



**HAL**  
open science

## Vers la synthèse de cages porphyriniques à taille de cavité contrôlée par un stimulus externe.

Julien Taesch

► **To cite this version:**

Julien Taesch. Vers la synthèse de cages porphyriniques à taille de cavité contrôlée par un stimulus externe.. Autre. Université de Strasbourg, 2012. Français. NNT : 2012STRAF014 . tel-00763214

**HAL Id: tel-00763214**

**<https://theses.hal.science/tel-00763214v1>**

Submitted on 10 Dec 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES**

**Institut de Chimie de Strasbourg – UMR 7177  
Laboratoire de Synthèse des Assemblages  
Moléculaires Multifonctionnels (LSAMM)**

# THÈSE

présentée par

**Julien TAESCH**

soutenue le : **25 mai 2012**

pour obtenir le grade de

**Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline / Spécialité : Chimie/Chimie Supramoléculaire

**Vers la synthèse de cages porphyriniques  
à taille de cavité contrôlée  
par un stimulus externe.**

**THÈSE dirigée par :**

**Mme HEITZ Valérie**

Professeur, Université de Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**M. ALESSIO Enzo**

Professeur, Università degli Studi di Trieste

**M. CHAMBRON Jean-Claude**

Directeur de recherche, Université de Bourgogne

---

**MEMBRES DU JURY :**

**Mir Wais Hosseini**

Professeur, Université de Strasbourg







## REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier chaleureusement Enzo Alessio, Jean-Claude Chambron et Mir Wais Hosseini pour avoir accepté de juger mon travail.

Un grand merci à ma directrice de thèse Valérie Heitz, pour m'avoir accueilli dans son équipe et pour son accompagnement au quotidien, sa grande disponibilité, son implication, ses conseils, son soutien et sa motivation. Je voudrais également remercier Jean-Pierre Sauvage pour m'avoir permis de commencer cette thèse dans son laboratoire.

Je tiens également à remercier les personnes qui ont contribué à ce travail : Thanh Tung Dang, Filip Topic et Kari Rissanen, Barbara Ventura et Lucia Flamigni, Chantal Daniel et Christophe Gourlaouen ainsi que tous les personnes des services commun d'analyse, Bruno Vincent, Lionel Allouche, Hélène Nierengarten et Romain Carrière en particulier.

Bien entendu, je remercie tous les membres passés et actuels du laboratoire, qui m'ont permis d'effectuer cette thèse avec le sourire et avec qui j'ai passé de très bons moments.



# TABLES DES MATIERES

<b>Chapitre 1 Introduction .....</b>	<b>11</b>
1.1 Cages, containers, capsules et verrerie moléculaires.....	11
1.2 Cages covalentes.....	13
1.2.1 <i>Cryptands et cyclophanes</i> .....	13
1.2.2 <i>Carcérands et hémicarcarands</i> .....	14
1.2.3 <i>Cages covalentes comportant des porphyrines</i> .....	16
1.3 Cages auto-assemblées .....	18
1.3.1 <i>Par liaisons de coordination</i> .....	18
1.3.2 <i>Cages auto-assemblées par formation de liaisons hydrogène</i> .....	20
1.3.3 <i>Cages moléculaires auto-assemblées comportant des porphyrines</i> .....	22
1.4 Cages à taille de cavité contrôlée.....	24
1.4.1 <i>Par addition d'un espaceur</i> .....	24
1.4.2 <i>Par un mécanisme d'adaptation à une molécule-invitée</i> .....	25
1.4.3 <i>Par modification de la sphère de coordination</i> .....	27
1.5 Cages moléculaires en action .....	28
1.5.1 <i>Cage moléculaire comme molécule-hôte d'un catalyseur</i> .....	29
1.5.2 <i>Contrôle allostérique de l'activité catalytique d'une cage moléculaire</i> .....	30
1.5.3 <i>Cage moléculaire comme réacteur chimique</i> .....	31
1.5.4 <i>Cage auto-assemblée présentant une activité catalytique propre</i> .....	32
1.6 Projet de thèse.....	33
<b>Chapitre 2 Synthèse des précurseurs porphyriniques .....</b>	<b>41</b>
2.1 Introduction .....	41
2.1.1 <i>De la synthèse de porphyrines</i> .....	41
2.1.2 <i>Une porphyrine aux faces encombrées</i> .....	42
2.2 Une nouvelle porphyrine fonctionnalisée.....	43
2.2.1 <i>Synthèse de l'aldéhyde précurseur</i> .....	43
2.2.2 <i>Formation et caractérisation de la porphyrine 5</i> .....	44
2.3 Synthèse du dérivé tétrakis(3-pyridyl)porphyrine .....	45
2.3.1 <i>Synthèse de l'ester boronique 7</i> .....	46
2.3.2 <i>Voie de synthèse 1</i> .....	47
2.3.3 <i>Seconde voie de synthèse de la porphyrine 8</i> .....	48
2.3.4 <i>Méallation de la porphyrine 8 et synthèse du précurseur 10</i> .....	49
2.3.5 <i>Caractérisations de la porphyrine 9</i> .....	50



2.4	Synthèse de la porphyrine-cible .....	51
2.5	Conclusion.....	52
<b>Chapitre 3 Synthèse d'un dimère porphyrinique et de cages de coordination .....</b>		<b>55</b>
3.1	Introduction : Stratégies de synthèse .....	55
3.2	Formation de cages par coordination de cations de métaux de transition.....	56
3.2.1	<i>Cages de coordination.....</i>	<i>56</i>
3.2.2	<i>Cage de coordination à l'Ag(I) .....</i>	<i>57</i>
3.2.3	<i>Utilisation d'un précurseur métallique à base de palladium(II).....</i>	<i>63</i>
3.2.4	<i>Travaux de Thanh Tung Dang .....</i>	<i>64</i>
3.2.5	<i>Détermination de masses molaires par RMN DOSY.....</i>	<i>68</i>
3.3	Assemblage d'un dimère porphyrinique à l'aide de DABCO .....	70
3.3.1	<i>Dimère de porphyrine .....</i>	<i>70</i>
3.3.2	<i>Synthèse d'un dimère de porphyrine.....</i>	<i>71</i>
3.3.3	<i>Caractérisation par RMN.....</i>	<i>71</i>
3.4	Conclusion.....	72
<b>Chapitre 4 Synthèse et caractérisations de cages porphyriniques à anses covalentes</b>		<b>75</b>
4.1	Introduction .....	75
4.2	Fermeture par métathèse des oléfines : choix du catalyseur .....	76
4.3	Essai de cyclisation de la cage de coordination à l'Ag(I) .....	78
4.4	Formation de la cage covalente par effet template du DABCO.....	78
4.5	Caractérisation de la cage à anses covalentes.....	79
4.5.1	<i>Spectroscopie RMN.....</i>	<i>79</i>
4.5.2	<i>Spectrométrie de masse .....</i>	<i>82</i>
4.5.3	<i>Structure cristallographique.....</i>	<i>83</i>
4.6	Hydrogénation des fonctions alcènes de la cage.....	86
4.6.1	<i>Problématique.....</i>	<i>86</i>
4.6.2	<i>Essais de différents catalyseurs.....</i>	<i>87</i>
4.7	Décoordination du DABCO .....	88
4.7.1	<i>Synthèse.....</i>	<i>88</i>
4.7.2	<i>Caractérisation de la cage 18 et propriétés spectrales .....</i>	<i>89</i>
4.8	Remétallation au zinc(II) des porphyrines de la cage 18 .....	93
4.9	Essais de fermeture de la cage par coordination des ligands 3-pyridyles .....	94
4.10	Modélisation moléculaire.....	95
4.11	Conclusion .....	95

<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>99</b>
<b>Experimental section.....</b>	<b>103</b>
Materials.....	103
Physical Measurements.....	103
Syntheses .....	105
Crystallographic measurements.....	117



# Chapitre 1

## Introduction

### 1.1 Cages, containers, capsules et verrerie moléculaires

Parler de l'esthétique d'une cage, si belle soit-elle, peut paraître déplacé, ce substantif renvoyant inévitablement à la privation de liberté. Ce débat n'a pas lieu d'être en chimie, domaine où l'on apprécie sans réserves la beauté d'une cage moléculaire, ainsi que l'ingéniosité, l'adresse, du chimiste synthétiste qui a conçu cette entité polycyclique pour y inclure toute une variété de molécules-invitées.



**Figure 1-1.** Le Thérapeute, René Magritte, 1941.

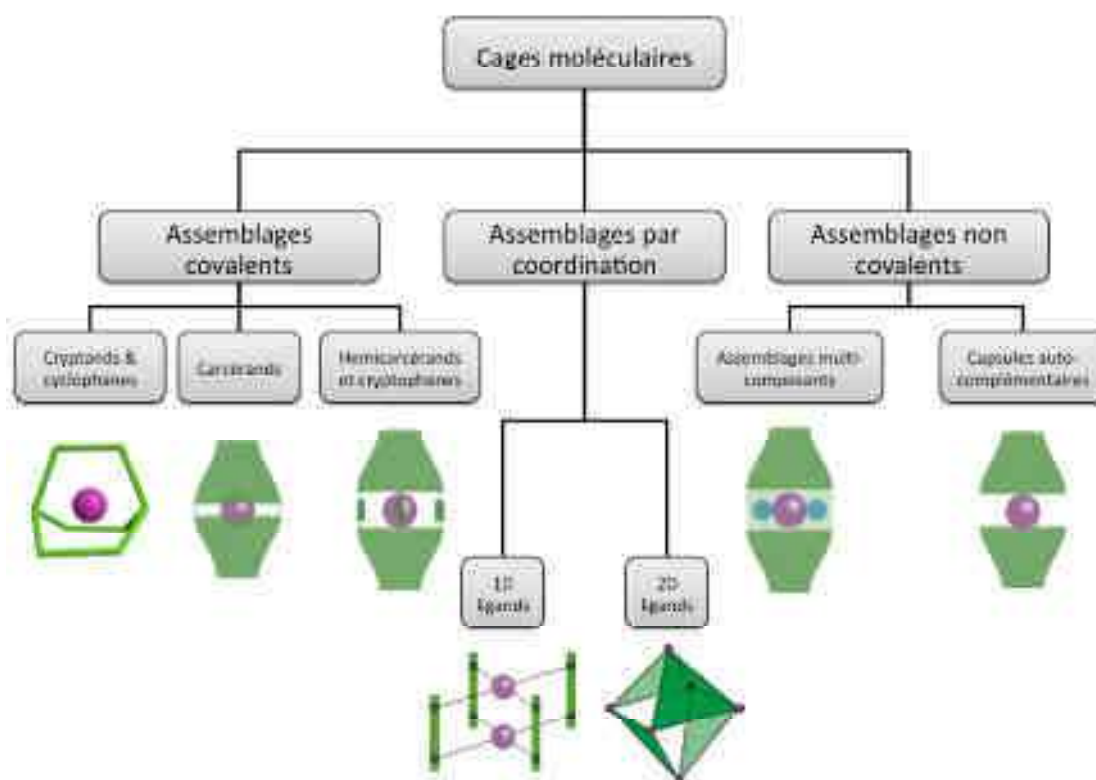
La forme de certaines molécules évoque effectivement celle d'une cage ; ce « container », cette capsule, est un objet moléculaire dont la surface externe convexe

définit un certain volume libre en son sein, une cavité qui lui permet d'isoler des entités plus petites : cations métalliques, anions, petites molécules organiques...<sup>1</sup>

Et c'est précisément en perdant sa liberté, par son inclusion dans une cage moléculaire, que la molécule-invitée verra ses propriétés physico-chimiques changer, et de nouveaux horizons s'ouvrir devant elle.

Le domaine des cages moléculaires s'est beaucoup développé ces dernières décennies,<sup>2</sup> au point qu'il en existe même une définition dans le dictionnaire en ligne Merriam-Webster<sup>3</sup> : «an arrangement of atoms or molecules so bonded as to enclose a space in which another atom or ion (as of a metal) can reside ». L'intérêt croissant pour ce type de composés est dû à un large panel d'applications possibles, comme la complexation, la catalyse, la détection, la séquestration, etc.

Plusieurs approches ont été utilisées dans le but de synthétiser de telles molécules (Fig. 1-2). De la synthèse purement covalente à l'auto-assemblage de plusieurs molécules, en passant par la chimie de coordination, toutes ces méthodes permettent de construire des capsules moléculaires.<sup>4</sup> Ces différentes approches sont présentées et discutées à travers quelques exemples dans les paragraphes suivants.



**Figure 1-2.** Méthodes utilisées lors de la synthèse de containers moléculaires et exemples d'assemblages.<sup>2b</sup>

## 1.2 Cages covalentes

L'une des premières voies de synthèse explorées pour la formation de cages moléculaires est la voie covalente.<sup>5</sup> Les premiers exemples d'espèces capables de lier une molécule-invitée à l'intérieur d'une cavité sont les cryptands, développés à la fin des années 60 par le groupe de Lehn.<sup>6</sup>

### 1.2.1 Cryptands et cyclophanes

Les cryptands sont des polyéthers macrobicycliques conçus pour complexer des cations de métaux alcalins (Fig. 1-3). Ces chaînes sont suffisamment flexibles pour permettre aux atomes d'oxygène de s'orienter à l'intérieur de la cavité de manière à créer des interactions attractives ion-dipole avec le cation encapsulé.

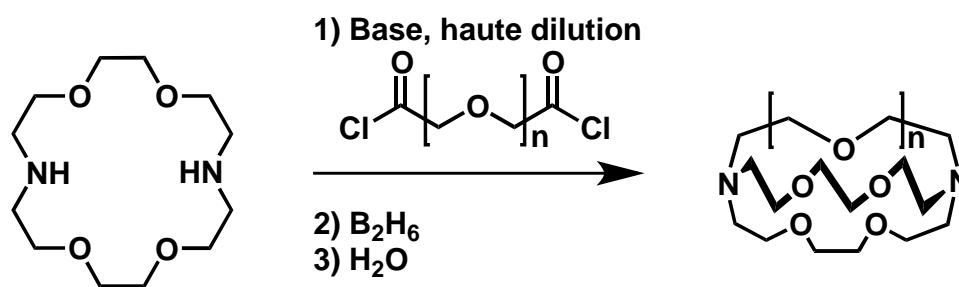


**Figure 1-3.** Représentation du [2,2,2]cryptate de potassium.

Le cation central interagit avec les 6 atomes d'oxygène et les deux atomes d'azote.

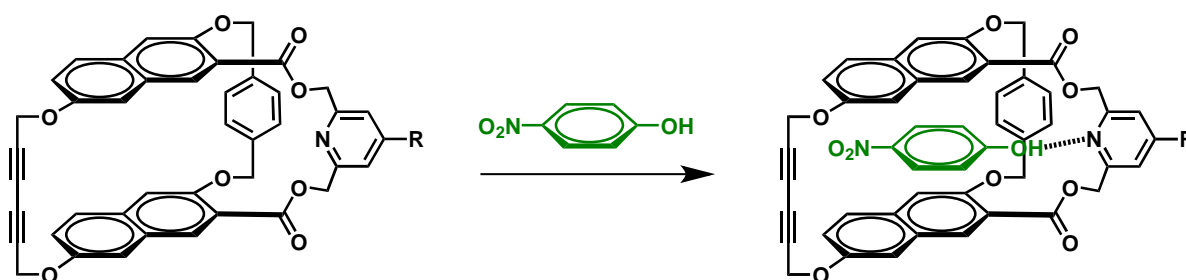
Ces composés sont habituellement synthétisés, en condition de haute dilution, en additionnant un dichlorure d'acyle à un diazaéther couronne, pour obtenir, après réduction, le macrobicycle correspondant (Fig. 1-4).

La complexation de cations au sein de la cavité tridimensionnelle est significativement plus forte qu'à l'intérieur d'autres macrocycles, comme un éther couronne par exemple ; ainsi la constante de stabilité du composé représenté figure 1-3 est de  $K = 10^{5,1} \text{ M}^{-1}$  ; elle peut même dépasser  $10^{15} \text{ M}^{-1}$  dans le cas du [2.2.2]cryptate de barium ;<sup>6</sup> cette forte affinité est due à une augmentation du nombre des sites de coordination, ainsi qu'à leur préorganisation spatiale. Cependant, les propriétés de complexation des cryptands sont limitées par leur taille : en effet, l'allongement de la chaîne polyéther induit une baisse de la rigidité conformationnelle et ainsi, la perte de la préorganisation de la cavité.



**Figure 1-4.** Synthèse de cryptands par addition de chlorure d'acyle sur un diazaéther couronne en condition de haute dilution.<sup>6</sup>

Les cyclophanes forment une classe de molécules apparentée aux cryptands ; ils ont la particularité d'être plus grands et plus rigides que ces derniers, et d'avoir également une structure bicyclique.<sup>2a</sup> Le travail du groupe de Whitlock<sup>7</sup> a montré que l'utilisation d'espaceurs de type alcynes et cycles aromatiques permettait de synthétiser une cage dont la cavité est rigide et bien pré-organisée dans l'espace, tout en restant accessible pour le substrat (Fig. 1-5).



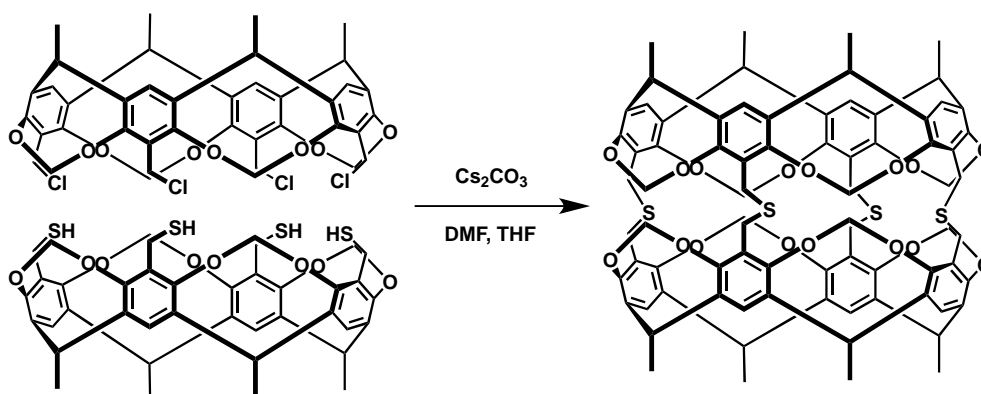
**Figure 1-5.** Le *para*-nitrophénol se situe dans la cavité grâce aux interactions  $\pi$  et à la formation d'une liaison hydrogène.

Grâce à l'utilisation d'espaceurs de type anthracène, le *para*-nitrophénol complexé à l'intérieur de la molécule-hôte est stabilisé en raison de plusieurs interactions, comme la formation d'une liaison hydrogène entre la fonction phénol et la pyridine, ainsi qu'un empilement  $\pi$  substantiel ; la constante d'association de ce complexe d'inclusion est de  $9,6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  dans le dichlorométhane à température ambiante.

### 1.2.2 Carcérandes et hémicarcérandes

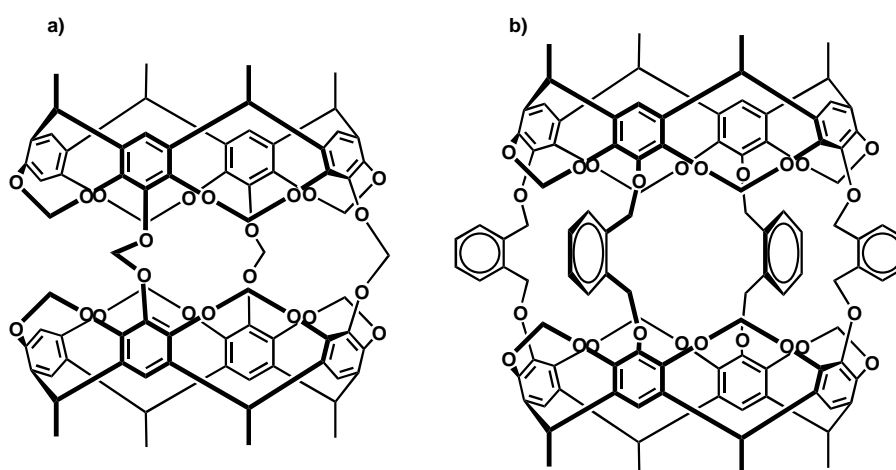
Au début des années 1980, le groupe de Cram<sup>5,8</sup> a développé la synthèse de nouveaux types de composés cage. Ces travaux portaient initialement sur des molécules de forme sphérique comportant une cavité profonde : les cavitands, qui permettent de complexer fortement des molécules neutres à l'intérieur de la cavité hydrophobe.

Par la suite, une nouvelle classe de molécules a été synthétisée : les carcérands, dont le nom exprime le fait que les molécules piégées dans la cavité y sont littéralement emprisonnées, incarcérées.<sup>9</sup> Ces carcérands sont synthétisés en reliant de manière covalente deux unités hémisphériques par des thioéthers (Fig. 1-6).



**Figure 1-6.** Synthèse de carcérand par formation de ponts thioéthers entre deux sous-unités ayant des fonctionnalités complémentaires.<sup>9</sup>

Il a été démontré<sup>10</sup> que, lors de la fermeture du carcérand, les molécules de solvant, des réactifs et même l'argon sont irréversiblement piégés à l'intérieur de la cavité. Cette caractéristique limitant les applications dans le domaine de la chimie hôte-invité, une amélioration lui a été apportée, donnant ainsi naissance à une nouvelle famille de composés : les hémicarcerands.



**Figure 1-7.** Structures d'hémicarcerands, a) hémicarcerand triponté b) hémicarcerand comportant des ponts étendus de type *o*-phénylène.<sup>11-12</sup>

Ce perfectionnement est obtenu de deux manières différentes : soit en fermant uniquement trois des quatre ponts,<sup>11</sup> soit en allongeant ces ponts :<sup>12</sup> les pores ainsi créés sont assez grands pour permettre un échange avec le milieu extérieur. Ces deux types



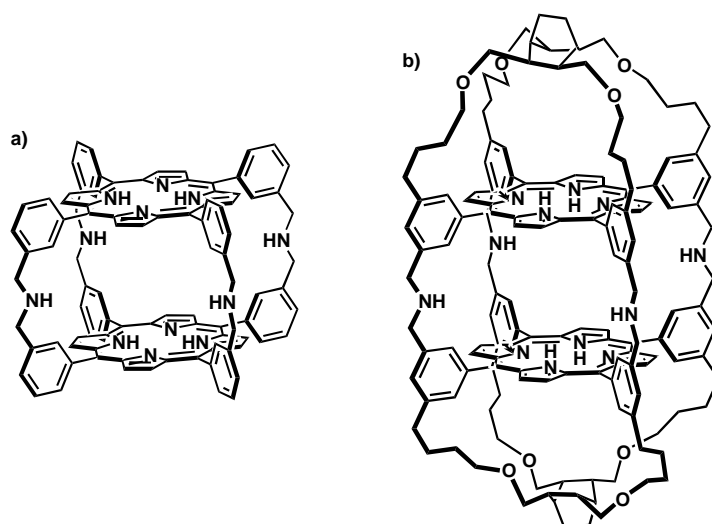
d'hémicarcérand ont des propriétés assez différentes ; dans le premier cas, de petites molécules ( $N_2$ ,  $O_2$ ,  $H_2O$ ) peuvent entrer et sortir assez facilement, alors que le chloroforme reste toujours piégé ; dans le second cas en revanche, l'échange de molécules-invitées est facilité et une certaine sélectivité est même observée : pour les isomères du xylène, par exemple, si le *para*-xylène est complexé, l'*ortho* et le *méta*-xylène ne le sont pas.

### 1.2.3 Cages covalentes comportant des porphyrines

L'incorporation de porphyrines (métallées ou non) dans la structure de cages moléculaires permet d'utiliser leurs propriétés en photochimie, en électrochimie ou en catalyse.

L'utilisation des porphyrines dans la structure de cages moléculaires remonte à la fin des années 70 ; le groupe de Collman<sup>13</sup> a réalisé la synthèse de bis-porphyrines dans le but de développer des catalyseurs redox multi-électroniques visant plus particulièrement les substrats  $N_2$  et  $O_2$ . Ces cages se présentent sous la forme d'un dimère de porphyrine, les porphyrines étant reliées par deux bras courts comportant chacun une fonction urée<sup>13</sup> ou amide.<sup>14</sup>

A la même époque, le groupe de Kagan<sup>15</sup> a publié la synthèse d'une *strati*-bisporphyrine reliée par des anses de type ester ; ce dernier composé a longtemps été le seul représentant des dimères de porphyrines quadruplement ponté.



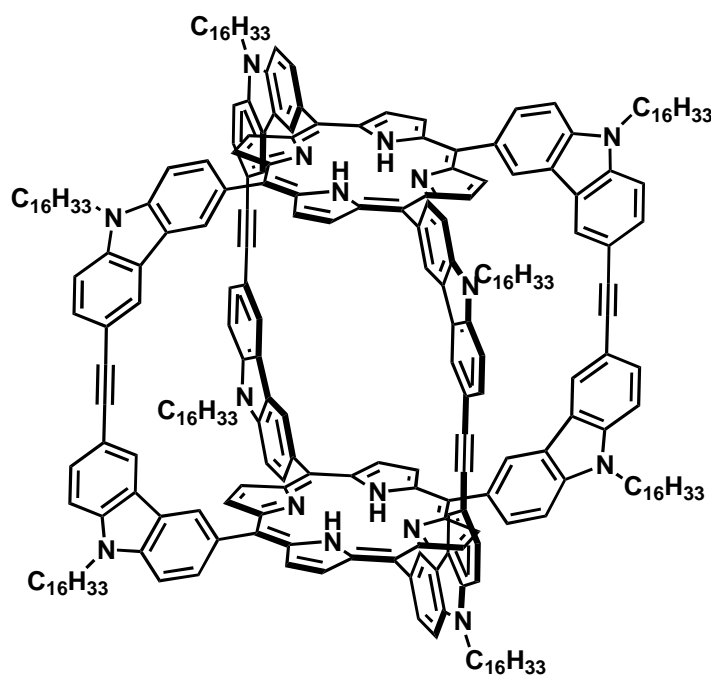
**Figure 1-8.** a) bis-porphyrine cofaciale,<sup>16</sup> b) bis-porphyrine sphéroïdale.<sup>19</sup>

Au début des années 90, Bruce<sup>16</sup> et son groupe, parmi d'autres,<sup>17</sup> ont également mis au point différentes voies de synthèse multi-étape de bis-porphyrines cofaciales reliées

par quatre bras. La cage (Fig. 1-8a) a montré une activité en électrocatalyse pour la réduction du dioxygène lorsque les porphyrines sont complexées par du cobalt(II).<sup>18</sup>

Par la suite, un système plus complexe a été développé : la bis-porphyrine sphéroïdale (Fig. 1-8b). Ce composé est constitué d'une bis-porphyrine dont les faces externes sont coiffées par un dérivé du bicyclo[2.2.2]octane.<sup>19</sup> Mis à part sa valeur esthétique et le défi synthétique qu'elle représente (9 étapes de synthèse, 1% de rendement global sur les deux dernières étapes), cette molécule a été conçue comme un équivalent synthétique de la superoxyde dismutase. Malheureusement, aucune donnée concernant son activité n'a été publiée.

Récemment, et dans un tout autre domaine d'application, la synthèse d'un prisme rectangulaire rigide a été rapportée en 2011 par le groupe de Zhang ;<sup>20</sup> il s'agit d'un dimère de porphyrines reliées par quatre anses, chacune étant constituée de deux unités carbazoles et d'un espaceur ethynylène (Fig. 1-9). L'étape-clé de la synthèse de ce dimère est la formation de la cage par métathèse d'alcyne à l'aide d'un catalyseur au molybdène (rendement de 56%) développé par ce même groupe.<sup>21</sup> Ce prisme moléculaire présente une très forte sélectivité pour le C<sub>70</sub> par rapport au C<sub>60</sub> (d'un facteur 1000) lors de la formation de complexes d'inclusion fullerène⊂prisme porphyrinique.



**Figure 1-9.** Prisme rectangulaire porphyrinique.<sup>20</sup>

## 1.3 Cages auto-assemblées

Bien que les capsules moléculaires soient relativement facilement accessibles par voie covalente, avec, notamment, le développement de nouvelles stratégies de synthèse par effet template,<sup>22</sup> on peut cependant noter que, ces dernières années, la formation par auto-assemblage de cages moléculaires est devenue de plus en plus populaire.<sup>23</sup>

### 1.3.1 Par liaisons de coordination

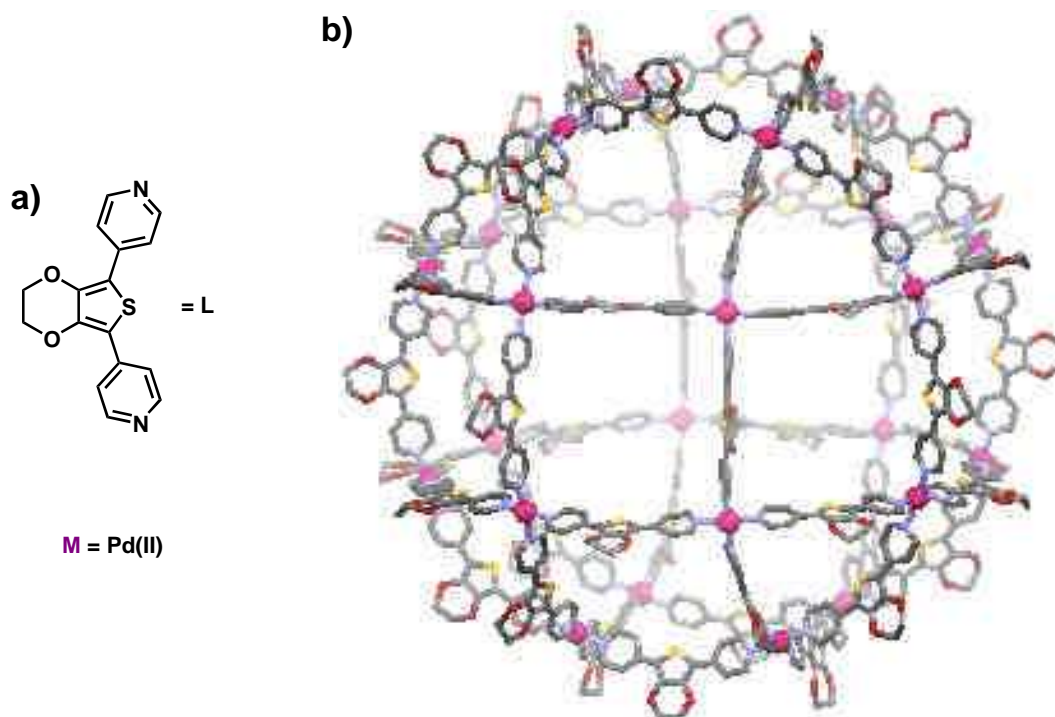
De par leur géométrie de coordination bien définie, les cations métalliques sont des composants idéaux pour l'assemblage de structures complexes en trois dimensions. En les associant à différents ligands, un grand nombre de formes tridimensionnelles peut être obtenu.<sup>24</sup> De plus, le nombre total de ligands sur les métaux est facilement contrôlable par l'utilisation d'un précurseur métallique dont certains des sites de coordination sont protégés par des ligands non labiles.

L'auto-assemblage de ligands en présence de plusieurs centres métalliques a été mis en œuvre afin de synthétiser une large variété de structures discrètes. La synthèse de tels composés a tout d'abord été développée par le groupe de Saalfrank.<sup>25</sup> Les formes des structures ont ensuite été diversifiées pour donner lieu à la formation de structures aussi variées que des hélices,<sup>26</sup> des grilles,<sup>27</sup> des cages<sup>25,28</sup> et des sphères.<sup>29</sup>

Ce dernier cas fait l'objet d'un travail de recherche particulièrement intéressant par le groupe de Fujita,<sup>29-30</sup> qui a montré la formation, par auto-assemblage, d'un réseau de coordination fini et sphérique (Fig. 1-10), à partir d'un simple ligand organique légèrement courbé (« banana-shaped ») et de palladium(II).

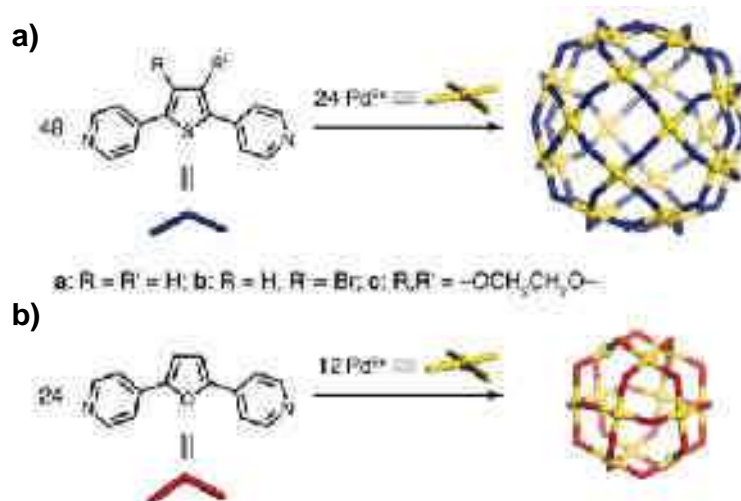
Cette impressionnante structure est constituée de 72 composants (24 cations métalliques et 48 ligands) ; les atomes de palladium sont disposés sur les sommets d'un petit rhombicuboctaèdre (8 faces triangulaires et 18 faces carrées).

Un autre ligand – dont l'espaceur central est un furanne (Fig. 1-11b) et non un thiophène – a, quant à lui, donné lieu à la formation d'un assemblage plus petit : si, dans cette molécule, l'angle formé par les deux pyridines n'est que légèrement inférieur (127° contre 149°) (Fig. 1-11), la structure obtenue est elle, très différente ;<sup>29</sup> elle n'est plus formée que de 12 palladium(II) et de 24 ligands, les métaux étant disposés au sommet d'un cuboctaèdre (8 faces triangulaires et 6 faces carrées) ; cette petite variation structurale du ligand, amplifiée par le processus d'auto-assemblage, engendre ainsi une grande variation dans le résultat obtenu.



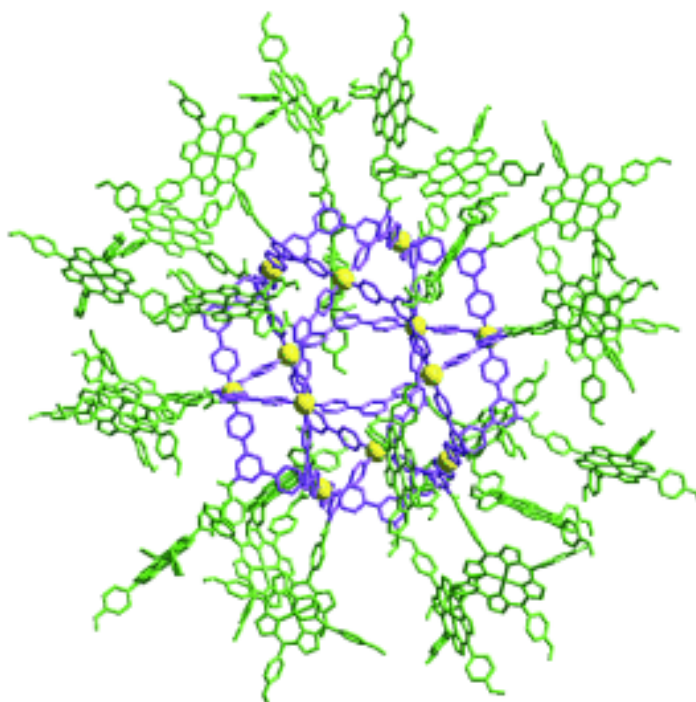
**Figure 1-10.** a) Formule développée du ligand  
 b) Structure obtenue par diffraction de rayons X d'une sphère auto-assemblée (de type  $M_{24}L_{48}$ )<sup>30</sup>  
 (les anions et les hydrogènes ne sont pas représentés par souci de clarté).

De plus, lorsque les deux ligands précédents sont mélangés en différentes proportions, un effet de seuil a été observé : quand le mélange contient plus de 20% de ligands comportant un espaceur thiophène, c'est l'assemblage le plus grand qui est formé, faisant état ici d'un contrôle enthalpique.



**Figure 1-11.** Auto-assemblages de sphères moléculaires à l'aide de palladium(II) et de ligands pontants à angles définis.<sup>30</sup>

Cette nouvelle classe de molécules a également permis de développer des « nanogouttelettes » organiques au sein d'une solution aqueuse, en utilisant, par exemple, un espaceur *m*-phénylène substitué en position 2 par des chaînes polyéthylène glycol<sup>31</sup> ou perfluoroalcane.<sup>32</sup> De la même façon, en substituant le *m*-phénylène en position 5 cette fois-ci, la surface externe peut elle aussi être fonctionnalisée, comme cela a été réalisé avec des porphyrines (Fig. 1-12) ou des fullerènes.<sup>29</sup>



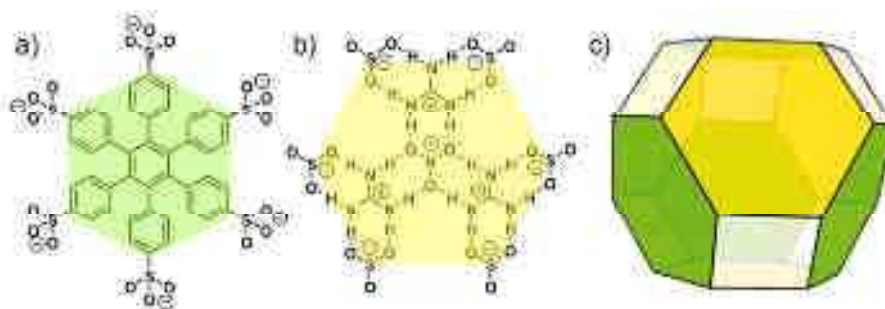
**Figure 1-12.** Modélisation moléculaire représentant une sphère assemblée autour de 12 Pd(II) dont la surface externe est fonctionnalisée par 24 porphyrines.<sup>29</sup>

### 1.3.2 Cages auto-assemblées par formation de liaisons hydrogène

L'une des interactions les plus couramment utilisées par la nature et les chimistes est la liaison hydrogène.<sup>33</sup> Le groupe de Rebek<sup>33a</sup> a fortement contribué au développement de cages assemblées par liaison H. L'intérêt de cette interaction réside dans sa directionnalité et sa relative sélectivité. Lors de la synthèse par auto-assemblage de structures 3D complexes, comme des capsules, le contrôle de la directionnalité est primordial. La formation de liaisons hydrogène entre molécules est un processus dynamique en solution, qui peut être contrôlé par la polarité du solvant et la température.

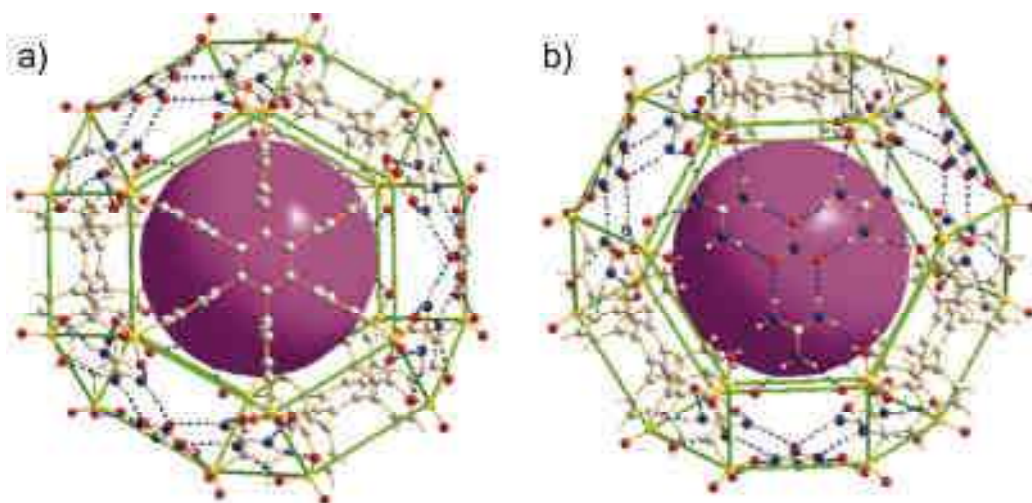
Les travaux effectués par Ward et son équipe<sup>34</sup> font état de la formation d'une cage moléculaire formée à partir de briques anioniques et cationiques et de 72 liaisons

hydrogène, avec d'importantes interactions électrostatiques. Cette capsule est formée par deux types de faces moléculaires hexagonales, l'hexa(4-sulfonatophenyl)benzene (HSPB<sup>6-</sup>) (en vert Fig. 1-13a) et un cluster de nitrate de trisguanidinium ( ) (en jaune Fig. 1-13b). Ces faces hexagonales se rejoignent selon leurs côtés par des liaisons H de type N-H---O-S, pour former un polyèdre d'un volume interne d'environ 2200 Å<sup>3</sup>. La formation de ce polyèdre a lieu dans un mélange DMF/eau, et le produit cristallise directement lors de la réaction.



**Figure 1-13.** a) et b) briques complémentaires composant la cage moléculaire<sup>34</sup>  
c) structure générale de la capsule (les carrés représentent des ouvertures).

A l'état solide, ce composé constitue la brique de base d'un réseau cubique centré ; le résultat de cet empilement est une structure de type zéolitique qui a la capacité d'encapsuler au sein de la cage une large variété de molécules-invitées, comme des molécules organiques (diméthylformamide, phénol *etc.*), des complexes de métaux de transition (tétrachlorure de cobalt(II), de fer(II), de fer(III), *etc.*), ainsi que des clusters, autour desquels la cage s'est formée.

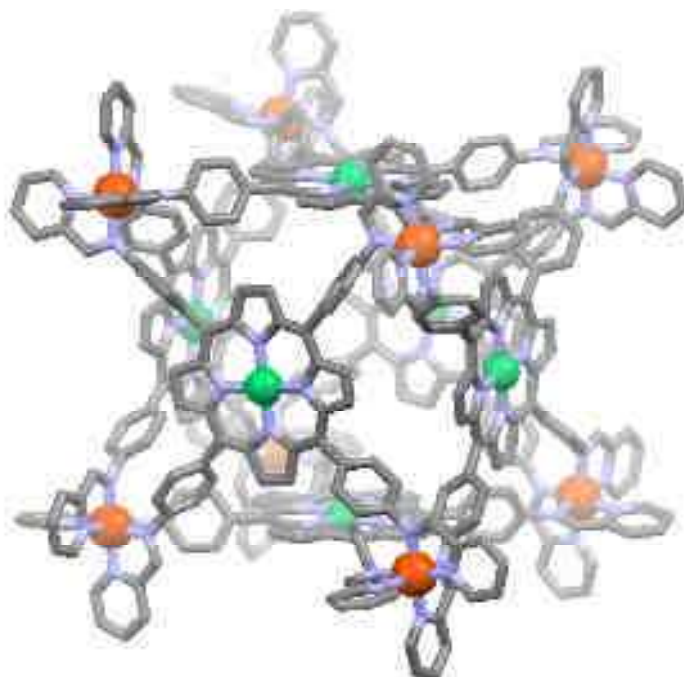


**Figure 1-14.** a) vue de la capsule selon une face HSPB<sup>6-</sup>  
b) vue de la capsule selon une face G<sub>3</sub>NO<sub>3</sub><sup>2+</sup>  
La sphère violette indique le volume maximal disponible à l'intérieur de la structure.<sup>34</sup>

### 1.3.3 Cages moléculaires auto-assemblées comportant des porphyrines

L'utilisation de porphyrines dans des structures tridimensionnelles a été rapportée indépendamment par Crossley,<sup>35</sup> Warrener<sup>36</sup> et Hunter.<sup>37</sup> Tous les exemples qu'ils présentent ont été formés par effet template, en coordinant à des métalloporphyrines des molécules-invitées, fonctionnalisées par des groupements amino et utilisées comme template. Ces molécules ne sont pas à proprement parler des capsules, puisque l'invité remplit la cavité, empêchant ainsi la coordination d'autres molécules ; ce dernier peut néanmoins être retiré dans certains cas.

Plus récemment, l'équipe de Nitschke<sup>38</sup> a décrit la synthèse d'un cube moléculaire dont les faces sont composées de six porphyrines et les sommets de huit cations fer(II) coordonnés à des iminopyridines. La brique de base utilisée pour former cet édifice est la tétrakis(4-aminophényl)porphyrine, base libre ou complexée par du nickel(II) ou du zinc(II). Lorsque 6 équivalents de porphyrine sont mis à réagir avec 24 équivalents de 2-formylpyridine et 8 équivalents de trifluorométhanesulfonate de fer(II), un seul produit se forme au cours de la réaction : un cube moléculaire, représenté figure 1-15.



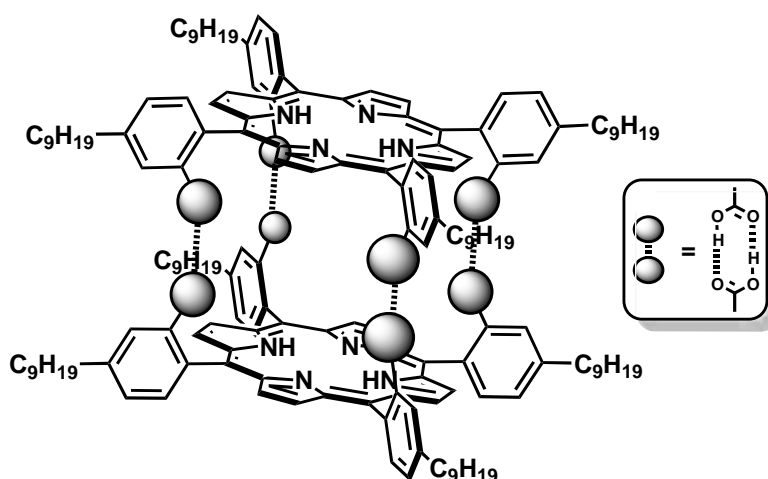
**Figure 1-15.** Structure cristallographique du cube moléculaire auto-assemblé à base de porphyrines de nickel(II), les molécules de solvant, les anions et les hydrogènes ont été omis pour plus de clarté.

Dans cet exemple, le cation métallique a un double rôle : il sert à la fois de template pour la formation de l'imine et d'élément structurant pour le processus d'auto-

assemblage. La formation de ce cube met en jeu 38 molécules, la formation du ligand ayant lieu en même temps que l'assemblage lui-même.

Cet assemblage a une grande affinité pour les molécules comportant un système  $\pi$  étendu, comme le coronène, le  $C_{60}$  et le  $C_{70}$ . Le volume interne du cube moléculaire étant d'environ  $1300 \text{ \AA}^3$ , il permet d'accueillir trois unités coronènes ou un fullerène ; le  $C_{60}$  est l'espèce la plus faiblement complexée des trois : il est ainsi déplacé par le  $C_{70}$ , ce dernier ayant une forme moins sphérique que le  $C_{60}$ , il formerait plus d'interactions  $\pi$  stabilisantes. De même, trois équivalents de coronène déplacent le  $C_{60}$  ; en revanche, l'échange entre le  $C_{70}$  et les trois coronènes n'a pas lieu, probablement pour des raisons cinétiques.

D'autres types d'interactions ont été utilisées lors de la formation de cages moléculaires porphyriniques, tels que les interactions ioniques comme l'a fait le groupe de Reinhoudt<sup>39</sup> par exemple, ou les liaisons hydrogène.<sup>40</sup>



**Figure 1-16.** Capsule moléculaire formée par deux porphyrines reliées entre elles par des liaisons hydrogène.

L'assemblage développé par le groupe d'Ogoshi<sup>41</sup> (Fig. 1-16) est formé par deux dérivés porphyriniques fonctionnalisés par des acides carboxyliques, qui dimérisent par formation de liaisons hydrogène entre les fonctions acide carboxylique (*cf.* encadré Fig. 1-15). L'atropoisomère  $\alpha\alpha\alpha$  de la porphyrine est le seul qui permette la formation de la cage ( $K > 10^7$  dans le chloroforme), la proportion présente en solution, déductible par RMN  $^1\text{H}$ , étant une indication de la formation de la capsule.

Une capsule analogue, comportant des porphyrines de zinc(II), a été testée comme molécule-hôte pour des dérivés de la pyrazine par coordination aux métalloporphyrines de zinc de la cage. La constante d'association de la pyrazine au sein du dimère est



supérieure à  $10^7$  dans le chloroforme. La complémentarité de taille, ainsi que les interactions Zn–N, sont les contributions les plus importantes à cette grande constante de stabilité. Les dérivés de pyrazine comportant de longues chaînes alkyles latérales sont également fortement complexés, ceci s'expliquant par le fait que les chaînes peuvent pointer en dehors de la cavité par les larges ouvertures latérales de la capsule.

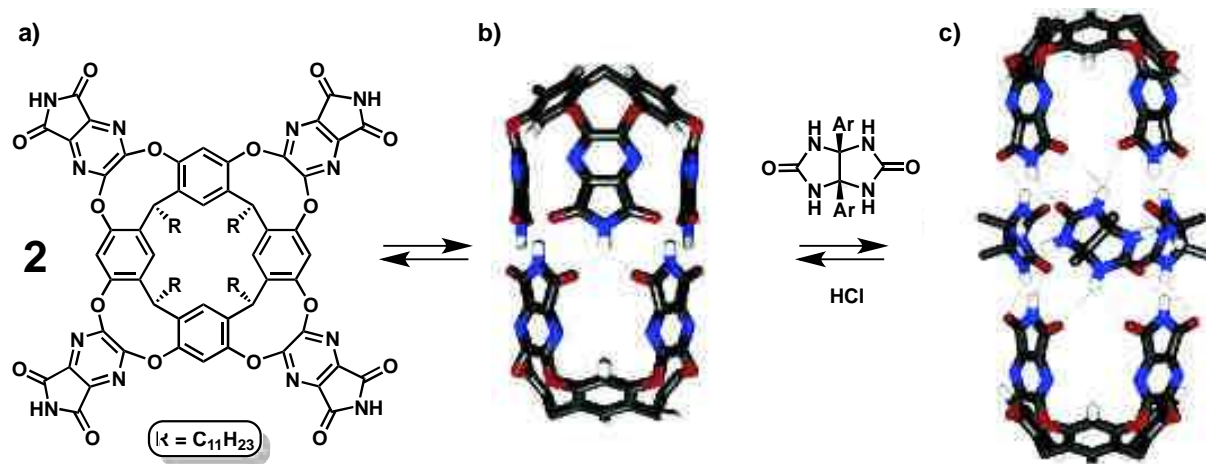
## 1.4 Cages à taille de cavité contrôlée

Toutes ces méthodes de synthèse permettent d'accéder à des structures hautement symétriques, qui comportent des cavités bien définies, qui rendent possible l'accès à une nouvelle réactivité chimique dans le champ de la reconnaissance moléculaire,<sup>42</sup> ou à des applications en catalyse.<sup>43</sup> Dans une approche biomimétique, les capsules et autres cages moléculaires doivent également pouvoir changer de forme, afin de contrôler aisément leur propre activité catalytique, ou de libérer plus facilement les produits d'une potentielle réaction. C'est dans ce cadre que se développe la chimie des cages à taille de cavité contrôlable, systèmes pouvant exister sous la forme d'au moins deux états différents (ouvert/fermé, actif/inactif, *etc.*).

### 1.4.1 Par addition d'un espaceur

L'un des premiers exemples de ce type de cage a été développé par le groupe de Rebek.<sup>44</sup> Il s'agit d'une capsule formée par reconnaissance de liaisons hydrogène entre deux monomères auto-complémentaires (Fig. 1-17b), chaque monomère étant composé d'une unité résorcinarène étendue par l'équivalent pyrazine du phtalimide (Fig. 1-17a). L'addition de quatre équivalents de dérivé glycoluryle permet d'augmenter la taille de la capsule, les espaceurs, stabilisés par liaison hydrogène, viennent s'intercaler entre les deux unités résorcinarène (Fig. 1-17c). La longueur calculée de la cavité passe ainsi de 17 Å à 24 Å, et son volume de 425 Å<sup>3</sup> à 620 Å<sup>3</sup>.

L'intercalation des espaceurs est un processus réversible ; en effet, lors de l'ajout d'acide chlorhydrique dans le milieu réactionnel, les unités glycoluryle précipitent sous forme d'hydrochlorure, et la cage reprend ses dimensions initiales. L'équilibre est déplacé en sens contraire par l'addition de triméthylamine, qui va déprotoner les diimides et permettre à la cage de retrouver sa forme étendue.

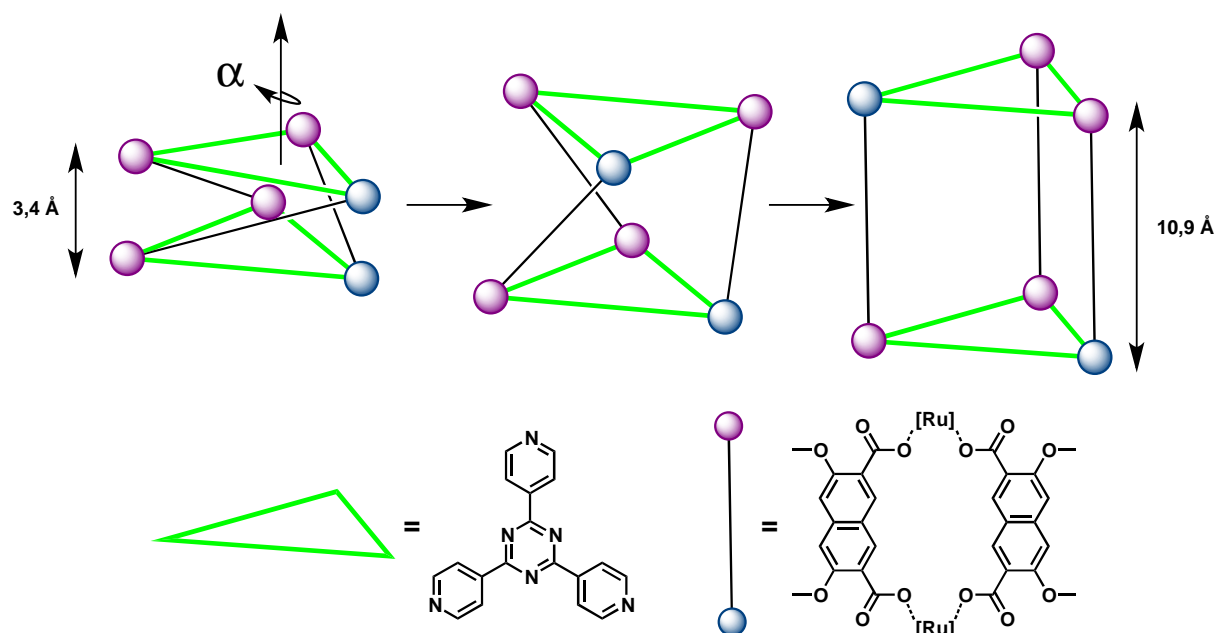


**Figure 1-17.** a) structure du monomère dérivé du résorcinarène, b) capsule formée par liaison H, c) capsule étendue par insertion de 4 équivalents de glycoluril.<sup>44a</sup>

Ce système permet d'encapsuler une large variété de molécules organiques, dont des alcanes linéaires ; la plus grande chaîne alkyle qui peut se loger à l'intérieur de la cavité est le tétradécane (en C<sub>14</sub>), lorsque la capsule ne contient pas d'espaceur, et l'heneicosane (en C<sub>21</sub>), quand les espaceurs sont présents. Il a également été démontré que la conformation du tétradécane peut être modulée au sein du dimère, en fonction de la taille de la cage. La chaîne alkyle en C<sub>14</sub> présente ainsi une conformation hélicoïdale<sup>45</sup> dans la cavité, quand celle-ci mesure 17 Å, puis une conformation étendue, quand la taille de la cavité est de 24 Å.

#### 1.4.2 Par un mécanisme d'adaptation à une molécule-invitée

Quand la cavité du récepteur est formée par l'inclusion de la molécule-invitée, on parle d'ajustement induit. Un exemple récent, particulier en raison de la rigidité des ligands impliqués, a été développé en 2010 par le groupe de Severin.<sup>46</sup> Il s'agit d'une cage de coordination au ruthénium(II), comportant une cavité dont la taille s'adapte à la molécule-invitée. Cette cage prend la forme d'un prisme à base triangulaire twisté (Fig. 1-18), la rotation selon l'axe de symétrie C<sub>3</sub> d'une face par rapport à la seconde augmentant la distance entre deux sommets. Chaque base triangulaire est constituée par une unité 2,4,6-tris(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazine (tpt, triangles verts Fig. 1-18) ; chaque atome d'azote de la pyridine vient coordonner un des atomes de ruthénium, dont la sphère de coordination est complétée par un *p*-cymène et deux molécules d'acide 3,6-diméthoxynaphthalène-2,7-dicarboxylique, utilisées comme des ligands permettant de relier les unités tpt (traits noirs Fig. 1-18).



**Figure 1-18.** Distorsion d'un prisme trigonal selon l'axe de symétrie  $C_3$  il en résulte la formation de polyèdres de plus grandes tailles.<sup>46</sup>

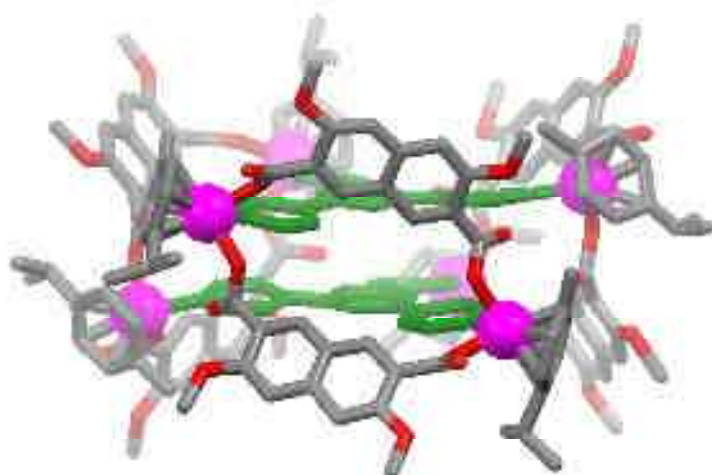
(les complexes de ruthénium sont représentés par deux couleurs différentes pour plus de clarté)

En l'absence de coronène, les faces triangulaires sont proches, le volume de la cavité est quasi nul (Fig. 1-19a) ; en revanche, lors de l'ajout de deux équivalents de coronène, la cage moléculaire s'adapte et prend une forme plus allongée, afin de complexer deux coronènes dans la cavité. La distance entre les triazines centrales passe ainsi de 3,4 à 10,9 Å, la distance entre deux atomes de ruthénium, coordonnés par les mêmes ligands dicarboxylate, reste, quant à elle, quasi constante ( $10,6 \pm 0,1$  Å) : c'est donc bien selon le mécanisme présenté figure 1-18 que la cage se transforme, et non pas par une distorsion des ligands.

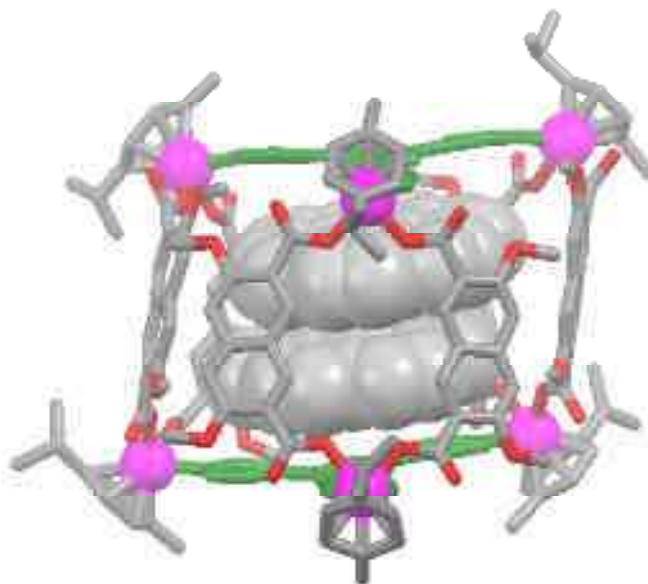
Cette cage (figure 1-19) peut également accueillir des molécules de type pérylène à la place des coronènes, la stabilité thermodynamique de ce nouvel adduit étant tout de même plus faible que dans le cas précédent.

Le changement de conformation est un effet relativement courant lors de l'inclusion d'une molécule-invitée dans une cage, mais la variation observée n'est de loin pas aussi grande que dans le cas présent. Cette adaptation du volume de la cavité est d'autant plus étonnante qu'il s'agit d'une cage formée par des liaisons de coordination qui aurait éventuellement pu se désagréger.

a)



b)



**Figure 1-19.** Structures cristallographiques de la cage auto-assemblée<sup>46</sup>  
a) sans molécule-invitée b) avec deux molécules de coronène,  
les atomes d'hydrogène et les molécules de solvant ont été omis par souci de clarté.

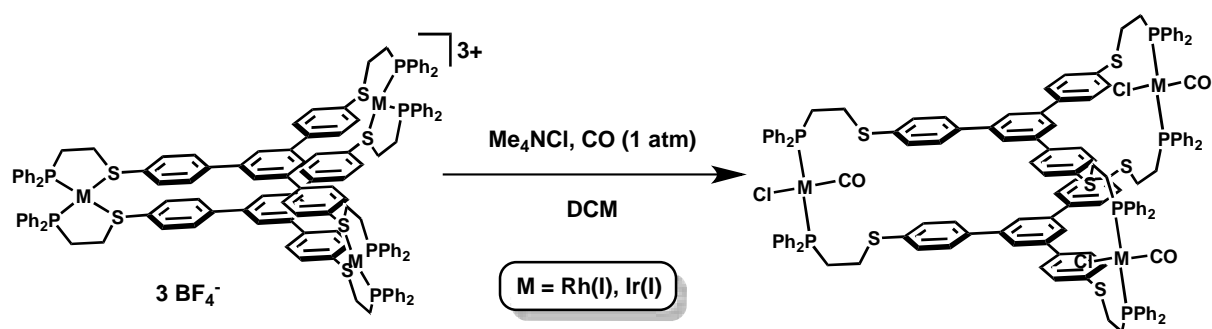
### 1.4.3 Par modification de la sphère de coordination

Le groupe de Mirkin a développé une nouvelle approche, baptisée Weak Link Approach<sup>47</sup> (WLA), qui consiste à faire réagir des précurseurs de métaux de transition avec des ligands hémilabiles flexibles. Cette méthode a permis de synthétiser nombre de métallamacrocycles.

En utilisant un cœur présentant une symétrie  $C_3$  et cette stratégie (WLA), une cage de coordination a pu être synthétisée.<sup>48</sup> Cette capsule présente deux états distincts :

- le premier peut être qualifié de fermé, la distance entre les unités 1,3,5-triphénylbenzène (tpb) étant faible (3,62 Å en moyenne) ; les trois métaux (Rh(I) ou Ir(I)) sont coordonnés par deux pinces P-S (Fig. 1-20), la liaison métal-soufre étant la liaison la plus faible des deux ; aucun anion ou molécule de solvant n'est observé entre les deux plateformes ;

- le second état, qualifié d'ouvert, est obtenu en mettant cette cage en présence d'un excès de chlorure de tétraméthylammonium et de monoxyde de carbone (1 atm) : les complexes métalliques se réarrangent, les liaisons M-S sont rompues, deux nouveaux ligands, un chlorure et un carbonyle, sont coordonnés au centre métallique ; les atomes de phosphore restent, quant à eux, liés au métal, mais passent d'une géométrie *cis* à *trans*, augmentant ainsi la distance entre les deux unités tpb.



**Figure 1-20.** Réaction d'ouverture de la cage de coordination en présence de chlorure de tétraméthylammonium et de monoxyde de carbone.<sup>48</sup>

Ce nouveau complexe est stable pendant plusieurs jours en solution sous atmosphère de  $\text{CO}$  (1 atm) ; cependant, s'il est conservé à l'état solide, sous vide ou sous  $\text{N}_2$ , le complexe reprend sa forme initiale.

## 1.5 Cages moléculaires en action

Les cages moléculaires constituent, de par leur forme, de formidables outils pour le chimiste,<sup>23c</sup> puisqu'elles permettent notamment d'effectuer des réactions chimiques au sein de la cavité.<sup>49</sup> Autre intérêt de ces molécules, leur aptitude à mimer l'activité enzymatique : la présence d'une poche hydrophobe, de sites de coordination, d'un site de régulation allostérique, sont autant d'éléments propres à la structure et au fonctionnement des enzymes naturelles.<sup>50</sup>

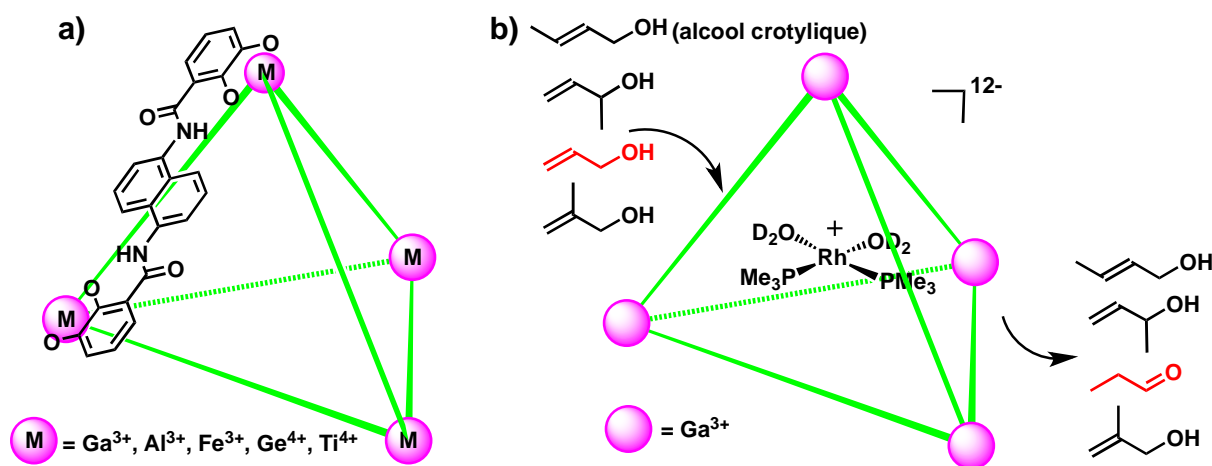
Selon l'effet recherché, les cages moléculaires sont utilisées comme catalyseur<sup>43</sup> ou comme réacteur chimique moléculaire,<sup>51</sup> pouvant ainsi présenter une activité

catalytique propre, ou isoler un catalyseur. De part leur structure, elles permettent d'isoler des molécules du reste de la solution et ainsi, de moduler leur réactivité.

### 1.5.1 Cage moléculaire comme molécule-hôte d'un catalyseur

Le groupe de Raymond<sup>43c,52</sup> a développé une cage moléculaire de forme tétraédrique constituée de quatre cations métalliques et de six ligands de type bis-catécholate (Fig. 1-21a). Cette cage de coordination est fortement chargée négativement (12-), ce qui la rend soluble dans l'eau et dans d'autres solvants polaires; la taille de la cavité hydrophobe varie d'environ 300 à 500 Å<sup>3</sup> selon le ligand utilisé. Ce caractère fortement anionique permet l'encapsulation sélective d'espèces mono-cationiques, comme des alkylammoniums ou des complexes organométalliques.<sup>43e,53</sup>

L'inclusion d'un complexe de rhodium(I), formé *in situ* dans la cavité du tétraèdre, (Fig. 1-21b) rend ce catalyseur d'isomérisation d'alcools allyliques doublement sélectif, à la fois à la taille et à la forme du substrat. L'origine de cette double sélectivité proviendrait de la taille des pores qui inhibe l'inclusion d'un substrat non linéaire; ainsi, seul l'alcool allylique est isomérisé, alors qu'en l'absence de la capsule, tous les substrats comportant un alcène terminal le sont.



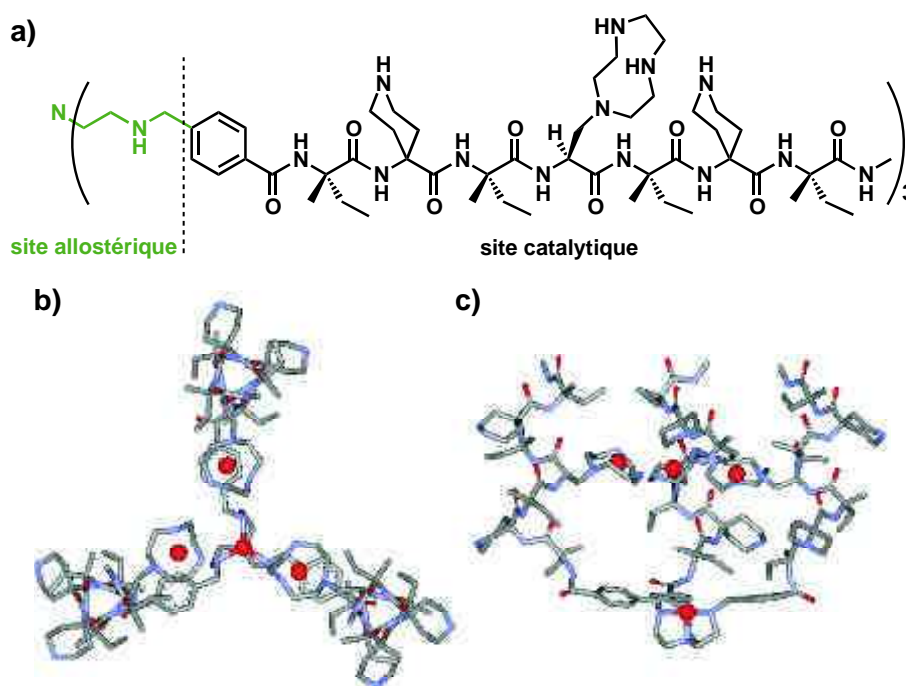
**Figure 1-21.** a) cage de coordination tétraédrique ( $M_4L_6$ )<sup>43c</sup>  
b) isomérisation catalytique d'alcools allyliques<sup>43e</sup>

Une seconde propriété de la cage a été mise en évidence, en mettant le catalyseur encapsulé en présence d'un mélange d'alcool crotylique – molécule qui empoisonne le catalyseur – et d'alcool allylique : la capsule protège le complexe organométallique d'un potentiel empoisonnement du catalyseur, l'alcool allylique est ainsi sélectivement isomérisé.<sup>43e</sup>

## 1.5.2 Contrôle allostérique de l'activité catalytique d'une cage moléculaire

L'allostérie est un mode de régulation de l'activité d'une enzyme. La fixation d'une molécule effectrice sur un site indépendant du site actif transforme la structure de l'enzyme et modifie, de ce fait, son activité.<sup>50,54</sup> Un catalyseur supramoléculaire allostérique a été développé par le groupe de Scrimin;<sup>55</sup> il permet de catalyser la réaction de clivage de diester de phosphate. La molécule est constituée d'une matrice peptidique et activée par l'action coopérative de plusieurs centres métalliques.

Trois chaînes heptapeptidiques (Fig. 1-22a site catalytique), comportant chacune un ligand tridentate macrocyclique (triazacyclononane, tacn), sont reliées à un cœur tris(2-aminoéthyl)amine (tren) (Fig. 1-22a site allostérique). Ce système comporte ainsi quatre sites de coordination : trois ligands tridentates (tacn) identiques, qui forment le site catalytique coopératif, et un ligand tétradentate tren, qui constitue le site allostérique.



**Figure 1-22.** a) formule développée du catalyseur allostérique structure modélisée du complexe de tétrazinc(II) b) vue de dessus c) vue de face

La coordination d'un cation zinc(II) au tren change la forme globale de la molécule, la faisant passer d'une structure ouverte (non active en catalyse) à une conformation en forme de vase (Fig. 1-22b et c) dans laquelle les trois hélices peptidiques s'orientent parallèlement les unes aux autres ; les atomes de zinc(II) coordonnés aux tacn, qui

constituent les sites catalytiques, se rapprochent et rendent ainsi la molécule active pour le clivage de diester de phosphate.

Un complexe analogue – dont la chaîne peptidique a été raccourcie –<sup>56</sup> développé par ce même groupe, a montré une activité trente fois supérieure en clivage de phosphodiester, par rapport aux composés isolés (tacn et tren) sur un substrat modèle d'ARN (Fig. 1-23). La coopérativité entre les trois centres Zn(II)tacn permet de stabiliser le substrat complexé lors de sa transformation en état de transition.

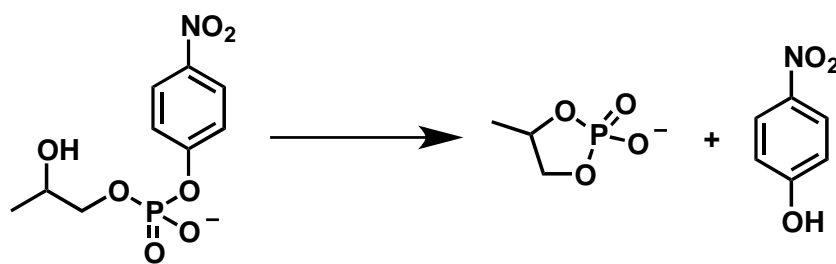


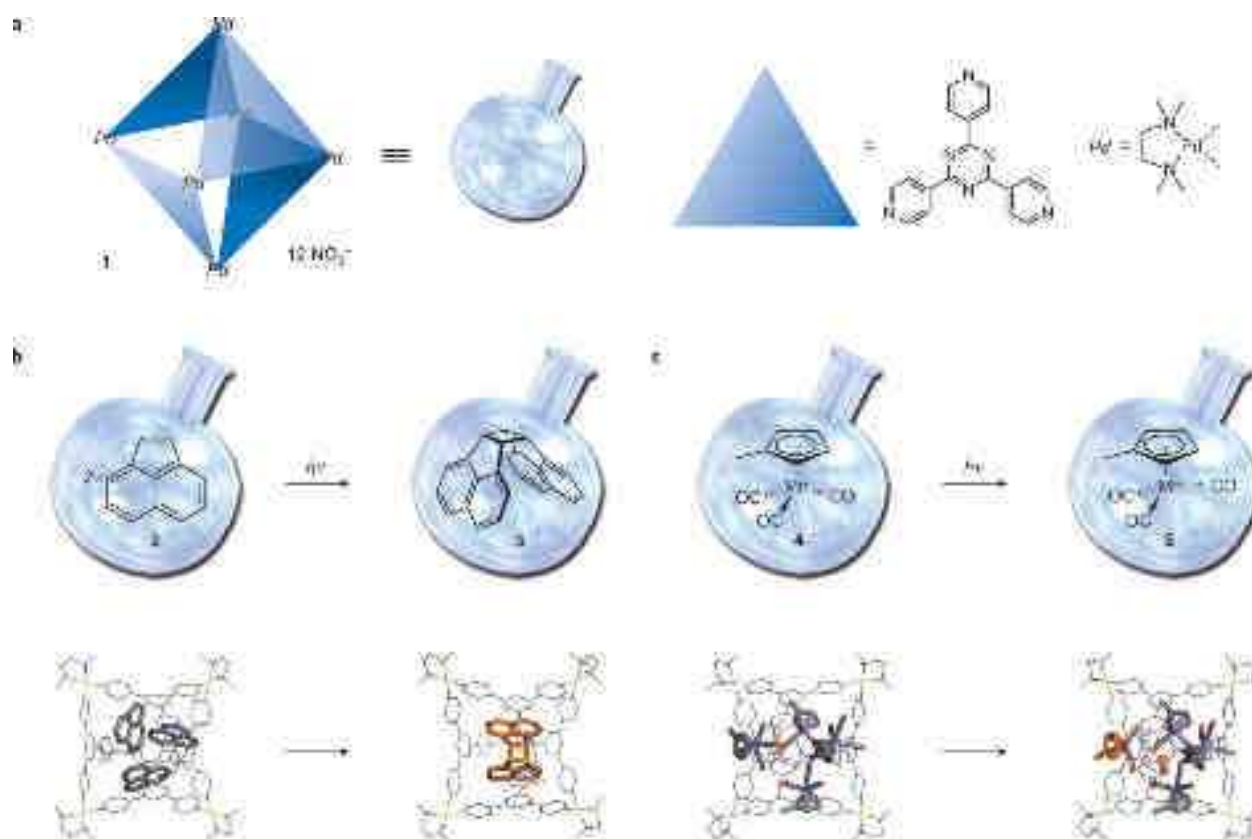
Figure 1-23. Réaction de clivage du substrat phosphodiester.

### 1.5.3 Cage moléculaire comme réacteur chimique

Les cages moléculaires peuvent s'auto-assembler autour d'une molécule-invitée ou en encapsuler une après leur formation, pour donner un complexe d'inclusion, isolant ainsi la molécule du reste de la solution et modifiant sa sensibilité aux stimuli externes, comme la température ou la lumière.

Les résultats obtenus dans ce domaine par le groupe de Fujita sont spectaculaires. Cette équipe a utilisé des cristaux de cages auto-assemblées<sup>57</sup> (Fig. 1-24a) pour étudier la photocyclisation de molécules encapsulées ( $2_2 \subset 1$ , Fig. 1-24b). La synthèse de la cage de coordination **1** effectuée en présence d'acénaphthylène **2** donne lieu à la formation du complexe d'inclusion constitué de deux molécules d'acénaphthylène encapsulées par la cage octaédrique. La caractérisation de ce produit par diffraction des rayons X a montré que la distance entre les deux doubles liaisons C=C, impliquées dans la photodimérisation, variait de 8,3 à 9,0 Å.<sup>58</sup> L'irradiation sous lumière ultraviolette de ces monocristaux produit quantitativement l'adduit de photodimérisation [2+2] *syn* (« single crystal-to-single crystal reaction »), passant outre la règle de Schmidt qui énonce, qu'à l'état solide, la photodimérisation d'oléfines n'a lieu que si les deux alcènes ont une conformation parallèle et que la distance qui les sépare n'excède pas 4,2 Å.<sup>59</sup>



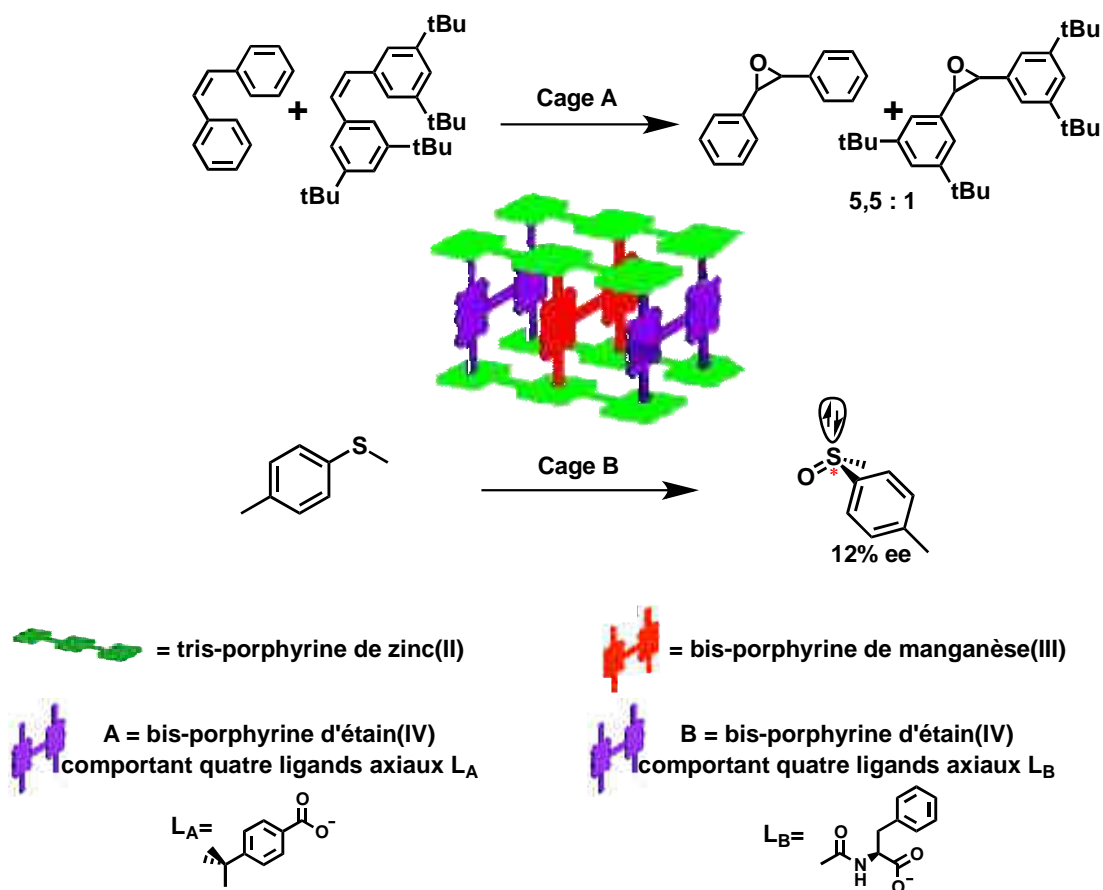


**Figure 1-24.** a) structure chimique de la cage octaédrique, b) et c) réactions chimiques schématiquement représentées dans un réacteur chimique cristallin, structures cristallographiques correspondantes.<sup>51</sup>

Une réaction de photodissociation de ligand a aussi été étudiée au sein de la cage :<sup>60</sup> lors de la co-cristallisation du complexe  $(\text{Me-Cp})\text{Mn}(\text{CO})_3$  **4** avec le composé **1**, le clathrate ( $4_4 \subset 1$ , Fig. 1-24c) a été obtenu ; après irradiation sous UV, la couleur du cristal change, passant du jaune pâle au jaune verdâtre. La structure cristalline montre la dissociation d'un ligand carbonyle de l'un des quatre complexes inclus ; la cage permet de protéger ce complexe lacunaire, instable en présence d'espèces réactives.

#### 1.5.4 Cage auto-assemblée présentant une activité catalytique propre

L'auto-assemblage, par coordination entre des métalloporphyrines de zinc et des substituants de type pyridyle d'un parallélépipède rectangle rigide, constitué de 18 porphyrines métallées, a été rapporté par le groupe de Nguyen et Hupp.<sup>61</sup> Cet assemblage est constitué de quatre trimères de porphyrine de zinc(II) (Fig. 1-24 en vert), de deux dimères de porphyrine d'étain(IV) (Fig. 1-25 en violet) formant les bords verticaux du parallélépipède, et d'un dimère de porphyrine de manganèse(III) (Fig. 1-25 en rouge) présentant une activité catalytique et s'insérant au centre de la cavité.



**Figure 1-25.** Représentation schématique du catalyseur auto-assemblé sensible à l'encombrement stérique (A) ou énantiosélectif (B) <sup>61</sup>

En fonction des ligands axiaux ( $L_A$  ou  $L_B$ ) des dimères d'étain(IV), cet assemblage présente différentes activités catalytiques d'oxydation : les substituants axiaux *p*-*tert*-butylbenzoate (A) orientent l'activité catalytique de l'édifice vers l'époxidation d'alcène (Fig. 1-25 à gauche) ; dans ce cas, une sélectivité est observée entre les deux substrats étudiés, en faveur du moins encombré stériquement.

En utilisant l'autre cage moléculaire, où les dimères d'étain(IV) sont cette fois-ci substitués par des ligands N-acétyl-(D)-phénylalanine, le dimère de porphyrine de manganèse(III) catalyse l'oxydation de thioether aromatique en sulfoxyde correspondant. L'utilisation de ligands chiraux permet d'obtenir le sulfoxyde chiral avec un excès énantiomérique de 12%.

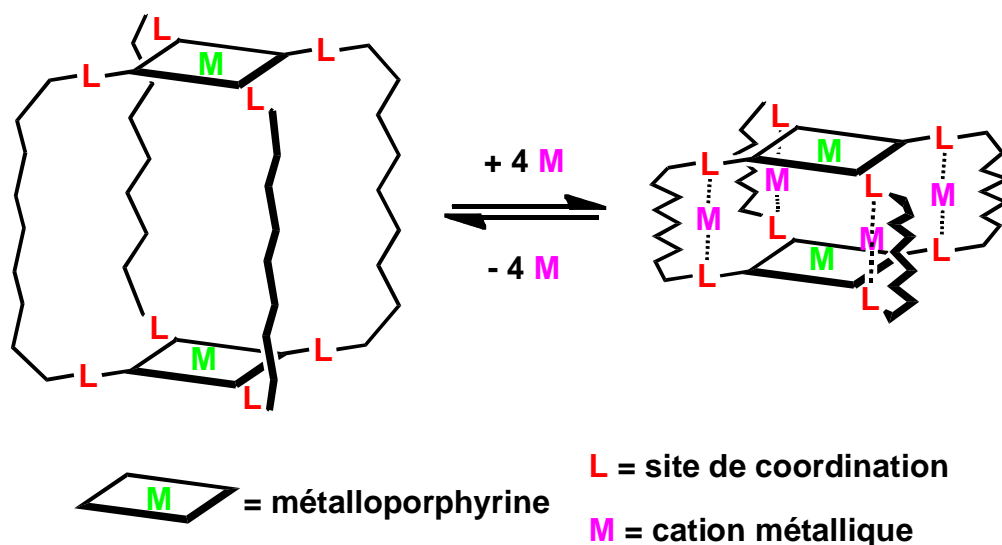
## 1.6 Projet de thèse

Cette thèse a pour objet la synthèse et l'étude d'une cage moléculaire covalente à base de porphyrines, dont la taille de la cavité est contrôlable par un stimulus externe.

La synthèse d'un tel édifice moléculaire est inédite, et offre de nombreuses applications potentielles.

Cette cage moléculaire covalente présente trois fonctions particulièrement intéressantes : deux fonctions orthogonales qui permettent de coordiner, soit des métaux aux ligands L dans la structure de la cage, soit des ligands organiques aux métalloporphyrines, complétant ainsi la sphère de coordination du centre métallique ; la troisième fonction est la cavité elle-même, site de reconnaissance ou site catalytique potentiel, dont l'activité pourra être contrôlée par la présence de métaux coordonnés aux ligands périphériques (Fig. 1-26).

La présence de ces ligands permettra de moduler la taille de la cavité par un stimulus chimique, comme la coordination d'un métal de transition. Un tel contrôle ouvre des perspectives intéressantes quant à l'activité de la cage : dans sa conformation ouverte, la complexation est possible, alors que dans sa forme fermée, elle ne le sera plus. Le métal joue alors un rôle analogue à celui d'un effecteur se coordonnant à un site indépendant du site actif.

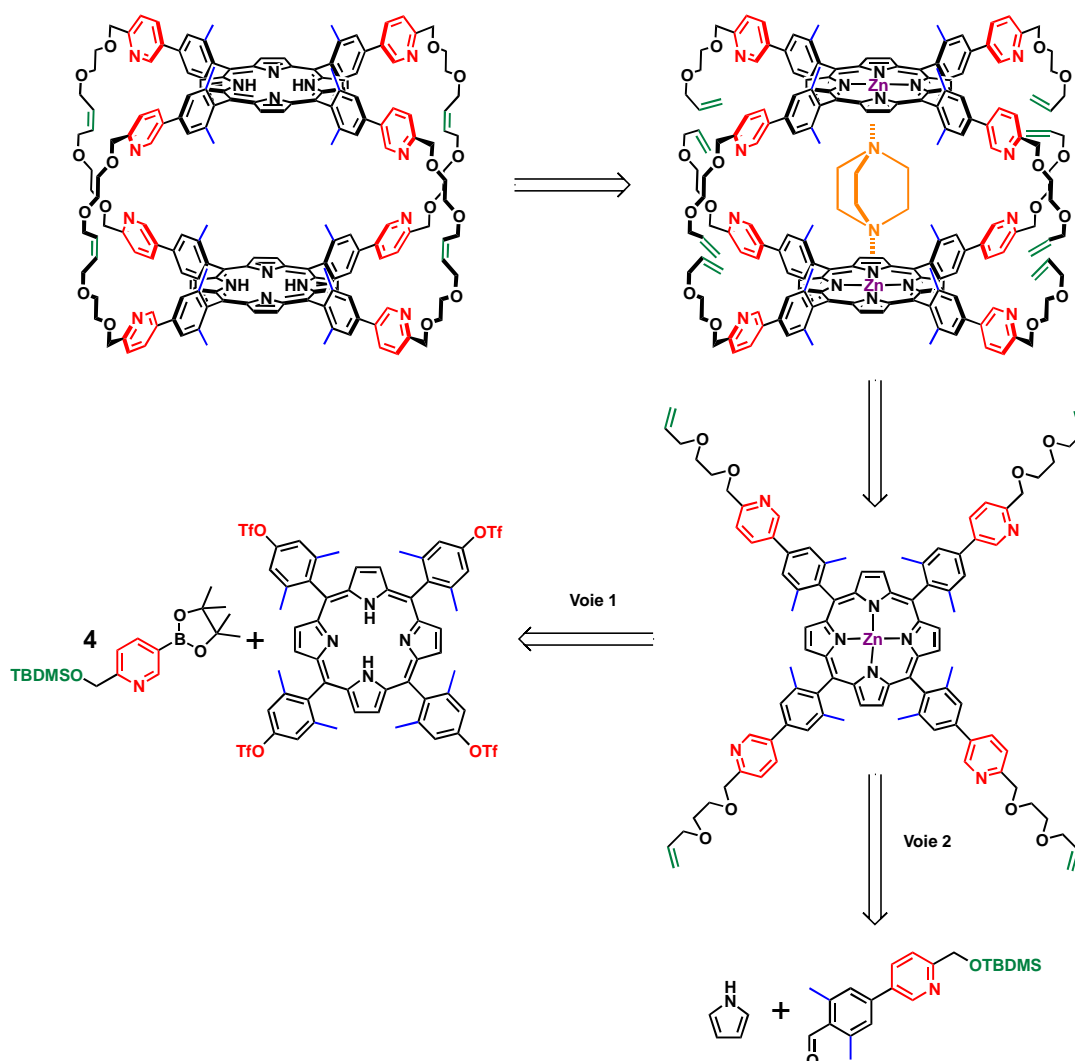


**Figure 1-26.** Schéma de principe du contrôle de la taille de la cavité de la cage par coordination d'ions métalliques.

La cage envisagée – représentée sur la figure 1-26 – est constituée de deux porphyrines, chacune d'entre elles étant substituée par quatre ligands 3-pyridyle et reliée par quatre chaînes polyéther. Les modèles CPK montrent que la taille de la cage moléculaire varie fortement entre les deux états. Cependant, le choix de la longueur des chaînes devra favoriser une réaction intermoléculaire – qui permettra de former la cage

covalente – par rapport à une réaction intramoléculaire, qui produira une espèce macrocyclique.

L'analyse rétrosynthétique (Fig. 1-27) montre que la première partie des travaux consistera en la synthèse d'une nouvelle porphyrine : la tétrakis(2,6-diméthyl-4-triflyloxyphényl)porphyrine, fonctionnalisée par la suite par quatre groupements 3-pyridyle et quatre chaînes polyéther comportant un alcène terminal ; cette synthèse sera décrite dans le chapitre 2.



**Figure 1-27.** Analyse rétrosynthétique de la cage covalente.

Les propriétés de coordination de la porphyrine fonctionnalisée seront étudiées dans le chapitre 3. La formation –par une réaction de métathèse des oléfines templétée– et la caractérisation de cages covalentes seront discutées dans le chapitre 4.



## RÉFÉRENCES

- (1) (a) Vögtle, F.; Alfter, F. *Supramolecular chemistry: an introduction*; Wiley, 1991(b) Lehn, J. M. *Supramolecular chemistry: concepts and perspectives*; VCH, 1995(c) Beer, P. D.; Gale, P. A.; Smith, D. K. *Supramolecular chemistry*; Oxford University Press, 2000(d) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular chemistry*; Wiley, 2009.
- (2) (a) Seel, C.; Vögtle, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 528(b) Turner, D. R.; Pastor, A.; Alajarin, M.; Steed, J. W. In *Supramolecular Assembly via Hydrogen Bonds I*; Mingos, D. M. P., Ed.; Springer Berlin / Heidelberg, 2004; Vol. 108(c) Therrien, B.; Springer Berlin / Heidelberg, 2011, 10.1007/128\_2011\_272(d) Kubik, S.; Springer Berlin / Heidelberg, 2011, 10.1007/128\_2011\_244(e) Fabbrizzi, L.; Springer Berlin / Heidelberg, 2011, 10.1007/128\_2011\_294.
- (3) <http://www.merriam-webster.com/dictionary/cage>.
- (4) Hartley, J. H.; James, T. D.; Ward, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, Doi 10.1039/A909641h, 3155.
- (5) Cram, D. J.; Cram, J. M. *Container molecules and their guests*; Royal Society of Chemistry, 1997.
- (6) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2889.
- (7) Whitlock, B. J.; Whitlock, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3910.
- (8) Cram, D. J. *Science* **1983**, *219*, 1177.
- (9) Cram, D. J.; Karbach, S.; Kim, Y. H.; Baczynskyj, L.; Kallemeyn, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2575.
- (10) (a) Cram, D. J.; Karbach, S.; Kim, Y. H.; Baczynskyj, L.; Marti, K.; Sampson, R. M.; Kallemeyn, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2554(b) Jasat, A.; Sherman, J. C. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 931.
- (11) Cram, D. J.; Tanner, M. E.; Knobler, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7717.
- (12) Cram, D. J.; Blanda, M. T.; Paek, K.; Knobler, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7765.
- (13) Collman, J. P.; Elliott, C. M.; Halbert, T. R.; Tovrog, B. S. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1977**, *74*, 18.
- (14) Collman, J. P.; Bencosme, C. S.; Durand, R. R.; Kreh, R. P.; Anson, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2699.
- (15) Kagan, N. E.; Mauzerall, D.; Marrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5484.
- (16) (a) Karaman, R.; Bruice, T. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3470(b) Bookser, B. C.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4208.
- (17) Neumann, K. H.; Vögtle, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 520.
- (18) Karaman, R.; Jeon, S. W.; Almarsson, O.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4899.
- (19) Zhang, H. Y.; Yu, J. Q.; Bruice, T. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11339.
- (20) Zhang, C.; Wang, Q.; Long, H.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20995.
- (21) Jyothish, K.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3435.
- (22) (a) Inomata, T.; Konishi, K. *Chem. Commun.* **2003**, Doi 10.1039/B302609d, 1282(b) Youm, K. T.; Nguyen, S. T.; Hupp, J. T. *Chem. Commun.* **2008**, *44*, 3375(c) Hajjaj, F.; Tashiro, K.; Nikawa, H.; Mizorogi, N.; Akasaka, T.; Nagase, S.; Furukawa, K.; Kato, T.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9290(d) Hiraoka, S.; Yamauchi, Y.; Arakane, R.; Shionoya, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11646(e) Makeiff, D. A.; Pope, D. J.; Sherman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1337(f) Shoji, O.; Okada, S.; Satake, A.; Kobuke, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2201(g) Ishida, T.; Morisaki, Y.; Chujo, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5265.

- (23) (a) Laughrey, Z.; Gibb, B. C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 363(b) Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810(c) Amouri, H.; Desmarets, C.; Moussa, J. *Chem. Rev.* **2012**, 10.1021/cr200345v(d) Yoshizawa, M.; Klosterman, J. K.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3418(e) Johnston, M. R.; Latter, M. J. *Supramol. Chem.* **2005**, *17*, 595.
- (24) (a) Stang, P. J.; Olenyuk, B. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 502(b) Seidel, S. R.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 972(c) Hosseini, M. W. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 313.
- (25) Saalfrank, R. W.; Stark, A.; Peters, K.; Vonschnering, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 851.
- (26) Machado, V. G.; Baxter, P. N. W.; Lehn, J.-M. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2001**, *12*, 431.
- (27) Ruben, M.; Rojo, J.; Romero-Salguero, F. J.; Uppadine, L. H.; Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3644.
- (28) (a) Baxter, P.; Lehn, J. M.; Decian, A.; Fischer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 69(b) Jacopozzi, P.; Dalcanale, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 613(c) Fochi, F.; Jacopozzi, P.; Wegelius, E.; Rissanen, K.; Cozzini, P.; Marastoni, E.; Fiscicaro, E.; Manini, P.; Fokkens, R.; Dalcanale, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7539.
- (29) Tominaga, M.; Suzuki, K.; Kawano, M.; Kusukawa, T.; Ozeki, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5621.
- (30) Sun, Q. F.; Iwasa, J.; Ogawa, D.; Ishido, Y.; Sato, S.; Ozeki, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. *Science* **2010**, *328*, 1144.
- (31) Tominaga, M.; Suzuki, K.; Murase, T.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11950.
- (32) Sato, S.; Iida, J.; Suzuki, K.; Kawano, M.; Ozeki, T.; Fujita, M. *Science* **2006**, *313*, 1273.
- (33) (a) Conn, M. M.; Rebek, J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647(b) Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Timmerman, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382(c) Hosseini, M. W.; Ferlay, S. In *Functional supramolecular architectures: for organic electronics and nanotechnology*; Samorì, P., Cacialli, F., Eds.; Wiley-VCH, 2011; Vol. 1.
- (34) Liu, Y. Z.; Hu, C. H.; Comotti, A.; Ward, M. D. *Science* **2011**, *333*, 436.
- (35) Reek, J. N. H.; Schenning, A. P. H. J.; Bosman, A. W.; Maijer, E. W.; Crossley, M. J. *Chem. Commun.* **1998**, 11.
- (36) Johnston, M. R.; Gunter, M. J.; Warrener, R. N. *Chem. Commun.* **1998**, 2739.
- (37) Felluga, F.; Tecilla, P.; Hillier, L.; Hunter, C. A.; Licini, G.; Scrimin, P. *Chem. Commun.* **2000**, 1087.
- (38) Meng, W.; Breiner, B.; Rissanen, K.; Thoburn, J. D.; Clegg, J. K.; Nitschke, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3479.
- (39) Fiammengo, R.; Timmerman, P.; Huskens, J.; Versluis, K.; Heck, A. J. R.; Reinhoudt, D. N. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 757.
- (40) Ajayaghosh, A.; George, S. J.; Schenning, A. P. H. J.; Würthner, F., Ed.; Springer Berlin / Heidelberg, 2005; Vol. 258.
- (41) (a) Kuroda, Y.; Kawashima, A.; Urai, T.; Ogoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8449(b) Kuroda, Y.; Kawashima, A.; Hayashi, Y.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4929.
- (42) (a) Yoshizawa, M.; Tamura, M.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6846(b) Tashiro, S.; Tominaga, M.; Kawano, M.; Therrien, B.; Ozeki, T.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4546(c) Dong, V. M.; Fiedler, D.; Carl, B.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14464(d) Fiedler, D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 745.

- (43) (a) Merlau, M. L.; Grande, W. J.; Nguyen, S. T.; Hupp, J. T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *156*, 79(b) Merlau, M. L.; Mejia, M. D. P.; Nguyen, S. T.; Hupp, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4239(c) Fiedler, D.; Leung, D. H.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 351(d) Yoshizawa, M.; Tamura, M.; Fujita, M. *Science* **2006**, *312*, 251(e) Leung, D. H.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2746(f) Nishioka, Y.; Yamaguchi, T.; Yoshizawa, M.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7000(g) Pluth, M. D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Science* **2007**, *316*, 85.
- (44) (a) Heinz, T.; Rudkevich, D. M.; Rebek, J. *Nature* **1998**, *394*, 764(b) Ajami, D.; Rebek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5314(c) Rebek, J. *Chem. Commun.* **2007**, Doi 10.1039/B617548a, 2777.
- (45) Scarso, A.; Trembleau, L.; Rebek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13512.
- (46) Mirtschin, S.; Slabon-Turski, A.; Scopelliti, R.; Velders, A. H.; Severin, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14004.
- (47) (a) Farrell, J. R.; Mirkin, C. A.; Guzei, I. A.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 465(b) Farrell, J. R.; Mirkin, C. A.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11834(c) Holliday, B. J.; Farrell, J. R.; Mirkin, C. A.; Lam, K. C.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6316(d) Eisenberg, A. H.; Dixon, F. M.; Mirkin, C. A.; Stern, C. L.; Incarvito, C. D.; Rheingold, A. L. *Organometallics* **2001**, *20*, 2052(e) Liu, X. G.; Eisenberg, A. H.; Stern, C. L.; Mirkin, C. A. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2940.
- (48) Ovchinnikov, M. V.; Holliday, B. J.; Mirkin, C. A.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 4927.
- (49) Brinker, U. H.; Mieusset, J. L. *Molecular Encapsulation: Organic Reactions in Constrained Systems*; John Wiley & Sons, 2011.
- (50) Wiester, M. J.; Ulmann, P. A.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 114.
- (51) Inokuma, Y.; Kawano, M.; Fujita, M. *Nat Chem* **2011**, *3*, 349.
- (52) Beissel, T.; Powers, R. E.; Raymond, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1084.
- (53) (a) Leung, D. H.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9781(b) Parac, T. N.; Caulder, D. L.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8003.
- (54) Kovbasyuk, L.; Krämer, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3161.
- (55) Scarso, A.; Scheffer, U.; Gobel, M.; Broxterman, Q. B.; Kaptein, B.; Formaggio, F.; Toniolo, C.; Scrimin, P. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 5144.
- (56) Scarso, A.; Zaupa, G.; Houillon, F. B.; Prins, L. J.; Scrimin, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 376.
- (57) Fujita, M.; Oguro, D.; Miyazawa, M.; Oka, H.; Yamaguchi, K.; Ogura, K. *Nature* **1995**, *378*, 469.
- (58) Takaoka, K.; Kawano, M.; Ozeki, T.; Fujita, M. *Chem. Commun.* **2006**, Doi 10.1039/B600812g, 1625.
- (59) (a) Ramamurthy, V.; Venkatesan, K. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 433(b) Cohen, M. D.; Schmidt, G. M. J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1996.
- (60) Kawano, M.; Kobayashi, Y.; Ozeki, T.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6558.
- (61) Lee, S. J.; Cho, S. H.; Mulfort, K. L.; Tiede, D. M.; Hupp, J. T.; Nguyen, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16828.





# Chapitre 2

## Synthèse des précurseurs porphyriniques

### 2.1 Introduction

#### 2.1.1 De la synthèse de porphyrines

Les *meso*-tétrakisarylporphyrines sont des composés très largement utilisés pour la formation de systèmes complexes, dans des domaines aussi variés que la photosynthèse artificielle,<sup>1</sup> l'électronique moléculaire,<sup>2</sup> la photothérapie,<sup>3</sup> les réseaux de coordinations,<sup>4</sup> etc.

La première synthèse de *meso*-tétrakisarylporphyrine a été décrite par Rothemund ;<sup>5</sup> par la suite, Adler et Longo<sup>6</sup> ont publié une synthèse modifiée qui, nécessitant des conditions agressives pour former la porphyrine, ne permettait pas d'utiliser de dérivés de benzaldéhyde comportant des groupes fonctionnels sensibles.

Des conditions de synthèse plus douces ont été décrites par le groupe de Lindsey (Fig. 2-1),<sup>7</sup> la porphyrine est formée en deux étapes, la première mettant en jeu un équilibre en faveur de la formation d'un porphyrinogène catalysé par un acide, la seconde étape consistant en l'oxydation de l'intermédiaire précédemment formé en porphyrine.

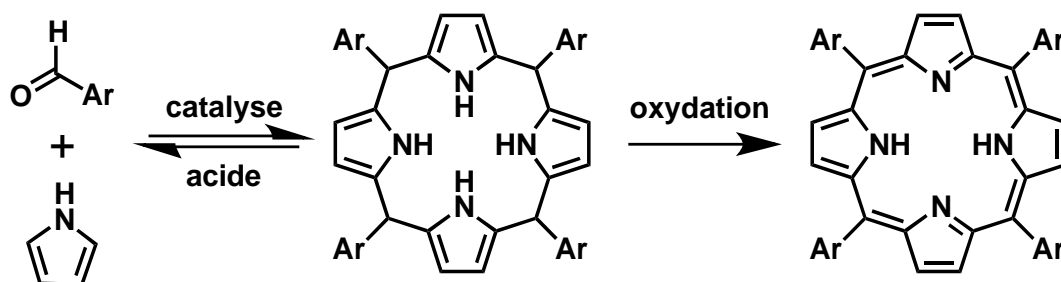
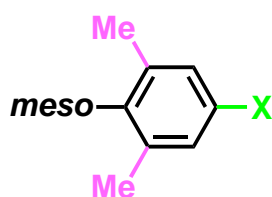


Figure 2-1. Synthèse de porphyrine selon la méthode de Lindsey.

Cette méthode de synthèse, beaucoup moins agressive que celle d'Adler et Longo, permet d'utiliser des aldéhydes fonctionnalisés ; elle sera ici mise en pratique pour synthétiser les porphyrines fonctionnalisées qui constitueront le cœur de la cage moléculaire.

### 2.1.2 Une porphyrine aux faces encombrées

Les porphyrines synthétisées sont non seulement fonctionnalisées, mais également facialement encombrées par des groupements méthyles, afin de limiter la tendance naturelle de ces composés  $\pi$ -conjugués à s'agréger en solution et à augmenter ainsi leur solubilité. L'introduction, en position *meso*, de substituants 2,6-diméthylphényle au lieu d'un simple phényle empêche ainsi l'agrégation des porphyrines et modifie également leurs propriétés rédox, la force de la liaison ligand axial – métalloporphyrine et la conjugaison entre la porphyrine et le groupement aryle.



**X = fonction chimique permettant une fonctionnalisation ultérieure**

Figure 2-2. Schéma de substitution des *meso*-aryles.

Lindsey et son groupe <sup>8</sup> ont développé une méthodologie pour synthétiser des *meso*-tétrakisarylporphyrines *ortho*-substituées. L'introduction d'une fonctionnalisation sur une telle porphyrine en position *para* (notée X Fig. 2-2) n'a été reportée qu'avec un groupement iodo <sup>9</sup> ou cyano.<sup>10</sup>

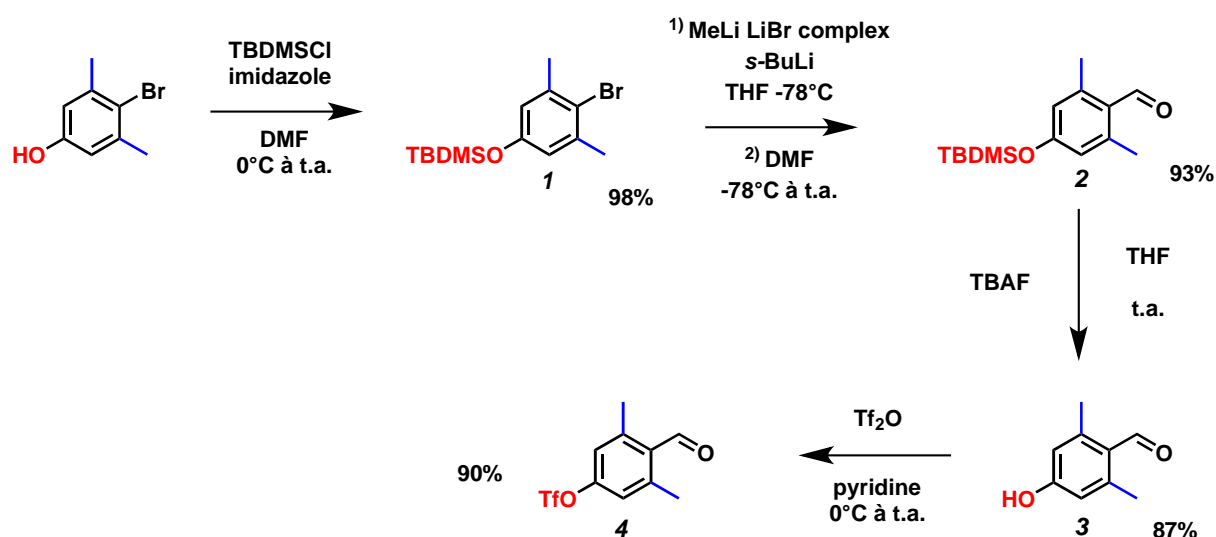
Afin de synthétiser une *meso*-2,6-diméthylphénylporphyrine facialement encombrée avec un groupe fonctionnel périphérique, pour une réaction de couplage croisé de type Suzuki, deux aldéhydes – comportant chacun les fonctionnalités recherchées – paraissaient intéressants et ont été décrits. Le premier comportait un groupe bromo,<sup>11</sup> et le second une fonction iodo ;<sup>9</sup> cependant, les synthèses n'étaient guère attractives ; en effet, la synthèse de ces aldéhydes nécessitait l'utilisation de réactifs très toxiques, et le rendement, publié uniquement pour la *meso*-tétrakis(para-iodophényl)porphyrine, n'était que de 14%.

Une nouvelle voie de synthèse de meso-tétrakis(2,6-diméthylphényl)porphyrines fonctionnalisées a donc été mise au point, en fonctionnalisant l'aldéhyde, précurseur de la porphyrine, par une fonction trifluorométhylsulfonate (triflate). L'intérêt du choix d'un groupement triflate est sa réactivité, qui, lors d'un couplage de Suzuki, se situe entre celle d'un dérivé bromé et celle d'un dérivé iodé ;<sup>12</sup> de plus, on peut s'attendre à ce que les conditions de synthèse de porphyrine selon la méthode de Lindsey soient compatibles avec cette fonction triflate.

## 2.2 Une nouvelle porphyrine fonctionnalisée

### 2.2.1 Synthèse de l'aldéhyde précurseur

La synthèse de la porphyrine débute par la mise au point d'une nouvelle voie de synthèse de l'aldéhyde **4** en partant du 4-bromo-3,5-diméthylphénol commercial (Fig. 2-3).



**Figure 2-3.** Voie de synthèse de l'aldéhyde **4** précurseur de la porphyrine **5**.

Les trois premières étapes de synthèse ont été reproduites en suivant le protocole décrit par Coppola en 2007.<sup>13</sup> Le phénol commercial est tout d'abord protégé par un éther de *tertio*-butyldiméthylsilyle pour former le produit **1**. Ce dernier est ensuite formylé grâce à un échange halogène-métal entre le dérivé bromé **1** et un mélange équimolaire de *sec*-butyllithium et du complexe méthyllithium·bromure de lithium, le lithien obtenu est alors mis à réagir avec du DMF, pour former, après hydrolyse, l'aldéhyde **2**. Celui-ci est alors déprotégé par du fluorure de tétrabutylamonium, pour

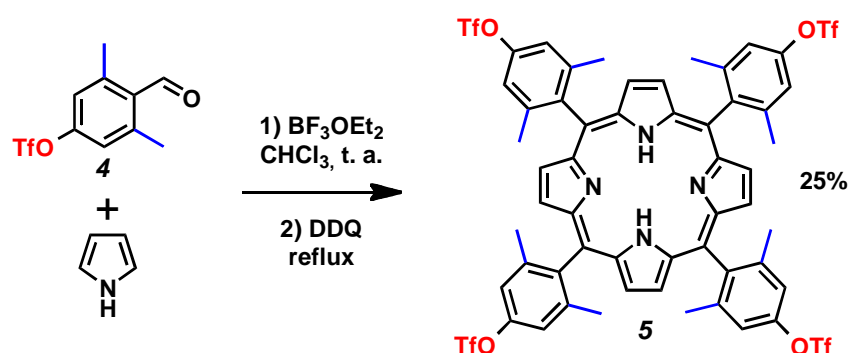
former le 4-hydroxybenzaldéhyde **3**. Lors d'une dernière étape, la fonction phénol est activée sous forme de triflate en utilisant une méthode classique :<sup>14</sup> le produit **3** est dissout dans la pyridine anhydre à 0°C, l'anhydride triflique étant ajouté lentement dans la solution refroidie. Le triflate **4** est obtenu avec un très bon rendement de 90%.

Cette séquence réactionnelle permet de synthétiser l'aldéhyde fonctionnalisé à partir d'un produit commercial, en quatre étapes, avec un bon rendement global (71%), et cela, à l'échelle de plusieurs grammes de produit.

## 2.2.2 Formation et caractérisation de la porphyrine **5**

### 2.2.2.1 Synthèse de la meso-tétrakis(2,6-diméthyl-4-triflyloxyphényl)porphyrine

La porphyrine **5** (Fig. 2-4) a été formée en s'inspirant de la méthode de Lindsey :<sup>9</sup> l'aldéhyde **4** est mis à réagir avec un équivalent de pyrrole, fraîchement passé sur alumine, dans du chloroforme distillé, stabilisé à l'éthanol (0,75%) ; à ce mélange est additionné un activateur : l'éthérate de trifluorure de bore ; la présence d'éthanol dans le chloroforme conduit à la formation de la tétraarylporphyrine *ortho*-disubstituée, comme l'a démontré Lyndsey.<sup>8a</sup> En absence d'éthanol, le porphyrinogène n'est tout simplement pas formé. En raison de la présence des substituants méthyle en position *ortho*, la conjugaison entre l'aldéhyde et le phényle est beaucoup plus faible, ce qui rend l'oxygène de la fonction carbonyle plus basique. La liaison entre le bore et l'oxygène est ainsi beaucoup plus forte et empêche la formation du porphyrinogène ; la présence d'éthanol abaisse la constante de formation de cet adduit (de  $K = 7100$  à  $K = 8,4$ ),<sup>8a</sup> et la réaction peut avoir lieu.



**Figure 2-4.** Synthèse de la porphyrine **5** selon une adaptation de la méthode de Lindsey.

De plus, la procédure décrite par Lindsey requiert l'utilisation d'une quantité submolaire de  $\text{BF}_3$  étherate (33% molaire) pour activer l'aldéhyde ; dans notre cas, le

groupement triflate peut également former un adduit de Lewis avec le trifluorure de bore. Afin de déterminer la quantité optimale d'acide de Lewis à utiliser, différentes concentrations ont été testées : 3,3 mM, 10 mM et 0,1 M (le pyrrole et l'aldéhyde **4** étant à 10 mM). Les meilleurs rendements ont été obtenus quand la plus forte concentration de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  a été utilisée (25% de rendement isolé).

### 2.2.2.2 Structure cristallographique de la porphyrine **5**

Lors de la recristallisation à deux solvants (dichlorométhane/méthanol) de la porphyrine **5**, des monocristaux du produit ont été obtenus. Ils ont permis d'obtenir une structure cristallographique (Fig. 2-5), confirmant ainsi la formation du produit attendu. La molécule cristallise dans un réseau triclinique selon le groupe d'espace P-1. Les groupements 2,6-diméthylphényles sont, à l'état solide, perpendiculaires au plan moyen de la porphyrine.

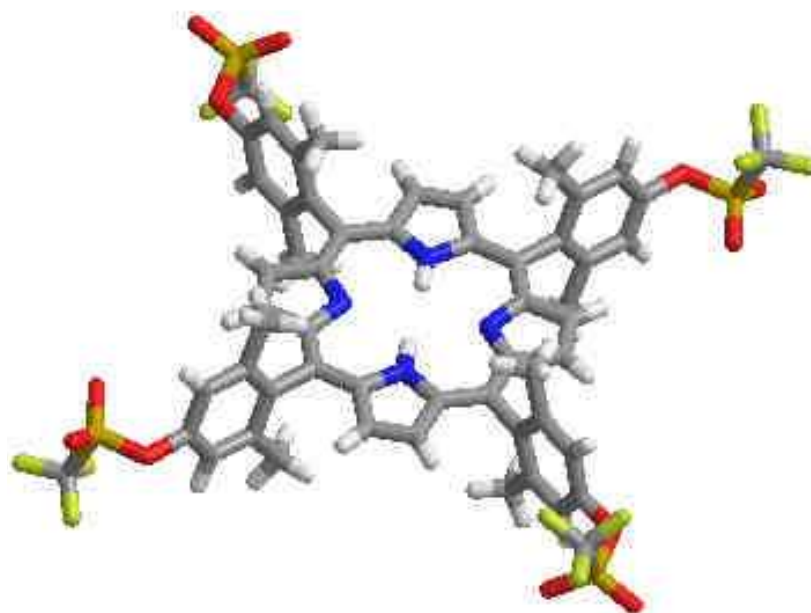


Figure 2-5. Structure cristallographique de la porphyrine **5**.

## 2.3 Synthèse du dérivé tétrakis(3-pyridyl)porphyrine

Pour pouvoir contrôler la taille de la cavité de la future cage, il a fallu introduire un groupement sensible à un stimulus externe. Le choix s'est arrêté sur l'utilisation de cations de métaux de transition ayant le rôle de signal externe ; c'est ainsi que l'introduction d'un groupement coordinant de type pyridine a été décidée. Afin d'éviter les interactions entre le groupement pyridyle d'une part, et la métalloporphyrine d'autre

part, les pyridyles sont situés assez loin du centre de la porphyrine et séparés de celle-ci par un espaceur rigide de type phénylène.

Deux voies de synthèses ont été étudiées : la première consiste à former la porphyrine **5**, puis à la substituer par les groupements 3-pyridyles, formant ainsi le produit **8** (Fig. 2-7) ; la seconde voie suit une méthode plus convergente, où la porphyrine **8** est directement formée en utilisant un aldéhyde préalablement fonctionnalisé par une pyridine (**11**) (Fig. 2-8).

### 2.3.1 Synthèse de l'ester boronique **7**

La pyridine est reliée au cœur porphyrinique par une réaction de Suzuki, tirant ainsi profit de la fonction triflate de la porphyrine **5**. Pour ce faire, il a fallu synthétiser l'ester boronique **7** correspondant (Fig. 2-6).

Le produit commercial utilisé est le (5-bromopyridin-2-yl)méthanol ; la fonction alcool benzylique a tout d'abord été protégée par un éther de diméthyl-*tertio*-butylsilyle pour former le produit **6**,<sup>15</sup> par la suite converti en ester boronique. Pour cela, plusieurs méthodes peuvent être utilisées :

- la première est une synthèse en deux étapes,<sup>16</sup> en formant un lithien à partir de la bromopyridine **6** qui est mis à réagir avec du tri(*iso*-propyl)borate ; après hydrolyse acide, l'acide boronique obtenu est estérifié avec du pinacol dans le benzène, en utilisant un Dean-Starck (entrée **a**)

- la seconde met en jeu une réaction de Miyaura<sup>17</sup> à partir de la même bromopyridine **6**, de bis(pinacolato)diborane, d'une base et d'un catalyseur au palladium. Dans le cas de ce couplage de Miyaura, différentes conditions ont été testées (entrées **b** et **c**).

entrée	base	catalyseur	précurseur boré	solvant	Rendement (isolé)
<b>a</b>	BuLi	/	B(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>3</sub>	toluène/THF	70% (sur deux étapes)
<b>b</b>	KOAc	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	bis(pinacolato)diborane	DMSO	72%
<b>c</b>	KOAc	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	bis(pinacolato)diborane	dioxane	<b>80%</b>

Tableau récapitulatif des différentes méthodes de formation de l'ester boronique **7** étudiées.

La purification est effectuée par distillation dans un four à boules, ce qui permet d'éliminer soit l'excès de pinacol, soit celui de bis(pinacolato)diborane. Cette méthode de purification évite le recours à la chromatographie sur colonne, qui a le désavantage de détruire une partie non négligeable de l'ester boronique ; une telle purification, testée pour la voie de synthèse a conduit à un rendement de 38%. Le meilleur rendement est obtenu pour le couplage de Miyaura effectué dans le dioxane distillé (80%, entrée c).

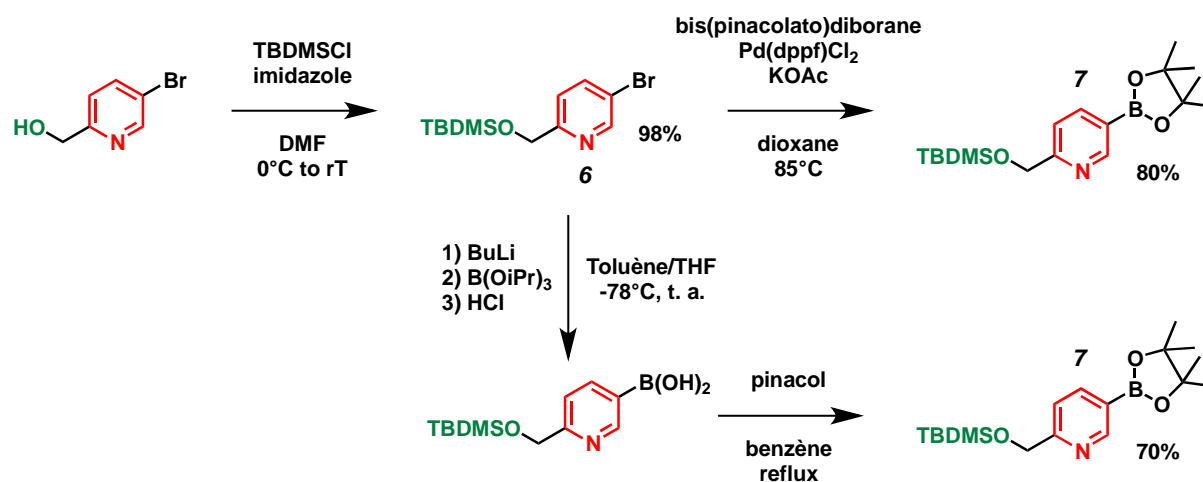


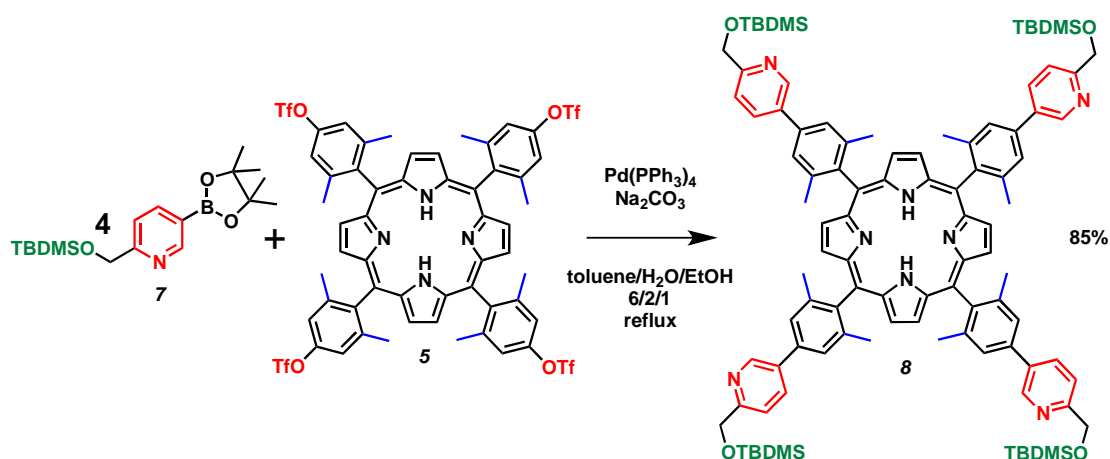
Figure 2-6. Synthèse de l'ester boronique 7.

A l'issue de ces tests, la voie de synthèse de l'ester boronique 7 retenue est un couplage de Suzuki dans le dioxane (entrée c). Cette méthode et la purification qui lui est associée permettent de synthétiser le produit 7 avec de très bons rendements, et sur de grandes quantités (plusieurs grammes).

### 2.3.2 Voie de synthèse 1

La synthèse de l'ester boronique 7, mise au point et optimisée, permet ainsi d'effectuer une réaction de couplage croisé entre ce dernier et la porphyrine 5. Des conditions classiques ont été testées : le complexe tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0) et le carbonate de sodium sont dissouts dans un mélange de solvants toluène/eau/éthanol (6/2/1) avec les composés 5 et 7. Cette méthode permet d'obtenir la porphyrine 8, fonctionnalisée par des groupements 3-pyridyles, avec un rendement de 85% (soit 96% par liaison formée).



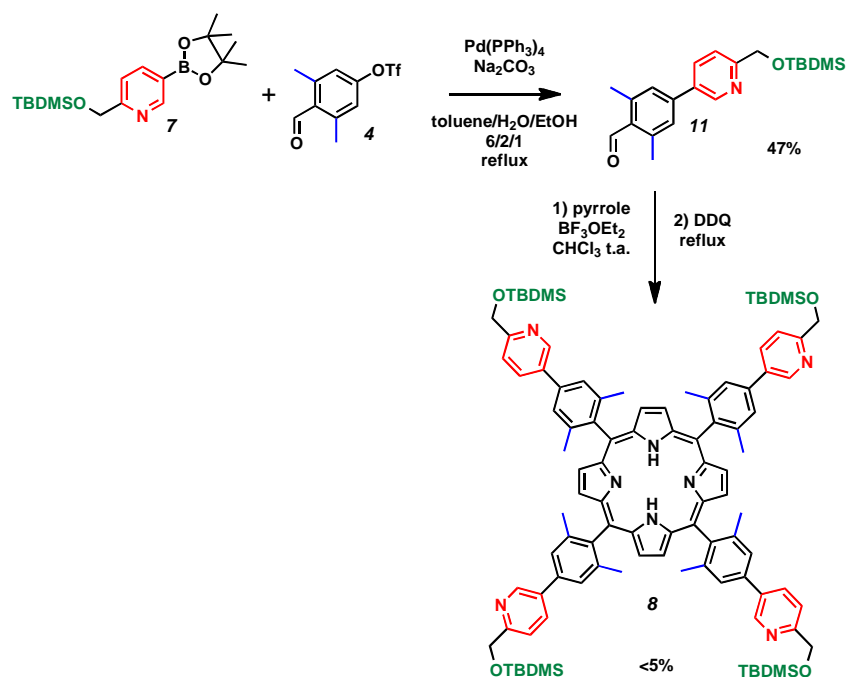


**Figure 2-7.** Synthèse de la porphyrine fonctionnalisée par des groupements 3-pyridyles.

Un chercheur en stage post-doctoral au laboratoire, Thanh Tung Dang, a néanmoins cherché à optimiser cette réaction de couplage de Suzuki en s'inspirant d'une méthode développée par le groupe de Buchwald.<sup>18</sup> En utilisant un nouveau type de ligand, le Xphos (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri(*iso*-propyl)biphényle), il a réussi à améliorer le rendement, passant ainsi à 95% (soit 98,7% par liaison formée).<sup>19</sup>

### 2.3.3 Seconde voie de synthèse de la porphyrine 8

Une autre voie de synthèse, plus convergente, a également été explorée : il s'agissait de former la porphyrine **8** à partir d'un aldéhyde préalablement fonctionnalisé par le ligand 3-pyridyle (**11**) (Fig. 2-8).



**Figure 2-8.** Synthèse directe de la porphyrine **8** par formation d'un formylbiaryl **11**.

L'intermédiaire-clé de cette voie de synthèse est le 4-(6-(((*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy)méthyl)pyridin-3-yl)-2,6-diméthylbenzaldéhyde **11**. Il est formé par une réaction de couplage de Suzuki entre **4** et **7**. Le rendement de cette réaction se révèle toutefois beaucoup plus faible, puisqu'il n'atteint que 51% ; la présence de la fonction aldéhyde peut expliquer cette baisse de rendement. L'unité biaryle **11** est ensuite condensée avec du pyrrole, selon la méthode de Lindsey modifiée, évoquée au paragraphe 2.2.2. Le rendement de la formation de la porphyrine **8** s'est avéré très faible (inférieur à 5%) ; cette voie de synthèse a été abandonnée par la suite, ses rendements étant très inférieurs à ceux de la synthèse précédemment présentée.

### 2.3.4 Métallation de la porphyrine **8** et synthèse du précurseur **10**

La synthèse du dérivé porphyrinique se poursuit par la métallation au zinc(II) du cœur porphyrinique par de l'acétate de zinc(II). Du fait de l'encombrement stérique des faces de la porphyrine, la métallation nécessite un temps de réaction plus long (16h), et la molécule **9** constitue le produit majoritaire du mélange obtenu en fin de réaction ; les autres produits sont issus de la déprotection partielle des alcools benzyliques.<sup>20</sup> Le produit **9** a été purifié par chromatographie sur colonne de silice.

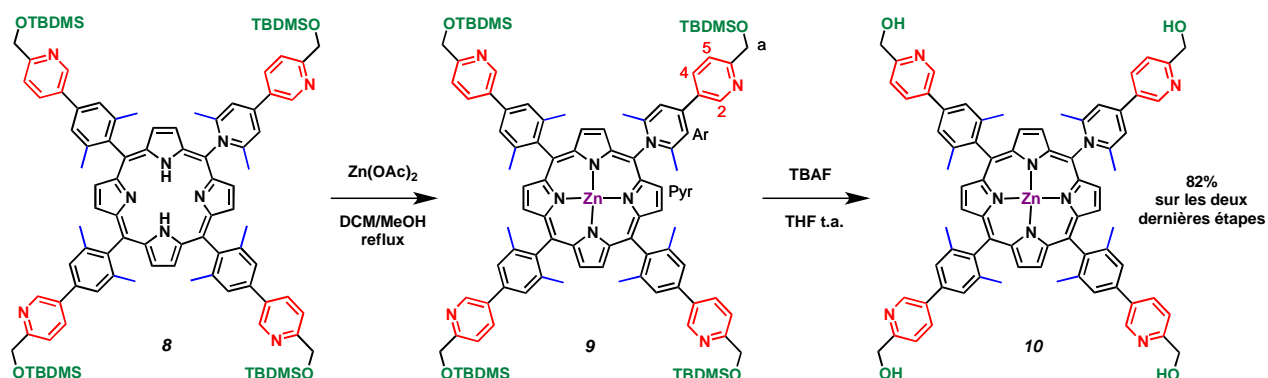


Figure 2-9. Synthèse de la tétrahydroxyporphyrine **10**.

La porphyrine **9** est finalement déprotégée par du fluorure de tétrabutylamonium pour former la tétrahydroxyporphyrine **10** avec un rendement global sur deux étapes de 82%.

## 2.3.5 Caractérisations de la porphyrine **9**

### 2.3.5.1 Caractéristiques du spectre RMN $^1\text{H}$

Le spectre RMN du proton (Fig. 2-10) de la molécule **9** montre des signaux larges et blindés pour les résonances des protons  $\text{H}_a$  et  $\text{H}_2$ ; il s'agit des protons les plus proches de l'azote de la pyridine; cet élargissement peut sans doute être attribué à une coordination réversible intermoléculaire entre le zinc d'une porphyrine **9** et la pyridine d'une autre molécule **9**, la dynamique de cet effet ayant lieu dans la même échelle de temps que la RMN. Le blindage de la résonance de ces protons peut s'expliquer par la proximité spatiale de ces protons avec le centre de la porphyrine lors de la coordination Zn-pyridine.

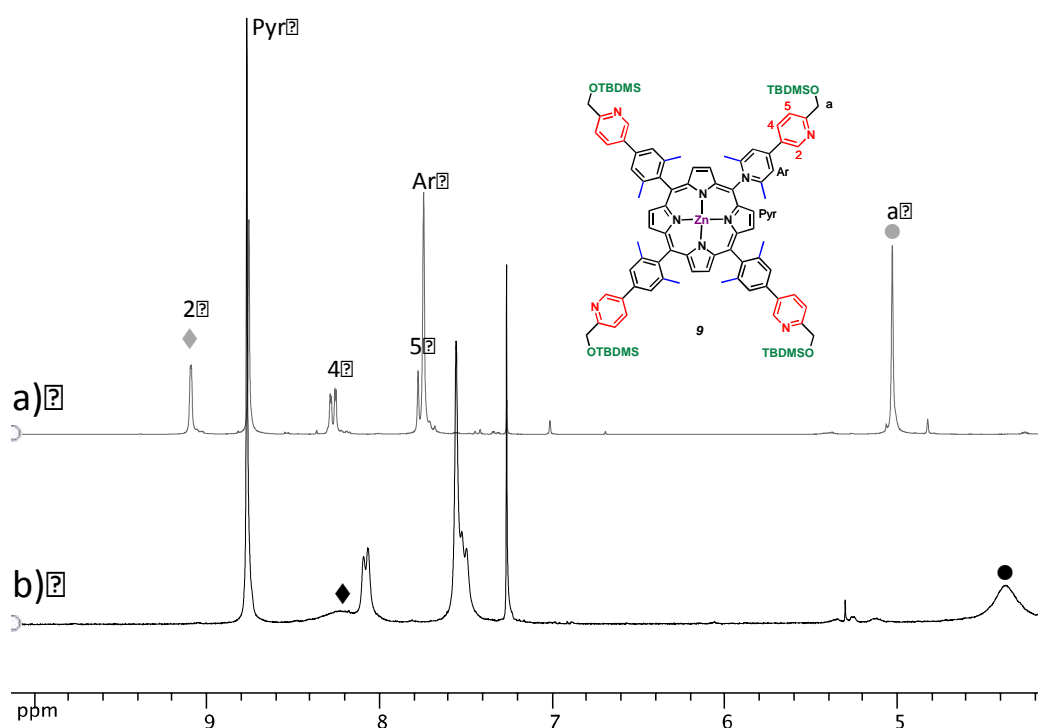
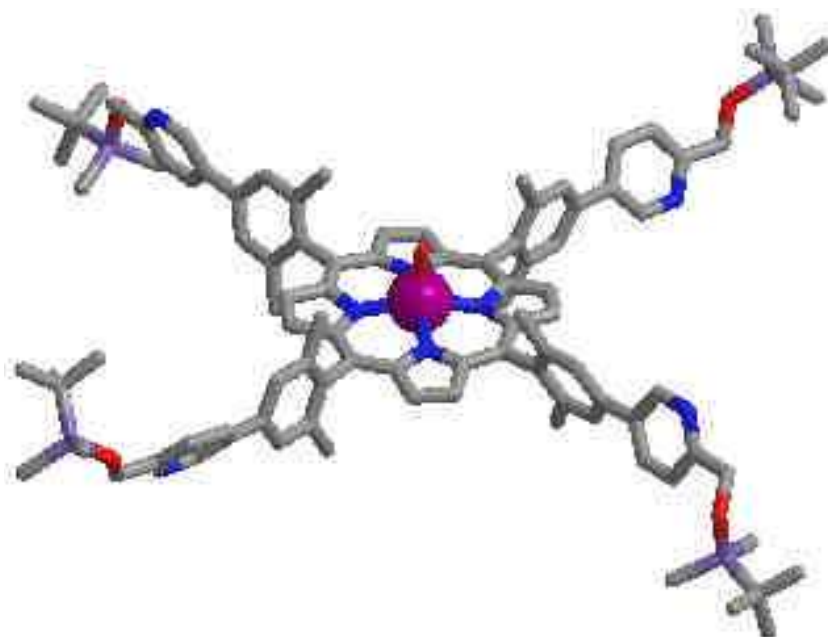


Figure 2-10. Spectres  $^1\text{H}$ -RMN dans le  $\text{CDCl}_3$  : a) porphyrine **8** b) porphyrine **9**.

### 2.3.5.2 Structure cristallographique

Une structure cristallographique (Fig. 2-11) de la porphyrine **9** a été obtenue par diffusion lente d'heptane dans une solution de **9** dans le chloroforme, confirmant ainsi sa structure.



**Figure 2-11.** Structure cristallographique de la porphyrine **9**.  
Les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté.

La porphyrine cristallise dans un réseau orthorhombique selon le groupe d'espace Fdd2. La distance entre deux centroïdes de pyridine est d'environ 15 Å (en *cis*) et de 21 Å (en *trans*). A l'état solide, aucune coordination intermoléculaire entre un groupement pyridyle d'une part, et un zinc(II) d'autre part, n'est observée. On remarque toutefois que le zinc(II) se situe légèrement au-dessus du plan de la porphyrine et qu'il est coordonné à un atome d'oxygène appartenant vraisemblablement à une molécule d'eau.

## 2.4 Synthèse de la porphyrine-cible

La porphyrine **10** est l'ultime intermédiaire de cette série de réactions ; il ne reste plus qu'à relier les quatre chaînes polyéther comportant un alcène terminal (**12**), en vue de la future réaction de métathèse des oléfines, qui permettra de fermer la cage de manière covalente. Cette chaîne est facilement synthétisée à partir du 2-(allyloxy)éthanol commercial et du chlorure de tosyle, pour former le 2-(allyloxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate **12**.

La méthode utilisée pour former le produit **13** (Fig. 2-12) est une tétra-réaction de Williamson ; elle a lieu entre le substrat tosylé **12** et la porphyrine **10**, dans le DMF anhydre, en utilisant l'hydrure de sodium comme base pour déprotonner les fonctions alcool benzylique de la porphyrine **10**. Afin d'éviter au maximum la formation de porphyrine comportant moins de quatre chaînes polyéther, un excès de base et de

substrat tosylé sont utilisés (2 ajouts de 10 équivalents de chaque réactif au total), permettant ainsi de former la porphyrine **13** avec un rendement de 83% (soit 95% par liaison).

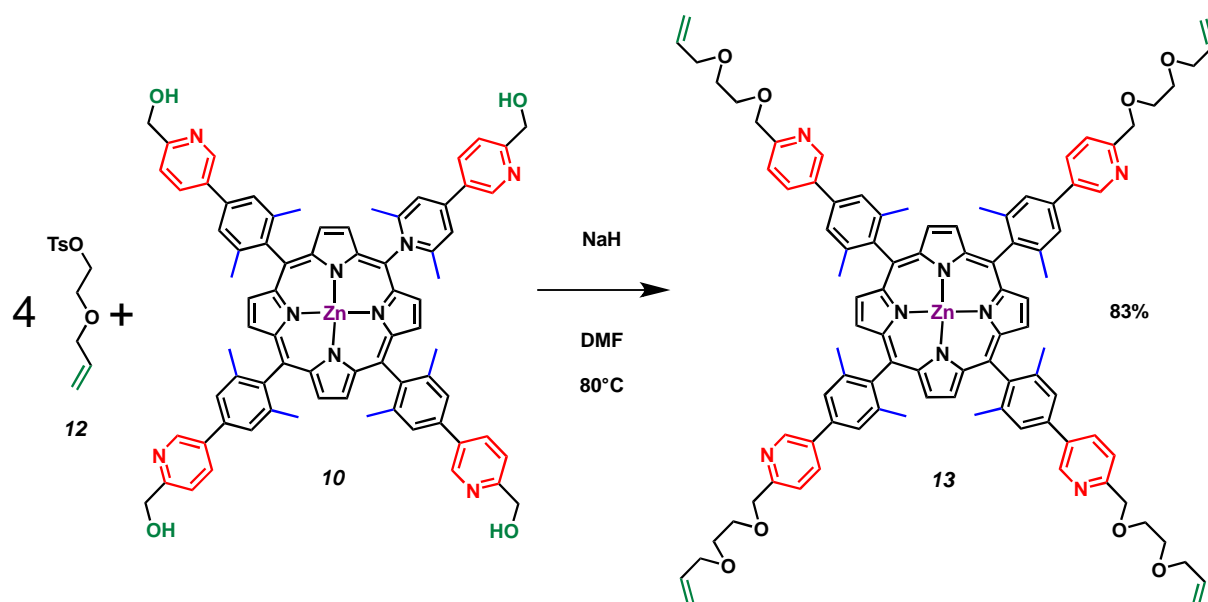


Figure 2-12. Synthèse de la porphyrine **13**, une molécule-clé.

## 2.5 Conclusion

La synthèse d'une nouvelle porphyrine tétra-fonctionnalisée par des groupements 3-pyridyle et des alcènes terminaux a été développée et optimisée. Elle met en jeu une porphyrine, synthétisée en une étape, qui peut être directement fonctionnalisée par des ligands 3-pyridyles via une tétra-réaction de couplage de Suzuki, avec un très bon rendement.

Ce composé **13** constitue l'intermédiaire-clé de la synthèse de la cage moléculaire covalente à taille de cavité contrôlée. Il sera également utilisé pour former des cages de coordination en utilisant les sites donneurs (atomes d'azote des pyridines) interagissant avec des cations métalliques ; les sites accepteurs formés par l'atome de zinc(II) de la métalloporphyrine permettront également la formation de dimères porphyriniques en utilisant des ligands ditopiques.

L'utilisation de ces fonctionnalités orthogonales permettra d'obtenir une large variété de nouveaux composés de type cage.

## RÉFÉRENCES

- (1) (a) Choi, M. S.; Yamazaki, T.; Yamazaki, I.; Aida, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 150(b) Aratani, N.; Kim, D.; Osuka, A. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1922(c) Faiz, J. A.; Heitz, V.; Sauvage, J. P. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 422(d) Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, A. L. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 40(e) Ventura, B.; Flamigni, L.; Beyler, M.; Heitz, V.; Sauvage, J. P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8748(f) Beyler, M.; Heitz, V.; Sauvage, J. P.; Ventura, B.; Flamigni, L.; Rissanen, K. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 8263(g) Flamigni, L.; Heitz, V.; Sauvage, J. P. In *Non-Covalent Multi-Porphyrin Assemblies Synthesis and Properties*; Alessio, E., Ed.; Springer, 2006; Vol. 121(h) Linke, M.; Chambron, S. C.; Heitz, V.; Sauvage, S. P.; Encinas, S.; Barigelletti, F.; Flamigni, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11834(i) Andersson, M.; Linke, M.; Chambron, J. C.; Davidsson, J.; Heitz, V.; Hammarstrom, L.; Sauvage, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4347(j) Benniston, A. C.; Harriman, A.; Li, P. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 26(k) Kuciauskas, D.; Liddell, P. A.; Lin, S.; Johnson, T. E.; Weghorn, S. J.; Lindsey, J. S.; Moore, A. L.; Moore, T. A.; Gust, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8604(l) Balaban, T. S. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 612.
- (2) (a) Screen, T. E. O.; Lawton, K. B.; Wilson, G. S.; Dolney, N.; Ispasoiu, R.; Goodson, T.; Martin, S. J.; Bradley, D. D. C.; Anderson, H. L. *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 312(b) Jurow, M.; Schuckman, A. E.; Batteas, J. D.; Drain, C. M. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2297(c) Otsuki, J. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2311(d) Drain, C. M.; Varotto, A.; Radivojevic, I. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1630(e) Beletskaya, I.; Tyurin, V. S.; Tsivadze, A. Y.; Guilard, R.; Stern, C. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1659(f) Liddell, P. A.; Kodis, G.; Moore, A. L.; Moore, T. A.; Gust, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7668(g) Goransson, E.; Boixel, J.; Monnereau, C.; Blart, E.; Pellegrin, Y.; Becker, H. C.; Hammarstrom, L.; Odobel, F. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9823.
- (3) (a) Swamy, N.; James, D. A.; Mohr, S. C.; Hanson, R. N.; Ray, R. *Biorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3237(b) Wang, H. M.; Jiang, J. Q.; Xiao, J. H.; Gao, R. L.; Lin, F. Y.; Liu, X. Y. *Chem. Biol. Interact.* **2008**, *172*, 154(c) Chaleix, V.; Sol, V.; Krausz, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2977(d) Sol, V.; Lamarche, F.; Enache, M.; Garcia, G.; Granet, R.; Guilloton, M.; Blais, J. C.; Krausz, P. *Biorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1364(e) Schneider, R. L.; Schmitt, F.; Frochot, C.; Fort, Y.; Lourette, N.; Guillemain, F.; Muller, J. F.; Barberi-Heyob, M. *Biorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2799(f) Ethirajan, M.; Chen, Y. H.; Joshi, P.; Pandey, R. K. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 340.
- (4) (a) Chou, J. H.; Kosal, M. E.; Nalwa, H. S.; Rakow, N. A.; Suslick, K. S. In *The Porphyrin Handbook* Kadish, K. M., Smith, K. M., Guilard, R., Eds.; Academic Press: San Diego (CA), 1999; Vol. 6(b) Goldberg, I. *Chem. Commun.* **2005**, Doi 10.1039/B416425c, 1243(c) Hosseini, M. W. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 313(d) Suslick, K. S.; Bhyrappa, P.; Chou, J. H.; Kosal, M. E.; Nakagaki, S.; Smithenry, D. W.; Wilson, S. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 283(e) Goldberg, I. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 637(f) Choi, E. Y.; Barron, P. M.; Novotny, R. W.; Son, H. T.; Hu, C. H.; Choe, W. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 426.
- (5) (a) Rothmund, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 625(b) Rothmund, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2912.
- (6) Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 476.
- (7) (a) Lindsey, J. S.; Hsu, H. C.; Schreiman, I. C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4969(b) Wagner, R. W.; Lawrence, D. S.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3069(c)

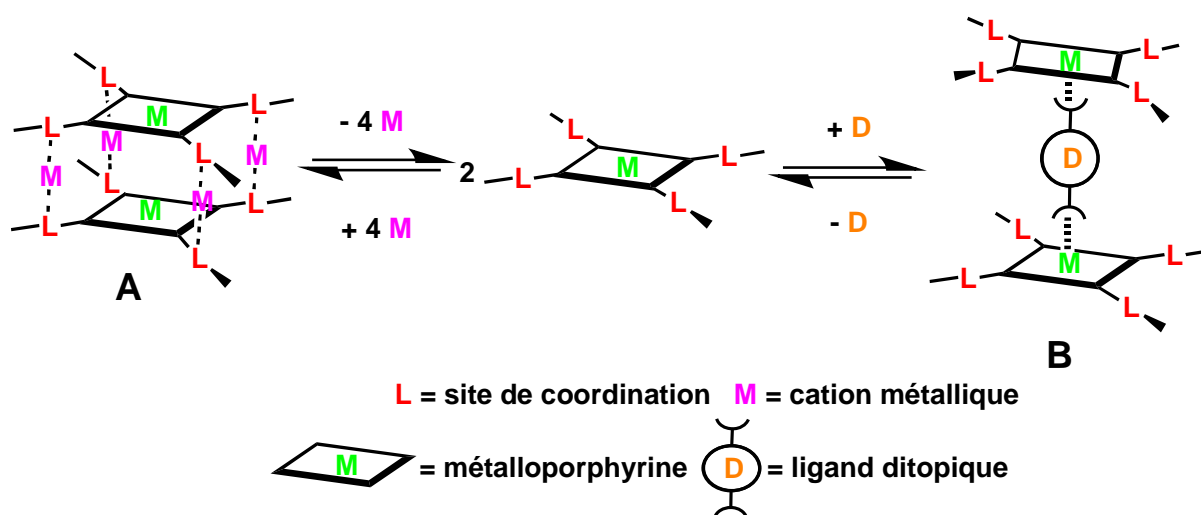
- Dogutan, D. K.; Ptaszek, M.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6187(d) Lindsey, J. S. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 300.
- (8) (a) Lindsey, J. S.; Wagner, R. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 828(b) Wagner, R. W.; Ruffing, J.; Breakwell, B. V.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1703.
- (9) Lindsey, J. S.; Prathapan, S.; Johnson, T. E.; Wagner, R. W. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8941.
- (10) Steiger, B.; Anson, F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 269.
- (11) Nakayama, T. A.; Khorana, H. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4953.
- (12) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- (13) Coppola, G. M.; Gong, Y. *J. Org. Prep. Proced. Int.* **2007**, *39*, 199.
- (14) Durolo, F.; Hanss, D.; Roesel, P.; Sauvage, J. P.; Wenger, O. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, Doi 10.1002/Ejoc.200600796, 125.
- (15) Guthikonda, R. N.; Cama, L. D.; Quesada, M.; Woods, M. F.; Salzmann, T. N.; Christensen, B. G. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 871.
- (16) Cai, D.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4285.
- (17) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.
- (18) (a) Nguyen, H. N.; Huang, X. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818(b) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.
- (19) Taesch, J.; Dang, T. T.; Heitz, V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 333.
- (20) Crouch, R. D.; Polizzi, J. M.; Cleiman, R. A.; Yi, J.; Romany, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7151.

# Chapitre 3

## Synthèse d'un dimère porphyrinique et de cages de coordination

### 3.1 Introduction : Stratégies de synthèse

La molécule **13** comporte deux fonctions permettant de former des assemblages par coordination : quatre groupements 3-pyridyle, qui constituent les ligands périphériques (notés **L** Fig. 3-1), et un site accepteur, le métal complexé par la porphyrine (noté **M** Fig. 3-1). Une cage de coordination (cf. **A** Fig. 3-1) peut être synthétisée par interaction entre deux tétrapyridylporphyrines et quatre cations de métaux de transition comportant deux sites de coordination libres. Par ailleurs, en utilisant un ligand ditopique, un dimère de porphyrine (cf. **B** Fig. 3-1) peut être formé par coordination du ligand aux sites accepteurs des deux métalloporphyrines.



**Figure 3-1.** Schéma de synthèse d'une cage de coordination (A) et d'un dimère de porphyrine (B) à partir d'une métalloporphyrine fonctionnalisée par quatre sites coordinants.

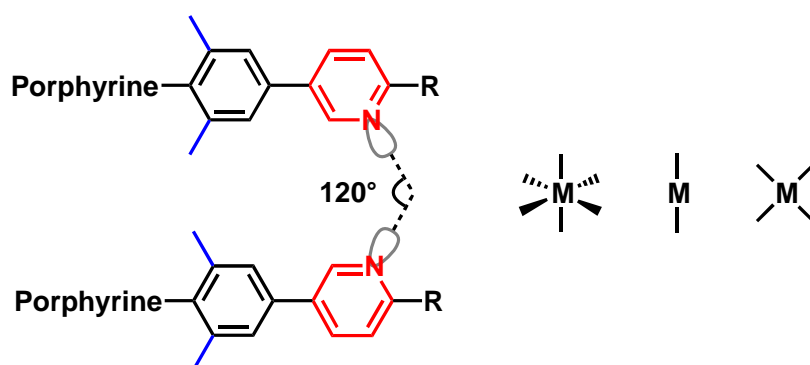


## 3.2 Formation de cages par coordination de cations de métaux de transition

### 3.2.1 Cages de coordination

Dans le chapitre 1, plusieurs exemples de cages formées par coordination de cations métalliques ont été présentés. Pour ce projet, le choix des cations métalliques a été fait selon différents critères, dont le premier est leur coordinence : le centre métallique doit comporter deux sites de coordination libres afin de pouvoir se coordonner à deux unités pyridyles provenant chacune d'une des deux métalloporphyrines.

La coordination des pyridines en *cis* sur un centre métallique implique que l'angle entre les axes de coordination des hétérocycles soit de  $90^\circ$  (complexe carré plan ou octaédrique) ; si l'on considère une coordination en *trans*, l'angle formé est de  $180^\circ$  (complexe carré plan, octaédrique ou linéaire). Or l'angle que forment les axes de coordinations des deux pyridines dans une structure de type dimère cofacial est de  $120^\circ$  lorsque les deux hétérocycles sont coplanaires (en considérant que le système ne puisse pas se déformer, Fig. 3-2). Pour que les recouvrements orbitaux soient le plus grand possible, il faut nécessairement que le système s'adapte ; la sphère de coordination du métal ne doit pas être trop « rigide », ou doit permettre plusieurs géométries de coordination. Ces critères rendent la classe des métaux  $d^{10}$  particulièrement intéressante. Néanmoins, une déviation par rapport à l'angle idéal est possible, et des phénomènes de distorsions des ligands ou de la structure dans son ensemble sont assez fréquemment observés.<sup>1</sup>



**Figure 3-2.** Schématisation de l'angle idéal entre les axes de coordinations des pyridines comparé à différentes géométries de coordination.

Ainsi, la formation d'une cage de coordination par complexation de cations Ag(I) nous a semblé particulièrement attractive : l'argent(I) a une coordinence assez variable, de 2 à 6,<sup>2</sup> tout comme ses géométries de coordination, qui peuvent soit être linéaire,<sup>3</sup> trigonale,<sup>4</sup> tétraédrique,<sup>5</sup> carré plan,<sup>6</sup> pyramide à base carrée,<sup>6c,7</sup> prisme triangulaire<sup>8</sup> voire octaédrique.<sup>9</sup>

D'autres complexes ont été testés : le triflate de mercure(II) et le triflate d'éthylènediaminepalladium(II). Le mercure(II) est un métal d<sup>10</sup>, comme l'argent(I) mais les liaisons de coordination qu'il forme sont plus fortes que celles formées par l'argent(I). Par ailleurs, le mercure(II) étant un cation portant deux charges positives, l'assemblage formé portera donc huit charges positives ; avec une telle densité de charge, il se pourrait que la cage soit soluble dans l'eau ou dans d'autres solvants protiques.

Le palladium(II) forme, quant à lui, des complexes carré plan ; l'éthylènediamine permet d'obtenir un précurseur métallique pouvant coordiner deux ligands en position *cis*, et autorisant ainsi une nouvelle géométrie de coordination par rapport à l'Ag(I) et au Hg(II).

### 3.2.2 Cage de coordination à l'Ag(I)

La synthèse de la cage de coordination est réalisée en utilisant un précurseur d'argent(I) et la porphyrine **13** précédemment synthétisée (Fig. 3-3). La porphyrine est mise en solution dans le dichlorométhane distillé ; deux équivalents d'une solution de triflate d'argent dans le méthanol sont ensuite additionnés à cette solution. A l'œil nu, aucun changement notable n'est observé, si ce n'est la formation d'un fin précipité violet lorsque la proportion de méthanol dans le mélange formé est trop faible. L'assemblage formé s'avère uniquement soluble dans un mélange de dichlorométhane et de méthanol (à 5% v/v minimum).

Afin d'augmenter la solubilité de l'assemblage **14**, différents précurseurs d'argent(I) ont été testés (AgOTs, AgSbF<sub>6</sub>, AgOAc). L'hexafluoroantimonate d'argent est soluble dans le dichlorométhane ; lors de l'essai d'auto-assemblage, le composé a précipité, mais il a néanmoins pu être redissout dans un mélange dichlorométhane/méthanol (5% v/v).

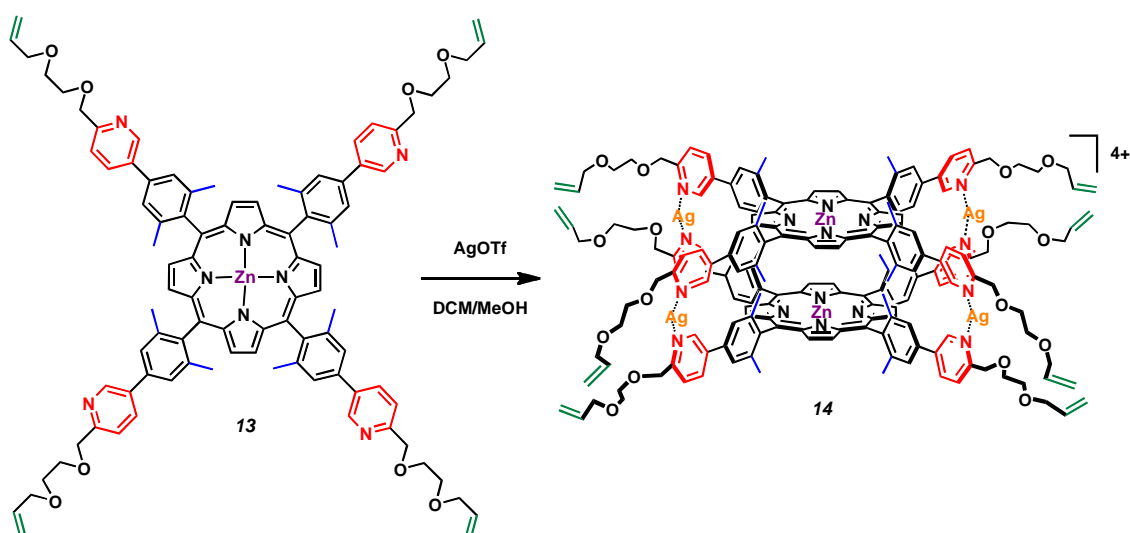


Figure 3-3. Synthèse de la cage de coordination à l'argent(I) **14**.

### 3.2.2.1 Caractérisation par RMN

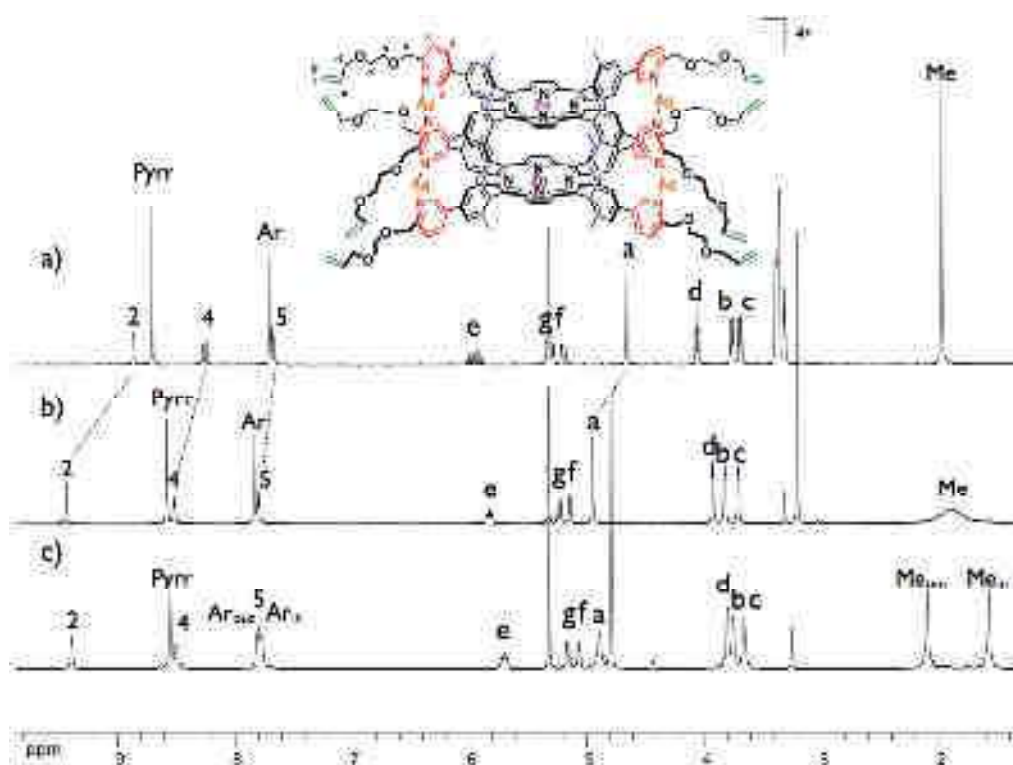
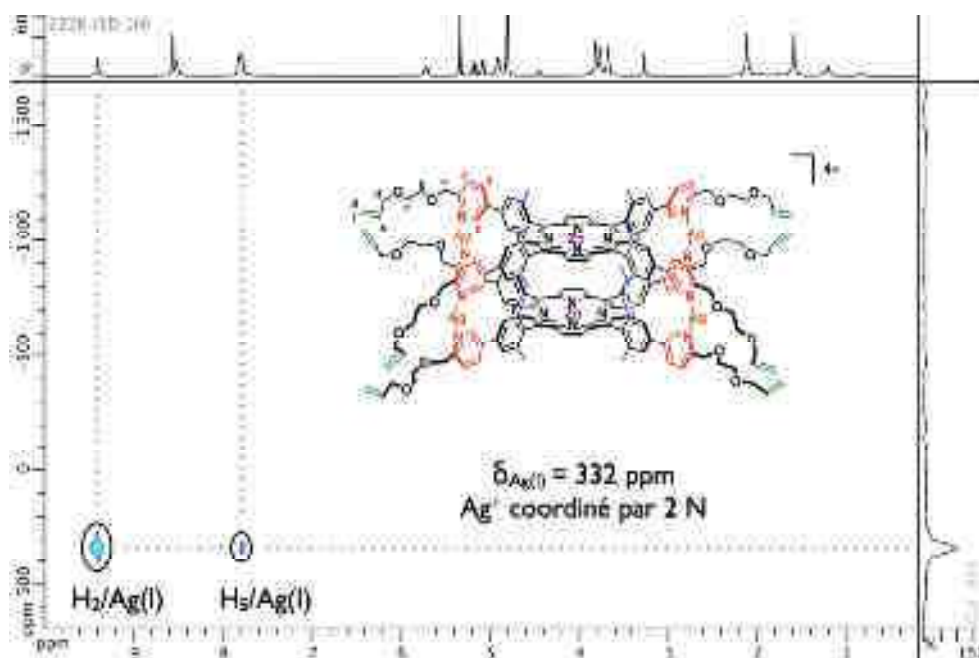


Figure 3-4. Spectres RMN  $^1\text{H}$  à 600 MHz dans un mélange  $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{MeOD}$  5%  
a) Porphyrine **13** b) cage de coordination **14** à 298K c) cage de coordination **14** à 232K

Le spectre RMN du proton (Fig. 3-4) montre la formation d'un assemblage ayant conservé un haut degré de symétrie. A 298K (spectre b), on observe un déblindage des signaux, correspondant aux résonances des protons pyridiniques ( $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ) et du méthylène benzylique ( $\text{H}_a$ ), ce qui est en accord avec une coordination d'un métal par les

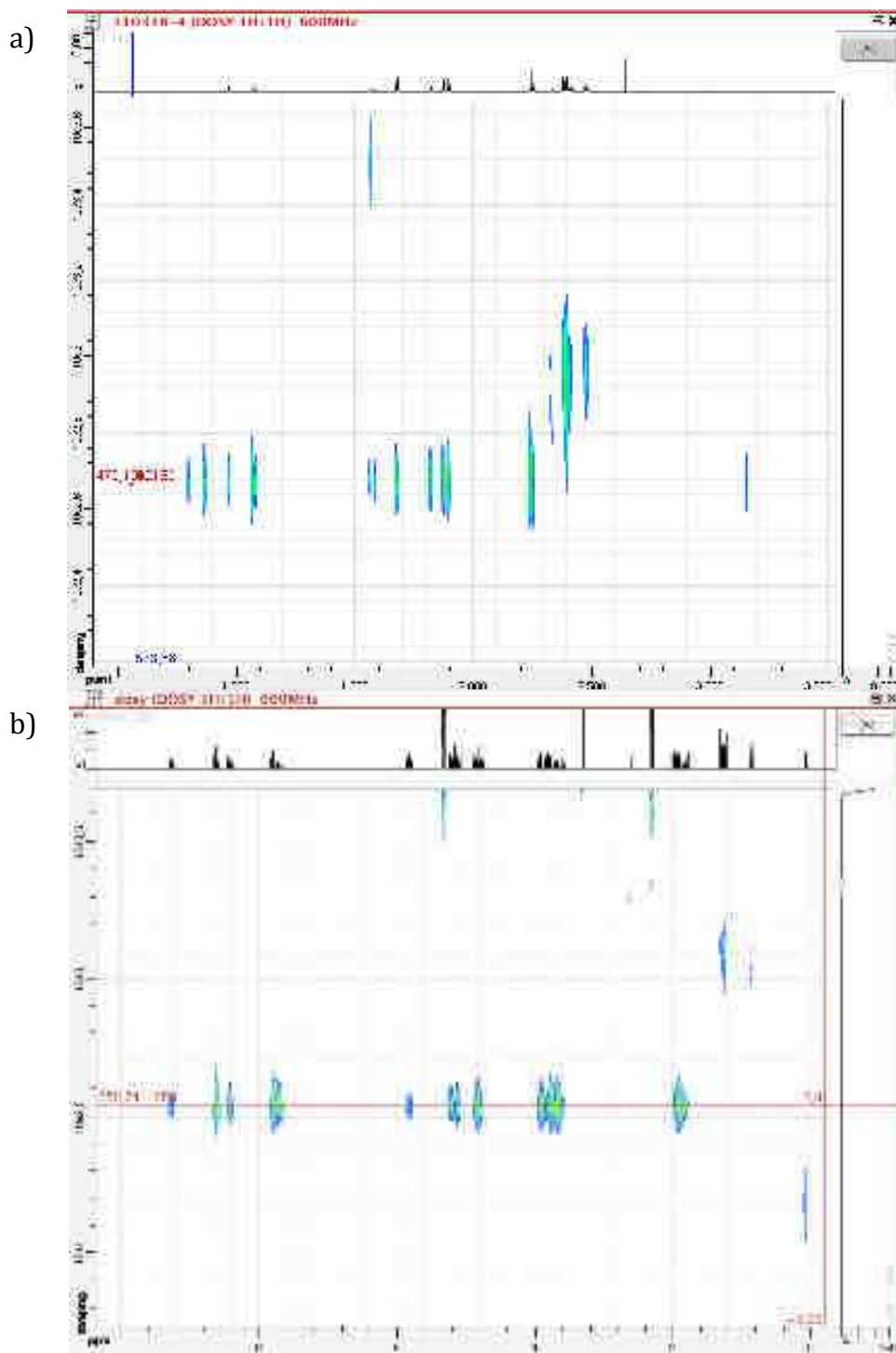
pyridines. De plus, le signal correspondant à la résonance des groupements méthyles est considérablement élargi, indiquant soit une gêne à la rotation des groupements CH<sub>3</sub>, soit une différenciation des méthyles pouvant pointer en direction de la cavité (in), ou, au contraire, vers l'extérieur (out). Un spectre RMN à basse température (232K, spectre c) a été enregistré ; il montre une nette différence de déplacement chimique des protons méthyliques, preuve de la non-équivalence des faces de la porphyrine.

L'enregistrement d'un spectre RMN HMQC <sup>1</sup>H/<sup>109</sup>Ag à 232K (Fig. 3-5) montre clairement l'existence d'un couplage scalaire entre le cation Ag(I) et les protons H<sub>2</sub> et H<sub>5</sub> ; de plus, la valeur du déplacement chimique de l'argent(I) est en accord avec la formation d'un complexe comportant deux ligands azotés.<sup>10</sup>



**Figure 3-5.** Spectre HMQC <sup>1</sup>H/<sup>109</sup>Ag à 600 MHz de la cage **14** dans un mélange CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOD 5%.

Des mesures de coefficients de diffusion par RMN DOSY ont été réalisées (Fig 3-6). En comparant le spectre de l'assemblage **14** à celui de la porphyrine **13** démétaillée – afin de s'affranchir de toute interaction pyridine/Zn(II)– il apparaît que le coefficient de diffusion a diminué, passant de 470 μm<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup> à 350 μm<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup> et indiquant donc une augmentation du volume de l'espèce en solution. Par ailleurs, la trace sur le spectre DOSY de l'assemblage **14** a la même forme que celle de la porphyrine **13**, montrant de ce fait la formation d'une espèce discrète.

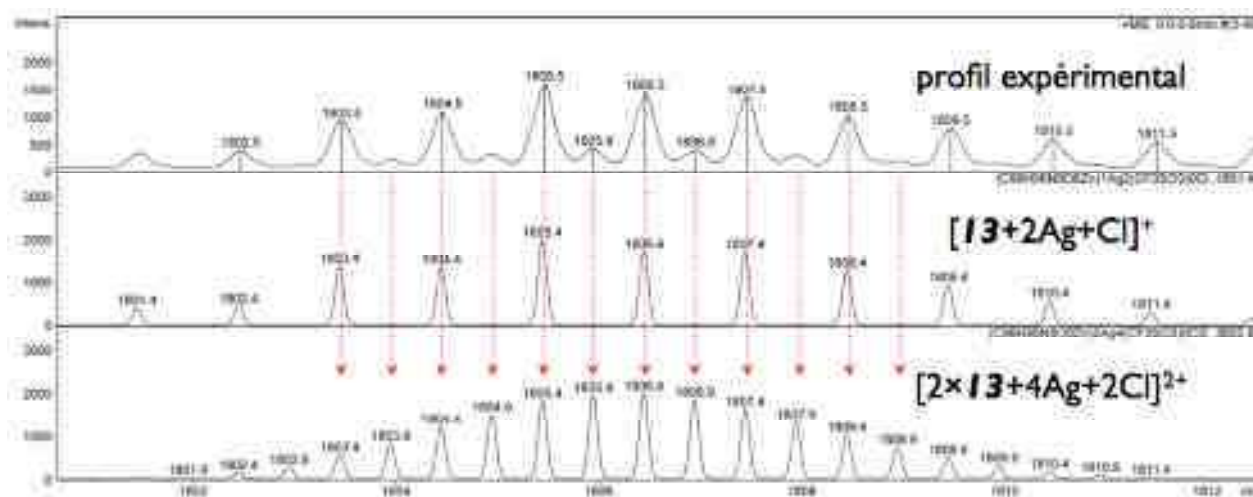


**Figure 3-6.** Spectre RNM  $^1\text{H}$  DOSY à 600 MHz dans un mélange  $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{MeOD}$  (5%)  
 a)  $\text{H}_2\text{13}$  (base libre) b) cage de coordination **14**

### 3.2.2.2 Caractérisation par spectrométrie de masse

Les résultats obtenus par spectrométrie de masse ont été moins concluants ; plusieurs techniques d'ionisation ont été essayées (electrospray et MALDI principalement). Le spectre de masse obtenu montre invariablement un pic majoritaire correspondant à la porphyrine **13**. Cependant, en étudiant plus attentivement un pic

minoritaire – correspondant majoritairement à un complexe constitué d’une porphyrine **13** et de deux argent(I) monochargés – on remarque la présence d’un deuxième produit, dichargé cette fois-ci : il s’agit d’une espèce composée de deux porphyrines **13** et quatre cations Ag<sup>+</sup>, ce qui correspond à la stœchiométrie de la cage **14**.

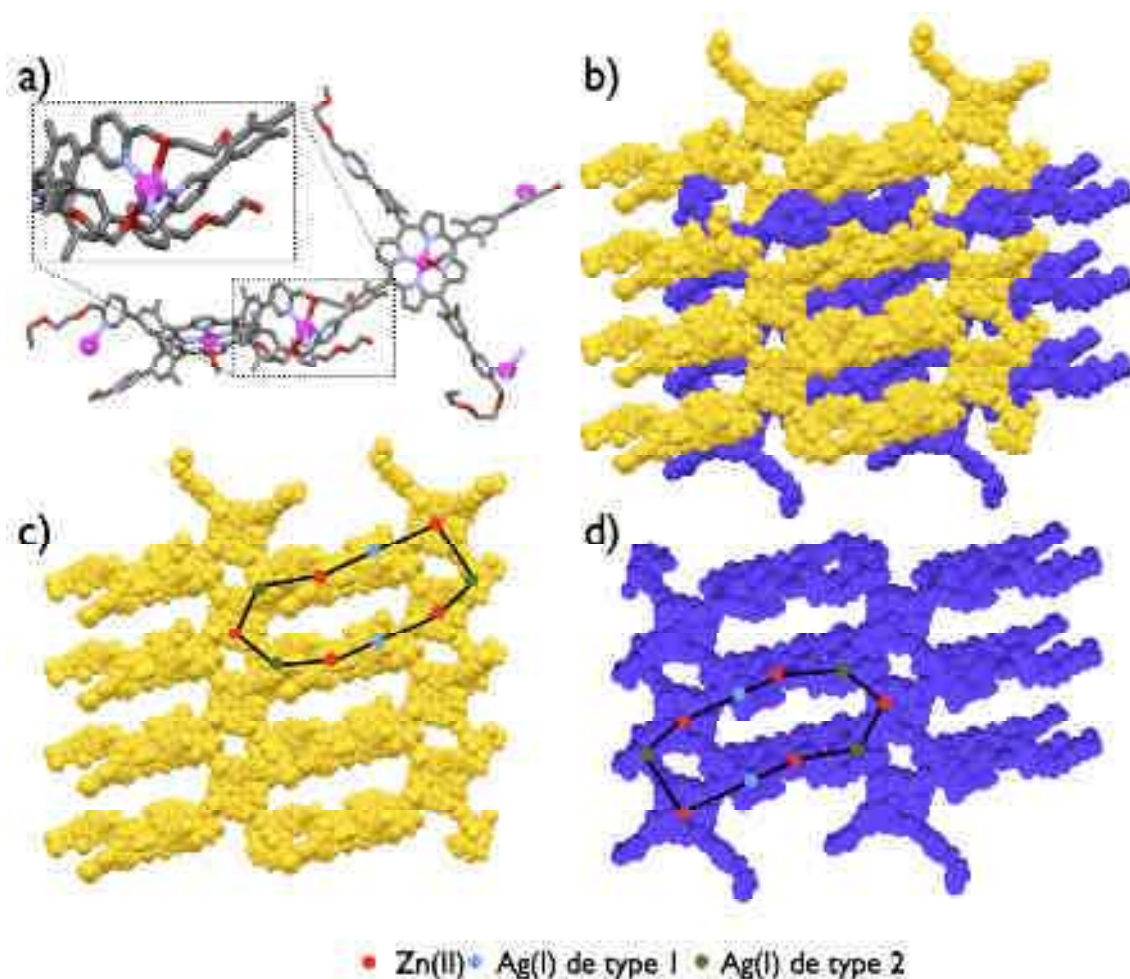


**Figure 3-7.** Profil isotopique du spectre ES-MS montrant la formation de la cage de coordination **14**.

### **3.2.2.3 Structure obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal.**

Des monocristaux ont été obtenus par diffusion lente de méthanol dans une solution de l’assemblage **14**, dissout dans un mélange DCM/MeOH (5% v/v). La structure cristallographique a été résolue par le Pr. Kari Rissanen de l’Université de Jyväskylä en Finlande. L’assemblage cristallise dans un réseau triclinique selon le groupe d’espace P-1.

La stœchiométrie est d’une porphyrine pour un cation argent, alors que celle de l’assemblage **14** est respectivement, de un pour deux. La structure obtenue à l’état solide diffère de celle caractérisée en solution. Ce phénomène a déjà été observé précédemment par le groupe de Crowley,<sup>11</sup> qui a notamment montré qu’en solution des métallamacrocycles à base d’argent(I) et de ligands ditopiques étaient formés, alors qu’à l’état solide, la plupart des structures obtenues forment des réseaux de coordination. Dans notre cas, la structure n’est pas celle d’une cage de coordination, mais celle de deux réseaux identiques, à trois dimensions, interpénétrés.



**Figure 3-8.** a) unité asymétrique b) réseaux 3D interpénétrés c) et d) réseaux 3D isolés.

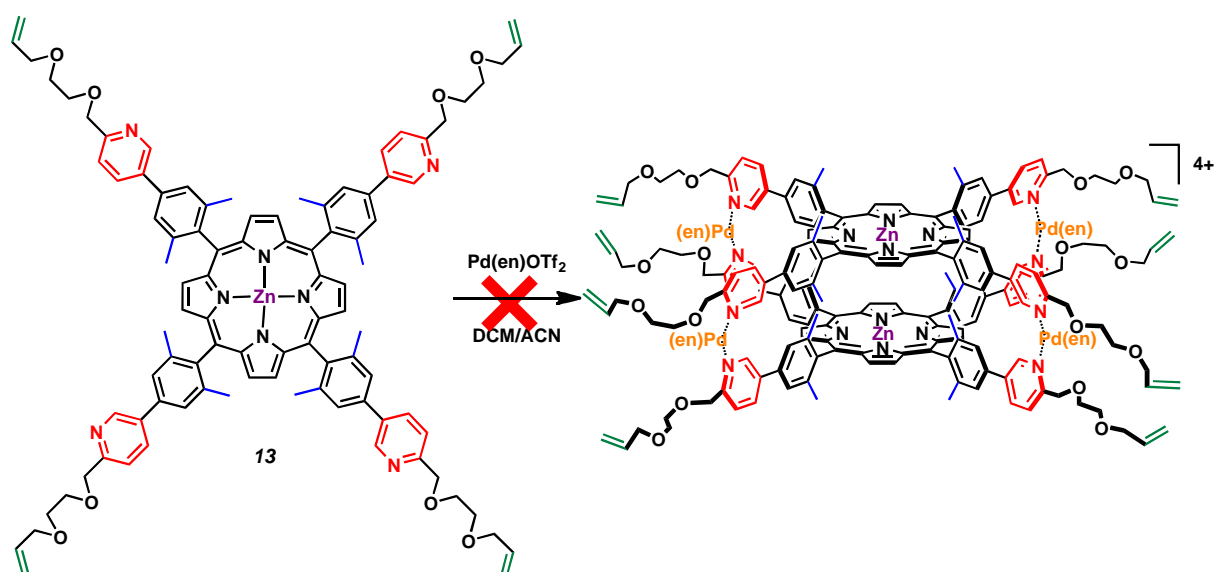
L'unité asymétrique (Fig. 3-8a) est formée de deux porphyrines reliées entre elles par un cation  $\text{Ag}^+$  (points bleus sur la figure 3-8b et c) pentacoordiné. La sphère de coordination de ce cation est formée de deux chélates N,O – appartenant à chacune des porphyrines composant l'unité asymétrique – et d'un troisième atome d'azote provenant d'une autre unité asymétrique. L'angle N-Ag-N (les azotes provenant des pyridines de la même unité asymétrique) mesure  $93,41^\circ$ .

Un second type de cations  $\text{Ag}^+$  (points verts sur la figure 3-8b et c), au nombre de trois dans une unité asymétrique et coordonnés à trois bras distincts, permet de relier trois unités asymétriques pour former un cycle (traits noirs sur la figure 3-8b et c). Ces cycles forment un réseau à deux dimensions, la troisième dimension étant apportée par le premier type de cation  $\text{Ag}^+$ , reliant ainsi les feuillets, constitués par les cycles décrits précédemment, entre eux.

Le cristal étant centrosymétrique, le second réseau (en bleu Fig. 3-8d), qui s'interpénètre dans le premier (en jaune Fig. 3-8c), s'obtient par symétrie de réseau.

### 3.2.3 Utilisation d'un précurseur métallique à base de palladium(II)

L'utilisation de triflate d'éthylènediaminepalladium(II), formé par métathèse d'anions à partir du précurseur dichloroéthylènediaminepalladium(II) et de triflate d'argent(I), semblait intéressante pour tester un autre type de géométrie de coordination, permettant le passage d'une géométrie linéaire avec l'argent(I) à un complexe carré plan, avec les pyridines occupant les deux sites de coordination libre en position *cis*.



**Figure 3-9.** Essai de synthèse d'une cage de coordination à base de palladium(II).

Lors de la réaction d'auto-assemblage, un précipité se forme qui a pu ensuite être redissout dans le DMSO. Le spectre RMN de la solution dans le  $\text{DMSO-d}_6$  était mal résolu et indiquait la formation de plusieurs espèces qui n'ont pu être clairement identifiées. Il doit sans doute s'agir de différents oligomères de coordination. Aucune évolution n'a été observée, ni après plusieurs jours, ni en chauffant le mélange (même en utilisant un four à micro-onde).

Cette voie de synthèse n'a pas été poursuivie, et ce pour deux raisons : la faible solubilité des espèces formées et l'absence apparente d'espèce discrète. La porphyrine **13** constitue un système rigide qui ne permet pas d'obtenir un angle adéquat entre deux pyridines pour la formation d'une cage de coordination au palladium(II). Le coût enthalpique (déformation du ligand) est sans doute trop élevé pour former une espèce dimérique entropiquement favorisée.



Un second complexe de palladium(II), le  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2(\text{OTf})_2$ , a néanmoins été testé. Ce précurseur a la particularité de permettre une coordination des pyridines en *trans*,<sup>12</sup> mais les résultats obtenus ne se sont pas avérés meilleurs qu'avec le complexe précédent.

### 3.2.4 Travaux de Thanh Tung Dang

En parallèle à mes travaux de thèse, un post-doctorant, Thanh Tung Dang avec qui j'ai collaboré, a développé la synthèse d'une porphyrine analogue (notée **A**) à la molécule **13**, ne comportant pas de fonctionnalité supplémentaire sur la 3-pyridine. Il a aussi étudié les propriétés de coordination des différentes porphyrines.

#### 3.2.4.1 Cage de coordination à l'argent(I)

Il a étudié la réaction d'auto-assemblage de la porphyrine **A** avec du triflate d'argent dans un mélange DMF/méthanol (Fig. 3-10).

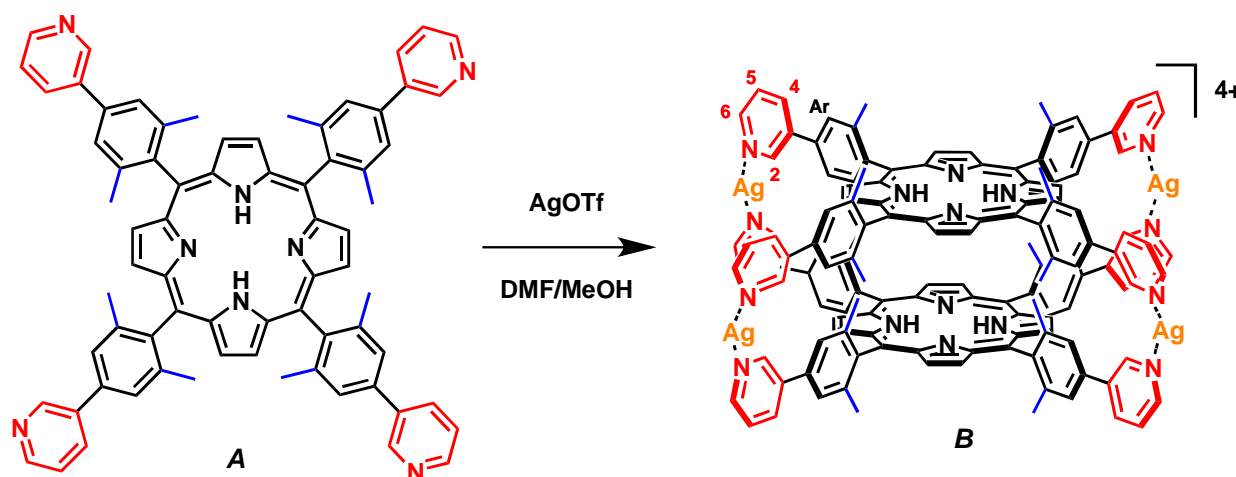
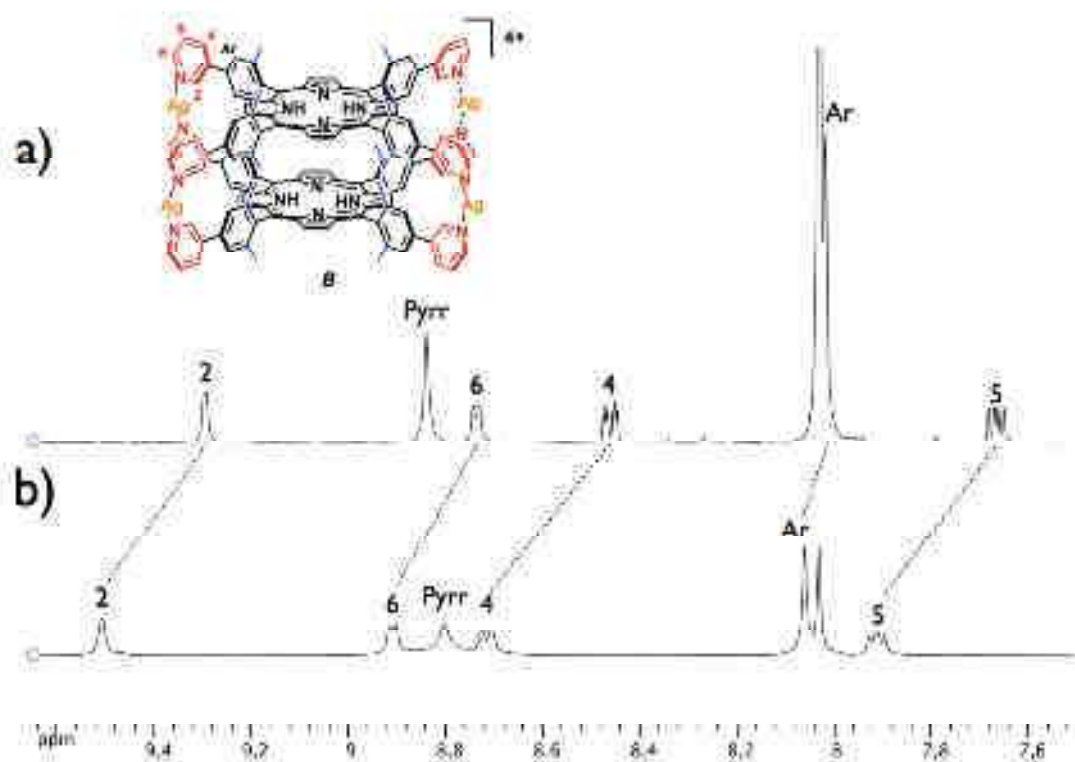


Figure 3-10. Synthèse de la cage de coordination **B** par T. T. Dang

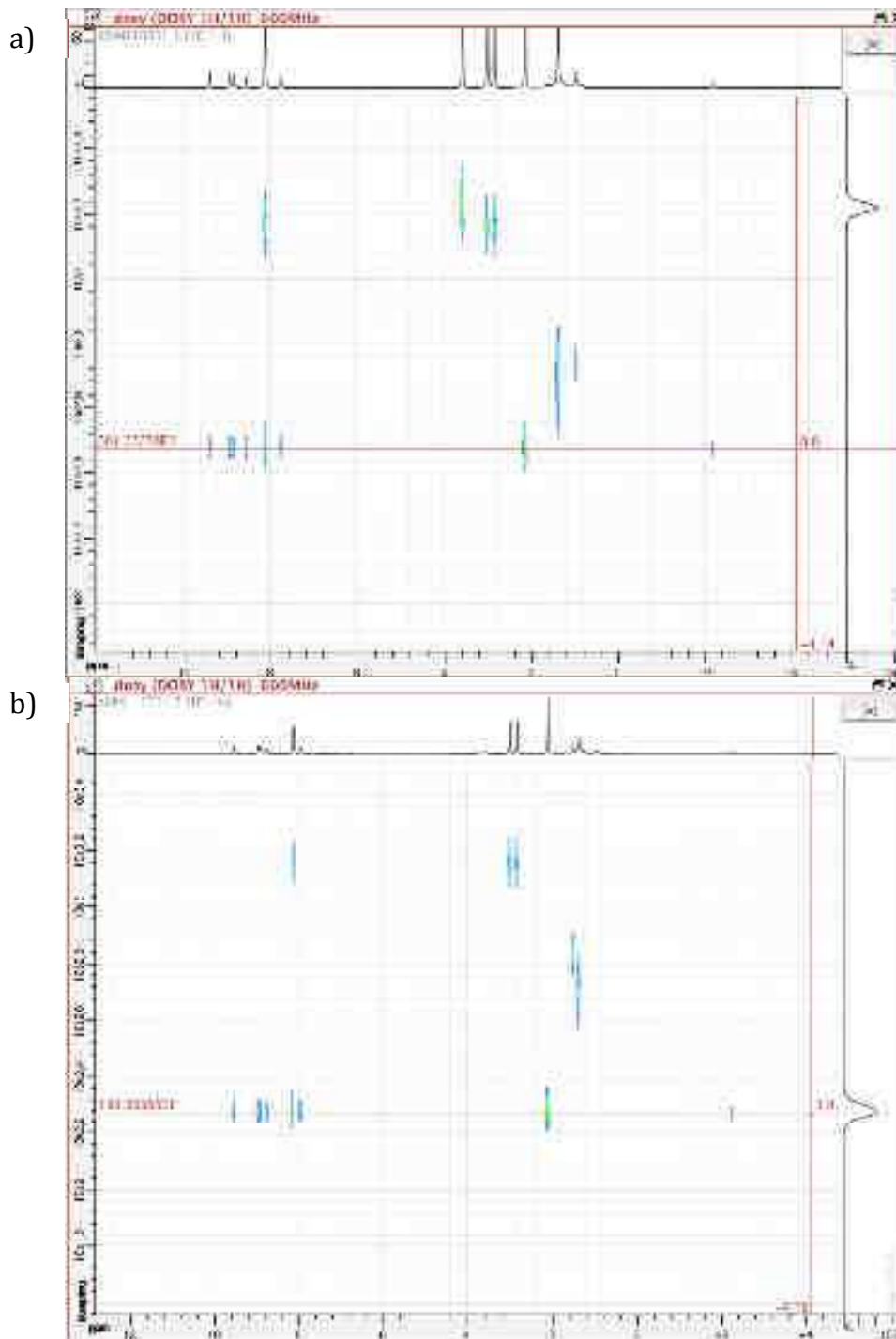
Le spectre RMN du proton (Fig. 3-11) de l'assemblage **B** conserve un haut degré de symétrie, comparable à la molécule isolée **A** ; il montre un déblindage des protons de l'unité pyridyle ( $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ), dû à la coordination d'argent(I).



**Figure 3-11.** Zoom de la partie aromatique du spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz dans le DMF- $d_7$   
 a) porphyrine **A** b) assemblage **B**

Une étude des coefficients de diffusion réalisée sur ces composés (Fig. 3-12) a montré, comme pour le cas de la cage de coordination **14**, une diminution du coefficient de diffusion après auto-assemblage, il passe de 301 à 190  $\mu\text{m}^2\cdot\text{s}^{-1}$  pour la cage **B**, en raison de l'augmentation du volume de la molécule en solution. Les signaux observés sont peu étendus, attestant ainsi de la formation d'une espèce discrète.

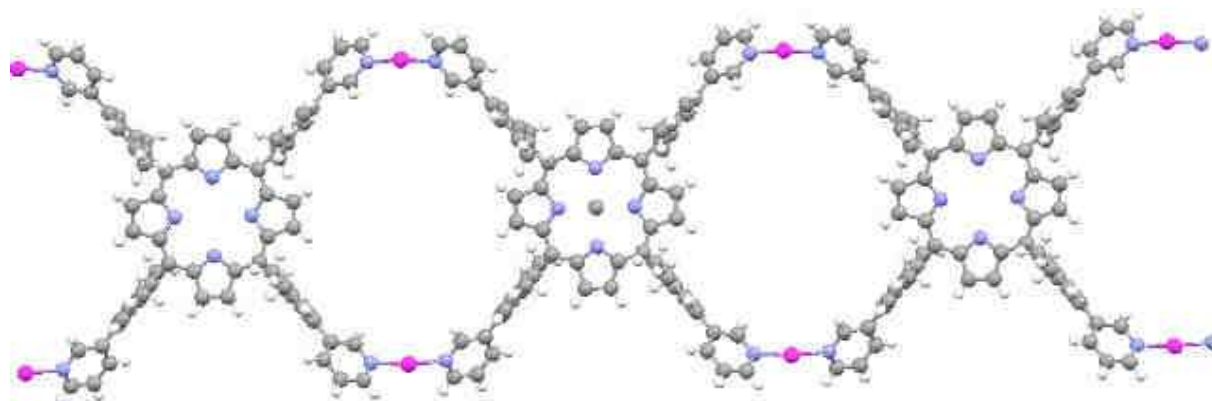
Cette diminution du coefficient de diffusion est à mettre en relation avec celle observée lors de l'assemblage de la cage de coordination **14**, provoquée par le même processus d'auto-assemblage. Ainsi, que la porphyrine soit fonctionnalisée ou non, les résultats obtenus lors de la coordination d'argent(I) sont similaires.



**Figure 3-12.** Spectre RNM  $^1\text{H}$  DOSY à 600 MHz dans le  $\text{DMF-d}_7$   
 a) **A** ( $D=301 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ ) b) cage de coordination **B** ( $D=190 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ )

Thanh Tung Dang a obtenu des monocristaux à partir d'une solution de la cage **B**. La structure cristallographique a été résolue par le Pr. Kari Rissanen. Tout comme pour la structure obtenue à partir de la cage **14**, celle obtenue à partir de la cage **B** (Fig. 3-13) ne montre pas un assemblage discret, mais un réseau de coordination (monodimensionnel dans ce cas), où les cations  $\text{Ag}^+$  sont coordonnés par deux pyridines provenant de deux

porphyrines **A** distinctes (Figure 13) ; l'angle de coordination formé par les pyridines est de  $173,57^\circ$ . L'assemblage cristallise dans un réseau orthorhombique selon le groupe d'espace Fddd.

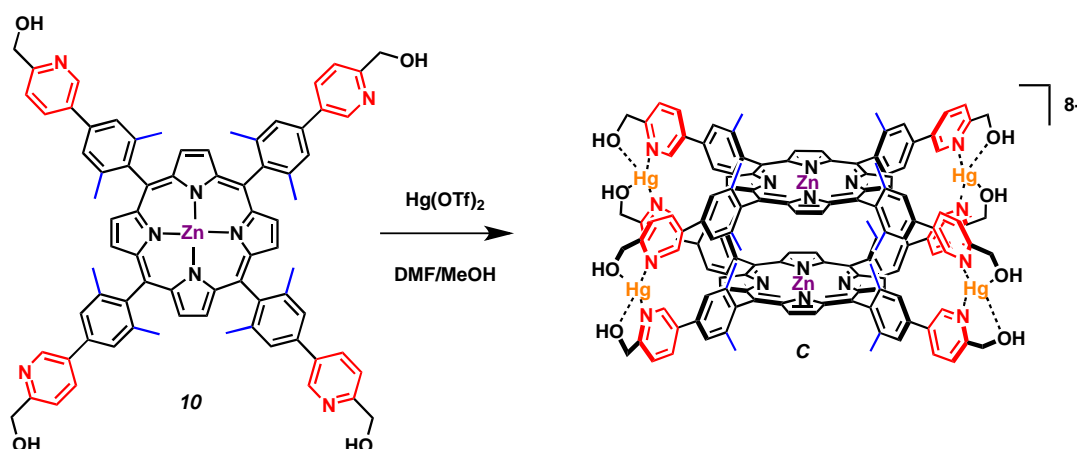


**Figure 3-13.** Structure cristallographique du réseau monodimensionnel formé par la porphyrine **A** et deux équivalents d'argent(I)

Ces porphyrines ne comportent pas de chélates N,O, contrairement à celles qui forment qui forment le réseau tridimensionnel (Fig. 3-8) ; de plus, elles ne sont pas métallées ; il y a cependant un pic d'intensité résiduelle se situant au centre de quelques porphyrines et semblant correspondre à un fragment d'atome de zinc(II) (il y a un atome de zinc pour seize atomes d'argent).

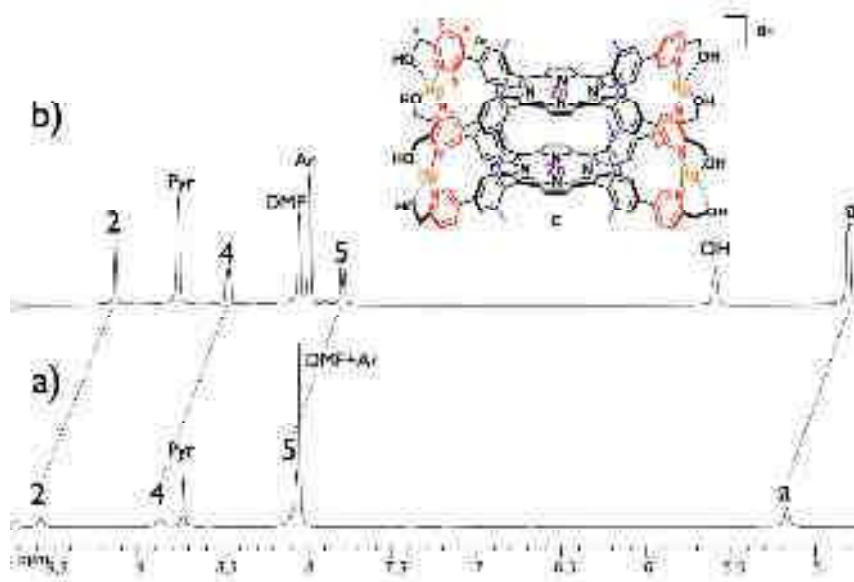
### 3.2.4.2 Cage de coordination au mercure(II)

Thanh Tung Dang a également utilisé la métalloporphyrine **10**, synthon porteur de quatre chélates N,O, pour former une cage de coordination (**C**) avec du triflate de mercure(II) (Fig. 3-14).



**Figure 3-14.** Synthèse de la cage de coordination **C** par T. T. Dang

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de la cage **C** (Fig. 3-15) montre un déblindage des protons de la pyridine et du méthylène benzylique, provoqué par la coordination du  $\text{Hg}(\text{II})$ . De plus, la coordination de ce cation rend les fonctions hydroxyles plus acides, ce qui se traduit sur le spectre RMN par une disparition du signal de ces protons, qui s'échangent maintenant avec l'eau présente sous forme de traces dans le solvant.

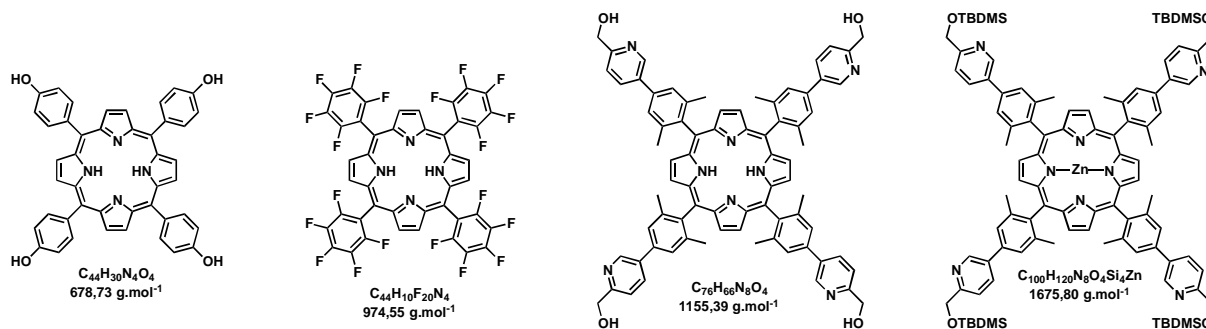


**Figure 3-15.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 400 MHz dans le  $\text{DMF-d}_7$   
a) Porphyrine **10** b) cage de coordination **C**.

### 3.2.5 Détermination de masses molaires par RMN DOSY

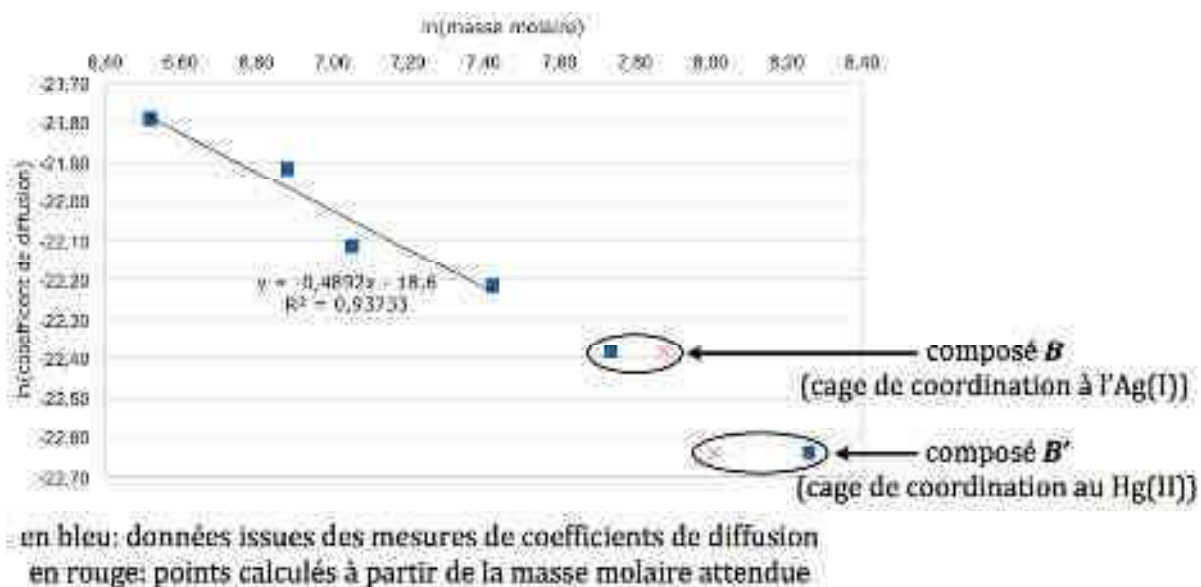
La caractérisation par spectrométrie de masse des cages de coordination ne permettant pas d'obtenir des résultats probants, une collaboration a été mise en place avec Lionel Allouche et Bruno Vincent du service commun de RMN de l'Institut de Chimie de Strasbourg, dans le but de déterminer la masse molaire des cages de coordination en solution, en utilisant la RMN DOSY.

La détermination de masses molaires à l'aide de cette technique de spectroscopie est de plus en plus fréquemment utilisée.<sup>13</sup> Elle requiert la construction d'une courbe d'étalonnage à partir de composés de références de masse molaire connue, et dont la structure est proche des molécules à analyser. Cette courbe permet ainsi de déterminer la masse molaire d'analytes en fonction de leurs coefficients de diffusion. Une telle courbe (Fig. 3-17) a été obtenue en utilisant différentes porphyrines réparties sur une gamme de masses molaires allant de 678 à 1675  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  (Fig. 3-16).



**Figure 3-16.** Structure chimique des quatre molécules-étalons.

En utilisant la courbe d'étalonnage (Fig. 3-17) construite à partir de différentes porphyrines de masse molaire connue et dont le coefficient de diffusion a été mesuré, il nous semblait possible de remonter à la masse molaire des cages de coordination en solution. Les écarts entre la masse molaire calculée par DOSY et la masse molaire attendue étaient assez élevés ; ainsi, pour le composé **B** de masse molaire attendue 2628,77 g.mol<sup>-1</sup>, la masse molaire calculée à partir de la courbe d'étalonnage (Fig. 3-17) est de 2215,09 g.mol<sup>-1</sup>, soit une marge d'erreur de 18,7%. La principale raison de ce décalage provient d'une variation trop importante du volume molaire des cages de coordination par rapport aux étalons utilisés. En effet, les quatre cations métalliques font fortement augmenter la masse molaire de l'édifice, alors que le volume de la cage de coordination augmente, *a priori*, plus faiblement. Idéalement, il faudrait travailler avec une série de composés dont les volumes molaires varient peu d'une molécule à l'autre.



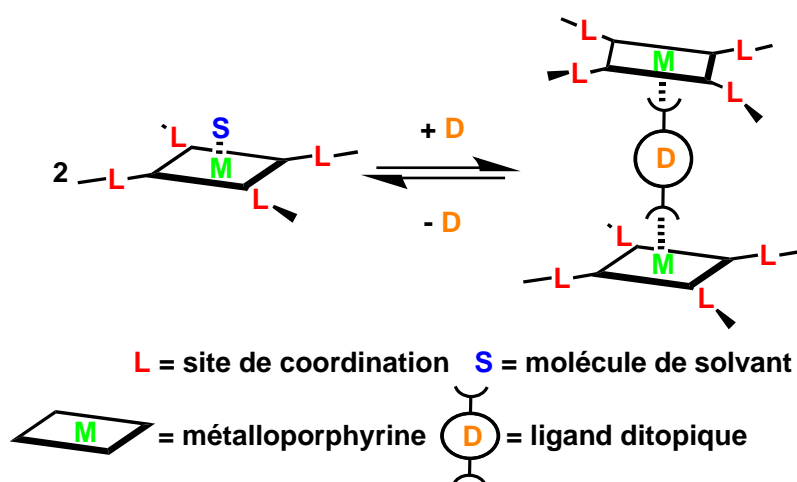
**Figure 3-17.** Droite d'étalonnage obtenue suite à la mesure des coefficients de diffusion des molécules-étalons, résultats obtenus lors de la détermination de la masse molaire.

### 3.3 Assemblage d'un dimère porphyrinique à l'aide de DABCO

#### 3.3.1 Dimère de porphyrine

L'interaction utilisée pour former ces assemblages est la coordination d'un des atomes d'azote du DABCO à un site de coordination vacant appartenant au métal complexé par une porphyrine. Dans le cas d'une porphyrine de zinc(II), le cation métallique comporte un cinquième site de coordination, le plus souvent occupé par une molécule d'eau ou tout autre solvant, pour peu qu'il soit coordinant. Le zinc étant plutôt nitrophile, ce ligand labile est facilement déplacé par un ligand azoté (Fig. 3-18).

L'utilisation de DABCO comme ligand ditopique dans la formation d'assemblages avec des métalloporphyrines a déjà fait l'objet de plusieurs publications par les groupes de Sanders,<sup>14</sup> d'Anderson,<sup>15</sup> de Ballester et Hunter.<sup>16</sup> Ce ligand forme des assemblages plus stables que ceux formés avec une pyrazine.<sup>17</sup> La constante de stabilité du complexe formé par du DABCO et par un dérivé d'octaéthylporphyrine de zinc(II) dans le DCM à 25°C est de  $K = 4,9 \times 10^4 M^{-1}$ , alors que pour le même complexe, formé cette fois-ci avec de la pyrazine, voit sa constante de stabilité diminuer de plus de deux ordres de grandeurs,  $K = 1,8 \times 10^2 M^{-1}$ .<sup>17b</sup>



**Figure 3-18.** Schéma de substitution de ligand sur deux porphyrines de Zn(II) aboutissant à la formation d'un dimère de porphyrines.

C'est cette réaction de substitution de ligands qui est à l'origine de la formation d'un dimère de porphyrine à partir d'un ligand ditopique comme le DABCO. La structure dimérique ainsi obtenue par effet template du DABCO permet un rapprochement des alcènes situés en bout de chaîne (molécule **13**), ce qui sera très utile pour la poursuite de

la synthèse de la cage covalente, étant donné qu'une réaction de métathèse des oléfines est envisagée pour sa formation.

### 3.3.2 Synthèse d'un dimère de porphyrine

Un dimère de porphyrine (**15**) a été synthétisé en ajoutant à une solution de porphyrine **13** dans le dichlorométhane, une solution contenant 0,5 équivalent de DABCO dans le même solvant.

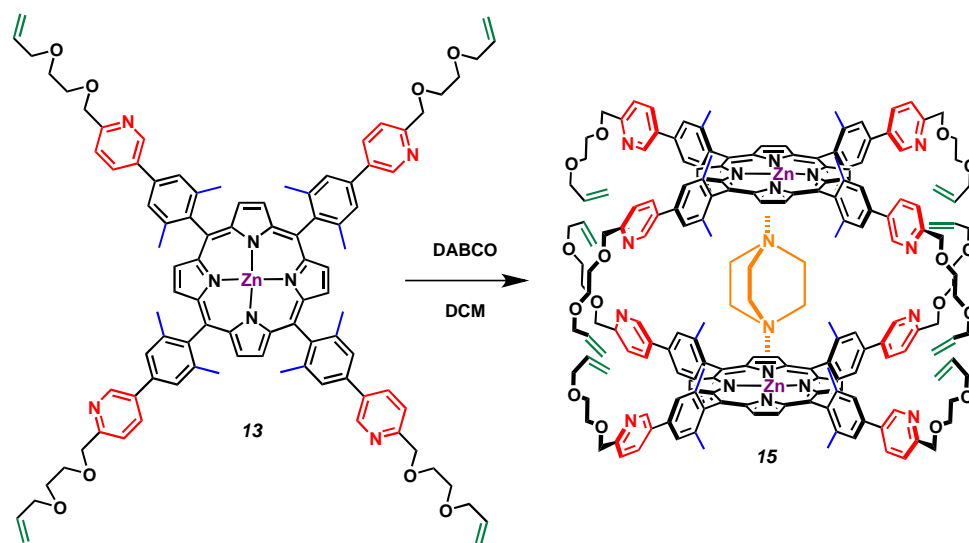
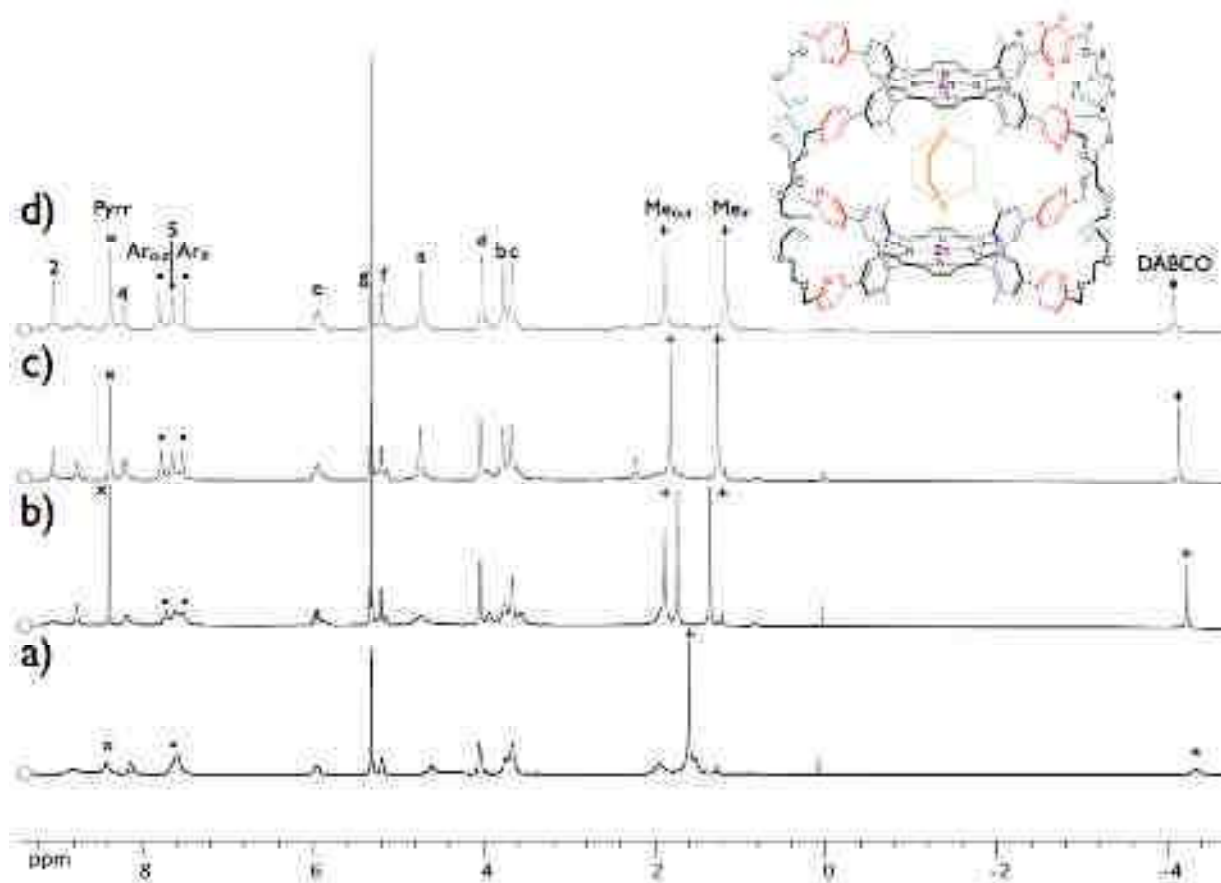


Figure 3-19. Synthèse du dimère de porphyrine **15** templaté par le DABCO.

### 3.3.3 Caractérisation par RMN

L'enregistrement, à température ambiante, d'un spectre RMN  $^1\text{H}$  du dimère de porphyrine assemblé par le DABCO **15**, montre des signaux mal résolus (spectre a Fig. 3-20), indiquant l'existence de phénomènes d'échange de ligands ; un signal est toutefois observé à -4,33 ppm, signal correspondant au protons du DABCO subissant le courant de cycle de deux porphyrines,<sup>16b</sup> preuve de la formation du dimère. En abaissant la température, les échanges sont ralentis, et l'on voit apparaître de nouveaux signaux : la formation du dimère **15** rend les faces de la porphyrine non équivalentes, tout comme dans le cas de la formation de la cage de coordination **14** (cf. 3.2.2.1) ; ces signaux correspondent à la différenciation des protons des groupements méthyle ( $\text{Me}_{\text{in}}$ ,  $\text{Me}_{\text{out}}$ ) et de celui porté par l'aryle ( $\text{Ar}_{\text{in}}$ ,  $\text{Ar}_{\text{out}}$ ).





**Figure 3-20.** Spectres RMN du proton du dimère **15** à 500 MHz dans le  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  enregistrés à différentes températures a) 298K b) 253K c) 223K d) 193K

### 3.4 Conclusion

La synthèse de nouvelles cages de coordination à l'argent(I) et au mercure(II) a été effectuée. Différentes expériences de RMN (température variable, HMQC  $^1\text{H}/^{109}\text{Ag}$ , DOSY) ont montré la formation de cages de coordination. Une structure cristallographique a été obtenue montrant la formation d'un réseau à trois dimensions interpénétré. Les travaux de Thanh Tung Dang ont permis d'étayer ces résultats.

Un dimère de coordination formé par effet template du DABCO a également été synthétisé et caractérisé ; il devrait permettre d'obtenir une cage covalente par réaction de métathèse des oléfines.

Ces études valident les fonctionnalités de la future cage covalente : la taille de la cavité pourra être contrôlée par la coordination de cations de métaux de transition, comme l'argent(I) ou le mercure(II), et ce stimulus externe permettra de contrôler les propriétés de récepteur de la cage covalente.

## RÉFÉRENCES

- (1) (a) Stibrany, R. T.; Vasudevan, J.; Knapp, S.; Potenza, J. A.; Emge, T.; Schugar, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3980(b) Kobuke, Y.; Miyaji, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4111(c) Ikeda, A.; Ayabe, M.; Shinkai, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3707.
- (2) Chen, C. L.; Kang, B. S.; Su, C. Y. *Aust. J. Chem.* **2006**, *59*, 3.
- (3) (a) Dias, H. V. R.; Singh, S. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 7396(b) Su, C. Y.; Cai, Y. P.; Chen, C. L.; Smith, M. D.; Kaim, W.; zur Loye, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8595(c) Klausmeyer, K. K.; Feazell, R. P.; Reibenspies, J. H. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 1130.
- (4) (a) Sun, D. F.; Cao, R.; Bi, W. H.; Li, X. J.; Wang, Y. Q.; Hong, M. C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, Doi 10.1002/Ejic.200300813, 2144(b) Sailaja, S.; Rajasekharan, M. V. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5675.
- (5) (a) Dong, Y. B.; Zhao, X.; Huang, R.; Smith, M. D.; zur Loye, H. C. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 5603(b) Pascu, M.; Tuna, F.; Kolodziejczyk, E.; Pascu, G. I.; Clarkson, G.; Hannon, M. J. *Dalton Transactions* **2004**, *33*, 1546(c) Liao, S.; Su, C. Y.; Zhang, H. X.; Shi, J. L.; Zhou, Z. Y.; Liu, H. Q.; Chan, A. S. C.; Kang, B. S. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *336*, 151.
- (6) (a) Matsumoto, K.; Kannami, M.; Oda, M. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1096(b) Chowdhury, S.; Drew, M. G. B.; Datta, D. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 831(c) Chen, C. L.; Su, C. Y.; Cai, Y. P.; Zhang, H. X.; Xu, A. W.; Kang, B. S.; zur Loye, H. C. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 3738.
- (7) Adachi, K.; Kaizaki, S.; Yamada, K.; Kitagawa, S.; Kawata, S. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 648.
- (8) Kyono, A.; Kimata, M.; Hatta, T. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 2519.
- (9) Carlucci, L.; Ciani, G.; Porta, F.; Proserpio, D. M.; Santagostini, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1907.
- (10) Zangger, K.; Armitage, L. M. *Met Based Drugs* **1999**, *6*, 239.
- (11) Kilpin, K. J.; Gower, M. L.; Telfer, S. G.; Jameson, G. B.; Crowley, J. D. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 1123.
- (12) (a) Chas, M.; Blanco, V.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 675(b) Blight, B. A.; Wisner, J. A.; Jennings, M. C. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 205.
- (13) (a) Sprafke, J. K.; Odell, B.; Claridge, T. D. W.; Anderson, H. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5572(b) Singh, S.; Aggarwal, A.; Farley, C.; Hageman, B. A.; Batteas, J. D.; Drain, C. M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7134(c) Li, D. Y.; Kagan, G.; Hopson, R.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5627(d) Quaranta, M.; Gehring, T.; Odell, B.; Brown, J. M.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15104(e) Oliva, A. I.; Gomez, K.; Gonzalez, G.; Ballester, P. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 2159.
- (14) Kieran, A. L.; Bond, A. D.; Belenguer, A. M.; Sanders, J. K. M. *Chem. Commun.* **2003**, Doi 10.1039/B310438a, 2674.
- (15) Anderson, H. L. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 972.
- (16) (a) Ballester, P.; Oliva, A. I.; Costa, A.; Deya, P. M.; Frontera, A.; Gomila, R. M.; Hunter, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5560(b) Ballester, P.; Costa, A.; Castilla, A. M.; Deya, P. M.; Frontera, A.; Gomila, R. M.; Hunter, C. A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2196.

- (17) (a) Harvey, P. D.; Stern, C.; Gros, C. P.; Guillard, R. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 401(b) Anderson, H. L.; Hunter, C. A.; Meah, M. N.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5780.

# Chapitre 4

## Synthèse et caractérisations de cages porphyriniques à anses covalentes

### 4.1 Introduction

Les cages covalentes présentent une grande stabilité structurale, particulièrement importante pour le développement de catalyseurs efficaces ou pour des applications médicales, comme l'encapsulation de molécules actives. La stabilisation de molécules ou de réactifs au sein d'une cage est essentiellement basée sur l'utilisation de forces hydrophobes, d'interactions de Van der Waals ou la formation de liaisons hydrogène.<sup>1</sup> Les métalloporphyrines intégrées dans la structure de la cage stabilisent plus fortement des molécules-invitées, et participent à la pré-organisation des précurseurs lors de sa formation par une réaction templatée.<sup>2</sup>

L'intégration de plusieurs composés actifs (sites donneurs, sites accepteurs) dans la structure de la cage est très intéressante, puisqu'elle permet de diversifier et d'améliorer les fonctions potentielles de la cavité ; et d'autant plus intéressante si ces différents composés sont orthogonaux, puisque cela permettra alors une régulation allostérique de la fonctionnalité de la cage.<sup>3</sup>

Il y a eu, jusqu'ici, relativement peu de cages covalentes incorporant des porphyrines reliées par quatre bras synthétisées,<sup>4</sup> et seule l'une d'entre elles a vu sa structure cristallographique très récemment publiée<sup>5</sup>.

La construction d'une cage covalente peut s'avérer difficile si elle est basée sur une synthèse comportant de nombreuses étapes, alors qu'une méthode utilisant une synthèse templatée se révèle beaucoup plus efficace.<sup>2a,6</sup> C'est pourquoi cette méthode de synthèse a été choisie, la pré-organisation spatiale des deux porphyrines **13** par effet du template permettant d'envisager une quadruple réaction de fermeture de la cage. Pour ce faire, deux assemblages nous ont semblés intéressants : la cage de coordination **14**,

formée par des interactions argent(I)-pyridine, et le dimère de porphyrines **15** templaté par du DABCO.

Nous nous sommes orientés vers une quadruple fermeture de la cage par métathèse d'oléfines. L'efficacité de cette méthode n'est plus à prouver,<sup>2a,6c,d,7</sup> elle permet d'obtenir des molécules complexes avec de bons rendements (jusqu'à 96% par double liaison formée).<sup>2a</sup>

## 4.2 Fermeture par métathèse des oléfines : choix du catalyseur

Dans le chapitre 3, deux précurseurs potentiels de la cage covalente ont été présentés ; il s'agit de la cage de coordination à l'argent(I) **14** et du dimère de porphyrines **15**. La réaction de fermeture des anses de la cage envisagée étant une métathèse des oléfines, il a fallu choisir un catalyseur compatible avec les précurseurs.

Il existe deux principaux types de catalyseurs pour la métathèse d'oléfines, ceux à base de molybdène ou de tungstène,<sup>8</sup> et ceux utilisant le ruthénium<sup>8b,c,9</sup>. Les premiers sont plus actifs, mais également plus sensibles aux groupes fonctionnels présents sur le reste de la molécule, alors que le deuxième type de catalyseurs est beaucoup plus tolérant (Fig. 4-1). C'est pourquoi nous avons choisi un catalyseur formé à partir de ruthénium.

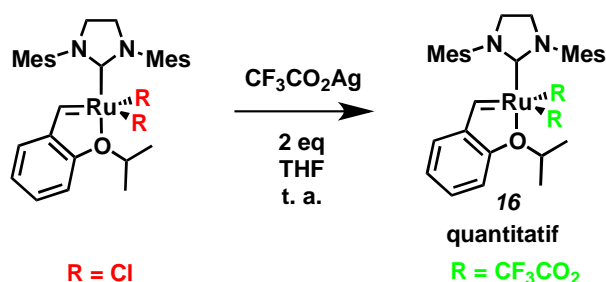
Titane	Tungstène	Molybdène	Ruthénium
Acides	Acides	Acides	<b>Oléfines</b>
Alcools, Eau	Alcools, Eau	Alcools, Eau	Acides
Aldéhydes	Aldéhydes	Aldéhydes	Alcools, Eau
Cétones	Cétones	<b>Oléfines</b>	Aldéhydes
Esters, Amides	<b>Oléfines</b>	Cétones	Cétones
<b>Oléfines</b>	Esters, Amides	Esters, Amides	Esters, Amides

↑  
Augmentation  
de la réactivité

**Figure 4-1.** Tolérance aux groupes fonctionnels et réactivité des catalyseurs de métathèse des oléfines en fonction du métal <sup>9</sup>

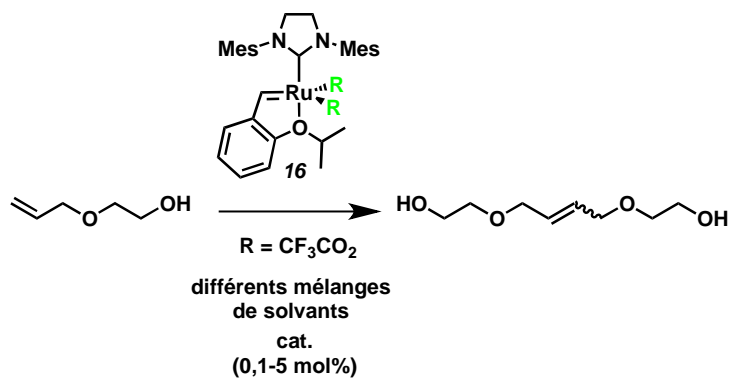
L'utilisation du précurseur **14**, formé à partir d'argent(I), requiert une absence de ligands chloro et de ligands phosphine sur le catalyseur. En effet, les chlorures se coordonneraient à l'argent(I) pour former du chlorure d'argent, qui précipiterait ; le complexe AgCl(PR<sub>3</sub>) est également susceptible de se former, la phosphine provenant du catalyseur.<sup>10</sup> Le seul catalyseur ne comportant pas de phosphines est le catalyseur de Grubbs-Hoveyda de deuxième génération (*cf.* réactif de la figure 4-2) ; les deux ligands chloro ont été substitués par deux trifluoroacétates en faisant réagir le complexe

commercial avec le sel d'argent(I) correspondant, pour former le produit **16** selon une procédure décrite par le groupe de Buchmeiser.<sup>10</sup>



**Figure 4-2.** Modification du catalyseur de Grubbs-Hoveyda de deuxième génération

L'activité de ce catalyseur a été testée sur un substrat modèle : le 2-allyloxyéthanol, précurseur de la chaîne latérale de la porphyrine **13**. Le catalyseur **16** permet d'obtenir les deux isomères de type diol, formés par réaction de métathèse des oléfines, avec un rendement quantitatif, en utilisant le dichlorométhane comme solvant. En revanche, si le dichlorométhane est mélangé à du méthanol ou de l'acétonitrile, son activité baisse de manière dramatique, pour ne former le diol qu'à l'état de traces, ce qui limite l'utilisation du catalyseur **16** à des réactions ayant uniquement lieu dans le dichlorométhane pur.



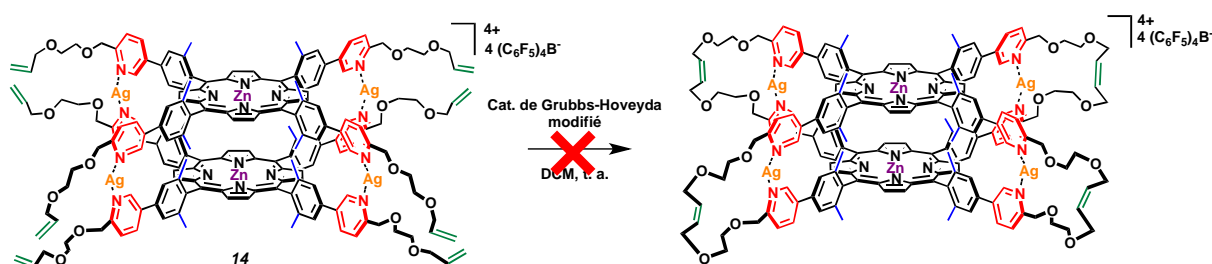
**Figure 4-3.** Métathèse d'oléfines réalisée avec le catalyseur **16** sur un substrat modèle.

Dans le cas de la fermeture par métathèse des oléfines du dimère de porphyrines **15**, les restrictions concernant la structure du catalyseur sont beaucoup plus faibles, seule la présence des pyridines libres pouvant éventuellement poser problème. Le catalyseur de Grubbs de deuxième génération a été choisi, car il est réputé pour être plus réactif que son prédécesseur qui comporte deux ligands phosphine.<sup>11</sup>

### 4.3 Essai de cyclisation de la cage de coordination à l'Ag(I)

Afin de rendre la cage de coordination **14** soluble dans le dichlorométhane, un nouveau sel d'argent(I) a été synthétisé. L'anion tétrakis(pentafluorophényl)borate, très lipophile, semblait convenir. Le sel d'argent correspondant a été synthétisé par métathèse d'anions à partir du tétrakis(pentafluorophényl)borate de lithium commercial et de nitrate d'argent.<sup>12</sup>

La cage correspondante a été synthétisée et s'est avérée être soluble à faible concentration dans le dichlorométhane à température ambiante (0,5 mM étant la plus haute concentration testée). Cependant, la tentative de fermeture de la cage **14** par métathèse d'oléfines (Fig. 4-4) s'est soldée par un échec, car, suite à l'ajout du catalyseur dans la solution de **14**, un dégazage (un cycle vide/argon) du mélange réactionnel a provoqué une légère baisse de température et, de ce fait, une précipitation partielle du composé.



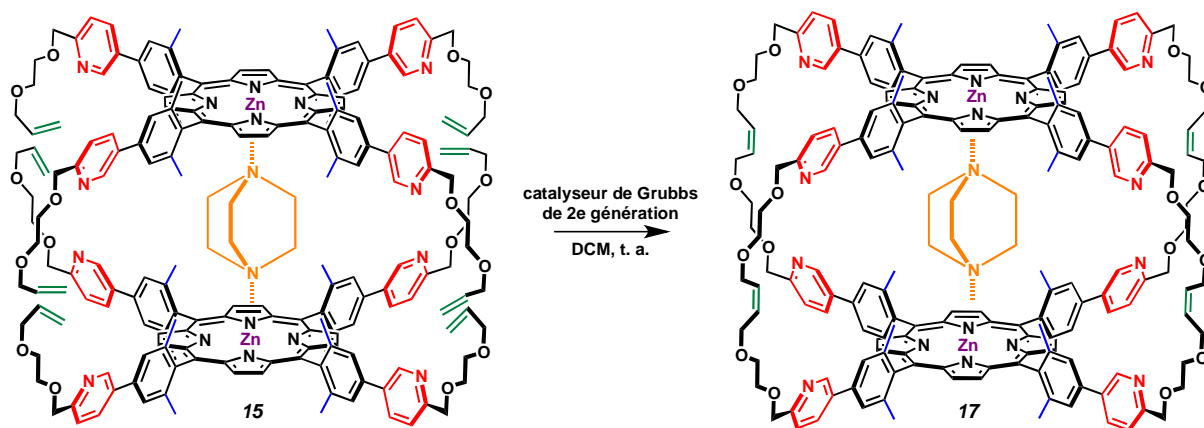
**Figure 4-4.** Essai de synthèse d'une cage covalente à partir de la cage de coordination **14**.

Malgré la présence du précipité, la réaction a tout de même été poursuivie, mais aucune trace d'alcène disubstitué n'a été observée en RMN du proton, après 16h de réaction. Cette voie n'a plus fait l'objet d'investigations ultérieures.

### 4.4 Formation de la cage covalente par effet template du DABCO

Le dimère de porphyrines **15** est directement soluble dans le dichlorométhane, et ne présente pas d'autres éléments que les oléfines terminales susceptibles de réagir avec un catalyseur de ruthénium. La réaction de fermeture de la cage (Fig. 4-5) par métathèse des oléfines a donc été effectuée avec le catalyseur de Grubbs de deuxième génération commercial. Le composé **15** est formé *in situ*, dans du dichlorométhane fraîchement distillé et dégazé en procédant à trois vide/argon. Le catalyseur est ensuite introduit

dans la solution précédente. Une quantité totale d'un équivalent de complexe de ruthénium a été utilisée (soit 25 mol % par paire d'alcènes), le catalyseur a été ajouté en deux portions d'un demi équivalent, au début de la réaction, puis 6h plus tard.



**Figure 4-5.** Synthèse de la cage covalente **17** à partir du dimère de porphyrines **15**.

Après 16h de réaction, le produit de départ n'est plus visible sur plaque de CCM. Après traitement de la réaction (lavage à l'eau, extraction au chloroforme), le produit est repris dans du toluène et passé sur une colonne de chromatographie par exclusion stérique (Bio-Beads®) conditionnée au toluène. La première bande violette, caractéristique de la présence de porphyrine, est récupérée : elle est majoritairement constituée de polymère, elle est suivie d'une seconde bande contenant la porphyrine **17** ; la dernière bande est marron, elle correspond au catalyseur. Le rendement de la réaction après purification est de 40%, soit 80% par double liaison formée, ce rendement est plutôt bon par rapport à la complexité de la réaction.

## 4.5 Caractérisation de la cage à anes covalentes

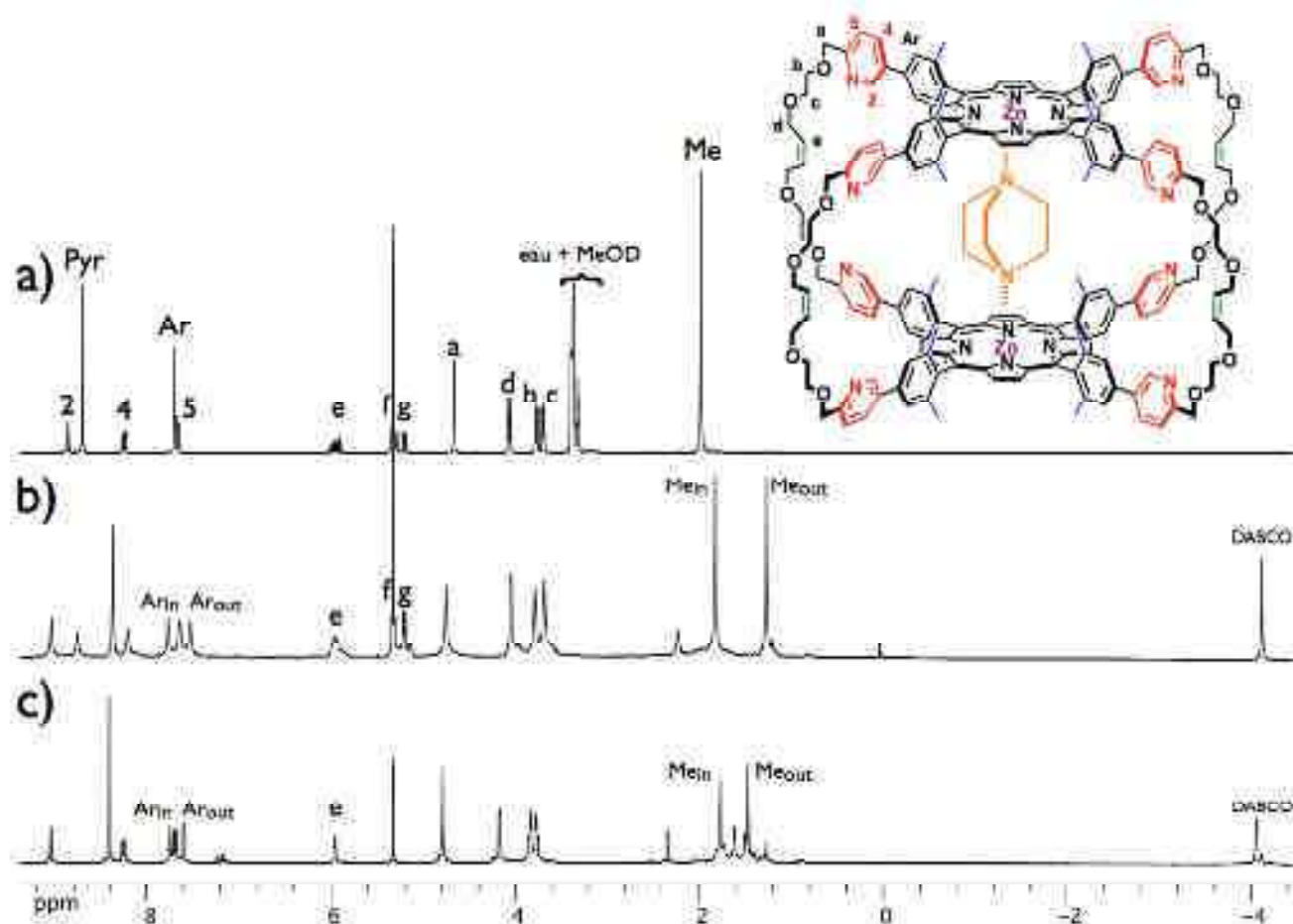
### 4.5.1 Spectroscopie RMN

Le spectre RMN de la cage covalente a été enregistré dans le dichlorométhane deutéré (Fig. 4-6 spectre c). Il montre la disparition des signaux correspondant aux protons H<sub>f</sub> et H<sub>g</sub>, preuve de la formation d'une double liaison disubstituée. Il ne subsiste qu'un signal intégrant pour huit protons à 5,94 ppm, correspondant aux protons situés sur l'alcène (H<sub>e</sub>). Il s'agit d'un unique singulet large, ce qui est en faveur de la formation d'un seul type de doubles liaisons, toutes Z ou toutes E. Suite à une étude de modèles



CPK, la configuration *Z* semble favorisée, car elle induit une tension de chaîne plus faible que celle observée pour la configuration *E*.

Les groupements méthyle ainsi que les protons  $H_{Ar}$  donnent lieu à la présence de deux paires de signaux sur le spectre RMN. Comme dans le cas du dimère **15**, cette différenciation est causée par la non-équivalence des faces des porphyrines, les protons pointant vers l'intérieur de la cavité sont plus blindés que ceux pointant en dehors. Ce blindage s'explique par le fait que les protons pointant vers l'intérieur de la cavité ressentent le champ induit par le courant de cycle de la deuxième porphyrine. Cette différenciation des méthyles et des protons  $H_{Ar}$  est visible à température ambiante dans le cas de la cage **17**, alors qu'avec le dimère **15**, cet effet n'est observé qu'à basse température.

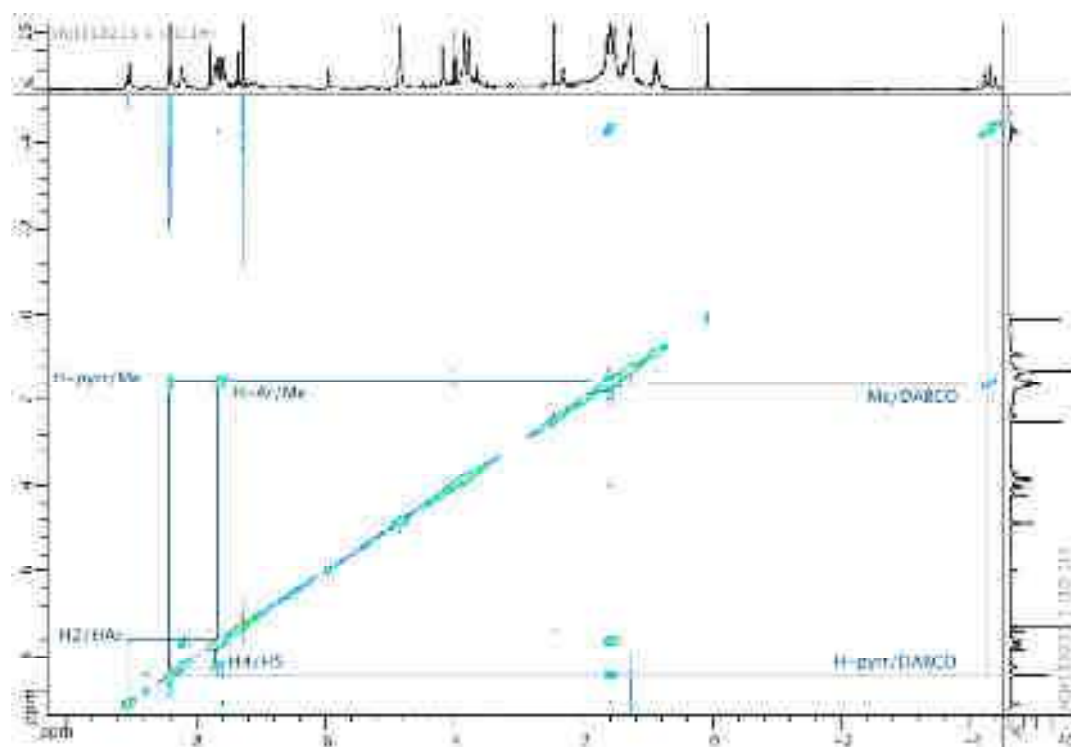


**Figure 4-6.** Spectres RMN  $^1H$  dans le  $CD_2Cl_2$   
a) porphyrine **13** b) dimère de porphyrines **15** à 223K c) cage covalente **17**

On remarque également, sur le spectre c de la figure 4-6, la présence de deux singulets très proches, à -4,07 ppm et -4,13 ppm, le premier étant beaucoup plus intense

que le second. Ils sont attribués aux protons du DABCO coordonnés à l'intérieur de la cavité,<sup>13</sup> ces deux signaux correspondant à deux conformations de la molécule-invitée qui ne s'échangent pas à l'échelle de temps de la RMN.

Le spectre RMN NOESY (Fig. 4-7) montre deux tâches de corrélation, entre les protons du DABCO et les méthyles internes d'une part, et entre les protons du DABCO et les protons pyrroliques d'autre part, révélant la présence du DABCO au sein de la cavité lorsque le composé **17** est en solution.



**Figure 4-7.** Spectre RMN NOESY  $^1\text{H}/^1\text{H}$  de la cage **17** dans le  $\text{CDCl}_3$  à 298K (500 MHz).

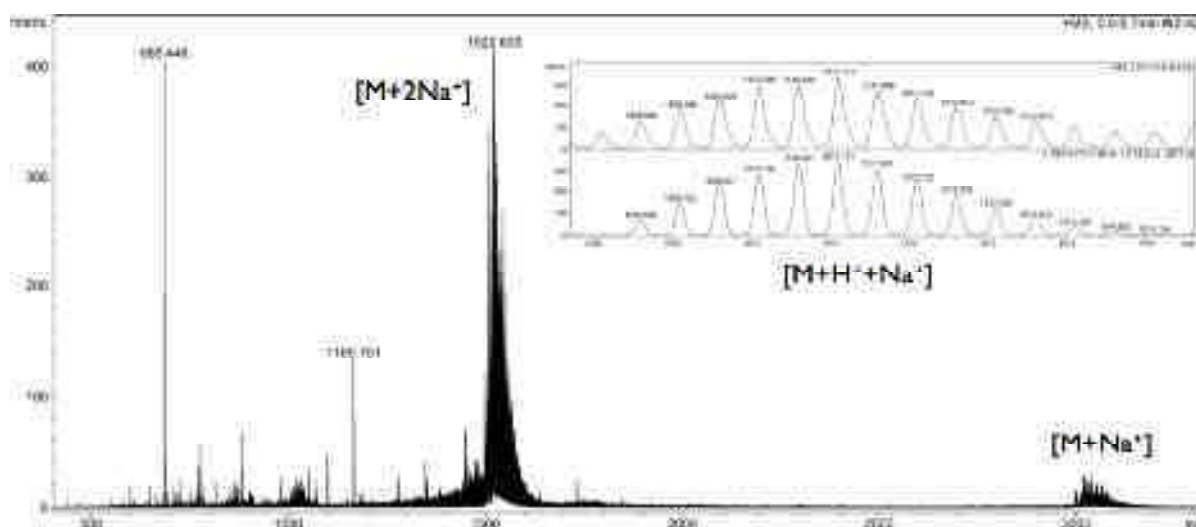
Des mesures de coefficients de diffusion ( $D$ ) par RMN DOSY ont également été réalisées. En comparant le spectre de l'assemblage **17** (Fig. 4-8) à celui de la porphyrine **13** démétaillée (afin de s'affranchir de toute interaction pyridine/ $\text{Zn}(\text{II})$ ), il apparaît que le coefficient de diffusion a diminué ; il passe de  $470 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$  à  $369 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$  dans le  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , indiquant une augmentation du volume de l'espèce en solution. Cette diminution de  $D$  est analogue à celle observée lors de la formation de la cage de coordination **14**, où le coefficient de diffusion, mesuré dans un mélange  $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{MeOD}$  à 5%, est passé de 470 à  $350 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$  (*cf.* chapitre 3).



**Figure 4-8.** Spectre RMN DOSY  $^1\text{H}/^1\text{H}$  de la cage **17** dans le  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  à 298K (600 MHz)  
 $D = 369 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$

#### 4.5.2 Spectrométrie de masse

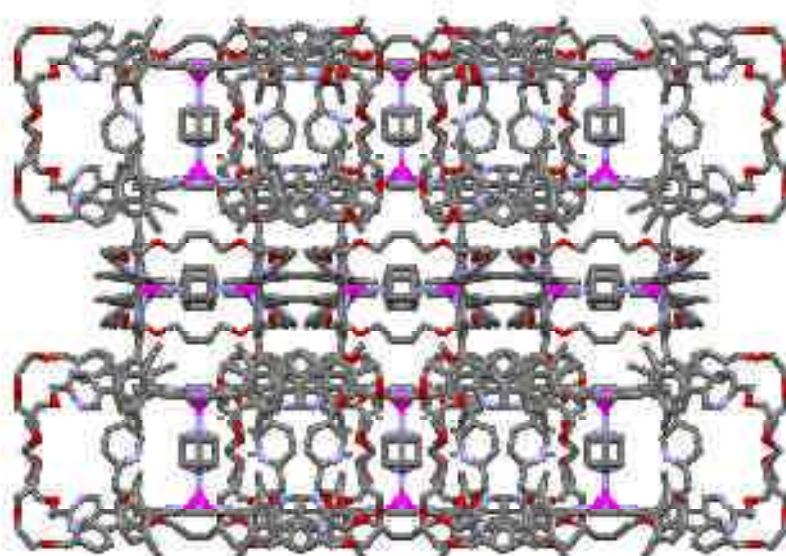
Le spectre de masse obtenu par ionisation electrospray montre un massif centré à 1522,600 Da, correspondant à un adduit entre la cage **17** sans le DABCO (**17\***) et deux cations  $\text{Na}^+$  ; un second massif moins intense, visible au-delà de 3000 Da, correspond, lui, à une entité monochargée constituée de la cage **17\*** et d'un seul  $\text{Na}^+$ . Des adduits mono- et dichargés intégrant des cations  $\text{H}^+$ , ainsi qu'un mélange  $\text{H}^+$  et  $\text{Na}^+$ , sont également observés, comme, par exemple, pour le profil isotopique visible en encadré sur la figure 4-9.



**Figure 4-9.** Spectre ES-MS de la cage **17**,  
dans l'encadré, profil isotopique du spectre ES-MS haute résolution.

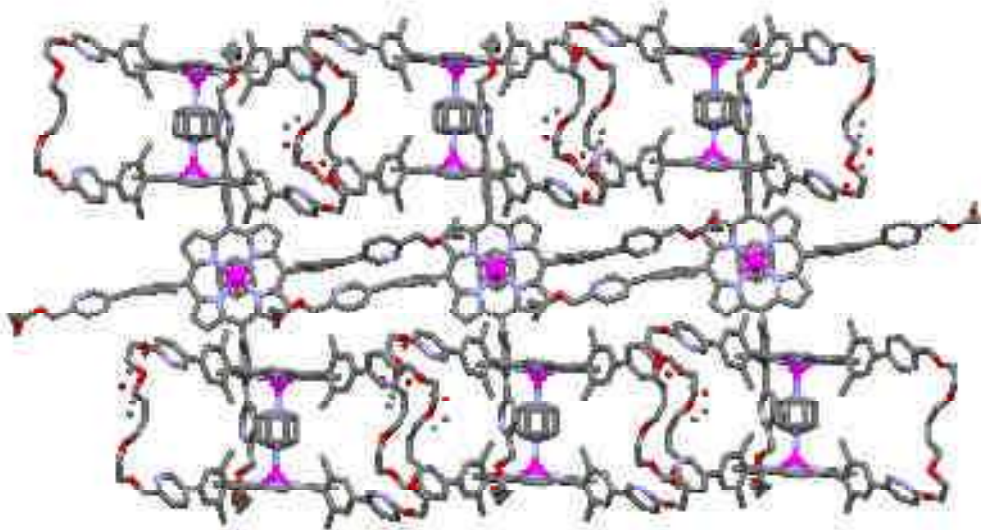
### 4.5.3 Structure cristallographique

Différentes tentatives de cristallisation ont été effectuées, et des monocristaux obtenus, par diffusion lente de méthanol dans une solution de l'assemblage **17** dissout dans du chloroforme. La structure cristallographique a été résolue par le Pr. Kari Rissanen. L'assemblage cristallise dans un réseau monoclinique selon le groupe d'espace  $C2/m$ . L'unité asymétrique comporte deux cages indépendantes de la symétrie du groupe d'espace ; les atomes de zinc de la première cage sont situés selon un axe  $C_2$ , alors que ceux de la deuxième cage se trouvent sur un plan miroir.



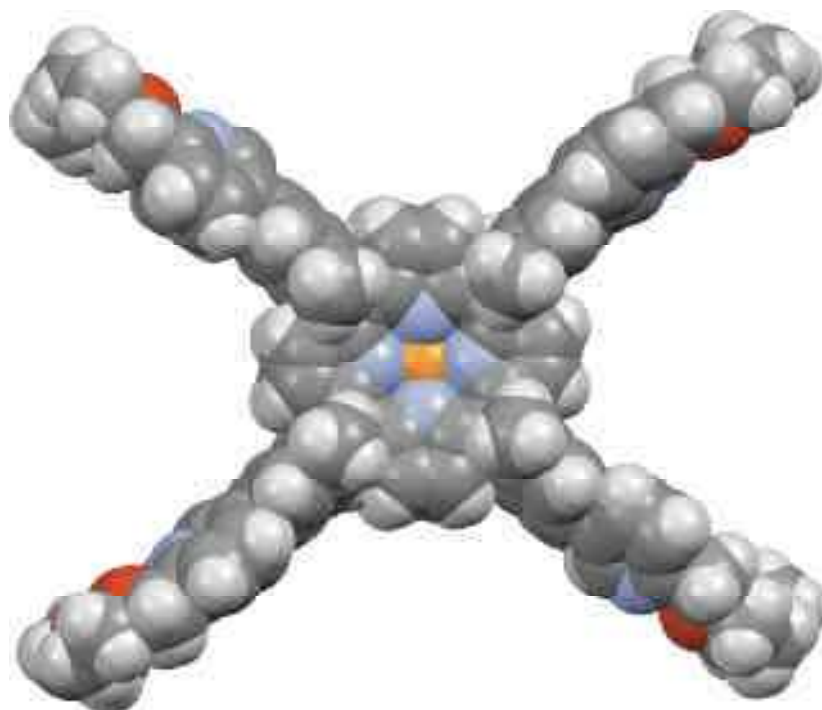
**Figure 4-10.** Représentation montrant l'agencement des cages moléculaires **17** au sein du cristal. Vue selon l'axe a (les hydrogènes ont été omis pour plus de clarté)

Les cages moléculaires **17** forment deux types de couches à l'état solide ; les molécules sont toutes orientées parallèlement au sein d'un feuillet. Les porphyrines sont orientées perpendiculairement en passant d'un feuillet au suivant (Fig. 4-10).



**Figure 4-11.** Représentation montrant l'agencement des cages moléculaires **17** au sein du cristal. Vue selon l'axe b (les hydrogènes ont été omis pour plus de clarté)

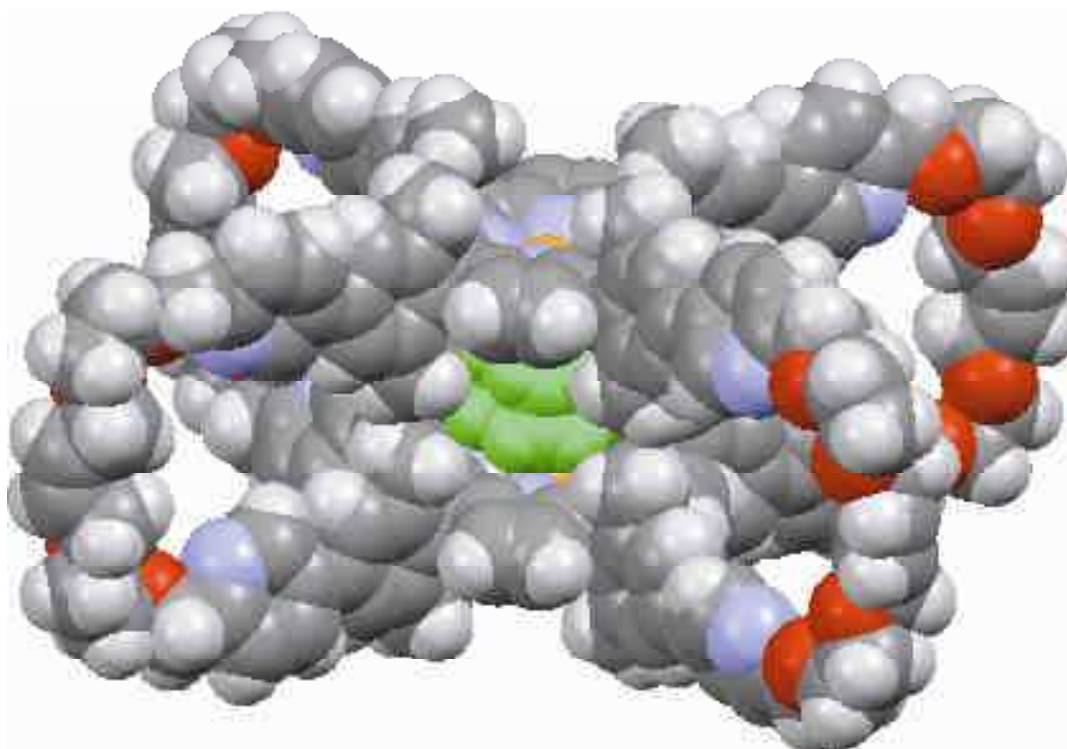
La vue selon l'axe b (Fig. 4-11) montre l'enchâssement entre les différents feuillets : deux anses (en *trans*) des porphyrines de la couche centrale viennent s'interdigiter dans l'espace présent entre deux anses en *cis* des couches externes.



**Figure 4-12.** Structure cristallographique de la cage **17** (vue du dessus).

La structure moléculaire de la cage **17**, représentée dans la figure 4-12, est hautement symétrique : la vue du dessus montre clairement la conformation éclipsée

qu'adoptent les deux porphyrines de zinc(II), ainsi que la superposition des groupes 2,6-diméthylphényle.



**Figure 4-13.** Structure cristallographique de la cage **17**, la molécule de DABCO est représentée en vert dans la cavité (le DABCO occupe deux conformations avec la même probabilité, pour plus de clarté une seule conformation est montrée)

La figure 4-13 montre, quant à elle, la coordination du DABCO au sein de la cavité formée par la cage covalente **17**. On note une grande proximité entre deux groupes méthyle pointant à l'intérieur de la cavité.

La distance séparant les deux plans moyens des porphyrines de la cage **17** est de 8,093 Å. On peut également remarquer une certaine concavité des faces externes : l'axe des bras phényle-pyridyle n'est pas confondu avec le plan de la porphyrine, et forme un angle avec ce dernier d'environ 9°.

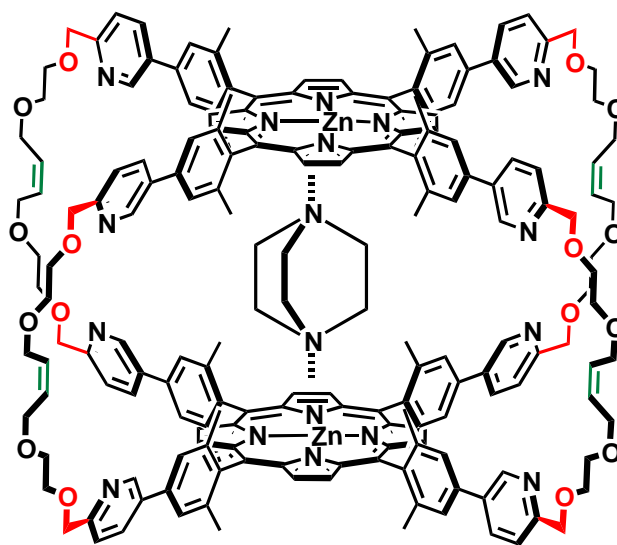
La taille globale de la molécule 25 × 21 × 15 Å (largeur × profondeur × hauteur) a été estimée à partir de la distance entre deux bras polyether adjacents, et entre deux méthyles opposés sur les groupements diméthylbenzène du squelette porphyrinique. Le DABCO est complexé entre deux plaques porphyriniques par des liaisons N-Zn de longueur tout à fait classique (2.15 Å), indiquant qu'il n'y a aucune tension dans le complexe **17**.

La cavité dans laquelle le DABCO est complexé est formée par les porphyrines et les huit unités diméthylphényle; son volume est d'environ 200 Å<sup>3</sup>. Le coefficient d'occupation de la cavité est de 63.5 %, [127 Å<sup>3</sup>/200 Å<sup>3</sup>; volume du DABCO / volume de la cavité]; cette valeur est supérieure à celle généralement observée pour des assemblages non-covalents, qui est de 55 %.<sup>14</sup>

## 4.6 Hydrogénation des fonctions alcènes de la cage

### 4.6.1 Problématique

L'utilisation d'un catalyseur hétérogène pour effectuer une hydrogénation catalytique est un puissant outil pour modifier des groupes fonctionnels, aussi bien au laboratoire qu'à l'échelle industrielle. L'utilisation du palladium sur charbon (Pd/C) est la méthode la plus utilisée pour l'hydrogénation par catalyse hétérogène.<sup>15</sup> Ce catalyseur offre plusieurs avantages par rapport à d'autres catalyseurs homogènes, tels qu'une grande stabilité, une purification facilitée, la recyclabilité, *etc.* Cependant, la forte activité catalytique du Pd/C ne permet pas de réaliser une hydrogénation chimiosélective.



**Figure 4-14.** Schéma montrant les deux fonctions de la cage **17** pouvant être réduites par hydrogénation catalytique.

Il s'agit, dans notre cas, de réduire sélectivement une double liaison C=C (en vert figure 4-14), sans cliver un éther « pseudo-benzyle » (en rouge figure 4-14). Pour cela, il a fallu trouver un catalyseur hétérogène qui soit chimiosélectif.<sup>16</sup> Le catalyseur de Lindlar (catalyseur hétérogène au palladium déposé sur du carbonate de calcium

empoisonné par de l'acétate de plomb),<sup>17</sup> le dioxyde de platine(IV)<sup>18</sup> (réduit *in situ* par le dihydrogène), ainsi que le Pd/C empoisonné à l'éthylène diamine (Pd/C(en)),<sup>16</sup> semblaient être de bons candidats (Fig. 4-15).

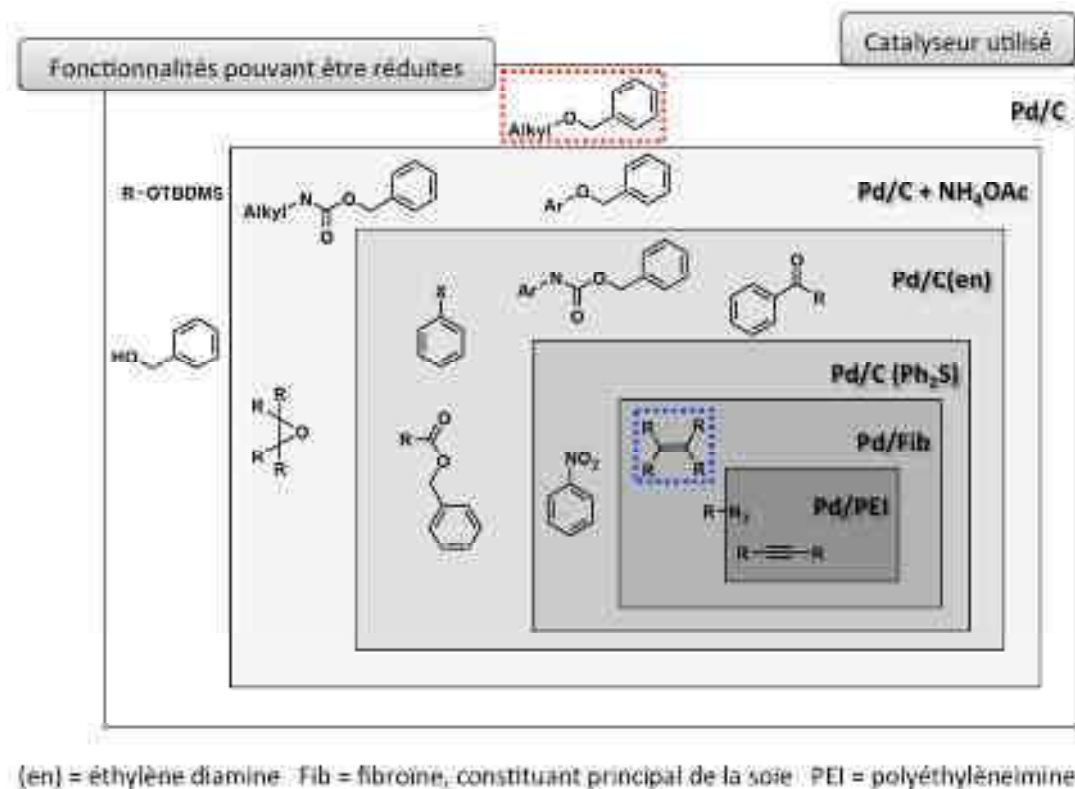


Figure 4-15. Chimiosélectivité des catalyseurs d'hydrogénation au palladium<sup>16</sup>

## 4.6.2 Essais de différents catalyseurs

### 4.6.2.1 Essais d'hydrogénation sur une molécule modèle

Afin de tester la chimiosélectivité et l'efficacité des différents catalyseurs, un substrat modèle (Fig. 4-16) a été synthétisé, et son hydrogénation catalytique effectuée.

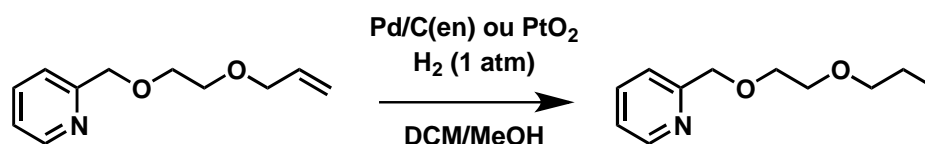


Figure 4-16. Hydrogénation chimiosélective d'une pyridine substituée.

La réaction s'avère très lente et incomplète lorsqu'elle est effectuée avec le catalyseur de Lindlar, le substrat hydrogéné n'ayant jamais été le produit majoritaire, même après plusieurs jours de réaction et ajout de catalyseur supplémentaire. En revanche, l'utilisation du Pd/C(en) d'une part, et de PtO<sub>2</sub> d'autre part, a permis



d'hydrogéner sélectivement l'alcène présent sur le substrat de la figure 5-3 ; l'hydrogénation est complète après 2 heures de réaction, ceci avec chacun des deux catalyseurs.

#### 4.6.2.2 Essai d'hydrogénation de la cage covalente

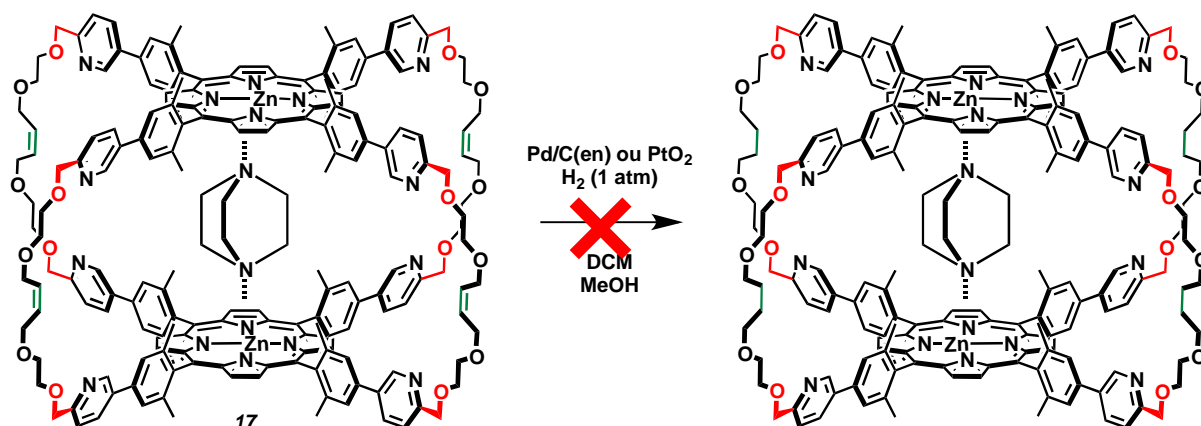


Figure 4-17. Tentative d'hydrogénation de la cage covalente

Ces résultats encourageants nous ont conduits à sélectionner le Pd/C(en) et le PtO<sub>2</sub> pour hydrogéner la cage **17** (Fig. 4-17). La cage **17** est mise en solution dans un mélange dichlorométhane/méthanol (1/1) ; à cette solution est ajoutée le catalyseur, et de l'hydrogène est mis à buller dans le mélange réactionnel. La réaction d'hydrogénation réalisée n'a jamais été totale : des traces d'alcènes résiduels sont observées sur le spectre RMN <sup>1</sup>H (de 10 à 15%), et ce, même après des temps de réaction prolongés pouvant aller jusqu'à 5 jours.

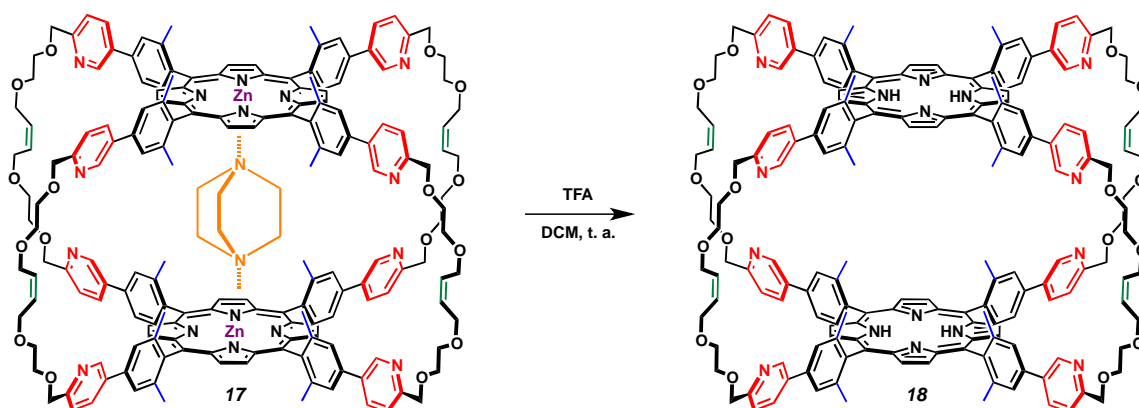
Il n'a jamais été possible d'isoler le produit hydrogéné (Fig. 4-17), les échantillons étant systématiquement contaminés par des métaux (Pd ou Pt) vraisemblablement coordonnés aux pyridines ; ces métaux n'ont jamais pu être retirés, la molécule ne pouvant être passée sur colonne de silice.

## 4.7 Décoordination du DABCO

### 4.7.1 Synthèse

Pour que la cage covalente **17** puisse complexer d'autres molécules que le DABCO, il a fallu le retirer de la cavité de la molécule **17**. Pour ce faire, il a été décidé de protoner le DABCO en mettant la cage **17** en présence d'acide trifluoracétique (Fig. 4-18). Bien

entendu, en milieu acide, les porphyrines de zinc(II) sont également démétaillées et protonées, comme le montre la couleur verte de la solution. Après une neutralisation du milieu réactionnel, et un lavage, la cage **18** est isolée, après une simple filtration sur colonne d'exclusion stérique (Bio-Beads) ; le rendement de cette réaction est quantitatif.



**Figure 4-18.** Retrait du DABCO et déméallation des porphyrines de la cage **17**.

Une autre possibilité de décooordination du DABCO consiste à introduire dans le milieu réactionnel un large excès d'un ligand compétiteur. Cette méthode a été utilisée par le groupe de Anderson<sup>19</sup> avec succès. Cette voie n'a pas encore été testée sur la molécule **17**.

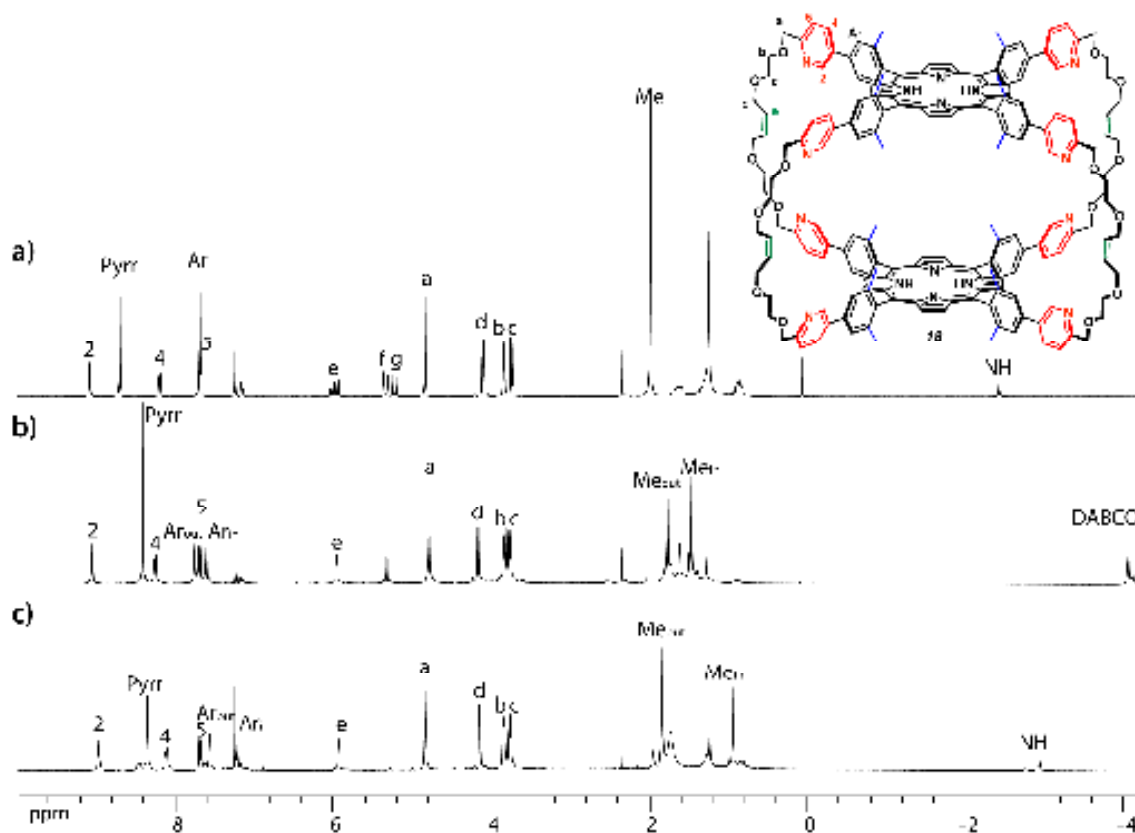
## 4.7.2 Caractérisation de la cage **18** et propriétés spectrales

### 4.7.2.1 Spectroscopie RMN

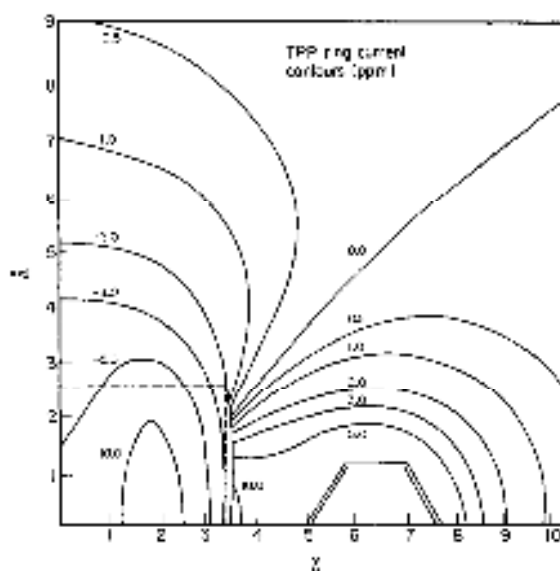
Le spectre RMN <sup>1</sup>H de la cage **18** (Fig. 4-19c) conserve la même symétrie que la molécule **17** (Fig. 4-19b) ; en effet, les protons pyrroliques résonnent sous la forme d'un unique singulet. Il est intéressant de remarquer que les protons méthyliques et aromatiques restent différenciés, même en l'absence de DABCO, ce qui indique que, même sans molécule-invité complexée, la distance entre les porphyrines varie peu, alors qu'un éloignement des porphyrines et une ouverture de la cage semblent possibles.

De plus, le déplacement chimique des N-H pyrroliques a baissé par rapport à celui qu'ils avaient dans le précurseur **13** démétaillé (**H<sub>2</sub>13**) (Fig. 4-19a) ; ces protons résonnent maintenant à -2,94 ppm, alors que dans l'espèce monomérique, cette résonance était située à -2,43 ppm. Ce déplacement vers les hauts champs indique que les protons N-H d'une porphyrine se situent également dans le cône de blindage de l'autre porphyrine.<sup>20</sup> Cette variation de déplacement chimique ( $\Delta\delta = -0,51$  ppm) permet

également de donner un ordre de grandeur de la distance interporphyrinique ;<sup>21</sup> la valeur de cette distance semble se situer autour de 8-9 Å (Fig. 4-20).

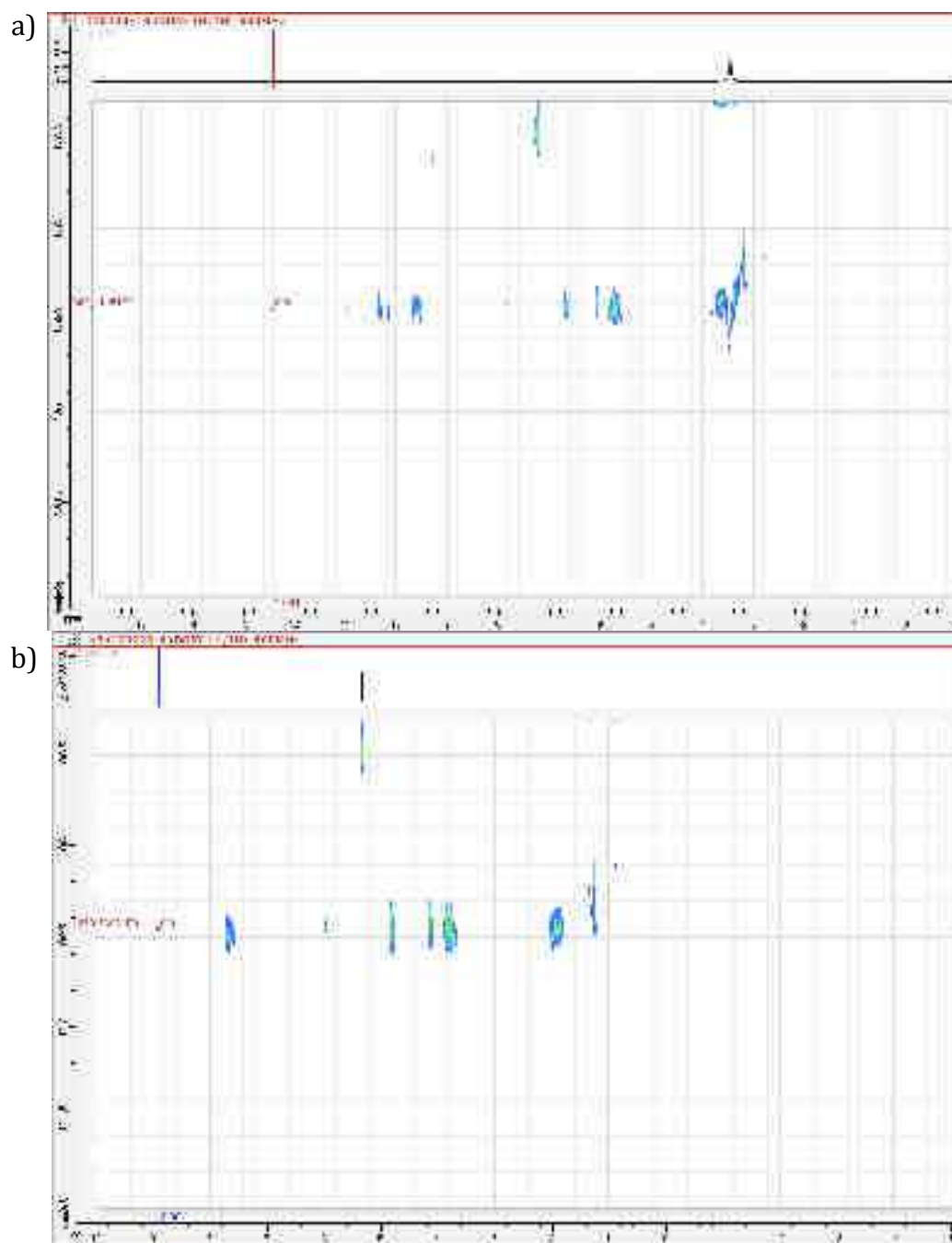


**Figure 4-19.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 300 MHz dans le  $\text{CDCl}_3$   
a) de la porphyrine  $H_213$  b) de la cage  $17$  (dans le  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) c) de la cage  $18$ .



**Figure 4-20.** Anisotropie magnétique engendrée par le courant de cycle d'une tétraphénylporphyrine de zinc(II), permettant de donner une estimation de la distance interporphyrinique.<sup>21b</sup>

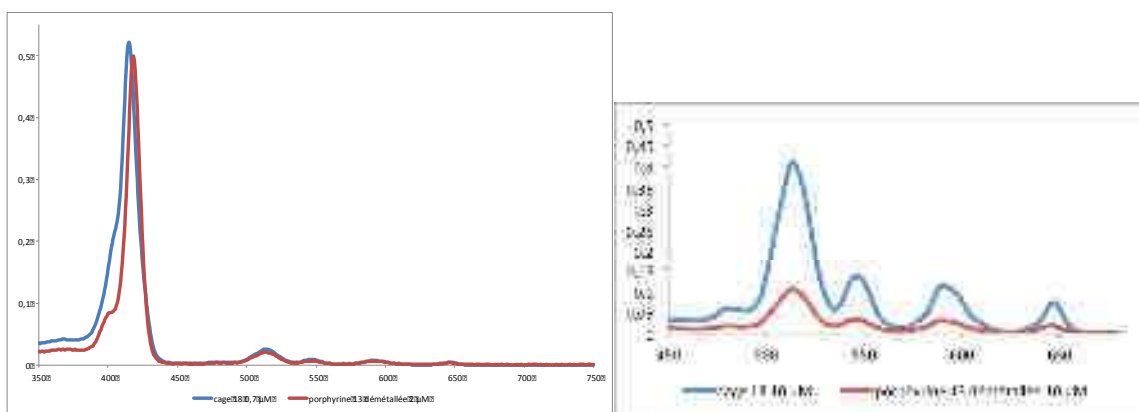
Le coefficient de diffusion de la molécule **18** a été mesuré par RMN DOSY (Fig. 4-21) ; la valeur déterminée ( $D = 350 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ ) reste proche de celle de la cage **17** ( $D = 369 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ ), montrant ainsi qu'il n'y a pas de forte variation de volume du composé une fois le DABCO retiré.



**Figure 4-21.** Spectres RMN DOSY mesurés dans le  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  à 600 MHz  
a) cage **17** ( $D = 369 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ ) b) cage **18** ( $D = 350 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ )

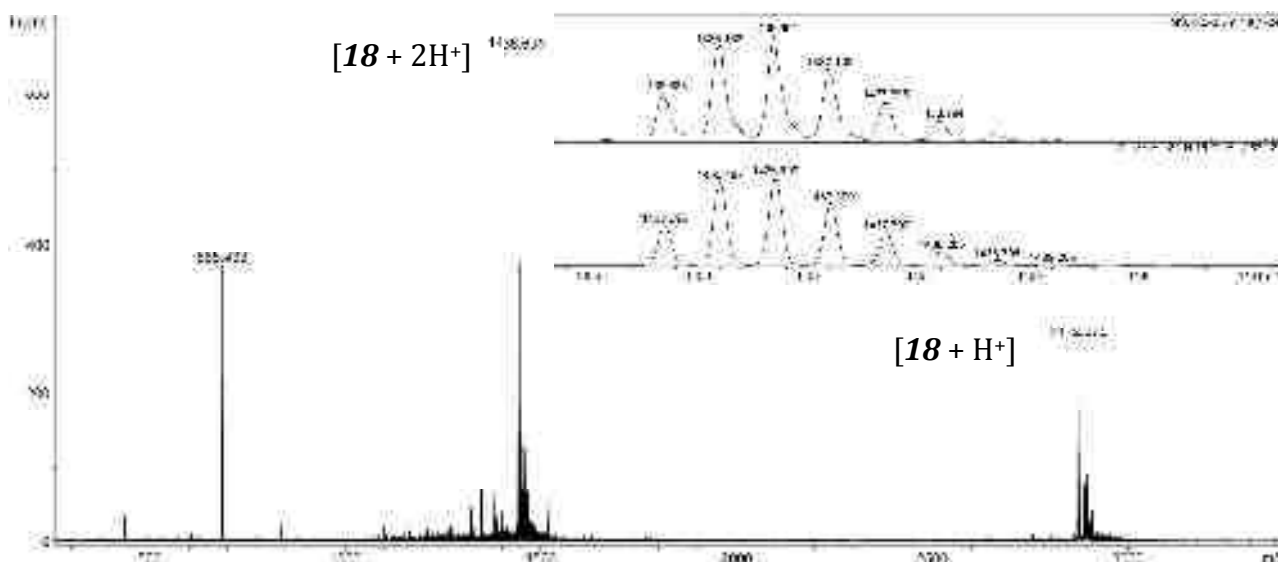
#### 4.7.2.2 Spectroscopie UV-visible

Le spectre d'absorption UV-visible de la cage moléculaire **18** (en bleu Fig. 4-22) révèle un déplacement hypsochrome (3 nm) de la bande de Soret, située à 415 nm, par rapport à la porphyrine **H<sub>2</sub>13** (en rouge Fig. 4-22, 418 nm). Ce déplacement vers le bleu indique l'existence d'un couplage excitonique<sup>22</sup> entre les porphyrines constituant la cage **18**. Ce couplage implique une proximité spatiale des porphyrines quand la cage moléculaire ne complexe pas de ligand ou de métaux.



**Figure 4-22.** Spectres d'absorption UV-visible de la cage **18** (en bleu) et de la porphyrine **H<sub>2</sub>13** (en rouge) mesurés dans un mélange dichlorométhane/acétonitrile(1/1 v/v).

#### 4.7.2.3 Spectrométrie de masse



**Figure 4-23.** Spectre de masse électrospray de la cage covalente **18**

La cage covalente **18** a également pu être caractérisée par spectrométrie de masse (Fig. 4-23) ; le spectre montre la formation de deux ions moléculaires : le premier, à un

$m/z$  de 1436,691 (dichargé), correspond à un adduit de la cage **18** avec deux  $H^+$ , dont le profil isotopique est visible dans l'encadré ; le second, à un  $m/z$  de 2872,375, est monochargé (un seul  $H^+$ ).

Les caractérisations effectuées sur la cage **18** nous permettent de penser que la cage porphyrinique **18** conserve, en solution, une conformation proche de celle de la cage **17**. Une conformation plus ouverte, avec une distance interporphyrinique plus élevée, n'est pas observée en solution, contrairement à ce que l'on aurait pu attendre.

#### 4.8 Remétallation au zinc(II) des porphyrines de la cage **18**

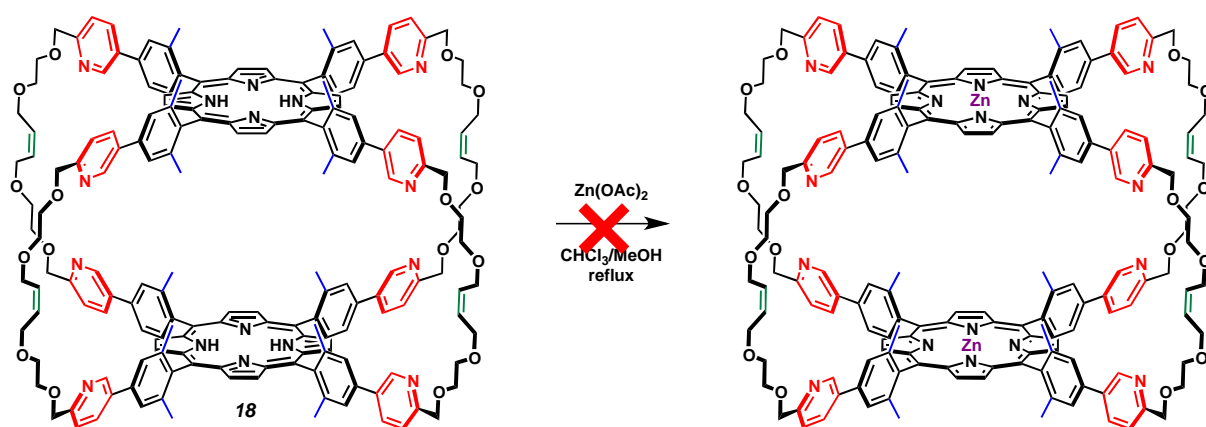


Figure 4-24. Essai de remétallation au zinc(II) de la cage **18**.

Afin de pouvoir tester les capacités de complexation de molécules organiques de la cage covalente, il a été nécessaire de remétaller les porphyrines de la cage **18**. La remétallation a été effectuée avec un excès d'acétate de zinc(II) dans des conditions classiques de métallation de porphyrines ( $CHCl_3/MeOH$  à reflux) (Fig. 4-24) ; il a fallu utiliser un excès de sel de zinc, car la réaction de métallation s'est avérée lente : en effet, elle a nécessité un temps de réaction de 24h pour être complète (suivie par spectroscopie UV-visible) ; elle a ensuite été traitée par de l'EDTA, dans le but de retirer l'excès de zinc(II). La masse de produit obtenue s'est révélée plus élevée que prévu, indiquant la présence d'un excès de zinc. Le spectre RMN  $^1H$  du produit (enregistré dans  $CDCl_3$ ) est également mal résolu, ce qui laisse également penser que du zinc(II) en excès est toujours présent, et qu'il s'échange probablement entre les différents sites de coordination. Faute de précurseurs en quantité suffisante et de temps pour en resynthétiser, d'autres conditions de remétallation n'ont pu être testées.

## 4.9 Essais de fermeture de la cage par coordination des ligands

### 3-pyridyles

Les études de coordination réalisées sur le précurseur **13** de la cage nous ont montré que la coordination à l'argent(I) des ligands 3-pyridyle conduisait à la formation d'une cage de coordination **14** incorporant quatre cations  $\text{Ag}^+$ . La pré-organisation de la cage devrait permettre une coordination de l'argent(I) aux ligands.

Pour contrôler la taille de la cavité par coordination d'un métal, la molécule **18** a été mise en présence de quatre équivalents de cations argent(I) ( $\text{AgSbF}_6$ ) (Fig. 4-25). Contre toute attente, la formation d'un précipité est observée, lors de l'ajout du sel d'argent (dissout dans le méthanol) à une solution de la cage covalente **18**. Alors que la cage de coordination **14** est soluble dans ce mélange de solvants, la cage covalente, elle, ne l'est pas. Le précipité a néanmoins pu être redissout dans le DMF. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  à température ambiante ne présente que des signaux mal définis, et l'on distingue à peine les signaux caractéristiques de la molécule. La molécule complexée à l'argent(I) semble avoir une dynamique conformationnelle telle, qu'elle rend le spectre RMN enregistré non exploitable. Différents spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés à différentes températures (de  $-50^\circ\text{C}$  à  $80^\circ\text{C}$ ), sans jamais observer de signaux bien résolus ; l'utilisation du DMF comme solvant ne devrait pas poser de problème, *a priori*, étant donné qu'une cage de coordination a été obtenue dans ce même solvant (*cf.* cage **B**, chapitre 3).

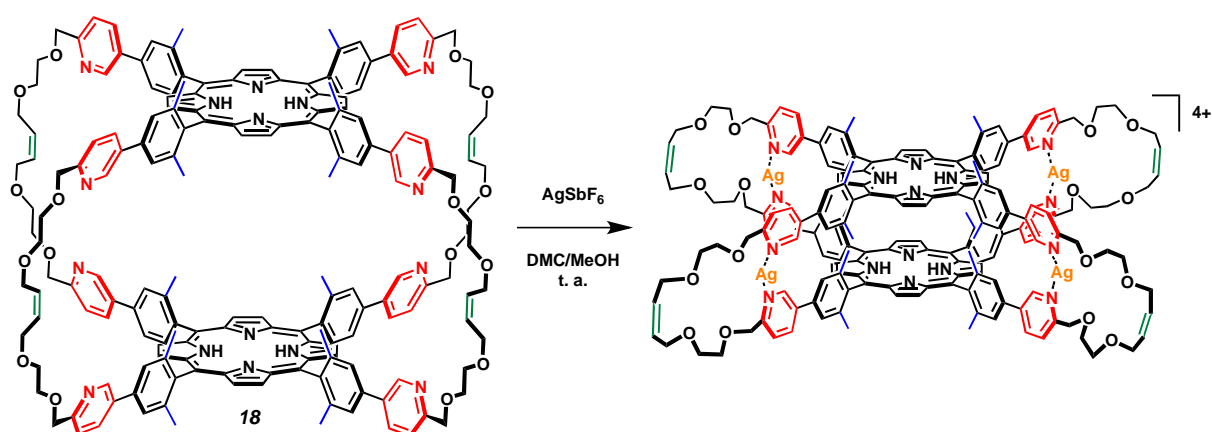


Figure 4-25. Essai de coordination d'argent(I) dans la cage de coordination **18**.

Le fait que les chaînes soient maintenant fermées et non hydrogénées, contrairement à la cage de coordination **14**, nous fait penser que le coût énergétique, lié

à la réorganisation des chaînes polyéther permettant le rapprochement des groupements 3-pyridyles, est trop élevé par rapport à la stabilisation apportée par la coordination des cations argent(I). Ceci implique une plus faible coordination des cations métalliques, comparativement à la cage de coordination **14**.

#### **4.10 Modélisation moléculaire**

Grâce à la récente mise en place d'une collaboration avec le Laboratoire de Chimie Quantique de l'Université de Strasbourg dirigé, par le Dr. Chantal Daniel, des calculs de DFT ont été réalisés par le Dr. Christophe Gourlaouen, à partir de la structure cristallographique de la cage covalente **17**.

A partir de cette structure, et après avoir retiré le DABCO et les atomes de zinc(II), un équivalent virtuel de la cage **18** a été formé ; des résultats préliminaires de calculs d'optimisation de géométrie montrent qu'en phase gaz, la molécule adopte une conformation dans laquelle la distance séparant les plans des porphyrines est d'environ 7 Å, distance proche de celle observée pour la cage **17** à l'état solide (pour la cage **17** la distance séparant les plans des porphyrines est de 8 Å).

Néanmoins, les porphyrines ne sont plus éclipsées mais décalées, vraisemblablement pour minimiser l'encombrement stérique entre les groupements méthyle portés par les phényles en position *meso* et pointant vers l'intérieur de la cavité. On remarque également une modification de la conformation adoptée par les chaînes polyéther périphériques : alors qu'à l'état solide les chaînes sont plutôt rectilignes, en l'absence de DABCO et en phase gaz, ces chaînes adoptent une conformation hélicoïdale.

Ces résultats sont en accord avec les faits expérimentaux – distance interporphyrinique estimée par RMN et couplage excitonique observé en spectroscopie d'absorption – qui eux aussi indiquent que la cage conserve une conformation variant peu de celle observée lorsqu'elle coordine du DABCO.

#### **4.11 Conclusion**

La synthèse de la cage porphyrinique à anses covalentes **17** a pu être réalisée, ainsi que la détermination de sa structure cristallographique. L'entité moléculaire **17** a été obtenue par une réaction de métathèse d'oléfines templétée par du DABCO, conduisant



ainsi à la synthèse, en une seule étape, de deux porphyrines quadruplement pontées avec un rendement correct pour une tétra-réaction.

La présence de deux porphyrines et de quatre ligands 3-pyridyle dans la structure de la cage devrait permettre d'ajuster la taille et la forme de la cavité, en utilisant différents types de stimuli chimiques externes, ouvrant ainsi la voie à une modulation de l'activité au sein de la cage covalente.

Malgré la difficulté d'un tel travail pour des molécules de cette dimension, la cage covalente **18** a pu être synthétisée et caractérisée. Il a toutefois été possible de rassembler un faisceau de preuves – par différentes techniques spectroscopiques et par la simulation en phase gaz par DFT – indiquant que la conformation adoptée par la cage covalente **18** reste proche de celle présentée par la cage **17** complexant du DABCO. Ce résultat est surprenant : la longueur des anses (14 atomes) devrait permettre une augmentation de la distance séparant les deux porphyrines en absence de DABCO. La présence des alcènes et leur configuration (Z majoritaire dans notre cas) doivent certainement jouer un rôle dans le comportement observé. On peut néanmoins espérer que la cage pourra s'adapter pour accueillir des substrats de dimensions supérieures au DABCO.

Par ailleurs, une collaboration a été mise en place avec le groupe du Dr. Lucia Flamigni à Bologne, pour étudier les propriétés photophysiques des composés synthétisés, comme le couplage excitonique notamment.

A l'heure actuelle, la complexation d'ions argent(I) au sein de la cage **18** n'a pas pu être démontrée, mais il est évident qu'une interaction entre les deux molécules existe, la modification de la solubilité du composé obtenu par rapport à la cage initiale (**18**) en est la preuve.

Les études préliminaires entamées ici devront être complétées. La réaction de métallation avec le  $Zn^{2+}$  devra être optimisée. En ce qui concerne le contrôle de la taille de la cavité, d'autres cations métalliques pourront être testés. De même, la protonation des porphyrines de la cage **18** pouvant modifier la distance qui les sépare, ce phénomène devra être étudié.

## RÉFÉRENCES

- (1) Pluth, M. D.; Raymond, K. N. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 161.
- (2) (a) Youm, K. T.; Nguyen, S. T.; Hupp, J. T. *Chem. Commun.* **2008**, *44*, 3375(b) Anderson, S.; Anderson, H. L.; Sanders, J. K. M. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469(c) Ikeda, A.; Ayabe, M.; Shinkai, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3707(d) Stulz, E.; Scott, S. M.; Bond, A. D.; Teat, S. J.; Sanders, J. K. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6039.
- (3) (a) Starnes, S. D.; Rudkevich, D. M.; Rebek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4659(b) Gianneschi, N. C.; Masar, M. S.; Mirkin, C. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 825(c) Lledo, A.; Kamioka, S.; Sather, A. C.; Rebek, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1299(d) Yamanaka, M.; Kawaharada, M.; Nito, Y.; Takaya, H.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16650(e) Zhang, M.; Zheng, B.; Huang, F. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10103.
- (4) (a) Kagan, N. E.; Mauzerall, D.; Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5484(b) Neumann, K. H.; Vögtle, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 520(c) Bookser, B. C.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4208(d) Karaman, R.; Jeon, S. W.; Almarsson, O.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4899(e) Kreysel, M.; Vögtle, F. *Synthesis* **1992**, *24*, 733(f) Markl, G.; Reiss, M.; Kreitmeier, P.; Noth, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2230(g) Chen, W. H.; Yan, J. M.; Tagashira, Y.; Yamaguchi, M.; Fujita, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 891(h) Hajjaj, F.; Tashiro, K.; Nikawa, H.; Mizorogi, N.; Akasaka, T.; Nagase, S.; Furukawa, K.; Kato, T.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9290(i) Zhang, C. X.; Wang, Q.; Long, H.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20995.
- (5) Zhang, J.; Li, Y.; Yang, W.; Lai, S.-W.; Zhou, C.; Liu, H.; Che, C.-M.; Li, Y. *Chem. Commun.* **2012**, 10.1039/C2CC17270D.
- (6) (a) Makeiff, D. A.; Pope, D. J.; Sherman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1337(b) Inomata, T.; Konishi, K. *Chem. Commun.* **2003**, *39*, 1282(c) Hiraoka, S.; Yamauchi, Y.; Arakane, R.; Shionoya, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11646(d) Ishida, T.; Morisaki, Y.; Chujo, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5265.
- (7) Mulholland, A. R.; Woodward, C. P.; Langford, S. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1494.
- (8) (a) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592(b) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413(c) Astruc, D. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 42.
- (9) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *34*, 18.
- (10) Krause, J. O.; Nuyken, O.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 777.
- (11) (a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953(b) Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749.
- (12) Kuprat, M.; Lehmann, M.; Schulz, A.; Villinger, A. *Organometallics* **2010**, *29*, 1421.
- (13) Ballester, P.; Costa, A.; Castilla, A. M.; Deya, P. M.; Frontera, A.; Gomila, R. M.; Hunter, C. A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2196.
- (14) Mecozzi, S.; Rebek, J. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1016.
- (15) Burke, S. D.; Danheiser, R. L. In *Handbook of Reagents for Organic Synthesis*; Wiley, 1999; Vol. 2.
- (16) Sajiki, H.; Monguchi, Y. In *Pharmaceutical Process Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010.
- (17) Ghosh, A. K.; Krishnan, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 947.
- (18) Clark, P. G.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13631.

- (19) Hoffmann, M.; Wilson, C. J.; Odell, B.; Anderson, H. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3122.
- (20) Karaman, R.; Almarsson, O.; Bruice, T. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1555.
- (21) (a) Scheer, H.; Katz, J. J. In *Porphyrins and metalloporphyrins*; Falk, J. E., Smith, K. M., Eds.; Elsevier Scientific Pub. Co., 1975(b) Abraham, R. J.; Bedford, G. R.; Mcneillie, D.; Wright, B. *Org. Magn. Resonance* **1980**, *14*, 418.
- (22) Kasha, M.; Rawls, H. R.; El-Bayoumi, A. *Pure Appl. Chem.* **1965**, *11*, 371.

# Conclusion et perspectives

Le sujet de cette thèse s'inscrit dans le domaine des cages moléculaires multifonctionnelles. Au cours de ce travail, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la synthèse et à la caractérisation d'une cage porphyrinique covalente présentant des fonctions orthogonales : des sites donneurs localisés sur des pyridines périphériques, et des sites accepteurs formés par les atomes de zinc complexés par les porphyrines.

Dans un premier temps, il a fallu synthétiser et caractériser une nouvelle porphyrine fonctionnalisée par des groupements 3-pyridyles et comportant quatre chaînes polyéther avec un alcène terminal ; cette molécule constitue l'unité monomérique de la future cage covalente envisagée.

En se servant d'une de ses deux fonctions orthogonales, sites donneurs ou sites accepteurs, cette porphyrine fonctionnalisée a permis de mettre en évidence la formation de différents assemblages non covalents :

- l'utilisation des sites donneurs de la porphyrine fonctionnalisée a permis l'étude de la complexation de cations métalliques par les unités 3-pyridyles périphériques. Les assemblages par coordination réalisés ont mis en évidence la formation de cages de coordination par complexation de cations Ag(I) et Hg(II). En parallèle, des travaux effectués en collaboration avec Thanh Tung Dang, montrent la formation du même type d'assemblage avec des porphyrines analogues ;

- l'interaction entre le DABCO et les sites accepteurs a donné lieu à la formation d'un dimère de porphyrines.

Ce complexe – formé par effet template du DABCO – constitue le précurseur de la cage moléculaire covalente, synthétisée par une réaction de métathèse des oléfines ; cette cage est formée par deux porphyrines reliées entre elles par quatre longues

chaines flexibles. Grâce à une collaboration avec le groupe du Pr. Kari Rissanen de l'université de Jyväskylä, sa structure cristallographique a pu être obtenue ; elle montre la conformation hautement symétrique de la cage, et met en évidence une molécule de DABCO, située dans la cavité formée par la cage.

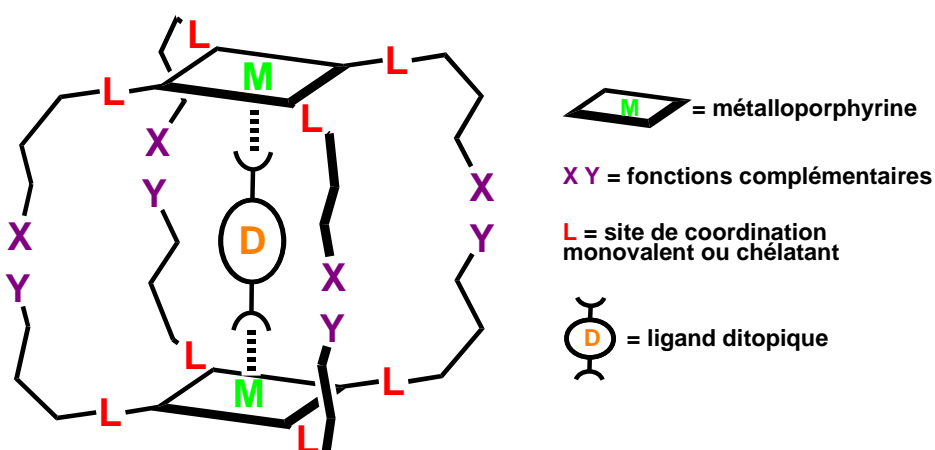
La cage covalente a ensuite été démétallée et le DABCO retiré de la cavité. La synthèse et la caractérisation de cette nouvelle cage constituent un travail non trivial pour des molécules de cette dimension.

Les résultats obtenus par différentes techniques spectroscopiques et la simulation par DFT en phase gaz, laissent penser que la conformation adoptée par la cage covalente démétallée varie étonnamment peu de celle de la cage complexant du DABCO, alors que la longueur des anses utilisées aurait dû, normalement, permettre une augmentation de la distance entre les porphyrines en ôtant le DABCO. La présence des alcènes, ainsi que leur configuration (Z majoritaire dans notre cas), jouent certainement un rôle dans ce phénomène.

Au cours de ces recherches, des études préliminaires de coordination de métaux et de complexation de ligands ont été entamées, qui devront être complétées :

- la réaction de métallation avec le  $Zn^{2+}$  devra être optimisée,
- le contrôle de la taille de la cavité pourrait également être effectué avec d'autres cations métalliques.

Une collaboration a été mise en place avec le groupe du Dr. Lucia Flamigni à Bologne, afin d'étudier les propriétés photophysiques des composés synthétisés.



**Figure 1.** Modulations envisageables des ligands (L) et des fonctions permettant la fermeture de la cage (X Y) à partir d'un dimère de porphyrines formé par effet template.

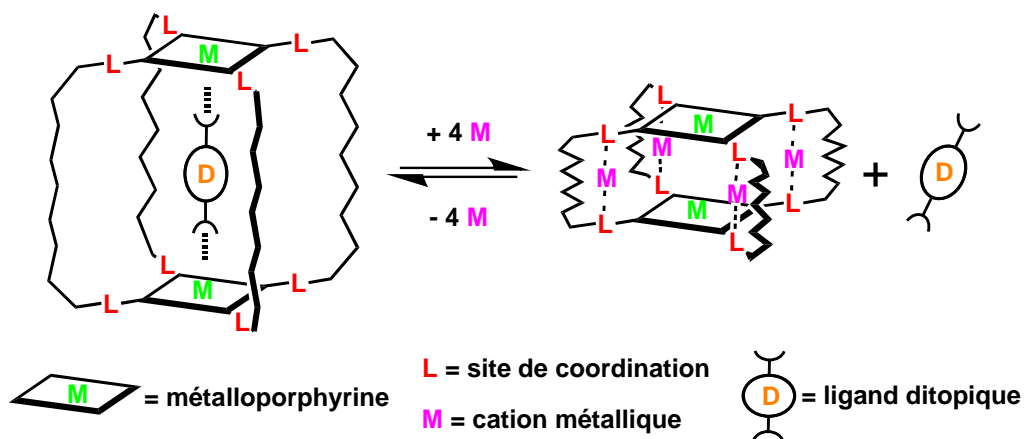
La voie de synthèse développée, basée sur l'effet template d'un ligand coordonné aux porphyrines, permettra de développer d'autres cages covalentes (Fig. 1) en faisant varier la réaction de fermeture de la cage, ainsi qu'en modifiant la position et la nature du ligand : la fermeture par coordination au palladium(II) est envisagée en positionnant des ligands 4-pyridyle de manière appropriée.

Thanh Tung a réussi à synthétiser des précurseurs d'une cage covalente porphyrinique qui comportera des fonctionnalités orthogonales identiques à celles de la cage synthétisée au cours de cette thèse ; ces précurseurs permettront d'étudier d'autres voies de synthèse pour la réaction de fermeture de la cage, en mettant en jeu un couplage de Glaser ou une réaction de cycloaddition de Huisgen. Cette dernière méthode devrait aboutir à la formation de cages covalentes dissymétriques.

Stéphanie Durot développe actuellement au laboratoire un second type de cage qui diffère notamment par la nature de la liaison reliant l'unité phényle au groupement pyridyle ; il ne s'agit plus d'une simple liaison aryle-aryle, mais d'une rotule -O-CH<sub>2</sub>- reliant les deux unités précédentes. Ce nouveau type de liaison est censé apporter une plus grande flexibilité à l'ensemble de l'édifice, permettant, *a priori*, de complexer des cations métalliques en minimisant les contraintes géométriques ; cette modification conférera une plus grande stabilité à l'édifice formé par coordination de palladium(II).

La cage moléculaire synthétisée au cours de ce travail de thèse devrait montrer la possibilité de complexer sélectivement certaines molécules pouvant être discriminées, soit par leur taille – grâce à la longueur des anses de la cage – soit par leurs fonctions coordinantes – l'affinité du substrat pour la cage pouvant varier selon le choix des métaux complexant les porphyrines.

Enfin, la cage covalente devrait pouvoir délivrer, de manière contrôlée, des molécules encapsulées. La coordination de cations métalliques aux pyridines périphériques devrait provoquer l'expulsion des molécules coordonnées aux porphyrines (Fig. 2).



**Figure 2.** Contrôle de la libération du substrat par un stimulus externe

Ce contrôle de la libération de molécules par un stimulus chimique ouvre la voie à de nombreuses applications dans le domaine biomédical, en encapsulant par exemple des molécules bioactives.

Et grâce à la présence des deux fonctions orthogonales, des applications potentielles telles que la catalyse supramoléculaire allostérique sont également envisageables.

# Experimental section.

## Materials

Dry solvents were distilled from suitable drying agents (tetrahydrofuran from sodium/benzophenone, dichloromethane and chloroform from calcium hydride).

All chemicals were of best commercially available grade and used without further purification. (5-bromopyrid-2-yl)-*tert*-butyldimethylsilyloxymethane was obtained from commercially available (5-bromopyrid-2-yl)methanol according to a literature procedure.<sup>1</sup>

Thin layer chromatography was carried out using pre-coated polymeric sheets of silica gel (Macheray-Nagel, POLYGRAM, SIL G/UV254). Preparative column chromatography was carried out using silica gel (Merck Kieselgel, silica gel 60, 0.063–0.200 mm).

Dry solvents were distilled from suitable drying agents (tetrahydrofurane from sodium/benzophenone, dichloromethane and chloroform from calcium hydride). Thin layer chromatography was carried out using pre-coated polymeric sheets of silica gel (Macheray-Nagel, POLYGRAM, SIL G/UV254). Preparative column chromatography was carried out using silica gel (Merck Kieselgel, silica gel 60, 0.063–0.200 mm). The size exclusion column chromatography was carried out using Bio-Beads® S-X1 beads were swollen in toluene during one night before use. All chemicals were of best commercially available grade and used without further purification.

## Physical Measurements

Mass spectra were obtained by using a Bruker MicroTOF spectrometer (ES-MS). Electronic Impact mass spectrum was obtained by using a Thermofisher SQ Quantum spectrometer.



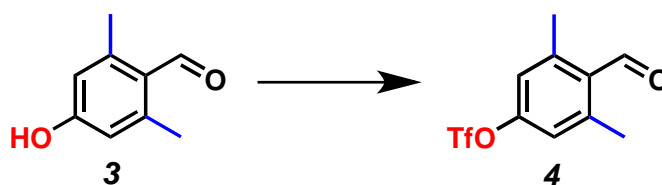
UV-visible spectra were recorded with a Kontron Instruments UVIKON 860 spectrometer at 21°C with a 1 cm path cell.

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra for  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  were acquired on Bruker AVANCE 300, 400, 500 or 600 spectrometers. The spectra were referenced to residual proton-solvent references ( $^1\text{H}$ : acetone- $\text{d}_6$  at 2.50 ppm,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  at 5.32 ppm,  $\text{CDCl}_3$  at 7.26 ppm, THF- $\text{d}_8$  at 1.72 and 3.58 ppm;  $^{13}\text{C}$ : acetone- $\text{d}_6$  at 29.84 and 206.26 ppm,  $\text{CDCl}_3$  at 77.16 ppm, THF- $\text{d}_8$  at 67.21 and 25.31 ppm). In the assignments, the chemical shift (in ppm) is given first, followed, in brackets, by the assignment, the multiplicity of the signal (s: singlet, d: doublet, q: quadruplet, m: multiplet, bs: broad singlet), the value of the coupling constants in Hertz if applicable, and finally the number of protons implied. NMR experiments.

Measures of self-diffusion coefficients were performed on a BRUKER 600 MHz spectrometer - Avance III, equipped with a high strength z gradient probe DOTY Scientific, developing a pulse field gradient of 50 G/cm/A. The gradient coil is cooled by air flow and the sample was thermostated at 298 or 300 K. Diffusion NMR data were acquired using a Stimulated Echo pulse sequence with bipolar z gradients. Limited Eddy current Delay was fixed to 5 ms. The gradient strength varied linearly between 6 and 305 G / cm in 30 experiments. The diffusion time and the duration of the sinusoidal gradients were optimized for each sample. Typically the diffusion time was set between 8 and 10 ms, and the half-gradient delay between 600 and 900  $\mu\text{s}$ . The gradient recovery delay was set to 100  $\mu\text{s}$ . A recycling delay of 3 s was respected between scans. DOSY NMR Processing. DOSY spectra are generated by the DOSY module of the software NMRNotebook, using Inverse Laplace Transform (ILT) driven by maximum entropy, to build the diffusion dimension. An exponential line broadening apodization of 1 Hz was applied to the spectral axis and baseline offset was corrected before DOSY calculation. Intensities of selected NMR peaks were processed by ILT. The final DOSY spectra were obtained with 128 points in the diffusion dimension and 1000 MaxEnt iterations. Dynamic viscometry. Solvent viscosities at different temperatures were measured using a falling ball micro-viscometer Anton Paar, at 298 and 300 K (thermostat Peltier effect).

## Syntheses

### Synthesis of 4-formyl-3,5-dimethylphenyl trifluoromethanesulfonate **4**



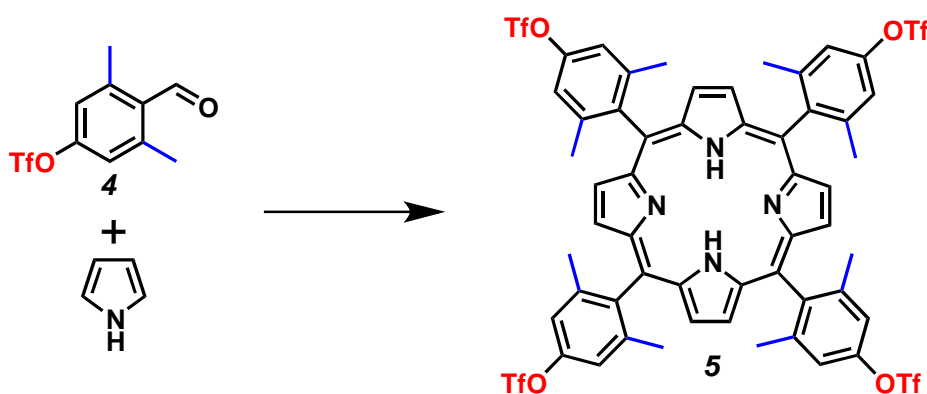
To a stirred and degassed (three vacuum-argon cycles) solution of 4-hydroxy-2,6-dimethylbenzaldehyde<sup>14</sup> (550 mg, 3.66 mmol, 1 eq) in anhydrous pyridine (25 mL) cooled at 0 °C, triflic anhydride (801  $\mu$ L, 4.76 mmol, 1.3 eq) was added slowly via a syringe. Ten minutes after the addition, the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 3 h. Reaction mixture was then diluted with ether (30 mL) and the organic phase was washed with a copper sulfate aqueous solution (1M, 3  $\times$  25 mL) then with water and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent evaporated over reduced pressure. The residual oil was purified by chromatography on silica gel using pentane/ethyl acetate (9/1) as the mobile phase. Removal of the solvent furnished 904 mg (87% yield) of **4** as a pale yellow oil.

**NMR <sup>1</sup>H (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>)** :  $\delta$  = 10.59 (CHO, s, 1H), 7.26 (H<sub>Ar</sub>, s, 2H), 2.66 (H<sub>CH3</sub>, s, 6H).

**NMR <sup>13</sup>C (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>)** :  $\delta$  = 192.16, 151.08, 144.11, 132.81, 121.87, 118.70 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 318.9), 19.40.

**EI-MS**: [M-H<sup>+</sup>] m/z (%) = 281.0 (100) (exp), (calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S : 282.01)

### Synthesis of *meso*-tetrakis(2,6-dimethyl-4-triflyloxyphenyl)porphyrin **5**



To a stirred and degassed (5 vacuum-argon cycles) solution of **4** (141 mg, 0.5 mmol, 1 eq) and pyrrole (33.5  $\mu$ L, 0.5 mmol, 1 eq) in freshly distilled chloroform (48 mL) a 2.5 M solution of  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  in chloroform (2.0 mL, 5.0 mmol, 10 eq) was added. The reaction was protected from light and stirred for 1.5 h at 25°C under argon. DDQ (85.1 mg, 0.38 mmol, 0.75 eq) was dissolved in toluene and injected in the reaction mixture, which was heated to reflux for 1 h. The flask was then let to cool down and triethylamine (2 mL, 15 mmol, 30 eq) was added. Volatiles were evaporated over reduced pressure, and the residue was purified by chromatography on silica gel using pentane/dichloromethane (8/2 to 0/10) as the mobile phase. The first purple band was collected and recrystallized from a mixture of methanol and dichloromethane (1/5) affording 42 mg of **5** as a dark purple solid (25% yield).

Suitable crystals for X-ray analysis were obtained from slow diffusion of methanol into a dichloromethane solution at room temperature.

**NMR  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 8.65 ( $\text{H}_{\text{pyrr}}$ , s, 8H), 7.46 ( $\text{H}_{\text{Ar}}$  s, 8H), 1.96 ( $\text{H}_3\text{C}$ , s, 24H), -2.51 (N-H, bs, 2H).

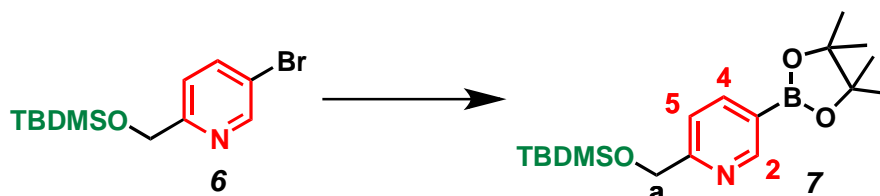
**NMR  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 223K)** :  $\delta$  = 154.7, 149.5, 142.5, 141.3, 137.1, 134.1, 127.4, 119.8, 119.0 (q,  $^1J_{\text{CF}}$  = 320 Hz), 116.0, 22.1.

**HR ES-MS**: [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]  $m/z$  (%) = 1319.152 (100) (exp), (calcd. for  $\text{C}_{56}\text{H}_{40}\text{F}_{12}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}_4\text{H}$  1319.156).

**UV-vis** (toluene):  $\lambda_{\text{max}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 418 (5.19), 512 (3.89), 543 (3.28), 589 (3.38), 647 (3.03).

### Synthesis of (5-pinacolatoboronatepyrid-2-yl)-*tert*-butyldimethylsilyloxymethane

7



In a dry round bottom flask were added (5-bromopyrid-2-yl)-*tert*-butyldimethylsilyloxymethane (1.69 g, 5.58 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diboron (1.70 g, 6.69 mmol, 1.2 eq) and oven dried potassium acetate (1.64 g, 16.7 mmol, 3 eq). The three components were degassed (3 vacuum-argon cycles) then, dry and degassed

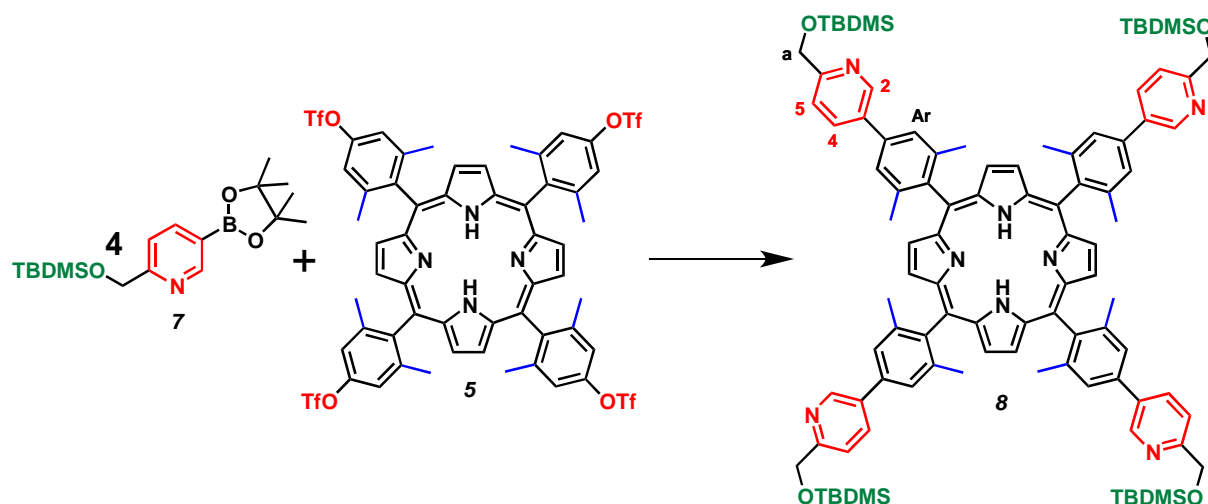
dioxane (12 mL) was added and the mixture heated at 60°C. [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) was then added (365 mg, 0.45 mmol, 8 mol%) and the reaction mixture was refluxed overnight. The solvent was then evaporated and the residue dissolved in pentane. Black palladium was filtered off, the filtrate was evaporated and the oil was poured in a Kugelrohr distillation apparatus. The excess of diboron was recovered by heating at 120°C under vacuum (5 Torr) and the desired compound **7** was distilled at 300°C affording 1.56 g (80% yield) of a brownish oil.

**NMR <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.80 (H<sub>2</sub>, s, 1H), 8.05 (H<sub>4</sub>, d, <sup>3</sup>J = 7.7, 1H), 7.47 (H<sub>5</sub>, d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1H), 4.82 (H<sub>a</sub>, s, 2H), 1.31 (H<sub>3</sub>C pinacol, s, 12H), 0.91 (tBu, s, 9H), 0.07 (H<sub>3</sub>C-Si, s, 6H).

**NMR <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 164.2, 154.7, 143.2, 121.8 (C-B, by HMBC experiment), 119.4, 84.3, 66.5, 26.1, 25.1, 18.6, -5.1

**HR ES-MS:** [M+H<sup>+</sup>] m/z = 349.235 (exp), (calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>BNO<sub>3</sub>SiH 349.235)

### Synthesis of *meso*-tetrakis[2,6-dimethyl-4-(6-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)pyrid-3-yl]phenyl]porphyrin **8**



In a round bottom flask were added **5** (191 mg, 0.145 mmol, 1 eq), **7** (303 mg, 0.869 mmol, 6 eq) and sodium carbonate (123 mg, 1.16 mmol, 8 eq). The three components were degassed (3 cycles) and a mixture of toluene/water/ethanol (6/2/1, 1 mL) was added and the mixture heated at 60°C. Once the temperature was reached tetrakis triphenylphosphine palladium(0) was added (33.5 mg, 0.029 mmol, 20 mol%). Reaction

was then refluxed overnight. The solvent was removed under vacuum and the residues were dissolved in dichloromethane. The organic layer was then washed with water then brine and the organic phase was dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel using dichloromethane/methanol (100/0.5 to 95/5) as the mobile phase. Removal of the solvent furnished 199 mg (83% yield) of **8** as a dark purple solid.

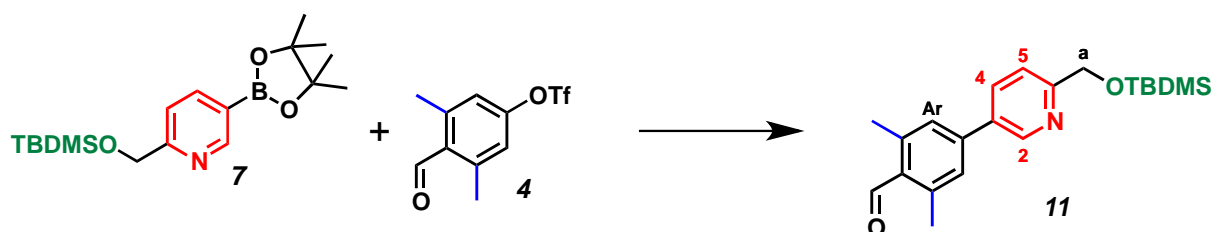
**NMR <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 9.09 (H<sub>2</sub>, d, <sup>4</sup>J = 2.2, 4H), 8.75 (H<sub>pyrr</sub>, s, 8H), 8.27 (H<sub>4</sub>, dd, <sup>3</sup>J = 8.1, <sup>4</sup>J = 2.2, 4H), 7.76 (H<sub>5</sub>, d, <sup>3</sup>J = 8.1, 4H), 7.74 (H<sub>Ar</sub>, s, 8H), 5.03 (H<sub>a</sub>, s, 8H), 2.04 (H<sub>3</sub>C-Ar, s, 24H), 1.06 (tBu, s, 36H), 0.24 (H<sub>3</sub>C-Si, s, 24H), -2.37 (N-H, bs, 2H).

**NMR <sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 223K)** :  $\delta$  = 160.0, 154.7, 147.3, 140.7, 140.4, 137.4, 137.0, 135.6, 134.7, 133.9, 127.1, 125.7, 119.9, 117.1, 62.9, 19.4.

**ES-MS**: [M+H<sup>+</sup>] m/z = 1611.870 (exp), (calcd for C<sub>100</sub>H<sub>122</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>4</sub>H 1611.874)

**UV-vis** (dichloromethane):  $\lambda_{\max}$  : 419, 513, 548, 589, 648.

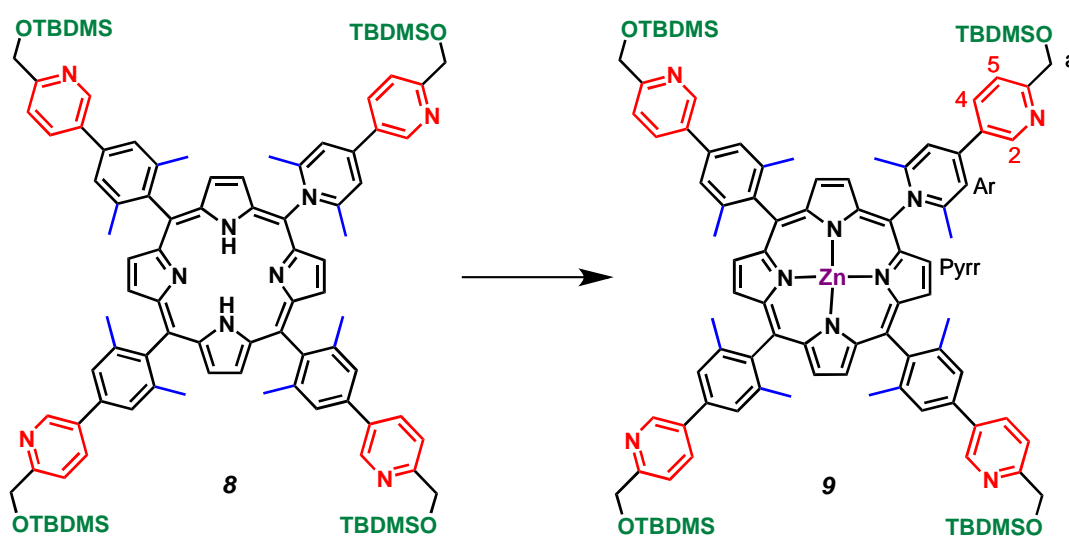
### Synthesis of 4-(6-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)pyridin-3-yl)-2,6-dimethylbenzaldehyde **11**



In a round bottom flask were added **4** (295 mg, 1.05 mmol, 1 eq), **7** (548 mg, 1.57 mmol, 1.5 eq) and sodium carbonate (443 mg, 4.18 mmol, 4 eq). The three components were degassed (3 cycles) and a mixture of toluene/water/ethanol (6/2/1, 1 mL) was added and the mixture heated at 60°C. Once the temperature was reached tetrakis triphenylphosphine palladium(0) was added (121 mg, 0.104 mmol, 10 mol%). Reaction was then refluxed overnight. The solvent was removed under vacuum and the residues were dissolved in dichloromethane. The organic layer was then washed with water then brine and the organic phase was dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel using pentane/ethyl acetate (9/1 to 5/5) as the mobile phase. Removal of the solvent furnished 282 mg (51% yield) of **11** as a pale yellow solid.

**NMR  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 10.65 (CHO, 1H), 8.74 ( $\text{H}_2$ , dd,  $^4\text{J}$  = 2.2,  $^5\text{J}$  = 0.5, 1H), 7.93 ( $\text{H}_4$ , dd,  $^3\text{J}$  = 8.3,  $^4\text{J}$  = 2.2, 1H), 7.50 ( $\text{H}_5$ , dd,  $^3\text{J}$  = 8.1,  $^5\text{J}$  = 0.5, 1H), 7.30 ( $\text{H}_{\text{Ar}}$ , s, 2H), 4.89 ( $\text{H}_a$ , s, 2H), 2.69 ( $\text{H}_3\text{C-Ar}$ , s, 6H), 0.97 ( $^t\text{Bu}$ , s, 9H), 0.14 ( $\text{H}_3\text{C-Si}$ , s, 6H)

**Synthesis of zinc *meso*-tetrakis[2,6-dimethyl-4-(6-*tert*-butyldimethylsilyloxymethylpyrid-3-yl)phenyl]porphyrin **9****

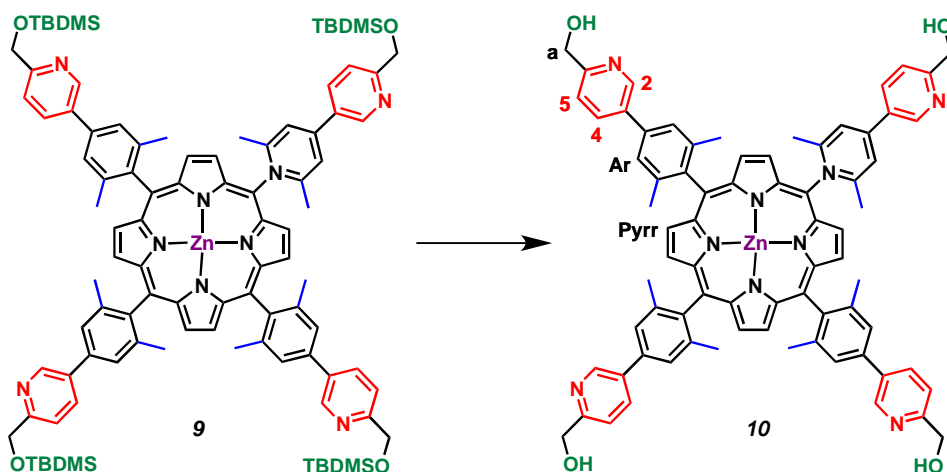


In a round bottom flask containing a solution of **8** (3 mM) in chloroform (271 mg, 0.168 mmol, 1 eq) a solution of  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (27 mM) in methanol (111 mg, 0.504 mmol, 3 eq) was added. The reaction mixture was refluxed overnight then washed with water and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was then evaporated. The TLC of the residue showed four spots. The crude product was purified by chromatography on silica gel using dichloromethane/methanol (99.5/0.5 to 90/10) as the mobile phase and  $^1\text{H}$  NMR characterized the isolated compounds. The fully alcohol-protected product **9** was obtained pure and the other isolated compounds resulted from partially desilylation of **9**. The fully protected product **9** gave suitable monocrystals for X-ray analysis by slow diffusion of heptane in chloroform. For the next step, the mixture of partially desilylated porphyrin derivatives was used without any further purification.

**NMR  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.77 ( $\text{H}_{\text{pyrr}}$ , s, 8H), 8.23 ( $\text{H}_2$ , bs, 4H), 8.08 ( $\text{H}_4$ , d,  $^3\text{J}$  = 8.1, 4H), 7.55 ( $\text{H}_{\text{Ar}}$ , s, 8H), 7.50 ( $\text{H}_5$ , d,  $^3\text{J}$  = 8.0, 4H), 4.37 ( $\text{H}_a$ , bs, 8H), 1.96 ( $\text{H}_3\text{C-Ar}$ , s, 24H), 0.97 ( $^t\text{Bu}$ , s, 36H), 0.10 ( $\text{H}_3\text{C-Si}$ , s, 24H)

**UV-vis** (dichloromethane):  $\lambda_{\max}$  nm : 423, 514, 552.

### Synthesis of zinc *meso*-tetrakis[2,6-dimethyl-4-(6-hydroxymethylpyrid-3-yl)]phenyl]porphyrin **10**



To a solution of mixture of partially desilylated **9** (52 mg) in freshly distilled THF (2 mL) was added 0.186 mL (0.186 mmol) of a freshly prepared 1M TBAF solution in THF. The mixture was stirred for 6 h and then water was added. The crude mixture was poured into a separatory funnel and ether was added in order to form two phases. The organic layers were extracted 5 times, combined and dried over magnesium sulfate. The volatiles were evaporated and the solid was dissolved in THF and purified by chromatography on silica using THF/MeOH (100/0 to 85/15) as the mobile phase. Compound **10** was isolated as a dark purple solid (31 mg, 82% yield from **7**).

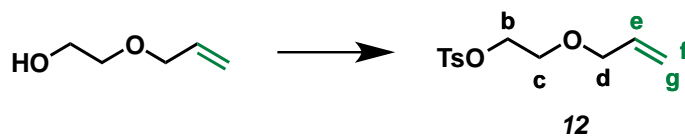
**NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ):**  $\delta$  = 9.08 ( $\text{H}_2$ , d,  $^4J$  = 2.4, 4H), 8.70 ( $\text{H}_{\text{pyrr}}$ , s, 8H), 8.30 ( $\text{H}_4$ , dd,  $^3J$  = 8.1,  $^4J$  = 2.4, 4H), 7.84 ( $\text{H}_{\text{Ar}}$ , s, 8H), 7.67 ( $\text{H}_5$ , d,  $^3J$  = 8.1, 4H), 4.76 ( $\text{H}_a$ , s, 8H), 2.10 ( $\text{H}_3\text{C-Ar}$ , s, 24H)

**NMR  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, THF- $d_8$ ):**  $\delta$  = 159.2, 147.5, 145.1, 140.4, 138.2, 135.7, 132.54, 132.46, 128.5, 123.3, 117.8, 115.5, 62.9, 19.4.

**HR ES-MS:**  $[\text{M}+\text{H}^+]$   $m/z$  = 1217.446 (exp), (calcd for  $\text{C}_{76}\text{H}_{64}\text{N}_8\text{O}_4\text{ZnH}$  1217.441)

**UV-vis** (THF):  $\lambda_{\max}$  nm ( $\log \epsilon$ ) : 427 (5.30), 558 (3.95), 596 (3.44)

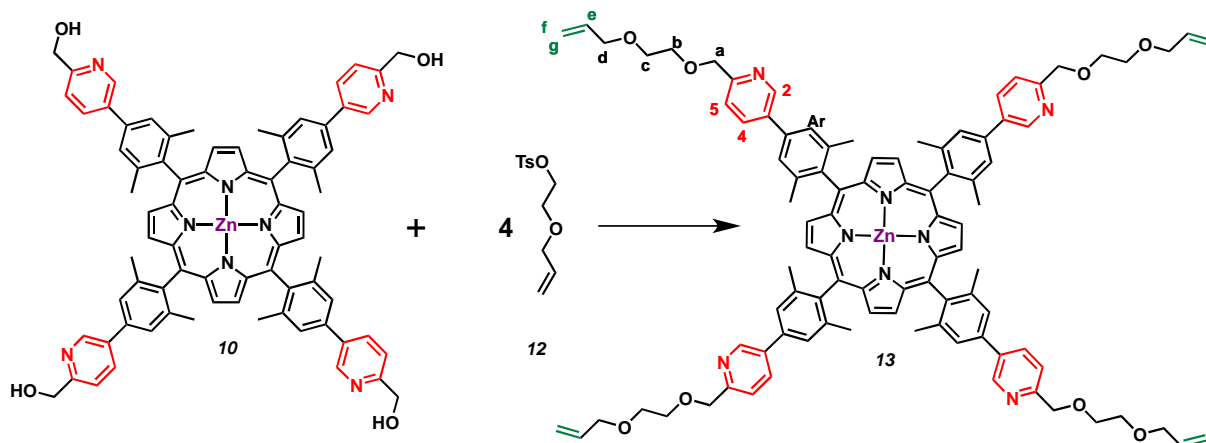
## Synthesis of the allyloxyethyl tosylate **12**



In a dry round bottom flask, allyloxyethanol (506 mg, 4.96 mmol, 1 eq), DMAP (18.2 mg, 0.147 mmol, 3 mol%) and triethylamine (3.45 mL, 24.8 mmol, 5 eq) were added in 10 mL of freshly distilled dichloromethane. This solution was cooled at 0°C and was degassed (3 cycles). Then tosyl chloride (2.36 g, 12.4 mmol, 2.5 eq) was added portion wise, 0,5 hour later the ice bath was removed and the reaction was let over argon at room temperature overnight. The reaction was then poured in a mixture of HCl (10%) and ice. The resulting solution was extracted with dichloromethane. The organic layer was then washed with water and brine. The organic layer was dried and evaporated. The residual oil was purified by chromatography on silica gel using dichloromethane/methanol (100/0.5 to 95/5) as the mobile phase. Removal of the solvent furnished 1.17 g (92% yield) of **12** as a pale yellow oil.

**NMR <sup>1</sup>H (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 7.79 (H ortho, d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (H meta, d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.80 (He, ddt, J = 17.2 Hz, 10.4 Hz, 5.7 Hz, 1H), 5.20 (Hg, dq, J = 17.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.14 (Hf, dq, J = 10.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.15 (Hb, t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.93 (Hd, dt, J = 5.7 Hz, 1.5 Hz, 2H), 3.61 (Hc, t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.43 (H<sub>3</sub>C-Ar, s, 3H).

## Synthesis of the zinc(II) *meso*-tetrakis[2,6-dimethyl-4-(6-((2-allyloxy)ethoxy)methylpyrid-3-yl)phenyl]porphyrin **13**





In a dry round bottom flask containing anhydrous DMF (1.1 mL) **10** (26 mg, 213  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) was added. After complete dissolution, sodium hydride (8.5 mg, 213  $\mu\text{mol}$ , 10 eq) was added portion wise. Reaction's color changed from dark violet to a dark greenish violet. Then **12** (55 mg, 213  $\mu\text{mol}$ , 10 eq) was injected in the reaction and the mixture was allowed to heat at 70°C overnight under argon. The DMF was evaporated and the residue was dissolved in dichloromethane. This solution was then washed with water and brine. The organic layers were combined and volatiles were evaporated. The crude solid was purified by chromatography on silica gel using dichloromethane/methanol (100/0.5 to 95/5) as the mobile phase. Removal of the solvent furnished 28 mg (84% yield) of **13** as a dark purple solid.

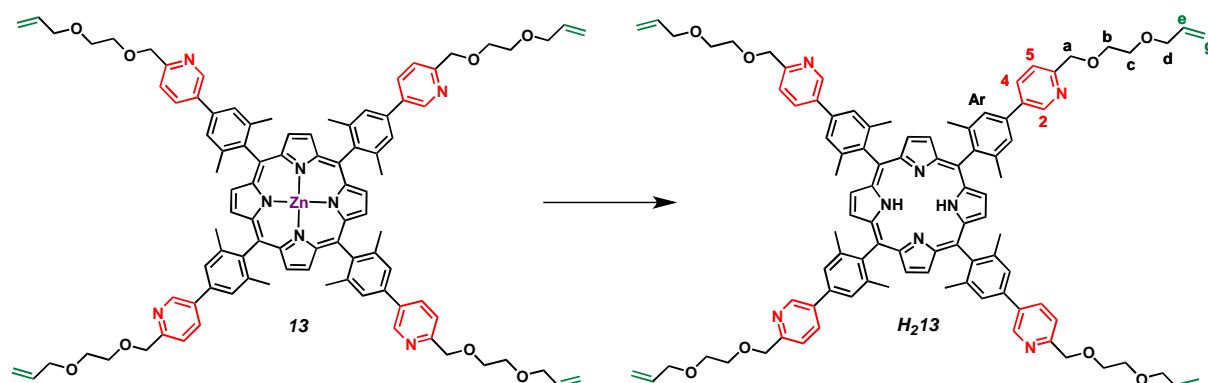
**NMR  $^1\text{H}$  (300 MHz) ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )** :  $\delta$  = 8.79 ( $\text{H}_{\text{pyrr}}$ , s, 8H), 7.95 ( $\text{H}_4$ , d,  $J$  = 7.9 Hz, 4H), 7.80 ( $\text{H}_2$ , bs, 4H), 7.50 ( $\text{H}_{\text{Ar}}$ , s, 8H), 7.33 ( $\text{H}_5$ , d,  $J$  = 8.0 Hz, 4H), 5.89 ( $\text{H}_e$ , ddt,  $J$  = 17.3 Hz, 10.4 Hz, 5.5 Hz, 4H), 5.25 ( $\text{H}_g$ , dq,  $J$  = 17.3 Hz, 1.7 Hz, 4H), 5.14 ( $\text{H}_f$ , dq,  $J$  = 10.4 Hz, 1.5 Hz, 4H), 3.97 ( $\text{H}_d$ , dt,  $J$  = 5.5 Hz, 1.6 Hz, 8H), 3.77 ( $\text{H}_a$ , bs, 8H), 3.53 ( $\text{H}_b$ ,  $\text{H}_c$ , m, 16H), 1.96 ( $\text{H}_3\text{C-Ar}$ , s, 24H).

**NMR  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 157.0, 149.7, 147.1, 142.2, 140.5, 137.0, 135.6, 135.5, 134.8, 131.3, 125.7, 121.5, 118.0, 117.3, 73.33, 72.42, 70.41, 69.47, 22.19.

**HR ES-MS**: [ $\text{M}^+$ ]  $m/z$  (%) = 1554.675 (100) (exp), (calcd. for  $\text{C}_{96}\text{H}_{96}\text{N}_8\text{O}_8\text{Zn}_2$  1554.665).

**UV-vis** (toluene):  $\lambda(\text{nm})$  ( $\log(\epsilon)$ ) 423 (5.57), 550 (4.26), 586 (3.39)

### Synthesis of the *meso*-tetrakis[2,6-dimethyl-4-(6-((2-allyloxy)ethoxy)-methylpyrid-3-yl)phenyl]porphyrin **H<sub>2</sub>3**



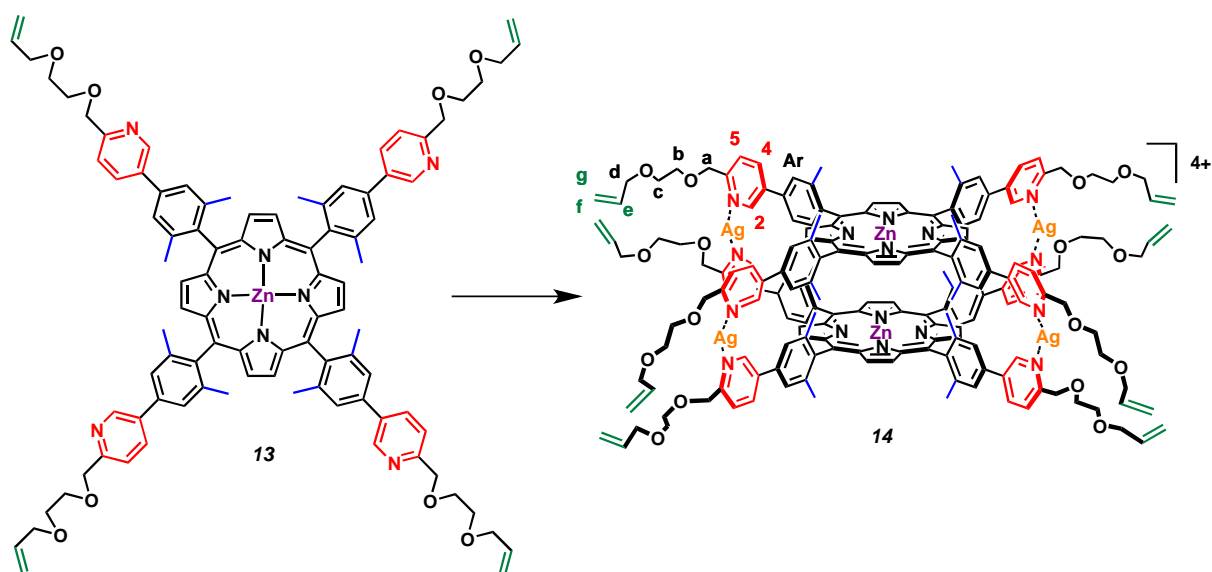
To a stirred solution of **13** (10 mg, 6.43  $\mu\text{mol}$ ) in dichloromethane (15mL), was added dropwise a 50% (v/v) solution of trifluoroacetic acid in dichloromethane until the solution's color changed from deep purple to green. The green solution was then poured

into a separatory funnel containing a saturated solution of sodium carbonate (15 mL), after mixing the organic layer's color changed from green to purple. The aqueous layer was removed, and the organic phase was washed three times with distilled water, the pH of the last aqueous layer was measured (pH=7) and the organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>. The mixture was filtered and then evaporated affording compound **H<sub>2</sub>13** as a purple solid (9.6 mg, 100 % yield).

**NMR <sup>1</sup>H (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  = 9.08 (H<sub>2</sub>, d,  $J$  = 2.1 Hz, 4H), 8.70 (H<sub>pyrr</sub>, s, 8H), 8.20 (H<sub>4</sub>, dd,  $J$  = 8.1 Hz, 2.2 Hz, 4H), 7.68 (H<sub>Ar</sub>, s, 8H), 7.68 (H<sub>5</sub>, d,  $J$  = 8.0 Hz, 4H), 5.97 (H<sub>e</sub>, ddt,  $J$  = 17.3 Hz, 10.5 Hz, 5.7 Hz, 4H), 5.33 (H<sub>g</sub>, dq,  $J$  = 17.2 Hz, 1.6 Hz, 4H), 5.22 (H<sub>f</sub>, dq,  $J$  = 10.4 Hz, 1.4 Hz, 4H), 4.83 (H<sub>a</sub>, s, 8H), 4.10 (H<sub>d</sub>, dt,  $J$  = 5.6 Hz, 1.4 Hz, 8H), 3.79 (H<sub>b</sub>, H<sub>c</sub>, m, 16H), 1.96 (H<sub>3</sub>C-Ar, s, 24H), -2.43 (NH, s, 2H).

**UV-vis** (dichloromethane/acetonitrile):  $\lambda$ (nm) 418, 514, 546, 590, 646

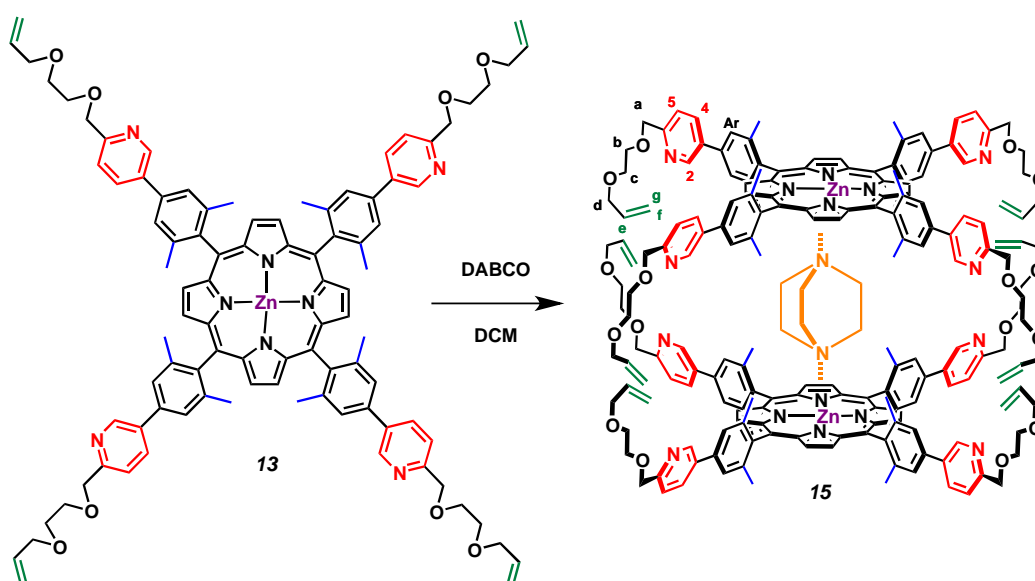
#### Synthesis of the silver(I) coordination cage **14**



In a dry round bottom flask under argon, **13** (10.2 mg, 6.56  $\mu$ mol, 1 eq) was dissolved in 1 mL of deuterated dichloromethane. A solution of silver triflate in methanol-d<sub>4</sub> (10.0 mM, 1.37 mL, 2 eq) was then added drop by drop. The resulting mixture was poured into a NMR-tube and then a spectrum was recorded.

**NMR  $^1\text{H}$  (600 MHz) ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 232K) :**  $\delta$  = 9.39 ( $\text{H}_2$ , s, 8H), 8.55 ( $\text{H}_{\text{pyrr}}$ , s, 16H), 8.50 ( $\text{H}_4$ , d,  $J$  = 6.9 Hz, 8H), 7.81 ( $\text{H}_{\text{Arout}}$ , s, 8H), 7.79 ( $\text{H}_{\text{Arin}}$ , s, 8H), 7.77 ( $\text{H}_5$ , d,  $J$  = 7.0 Hz, 8H), 5.70 (He, m, 8H), 5.16 (Hg, bd,  $J$  = 16.9 Hz, 8H), 5.06 (Hf, bd,  $J$  = 10.2 Hz, 8H), 4.89 (Ha, bs, 16H), 3.80 (Hd, bd,  $J$  = 4.2 Hz, 16H), 3.75 (Hb, bs, 16H), 3.66 (Hc, bs, 16H), 2.10 ( $\text{H}_3\text{C-Ar out}$ , bs, 24H), 1.58 ( $\text{H}_3\text{C-Ar in}$ , bs, 24H).

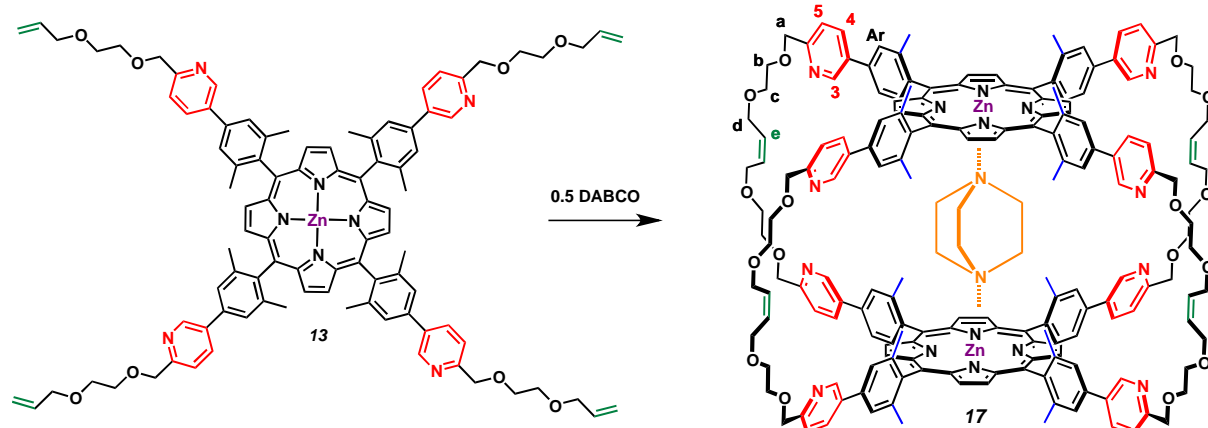
### Synthesis of the DABCO-templated dimer **15**



In a dry round bottom flask under argon, **13** (3.7 mg, 2.38  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) was dissolved in 500  $\mu\text{L}$  of deuterated dichloromethane. A solution of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) in DCM- $d_2$  (1.05 mM, 113  $\mu\text{L}$ , 0.5 eq) was then injected. The resulting mixture was poured into a NMR-tube and then a spectrum was recorded.

**NMR  $^1\text{H}$  (500 MHz) ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 193K) :**  $\delta$  = 9.04 ( $\text{H}_2$ , s, 8H), 8.37 (H pyr, s, 16H), 8.22 ( $\text{H}_4$ , d,  $J$  = 7.09 Hz, 8H), 7.79 ( $\text{H}_{\text{Arout}}$ , s, 8H), 7.65 ( $\text{H}_5$ , d,  $J$  = 7.34 Hz, 8H), 7.50 ( $\text{H}_{\text{Arin}}$ , s, 8H), 5.95 (He, m, 8H), 5.32 (Hg, m, 8H), 5.20 (Hf, bd,  $J$  = 10.7 Hz, 8H), 4.74 (Ha, s, 16H), 4.03 (Hd, m, 16H), 3.78 (Hb, m, 16H), 3.68 (Hc, m, 16H), 1.89 ( $\text{H}_3\text{C-Ar out}$ , bs, 24H), 1.18 ( $\text{H}_3\text{C-Ar in}$ , bs, 24H), -4.06 ( $\text{H}_{\text{DABCO}}$ , s, 12H).

## Synthesis of the DABCO-included cage **17**



In a dry round bottom flask under argon, **13** (60,9 mg, 39.1  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) was dissolved in freshly distilled DCM (80 mL). A solution of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) (1.05 mM, 1.86 mL, 0.5 eq) was injected into the porphyrin solution. The mixture was then degassed (three vacuum/argon cycles), and second generation Grubbs' catalyst was quickly added (16,6 mg, 19.6  $\mu\text{mol}$ , 0.5 eq). The reaction was allowed to react at room temperature, after 4 hours of reaction a second part of catalyst was added (16,6 mg, 19.6  $\mu\text{mol}$ , 0.5 eq), then reaction was stirred for 14 hours. Then the reaction mixture was then poured into a separatory funnel containing distilled water (50 mL), and the organic layer was extracted and then washed with brine. The solvent was evaporated under vacuum and toluene (5 mL) was added. The resulting solution was then deposited on a Bio-Beads® column eluted with toluene, and the purple band was collected and evaporated affording compound **17** (24.3 mg, 40 % yield).

**NMR  $^1\text{H}$  (300 MHz) ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )** :  $\delta$  = 9.05 ( $\text{H}_2$ , d,  $J$  = 1,54 Hz, 8H), 8.41 ( $\text{H}_{\text{pyrr}}$ , s, 16H), 8.26 ( $\text{H}_4$ , dd,  $J$  = 8.13 Hz, 2,34 Hz, 8H), 7.75 ( $\text{H}_{\text{Arout}}$ , s, 8H), 7.69 ( $\text{H}_5$ , d,  $J$  = 8.11 Hz, 8H), 7.61 ( $\text{H}_{\text{Arin}}$ , s, 8H), 5.95 ( $\text{H}_e$ , m, 8H), 4.78 ( $\text{H}_a$ , s, 16H), 4.16 ( $\text{H}_d$ , m, 16H), 3.83 ( $\text{H}_b$ , m, 16H), 3.77 ( $\text{H}_c$ , m, 16H), 1.76 ( $\text{H}_3\text{C-Ar out}$ , bs, 24H), 1.46 ( $\text{H}_3\text{C-Ar in}$ , bs, 24H), -4.07 ( $\text{H}_{\text{DABCO}}$ , s, 8H), -4.13 ( $\text{H}_{\text{DABCO}}$ , s, 4H).

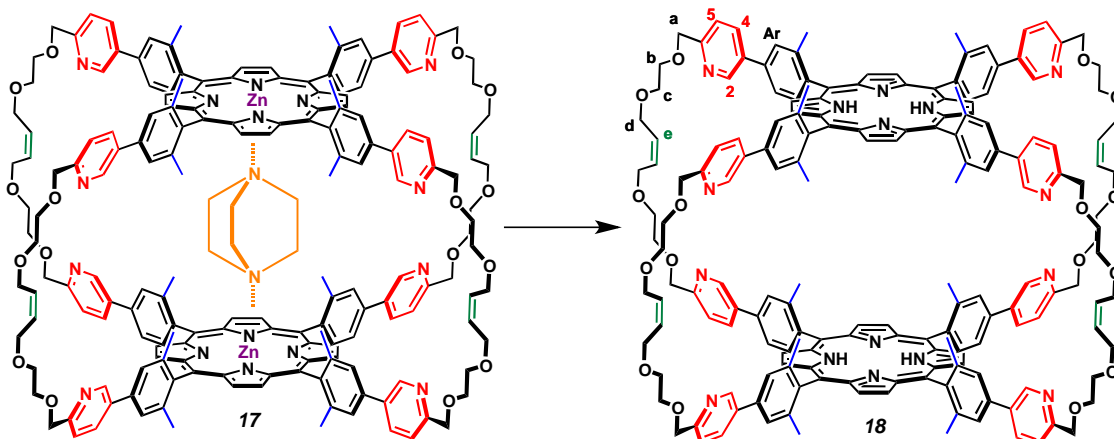
**NMR  $^{13}\text{C}$  (150 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 157.5, 149.2, 147.7, 141.9, 140.8, 139.0, 137.4, 135.5, 130.7, 129.8, 125.7, 121.8, 117.2, 74.25, 71.71, 70.66, 70.63, 21.77

**ES-MS**: [ $\text{M}(\text{without DABCO})+2\text{Na}^+$ ]  $m/z$  (%) = 1522.600 (100) (exp), (calcd. for  $\text{C}_{184}\text{H}_{176}\text{N}_{16}\text{O}_{16}\text{Zn}_2\text{Na}_2$  1522.600).

**HR ES-MS**: [ $\text{M}(\text{without DABCO})+\text{Na}^++\text{H}^+$ ]  $m/z$  (%) = 1511.094 (100) (exp), (calcd. for  $\text{C}_{184}\text{H}_{176}\text{N}_{16}\text{O}_{16}\text{Zn}_2\text{HNa}$  1511.101).

**UV-vis** (toluene):  $\lambda(\text{nm})$  ( $\log(\epsilon)$ ) 426 (6.11), 562 (4.66), 601 (4.33)

### Synthesis of the cage **18**



To a stirred solution of **17** (15 mg, 4.82  $\mu\text{mol}$ ) in dichloromethane (15mL), was added dropwise a 50% (v/v) solution of trifluoroacetic acid in dichloromethane until the solution's color changed from deep purple to green. The green solution was then poured into a separatory funnel containing a saturated solution of sodium carbonate (15 mL), after mixing the organic layer's color changed from green to purple. The aqueous layer was removed, and the organic phase was washed three times with distilled water, the pH of the last aqueous layer was measured (pH=7) and the organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$ . The mixture was filtered and then evaporated. The residue was then deposited on a Bio-Beads® column eluted with toluene, and the purple band was collected and evaporated affording compound **18** as a purple solid (13.8 mg, 100 % yield).

**NMR  $^1\text{H}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  = 8.98 ( $\text{H}_2$ , d,  $J$  = 1.66 Hz, 8H), 8.37 (H pyr, s, 16H), 8.13 ( $\text{H}_4$ , dd,  $J$  = 8.24 Hz, 2.12 Hz, 8H), 7.70 ( $\text{H}_5$ , d,  $J$  = 7.88 Hz, 8H), 7.58 ( $\text{H}_{\text{Arout}}$ , s, 8H), 7.23 ( $\text{H}_{\text{Arin}}$ , s, 8H), 5.95 ( $\text{H}_e$ , m, 8H), 4.86 ( $\text{H}_a$ , s, 16H), 4.16 ( $\text{H}_d$ , m, 16H), 3.85 ( $\text{H}_b$ , m, 16H), 3.78 ( $\text{H}_c$ , m, 16H), 1.85 ( $\text{H}_3\text{C-Ar}_{\text{out}}$ , bs, 24H), 0.96 ( $\text{H}_3\text{C-Ar}_{\text{in}}$ , bs, 24H), -2.92 (N-H, s, 4H)

**ES-MS**:  $[\text{M}+2\text{H}^+]$   $m/z$  (%) = 1436.691 (100) (exp), (calcd. for  $\text{C}_{184}\text{H}_{180}\text{N}_{16}\text{O}_{16}\text{Zn}_2\text{H}_2$  1436.699),  $[\text{M}+\text{H}^+]$  2872.375(exp), (calcd. for  $\text{C}_{184}\text{H}_{180}\text{N}_{16}\text{O}_{16}\text{Zn}_2\text{H}$  2872.391).

**HR ES-MS**:  $[\text{M}+2\text{H}^+]$   $m/z$  (%) = 1436.691 (100) (exp), (calcd. for  $\text{C}_{184}\text{H}_{180}\text{N}_{16}\text{O}_{16}\text{Zn}_2\text{H}_2$  1436.699).

**UV-vis** (dichloromethane/acetonitrile):  $\lambda(\text{nm})$  ( $\log(\epsilon)$ ) 415 (5.88), 514, 546, 590, 646

## Crystallographic measurements

### Compounds **5** and **9**

X-Ray diffraction data collection was carried out on a Bruker APEX II DUO Kappa-CCD diffractometer equipped with an Oxford Cryosystem liquid N<sub>2</sub> device, using Mo-K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). The crystals were placed in oil, and a single crystal was selected, mounted on a glass fibre and placed in a low-temperature N<sub>2</sub> stream. The crystal-detector distance was 38mm. The cell parameters were determined (APEX2 software)<sup>[2]</sup> from reflections taken from three sets of 12 frames, each at 10s exposure.

The structures were solved by Direct methods using the program SHELXS-97.<sup>3</sup> The refinement and all further calculations were carried out using SHELXL-97.<sup>4</sup> The H-atoms were included in calculated positions and treated as riding atoms using SHELXL default parameters. The non-H atoms were refined anisotropically, using weighted full-matrix least-squares on F<sup>2</sup>. A semi-empirical absorption correction was applied using SADABS in APEX2<sup>2</sup>;

transmission factors:  $T_{\min}/T_{\max} = 0.8857/0.9804$  for **5**. In **5**, one of the triflate groups is disordered over two positions. The SQUEEZE instruction in PLATON<sup>5</sup> was applied for both structures. The residual electron density was assigned to one molecule of methanol for **5**.

transmission factors:  $T_{\min}/T_{\max} = 0.9151/0.9623$  for **9**. In **9**, one of the TBDMS groups is disordered over two positions and it was not possible to find the hydrogen atoms of the water molecule. The SQUEEZE instruction in PLATON<sup>5</sup> was applied for both structures. The residual electron density was assigned to one molecule of heptane for **9**

### Compound **17**

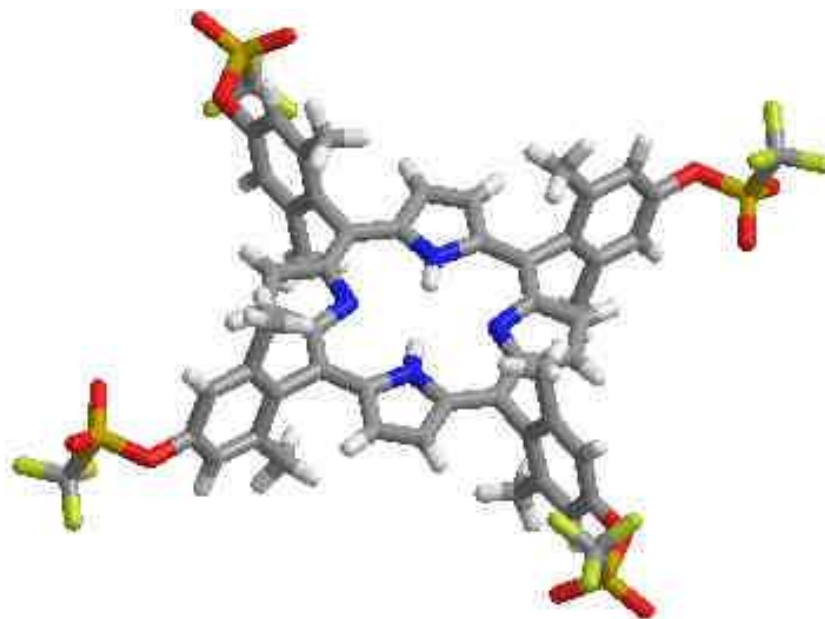
XRD data were collected on a Bruker-Nonius KappaCCD diffractometer with Apex-II detector at  $T = 123.0(1) \text{ K}$  with graphite monochromatized Mo-K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Collect software<sup>6</sup> was used for data measurement, and DENZO-SMN<sup>7</sup> was used for processing. The structures were solved by direct methods with SIR-97<sup>8</sup> and refined by full-matrix least-squares methods using WinGX software<sup>9</sup>, which utilizes the SHELXL-97 module.<sup>10</sup> Multi-scan absorption correction (SADABS<sup>11</sup>) was applied on all data. The positions of carbon-bound hydrogen atoms were calculated and refined as

riding on the parent carbon atoms with  $U_H = 1.2 U_C$  (or  $U_H = 1.5 U_C$  in the case of methyl groups).

The crystal structure of **17** was found to contain two symmetrically independent molecules of **17**, of which 1/4 of each is a part of the asymmetric unit. These differ by their position relatively to the symmetry elements, namely, the zinc atoms lie on a twofold axis in one and on a mirror plane in the other one. For both of these the DABCO molecules were found to be disordered around respective symmetry elements and were modelled in two positions with 50% occupancies. Restraints were used both for the geometry (DFIX and DANG were used to tie equivalent interatomic distances to free variables) and the anisotropic displacement parameters (DELU, SIMU). Also, geometries of porphyrin cores and 2,6-dimethylphenyl rings were restrained (SADI) and then refined anisotropically. Pyridine rings were refined as rigid bodies (AFIX 66) with common isotropic atomic displacement parameters for all the atoms in each ring (EADP). The flexible polyether chains were found to be badly disordered and thus the geometry had to be heavily restrained (DFIX, DANG) using values obtained from CSD.<sup>12</sup> One of the chains was modelled in two conformations, each with 50% occupancy. All the atoms in all the chains were refined with equal (EADP) isotropic atomic displacement parameters. The structure was found to possess large voids containing disordered solvent which could not be modelled explicitly. The associated electron density was thus removed using SQUEEZE procedure in PLATON.<sup>13</sup>

Crystallographic data for structures **5**, **9** and **17** have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication number CCDC 824866 for **5**, CCDC 824865 for **9** and CCDC 867933 for **17**.

## Crystallographic table of compound 5



**Table 1.** Crystal data and structure refinement for compound 5, single crystals were obtained by recrystallization from dichloromethane and methanol.

Identification code	compound 5	
Empirical formula	C <sub>56</sub> H <sub>42</sub> F <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> S <sub>4</sub>	
Formula weight	1319.18	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 14.2650(8) Å	α = 68.3790(10)°.
	b = 15.3087(8) Å	β = 66.8390(10)°.
	c = 17.2890(10) Å	γ = 68.8530(10)°.
Volume	3122.4(3) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.403 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.249 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1348	
Crystal size	0.50 x 0.20 x 0.08 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.71 to 27.50°.	
Index ranges	-18 ≤ h ≤ 18, -19 ≤ k ≤ 19, -22 ≤ l ≤ 22	
Reflections collected	31108	
Independent reflections	14132 [R(int) = 0.0473]	
Completeness to theta = 27.50°	98.5 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9804 and 0.8857	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	14132 / 0 / 792	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.065	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0909, wR2 = 0.2470	
R indices (all data)	R1 = 0.1492, wR2 = 0.2771	
Largest diff. peak and hole	2.963 and -1.237 e.Å <sup>-3</sup>	



## Crystallographic table of compound **9**

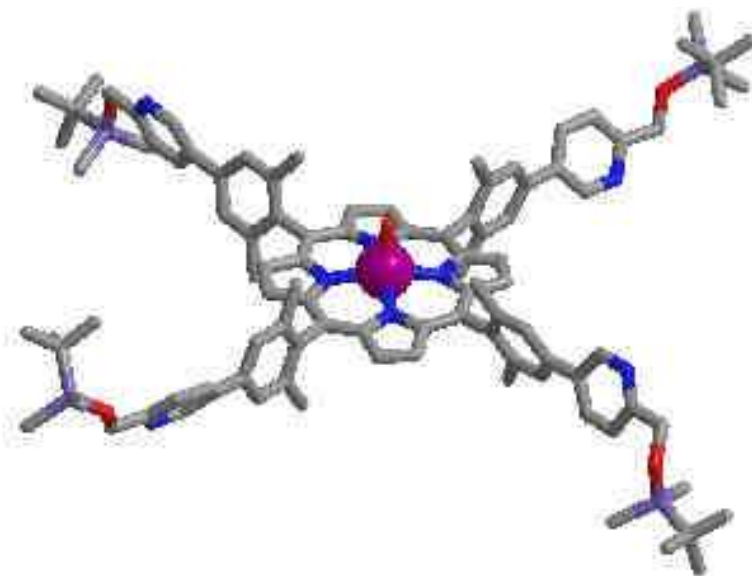


Table 2. Crystal data and structure refinement for compound **9**, single crystals were obtained by slow diffusion of heptane in a chloroform solution of **9**.

Identification code	compound <b>9</b>	
Empirical formula	C <sub>100</sub> H <sub>120</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub> Si <sub>4</sub> Zn	
Formula weight	1691.77	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	F d d 2	
Unit cell dimensions	a = 25.7432(12) Å	α = 90°.
	b = 40.399(2) Å	β = 90°.
	c = 20.6236(10) Å	γ = 90°.
Volume	21448.6(18) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Density (calculated)	1.048 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.322 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	7216	
Crystal size	0.28 x 0.22 x 0.12 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.36 to 27.53°.	
Index ranges	-31 ≤ h ≤ 33, -52 ≤ k ≤ 52, -22 ≤ l ≤ 26	
Reflections collected	28711	
Independent reflections	11652 [R(int) = 0.0735]	
Completeness to theta = 27.53°	99.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9623 and 0.9151	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	11652 / 7 / 556	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.033	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0648, wR2 = 0.1566	
R indices (all data)	R1 = 0.0785, wR2 = 0.1647	
Absolute structure parameter	0.593(12)	
Largest diff. peak and hole	1.342 and -0.419 e.Å <sup>-3</sup>	

## Crystallographic table of 3D framework formed by compound **14**

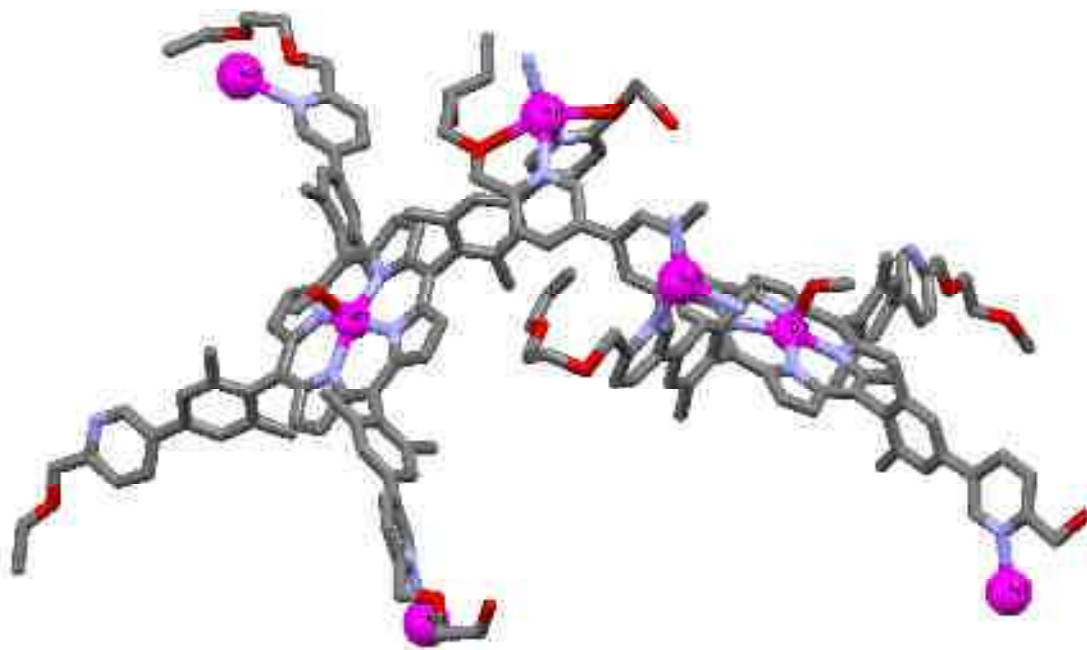


Table 4. Crystal data and structure refinement for 3D framework, single crystals were obtained by slow diffusion of methanol in a dichloromethane/methanol (5%) solution of **14**.

Identification code	3D framework	
Empirical formula	C <sub>194</sub> H <sub>198</sub> Ag <sub>2</sub> F <sub>12</sub> N <sub>16</sub> O <sub>18</sub> Sb <sub>2</sub> Zn <sub>2</sub>	
Formula weight	3859.66	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 18.9223(9) Å	α = 86.770(2)°.
	b = 17.9554(6) Å	β = 87.836(2)°.
	c = 36.5518(15) Å	γ = 60.583(3)°.
Volume	10799.7(8) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.187 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	4.181 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	3964	
Theta range for data collection	2.68 to 64.2°.	
Index ranges	-21 ≤ h ≤ 21, -20 ≤ k ≤ 20, -42 ≤ l ≤ 42	
Reflections collected	134357	
Independent reflections	30426 [R(int) = 0.156]	
Completeness to theta = 64.2°	84.4 %	
Absorption correction	Sphere	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	30426 / 32 / 1861	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.107	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1282, wR2 = 0.3349	
R indices (all data)	R1 = 0.1998, wR2 = 0.3808	
Largest diff. peak and hole	0.995 and -0.961 e.Å <sup>-3</sup>	

## Crystallographic table of compound **17**

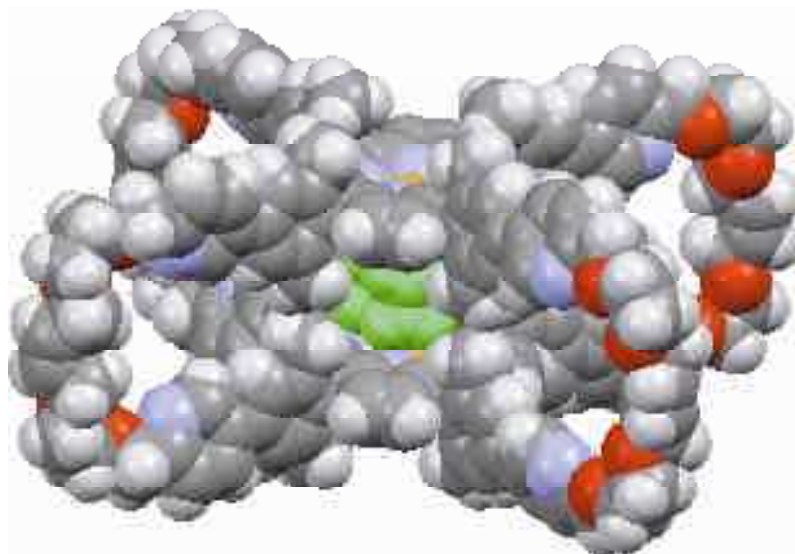


Table 4. Crystal data and structure refinement for compound **17** single crystals were obtained by slow diffusion of methanol in a chloroform solution of **17**.

Identification code	compound <b>17</b>	
Empirical formula	C <sub>200</sub> H <sub>213</sub> N <sub>18</sub> O <sub>21</sub> Cl <sub>15</sub> Zn <sub>2</sub>	
Formula weight	3903.44	
Temperature	123.0(1) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 2/m	
Unit cell dimensions	a = 36.835(3) Å	α = 90°.
	b = 27.126(2) Å	β = 103.306(3)°.
	c = 22.4881(12) Å	γ = 90°.
Volume	21867(3) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.186 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.464 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	8172	
Crystal size	0.20 x 0.15 x 0.10 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.98 to 25.25°.	
Index ranges	-42 ≤ h ≤ 44, -30 ≤ k ≤ 32, -25 ≤ l ≤ 26	
Reflections collected	40910	
Independent reflections	20049 [R(int) = 0.1124]	
Completeness to theta = 25.25°	98.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7453 and 0.5686	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	20049 / 1031 / 743	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.021	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1686, wR2 = 0.4118	
R indices (all data)	R1 = 0.3017, wR2 = 0.4577	
Largest diff. peak and hole	1.083 and -0.758 e.Å <sup>-3</sup>	

## REFERENCES

1. Guthikonda, R. N.; Cama, L. D.; Quesada, M.; Woods, M. F.; Salzmann, T. N.; Christensen, B. G. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 871-880.
2. "M86-E01078 APEX2 User Manual", Bruker AXS Inc., Madison, USA, **2006**.
3. Sheldrick, G. M. "SHELXS-97 Program for Crystal Structure Determination", *Acta Crystallogr* **1990**, *A46*, 467-473.
4. G. Sheldrick "SHELXL-97", Universität Göttingen, Germany
5. Speck, A. L. *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7-13
6. R.W. Hooft, *COLLECT*, Nonius BV, Delft, The Netherlands **1998**.
7. Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods in Enzymology*, **1997**, *276*, Macromolecular Crystallography, Part A, 307.
8. A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.*, 1999, **32**, 115.
9. L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **1999**, *32*, 837.
10. G. M. Sheldrick, *SHELXL-97 – A program for the Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, Germany **1997**, release 97-2.
11. G.M. Sheldrick, *SADABS*, Version 2008/2, Universität Göttingen: Göttingen, Germany **2008**.
12. Cambridge Structural Database (version 1.14, 2012), The Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, UK.
13. A.L. Spek, *PLATON*, *Acta Cryst.*, **2009**, *D65*, 148-155.
14. Coppola, G. M.; Gong, Y. *Org. Prep Proced Int.* **2007**, *39*, 199-202.



## PUBLICATIONS

### **Templated synthesis of catenanes incorporating Zn(II) or Rh(III)-complexed porphyrins: the coordination chemistry-only approach**

M. Beyler, V. Heitz, J. Taesch and J.-P. Sauvage *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2011**, 15, 9/10, 848-857

### **Efficient synthesis and Suzuki cross-coupling reactions of meso-tetrakis(2,6-dimethyl-4-triflyloxyphenyl)porphyrin**

J. Taesch, T. T. Dang, V. Heitz *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 333–337.

### **Templated synthesis of a large functionalized porphyrinic cage bearing orthogonal recognition sites.**

J. Taesch, V. Heitz, F. Topic, K. Rissanen, *Chem. Commun.*, **2012**, DOI : 10.1039/c2cc31855e

## COMMUNICATIONS ORALES

**MNPC11**, (3-7 Octobre 2011, Obernai, France)

« *Synthèse et caractérisations de cages covalentes porphyriniques à taille de cavité contrôlée* »

J. Taesch, V. Heitz

**GECOM CONCOORD 2011** (15 – 20 Mai 2011, Merlimont, France)

« *Vers une cage dynamique à taille de cavité contrôlée* »

J. Taesch, V. Heitz

**Séminaire Jeunes Chercheurs** (2 mai 2011, Campus de l'Esplanade, Strasbourg)

« *Synthèse d'une cage moléculaire dynamique à taille de cavité contrôlée* »

J. Taesch, V. Heitz

## PRESENTATIONS DE POSTERS

**Chemistry at the Fontiers of Biology and Physics** (1 et 2 Juillet 2010, Strasbourg)

« *Synthesis of a covalently-linked cage containing a size-controlled cavity* »

J. Taesch, V. Heitz

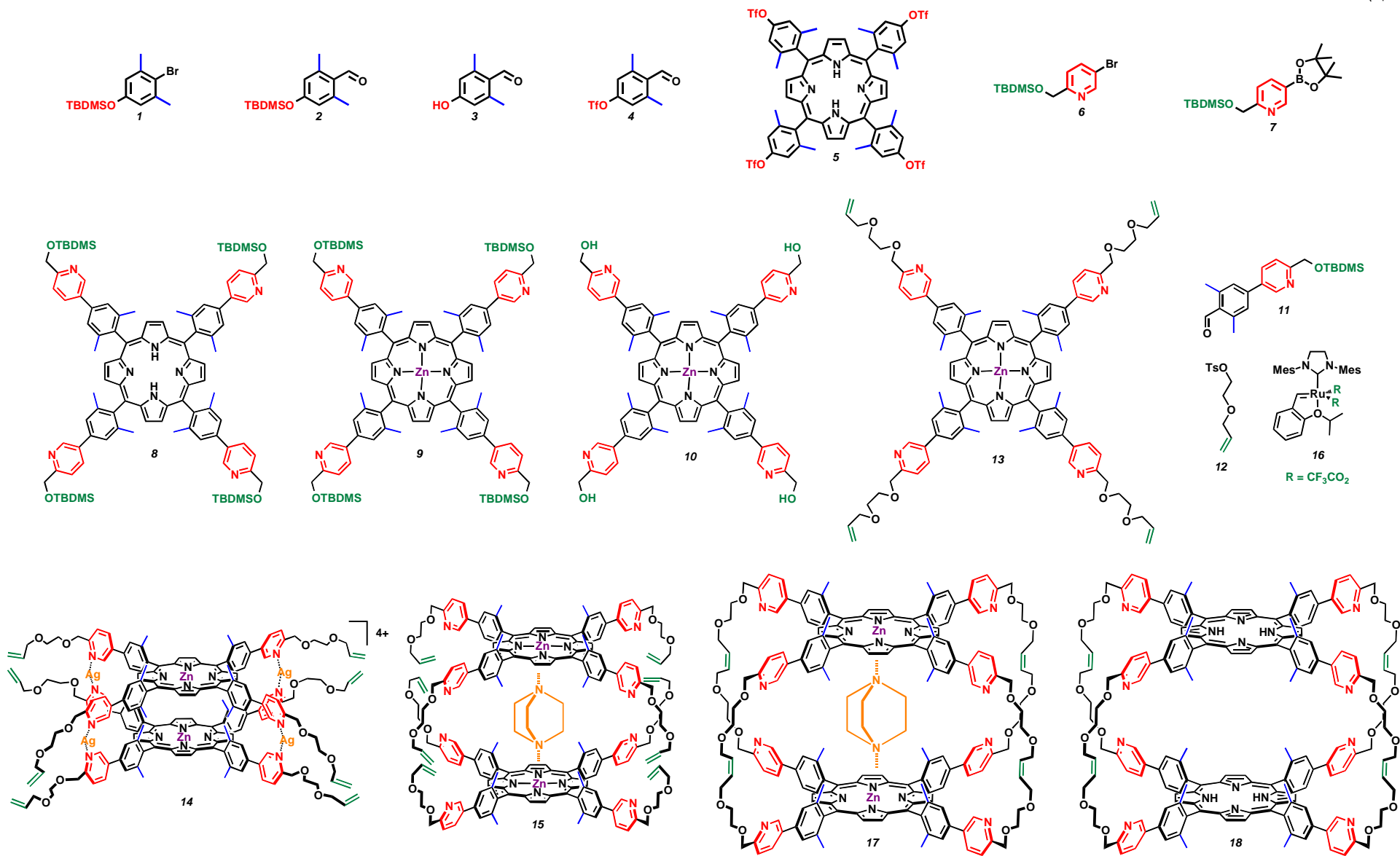
**19<sup>th</sup> ISPPCC** (3 – 7 Juillet 2011, Strasbourg, France)

« *Dynamic cage with a size-controlled cavity* »

T. T. Dang, J. Taesch, V. Heitz



# RECAPITULATIF DES MOLECULES SYNTHETISEES







## LISTE DES FIGURES

Figure 1-1. <i>Le Thérapeute</i> , René Magritte, 1941.....	11
Figure 1-2. Méthodes utilisées lors de la synthèse de containers moléculaires et exemples d'assemblages. <sup>2b</sup> .	12
Figure 1-3. Représentation du [2,2,2]cryptate de potassium. Le cation central interagit avec les 6 atomes d'oxygène et les deux atomes d'azote.....	13
Figure 1-4. Synthèse de cryptands par addition de chlorure d'acyle sur un diazaéther couronne en condition de haute dilution. <sup>6</sup> .....	14
Figure 1-5. Le para-nitrophénol se situe dans la cavité grâce aux interactions $\pi$ et à la formation d'une liaison hydrogène.....	14
Figure 1-6. Synthèse de carcérand par formation de ponts thioéthers entre deux sous-unités ayant des fonctionnalités complémentaires. <sup>9</sup> .....	15
Figure 1-7. Structures d'hémicarcérands, a) hémicarcérand triponté b) hémicarcérand comportant des ponts étendus de type o-phénylène. <sup>11-12</sup> .....	15
Figure 1-8. a) bis-porphyrine cofaciale, <sup>16</sup> b) bis-porphyrine sphéroïdale. <sup>19</sup> .....	16
Figure 1-9. Prisme rectangulaire porphyrinique. <sup>20</sup> .....	17
Figure 1-10. a) Formule développée du ligand b) Structure obtenue par diffraction de rayons X d'une sphère auto-assemblée (de type $M_{24}L_{48}$ ) <sup>30</sup> (les anions et les hydrogènes ne sont pas représentés par souci de clarté). .....	19
Figure 1-11. Auto-assemblages de sphères moléculaires à l'aide de palladium(II) et de ligands pontants à angles définis. <sup>30</sup> .....	19
Figure 1-12. Modélisation moléculaire représentant une sphère assemblée autour de 12 Pd(II) dont la surface externe est fonctionnalisée par 24 porphyrines. <sup>29</sup> .....	20
Figure 1-13. a) et b) briques complémentaires composant la cage moléculaire <sup>34</sup> c) structure générale de la capsule (les carrés représentent des ouvertures). .....	21
Figure 1-14. a) vue de la capsule selon une face $HSPB^6$ - b) vue de la capsule selon une face $G_3NO_3^{2+}$ La sphère violette indique le volume maximal disponible à l'intérieur de la structure. <sup>34</sup> .....	21
Figure 1-15. Structure cristallographique du cube moléculaire auto-assemblé à base de porphyrines de nickel(II), les molécules de solvant, les anions et les hydrogènes ont été omis pour plus de clarté.....	22
Figure 1-16. Capsule moléculaire formée par deux porphyrines reliées entre elles par des liaisons hydrogène. .....	23
Figure 1-17. a) structure du monomère dérivé du résorcinarène, b) capsule formée par liaison H, c) capsule étendue par insertion de 4 équivalents de glycolurile. <sup>44a</sup> .....	25
Figure 1-18. Distorsion d'un prisme trigonal selon l'axe de symétrie $C_3$ il en résulte la formation de polyèdres de plus grandes tailles. <sup>46</sup> (les complexes de ruthénium sont représentés par deux couleurs différentes pour plus de clarté).....	26
Figure 1-19. Structures cristallographiques de la cage auto-assemblée <sup>46</sup> a) sans molécule-invitée b) avec deux molécules de coronène, les atomes d'hydrogène et les molécules de solvant ont été omis par souci de clarté.	27

Figure 1-20. Réaction d'ouverture de la cage de coordination en présence de chlorure de tétraméthylammonium et de monoxyde de carbone. <sup>48</sup> .....	28
Figure 1-21. a) cage de coordination tétraédrique ( $M_4L_6$ ) <sup>43c</sup> b) isomérisation catalytique d'alcools allyliques <sup>43e</sup> .....	29
Figure 1-22. a) formule développée du catalyseur allostérique structure modélisée du complexe de tétrazinc(II) b) vue de dessus c) vue de face.....	30
Figure 1-23. Réaction de clivage du substrat phosphodiester.....	31
Figure 1-24. a) structure chimique de la cage octaédrique, b) et c) réactions chimiques schématiquement représentées dans un réacteur chimique cristallin, structures cristallographiques correspondantes. <sup>51</sup> .....	32
Figure 1-25. Représentation schématique du catalyseur auto-assemblé sensible à l'encombrement stérique (A) ou énantiosélectif (B) <sup>61</sup> .....	33
Figure 1-26. Schéma de principe du contrôle de la taille de la cavité de la cage par coordination d'ions métalliques.....	34
Figure 1-27. Analyse rétrosynthétique de la cage covalente.....	35
Figure 2-1. Synthèse de porphyrine selon la méthode de Lindsey.....	41
Figure 2-2. Schéma de substitution des meso-aryles.....	42
Figure 2-3. Voie de synthèse de l'aldéhyde 4 précurseur de la porphyrine 5.....	43
Figure 2-4. Synthèse de la porphyrine 5 selon une adaptation de la méthode de Lindsey.....	44
Figure 2-5. Structure cristallographique de la porphyrine 5.....	45
Figure 2-6. Synthèse de l'ester boronique 7.....	47
Figure 2-7. Synthèse de la porphyrine fonctionnalisée par des groupements 3-pyridyles.....	48
Figure 2-8. Synthèse directe de la porphyrine 8 par formation d'un formylbiaryle 11.....	48
Figure 2-9. Synthèse de la tétrahydroxyporphyrine 10.....	49
Figure 2-10. Spectres <sup>1</sup> H-RMN dans le CDCl <sub>3</sub> : a) porphyrine 8 b) porphyrine 9.....	50
Figure 2-11. Structure cristallographique de la porphyrine 9. Les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté.....	51
Figure 2-12. Synthèse de la porphyrine 13, une molécule-clé.....	52
Figure 3-1. Schéma de synthèse d'une cage de coordination (A) et d'un dimère de porphyrine (B) à partir d'une métalloporphyrine fonctionnalisée par quatre sites coordinants.....	55
Figure 3-2. Schématisation de l'angle idéal entre les axes de coordinations des pyridines comparé à différentes géométries de coordination.....	56
Figure 3-3. Synthèse de la cage de coordination à l'argent(I) 14.....	58
Figure 3-4. Spectres RMN <sup>1</sup> H à 600 MHz dans un mélange CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOD 5% a) Porphyrine 13 b) cage de coordination 14 à 298K c) cage de coordination 14 à 232K.....	58
Figure 3-5. Spectre HMQC <sup>1</sup> H/ <sup>109</sup> Ag à 600 MHz de la cage 14 dans un mélange CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOD 5%.....	59
Figure 3-6. Spectre RNM <sup>1</sup> H DOSY à 600 MHz dans un mélange CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOD (5%) a) H <sub>2</sub> 13 (base libre) b) cage de coordination 14.....	60
Figure 3-7. Profil isotopique du spectre ES-MS montrant la formation de la cage de coordination 14.....	61
Figure 3-8. a) unité asymétrique b) réseaux 3D interpénétrés c) et d) réseaux 3D isolés.....	62
Figure 3-9. Essai de synthèse d'une cage de coordination à base de palladium(II).....	63

Figure 3-10. Synthèse de la cage de coordination B par T. T. Dang .....	64
Figure 3-11. Zoom de la partie aromatique du spectre RMN <sup>1</sup> H à 400 MHz dans le DMF-d <sub>7</sub> a) porphyrine A b) assemblage B .....	65
Figure 3-12. Spectre RNM <sup>1</sup> H DOSY à 600 MHz dans le DMF-d <sub>7</sub> a) A (D=301 μm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> ) b) cage de coordination B (D=190 μm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> ).....	66
Figure 3-13. Structure cristallographique du réseau monodimensionnel formé par la porphyrine A et deux équivalents d'argent(I).....	67
Figure 3-14. Synthèse de la cage de coordination C par T. T. Dang.....	67
Figure 3-15. Spectre RNM <sup>1</sup> H à 400 MHz dans le DMF-d <sub>7</sub> a) Porphyrine 10 b) cage de coordination C. ....	68
Figure 3-16. Structure chimique des quatre molécules-étalons.....	69
Figure 3-17. Droite d'étalonnage obtenue suite à la mesure des coefficients de diffusion des molécules-étalons, résultats obtenus lors de la détermination de la masse molaire. ....	69
Figure 3-18. Schéma de substitution de ligand sur deux porphyrines de Zn(II) aboutissant à la formation d'un dimère de porphyrines.....	70
Figure 3-19. Synthèse du dimère de porphyrine 15 templaté par le DABCO.....	71
Figure 3-20. Spectres RMN du proton du dimère 15 à 500 MHz dans le CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> enregistrés à différentes températures a) 298K b) 253K c) 223K d) 193K.....	72
Figure 4-1. Tolérance aux groupes fonctionnels et réactivité des catalyseurs de métathèse des oléfines en fonction du métal <sup>9</sup> .....	76
Figure 4-2. Modification du catalyseur de Grubbs-Hoveyda de deuxième génération.....	77
Figure 4-3. Métathèse d'oléfines réalisée avec le catalyseur 16 sur un substrat modèle. ....	77
Figure 4-4. Essai de synthèse d'une cage covalente à partir de la cage de coordination 14. ....	78
Figure 4-5. Synthèse de la cage covalente 17 à partir du dimère de porphyrines 15.....	79
Figure 4-6. Spectres RMN <sup>1</sup> H dans le CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> a) porphyrine 13 b) dimère de porphyrines 15 à 223K c) cage covalente 17.....	80
Figure 4-7. Spectre RMN NOESY <sup>1</sup> H/ <sup>1</sup> H de la cage 17 dans le CDCl <sub>3</sub> à 298K (500 MHz).....	81
Figure 4-8. Spectre RMN DOSY <sup>1</sup> H/ <sup>1</sup> H de la cage 17 dans le CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> à 298K (600 MHz) D = 369 μm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> .....	82
Figure 4-9. Spectre ES-MS de la cage 17, dans l'encadré, profil isotopique du spectre ES-MS haute résolution. ....	82
Figure 4-10. Représentation montrant l'agencement des cages moléculaires 17 au sein du cristal. Vue selon l'axe a (les hydrogènes ont été omis pour plus de clarté).....	83
Figure 4-11. Représentation montrant l'agencement des cages moléculaires 17 au sein du cristal. Vue selon l'axe b (les hydrogènes ont été omis pour plus de clarté).....	84
Figure 4-12. Structure cristallographique de la cage 17 (vue du dessus).....	84
Figure 4-13. Structure cristallographique de la cage 17, la molécule de DABCO est représentée en vert dans la cavité (le DABCO occupe deux conformations avec la même probabilité, pour plus de clarté une seule conformation est montrée).....	85
Figure 4-14. Schéma montrant les deux fonctions de la cage 17 pouvant être réduites par hydrogénation catalytique.....	86
Figure 4-15. Chimiosélectivité des catalyseurs d'hydrogénation au palladium <sup>16</sup> .....	87

Figure 4-16. Hydrogénation chimiosélective d'une pyridine substituée.....	87
Figure 4-17. Tentative d'hydrogénation de la cage covalente.....	88
Figure 4-18. Retrait du DABCO et démétallation des porphyrines de la cage 17.....	89
Figure 4-19. Spectre RMN $^1\text{H}$ à 300 MHz dans le $\text{CDCl}_3$ a) de la porphyrine $\text{H}_2\text{13}$ b) de la cage 17 (dans le $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) c) de la cage 18.....	90
Figure 4-20. Anisotropie magnétique engendrée par le courant de cycle d'une tétraphénylporphyrine de zinc(II), permettant de donner une estimation de la distance interporphyrinique. <sup>21b</sup> .....	90
Figure 4-21. Spectres RMN DOSY mesurés dans le $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ à 600 MHz a) cage 17 ( $D = 369 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ ) b) cage 18 ( $D = 350 \mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ ).....	91
Figure 4-22. Spectres d'absorption UV-visible de la cage 18 (en bleu) et de la porphyrine $\text{H}_2\text{13}$ (en rouge) mesurés dans un mélange dichlorométhane/acétonitrile(1/1 v/v).....	92
Figure 4-23. Spectre de masse electrospray de la cage covalente 18.....	92
Figure 4-24. Essai de remétallation au zinc(II) de la cage 18.....	93
Figure 4-25. Essai de coordination d'argent(I) dans la cage de coordination 18.....	94
Figure 1. Modulations envisageables des ligands (L) et des fonctions permettant la fermeture de la cage (X Y) à partir d'un dimère de porphyrines formé par effet template.....	100
Figure 2. Contrôle de la libération du substrat par un stimulus externe.....	102





Julien TAESCH

**EDSC**  
Ecole Doctorale des  
Sciences Chimiques

# Vers la synthèse de cages porphyriniques à taille de cavité contrôlée par un stimulus externe

## Résumé

Les cages moléculaires covalentes ou de coordination sont des molécules particulièrement intéressantes lorsqu'elles présentent une cavité active en reconnaissance moléculaire ou en réactivité chimique. Le projet consiste en la synthèse et l'étude d'un nouveau type de cage moléculaire, constituée de deux porphyrines reliées par des liaisons covalentes mais flexibles et de huit ligands 3-pyridyles (L) permettant de contrôler la taille de la cavité par un stimulus externe. L'étape-clé de la synthèse de cette cage est la formation d'un dimère de porphyrine par effet template, de sorte à favoriser la fermeture de la cage. Des cations métalliques coordonnés par les groupements L ou un ligand ditopique comme le DABCO coordonné entre les métallo-porphyrines ont été utilisés pour pré-assembler le dimère. Ce dernier ayant été obtenu, les chaînes polyéther ont été reliées deux par deux par métathèse des oléfines. Une structure cristallographique de la cage covalente complexant le DABCO a pu être obtenue. La cage synthétisée a, par la suite, été démétallée et le DABCO retiré, la conformation adoptée par cette dernière molécule varie par rapport à son précurseur.

Mots-Clés : cage covalente, cage de coordination, synthèse organique, porphyrine facialement encombrée, porphyrine fonctionnalisée par des pyridines, couplage de Suzuki, métathèse d'oléfines, chimie de coordination, DOSY

## Résumé en anglais

Covalent or coordination molecular cages are particularly interesting molecules when they incorporate an active cavity in molecular recognition or in chemical reactivity. The project consists in the synthesis and the study of a new type of molecular cage, built from two porphyrins linked together by covalent but flexible bonds and eight 3-pyridyl ligands (L) allowing a control of the size of the cavity by an external signal. The key-step in the cage synthesis is the formation of a template dimer in order to favour the covalent cage closing. Several metallic cations coordinated by the L moieties or a ditopic ligand such as DABCO coordinated between two metalloporphyrins have been used for the preorganization of a dimer. Once the latter compound formed, the polyether chains have been linked two-by-two by alkene metathesis. A crystallographic structure of the covalent cage complexing the DABCO has been obtained. Furthermore, the synthesized cage was demetallated and the DABCO removed, the conformation adopted by this molecule doesn't change a lot from its precursor.

Keywords : covalent cage, coordination cage, organic synthesis, facially encumbered porphyrin, pyridyl functionalized porphyrin, Suzuki cross coupling, alkene metathesis, coordination chemistry, DOSY