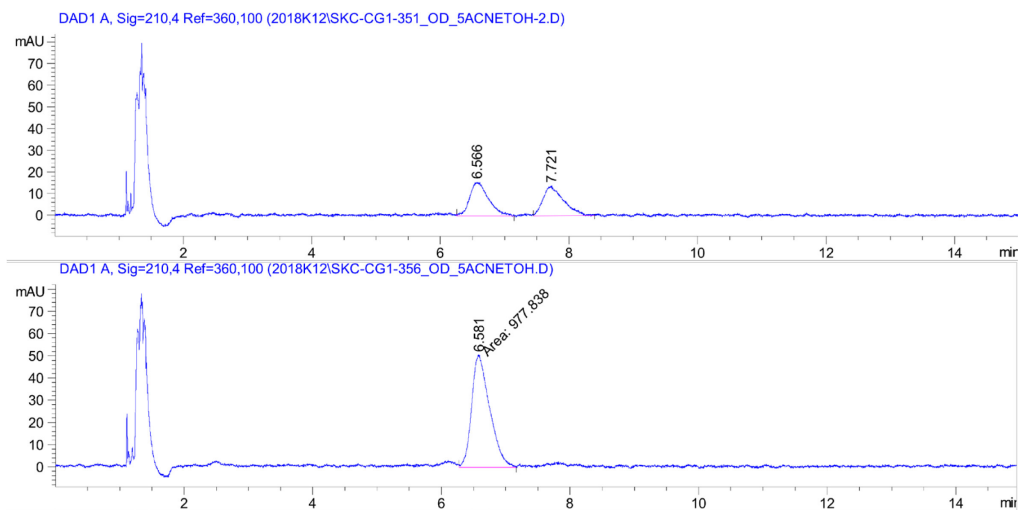


Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	7.149	49.6359	1	7.180	100.0000
2	7.908	50.3641	2	-	-

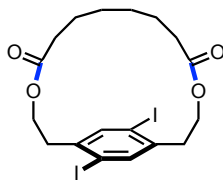


1²,1⁵-Dichloro-4,1³-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.13):

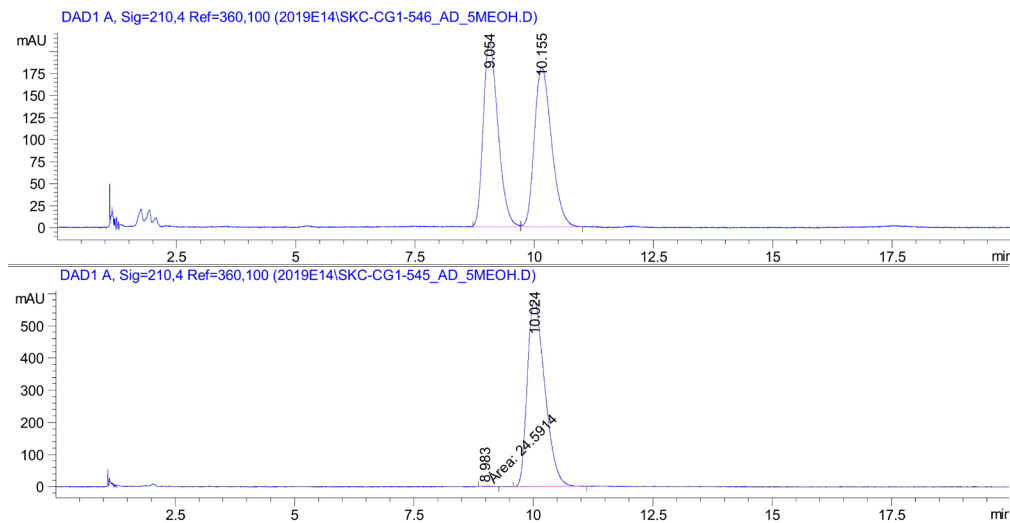
Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (28 mg, 75 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.29 (s, 2H), 4.49 (ddd, *J* = 11.2, 7.1, 3.7 Hz, 2H), 4.30 (ddd, *J* = 11.4, 7.5, 3.8 Hz, 2H), 3.35 (ddd, *J* = 14.8, 7.8, 3.7 Hz, 2H), 2.79 (ddd, *J* = 14.8, 7.4, 3.7 Hz, 2H), 2.31-2.16 (m, 4H), 1.44-1.31 (m, 4H), 1.09-0.93 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.3, 135.7, 132.4, 131.6, 62.5, 34.8, 31.7, 28.3, 24.6; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₈H₂₂Cl₂O₄ [M+NH₄]⁺ 390.1231; found 390.1233. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (OD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 5 % MeCN:EtOH (1:1), signal = 210.4 nm): *t*_R of **2.13**: 7 min (major) and 8 min (minor). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (25.8 mg, 69 % yield).



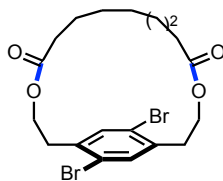
Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	6.566	51.4106	1	6.581	100.0000
2	7.721	48.5894	2	-	-



1²,1⁵-Diiido-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.14): Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 15 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (34.2 mg, 61 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 (s, 2H), 4.45 (ddd, *J* = 11.1, 7.2, 3.9 Hz, 2H), 4.26 (ddd, *J* = 11.1, 7.6, 3.7 Hz, 2H), 3.16 (ddd, *J* = 15.0, 7.8, 3.7 Hz, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 15.0, 7.4, 3.9 Hz, 2H), 2.32-2.19 (m, 4H), 1.43-1.32 (m, 4H), 1.10-0.93 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.3, 141.2, 140.3, 100.4, 62.8, 38.1, 34.9, 28.4, 24.7; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₈H₂₂I₂O₄ [M+Na]⁺ 578.9519; found 578.9500. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (AD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 5 % MeOH, signal = 210.4 nm): *t_R* of **2.14**: 9 min (minor) and 10 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (47.1 mg, 85 % yield).

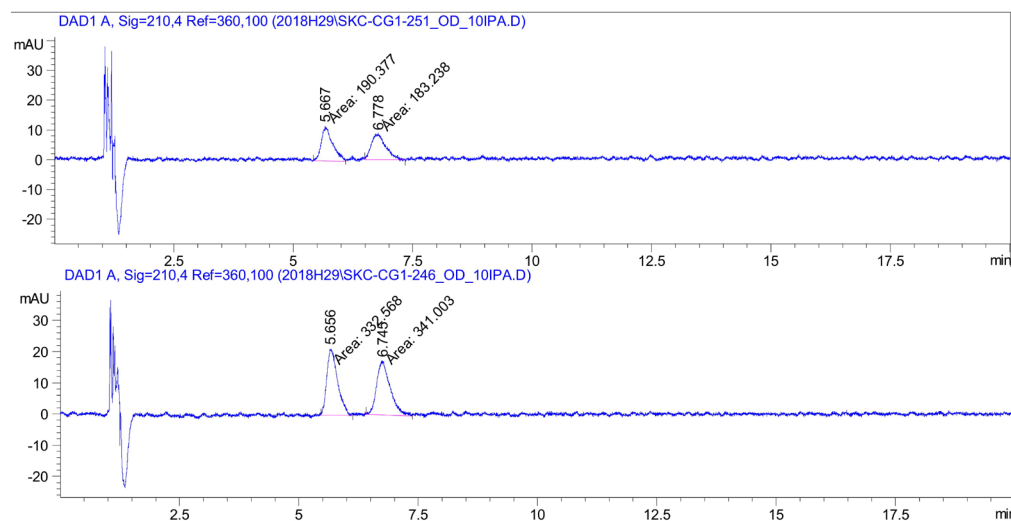


Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	9.054	49.8869	1	8.983	0.1666
2	10.155	50.1131	2	10.024	99.8334

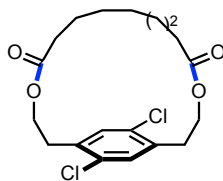


1²,1⁵-Dibromo-4,14-dioxo-1(1,4)-benzenacyclohexadecaphane-5,13-dione (2.15):

Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (100 % hexanes → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (37.4 mg, 79 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.47 (s, 2H), 4.44 (ddd, *J* = 11.2, 7.3, 3.4 Hz, 2H), 4.32 (ddd, *J* = 11.4, 8.0, 3.3 Hz, 2H), 3.30 (ddd, *J* = 15.2, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 2.83 (ddd, *J* = 14.9, 7.4, 3.3 Hz, 2H), 2.35-2.24 (m, 4H), 1.57-1.41 (m, 4H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.6, 138.1, 134.6, 123.4, 63.2, 34.7, 34.2, 28.9, 28.7, 25.0; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₉H₂₄Br₂O₄ [M+NH₄]⁺ 492.0378; found 492.0380. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (OD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 10 % IPA, signal = 210.4 nm): *t*_R of **2.15**: 6 min (major) and 7 min (minor). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (15.7 mg, 33 % yield).

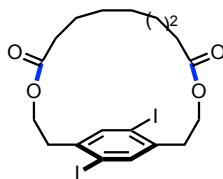


Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	5.667	50.9553	1	5.656	49.3738
2	6.778	49.0447	2	6.745	50.6262

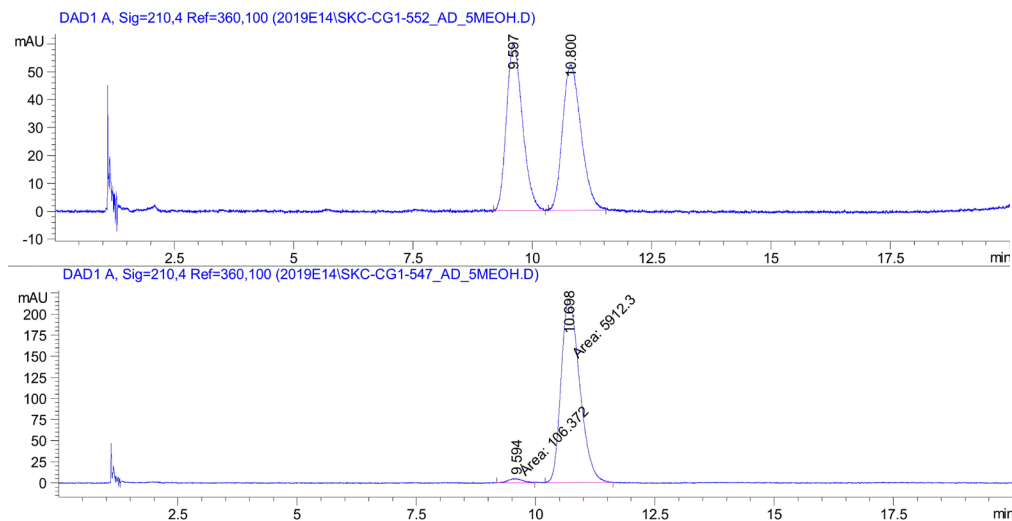


1²,1⁵-Dichloro-4,14-dioxo-1(1,4)-benzenacyclohexadecaphane-5,13-dione (2.16):

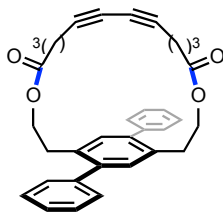
Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 15 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (33.9 mg, 88 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.29 (s, 2H), 4.44 (ddd, *J* = 11.3, 7.2, 2.6 Hz, 2H), 4.32 (ddd, *J* = 11.3, 8.4, 2.9 Hz, 2H), 3.33 (ddd, *J* = 15.3, 8.1, 2.6 Hz, 2H), 2.77 (ddd, *J* = 14.7, 8.1, 2.3 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.56-1.40 (m, 4H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.6, 136.1, 132.4, 131.4, 63.2, 34.7, 31.9, 28.9, 28.7, 25.0; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₉H₂₄Cl₂O₄ [M+H]⁺ 387.1138; found 387.1124. The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (28.0 mg, 72 % yield).



1²,1⁵-Diiido-4,14-dioxo-1(1,4)-benzenacyclohexadecaphane-5,13-dione (2.17): Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 15 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (36.1 mg, 63 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.70 (s, 2H), 4.40 (ddd, *J* = 11.4, 7.4, 3.1 Hz, 2H), 4.29 (ddd, *J* = 11.4, 8.1, 3.1 Hz, 2H), 3.14 (ddd, *J* = 15.1, 8.1, 3.0 Hz, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 15.1, 7.4, 3.1 Hz, 2H), 2.32-2.28 (m, 4H), 1.58-1.42 (m, 4H), 1.18-0.11 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.7, 141.6, 140.2, 100.4, 63.5, 38.3, 34.7, 28.9, 28.7, 25.0; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₉H₂₄I₂O₄ [M+NH₄]⁺ 588.0105; found 588.0102. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (AD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 5 % MeOH, signal = 210.4 nm): *t*_R of **2.17**: 10 min (minor) and 11 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (10.6 mg, 19 % yield).



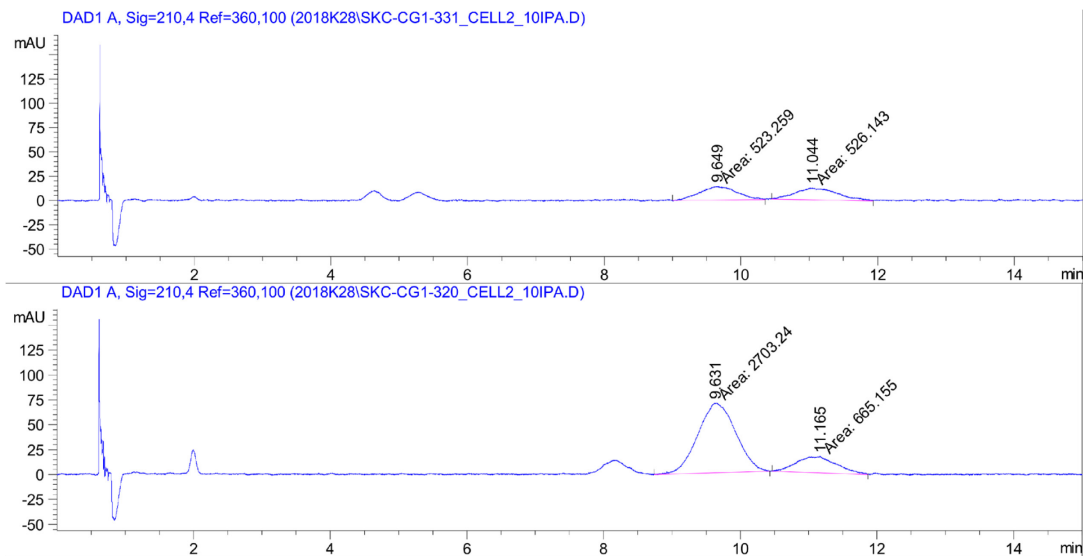
Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	9.597	49.6659	1	9.594	1.7674
2	10.800	50.3341	2	10.698	98.2326



1²,1⁵-Diphenyl-4,17-dioxa-9,11-diyne-1(1,4)-benzenacycloicosane-5,16-dione (2.18):

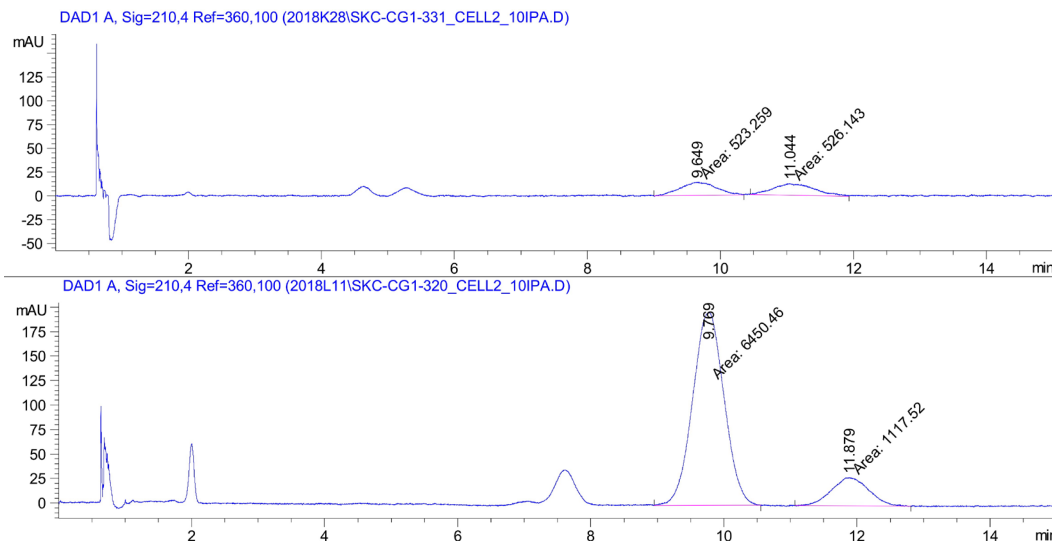
Following the procedure A described above (48 h reaction time), the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (10.5 mg, 35 % yield). The reaction was also conducted at 50 °C (0.234 mmol scale, 40 mg CALB) and purified by column chromatography on silica-gel (100 % hexanes → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (47.8 mg, 41 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.50-7.35 (m, 10H), 7.23 (s, 2H), 4.28-4.17 (m, 4H), 3.19 (ddd, *J* = 15.1, 8.3, 4.0 Hz, 2H), 2.78 (ddd, *J* = 15.1, 6.7, 3.8 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.30 (q, *J* = 12.3, 5.6 Hz, 4H), 1.77-1.67 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.0, 141.7, 141.4, 133.9, 131.6, 129.4, 128.3, 126.9, 66.6, 64.9, 32.8, 31.2, 29.7, 22.9; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₄H₃₂O₄ [M+H]⁺ 505.2361; found 505.2373. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (lux Amylose-1, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 10 % IPA, signal = 210.4 nm): *t_R* of **2.18**: 10 min (minor) and 11 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (12 mg, 24 % yield).

70 °C

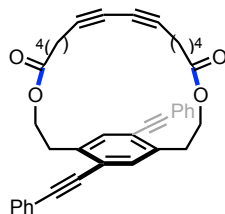


Racemic Procedure			CALB Procedure (70 °C)		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	9.649	49.8626	1	9.631	80.2531
2	11.044	50.1374	2	11.165	19.7469

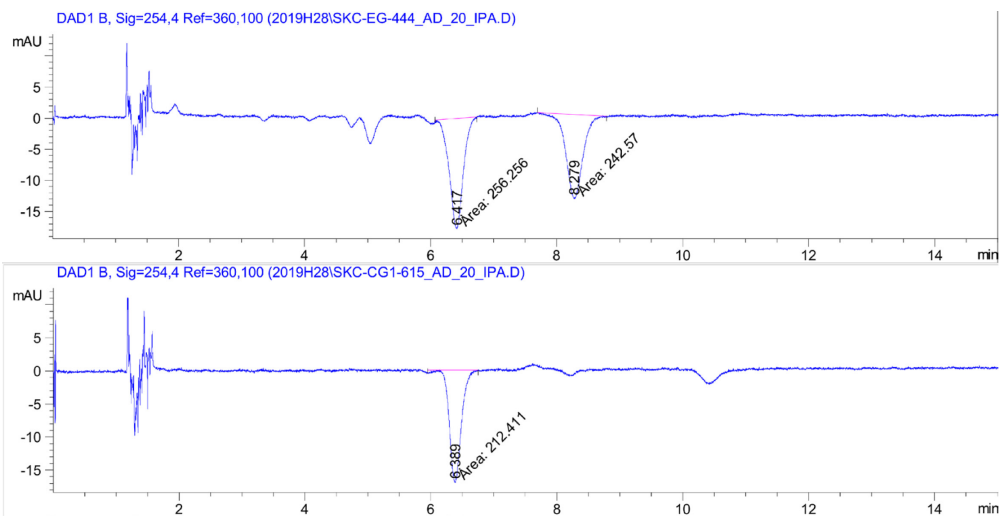
50 °C



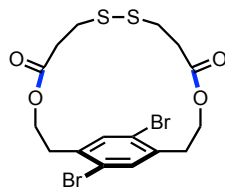
Racemic Procedure			CALB Procedure (50 °C)		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	9.649	49.8626	1	9.769	85.2336
2	11.044	50.1374	2	11.879	14.7664



1²,1⁵-Bis(phenylethynyl)-4,19-dioxo-10,12-diyne-1(1,4)-benzenacyclodocosane-5,18-dione (2.19): Following the procedure A described above (5 days reaction time), the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a yellow solid (20.4 mg, 39 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.59-7.57 (m, 4H), 7.50 (s, 2H), 7.41-7.36 (m, 6H), 4.63 (ddd, *J* = 10.4, 6.2, 5.8 Hz, 2H), 4.34 (ddd, *J* = 11.0, 7.0, 5.2 Hz, 2H), 3.35 (ddd, *J* = 14.1, 8.0, 5.2 Hz, 2H), 3.09 (ddd, *J* = 14.3, 6.8, 5.2 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 1.77-1.63 (m, 4H), 1.46-1.39 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.1, 138.4, 133.3, 131.6, 128.4, 128.4, 123.2, 94.8, 87.7, 77.2, 65.8, 63.7, 34.2, 33.5, 27.6, 24.2, 19.0; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₄₀H₃₆O₄ [M+NH₄]⁺ 598.2952; found 598.2952. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (AD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 20 % IPA, signal = 254.4 nm): *t_R* of **2.19**: 6 min (major) and 8 min (minor). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (C). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (7.7 mg, 22 % yield).

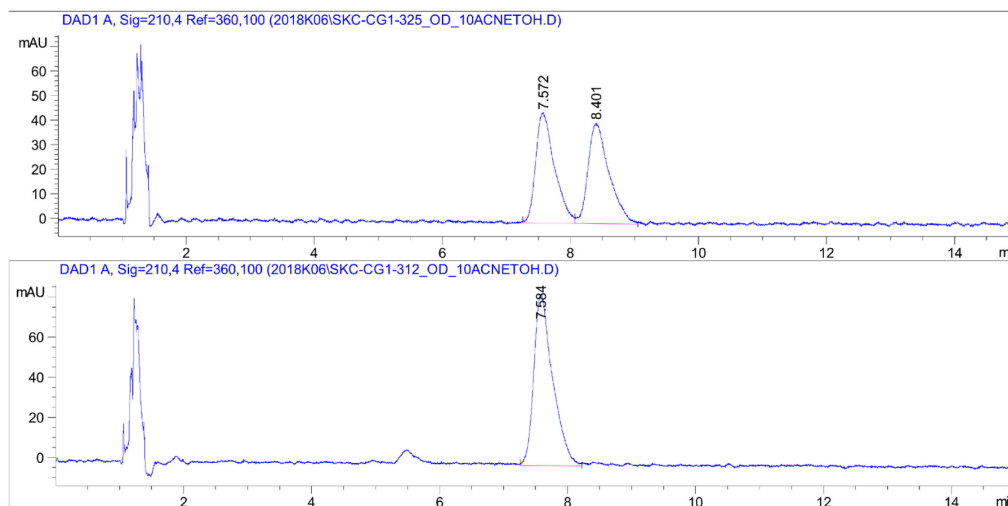


Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	6.417	51.3719	1	6.389	100.0000
2	8.279	48.6282	2	-	-

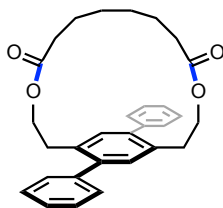


1²,1⁵-Dibromo-4,13-dioxo-8,9-dithia-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione

(2.20): Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (100 % hexanes → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (26 mg, 52 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 (s, 2H), 4.50 (ddd, *J* = 11.2, 7.1, 4.0 Hz, 2H), 4.32 (ddd, *J* = 10.9, 7.3, 4.0 Hz, 2H), 3.33 (ddd, *J* = 14.5, 7.6, 3.9 Hz, 2H), 2.85 (ddd, *J* = 14.7, 7.3, 3.8 Hz, 2H), 2.76-2.55 (m, 8H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 171.1, 137.8, 134.9, 123.5, 63.2, 34.1, 32.9; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₆H₁₈Br₂O₄S₂ [M+NH₄]⁺ 513.9357; found 513.9351. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (OD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 10 % MeCN:EtOH (1:1), signal = 210.4 nm): *t*_R of **2.20**: 7 min (minor) and 8 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (C). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (20.6 mg, 41 % yield).

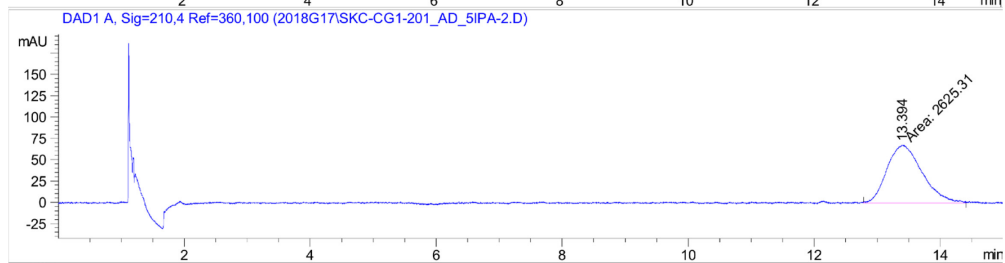
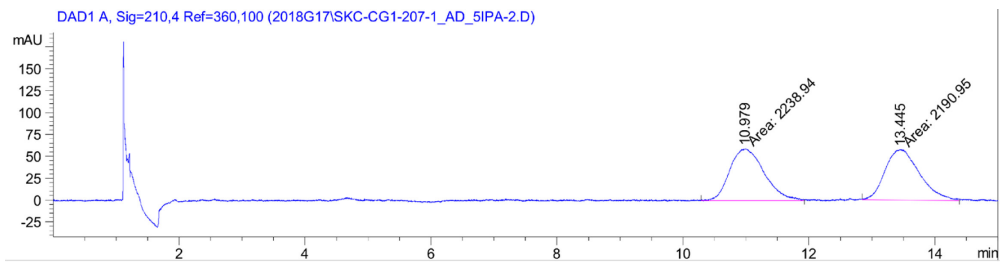


Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	7.572	49.3731	1	7.584	100.0000
2	8.401	50.6269	2	-	-

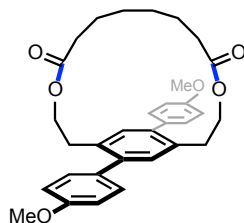


1²,1⁵-Diphenyl-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.21):

Following the procedure A described above (48 h reaction time), the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (30 mg, 38 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.47-7.37 (m, 10H), 7.23 (s, 2H), 4.38 (ddd, *J* = 11.2, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 4.06 (ddd, *J* = 11.0, 6.3, 3.8 Hz, 2H), 3.24 (ddd, *J* = 15.1, 8.9, 3.7 Hz, 2H), 2.78 (ddd, *J* = 15.2, 6.7, 3.5 Hz, 2H), 2.29-2.16 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 4H), 1.05-0.96 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.4, 141.3, 141.2, 133.1, 131.0, 129.2, 128.2, 127.0, 63.2, 34.8, 31.1, 28.4, 24.9; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₀H₃₂O₄ [M+H]⁺ 457.2377; found 457.2373. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (AD-H, BPR pressure: 125 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 5 % IPA, signal = 210.4 nm): *t_R* of **2.21**: 11 min (minor) and 13 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (26.5 mg, 53 % yield).

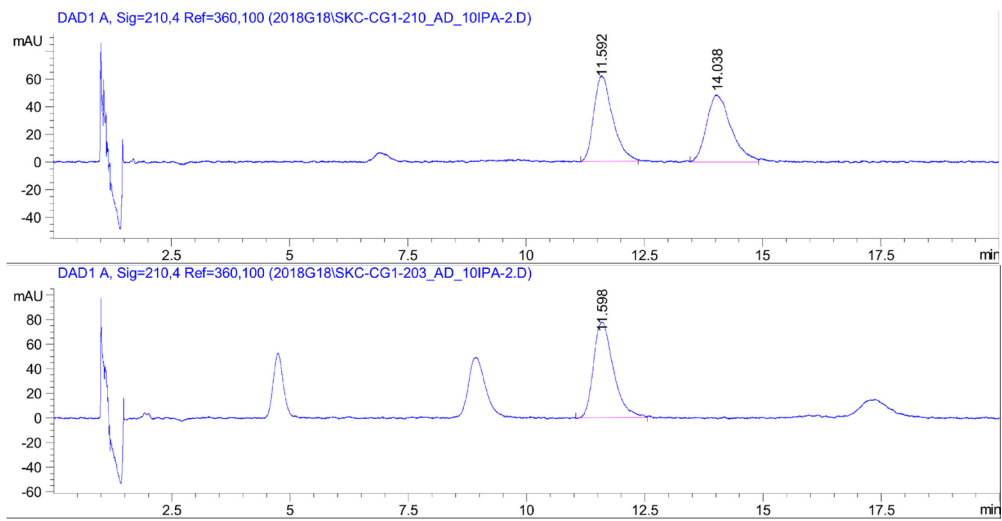


Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	10.979	49.6814	1	-	-
2	13.445	50.3186	2	13.394	100.0000

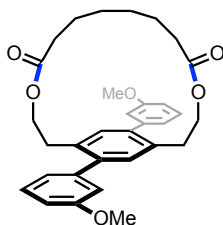


1²,1⁵-Bis(4-methoxyphenyl)-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione

(2.22): Following the procedure A described above (48 h reaction time), the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (17 mg, 37 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.20 (s, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 4.38 (ddd, *J* = 11.5, 7.8, 3.4 Hz, 2H), 4.07 (ddd, *J* = 11.1, 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.24 (ddd, *J* = 15.0, 9.0, 3.7 Hz, 2H), 2.77 (ddd, *J* = 15.3, 6.2, 3.1 Hz, 2H), 2.29-2.15 (m, 4H), 1.41-1.34 (m, 4H), 1.03-0.94 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.5, 158.7, 140.8, 133.6, 133.3, 131.2, 130.3, 113.7, 63.3, 55.3, 34.9, 31.2, 28.4, 24.9; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₂H₃₆O₆ [M+H]⁺ 517.2596; found 517.2585. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (AD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 10 % IPA, signal = 210.4 nm): *t_R* of **2.22**: 12 min (minor) and 14 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (34.2 mg, 48 % yield).

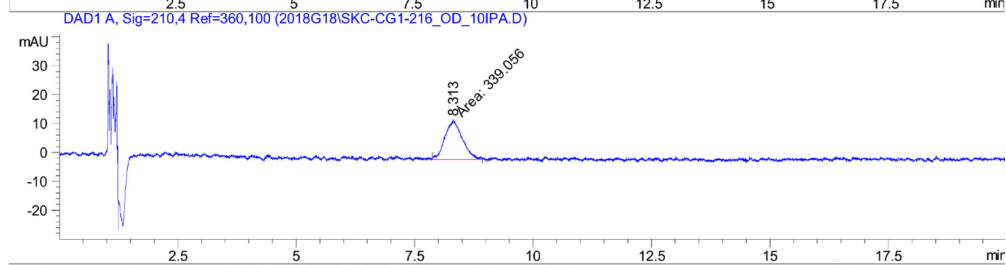
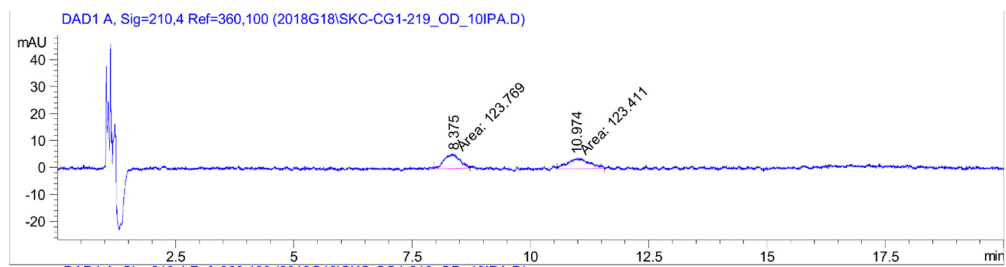


Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	11.592	49.4727	1	11.598	100.0000
2	14.038	50.5273	2	-	-

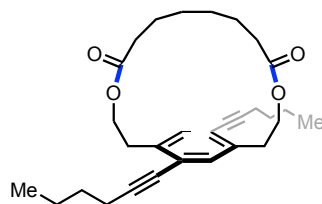


1²,1⁵-Bis(3-methoxyphenyl)-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione

(2.23): Following the procedure A described above (48 h reaction time), the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (7 mg, 11 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38-7.34 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.96-6.94 (m, 6H), 4.40 (ddd, *J* = 11.6, 8.2, 3.7 Hz, 2H), 4.09 (ddd, *J* = 10.1, 6.1, 3.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.26 (ddd, *J* = 15.4, 9.6, 3.6 Hz, 2H), 2.78 (ddd, *J* = 15.0, 6.3, 3.4 Hz, 2H), 2.29-2.16 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 4H), 1.04-0.96 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.4, 159.4, 142.6, 141.3, 133.2, 130.9, 129.3, 121.7, 115.1, 112.5, 63.3, 55.2, 34.9, 31.1, 28.5, 25.0; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₂H₃₆O₆ [M+Na]⁺ 539.2414; found 539.2404. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (OD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 10 % IPA, signal = 210.4 nm): *t*_R of **2.23**: 8 min (major) and 11 min (minor). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (12.9 mg, 21 % yield).

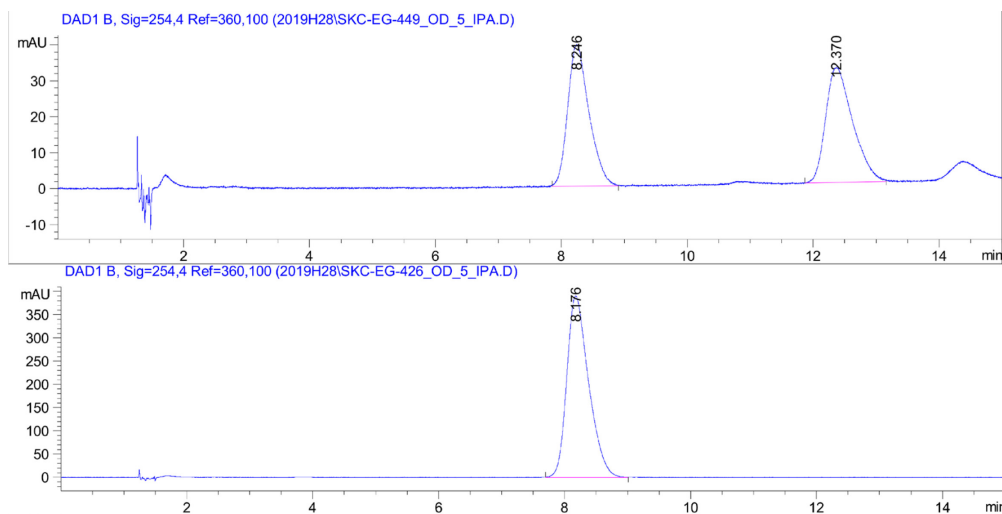


Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	8.375	50.0725	1	8.313	100.0000
2	10.974	49.9275	2	-	-

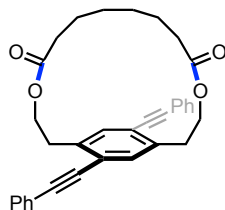


1²,1⁵-Bis(hex-1-yn-1-yl)-4,13-dioxabenzocyclopentadecaphane-5,12-dione

(2.24): Following the procedure A described above (48 h reaction time), the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 10 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a colorless oil (36.3 mg, 78 % yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.24 (s, 2H), 4.51 (ddd, *J* = 11.0, 7.3, 3.6 Hz, 2H), 4.27 (ddd, *J* = 10.9, 7.4, 3.5 Hz, 2H), 3.37 (ddd, *J* = 14.6, 7.9, 3.8 Hz, 2H), 2.75 (ddd, *J* = 14.6, 7.5, 3.6 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.29-2.14 (m, 4H), 1.62-1.57 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 4H), 1.41-1.35 (m, 4H), 1.04-1.00 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 173.5, 137.7, 132.9, 123.2, 95.3, 79.0, 63.4, 35.0, 32.6, 30.8, 28.5, 24.6, 22.0, 19.2, 13.6; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₀H₄₀O₄ [M+Na]⁺ 487.2830; found 487.2819. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (OD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 5 % IPA, signal = 254.4 nm): *t*_R of **2.24**: 8 min (minor) and 12 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (C). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (12.5 mg, 27 % yield).



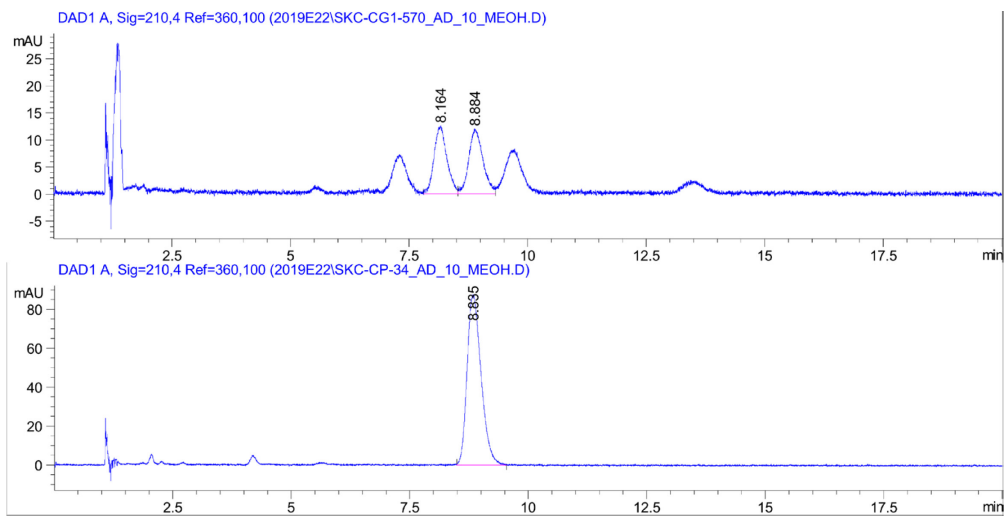
Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	8.246	49.2511	1	8.176	100.0000
2	12.370	50.7489	2	-	-



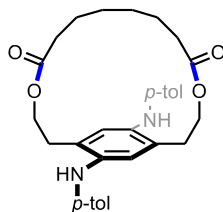
1²,1⁵-Bis(phenylethynyl)-4,13-dioxabenzocyclopentadecaphane-5,12-dione

(2.25): Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 15 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a yellow oil (23.1 mg, 56 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.56-7.54 (m, 4H), 7.47 (s, 2H), 7.40-7.37 (m, 6H), 4.63 (ddd, *J* = 10.9, 7.3, 3.9 Hz, 2H), 4.37 (ddd, *J* = 10.9, 7.7, 3.8 Hz, 2H), 3.54 (ddd, *J* = 14.8, 8.4, 3.4 Hz, 2H), 2.91 (ddd, *J* = 14.9, 7.4, 3.6 Hz, 2H), 2.30-2.15 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 4H), 1.10-1.01 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.5, 138.3, 133.1, 131.5, 128.5, 128.4, 123.2, 123.0, 94.7, 87.8, 63.4, 35.0, 32.8, 28.5, 24.6; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₄H₃₂O₄ [M+NH₄]⁺ 522.2648; found 522.2639.

The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (AD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 10 % MeOH, signal = 210.4 nm): *t_R* of **2.25**: 8 min (minor) and 9 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (C). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (5.5 mg, 11 % yield). *Note that the desired macrocycle was not separable from the corresponding cyclic dimer, which appears in the HPLC-MS chromatogram below.*

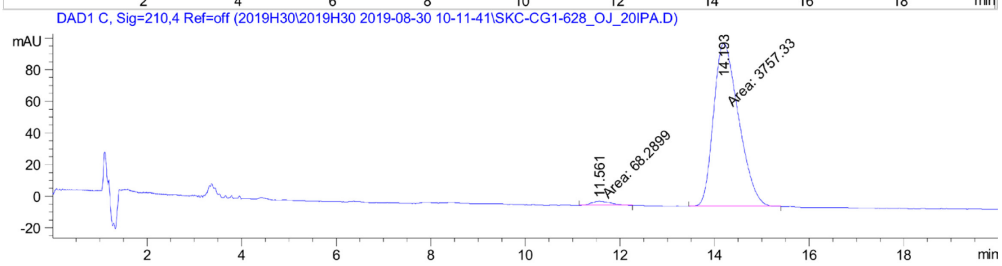
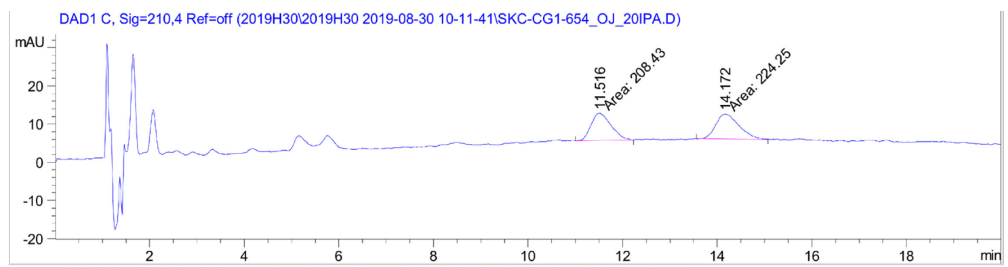


Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	8.164	48.7048	1	-	-
2	8.884	51.2952	2	8.835	100.0000

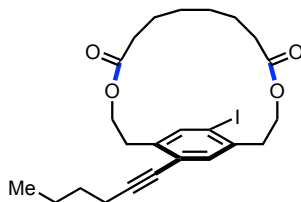


1²,1⁵-Bis(*p*-tolylamino)-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.26):

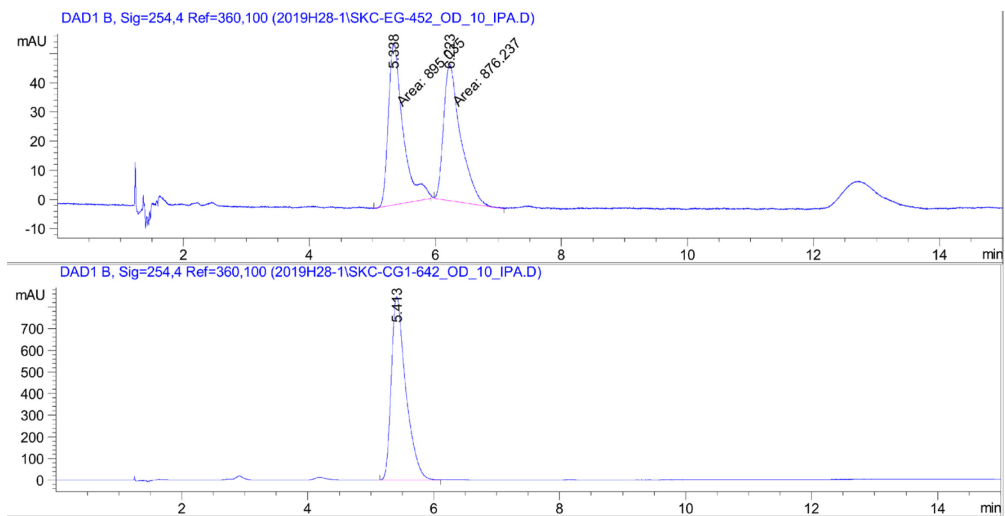
Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as an orange oil (28.9 mg, 56 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.13 (s, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 5.66 (bs, 2H), 4.39 (ddd, *J* = 10.4, 6.1, 3.8 Hz, 2H), 4.25 (ddd, *J* = 11.1, 4.6, 3.4 Hz, 2H), 3.13 (ddd, *J* = 15.2, 9.3, 3.3 Hz, 2H), 2.68 (ddd, *J* = 15.6, 6.3, 3.7 Hz, 2H), 2.34-2.18 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 1.52-1.37 (m, 4H), 1.14-1.03 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.4, 142.9, 136.8, 130.5, 129.8, 128.7, 124.3, 115.9, 64.4, 34.9, 30.2, 28.2, 24.7, 20.5; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₂H₃₈N₂O₄ [M+H]⁺ 515.2915; found 515.2904. The enantiomeric purity was determined by SFC analysis in comparison with authentic racemic material (AD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 20 % IPA, signal = 210.4 nm): *t_R* of **2.26**: 11 min (minor) and 14 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form via a multi-step synthesis: DCC coupling, macrocyclic metathesis, and hydrogenation (10.1 mg, 4 % overall yield).



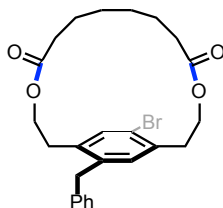
Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	11.516	48.1719	1	11.561	1.7851
2	14.172	51.8281	2	14.193	98.2149



1²-(Hex-1-yn-1-yl)-1⁵-iodo-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.27): Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a yellow oil (27 mg, 60 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.70 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.52 (ddd, *J* = 11.0, 7.5, 3.7 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J* = 11.1, 7.0, 3.6 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.35 (ddd, *J* = 14.6, 7.5, 3.6 Hz, 1H), 3.19 (ddd, *J* = 14.9, 8.2, 3.8 Hz, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 14.8, 7.2, 3.7 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 14.6, 7.5, 3.6 Hz, 1H), 2.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.31-2.14 (m, 4H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 4H), 1.11-0.94 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.5, 173.4, 140.1, 139.9, 138.9, 133.3, 124.3, 99.6, 95.6, 78.3, 63.2, 63.0, 38.4, 34.9, 32.4, 30.7, 28.4, 24.7, 24.6, 22.0, 19.2, 13.6; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₄H₃₁IO₄ [M+NH₄]⁺ 528.1609; found 528.1605. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (OD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 10 % IPA, signal = 254.4 nm): *t_R* of **2.27**: 5 min (major) and 6 min (minor). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (C). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (4.9 mg, 42 % yield).

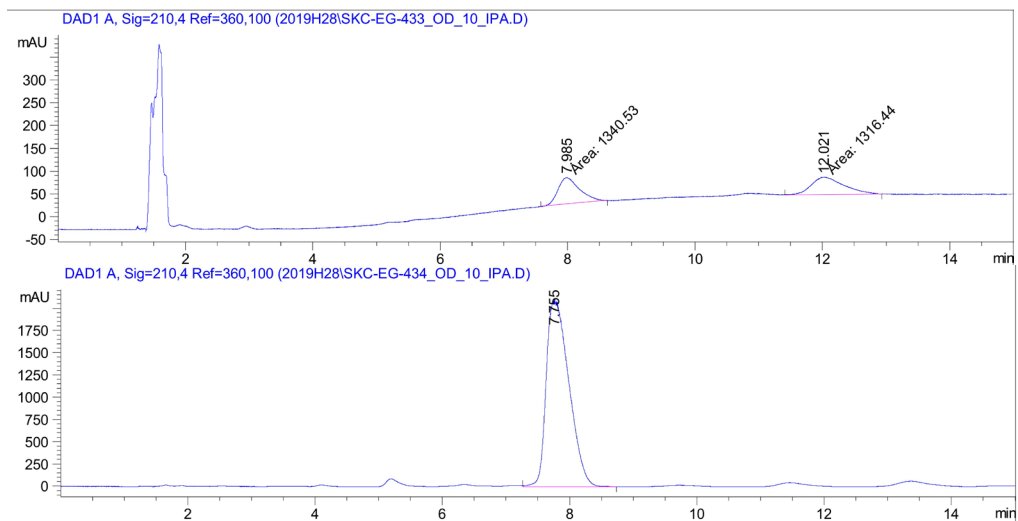


Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	5.338	50.5306	1	5.413	100.0000
2	6.223	49.4694	2	-	-

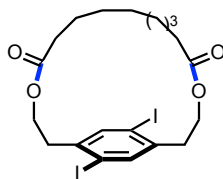


1²-Benzyl-1⁵-bromo-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.28):

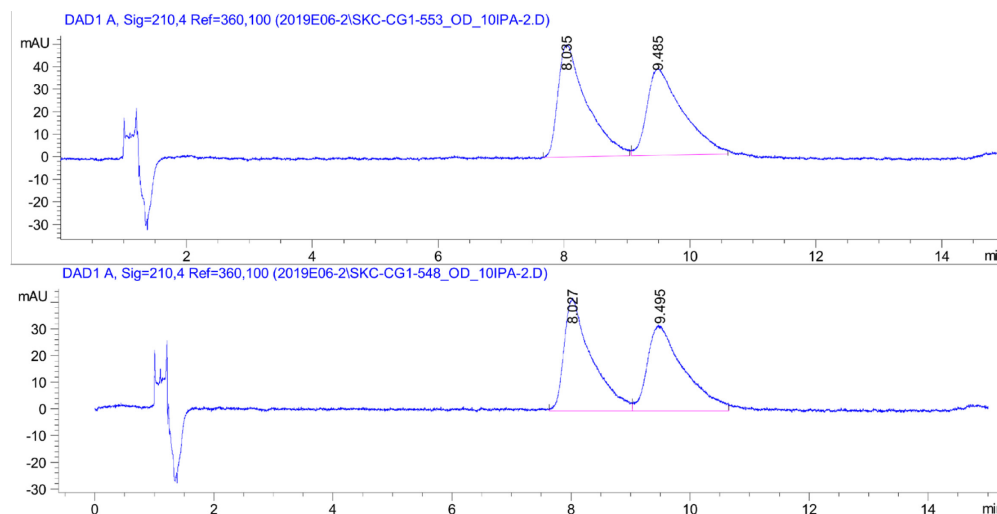
Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 10 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (17.3 mg, 37 % yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 3H), 4.45 (ddd, *J* = 11.1, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 4.33 (ddd, *J* = 11.5, 7.5, 3.6 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.34 (ddd, *J* = 15.0, 8.3, 3.9 Hz, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 15.2, 9.1, 4.4 Hz, 1H), 2.83 (ddd, *J* = 14.8, 7.3, 3.9 Hz, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 4H), 1.07-0.93 (m, 4H); ¹³C NMR *pending*; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₅H₂₉BrO₄ [M+NH₄]⁺ 490.1589; found 490.1587. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (OD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 10 % IPA, signal = 210.4 nm): *t_R* of **M26**: 8 min (major) and 12 min (minor). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (C). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (4.9 mg, 10 % yield).



Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	7.985	50.4533	1	7.759	100.0000
2	12.021	49.5467	2	-	-

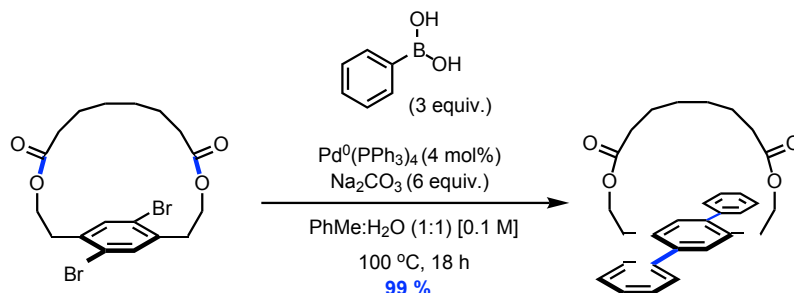


1²,1⁵-Diiodo-4,15-dioxo-1(1,4)-benzenacycloheptadecaphane-5,14-dione (2.31): Following the procedure A described above, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica-gel (5 % → 15 % ethyl acetate in hexanes) to afford the desired product as a white solid (46.9 mg, 80 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.71 (s, 2H), 4.48 (ddd, *J* = 11.3, 7.1, 3.2 Hz, 2H), 4.28 (ddd, *J* = 11.3, 7.9, 3.2 Hz, 2H), 3.13 (ddd, *J* = 15.5, 8.2, 3.2 Hz, 2H), 2.90 (ddd, *J* = 15.6, 7.4, 3.0 Hz, 2H), 2.34-2.22 (m, 4H), 1.63-1.49 (m, 4H), 1.11-1.08 (m, 8H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.7, 141.2, 139.9, 100.4, 63.7, 62.7, 38.4, 34.1, 27.9, 27.8, 24.5; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₀H₂₆I₂O₄ [M+NH₄]⁺ 602.0262; found 602.0259. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (OD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 10 % IPA, signal = 210.4 nm): *t*_R of **2.31**: 8 min (major) and 9 min (minor). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (31.5 mg, 54 % yield).

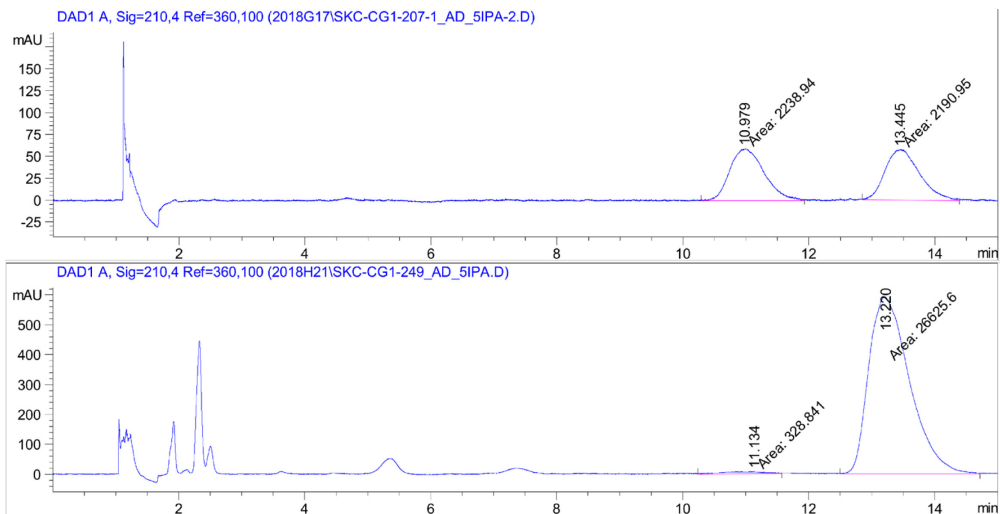


Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	8.147	51.0378	1	8.027	49.9987
2	9.634	48.9622	2	9.495	50.0013

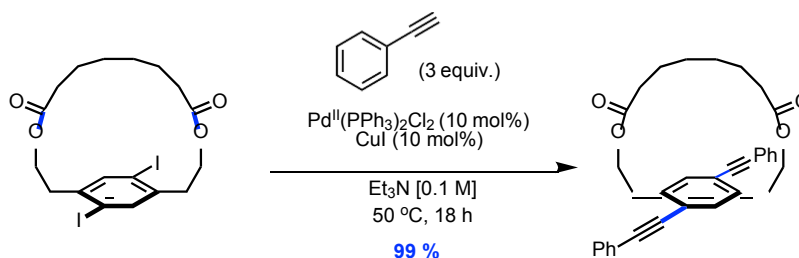
POST-FUNCTIONALIZATION REACTIONS



1²,1⁵-Diphenyl-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.21): 1²,1⁵-Dibromo-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (92.4 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), phenylboronic acid (73.2 mg, 0.6 mmol, 3 equiv.), sodium carbonate (127 mg, 1.2 mmol, 6 equiv.) and Pd(PPh₃)₄ (9.24 mg, 0.008 mmol, 4 mol%) were dissolved in 1.0 mL of a PhMe:water (1:1) mixture in an open sealed tube equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The vessel was sealed with a screw cap and the solution was heated at 100 °C for 18 h. The reaction was cooled to room temperature and extracted 3 times with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. Following purification by column chromatography (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (91.3 mg, 100 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.47-7.37 (m, 10H), 7.23 (s, 2H), 4.38 (ddd, *J* = 11.2, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 4.06 (ddd, *J* = 11.0, 6.3, 3.8 Hz, 2H), 3.24 (ddd, *J* = 15.1, 8.9, 3.7 Hz, 2H), 2.78 (ddd, *J* = 15.2, 6.7, 3.5 Hz, 2H), 2.29-2.16 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 4H), 1.05-0.96 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.4, 141.3, 141.2, 133.1, 131.0, 129.2, 128.2, 127.0, 63.2, 34.8, 31.1, 28.4, 24.9; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₀H₃₂O₄ [M+NH₄]⁺ 474.2641; found 474.2639. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (AD-H, BPR pressure: 125 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 5 % IPA, signal = 210.4 nm): *t_R* of **2.21**: 11 min (minor) and 13 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (26.5 mg, 53 % yield).

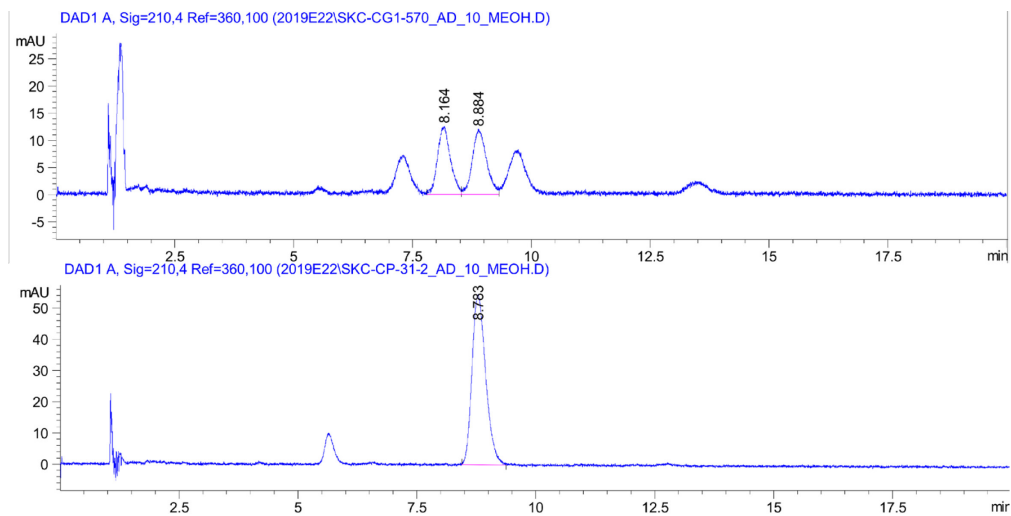


Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	10.979	49.6814	1	11.134	1.2200
2	13.445	50.3186	2	13.220	98.7800

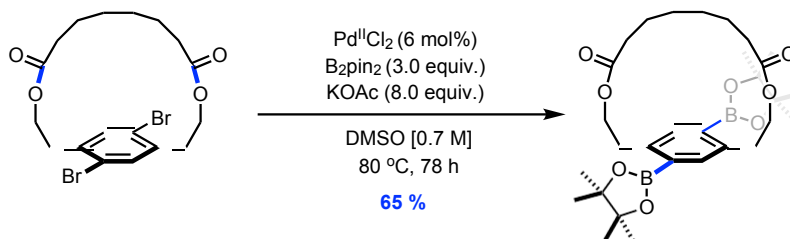


1²,1⁵-Bis(phenylethynyl)-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione

(2.25): 1²,1⁵-Diodo-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (55.6 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7.02 mg, 0.010 mmol, 10 mol%), and copper iodide (1.94 mg, 0.010 mmol, 10 mol%) were dissolved in 1.0 mL of a triethylamine in an open dried sealed tube equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The solution was bubbled with nitrogen and phenylacetylene (33.1 uL, 0.301 mmol, 3.0 equiv.) was finally added. The vessel was sealed with a screw cap and the solution was heated at 50 °C for 18 h. The reaction was cooled to room temperature and filtered on a pad of Celite, rinsing with ethyl acetate. Following purification by column chromatography (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as an orange oil (59.6 mg, 100 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.56-7.54 (m, 4H), 7.47 (s, 2H), 7.40-7.37 (m, 6H), 4.63 (ddd, *J* = 10.9, 7.3, 3.9 Hz, 2H), 4.37 (ddd, *J* = 10.9, 7.7, 3.8 Hz, 2H), 3.54 (ddd, *J* = 14.8, 8.4, 3.4 Hz, 2H), 2.91 (ddd, *J* = 14.9, 7.4, 3.6 Hz, 2H), 2.30-2.15 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 4H), 1.10-1.01 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.5, 138.3, 133.1, 131.5, 128.5, 128.4, 123.2, 123.0, 94.7, 87.8, 63.4, 35.0, 32.8, 28.5, 24.6; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₄H₃₂O₄ [M+NH₄]⁺ 522.2648; found 522.2639. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (AD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 10 % MeOH, signal = 210.4 nm): *t_R* of **2.25**: 8 min (minor) and 9 min (major). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (C). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (5.5 mg, 11 % yield). *Note that the desired macrocycle was not separable from the corresponding cyclic dimer, which appears in the HPLC-MS chromatogram below.*



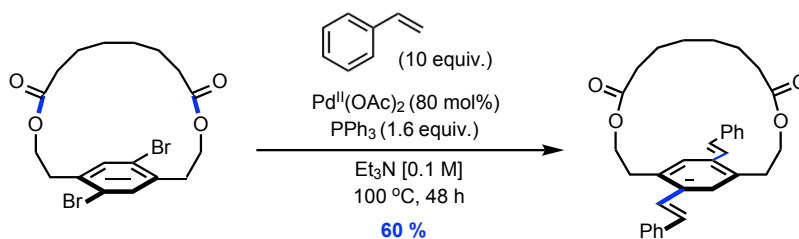
Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	8.164	48.7048	1	-	-
2	8.884	51.2952	2	8.783	100.0000



1²,1⁵-Bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,13-dioxo-1(1,4)-

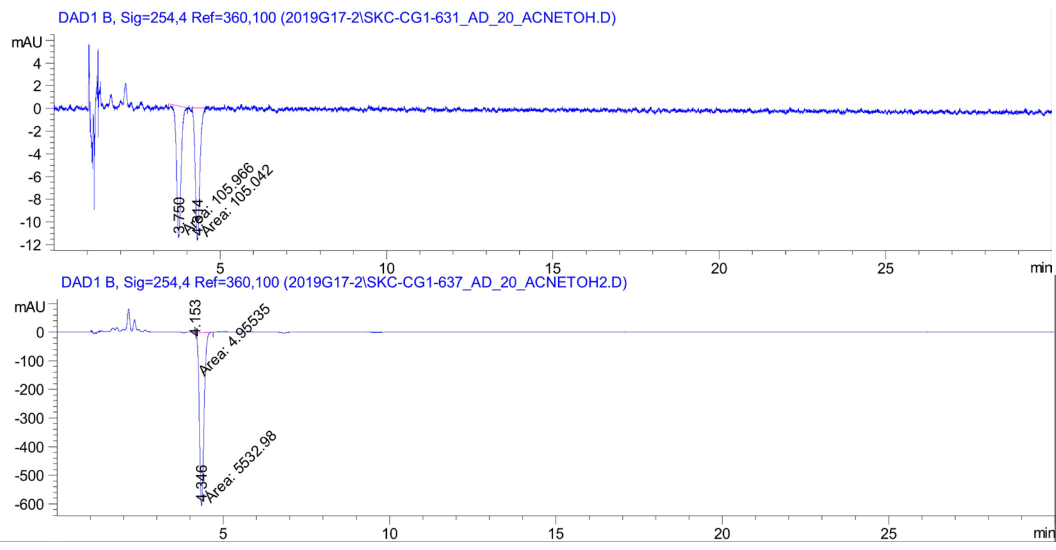
benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.29):

1²,1⁵-Dibromo-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (50.0 mg, 0.108 mmol, 1.0 equiv.), bis(pinacolato)diboron (82.4 mg, 0.325 mmol, 3 equiv.), potassium acetate (85 mg, 0.865 mmol, 8 equiv.) and PdCl₂ (5.30 mg, 0.0065 mmol, 6 mol%) were dissolved in 1.5 mL of DMSO in an open sealed tube equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The vessel was sealed with a screw cap and the solution was heated at 80 °C for 78 h. The reaction was cooled to room temperature, then water was added and extracted 3 times with CH₂Cl₂. The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. Following purification by column chromatography (5 % → 20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (39.1 mg, 65 % yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.63 (s, 2H), 4.37-4.29 (m, 4H), 3.67 (ddd, *J* = 14.1, 7.5, 3.7 Hz, 2H), 2.82 (ddd, *J* = 14.2, 7.2, 3.6 Hz, 2H), 2.26-2.12 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 28H), 1.04-0.94 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 173.7, 141.9, 137.3, 83.5, 65.6, 35.0, 33.4, 28.3, 25.0, 24.8, 24.4; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₀H₄₆[¹¹B]₂O₈ [M+NH₄]⁺ 574.3742; found 574.3717.



1²,1⁵-Di((*E*)-styryl)-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.30):

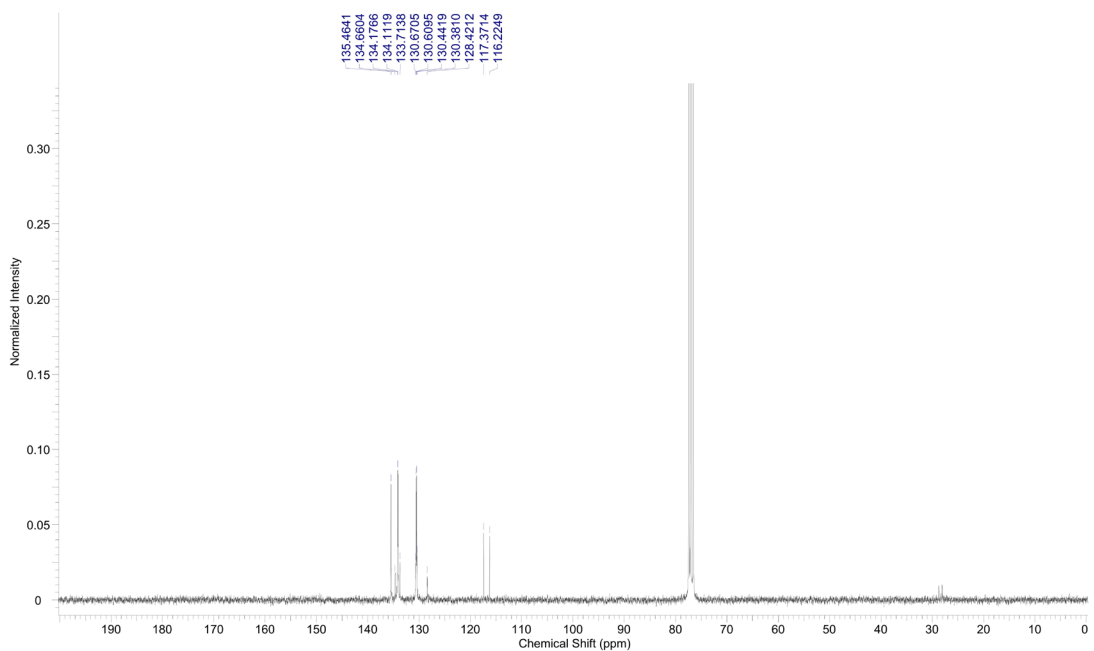
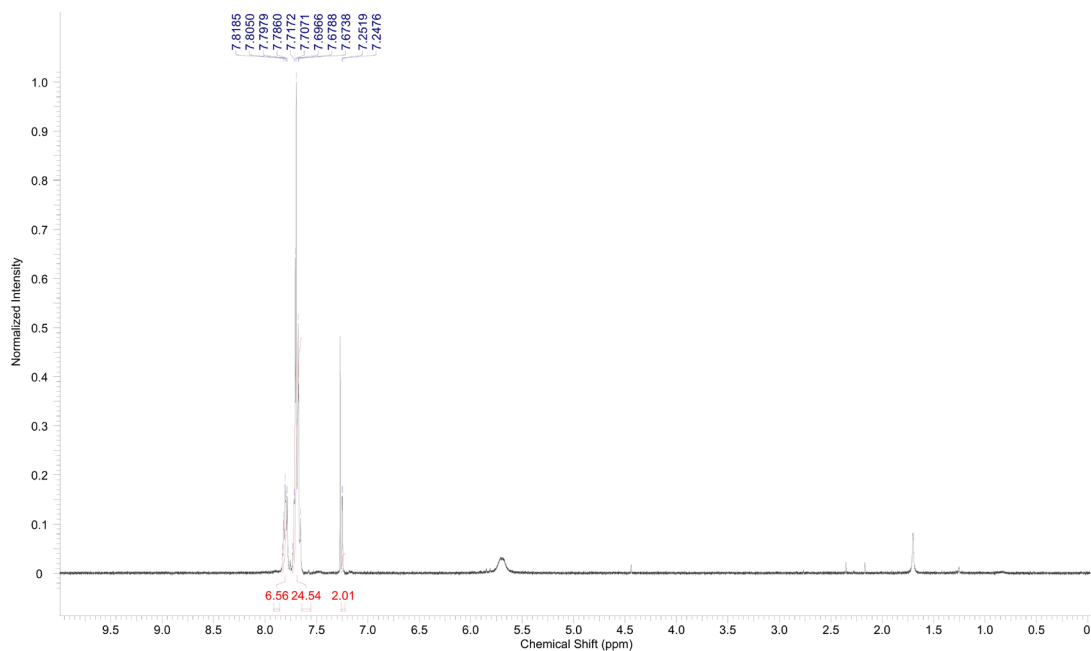
1²,1⁵-Dibromo-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (50 mg, 0.108 mmol, 1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (19.4 mg, 0.086 mmol, 80 mol%), PPh₃ (45.4 mg, 0.173 mmol, 1.6 equiv.) and styrene (124 μL , 1.08 mmol, 10.0 equiv.) were dissolved in 1.08 mL of dry triethylamine in an open dried sealed tube equipped with a stir bar under an atmosphere of nitrogen. The solution was bubbled with nitrogen, sealed with a screw cap and heated at 100 $^\circ\text{C}$ for 48 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered on a pad of Celite, rinsing with ethyl acetate. Following purification by column chromatography (5 % \rightarrow 20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a bright yellow oil (32.2 mg, 60 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.55-7.51 (m, 5H), 7.42-7.38 (m, 5H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 4.50-4.40 (m, 4H), 3.41 (ddd, J = 14.9, 8.2, 3.8 Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 15.2, 6.6, 3.9 Hz, 2H), 2.28-2.14 (m, 4H), 1.38-1.21 (m, 4H), 1.02-0.95 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.6, 137.5, 135.7, 134.5, 130.1, 128.7, 127.7, 127.3, 126.5, 125.6, 64.1, 34.9, 31.4, 28.2, 24.5; HRMS (ESI) m/z calculated for C₃₄H₃₆O₄ [M+Na]⁺ 531.2522; found 531.2506. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (AD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 $^\circ\text{C}$, injection volume: 15 μL into 20 μL loop, solvent: 20 % MeCN:EtOH, signal = 254.4 nm): t_R of **2.30**: 3 min (major) and 4 min (minor). The macrocycle was formed in its racemic form using general procedure (B). Purification was undertaken via chromatography using conditions identical to those shown above (10.4 mg, 25 % yield).



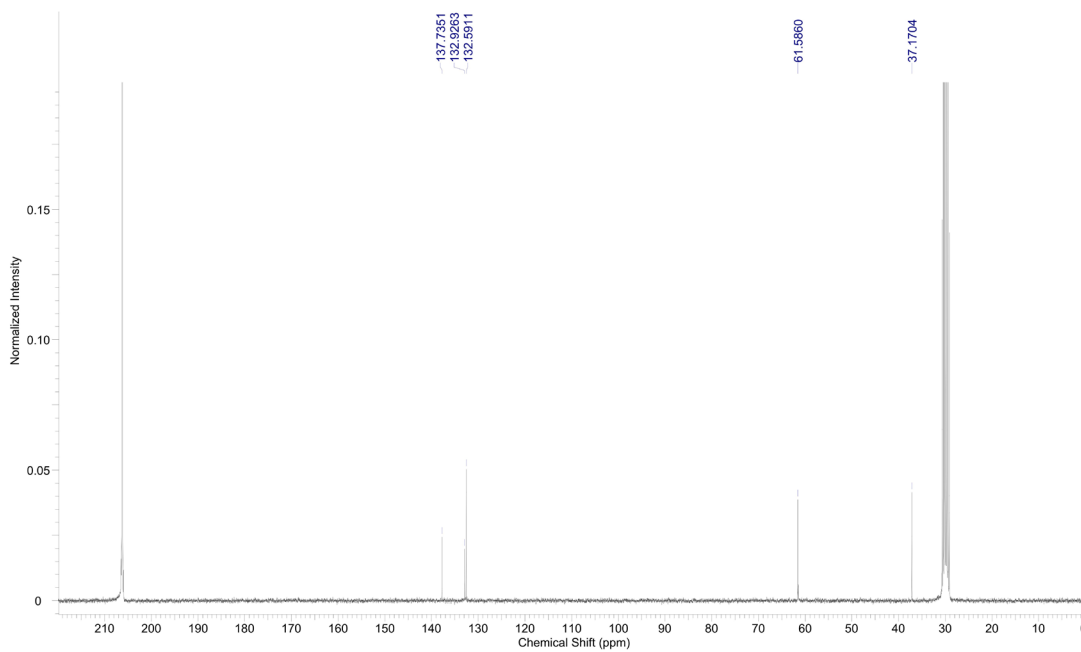
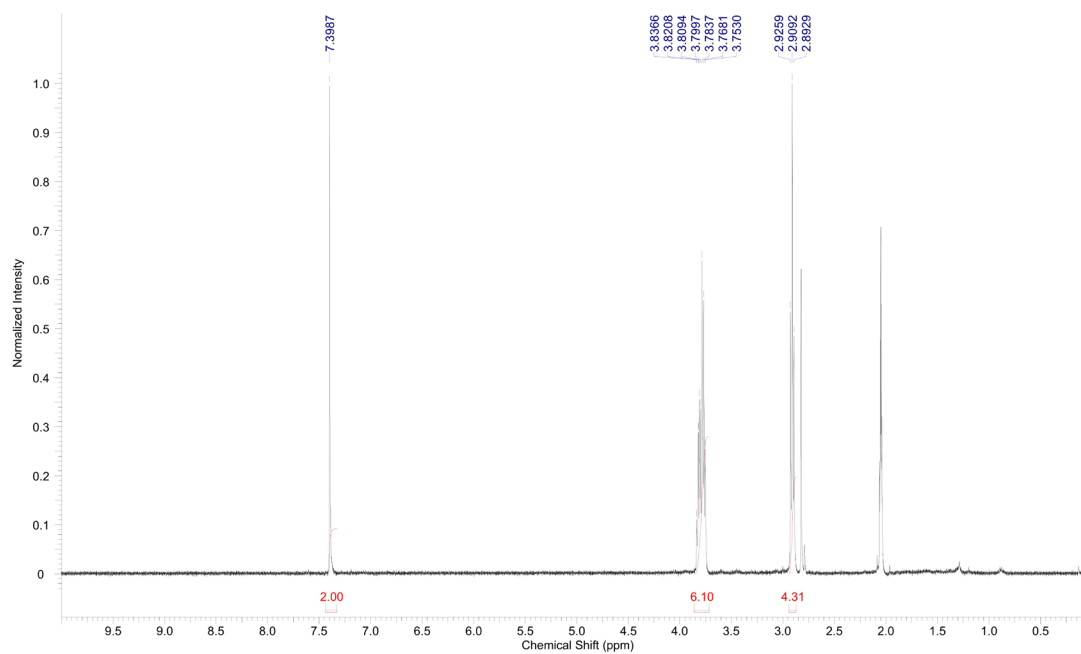
Racemic Procedure			CALB Procedure		
Peak #	Ret. Time	Area %	Peak #	Ret. Time	Area %
1	3.750	50.2190	1	-	-
2	4.314	49.7810	2	4.346	100.0000

NMR DATA FOR ALL NEW COMPOUNDS

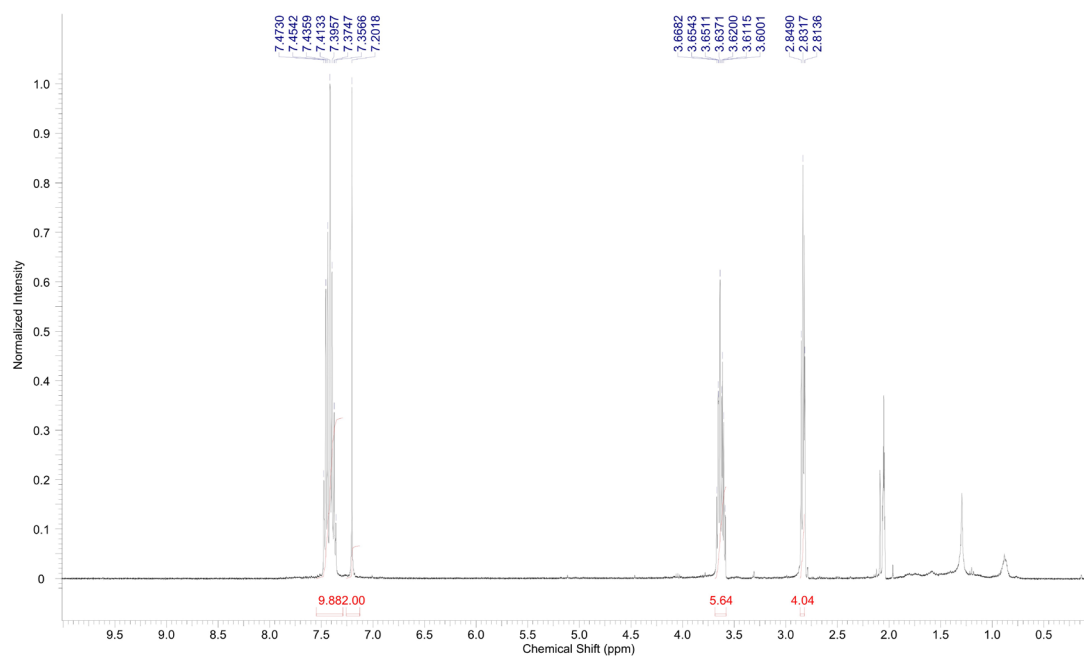
2,5-Dichloro-*p*-xylenebis(triphenylphosphonium) dibromide (S5):



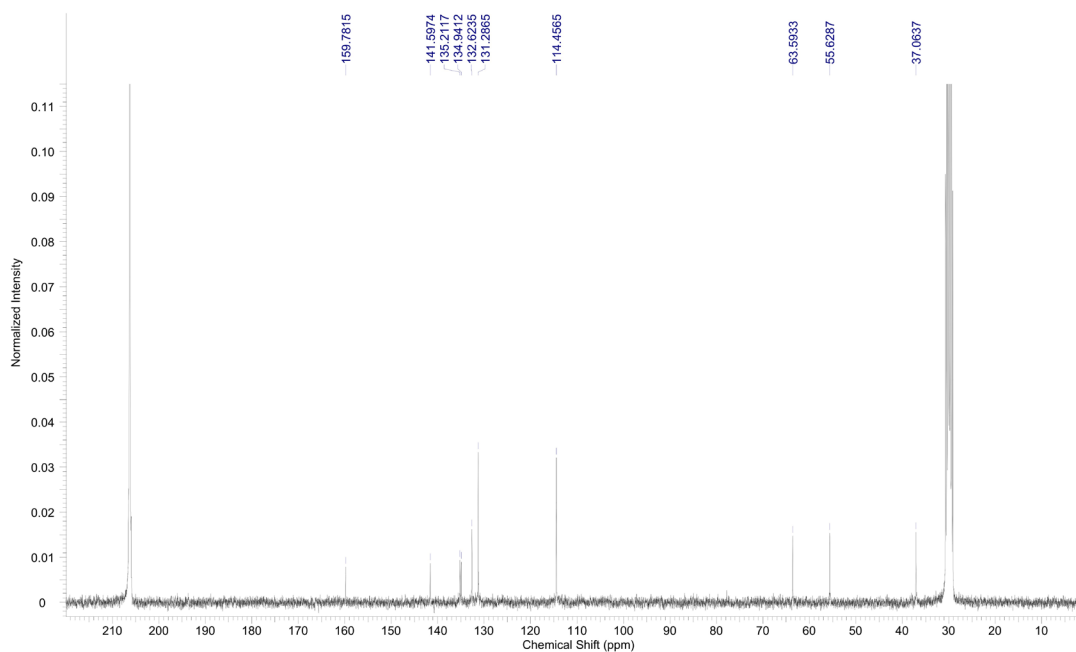
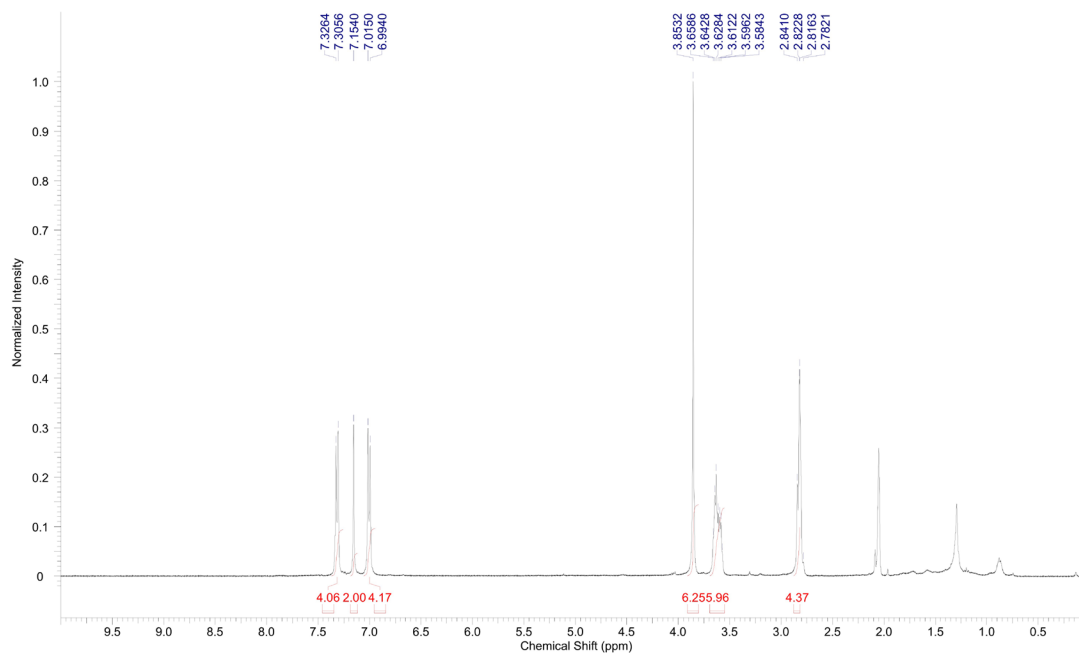
2,2'-(2,5-Dichloro-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (S7):



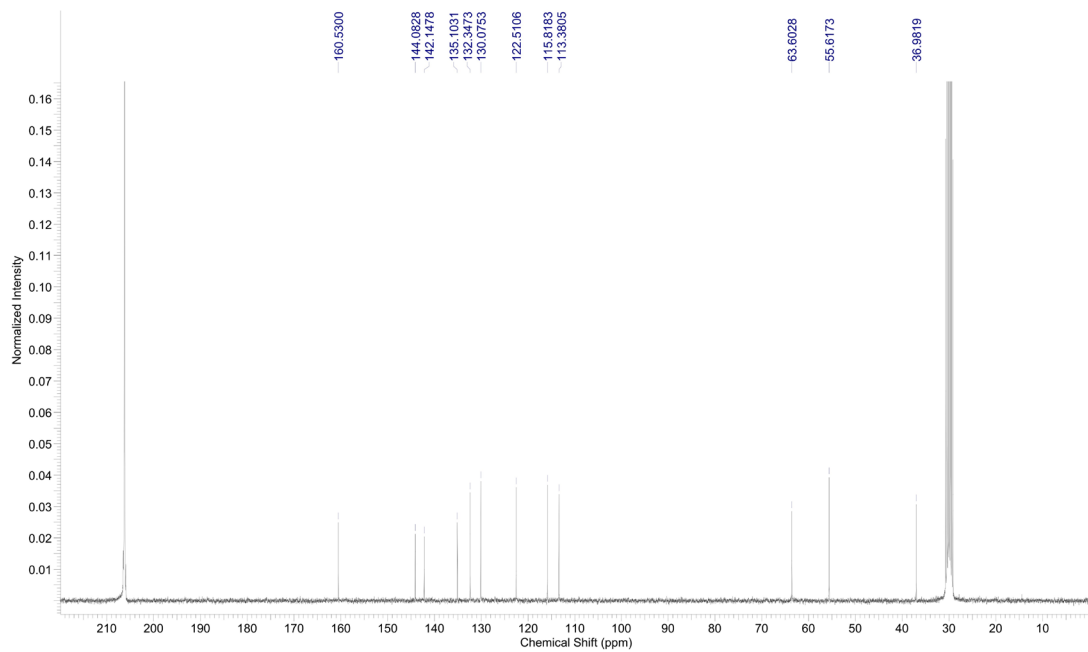
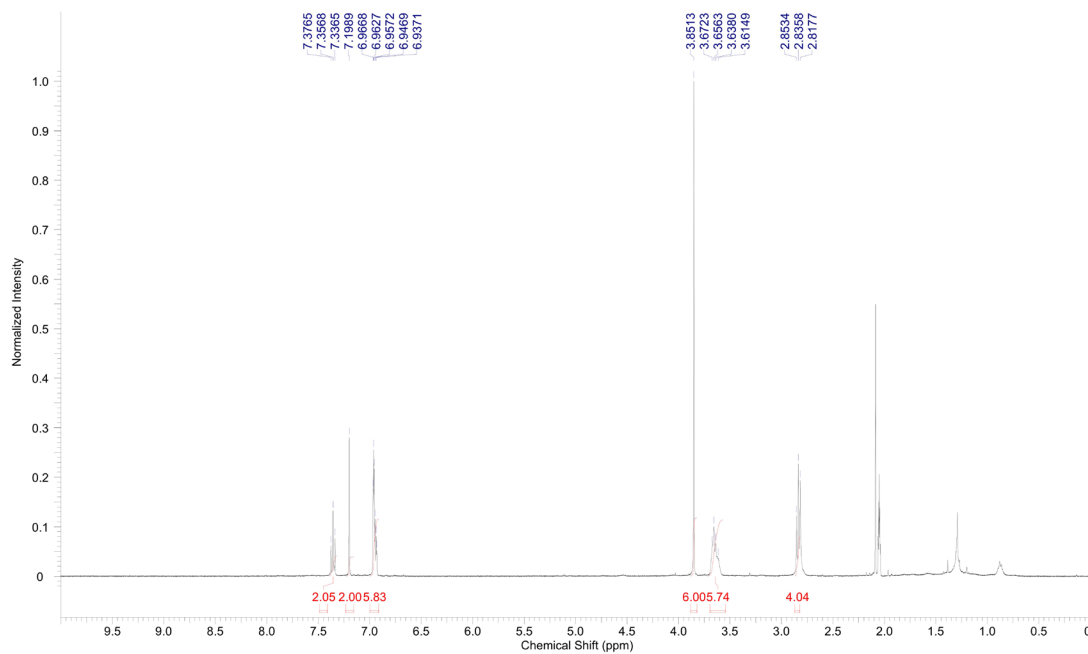
2,2'-([1,1':4',1''-Terphenyl]-2',5'-diyl)bis(ethan-1-ol) (S8):



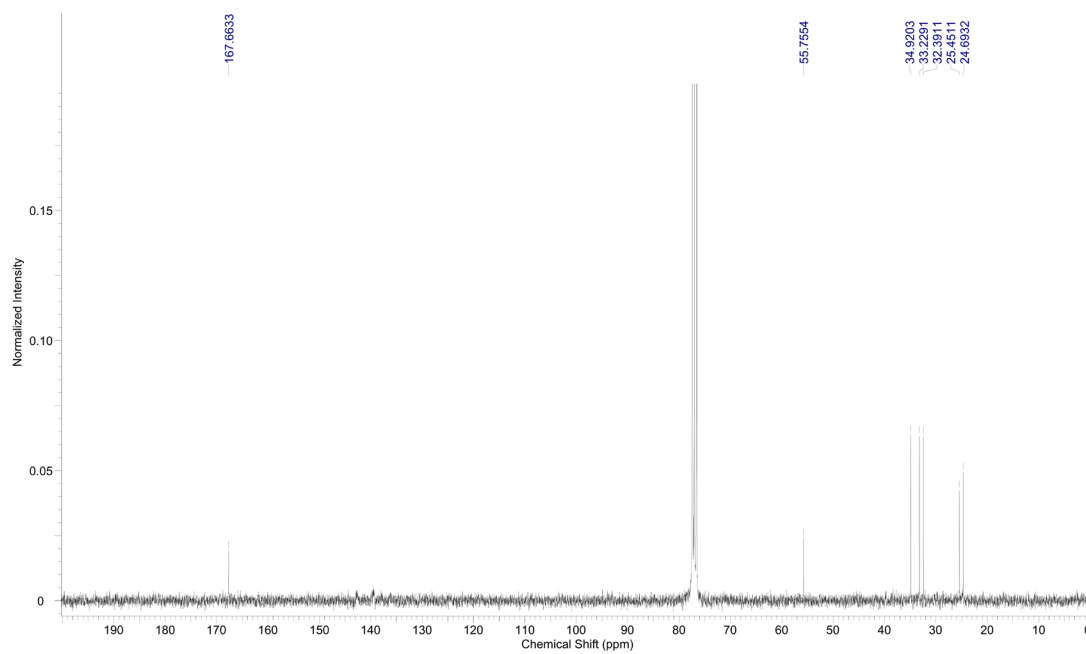
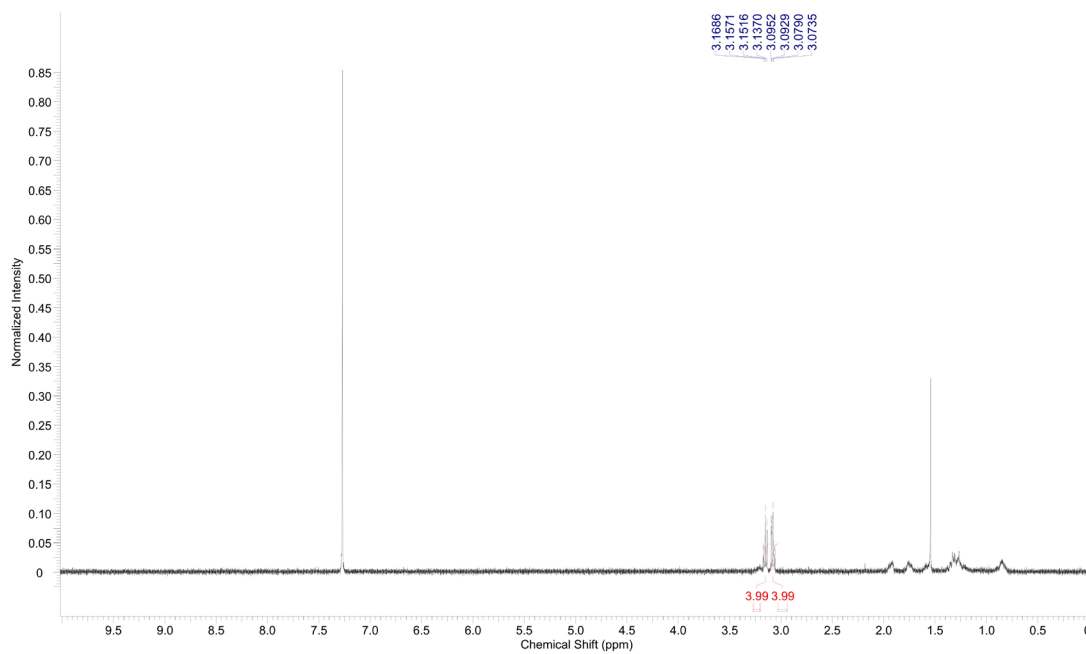
2,2'-(4,4''-Dimethoxy-[1,1':4',1''-terphenyl]-2',5'-diyl)bis(ethan-1-ol) (S9):



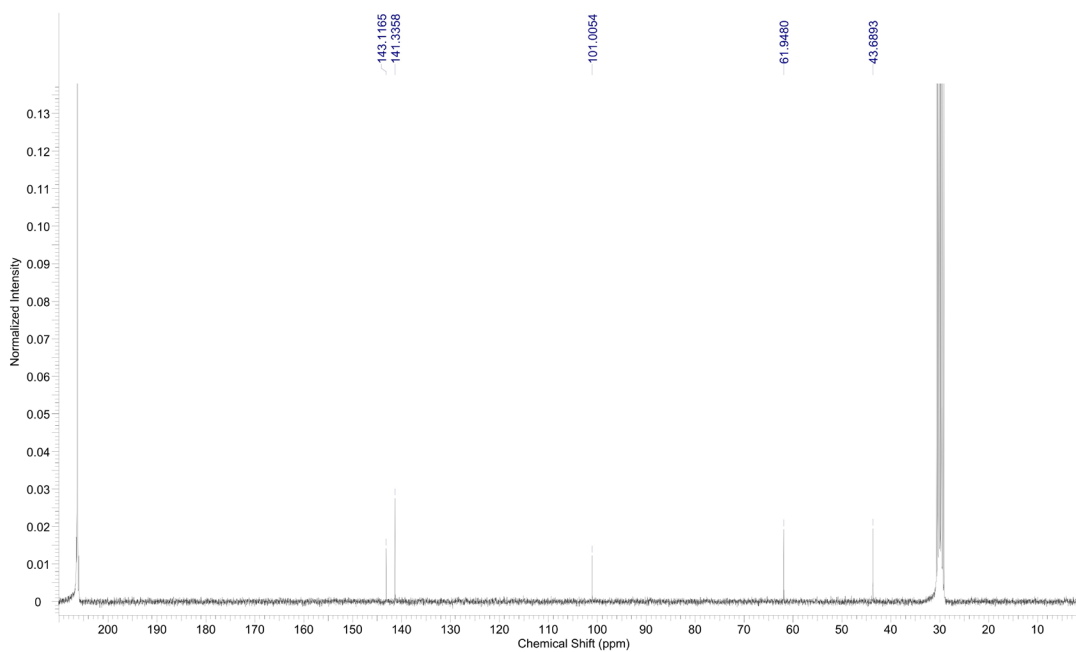
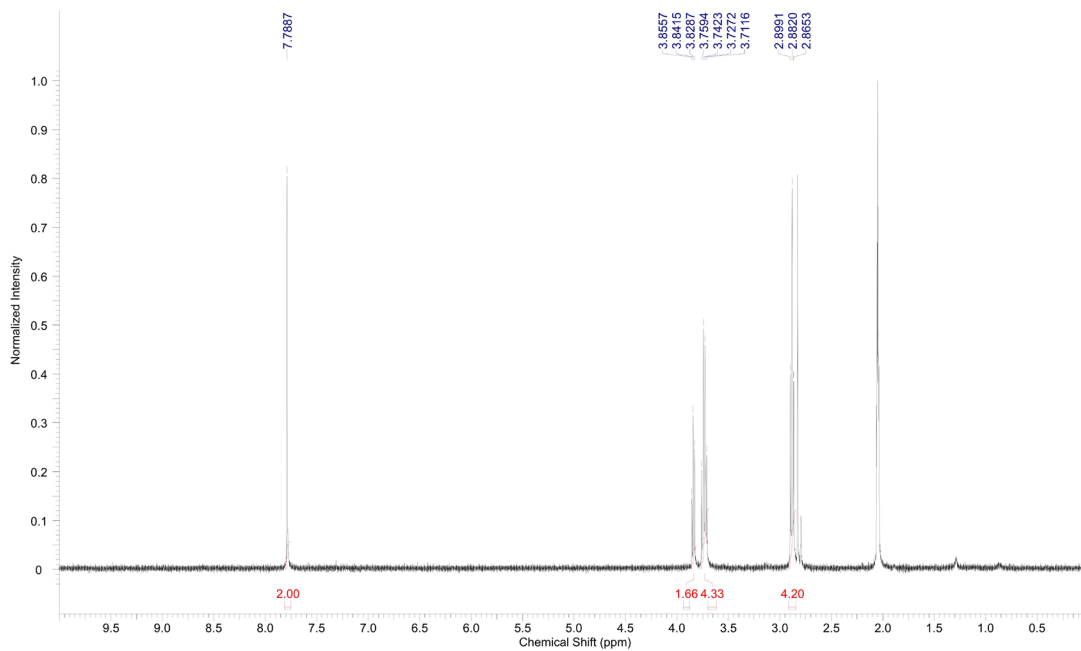
2,2'-(3,3''-Dimethoxy-[1,1':4',1''-terphenyl]-2',5'-diyl)bis(ethan-1-ol) (S10):



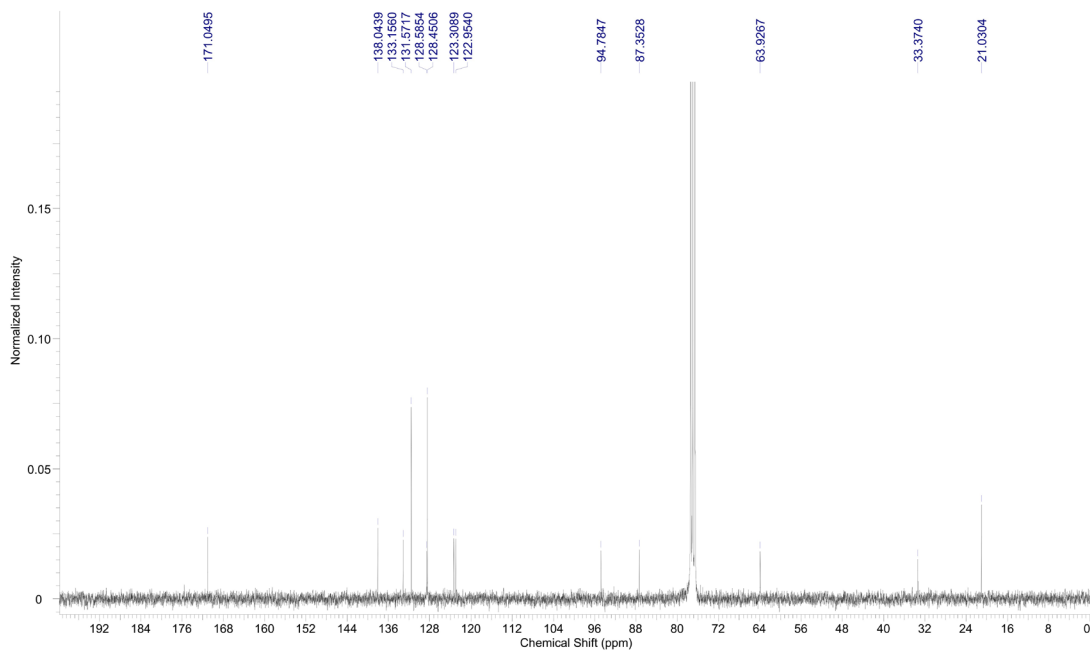
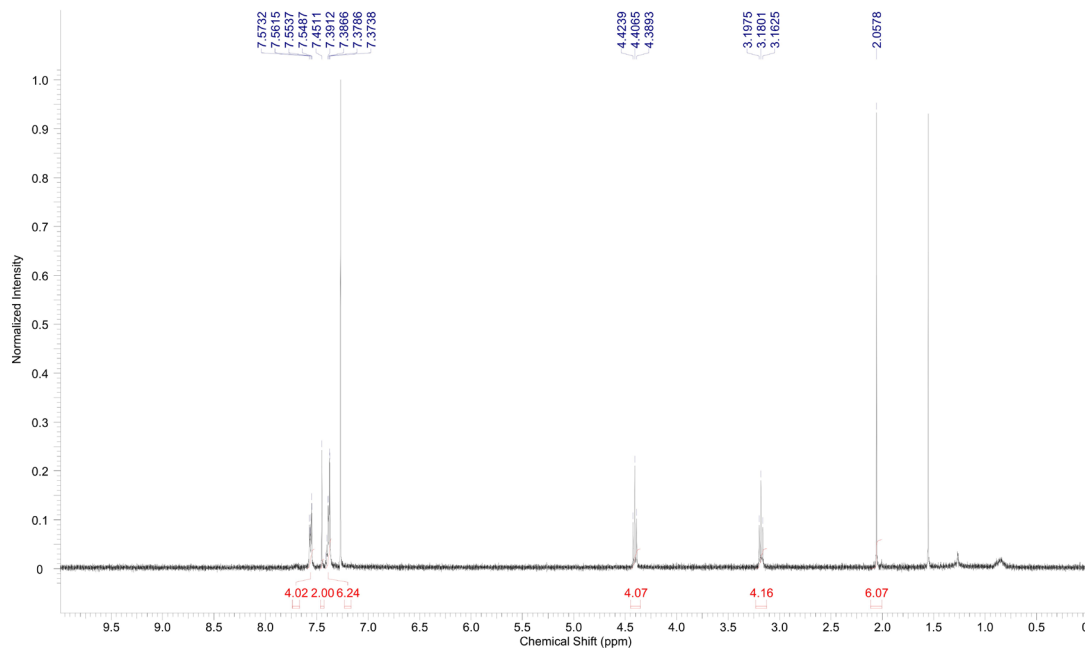
Bis(perfluorophenyl) 3,3'-disulfanediylpropionate (S12):



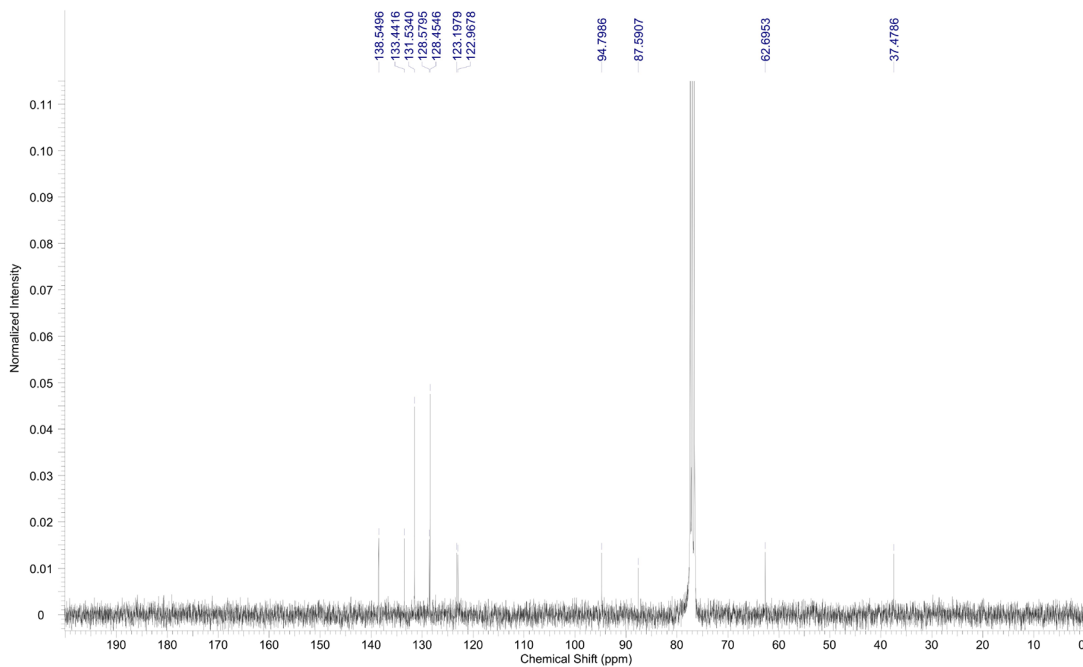
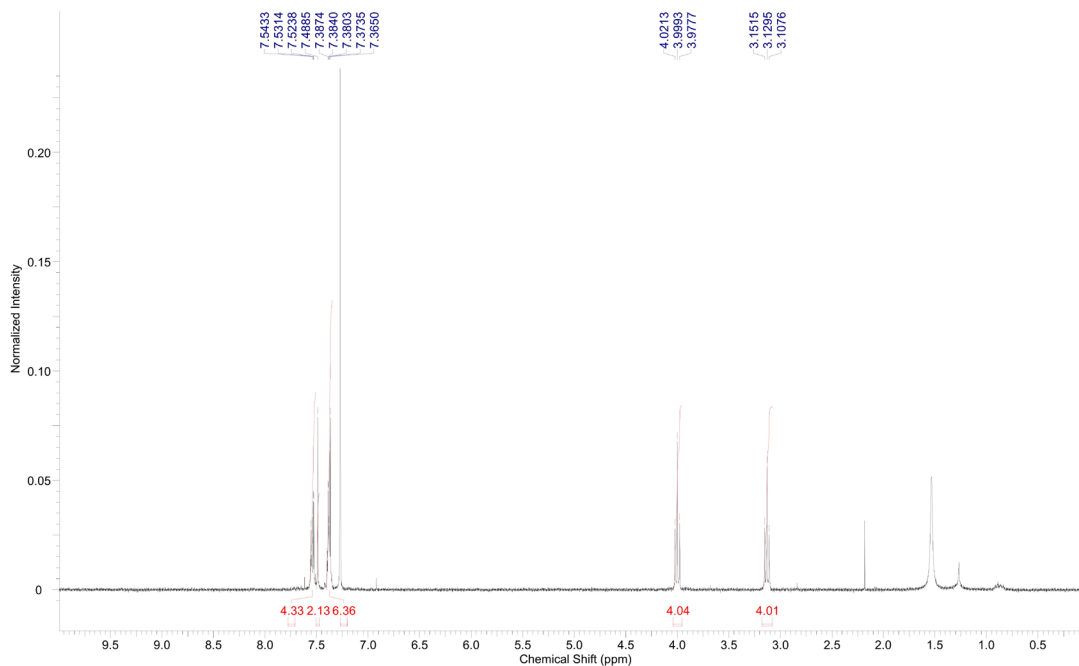
2,2'-(2,5-Diiodo-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (S17):



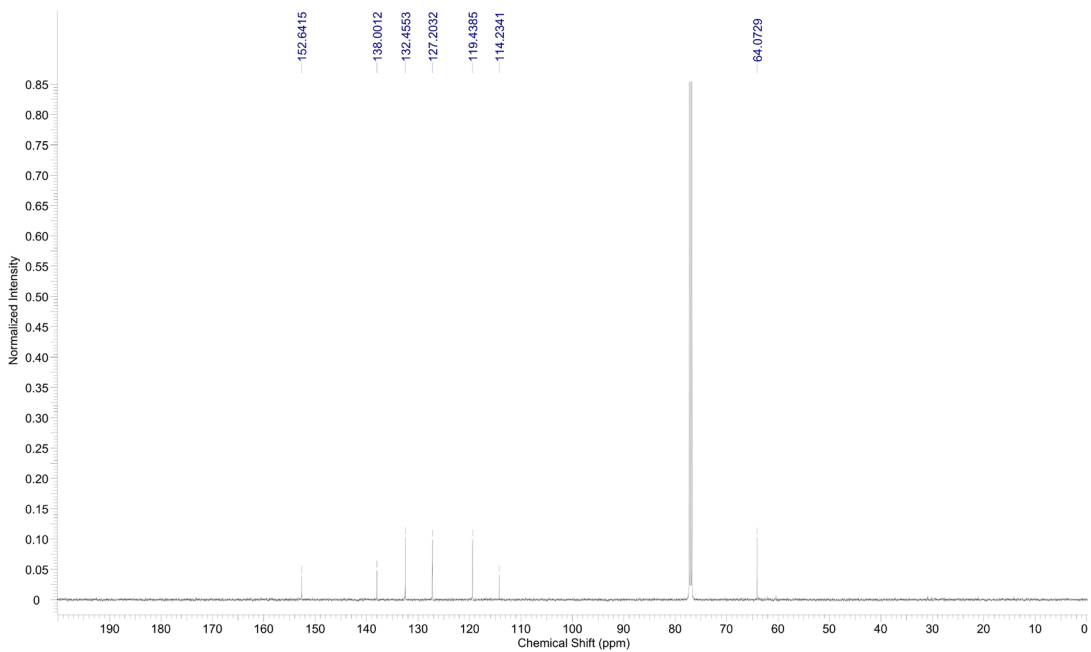
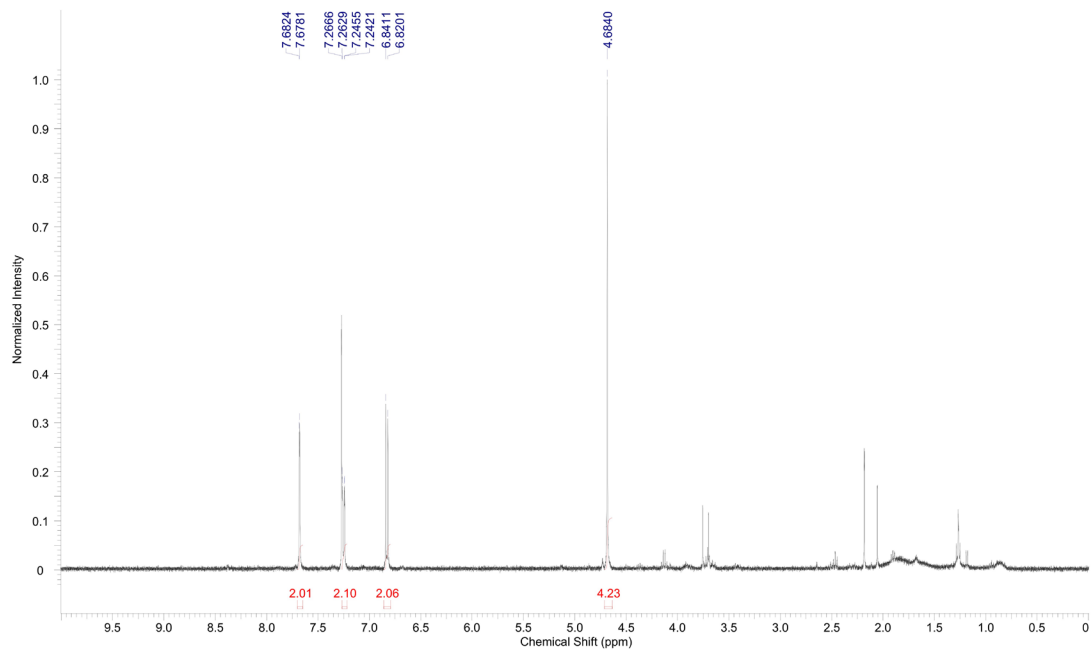
(2,5-Bis(phenylethynyl)-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diy) diacetate (S18):



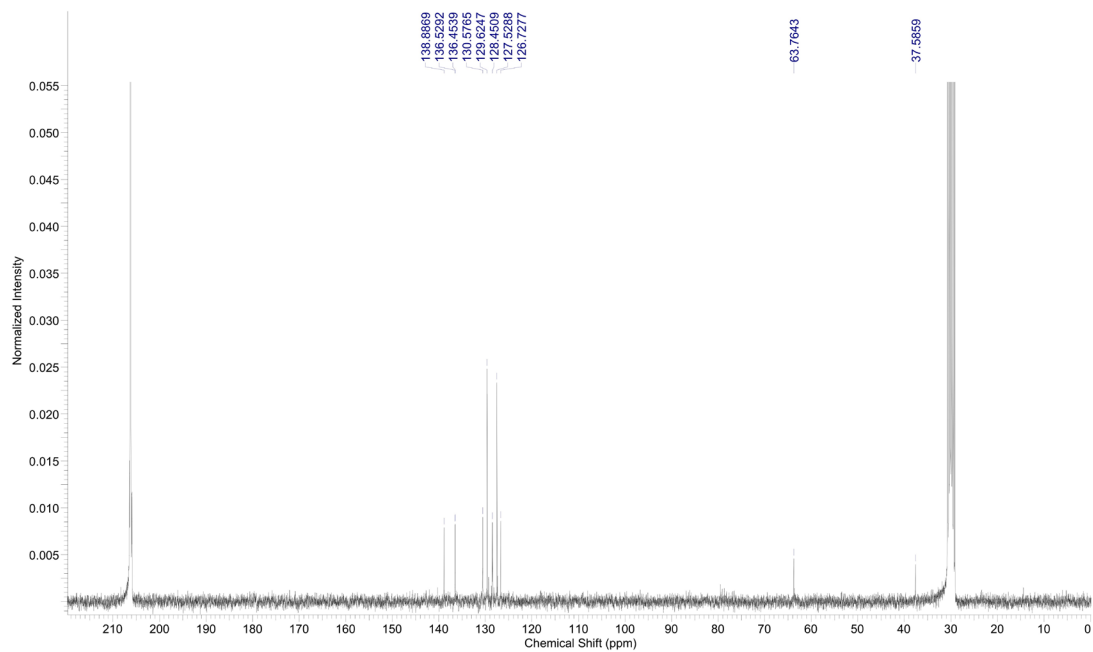
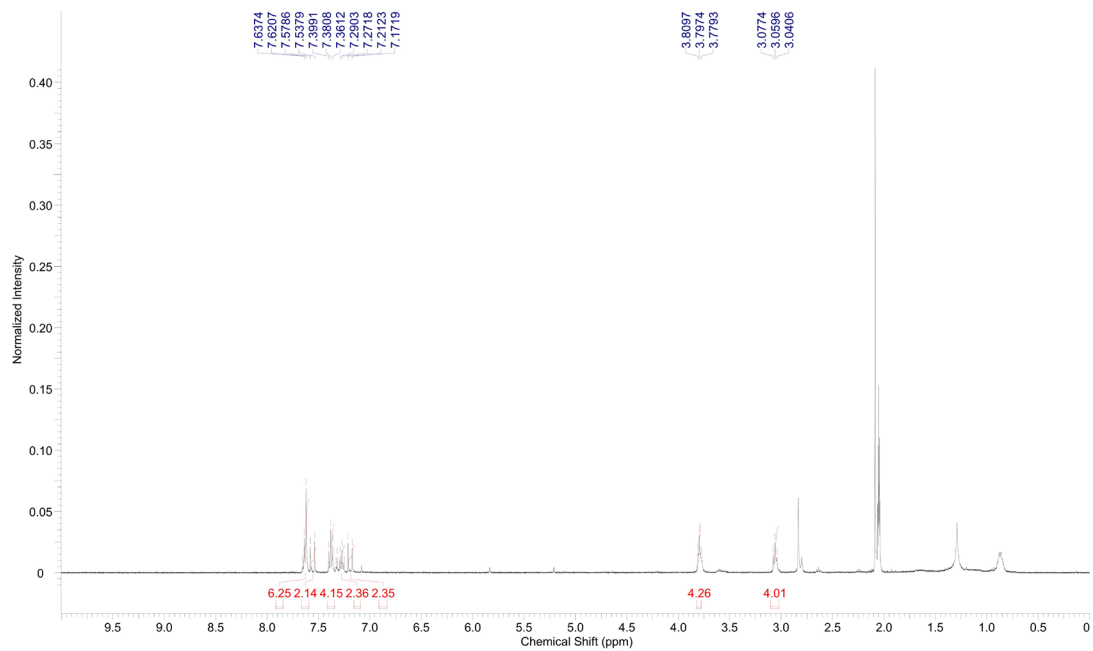
2,2'-(2,5-Bis(phenylethynyl)-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (S19):



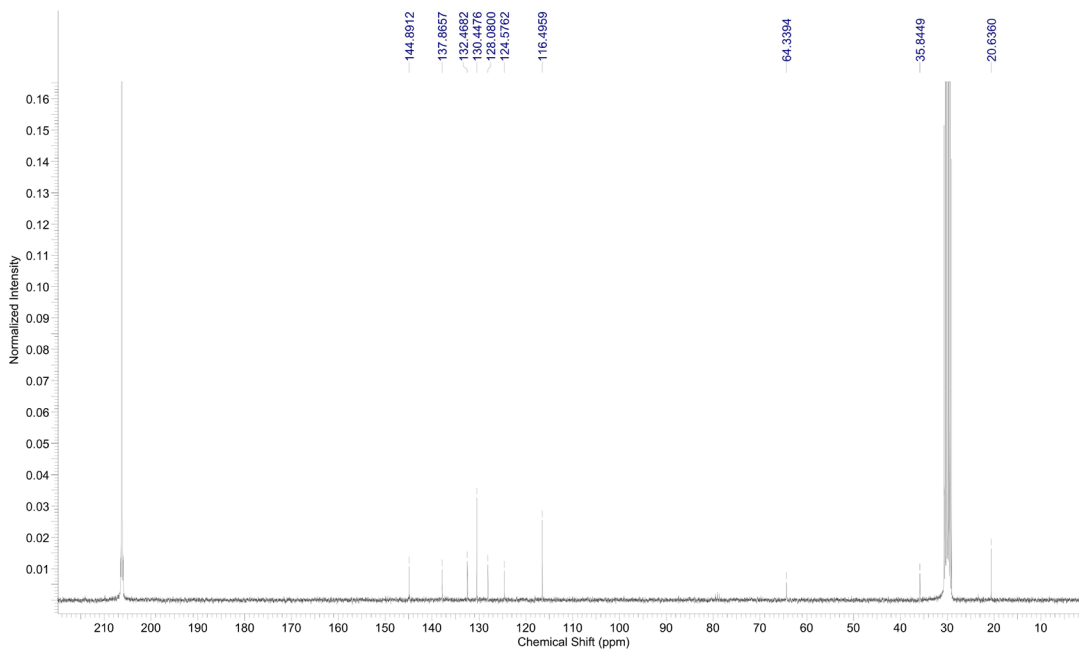
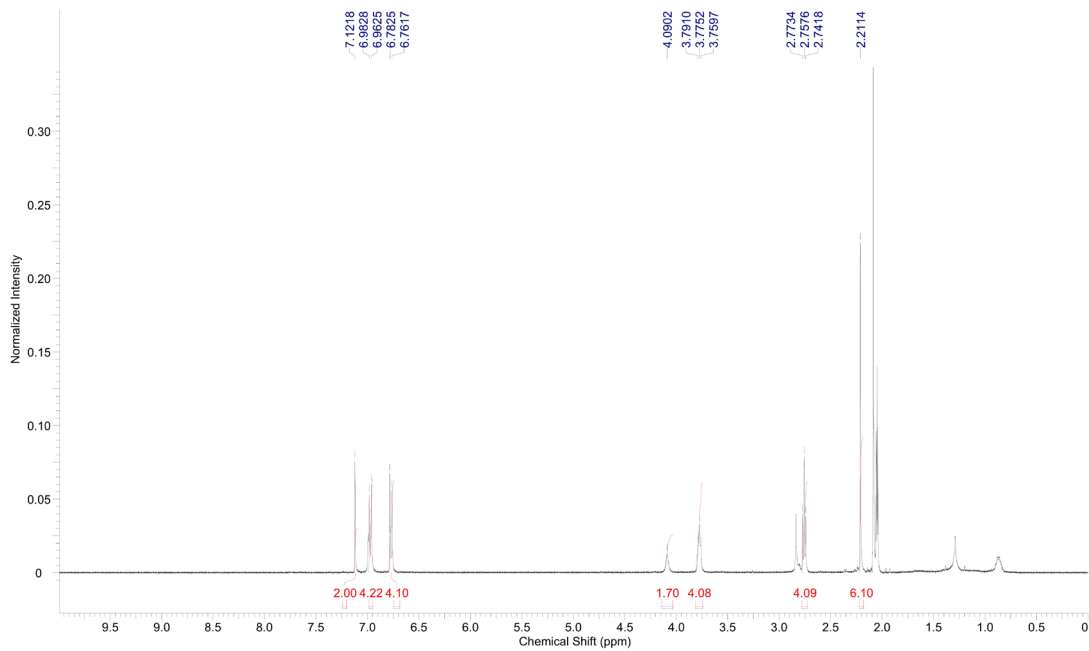
(Oxybis(3-bromo-4,1-phenylene))dimethanol (S20):



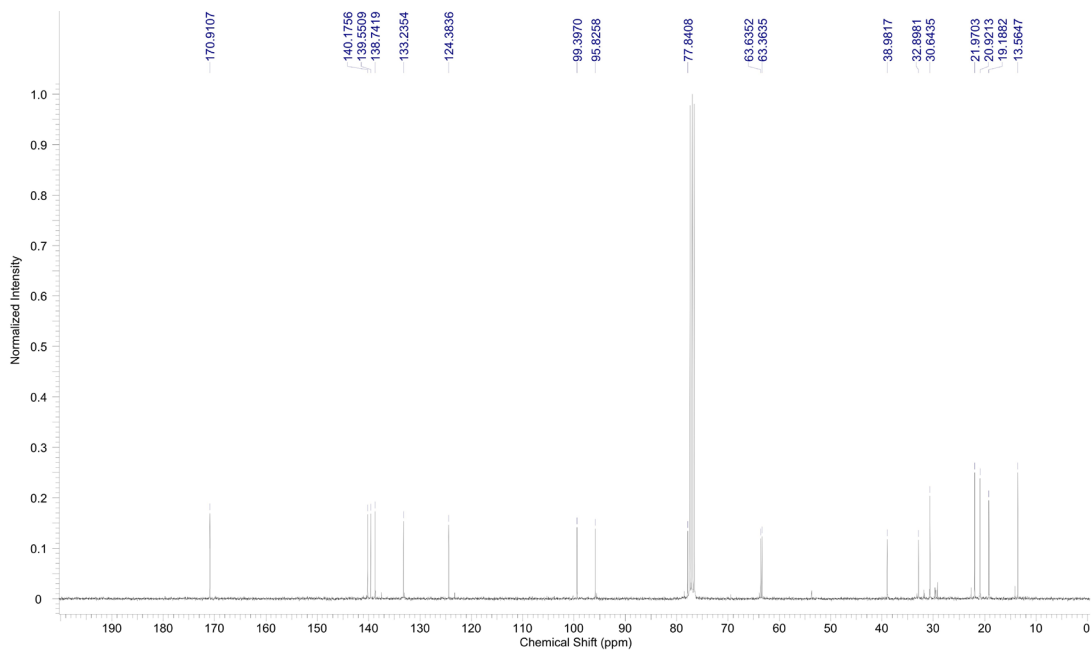
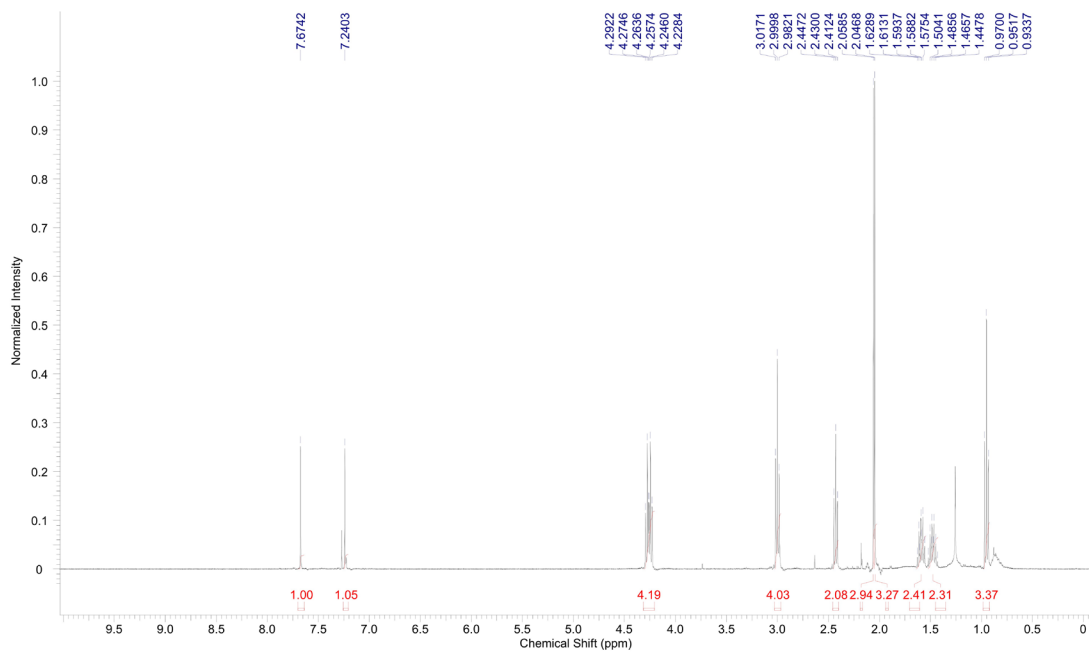
2,2'-(2,5-Di(*E*)-styryl)-1,4-phenylenebis(ethan-1-ol) (S21):



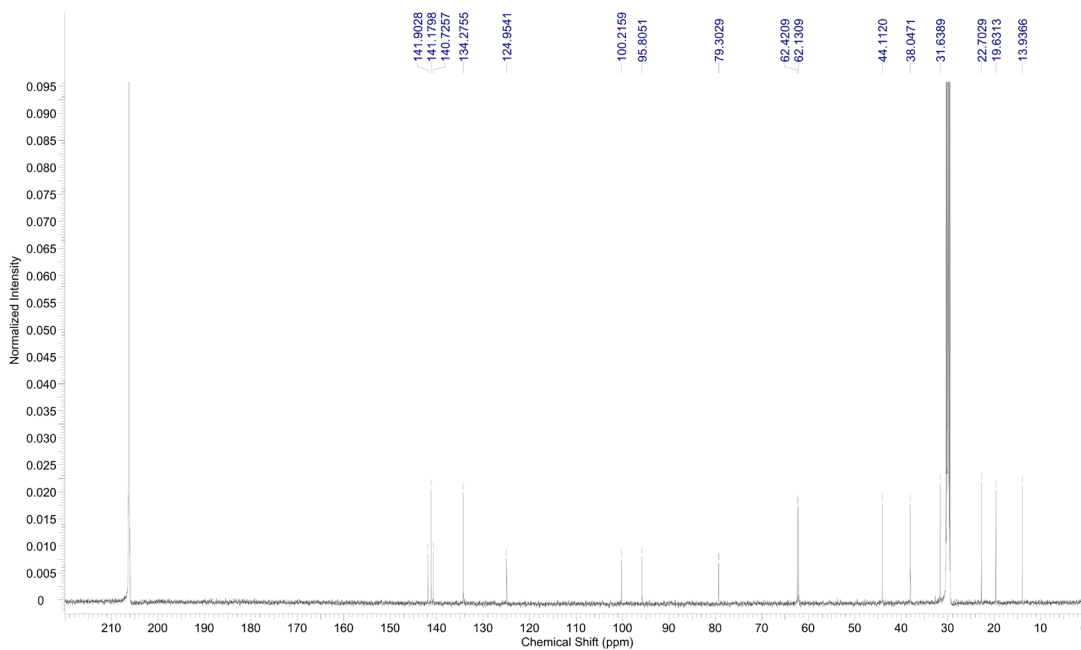
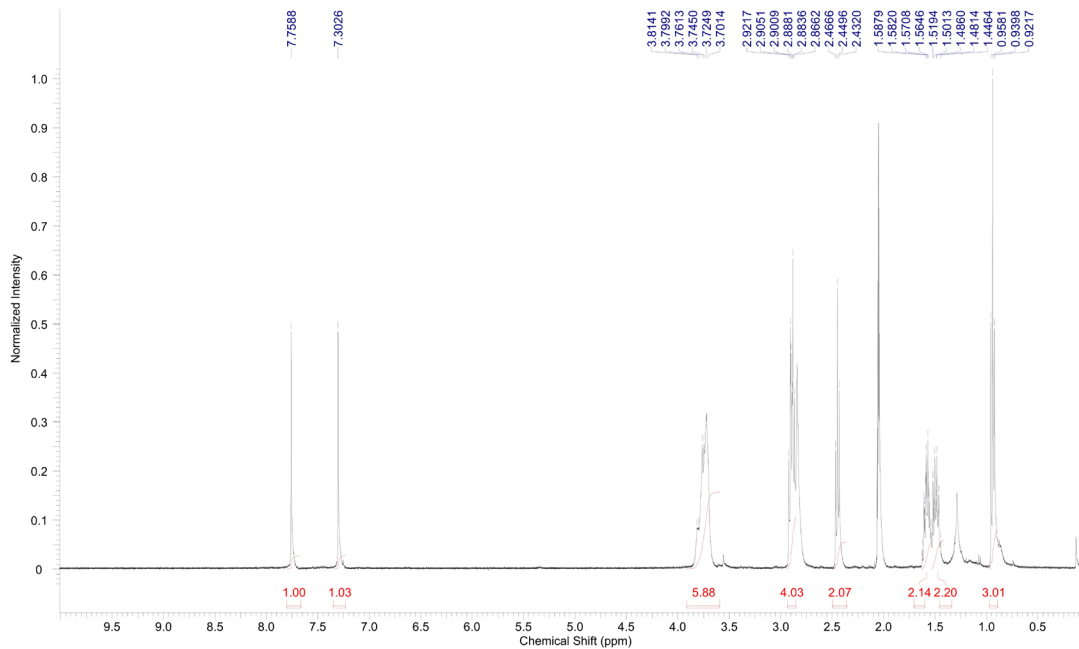
2,2'-(2,5-Bis(*p*-tolylamino)-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (S22):



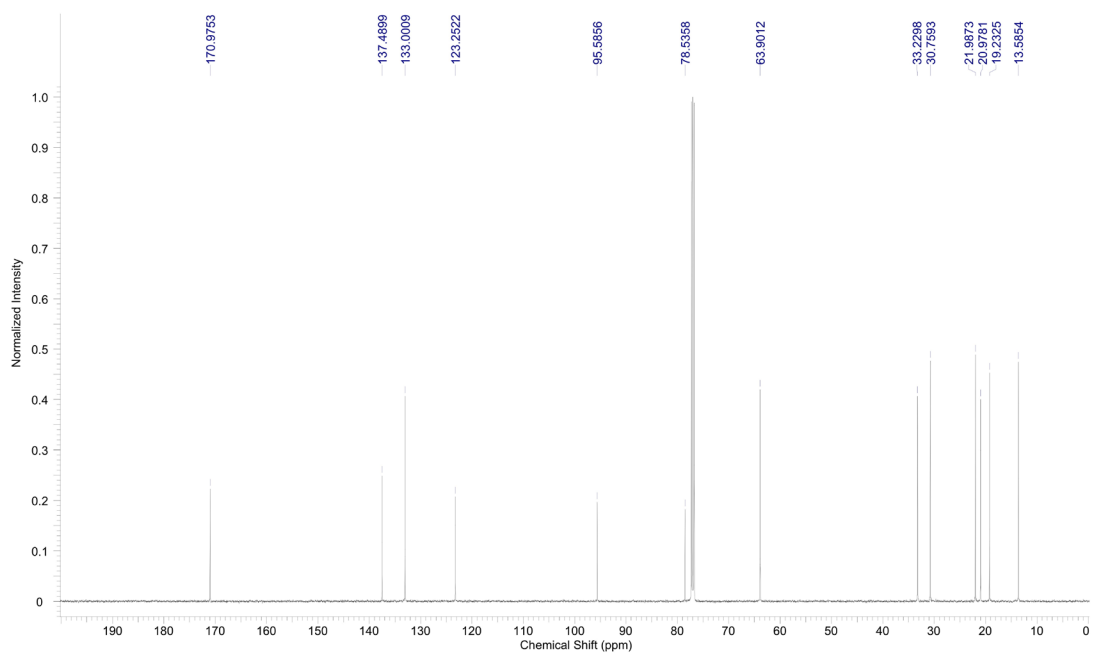
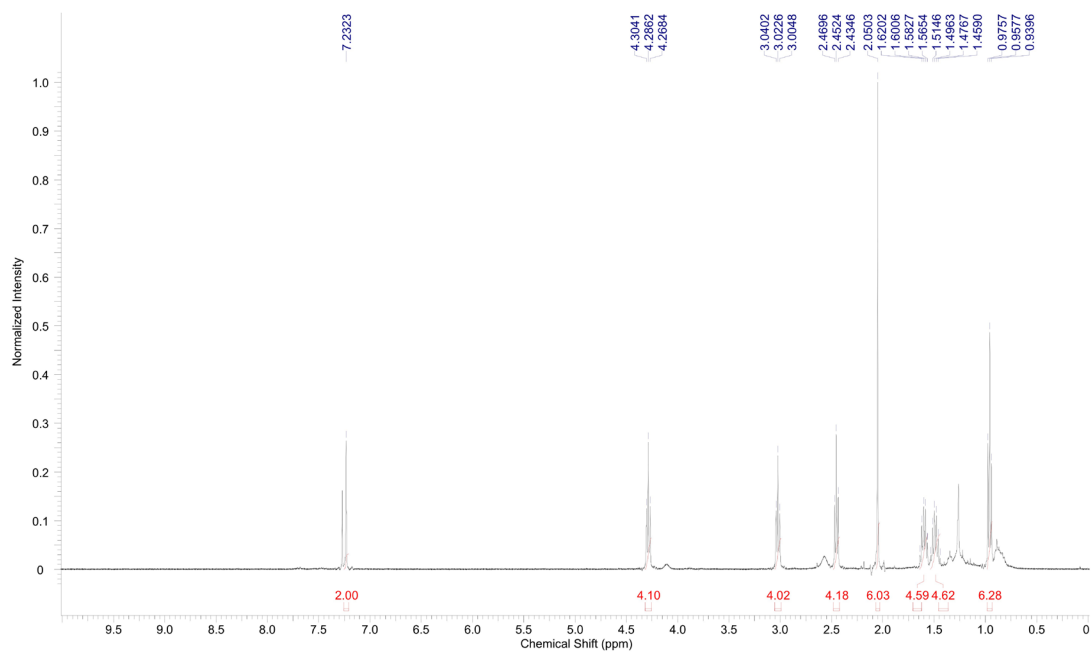
(2-(Hex-1-yn-1-yl)-5-iodo-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) diacetate (S24):



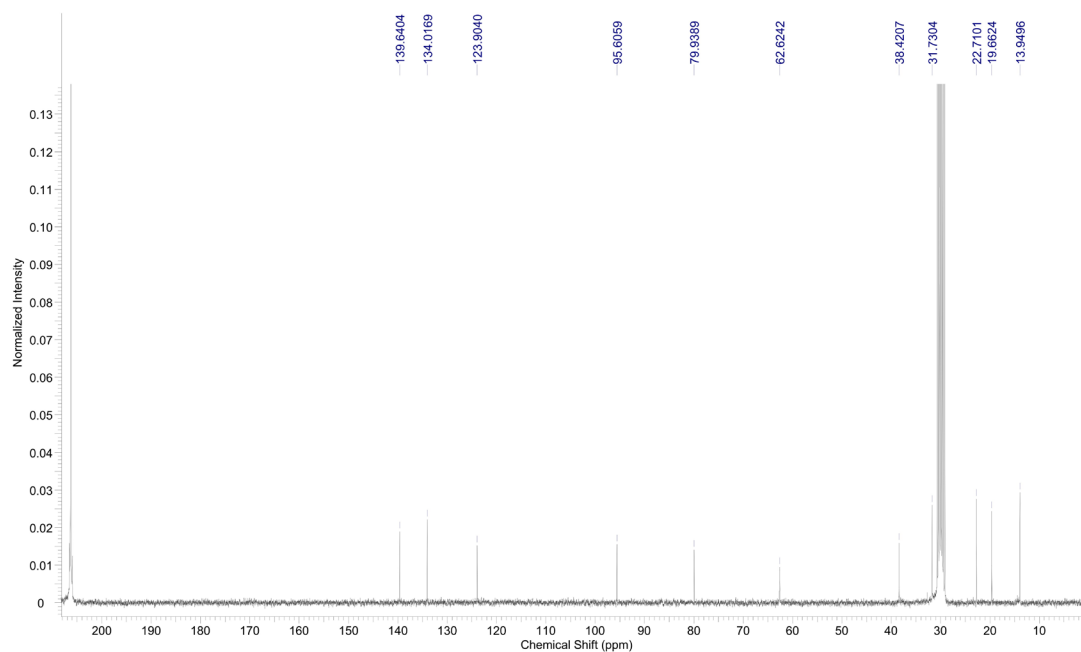
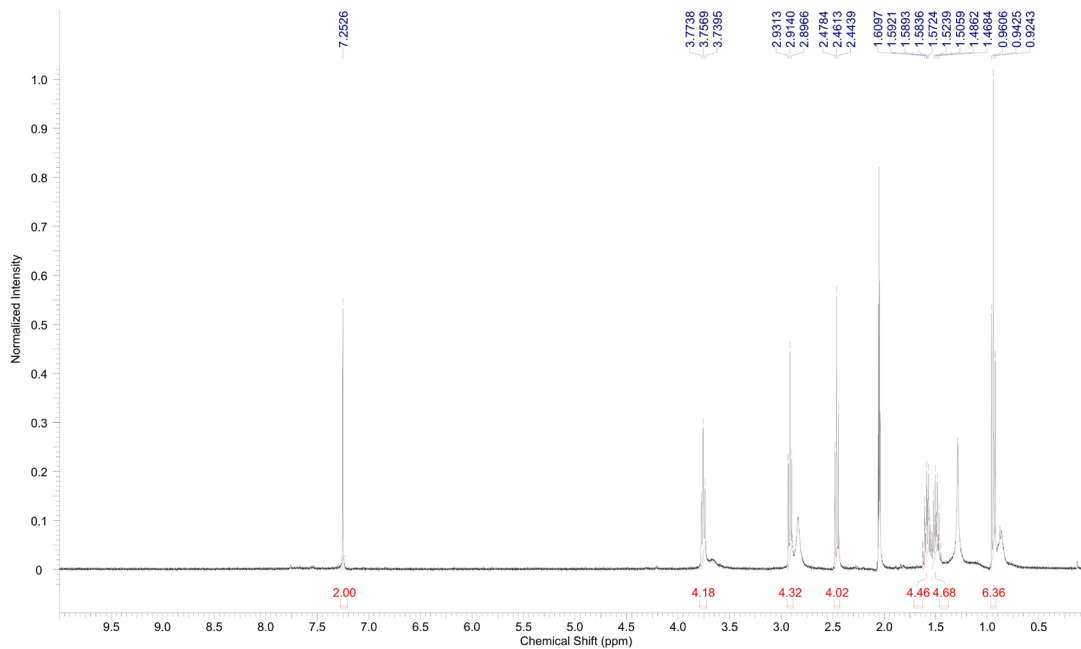
2,2'-(2-(Hex-1-yn-1-yl)-5-iodo-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (S25):



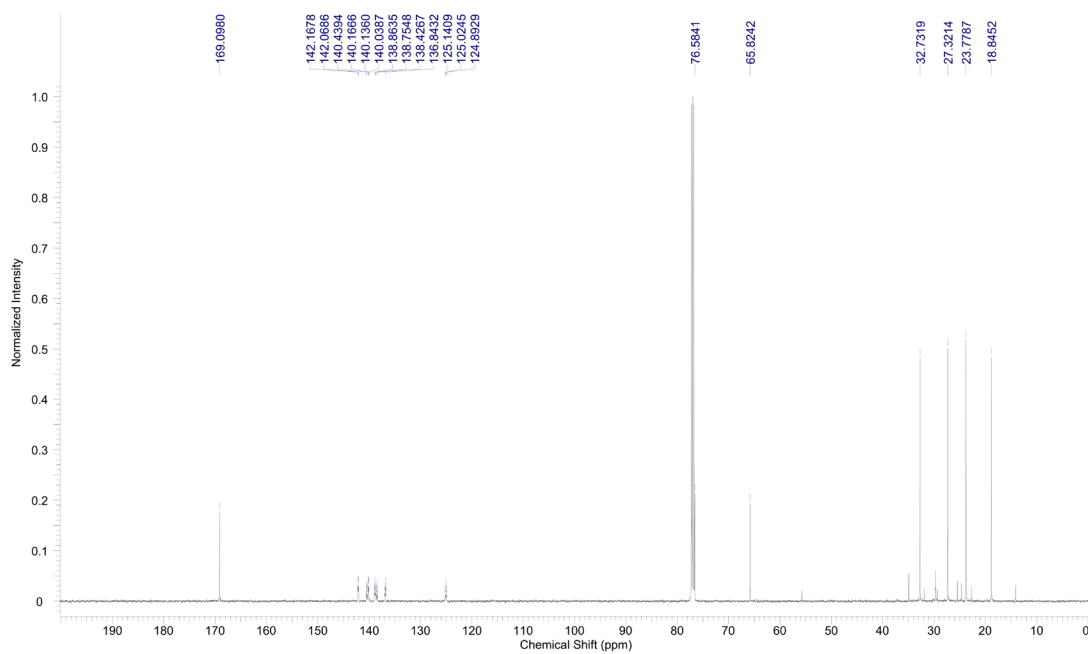
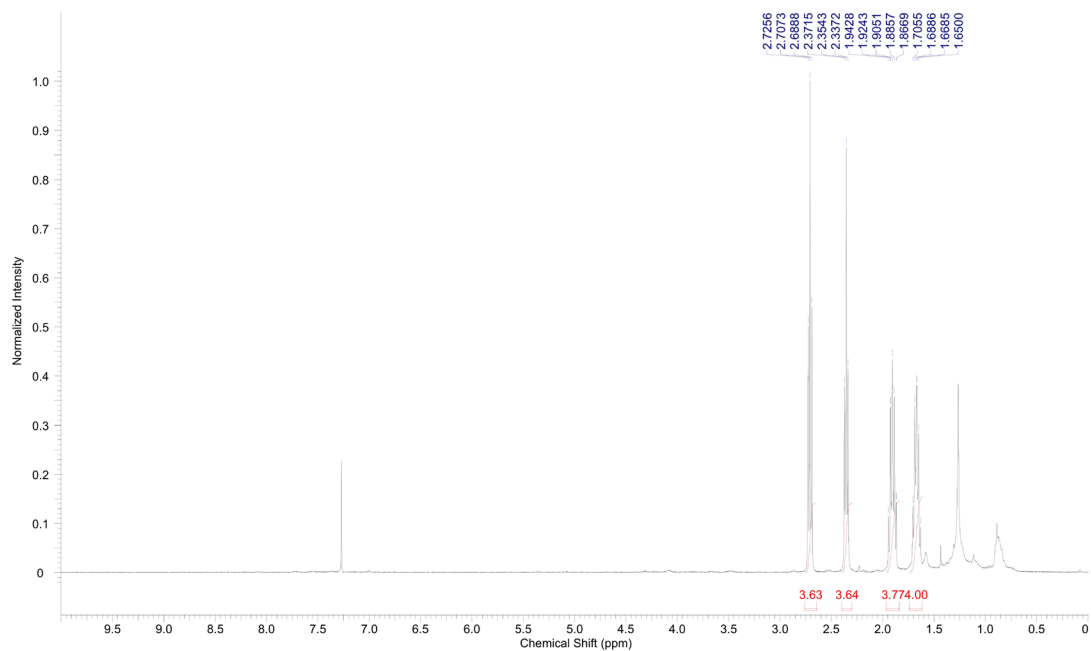
(2,5-Bis(hex-1-yn-1-yl)-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diy) diacetate (S26):



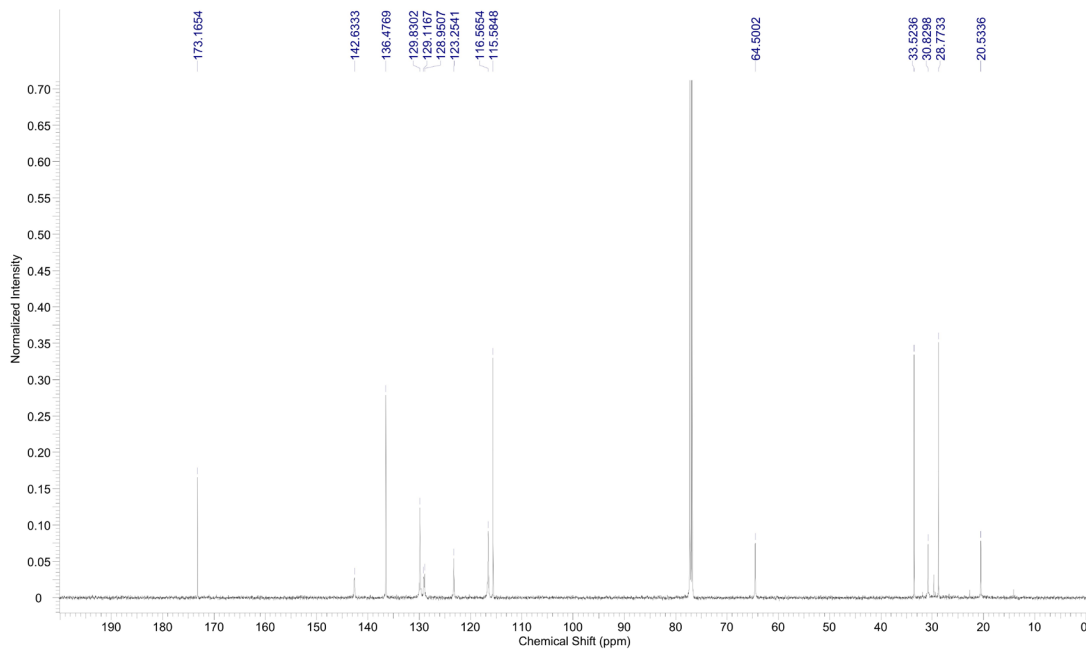
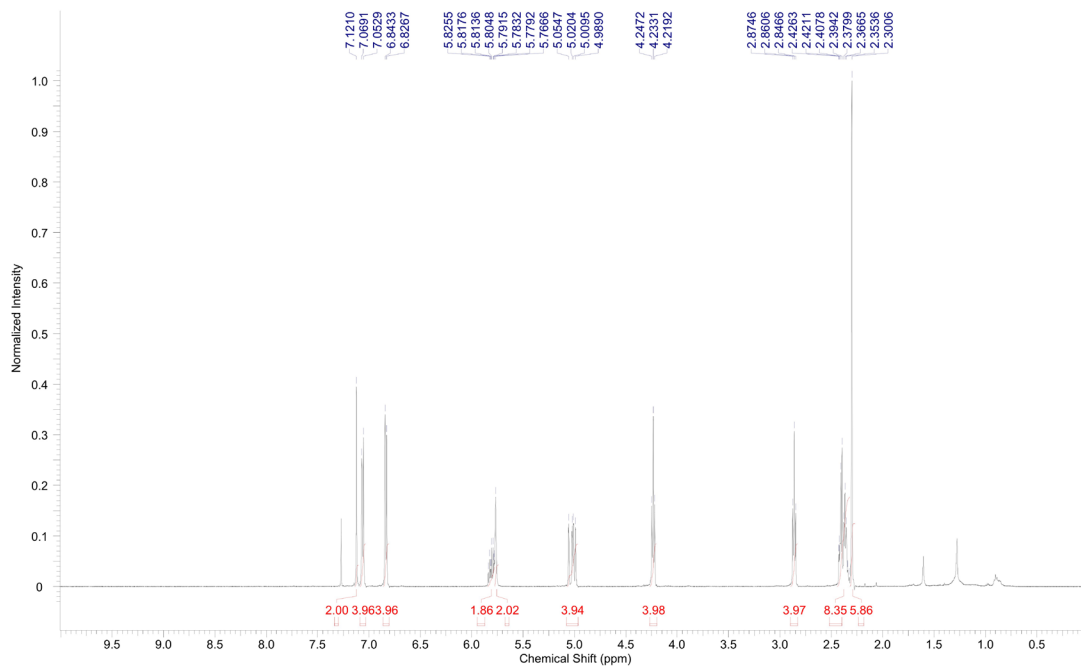
2,2'-(2,5-Bis(hex-1-yn-1-yl)-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (S27):



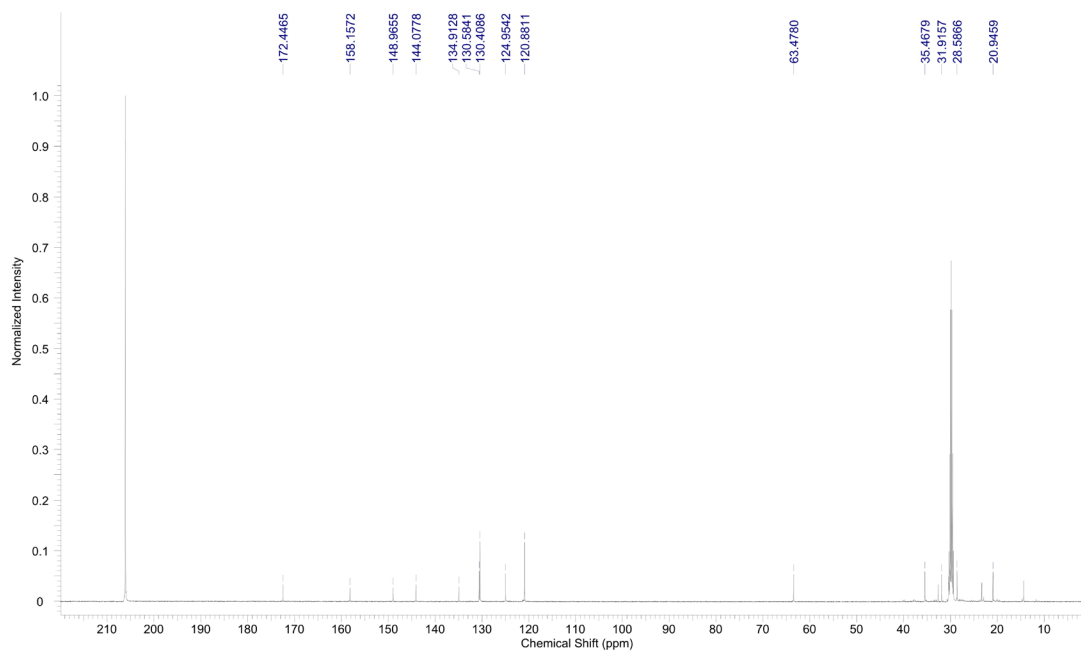
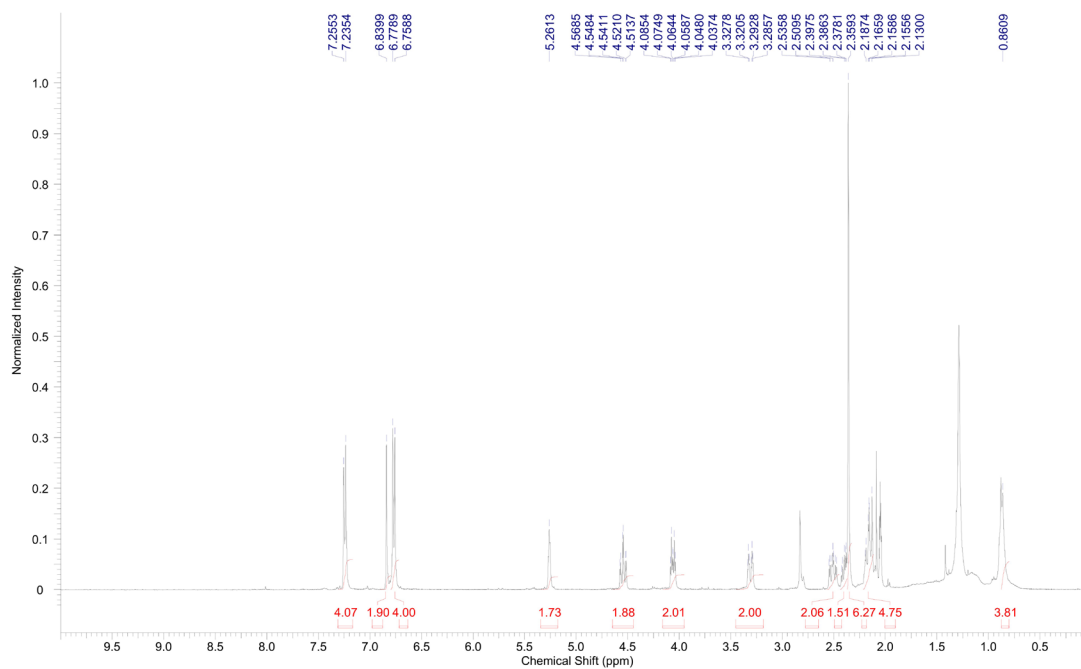
Bis(perfluorophenyl) tetradeca-6,8-diyne dioate (S28):



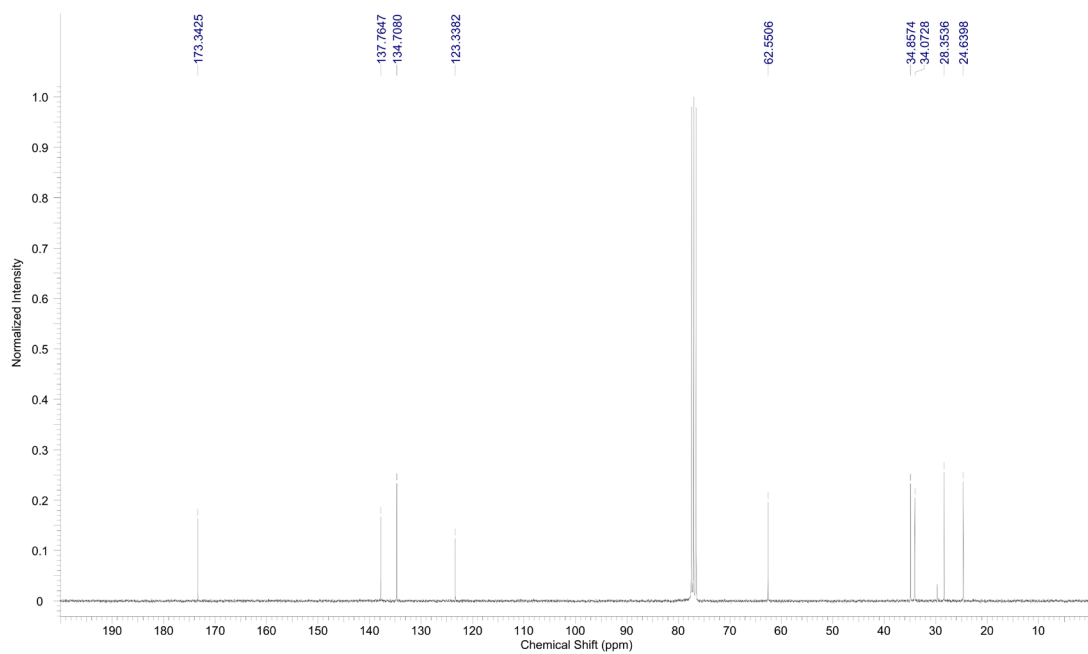
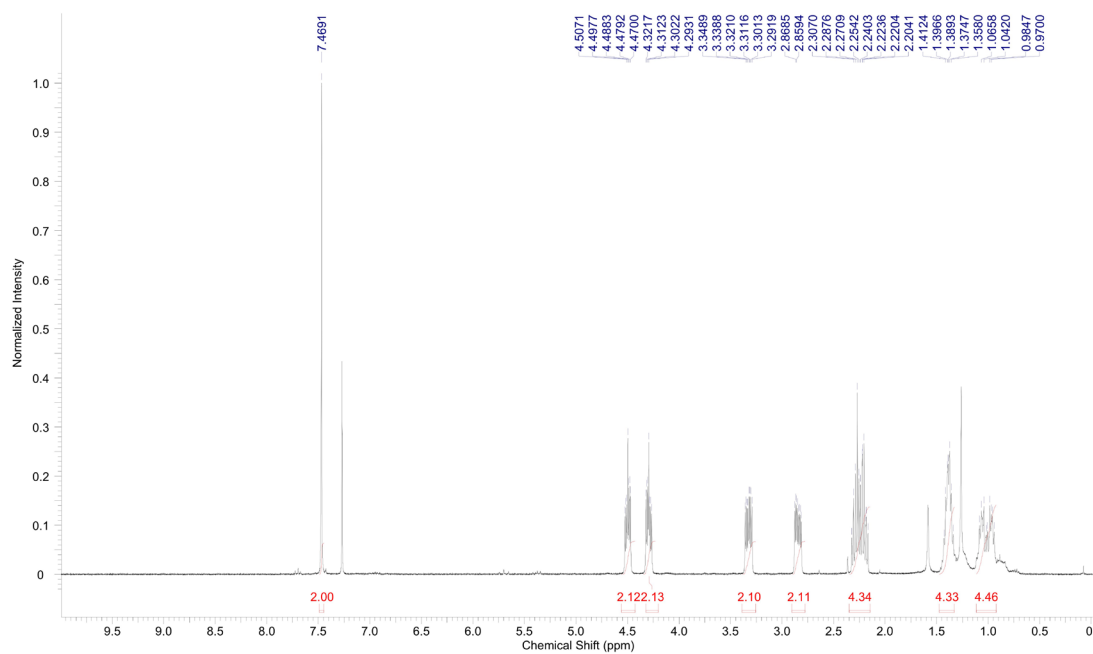
(2,5-Bis(*p*-tolylamino)-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) bis(pent-4-enoate) (S29):



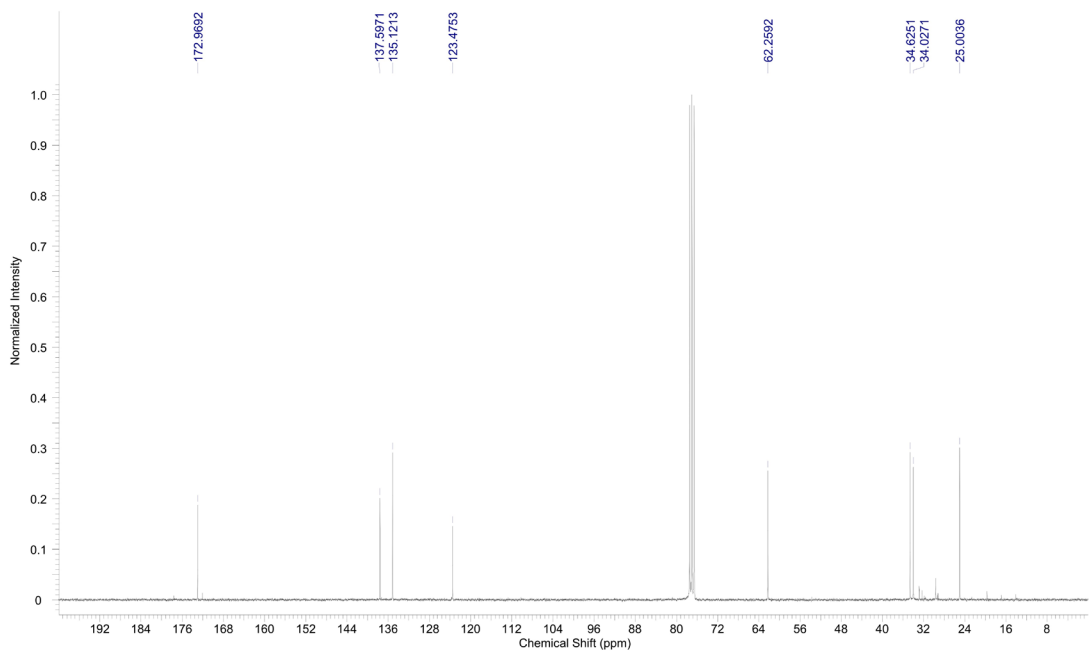
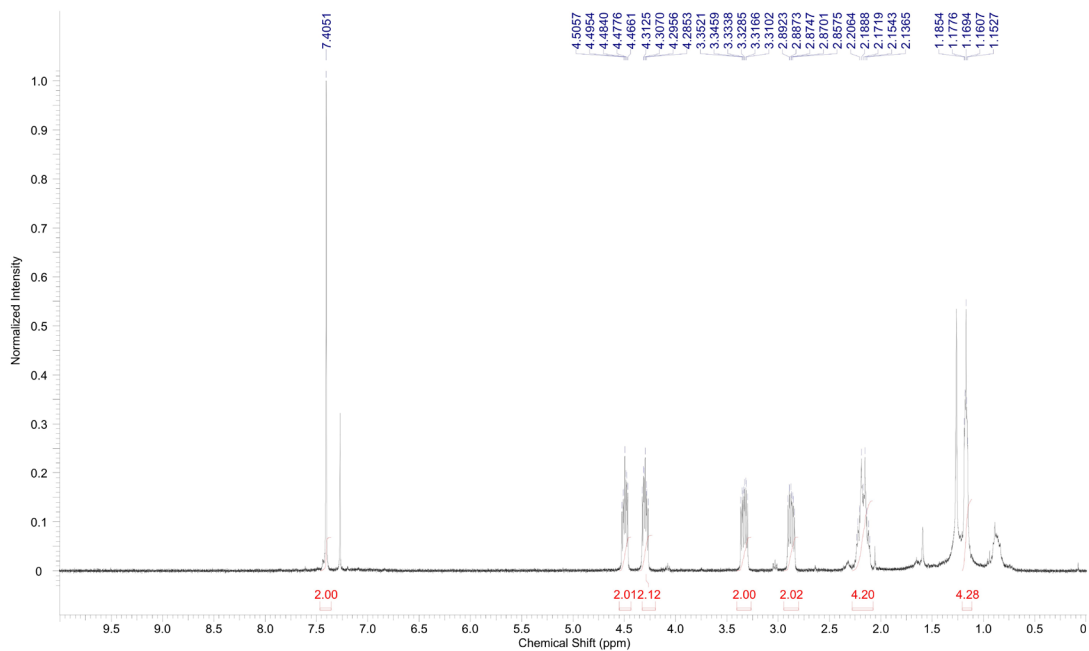
(Z)-1²,1⁵-bis(*p*-tolylamino)-4,13-dioxa-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphan-8-ene-5,12-dione (S30):



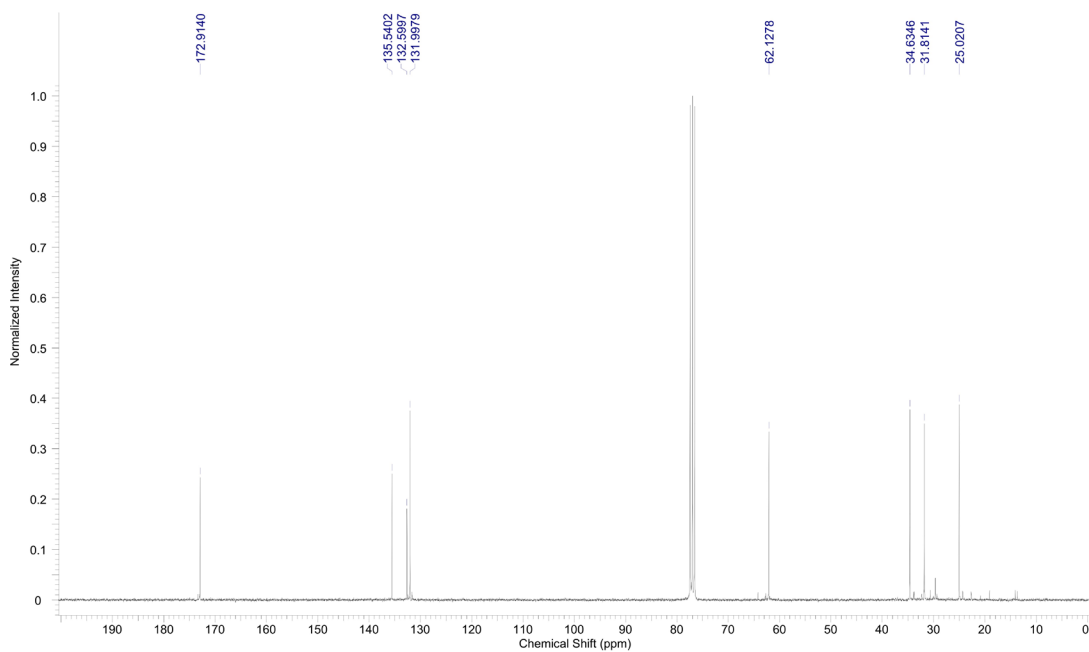
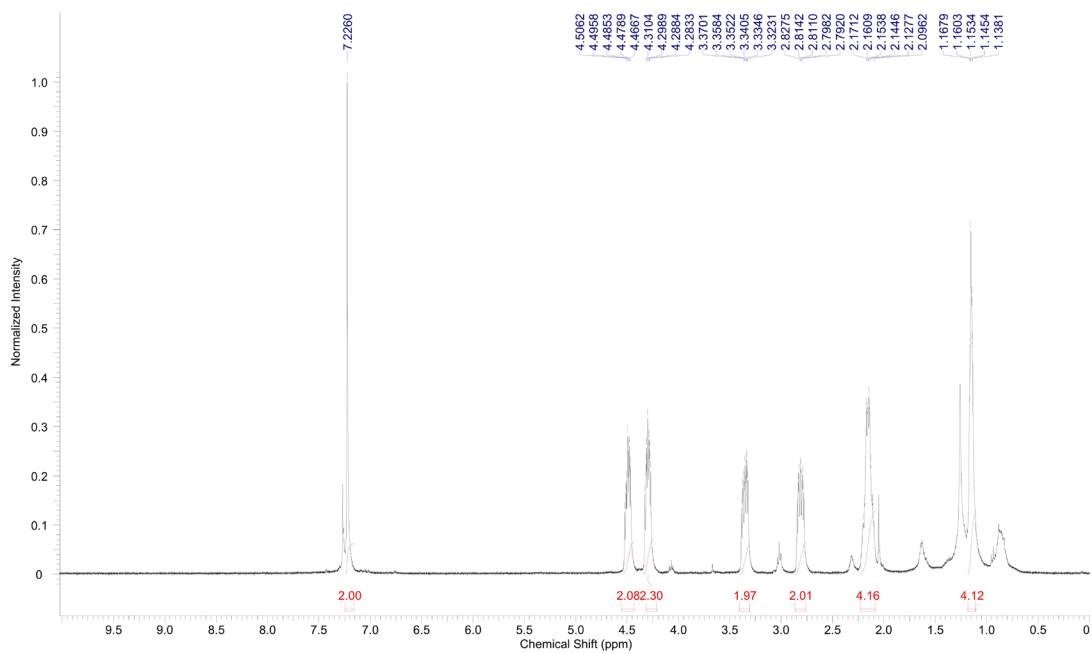
1²,1⁵-Dibromo-4,13-dioxa-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.6):



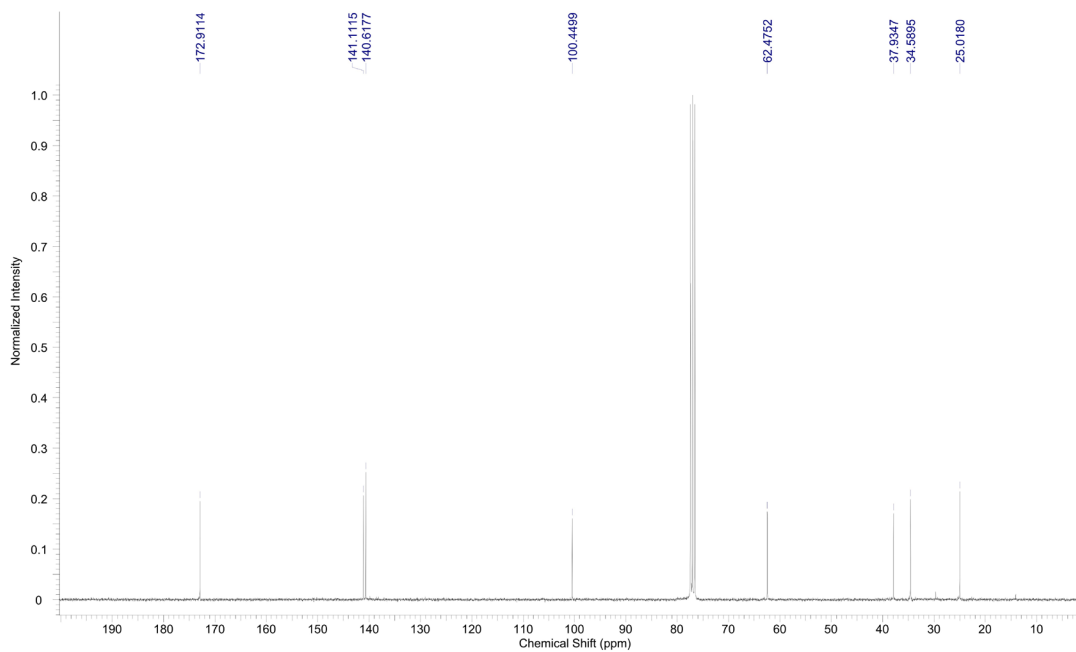
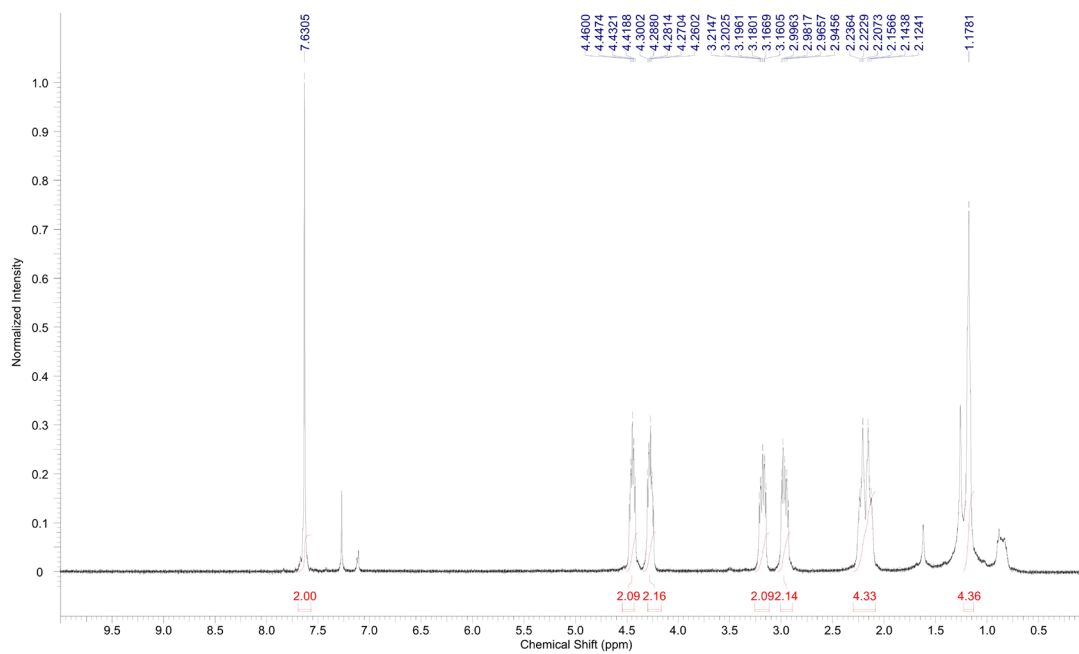
¹H,¹³C-Dibromo-4,11-dioxa-1(1,4)-benzenacyclotridecaphane-5,10-dione (2.7):



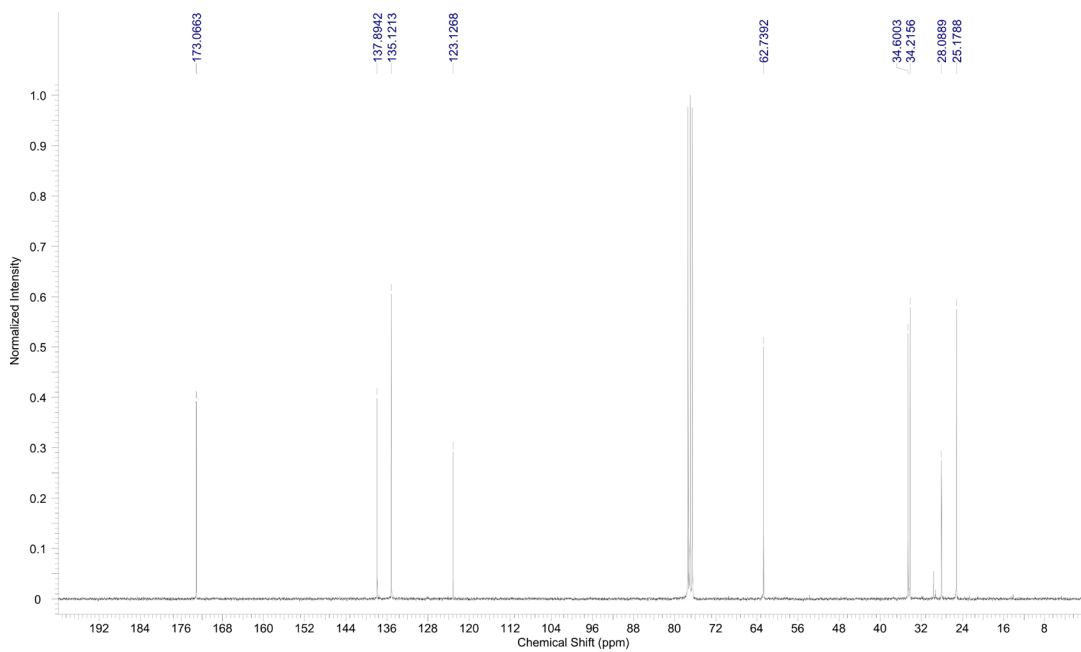
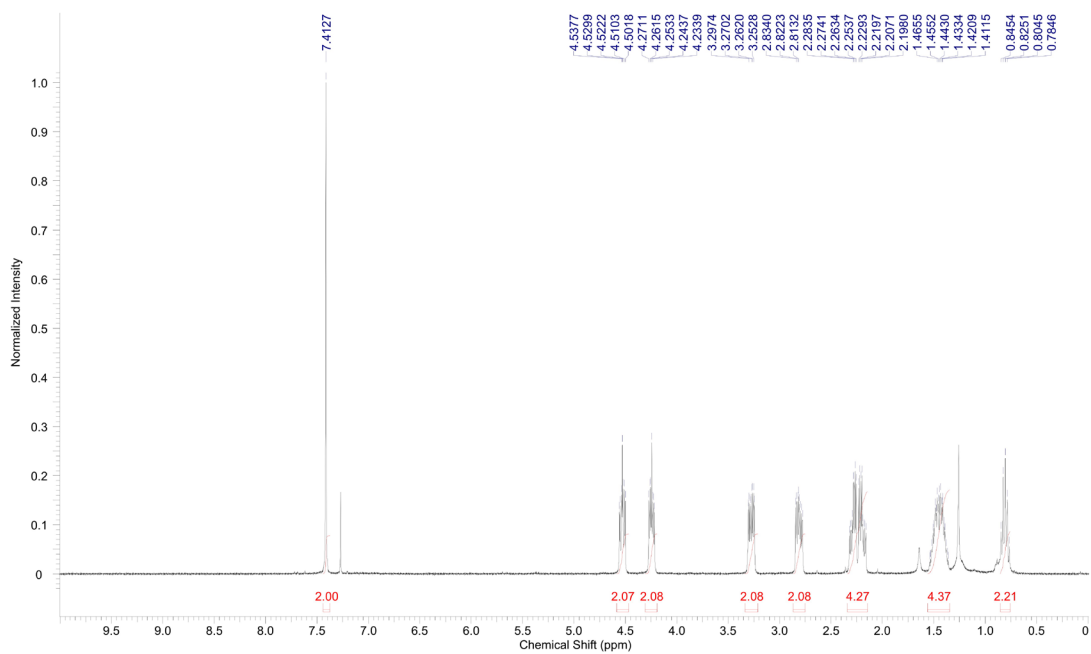
¹H, ¹³C-Dichloro-4,11-dioxo-1(1,4)-benzenacyclotridecaphane-5,10-dione (2.8):



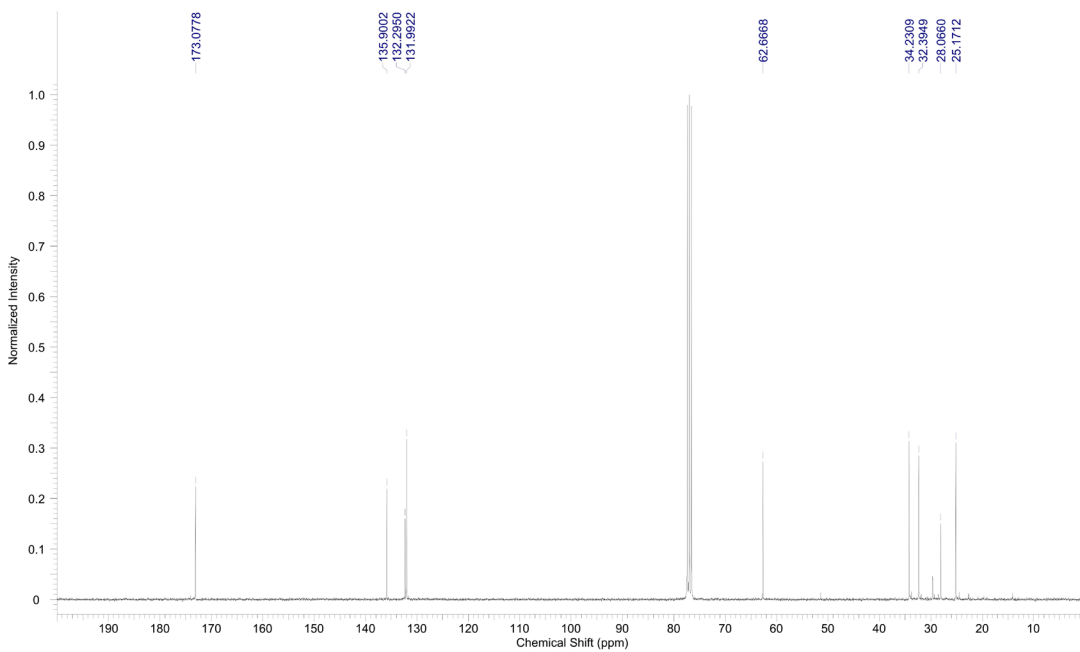
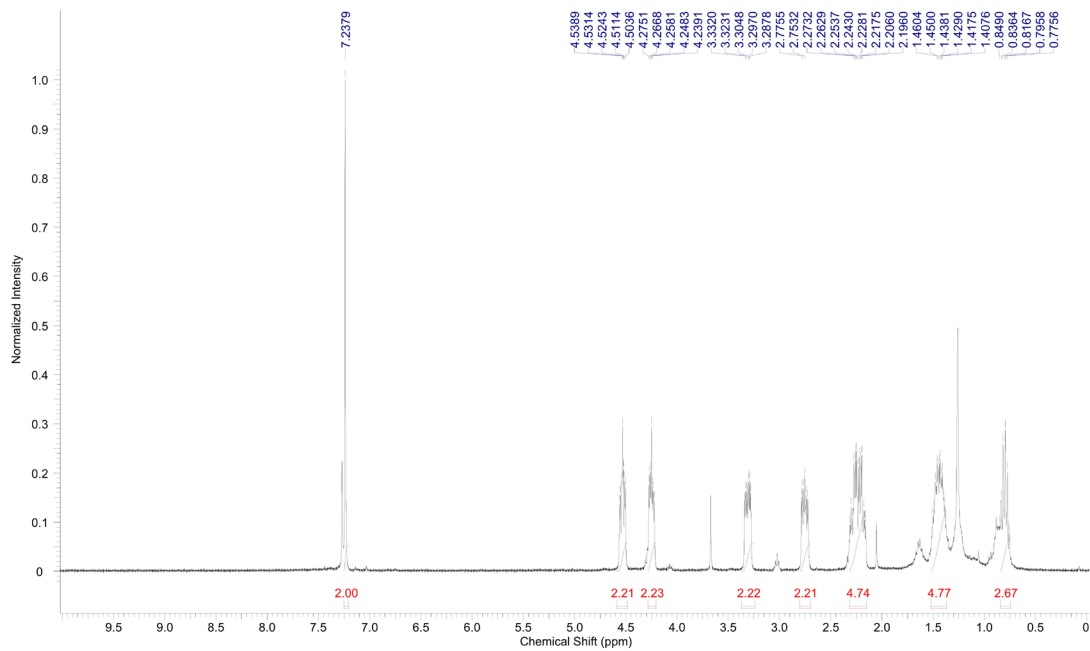
$1^2,1^5$ -Diiodo-4,11-dioxa-1(1,4)-benzenacyclotridecaphane-5,10-dione (2.9):



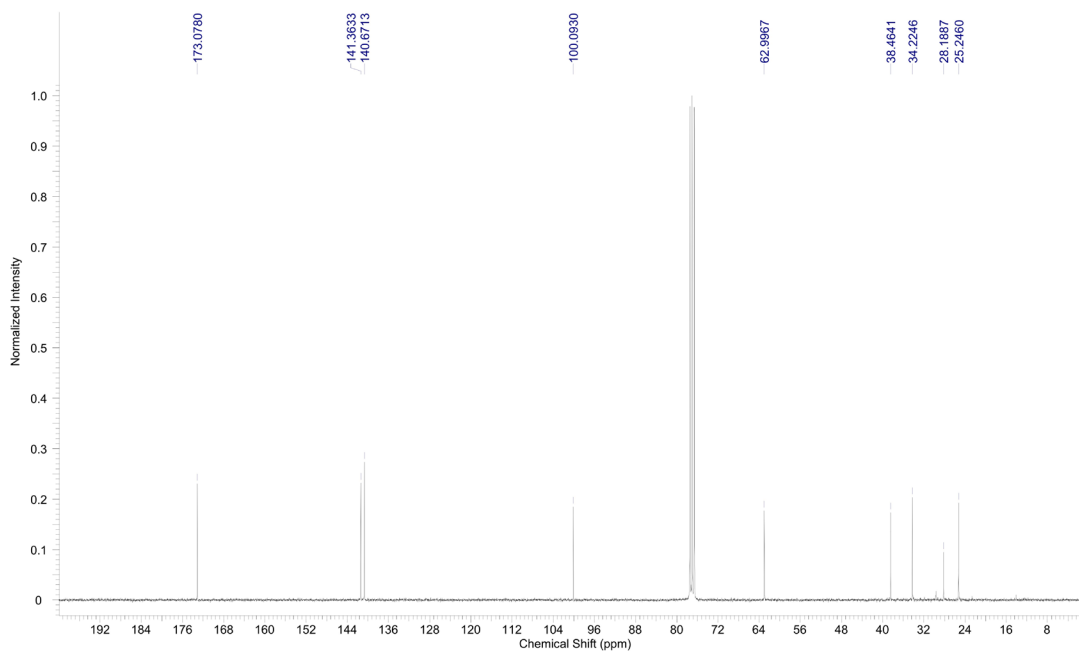
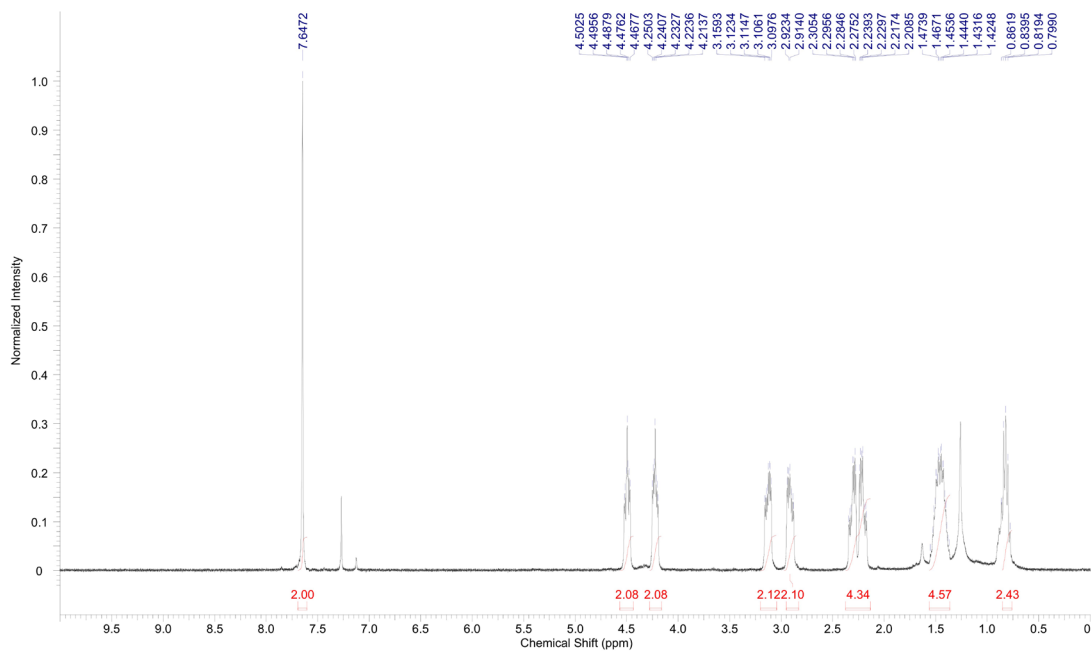
$1^2,1^5$ -Dibromo-4,12-dioxa-1(1,4)-benzenacyclotetradecaphane-5,11-dione (2.10):



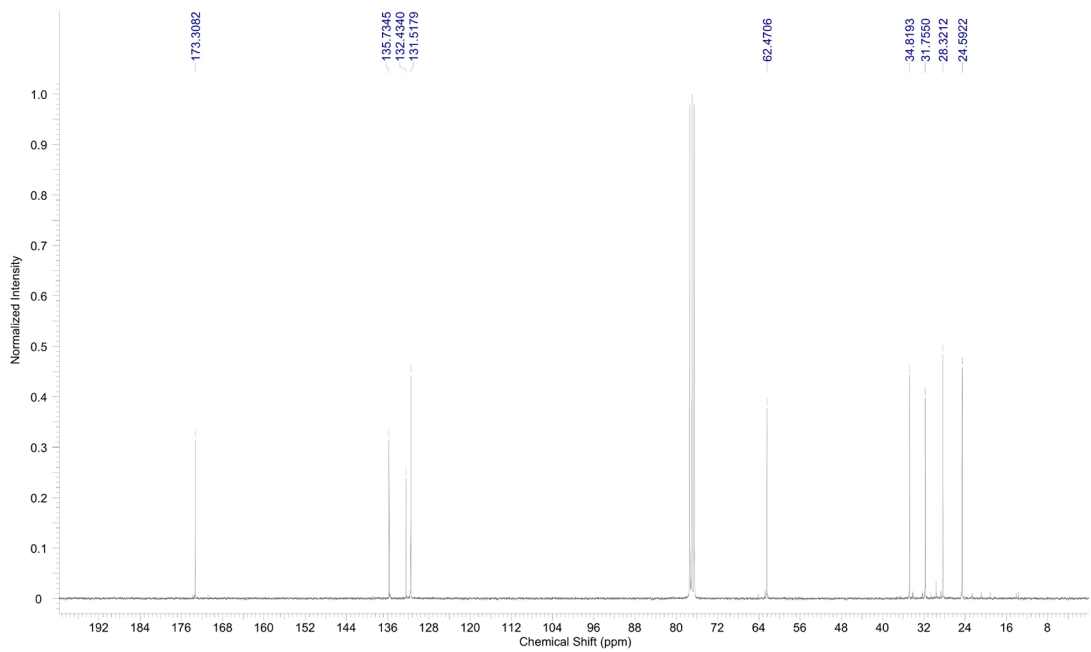
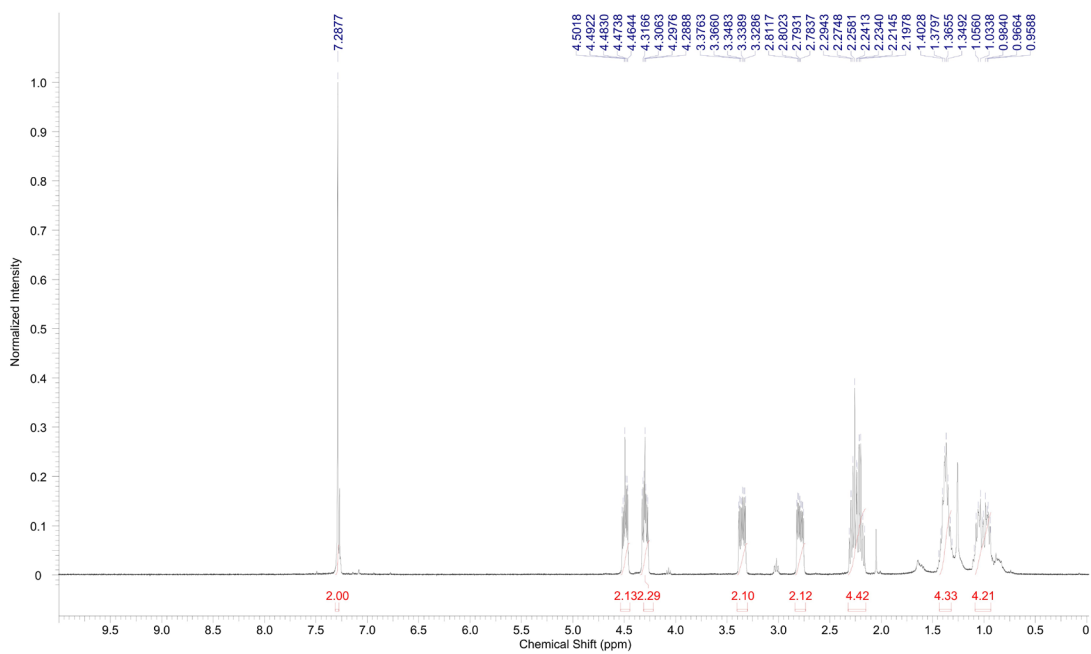
$1^2,1^5$ -Dichloro-4,12-dioxa-1(1,4)-benzenacyclotetradecaphane-5,11-dione (2.11):



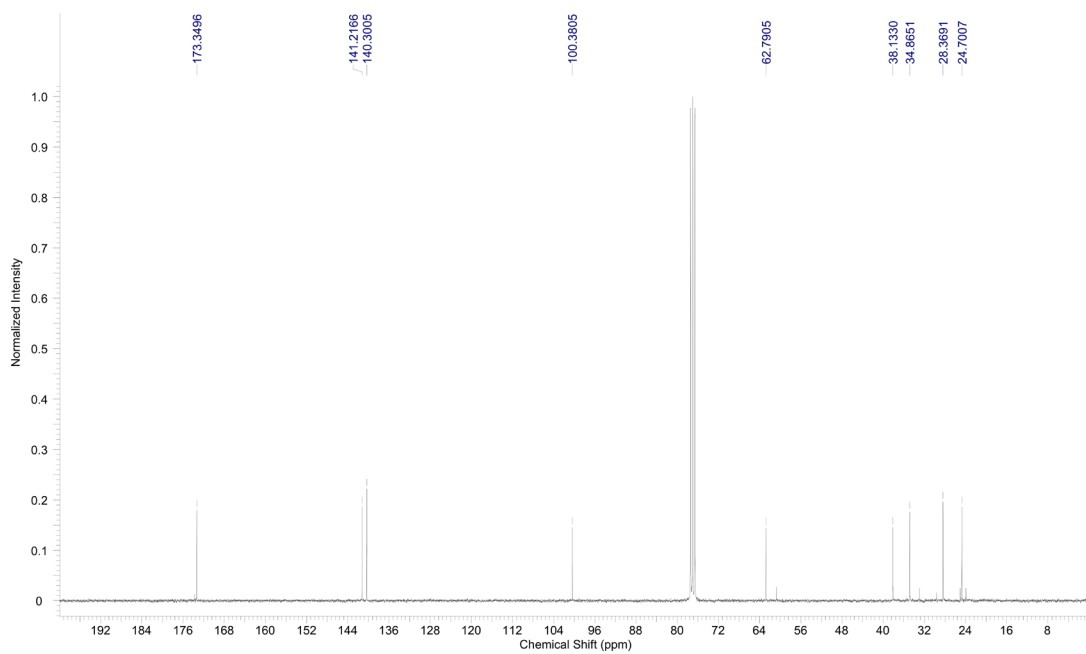
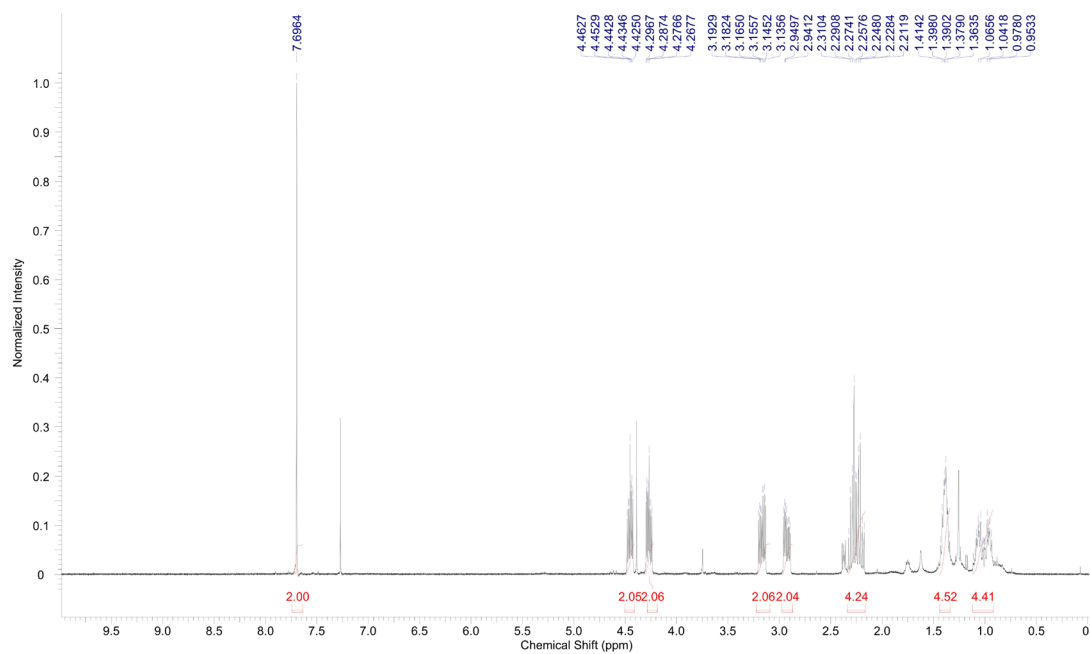
1²,1⁵-Diiodo-4,12-dioxa-1(1,4)-benzenacyclotetradecaphane-5,11-dione (2.12):



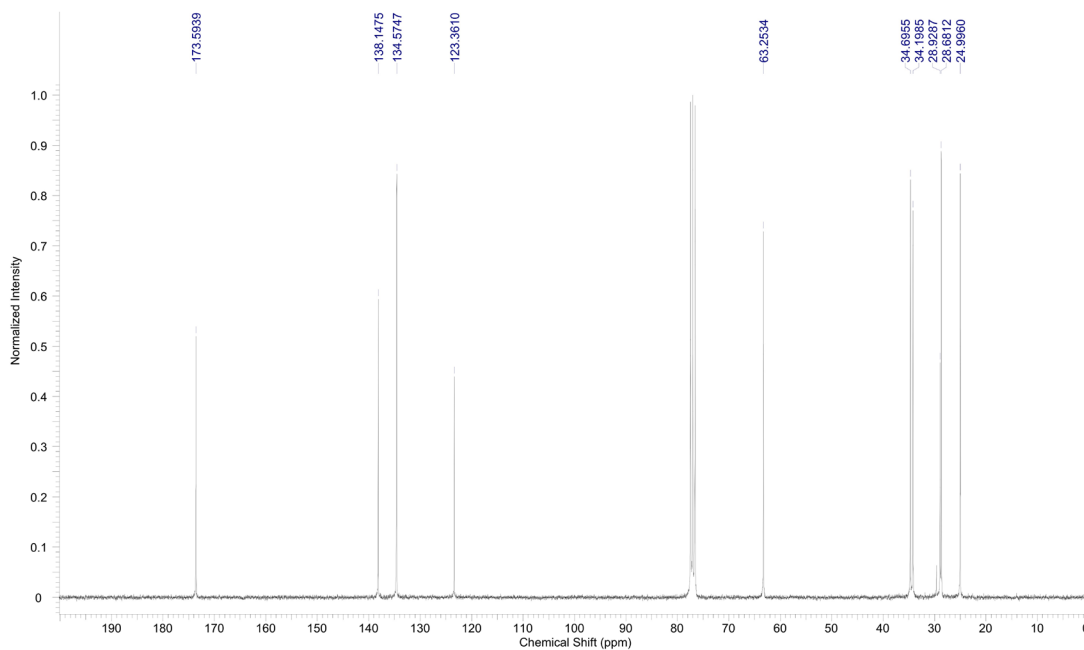
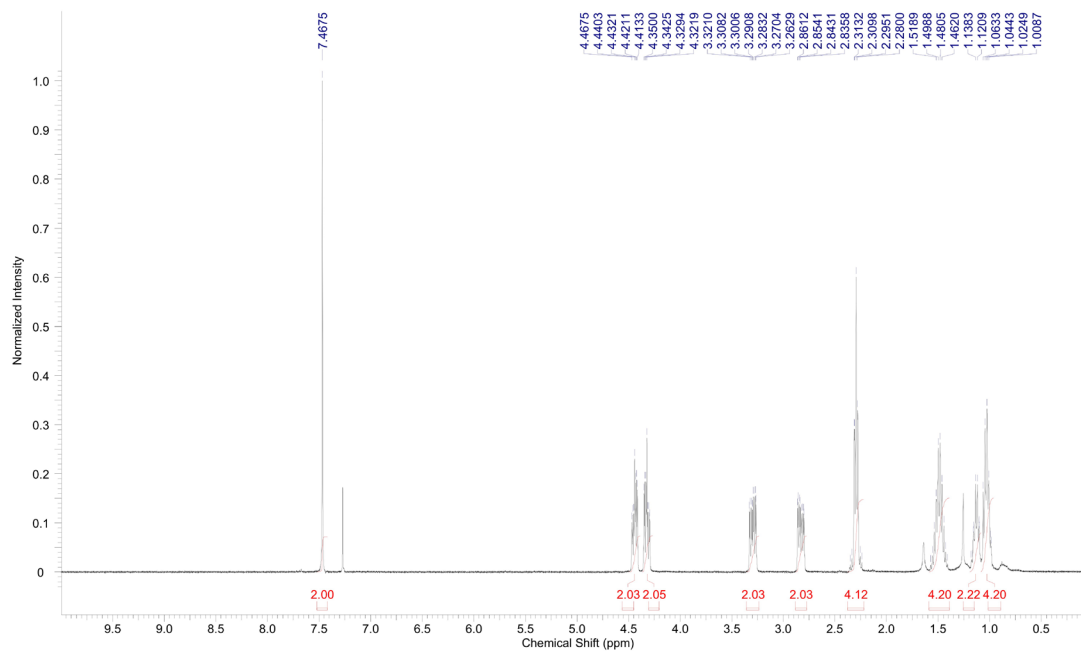
^{1,2,5}-Dichloro-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.13):



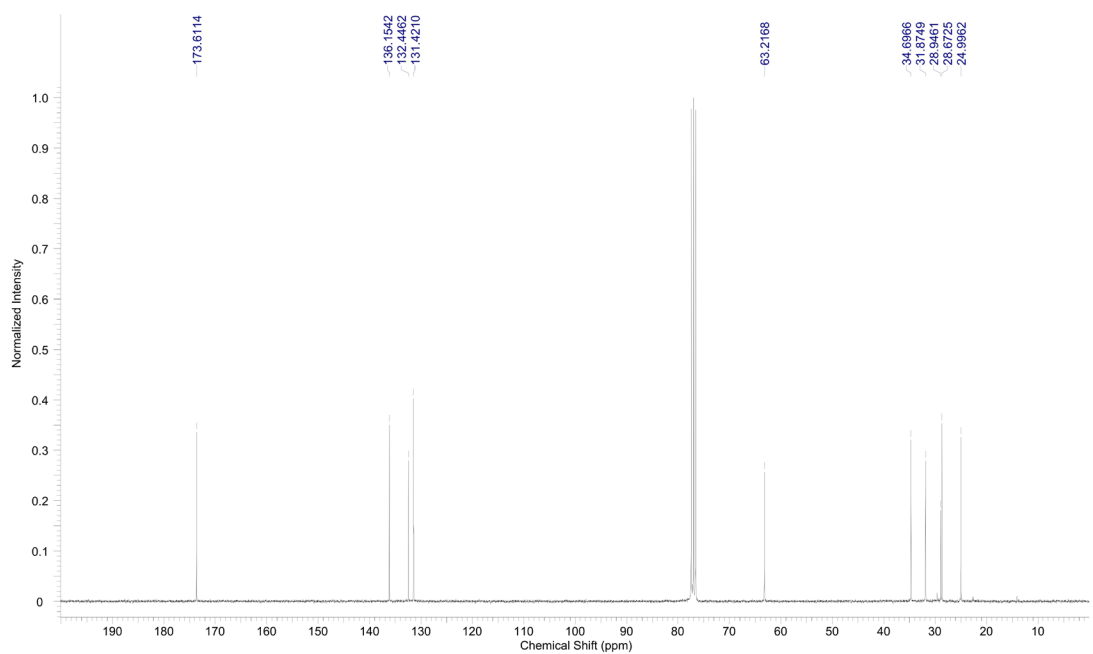
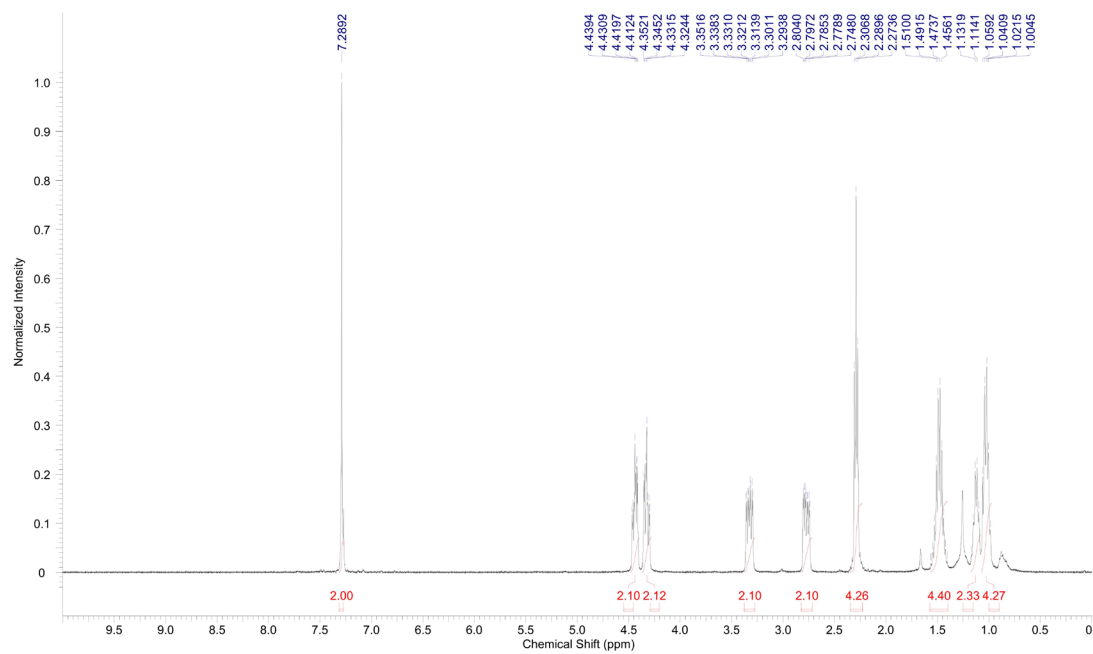
$1^2,1^5$ -Diiodo-4,13-dioxa-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.14):



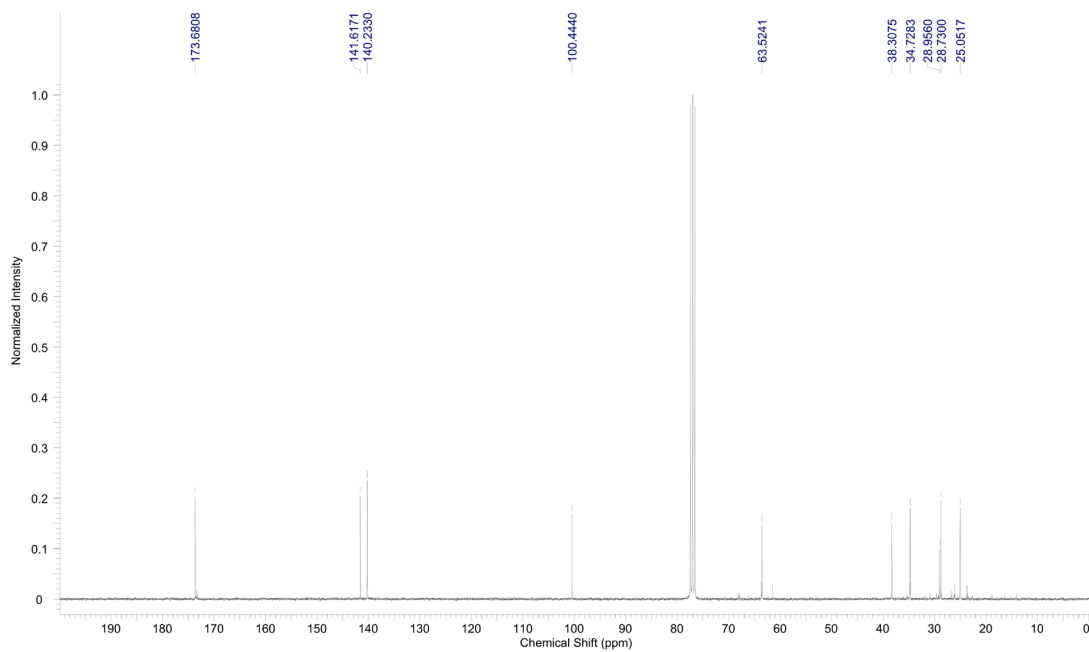
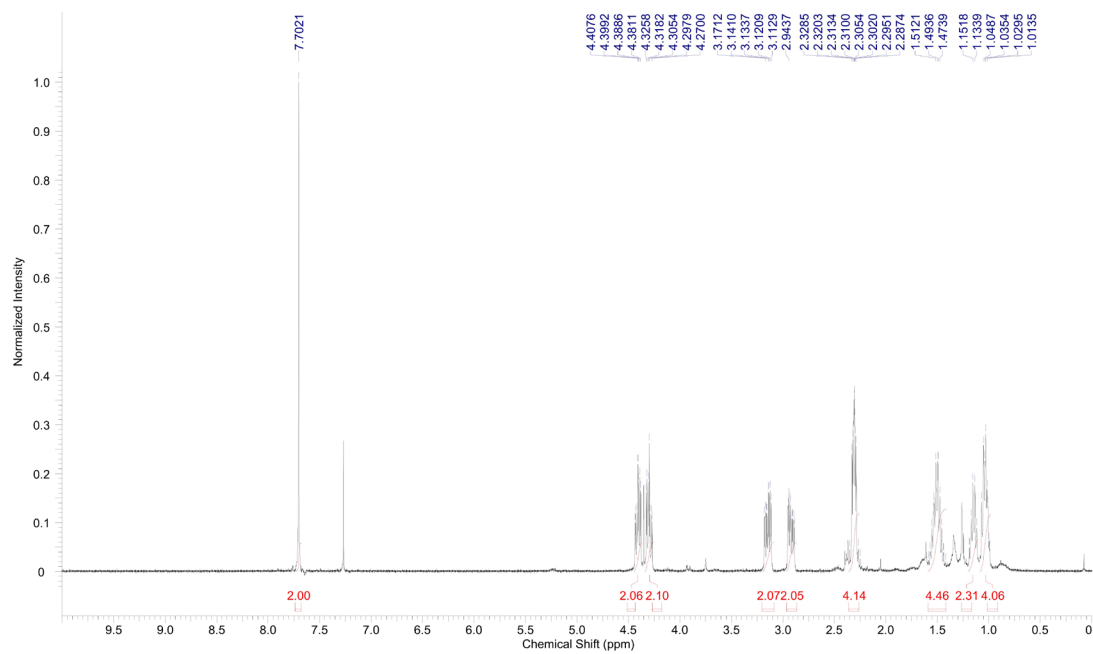
$1^2,1^5$ -Dibromo-4,14-dioxa-1(1,4)-benzenacyclohexadecaphane-5,13-dione (2.15):



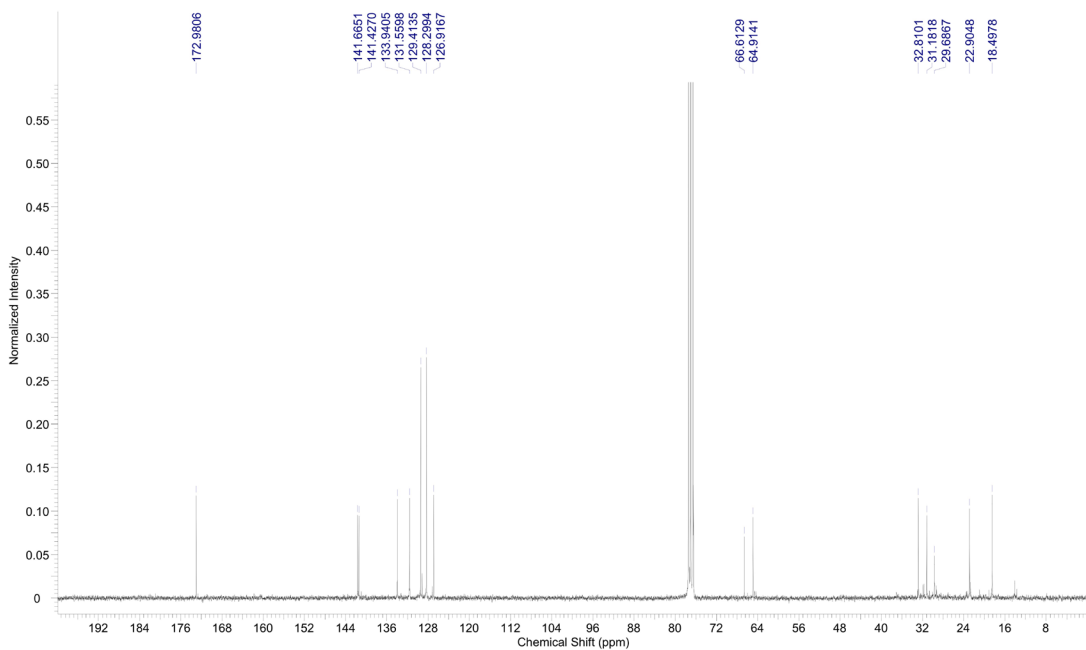
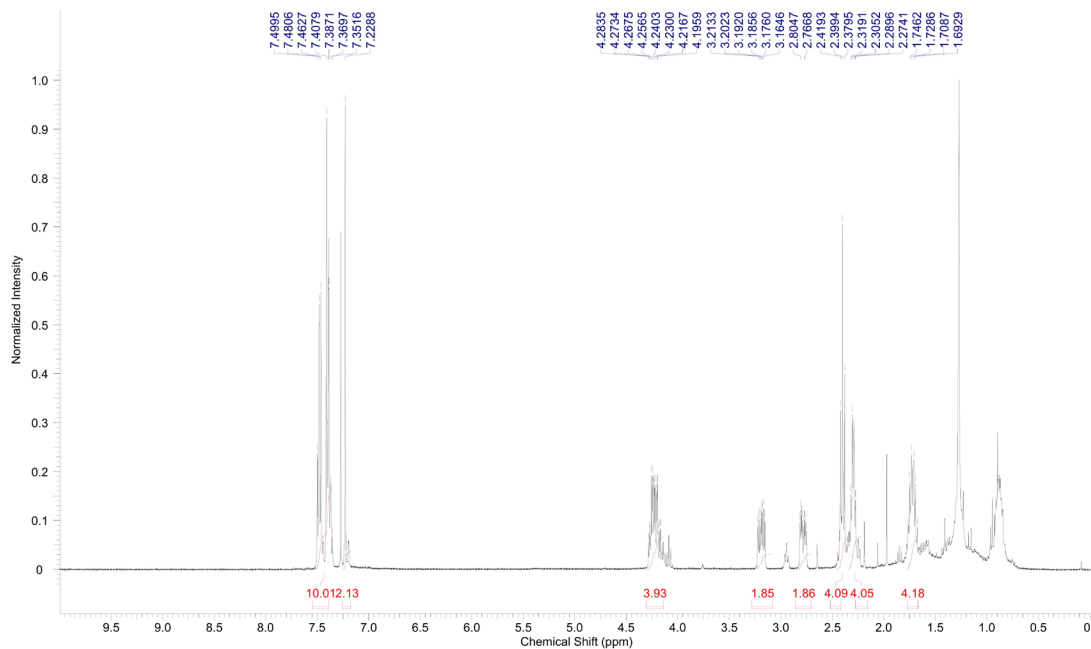
$1^2,1^5$ -Dichloro-4,14-dioxa-1(1,4)-benzenacyclohexadecaphane-5,13-dione (2.16):



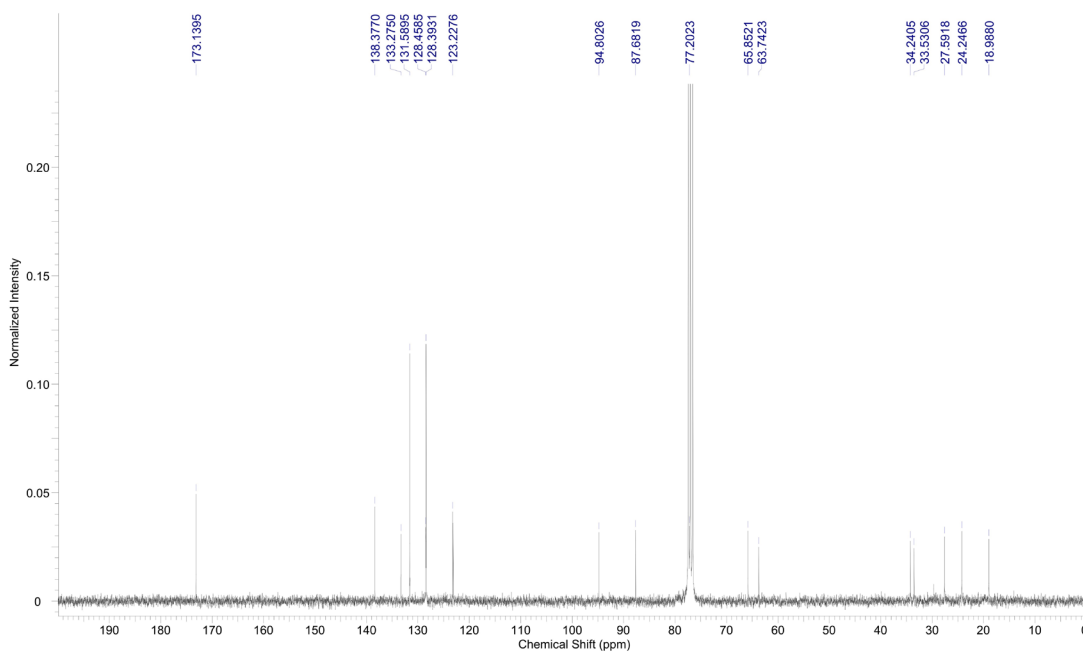
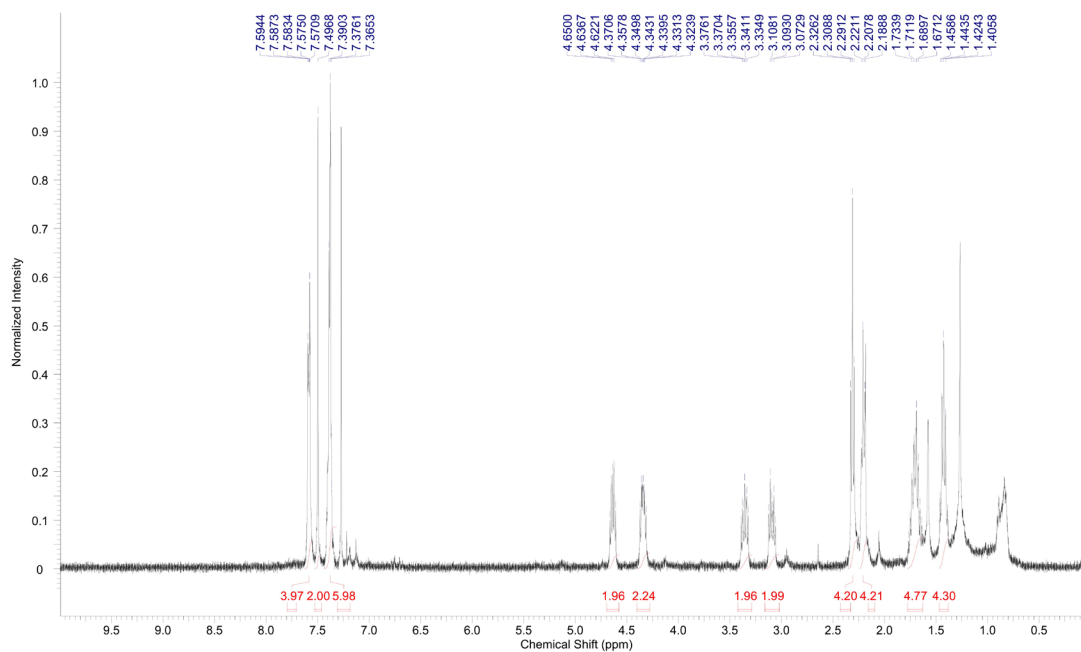
$1^2,1^5$ -Diiodo-4,14-dioxa-1(1,4)-benzenacyclohexadecaphane-5,13-dione (2.17):



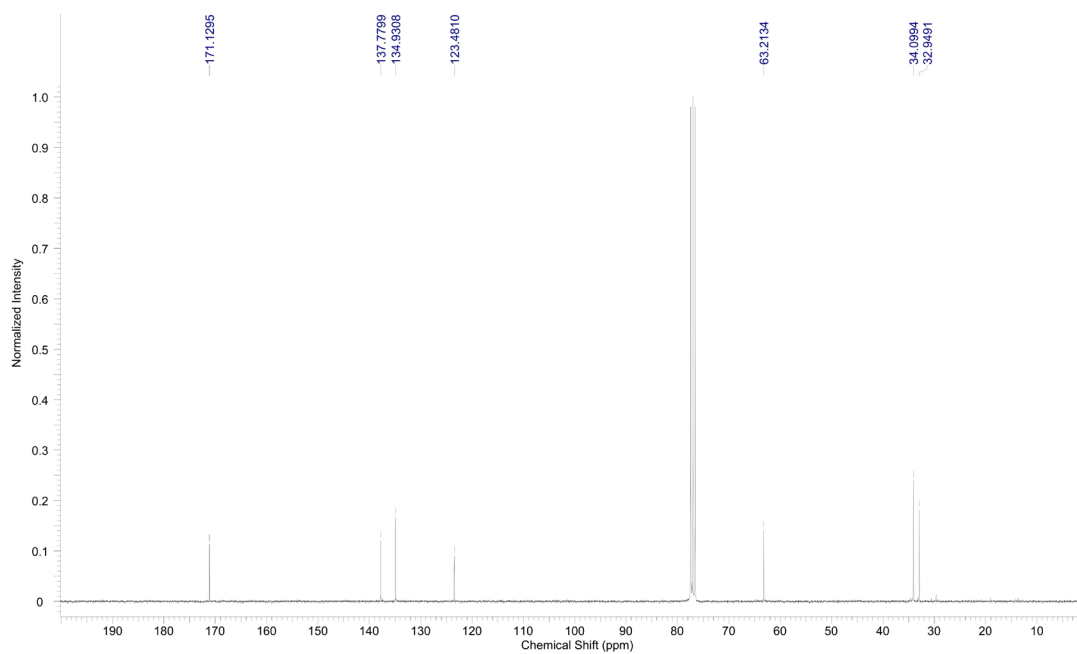
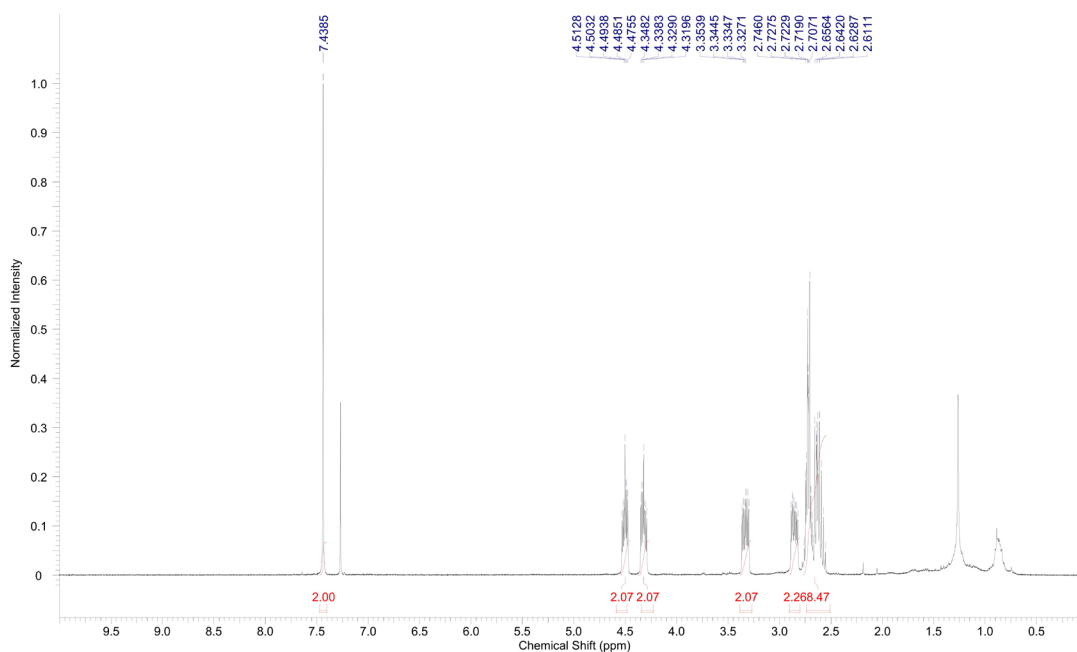
$1^2,1^5$ -Diphenyl-4,17-dioxa-9,11-diyne-1(1,4)-benzenacycloicosane-5,16-dione (2.18):



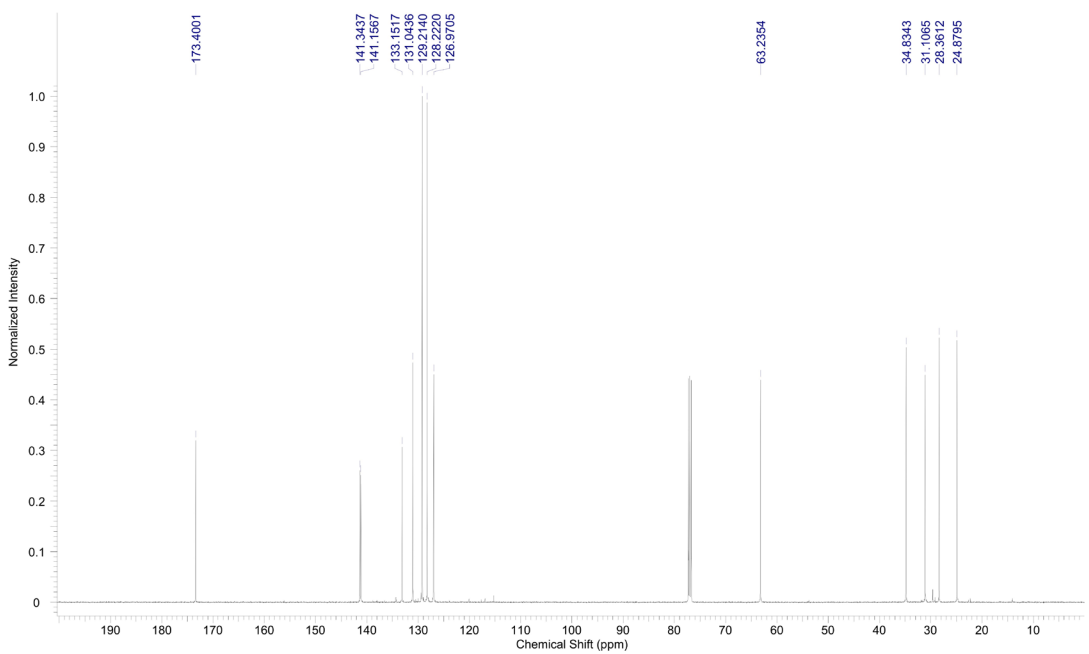
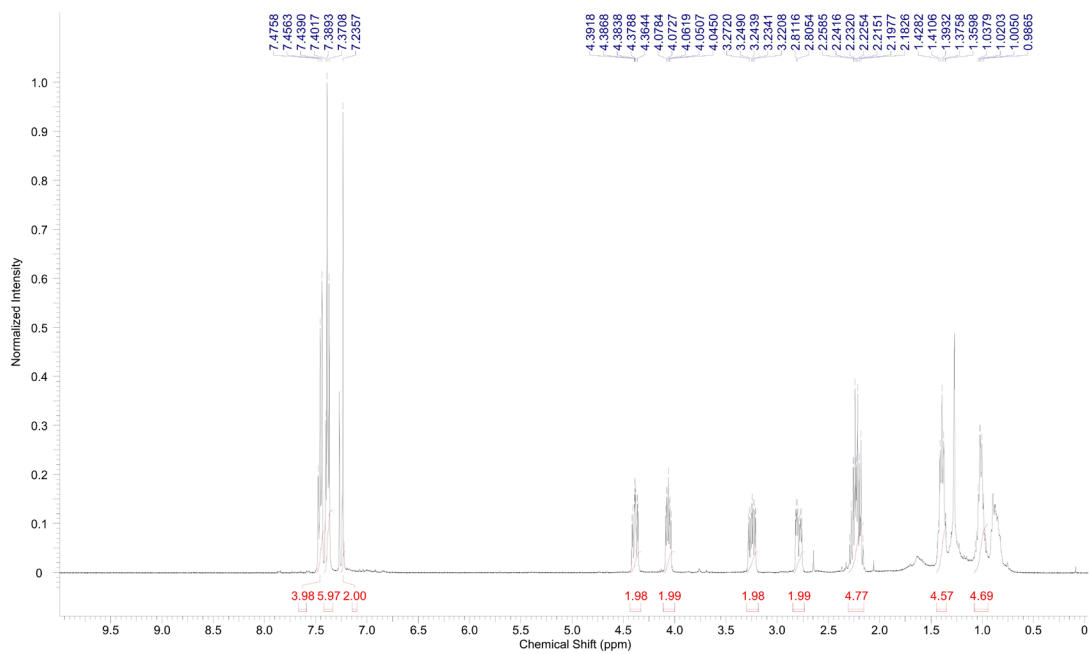
1²,1⁵-Bis(phenylethynyl)-4,19-dioxa-10,12-diyne-1(1,4)-benzenacyclodocosane-5,18-dione (2.19):



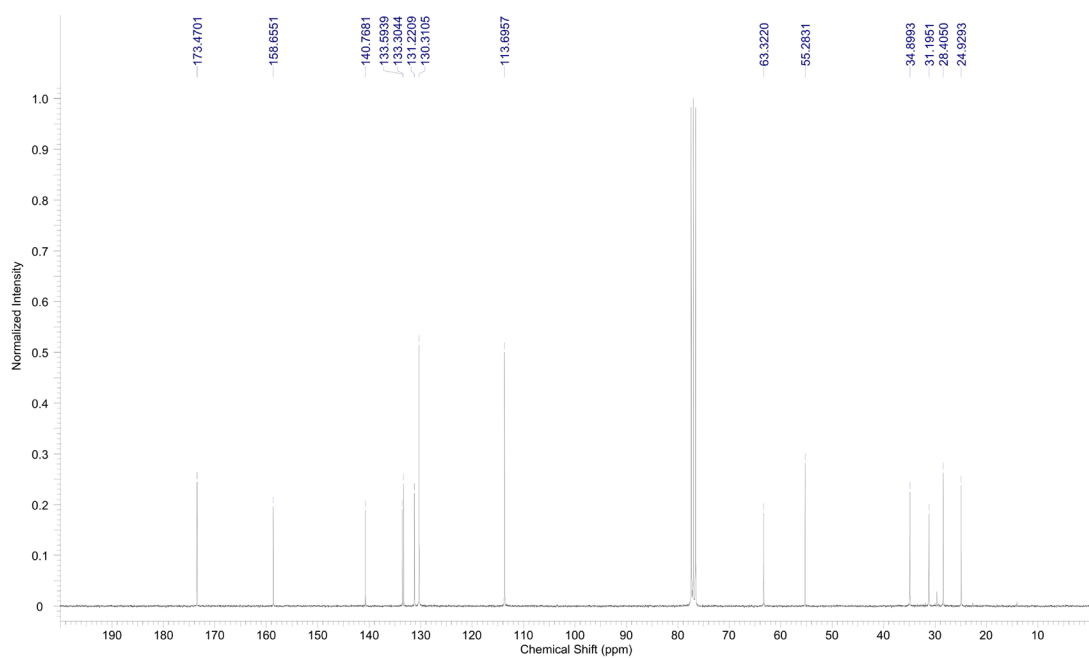
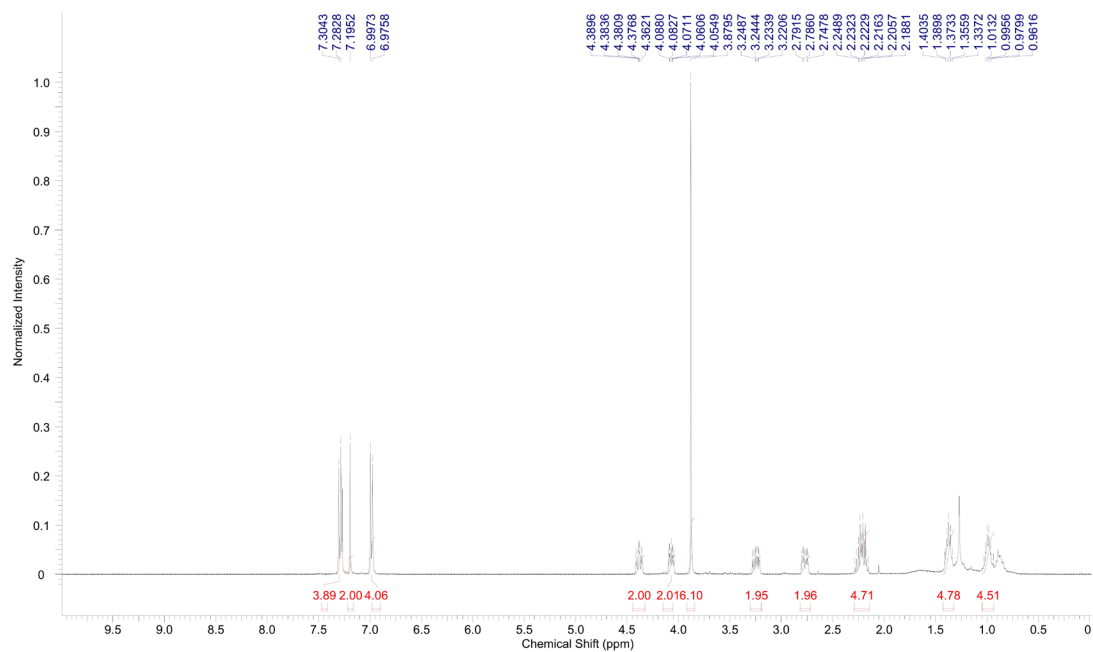
1²,1⁵-Dibromo-4,13-dioxa-8,9-dithia-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.20):



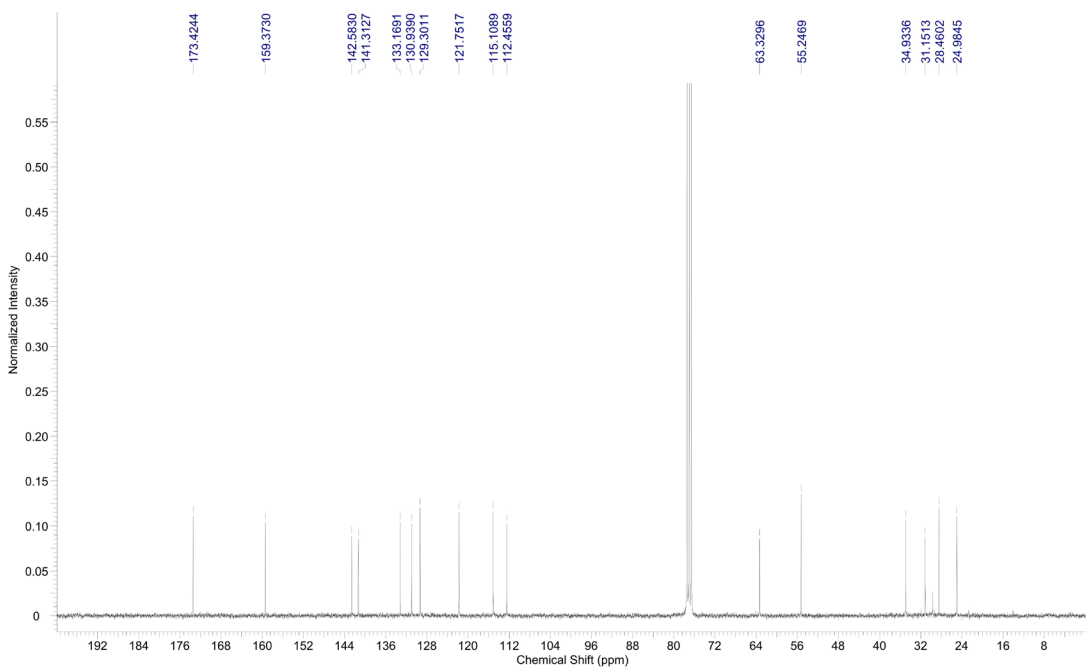
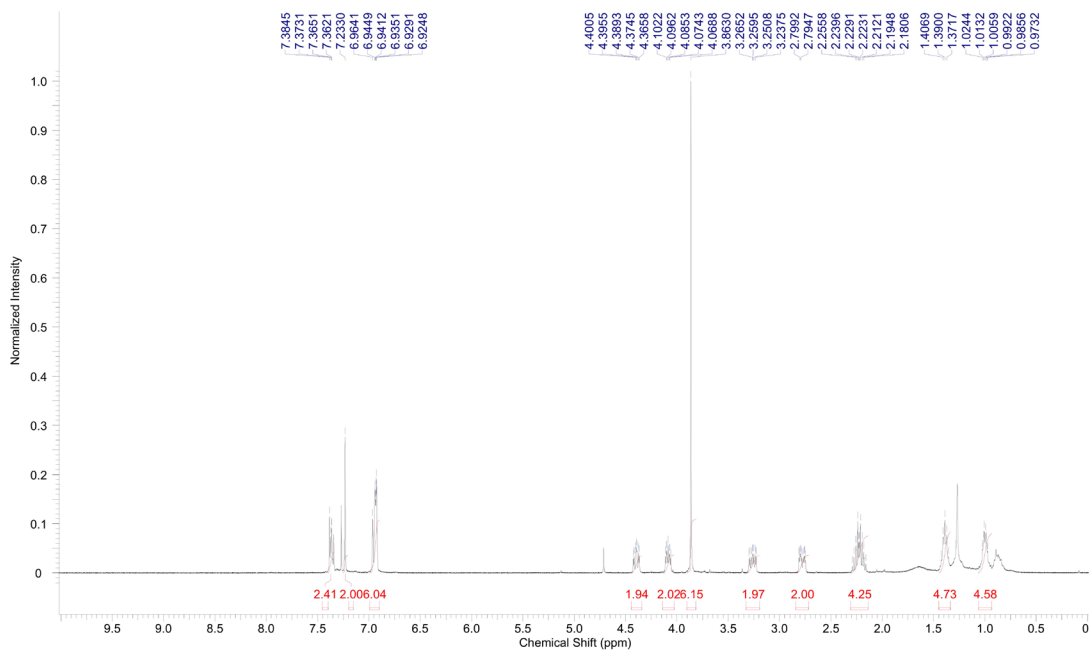
$1^2,1^5$ -Diphenyl-4,13-dioxa-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.21):



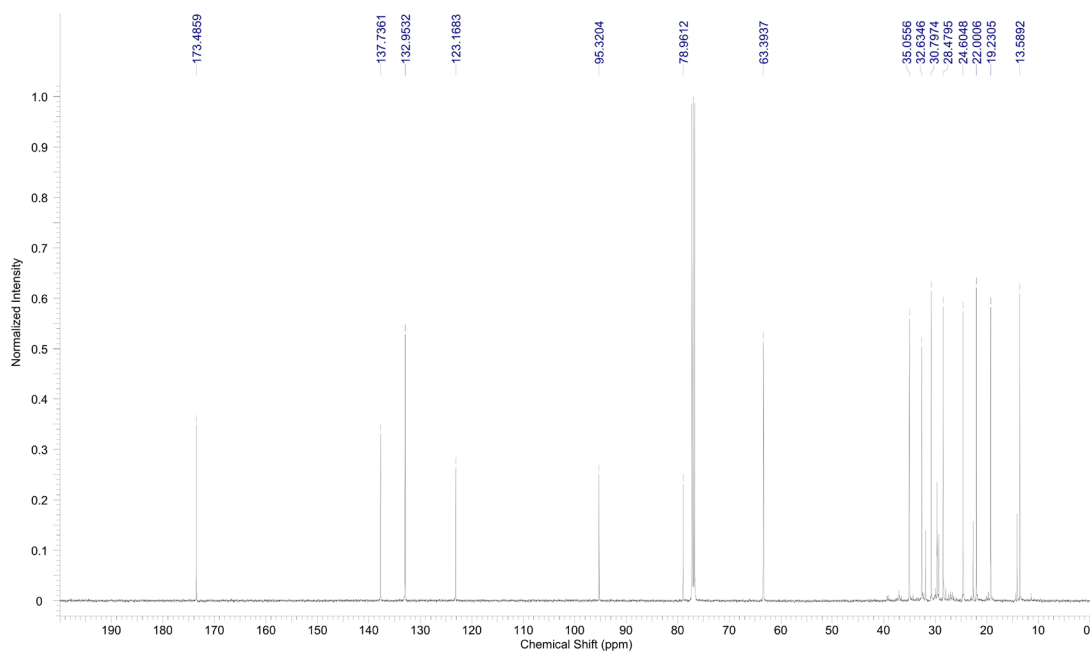
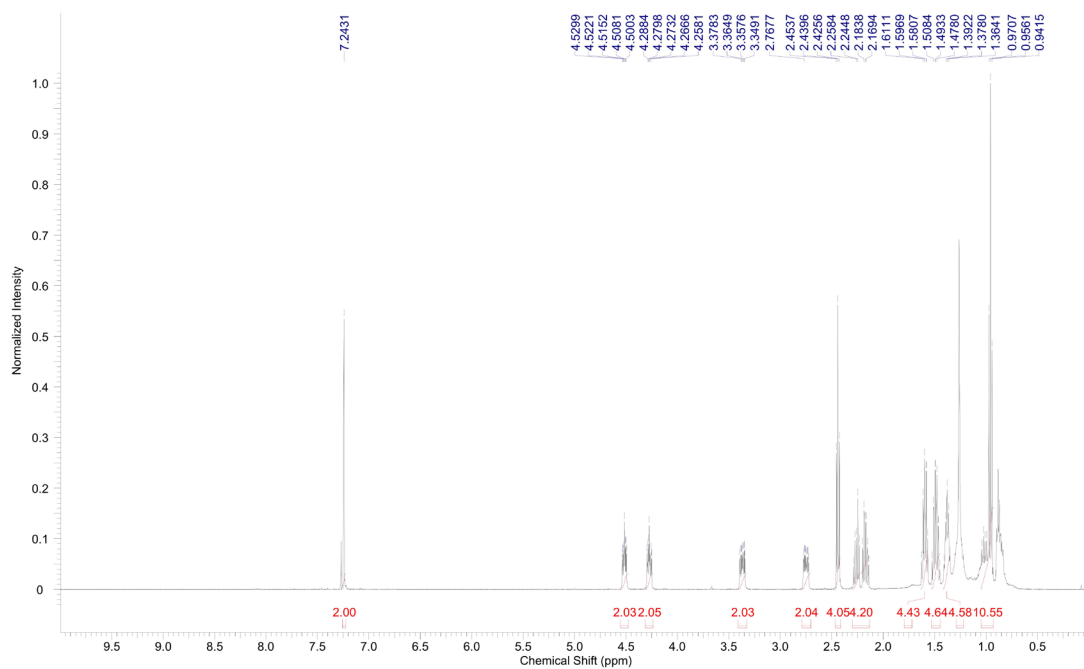
1²,1⁵-Bis(4-methoxyphenyl)-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.22):



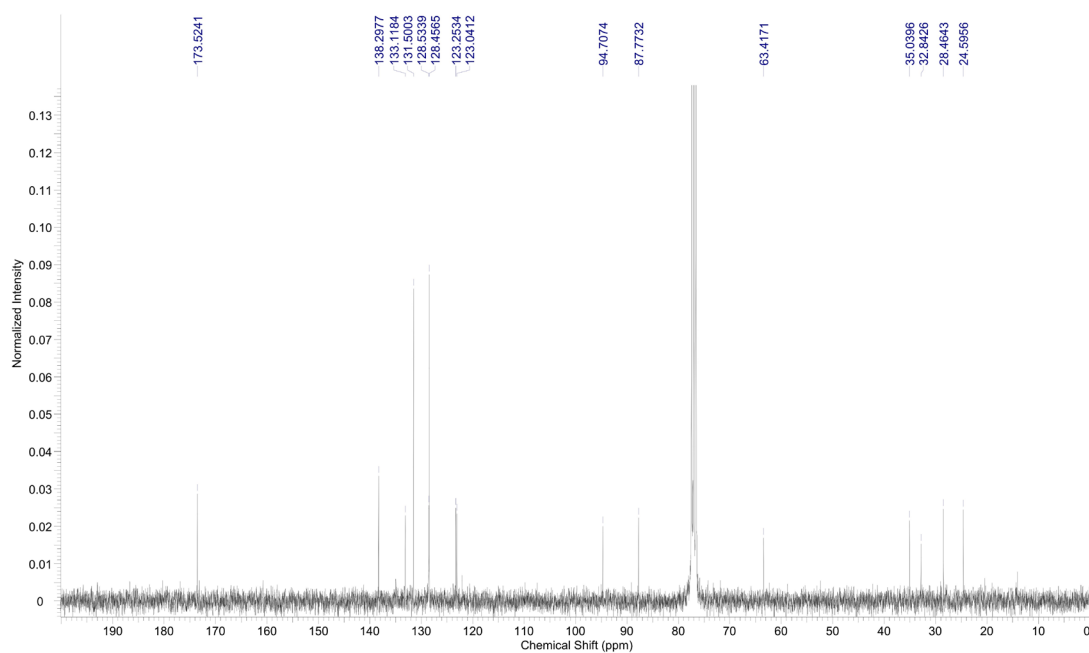
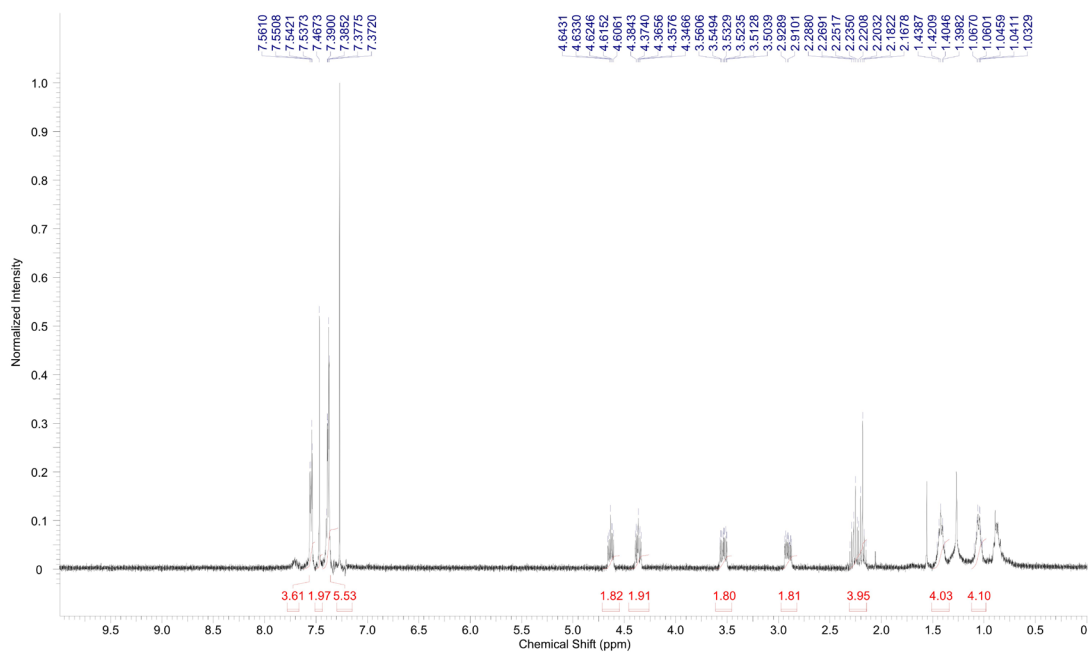
1²,1⁵-Bis(3-methoxyphenyl)-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.23):



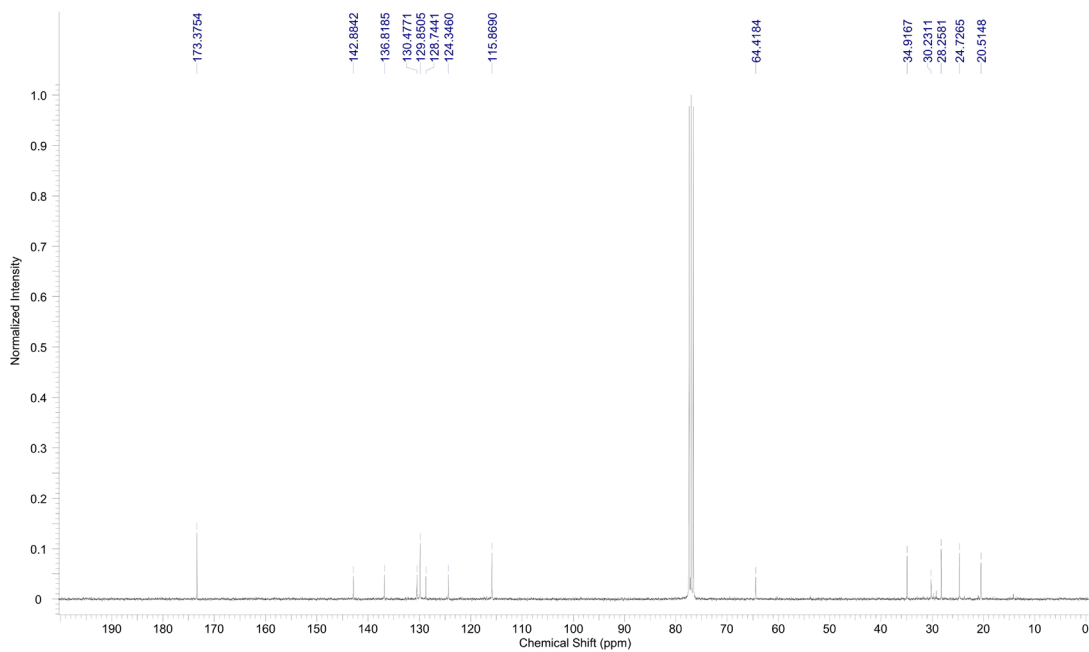
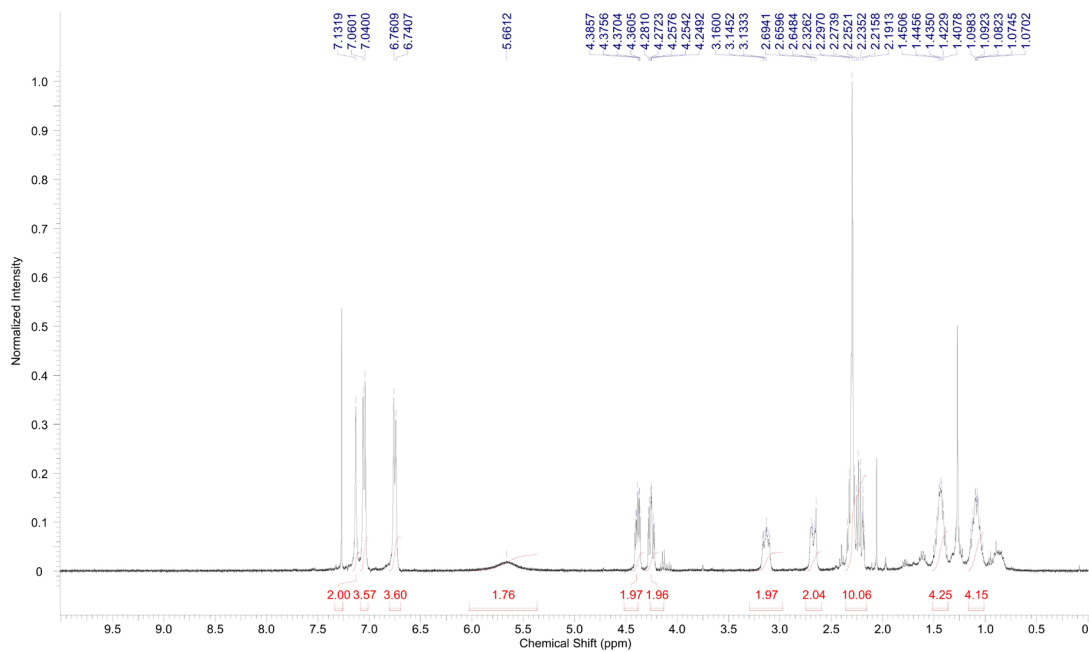
1²,1⁵-Bis(hex-1-yn-1-yl)-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.24):



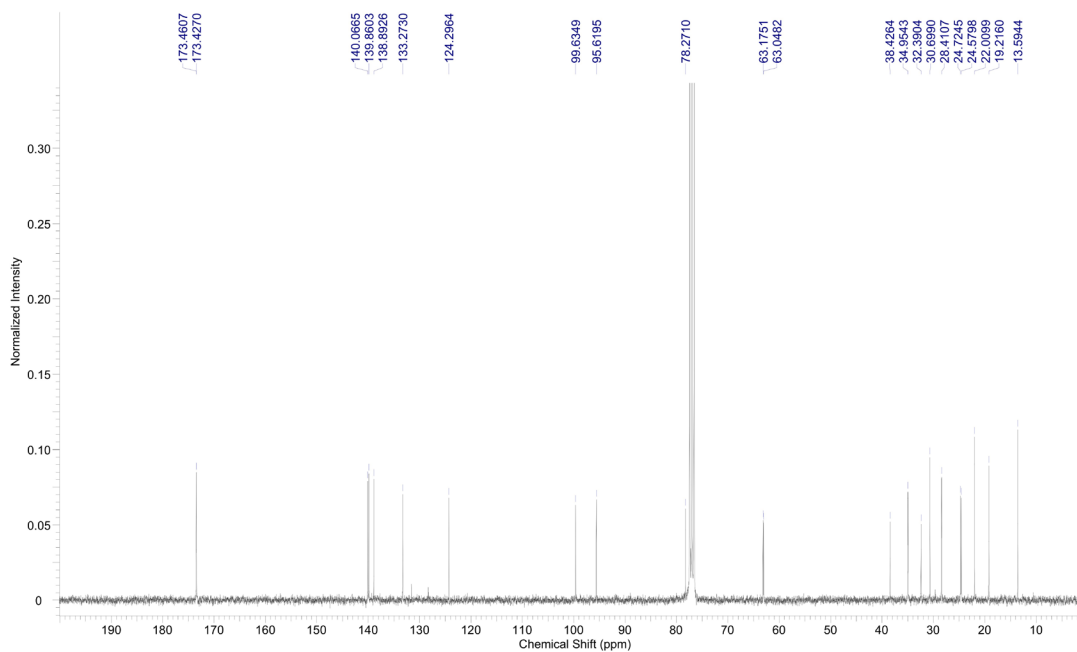
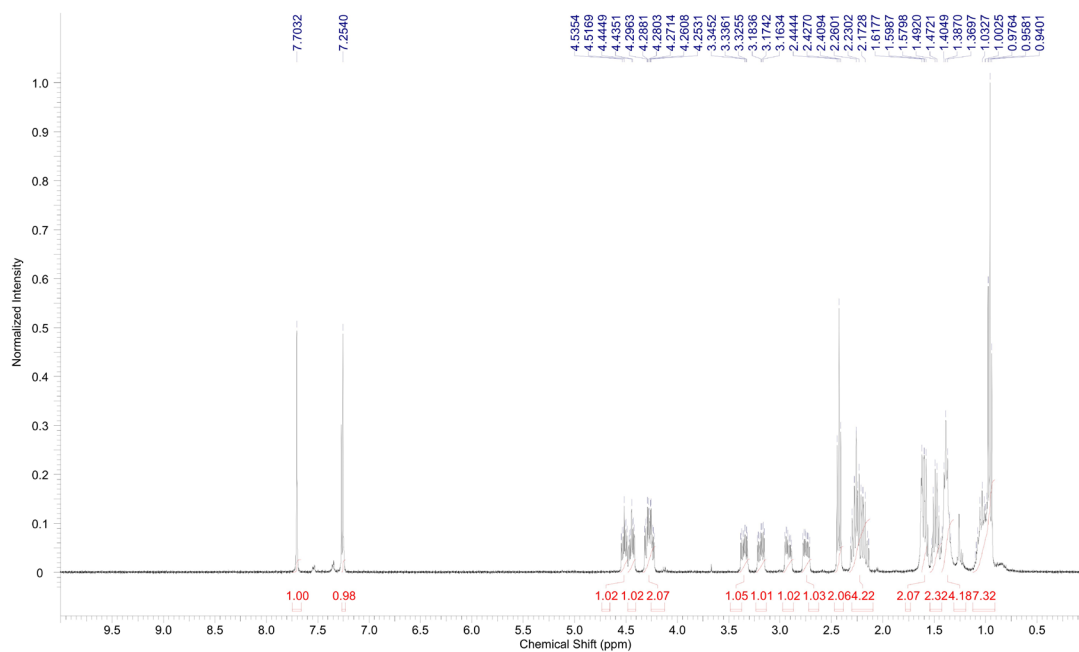
$1^2,1^5$ -Bis(phenylethynyl)-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.25):



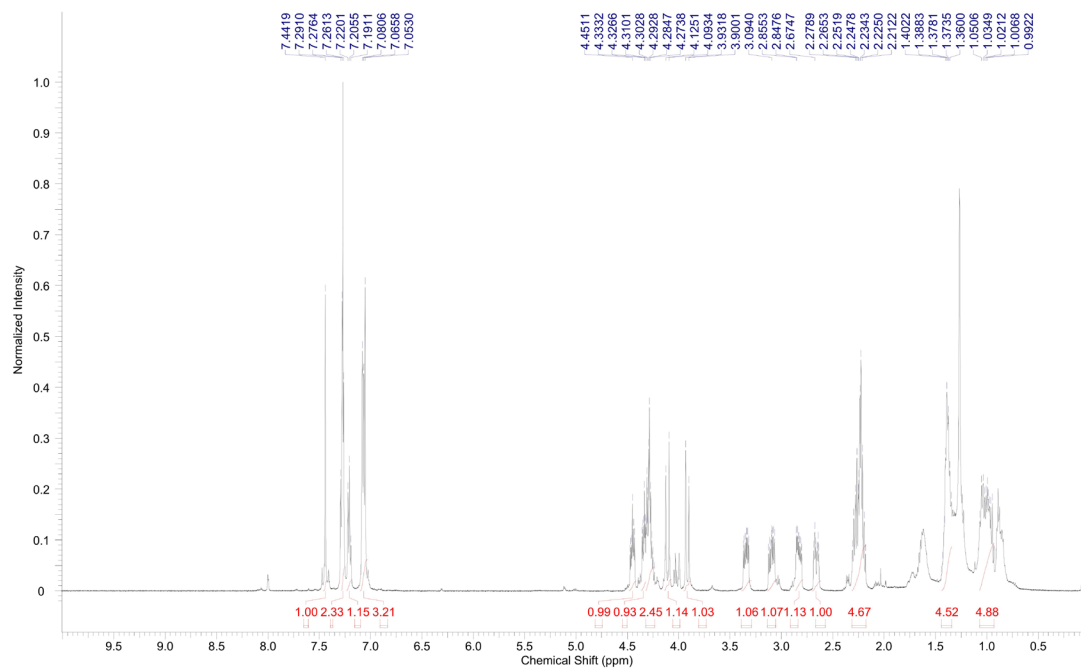
1²,1⁵-Bis(*p*-tolylamino)-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.26):



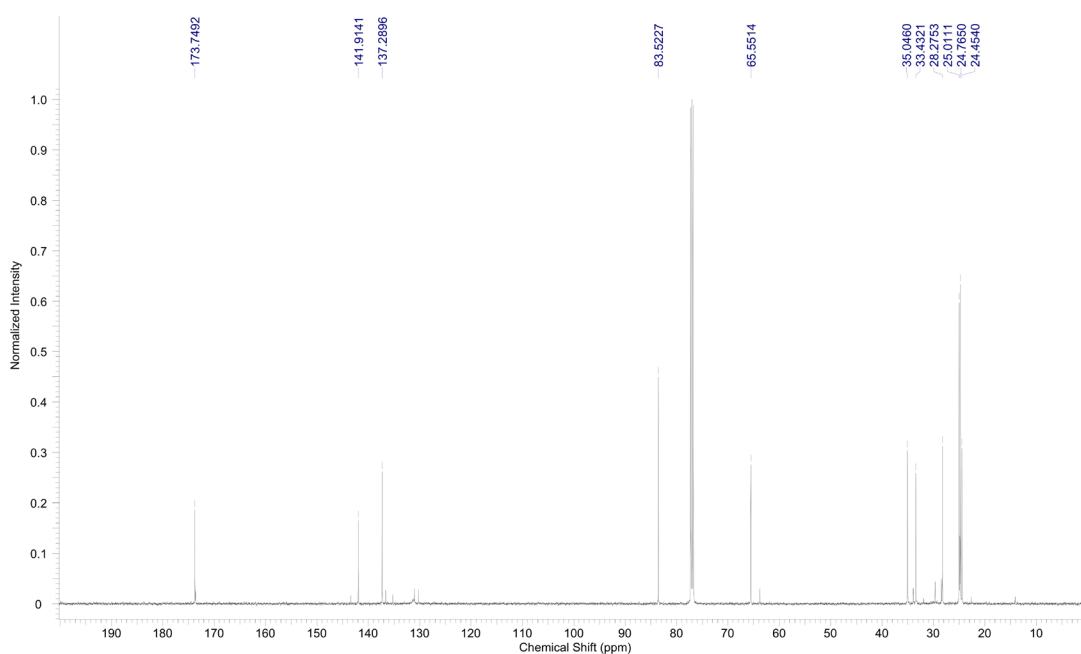
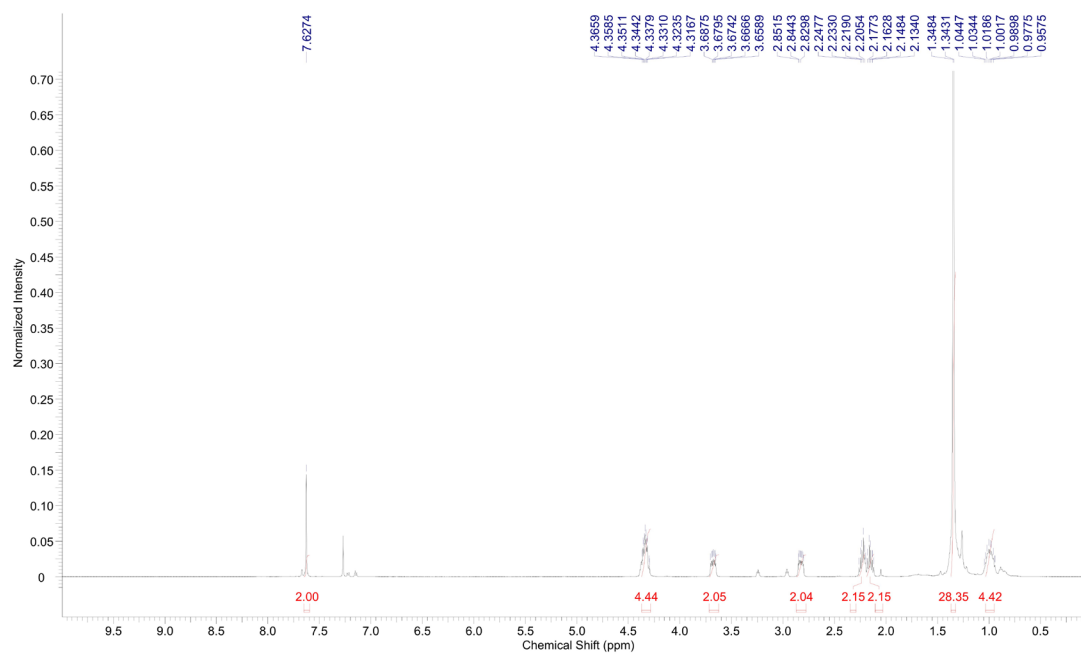
1²-(Hex-1-yn-1-yl)-1⁵-iodo-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.27):



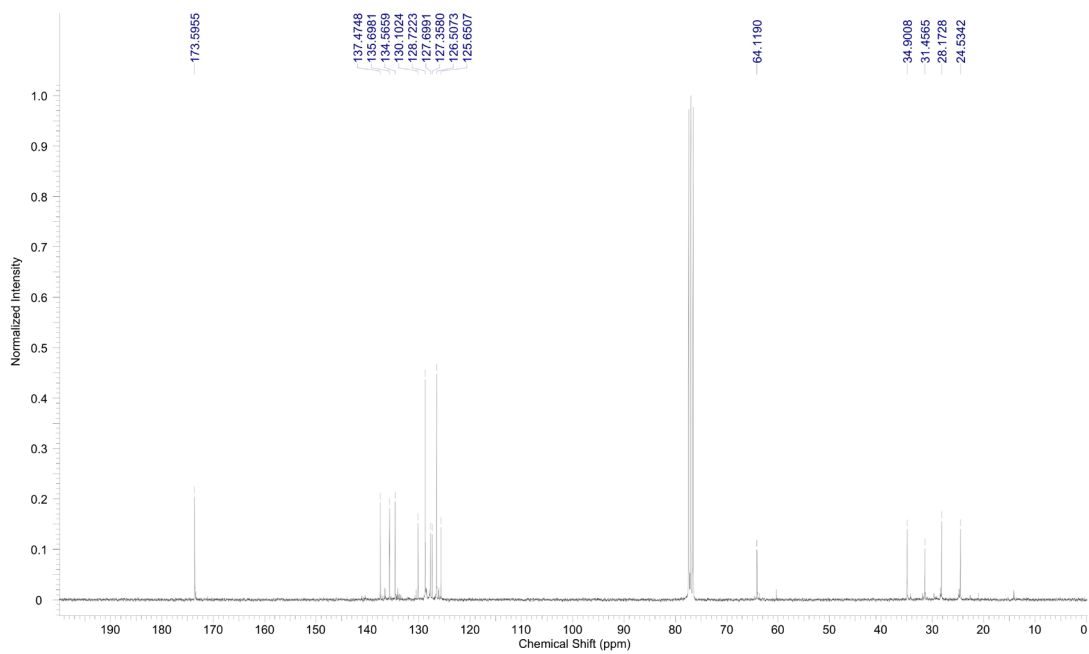
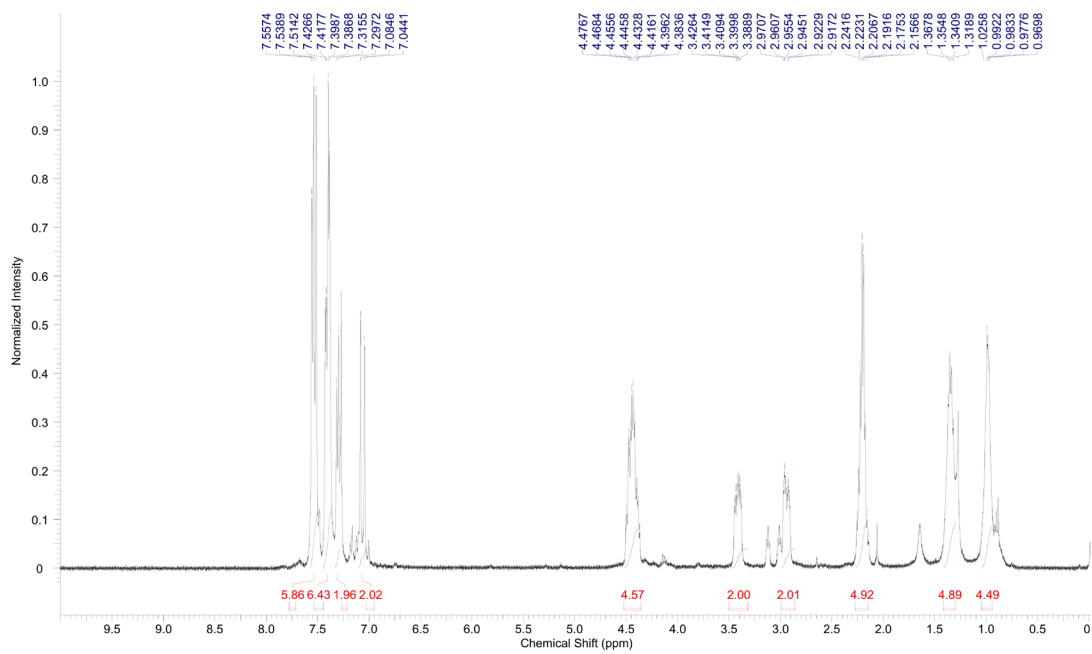
¹²-Benzyl-1⁵-bromo-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.28):



1²,1⁵-Bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.29):



$1^2,1^5$ -Di(*E*-styryl)-4,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-5,12-dione (2.30):



$1^2,1^5$ -Diiodo-4,15-dioxa-1(1,4)-benzenacycloheptadecaphane-5,14-dione (2.31):

