



HAL
open science

Machines moléculaires à base de cyclodextrines fonctionnalisées

Sawsen Cherraben

► **To cite this version:**

Sawsen Cherraben. Machines moléculaires à base de cyclodextrines fonctionnalisées. Chimie organique. Sorbonne Université, 2019. Français. NNT : 2019SORUS633 . tel-03500209

HAL Id: tel-03500209

<https://theses.hal.science/tel-03500209>

Submitted on 22 Dec 2021

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.

Sorbonne Université

École doctorale Chimie Moléculaire Paris Centre – ED 406

Institut Parisien de Chimie Moléculaire – UMR 8232

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE SORBONNE UNIVERSITE

Spécialité : Chimie Moléculaire

Sawsen CHERRABEN

Machines moléculaires à base de cyclodextrines fonctionnalisées

Dirigée par : Dr. Guillaume Vives, Pr Bernold Hasenknopf
& Pr. Matthieu Sollogoub

Soutenue le 20 décembre 2019 devant le Jury :

| | | | |
|--------------|------------|--|------------|
| M. Gwénaél | RAPENNE | Professeur – Université de Toulouse | Rapporteur |
| M. Benoit | COLASSON | Maître de conférences – Université Paris Descartes | Rapporteur |
| M. Guillaume | DE BO | Professeur – Université de Manchester | Examineur |
| Mme. Valérie | MARVAUD | Directrice de recherche – Sorbonne Université | Présidente |
| M. Guillaume | VIVES | Maître de conférences – Sorbonne Université | Examineur |
| M. Bernold | HASENKNOPF | Professeur – Sorbonne Université | Directeur |
| M. Matthieu | SOLLOGOUB | Professeur – Sorbonne Université | Directeur |

REMERCIEMENTS

À l'issue de cette aventure qu'est la thèse, je souhaite remercier l'ensemble des personnes qui m'ont accompagné et soutenu.

Tout d'abord, mes remerciements vont aux membres du jury pour le temps qu'ils ont consacré à évaluer mon travail de thèse, pour l'intérêt porté à mes travaux, pour les discussions et pour leur diligence à assister à ma soutenance malgré un contexte de grève difficile.

Au Pr Rapenne et au Dr Colasson, merci d'avoir corrigé aussi rapidement et avec grand soin mes travaux de thèse et pour les conseils et éclaircissements qui en ont découlé. Je souhaite également remercier le Pr de Bo pour sa présence et pour la discussion extrêmement intéressante durant la soutenance. Enfin, merci à Valérie Marvaud d'avoir présidé ce jury, pour sa bienveillance et ses conseils précieux.

Je tiens ensuite à adresser ma reconnaissance et mes remerciements à mes deux directeurs de thèse. Matthieu, merci de m'avoir permis d'effectuer cette thèse. Outre tout ce que tu as pu m'apprendre scientifiquement, ta disponibilité et surtout ton optimisme m'ont permis d'aller de l'avant (24h ? c'est largement suffisant). Berni, je souhaitais de tout cœur faire cette thèse avec toi, pour la qualité scientifique de ta recherche mais plus encore, pour tes qualités humaines. Je te remercie donc de m'avoir accordé cette opportunité unique ainsi que pour sa bienveillance.

Mes sincères remerciements s'adressent ensuite à Guillaume qui, pendant ces trois années m'a encadrée tout en me faisant confiance (peut-être un peu trop parfois). Je te suis très reconnaissante pour ta disponibilité, sans faille à la fin de cette thèse (équipe du soir), tes précieux conseils scientifiques et tiens à souligner tes nombreuses qualités humaines. Merci également pour les nombreuses discussions que nous avons pu avoir et ton exigence bienveillante qui m'a aidé à aller au-delà de mes propres limites.

Merci donc à tous les trois pour m'avoir fait confiance sur un projet ambitieux, d'avoir cru en moi et de m'avoir laissé une certaine liberté qui m'a permis de faire évoluer à la fois le projet de thèse et moi-même.

Je remercie chaleureusement le Pr Lehn, pour m'avoir donné l'incroyable occasion de travailler au sein de son laboratoire et d'en apprendre autant. Je tiens ensuite à exprimer toute ma gratitude à Jean-Louis, pour m'avoir donné envie de continuer et soutenu constamment. J'associe bien évidemment à ces remerciements Jacline, pour sa douceur et pour les moments partagés.

À mes enseignants, Diana Over, Hamid Dhimane, Guillaume Prestat et Benoit Colasson, je vous remercie pour votre enseignement et accompagnement précieux.

Mes remerciements vont ensuite à l'ensemble des membres de l'équipe GOBS. Merci à Sylvain et Yongmin et plus particulièrement à Olivia, pour ta gentillesse sans bornes et tes conseils précieux et Mickaël, pour nos discussions extrêmement constructives et enrichissantes. Merci Zhihao, Guangcan, Changping, Wenting, Haipeng et Fang, Zhonghang et Enxu à qui je souhaite une belle réussite avec ce projet très prometteur.

Je tiens aussi à remercier Aurélie et Claire pour leur formation en RMN (et les pauses cafés et cours de sophrologie au passage...), j'ai réussi à garder mes bretelles malgré tout. Omar, pour ta gentillesse et tout ce que tu m'as appris en spectroscopie de masse (la super technique de l'Armageddon ultime m'a été très utile). J'aimerais également remercier Sylvie pour son aide dans la gestion du laboratoire, ainsi que Sylvie et Patricia.

Plus qu'une consécration professionnelle, cette thèse a été une grande expérience humaine et pour cela je souhaite continuer à remercier de nombreuses personnes (plus que deux pages...)

À mes anciens collègues et amis je dis merci. Sha tu as été un rayon de soleil au sein du laboratoire. Pierre pour nos nombreuses discussions et ton sourire permanent. Jiang, pour avoir toujours été là, pour le voyage en Chine et surtout pour ta bienveillance. Enfin Jorge pour les moments de complicité et tout ce que tu as pu m'apprendre.

En particulier, je remercie Hugo, pour nos fous rires et tes imitations légendaires, Léonid, pour nos nombreuses discussions et nos pauses café précieuses, Lisa, pour ta douceur. Je tiens à adresser une mention spéciale à mes collègues de labo et de bureau : Floriane et Kajetan. Merci pour nos fous rires et le temps passé ensemble, un peu moins pour Céline Dion et Johnny Hallyday et les nombreux cadeaux piégés que je garde précieusement...

Lorien et Martin, sachez que je suis ravie d'avoir commencé avec vous deux. Cette thèse n'aurait certainement pas été pareille sans vous. Merci pour notre voyage en Chine agrémenté

d'aventure et de surprises. Martin, pour entre autres, tes encouragements durant la thèse et Lorien, pour ton soutien inconditionnel et tout ce qui fait de toi une si belle personne.

Un grand merci à Fares et Thibault, sans oublier Pierre et Jérémy pour les discussions et moments partagés. J'en oublie sûrement beaucoup, j'en suis désolée.

Merci à tous, pour tous ces moments de rire, de soutien, d'apprentissage et de partage qui ont fortement contribué à rendre cette thèse inoubliable.

Je souhaite finir par ce qui est le plus important pour moi, ceux sans qui et sans quoi toute réussite n'aurait pas été possible. Je dédie donc cette thèse à mes proches et plus que tout à ma famille.

Je remercie donc mes amis qui ont contribué grandement à mon bien-être, Samo, Marion, Antonio... En particulier, je tiens à remercier Tawfiq, merci de m'avoir autant aidé à m'accrocher depuis la licence. Xavier, je tiens à te témoigner de ma gratitude et de mon admiration sans bornes, et te remercier pour ton immense soutien. Amina, merci pour tes encouragements et pour m'avoir rappelé constamment ce qui est essentiel pour moi. Merci Ehleme, pour ton amitié et tes conseils précieux. Merci à mon amie de toujours, Sara pour toutes ces années passées ensemble et pour toutes nos valeurs communes.

Je souhaite exprimer tout mon attachement à mes frères et sœurs : Sab, Seyf et Sana. Merci de m'avoir toujours soutenu et accompagné tout au long de ces années. D'avoir été une source de fierté, d'inspiration constante et une force intarissable pour moi. J'associe bien évidemment à ces remerciements Tasnim, et Nour que je suis ravi de compter dans la famille, et l'ensemble de mes proches pour lesquels j'ai un grand attachement. Je finis enfin ces remerciements et ce manuscrit de thèse par ceux sans qui rien n'aurait été possible, à mes parents auxquels je voue un attachement sans limite. Je vous dédie cette thèse et chaque instant de réussite et de joie associé. Merci de m'avoir porté tout ce temps et d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| CHAPITRE 1 : INTRODUCTION | 15 |
| I. INTRODUCTION AUX MACHINES MOLÉCULAIRES | 15 |
| 1. <i>Le mouvement brownien</i> | 16 |
| 2. <i>Machines moléculaires artificielles</i> | 17 |
| 3. <i>Vers le contrôle du mouvement moléculaire</i> | 18 |
| 4. <i>Mécanismes de cliquet brownien</i> | 19 |
| II. MOTEURS MOLÉCULAIRES ARTIFICIELS | 21 |
| 1. <i>Contrôle de la rotation autours de liaisons</i> | 21 |
| 1. 1. Systèmes opérant en solution | 21 |
| 1. 2. Systèmes opérant sur une surface | 23 |
| 2. <i>Molécules entrelacées : MIMs (Mechanically Interlocked Molecules)</i> | 24 |
| 2. 1. Topologies | 24 |
| 2. 2. Stratégies de synthèse | 25 |
| 2. 3. Mouvement de rotation | 26 |
| 2. 3. 1. Directionnalité non contrôlée | 26 |
| 2. 3. 2. Vers le contrôle de la directionnalité | 27 |
| 2. 4. Mouvement de translation | 31 |
| 2. 4. 1. Mécanisme de cliquet énergétique : exemples de pompes moléculaires | 31 |
| 2. 4. 2. Mécanisme de cliquet d'information | 34 |
| 2. 5. Catalyseur processif : | 36 |
| III. SYSTÈMES À BASE DE CYCLODEXTRINES | 37 |
| 1. <i>Propriétés et intérêt des cyclodextrines</i> | 37 |
| 1. 1. Structure et nomenclature des CDs | 37 |
| 1. 2. Propriétés de complexation | 38 |
| 2. <i>Systèmes entrelacés à base de CDs</i> | 40 |
| 2. 1. Mouvement de translation : | 40 |
| 2. 1. 1. Stimulus redox : | 41 |
| 2. 1. 2. Stimulus photochimique : | 41 |
| 2. 2. Mouvement de rotation | 43 |
| IV. VERS UN CONTRÔLE DU MOUVEMENT ACTIF DE LA CD | 44 |
| CHAPITRE 2 : ENFILAGE PH CONTRÔLÉ DE CYCLODEXTRINES FONCTIONNALISÉES | 47 |
| I. INTRODUCTION | 48 |
| 1. <i>État de l'art : fonctionnalisation de CDs</i> | 48 |
| 1. 1. Fonctionnalisation sélective du col primaire | 48 |
| 1. 1. 1. Généralités | 48 |
| 1. 1. 2. Régio-sélectivité pour le col primaire | 49 |
| 1. 2. Fonctionnalisation via l'utilisation du DIBAL-H | 53 |
| 1. 2. 1. Mécanisme de débenzylation et régiosélectivité | 53 |
| 1. 2. 2. Exemple d'application : hexa et hepta-différentiation de CD | 54 |

| | |
|--|-----------|
| 2. État de l'art : commutateurs à mouvement translationnel À base de CD..... | 55 |
| II. SYNTHÈSE ET COMPLEXATION PH CONTRÔLÉE DE CYCLODEXTRINES POLYFONCTIONNALISÉES..... | 58 |
| 1. Contexte et objectifs du projet..... | 58 |
| 2. Synthèse des CDs fonctionnalisées..... | 59 |
| 2. 1. Hexa-amino cyclodextrine (NH ₂) ₆ -CD..... | 60 |
| 2. 2. Mono- et di-amino cyclodextrines (NH ₂)-CD et (NH ₂) ₂ -CD..... | 60 |
| 3. Études d'enfilage avec l'axe..... | 61 |
| 3. 1. Système modèle avec une CD native..... | 61 |
| 3. 2. Étude d'enfilage des CDs fonctionnalisées..... | 63 |
| 3. 3. Caractérisation des pseudo[2]rotaxanes de cyclodextrines fonctionnalisées..... | 65 |
| 3. 3. 1. Principe de la RMN DOSY :..... | 65 |
| 3. 3. 2. Principe de la RMN NOESY et ROESY :..... | 66 |
| 3. 3. 3. Étude des pseudo[2]rotaxanes..... | 67 |
| 4. Désenfilage des CDs fonctionnalisées..... | 69 |
| 4. 1. Exemple de (NH ₂) ₆ -CD..... | 69 |
| 4. 2. Étude comparative..... | 70 |
| 4. 3. Études de réversibilité..... | 73 |
| 5. Conclusion..... | 74 |
| CHAPITRE 3 : VERS UN MOUVEMENT ACTIF DE LA CD..... | 79 |
| I. INTRODUCTION..... | 79 |
| 1. Concept..... | 79 |
| 2. Du concept au design..... | 82 |
| II. SYSTÈME MODÈLE À DEUX STATIONS..... | 84 |
| 1. Synthèse des CDs..... | 84 |
| 2. Synthèse des rotaxanes..... | 87 |
| 2. 1. Choix de la réaction de bouchonnage..... | 87 |
| 2. 2. Synthèse de rotaxanes par chimie click avec une accroche hydroxyle..... | 88 |
| 2. 3. Synthèse de rotaxanes par chimie click avec une accroche amine..... | 91 |
| 2. 3. 1. Variation de la longueur de l'axe : station en C ₆ | 91 |
| 2. 3. 2. Variation de la longueur de l'axe : station en C ₈ | 95 |
| 2. 3. 3. Variation de la nature du bouchon..... | 96 |
| 2. 3. 4. Comparaison entre CD native et CD ^{Me} | 96 |
| 2. 4. Synthèse de rotaxanes avec accroche amine par isocyanate..... | 97 |
| 3. Bilan..... | 99 |
| III. SYSTÈME À 3 STATIONS PAR POST-FONCTIONNALISATION DE ROTAXANE..... | 100 |
| 1. Synthèse par post-fonctionnalisation d'un rotaxane urée..... | 103 |
| 1. 1. Synthèse du rotaxane modèle..... | 104 |
| 1. 1. 1. Synthèse du rotaxane avec la CD ^{Me} | 104 |
| 1. 1. 2. Synthèse du rotaxane avec la (NMe ₂)-CD ^{Me} | 105 |
| 1. 2. Alkylation du rotaxane..... | 107 |
| 1. 3. Clivage des fonctions urées..... | 109 |

| | |
|---|------------|
| 1. 3. 1. Hydrolyse des fonctions urées..... | 109 |
| 1. 3. 2. Utilisation d'organolithien..... | 110 |
| 1. 3. 3. Réduction par LiAlH ₄ | 110 |
| <i>2. Synthèse par post-fonctionnalisation d'un rotaxane amide</i> | <i>113</i> |
| 2. 1. Synthèse du rotaxane | 114 |
| 2. 2. Alkylation du rotaxane :..... | 115 |
| 2. 3. Clivage des fonctions amide..... | 116 |
| 2. 4. Post-fonctionnalisation alternative par amination réductrice suivie de débenzylation..... | 118 |
| 2. 4. 1. Synthèse d'un nouveau brin aldéhyde | 119 |
| 2. 4. 2. Synthèse du rotaxane | 119 |
| <i>3. Étude du [2]rotaxane modèle à trois stations.....</i> | <i>121</i> |
| 3. 1. Purification du rotaxane..... | 121 |
| 3. 2. Étude en variation de température :..... | 123 |
| 3. 3. Étude de la réaction de protection..... | 125 |
| 3. 4. Caractérisation du rotaxane/identification des mécano-isomères :..... | 126 |
| IV. CONCLUSION | 134 |
| CONCLUSION GÉNÉRALE..... | 137 |
| EXPERIMENTAL PART | 147 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 185 |

ABRÉVIATIONS

Ac : Acétyle

ADP : Adénosine diphosphate

ATP : Adénosine triphosphate

Boc : tert-butyloxycarbonyle

CBPQT : Cyclobis(paraquat-para-phénylène)

CD : Cyclodextrine

CuAAc : Copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition

CyH : Cyclohexane

d : Doublet

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène

DCC : Dicyclohexylcarbodiimide

DCM : Dichlorométhane

DIBAL-H Diisobutylaluminium hydride

DIEA : diisopropyléthylamine

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMF : Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DOSY : Diffusion ordered spectroscopy

eq : équivalent

ESI : Electrospray Ionization

Fmoc : Fluorényméthoxycarbonyle

HRMS : High resolution mass spectrometry

LCST : Lower Critical Solution Temperature

MS : Mass Spectrometry (spectrométrie de masse)

MW : Microwave

m : Multiplet

NOE : Nuclear overhauser effect

NOESY : Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy

PEG : Poly(éthylène glycol)

PMDETA : *N,N,N',N'',N''*-Pentamethyldiethylenetriamine

PPG : Poly(propylène glycol)

ppm : Partie par million

PPR : *Pseudopolyrotaxane*

Py⁺ : Pyridinium

q : Quadruplet

r.t : Room temperature

Rf : rapport frontal

RMN : Résonance magnétique nucléaire

s : Singulet

STM : Scanning Tunneling Microscope

t : Triplet

^tBu : *Tert*-butyl

TEA : Triéthylamine

TFA : Acide trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

TMS : Triméthylsilyle

TOF : Time of Flight (Temps de vol)

TROESY : Transverse rotating-frame overhauser enhancement spectroscopy

UV : Ultra-violet

V: Viologène

$\Delta\delta$: variation de déplacement chimique

λ : longueur d'onde

Chapitre 1 : Introduction

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

I. INTRODUCTION AUX MACHINES MOLÉCULAIRES

L'utilisation de machines a commencé à l'aube de l'humanité, par la conception d'objets pouvant permettre de compenser des charges et générer du travail, de biaiser la gravité et d'en tirer profit.

Depuis, en réponse à l'évolution des nanotechnologies et la miniaturisation indispensable des dispositifs, beaucoup d'efforts ont été consacrés à l'élaboration et la compréhension du mode d'action des machines moléculaires artificielles. De la compréhension de l'infiniment petit naît le besoin et l'envie de générer des systèmes qui répondent à ces nouveaux défis.

Si le monde macroscopique est régi par des règles physiques particulières où la gravité est l'interaction dominante, le monde microscopique en est soumis à d'autres. Ici le mouvement brownien, les interactions électrostatiques et la viscosité dominent. C'est un autre univers dans lequel se déplacer reviendrait, selon l'expression imagée d'Astumian, à « nager dans la mélasse et marcher dans un ouragan ». [1] (*swimming in molasses and walking in a hurricane*).

La question est d'autant plus complexe qu'il n'y a pas de notion d'immobilité à cette échelle dès lors que l'agitation thermique implique un mouvement constant et aléatoire appelé mouvement brownien. Sans contrainte appliquée, un système macroscopique tend à l'immobilité, ce qui n'est absolument pas le cas d'un système moléculaire. L'état de repos d'un système moléculaire s'apparente donc à l'état d'équilibre thermodynamique qui reste un état dynamique mais sans flux net de matière. On comprend donc bien que pour atteindre ces aspirations, les stratégies doivent être bien adaptées à ces nombreuses contraintes spécifiques. Comment donc mettre en place, déclencher et surtout contrôler un mouvement spécifique dans une architecture moléculaire complexe ? La réponse à ces questions cruciales réside dans la compréhension des exemples les plus probants et fiables de machines moléculaires qui existent depuis des millénaires, les machines moléculaires biologiques.

En effet, la nature a développé au cours de son évolution une étonnante variété de nanomachines pour réaliser une multitude de processus biologiques. En particulier, des mouvements rotatifs ou linéaires sont utilisés respectivement par l'ATP synthase pour la synthèse de l'ATP et par les kinésines pour transporter des organelles au sein des cellules. Ces machines utilisent des gradients électrochimiques ou une énergie chimique (l'hydrolyse de l'ATP) pour biaiser le mouvement brownien et générer un mouvement unidirectionnel. Ces

systèmes fascinants ont grandement inspiré les chimistes pour la conception de machines artificielles. [2-4]

1. LE MOUVEMENT BROWNIEN

L'existence du mouvement brownien, au cœur des processus chimiques élémentaires, a été rapporté pour la première fois par Robert Brown, botaniste écossais qui a observé le mouvement aléatoire de particules de pollen.[5] Ce phénomène a ensuite été rationalisé par Einstein et expérimenté par Perrin en 1912.[6,7]

La question de son exploitation a été abordée très tôt, malgré les outils synthétiques et analytiques limités de l'époque. Ainsi, plusieurs illustrations théoriques, comme l'expérience du démon de Maxwell[8] ou la trappe de Smoluchowski[9] ont été avancées pour répondre à la question cruciale qui est celle de savoir si l'exploitation de l'agitation thermique peut à elle seule générer du travail. Autrement dit, s'il est possible de s'affranchir du second principe de la thermodynamique dans certaines circonstances.

Nous développerons l'illustration de Feynman qui a abordé la notion de contrôle moléculaire dans sa célèbre conférence « *There's plenty of room at the bottom* ». [10] Il y présente un concept clé du fonctionnement d'une machine en y abordant une question essentielle, celle de l'utilisation du mouvement brownien. Le concept est illustré par une expérience de pensée très connue de « pale et roue à cliquet ».

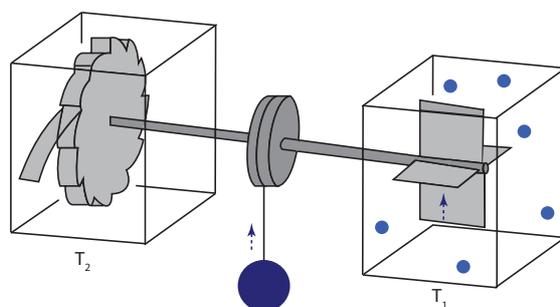


Figure 1 : Schéma de l'expérience « pale et roue à cliquet » de Feynman

Le système se compose de deux compartiments distincts (Figure 1). Le premier contient un gaz à faible pression à une température T_1 et un système de 4 pales reliées à un mécanisme de roue dentée à cliquet à une température T_2 . Les deux compartiments sont reliés par un système de treuil central. L'objectif initial est la transformation du mouvement aléatoire des particules de gaz qui font bouger les pales en un mouvement unidirectionnel par le biais de l'asymétrie de la roue à cliquet qui n'autorisera la rotation que dans une direction. On obtiendrait ainsi un système moteur utilisant seulement l'agitation thermique comme source d'énergie. Ce serait

en contradiction avec le second principe de la thermodynamique dont une des formulations historiques est « *il n'existe pas de cycle moteur monotherme* ».

Lorsque $T_1=T_2$, il n'y a pas de travail généré car le ressort du cliquet est soumis aux mêmes fluctuations aléatoires que les particules du compartiment à T_1 . Ainsi le cliquet a autant de chance de se soulever que de s'abaisser et ne joue pas son rôle de contrôle de la rotation. Par contre lorsque $T_1>T_2$, le mouvement aléatoire des particules de gaz dans le compartiment des pales prend le pas et un travail utile peut être généré. Mais on n'enfreint plus le deuxième principe puisqu'on a deux températures différentes qui nécessitent un apport d'énergie pour les maintenir.

Cette expérience illustre deux points fondamentaux pour récupérer un travail du mouvement d'une machine :

- La nécessité d'un apport d'énergie externe (le système moléculaire reste soumis au second principe de la thermodynamique)
- Avec une asymétrie et une source d'énergie extérieure, on peut exploiter l'agitation thermique et la transformer en travail.

Ce dernier point sera développé lors de la description des notions de mécanismes de cliquet d'énergie ou d'information.

2. MACHINES MOLÉCULAIRES ARTIFICIELLES

L'apparition de machines moléculaires artificielles a été rendue possible par l'essor de la chimie supramoléculaire qui permet l'élaboration d'assemblages complexes et le contrôle relatif de leurs différents composants^[11] Cette approche bottom-up qui consiste en l'assemblage d'unités élémentaires en une architecture plus complexe est également utilisée par la nature pour la conception de ses machines.

La notion de « machine moléculaire » nécessite donc d'être définie. C'est un « assemblage de composants moléculaires conçu dans le but d'effectuer un mouvement mécanique en réponse à des stimuli externes ».^[12] Cette simple définition implique deux facteurs importants. D'une part, l'implication d'un stimulus externe qui induit le mouvement, une action, un réarrangement interne. D'autre part, une notion d'organisation puisque le système est construit de telle sorte qu'il puisse utiliser l'énergie apportée pour la convertir en mouvement. Cela nécessite d'achever un très haut degré d'organisation et de contrôle structurel dans un univers où le mouvement est essentiellement aléatoire.

Ces machines peuvent être divisées en deux grandes catégories que sont les *switch* (commutateurs) et moteurs moléculaires.

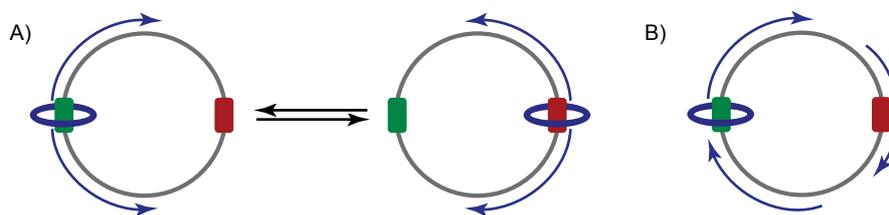


Figure 2 : Comparaison schématique entre un commutateur (A) et un moteur (B)

Les *switches* sont des systèmes qui opèrent sous contrôle thermodynamique, présentant au minimum un état bi-stable. Ils influent donc uniquement sur la thermodynamique du système et la distribution à l'équilibre. Leurs fonctionnements se fondent sur la variation séquentielle des énergies d'interactions entre les différents composants du système. Ils constituent la majorité des machines moléculaires artificielles décrites à l'heure actuelle. Bien que ces systèmes puissent présenter l'intérêt d'un mouvement mécanique contrôlé au sein de leur structure, il ne s'agit pas d'un contrôle unidirectionnel. L'énergie emmagasinée n'est donc pas potentiellement récupérable et exploitable puisque lorsqu'un commutateur revient à son état d'origine, le travail mécanique effectué par l'action du stimulus initial est annulé. C'est pour cela qu'ils sont souvent intégrés en tant que constituant d'architectures plus complexes.

La deuxième catégorie particulière dans cette famille de machines est celle des moteurs moléculaires. On y introduit une notion supplémentaire et un pas de plus dans la complexité : la notion d'unidirectionnalité du mouvement. Un moteur va donc influencer sur la cinétique et la trajectoire des composants du système. Au-delà de générer un mouvement, qu'il soit translationnel ou rotationnel, il faut contrôler le sens du mouvement. Contrairement aux commutateurs, un moteur moléculaire est techniquement capable d'amener un système hors équilibre et il est donc envisageable de générer du travail utile lors de son fonctionnement.

Bien moins nombreux, ce sont des systèmes plus fascinants car capables de fonctionner hors équilibre et potentiellement de façon autonome.

3. VERS LE CONTRÔLE DU MOUVEMENT MOLÉCULAIRE

Comme énoncé précédemment, le contrôle du mouvement moléculaire est au cœur du défi que représentent les machines moléculaires.^[13] Ces systèmes doivent opérer dans des conditions dans lesquelles la gravité et l'inertie sont négligeables, et où les forces visqueuses et le mouvement brownien dominant. L'expérience de Feynman a montré l'importance de

l'utilisation d'une source d'énergie externe pour induire le mouvement. Contrairement aux systèmes biologiques qui utilisent essentiellement l'énergie chimique, les chercheurs ont à leur disposition une panoplie plus étendue en terme d'énergies chimiques, photochimiques ou électrochimiques.^[12,14,15]

La conversion de cette énergie en mouvement peut se faire de différentes façons et implique principalement de modifier la thermodynamique et/ou la cinétique du système (Figure 3). Pour y arriver, on peut schématiquement modifier les états initiaux ou finaux par modification des énergies associées (1 et 2). Cela s'obtient généralement par la modification des interactions entre plusieurs sites. En modifiant l'énergie d'interaction entre deux éléments au profit ou au détriment d'une autre, on peut initier le mouvement par relaxation thermique.

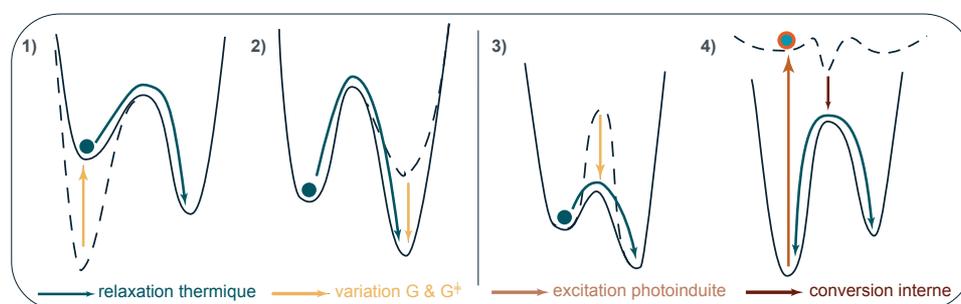


Figure 3 : Représentation schématique des stratégies utilisées pour induire un mouvement. Modification de l'enthalpie libre 1) des réactifs, 2) des produits ; 3) modification de l'enthalpie libre d'activation ; 4) passage par un minimum local

D'autre part, on peut agir sur un aspect cinétique en modifiant l'énergie d'activation (barrière d'activation) tout en gardant les énergies des états initiaux et finaux fixes (3). Lorsque la barrière d'activation est trop importante, on peut utiliser une activation photochimique pour atteindre un état excité qui par relaxation thermique ou conversion interne va permettre de peupler un état métastable (4). C'est le cas, par exemple, des processus d'isomérisation des doubles liaisons C=C et N=N.

Ces stratégies permettent d'initier le mouvement. Leurs applications dans des mécanismes dit de cliquet brownien (Figure 4) permettent d'orienter voire de diriger ledit mouvement par manipulation des profils d'énergie potentielle associés à des machines moléculaires complexes.

4. MÉCANISMES DE CLIQUET BROWNIEN

Les cliquets browniens peuvent être classifiés en deux types de mécanismes : cliquet d'énergie ou d'information. Les deux exploitent le mouvement brownien par manipulation des profils d'énergie potentielle.^[14,15]

L'utilisation d'un mécanisme de cliquet d'énergie s'apparente à la modulation périodique du profil d'énergie potentielle d'un système par application d'un stimulus externe (Figure 4, A). En faisant varier les barrières d'activation et les énergies des états initiaux et finaux de manière à avoir deux profils d'énergie potentielle asymétriques, on aboutit à un mouvement dirigé et graduel de l'objet. Ainsi, la déstabilisation de la position initiale par application du premier stimulus (étape b) s'accompagne de la création de nouveaux minima d'énergie avec une barrière cinétique plus élevée à gauche qu'à droite. Cela induit le déplacement directionnel de l'objet par relaxation thermique vers le puit de droite. Un retour au profil initial par application d'un nouveau stimulus (étape c) entrainera l'avancée de l'objet d'un cran supplémentaire vers la droite. L'alternance entre ces deux profils d'énergies asymétriques permet donc de favoriser cinétiquement une direction au détriment d'une autre. Nous pouvons noter que la position de l'objet n'a pas besoin d'être connue pour obtenir un mouvement unidirectionnel.

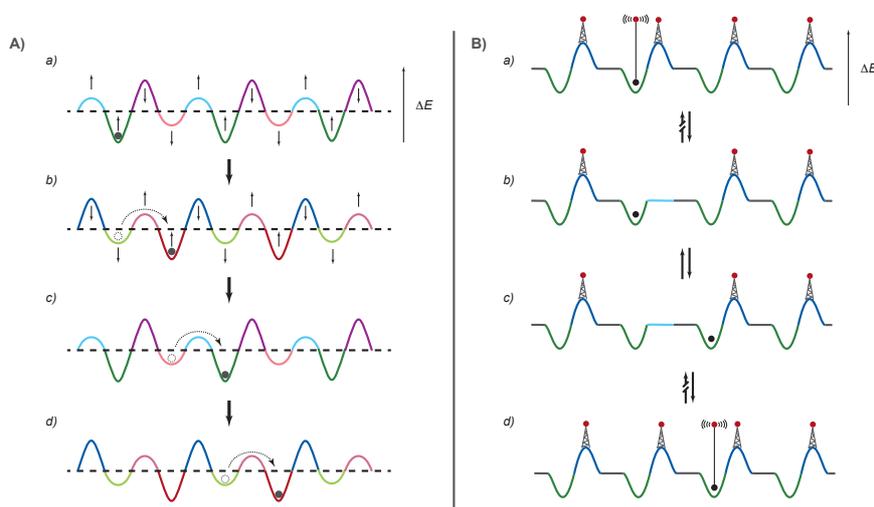


Figure 4 : Profils d'énergie potentielle de mécanismes de cliquet d'énergie (A) et de cliquet d'information (B)^[16]

Le fonctionnement d'un cliquet d'information (Figure 4, B) diffère du simple cliquet d'énergie par la nécessité de connaître la position de l'objet. Ainsi la barrière de droite sera sélectivement abaissée (étape b) pour permettre une équilibration par mouvement brownien entre les deux puits. Lorsque l'objet a avancé vers la droite (étape c) la barrière sera rétablie derrière lui (étape d) avant de procéder à la suite. Il y a donc une notion de transfert d'information de l'objet vers la modification du profil d'énergie potentielle du système, moyennant un apport d'énergie externe. Cela constitue généralement une étape supplémentaire dans le contrôle de systèmes complexes. Le fonctionnement des machines moléculaires artificielles se fonde principalement sur ces concepts fondamentaux. Leurs applications seront illustrées par la suite avec une sélection d'exemples issus de la littérature.

II. MOTEURS MOLÉCULAIRES ARTIFICIELS

1. CONTRÔLE DE LA ROTATION AUTOURS DE LIAISONS

1. 1. Systèmes opérant en solution

Une des premières approches prometteuses pour l'élaboration d'un moteur rotatif à l'échelle de la molécule été rapporté par Kelly *et coll.* Son développement s'inscrit dans la continuité d'études antérieures, initié par Mislow *et al*^[17] sur l'élaboration d'hélices moléculaires et le développement de freins moléculaires arborant un motif triptycène.

La première génération de ce système se compose d'une unité triptycène et d'un motif [4]helicène hélicoïdal adjacent (Figure 5). La chiralité de ce dernier permet d'obtenir un profil d'énergie potentielle asymétrique pour la rotation du triptycène autour de la liaison C-C. Comme attendu, en absence de source d'énergie externe autre que le mouvement brownien, aucun sens de rotation privilégié n'a été mis en évidence.^[17] Ce système illustre donc la limitation discutée précédemment dans le concept du moteur de Feynman.

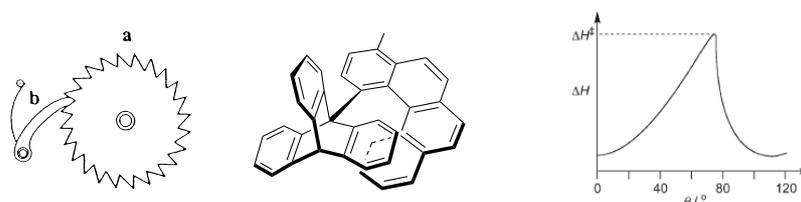


Figure 5 : Premier moteur moléculaire conçu par Kelly

Afin de pallier aux limitations de ce premier système, une source d'énergie externe a été incorporée par le biais d'une réaction chimique de cyclisation entre l'unité triptycène (ajout d'une fonction amine qui conduit à un isocyanate par réaction avec le phosgène) et le motif hélicène (substitué par une chaîne comportant un alcool terminal). La formation de l'uréthane puis sa rotation par relaxation thermique aboutissent, après hydrolyse, à une rotation unidirectionnelle de 120° du triptycène. La modification de ce système avec trois fonctions amine pour obtenir un mouvement à 360° s'est avérée infructueuse montrant les difficultés d'obtention d'un moteur moléculaire rotatif à énergie chimique. ^[18]

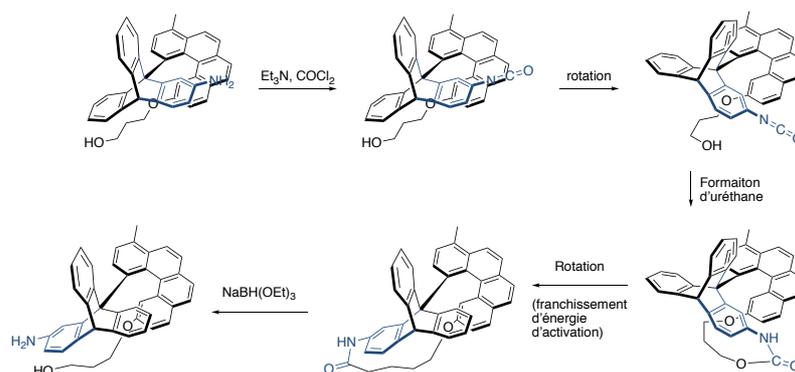


Figure 6 : Contrôle de la directionnalité de la rotation par énergie chimique

Dans une approche alternative, Feringa *et coll* ont rapporté l'un des rares exemples de moteur moléculaire abouti.^[19] Le célèbre système qui lui a valu le prix Nobel de chimie en 2016 puise son asymétrie dans sa chiralité et exploite l'énergie photochimique et thermique pour parachever une rotation unidirectionnelle de 360° autour d'une double liaison C=C. La présence de deux motifs phénantriles de stéréochimie différentes liés par une double liaison carbone-carbone et substitués par un méthyle apporte au système l'asymétrie (centre stéréogène R ou S) et l'hélicité (P ou M) nécessaire à l'existence des quatre états ci-dessous. La rotation complète d'une unité se fait *via* une série d'isomérisation photo-induite (*trans* à *cis* et de *cis* à *trans*), chacune suivie d'une étape de relaxation thermique à cause de la gêne stérique induite par les méthyles qui adoptent une position équatoriale défavorable. Chaque étape s'accompagne d'une inversion d'hélicité.

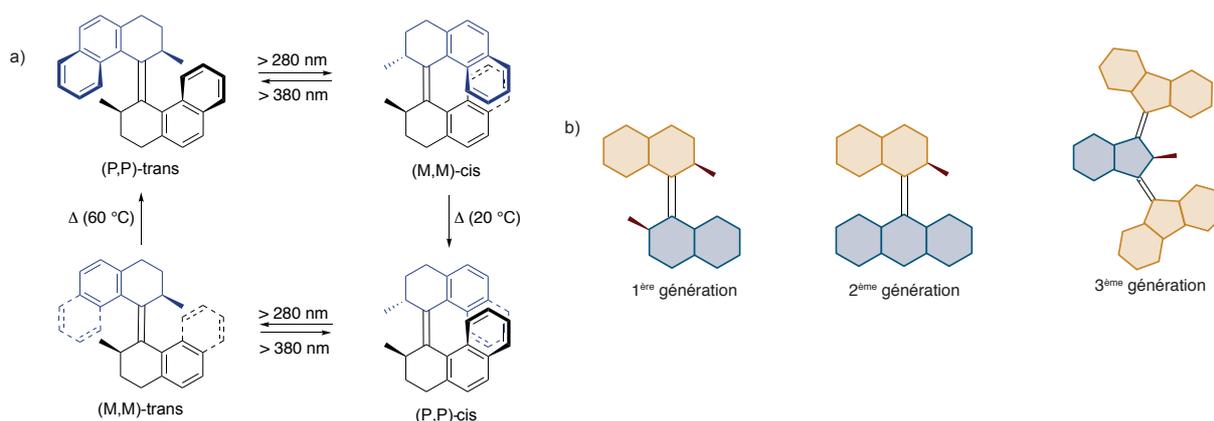


Figure 7: a) Premier moteur développé par Feringa ; b) Différentes générations de moteur par rotations autour d'une liaison C=C

Ce premier système a ensuite donné lieu à plusieurs générations de moteurs, avec des améliorations successives de la maîtrise et vitesse de la rotation.^[20,21] Les vitesses ont, en particulier, été grandement augmentées par l'optimisation de la gêne stérique au niveau de l'étape cinétiquement déterminante d'inversion d'hélicité thermique. Cette évolution

s'accompagne également d'une diminution de l'information chirale portée par le rotor et le stator puisqu'un seul centre stéréogène au niveau du rotor suffit à contrôler le sens et assurer l'unidirectionnalité de la rotation. Le système de 3^{ème} génération arbore un caractère achiral (composé méso). La présence d'un centre pseudo-asymétrique central permet ainsi de générer une rotation unidirectionnelle en sens opposé des deux unités fluorènes de la molécule. La diversification des motifs permet également leur utilisation ultérieure, comme par exemple leur greffage sur des surfaces^[22] et dans des systèmes d'architectures plus complexes comme des nanovéhicules.^{[22][23]}

1. 2. Systèmes opérant sur une surface

Le passage de l'étude de machines moléculaires en solution à celle sur surface a constitué une avancée importante dans l'application des machines moléculaires. La manipulation d'une molécule unique sur surface, bien que difficile et nécessitant des outils bien spécifiques, est un moyen tangible d'exploiter le mouvement dirigé des systèmes et d'en tirer un travail utile.

Rapenne *et coll* ont ainsi développé une série de moteurs rotatifs sur surface. Parmi eux, l'exemple du système représenté Figure 8 permet le contrôle du sens de rotation d'un rotor par application d'un stimulus électrique. ^[24]

Le moteur repose sur un complexe de ruthénium de géométrie en tabouret de piano composé d'un stator tripodal fixé sur une surface d'or par le biais de fonctions thioether. L'unité rotor est constituée d'un ligand cyclopentadiényle substitué par quatre motifs ferrocényles comme groupement électroactif et d'un motif tolyle. Après dépôt sur surface, l'utilisation d'un courant passant entre la pointe du STM et la surface a permis d'exciter la molécule et de générer une rotation du rotor. En fonction du positionnement de la pointe du STM sur l'unité ferrocène ou tolyl, le rotor va tourner préférentiellement dans le sens antihoraire ou horaire. Ces résultats ont été rationalisés à l'aide de calculs montrant une asymétrie opposée des profils d'énergie potentielle de rotation suivant les orbitales impliquées dans le passage des électrons tunnels. Ce système constitue un premier exemple de contrôle du sens de rotation au sein d'une molécule unique.

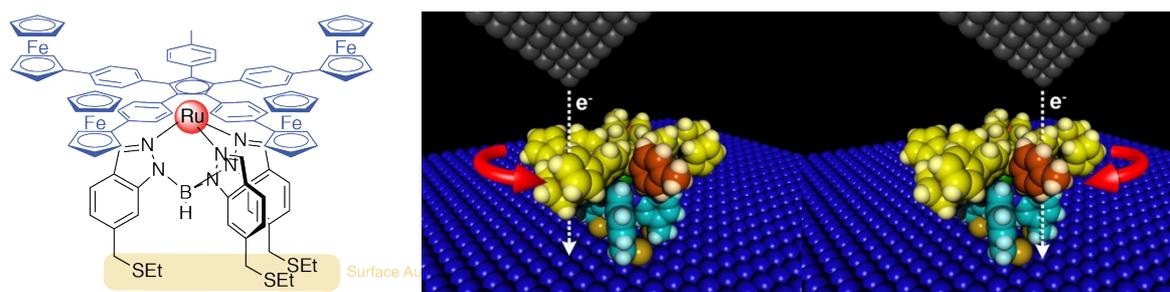


Figure 8 : Contrôle du mouvement de rotation sur surface

Au-delà de ces systèmes à l'échelle de la molécule unique, d'innombrables exemples ont été développés en solution.

2. MOLÉCULES ENTRELACÉES : MIMS (MECHANICALLY INTERLOCKED MOLECULES)

La chimie supramoléculaire a été définie par Jean Marie Lehn, prix Nobel de chimie en 1987, comme étant « la chimie au-delà des molécules » et se base sur des interactions non covalentes pour la reconnaissance et l'assemblage de différents objets moléculaires.^[25] Son émergence a constitué le socle du développement des systèmes entrelacés ; dont les travaux pionnier de Jean-Pierre Sauvage, prix Nobel de chimie en 2017, ont permit l'essor.

L'obtention de ce type de systèmes imbriqués, que l'on qualifie de MIMS pour *Mechanically Interlocked Molecules* a marqué un tournant majeur dans l'essor des machines moléculaires.^[26] Leur appellation suggère que ces structures ne sont pas uniquement des systèmes supramoléculaires mais bien des objets liés par des liaisons mécaniques, bien que les interactions non covalentes constituent leurs motifs initiaux. En 2009, Stoddart rapporte ainsi à leur propos que « dans la mesure où il devient possible de contrôler le mouvement d'un composant moléculaire par rapport à l'autre, la technologie de construction de machines moléculaires va émerger ». ^[27]

2. 1. Topologies

Ces molécules entrelacées sont généralement constituées de sous unités structurales, de formes cycliques ou linéaires. Leur association amène à la formation de systèmes que l'on qualifie de rotaxanes et de caténanes.^[27-29]

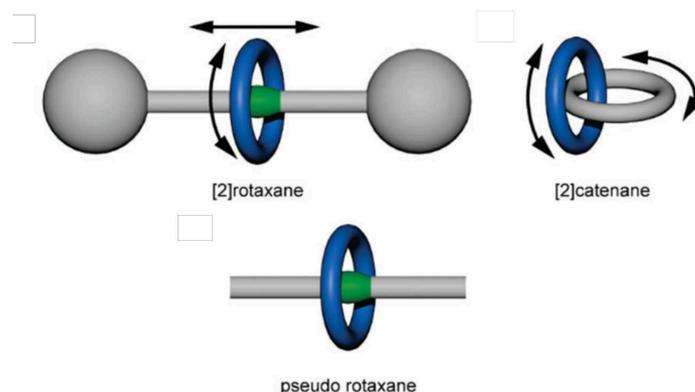


Figure 9 : Illustration schématique de structures entrelacées de types rotaxane et caténane^[12]

Un caténane, du latin *catena* signifiant chaîne se compose d'une ou plusieurs unités cycliques imbriquées l'une dans l'autre. Un rotaxane, dérivé de *rota* qui vient de roue, comporte au moins un motif macrocyclique incluant un ou plusieurs axes aux extrémités desquels on trouve des motifs suffisamment volumineux (bouchons) pour empêcher le défilage du macrocycle. Ces bouchons sont reliés à l'axe par des liaisons covalentes ou quelques fois par coordination. Un axe avec bouchons sans macrocycle est communément appelé *dumbbell* par analogie avec une haltère macroscopique. L'ajout du préfixe *pseudo* à l'appellation rotaxane implique la possibilité d'un défilage du macrocycle à cause de l'absence ou de l'efficacité limitée des bouchons. La nomenclature [n]rotaxane ou caténane fait référence au nombre *n* d'unités composant le système. De ces motifs découlent d'autres structures de topologies complexes tels que des nœuds moléculaires, des « daisy chains », des ascenseurs moléculaires etc.^[15,30]

2. 2. Stratégies de synthèse

La synthèse de ces systèmes représente un défi synthétique. L'approche statistique, en absence d'interaction favorable entre les composants, n'a mené qu'à des rendements très faibles.^[31] Pour y remédier, des stratégies basées sur la reconnaissance préalable des objets moléculaires à associer, par le biais d'interactions faibles non covalentes ou effet hydrophobe, ont vu le jour.

Un [2]rotaxane peut être obtenu par trois voies principales (Figure 10). L'approche la plus commune est celle de la formation du complexe d'inclusion, suivie de la formation du rotaxane par bouchonnage des extrémités (b). Une deuxième voie, moins utilisée, consiste en l'enfilage forcé du macrocycle par le bouchon préexistant (a). Elle nécessite généralement l'apport d'énergie externe pour le dépassement de la barrière d'activation induite par l'encombrement du bouchon. Enfin, la dernière stratégie est celle de la fermeture d'un macrocycle autour d'un

axe. L'utilisation d'un effet *template* est souvent nécessaire pour pré-organiser le système et le stabiliser avant fermeture.

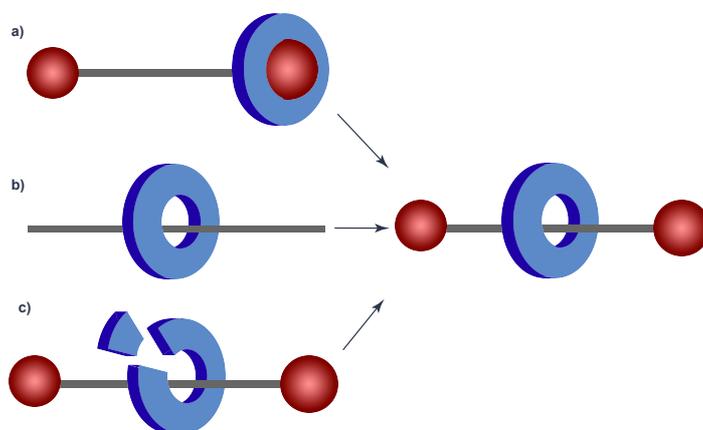


Figure 10 : Illustration de stratégie de synthèse de rotaxane

Cet effet « *template* » a été très fréquemment employé et avec grand succès. L'existence d'interactions fortes permet la préorganisation des composants et l'obtention d'architectures entrelacées avec d'excellents rendements. L'utilisation de complexes métalliques comme *template* a été largement développée depuis les travaux pionniers de Sauvage dans les années 1980^[32,33]. Lorsque ces métaux, en plus de préorganiser le système, jouent le rôle de catalyseur de la réaction de rotaxanation on parlera d'une approche AMET (*active metal templated*). Cette approche nécessite cependant l'utilisation de motifs particuliers et ne mène souvent qu'à des systèmes entrelacés constitués de sites d'interactions spécifiques.

La diversité de ces motifs de base constitue un potentiel immense dans le choix du design et des propriétés physico-chimiques qui en découlent. Leur utilisation pour la réalisation de machines moléculaires a permis l'émergence d'une multitude de systèmes, exploitant différentes sources d'énergies.^[34] Afin d'illustrer la diversité des systèmes développés, une série d'exemples non exhaustive sera donnée dans la suite de ce manuscrit.

2. 3. Mouvement de rotation

2. 3. 1. Directionnalité non contrôlée

Un des premiers exemples de mouvement relatif de rotation au sein d'une architecture de type caténane a été rapporté par Sauvage en 1994.^[35] Le système est composé de deux anneaux imbriqués l'un dans l'autre, porteurs pour le premier (en bleu) d'un site de coordination phénanthroline et pour le second (en rouge) de deux sites phénanthroline et terpyridine. Le mouvement relatif d'un macrocycle vis-à-vis de l'autre est induit par la variation du degré d'oxydation du cuivre. En effet, l'oxydation du Cu(I) tétracoordiné induit la rotation du

macrocycle rouge de sorte à permettre au Cu(II) d'être pentacoordiné par les motifs phénantroline et terpyridine. La réduction en Cu(I) permet, de nouveau par rotation, de revenir à la géométrie tétraédrique initiale par coordination de deux motifs phénantrolines.

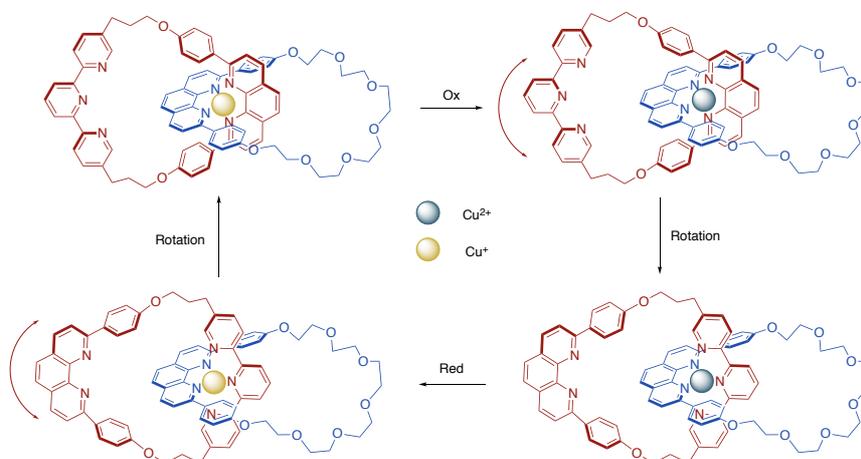


Figure 11 : Rotation de deux anneaux entrelacés sous stimulus redox par J.P Sauvage

Un stimulus redox a également été utilisé par Stoddart pour l'obtention d'un mouvement rotatif dans un caténaire organique.^[36] Par oxydation, non pas d'un métal, mais d'un groupement électroactif organique de type tétrathiafulvalène (TTF), il a induit le mouvement d'un macrocycle CBPQT⁴⁺ (*bis* bipyridine) vers un motif naphthalène.

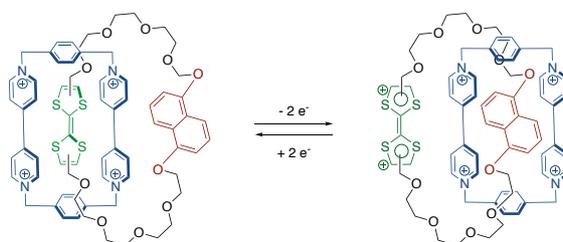


Figure 12 : Rotation de deux anneaux entrelacés par oxydation/réduction d'unités TTF

Ces deux systèmes constituent des exemples de commutation au sein de macrocycles imbriqués par un stimulus redox. Cependant, dans les deux cas il n'y a pas de contrôle du sens de rotation d'un macrocycle par rapport à l'autre. Nous avons donc affaire à des machines moléculaires de type switch et non moteur.

2. 3. 2. Vers le contrôle de la directionnalité

Depuis le premier exemple de navette moléculaire décrit par Stoddart en 1991^[37], de nombreux exemples de systèmes mobiles, utilisant l'énergie photochimique, redox ou chimique ont été développés. La plupart fonctionne sur le principe d'un simple changement de position des

composants entre deux états thermodynamiquement bi-stables. Cette approche ne suffit toutefois pas à contrôler la directionnalité du mouvement et à accumuler le travail généré puisque le retour à l'état initial se fait par le même chemin et efface le travail effectué.

Afin de contrôler la directionnalité du mouvement, Leigh *et coll* ont rapporté l'élaboration d'un [2]caténane avec un macrocycle principal composé de trois stations dont les affinités pour le second macrocycle peuvent être photocontrôlée sélectivement.^[38] L'application d'une séquence de stimuli photochimiques permet de faire passer le macrocycle sur les trois stations séquentiellement. Le mouvement est tout de même non directionnel car on ne contrôle pas la trajectoire du macrocycle à chaque changement d'état mais simplement la distribution thermodynamique à l'équilibre. L'utilisation du [3]caténane (Figure 13) obtenu lors de la synthèse a permis de résoudre ce problème du contrôle de la trajectoire. En effet dans ce système, la présence du deuxième macrocycle permet de contrôler la trajectoire du premier en jouant le rôle barrière mobile lors des changements de positions photo-activées.

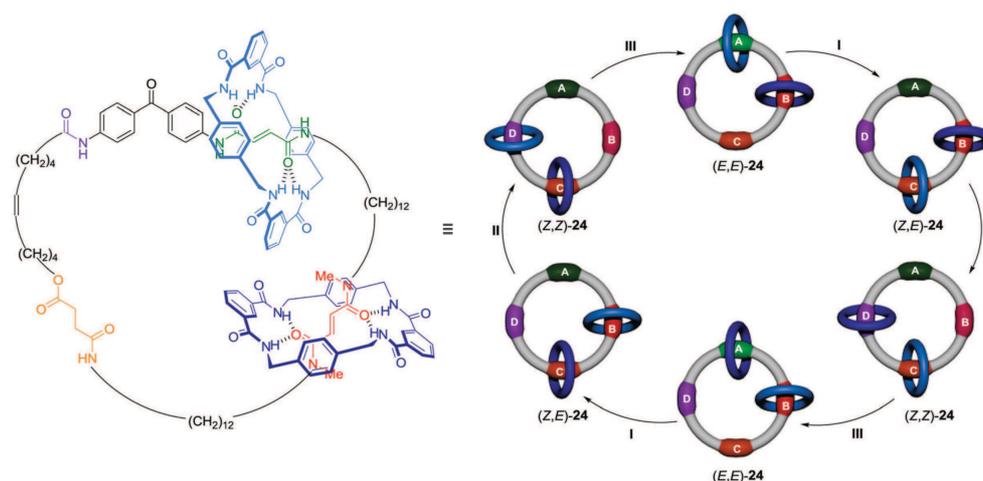


Figure 13 : Rotation photocontrôlée d'un [3]caténane développé par Leigh^[14]

Une variante de ce concept a été décrite par Leigh très récemment^[39] avec l'utilisation de barrières cinétiques sous forme de groupements encombrés labiles sur le macrocycle principal. L'utilisation d'un stimulus pH permet de modifier simultanément les affinités des stations et des barrières sur le chemin, créant ainsi un mécanisme de cliquet énergétique (Figure 14). En présence de triéthylamine, l'acide trichloroacétique se décompose lentement ce qui permet de créer une oscillation temporelle acido-basique. Ainsi pour le moteur rotatif [2]caténane, une seule impulsion de carburant (acide trichloroacétique) génère une rotation unidirectionnelle de 360° pour 87 % des éthers-couronne.

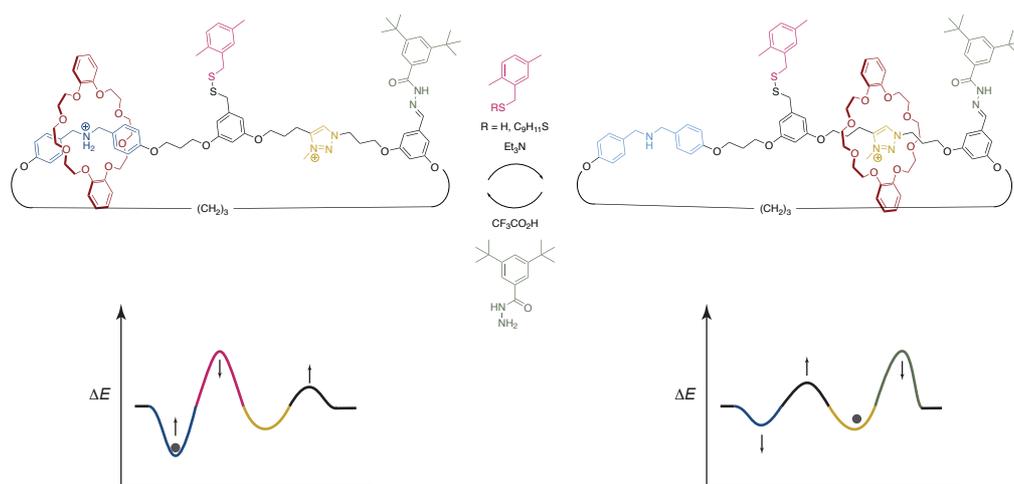


Figure 14 : Rotation pH-induite d'un [2]caténane développé par Leigh

Plus récemment, Leigh *et coll* ont également développé un exemple de ce qui se rapproche à ce jour le plus de la définition d'un moteur moléculaire en solution. Un mouvement autonome et continu est rendu notamment possible par l'utilisation d'une architecture de type caténane.^[40]

Le système est un [2]caténane composé de deux macrocycles de différentes tailles (Figure 15). Le petit anneau (bleu) présente un mouvement contrôlé entre deux stations identiques à motif fumaramide (Fum, en vert) faisant office de sites de reconnaissance. À proximité de ces derniers, on trouve deux groupements hydroxyles protégeables réversiblement par des groupements Fmoc. Ces pseudo-bouchons clivables restreignent la position du macrocycle à une station. En présence de triéthylamine une réaction de déprotection indépendante de la position du macrocycle a lieu. Après la première déprotection, le macrocycle est libre de se déplacer aléatoirement entre les deux stations (mouvement brownien). Contrairement à la déprotection, la vitesse de l'étape de protection de l'hydroxyle est plus rapide lorsque l'anneau est loin de cette position. Cette discrimination est obtenue en utilisant un catalyseur chiral encombré lors de l'étape de protection par le Fmoc. Dès lors que la protection de l'alcool est favorisée lorsque le macrocycle est le plus éloigné de cette position, le macrocycle va pouvoir avancer statistiquement d'un cran dans le sens horaire. Après une séquence de déprotection, d'équilibre entre les deux stations et de protection il va finir par revenir à sa position de départ en ayant effectué une rotation de 360° de façon unidirectionnelle et autonome (tant que le réactif FmocCl est présent).

Ainsi un mouvement unidirectionnel et autonome est atteint par l'exploitation du mouvement brownien et l'utilisation d'un cliquet d'information. L'autonomie relative du système, obtenue par abaissement et élévation successives des barrières d'énergie, est rendue possible par

l'utilisation de réactions distinctes pour la protection (addition nucléophile de l'alcool sur le FmocCl) et la déprotection irréversible du Fmoc par la triméthylamine générant du fulvène et CO₂. L'efficacité du système est améliorable puisqu'il faut approximativement 12h pour achever un tour complet. De plus, l'utilisation d'un stimulus chimique impose une limite au système puisque les différents cycles entraînent l'accumulation de déchets dans le milieu.

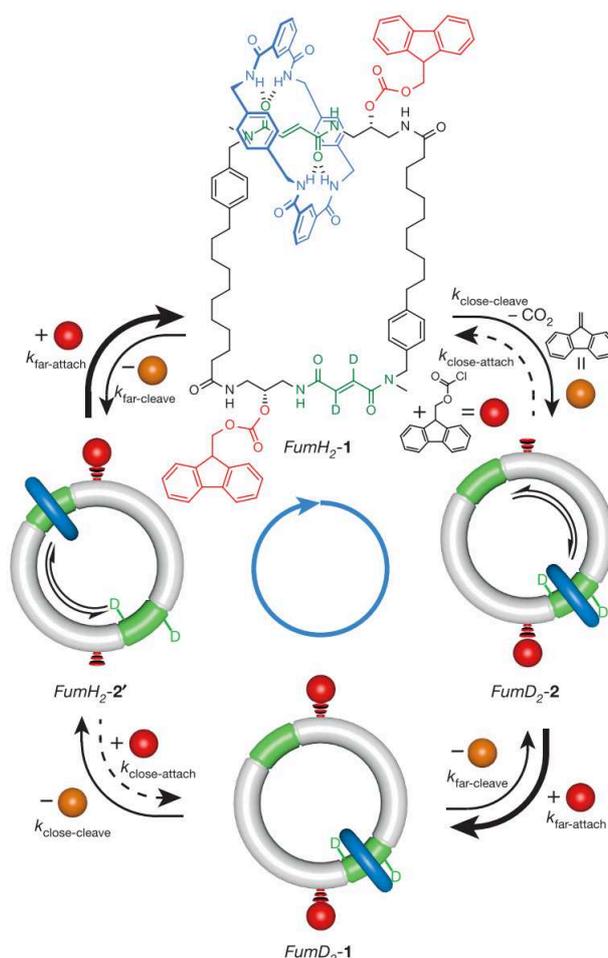


Figure 15 : Contrôle de la directionnalité de la rotation pour un moteur [2]caténane par un stimulus chimique^[12]

Malgré une efficacité limitée, et une faible exploitation du travail, ce système représente l'achèvement d'un véritable défi synthétique et conceptuel. C'est, à ce jour, l'exemple le plus abouti de contrôle autonome et unidirectionnel d'un composant en solution dans un MIMs.

Outre le mouvement rotationnel, le mouvement translationnel a largement été exploité dans des structures linéaires de type rotaxane.

2. 4. Mouvement de translation

Le mouvement de translation dans des molécules entrelacées se caractérise généralement par le déplacement en une dimension d'un anneau le long d'un axe. Ce dernier est constitué de différentes stations d'affinités modulables qui permettent d'induire voire de contrôler le mouvement de translation du macrocycle.

Un exemple d'association d'un mouvement de rotation couplé à un mouvement de translation a été récemment rapporté par Yang *et coll* (Figure 16).^[41] Le macrocycle pillarène du rotaxane est lié à l'axe par le biais d'un motif stilbénoloïde. L'isomérisation photo-induite de la double liaison (*E* à *Z*) implique un changement de distance entre les motifs aromatiques, qui découle sur le mouvement translationnel du pillarène le long de l'axe, sans qu'il y ait toutefois un contrôle de l'unidirectionnalité du système. Le système s'apparente à une manivelle moléculaire puisque l'isomérisation de l'unité stilbénoloïde induit un changement de topologie par élévation ou contraction de la structure.

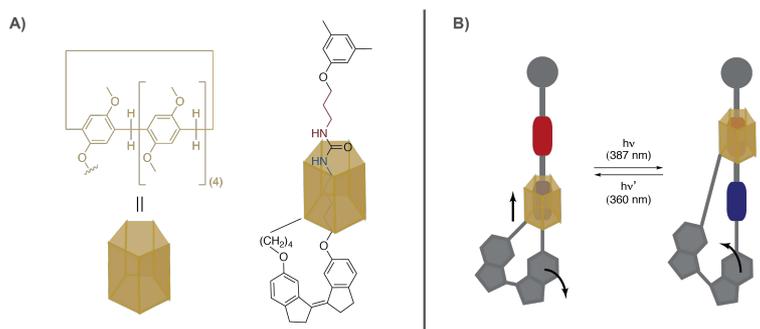


Figure 16 : Mouvement de translation induit par un mouvement de rotation^[14]

2. 4. 1. Mécanisme de cliquet énergétique : exemples de pompes moléculaires

Avec un stimulus rédox

La célèbre « blue box » a été développée par Stoddart *et coll*. Ce macrocycle CBPQT⁴⁺ (bis-bipyridine) est un cyclophane tétracationique, il interagit donc avec des sites aromatiques par des interactions de type donneur-accepteur et π -stacking. Ce motif a servi à l'élaboration d'un des premiers rotaxanes bi-stables.^[37] Depuis, plusieurs architectures entrelacées ont vu le jour, allant de muscles artificiels^[36] à des systèmes de pompes moléculaires présentés ci-dessous.

Le système développé par l'équipe de Stoddart est une pompe moléculaire artificielle qui permet l'accumulation de l'anneau sur une partie de l'axe de moindre affinité par un mécanisme de cliquet d'énergie (Figure 17).^[42]

Il se compose d'une part d'un macrocycle CBPQT⁴⁺ et d'autre part d'un axe porteur de deux stations, dont l'une active (viologène V²⁺) et séparé par un ralentisseur cinétique isopropylphényle. L'entrée de l'anneau dans le système est conditionnée par le passage sur une unité pyridinium. La réduction concomitante de CBPQT⁴⁺ (en CBPQT^{2(•+)}) et V²⁺ (en V^(•+)) permet l'enfilage de l'anneau par, d'une part, la diminution des répulsions coulombiennes entre ce dernier et le pyridinium, et d'autre part, par la formation d'interactions favorables radical-radical avec la station viologène. Après oxydation, la déstabilisation de la station par forte répulsion électrostatique (élévation du minimum local) induit le déplacement de CBPQT⁴⁺ vers la seconde station par passage au-dessus de l'unité isopropylphényle au lieu de ressortir en solution en passant par le pyridinium. Ce sens lors de la translation est cinétiquement privilégié, le motif phényle ayant une barrière moins élevée que le pyridinium, mais le mouvement reste lent (état de transition élevé) et une activation thermique est nécessaire pour le passage vers la seconde station.

L'anneau CBPQT⁴⁺ se retrouve ensuite compartimenté sur l'axe et des cycles de réduction/oxydation supplémentaires permettent l'addition, selon le même procédé, d'un deuxième anneau sur la station terminale.

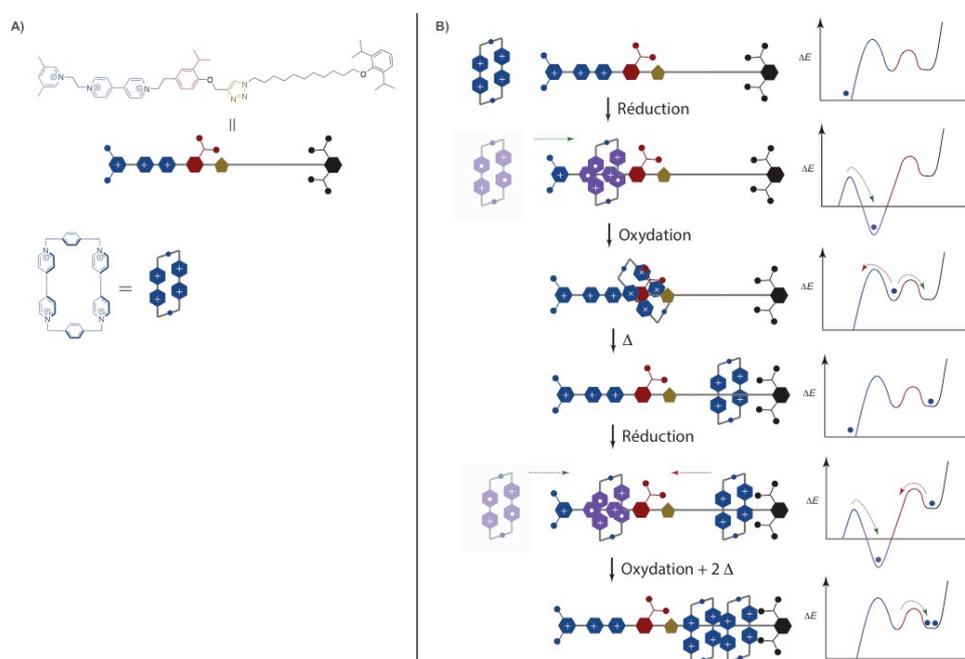


Figure 17 : Pompe moléculaire artificielle développée par Stoddart^[26]

Avec stimulus photochimique

À l'instar du stimulus redox, l'utilisation de l'énergie photochimique a donné naissance à de nombreux systèmes commutables. Ce stimulus présente de nombreux avantages comme le

peu, voir l'absence, de déchet généré lors du processus et parfois, l'obtention d'une conversion quasi-totale. La diversité des motifs photo-commutables existants ouvre une large fenêtre de contrôle, en fonction des longueurs d'ondes d'irradiation nécessaires.

Credi *et coll*^[43] rapportent un exemple de désenfilage dirigé d'un macrocycle dans une architecture de type pseudo-rotaxane (Figure 18). Pour cela, les stimuli chimiques et photochimiques y sont associés. Le système se compose d'un anneau éther-couronne et d'un axe asymétrique porteur d'un ammonium central comme site de reconnaissance du macrocycle, et de motifs azobenzène et cyclopentyle aux extrémités.

L'enfilage de l'anneau et son positionnement sur le site de reconnaissance « ammonium » par liaisons hydrogènes se fait préférentiellement *via* le passage par l'azobenzène en configuration *E* qui présente une barrière plus basse que le groupement cyclopentyle. L'isomérisation de l'azobenzène de *E* en *Z* augmente la barrière énergétique de ce côté mais n'entraîne pas une éjection du macrocycle. Le désenfilage est induit par l'ajout d'un ion compétiteur K^+ , qui a une meilleure affinité pour le macrocycle que l'axe et déplace l'équilibre. Le désenfilage se fait *via* l'extrémité cyclopentyle qui présente une barrière inférieure à celle de l'azobenzène *Z*. Cet exemple illustre l'utilisation d'un mécanisme de cliquet d'énergie pour obtenir un mouvement directionnel. Ce système a permis le développement d'un nouveau modèle dans lequel, sous irradiation continue, un état stationnaire hors d'équilibre est atteint avec une unidirectionnalité de mouvement.^[44]

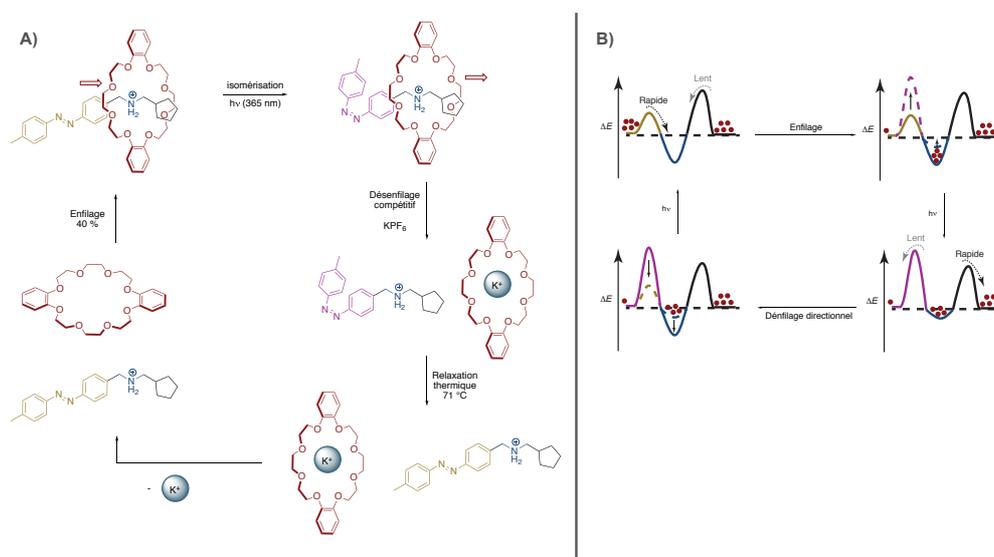


Figure 18 : Désenfilage dirigé d'un macrocycle dans une architecture de type pseudo-rotaxane^[14,45]

2. 4. 2. Mécanisme de cliquet d'information

Le simple changement de position des composants entre les différentes stations ne suffit pas à conduire à un transport directionnel et à une accumulation du travail engendré. Pour y remédier, des systèmes qui agissent à la fois sur la thermodynamique et la cinétique du système ont vu le jour.

Stimulus photochimique

L'exemple rapporté par Leigh *et coll* en 2007 [46] constitue le premier exemple de l'utilisation d'un cliquet d'information pour induire un mouvement contrôlé d'un macrocycle dans un assemblage de type [2]rotaxane (Figure 19).

Les composants de ce rotaxane sont un anneau éther-couronne, porteur d'une unité benzophénone et un axe dissymétrique avec deux sites de reconnaissance ammoniums (monobenzylammonium en vert et dibenzylammonium en bleu), séparés par un motif méthylstilbène photosensible. Lorsque le stilbène est sous forme *trans*, l'anneau est libre de se déplacer le long de l'axe (équilibre thermodynamique), sa distribution entre les deux stations (co-conformation) reflète ainsi son affinité relative pour chaque station. Après isomérisation du stilbène sous forme *cis*, l'anneau se retrouve bloqué sur l'une des stations. Ce système s'apparente à celui de l'ouverture ou de la fermeture d'une porte.

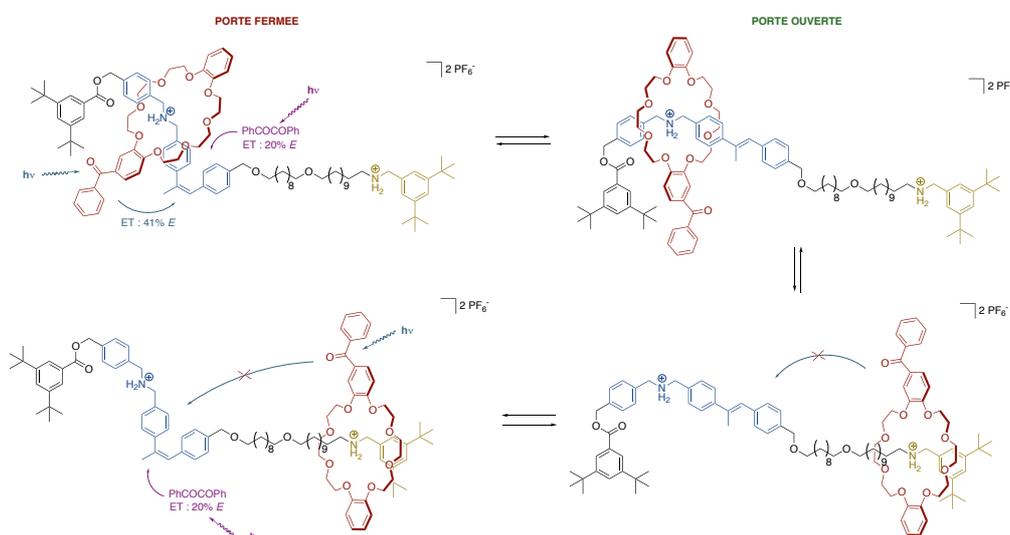


Figure 19 : Mouvement contrôlé d'un macrocycle dans un assemblage de type [2]rotaxane développé par Leigh^[45]

L'ouverture de cette porte (isomérisation *cis* - *trans*) est activée par un transfert d'énergie soit du photosensibilisateur en solution benzyle (PhCOCOPh) soit par l'unité benzophénone portée par le macrocycle. Le processus d'ouverture de la porte est plus susceptible de se produire lorsque le macrocycle est situé sur la station à proximité du stilbène (station bleue)

plutôt que sur la station éloignée à cause de la dépendance en distance du phénomène de transfert d'énergie intramoléculaire. La position du macrocycle joue donc un rôle clé dans l'efficacité d'ouverture, le résultat net de ce transfert d'information est un biais dans la distribution des macrocycles par rapport à la valeur d'équilibre. Le mécanisme de cliquet d'information permet ici d'obtenir un système hors équilibre avec mouvement contrôlé du macrocycle.

Stimulus chimique

L'utilisation d'une réaction chimique permet également d'induire un mouvement directionnel via un mécanisme de cliquet d'information. Un des exemples rapportés, publié par Leigh *et coll* en 2012,^[47] est celui d'un [2]-rotaxane à trois stations dans lequel le macrocycle est transporté le long d'un axe symétrique (Figure 20). Les deux fonctions hydroxyles constituent des sites d'accroche par lesquels une réaction de benzylation permet de contraindre le macrocycle à une des stations. L'utilisation de catalyseurs chiraux de type DMAP permet de biaiser la distribution initiale et d'aller à l'encontre d'une interaction privilégiée du macrocycle pour la station terminale (obtention *Gauche* et *Centre*) ou encore de la renforcer (*Droite*).

Ce mécanisme de cliquet d'information à trois stations repose sur la position du macrocycle influençant le taux de benzylation, l'acylation ayant lieu de préférence d'un seul côté du macrocycle.

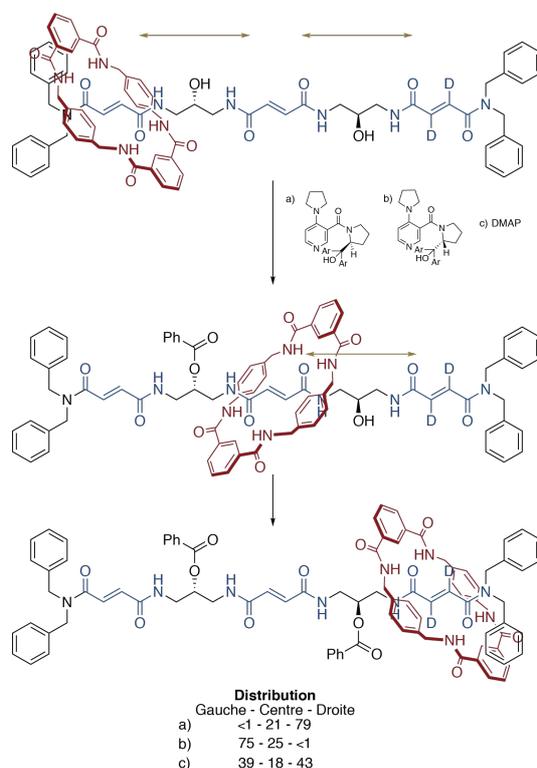


Figure 20 : Mouvement directionnel via un stimulus chimique

2. 5. Catalyseur processif :

Divers exemples de catalyseurs processifs ou commutables ont été rapportés, mimant les propriétés de systèmes biologiques.^[48,49] Parmi eux, l'idée de l'utilisation d'un cliquet cinétique pour biaiser la distribution d'un macrocycle a été étendue pour l'élaboration d'un [2]rotaxane mimant l'activité ribosomale, pour la synthèse de petits peptides (Figure 21).^[50] Le système se compose d'un anneau porteur d'un tripeptide et d'un axe tri-compartmenté par des bouchons clivables de type aminoacides. Le mouvement processif du macrocycle est induit par la catalyse successive de la réaction de couplage entre le motif initial porté par l'anneau (fonction thiol de la cystéine) et les acides aminés greffés le long de l'axe. Ce couplage se fait par transacylation *via* un mécanisme d'addition/élimination.

Cela permet l'élongation du peptide de façon séquentielle et résulte en un transport unidirectionnel de l'anneau le long de l'axe, jusqu'à son défilage en absence de barrières stériques. Le peptide synthétisé peut ensuite être récupéré par hydrolyse.

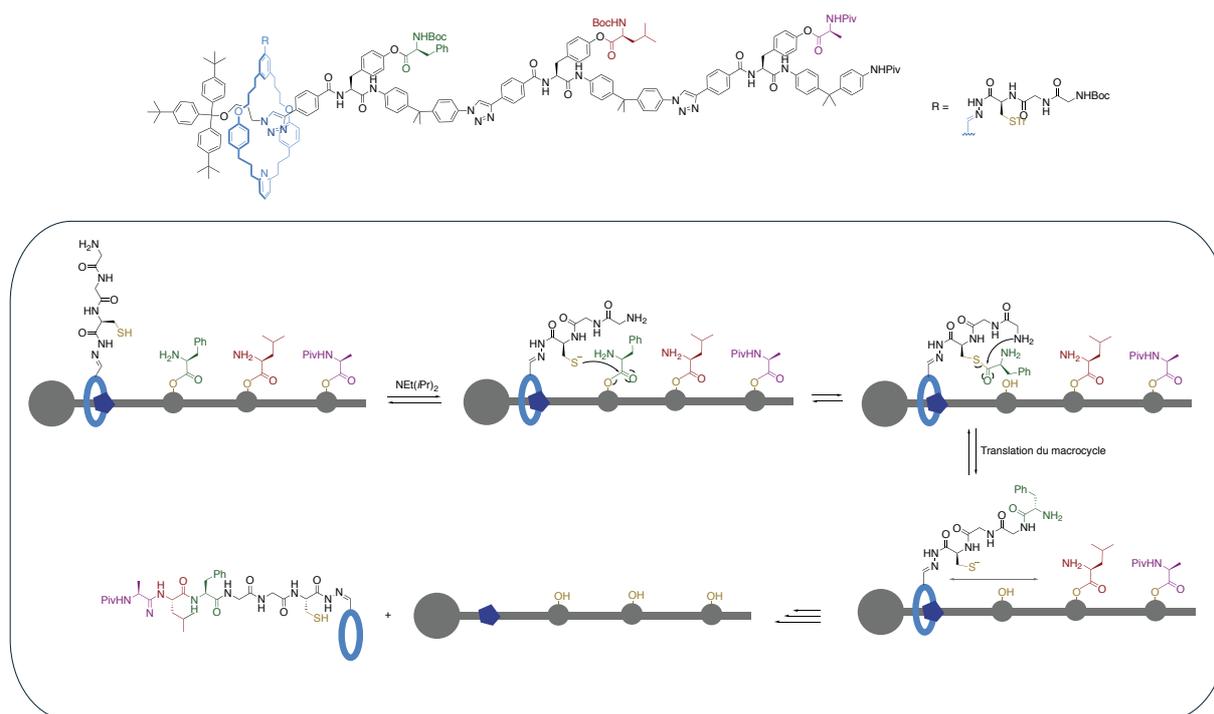


Figure 21 : [2]rotaxane mimant l'activité ribosomale

L'autre approche alternative à l'obtention d'un mouvement dirigé est le contrôle de la chiralité utilisé comme nouvelle source d'information chimique^[51].

Outre l'asymétrie apportée par l'axe, celle apportée par le macrocycle se fait généralement par addition d'une information chirale dessus. La seconde approche est l'utilisation de macrocycle 3D.

III. SYSTÈMES À BASE DE CYCLODEXTRINES

1. PROPRIÉTÉS ET INTÉRÊT DES CYCLODEXTRINES

Les cyclodextrines (CDs) possèdent de nombreuses propriétés qui en font de bons candidats pour la formation d'objets supramoléculaires entrelacés. Elles possèdent une cavité hydrophobe pour la formation de complexes d'inclusions dans l'eau et ont une structure rigide et asymétrique pouvant être utilisée dans l'élaboration de machines moléculaires. De plus, elles sont biocompatibles et biodégradables ce qui les rend adaptées à l'élaboration de matériaux bioactifs par exemple. D'innombrables exemples de systèmes exploitants ces macrocycles ont vu le jour.

1. 1. Structure et nomenclature des CDs

Les CDs, sont des composés cycliques, issues de la dégradation de l'amidon par la bactérie *Bacillus amylobacter*. Ces molécules ont été découvertes en 1891 par Villiers, mais leur structure chimique n'a été déterminée que bien plus tard par Freudenberg et French.^[52-54]

Ces oligosaccharides cycliques sont composés de n unités glucopyranosiques liées entre elles par des liaisons α -(1,4)osidique (Figure 22). Bien qu'elles puissent être composées de plus de 30 unités (cyclodextrines géantes), les plus couramment rencontrées et utilisées sont les α , β , et γ -CD, composées respectivement de 6,7 et 8 motifs glucopyranoses de conformation 4C_1 . Ce sont des macromolécules qui présentent une asymétrie inhérente et ont une forme de cône tronqué. Le côté le plus étroit est qualifié de col primaire et se compose de l'ensemble des hydroxyles primaires, tandis que la partie la plus large, dite col secondaire se compose des hydroxyles secondaires des motifs glucopyranoses. Grâce à cette géométrie cyclique caractéristique, elle présente une structure rigide et définie et arbore une cavité de taille variable. En effet, tandis que la hauteur des CDs est similaire, le diamètre de la cavité diffère naturellement proportionnellement au nombre de motifs présents.

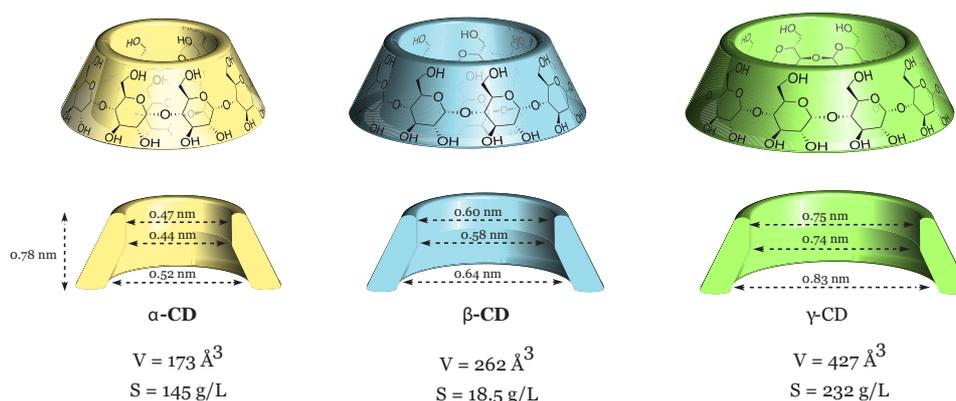


Figure 22: Caractéristiques physico-chimiques α , β et γ

La nomenclature admise par l'IUPAC se rapproche de celle utilisée classiquement pour les oses (Figure 23). La numérotation commence du carbone anomérique C_1 au carbone C_6 porteur de la fonction hydroxyle primaire. Les hydrogènes associés portent ainsi le même numéro. L'attribution des unités se fait ensuite en lettre capital, de **A** à **G** pour la β -CD, en commençant par la plus fonctionnalisée et suivant le sens antihoraire (liaison 1,4 glucosidique).

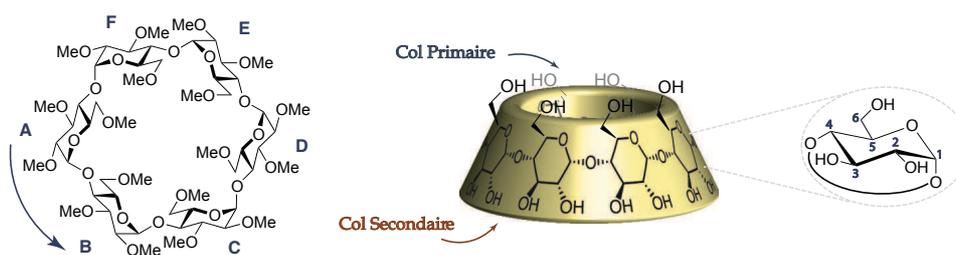


Figure 23 : Nomenclature des cyclodextrines α , β et γ

1. 2. Propriétés de complexation

De par sa structure, la CD présente à la fois un caractère hydrophile et hydrophobe. Les hydroxyles dirigés à l'extérieur de la cavité permettent de solubiliser ces structures dans l'eau. Toutefois, un réseau de liaisons hydrogènes intracycliques, plus favorable dans le cas de la β -CD à cause de considérations géométriques, explique la moindre solubilité dans l'eau de cette dernière par rapport à l' α et la γ -CD. *A contrario*, les carbones porteurs des H_3 et H_5 sont orientés vers l'intérieur de la cavité ce qui lui confère un caractère hydrophobe et apolaire. Les CDs présentent également un moment dipolaire, allant du col secondaire au col primaire.

C'est dans le caractère amphiphile que réside l'intérêt des CDs pour l'élaboration de complexe d'inclusion dans l'eau (Figure 24). Elles peuvent former des complexes d'inclusion dans l'eau avec d'innombrables invités hydrophobes, en fonction de leur taille et de leur polarité, avec des constantes d'affinités variables. À titre d'exemple, les invités apolaires les plus utilisés avec

l' α -CD sont les chaînes alkyles, les phényles ($K = 10^3$ à 10^4 M⁻¹) ainsi que les azobenzènes ($K = 10^4$ M⁻¹) et les naphthalènes ($K = 10^3$ M⁻¹).^[55]

La formation du complexe d'inclusion est régie par un certain nombre de considérations stériques et énergétiques. Au-delà de la taille et de la forme de l'invité qui doivent s'accommoder à celle de la cavité, différentes forces sont impliquées dans la formation et la stabilisation de ce complexe. Il est admis que les deux effets majeurs impliqués sont les forces de Van der Waals (VDW) et l'effet hydrophobe.^[56]

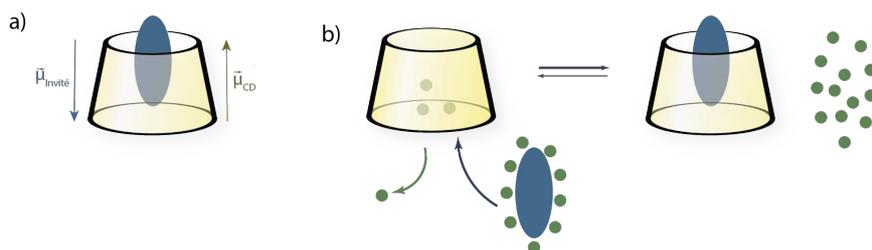


Figure 24 : Formation d'un complexe d'inclusion au sein de la cavité d'une CD

L'appellation VDW regroupe un certain nombre de forces, dites de London (dipôle induit - dipôle induit de 0,5 à 30 kJ.mol⁻¹), Debye (dipôle - dipôle induit < 5kJ.mol⁻¹) ou encore de Keesom (dipôle - dipôle 5 à 50 kJ.mol⁻¹). Ce sont des interactions électrostatiques de faible intensité, de nature attractive ou répulsive.^[57] Ces dernières contribuent (majoritairement Keesom) à la stabilisation du complexe d'inclusion pour des invités polarisés qui interagissent avec la CD de par son moment dipolaire abordé précédemment.^[58]

L'effet hydrophobe se définit comme le phénomène à l'origine de l'association de molécules apolaires dans l'eau. Ce dernier est régi par des considérations thermodynamiques favorables (facteurs enthalpique et entropique). Les molécules d'eau, à caractère très polaire, forment un réseau très étendu de liaisons hydrogène entre elles. Schématiquement, un composé apolaire solvato dans l'eau va perturber ce réseau qui va devoir se réorganiser autour de lui dans une structure ordonnée. Ce phénomène est entropiquement défavorable. Le regroupement des moléculaires apolaires va libérer des molécules d'eau, qui vont enrichir le réseau de liaison hydrogène, ce qui est cette fois-ci entropiquement et enthalpiquement favorable. Dans le cas de la CD, l'interaction d'un hôte apolaire avec la cavité hydrophobe permet selon le même raisonnement de libérer les molécules d'eau à l'intérieur de la cavité et autour de l'invité. La variation de l'énergie libre qui résulte de ce gain entropique et enthalpique rend ce phénomène thermodynamiquement favorable. Plus spécifiquement, des liaisons hydrogènes et des interactions supplémentaires comme les interactions

coulombiennes entre des groupements fonctionnels ajoutés sur la CD et l'invité peuvent améliorer la stabilité du complexe d'inclusion.^[55]

2. SYSTÈMES ENTRELACÉS À BASE DE CDS

La synthèse du premier rotaxane de CD a été rapportée par Ogino *et coll* en 1980 (Figure 25).^[59] La formation du complexe d'inclusion se fait par l'utilisation d'axe α,ω -aminoalcane et d' α et β -CDs dans le DMSO, le rotaxane est ensuite obtenu par la formation de complexes de Co(III) terminaux avec des rendement allant de 2 à 19%. Toutefois, le système demeure un des premiers exemples de formation de rotaxane chiral par un complexe métallique.

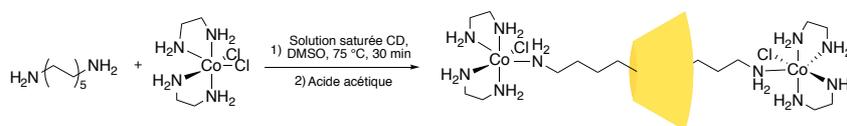


Figure 25 : Premier rotaxane à base de CD développé par Ogino

Très peu d'exemples de caténane à base de CD sont décrits dans la littérature. Dans les années 1990, Stoddart *et coll* ont pu synthétiser un [2]caténane d' α -CD diméthylée en utilisant également l'effet hydrophobe. En cyclisant le complexe d'inclusion formé entre la CD et un axe porteur d'une station biphenyle et des fonctions amines terminales avec du dichlorure de téréphtaloyle, le caténane a été obtenu avec 3% de rendement.^[60]

Un grand champ d'application des CDs a servi à l'élaboration de structures complexes de type polyrotaxane depuis leurs premières synthèses par Harada et Wenz au début des années 1990^[61,62]. Ces architectures de type collier de perles ont donné lieu à de multiples applications^[63] allant du domaine biomédical (hydrogels, nanoparticules, polyrotaxanes pour l'imagerie bimodale^[64]) aux matériaux conducteurs (nanotube, fil conducteur isolé). Nous nous intéresserons dans la suite principalement à des systèmes entrelacés moléculaires.

2. 1. Mouvement de translation :

Au-delà de la synthèse de ces assemblages par l'exploitation de leurs propriétés d'encapsulation, leur dynamique a été étudiée dans d'innombrables systèmes, principalement de type rotaxanes et polyrotaxanes, sous l'action de divers stimuli dont nous allons décrire quelques exemples^[65-67].

La stratégie majeure est la variation des énergies d'interactions entre la CD et des sites de reconnaissance. Cela a pour conséquence le mouvement des CDs entre différentes stations

d'affinité variable. Il y a donc nécessité d'un motif commutable, ayant une bonne affinité pour la CD dans un état particulier, qu'on puisse déstabiliser sous l'action d'un stimulus.

2. 1. 1. Stimulus redox :

Un exemple rapporté par Stoddart *et coll*^[68,69] illustre ce concept (Figure 26). La position de la CD le long de l'axe dans ce [2]rotaxane varie en fonction du degré d'oxydation d'une unité tétrathiafulvalène (TTF). À l'état réduit, l'unité TTF constitue une station plus favorable pour la α -CD que l'unité triazole. L'oxydation du TTF par addition d'eau oxygénée ou de Fe(III) en une espèce dicationique induit la déstabilisation du complexe d'inclusion par diminution de l'énergie d'interaction. Cela mène au déplacement de la CD du TTF vers l'unité triazole.

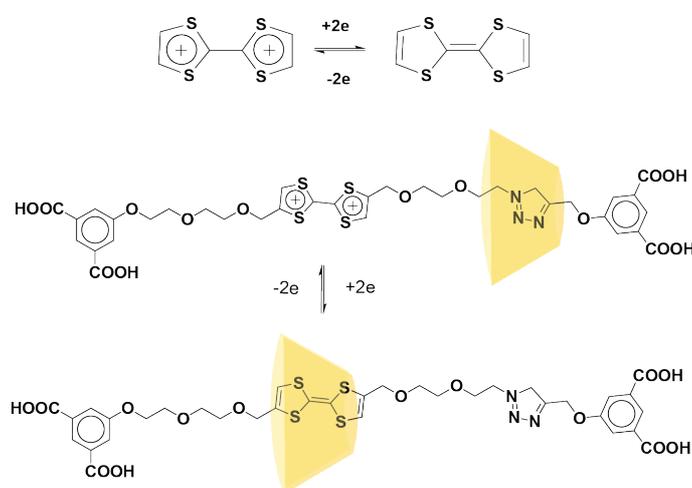


Figure 26 : Translation d'une CD dans un rotaxane par stimulus redox

Le système est dit commutable puisque le mouvement de translation est réversible par application de cycles d'oxydation et de réduction successives.

2. 1. 2. Stimulus photochimique :

L'application d'un stimulus photochimique nécessite la présence d'une station photosensible. Parmi elles, les motifs azobenzènes et stilbènes ont fait l'objet d'une attention particulière en tant que stations photo-commutables pour les CDs à cause de leurs propriétés d'isomérisation et leurs bonnes affinités pour la formation de complexes d'inclusion avec les CDs.

L'exploitation de ces motifs a donné naissance à de nombreux systèmes^[70]. Akira Harada, un des pionniers dans ce domaine, a récemment rapporté l'utilisation de ces photochromes pour l'élaboration d'un muscle moléculaire (Figure 27)^[71].

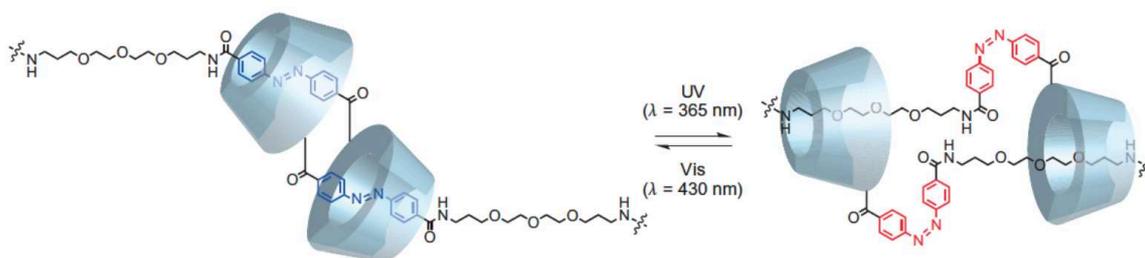


Figure 27 : Translation d'une CD dans un rotaxane par stimulus photochimique

Ce motif dit [c2]daisy chain comporte deux fragments. Chacun est composé d'une CD liée par le biais d'unités azobenzènes à une chaîne PEG, les deux axes étant enfilés dans la cavité de la CD de l'autre fragment. L'entrelacement est bloqué par la présence de deux adamantanes terminaux. L'isomérisation des azobenzènes de *trans* à *cis* par irradiation à 365 nm déstabilise le complexe d'inclusion formé et induit le déplacement des CDs le long de l'axe. Cela conduit au raccourcissement de la chaîne et donc à la contraction du système. Le retour à la conformation étendue est effectué de nouveau par l'isomérisation des azobenzènes de *cis* à *trans* qui entraîne un retour des CDs sur la station favorable *trans*-azobenzène.

Ce principe de modification des co-conformations d'un système sous l'action d'un stimulus a été ensuite appliqué à la réalisation d'un gel photo-sensible (Figure 28).^[72] Le gel se compose d'un maillage de chaînes PEG liées à des unités stilbènes, entrelacées dans un motif *daisy-chain*. Les stilbènes dans leur conformation *trans* constituent des stations favorables pour l' α -CD.

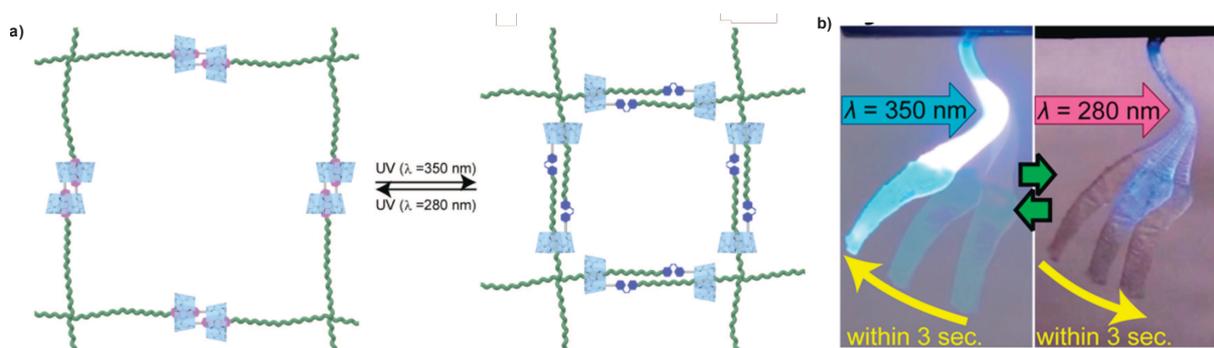


Figure 28 : Gel supramoléculaire à base de CD

L'isomérisation de ces unités de *trans* à *cis* par irradiation à 350 nm déstabilise le complexe hôte invité et déplace la CD vers la partie PEG. Ce mouvement de glissement entraîne la contraction des chaînes. *A contrario*, l'irradiation à 280 nm permet de reformer le complexe d'inclusion et de revenir à la forme étendue. Les gels obtenus subissent donc des déformations d'expansion et de contractions rapides et réversibles déclenchées par irradiation UV.

Ce système constitue un exemple probant de modification macroscopique d'un système par application d'un stimulus photochimique.

2. 2. Mouvement de rotation

Contrairement au mouvement de translation, le contrôle de leur mouvement de rotation a été peu développé. L'équipe de Smith^[73] a récemment publié un exemple original dans lequel l'utilisation d'une agrafe ester-boronique permet de bloquer la libre rotation de CDs autour d'une chaîne alcane au sein d'un [3]rotaxane (Figure 29).

Le [3]rotaxane d' α -CD utilise des bouchons acide boronique encombrés introduits par une condensation entre une hydroxylamine et un aldéhyde pour former un motif oxime. La formation d'un ester boronique intramoléculaire par réactivité avec deux hydroxyles des cols primaires des CDs a pour conséquence le blocage de leur libre rotation et le passage d'une architecture [3]rotaxane à un [1]rotaxane. Le passage entre une libre rotation et une conformation bloquée se fait par clivage (KHF_2) puis formation (TMS-Cl) du lien covalent.

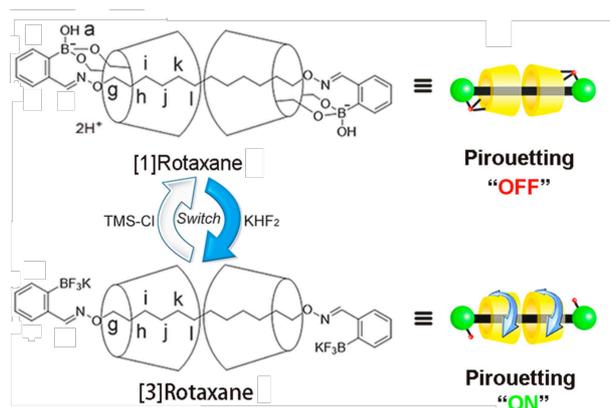


Figure 29 : Mouvement de rotation

Ce système constitue un exemple conceptuel de changement d'architecture par établissement d'un lien covalent entre macrocycles et bouchons.

De nombreux exemples de contrôle du mouvement de CDs ont été développés, rivalisant d'ingéniosité et exploitant différents aspects et propriétés de ces macrocycles. Toutefois et de manière surprenante, il n'existe pas à notre connaissance de contrôle de mouvement de CD en appliquant le stimulus directement sur le macrocycle.

IV. VERS UN CONTRÔLE DU MOUVEMENT ACTIF DE LA CD

Ce travail de thèse initie un nouveau projet sur la thématique des machines moléculaires au sein de notre laboratoire. Comme discuté précédemment, le contrôle du mouvement moléculaire ouvre de nombreuses possibilités en terme conceptuel et d'application. Nous avons donc souhaité exploiter le potentiel des CDs pour élaborer des systèmes complexes, dans lesquels le contrôle du mouvement du macrocycle serait la clé de voute. Notre objectif est d'exploiter l'asymétrie intrinsèque des CDs et leur fonctionnalisation sélective pour leur appliquer directement un stimulus et ainsi contrôler leurs mouvements dans des architectures supramoléculaires. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur le savoir-faire et les compétences du laboratoire en fonctionnalisation de CD, chimie supramoléculaire et élaboration de machines moléculaires.

Les deux axes développés au cours de cette thèse répondent à cet objectif commun du contrôle du mouvement relatif du macrocycle dans des assemblages supramoléculaires entrelacés, par application du stimulus sur la CD qui reste un défi à ce jour.

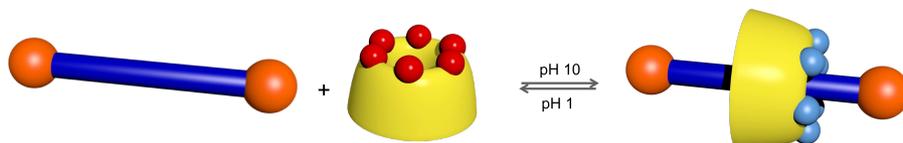
La première approche s'est focalisée sur l'étude d'un commutateur pH-sensible à base de CD. Pour cela, différentes CDs fonctionnalisées par des fonctions amines sur le col primaire ont été synthétisées. Nous avons ensuite déterminé l'influence du nombre de fonctions sur les cinétiques et thermodynamiques de formation et dissociation de pseudo-rotaxanes en fonction du pH. L'ensemble de ces études et concepts sera détaillés dans la première partie de ce manuscrit.

Pour aller plus loin dans le contrôle du système, nous nous sommes ensuite orientés vers le contrôle de la directionnalité du mouvement d'une CD au sein d'une architecture entrelacée. L'objectif à long terme étant l'obtention d'un moteur moléculaire à énergie chimique avec un transport actif de la CD.

Le concept, la synthèse et la caractérisation d'un premier système modèle seront présentés dans une deuxième partie de ce manuscrit

Chapitre 2 :

Enfilage pH contrôlé de cyclodextrines polyfonctionnalisées



CHAPITRE 2 : ENFILAGE pH CONTRÔLÉ DE CYCLODEXTRINES FONCTIONNALISÉES

Parmi les innombrables systèmes artificiels développés et rapportés, les molécules entrelacées, notamment les rotaxanes, ont suscité un grand intérêt à cause des nombreux avantages qu'ils apportent. Parmi les multiples stimuli utilisés pour induire et contrôler le mouvement de translation du macrocycle (électrochimique, photochimique, etc), les stimuli chimiques, notamment par variation de pH ont été largement exploités.

Dans ce chapitre nous aborderons des notions générales de fonctionnalisation de cyclodextrines (CDs) et quelques exemples de commutateurs pH-sensibles issus de la littérature. Nous nous intéresserons ensuite à la fonctionnalisation régiosélective d'une série d' α -CD en vue de leur utilisation dans des systèmes de commutateurs pH-sensibles. Le concept, le design, la synthèse et l'étude par dosage RMN de ces systèmes seront présentés et discutés.

I. INTRODUCTION

1. ÉTAT DE L'ART : FONCTIONNALISATION DE CDS

Comme énoncé dans l'introduction, les CDs possèdent de nombreuses propriétés qui en font de bons candidats pour la formation d'objets supramoléculaires entrelacés.

Elles possèdent une cavité hydrophobe pour la formation de complexes d'inclusions dans l'eau, une structure rigide et asymétrique pouvant être utilisée dans l'élaboration de rotaxanes et caténanes ; elles sont biocompatibles, et sont fonctionnalisables chimio et régio-sélectivement ce qui leur confère un large panel d'utilisations et d'applications.

1. 1. Fonctionnalisation sélective du col primaire

1. 1. 1. Généralités

La fonctionnalisation sélective des macrocycles 3D constitue un véritable défi synthétique. Par exemple, Colasson *et coll* rapportent la fonctionnalisation régiosélective de calix[6]arène orientée par la formation d'un complexe biomimétique d'hôte-invité.^[74]

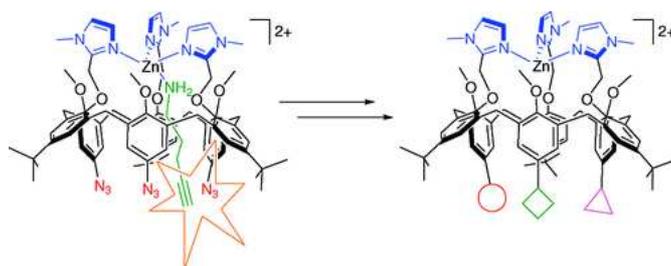


Figure 30 : Fonctionnalisation régiosélective de calix[6]arène

À l'instar d'autres macrocycles 3D (calix[4]arènes, pillararènes),^[75,76] de nombreuses méthodes de fonctionnalisation sélective de cyclodextrines ont été reportées.

Ces molécules présentent à l'état naturel une symétrie C_n (n étant égale au nombre d'unités glucopyranoses de la cyclodextrine). La difficulté réside donc dans la structure même de ces oligosaccharides, composés de fonctions hydroxyles primaires et secondaires qui présentent une réactivité chimique similaire.

En effet, les différentes classes de fonctions hydroxyles (en positions 2, 3 ou 6) ont des réactivités différentes. Les hydroxyles primaires (position 6) sont les plus nucléophiles et les moins encombrés. Les deux fonctions hydroxyles secondaires présentent également différentes propriétés : ceux en position 2 sont les plus acides à cause de l'effet inductif attracteur $-I$ des oxygènes acétaliques mais pointent vers l'intérieur de la cavité ce qui les rend

peu accessibles. Des stratégies exploitant la capacité d'encapsulation de la CD ont ainsi été utilisées. Un réactif peut être inclus (ex : 3-nitrophenyl toluenesulfonate) dans la cavité et ainsi orienter la régiosélectivité de la réaction, bien que des rendements très faibles soient généralement obtenus^[77].

Ceux en position 3 sont les moins réactifs bien qu'ils pointent vers l'extérieur. Leur fonctionnalisation n'est généralement possible qu'après protection des autres positions. Toutefois, quelques méthodes de fonctionnalisation directe ont été développées^[78].

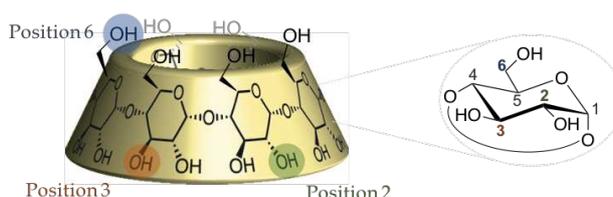


Figure 31 : Positions des fonctions hydroxyle de la CD

La fonctionnalisation régiosélective de ces molécules est d'une importance cruciale pour leurs applications. C'est pourquoi de nombreuses méthodes de fonctionnalisation, plus ou moins efficaces, ont vu le jour. La fonctionnalisation des CDs peut se faire sélectivement sur le col secondaire ou primaire en adaptant la stratégie aux propriétés intrinsèques des différents hydroxyles (encombrement stérique, encapsulation du réactif etc). Nous détaillerons spécifiquement et de manière non exhaustive, quelques méthodes de fonctionnalisation du col primaire décrites dans la littérature pour illustrer la diversité des méthodes existantes.

1. 1. 2. Régio-sélectivité pour le col primaire

Comme abordé précédemment, les hydroxyles primaires sont les plus nucléophiles, le contrôle de la régiosélectivité se base donc généralement sur l'encombrement stérique des réactifs et/ou la maîtrise des temps de réactions.

Dans l'ensemble, 3 grandes approches se distinguent (Figure 32) : la fonctionnalisation dite « directe », souvent utilisée pour la per-fonctionnalisation et la mono-fonctionnalisation, ouvre la voie à la formation de nouveaux motifs (voie A), l'utilisation de groupements protecteurs (voie B) et enfin l'utilisation d'agents pontants pour aboutir à des motifs di-fonctionnalisés (voie C).

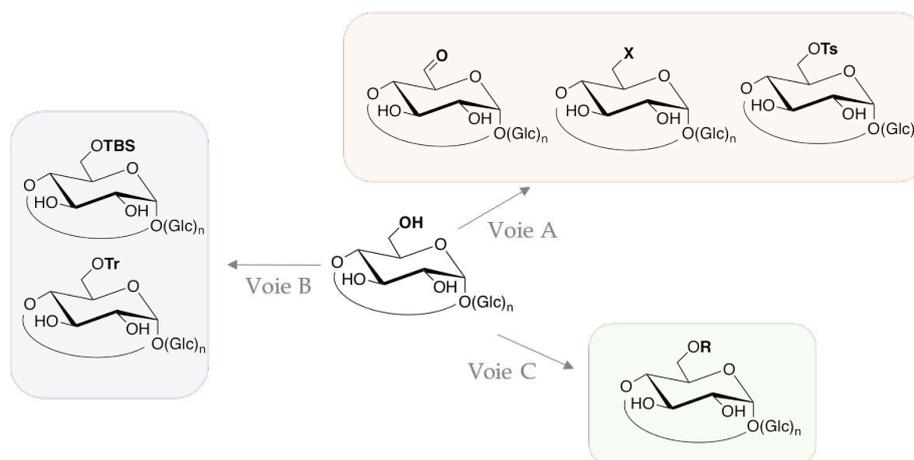


Figure 32 : Voies de fonctionnalisation uniforme du col primaire de cyclodextrines natives

Voie par fonctionnalisation directe (Voie A):

La tosylation est une méthode couramment utilisée pour la mono-substitution d' α et β -CDs. L'utilisation du chlorure de tosyloxy en milieu aqueux basique a permis l'obtention du produit souhaité avec un rendement de 50% pour le β -CD. Tatsuya *et coll* ont rapporté la per-tosylation α -CD avec un rendement de 12% pour l' α -CD^[79].

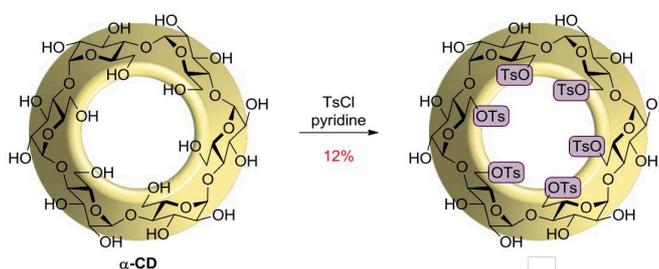


Figure 33 : Per-tosylation d' α -CD

Ces valeurs peuvent s'expliquer par la réactivité de ces fonctions qui peuvent être substituées par les chlorures générés *in situ* ou par la formation du produit 3,6-anhydrocyclodextrine^[80]. Les rendements ont été fortement améliorés par l'utilisation de pyridine comme solvant. Cette dernière s'inclut dans la cavité et diminue la réactivité avec les hydroxyles de la position 2 au profit des hydroxyles primaires.

L'halogénéation est également une méthode très utilisée. Par l'utilisation des conditions d'Appel^[81] (CX_4 , PPh_3) ou suivant les conditions de Vilsmeier^[82] (PPh_3 , I_2/Br_2), une perhalogénéation sélective du col primaire peut être obtenue avec de bons rendements. Des problèmes de reproductibilité ont toutefois été rapportés.

La mono-oxydation^[83] est également décrite par Bieniarz *et coll* comme une méthode efficace pour l'obtention d'un monoaldéhyde via une réaction de Dess Martin, avec des rendements avoisinant les 90%.

Ces méthodes permettent généralement d'aboutir à la per-fonctionnalisation du col primaire avec des rendements variables. Leur utilisation pour l'obtention de produits di ou trifonctionnalisés souffre d'une très faible régiosélectivité et d'une difficulté majeure de séparation des régioisomères obtenus.

Les fonctions obtenues via ces méthodes de « fonctionnalisation directe » constituent des précurseurs à l'obtention d'autres fonctions chimiques tels que des amines et des acides engageables dans diverses réactions (Figure 34).

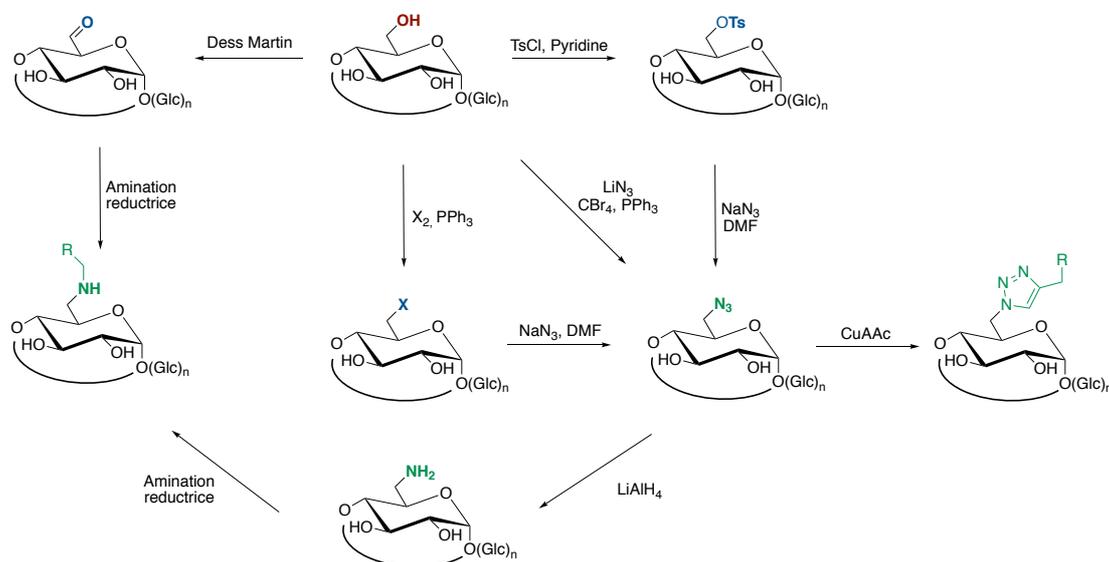


Figure 34 : Différentes stratégies de fonctionnalisations sélectives du col primaire de CDs

Voie par utilisation de groupements protecteurs (Voie B) :

L'utilisation de groupements protecteurs a également fait l'objet de plusieurs publications. La préparation de dérivés éther silylés se fait généralement par l'utilisation de TBSCl (chlorure de tertiobutyldiméthylsilyle) et mène aux produits per-silylés avec des rendements de 75 % pour l' α -CD et de 70% pour la β -CD^[84].

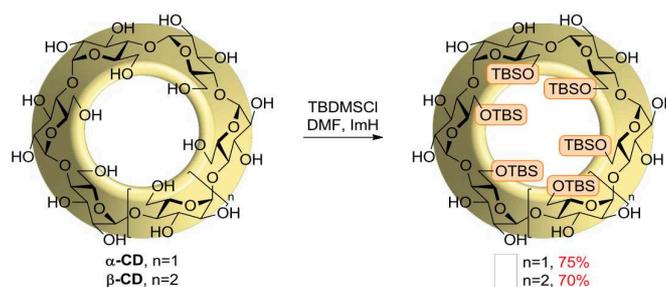


Figure 35 : Per-silylation d' α et de β -CD

À l'instar des groupements TBS, des groupements diméthylthexyle (TDS, hexyl = 1,1,2-triméthylpropyle). L'utilisation de groupements plus encombrés tel que le TrCl (chlorure de triphénylméthyle) en présence de pyridine a quant à elle permis l'obtention de motifs tri ou tétra-substitués, bien que la régiosélectivité soit difficilement contrôlable^[85].

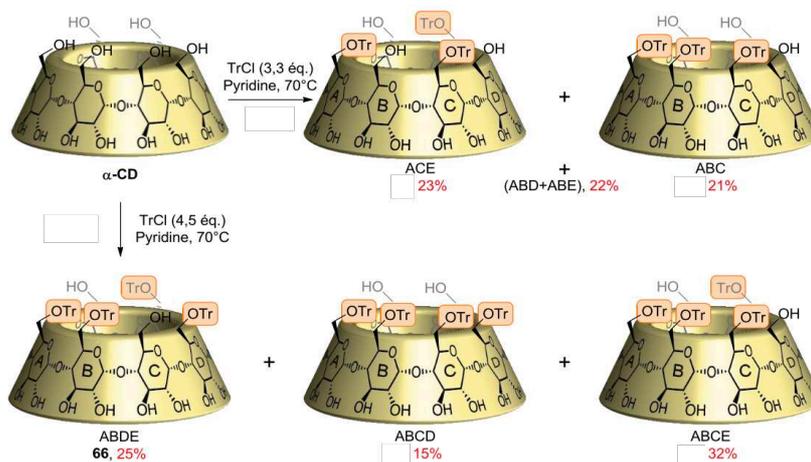


Figure 36 : Tri et tétra-tritylation d' α -CD

Voie par utilisation d'agents pontant (Voie C):

Bien que de nombreuses méthodes aient été mises au point pour la fonctionnalisation des cyclodextrines, elles s'appliquent principalement aux cas de mono ou hexa-fonctionnalisation. Dès lors que l'on sort de ce cadre, elles présentent des limitations tels que de faibles rendements, une moindre régiosélectivité qui s'accompagne de difficultés de purification (notamment dues aux groupements hydroxyles déprotégés). Les composés doivent souvent faire l'objet d'une protection supplémentaire des groupements hydroxyles restants (acétylation, méthylation ou benzylation) pour en faciliter la purification.

Une di-fonctionnalisation régiosélective est difficilement accessible par les méthodes directes. Tabushi^[86] et Breslow ont rapportés le premier exemple d'utilisation de fonction diesters sulfoniques, tel que le chlorure de diphénylméthane-4,4'-disulfonyle, comme agent pontant

pour la β -CD. Par l'activation des alcools en ester sulfonique, d'autres fonctions ont pu être introduites telles que des amines et des thiols. La méthode souffre toutefois de rendements relativement faibles (20%) et d'une régiosélectivité limitée (obtention d'un mélange A/C, A/D comme démontré par Breslow^[87]).

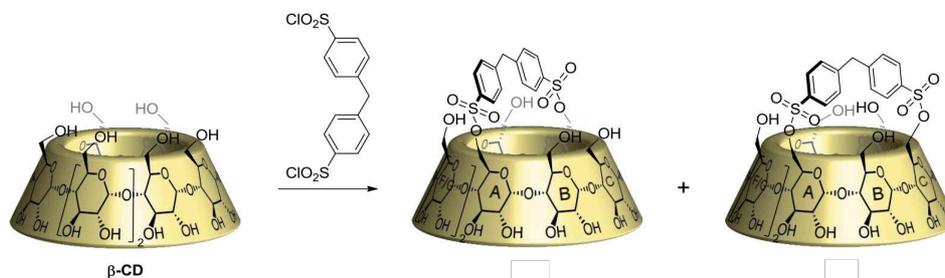


Figure 37 : Pontage de β -CD par un diester sulfonique

1. 2. Fonctionnalisation via l'utilisation du DIBAL-H

L'autre approche de (poly)fonctionnalisation régiosélective consiste en la protection de l'ensemble des hydroxyles, suivie d'une déprotection sélective par des réactifs stériquement encombrés. Une méthode de fonctionnalisation du col primaire de cyclodextrines a ainsi été développée dans notre laboratoire en se basant sur un tandem protection/déprotection sélective avec du DIBAL-H^{[88], [89]}. Elle s'est avérée très efficace et permet l'obtention avec d'excellents rendements, des produits mono et di-fonctionnalisés^[90].

La cyclodextrine est dans un premier temps entièrement protégée via l'utilisation de chlorure de benzyle et d'hydrure de sodium dans le DMSO. Le produit perbenzylé obtenu est soumis à l'action du DIBAL-H dans du toluène à 50 °C. En modulant les conditions opératoires (concentration, température, etc), on peut sélectivement obtenir le monol ou le diol avec une régiosélectivité en A-D avec de bons rendements. (Figure 8)

L'isolation du monol puis son réengagement dans cette même étape de réduction permet l'obtention du diol, ce qui suggère un mécanisme séquentiel.

1. 2. 1. Mécanisme de débenzylation et régiosélectivité

Des études ont montré le rôle clé de l'oxygène intracyclique. Le mécanisme proposé pour expliquer la régiosélectivité observée lors de la débenzylation est présenté ci-contre (Figure 38).^[5] La débenzylation impliquerait deux molécules de DIBAL-H par unité. La première forme un complexe chélate avec les deux oxygènes d'une unité glucopyranosique. La seconde molécule se coordine ensuite à l'oxygène le moins encombré en activant la liaison C-O (rôle d'acide de Lewis). Après la coordination de la seconde molécule de DIBAL-H, il y a transfert

d'hydrure, ce qui correspond à la perte du benzyl. Le complexe résultant reste toujours lié à deux di-isobutylaluminium. Ainsi, l'encombrement stérique qui en résulte oriente à l'opposé la prochaine déprotection. Après hydrolyse, on obtient l'alcool déprotégé^[90].

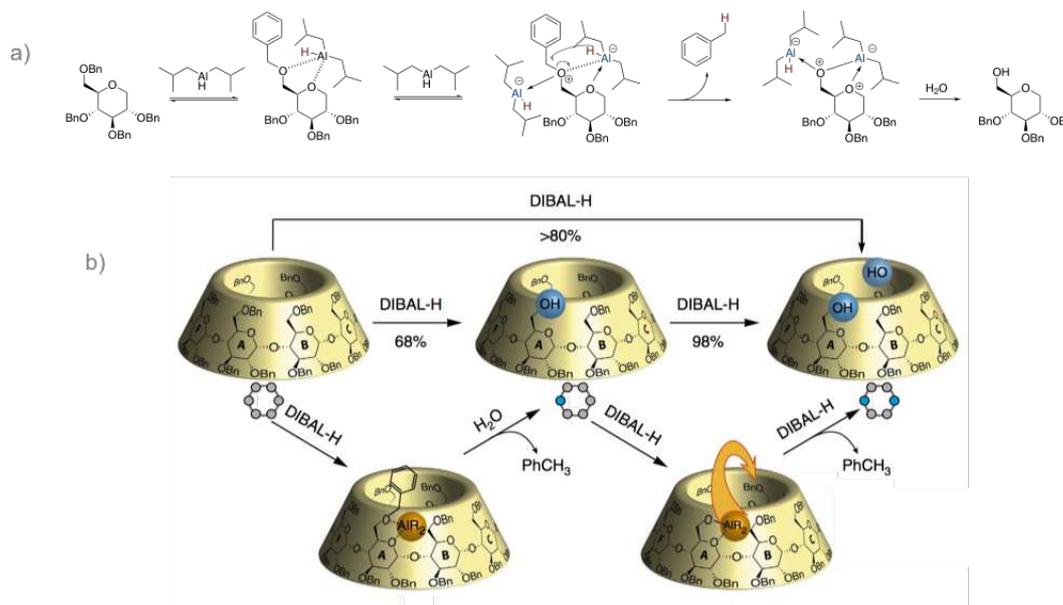


Figure 38: a) Mécanisme de débenzylation sélective b) Utilisation de DIBAL-H pour la débenzylation sélective successive du col primaire d'α-CD

La méthode peut être étendue en diversifiant le motif initial. Ainsi, à partir d'une CD monofonctionnalisée par un azote ou un thioacétate au lieu d'un alcool, on peut envisager, après une étape de réduction au DIBAL-H, d'accéder à un produit hétéro-difonctionnalisé en quelques étapes de synthèse.^[89]

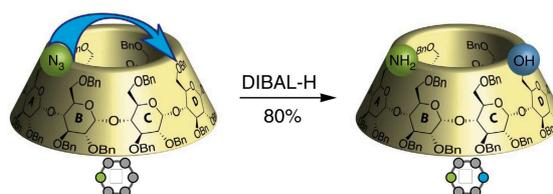


Figure 39: Débenzylation sélective de N₃-CD^{OBn} par le DIBAL-H

1. 2. 2. Exemple d'application : hexa et hepta-différenciation de CD

En appliquant cette méthodologie et via une série de protections/déprotections, il a été possible d'aboutir à une hexa-différenciation d'une α-CD^[91]

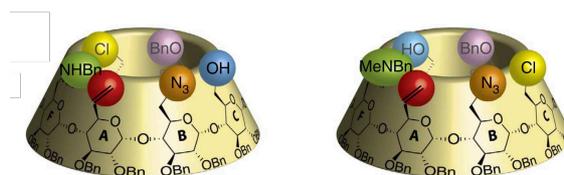


Figure 40 : Hexa-différentiation d'une α -CD

Cette stratégie ouvre des champs d'applications multiples pour ces structures. En contrôlant la fonctionnalisation, on peut modifier à façon les propriétés de ces molécules. On peut ainsi agir sur leurs propriétés de complexation en modulant la forme, l'affinité de la cavité et la rigidité de la structure, ou bien changer leurs propriétés chimiques via la solubilité ou encore ajouter des « agrafes » chimiques pour une utilisation ultérieure dans des systèmes plus complexes^[92-94].

2. ÉTAT DE L'ART : COMMUTATEURS À MOUVEMENT TRANSLATIONNEL À BASE DE CD

Les CDs ont été largement utilisées dans l'élaboration de molécules entrelacées de type rotaxane^[5]. Puisque les composants de ces assemblages supramoléculaires sont reliés par des interactions faibles, la dynamique de formation et de dissociation des complexes d'inclusion ou encore le mouvement de translation entre différents sites non équivalents peuvent être induits et contrôlés au niveau moléculaire par une série de stimuli externes. Ainsi, plusieurs exemples de déplacement de CDs entre différentes stations, par l'utilisation de stimuli redox^[68,69], photochimiques^{[95],[70,96]} ou chimiques ont été rapportés^[97].

Parmi le large panel de stimuli chimiques possibles, le pH est souvent utilisé pour l'étude de la mobilité des CDs. Puisqu'il est admis que les CDs interagissent peu avec les espèces cationiques, les complexes d'inclusion sont formés avec des bases faibles (amines, pyridines etc) à pH plus élevé et sont dissociés à pH plus bas. Ainsi, l'ensemble des systèmes rapportés constitués de cyclodextrines impliquent, à notre connaissance, l'application du stimulus sur le site de reconnaissance, ce qui mène, par déstabilisation au déplacement du macrocycle d'une station à une autre.

Les équipes de Goh^[98] et Yui^[99] rapportent, par exemple, l'utilisation d' α et de β -CDs dans l'élaboration de *pseudopolyrotaxanes* pH contrôlés commutables. Le premier système A) induit, par simple protonation des amines tout au long de l'axe, une dissociation de l'assemblage et le relargage des CDs. Le passage en milieu basique permet une réversibilité du système avec de nouveau leur enfilage. Le second système B) composé d'un axe polymérique tri-block PEI-PEG-PEI permet un contrôle ciblé. Par protonation des chaînes

poly(éthylène imine) (PEI), on observe un désenfilage ciblé des CDs localisées sur cette zone, le fragment PEG n'étant pas affecté par la variation du pH.

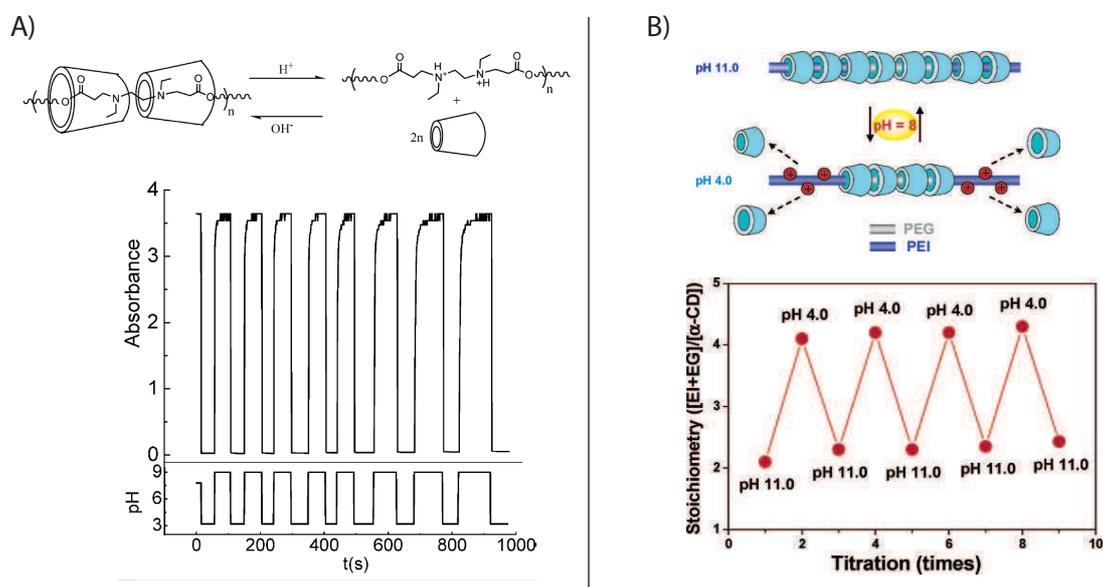


Figure 41 : Exemples de Pseudo-Poly-Rotaxanes (PPRs) avec relargage pH-contrôlé de α et β -CDs

Ces deux systèmes sont commutables puisque les différents cycles de stimuli permettent l'assemblage et le désassemblage des structures de façon réversible. Dans ces deux cas le stimulus est appliqué sur l'axe et non sur les CDs qui sont non-fonctionnalisés.

La fonctionnalisation des CDs permet généralement de modifier leurs propriétés de complexation et de solubilité ou leur utilisation sur des structures d'architectures complexes ou des surfaces. Ainsi, le système de Yui *et coll* précédemment décrit a été modifié pour contrôler la position des CDs dans un polyrotaxane et permettre leur accumulation sur le fragment PEG central. À cause de la solubilité limitée du système, des groupements tert-butoxy ont été ajoutés sur les CDs de façon aléatoire afin de casser le réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires et d'en augmenter significativement la solubilité dans l'eau. Comme dans le système initial, les CDs ont montré un mouvement dépendant du pH le long des blocs PEI et PEG, ce qui a été caractérisé par des mesures de RMN 1H et de diffraction aux rayons X.

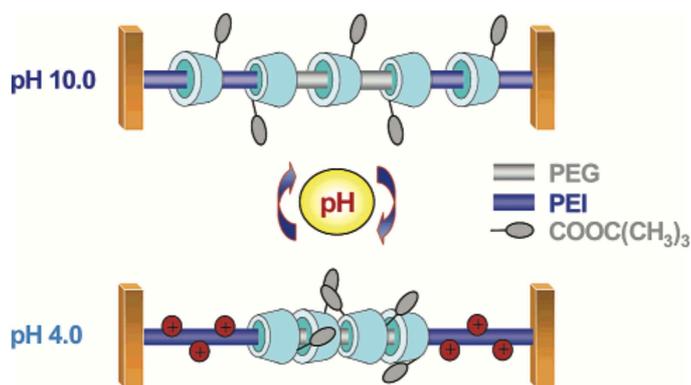
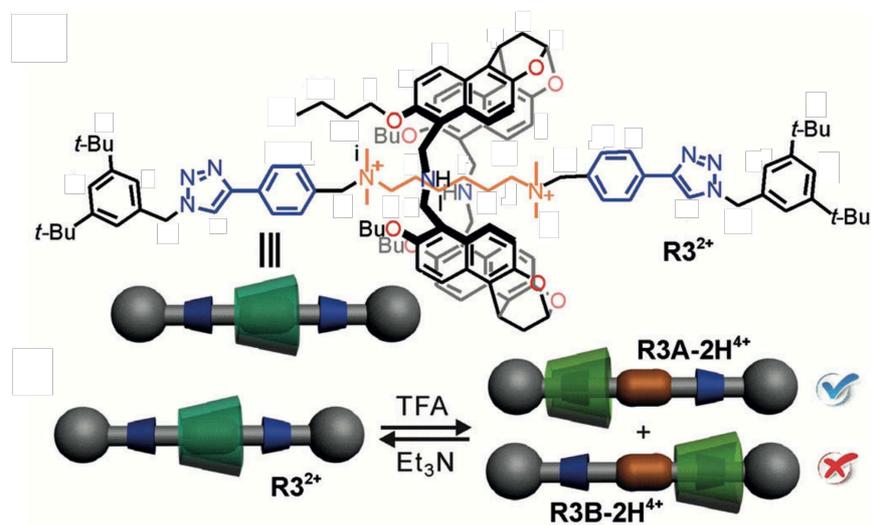


Figure 42 : Illustration de la mobilité de CDs dans un polyrotaxane pH-dépendant

À notre connaissance, il n'existe pas d'exemple dans la littérature d'un contrôle de la position de CDs où le stimulus serait appliqué directement sur celles-ci. En revanche, récemment, Jiang *et coll*^[100] ont rapporté un exemple de contrôle d'application de stimulus sur un macrocycle 3D par l'élaboration d'un commutateur pH sensible. Le système est un [2]rotaxane qui se compose d'une part, d'un axe symétrique, constitué d'un fragment di-ammonium (faisant office de station centrale), et de stations phényle triazoles terminales asymétriques. D'autre part le macrocycle, nommé *naphtotube* (composé de motifs naphtol), est de forme conique et inclut deux fonctions amines pH-sensibles dans sa structure.


 Figure 43: Structure chimique de $R3^{2+}$ et illustration de la translation du macrocycle par variation du pH

Par traitement acide de $R3^{2+}$, la protonation des amines du naphtotube induit le déplacement du macrocycle de la station di-ammonium quaternaire, à une station phényle triazole. En raison de la répulsion de charges engendrée et de l'effet synergique des nombreuses interactions non covalentes faibles impliquées, le macrocycle conique à l'état protoné présente une sélectivité d'orientation pour une des stations phényle triazole, ce qui mène à la formation

exclusive de **R3B-2H⁴⁺**. Un déplacement directionnel du macrocycle sur l'axe symétrique est ainsi obtenu grâce à sa structure conique.

Bien que le macrocycle ne soit pas une CD, ce système constitue à notre connaissance, le seul exemple de contrôle de translation par application d'un stimulus directement sur un macrocycle asymétrique concave. Nous avons ainsi souhaité utiliser les possibilités de fonctionnalisation sélective des CDs pour contrôler et moduler leur mouvement en y appliquant directement un stimulus pH.

II. SYNTHÈSE ET COMPLEXATION pH CONTRÔLÉE DE CYCLODEXTRINES POLYFONCTIONNALISÉES

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DU PROJET

Les études présentées dans ce chapitre s'inscrivent dans la continuité d'un sujet développé précédemment dans le laboratoire durant la thèse de Jeremy Scelle qui avait pour objectif l'obtention de polyrotaxanes multimodaux pour l'imagerie médicale^[64]. Dans ce cadre, l'enfilage de cyclodextrines fonctionnalisées sur des axes polymériques polycationiques pour obtenir des polyrotaxanes a été développé.

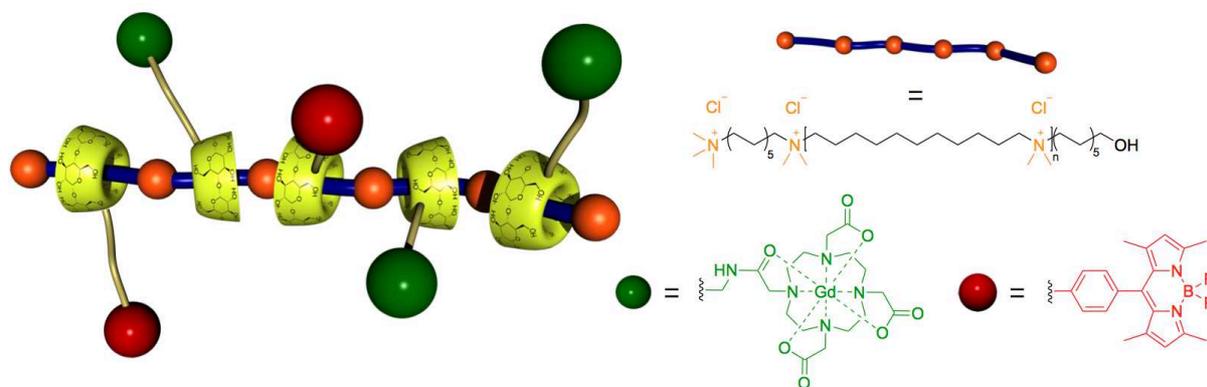


Figure 44 : Schéma de PPR pour l'IRM et la microscopie de fluorescence

Des études préliminaires menées sur un axe modèle ont mis en évidence une influence du pH sur l'enfilage et le désenfilage d'une CD fonctionnalisée par des fonctions amine (Figure 44). Le système modèle d'étude se compose d'un axe α,ω -diammonium-dodécane perméthylé et d'une α -CD fonctionnalisée sélectivement sur le col primaire par des fonctions amine pH-sensibles (Figure 45). Dû aux propriétés intrinsèques de la CD abordées précédemment, elle devrait former dans l'eau un complexe d'inclusion avec l'axe hydrophobe. Néanmoins, la formation du *pseudo*[2]rotaxane n'a été observée qu'à un pH basique. L'état de protonation des fonctions amines semblant avoir une influence sur le processus d'enfilage de la CD, nous

avons souhaité étudier ce phénomène. La question de la modulation de cet effet s'est ensuite posée : est-il possible de contrôler ce processus et sa cinétique en faisant varier le nombre de fonctions amine portées par le col primaire de la CD ?

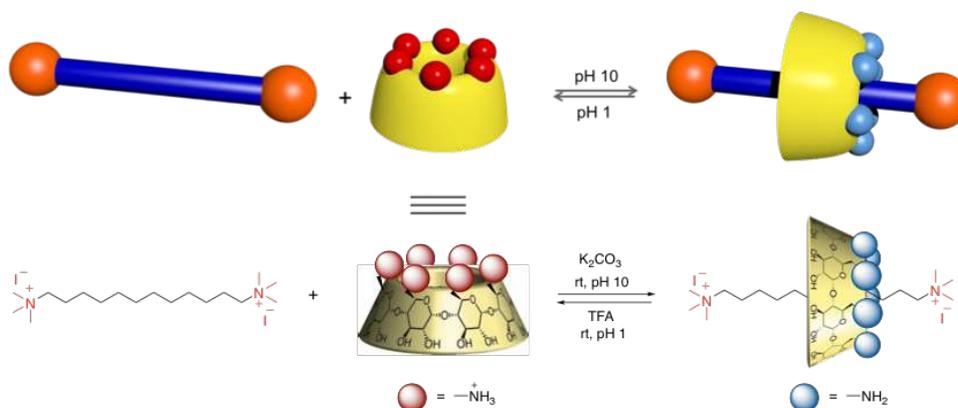


Figure 45 : Représentation schématique de l'enfilage pH contrôlé de $(\text{NH}_2)_6\text{-CD}$ sur **11**

La synthèse et l'étude de ces commutateurs pH-sensibles de type *pseudo*[2]rotaxane seront présentées et développées dans la suite de ce chapitre.

2. SYNTHÈSE DES CDS FONCTIONNALISÉES

Nous nous intéresserons dans un premier temps à la synthèse de CDs présentant une, deux ou six fonctions amines sur le col primaire pour étudier l'effet du nombre de charges sur la cinétique du processus.



Figure 46 : $(\text{NH}_2)_n\text{-CD}$ pour la formation de pseudo-rotaxanes pH sensibles

2. 1. Hexa-amino cyclodextrine (NH₂)₆-CD

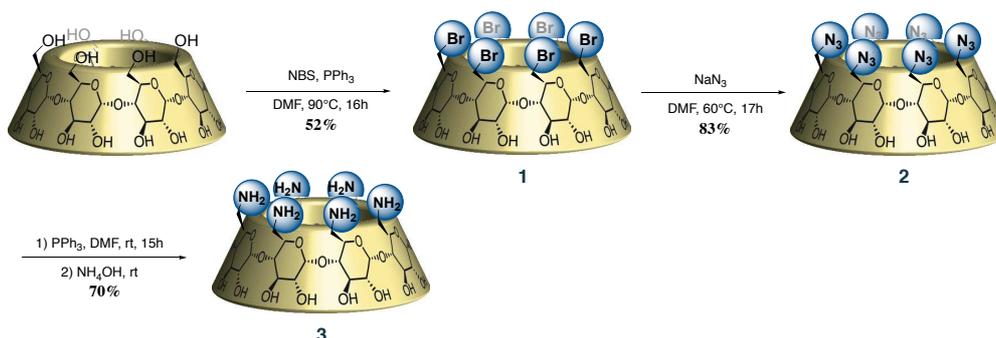


Schéma 1 : Voie de synthèse de (NH₂)₆-CD

La synthèse de la CD hexaamine (NH₂)₆-CD a été réalisée en 3 étapes via une stratégie de fonctionnalisation directe. L'ensemble des hydroxyles du col primaire ont été substitués en adaptant la procédure décrite par J. Defaye.^[82] La O-perhalogénéation est donc effectuée en présence de NBS (N-Bromosuccinimide) et de triphénylphosphine, dans le DMF. L'utilisation de réactifs encombrés permet de limiter la fonctionnalisation sur le col secondaire. Bien qu'elle soit décrite avec de bons rendements, sa reproductibilité s'avère assez faible avec l'obtention fréquente du produit penta-bromé, probablement à cause d'un phénomène de gêne stérique. Le produit O-perbromé est ensuite impliqué dans une réaction de substitution nucléophile par l'utilisation d'azoture de sodium dans le DMF pour obtenir le produit (2) avec un rendement de 83%. La CD hexaamine (3) a été finalement obtenue par réduction des azotures via une réaction de Staudinger avec un rendement global de 30 %.

2. 2. Mono- et di-amino cyclodextrines (NH₂)-CD et (NH₂)₂-CD

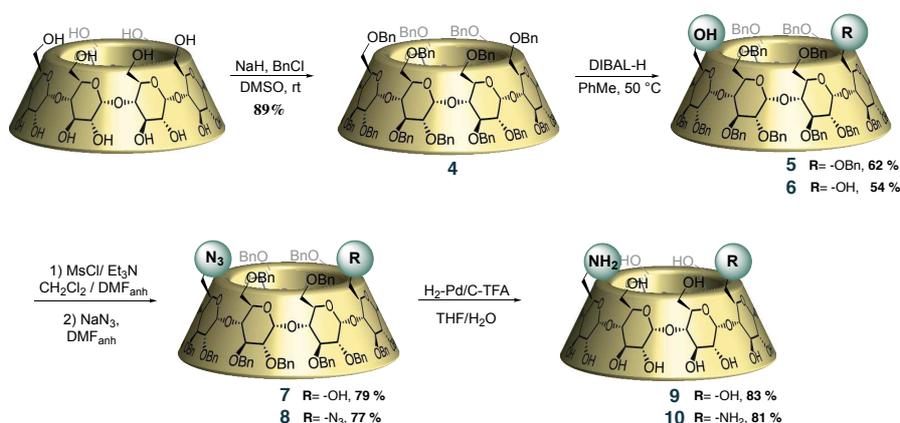


Schéma 2 : Voies de synthèse de (NH₂)-CD et (NH₂)₂-CD

Les CDs fonctionnalisées, à savoir la mono-amino (NH₂)-CD **9** et la di-amino (NH₂)₂-CD **10** ont été synthétisées via une séquence réactionnelle de 5 étapes en utilisant la méthodologie

développée au laboratoire de déprotection régiosélective au DIBAL-H. Ces étapes étant similaires pour les deux composés, leurs synthèses sont décrites simultanément dans le Schéma 2. Elle commence par la protection de toutes les positions hydroxyles de l' α -CD via l'utilisation de chlorure de benzyle et d'hydrure de sodium dans le DMSO à température ambiante. Le produit perbenzylé **4** obtenu avec un rendement de 90 % est ensuite soumis à l'action du DIBAL-H. En fonction du temps de réaction et de la concentration initiale en DIBAL-H, le monol **5** ou le diol **6**, sont obtenus après purification par chromatographie sur gel de silice avec des rendements de 62 et 54 % respectivement. Les fonctions alcool sont ensuite engagées, en présence de MsCl et de triéthylamine dans du CH_2Cl_2 , pour former un intermédiaire mésylate. Le chlorure produit durant cette réaction en « *one-pot* » va ensuite substituer la fonction mésyle lorsqu'on chauffe à 100°C dans le DMF durant quelques heures. Les composés obtenus sont ensuite mis en présence d'azoture de sodium dans du DMF pour donner, après purification et avec des rendements de l'ordre de 80 % les produits **7** et **8**. La dernière étape consiste en une hydrogénation catalytique sur Pd/C permettant de déprotéger les fonctions benzyle et de réduire les fonctions azotures en amines en même temps. L'ajout de TFA (acide trifluoroacétique) est nécessaire afin d'éviter un empoisonnement du catalyseur par les fonctions amines générées. Les produits finaux $(\text{NH}_2)\text{-CD}$ **9** et $(\text{NH}_2)_2\text{-CD}$ **10** sont obtenus après purification sur gel de silice avec les rendements de 83 et 81 %.

Ces différentes CDs fonctionnalisées ont ensuite été utilisées dans l'élaboration de commutateurs pH-dépendants. Ces derniers ont dans un premier temps été synthétisés et caractérisés, puis leurs propriétés de complexations aux différents pH ont été étudiées.

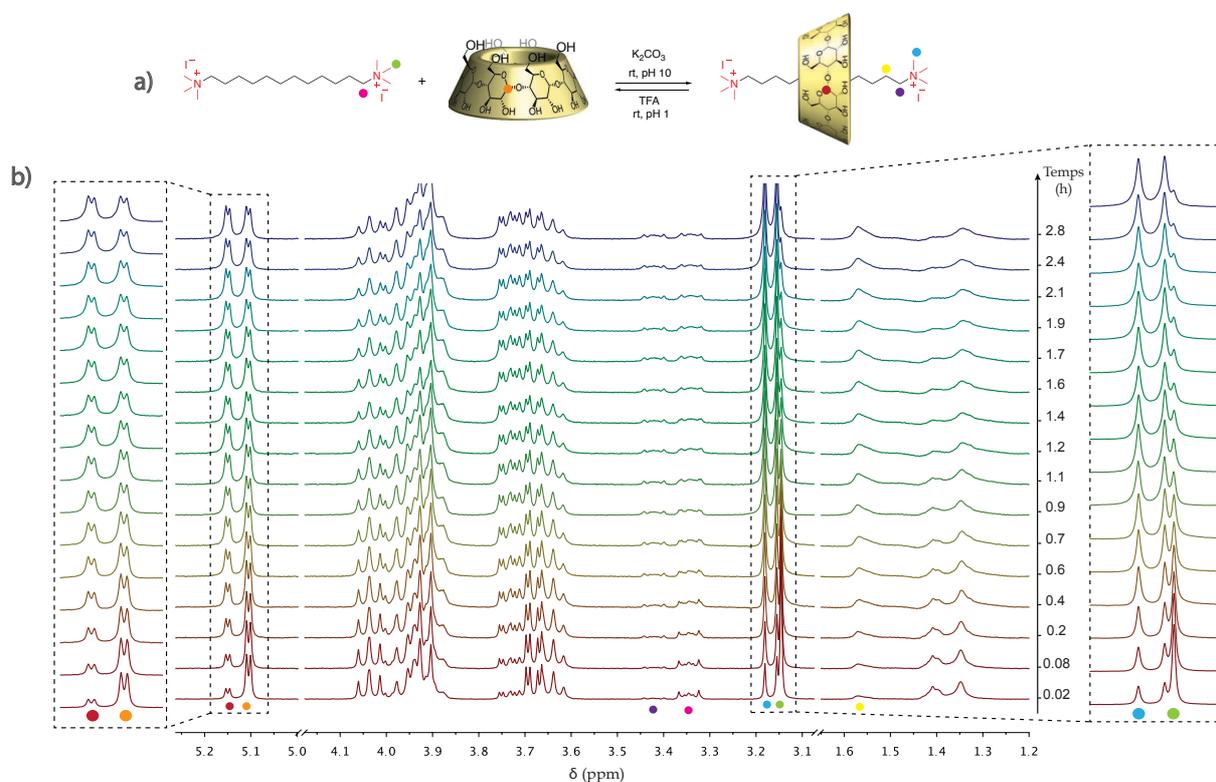
3. ÉTUDES D'ENFILAGE AVEC L'AXE

3. 1. Système modèle avec une CD native

Avant d'étendre l'étude aux CDs fonctionnalisées, nous nous sommes intéressés aux propriétés de complexation de l' α -CD native.

Un axe de type alcane diammonium méthylé avec une chaîne aliphatique à 12 carbones a été sélectionné pour qu'il soit soluble dans l'eau et avoir une cinétique lente d'enfilage de la CD. Il a été également rapporté dans la littérature que pour cette longueur d'axe utilisé, il n'y a pas de formation de [3]rotaxane. L'axe **11** a été synthétisé par une méthylation du diaminododécane commercial en présence d'iodure de méthyle et de K_2CO_3 dans l'acétonitrile.

L'expérience consiste en la préparation d'une solution stœchiométrique (1:1) d' α -CD native et d'axe di-ammonium perméthylé dans de l'eau deutérée, à une concentration de 2,8 mM. Une concentration de 2,8 mM a été utilisée pour éviter un phénomène d'agrégation des CDs susceptible d'avoir lieu à plus hautes concentrations^[101,102]. La solution est amenée à pH 10 par ajout de K_2CO_3 et l'évolution du milieu réactionnel, et suivie par RMN 1H . L'étude de la cinétique d'enfilage de la CD est possible grâce aux groupements méthyl-ammoniums qui jouent le rôle de *pseudo*-bouchons et ralentissent les étapes d'enfilage et de désenfilage. Les spectres RMN montrent l'apparition progressive d'une nouvelle série de signaux correspondant à la formation d'une nouvelle espèce en échange lent par rapport au temps caractéristique de la RMN (Figure 47). Cette nouvelle espèce correspond à un pseudo[2]rotaxane avec un dédoublement clair des signaux de l'axe aux niveaux des méthyles à 3,15 ppm (disque bleu) et de la chaîne entre 1,5 et 1,6 ppm (disque jaune) dû à l'asymétrie du cône de la CD. De même, de nouveaux signaux pour la CD enfilée sont observables comme à 5,13 ppm pour les protons anomériques (disque rouge). Par intégration des signaux caractéristiques du pseudo[2]rotaxane, l'enfilage au cours du temps de la CD peut être suivi jusqu'à l'établissement de l'équilibre thermodynamique. Ce dernier est atteint assez rapidement dans ce cas (environ 1,7 h), avec un pourcentage d'enfilage de 86%, ce qui révèle une bonne affinité de la CD native pour l'axe.



Les données cinétiques sont obtenues via la modélisation de l'allure des courbes par une fonction mono-exponentielle : $y = A (1 - e^{-kt})$. Dans le cas d'un échange lent par rapport au temps de la RMN, la concentration des espèces est directement donnée par l'intégration des signaux. Les constantes de formation et les temps de demi-vie ($t_{1/2}$) sont ensuite calculés. La constante d'association est déterminée à partir du pourcentage d'enfilage à l'équilibre par l'équation suivante :

$$Kf = \frac{X}{C_0(1 - X)^2}$$

X : taux d'inclusion

C_0 : concentration initiale en hôte et invité (mol.L^{-1})

Kf : constante de formation

La modélisation de la courbe d'enfilage sur les protons des méthyles par une fonction exponentielle a permis de remonter aux données cinétiques suivantes : $t_{1/2} = 39$ min ; $\log(K) = 4,3$.

L'étape suivante a donc consisté à explorer les propriétés de complexation des CDs fonctionnalisées et à caractériser la formation des *pseudo*-rotaxanes correspondants.

3. 2. Étude d'enfilage des CDs fonctionnalisées

Les propriétés de complexation des CDs fonctionnalisées $(\text{NH}_2)_n\text{-CD}$, ainsi que l'influence du pH sur ces dernières ont également été étudiées par RMN ^1H . L'étude de la complexation a été réalisée dans les mêmes conditions opératoires qu'avec la CD native. Une solution de stoechiométrie 1:1 entre la $(\text{NH}_2)_n\text{-CD}$ et l'axe **11** à 2,8 mM a été préparée dans de l'eau deutérée. Une concentration fixe pour l'ensemble des études permet une comparaison facile des taux d'enfilage et des cinétiques de complexation. Le pH est amené à 1 par ajout de TFA dans un premier temps, afin de vérifier la stoechiométrie du système lorsque le complexe d'inclusion n'est pas formé. Le pH est ensuite ajusté à 10 par ajout de K_2CO_3 et l'évolution du système suivi par RMN.

Les trois CDs fonctionnalisées ont fait l'objet d'une étude cinétique d'enfilage mais nous détaillerons dans la suite celle de $(\text{NH}_2)\text{-CD 9}$ (Figure 48).

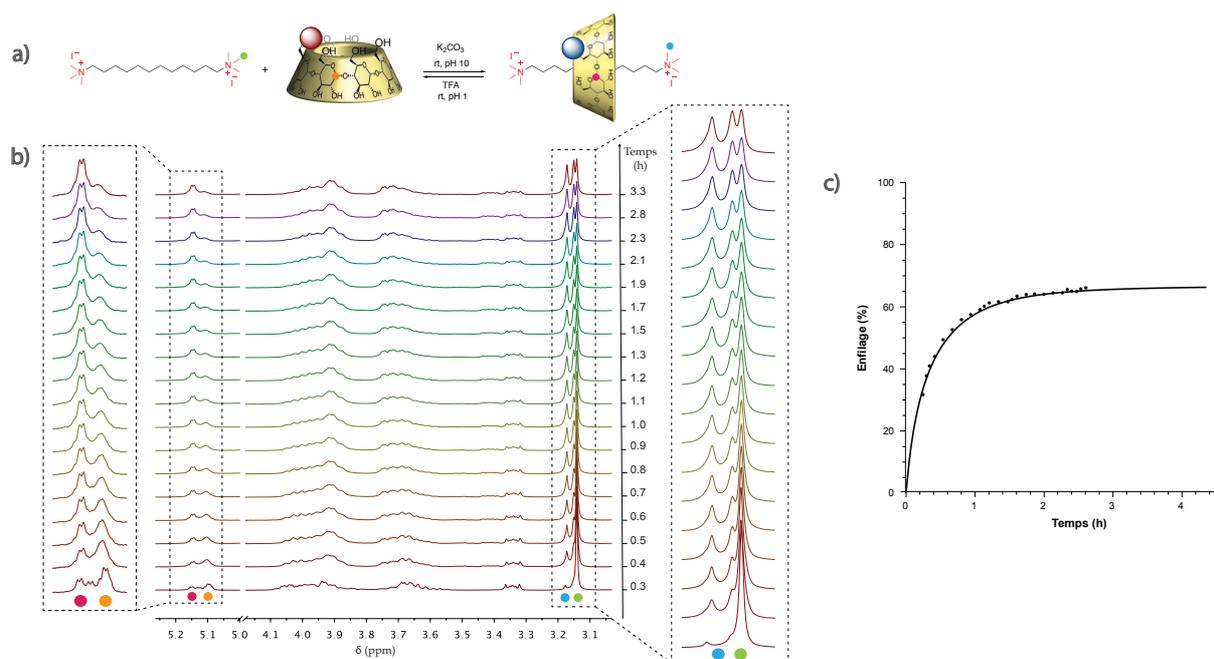


Figure 48 : a) Enfilage pH-contrôlé de $(\text{NH}_2)\text{-CD}$ sur **11** ; b) Suivi RMN ^1H (600 MHz, D_2O , 300K) de l'enfilage de $(\text{NH}_2)\text{-CD}$ (mélange 1 :1,c = 2,8 mM) ; c) Suivis cinétiques d'enfilage à pH=10 de $(\text{NH}_2)\text{-CD}$

Comme précédemment, on observe l'enfilage de la $(\text{NH}_2)\text{-CD}$ sur l'axe au cours du temps. L'apparition de nouveaux signaux et la disparition des signaux initiaux sont synonymes de la présence concomitante des espèces libres et du complexe d'inclusion avec une cinétique d'échange lente en comparaison avec le temps d'acquisition de la RMN. Le massif autour de 3.1 ppm correspond aux signaux appartenant aux méthyles de l'axe libre (disque vert) sous forme d'un seul singulet et ceux appartenant à l'axe enfilé (disque bleu) apparaissent comme deux singulets. En effet, comme avec la CD native, la levée de la symétrie de l'axe par l'enfilage de la CD dédouble les signaux des méthyles. La zone des protons anomériques H_1 de la CD (autour de 5.1 ppm) est plus complexe qu'avec la CD native à cause de la perte de symétrie de C_6 à C_1 par mono-fonctionnalisation du col primaire. Néanmoins, on y observe l'atténuation de certains signaux (orange) au profit d'autres (rose) au cours du temps.

Les données cinétiques obtenues pour l'ensemble des CDs sont présentées dans le tableau suivant :

| | Log K | $t_{1/2}$ (min) | X (%) |
|-----------------------------|-------|-----------------|-------|
| $\alpha\text{-CD}$ | 4,3 | 39 | 86 |
| $(\text{NH}_2)\text{-CD}$ | 3,3 | 20 | 67 |
| $(\text{NH}_2)_2\text{-CD}$ | 3,3 | 25 | 66 |
| $(\text{NH}_2)_6\text{-CD}$ | 3,7 | 11 | 75 |

Tableau 1 : Constantes d'association, temps caractéristiques d'enfilage, proportions de CDs enfilées avec l'axe **11**

L' α -CD native a la meilleure affinité pour l'axe, avec un taux d'enfilage de 86 % et une constante d'association légèrement supérieure aux $(\text{NH}_2)_n$ -CD. Toutes les CDs fonctionnalisées présentent des taux d'enfilage et des constantes de formation relativement proches avec une valeur légèrement plus importante pour la $(\text{NH}_2)_6$ -CD. Cependant, les vitesses d'enfilage diffèrent significativement l'une de l'autre. En comparaison avec celle de l' α -CD native, les $(\text{NH}_2)_n$ -CD possèdent des vitesses d'enfilage plus rapides. Parmi les CDs fonctionnalisées, la $(\text{NH}_2)_6$ -CD se distingue par un temps de demi-vie le plus faible et donc une vitesse d'enfilage la plus rapide. Cette vitesse dépend principalement de la valeur de l'énergie d'activation du passage de la CD sur le pseudo-bouchon ammonium. Plus ce passage est difficile et donc la barrière est importante, plus les cinétiques d'enfilage et de désenfilage sont lentes. Les résultats obtenus peuvent être rationalisés par la nature du réseau de liaisons hydrogène au niveau du col primaire qui diffère grandement entre la CD native et les CDs fonctionnalisés. Ces interactions intramoléculaires rigidifient la structure, rendant la CD native moins flexible et donc son passage sur le *pseudobouchon* de plus haute énergie. La $(\text{NH}_2)_6$ -CD aurait donc une barrière énergétique de passage plus faible que le reste des CDs, et une stabilité thermodynamique du rotaxane légèrement plus faible que celle avec l' α -CD native.

3. 3. Caractérisation des pseudo[2]rotaxanes de cyclodextrines fonctionnalisées

La formation d'édifices supramoléculaires en solution peut être habituellement observée par des modifications du spectre RMN proton dues aux interactions entre les composants. Néanmoins, ces effets ne suffisent souvent pas à conclure sur la formation du complexe d'une espèce entrelacée. Bien que stables et observables, nos systèmes ne sont pas isolables et doivent donc être identifiés au sein d'un mélange réactionnel par des techniques complémentaires en particulier par RMN bidimensionnelles.

Leur caractérisation a donc été réalisée, entre autres, par RMN-DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy) et ROESY (Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy) dont nous rappellerons succinctement les principes ici.

3. 3. 1. Principe de la RMN DOSY :

La RMN DOSY est un outil très utile pour l'identification et la caractérisation de systèmes supramoléculaires. Cette méthode permet la mesure du coefficient de diffusion D d'espèces en solution.

Elle se base sur le phénomène d'autodiffusion qui se définit comme le mouvement aléatoire des molécules en solution et s'exprime pour une sphère selon l'équation de Stokes-Einstein :

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r}$$

D : Coefficient de diffusion ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)

k : Constante de Boltzmann ($\text{J}\cdot\text{K}^{-1}$)

T : Température (K)

η : Viscosité du solvant ($\text{Pa}\cdot\text{s}$)

r : Rayon hydrodynamique (m)

C'est donc une valeur qui dépend de la température, de la viscosité du solvant et du rayon hydrodynamique des molécules.

L'expérience RMN DOSY se base sur une séquence PGSE (Pulse-Gradient Spin Echo). L'intensité de l'écho est mesurée en présence d'un gradient de champs magnétique I et en son absence I_0 . Le rapport de ces deux valeurs, donné par l'équation suivante, permet de remonter aux valeurs de coefficient de diffusion des espèces.

$$\ln\left(\frac{I}{I_0}\right) = -\gamma^2 g^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{5}{3}\right) D = -bD$$

La valeur de ce coefficient est identique pour des espèces appartenant au même assemblage supramoléculaire et permet leur identification. En plus d'aider à distinguer et d'identifier les espèces en solution, la DOSY permet de remonter à la taille moyenne des structures formées.

3. 3. 2. Principe de la RMN NOESY et ROESY :

L'expérience NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) est une méthode très utilisée dans les études de complexes d'inclusion. Elle permet de mettre en évidence l'interaction entre la CD et l'hôte inclus dans sa cavité.

L'effet Overhauser nucléaire (NOE pour *Nuclear Overhauser Effect*) naît de l'interaction entre deux spins d'atomes différents, proches dans l'espace. À l'inverse des couplages scalaires classiques qui se font via les liaisons chimiques, cet effet est lié à l'interaction dipôle-dipôle des atomes à travers l'espace et est généralement observable pour une distance inférieure à 5 Å^[103].

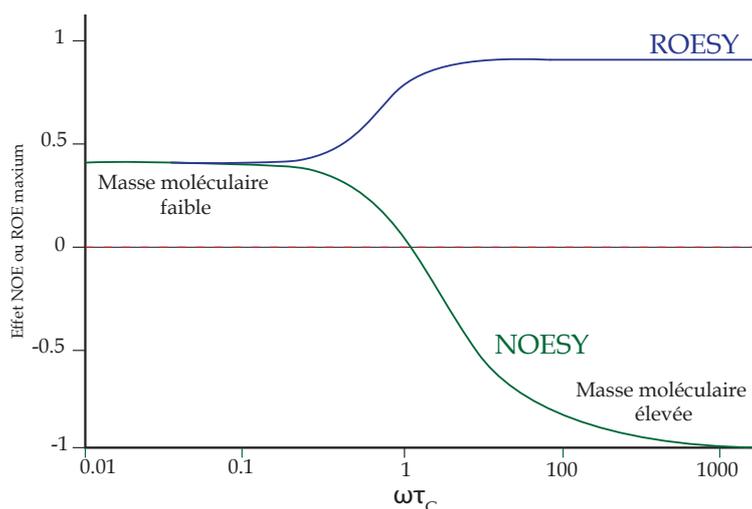


Figure 49 : Évolution de l'effet NOE/ROE maximum en fonction du temps de corrélation

Cette interaction dipolaire a un effet sur la relaxation des spins, et influe sur l'intégration de ces atomes couplés entre eux. Cette influence peut être mesurée par RMN et permet d'identifier les atomes proches dans l'espace. Pouvant être effectuées en une ou deux dimensions, ces expériences sont appelées RMN-NOESY ou RMN-ROESY. Bien que basées toutes les deux sur l'effet NOE, elles présentent des spécificités d'utilisation. En effet, l'intensité de l'effet NOE dépend du temps de corrélation rotationnelle des molécules, qui est lui-même proportionnel au poids moléculaire des composés. Pour de petites molécules, l'effet NOE est positif tandis que pour de grosses molécules il est négatif (Figure 49). Ainsi, pour des molécules de poids moléculaires moyen ($\approx 700-1200$), l'effet NOE va s'annuler ce qui peut donner une absence de tache de corrélation malgré une proximité spatiale entre deux protons. Bien que moins important en valeur absolue, l'effet ROE est toujours positif ce qui amène à l'utilisation de la séquence ROESY à la place de la NOESY pour les molécules susceptibles d'être dans la plage d'annulation de l'effet NOE.

3. 3. 3. Étude des pseudo[2]rotaxanes

Des expériences RMN 1D et 2D (COSY, HSQC, HMBC et TOCSY) ont été effectuées afin d'identifier les déplacements chimiques des différents protons. Cependant, à cause de la superposition des signaux des espèces, les différentes unités glucopyranoses qui composent la CD n'ont pas pu être attribuées.

Les complexes d'inclusions ont donc été caractérisés par RMN DOSY (Figure 50) et RMN ROESY (Figure 51). Les spectres obtenus pour la (NH_2) -CD sont donnés à titre d'exemples.

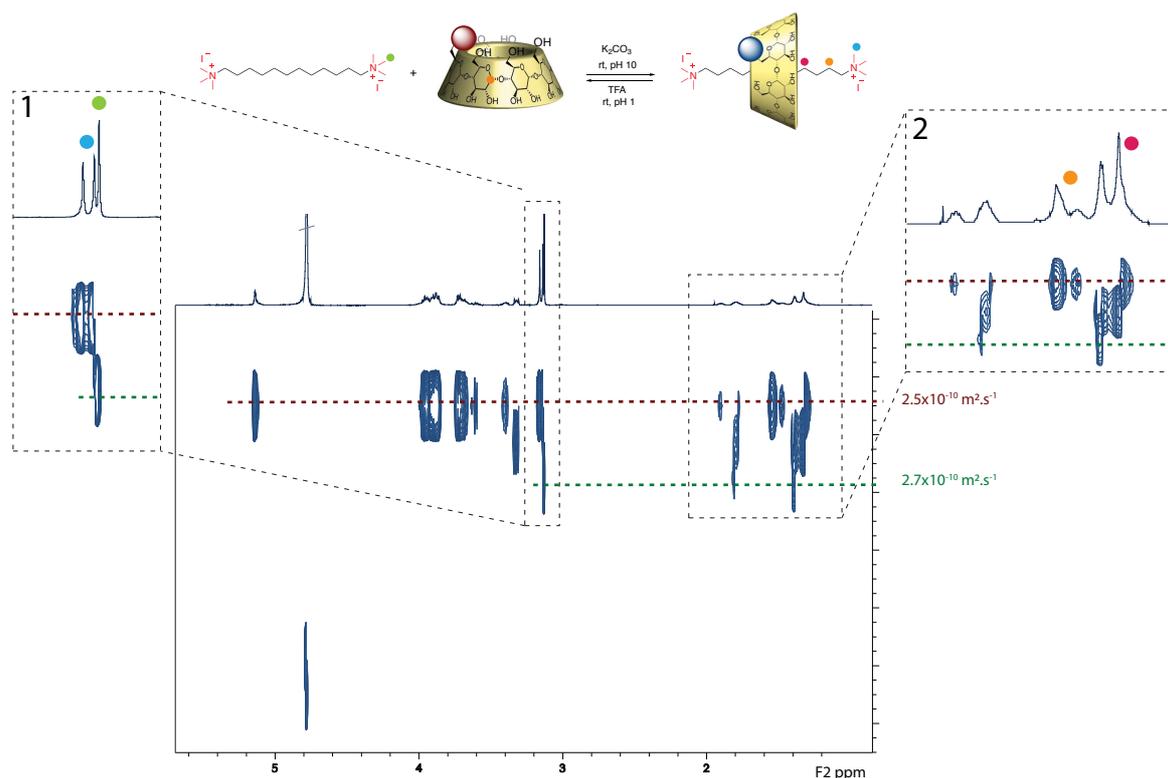


Figure 50 : Spectre RMN DOSY ^1H du système à l'équilibre à pH 10, (600 MHz, D_2O , 300K)

Le spectre obtenu met en évidence la présence de deux espèces, avec deux coefficients de diffusion relativement proches. Les signaux appartenant au *pseudorotaxane* (ligne rouge) diffusent à $2.5 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ et ceux appartenant à l'axe libre (ligne verte) diffusent à $2.7 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$. Cette distinction est bien visible dans le massif Figure 50 (massif 1) correspondant à la zone des méthyles des ammoniums terminaux, dans lequel les signaux dédoublés des méthyles non équivalents appartenant au *pseudorotaxane* diffusent comme les signaux de la CD. Le singulet des six méthyles équivalents de l'axe libre présente un coefficient de diffusion plus grand comme attendu pour une espèce plus petite. Le massif en Figure 50 (massif 2) correspondant aux protons de la chaîne met également en évidence l'existence des deux espèces, toutefois, des valeurs moyennées de diffusion sont obtenues lorsque les signaux des deux espèces se superposent. En revanche, les signaux appartenant à la CD libre ne sont pas distinguables (probablement à cause de son rayon hydrodynamique proche de celui du complexe d'inclusion).

Ces résultats sont cohérents avec la présence des trois espèces dont l'axe libre et le *pseudo*[2]rotaxane, aux coefficients de diffusion en adéquation avec leurs tailles relatives. La RMN DOSY ne donne néanmoins pas accès à la position relative de la CD sur l'axe. Pour cela nous avons effectué une expérience RMN-TROESY.

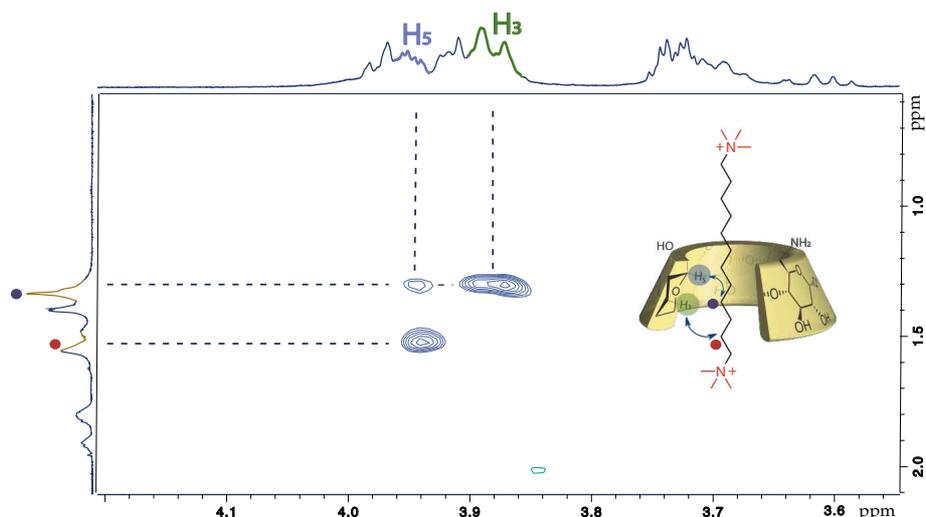


Figure 51 : Spectre RMN TROESY du pseudo-[2]rotaxane à pH 10, (600 MHz, D₂O, 300K)

Le spectre RMN-TROESY permet de lever ce doute. On observe des corrélations spatiales entre les protons H₅ et H₃ situés à l'intérieur de la cavité de la CD et les protons de la chaîne carbonée (identifiés comme appartenant au *pseudorotaxane* par DOSY). Ceci confirme l'inclusion de l'axe dans la cavité de la CD. De plus, la CD semble bouger le long de l'axe et ne pas interagir spécifiquement avec les pseudo-bouchons ammonium.

Des résultats similaires ont été observés pour les pseudos [2] rotaxanes formés avec les CDs di- et hexamine permettant donc de conclure à la formation du complexe d'inclusion avec l'ensemble des différentes CDs fonctionnalisées.(Annexe)

4. DÉSENFILAGE DES CDs FONCTIONNALISÉES

4. 1. Exemple de (NH₂)₆-CD

Le processus de désenfilage a ensuite été étudié par ajout de TFA à la solution de pseudo-rotaxane (jusqu'à atteindre un pH = 1). Tout comme pour l'enfilage, les *pseudo*-bouchons ralentissent la cinétique d'établissement de l'équilibre thermodynamique et permettent l'existence concomitante des espèces libres et du complexe d'inclusion. L'étude de désenfilage de (NH₂)₆-CD (9) est donnée à titre d'exemple dans la Figure 52.

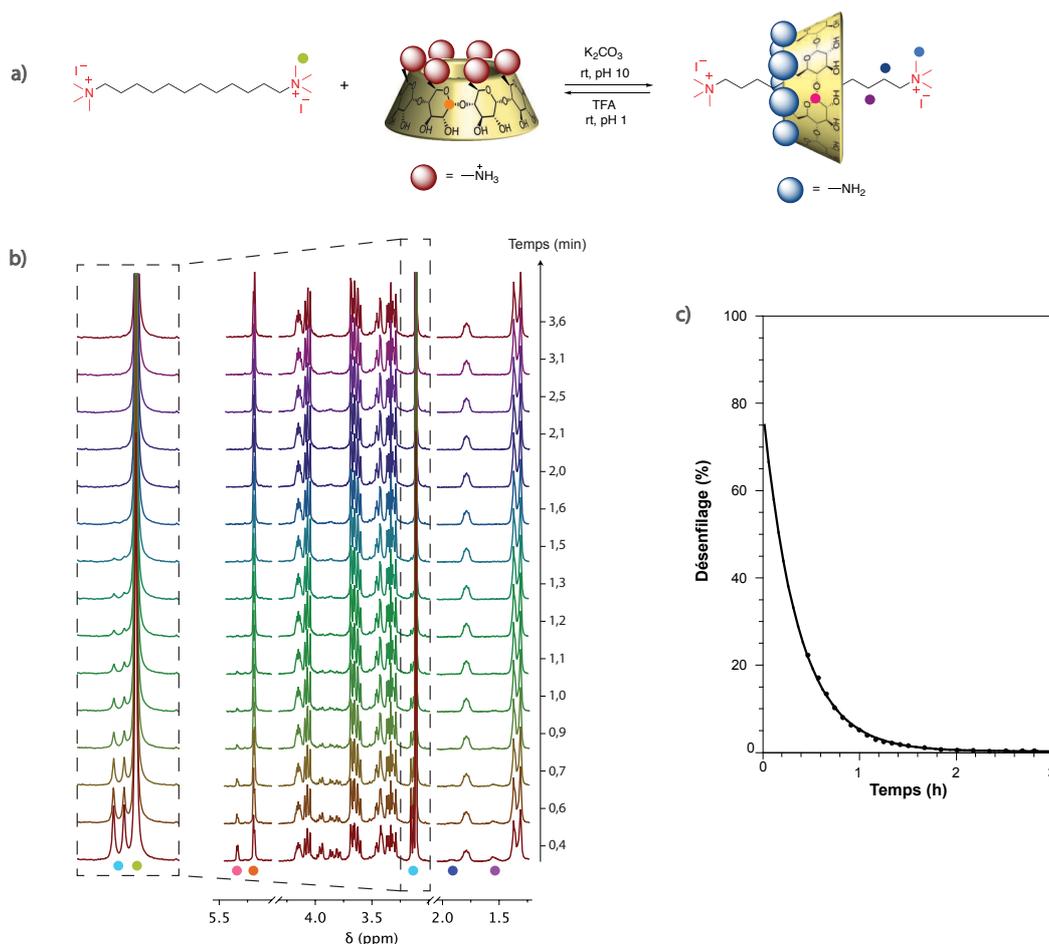


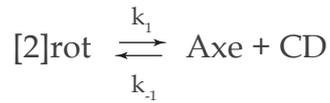
Figure 52 : a) Désenfilage pH contrôlé de $(\text{NH}_2)_6\text{-CD}$ sur 11 ; b) Suivi RMN ^1H (600 MHz, D_2O , 300K) du désenfilage de $(\text{NH}_2)_6\text{-CD}$ (mélange 1 : 1, $c = 2,8 \text{ mM}$) ; c) Suivi cinétique du désenfilage.

On observe cette fois-ci la disparition simultanée des groupements méthyles non-équivalents au profit de ceux de l'axe libre ainsi que la disparition des pics caractéristiques de la CD enfilée. Après 2h, on note la dissociation complète du complexe d'inclusion. Une DOSY effectuée en fin de réaction confirme une dissociation complète du *pseudo*-rotaxane avec des coefficients de diffusion distincts entre protons de l'axe et ceux de la CD.

4. 2. Étude comparative

Le même phénomène de désenfilage en milieu acide est observé pour les $(\text{NH}_2)_n\text{-CD}$. En revanche, pour l' $\alpha\text{-CD}$ native en milieu acide, aucune variation des spectres protons au cours du temps et donc de désenfilage de la CD, n'a été observée et ce même après 20h. Ces observations suggèrent que le phénomène de désenfilage est très certainement dû à la présence des fonctions amines sur la CD.

La modélisation des suivis cinétiques de désenfilage réalisés à $\text{pH } 1$ nous donne accès aux constantes cinétiques des équilibres de formation des complexes d'inclusion avec k_I et k_{-I} les constantes de vitesse de formation et de dissociation des $[2]$ rotaxanes (tableau 2).



| | (NH ₂) ₆ -CD | (NH ₂) ₂ -CD | (NH ₂)-CD |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Log K | 0,03 | 0,04 | 1,2 |
| t _{1/2} (min) | 15 | 190 | 240 |
| k ₁ (h ⁻¹) | 0,13 | 0,16 | 2,7 |
| k ₋₁ (M ⁻¹ .h ⁻¹) | 4,92 | 4,5 | - |

Tableau 2 : Constantes d'association et temps caractéristiques de désenfilage entre les CDs et l'axe 11

Les CDs fonctionnalisées n'ont pas la même affinité pour l'axe et présentent donc des taux d'inclusion différents. Afin de pouvoir comparer visuellement les vitesses de désenfilage, une représentation normalisée est présentée dans la Figure 53.

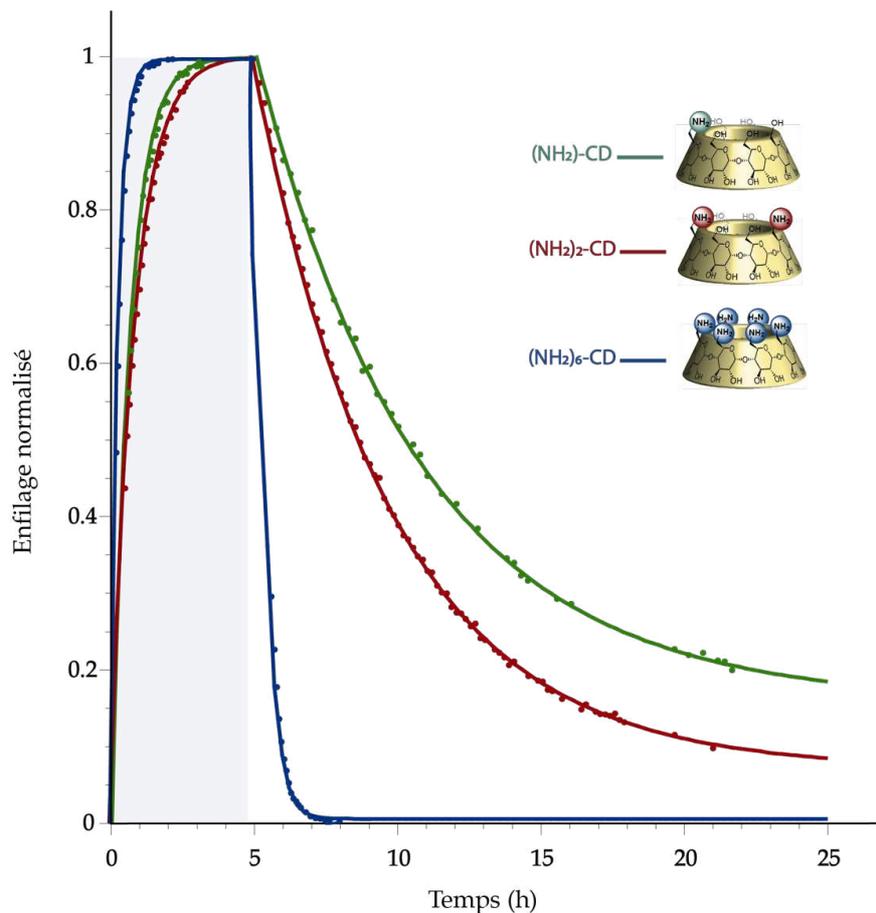


Figure 53 : Diagramme normalisé des suivis cinétiques d'enfilage à pH=10 et de désenfilage à pH=1 des (NH₂)_n-CD avec 11

Les suivis des dissociations des différents pseudo[2]rotaxanes en milieu acide montrent clairement une grande variation de vitesse entre les différentes CDs. La $(\text{NH}_2)_6$ -CD présente une cinétique de désenfilage très rapide ($t_{1/2} = 15$ min), tandis que les $(\text{NH}_2)_2$ -CD et (NH_2) -CD sont bien plus lentes (respectivement $t_{1/2} = 190$ et 240 min). Cette tendance est confirmée par les constantes de vitesse de formation et de dissociation obtenues.

Une autre différence notable entre la $(\text{NH}_2)_6$ -CD et les $(\text{NH}_2)_2$ -CD et (NH_2) -CD concerne le taux de dissociation du complexe d'inclusion en milieu acide. Alors qu'avec la CD hexa-amine le système est à l'équilibre totalement dissocié, pour les deux autres une telle dissociation totale du système n'est pas observée avec un taux résiduel de pseudorotaxane de 6,2 et 13,6 % respectivement.

Ce contrôle de l'enfilage de la CD est assez remarquable car le stimulus engendrant la dissociation est appliqué directement sur la CD et non sur l'axe comme dans les systèmes décrits dans la littérature.

Cette modulation de l'affinité de la CD en fonction du pH peut être interprétée par une déstabilisation du complexe d'inclusion en milieu acide (Figure 54) qui serait due à une répulsion électrostatique entre les amines protonées et les bouchons cationiques. Une seconde hypothèse non contradictoire serait une diminution de l'hydrophobicité de la CD lors de sa protonation. Ces deux effets allant dans le même sens il est a priori difficile d'exclure l'un ou l'autre puisque les constantes d'association ne nous renseignent que sur la différence d'enthalpie libre entre les deux états mais pas sur leurs valeurs absolues. Néanmoins les données cinétiques montrent clairement que l'augmentation des charges sur la CD conduit à une dissociation plus rapide du complexe d'inclusion. Ceci va dans le sens d'une déstabilisation de plus en plus importante de l'état enfilé, qui diminue l'énergie d'activation du désenfilage plus on augmente le nombre de charges positives (même si l'énergie de l'état de transition doit également être affectée graduellement à mesure que le nombre de charges de la CD augmente). Afin de conclure définitivement, l'effet du pH avec un axe neutre aurait été intéressant à étudier.

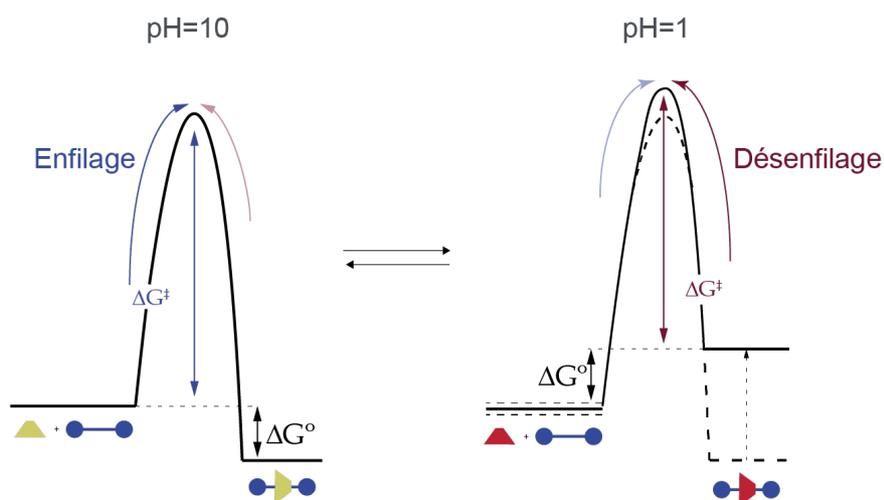


Figure 54 : Diagramme énergétique des enfilages à pH=10 et des désenfilages à pH=1 des $(\text{NH}_2)_n\text{-CD}$ avec **11**

4. 3. Études de réversibilité

L'obtention d'un désenfilage total et rapide pour la $(\text{NH}_2)_6\text{-CD}$ nous a amené à étudier la réversibilité de ce système de switch à stimulus pH. Des cycles enfilage/désenfilage ont ainsi été effectués sur la $(\text{NH}_2)_6\text{-CD}$ en faisant varier le pH par ajout successif de K_2CO_3 et de TFA dans un même tube RMN. L'expérience a également été menée sur les autres CDs mais les temps de désenfilage très lents limitent l'intérêt pratique de ces systèmes.

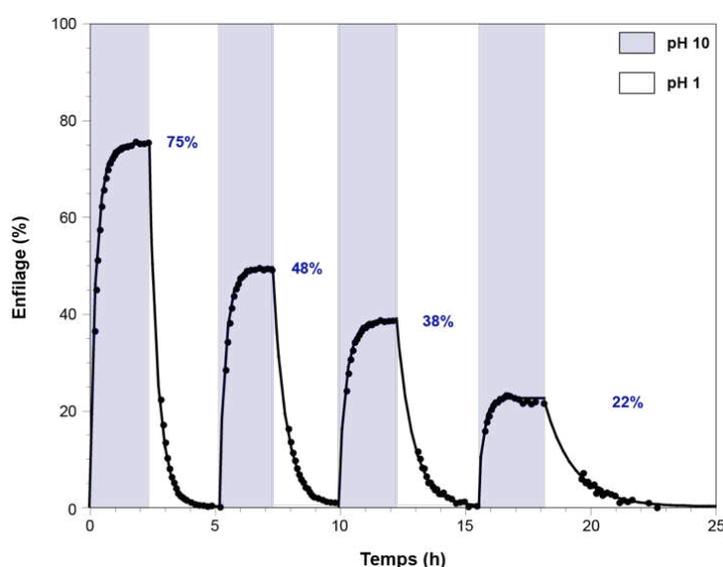


Figure 55 : Cycles d'enfilage (pH=10 - K_2CO_3) et de désenfilage (pH=1 - TFA) de $(\text{NH}_2)_6\text{CD}$ sur **11** ($c = 2,8 \text{ mM}$, D_2O , 300 K)

Les résultats des suivis cinétiques sont présentés Figure 55. L'expérience a mis en évidence une fatigue rapide du système, avec un taux d'enfilage décroissant au cours des quatre cycles successifs. Une hypothèse suggérée est que l'accumulation des déchets à chaque cycle a pour

conséquence l'augmentation de la force ionique et de ce fait, la stabilisation de la sphère de solvation des pseudo-bouchons. En revanche, la cinétique d'enfilage et de désenfilage, et donc la constante de formation ne semble pas affectée. Les observations de ce phénomène sont précoces et nécessitent d'être davantage rationalisées.

5. CONCLUSION

L'objectif de cette partie a été l'étude de commutateurs pH-sensible et de l'influence de la variation du pH sur ces derniers. Pour cela, différentes CDs fonctionnalisées par des fonctions pH-sensibles ont été synthétisées, avec un nombre variable de fonctions amines sur le col primaire. La formation du complexe d'inclusion a ensuite été étudiée et optimisée avec un système modèle, puis appliquée aux CDs fonctionnalisées. Pour l'ensemble des CDs fonctionnalisées, nous observons un enfilage à pH basique, et un désenfilage à pH acide contrairement à la CD native. Cela suggère que l'état de charge des fonctions amines est crucial dans la dissociation du complexe d'inclusion. Nous avons ensuite souhaité moduler la cinétique de complexation en faisant varier le nombre de charges sur la CD. Ce dernier facteur ne semble pas grandement affecter la cinétique d'enfilage. En revanche, l'étude du désenfilage a présenté des résultats très concluants. La cinétique de dissociation des différents complexes d'inclusions montre clairement une grande variation entre les différentes CDs. Il y a donc bien modulation de la cinétique de désenfilage par variation du nombre d'amines (nombre de charges). La répulsion coulombienne entre les ammoniums et les amines chargées semble être le facteur majeur qui conduit au désenfilage même si d'autres facteurs ne peuvent être exclus. Bien qu'il existe quelques exemples de systèmes de relargage pH-contrôlé de CDs^{[98,104][105]}, cela constitue à notre connaissance un rare exemple de la modulation de la cinétique de désenfilage, additionné de l'application du stimulus directement sur la CD.

Ces résultats sont très prometteurs et ouvrent de nombreuses possibilités et de perspectives.

Nous pouvons nous demander si un sens d'inclusion peut être privilégié avec une sélection du col d'enfilage. Une étude publiée^[106] par Quiroga *et al* a mis en évidence, par l'utilisation d'un axe asymétrique une orientation privilégiée pour l'enfilage de la CD (Figure 56).

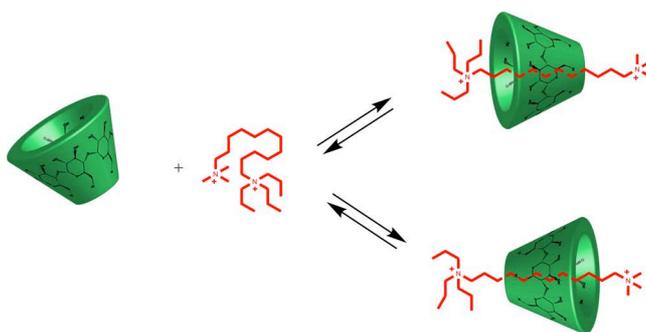


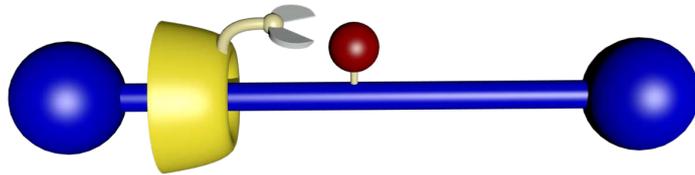
Figure 56 : Voie de formation du pseudo-[2]rotaxane avec un axe dissymétrique (PC : pré-organisation)

Il serait donc intéressant d'appliquer ce concept à notre système et rechercher une éventuelle orientation d'une CD fonctionnalisée lors de l'enfilage. L'utilisation d'autres fonctions pH-sensibles peut également être envisagée, un gradient de pH pourrait ainsi induire un mouvement séquentiel et éventuellement directionnel de la CD.

Un rotaxane pH contrôlé pourrait également être utilisé pour le contrôle du relargage de CDs. L'équipe de Wenz a rapporté la formation d'un *pseudopolyrotaxane* de β -CD portant un motif fluorophore, dans lequel des α -CDs jouent le rôle de pseudo-bouchons par interaction avec des extrémités polyammoniums^[107]. L'utilisation de CDs fonctionnalisées pourrait permettre l'ouverture et la fermeture de ce système, avec relargage contrôlé de β -CD, par le biais du stimulus chimique qu'est le pH.

Chapitre 3 :

Vers un mouvement actif de la CD



CHAPITRE 3 : VERS UN MOUVEMENT ACTIF DE LA CD

« *The challenge of designing molecular motors lies not with producing motion at the molecular level, but in controlling the directionality of movement* »^[12]

I. INTRODUCTION

Dans le premier chapitre, nous avons décrit la synthèse et l'étude d'un système de commutateur pH-dépendant. En faisant varier le nombre de fonctions amine sur une CD, nous avons réussi à moduler la cinétique de son désenfilage. Pour aller plus loin, nous avons souhaité exploiter l'asymétrie intrinsèque de la CD, sa cavité hydrophobe et sa structure rigide pour nous diriger, non plus vers un commutateur, mais vers un véritable moteur avec un transport actif et dirigé, par lequel on contrôlerait le passage de la CD d'une station à une autre.

En effet, le simple changement de position des composants entre différentes stations au sein d'un rotaxane ne suffit pas à conduire à un transport directionnel graduel et à un travail récupérable. L'utilisation d'un stimulus associé au mouvement brownien permet d'initier le mouvement, mais pas forcément d'en contrôler la direction. Pour y remédier, il est nécessaire, en plus d'un élément d'asymétrie, de contrôler la trajectoire du système en jouant sur les barrières cinétiques afin de discriminer entre les chemins possibles et obtenir un mouvement unidirectionnel.

1. CONCEPT

Notre point de départ a été l'exploitation de l'asymétrie intrinsèque de la CD comme macrocycle. Cela nous a amené naturellement à nous tourner vers la conception de molécules entrelacées de types rotaxanes ou caténanes. L'objectif à long terme de ce projet est la synthèse d'un moteur rotatif ou linéaire à source d'énergie chimique. Pour cela, des architectures de type [2]caténane ou [2]rotaxane peuvent être envisagées, en fonction de la nature du mouvement souhaité. Notre but est d'obtenir un mouvement dirigé de la CD entre les différentes stations qui composent le système par l'utilisation d'un mécanisme de cliquet d'information. Nous nous sommes ainsi inspiré des travaux de Leigh *et coll* sur l'élaboration d'un moteur rotatif, de type [2]caténane, autonome et unidirectionnel à stimuli chimique,^[40] présenté dans l'introduction générale.

Nous pouvons envisager un moteur rotatif de type [2]caténane composé d'une CD fonctionnalisée sélectivement sur le col primaire par une fonction catalytique enfilée sur un grand macrocycle porteur d'au moins deux groupements protecteurs (bouchons temporaires clivables) (Figure 57). Le point essentiel du système est l'étape de clivage des groupements protecteurs par la fonction catalytique portée par la CD, qui devrait avoir lieu préférentiellement par le col primaire (par proximité spatiale entre la fonction et le site catalytique) ouvrant en quelque sorte la porte pour son avancée. En présence d'un excès de groupement protecteur activé (jouant le rôle de carburant chimique) permettant une reprotection après passage de la CD, son transport unidirectionnel net sur le macrocycle devrait être obtenu.

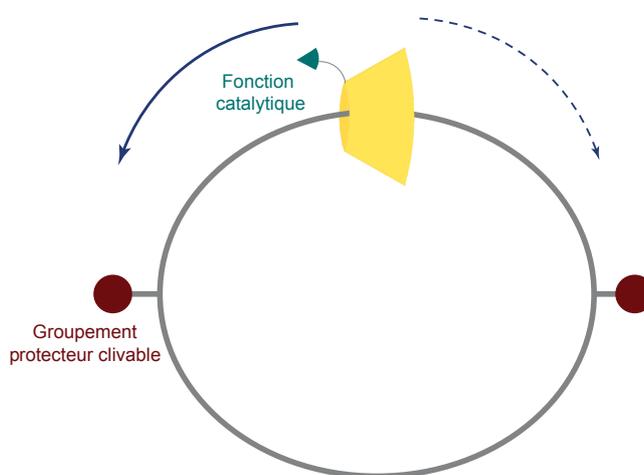


Figure 57 Principe d'un moteur rotatif à énergie chimique utilisant un transport actif d'une CD

Bien que ce design ressemble au système développé par Leigh *et coll*, une différence majeure réside dans le fait que le macrocycle soit actif en participant directement à la réaction permettant son avancée. Ainsi, le biais cinétique induit par la proximité du macrocycle est celui de l'étape de déprotection (contrairement au système de Wilson *et al* où la constante de vitesse de l'étape de déprotection est indépendante de la position de l'anneau et il n'a un effet stérique que sur l'étape de protection). L'intérêt majeur de ce concept de transport actif est sa transposition possible à des systèmes de grande taille que ce soit avec de grands caténanes possédants plusieurs groupements protecteurs ou des axes polymériques pour un mouvement unidirectionnel linéaire.

La conception d'un tel système nécessite évidemment de nombreuses optimisations. Il est donc indispensable dans un premier temps, de le simplifier pour en étudier les concepts de base. Pour cela, nous avons imaginé la synthèse d'un [2]rotaxane modèle qui pourrait constituer l'élément de base pour l'étude et l'optimisation d'un système plus complexe.

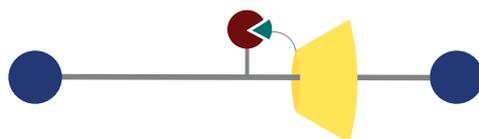


Figure 58 : [2]rotaxane modèle

Le fonctionnement supposé de notre rotaxane modèle est illustré dans la Figure 59. Une fois le rotaxane obtenu (sans groupement protecteur), la CD est libre de se déplacer entre les deux stations. Sans interaction privilégiée pour l'une d'entre-elles, une distribution de 50 :50 est attendue. La protection de la position catalytique (α) va contraindre la liberté conformationnelle de la CD à une des deux stations. Tout comme dans le système de Leigh, nous envisageons d'utiliser des réactions de protection (disque rouge) et de déprotection (disque orange) irréversibles et présentant des mécanismes distincts pour éviter la problématique de micro-réversibilité.

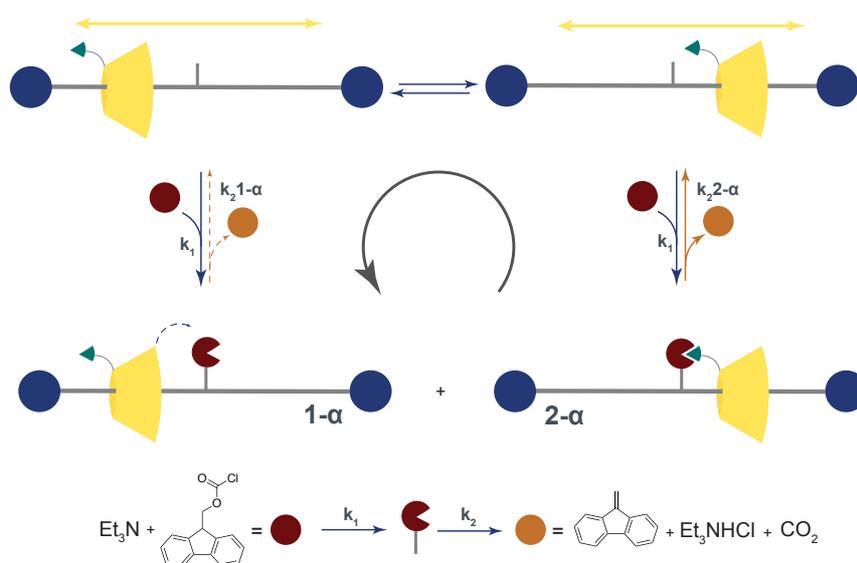


Figure 59 : Principe de fonctionnement du [2]rotaxane modèle

Dès lors que l'on considère une déprotection sélective du Fmoc par la fonction catalytique située sur le col primaire de la CD *i.e.* $k_{\text{primaire}} > k_{\text{secondaire}}$, on s'attend à une évolution majoritaire de $2-\alpha$ vers le rotaxane de départ ($k_{2-\alpha} > k_{1-\alpha}$). On change ainsi la distribution initiale au cours du temps et des cycles vers l'augmentation de la proportion de $1-\alpha$. Cette accumulation est hypothétiquement possible puisque les réactions de protection et de déprotection ne sont pas l'inverse l'une de l'autre. On peut donc envisager de tirer au fur et à mesure le système hors de l'équilibre thermodynamique.

En comparaison des systèmes décrits, la nouveauté de notre modèle réside aussi dans la notion de transport actif. La CD porte à la fois la fonction catalytique nécessaire à la déprotection et induit elle-même le biais nécessaire au mouvement unidirectionnel souhaité. Cela peut s'apparenter à un système de porte batante, dans lequel la CD ouvrirait sa propre voie qui se refermerait automatiquement derrière elle.

2. DU CONCEPT AU DESIGN

L'élaboration d'un tel système nécessite de prendre en compte des considérations synthétiques. La formation d'un rotaxane à base de CD implique à la fois la formation d'un complexe d'inclusion dans l'eau avec un invité hydrophobe et une réaction de bouchonnage réalisable en milieu aqueux. Les bouchons doivent être adaptés à la CD utilisée (α , β ou γ). Le choix du design a ainsi été dicté par l'ensemble de ces considérations.

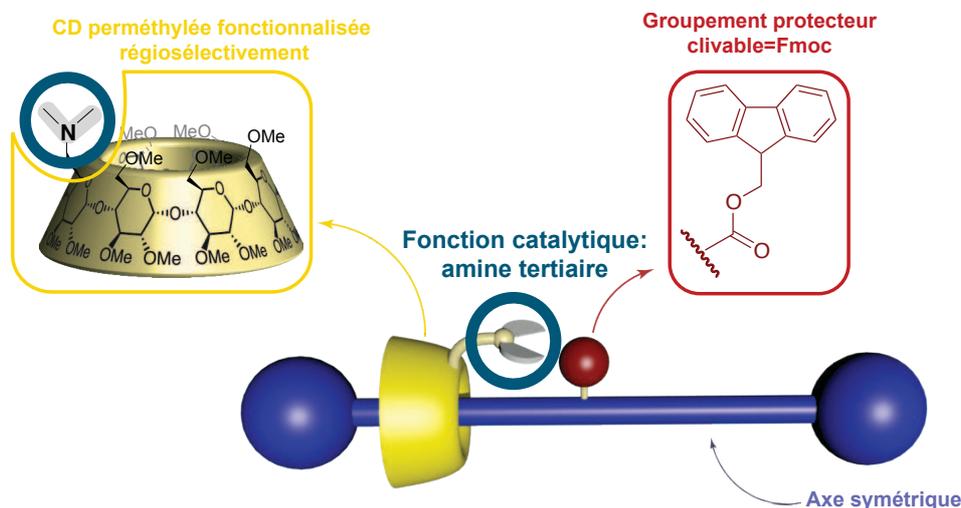


Figure 60 : Design envisagé du [2] rotaxane

Par analogie aux travaux de Leigh, le choix du groupement protecteur s'est porté sur un groupement Fmoc. De ce fait, une α -CD fonctionnalisée régiosélectivement sur le col primaire par une amine tertiaire a été choisie. L'amine tertiaire permet une déprotection sélective du groupement protecteur sans risquer d'être protégée par le Fmoc-Cl. L'utilisation d'une CD perméthylée a été dictée de par sa solubilité à la fois dans les milieux aqueux et organique, nécessaires pour la synthèse du système puis son étude cinétique ultérieure. L'optimisation de la nature du bouchon et de la réaction de rotaxanation feront l'objet d'une partie de ce chapitre. Enfin, l'axe devra être symétrique et comporter une fonction centrale (alcool ou amine) faisant office de site d'agrafe du groupement protecteur Fmoc. L'utilisation d'un axe symétrique s'avère préférable pour avoir deux stations identiques présentant une affinité similaire pour la CD et ainsi éviter de biaiser la distribution initiale. De plus, la CD étant un

objet chiral avec une forme en cône tronqué, l'utilisation d'un axe dissymétrique nous obligerait à contrôler le sens d'enfilage de la CD au risque d'obtenir plusieurs isomères qui complexifieraient grandement l'étude.

Le contrôle du sens d'enfilage de la CD constitue toutefois un défi majeur. Un des rares exemple rapporté est celui de Terao *et coll.*,^[108,109] dans lequel il fonctionnalise la CD par un monomère pouvant s'auto-inclure dans sa cavité par rotation d'une unité glucopyranosique. L'élongation par polymérisation de ce précurseur permet la formation de polyrotaxanes dans lesquels le sens et le nombre de CD ont été contrôlés, pour une application dans le domaine des polymères conducteurs. Harada *et coll.*^[110,111] rapporte également l'utilisation d'un cliquet de type méthyl-pyridinium sensé discriminer cinétiquement le sens de l'enfilage d'une α -CD sur un chaîne alcane. Un axe symétrique permet de s'affranchir du sens de l'enfilage de la CD a donc été privilégié.

Dans la suite de ce chapitre seront présentés les nombreuses stratégies de synthèse développées pour l'élaboration de ce rotaxane modèle ainsi que la caractérisation des isomères obtenus.

II. SYSTÈME MODÈLE À DEUX STATIONS

Après la conception du système souhaité, nous avons mis en place une voie de synthèse à suivre. L'utilisation d'une CD limite le choix des conditions à adopter lors de l'enfilage pour la formation du rotaxane. Ainsi, ce processus doit se faire en milieu aqueux pour permettre la formation du complexe d'inclusion principalement par effet hydrophobe.

La stratégie de synthèse, que l'on peut qualifier de convergente, se divise naturellement en deux parties : la fonctionnalisation des CDs d'une part et la synthèse de l'axe d'autre part. Une fois les deux éléments en possession, l'enfilage et la formation du rotaxane peuvent être effectués.

1. SYNTHÈSE DES CDS

Comme discuté précédemment, le choix s'est porté sur une α -CD perméthylée comme macrocycle pour ses propriétés de solubilisation à la fois dans les milieux aqueux et organiques. Les groupements méthyles présentent également l'avantage d'un encombrement stérique limité (contrairement aux benzyles) et d'une grande stabilité chimique (en opposition aux acétates). Cette cyclodextrine possède également des propriétés physico-chimiques particulières. Elle présente une solubilité importante à froid, qui diminue au-delà de 50 °C jusqu'à sa précipitation à des températures supérieures contrairement aux CDs natives.^[112] Cela s'explique par la dissociation progressive d'un réseau de liaisons hydrogènes de molécules d'eau, particulièrement favorable autour des méthyles, à mesure que la température augmente.^[112,113] L'étude des CD^{Me} est ainsi très peu décrite dans la littérature et encore moins utilisée dans des systèmes entrelacés.

Nous nous sommes également demandés s'il était possible, dans un second temps, de moduler le contrôle d'une cinétique de la déprotection en faisant de nouveau varier le nombre de fonctions amines sur le macrocycle comme précédemment décrit. Pour cela, nous avons synthétisé deux nouvelles α -CDs, (NMe₂)-CD^{Me} et (NMe₂)₂-CD^{Me}, porteuses de fonctions catalytiques amines tertiaires sur le col primaire en utilisant le savoir-faire du laboratoire.

La première approche a été l'élaboration d'un système modèle, sans propriété catalytique intrinsèque, par l'utilisation de l' α -CD^{Me}. L'idée est d'explorer, dans un premier temps, une nouvelle voie de synthèse avec un composé à moindre coût et de « figer » le système pour simplifier son étude cinétique et surtout sa caractérisation. En effet, ces macrocycles tridimensionnels présentent à l'état naturel une symétrie C_n (n étant égale au nombre d'unités glucopyranoses de la cyclodextrine). Lorsqu'on les fonctionnalise régiosélectivement, on différencie les unités osidiques ce qui diminue la symétrie de la CD (Schéma 3). Cette descente en

symétrie a une influence majeure sur la facilité de caractérisation du système. Si dans le cas de l' α -CD^{Me}, les six unités glucopyranosiques sont équivalentes par RMN, les (NMe₂)-CD^{Me} et (NMe₂)₂-CD^{Me} présentent respectivement 6 et 3 unités différentes (par RMN).

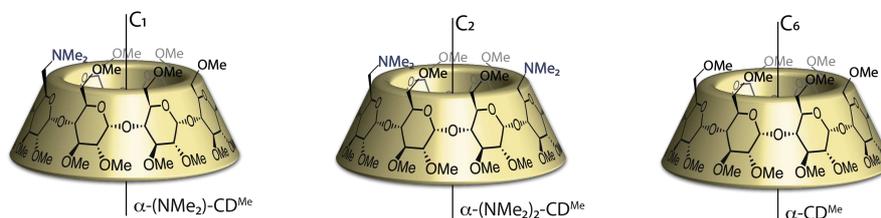
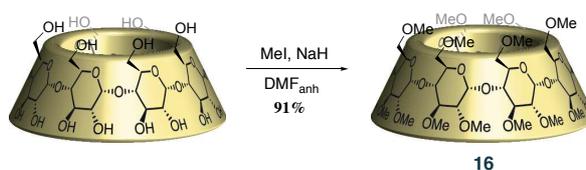


Schéma 3 : Symétrie des CDs cibles

La synthèse de l'ensemble des CDs nécessaires à l'étude est décrite ci-dessous. La CD perméthylée α -CD^{Me} est obtenue à partir de l' α -CD native par perméthylation directe en présence d'un excès d'iodométhane et de NaH dans du DMF anhydre (Schéma 4). Après purification sur colonne de chromatographie, le produit **16** modèle est obtenu avec un excellent rendement de 91 %.

Schéma 4 : Voie de synthèse de CD^{Me} **16**

Les CDs fonctionnalisées, à savoir la mono-amine (NMe₂)-CD^{Me} **25** et la di-amine (NMe₂)₂-CD^{Me} **26** ont quant à elles été synthétisées via une séquence réactionnelle en 8 étapes utilisant la déprotection régiosélective au DIBAL-H précédemment présentée. Cette stratégie nécessite quelques considérations dans l'ordre d'introduction des fonctions amines afin d'éviter leurs alkylations lors de l'étape de perméthylation. Ainsi la perméthylation se fera avec des fonctions azoture qui pourront ensuite être réduites en amine et sélectivement alkylées par une amination réductrice.

Ces étapes étant similaires pour les deux composés, leur synthèse est conjointement décrite dans le Schéma 5.

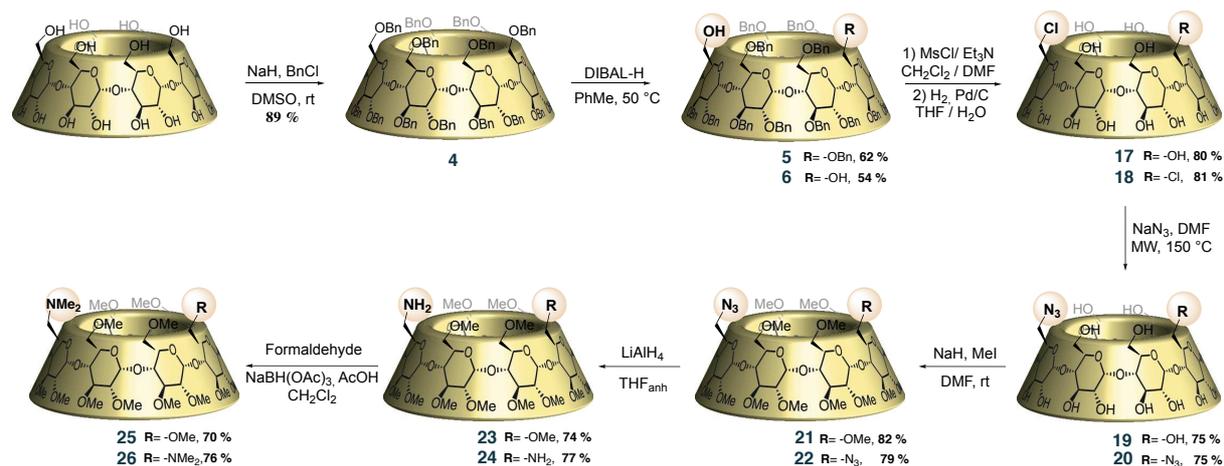


Schéma 5 : Voies de synthèse de (NMe₂)-CD^{Me} **25** et (NMe₂)₂-CD^{Me} **26**

Les trois premières étapes sont communes à l'obtention des produits développés dans le chapitre précédent. Une fois les composés (Cl)_n-CD^{OBn} obtenus, l'ensemble des hydroxyles sont déprotégés via une hydrogénation catalytique, en présence de Pd/C et de TFA dans un mélange THF/H₂O, sous atmosphère de H₂. Cette débenzylation est nécessairement effectuée à cette étape au risque de réduire ultérieurement les groupements azotures introduits. Les composés **17** et **18** sont ensuite mis en présence d'azoture de sodium dans du DMF pour donner, après purification et avec des rendements de l'ordre de 80 %, les composés **19** et **20**. Cette étape peut se faire à la fois par voie thermique ou irradiation micro-onde. La seconde méthode présente l'avantage d'être plus rapide, mais limite l'échelle de la réaction. Les CDs déprotégées sont plus difficilement purifiables sur gel de silice à cause des nombreuses interactions des hydroxyles avec la phase stationnaire, l'utilisation de chromatographie en phase inverse est souvent nécessaire. La réaction suivante consiste en la protection de l'ensemble des hydroxyles par des fonctions méthyles et se fait en présence d'un large excès d'iométhane et d'hydrure de sodium, dans du DMF anhydre et à température ambiante. Les produits **21** et **22** sont obtenus par simple purification sur gel de silice avec des rendements de 82 et 79 % respectivement. Les CDs perméthylées présentent l'avantage d'être solubles aussi bien dans les solvants organiques qu'aqueux. Cet atout pose toutefois problème dans les étapes d'extractions et atténue les rendements. Les fonctions azotures de ces composés sont réduites par utilisation de LiAlH₄ dans du THF pour donner les produits **23** et **24**. La dernière étape de cette synthèse est une amination réductrice en présence de formaldéhyde, de NaBH(OAc)₃ et d'acide acétique dans du DCM (dichlorométhane). Les produits finaux, à savoir **25** et **26** sont finalement obtenus avec un rendement moyen de 73 % après purification par chromatographie sur colonne et un rendement global moyen de respectivement 14% et 13%.

2. SYNTHÈSE DES ROTAXANES

2. 1. Choix de la réaction de bouchonnage

Le choix du bouchon et les conditions de sa mise en place sont un point crucial dans l'élaboration du système. Il doit être suffisamment grand pour empêcher le désenfilage du macrocycle et, de ce fait, d'un diamètre supérieur à celui de la cavité de l' α -CD. Un grand nombre de groupements a été utilisé pour l'élaboration de rotaxane à base de CD, allant de bouchons aromatiques comme les 3,5 diméthylphényle^[114] et le pycrile,^[115] en passant par des complexes de métaux de transitions^[116,117] et des saccharides.^[118] Notre choix s'est porté sur des bouchons aromatiques qui sont facilement accessibles et compatibles avec les solvants organiques envisagés pour l'étude du système.

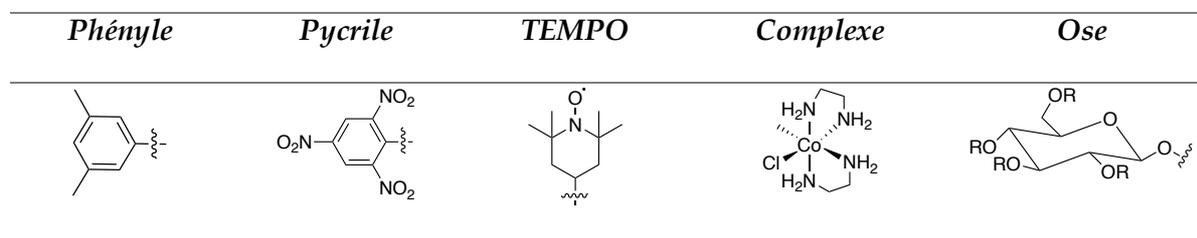


Figure 61 : Exemples de bouchons utilisés pour la formation de rotaxane de CD

Se pose ensuite la question de la réaction de rotaxanation impliquée. Rappelons que cette dernière doit être compatible avec notre système et doit donc avoir lieu dans un milieu aqueux, à température ambiante ou préférentiellement à basse température (à cause de la relativement basse LCST pour la CD^{Me}). De nouveau, plusieurs exemples ont été rapportés dans la littérature. Notre choix s'est porté dans un premier temps sur l'utilisation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen^[119] catalysée par le cuivre (I). Cette réaction est très couramment utilisée dans la formation de MIMs (*Mechanically Interlocked Molecules*)^[120,121] car elle présente de nombreux avantages tels que de bons rendements, d'être rapide et insensible à l'air, compatible avec les milieux aqueux et d'être réalisable à température ambiante. La formation d'une unité triazole présente également l'avantage d'avoir un signal isolé et caractéristique en RMN ¹H, utile pour la reconnaissance de la position du macrocycle. Cette méthode a également été utilisée avec succès dans notre laboratoire pour l'élaboration d'un [3]rotaxane d' α -cyclodextrines natives par Freddy *et coll*^[64] (Schéma 6). En utilisant un axe 1,12-diazidododécane et des bouchons propargyl-3,5-dicarboxylphényle par CuAAc (copper-catalysed azide-alkyne cycloaddition) un [3]rotaxane avait été obtenu avec un rendement satisfaisant de 40%.

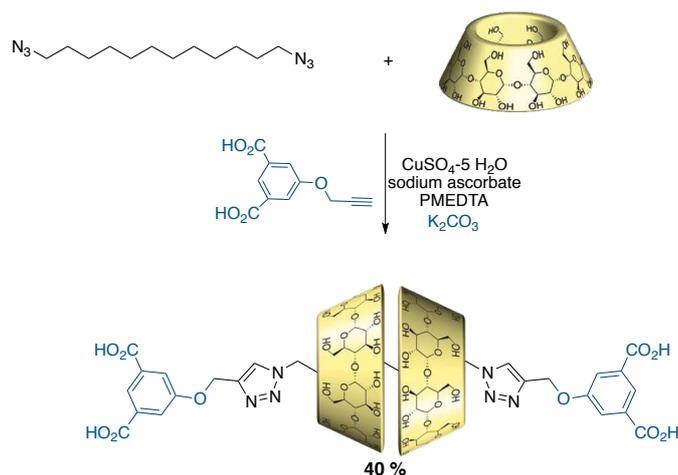


Schéma 6 : Voie de synthèse d'un [3]rotaxane par CuAAC

Notre première approche synthétique s'inspire de ces résultats. Cependant, puisque notre système se distingue par l'utilisation d'une CD^{Me} et vise une architecture [2]rotaxane, les conditions devront être adaptées.

2. 2. Synthèse de rotaxanes par chimie click avec une accroche hydroxyle

Rappelons que le choix de l'axe a été dicté par plusieurs considérations :

- L'utilisation d'un axe symétrique pour s'affranchir du contrôle du sens d'entrée de la CD et avoir des stations d'affinités similaires afin de ne pas biaiser la translation de la CD vers une station plus favorable et préserver la notion de transport actif de la CD.
- Présence d'une fonction hydroxyle centrale permettant d'introduire le motif Fmoc ultérieurement.
- Constitué d'une chaîne alcane. L'ajout de groupements aromatiques, par exemple, avec une meilleure affinité pour la cavité de la CD, risquent de rendre le système encore moins soluble dans l'eau ;
- Débuter par un composé énantiomériquement pur pour limiter le nombre de mécano-isomères formés et simplifier l'étude cinétique à venir.

Toutes ces considérations nous ont fait viser le rotaxane cible représenté Figure 62.

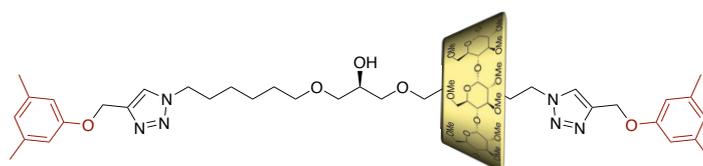


Figure 62 : [2]rotaxane symétrique avec une accroche hydroxyle.

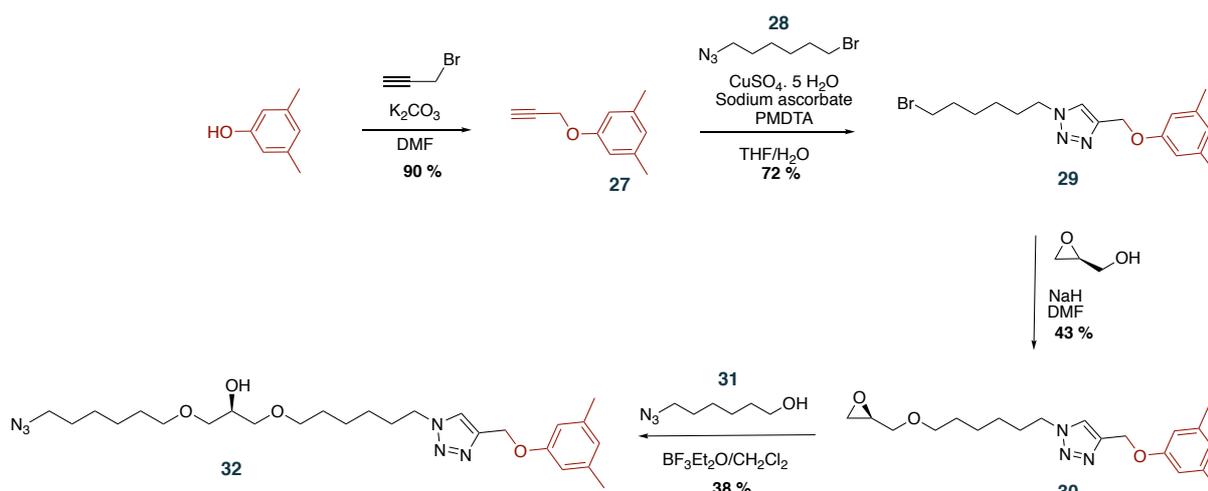


Schéma 7 : Voie de synthèse de l'axe 32

La synthèse de l'axe mono-bouchonné se fait via une séquence réactionnelle de 4 étapes en partant du 3,5-diméthylphénol (les brins **28** et **31** ont été obtenus par monoazidation des composés commerciaux 1,6-dibromohexane et 6-bromohexanol selon des protocoles décrits).^[122] À partir des composés commerciaux 3,5-diméthylphénol et du bromure de propargyle, en présence de K_2CO_3 dans du DMF, on obtient le bouchon **27** porteur d'une fonction alcyne vraie, avec un rendement de 90 %. Ce dernier est ensuite engagé dans une réaction de CuAAC avec **28** par l'utilisation de sulfate de cuivre en présence d'ascorbate de sodium et de PMDTA (*N,N,N',N'',N''*-pentaméthyl diéthylentriamine) dans du THF pour former le produit **29**. Des ligands azotés sont souvent utilisés pour solubiliser et stabiliser les complexes de cuivre(I) et limiter la formation d'espèces polynucléaires de Cu(I). L'étape suivante est une simple réaction S_N2 du bromure par un alcool. Elle se fait par le composé commercial (R)-(+)-glycidol en présence de NaH dans le DMF et permet l'obtention de l'époxyde **30** avec un rendement de 43%. Ce dernier s'explique par des difficultés de purification et l'obtention du produit d'élimination. La dernière étape est l'ouverture régiosélective de l'époxyde par le brin **31** en présence de BF_3Et_2O . Le produit **32** est finalement obtenu après purification par chromatographie sur du gel de silice avec 38 % de rendement.

L'axe **32** a ensuite été engagé dans l'étape de rotaxation. Bien que peu soluble dans l'eau, il est admis que la formation de complexes d'inclusions avec des CDs peut conduire à la solubilisation d'invités hydrophobes.^[5] Pour cela, **32** est dispersé au mieux dans de l'eau, par sonication et chauffage de la solution, 2,5 éq de CD^{Me} **16** sont ensuite introduits à froid (un excès est usuellement utilisé pour déplacer l'équilibre vers la formation du rotaxane) et la

solution agitée. Après quelques heures, **27** et une solution aqueuse de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, PMDTA et d'ascorbate de sodium sont ajoutés. Les premiers résultats se sont avérés non concluants avant l'absence de signaux correspondant au rotaxane par spectrométrie de masse ou RMN.

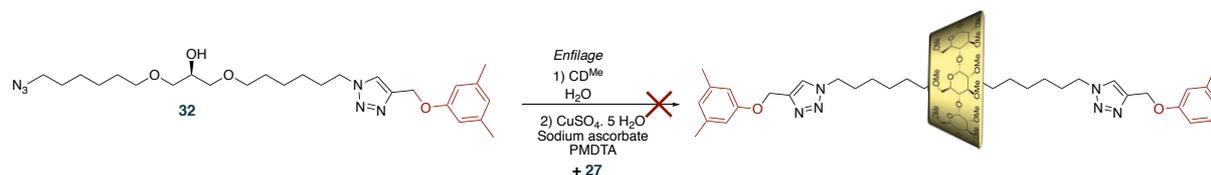


Schéma 8 : Voie envisagée pour l'obtention du [2]rotaxane par enfilage de CD^{Me} puis CuAAC

Afin de sonder l'éventuelle formation du complexe d'inclusion, un dosage RMN a été mené. Le composé a été dispersé dans du D_2O et une quantité croissante de CD a été ajoutée (jusqu'à 2,5 éq). Aucune variation majeure des spectres n'a été observée, indiquant l'absence de formation d'un complexe d'inclusion. Les signaux de l'axe, bien que présents, n'ont qu'une faible intensité confirmant une solubilité limitée de **32** dans l'eau.

Pour remédier partiellement aux problèmes de solubilité, nous avons testé l'ajout de co-solvants organiques (DMSO, THF et MeOH) en faibles proportions (jusqu'à 5 %). Leur utilisation est rapportée comme pouvant faciliter, dans certains cas, la formation de complexes d'inclusion en solubilisant les réactifs. Cela a permis, pour le DMSO et le THF, d'observer une réactivité entre l'alcyne et l'azoture *via* la formation du *dumbbell* mais non celle du rotaxane.



Schéma 9 : Formation du *dumbbell* par CuAAC par ajout d'une fraction variable de DMSO

Les premiers résultats d'enfilage avec **32** n'ayant pas été probants, nous pouvons supposer que le manque de solubilité de l'axe empêche la formation du complexe d'inclusion. L'ajout de solvant organique a permis la formation du *dumbbell*, tandis que celle du rotaxane n'a pas été observée.

Pour éventuellement remédier au problème de solubilité, l'utilisation d'un axe plus court sans bouchon initial pourrait être envisagée. L'axe serait probablement moins hydrophobe et donc plus soluble dans l'eau. Toutefois, la présence d'un carbone central pro-chiral soulève un autre point délicat : celui de l'obtention de plusieurs mécano-isomères une fois mis en place le groupement protecteur faisant office de barrière cinétique (Figure 63). En effet, la formation du rotaxane aboutit du fait de la chiralité intrinsèque de la CD à l'obtention de 2

diastéréoisomères si le mouvement de translation de la CD est très rapide (plus rapide que le temps d'acquisition de la RMN) et en absence d'interaction favorisée avec une des stations (auquel cas nous pourrions parler de conformères). Une fois l'hydroxyle central protégé, la distribution statistique de la CD devrait amener à l'obtention de 4 mécano-isomères (différents les uns des autres par la position relative de la CD sur les stations).

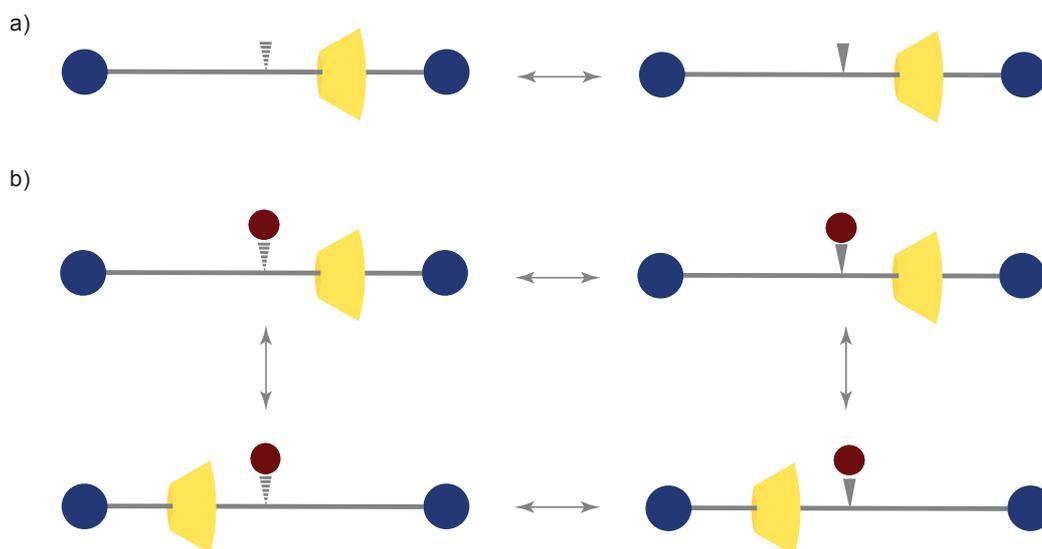


Figure 63 : Représentation des différents stéréoisomères du [2]rotaxane a) avant et b) après addition du groupement protecteur.

Cet élément n'entre pas en contradiction avec le fonctionnement suggéré de notre système mais il risque toutefois d'en complexifier grandement la caractérisation et l'étude.

Face aux problèmes de solubilité rencontrés lors de la rotaxanation et à la complexité potentielle de l'étude envisagée, nous avons préféré nous orienter vers un nouvel axe symétrique incorporant une fonction amine centrale qui le rend moins hydrophobe. De plus, l'inversion rapide du doublet non liant de l'azote nous permet de nous affranchir du centre stéréogène généré lors de l'addition du groupement Fmoc.

2. 3. Synthèse de rotaxanes par chimie click avec une accroche amine

2. 3. 1. Variation de la longueur de l'axe : station en C6

Les problématiques soulevées par l'enfilage de CD en milieu aqueux, et donc de l'utilisation de l'effet hydrophobe comme force motrice de formation, impliquent de trouver un compromis entre la solubilité des réactifs et la stabilité du complexe d'inclusion. À cela s'ajoute également la possibilité d'enfilage de plusieurs CD sur un même axe. La deuxième approche a donc consisté à tester graduellement différentes longueurs de chaînes et d'adopter une approche exploratoire des propriétés de complexation de la CD^{Me}.

Dans le but de limiter l'insolubilité du composé dans l'eau, nous nous sommes appuyés sur des études antérieures qui ont montré la possibilité de former des rotaxanes d' α -CD native avec des stations à 6 carbones chacune. Nous avons donc débuté notre étude par la synthèse du composé **33** comportant 6 carbones par station. Pour limiter la formation d'un éventuel [3]rotaxane, le groupement protecteur a dans un premier temps été conservé.

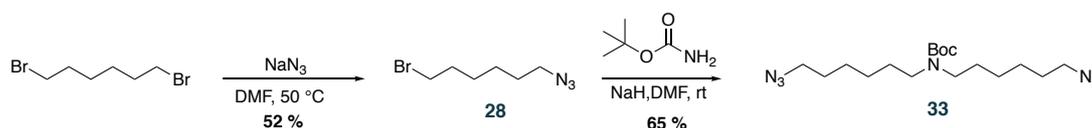


Schéma 10 : Voie de synthèse de composé 33

La synthèse est relativement simple et utilise le composé **28** obtenu précédemment. Ce dernier est engagé dans une di N-alkylation du composé commercial *ter*-butyl carbamate en présence de NaH dans le DMF_{anh}. L'axe protégé **33** est finalement obtenu après purification avec un rendement de 65%.

Nous nous sommes d'abord posés la question de la formation du complexe d'inclusion. Pour cela, nous avons effectué un dosage RMN (Figure 64). L'axe semble relativement soluble dans l'eau à la concentration de l'étude (2,8 mM). En revanche l'ajout progressif de CD^{Me} n'a pas mis en évidence de modification des déplacements chimiques des signaux de l'axe ou de la CD montrant l'absence de formation d'un complexe d'inclusion. Une chaîne alkyle de 6 carbones ne semble donc pas suffisamment hydrophobe pour avoir une affinité significative avec la CD^{Me}.

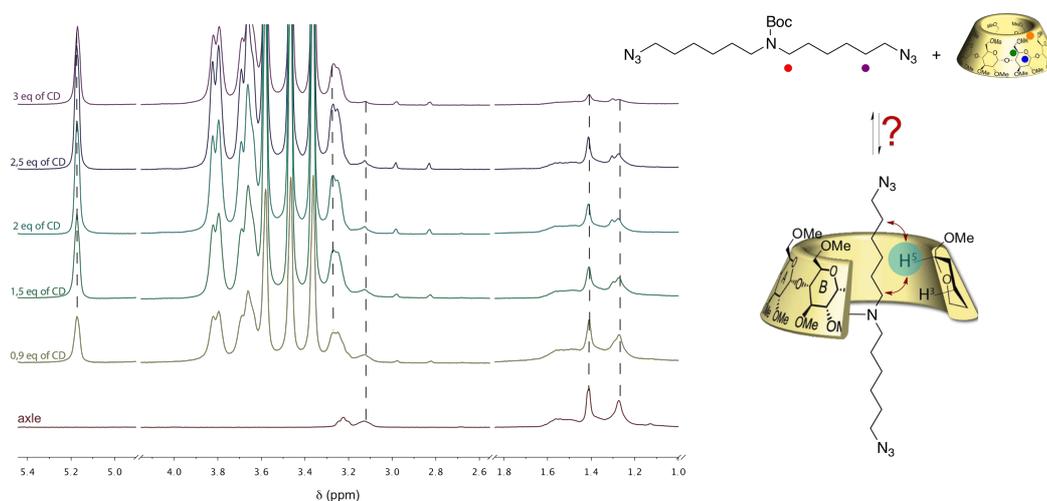


Figure 64 : Étude de la formation d'un complexe d'inclusion entre l'axe **33** et CD^{Me} par suivi RMN ¹H (D₂O, 400 MHz, 300K)

Nous avons donc déprotégé le système en présence de TFA pour avoir un axe accessible plus grand (**34**) et nous avons procédé à un dosage dans les mêmes conditions que précédemment. La charge de l'ammonium n'a pas été neutralisée dans un premier temps pour solubiliser d'avantage l'axe et faire potentiellement office de site d'interaction, les hydroxyles de la couronne primaire pouvant se comporter comme un motif « éther-couronne » et interagir avec l'ammonium par liaisons hydrogènes.

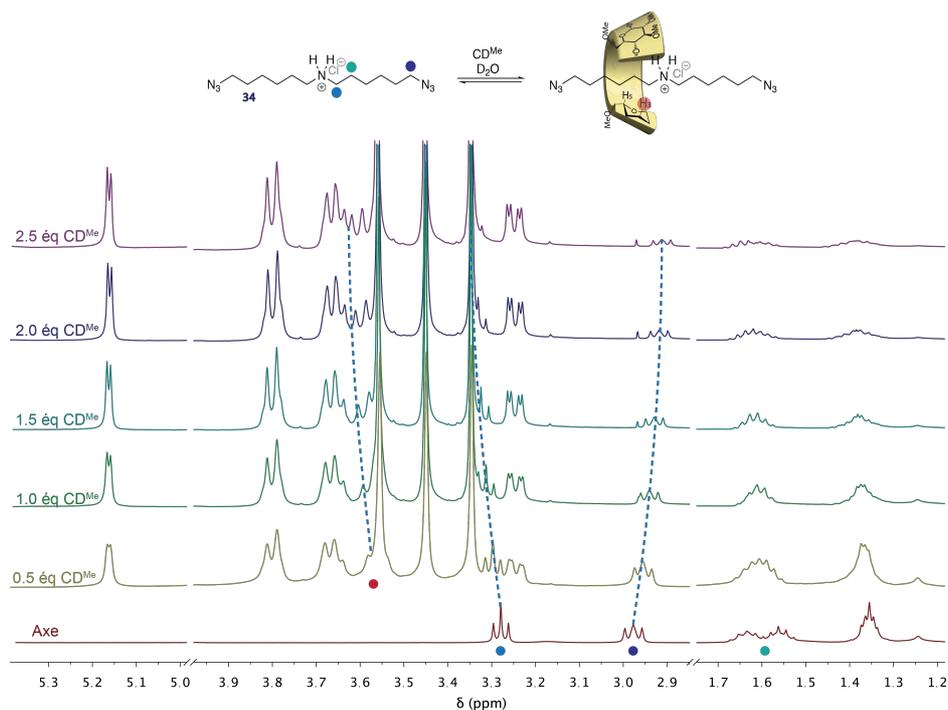


Figure 65 : Étude de la formation du complexe d'inclusion entre l'axe **34** et CDMe par suivi RMN ¹H (D₂O, 400 MHz, 300K)

Le dosage RMN présenté dans la Figure 65 met en évidence une interaction entre l'axe et la CD. En effet, le déplacement progressif des signaux témoigne d'une cinétique d'enfilage rapide en comparaison au temps d'acquisition de la RMN ¹H. On observe ainsi un effet de déblindage des H₃ (pastille rouge) ce qui indique la formation d'un complexe d'inclusion puisque ces protons pointent vers l'intérieur de la cavité. Les protons en α de l'ammonium (pastille bleue) et des fonctions azides (pastille violette) subissent également des variations de déplacement chimiques bien qu'opposés. Ces variations sont synonymes du changement de l'environnement magnétique de ces protons en accord avec la présence du macrocycle. La CD ne semble pas présenter une position privilégiée et interagir spécifiquement avec l'ammonium central, du moins le phénomène n'est pas détectable par RMN ¹H à cette température puisque tous les signaux de l'axe restent équivalents deux à deux.

Nous avons ensuite procédé à l'étape de rotaxanation en adaptant la procédure utilisée précédemment. Le bouchon **27** et une solution de sulfate de cuivre, PMDTA et d'ascorbate de sodium est ensuite ajoutée à un mélange de **34** et CD^{Me} et l'ensemble agité à température ambiante durant quelques heures.

Le [2]rotaxane **R1** a été observé par spectrométrie de masse ESI-TOF pour la première fois dans les bruts réactionnels. Le spectre de masse présenté dans la Figure 66 montre ainsi les pics moléculaires des espèces mono-chargés à $m/z = 589,6$ et $1814,4$ correspondant respectivement au *dumbbell* [**D1**+H]⁺ au rotaxane [**R1**+H]⁺. Malgré cette observation dans le brut réactionnel, nous n'avons malheureusement pas pu obtenir le rotaxane en quantité suffisante pour qu'il soit visible par RMN ¹H et isolable. Seul la formation du *dumbbell* **D1** avec des rendements relativement faibles a été observé par RMN-¹H.

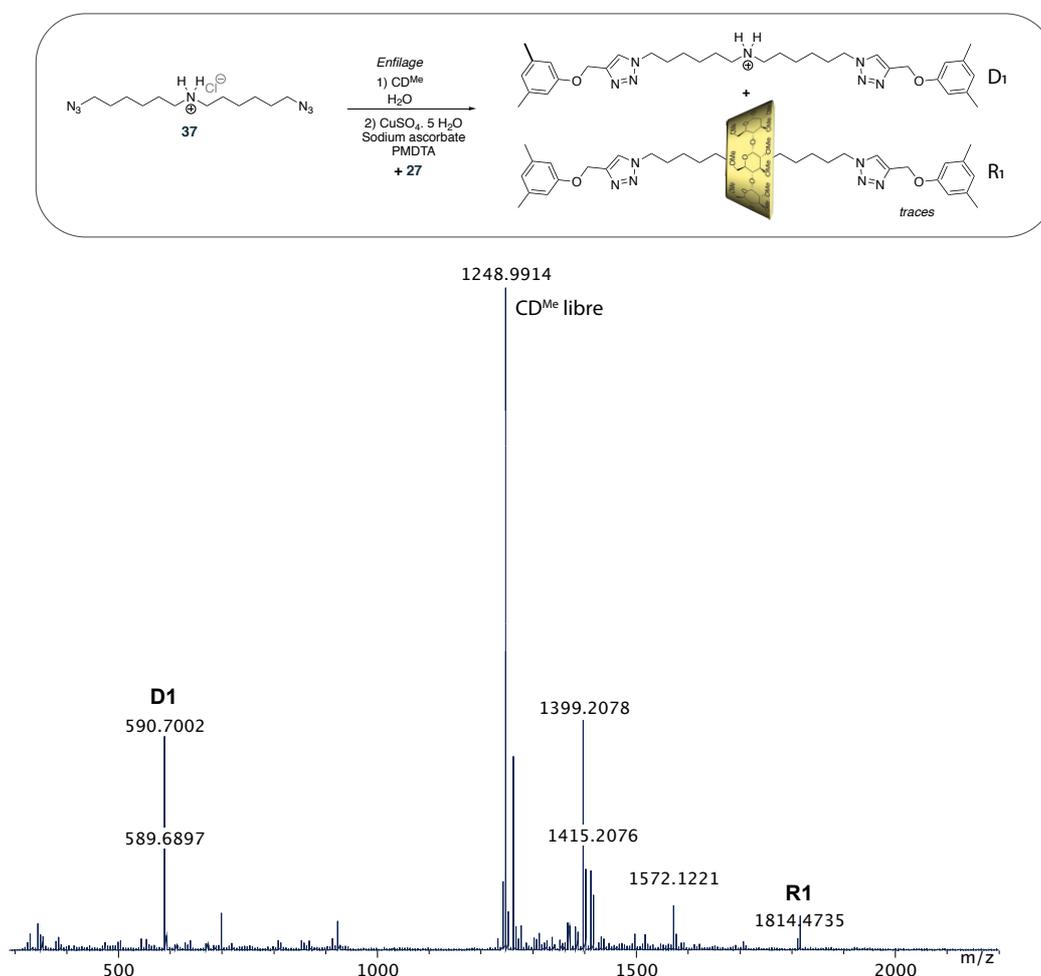


Figure 66 : Voie de synthèse de **D1** et **R1** par enfilage puis CuAAC ; Spectre de masse (ESI-TOF)

Ces expériences nous permettent de conclure qu'une station à 6 carbones (axe à 12 carbones) est probablement insuffisante pour la formation de rotaxanes avec une $\alpha\text{-CD}^{\text{Me}}$ et ne

constitue pas une station suffisamment stable pour l'élaboration de notre système modèle de commutateur. Il est également à noter que la charge de l'amine, bien qu'elle participe à la solubilisation de l'axe dans l'eau, peut jouer le rôle de *pseudobouchon* et empêcher le stationnement de la CD sur l'axe, diminuant de ce fait la stabilité du complexe d'inclusion formé.

2. 3. 2. Variation de la longueur de l'axe : station en C₈

L'utilisation d'un axe plus long avec deux chaînes à 8 carbones, bien que probablement moins soluble, a ainsi été envisagée. Nous avons donc synthétisé deux nouveaux axes **36** et **37**, suivant la même procédure que précédemment :

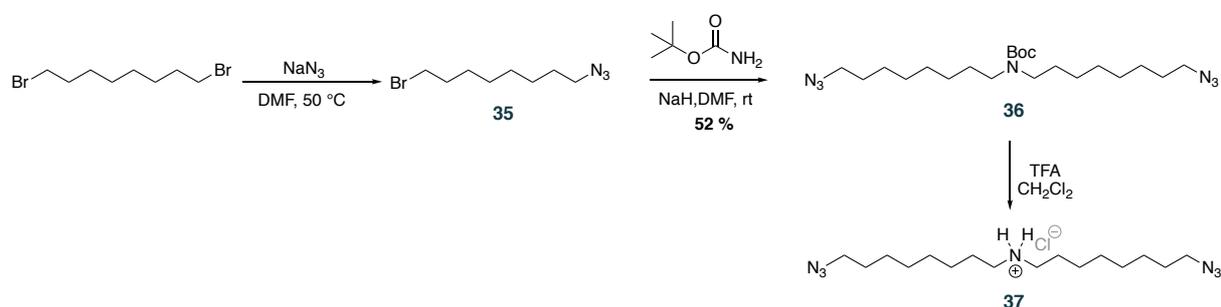


Schéma 11 : Voie de synthèse du composé bis-azido **37**

On obtient ainsi, à partir du 1,8-dibromooctane l'axe souhaité **36** avec un rendement global de 52 %. Le 1-bromo-8-azidooctane n'a pas pu être séparé du 1,8-diazidooctane formé de manière statistique lors de la première étape à cause d'une polarité très proche. Le mélange a été engagé tel quel dans la réaction suivante et purifié facilement à cette étape. Nous avons ensuite procédé à la déprotection de la fonction amine en milieu acide (TFA dans le DCM). Après passage sur résine échangeuse d'ions, le produit est obtenu sous forme de chlorhydrate **37**.

L'étape de rotaxation a été réalisée en adaptant la procédure utilisée précédemment. Le composé **37** a été mis en présence de CD^{Me} (2,2 éq) dans l'eau et le mélange a été agité à température ambiante pendant 6 heures. Le bouchon **27** et une solution de sulfate de cuivre, PMDTA et d'ascorbate de sodium ont ensuite ajoutés. La réaction a également été réalisée en présence du carbonate de potassium pour imposer un pH basique et ainsi neutraliser la charge de l'amine. Cette dernière pouvant jouer le rôle de *pseudobouchon* et ralentir ou empêcher l'enfilage de la CD.

Les deux essais ont conduit à la formation du *dumbbell* avec des rendements faibles. Bien que le [2]rotaxane ait été de nouveau observé par spectrométrie de masse dans les bruts

réactionnels, nous ne l'avons malheureusement pas obtenu en quantité suffisante pour qu'il soit purifiable et visible par RMN ^1H .

2. 3. 3. Variation de la nature du bouchon.

La question de la solubilité du bouchon et son influence sur la cinétique de protection par « chimie click » s'est également posée.

Nous avons donc procédé à la synthèse d'un bouchon portant une fonction alcyne vraie et des motifs carboxylates **B₂**, plus solubles dans l'eau en milieu basique.^[123] Ce dernier a ensuite été engagé dans la réaction de rotaxanation avec **36**.

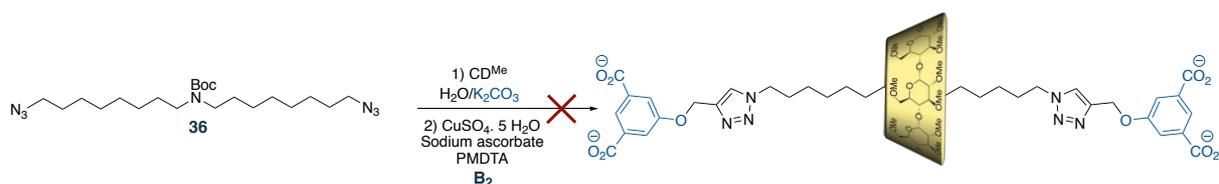


Schéma 12 : Voie de synthèse envisagée du rotaxane par CuAAC en présence

De nouveau, nous avons observé la formation du *dumbbell* et seulement détecté celle du [2]rotaxane par spectrométrie de masse.

2. 3. 4. Comparaison entre CD native et CD^{Me}

Ces difficultés à obtenir des rotaxanes avec une CD^{Me} en quantité significative nous ont amené à nous interroger sur les propriétés de complexation de la CD^{Me}. Puisqu'elle présente, entre autres, une solubilité différente de l' α -CD^{OH}, dans quelle mesure cela affecte-t-il la formation du complexe d'inclusion avec des invités hydrophobes ? Afin d'évaluer cette différence, nous avons repris les conditions opératoires utilisées pour l'obtention du [3]rotaxane par Fredy *et coll* en remplaçant l' α -CD^{OH} par l' α -CD^{Me}.

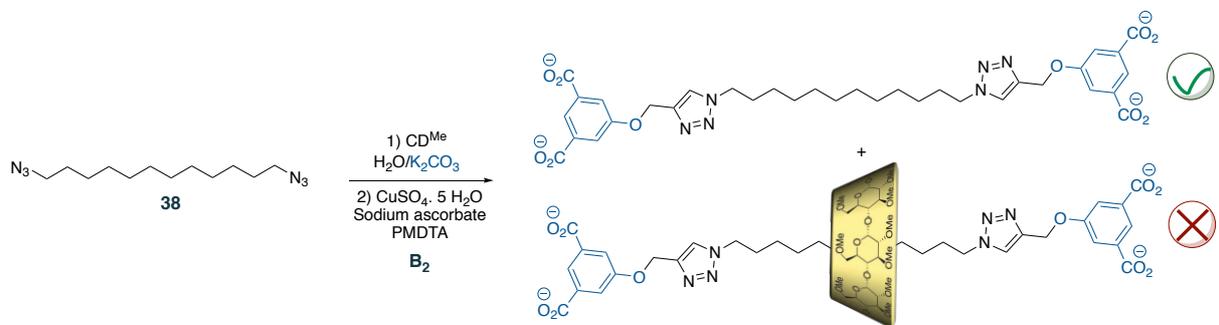


Schéma 13: Voie de synthèse de *dumbbell* et rotaxane par CuAAC

Un résultat similaire aux études précédente, à savoir l'obtention du *dumbbell* et du rotaxane en quantité négligeable, a été observé. Cela suggère que la formation du [3]rotaxane d' α -CD native est très fortement favorisée par la formation du réseau de liaisons hydrogènes entre cols secondaires. Outre leurs solubilités différentes, l'absence de cette contribution pour la CD^{Me} peut expliquer, en partie, les résultats obtenus. Cette nette différence de rendement de formation de rotaxanes entre la CD native et perméthylée a également été observée par Takata avec une autre réaction de bouchonnage.^[124]

2. 4. Synthèse de rotaxanes avec accroche amine par isocyanate

Face aux difficultés de formation de rotaxanes de CD^{Me} par CuAAC et l'absence d'exemple dans la littérature nous nous sommes tournés vers les travaux de Takata *et al*, qui ont montré un des rares exemples de formation de rotaxane avec une CD^{Me}.^[125]

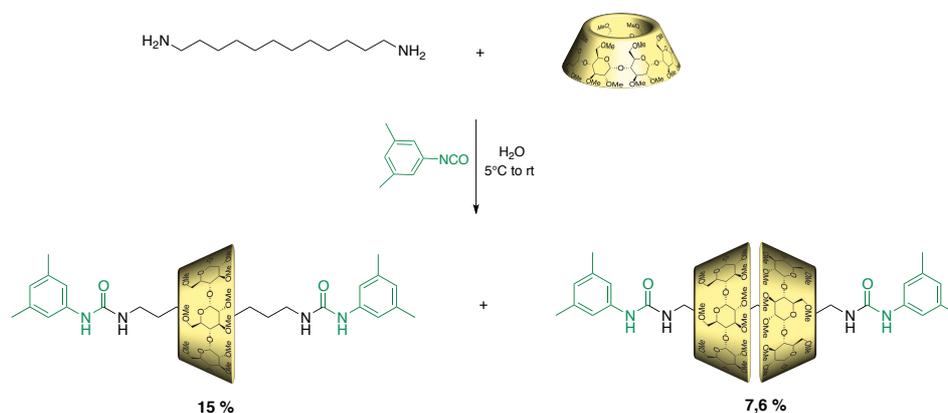


Schéma 14 : Voie de synthèse pour l'obtention des [2] et [3] rotaxanes bis-urée développée par Takata.^[125]

La formation et l'étude d'une série de rotaxanes d' α -CD^{Me} et α -CD^{OH}, par variation de la longueur de la chaîne a ainsi été récemment décrite par son équipe. Ces travaux se basent sur une nouvelle réaction de rotaxanation par l'utilisation de bouchons isocyanate et d'axes α,ω -diaminoalcanes qu'ils ont développé. Ainsi avec le 1-12-diaminododécane et l' α -CD^{Me}, les [2] et [3]rotaxanes correspondants ont été isolés avec des rendements respectifs de 15 et 7,6 %.

Nous avons donc adapté notre stratégie pour essayer de contourner les limitations des systèmes précédents et utiliser cette réaction de *bouchonnage* déjà testée avec succès avec une CD^{Me}. La présence de groupements amines terminaux plutôt qu'azotures devrait de plus améliorer la solubilité de l'axe en milieu aqueux.

Dans un souci d'optimisation, les synthons précédemment obtenus ont été utilisés comme précurseurs de la synthèse du nouvel axe.

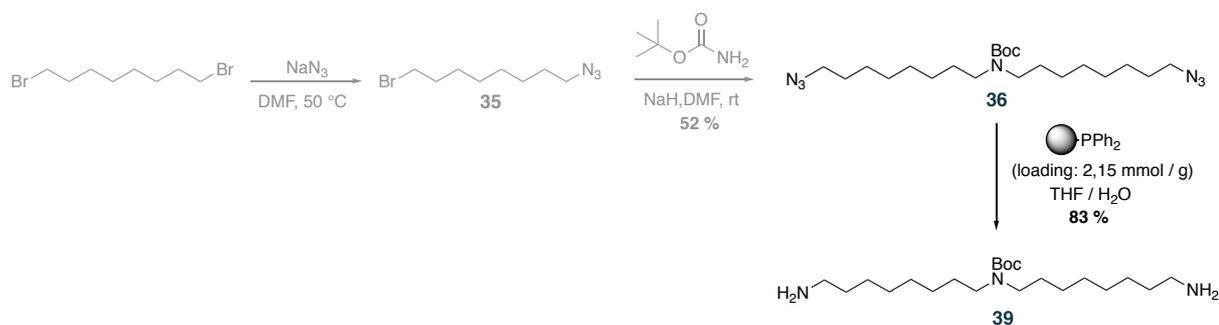


Schéma 15 : Voie de synthèse du composé 39 triamines

La triamine protégée **39** est obtenue en une étape à partir de **36**, via une réaction de Staudinger. Ces conditions de réduction ont été choisies par rapport à LiAlH_4 afin de ne pas réduire également la fonction carbamate du groupement protecteur. Les fonctions azotures sont réduites en fonctions amines en présence de PPh_3 sur support solide. L'utilisation du réactif supporté a été justifiée par des problématiques de purification. Le composé obtenu a ensuite été engagé dans l'étape de rotaxation selon la procédure décrite.

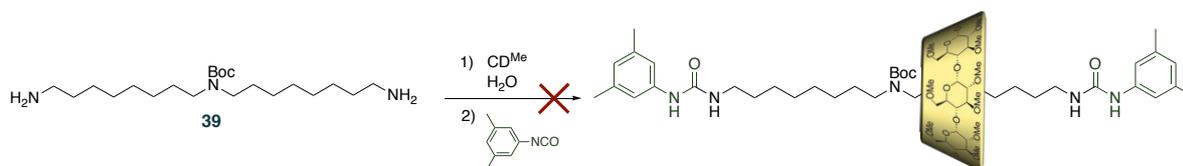


Schéma 16 : Voie de synthèse envisagée pour l'obtention de [2]-rotaxane protégé

Le résultat de la réaction de rotaxation est malheureusement similaire aux précédents. Le *dumbbell* et la CD^{Me} libre sont récupérés tandis que le rotaxane reste détectable uniquement en faible proportion par spectrométrie de masse. Nous avons ensuite envisagé la déprotection de l'amine centrale pour avoir une meilleure solubilité de l'axe et une affinité améliorée avec une station non encombrée. Ce nouvel axe et une bis(hexaméthylène)triamine commerciale ont été testés dans les mêmes conditions de rotaxation.

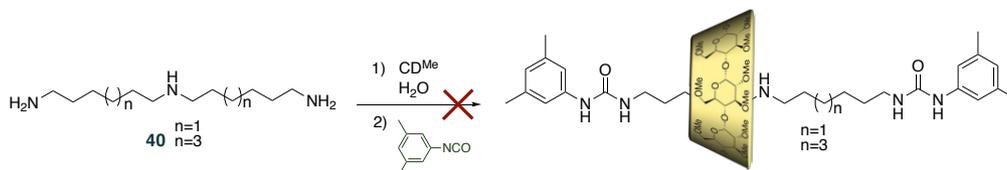


Schéma 17 : Voie de synthèse envisagée pour l'obtention de [2]-rotaxanes

Comme craint, nous avons fait face à un problème de régiosélectivité avec une réactivité de la fonction amine centrale en plus des amines terminales. En effet, l'enfilage de la CD^{Me} n'a pas

permis de réduire la réactivité de l'amine secondaire vis-à-vis de la réaction de formation de l'urée avec l'isocyanate. Nous avons donc modifié les conditions opératoires en diminuant le nombre d'équivalent de bouchons (de 4 à 2 éq) et en travaillant à 0°C lors de l'ajout du bouchon pour essayer de discriminer entre la réactivité de l'amine secondaire et celle des amines primaires. Néanmoins, les produits di et tri couplés ont été obtenus de façon statistique et la formation des rotaxanes correspondant a été détectée uniquement par spectrométrie de masse. Le spectre de masse présenté dans la Figure 67 montre des pics moléculaires d'espèces mono-chargés à $m/z = 657,9$ et $m/z = 679,9$ correspondant respectivement à $[\mathbf{D}_2+\text{H}]^+$ et $[\mathbf{D}_2+\text{Na}]^+$. Le massif à $m/z = 1904,8$ correspond au rotaxane triurée $[\mathbf{R}_2+\text{Na}]^+$

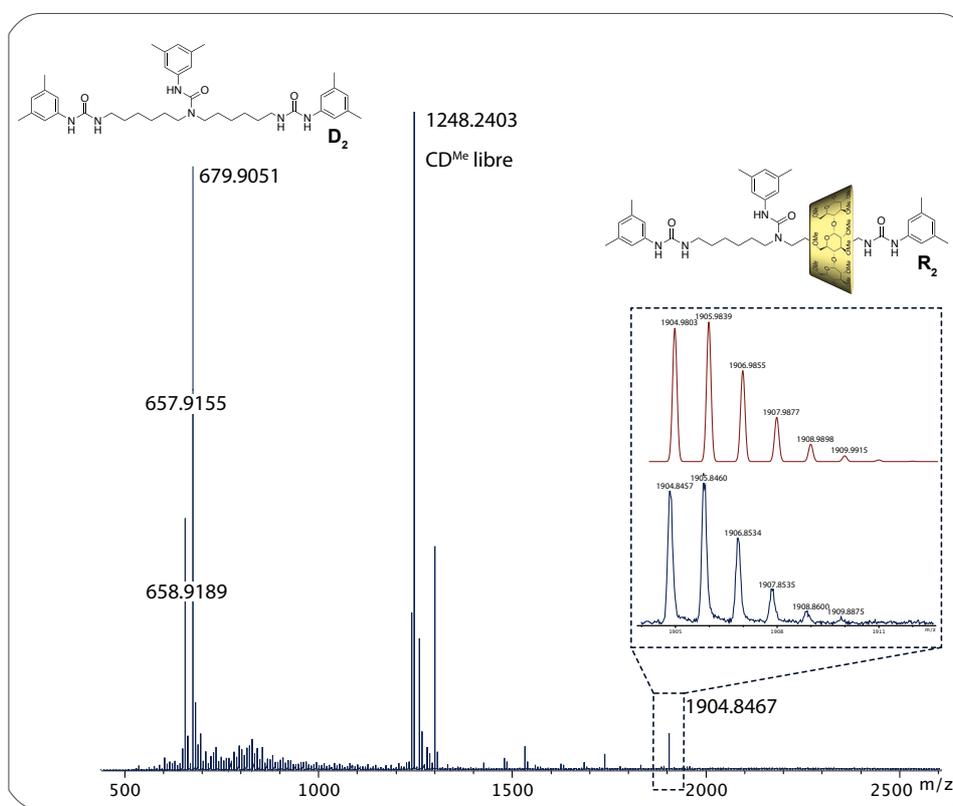


Figure 67 : Spectre de masse (ESI-TOF) des produits \mathbf{R}_2 et \mathbf{D}_2 . Zoom sur les spectres HRMS de \mathbf{R}_2 calculés (rouge) et expérimental (bleu)

3. BILAN

Pour conclure, nous avons rencontré des difficultés majeures de synthèse des rotaxanes souhaités. Pour tenter d'y remédier, nous avons, entre autres, varié la taille de la chaîne, ajouté des co-solvants organiques, changé le type de réaction de bouchonnage ou encore utilisé des axes moins hydrophobes. Ces modifications n'ont malheureusement pas été couronnées de succès mais nous permettent de tirer quelques conclusions de cette étude.

D'une part, nous pouvons avancer qu'une station à 6 ou 8 carbones ne permet pas de former un complexe hôte-invité suffisamment stable pour conduire à la formation du rotaxane souhaité. En revanche, la solubilité du bouchon ne semble pas limiter la formation du rotaxane puisque le *dumbbell* est observé dans la majorité des cas. L'insolubilité des réactifs, bien que primordiale, n'explique pas à elle seule l'absence de formation du rotaxane. Les propriétés d'encapsulation de la CD^{Me} et la cinétique de la réaction de rotaxanation semblent également jouer un rôle prépondérant comme le montre avec la comparaison CD native.

Les rotaxanes décrits avec une CD^{Me} dans la littérature sont très souvent formés avec une chaîne alkyle à 12 carbones. Cependant, il paraît difficile de concevoir un système à deux stations comportant chacune 12 carbones à cause de la probable insolubilité de ce type d'axe dans l'eau. De plus une longueur trop importante de l'axe augmente ses degrés de liberté conformationnels et peut mener au repliement et/ou à la formation d'agrégats. Ces phénomènes diminuent fortement les interactions avec le macrocycle et de ce fait la constante de formation du complexe d'inclusion. À la vue des efforts et des résultats limités, une nouvelle stratégie prometteuse de synthèse a été envisagée : la post-fonctionnalisation de rotaxanes.

III. SYSTÈME À 3 STATIONS PAR POST-FONCTIONNALISATION DE ROTAXANE

Notre approche initiale a été de former un système modèle à deux stations. Toutefois, face aux difficultés rencontrés pour la formation de rotaxanes de CD^{Me} possédant une fonction d'accroche centrale, nous nous avons décidé de post-fonctionnaliser un rotaxane décrit par Takata *et al.*^[45] Partir de ce rotaxane basé sur un axe non fonctionnel 1,12 diaminododécane implique donc d'introduire deux stations et accroches supplémentaires afin de garder la symétrie de l'axe.

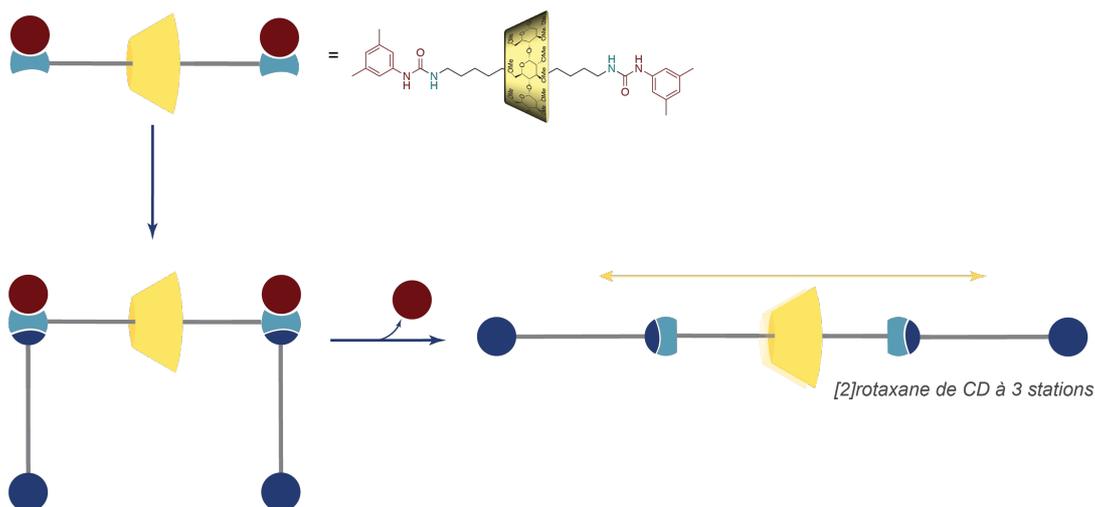


Figure 68: Représentation schématique de la synthèse d'un [2]rotaxane symétrique à 3 stations par post-fonctionnalisation du [2]rotaxane bis-urée.

Bien qu'il existe quelques exemples décrits dans la littérature, la modification post-synthétique de rotaxanes a été décrite par Goldup^[45] comme étant sous explorée et sous utilisée.

L'équipe de Coutrot a décrit, par exemple, la synthèse de rotaxanes dit « *improbables* » par cette stratégie de post-fonctionnalisation de rotaxanes (Figure 69).^[126] La brique élémentaire est un [2]rotaxane composé d'un macrocycle dibenzo[24]crown-8 ether interagissant par liaison hydrogène avec le motif ammonium de l'axe (station A). Une fonction ester activée (ester de N-hydrosuccinimide) permet l'extension ultérieure du système par l'addition d'un nouveau fragment faisant office de station supplémentaire (station B). Cette stratégie s'avère très utile pour l'ajout de stations supplémentaires ayant une moindre affinité pour le macrocycle tout en profitant de l'effet *template* très couramment utilisé lors de la première étape.

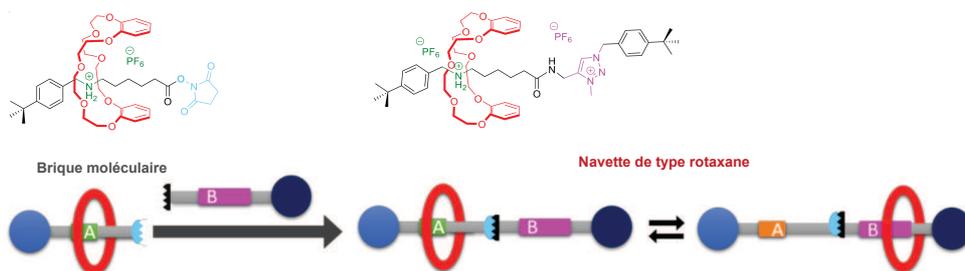


Figure 69 : Stratégie d'extension d'axe basée sur un bouchon ester activé.

L'extension d'un système entrelacé nécessite des considérations particulières pour éviter le désenfilage du macrocycle lors de la fonctionnalisation. À titre d'exemple, Stoddart *et coll* rapportent un exemple de substitution d'un bouchon phosphonium par un dérivé éthylénique (Figure 70).^[127] L'astuce réside ici dans le mécanisme de la réaction de Wittig impliquée qui

permet un encombrement suffisant durant tout le processus et évite la dissociation du complexe d'inclusion.

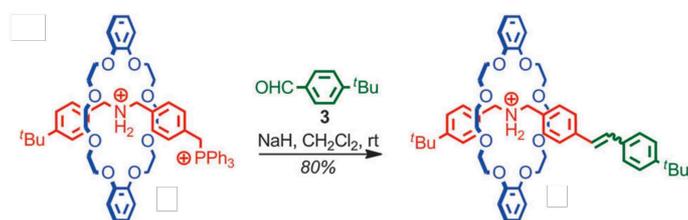


Figure 70: Stratégie d'extension d'axe basée sur un bouchon phosphonium.^[127]

L'application de cette stratégie a également permis à Leigh *et coll* de développer un ingénieux système dans lequel ils s'affranchissent de la nécessité d'un motif de reconnaissance fort entre le macrocycle et la station définitive (Figure 71).^[128] Un auxiliaire synthétique permet la coordination favorable du macrocycle amide benzylique par liaison hydrogène en milieu non polaire. L'auxiliaire comporte un motif glycine et un groupement TBDMS qui joue le rôle de pseudo-bouchon clivable en assurant le maintien du macrocycle sur l'auxiliaire. Son retrait et le passage en milieu polaire permet le glissement du macrocycle vers la station finale et l'obtention de ce co-conformère en proportion majoritaire. Enfin, le clivage de l'auxiliaire par simple transestérification permet l'obtention du rotaxane final dans lequel les interactions non covalentes entre le macrocycle et l'axe sont faibles.

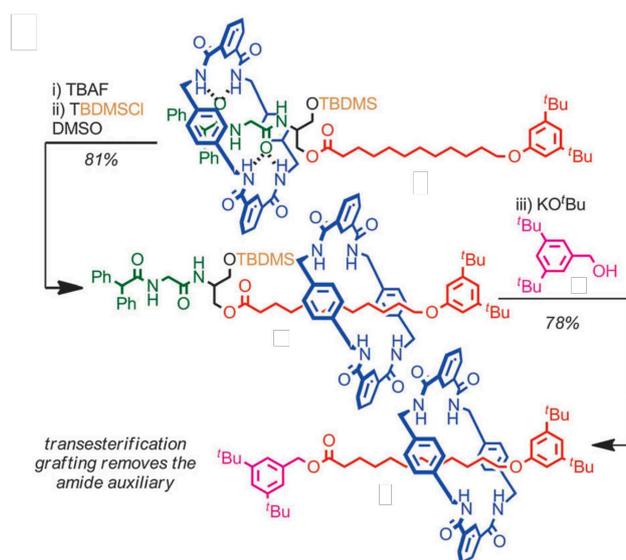


Figure 71: : Stratégie d'extension d'axe basée sur une trans-estérification.^[128]

La post-fonctionnalisation a donc été envisagée comme pouvant pallier le problème majeur de solubilité de l'axe auquel nous avons dû faire face. En effet, malgré le défi synthétique,

l'obtention du rotaxane ainsi que sa fonctionnalisation sont envisageables puisque nous pouvons nous affranchir rapidement du milieu aqueux. Nous pouvons ainsi avoir recours à différentes stratégies synthétiques en milieu organique. En revanche, l'obtention d'un motif urée très stable et l'éventuelle formation d'un rotaxane à plus de 2 stations peut complexifier l'étude du système.

1. SYNTHÈSE PAR POST-FONCTIONNALISATION D'UN ROTAXANE URÉE

L'utilisation du [2]rotaxane bis urée **41** comme brique élémentaire implique des considérations synthétiques et conceptuelles. Le schéma suivant illustre la stratégie synthétique envisagée.

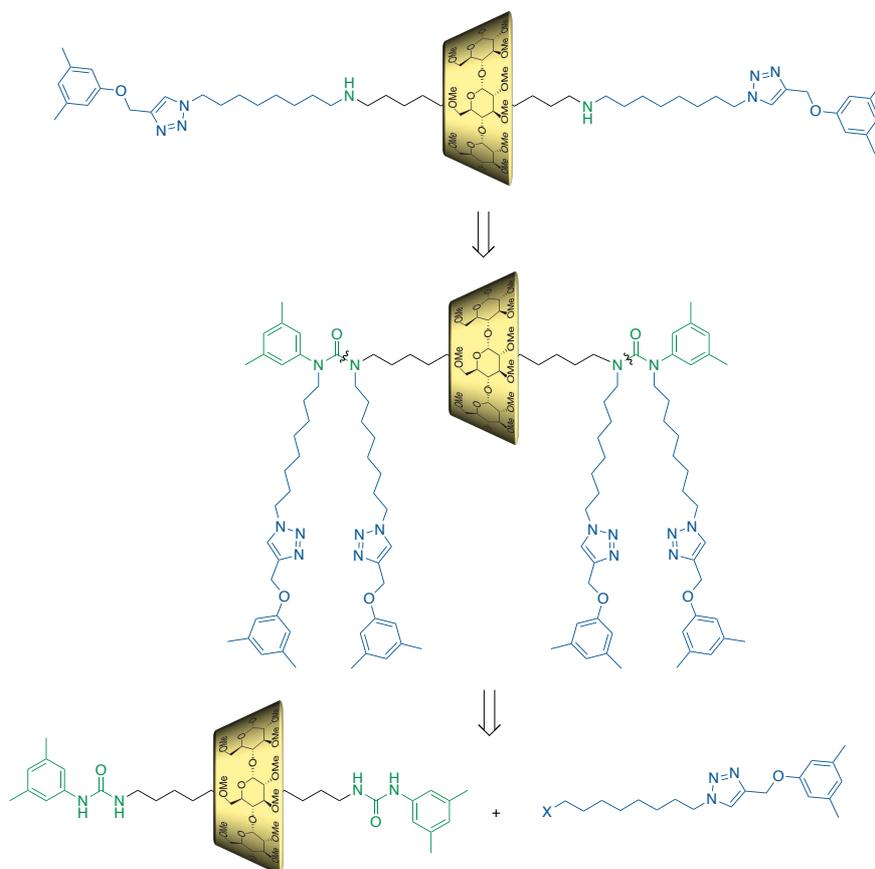


Schéma 18 : Analyse rétrosynthétique de la formation du [2]rotaxane final par clivage de la liaison urée

L'idée est de réaliser, dans un premier temps, une N-alkylation des fonctions urées pour rallonger le rotaxane. Puisqu'il paraît difficile de réaliser cette réaction de manière régiosélective sur les azotes liés à la chaîne alkyle, il nous faut donc passer par une tétra-alkylation suivie du clivage, par hydrolyse ou réduction, des motifs carbamides. Cela implique donc l'obtention d'un [2]rotaxane à 3 stations avec 2 accroches amine et un axe qui reste symétrique.

L'obtention d'un système à 3 stations complexifie l'étude du mouvement de translation de la CD^{Me} mais ne change pas le concept d'un transport actif de la CD. La présence de deux sites d'accroches implique, d'une part, davantage d'équilibres cinétiques car deux groupements protecteurs seront nécessaires et, d'autre part, l'obtention de non pas de deux mais trois co-conformères. En revanche, le design initial reste valide puisque l'axe reste symétrique et que les deux stations terminales possèdent, en théorie, une affinité similaire pour la CD^{Me}. En effet, le schéma simplifié présenté dans la Figure 72 illustre l'évolution du système vers l'accumulation de la CD sur la station de gauche (**1- $\alpha\beta$**) dès lors que l'on considère une déprotection sélective et cinétiquement favorable du groupement protecteur par la fonction catalytique située sur le col primaire de la CD.

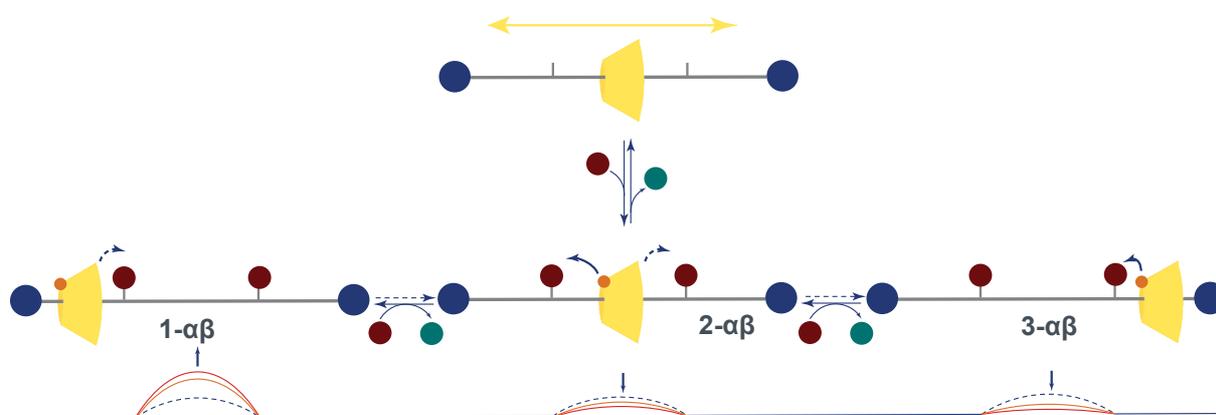


Figure 72 : Principe de fonctionnement d'un système à trois stations

La complexité de l'étude est augmentée par l'accroissement du nombre d'équilibres et d'espèces impliqués. Toutefois, le système demeure étudiable et en adéquation avec son fonctionnement envisagé.

1. 1. Synthèse du rotaxane modèle

Pour répondre à ce défi synthétique, nous avons envisagé une synthèse convergente avec d'une part la synthèse du brin **42**, et d'autre part la formation du rotaxane avec une CD fonctionnalisée ou non.

1. 1. 1. Synthèse du rotaxane avec la CD^{Me}

La synthèse du rotaxane a été effectuée en suivant la procédure décrite. Le composé commercial 1,12-diaminododécane est solubilisé dans l'eau. CD^{Me} est ensuite ajoutée et la solution agitée dans un bain de glace. On observe l'augmentation de la turbidité de la solution, généralement synonyme pour les CDs de la formation d'un complexe d'inclusion. Le composé commercial 3,5-diméthylphényl isocyanate faisant office de bouchon est ensuite ajouté, 4

équivalents sont nécessaires à cause de l'hydrolyse partielle des isocyanates dans l'eau. Le [2]rotaxane **41** est finalement obtenu après purification sur gel de silice avec un rendement de 11%.

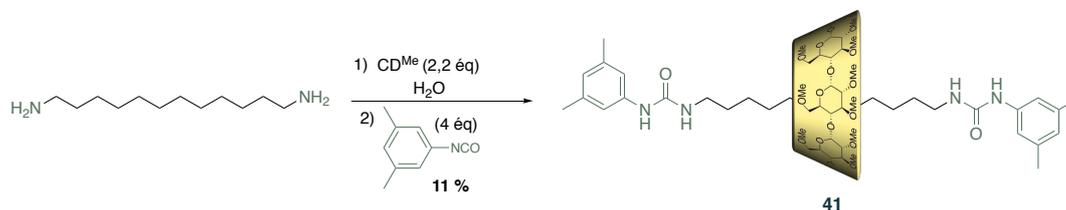


Figure 73 : Voie de synthèse du [2]rotaxane bis urée **41**

Il est à noter que le *dumbbell* formé est difficilement séparable. Ce dernier présente une solubilité partielle dans l'ensemble des solvants organiques utilisés (hormis le DMSO et le DMF) ce qui rend sa purification plus difficile. Les fonctions urées ont des propriétés d'agrégaions importantes par réseau de liaisons hydrogènes. Des essais de séparation par précipitation et recristallisation se sont avérés infructueux. Cette étape souffre également de quelques limitations. La réaction étant hétérogène, une agitation par sonication dans un bain à ultrason est nécessaire. Cette étape limite donc l'échelle à laquelle la réaction peut être lancée. Cependant, la CD utilisée peut être recyclée et réengagée ensuite (un essai implique jusqu'à 600 mg de CD pour 30 mg d'axe).

1. 1. 2. Synthèse du rotaxane avec la (NMe₂)-CD^{Me}

Avant d'aller plus loin, nous nous sommes également intéressés au comportement d'une CD fonctionnalisée dans ces conditions. Dans un premier temps, un dosage suivi par RMN ¹H a été effectué entre l'axe 1,12-diaminododécane et la (NMe₂)-CD^{Me}.

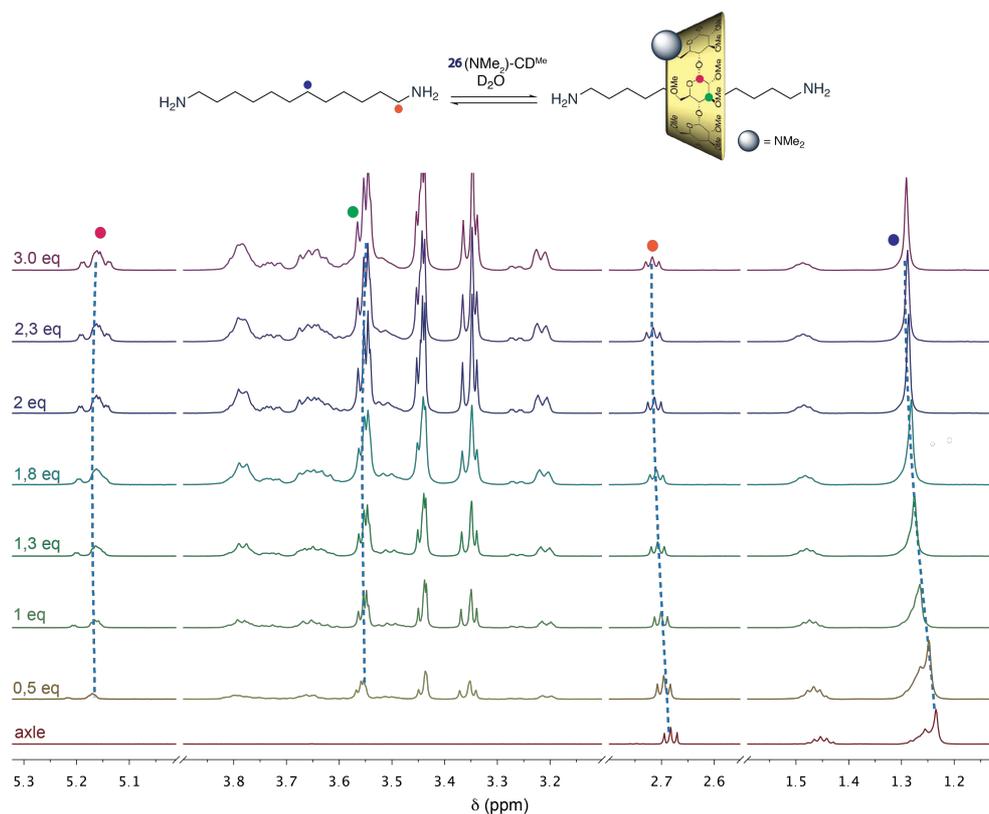


Figure 74 : Étude de la formation du complexe d'inclusion entre l'axe 1,12-diaminododécane et $(\text{NMe}_2)\text{-CD}^{\text{Me}}$ par suivi RMN ^1H (D_2O , 400 MHz, 300K)

La Figure 74 montre, entre autres, un déblindage caractéristique des H_3 discuté précédemment, synonyme de la formation du complexe hôte-invité. La modélisation des données permet de remonter à la valeur de la constante d'association qui est de $\log K=3,5$. Le dosage a également été effectué avec CD^{Me} et une valeur proche de constante d'association a été obtenue ($\log K=3,7$). En conclusion, $(\text{NH}_2)\text{-CD}^{\text{Me}}$ présente bien des propriétés de complexation similaire à CD^{Me} dans ces conditions.

La synthèse du rotaxane avec la CD di-fonctionnalisée $(\text{NH}_2)_2\text{-CD}^{\text{Me}}$ **26** a ensuite lancée, en utilisant les conditions de rotaxanation usuelles. Le rotaxane fonctionnalisé **R₃** a ainsi été obtenu après purification sur gel de silice avec un rendement de 8 %. Ce résultat très encourageant valide le développement d'une stratégie de post-fonctionnalisation de [2]rotaxane pour l'obtention du système d'étude. Les étapes suivantes seront dans un premier temps optimisées avec le rotaxane de CD^{Me} **41**.

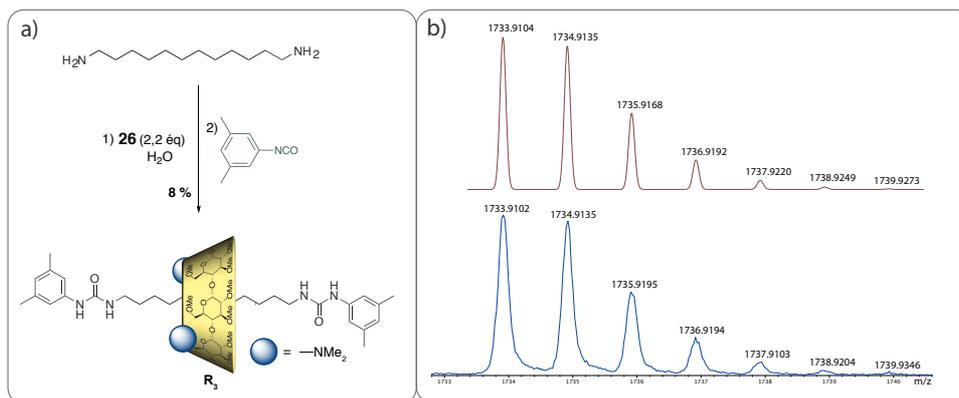


Figure 75 : a) Voie de synthèse du [2]rotaxane di-fonctionnalisé R_3 ; b) Spectres HRMS de R_3 calculés (rouge) et expérimental (bleu)

1. 2. Alkylation du rotaxane

La nouvelle chaîne latérale **42** est tout d'abord synthétisée de manière similaire à celle du premier système **29**. La synthèse diffère uniquement par l'utilisation du 1-bromo-8-azidoctane au lieu du 1-bromo-8-azidohexane. Le brin **42** est obtenu après CuAAC et purification par chromatographie sur colonne avec un rendement de 70 %.

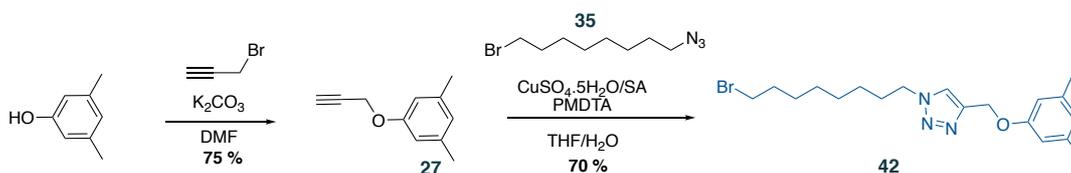


Schéma 19 : Voie de synthèse du brin bromé **42**

Une fois les différents fragments **41** et **42** en main, l'étape suivante a pu être envisagée.

Les premières conditions classiques utilisées ont été inspirées des travaux de l'équipe de Tanatani.^[129] **41** est mis en présence d'un excès de NaH dans du DMF_{anh} et le brin **42** est ensuite ajouté en excès (8 éq). La réaction est suivie par spectrométrie de masse. La formation des composés mono et di alkylé est observée assez rapidement, l'obtention du produit tétra-alkylé est, en revanche, bien plus lente. Cette cinétique peut éventuellement s'expliquer par l'encombrement stérique généré par le positionnement de la CD sur le motif carbamide. Ces premières conditions n'ont permis que l'obtention d'un mélange des produits di et tri-alkylés. Afin de mettre en évidence une éventuelle régiosélectivité de la réaction, une tentative de purification du produit di-alkylé a été effectuée. Sa séparation des produits mono et tri-alkylés s'est avérée infructueuse.

Des tentatives d'amélioration de la conversion, par augmentation de la température (jusqu'à 50 °C), par l'allongement du temps de réaction (12h-72h) et par l'ajout d'équivalents de **42** (jusqu'à 20 éq), ont été menées. C'est l'utilisation de **42** (12 éq), dans du THF_{anh} puis le chauffage de la solution à 60 °C durant 48h qui a donné les meilleurs résultats, par obtention du produit désiré avec un rendement de 15%

Devant ce faible rendement et l'importante formation du produit d'élimination, nous avons continué à optimiser la réaction. Le solvant a été substitué par le THF_{anh} et le caractère électrophile de **42** accru par simple substitution du bromure par un iodure, via une réaction de Finkelstein (NaI dans l'acétone pour donner **43**). Le produit **44** tétra-alkylé est finalement obtenu après purification sur chromatographie sur colonne, avec un rendement convenable de 55 %.

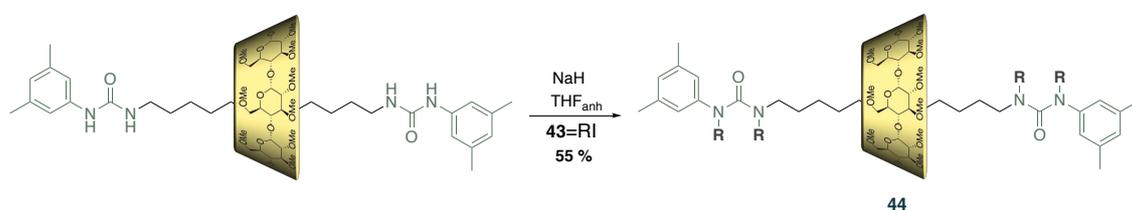
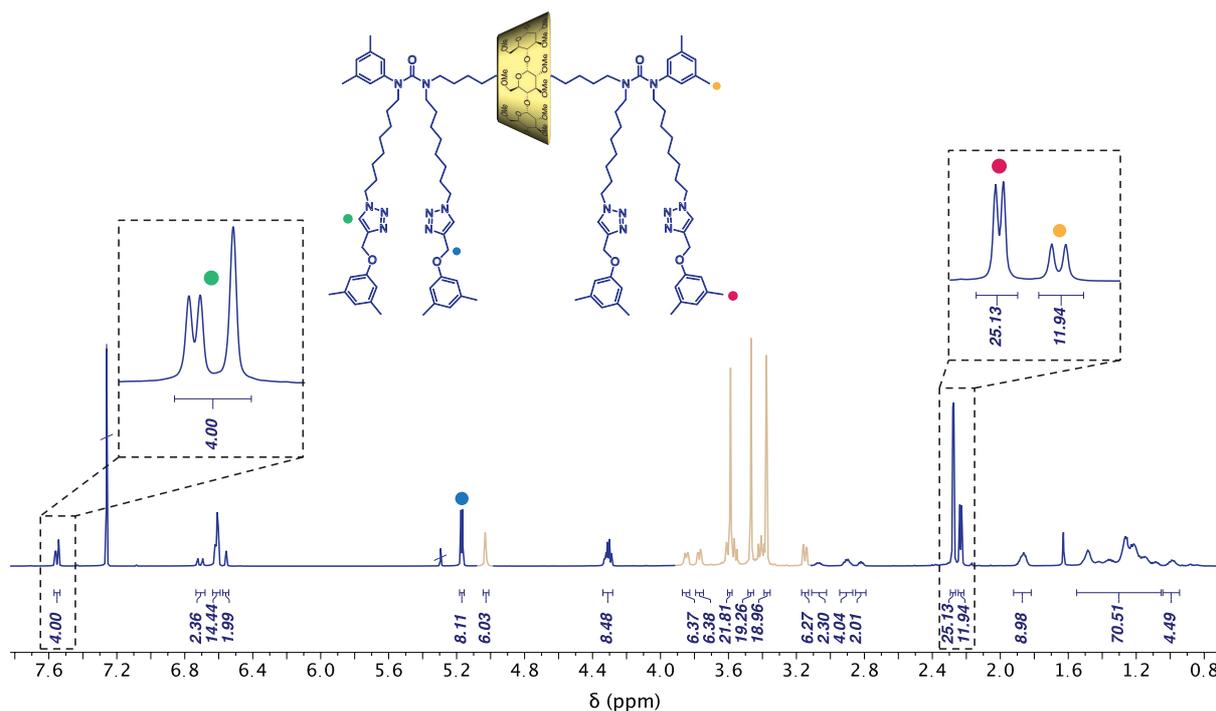


Schéma 20 : Voie de synthèse du [2] tétra-alkylé

Le rotaxane tétra-alkylé **44** a été caractérisé par RMN multidimensionnelle et spectrométrie de masse. Le spectre RMN ¹H obtenu est relativement simple avec l'apparition des signaux caractéristiques des quatre triazoles et bouchons des brins de **43** (Figure 76). Il n'y a qu'une série de signaux pour la CD^{Me} qui bien qu'elle soit confinée à la station centrale, induit une désymétrisation de l'axe bien visible jusqu'au niveau des triazoles des nouvelles stations.

Figure 76 : Spectre RMN ^1H de **44** (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 300 K)

1. 3. Clivage des fonctions urées

L'étape suivante est l'étape clé de la synthèse. Le clivage des fonctions urées est rapporté comme étant très difficile, d'autant plus lorsque ces fonctions ne sont pas activées. La stabilité de ces motifs s'explique, entre autres, par une forte énergie de résonance impliquée (estimée à 30-40 kcal/mol).^[130] Toutefois différentes approches ont été rapportées dans la littérature pour le clivage de cette fonction bien que la plupart concerne des urées cycliques. Quelques exemples d'hydrolyses en milieux acide et basique ont été décrits par North *et coll.*^[131]. Lavoie *et coll* rapporte également l'utilisation d'agents réducteurs puissants tels que LiAlH_4 suivi d'une étape d'hydrolyse et d'organolithiens RLi pour la réduction de ces fonctions.^[132] Les trois stratégies ont donc été explorées.

1. 3. 1. Hydrolyse des fonctions urées

Les conditions acides drastiques proposées (solution de $\text{H}_2\text{SO}_{4\text{aq}}$ dans le dioxane à reflux) ne sont pas compatibles avec la présence de CDs et mènent à l'hydrolyse et à la dégradation de ces dernières. Seule l'hydrolyse en milieu basique a donc été testée.

Puisque l'hydrolyse se fait à des températures élevées, deux conditions ont été envisagées : un chauffage thermique traditionnel et un autre par irradiation micro-onde. L'activation par micro-onde est rapportée comme pouvant faciliter des réactions thermiquement difficiles et éviter la formation de certains produits de dégradation.

Pour cela, **44** est solubilisé dans une solution de KOH_{aq} et de MeOH. Le mélange est ensuite mis à chauffer à 120 °C dans un tube scellé, durant 3 jours pour la voie thermique et à 150 °C durant 2 h pour la voie MW. La réaction a de nouveau été suivie par spectrométrie de masse. Aucune hydrolyse, même partielle, ou signe de dégradation du produit n'ont été observées dans ces conditions. La proportion de MeOH a été modulée et l'ajout de THF ou de DMF comme co-solvants pour remédier à une insolubilité éventuelle de **44** a également été testé, sans grand résultats.

1. 3. 2. Utilisation d'organolithien

Le choix du solvant est très important dans l'utilisation d'organolithien. Les solvants coordinants, de type éther ou amine, augmentent considérablement leur réactivité en limitant leur agrégation en solution. Ainsi, l' Et_2O et le THF sont couramment utilisés^[133]. L'utilisation de 4 éq de MeLi est rapportée comme menant au produit diamines dans le cas d'urée cyclique di-substitués.^[132] L'utilisation des mêmes conditions n'a pas permis d'observer une telle réactivité avec notre système. L'augmentation du nombre d'équivalents et de la température ont mené à la dégradation du système. Face à cela, l'utilisation de PhLi et de n-BuLi a été envisagée. Les différents essais, à des températures et concentrations variables, ont toujours mené à un mélange de différents composés, non isolables et non caractérisables. La formation du composé mono-réduit a toutefois été observée dans certains cas. En revanche, le système semble se dégrader au cours du temps dès que la température du milieu réactionnel dépasse les 0 °C. Toutefois, même à basse température, l'utilisation de moins de 10 équivalents de RLi ne semble pas aboutir à une réactivité suffisante d'où la nécessité d'augmenter la température et d'ajouter un large excès de réactif.

Nous n'avons malheureusement pas pu trouver de conditions satisfaisantes pour l'obtention du produit désiré. Nous avons envisagé l'utilisation d'un autre solvant que le THF rapporté comme pouvant se dégrader dans ces conditions et à haute température. L' Et_2O est décrit comme étant bien plus stable mais la solubilité limitée de notre composé n'a pas permis son utilisation^[133]. Face au peu de réactivité observé à basse température et à la dégradation systématique du système, une autre stratégie a été privilégiée.

1. 3. 3. Réduction par LiAlH_4

La troisième voie envisagée est l'utilisation d'un agent réducteur tel que LiAlH_4 suivi d'une étape d'hydrolyse. L'utilisation de DIBAL-H aurait pu être considérée mais un risque de réactivité majeur avec la CD demeure. Cette étape a fait l'objet d'optimisations, notamment en faisant varier la température, la concentration de **44** et la quantité d'agent réducteur utilisé.

L'utilisation de LiAlH_4 (12 éq) dans du THF_{anh} puis le chauffage de la solution à 60°C durant 12 heures a donné les meilleurs résultats. Le suivi par masse de la réaction montre le clivage successif des chaînes latérales avec toutefois un léger décalage en m/z . Après isolation, les analyses par RMN et spectrométrie de masse ont montré que les produits obtenus sont les rotaxanes mono et di-méthylés représentés Figure 77.

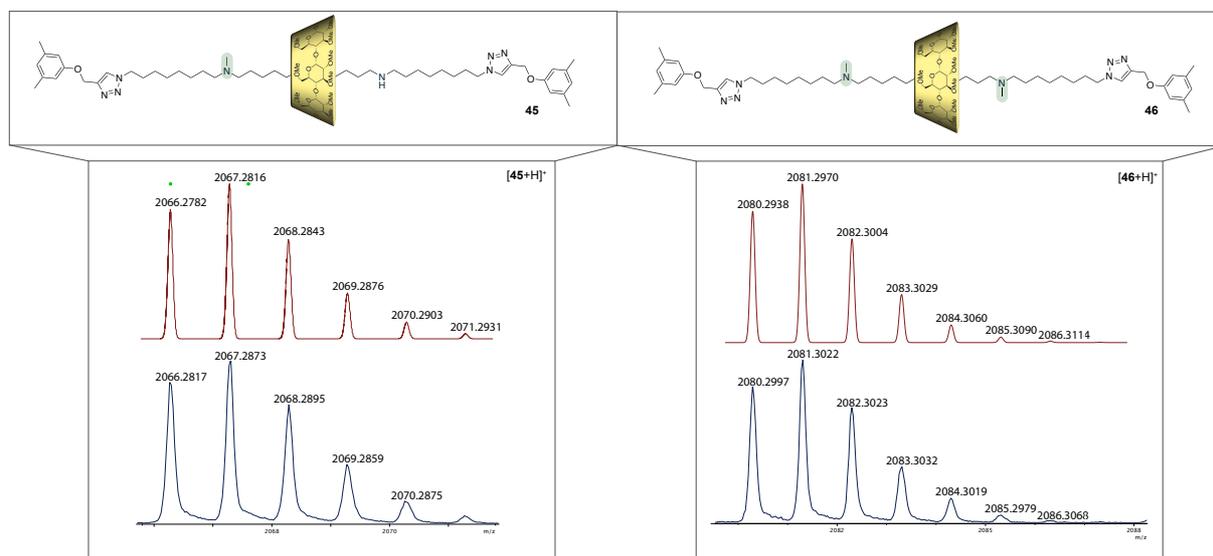


Figure 77 : Spectres HRMS des rotaxanes **45** et **46** expérimentaux (bleu) et calculés (rouge)

Ces derniers n'ont toutefois pas pu être parfaitement purifiés à cause de la faible quantité obtenue. Le rotaxane cible avec deux amines secondaires n'a pas été observé, ce qui suggère que sa formation est fortement défavorable. L'obtention surprenante d'amines méthylées peut être rationalisée par le mécanisme du Schéma 21.

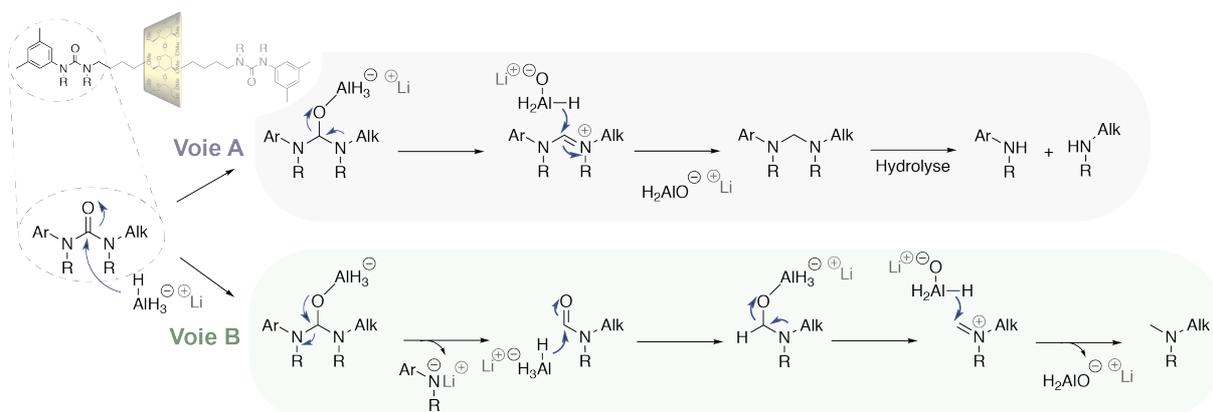


Schéma 21: Voie A) Mécanismes de réduction/hydrolyse d'un motif amide ; Voie B) Mécanisme proposé pour l'obtention de **R₃** et **R₄**

La voie A est le mécanisme attendu qui mène à la formation d'un aminal, qui conduit après hydrolyse à la formation des deux amines secondaires attendues. L'étape clé du mécanisme est le départ au niveau de l'intermédiaire tétraédrique de l'oxygène assisté par coordination de l'aluminium plutôt que l'amidure. Dans notre cas la présence du groupement diméthylphényl doit fortement stabiliser l'amidure correspondant et ainsi favoriser son départ pour former le formamide intermédiaire qui sera ensuite réduit en méthyl. La compétition entre ces deux voies de réduction serait ainsi à l'origine des deux produits observés.

Pour y remédier, nous pourrions envisager d'appauvrir électroniquement le fragment comportant le bouchon diméthylphényle pour amoindrir son caractère nucléofuge et défavoriser son élimination au profit du fragment « amine-alkyle » ou de l'oxygène. Pour cela, des groupements électroattracteurs, comme des motifs *nitro* et *fluoro* pourraient être ajoutés sur le phényle. Cependant, outre les étapes de synthèse supplémentaires, l'influence sur l'étape de rotaxation demeure inconnue notamment en termes de solubilité et de réactivité de l'isocyanate.

Un deuxième phénomène a été constaté. À l'issue de l'étape de réduction, de la CD^{Me} libre a été récupérée. Cela a tout d'abord été attribué à une éventuelle dégradation du système. Afin de le vérifier, le chauffage du composé **R**₃ dans du THF-*d*8 a été suivi au cours du temps par RMN ¹H. (Figure 78)

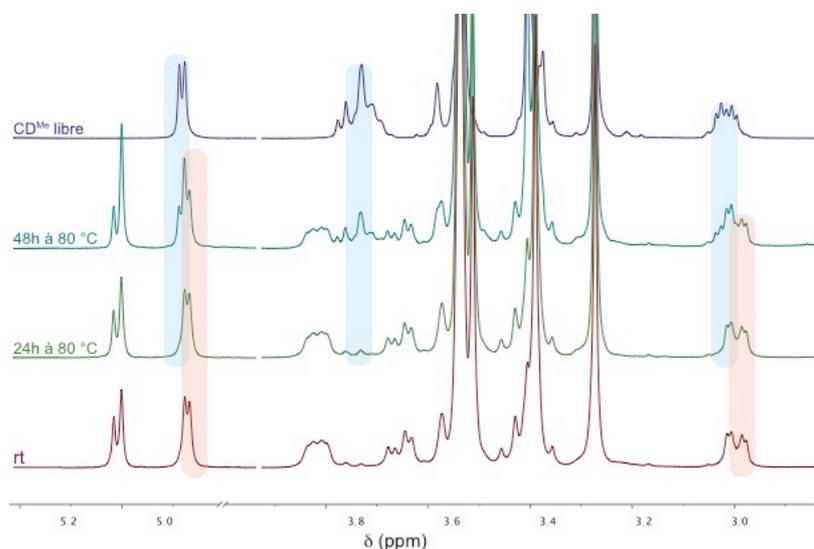


Figure 78 : Suivi RMN ¹H du désenfilage de la CD^{Me} de **R**₃ par chauffage (THF-*d*8, 400 MHz, 300K)

L'évolution du spectre au cours du temps montre l'apparition des signaux de la CD^{Me} libre (bleu) au détriment de la CD^{Me} enfilée (orange), après 24 heures de chauffage à 80 °C.

Ces résultats surprenants suggèrent le désenfilage de la CD^{Me} en présence de bouchons 3,5-diméthylphényle. En comparaison, l'étude menée par Takata *et coll* sur la cinétique de désenfilage de l' α -CD native n'a pas montré de dissociation du complexe d'inclusion avec ce bouchon à une température inférieure à 100 °C^[134]. L' α -CD^{Me} semble donc faire preuve de plus de flexibilité. Ceci peut, en partie, s'expliquer par l'absence de réseau de liaisons hydrogènes intramoléculaires du col secondaire qui rigidifie la structure de l' α -CD native. La même expérience a été menée sur le rotaxane **41** et le désenfilage n'a pas été observé, même après chauffage à 100°C durant 2 jours. La réponse à ce phénomène réside sûrement dans le fait que le motif urée apporte un encombrement stérique supplémentaire. De plus, l'éventuelle rigidification peut s'expliquer par la conjugaison du motif urée avec le phényle. Ces phénomènes doivent avoir pour conséquence l'augmentation de la barrière énergétique du passage de la CD sur le bouchon rendant ainsi le désenfilage cinétiquement lent, même à haute température.

Ces résultats ouvrent des perspectives très intéressantes quant à la compréhension et l'étude de CD^{Me}. Leurs propriétés pourraient être exploitées dans des systèmes *pseudorotaxane*, avec par exemple un relargage thermo-contrôlé de CDs.

2. SYNTHÈSE PAR POST-FONCTIONNALISATION D'UN ROTAXANE AMIDE

Face aux problèmes d'hydrolyse et de réduction rencontrés précédemment et à l'effort synthétique nécessaire pour les contourner sans garantie de résultats, il nous a paru plus judicieux de changer de réaction de rotaxation afin d'obtenir un motif terminal fonctionnalisable et clivable plus facilement. Pour cela, nous nous sommes inspirés des travaux de Stoddart *et coll* qui ont rapporté la formation de caténane avec des cyclodextrines méthylées, par formation de liens amides. Par le biais d'une réaction de Schotten-Baumann entre des bis chlorure d'acyle et une diamine dans l'eau, ils ont obtenu avec un rendement acceptable ces structures entrelacées.^[60]

Pour pallier au phénomène de désenfilage, des groupements plus volumineux de type t-Bu (*tertio*-butyle) ont été utilisés en lieu et place des méthyles. Puisque le désenfilage de la CD^{Me} n'est pas observé lorsque le motif urée est présent, seul les bouchons définitifs du brin portant le triazole ont été modifiés.

Le Schéma 22 illustre la nouvelle stratégie synthétique envisagée. Par alkylation des motifs amides du rotaxane, on insère les deux stations triazoles souhaités. Le clivage du motif amide devrait permettre ensuite d'obtenir le [2]rotaxane cible.

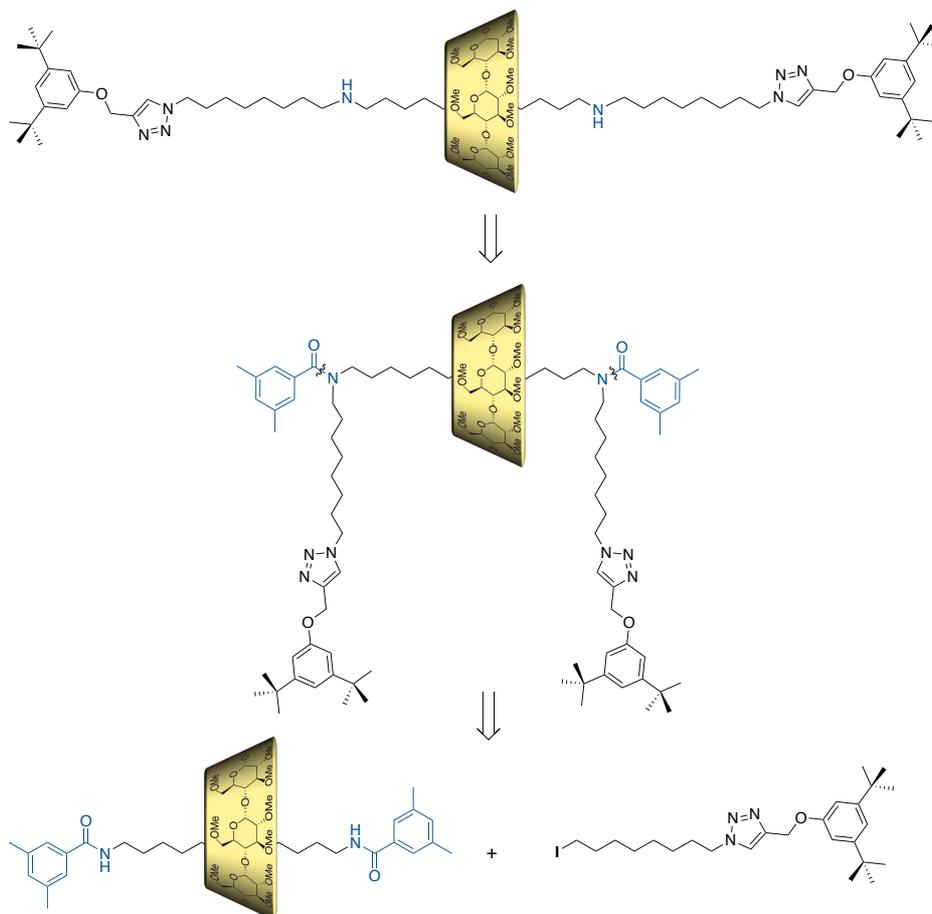


Schéma 22 : Analyse rétrosynthétique de la formation du [2]rotaxane final par clivage de la liaison amide

2. 1. Synthèse du rotaxane

Le protocole expérimental de rotaxation a été adapté des travaux rapportés précédemment par Stoddart.^[60] La formation du complexe d'inclusion se fait de nouveau dans un bain de glace, afin de favoriser entropiquement l'enfilage ainsi que pour garantir une meilleure solubilité de la CD^{Me} (LCST).^[135] À l'instar des isocyanates, les chlorures d'acyles s'hydrolysent partiellement dans l'eau, un excès est donc indispensable. De plus, la libération d'HCl par la réaction acidifie le milieu. Il faut donc contrôler et ajuster le pH au cours de la réaction par ajout de NaOH, le milieu basique étant nécessaire pour assurer la nucléophilie des amines primaires.

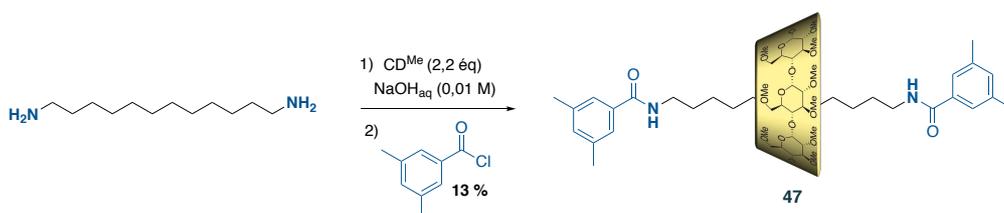


Schéma 23 : Voie de synthèse du [2]rotaxane bis-amide 47

Le [2]rotaxane **47** est obtenu par réaction des composés commerciaux 1,12-diaminododecane et de chlorure d'acyle en présence de 2,2 éq de CD dans une solution de NaOH_{aq} (0,01 M) et après purification sur colonne de silice avec un rendement de 13%. Une très faible proportion de [3]rotaxane est visible par MS-ESI-TOF et RMN-¹H dans le brut réactionnel. L'obtention de ce [2]rotaxane de CD^{Me} avec des fonctions amide nous ouvre ainsi la voie pour la suite de la synthèse.

Néanmoins, une considération majeure demeure, si le système modèle est indispensable dans un premier temps, la finalité du projet est l'utilisation de CDs fonctionnalisées pour l'étude de la cinétique de déprotection et de la translation du macrocycle. La stratégie développée nécessite de prendre quelques précautions pour la formation de rotaxane avec des CDs fonctionnalisées. En particulier, l'étape d'alkylation n'est probablement pas compatible avec la présence d'amines tertiaires. Pour y remédier nous pourrions envisager la formation du rotaxane avec des précurseurs synthétique de CDs de types (N₃)_n-CD^{Me} qui seraient ensuite transformées sur le rotaxane en (NMe₂)_n-CD^{Me}.

Pour cela, nous avons expérimenté la formation du rotaxane avec (N₃)₂-CD^{Me} **22**. Bien que n'ayant pas été parfaitement isolé, ce dernier a bien été formé dans les conditions précédentes de rotaxanation validant la poursuite de la mise au point de la synthèse avec le rotaxane **47**.

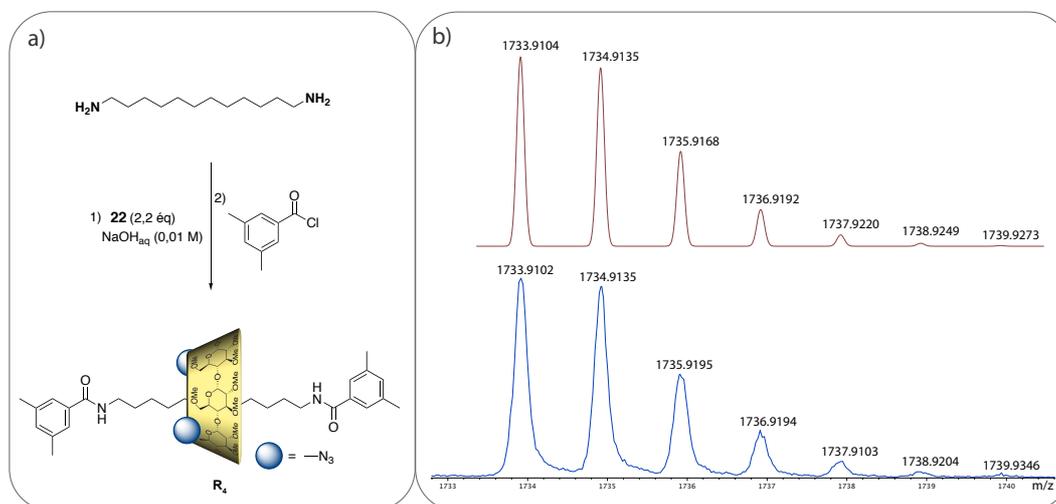


Figure 79 : a) Voie de synthèse du [2]rotaxane di-fonctionnalisé **R₄** ; b) Spectres HRMS de **R₄** calculés (rouge) et expérimentaux (bleu)

2. 2. Alkylation du rotaxane :

Le nouveau brin incorporant les groupements *t*-Bu est tout d'abord synthétisé par une stratégie similaire à celle développée pour le brin **42**. Elle diffère par l'utilisation du 3,5 di-tert-butylphénol au lieu du 3,5-diméthylphénol. L'intermédiaire bromé **49** est synthétisé par

chimie click puis purifié par chromatographie sur colonne avec un rendement de 70 %. Ce dernier est ensuite engagé dans une réaction de Finkelstein, en présence de NaI dans l'acétone. Le nouveau brin **50** est obtenu par simple filtration avec un rendement global de 48 %.

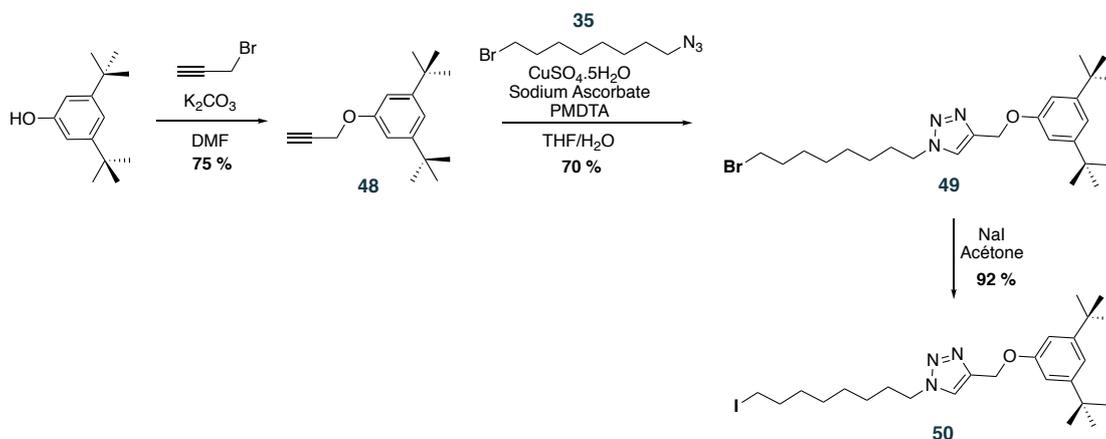


Schéma 24 : Voie de synthèse du brin **50**

Des conditions similaires à la tétra-alkylation du rotaxane **41** ont ensuite été testées. Cette étape ne présente pas de problème majeur hormis un temps de réaction long (18-36h). On obtient le produit di-alkylé **51** avec un rendement de 38 %.

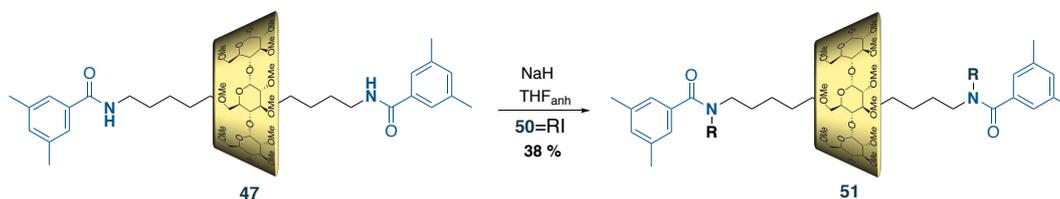


Schéma 25 : Voie de synthèse du [2]rotaxane alkylé **51**

2. 3. Clivage des fonctions amide

Le clivage de la liaison amide a ensuite été envisagé. Les amides sont rapportés comme étant des fonctions hydrolysables en milieu acide ou basique. À cause de la stabilisation par résonance évoqué précédemment, ces motifs sont moins sensibles aux attaques nucléophiles comme celles impliquées dans les réactions d'hydrolyse. Des considérations électroniques et stériques sont également à prendre en compte. Des conditions drastiques et un temps de réaction relativement long sont souvent nécessaires. Il est à noter que des groupements électroattracteurs et un encombrement stérique moindre facilite l'hydrolyse, ce qui n'est pas applicable dans notre cas.

Les conditions d'hydrolyse en milieu basique utilisés précédemment ont été reprises. Pour cela, **51** est ajouté à une solution de KOH_{aq}/MeOH dans un tube scellé et chauffé par voie thermique traditionnelle à 120 °C durant plusieurs jours. De nouveau, aucun produit d'hydrolyse, de dégradation ou de désenfilage de CD^{Me} n'a été observé. Le composé di-amide semble très stable malgré les conditions drastiques utilisés.

Le rotaxane déprotégé souhaité a finalement été directement obtenu lors de l'étape d'alkylation de **51**. En présence d'un large excès de NaH, la présence éventuelle d'eau dans la solution a dû générer *in situ* du NaOH, menant à l'hydrolyse *in situ* du produit di-alkylé formé. Le produit mono-alkylé n'a pas été récupéré ni observé dans le brut réactionnel. L'obtention de **52** dans ses conditions suggère un problème de concentration dans les conditions d'hydrolyse basique précédemment testées.

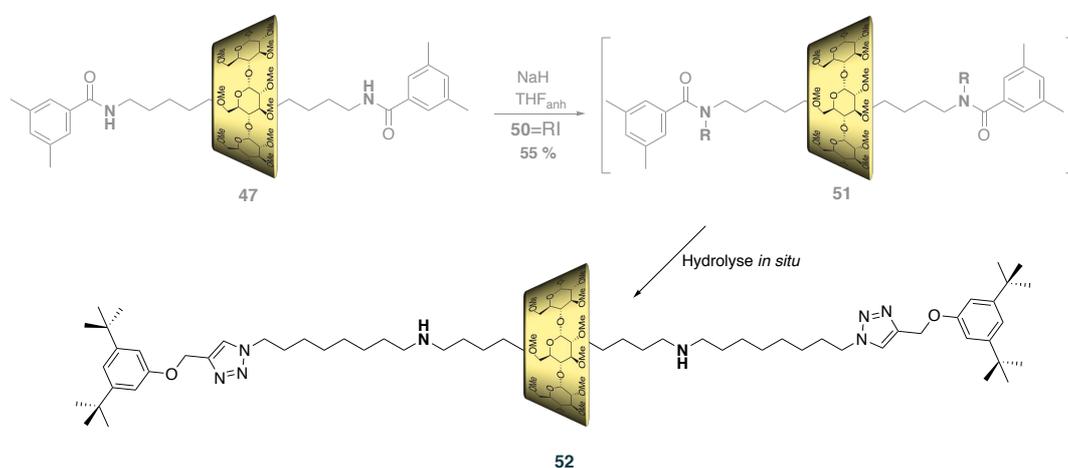


Schéma 26 : Voie de synthèse du [2] rotaxane **52** par hydrolyse

Pour conclure, une nouvelle synthèse de rotaxane post-fonctionnalisé a été mise en place. Cette dernière permet, par hydrolyse en milieu basique, le clivage du motif amide et l'obtention d'un [2]rotaxane de CD^{Me} à trois stations. La création de stations supplémentaires par N-alkylation est une stratégie novatrice et présente de nombreux avantages. Elle permet à la fois de contrôler le nombre de macrocycle dans le système en partant d'un fragment de taille limitée, d'ajouter des stations ou des motifs de moindres affinités pour le macrocycle mais plus encore, elle ouvre la voie au développement de divers motifs en partant de la brique de base rotaxane. Nous pouvons envisager, par exemple, l'élongation du système par addition de multiples stations ou encore la formation d'un caténane par addition puis cyclisation du système.

Cependant, la voie de fonctionnalisation par alkylation des fonctions amides risque de ne pas être compatible avec la présence de fonctions amines tertiaires sur la CDs. Nous pouvons contourner cette limitation en passant par le rotaxane **R₄**. Cela implique toutefois des étapes

supplémentaires de synthèse sur le rotaxane **R₄** déjà formé qui limiteront le rendement final. Le développement d'une variante de cette stratégie conciliable avec l'utilisation des CDs **25** et **26** mono et di-amines a également été explorée.

2. 4. Post-fonctionnalisation alternative par amination réductrice suivie de débenzylation

Afin de répondre au défi qu'est celui de greffer les stations supplémentaires en présence de fonctions amines tertiaires, une réaction d'amination réductrice a donc été naturellement envisagée. Pour cela, l'obtention d'une amine primaire ou secondaire d'une part et d'un brin portant une fonction aldéhyde d'autre part sont indispensables. L'analyse rétrosynthétique est présentée Schéma 27.

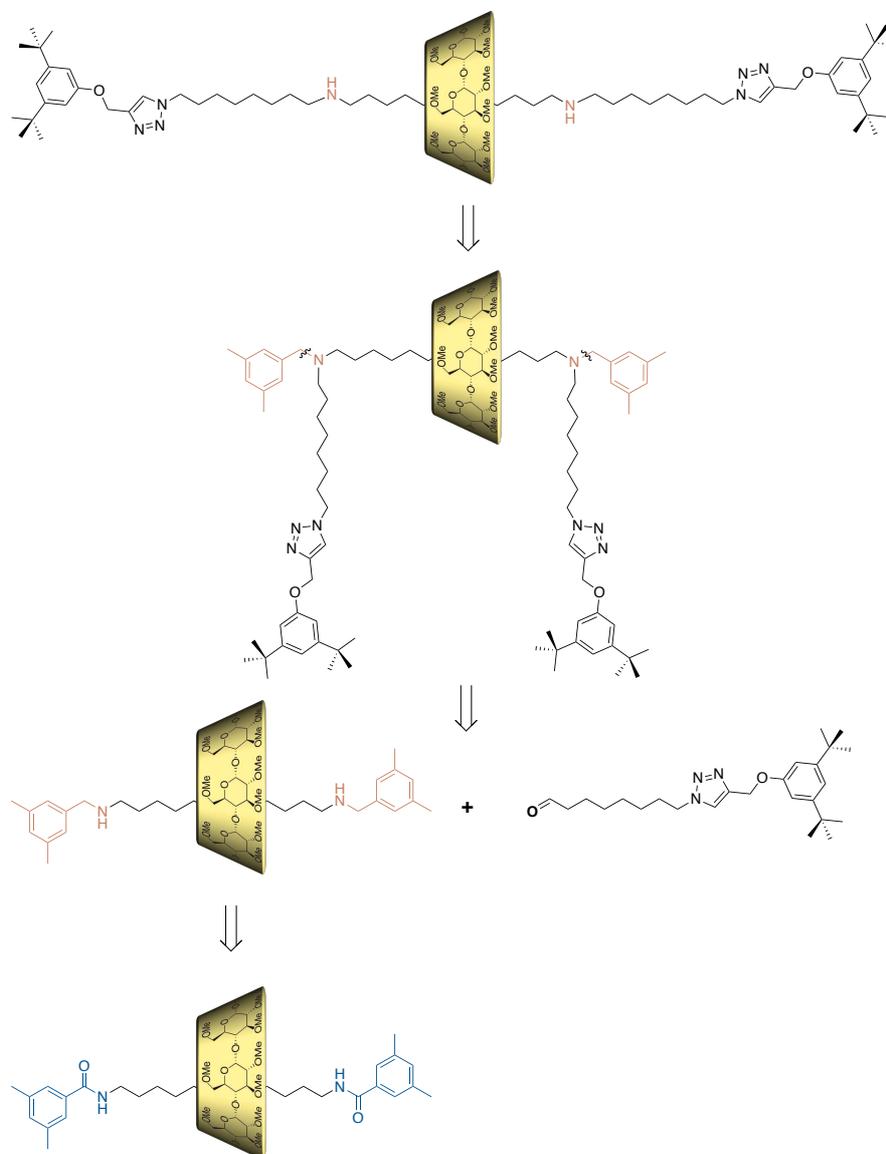


Schéma 27 : Analyse rétrosynthétique de la formation du [2]rotaxane final par stratégie dite « réduction / débenzylation »

La synthèse d'un nouveau brin **54** permet l'insertion d'un motif aldéhyde terminal. L'étape clé de l'insertion des stations secondaires est une amination réductrice au lieu d'une N-alkylation. Pour cela, les fonctions amides du rotaxane **47** doivent d'abord être réduites pour obtenir des fonctions amines secondaires. L'ancien bouchon se retrouvant en position benzylique, il devient clivable par hydrogénation catalytique. Il ne reste plus qu'à déprotéger la fonction amine pour obtenir le rotaxane final souhaité.

2. 4. 1. Synthèse d'un nouveau brin aldéhyde

La synthèse d'un nouveau brin, en utilisant de nouveau les briques élémentaires en notre possession, a été menée. Elle diffère de celle de **49** par l'utilisation de l'alcool **53** au lieu du bromo-alcane **35** dans la réaction de chimie click. La conversion de l'alcool en aldéhyde est réalisée par une oxydation de Dess-Martin. Le choix de ces conditions est motivé par des conditions de purification relativement simples. L'aldéhyde terminal étant relativement instable, il a été engagé dans l'étape d'amination réductrice juste après sa synthèse et un simple traitement.

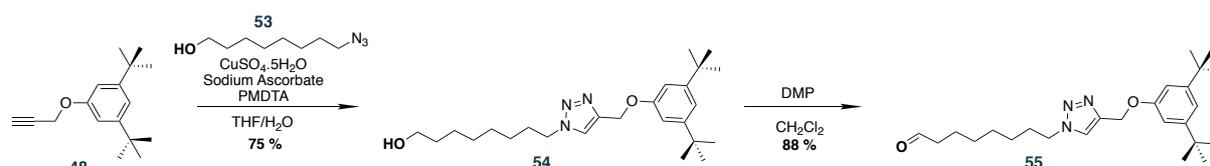


Schéma 28 : Voie de synthèse du brin mono-aldéhyde **55**

2. 4. 2. Synthèse du rotaxane

En parallèle, les fonctions amides du rotaxane **47** sont réduites par l'utilisation de LiAlH_4 dans le THF_{anh} pour révéler une position benzylique et une amine secondaire. Le risque de désenfilage de la CD^{Me} après réduction du carbonyle, précédemment discuté, a limité la température de chauffage de la réaction. Il en découle un temps de réaction plus long et la nécessité de plus d'équivalents de réducteur. Toutefois le produit est obtenu avec un rendement de 42 % après purification par chromatographie sur gel de silice.

L'étape suivante est l'étape clé de la synthèse. Le produit di-alkylé est obtenu dans les conditions classiques d'amination réductrice, par l'utilisation de **55**, de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ et d'acide acétique dans du DCM. Après purification par chromatographie sur gel de silice, le produit **57** est obtenu avec un rendement de 59%.

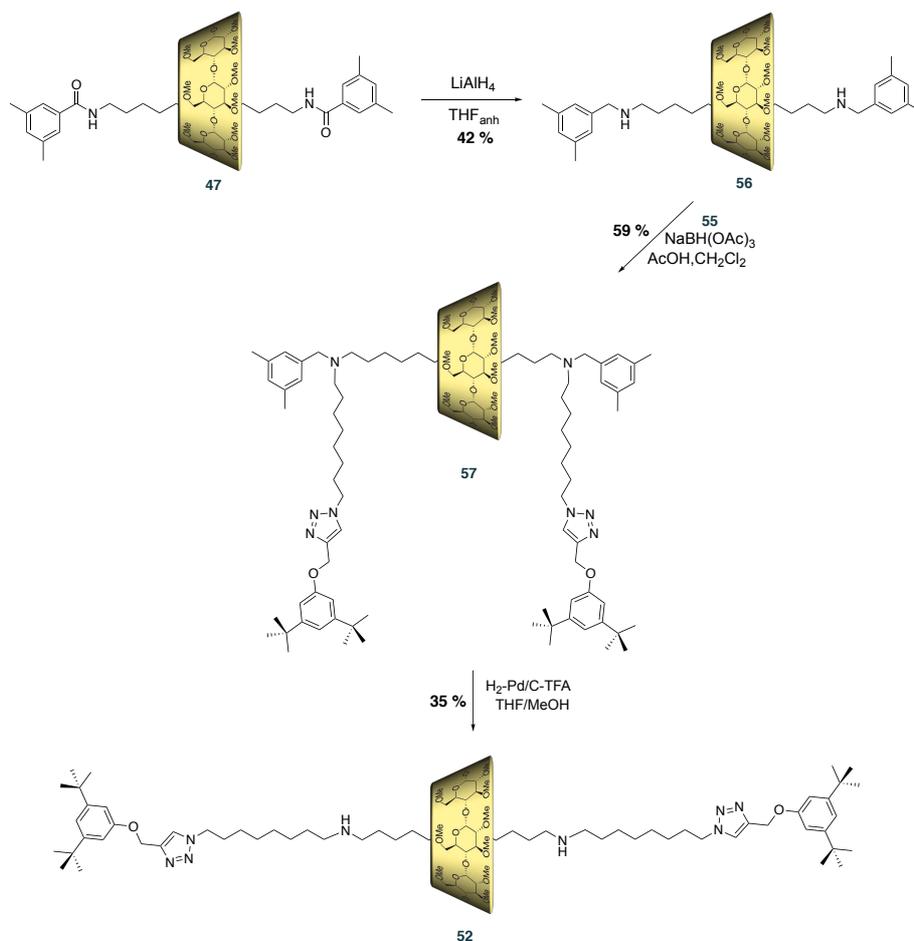


Schéma 29 : Voie de synthèse du rotaxane **52** par amination réductrice

La dernière étape de la synthèse consiste en la déprotection des fonctions benzyliques. Des conditions classiques d'hydrogénation catalytique ont été utilisées. Le *ratio* de solvant a toutefois été optimisé et l'ajout de MeOH à hauteur de 20 % a permis l'obtention du rotaxane **52** avec un rendement de 35 %

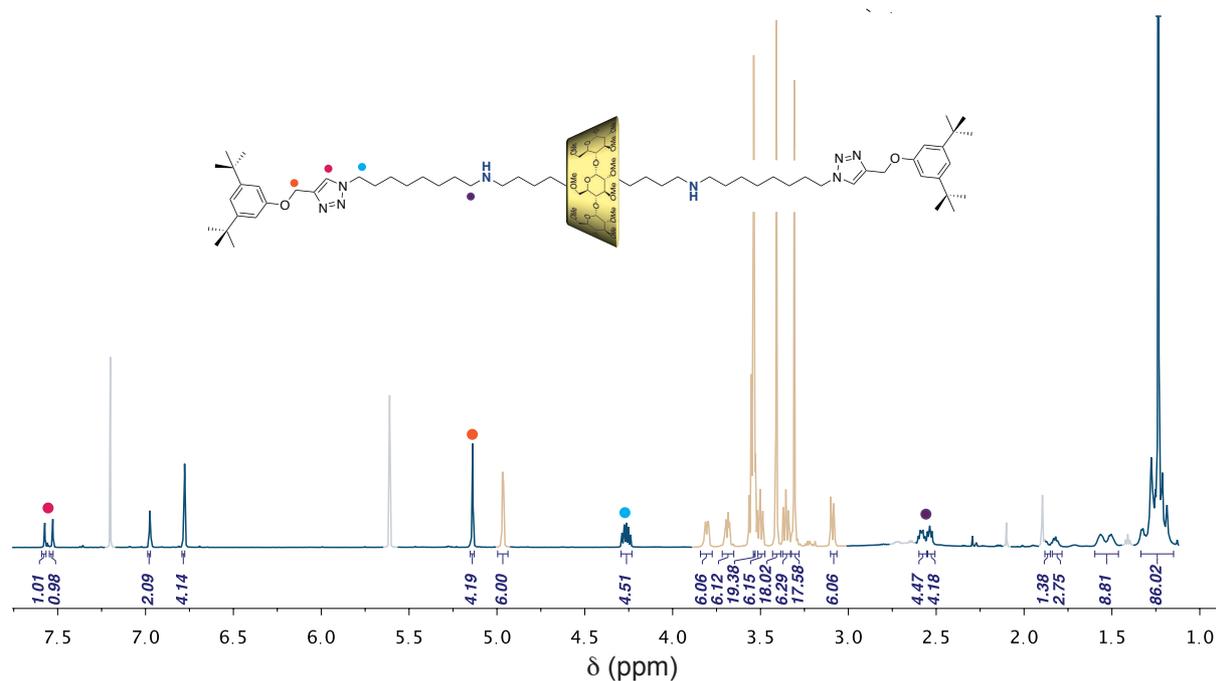
Ainsi, une nouvelle piste complémentaire et compatible avec la présence des fonctions catalytiques sur le macrocycle a été mise en place. Elle ouvre la voie à l'incorporation facile de motifs complexes et variés en s'affranchissant de l'optimisation toujours délicate de l'étape de rotaxanation. Nous pouvons envisager de l'exploiter pour diversifier la nature des MIMs obtenus et leurs types d'applications.

3. ÉTUDE DU [2]ROTAXANE MODÈLE À TROIS STATIONS

L'obtention du rotaxane a été menée *via* deux voies complémentaires. L'une d'entre elle consiste en un *tandem* « réduction-débenzylation » qui permet la formation potentielle du système d'étude avec les différentes cyclodextrines fonctionnalisées **25** et **26**. Toutefois, plusieurs questions demeurent sur le concept. Outre l'étude du système modèle, la réponse se trouve éventuellement dans l'obtention et surtout la caractérisation du système modèle.

3. 1. Purification du rotaxane

Différents systèmes d'éluants ont été utilisés pour la purification du rotaxane. La présence des fonctions amines limitent d'autant plus la séparation à cause des interactions avec les phases stationnaires classiques. La séparation par chromatographie d'exclusion stérique LH20 n'a pas donné de résultat concluant. Le rotaxane est finalement isolé par l'utilisation successive de plusieurs plaques de chromatographie préparative sur silice avec un éluant comportant une faible proportion de triéthylamine pour neutraliser la silice. Les sels de triéthylammonium récupérés lors de la purification ont été éliminés par simple précipitation dans du THF.



autour de l'axe. On y observe distinctement l'ensemble des protons de la CD ainsi que les trois méthyles des cols primaires et secondaires. En revanche, la zone des alcanes (de 1,3 à 2,2 ppm) arbore une forte superposition des signaux et ne permet pas de distinguer l'ensemble des CH₂ qui composent les différentes stations.

Le spectre COSY montre clairement l'attribution des protons intracyclique. Les H₁ ont été préalablement identifiés *via* les corrélations avec les carbones C₁ par HSQC (déplacement chimique caractéristique vers 100 ppm). Les corrélations entre les différents protons permettent ensuite de remonter clairement du H₁ aux H₆ (les méthyles sont ensuite identifiés par le biais des expériences HSQC/HMBC).

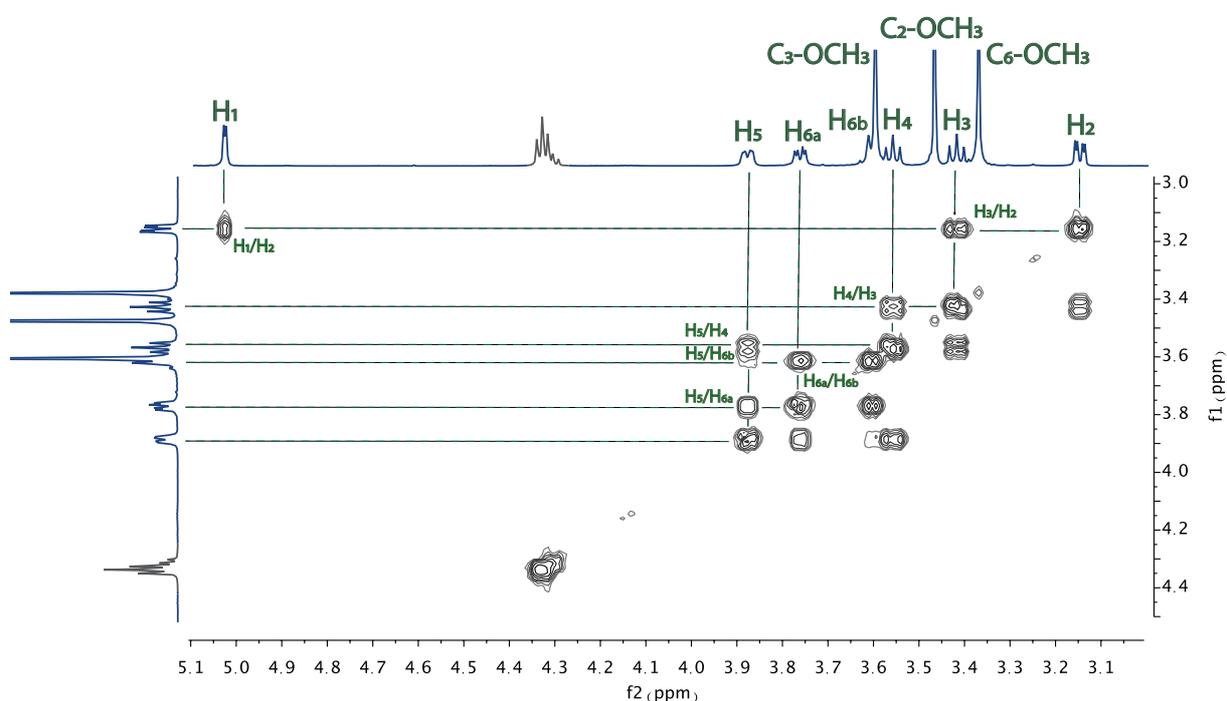


Figure 81 : Extrait du spectre RMN ¹H COSY (600 MHz, CDCl₃, 300K) du rotaxane 52.

Nous pouvons observer l'entrelacement de la CD et son positionnement le long de l'axe par comparaison des spectres RMN ¹H du rotaxane 52 et celui du *dumbbell* analogue 59. L'éclatement des signaux de l'axe du à l'asymétrie du macrocycle est clairement visible au niveau des pics à 7,6 ppm (triazoles) et vers 4,3 ppm. Les massifs, qui s'apparentent plus aux chaînes latérales et à la station centrale, à 2,7 et 1,8 ppm, révèlent également un dédoublement des signaux. En revanche, ces signaux ne subissent pas de forts effets de champs ce qui suggère une influence moindre de la CD sur l'environnement chimique de ces protons de l'axe.

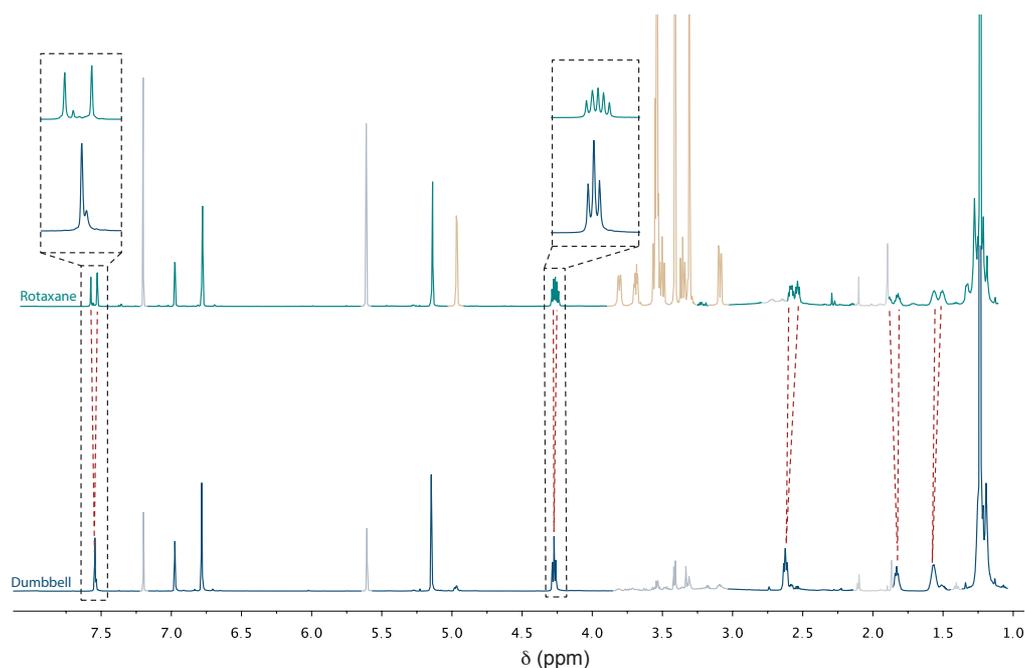


Figure 82 : Comparaison des spectres RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 300K) du rotaxane **52** et dumbbell **59**.

3. 2. Étude en variation de température :

Nous avons souhaité étudier plus en détail la dynamique de translation de la CD sur l'axe. En effet, l'observation d'un seul signal ne permet pas forcément de conclure que le macrocycle n'a pas une interaction particulière avec une partie de l'axe. Le profil d'énergie potentielle est probablement trop peu marqué entre les trois stations pour observer une localisation de la CD à température ambiante. Dans le but de ralentir le mouvement de la CD, une expérience RMN de variation de températures a été menée dans du dichlorométhane- d_2 . À cause de la présence des fonctions amines pH-sensibles, le milieu a été ajusté à pH basique, par ajout de K_2CO_3 . La température a été abaissée par palier, jusqu'à 190 K (limite de tolérance de la sonde et de la température de fusion du solvant). Aucune coalescence n'a été observée ni de changement notable dans l'allure du spectre.

Cependant, l'ajout de TFA (pH acide), provoque un changement notable dans l'allure du spectre et en particulier des signaux de la CD. Outre le déplacement chimique et la multiplication des signaux des H_5 et H_2 , le signal des CH_3 portés par les C_6 ($\text{C}_6\text{-OCH}_3$) s'atténue grandement. Rappelons que ces méthyles composent la couronne primaire de la CD. Une atténuation ou élargissement spécifique de ces signaux peut impliquer un changement particulier dans l'environnement de ces protons. Il est intéressant de noter un réaffinement du signal de ces méthyles à 260 K pouvant laisser penser à un phénomène de coalescence à plus haute température.

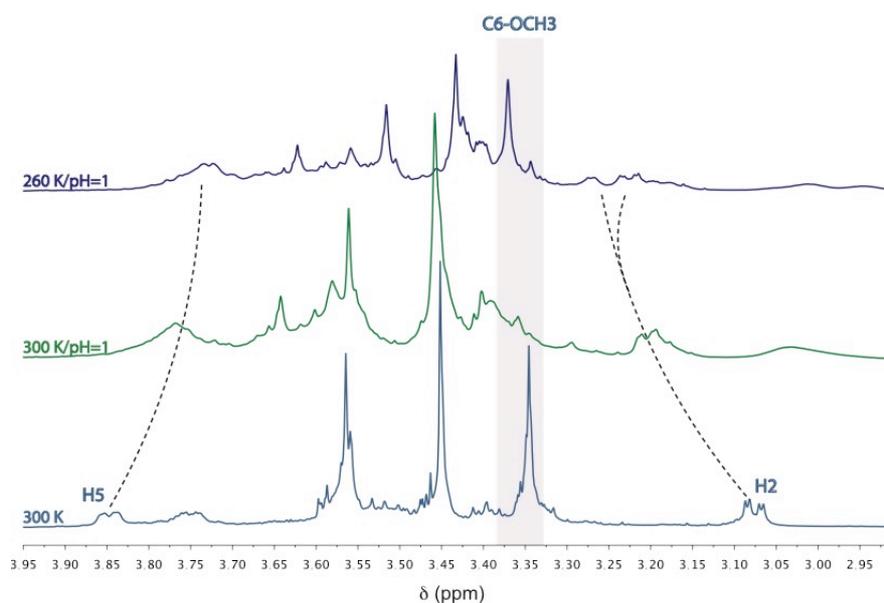


Figure 83 : Effets de la protonation et température sur le spectre RMN ^1H (600 MHz, CD_2Cl_2) du rotaxane 53

Une analyse RMN-COSY à 260 K a pu mettre en évidence une multiplication des signaux de la CD, synonyme de l'existence de plusieurs espèces aux environnements chimiques différents. La superposition des tâches de corrélation ne permet cependant pas d'attribuer les signaux obtenus même en complétant l'analyse par des expériences RMN HSQC ou NOESY. Des analyses supplémentaires sont en cours.

La diminution de la température jusqu'à 190 K mène d'une part, à un nouveaux élargissement global des signaux ainsi qu'à leur atténuation. Le premier phénomène peut être dû à la viscosité du solvant à cette température ou simplement à la difficulté de performer un *shim* correct, le second à une éventuelle précipitation du produit.

Bien qu'ayant mis en évidence une modification de l'environnement de la CD à pH acide, aucun phénomène de coalescence n'a été clairement mis en évidence. Toutefois, les résultats expérimentaux semblent indiquer une influence de la protonation des amines sur la vitesse de translation de la CD sur l'axe. L'observation de plusieurs CDs non équivalentes à basse température pour l'espèce protonée est en accord avec une augmentation des barrières de passage au-dessus des ammoniums comme observé dans les polyrotaxanes de CD. Cette observation pourrait permettre d'évaluer la stabilité de la CD sur les 3 portions du rotaxane.

3. 3. Étude de la réaction de protection

La dernière étape de synthèse du système modèle est la protection des amines par les groupements protecteurs sous forme de Fmoc. Les conditions souvent rapportées sont celles utilisées dans la synthèse peptidique et consistent en l'utilisation de FmocCl, dans un mélange de solution aqueuse de NaHCO₃ et de dioxane. Notre première approche a été inspirée directement des conditions développées par Leigh *et coll*, plus en adéquation avec les conditions opératoires de l'étude envisagée.

La réaction a tout d'abord été effectuée sur le *dumbbell* **59**. Ce dernier est solubilisé dans du dichlorométhane, puis le FmocCl, la pyridine et la DMAP (4-diméthylaminopyridine) sont ajoutés. La DMAP est utilisée en quantité catalytique et permet l'activation du chloroformiate. L'optimisation des conditions opératoires telles que la concentration et la quantité de réactifs, permet l'obtention de **60**.

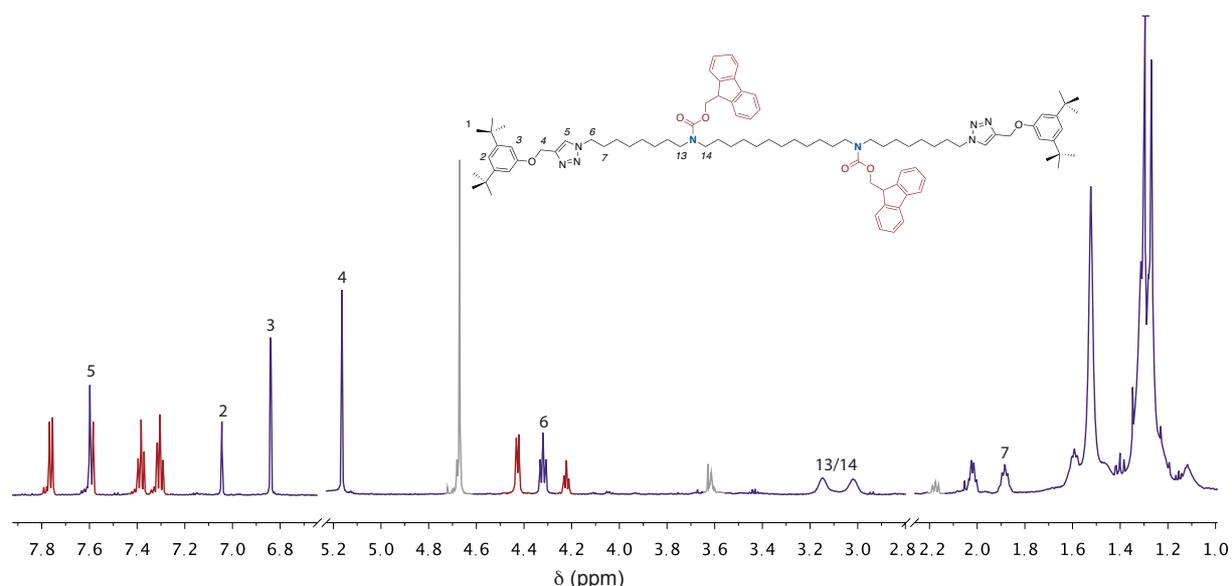


Figure 84 : Spectre RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, 300K) du *dumbbell* protégé **60**.

La symétrie du système en absence de CD simplifie le spectre proton obtenu. Les protons des Fmoc apparaissent en rouge sur la Figure 84. On constate un élargissement des signaux des protons en alpha des carbamates (13,14) et la forte superposition des signaux des CH₂ entre 1,2 et 1,8 ppm.

La réaction de protection a ensuite été réalisée sur le rotaxane de manière similaire. Le rotaxane **52** est ainsi solubilisé dans du dichlorométhane, le DMAP est ensuite ajouté ainsi que le FmocCl et la pyridine. Dans ce cas, la di-protection a nécessité l'utilisation d'un large excès de réactifs (20 éq de FmocCl), pour un temps de réaction très long (jusqu'à 3 jours). On peut envisager

d'améliorer ces conditions en changeant de solvant pour pouvoir chauffer d'avantage le milieu réactionnel (le THF a été testé mais les réactifs semblent peu solubles dans ce solvant). L'utilisation d'une source de Fmoc plus électrophile (avec des groupements électroattracteurs greffés sur la partie aromatique tel que des bromure ou sulfonate) ou l'activation du FmocCl par HOBt peut être également considérée.

Un suivi RMN ^1H a *in situ* été testé, toutefois, le spectre est complètement saturé par le large excès réactifs rendant les zones d'intérêts non interprétables. Un suivi de la réaction n'a été effectué que par spectrométrie de masse. Il a permis de constater que la première protection est relativement plus rapide que la seconde. Cela peut s'expliquer de manière simple par l'encombrement stérique généré par la proximité de la CD après la première protection dans le cas du rotaxane.

Le rotaxane final **58** est finalement obtenu avec un rendement quantitatif après purification par chromatographie sur colonne sous forme d'un mélange de mécano-isomères. La protection des deux fonctions amines du rotaxane (qualifié de α et β) et donc la formation des 3 stations distinctes, devrait mener théoriquement à 3 diastéréoisomères qui ne sont pas, en l'occurrence distinguables par CCM et donc non séparables.

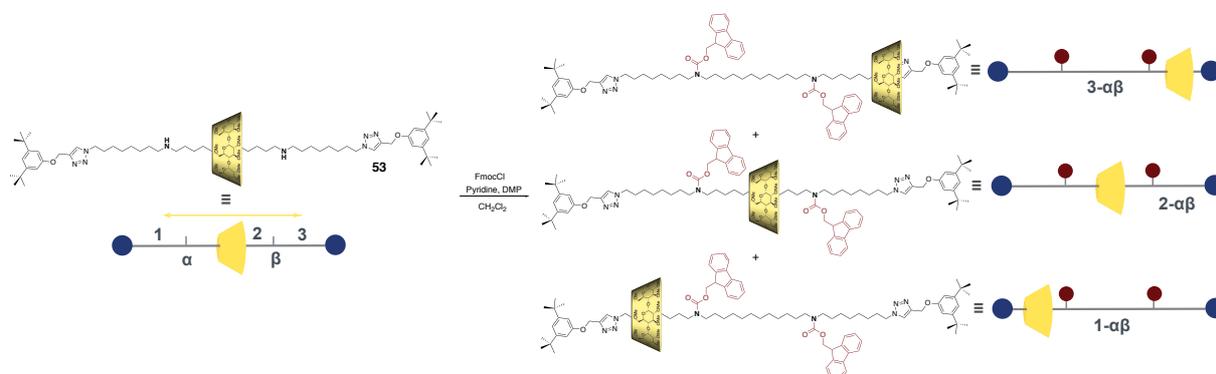


Figure 85 : Représentation schématique des 3 mécano-isomères attendus après protection de **52**.

3. 4. Caractérisation du rotaxane/identification des mécano-isomères :

Le mélange produit a été caractérisé par une série de spectres RMN multidimensionnels afin d'identifier les différents isomères et leurs proportions. L'identification de la position de la CD dans les différentes stations constitue en soi une étape délicate notamment à cause de la forte superposition des signaux des chaînes alcanes.

Notre approche a donc été d'identifier l'existence des diastéréoisomères en distinguant le nombre de CDs étudiés (3 unités glupyranosiques pour 3 diastéréoisomères suffisamment

différencié) *via* les méthodes de couplage scalaire classique puis de distinguer l'emplacement de la CD par des expériences d'interactions dipolaires. En effet, l'utilisation des expériences à effet NOE qui mettent en évidence la proximité dans l'espace des protons est cruciale. Les interactions sont à la fois observables entre l'intérieur de la cavité (H₃ et H₅) et les composants de l'axe et l'extérieur de la CD avec éventuellement les bouchons et les groupements protecteurs Fmoc.

Cette approche, détaillé dans la suite a commencé par l'analyse du spectre RMN ¹H de **58** et sa comparaison avec le *dumbbell* analogue **60** (Figure 86).

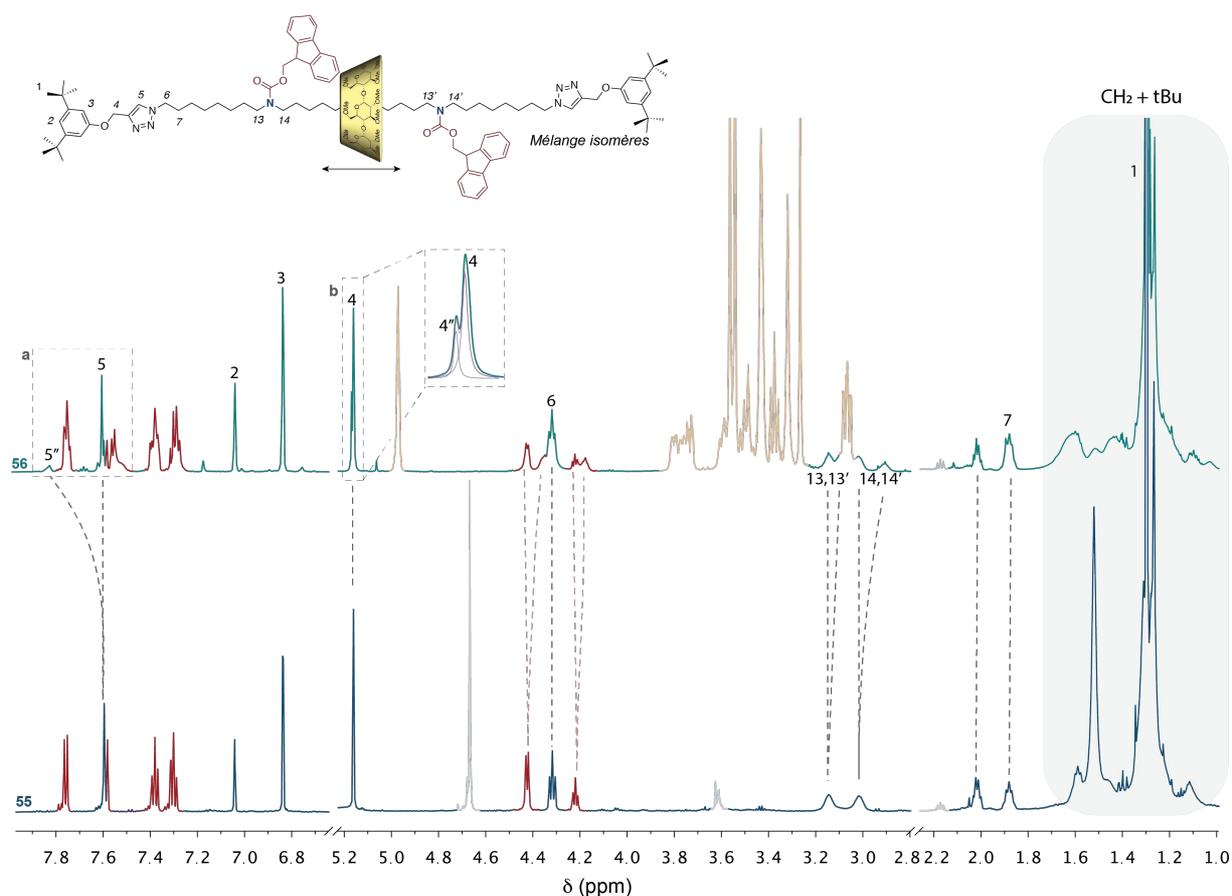


Figure 86 : Superposition des spectres RMN ¹H (CD₂Cl₂, 600 MHz, 300K) de **58** et **60** (pour simplifier l'illustration de l'attribution, un seul mécano-isomère est représenté).

Ces spectres RMN ¹D permettent déjà d'apporter un certain nombre d'informations. D'une part, la comparaison des spectres RMN ¹H du [2]rotaxane **58** et de l'axe libre analogue permet de distinguer l'influence de l'enfilage de la CD sur l'axe. On observe clairement la multiplication des signaux dans la zone des triazoles et autour des groupements protecteurs. Il est, revanche, plus difficile de se prononcer sur celles des chaînes latérales et centrales.

D'autre part, l'analyse approfondie du spectre RMN ^1H du rotaxane **58** nous éclaire d'ores et déjà sur l'obtention de plusieurs isomères.

Le massif **a** (7.6 à 7.9 ppm) comporte deux signaux de triazoles. Le pic principal correspond au signal du triazole sans CD à proximité, par comparaison au *dumbbell* **60**. Le second pic élargi (noté 5'') s'apparente probablement au proton d'un triazole interagissant avec la CD. Ces deux signaux sont par intégrations dans un rapport de 4/1.

De la même façon, le massif **b** (vers 5,2 ppm) correspondant aux protons **4** en alpha du triazole arbore deux signaux. Le signal majoritaire correspond au système libre avec un même déplacement chimique que dans le *dumbbell* **60**. La déconvolution du pic permet de remonter de nouveau à un rapport de 4/1.

Les signaux des CD's révèlent également la formation de différentes espèces après l'étape de protection par comparaison avec le [2]rotaxane non protégé **52** (Figure 87).

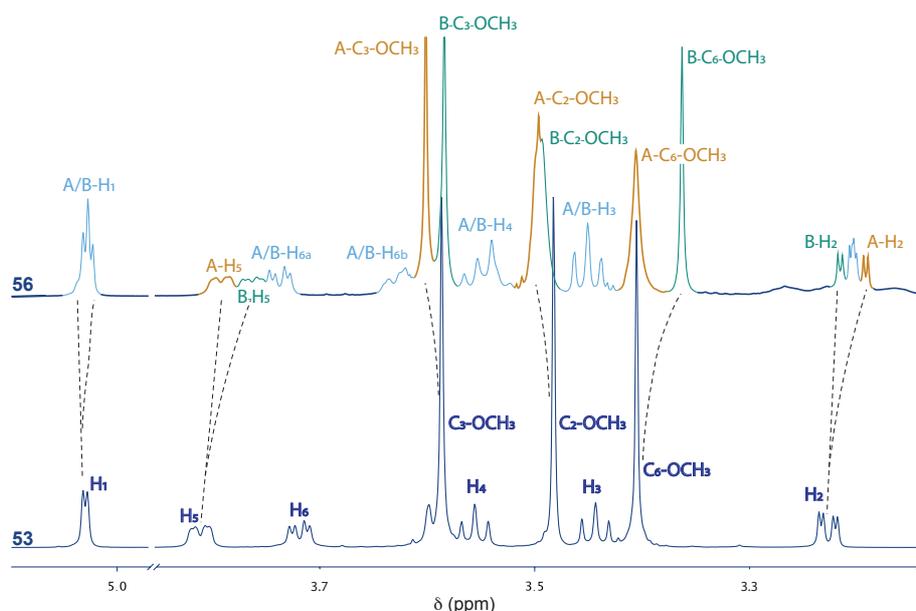


Figure 87 : Comparaison des spectres ^1H des composés **52** et **58** (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 300K)

Deux espèces majoritaires en proportions presque égales notées **A** et **B** apparaissent sur la figure en couleurs ocre et vert. La distinction est clairement visible au niveau des H_2 , des H_5 et des méthyles ($-\text{OCH}_3$). Les signaux qui présentent une forte superposition entre les deux espèces sont présentés en bleu cyan, cela concerne principalement les signaux des H_3 , H_4 et les H_6 .

L'observation de seulement deux séries de signaux paraît surprenante car on s'attendrait à pouvoir distinguer les signaux des trois isomères possibles. Cela aurait pu signifier que les

deux systèmes **1- $\alpha\beta$** , **3- $\alpha\beta$** , (avec localisation de la CD sur les stations terminales) ne sont pas suffisamment différenciées. Dans le cas d'une distribution statistique, nous observerions effectivement deux espèces, d'une part **1- α** , **3- β** et d'autre part **2- $\alpha\beta$** mais en proportions de 2/1. Toutefois, l'obtention d'une proportion égale (par intégration des méthyles et des H₅) des deux systèmes **A** et **B** suggère plutôt une distribution non statistique de la CD entre les différentes stations.

L'exploitation du spectre RMN COSY permet d'aller plus loin et de valider cette hypothèse d'une distribution non statistique. Il met en évidence les deux séries de signaux appartenant aux deux systèmes **A** et **B** ainsi qu'une espèce **C**, en moindre proportion qui semble également distinguable (tâches de corrélation rouge Figure 88).

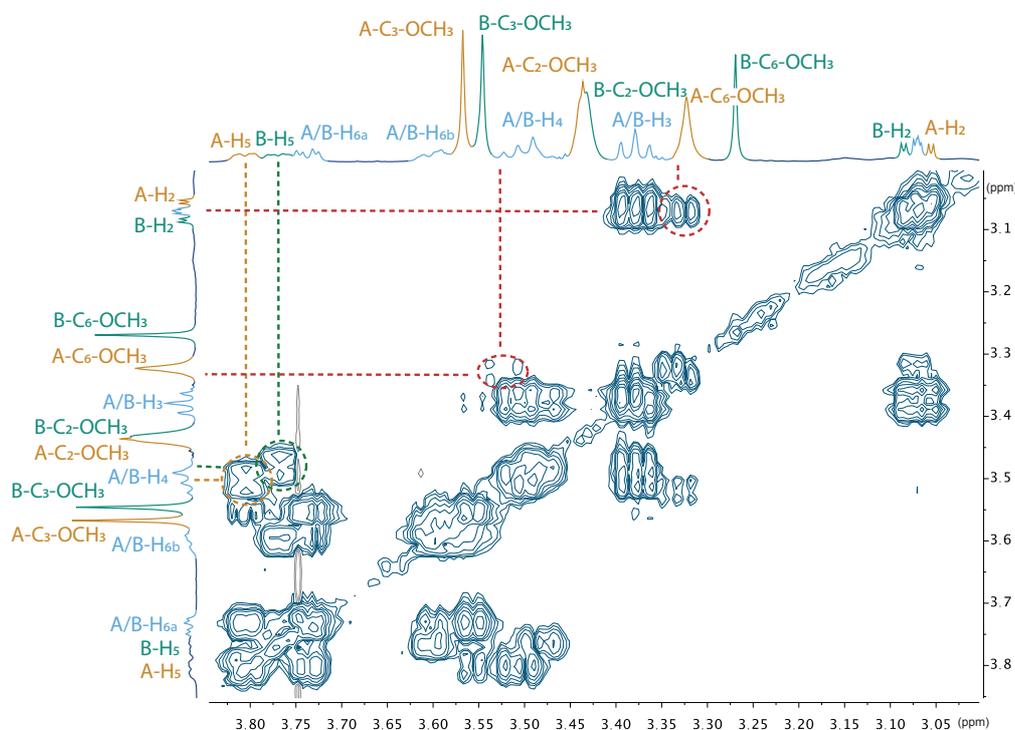


Figure 88: Spectre RMN COSY de **58** (CD₂Cl₂, 600 MHz, 300K)

À titre d'exemple, nous y distinguons de manière évidente la série de 2 signaux par les biais des jeux de corrélations entre les H_{5-A} et H_{5-B} et les H₄ correspondants. Une multiplication des signaux est aussi discernable pour les H_{6a} et H_{6b} mais en raison de la forte superposition des signaux, la distinction des tâches de corrélations est difficile. L'espèce **C**, en moindre proportion, semble également être visible (tâches de corrélation rouge). Cela apparaît au niveau des H₅ et H₄ associés. Le spectre proton précédemment décrit arbore également un léger épaulement au niveau des H₁ qui peut être associé à cette espèce minoritaire.

Finalement, les expériences NOESY nous ont permis d'avancer que les espèces **A** et **B** sont respectivement **2- $\alpha\beta$** et **1- $\alpha\beta$** . L'espèce **C** très minoritaire est probablement **3- $\alpha\beta$** .

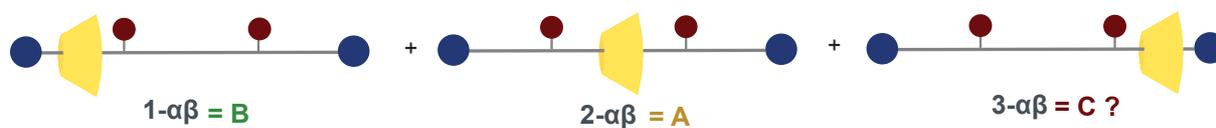


Figure 89: Attribution des 3 diastéréoisomères

Les corrélations NOE visibles dans la Figure 90 sont données à titre d'exemple parmi d'autres. On y distingue clairement des corrélations (en vert) entre le triazole et les signaux de **B**, à savoir H_5-B et les CH_3 portés par le carbone C_6 . Cette proximité spatiale est également visible entre ces $B-C_6-OCH_3$ et les protons aromatiques du bouchon phényle (pastille bleue). Cela prouve la localisation de la CD sur la station 1.

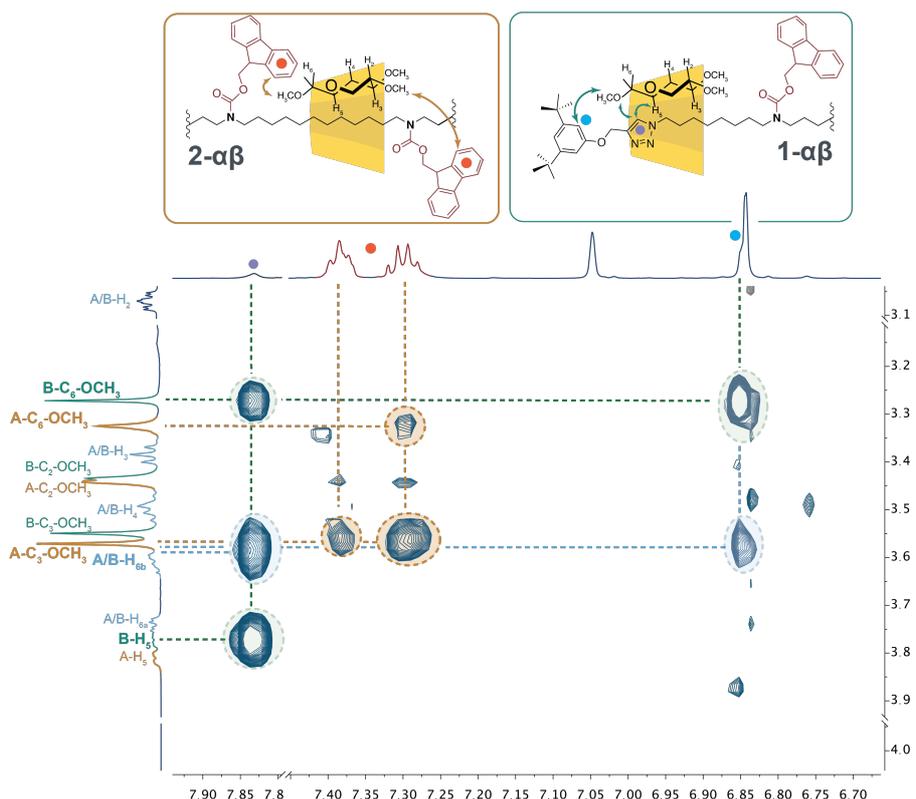


Figure 90 : Zone sélectionnée du spectre RMN NOESY de **58** (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 300K)

Concernant l'espèce **A**, un effet NOE important met en évidence des corrélations entre **A- C_3-OCH_3** et **A- C_6-OCH_3** et les aromatiques des Fmoc. Cela signifie que la même CD voit à la fois des aromatiques du groupements protecteurs par le col primaire et le col secondaire, ce qui suggère son emplacement sur la station 2.

D'autres corrélations ont donc permis de conclure que les espèces **A** et **B** s'apparentent respectivement à $2-\alpha\beta$ et $1-\alpha\beta$. L'identification de l'espèce **C**, très minoritaire, n'a pas pu être effectuée. Le produit obtenu est en cours d'analyse sur un spectromètre 800 MHz cryosonde à Bordeaux. Cela devrait améliorer à la fois la résolution et permettre de différencier d'avantage les diastéréoisomères présents (superposition des signaux au niveau des aromatiques et des CH_2 des différentes chaînes alcanes qui ont un déplacement chimique très proche).

Cette distribution clairement non statistique entre les 3 isomères pose de nombreuses questions quant à son origine. Deux causes principales peuvent être envisagées à savoir un contrôle thermodynamique ou cinétique. Ainsi, la distribution pourrait simplement refléter la stabilité thermodynamique relative des 3 isomères dont la proportion serait figée et rendue observable par l'addition des groupements Fmoc. Cependant cette hypothèse paraît peu probable à cause de l'absence de position favorisée pour la CD dans le rotaxane non protégé **53**. L'existence d'un biais cinétique qui conduit à la formation quasi exclusive de $1-\alpha\beta$ et $2-\alpha\beta$ semble plus plausible.

En effet, en absence d'affinité particulière de la CD pour une des stations et de différence importante dans la vitesse de protection d' α et β , nous devrions obtenir 3 diastéréoisomères en proportion égale suivant le schéma séquentiel de type Markov représenté Figure 91.

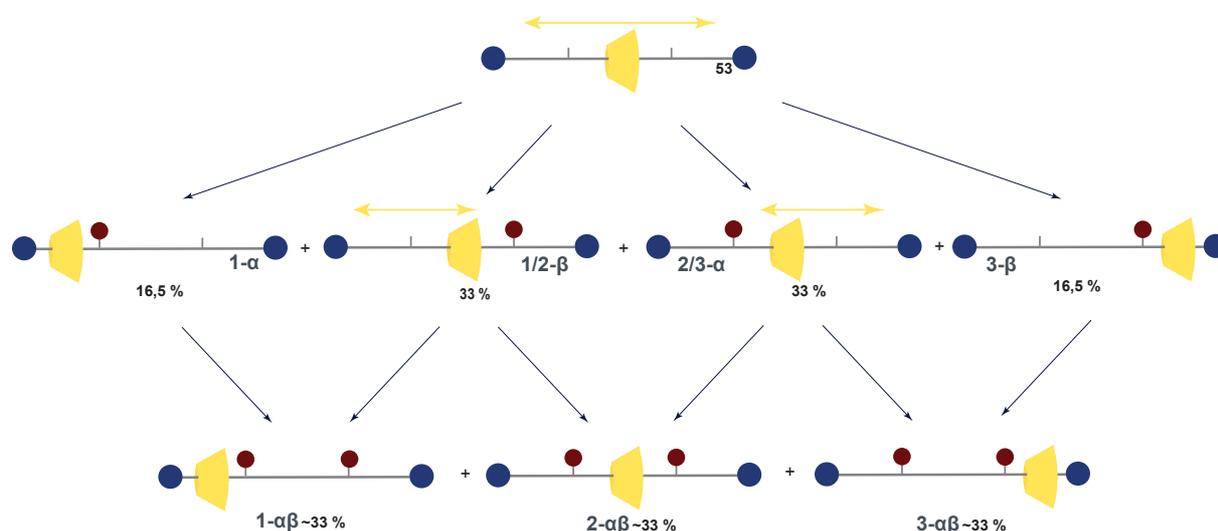


Figure 91 : Illustration de la distribution statistique envisagée

La première protection, qui peut avoir lieu sur les positions α et β , mène à l'obtention de 4 mécano-isomères ($1-\alpha$, $3-\beta$, $1/2-\beta$ et $2/3-\alpha$) dans les proportions décrites. La distribution est donnée en considérant la position relative de la CD sur les stations disponibles. Les systèmes $1-\alpha$ et $3-\beta$ devraient évoluer quantitativement et respectivement vers $1-\alpha\beta$ et $3-\alpha\beta$.

Quant à $1/2-\beta$ et $2/3-\alpha$, ils mènent à $1-\alpha\beta$ et $2-\alpha\beta$ en fonction de la position de la CD au moment de la protection. Au final une distribution de 33% de chaque diastéréoisomères est obtenue.

Pour expliquer la distribution expérimentale obtenue, l'hypothèse d'un biais cinétique avancée est illustrée dans la Figure 92.

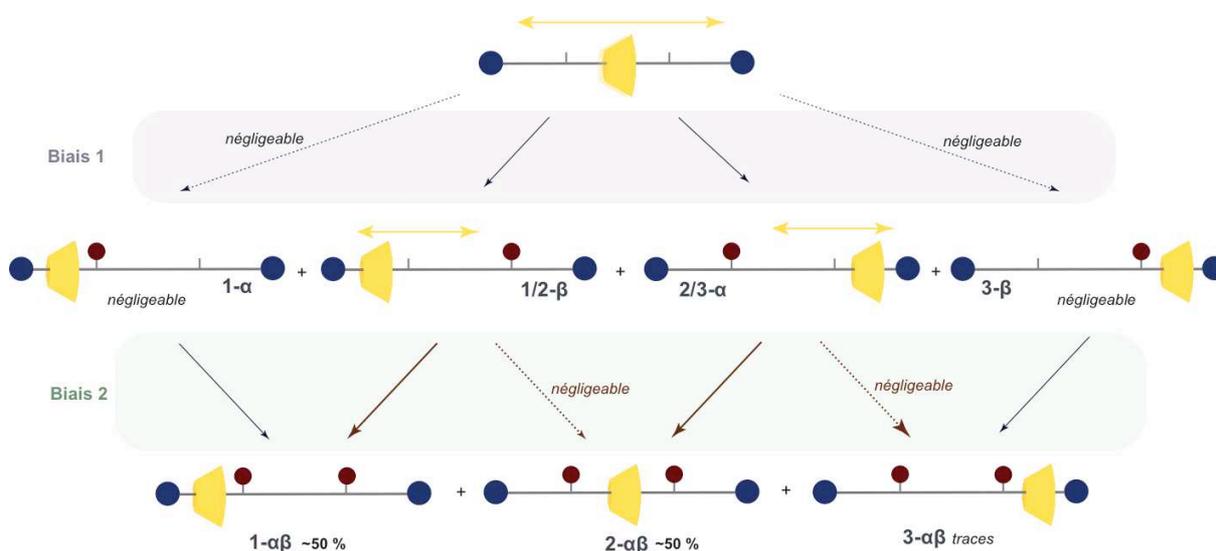


Figure 92 : Illustration de la distribution en fonction des biais 1 et 2 envisagés

Cette distribution peut s'expliquer par l'existence concomitante de deux biais, comme suggéré plus haut. La position de la CD semble influencer significativement la cinétique de protection des amines. Cela s'apparente au cliquet d'information que constituent les positions catalytiques α et β . On suppose donc une vitesse de protection différente en fonction de la position de la CD.

Biais 1 : À cause de l'encombrement stérique généré par la proximité de la CD, on suppose $k_{\text{éloigné}} \gg k_{\text{proche}}$ ce qui expliquerait l'obtention de $1-\alpha$ et $3-\beta$ en proportion négligeable par rapport à $1/2-\beta$ et $1/2-\alpha$. Cependant, cette considération ne suffit pas à elle seule à justifier la distribution finale d'où l'hypothèse du biais 2.

Biais 2 : L'étape supplémentaire est la considération non pas uniquement de la proximité de la CD mais aussi de son orientation. La réaction de protection serait également cinétiquement discriminée en fonction de la nature du col de la CD à proximité de l'amine. On peut envisager $k_{\text{col-sec}} \gg k_{\text{col-prim}}$ *i.e.* que la protection du site catalytique se fait plus rapidement lorsque le col secondaire est face au site catalytique. Ainsi, $1/2-\beta$ évoluerait majoritairement vers $1-\alpha\beta$ et $2/3-\alpha$ vers $2-\alpha\beta$ et résulte sur l'obtention de $1-\alpha\beta$ et $2-\alpha\beta$.

Ces résultats s'apparentent aux études menées par Leigh sur le système de moteur moléculaire autonome. La différence réside toutefois dans le fait qu'il avait introduit volontairement un biais dans la cinétique de l'étape de protection par l'utilisation d'un catalyseur encombré. La CD^{Me} semble, au premier abord, apporter la gêne nécessaire pour induire une différence importante de cinétique.

Notre système modèle semble donc déjà présenter des caractéristiques de navette moléculaire avec un transport dirigé de la CD (translation entre les différentes stations et orienté) c'est-à-dire une discrimination entre les cols de la CD.

La réponse aux nombreuses questions que soulèvent ces résultats préliminaires réside dans une étude cinétique complète du système.

Dans un premier, il faudra identifier formellement les diastéréoisomères et les biais impliqués. Pour cela, nous envisageons dans un premier temps un suivi de la mono protection du système. L'obtention des proportions des espèces après une mono-protection (**1- α** , **1/2- β** , **1/2- α** et **2- β**) et éventuellement les constantes cinétiques associées, devraient pouvoir nous permettre de confirmer ou infirmer l'existence du premier biais subodoré.

Nous pourrions ensuite passer à l'étude de la dynamique du système. Aussi, nous pouvons mettre à réagir le rotaxane non protégé **53** en présence d'un large excès de base et de réactifs pour observer l'évolution du système. Dans le système modèle, on suppose que l'étape de déprotection est indépendante de la position de la CD. L'accumulation de cycles successifs de protection/déprotection pourrait renforcer le biais cinétique et mener à l'obtention de **1- $\alpha\beta$** en proportion majoritaire à condition que $k_{\text{protection}} \geq k_{\text{déprotection}}$. En d'autres termes, si la valeur de la vitesse de la déprotection ($k_{\text{déprotection}}$) est trop importante en comparaison à celle de protection ($k_{\text{protection}}$), nous risquons de tirer l'équilibre vers la formation de l'espèce déprotégé dans laquelle la CD n'est pas retenue à une seule station.

Pour y remédier, nous pouvons envisager la modulation de la cinétique de l'étape de déprotection par le choix de la base. À titre d'exemple, les temps de demi-vies rapportés pour la déprotection de Fmoc-ValOH par l'utilisation de solution de bases dans du DMF varie entre 6s pour la piperidine dans du DMF, 1 min pour la morpholine et jusqu'à 10h pour la diisopropylethylamine.^[136]

IV. CONCLUSION

Pour conclure, nous avons développés de nouvelles voies de synthèse par post-fonctionnalisation de [2]rotaxane de CD^{Me}. L'addition de stations supplémentaire par N-alkylation de fonctions amides puis leur clivage ou amination réductrice suivie de débenzylation constituent des stratégie particulièrement intéressante pour l'élaboration d'édifices moléculaires complexes.

Un premier [2]rotaxane modèle de CD^{Me} à trois stations et deux fonctions d'accroche amine a ainsi été synthétisé par cette nouvelle approche. Son étude dans les conditions de protection a permis l'obtention de plusieurs mécano-isomères. Leur caractérisation par RMN a montré des proportions non-statistiques révélant l'existence d'un probable biais cinétique dans l'étape de protection. Il devra être confirmé par une étude cinétique détaillée et pourrait être renforcé par ces cycles de protection/déprotection *in situ*.

Les prochaines étapes s'orientent vers la synthèse et l'étude du transport actif de la CD au sein de l'architecture rotaxane. À cette fin, des CDs fonctionnalisées par l'addition de fonctions amines tertiaire sur le col primaire ont été synthétisés. La nouvelle stratégie de synthèse par réduction/débenzylation est compatibles avec l'utilisation de CDs fonctionnalisées par des fonctions amines et devrait permettre l'obtention des systèmes rotaxanes fonctionnalisés. En effet, l'étape clé de formation de [2]-rotaxanes à partir de CDs fonctionnalisées a été testée avec succès pour (NMe₂)₂-CD^{Me} et (N₃)₂-CD^{Me} ce qui ouvre la voie pour le reste de la voie de synthèse qui a été mise au point avec la CD^{Me}.

Nous espérons que le nombre de fonctions catalytiques sur le macrocycle va nous permettre de moduler la cinétique de déprotection des groupement Fmoc et induire un transport actif. La combinaison d'un biais passif lors de la protection et actif pour la déprotection pourrait donner lieu à des effets synergétique ou antagonistes qui seront de toute manière particulièrement intéressant à étudier et moduler.

Conclusion générale

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce travail de thèse a initié un nouvel axe de développement sur la thématique des machines moléculaires au sein de notre laboratoire. Notre objectif novateur a été d'exploiter l'asymétrie intrinsèque des CDs et leur fonctionnalisation sélective pour leur appliquer directement un stimulus et ainsi contrôler leurs mouvements. Les deux systèmes développés au cours de cette thèse répondent à cet objectif commun de contrôle du mouvement relatif du macrocycle dans des assemblages supramoléculaires entrelacés, ce qui reste encore un défi à ce jour. Notre stratégie visant à l'application d'un stimulus directement sur la CD est une approche originale et attrayante pour répondre à cette problématique.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la conception et l'étude de commutateurs pH-sensibles. Pour cela, différentes CDs fonctionnalisées par une, deux ou six fonctions amines pH-sensibles sur le col primaire ont été synthétisées. La formation en milieu basique d'un pseudo-rotaxane entre ces CDs fonctionnalisées et un axe di-cationique diammoniumdodécane a été obtenu et étudié. Le passage en milieu acide entraîne une dissociation des complexes d'inclusion par répulsion électrostatique entre les fonctions amines protonées et les ammoniums de l'axe. Pour aller plus loin, nous avons étudié la cinétique de complexation et décomplexation en faisant varier le nombre de fonctions sur la CD. Alors que la vitesse d'enfilage semble peu dépendre du degré de fonctionnalisation de la CD, la cinétique de dissociation des différents complexes d'inclusions montre des variations majeures entre les différentes CDs. Nous avons donc réussi à moduler la cinétique de désenfilage avec le nombre de fonctions, la $(\text{NH}_2)_6$ -CD ayant la plus grande vitesse. Ce travail constitue une avancée majeure puisque qu'il n'existe que de rares exemples de systèmes de relargage pH-contrôlé de CDs qui utilisent tous une modification au niveau de l'axe. Notre système constitue à notre connaissance un exemple unique où le stimulus est directement appliqué sur la CD et dont la cinétique peut être modulée par le degré de fonctionnalisation. Ces travaux ouvrent de nombreuses perspectives dans l'élaboration d'architectures entrelacées complexes avec un contrôle du mouvement pH-dépendant.

Dans une deuxième partie, nous nous sommes intéressés au contrôle de la directionnalité du mouvement d'une CD au sein d'une architecture entrelacée. Dans un premier temps, nous avons élaboré un système de type pompe moléculaire. La CD utilisé est une CD native, le but étant d'explorer dans un premier temps la chiralité intrinsèque de la CD. Le sens d'entrée de cette dernière dans le système est dirigé par l'utilisation d'un bouchon méthylpyridium, sensé discriminer cinétiquement entre le col primaire et le col secondaire de la CD. La station

azobenzène (Station 1), dans sa configuration *E*, constitue un site d'interaction privilégié pour la CD. L'isomérisation de l'azobenzène de *E* à *Z* entraîne l'éjection de la CD hors de cette station. Les bouchons méthylpyridinium présents de part et d'autre devraient théoriquement, discriminer cinétiquement le sens de déplacement de la CD, favorisant son déplacement vers la station PEG (Station 2). Le système devrait évoluer au cours du temps vers l'accumulation de la CD sur une partie de moindre affinité, avec le contrôle du sens de son enfilage.

Les prochaines étapes vont s'axer sur les dernières étapes de synthèse et l'étude du dit système

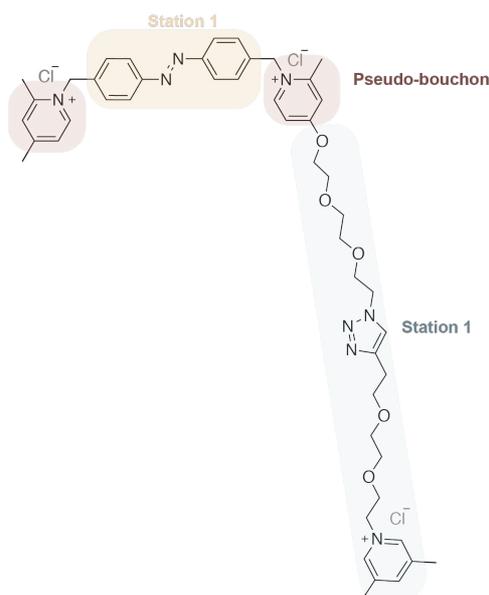


Figure 93 : Design de la pompe moléculaire artificielle

L'objectif principal du projet était d'exploiter l'asymétrie de la CD en combinaison avec une réaction chimique pour induire son mouvement de manière unidirectionnelle. Pour cela, nous avons envisagé un système plus complexe dans lequel le point essentiel est l'étape de clivage de groupements protecteurs par une fonction catalytique portée par la CD, qui devrait avoir lieu préférentiellement par le col primaire et mener à un transport actif de la CD.

Le développement du projet s'est orienté dans un premier temps vers la synthèse et l'étude du transport actif de la CD au sein d'une architecture rotaxane. Nous avons ainsi développé de nouvelles voies de synthèse de [2]rotaxanes de CD^{Me} par post-fonctionnalisation. L'addition de stations supplémentaires par N-alkylation de fonctions amides puis leur clivage ou amination réductrice suivie de débenzylation constituent des stratégies particulièrement prometteuses pour l'élaboration d'édifices moléculaires

complexes. Un [2]rotaxane modèle avec trois stations et deux fonctions d'accroche amine a ainsi été obtenu.

L'étude de ce système dans les conditions de protection a permis l'observation de plusieurs mécano-isomères. Leur caractérisation par RMN a montré des proportions non-statistiques révélant l'existence d'un probable biais cinétique dans l'étape de protection.

Les prochaines études vont porter sur l'obtention et l'étude de rotaxanes avec des CDs fonctionnalisés. À cette fin, des CDs fonctionnalisés par des fonctions amines tertiaires sur le col primaire ont été synthétisés. Nous espérons que le nombre de fonctions catalytiques sur le macrocycle va nous permettre de moduler la cinétique de déprotection des groupement Fmoc et induire un transport actif. La combinaison d'un biais passif lors de la protection et actif pour la déprotection pourrait donner lieu à des effets synergétique ou antagonistes qui seront particulièrement intéressant à étudier et moduler.

Ces travaux prometteurs ouvrent des perspectives à plus long terme sur l'obtention de moteurs moléculaires à énergie chimique avec un transport actif de la CD. Des mouvements rotatifs ou linéaires pour des architectures de type caténane ou polyrotaxane respectivement seraient ainsi potentiellement accessibles avec ce concept.

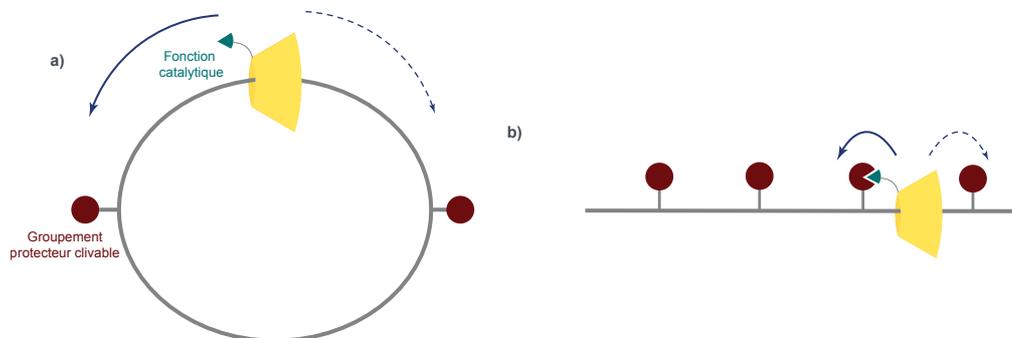
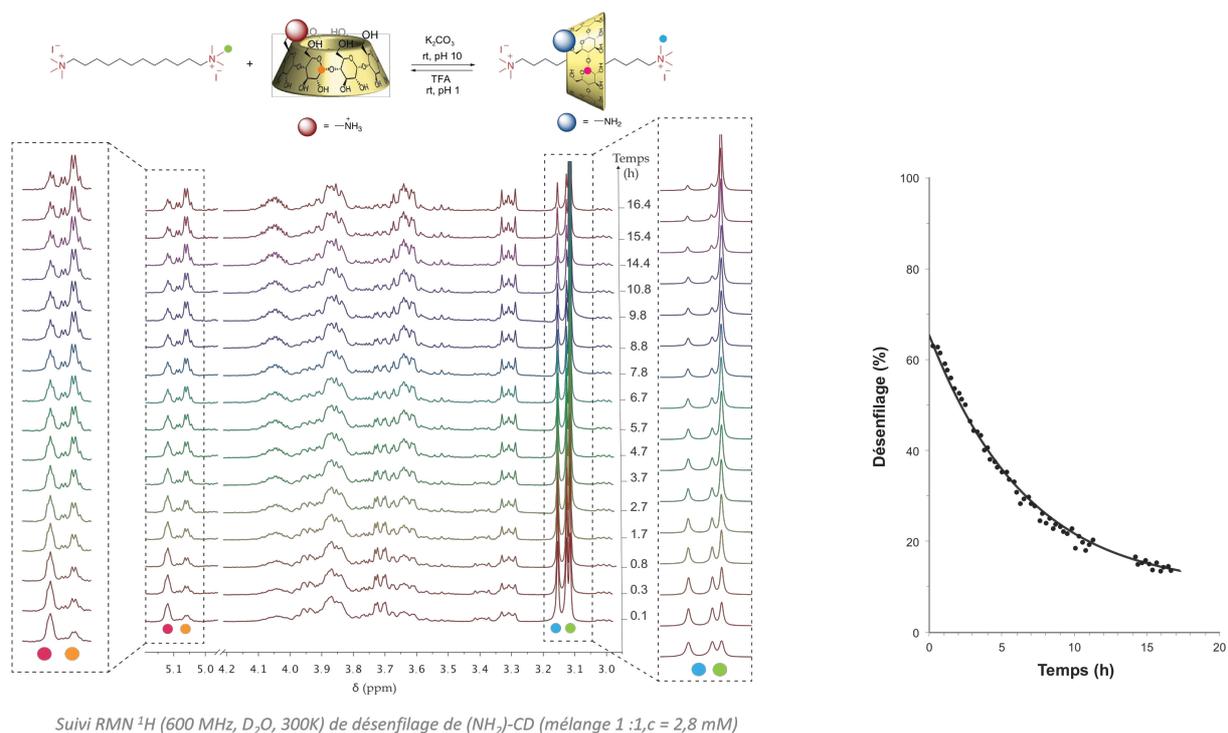


Figure 94 : Vers des moteurs a) rotatifs ou b) linéaires

Annexes



Annexe 1: Désenfilage pH contrôlé de $(\text{NH}_2)_1\text{-CD}$ sur 11 ; b) Suivi RMN ^1H (600 MHz, D_2O , 300K) du désenfilage de $(\text{NH}_2)_1\text{-CD}$ (mélange 1 :1, $c = 2,8 \text{ mM}$)

Experimental Part

EXPERIMENTAL PART

GENERAL ANALYTICAL AND SYNTHETIC METHODS

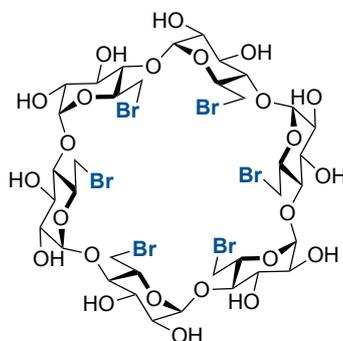
¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded at 300 K on BrukerAvance III 400 or 600 MHz spectrometers. Chemical shifts (δ) are reported in ppm from tetramethylsilane using residual solvent peaks for calibration. Mass spectrometry was performed by ESI on a Bruker microTOF spectrometer. Reagent grade tetrahydrofuran was distilled from sodium and benzophenone. Dichloromethane and acetonitrile were distilled from CaH₂ under argon atmosphere. Tetrahydrofuran and triethylamine were degassed with a stream of argon for 30 min before being used in the Sonogashira coupling reactions. All other chemicals were purchased from commercial suppliers and used without further purification. Flash column chromatography was performed using silica gel from Merck (40-63 μ m) or GraceResolv High Resolution Flash Cartridges (particle size 40 μ m). Thin layer chromatography was performed using aluminium plates pre-coated with silica gel 60 F254 0.20 mm layer thickness purchased from VWR. Microwave assisted reactions were done on a Milestone Microwave Synthesis Labstation or Biotage Initiator Microwave Synthesizer. Purification on size-exclusion chromatography was performed on Sephadex G-25.

Kinetics studies on *per*-methylated 1,12-diammonium dodecane.

The threading process was monitored for 1:1 mixture of axis (2.8 mM) and each cyclodextrins in D₂O solvents by ¹H NMR (600 MHz or 400 MHz) at 300 K. The integration of suitable signal was plotted over time. The curve was fitted with an exponential model ($y = A(1 - \exp(-kt))$) giving the rate constant of the threading process. Processing this results with DynaFit allowed us to also obtain these values.

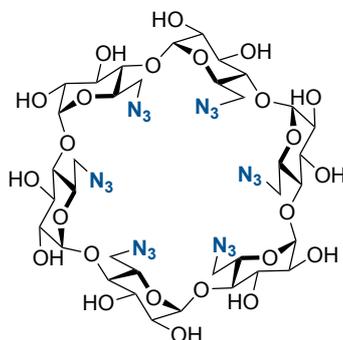
SYNTHESIS

COMPOUNDS OF CHAPTER 2

6^{A-F}-Deoxy-6^{A-F}-bromo- α -cyclodextrin (1)^[137]

To a solution of native α -cyclodextrin (510 mg, 0.51 mmol, 1 eq.) in dry DMF (20 mL) was added NBS (1.1 g, 6.2 mmol, 12 eq.) then PPh_3 (1.6 g, 6.2 mmol, 12 eq.). The solution was stirred at 90 °C overnight. The solution was concentrated (10 mL) and a solution of sodium hydroxide saturated in methanol was added dropwise to reach pH 9. The resulting mixture was stirred for 2 h at r.t. Then, the mixture was poured into a solution of distilled water and ice (400 mL) and the precipitate was filtered off and washed with methanol to give **1** as a white powder (372 mg, 54%).

¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.93 – 5.40 (m, 12H), 4.94 (d, $J = 3.3$ Hz, 6H), 3.95 – 3.70 (m, 24H), 3.48 – 3.28 (m, 12H).

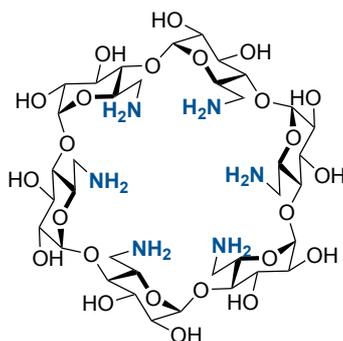
6^{A-F}-Deoxy-6^{A-F}-azido- α -cyclodextrin (2)^[137]

A solution of **1** (300 mg, 0.22 mmol, 1eq.) and NaN_3 (145 mg, 2.2 mmol, 10 eq.) in dry DMF (10 mL) was stirred at 60 °C overnight. Solvent was partially removed (until 5 mL) and then poured into a solution of distilled water and ice (30 mL). The precipitate was filtered and dried to give **2** as a white solid (195 mg, 79%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 5.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 6H), 4.89 (d, $J = 3.5$ Hz, 6H), 3.85 – 3.69 (m, 24H), 3.59 (dd, $J = 13.3, 7.0$ Hz, 6H), 3.44 – 3.34 (m, 6H).

MS (ESI): m/z calc $[\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_{18}\text{O}_{24}+\text{Na}]^+$ 1145.35; found 1145.88.

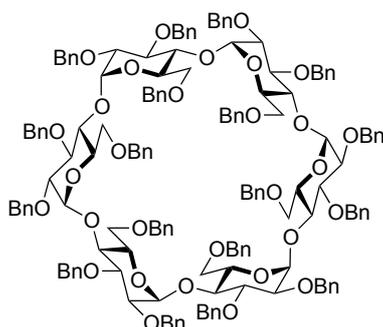
6^{A-F}-Deoxy-6^{A-F}-amino- α -cyclodextrin (**3**)^[137]



A solution of **2** (180 mg, 0.16 mmol, 1 eq) and PPh_3 (670 mg, 2.6 mmol, 16 eq) in DMF (10 mL) was stirred overnight at r.t. Ammonium hydroxide solution (30%, 6 mL) was added dropwise and the resulting suspension was vigorously stirred over a day. Solvents were removed and the residue was dissolved in ethanol, the suspension was stirred in ultrasonic bath for 30 minutes. The white precipitate was filtered and washed with ethanol. The product was dissolved in distilled water and hydrochloric acid was added dropwise to reach pH 1. The product was filtered to remove precipitated impurities. The filtrate was lyophilized to give **3** as a white powder (142 mg, 92%).

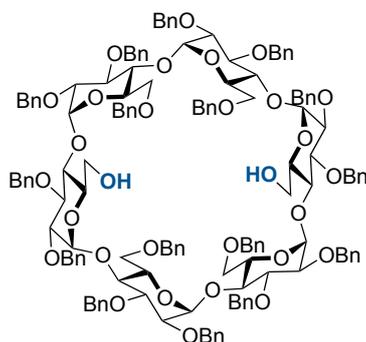
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 5.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H, H-1), 4.27 (ddd, $J = 9.7, 6.1, 3.5$ Hz, 6H, H-5), 4.07 (dd, $J = 10.1, 8.5$ Hz, 6H, H-3), 3.72 (dd, $J = 10.1, 3.2$ Hz, 6H, H-2), 3.68 – 3.61 (m, 6H, H-4), 3.51 (dd, $J = 13.6, 3.5$ Hz, 6H, H-6a), 3.34 (dd, $J = 13.6, 6.2$ Hz, 6H, H-6b)

HRMS (ESI): m/z calc $[\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{O}_{24}+\text{H}]^+$ 967.4201; found 967.4167.

2^{A-F},3^{A-F},6^{A-F}-Octadeca-O-Benzyl- α -cyclodextrin (4) [138]

To a solution of α -cyclodextrin (7 g, 10 mmol, 1 eq.) in DMSO (150 mL) was added portionwise NaH (13 g, 0.54 mol, 45 eq). After 3h at r.t, benzylchloride (40 mL, 0.4 mol, 40 eq) was added dropwise during 1h. The solution was stirred for 18h at r.t. The reaction mixture was then hydrolysed with MeOH (50 mL), diluted with water (400 mL) and extracted with Et₂O (3x250 mL). The combined organic layers were dried on MgSO₄, concentrated and purified by silica gel chromatography (Cyclohexane/EtOAc 3:1) to provide perbenzylated α -cyclodextrin **4** as a white foam (22 g, 85%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.31 (m, 90H, Ar-H), 5.13 (d, J = 3.4 Hz, 6H, H-1), 5.24-4.92 (d, J = 11.5 Hz, 12H, CH₂Ph), 4.36-4.44 (d, J = 11.5 Hz, 12H, CH₂Ph), 4.19 (t, J = 9.5 Hz, 6H, H-3), 4.09 (t, J = 9.5 Hz, 6H, H-4), 4.04 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 6H, H-6), 3.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H H-5), 3.50-3.54 (m, 12H, H-2, H-6).

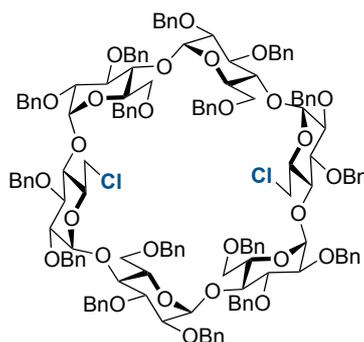
2^{A-F},3^{A-F},6^{B,C,E,F}-Hexadeca-O-Benzyl- α -cyclodextrin (6) [138]

To a solution of perbenzylated α -cyclodextrin **4** (16 g, 6.1 mmol, 1 eq.) in toluene (30 mL), DIBAL-H (62 mL, 92 mmol, 15 eq) was added dropwise. The mixture was stirred at 50°C under a gas flow of nitrogen for 2h. The reaction was quenched with ice, HCl solution (150 mL, 1 M in water) and EtOAc (200 mL) were added and the solution was stirred during 3 h. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) and the combined organic layers were

dried over MgSO_4 , filtered and concentrate. The crude compound was purified by silica gel chromatography (Cyclohexane/EtOAc 3:1) to afford the diol α -cyclodextrin **6** as a white foam (11.9 g, 80%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.31-7.11 (m, 80H, Ar-H), 5.77 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 5.49 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 5.23 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 4.94 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 4.93 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 4.83 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 4.81 (d, $J = 11.0$ Hz, 4H), 4.76 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 4.75 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 4.59 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 4.58 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 4.54 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 4.51-4.53 (m, 6H), 4.41 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 4.36 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.06 (dd, $J = 9.6, 8.5$ Hz, 2H), 4.04- 3.73 (m, 22H), 3.67 (m, 2H), 3.61 (dd, 2H), 3.47-3.44 (m, 4H), 3.35 (m, 2H).

6^A-Deoxy-6^A-Chloro-6^D-Deoxy-6^D-Chloro-2^{A-F},3^{A-F},6^{B, C, E, F}-Hexadeca-O-Benzyl- α -cyclodextrin (6')



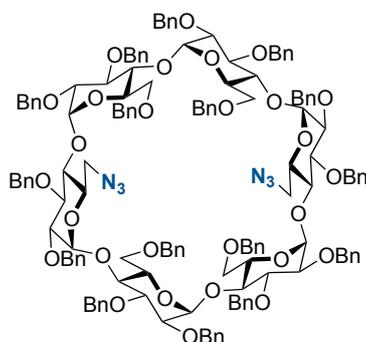
To a solution of diol-benzylated α -cyclodextrin **6** (1 g, 0.44 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added mesylchloride (0.13 mL, 1.66 mmol, 4 eq.) and triethylamine (0.23 mL, 1.66 mmol, 4 eq.). The mixture was stirred at r.t for 4 h. CH_2Cl_2 was then removed under vacuum and anhydrous DMF (5 mL) was added to the residue. The mixture was stirred at 100 °C overnight. Purification of the product by silica gel chromatography (Cyclohexane/EtOAc 3:1) gave 6' as a white foam (740 mg, 74%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62-6.70 (m, 80H), 5.17 (dd, $J = 10.9, 2.6$ Hz, 2H), 5.11 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 5.06 (dd, $J = 10.9, 2.6$ Hz, 2H), 4.98-4.91 (m, 2H), 4.88 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H), 4.75 (dd, $J = 11.2, 8.7$ Hz, 6H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.43-4.22 (m, 18H), 4.12-3.72 (m, 24H), 3.64 (m, $J = 21.0, 6.9$ Hz, 6H), 3.51-3.40 (m, 4H), 3.37 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.4, 139.4, 138.5, 138.4, 138.3, 138.2, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.1, 127.0, 99.08, 98.9, 98.5, 81.0, 80.8, 80.3, 79.3, 79.2, 78.7, 75.9, 75.7, 75.2, 73.6, 73.2, 73.0, 72.75, 72.0, 71.7, 71.2, 69.5, 69.2.

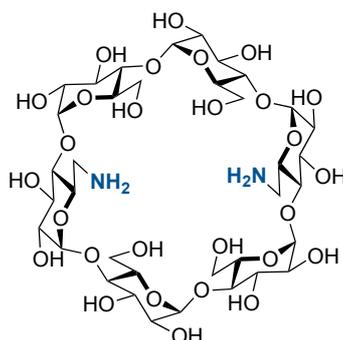
HRMS (ESI): m/z calc $[M+Na]^+$ ($C_{148}H_{154}O_{28}Cl_2Na$) 2473.9957; found 2473.9885.

6^A-Deoxy-6^A-Azido-6^D-Deoxy-6^D-Azido-2^{A-F},3^{A-F},6^{B,C,E,F}-Hexadeca-O-Benzyl- α -cyclodextrin
(8) [138]



To a solution of chloroperbenzylated- α -cyclodextrin **6'** (8g, 3,15 mmol, 1 eq.) in DMF (45 mL) was added NaN_3 (1.6 g, 25.2 mmol, 8 eq.). The reaction mixture was stirred at 80 °C overnight, then cooled down to r.t and evaporated to dryness. The residue was dissolved in EtOAc (50 mL), washed with water (100 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Silica gel chromatography of the residue (cyclohexane/EtOAc 5:1) gave the azido α -cyclodextrin **8** (7 g, 90 %) as a white foam.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.07 (m, 80H), 5.17 (dd, J = 10.9, 2.6 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 10.9, 2.6 Hz, 2H), 4.98-4.91 (m, 2H), 4.88 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 4.75 (dd, J = 11.2, 8.7 Hz, 6H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.43-4.22 (m, 18H), 4.12-3.72 (m, 24H), 3.64 (m, J = 21.0, 6.9 Hz, 6H), 3.51-3.40 (m, 4H), 3.37 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 9.9 Hz, 2H).

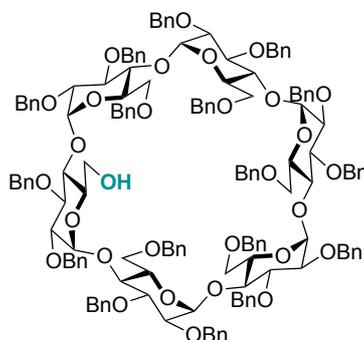
6^A-Deoxy-6^A-Amino-6^D-Deoxy-6^D-Amino- α -cyclodextrin (10)

To a solution of diazido perbenzylated α -cyclodextrin **8** (100 mg, 0.041 mmol, 1 eq.) in a mixture of H₂O (2 mL) and THF (6 mL) under nitrogen, TFA (25 μ L) and Pd/C 10 % (50 mg) were added. The reaction mixture was stirred under an H₂ atmosphere for 12 h, filtered through a celite pad, and concentrated under vacuum. The aqueous solution was lyophilized to give **10** (32 mg, 81%) as an amorphous powder.

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 5.00 (d, J = 3.1 Hz, 2H, 2xH-1), 4.97 (d, J = 3.3 Hz, 2H, 2xH-1), 4.93 (d, $J_{1,2}$ = 3.1 Hz, 2H, 2xH-1), 4.17 (br. dd, J = 8.0, 8.8 Hz, 2H, 2xH-5), 4.02–3.68 (m, 18H, 6xH-3, 4xH-5, 8xH-6), 3.67–3.43 (m, 12H, 6xH-2, 6xH-4), 3.17 (br. d, J = 6.5 Hz, 2H, 2xH-6), 3.14 (br. d, J = 7.9 Hz, H, 2xH-6) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 103.8, 103.7, 103.2 (6xC-1), 85.2, 83.3, 83.0 (6xC-4), 75.0, 74.9, 74.6 (6xC-3), 74.1, 73.6, 73.6, 73.5, 73.5 (6xC-2, 4xC-5), 69.7 (2xC-5), 61.9, 61.88, 41.9 (6xC-6).

HRMS (ESI) [M + H]⁺: calcd. for C₃₆H₆₃N₂O₂₈ 971.3562; found 971.3581

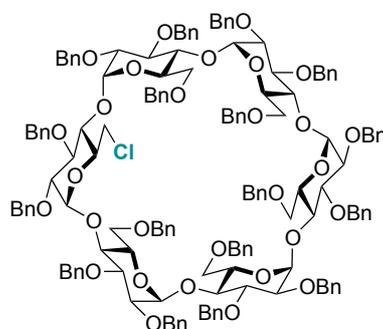
2^A-F,3^A-F,6^B-F-Heptadeca-O-Benzyl- α -cyclodextrin (5) [138]

To a solution of perbenzylated α -cyclodextrin **4** (16 g, 6.1 mmol, 1 eq.) in toluene (30 mL) under nitrogen, DIBAL-H (1.5 M in toluene, 62 mL, 92 mmol, 15 eq.) was added dropwise at r.t. The reaction mixture was heated at 50 °C for 1h and poured on a solution of ice and HCl (150 mL,

1 M in water) and EtOAc (200 mL) were added and the solution was stirred during 3h. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. After purification by silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1) the monol α -cyclodextrin **5** was obtained as a white foam (10.2 g, 67%)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.07-7.27 (m, 90H), 5.44-5.55 (m, 2H), 5.30-5.42 (m, 2H), 5.14- 5.26 (m, 2H), 4.76-4.99 (m, 12H), 4.63-4.73 (m, 2H), 4.26-4.60 (m, 20H), 4.15-4.26 (m, 2H), 4.05-4.16 (m, 6H), 3.82-4.05 (m, 16H), 3.62-3.77 (m, 4H), 3.52-3.61 (m, 3H), 3.37-3.52 (m, 6H).

6A-Deoxy-6A-Chloro-2A-F,3A-F,6B-F-Heptadeca-O-Benzyl- α -cyclodextrin (**5'**)

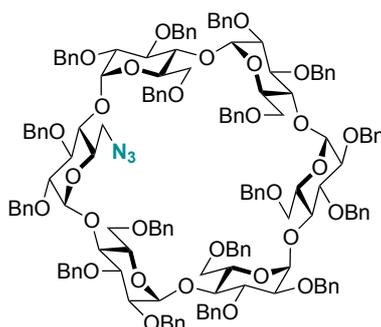


To a solution of mono-benzylated α -cyclodextrin **5** (3.2 g, 1.3 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (55 mL) was added mesylchloride (0.25 mL, 3.2 mmol, 2.5 eq.) and triethylamine (0.44 mL, 3.2 mmol, 2.5 eq). The mixture was stirred at r.t for 4h. CH₂Cl₂ was then removed under vacuum and anhydrous DMF (44 mL) was added to the residue. The mixture was stirred at 100 °C overnight. Purification of the product by silica gel chromatography (Cyclohexane/EtOAc 3/1) gave **5'** as a white foam (2.3 g, 71%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.03-7.37 (m, 90H), 4.95-5.35 (m, 12H), 4.80-4.94 (m, 6H), 4.27-4.57 (m, 20H), 3.82-4.23 (m, 23H), 3.72 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 10H).

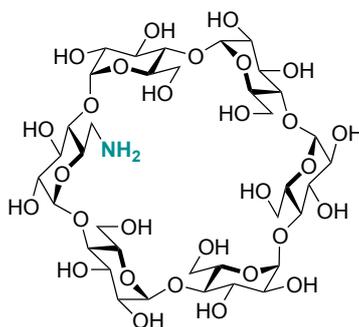
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 139.6, 139.5, 139.4, 138.6, 138.5, 138.4 (2xC), 138.3, 138.2, 128.4 (4xC), 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7 (4xC), 127.6 (2xC), 127.5 (3xC), 127.4 (2xC), 127.2, 127.1, 127.0 (3xC), 126.9, 99.0, 98.8 (2xC), 98.6, 98.1, 81.2 (2xC), 81.1, 80.9, 80.8, 80.2, 80.0, 79.9, 79.8 (2xC), 79.4 (2xC), 79.3, 79.2 (3xC), 78.7, 75.9, 75.8, 75.7, 75.6, 75.3, 73.6, 73.5, 73.3 (2xC), 73.0 (2xC), 72.8, 72.0, 71.9, 71.8, 71.7, 71.3, 69.5 (2xC), 69.4, 69.1.

HRMS (ESI): m/z calc [M+Na]⁺ (C₁₅₅H₁₆₁O₂₉ClNa) 2546.0768; found 2546.0830.

6^A-Deoxy-6^A-Azido-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-Heptadeca-O-Benzyl- α -cyclodextrin (7) [139]

To a solution of chlorinated- α -cyclodextrin **5'** (8 g, 3,15 mmol, 1 eq.) in DMF (45 mL) was added NaN_3 (1.6 g, 25.2 mmol, 8 eq.). The reaction mixture was stirred at 80 °C overnight, then cooled down to r.t and evaporated to dryness. The residue was dissolved in EtOAc (50 mL), washed with water (100 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Silica gel chromatography of the residue (cyclohexane/EtOAc 5:1) gave the **7** (6,1 g, 79 %) as a white foam.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.14 – 4.93 (m, 6H, H-1), 3.98 (dd, $J = 10.6, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 3.90 – 3.85 (m, 3H, H-4, 2H-6), 3.83 – 3.76 (m, 9H, 2H-4, 4H-5, 3H-3), 3.74 (m, 2H, 2H-4), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.68 – 3.66 (m, 18H, 5-OCH₃, 3H-6), 3.62 – 3.55 (m, 9H, 2H-3, H-4, H-5, 5H-6), 3.53 – 3.51 (m, 18H, OCH₃, 3H-6), 3.44 – 3.42 (m, 15H, OCH₃), 3.21– 3.18 (m, 5H, H-2).

6^A-Deoxy-6^A-Amino- α -cyclodextrin (9)

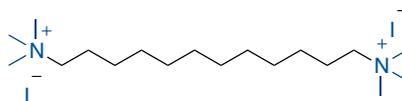
To a solution of **7** (110 mg, 0.045 mmol, 1 eq.) in a mixture of H_2O (2 mL) and THF (6 mL) under nitrogen, TFA (5 μL) and Pd/C 10 % (25 mg, 0,02, 0,5 eq) were added. The reaction mixture was stirred under an H_2 atmosphere for 12h, filtered through a celite pad, and concentrated under vacuum. The aqueous solution was freeze-dried to give **9** (36 mg, 82 %) as an amorphous powder.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 5.17 - 5.05 (m, 6H, H-1), 4.12 (m, 1H, H-5), 4.08 - 3.76 (m, 21H, 10xH-6, 6xH-3, 5xH-5), 3.76 - 3.51 (m, 12H, 6xH-2, 6xH-4), 3.33 (dd, *J* = 13.5, 7.8 Hz, 1H, H-6^A).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 101.6 (3xC), 101.5 (2xC), 101.2 (6xC, C-1), 82.9, 81.5, 81.4, 81.3, 81.30, 81.3, 73.5, 73.4, 73.3, 73.2, 72.7, 72.2, 72.1, 72.0, 71.8, 71.6, 68.2 (18xC, C-2, C-3, C-4), 60.6, 60.5, 40.4 (6xC, C-6).

HRMS (ESI): *m/z* calc [M+H]⁺ (C₃₆H₆₂O₂₉NO₂₉) 972.3402; found 972.3361

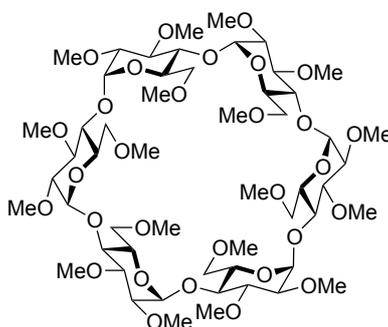
Compound 11



To a solution 1,12-diaminododecane (500 mg, 2.36 mmol, 1 eq.) and K₂CO₃ (1.72 g, 12.5 mmol, 5 eq) in acetonitrile (15 ml) was added dropwise iodomethane (1.6 ml, 25.0 mmol, 10 eq). The reaction was stirred at r.t. for 18h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the product was purified by flash chromatography (CH₃CN/H₂O) to obtain **11** as a white solid (1.1 g, 82 %).

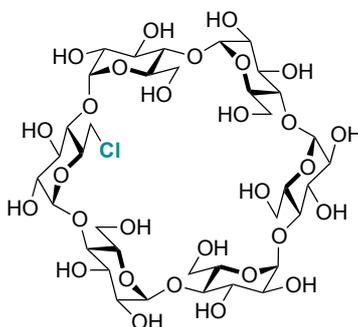
¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 3.71-3.55 (m, 4H), 3.43 (s, 18H), 2.11 (bs, 4H), 1.71 (bs, 8H), 1.67 (bs, 8H).

COMPOUNDS OF CHAPTER 3

2^{A-F},3^{A-F},6^{A-F}-Octadeca-O-Methyl- α -cyclodextrin (16) [138]

To a solution of native α -cyclodextrin (1 g, 1.03 mmol, 1 eq.) in anhydrous DMF (30 mL) was added portionwise NaH (1.48g, 37 mmol, 36 eq) at 0 °C. After 2 h at r.t, iodomethane (5.25 g, 37 mmol, 36 eq) was added dropwise. The solution was stirred for 18h at r.t. The reaction mixture was then hydrolyzed with MeOH (50 mL), excess of MeI was quenched with Et₃N, and solvents evaporated to dryness. The residue was then diluted with water (100 mL) and extracted with Et₂O (3x80 mL). The combined organic layers were dried on MgSO₄, concentrated and purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) to provide permethylated α -cyclodextrin **16** as a white powder (1.2 g, 95%).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 5.25 (d, *J* = 3.5 Hz, 6H), 3.94-3.85 (m, 12H), 3.80-3.71 (m, 18H), 3.66 (s, 18H), 3.55 (s, 18H), 3.44 (s, 18H), 3.38-3.32 (m, 6H).

6^A-Deoxy-6^A-chloro- α -cyclodextrin (17)

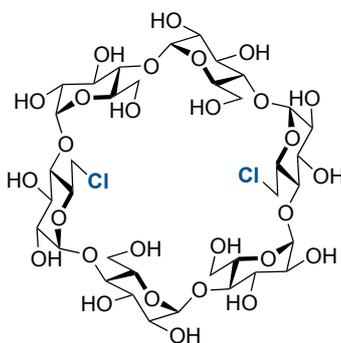
To a solution of azido- α -cyclodextrin **5'** (2.3g, 0.9 mmol, 1 eq.) in a mixture of H₂O (20 mL) and THF (60 mL) under nitrogen, Pd/C 10 % (1,2 g, 0,46 mmol, 0,5 eq) were added. The reaction mixture was stirred under an H₂ atmosphere for 12 h, filtered through a celite pad, and

concentrated under vacuum. The aqueous solution was freeze-dried to give **17** (0,72 g, 80 %) as an amorphous powder.

¹H NMR (600 MHz, D₂O, ppm) δ 5.04 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 3.0 Hz, 4H), 4.13 – 3.71 (m, 24H), 3.65 – 3.44 (m, 12H).

¹³C NMR (150 MHz, D₂O) δ 101.4 (2xC), 101.3, 101.25, 82.1, 81.5, 81.4, 81.2, 73.3 (2xC), 73.2, 72.8, 72.3, 72.0, 71.9, 71.6, 71.5, 71.2, 60.5, 60.4, 60.3, 44.5.

6^A-Deoxy-6^A-Chloro-6^D-Deoxy-6^D-Chloro- α -cyclodextrin (**18**)

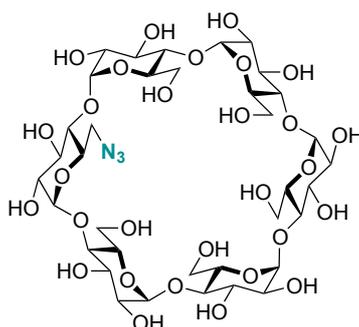


To a solution of azido- α -CD **6'** (3.3 g, 1.3 mmol, 1 eq.) in a mixture of H₂O (50 mL) and THF (150 mL) under nitrogen,) and Pd/C 10 % (1,7 g, 0,65 mmol, 0,5eq) were added. The reaction mixture was stirred under an H₂ atmosphere for 12 h, filtered through a celite pad, and concentrated under vacuum. The aqueous solution was lyophilized to give **18** (1,5 g, 81%) as an amorphous powder.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 5.05 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 5.02 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 5.01 – 4.97 (m, 2H), 4.08 – 3.86 (m, 4H), 3.84 – 3.72 (m, 20H), 3.67 – 3.41 (m, 12H).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 101.4, 101.3, 82.1, 81.5, 81.4, 73.3, 73.2, 72.9, 72.3, 71.9, 71.6, 71.5, 71.2, 60.6, 44.5.

ESI-MS *m/z* (%): [M+Na]⁺ calc (C₃₆H₅₈Cl₂O₂₈Na) 1031,2389; found 1031,7220.

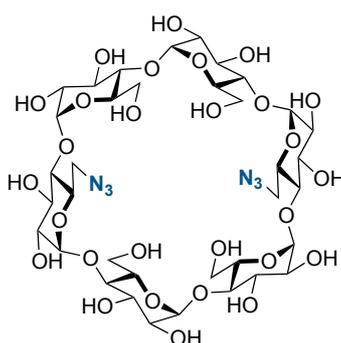
6^A-Deoxy-6^A-Azido- α -cyclodextrin (19)

To a solution of chloro- α -cyclodextrin **17** (0.35 g, 0.35 mmol, 1 eq.) in DMF (15 mL) was added NaN₃ (0.23 g, 3.53 mmol, 10 eq.). The reaction mixture was stirred at 80 °C overnight, cooled down to r.t, filtered to remove salts and evaporated to dryness. Silica gel chromatography of the residue (Acetonitrile/Water 7:3) gave the azido α -cyclodextrin **19** (0.55 mg, 75 %) as a brown foam.

¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 5.13 – 5.04 (m, 6H), 4.06 – 3.80 (m, 24H), 3.74 – 3.51 (m, 12H).

¹³C NMR (150 MHz, D₂O) δ 101.4, 101.2, 82.1, 81.3, 81.2 (2xC), 73.3 (2xC), 73.2 (2xC), 73.0, 72.2, 72.0 (2xC), 71.9, 71.6 (2xC), 71.5 (2xC), 70.7, 60.5, 60.4 (2xC), 60.3, 51.2, 31.4.

ESI-MS m/z (%): [M+Na]⁺ calc (C₃₆H₅₉N₃O₂₉Na) 1020,3132; found 1020,3126.

6^A-Deoxy-6^A-Azido-6^D-Deoxy-6^D-Azido- α -cyclodextrin (20)

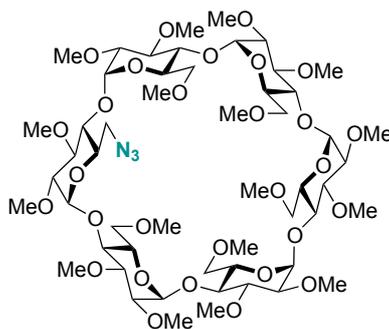
To a solution of dichloro- α -cyclodextrin **18** (0.5 g, 0.5 mmol, 1 eq.) in DMF (20 mL) was added NaN₃ (0.39 g, 5.94 mmol, 12 eq.). The reaction mixture was stirred at 80 °C overnight, then cooled down to r.t, filtered to remove salts and evaporated to dryness. Silica gel chromatography of the residue (Acetonitrile/Water 7:3) gave the di-azido α -cyclodextrin **20** (380 mg, 76%) as a brown foam.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 5.01 (m, 6H), 4.00 – 3.69 (m, 24H), 3.64 – 3.47 (m, 12H).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ 104.0, 103.8, 84.7, 83.9, 75.9, 75.65, 74.7, 74.5, 74.2, 74.1, 73.3, 63.0, 53.80.

HRMS (ESI): m/z calc $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{N}_6\text{O}_{28}\text{Na}$) 1045.3191; found 1045.3189.

6^A-Deoxy-6^A-Azido-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-Heptadeca-O-Methyl- α -cyclodextrin (21**)**

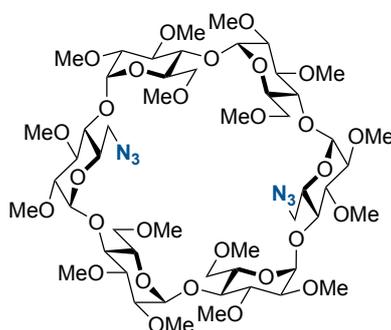


To a solution of azido- α -cyclodextrin **19** (0.5 g, 0.5 mmol, 1 eq.) in anhydrous DMF (15 mL) was added portionwise NaH (0.8 g, 18.76 mmol, 36 eq.) at 0 °C. After 3h at r.t, iodomethane (1,17 g, 18,76 mmol, 36 eq.) was added dropwise. The solution was stirred for 18h at r.t. The reaction mixture was then hydrolyzed with MeOH (50 mL), excess of MeI quenched with Et_3N , and solvents evaporated to dryness. The residue was then diluted with water (10 mL) and extracted with Et_2O (20 mL). The combined organic layers were dried on MgSO_4 , concentrated and purified by silica gel chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) to provide azido-permethylated α -cyclodextrin as a white powder **21** (0,68 g, 82%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.14 - 4.93 (m, 6H, H-1), 3.98 (dd, J = 10.6, 3.5 Hz, 1H, H-5), 3.90 - 3.85(m, 3H, H-4, 2xH-6), 3.83 - 3.76 (m, 9H, 2xH-4, 4xH-5, 3xH-3), 3.74 (m, 2H, 2xH-4), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.68 - 3.66 (m, 18H, 5x OCH_3 , 3xH-6), 3.62 - 3.55 (m, 9H, 2xH-3, H-4, H-5, 5xH-6), 3.53 - 3.51 (m, 18H, 5x OCH_3 , 3xH-6), 3.44 - 3.42 (m, 15H, OCH_3), 3.21- 3.18 (m, 5H, H-2).

HRMS (ESI): m/z calc $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{53}\text{H}_{93}\text{N}_3\text{O}_{29}\text{Na}$) 1258.5787; found 1258.5813

6^A-Deoxy-6^A-Azido-6^D-Deoxy-6^D-Azido-2^{A-F},3^{A-F},6^{B, C, E, F}-Hexadeca-O-Methyl- α -cyclodextrin (22**)**

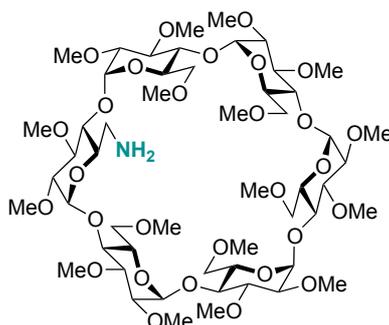


To a solution of diazido- α -cyclodextrin **20** (1.2 g, 1.17 mmol, 1 eq.) in anhydrous DMF (30 mL) was added portionwise NaH (1.69 g, 42.23 mmol, 36 eq.) at 0 °C. After 3h at r.t, iodomethane (5.99 g, 42.23 mmol, 36 eq.) was added dropwise. The solution was stirred for 18h at r.t. The reaction mixture was then hydrolyzed with MeOH (50 mL), excess of MeI quenched with Et₃N, and solvents evaporated to dryness. The residue was then diluted with water (10 mL) and extracted with Et₂O (3x20 mL). The combined organic layers were dried on MgSO₄, concentrated and purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) to provide diazido-permethylated α -cyclodextrin **22** as a white powder (1,1 g, 79 %).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.06 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H, 2xH-1), 5.05 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H, 2xH-1), 5.02 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H, 2xH-1), 3.97 (dd, *J* = 10.7, 3.3 Hz, 2H), 3.91 – 3.86 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.81 – 3.75 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.73 – 3.69 (m, 4H), 3.68 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.65 (dd, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 20H), 3.62 – 3.56 (m, 4H), 3.56 – 3.47 (m, 22H), 3.42 (m, 6H), 3.39 (m, 2H), 3.18 (m, 6H, H-2), 2.96 (s, 2H, H-6), 2.89 (s, 2H, H-6).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 100.2, 100.2, 99.5 (6xC, C-1), 83.6, 82.7, 82.15, 82.0, 81.98, 81.3, 81.2, 81.1 (18xC, 6xC-2, 6xC-3, 6xC-4), 71.6, 71.3, 71.0 (4xC-6, 6xC-5), 61.9, 61.7, 61.7, 59.0, 58.0, 57.95, 57.9 (18xC, 16xOCH₃, 2xC-6).

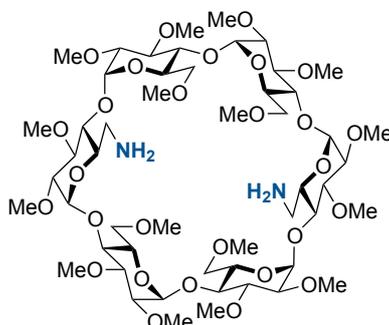
ESI-MS *m/z* (%): [M+H]⁺ calc (C₅₂H₉₁N₆O₂₈) 1247,5876; found 1248,2072

6^A-Deoxy-6^A-Amino-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-Heptadeca-O-Methyl- α -cyclodextrin (23)

To a solution of **21** (350 mg, 0.28 mmol, 1 eq.) in THF (25mL) was added LiAlH₄ (72 mg, 1.7 mmol, 6eq.) under nitrogen at r.t.. The reaction mixture was stirred at 40 °C during 12h. Water (30 mL) was added to the solution and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography of the residue (DCM/MeOH 20:1) gave **23** as a white powder (250 mg, 74 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.08 – 5.03 (m, 6H, H-1), 3.91 – 3.79 (m, 10H, 2xH-3, 2xH-4, H-5, 2xH-6, OCH₃), 3.74 – 3.68 (m, 6H, 2xH-3, H-5, 3xH-6), 3.69 – 3.62 (m, 21H, 6xOCH₃, 3xH-6), 3.61 (s, 2H, H-3, H-5), 3.59 – 3.54 (m, 8H, H-3, 4xH-4, 3xH-5), 3.51 – 3.49 (m, 18H, OCH₃), 3.42 – 3.41 (m, 14H, 2xH-6, OCH₃), 3.20 – 3.05 (m, 8H, 6xH-2, 2xH)

ESI-MS *m/z* (%): [M+Na]⁺ calc (C₅₃H₉₅NO₂₉Na) 1232,5882; found 1248,7999

6^A-Deoxy-6^A-Amino-6^D-Deoxy-6^D-Amino-2^{A-F},3^{A-F},6^{B,C,E,F}-Hexadeca-O-Methyl- α -cyclodextrin (24)

To a solution of **22** (200 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) in THF (20mL) was added LiAlH₄ (41 mg, 1.94 mmol, 12 eq.) under nitrogen at r.t. The reaction mixture was stirred at 40 °C overnight. Water (25 mL) was added to the solution and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and

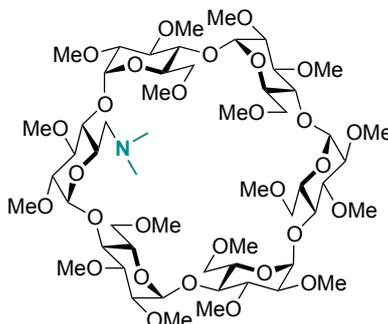
concentrated. Silica gel chromatography of the residue (DCM/MeOH: 20/1) gave **24** as a white powder (150mg, 77 %).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.00 (d, $J = 1.2$ Hz, 4H, H-1), 4.97 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H, H-1), 3.82 (s, 3H, H-5, 2xH-6), 3.79 – 3.77 (m, 4H, H-5), 3.71 – 3.65 (m, 2H, 2xH-6), 3.65 – 3.55 (m, 23H, 2xH-3, 2xH-4, 4xH-6, 5xOCH₃), 3.55 – 3.50 (m, 7H, 2xH-3, 2xH-4, OCH₃), 3.48 – 3.43 (m, 21H, H-3, 2xH-4, 6xOCH₃), 3.43 – 3.38 (m, 1H, H-3), 3.38 – 3.32 (m, 12H, 4xOCH₃), 3.24 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H, H-6), 3.14 – 3.06 (m, 6H, H-2), 2.97 (dd, $J = 13.6, 5.6$ Hz, 2H, H-6).

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 100.6, 100.2, 99.6 (6xC, 6xC-1), 83.5, 83.0, 82.7, 82.70, 82.5, 82.4, 82.4, 82.1, 82.0, 81.6, 81.4, 81.3, 81.25, 81.1 (18xC, 6xC-2, 6xC-3, 6xC-4), 72.0, 71.8, 71.3, 71.2, 71.2, 71.1 (10xC, 6xC-5, 4xC-6), 62.0, 61.9, 61.8 (6xC, OCH₃), 59.4, 59.3, 59.25, 59.2, 59.15, 59.0, 58.2, 58.0, 57.9 (2xC), 57.8, 57.7 (10xC, OCH₃)

ESI-MS m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc ($\text{C}_{52}\text{H}_{95}\text{N}_2\text{O}_{28}$) 1195,6071; found 1195,7216

6^A-Deoxy-6^A-Dimethyl-Amino-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-Heptadeca-O-Methyl- α -cyclodextrin (**25**)



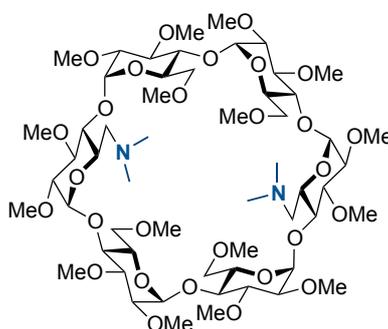
To a solution of **23** (0.15 g, 0.124 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (2.5 mL), formaldehyde (0.014 mL, 0.163 mmol, 4 eq.), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.157 g, 0.744 mmol, 6 eq.) and AcOH (0.015 mL, 0.248 mmol, 2 eq.) were added. The reaction mixture was stirred for 2h, then sat. NaHCO_3 (10 mL) was added and the aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Silica gel flash chromatography (CyH/EtOAc 4:1) afforded **25** (200 mg, 70%) as a white foam.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.12 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-1), 5.03 (p, $J = 2.7, 2.2$ Hz, 4H, H-1), 4.98 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-1), 4.04 (dd, $J = 10.7, 3.7$ Hz, 1H, H-6), 3.85 (dd, $J = 10.5, 4.0$ Hz, 1H, H-6), 3.83 (m, 1H, H-6), 3.80 – 3.73 (m, 6H, H-5), 3.69 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-6), 3.67 – 3.61 (m, 24H, 6xH-6, 6xOCH₃), 3.60 – 3.50 (m, 12H, 6xH-3, 6xH-4), 3.48 (m, 18H, 6xOCH₃), 3.40 – 3.34 (m, 15H, 5xOCH₃), 3.17 – 3.10 (m, 6H, 6xH-2), 2.84 (dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz, 1H, H-6), 2.44 – 2.39 (m, 1H, H-6), 2.22 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (151 MHz, D_2O) δ 100.2, 100.0 (2xC), 99.8 (2xC), 99.4 (6xC, C-1), 83.4, 82.6, 82.5 (3xC), 82.4, 82.3, 82.25, 82.2, 82.15, 82.1 (2xC), 81.6, 81.3 (3xC), 81.25 (18xC, 6xC-2, 6xC-3, 6xC-4), 71.5, 71.4, 71.3 (5xC, 5xC-6), 71.2, 71.0 (6xC, 6xC-6), 61.8, 61.7 (4xC), 61.6 (6xC, 6xOCH₃), 59.1 (1xC, C-6) 58.9, 58.8 (6xC, 6xOCH₃), 58.1, 57.9, 57.8 (2xC), 57.7 (6xC, 6xOCH₃), 46.5 (2xC, N(CH₃)₂).

HRMS (ESI): m/z calc $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{55}\text{H}_{100}\text{NO}_{29}$) 1238.6376; found 1238.6387.

6^A-Deoxy-6^A-Dimethyl-Amino-6^D-Deoxy-6^D-Dimethyl-Amino-2^{A-F},3^{A-F},6^{B,C,E,F}-Hexadeca-O-Methyl- α -cyclodextrin (26**)**

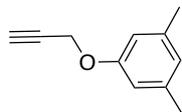


To a solution of **24** (0.9 g, 0.75 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (15 mL), formaldehyde (0.16 mL, 6.02 mmol, 8 eq.), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.906 g, 9.04 mmol, 12 eq.) and AcOH (0.09 mL, 1.50 mmol, 2 eq.) were added. The reaction mixture was stirred for 2 h, then sat. NaHCO_3 (10 mL) was added and the aqueous layers were extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Silica gel flash chromatography (CyH/EtOAc 4:1) afforded **26** (700 mg, 76%) as a white foam.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-1), 5.04 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H, H-1), 4.99 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H, H-1), 3.96 (dd, $J = 10.6, 3.5$ Hz, 2H, H-6), 3.83 – 3.74 (m, 6H, H-5), 3.74 – 3.68 (m, 3H, 3xH-6), 3.68 – 3.62 (m, 19H, 2H-6, 6OCH₃), 3.62 – 3.54 (m, 16H, 6xH-3, 6xH-4, H-6, OCH₃), 3.48 (m, 18H, OCH₃), 3.41 – 3.35 (m, 12H, 4xOCH₃), 3.17 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-2), 3.16 – 3.11 (m, 5H, H-2), 2.92 (2H, H-6), 2.57 (2H, H-6), 2.28 (d, $J = 12.5$ Hz, 12H, 4xNCH₃).

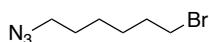
^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 100.5, 100.1, 99.8 (6xC, C-1), 84.2, 82.9, 82.7, 82.65, 82.6, 82.5, 82.4, 81.7, 81.6, 81.5 (18xC, 6xC-2, 6xC-3, 6xC-4), 71.7, 71.5, 71.4 (10xC, 6xC-5, 4xC-6), 62.2, 62.1, 62.0, 59.2, 58.3, 58.15, 46.5 (16xC, 16xOCH₃), 59.14 (2xC, 2xC-6).

HRMS (ESI): m/z calc $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{56}\text{H}_{103}\text{N}_2\text{O}_{28}$) 1251.6692; found 1251.6719.

Compound 27^[140]

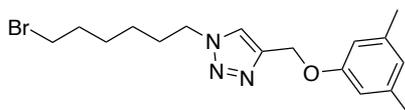
To a solution of 3,5-dimethylphénol (1 g, 8.2 mmol, 1 eq) and K_2CO_3 (1.7 g, 12.3 mmol, 1.50 eq) in DMF (10 mL) was added propargylbromide (80% in toluene) (1.2 mL, 9 mmol, 1.10 eq) at r.t.. The reaction mixture was stirred at r.t for 15 hours, under inert atmosphere. Then, CH_2Cl_2 (100 mL) were added to the mixture. The organic layer was washed with NaOH (1M), water and dried over $MgSO_4$. Solvent was removed in vacuo and the product was obtained as a pale yellow oil (1.18 g, 90% yield).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.65 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.30 (s, 6H).

Compound 28^[122]

To a solution of 1,6-dibromohexane (1,5g, 6,1 mmol, 1eq) in DMF (8mL) was added NaN_3 (0,4 g, 6,1 mmol, 1eq) at r.t.. The reaction mixture was stirred at 60 °C. for 6h, then cooled down to r.t. and evaporated to dryness, water (100 ml) was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 100 ml). Organic layers were combined, dried over $MgSO_4$ and concentrated. Purification by silica gel chromatography afforded compound **28** (0,65 g, 52%) as a colorless oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.43 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, H_6), 3.29 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, H_1), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 4H).

Compound 29

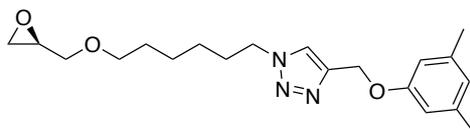
To a solution of 1-azido-8-bromohexane (450 mg, 2,2 mmol, 1eq) in a mixture of THF (3 mL) and H₂O (0,5 mL) was added under argon 27 (530 mg, 3,31 mmol, 1,5 eq). CuSO₄·5H₂O (55 mg, 0.22 mmol, 0,1 éq), PMDTA (77 mg, 0,44 mmol, 0,2 éq) and sodium ascorbate (44 mg, 0,22 mmol, 0,1 eq) were added and the solution was stirred at r.t during 15h. THF was evaporated and water added and extracted with CH₂Cl₂ (3x 5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. Purification by silica gel chromatography afforded compound **29** (560 mg, 72 %) as a pale yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (s, 1H), 6.62 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.94-1.80 (m, 4H), 1.46-1.26 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.1, 144.6, 139.3, 122.8, 122.0, 112.5, 62.1, 50.4, 33.8, 32.7, 30.2, 28.8, 26.4, 21.4.

ESI-MS *m/z* (%): [M+H]⁺ calc (C₁₇H₂₅BrN₃O) 366,1176; found 366,2345

Compound 30

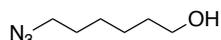


To a solution of R-(+)-glycidol (100mg, 1,33 mmol, 1eq) in dry DMF (5 mL) under Ar was added NaH portionwise (70 mg, 1,7 mmol, 1,2 éq). After 1h, a solution of 29 (537mg, 1,5 mmol, 1,2 éq) in dry DMF (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight. After completion of reaction, MeOH was added and solvent evaporated to dryness. Water was added and extracted with Et₂O (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. Purification by silica gel chromatography afforded compound **30** (210 mg, 43 %) as a yellowish solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (s, 1H), 6.61 (s, 3H), 5.17 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 3.46 (qt, J = 9.3, 6.4 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 3.12 (ddt, J = 5.8, 4.1, 2.8 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 5.1, 4.1 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 0.7 Hz, 7H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.62 ? 1.52 (m, 2H), 1.46-1.29 (m, 2H).

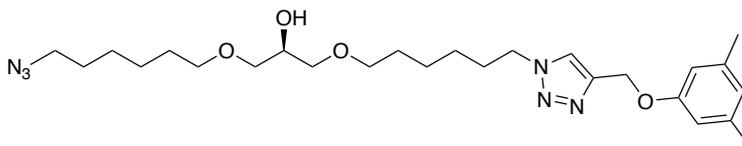
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 158.43, 144.57, 139.35, 123.09, 122.40, 112.62, 78.00, 75.17, 71.59, 71.32, 66.27, 62.18, 50.95, 50.36, 44.31, 30.27, 29.49, 26.34, 25.62, 21.52.

ESI-MS *m/z* (%): [M+H]⁺ calc (C₂₀H₂₉N₃O₃) 360,2282; found 360,5020

Compound 31^[122]

To a solution of 1,6-bromohexanol (5 g, 42,37 mmol, 1eq) in DMF (90mL) was added NaN₃ (11 g, 170 mmol, 4 eq) at r.t.. The reaction mixture was stirred at 60 °C. The mixture was stirred at 60 °C overnight, then cooled down to r.t. and evaporated to dryness NaOH 1M (100 ml) was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 100 ml). Organic layers were combined, dried over MgSO₄ and concentrated. Purification by silica gel chromatography afforded compound **31** (5,2 g, 86%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.69–1.53 (m, 4H), 1.47–1.34 (m, 4H).

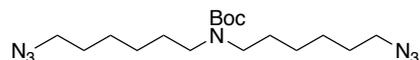
Compound 32

To a solution of **30** (170 mg, 0,47 mmol, 1eq) in dry CH₂Cl₂ (12 mL) under argon were added **31** (136 mg, 0,94 mmol, 2 éq) and BF₃.Et₂O (0,13 mL, 0,47 mmol, 1eq). The mixture was stirred at r.t during 8h. After completion of reaction, water was added and extracted with CH₂Cl₂ (3x 15 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuo. Purification by silica gel chromatography afforded compound **32** (90 mg, 55 %) as a colorless oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (s, 1H), 6.61 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 4.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (tt, *J* = 6.4, 4.5 Hz, 1H), 3.51-3.38 (m, 8H), 3.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.91 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.37 (dddd, *J* = 17.4, 14.8, 7.8, 4.9 Hz, 8H).

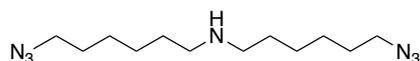
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 158.48, 144.68, 139.40, 123.16, 122.39, 112.69, 78.53, 72.10, 71.52, 71.38, 70.98, 70.39, 70.20, 69.64, 63.07, 62.26, 51.52, 50.41, 46.18, 45.11, 30.30, 29.59, 29.47, 28.91, 26.67, 26.40, 25.82, 25.66, 21.54.

ESI-MS *m/z* (%): [M+Na]⁺ calc (C₂₆H₄₂N₆O₄Na) 525,3160; found 525,6207

Compound 33

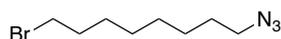
To a solution of ^tBu-carbamate (70 mg, 0,6 mmol, 1eq) in dry DMF (7 mL) under argon was added NaH portionwise (60 mg, 1,5 mmol, 2,5 éq). After 1h, a solution of 28 (0,25 g, 1,2 mmol, 2eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 50 °C during 3h. After completion of reaction, MeOH was added and solvent evaporated to dryness. Water was added and extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. Purification by silica gel chromatography afforded compound **33** (0,42 g, 65 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 3.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.67 - 1.50 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.44 - 1.18 (m, 12H).

Compound 34

To a solution of **33** (50 mg, 0,43 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (2mL) was added dropwise a TFA (0,02 mL, 7,08 mmol, 20 éq). The reaction mixture was stirred 2h. After completion of reaction, solvent was evaporated. A saturated solution of NaCl was added and aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x5 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated to afford compound **34** in a quantitative yield.

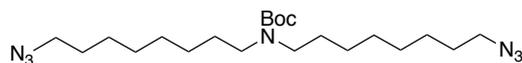
¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.13 - 3.02 (m, 4H), 1.68 (dq, *J* = 27.7, 7.4, 6.9 Hz, 6H), 1.45 (p, *J* = 3.9 Hz, 8H).

Compound 35^[122]

To a solution of 1,8-dibromooctane (4g, 14,7 mmol, 1,5 eq) in DMF (20 mL) was added NaN₃ (0,67 g, 20,3 mmol, 1eq) at r.t.. The reaction mixture was stirred at 50 °C. for 6h, then cooled down to r.t. and evaporated to dryness, water (60 ml) was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 60 ml). Organic layers were combined, dried over MgSO₄ and concentrated. **35** was used without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.92 – 1.80 (m, 6H), 1.66 – 1.55 (m, 6H), 1.51 – 1.29 (m, 20H).

Compound 36



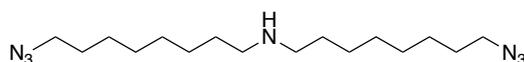
To a solution of tBu-carbamate (200 mg, 1,7 mmol, 1eq) in dry DMF (20 mL) under argon was added NaH portionwise (273 mg, 6,83 mmol, 4 éq). After 1h, a solution of **28** (790 g, 3,42 mmol, 2eq) in DMF (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 50 °C during 3h. After completion of reaction, MeOH was added and solvent evaporated to dryness. Water was added and extracted with CH_2Cl_2 (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by silica gel chromatography afforded compound **36** (0,48 g, 65 %).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 3.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.43 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.33 – 1.16 (m, 16H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 155.76, 79.06, 71.04, 51.62, 47.17, 29.88, 29.46, 29.39, 29.26, 29.24, 28.97, 28.66, 26.94, 26.80, 26.25.

ESI-MS m/z (%): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc ($\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_2\text{Na}$) 446,3214; found 446,6123

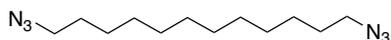
Compound 37



To a solution of **36** (150 mg, 0,35 mmol, 1eq) in CH_2Cl_2 (3mL) was added dropwise a TFA (0,02 mL, 7,08 mmol, 20 éq). The reaction mixture was stirred 2h. After completion of reaction, solvent was evaporated. A saturated solution of NaCl was added and extracted with CH_2Cl_2 (3x5 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford compound **37** in a quantitative yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.24 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 2.95 – 2.82 (m, 4H), 1.68 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 4H), 1.57 (m, 4H), 1.31 (bm, 16H).

Compound 38^[141]

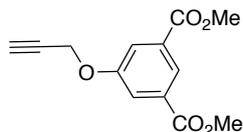


A solution of 1,12-dibromododecane (0.5 g, 1.5 mmol) and sodium azide (0.4 g, 6.2 mmol) in dry dimethylformamide (5 ml) was stirred under argon atmosphere, at 80 °C for 24 h under argon atmosphere. Then, the solvent was removed in vacuo and water (50ml) was added. The product was extracted with dichloromethane (150 ml). The organic layer was collected, dried over MgSO₄ and filtered. Volatiles were removed in vacuo and the compound was obtained as a brown oil (380 mg, 99% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.65 – 1.55 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.42 – 1.25 (m, 16H).

Synthesis of compound B₂

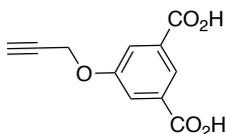
Dimethyl 5-(propargyloxy)isophthalate^[142]



To a solution of dimethyl-5-hydroxyisophthalate (300 mg, 1.43 mmol, 1 eq) and K₂CO₃ (395 mg, 2.86 mmol, 2 eq) in DMF (3 mL) was added dropwise propargylbromide (80% in toluene) (293 μL, 2.14 mmol, 1.5 eq). The reaction was stirred at r.t for 15 h under nitrogen. It was poured in 10 mL of water. A white precipitate was formed. It was filtrated and washed with water to obtain the product as a white solid (290 mg, 82% yield)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.33 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 6H), 2.55 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H).

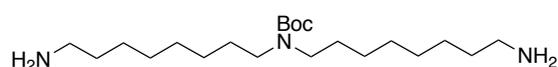
Compound B₂^[143]



To a solution of dimethyl 5-(propargyloxy)isophthalate (290 mg, 1.16 mmol, 1 eq) in a mixture of THF (2 ml), water (2 ml), and MeOH (2 ml) was added NaOH (285 mg, 5.82 mmol, 5 eq). After 3 hours of stirring at 70°C, THF and MeOH were removed under *vacuum*. Addition of 10 ml of HCl (1M) led to the formation of a white precipitate that was filtrated and washed with water to obtain the product **27'** as a white solid (240 mg, 94% yield).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.33 (s, 2H), 8.11 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 4.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H).

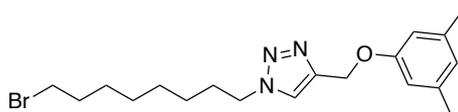
Compound 39



A solution of **36** (150 mg, 0,35 mmol, 1 eq) in THF (18 ml) and H₂O (2 mL) was added polymer-bound triphenylphosphine (~3 mmol/g) (1,06 mmol, 3eq). After completion of reaction, mixture was filtered and solvents removed to afford **39** (110 mg, 83 %) as a pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ 3.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.67 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 1.44 (bs, 16H), 1.29 (bs, 18H).

Compound 42 :



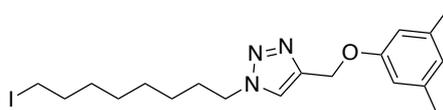
To a solution of 1-azido-8-bromohexane **35** (1,6 g, 6,8 mmol, 1eq) in a mixture of THF (10 mL) and H₂O (2mL) was added under argon **27** (1,6 g, 10,25 mmol, 1,5 eq). CuSO₄·5H₂O (170 mg, 0,68 mmol, 0,1 eq), PMDTA (230 mg, 0,44 mmol, 0,2 éq) and sodium ascorbate (135 mg, 0,68 mmol, 0,1 eq) were added and the solution was stirred at r.t during 15h. THF was evaporated and water added and extracted with CH₂Cl₂ (3x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. Purification by silica gel chromatography afforded compound **42** (1,9 g, 70 %) as a pale yellow solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (s, 1H), 6.62 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.34 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2H), 3.40 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.94-1.80 (m, 4H), 1.46-1.26 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃): δ 153.1, 144.6, 139.3, 122.8, 122.0, 112.5, 62.1, 50.4, 33.8, 32.7, 30.2, 28.8, 28.5, 27.9, 26.4, 21.4.

ESI-MS m/z (%): $[M+H]^+$ calc ($C_{19}H_{29}BrN_3O$) 394,1489; found 394,2768

Compound 43

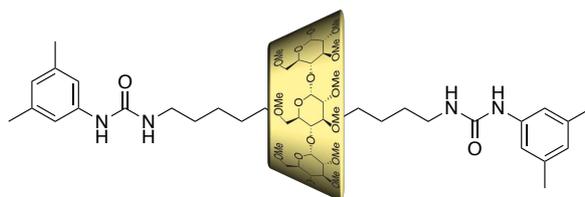


To a solution of 42 (0.73 g, 1.85 mmol, 1eq) in acetone (15ml) was added and NaI (0.56 g, 3.71 mmol, 2eq). The mixture was heated at reflux for 6 hours. Then, the reaction was cooled down to r.t., and filtered. The filtrate recovered was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The resulted residue was purified by silica gel column chromatography to afford 43 (0.7, 86 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (s, 1H), 6.62 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.34 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H), 3.40 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.95-1.76 (m, 4H), 1.43-1.26 (m, 8H).

ESI-MS m/z (%): $[M+Na]^+$ calc ($C_{19}H_{28}IN_3ONa$) 464,12; found 464, 62

Rotaxane 41^[125]

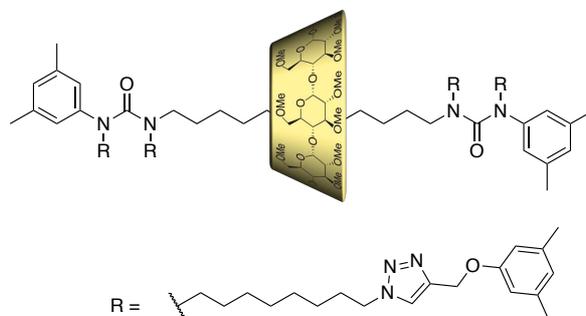


To a solution of 1,12-Diaminododecane (66 mg, 33 mmol, 1eq) in H_2O (2 mL) was added $CDMe$ (1g, 0.83 mmol, 2.5 éq) and the mixture was sonicated in an ice bath during 1h. After standing for 6h at r.t., 3,5-dimethylphényl isocyanate (194 mg, 1.32 mmol, 4 eq) was added and the mixture was stirred for 1h at r.t. The resulting precipitate was filtered, and the residue was washed with CH_2Cl_2 . The filtrate was then concentrated in *vacuo*. Silica gel chromatography of the residue (Cyclohexane/ Acetone, 3:1) gave the rotaxane 47 (63 mg, 11 %) as a pale-yellow powder.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (s, 4H), 6.96 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 5.04 (d, $J=3.5$ Hz, 12H), 4.75 (s, 2H), 3.98 (d, $J=9.2$ Hz, 12H), 3.77 (dd, $^1J=9.2$ Hz, $^2J=3.6$ Hz, 12H), 3.65-3.53 (m, 60H),

3.51–3.46 (m, 40H), 3.41 (dd, $J=9.3$ Hz, 12H), 3.33 (s, 36H), 3.17 (dd, $J=9.3$ Hz, $J=3.5$ Hz, 12H), 2.29 (s, 12H), 1.81–1.14 ppm (m, 20H).

Rotaxane **44**



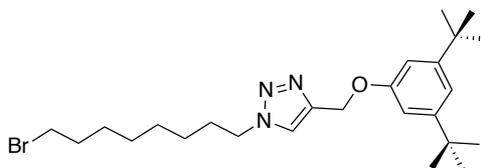
To a solution of **41** (75 mg, 0,04 mmol, 1eq) in THF (1,5 mL) under Ar was added NaH portionwise (36 mg, 0,61 mmol, 16 éq). After 1h, a solution of **43** (160 mg, 0,62 mmol, 16 éq) in THF (0,5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was heated at 40 °C during 20h. After completion of reaction, MeOH was added and solvent evaporated to dryness. Water was added and extracted with CH₂Cl₂ (3x 3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated. Purification by silica gel chromatography afforded compound **44** (66 mg, 55 %) as a yellowish solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) : δ 7.56 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (m, 15H), 6.56 (s, 2H), 5.17 (s, 4H), 5.17 (s, 4H), 5.03 (d, $J = 3.1$ Hz, 6H, H-1), 4.31 (m, 8H), 3.88 – 3.82 (m, 6H), 3.77 (dd, $J = 10.4, 3.9$ Hz, 6H-H6a), 3.61 (m, 6H, H6b), 3.59 (s, 18H, 2-OCH₃), 3.56 (t, $J = 9.4$ Hz, 6H-H-4), 3.47 (s, 18H, 3-OCH₃), 3.41 (t, $J = 9.4$ Hz, 6H-H-3), 3.38 (s, 18H, 6-OCH₃), 3.15 (dd, $J = 10.0, 3.0$ Hz, 6H,H-2), 3.07 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.90 (q, $J = 7.2, 6.3$ Hz, 4H), 2.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 13H), 2.27 (s, 14H), 2.24 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 1.92–1.82 (m, 9H), 1.48 (s, 11H), 1.45 – 1.06 (m, 47H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) : δ 126.48, 126.26, 123.18, 123.16, 123.14, 123.13, 122.65, 122.43, 122.39, 112.67, 100.59 (C-1), 82.79 (C-4), 82.51(C-2), 81.45 (C-3), 77.16, 71.46 (C-5), 71.21 (C-6), 62.24, 62.05 (2-OCH₃), 59.25 (6-OCH₃), 57.88 (3-OCH₃), 52.57, 52.44, 50.50, 50.48, 50.45, 48.45, 48.26, 48.07, 32.07, 32.02, 31.82, 31.74, 31.40, 31.22, 30.43, 30.41, 30.37, 29.42, 29.40, 29.29, 29.25, 29.14, 29.13, 28.69, 28.62, 28.47, 28.35, 28.29, 27.91, 27.75, 27.16, 27.14, 27.09, 26.66, 26.64, 26.57, 21.58, 21.44, 21.33.

HRMS (ESI): m/z calc [M+Na]⁺ calc (C₁₆₀H₂₅₀N₁₆O₃₆Na) 1509,4020, found 1509, 3986.

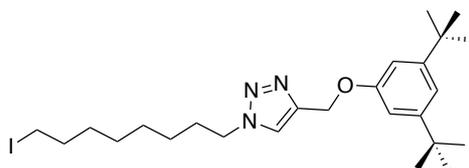
Compound 49



To a solution of 1-azido-8-bromohexane **35** (1,6 g, 6,8 mmol, 1eq) in a mixture of THF (10 mL) and H₂O (2mL) was added under argon **48** (1,6 g, 10,25 mmol, 1,5 eq). CuSO₄·5H₂O (170 mg, 0,68 mmol, 0,1 eq), PMDTA (230 mg, 0,44 mmol, 0,2 éq) and sodium ascorbate (135 mg, 0,68 mmol, 0,1 eq) were added and the solution was stirred at r.t during 15h. THF was evaporated and water added and extracted with CH₂Cl₂ (3x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. Purification by silica gel chromatography afforded compound **54** (1,9 g, 70 %) as a pale yellow solid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.62 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94-1.80 (m, 4H), 1.31 (s, 18H) 1.47-1.23 (m, 8H).

Compound 50



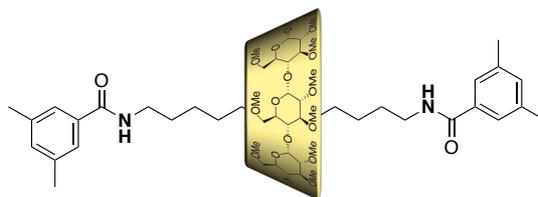
To a solution of **49** (0,73 g, 1,85 mmol, 1eq) in acetone (15ml) was added NaI (0,56 g, 3,71 mmol, 2eq). The mixture was heated at reflux for 6 hours. Then, the reaction was cooled down to r.t., and filtered. The filtrate recovered was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The resulted residue was purified by silica gel column chromatography to afford **50** as a yellowish solid (0,7, 86 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.62 (m, 2H), 5.23 (s, 2H, OCH₂), 4.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95-1.77 (m, 4H), 1.31 (s, 18H) 1.42-1.25 (m, 8H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.9, 152.3, 144.6, 122.3, 115.4, 109.2, 62.2, 50.4, 35.0, 33.4, 31.4, 30.3, 30.2, 28.8, 28.5, 26.4.

ESI-MS *m/z* (%): [M+Na]⁺ calc (C₂₅H₄₁IN₃O) 526,2289; found 526, 0779

Rotaxane 47

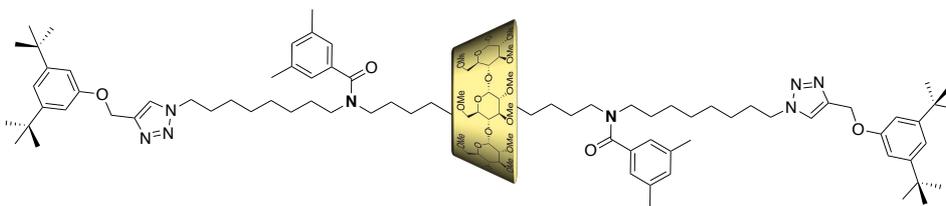


To a solution of 1,12-diaminododécane (40 mg, 0,2 mmol, 1 eq) in aqueous solution of NaOH (1,5 mL, 0,04 mM) was added α -CD^{Me} (610 mg, 0,5 mmol, 2,5 éq) and the mixture was sonicated in an ice bath during 2h. After standing at r.t for 2h, 3,5-dimethylbenzoyl chloride (67mg, 0,4, 2eq) was added. After 2h, pH was adjusted to 12 by adding NaOH and more 3,5-dimethylbenzoyl chloride (67mg, 0,4, 2eq) was added, after, 1h, pH was adjusted once again to 12 by adding NaOH and mixture was stirred overnight. The mixture was diluted with water and extracted with CH₂Cl₂ (3x5mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography of the residue (Cyclohexane/ Acetone 3:1 to 2:1) gave the rotaxane **47** (38 mg, 11 %) as a white powder.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.52 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 3.89 (ddd, J = 9.8, 4.1, 1.7 Hz, 6H, H-5), 3.75 (dd, J = 10.6, 4.1 Hz, 6H, H-6a), 3.67 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 6H, H-6b), 3.60 (s, 18H, C₂-OCH₃), 3.55 (t, J = 9.2 Hz, 6H, H-4), 3.46 (s, 18H, C₃-OCH₃), 3.44 (m, 6H, H-3), 3.41-3,27 (bm, 4H), 3.34 (s, 18H, C₆-OCH₃), 3.15 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 6H, H-2), 2.33 (s, 12H), 1.78 - 1.53 (m, 4H), 1.50 - 1.21 (m, 16H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.87, 167.33, 138.26, 134.90, 133.06, 124.75, 100.60, 82.85, 82.51, 81.43, 77.16, 71.65, 71.35, 61.95, 59.34, 57.92, 53.96, 40.54, 40.18, 31.59, 31.48, 31.36, 31.26, 30.89, 30.43, 30.04, 29.98, 29.84, 29.60, 29.59, 29.40, 28.81, 27.44, 27.10, 21.37, 21.35.

HRMS (ESI): m/z calc [M+Na]⁺ (C₈₄H₁₄₀N₂O₃₂Na) 1711.9281; found 1711.9227

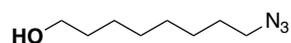
Rotaxane **51**

To a solution of **47** (180 mg, 0,11 mmol, 1eq) in dry THF (3 mL) under Ar was added NaH portionwise (35 mg, 0,85 mmol, 8eq). After 1h, a solution of **50** (450 mg, 0,85 mmol, 8 eq) in THF (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was heated at 50 °C during 26h. After completion of reaction, MeOH was added and solvent evaporated to dryness. Water was added and extracted with CH₂Cl₂ (3x5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated. Purification by silica gel chromatography afforded compound **51** (100 mg, 38 %) as a yellowish solid.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 6.81 (s, 4H), 6.73 (s, 2H), 5.12 (s, 4H), 4.97 (bs, 6H, H-6), 4.34 (d, *J* = 11.5 Hz, 4H), 3.76–3.66 (bm, 12H, H-5,H-6a), 3.56 (bm, 6H, H-6b), 3.51 – 3.37 (bm, 19H), 3.32 (s, 20H), 3.25 (s, 9H), 2.97 (bd, *J* = 9.9 Hz, 6H, H-2), 2.23 (bs, 12H), 1.76 (bm, 6H), 1.25 (s, 36H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 130.51, 124.43, 124.06, 123.92, 114.79, 109.50, 99.62, 82.49, 82.35, 81.25, 71.42, 71.33, 61.52, 61.49, 61.47, 58.70, 57.45, 49.78, 31.71, 31.44, 30.14, 30.08, 29.20, 28.83, 26.25, 26.23, 21.19.

HRMS (ESI): *m/z* calc [M+Na]⁺ (C₁₃₄H₂₁₈N₈O₃₄Na) 2507.550130; found 2507.5522

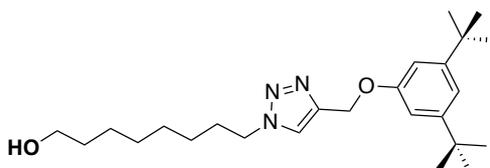
Compound **53**^[122]

To a solution of 1,6-bromooctanol (2g, 12,1 mmol) in DMF (40mL) was added NaN₃ (1,18 g, 18,2 mmol) at r.t.. The reaction mixture was stirred at 60 °C. The mixture was stirred at 60 °C overnight, then cooled down to r.t. and evaporated to dryness NaOH 1M (100 ml) was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 100 ml). Organic layers were combined, dried over MgSO₄ and concentrated. Purification by silica gel chromatography afforded compound **53** (5,2 g, 86%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.27-1.40 (m, 8H), 1.50-1.61 (m, 4H), 1.79 (s, 1H), 3.23 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H), 3.60 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 62.9, 51.5, 32.7, 29.3, 29.2, 28.9, 26.7, 25.7

Compound 54

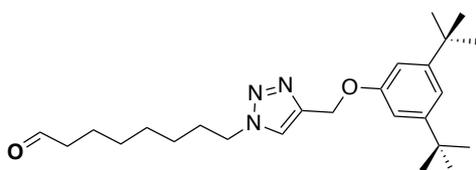


To a solution of 1-azido-8-octanol **53** (1,5 g, 8,8 mmol, 1 eq) in a mixture of THF (10 mL) and H_2O (2mL) was added under argon **48** (2,8 g, 11,4 mmol, 1,5 eq). $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,2 mg, 0,9 mmol, 0,1 eq), PMDTA (1,7 mg, 0,44 mmol, 0,2 éq) and sodium ascorbate (0,35 mg, 1,7 mmol, 0,2 eq) were added and the solution was stirred at r.t during 15h. THF was evaporated and water added and extracted with CH_2Cl_2 (3x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by silica gel chromatography afforded compound **54** (1,6 g, 70 %) as a pale yellow solid.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) : δ 7.60 (s, 1H), 7.04 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.36 - 1.31 (m, 8H), 1.30 (s, 18H).

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 158.03, 152.41, 144.70, 122.44, 115.53, 109.31, 77.16, 62.89, 62.30, 50.47, 35.09, 32.75, 31.52, 30.30, 29.20, 28.98, 26.47, 25.6

Compound 55



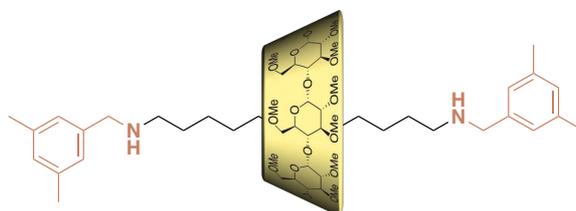
To a solution of **54** (0,24 mmol, 100 mg) in CH_2Cl_2 (7,5 ml) was added Dess Martin Periodinane (0,72 mmol, 310 mg) The mixture was stirred for 1 hat r.t. and was then diluted with 20 mL CH_2Cl_2 . A saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL) was added and the mixture was vigorously stirred for 1 h. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2

(3x15 mL). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The product **55** was used without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.05 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (td, J = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 1.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.62 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39-1.32 (m, 6H), 1.31 (s, 18H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 202.42, 157.93, 152.33, 144.66, 122.26, 115.45, 109.21, 62.22, 50.33, 43.76, 35.01, 31.43, 30.16, 29.69, 28.85, 28.71, 28.53, 26.27, 24.52, 21.87.

Rotaxane **56** :

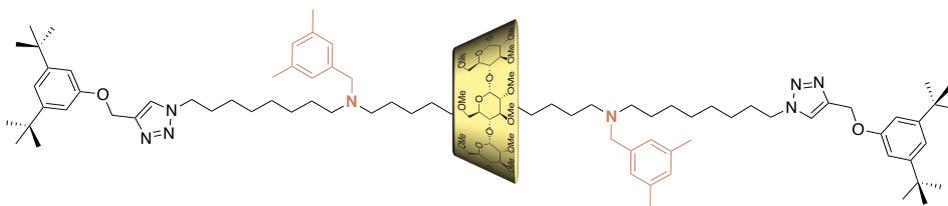


To a solution of **47** (30 mg, 0.018 mmol, 1 eq.) in THF (1,2 mL) was added LiAlH₄ (9 mg, 0,21 mmol, 12 eq) under nitrogen at r.t.. The reaction mixture was stirred at 40°C during 8 h. Water (2mL) was added to the solution and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (5mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography of the residue (CyH/ Acetone 2/1 + 1% Et₃N) gave **56** as a white powder (14 mg, 42%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 6.93 (s, 2H, 3), 6.89 (s, 3H, 2, 3'), 6.86 (s, 1H, 2'), 5.03 (d, J = 3.2 Hz, 6H, H-1), 3.89 (ddd, J = 9.9, 3.9, 1.7 Hz, 6H, H-5), 3.77 (dd, J = 10.4, 3.9 Hz, 6H, H-6a), 3.70 - 3.64 (m, 4H, 4,4'), 3.60 (s, 18H, C₂-OCH₃), 3.59 - 3.54 (m, 6H, H-6b), 3,47 (s, 18H, C₃-OCH₃) 3.45 (m, 6H, H-3), 3.15 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 6H, H-2), 2.68 - 2.57 (m, 4H, 5,5'), 2.30 (s, 6H, 1), 2.28 (s, 6H, 1'), 1.70 - 1.57 (m, 2H, 6'), 1.51 (m, 2H, 6), 1.48 - 1.37 (m, 10H), 1.37 - 1.26 (m, 6H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 140.48, 138.00, 137.94, 128.86, 126.07, 100.65, 82.79, 82.58, 81.50, 77.16, 71.51, 71.30, 62.02, 59.21, 57.90, 54.95, 54.10, 51.41, 49.84, 45.98, 31.58, 31.34, 31.24, 30.97, 30.76, 30.66, 30.43, 28.81, 28.03, 21.41, 21.34.

HRMS (ESI): *m/z* calc [M+H]⁺ (C₈₄H₁₄₅N₂O₃₀) 1661.9877 ; found 1661.9825

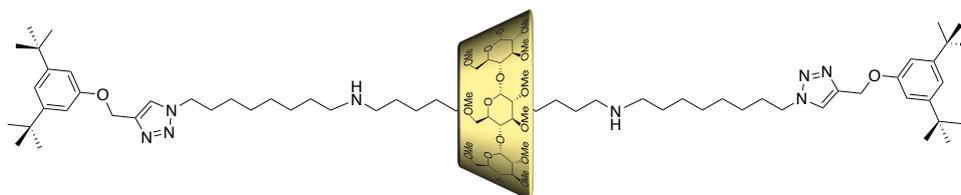
Rotaxane **57**

To a solution of **56** (15 mg, 0.01 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (5 mL), **55** (0.016, 0.036 mmol, 4 eq.) and NaBH(OAc)₃ (17 mg, 0.077 mmol, 8 eq.) were added. The reaction mixture was stirred for 2 h, then sat. NaHCO₃ (10 mL) was added and the aqueous layers were extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Silica gel flash chromatography (CyH/Acetone: 2/1) afforded **57** (14 mg, 59%) as a yellowish oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H), 7.04 (q, *J* = 1.5 Hz, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.85 (dd, *J* = 3.3, 1.5 Hz, 6H), 6.82 (s, 3H), 5.21 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 5.03 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H), 4.36 – 4.28 (m, 6H), 3.89 – 3.84 (m, 6H), 3.77 (dd, *J* = 10.3, 5.2 Hz, 6H), 3.64 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* = 3.1 Hz, 19H), 3.56 (d, *J* = 9.7 Hz, 9H), 3.47 (s, 18H), 3.43 – 3.39 (m, 5H), 3.35 (s, 18H), 3.15 (dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 6H), 2.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 5H), 2.47 – 2.35 (m, 10H), 2.29 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.25 (s, 12H), 1.93 – 1.83 (m, 6H), 1.54 – 1.41 (m, 10H), 1.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 70H), 1.18 – 1.10 (m, 6H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 157.92, 152.28, 144.56, 137.52, 126.37, 122.19, 115.39, 109.18, 100.48, 82.66, 82.39, 81.31, 71.29, 71.09, 62.20, 61.90, 59.04, 57.71, 53.85, 53.50, 50.33, 45.61, 34.98, 31.56, 31.40, 30.25, 30.23, 29.66, 29.60, 29.52, 29.34, 29.25, 29.20, 29.09, 29.03, 28.93, 28.76, 28.73, 27.42, 27.26, 26.50, 26.35, 21.21, 21.16.

HRMS (ESI): *m/z* calc [M+H]⁺ (C₁₃₄H₂₂₂N₈O₃₂) 2457.6096 ; found 2457.6174

Rotaxane **52**

To a solution of **57** (14 mg, 0.061 mmol, 1eq) in a mixture of MeOH (0,1 mL) and THF (0,5 mL) under nitrogen, TFA (2 μL) and Pd/C 10 % (3,4 mg, 0,032 mmol, 0,5 éq) were added. The

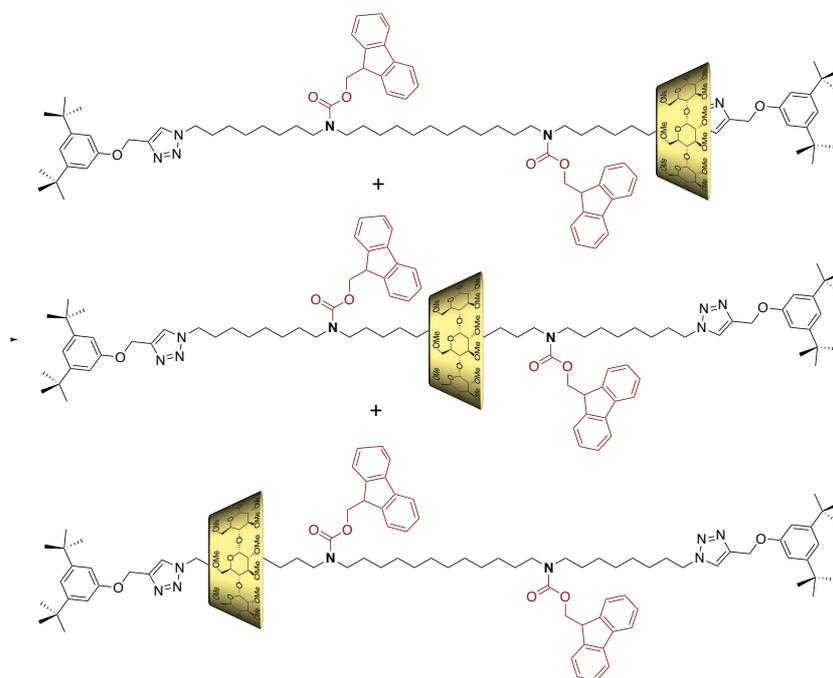
reaction mixture was stirred under an H₂ atmosphere for 12 h, filtered through a celite pad, and concentrated under vacuum. Purification by preparative TLC plates (CyH/Acetone 2/1+1% Et₃N) afforded compound **52** (6mg, 35 %) as a yellowish solid.

¹H NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.85 – 6.80 (m, 5H), 5.15 (bs, 4H), 4.99 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H, H-1), 4.32 (dt, *J* = 12.1, 7.5 Hz, 4H), 3.80 (dd, *J* = 10.2, 3.6 Hz, 6H, H-5), 3.70 (dd, *J* = 10.6, 3.9 Hz, 6H, H6a), 3.54 (bs, 24H, C₂-OCH₃, H-6b), 3.53 – 3.46 (m, 6H, H-4), 3.43 (s, 18H, C₃-OCH₃), 3.36 (t, *J* = 9.5 Hz, 6H, H-5), 3.32 (s, 18H, C₃-OCH₃), 3.07 (dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 6H; H-2), 2.71 – 2.58 (m, 8H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.74 – 1.56 (m, 10H), 1.48 (m, 10H), 1.37 – 1.14 (bm, 40H).

¹³C NMR (150 MHz, CD₂Cl₂) δ 123.13, 122.68, 115.76, 109.50, 100.56, 82.90, , 82.72, 81.65, 71.76, 71.59, 71.50, 62.19, 62.04, 57.68, 59.39, 50.80, 49.62, 49.60, 48.37, 31.53, 30.90, 30.76, , 30.00, 29.87, 29.80, 28.81, 28.80, 27.44, 27.72, 27.09.

HRMS (ESI): *m/z* calc [M+H]⁺ (C₁₁₆H₂₀₂N₈O₃₂) 2220.4531 ; found 2220.4636

Rotaxanes 58



To a solution of **52** (10 mg, 4,5 μmol, 1 éq) in CH₂Cl₂ (0,4 mL) was added FmocCl (5,9 mg, 22,5 μmol, 5 éq), DMAP (0,08 mg, 0.7 μmol, 0.1 eq.) and pyridine (3,6 μL, 45 μmol, 10 eq). The solution was stirred at r.t. for 36h, diluted with CH₂Cl₂ and 1M HCl (aq.). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were washed with brine, dried

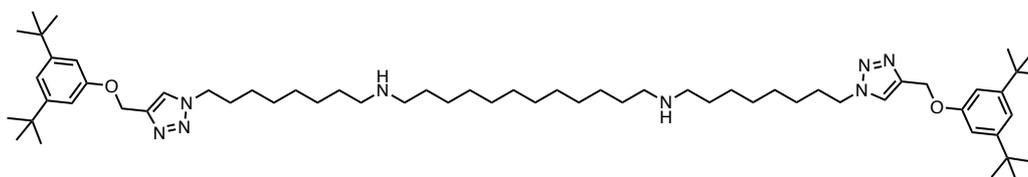
over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography of the residue (CyH/Acetone 3:1) gave **58** as a mixture of 3 mecano-isomers (5 mg, 45%).

¹H NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.75 (bs, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 4H), 7.56 – 7.42 (m, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.17 (m, 4H), 6.96 (bs, 2H), 6.76 (bs, 4H), 5.11 – 5.06 (m, 4H), 4.93 – 4.86 (m, 6H, H-6), 4.35 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.27 (bm, 2H), 4.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.80 (dd, *J* = 9.4, 3.5 Hz, 3H), 3.77 (dd, *J* = 9.4, 3.5 Hz, 3H), 3.74 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 4H), 3.59 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 3.57 (s, 9H), 3.55 (s, 9H), 3.53 – 3.48 (m, 7H), 3.45 – 3.42 (m, 18H), 3.38 (t, *J* = 9.4 Hz, 6H), 3.32 (s, 9H), 3.27 (s, 9H), 3.15 (bs, 2H), 3.10 (bs, 3H), 3.07 (ddd, *J* = 10.0, 8.0, 3.1 Hz, 8H), 3.02 (s, 2H), 2.91 (bs, 1H), 2.02 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.89 (dd, *J* = 11.5, 4.4 Hz, 4H), 1.74 – 1.56 (m, 10H), 1.48 (m, 10H), 1.37 – 1.14 (bm, 40H).

¹³C NMR (150 MHz, CD₂Cl₂) δ 127.52, 126.93, 125.01, 124.84, 124.78, 122.44, 119.83, 115.33, 109.16, 100.28, 82.66, 82.55, 81.35, 71.56, 71.43, 71.17, 71.14, 71.13, 66.51, 66.45, 61.91, 61.60, 61.59, 61.55, 58.76, 58.70, 57.42, 50.32, 47.52, 47.46, 47.38, 47.36, 47.17, 46.93, 31.85, 31.17, 31.13, 31.12, 30.82, 30.29, 29.65, 29.38, 29.25, 28.88, 28.77, 28.88, 27.80, 27.18, 26.86, 26.81, 26.80, 26.62, 25.52, 22.66.

HRMS (ESI): *m/z* calc [M+Na]⁺ (C₁₄₆H₂₂₂N₈O₃₆Na) 2687.5712; found 2687.5779

Compound 59



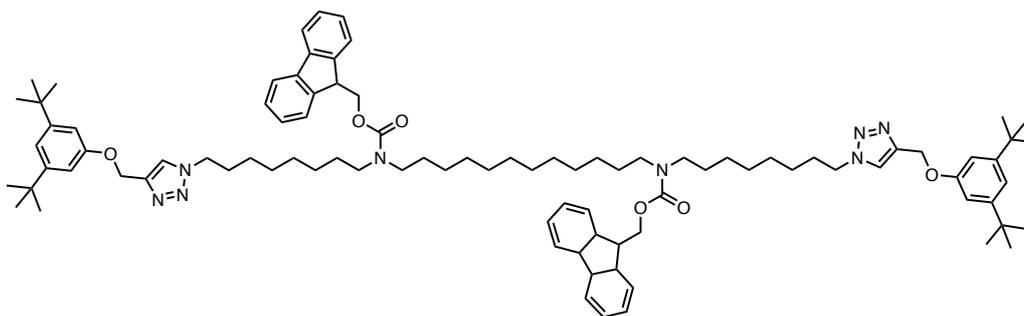
To a solution of 1,12-diaminododecane (0,05 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (15 mL), **55** (0,41, 1,0 mmol, 4 eq.), NaBH(OAc)₃ (0,41 mg, 2,0 mmol, 8 eq.) were added. The reaction mixture was stirred for 2 h, then sat. NaHCO₃ (10 mL) was added and the aqueous layers were extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Silica gel flash chromatography (CyH/Acetone: 2/1+1% Et₃N) afforded **59** (14 mg, 59%) as a yellowish oil.

¹H NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.76 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 4H), 7.59 (dq, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 6H), 7.39 (tt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 4H), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 4H), 7.05 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 4H), 5.17 (s, 4H), 4.43 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H), 4.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 4.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.22 – 2.14 (m, 4H), 2.06 – 1.99 (m, 4H), 1.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 1.65 – 1.57 (m, 7H), 1.53 (s, 41H), 1.38 – 1.19 (m, 124H), 1.17 – 1.04 (m, 5H).

^{13}C NMR (150 MHz, CD_2Cl_2) δ 128.10, 127.53, 125.42, 122.97, 120.43, 115.94, 109.82, 67.04, 62.62, 50.88, 48.19, 47.87, 47.68, 36.29, 31.74, 30.72, 30.22, 27.80, 27.44, 27.05, , 27.40, 26.03.

HRMS (ESI): m/z calc $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{62}\text{H}_{107}\text{N}_8\text{O}_2$) 995.8512 ; found 995.8747

Compound 60



To a solution of **59** (7mg, 7,0 μmol , 1 eq) in CH_2Cl_2 (0,4 mL) was added FmocCl (9 mg, 35 μmol , 5 eq), DMAP (0,08 mg, 0.7 μmol , 0.1 eq) and pyridine (0.27 mL, 3.1 mmol, 10 eq). The solution was stirred at r.t. for 20h, diluted with CH_2Cl_2 and 1M HCl (aq.). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography of the residue (CyH/ Acetone 3:1) gave **60** (4 mg, 39 %) as a yellowish compound.

^1H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.76 (dt, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 4H), 7.59 (dq, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 6H), 7.39 (tt, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 4H), 7.31 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 4H), 7.05 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 1.6$ Hz, 4H), 5.17 (s, 4H), 4.43 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H), 4.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 4.22 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.15 (s, 4H), 3.02 (s, 4H), 2.22 - 2.14 (m, 4H), 2.06 - 1.99 (m, 4H), 1.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 1.65 - 1.57 (m, 8H), 1.53 (bs, 20H), 1.38 - 1.19 (m, 40H), 1.17 - 1.04 (m, 6H).

^{13}C NMR (150 MHz, CD_2Cl_2) δ 152.99, 145.06, 141.98, 134.55, 130.23, 128.12, 128.10, 127.55, 127.53, 125.44, 125.42, 122.97, 120.43, 115.94, 109.82, 67.04, 63.34, 62.62, 50.88, 48.19, 47.87, 47.68, 36.29, 31.74, 31.72, 30.72, 30.22, 30.86, 30.41, 30.30, 29.93, 28.80, 27.80, 29.77, 27.44, 27.40, 27.05, 26.03, 23.11, 14.46.

ESI-MS m/z (%): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc ($\text{C}_{92}\text{H}_{130}\text{N}_8\text{O}_6\text{Na}$) 1467,0011 ; found 1467,0113

Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. D. Astumian, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 840–845.
- [2] H. Noji, R. Yasuda, M. Yoshida, K. Kinosita, *Nature* **1997**, *386*, 299–302.
- [3] J. T. Finer, R. M. Simmons, J. A. Spudich, *Nature* **1994**, *368*, 113–119.
- [4] C. J. Bruns, J. F. Stoddart, *The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines*, Wiley, **2016**.
- [5] A. Hashidzume, H. Yamaguchi, A. Harada, *European J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 3344–3357.
- [6] R. Newburgh, J. Peidle, W. Rueckner, *Am. J. Phys.* **2006**, *74*, 478–481.
- [7] A. Einstein, *Ann. Phys.* **1905**, *322*, 549–560.
- [8] O. R. Shenker, *Stud. Hist. Philos. Sci.* **2004**, *35*, 537–540.
- [9] M. S. Smoluchowski, *London, Edinburgh, Dublin Philos. Mag. J. Sci.* **1912**, *23*, 165–173.
- [10] R. P. Feynman, F. L. Vernon, *Ann. Phys. (N. Y.)* **1963**, *24*, 118–173.
- [11] D. Phlip, *Adv. Mater.* **1996**, *8*, 866–868.
- [12] S. Kassem, T. Van Leeuwen, A. S. Lubbe, M. R. Wilson, B. L. Feringa, D. A. Leigh, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2592–2621.
- [13] R. D. Astumian, in *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, **2000**, pp. 511–522.
- [14] M. Baroncini, S. Silvi, A. Credi, *Chem. Rev.* **2019**, *acs.chemrev.9b00291*.
- [15] V. O. Kovtunencko, M. S. Miroshnychenko, *Visn. Nac. noi Acad. Nauk Ukr.* **2017**, *74*–86.
- [16] V. Zanichelli, M. Bazzoni, A. Arduini, P. Franchi, M. Lucarini, G. Ragazzon, A. Secchi, S. Silvi, *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24*, 12370–12382.
- [17] D. Gust, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1535–1547.
- [18] T. R. Kelly, X. Cai, F. Damkaci, S. B. Panicker, B. Tu, S. M. Bushell, I. Cornella, M. J. Piggott, R. Salives, M. Caverio, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 376–386.
- [19] N. Koumura, R. W. J. Zijistra, R. A. Van Delden, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature* **1999**, *401*, 152–155.
- [20] N. Koumura, E. M. Geertsema, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12005–12006.
- [21] J. C. M. Kistemaker, P. Štacko, J. Visser, B. L. Feringa, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 890–896.
- [22] T. Kudernac, N. Ruangsapapichat, M. Parschau, B. Maclá, N. Katsonis, S. R. Harutyunyan, K. H. Ernst, B. L. Feringa, *Nature* **2011**, *479*, 208–211.
- [23] J. Chen, F. K. C. Leung, M. C. A. Stuart, T. Kajitani, T. Fukushima, E. Van Der Giessen, B. L. Feringa, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 132–138.
- [24] U. G. E. Perera, F. Ample, H. Kersell, Y. Zhang, G. Vives, J. Echeverria, M. Grisolia, G. Rapenne, C. Joachim, S. W. Hla, *Nat. Nanotechnol.* **2013**, *8*, 46–51.
- [25] J. -M Lehn, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1988**, *27*, 89–112.
- [26] J. F. Stoddart, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 11094–11125.
- [27] J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1802–1820.
- [28] R. Ciao, C. Talotta, C. Gaeta, L. Margarucci, A. Casapullo, P. Neri, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5694–5697.
- [29] A. Arduini, R. Bussolati, A. Credi, A. Secchi, S. Silvi, M. Semeraro, M. Venturi, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9924–9930.
- [30] A. Credi, in *Compr. Nanosci. Technol.*, **2011**, pp. 339–382.
- [31] E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4433–4434.
- [32] C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, J. M. Kern, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3043–3045.
- [33] C. O. Dietrich-Buchecker, A. Khemiss, J. P. Sauvage, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1376–1378.
- [34] K. Luger, S. E. Phillips, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2010**, *20*, 70–72.
- [35] A. Livoreil, J.-P. Sauvage, N. Armaroli, V. Balzani, L. Flamigni, B. Ventura, *J. Am. Chem.*

- Soc.* **1997**, *119*, 12114–12124.
- [36] H. Murakami, A. Kawabuchi, R. Matsumoto, T. Ido, N. Nakashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15891–15899.
- [37] P. L. Anelli, N. Spencer, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5131–5133.
- [38] D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, F. Dehez, F. Zerbetto, *Nature* **2003**, *424*, 174–179.
- [39] S. Erbas-Cakmak, S. D. P. Fielden, U. Karaca, D. A. Leigh, C. T. McTernan, D. J. Tetlow, M. R. Wilson, *Science*. **2017**, *358*, 340–343.
- [40] M. R. Wilson, J. Solà, A. Carlone, S. M. Goldup, N. Lebrasseur, D. A. Leigh, *Nature* **2016**, *534*, 235–240.
- [41] Y. Wang, Y. Tian, Y. Z. Chen, L. Y. Niu, L. Z. Wu, C. H. Tung, Q. Z. Yang, R. Boulatov, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7991–7994.
- [42] C. Cheng, P. R. McGonigal, S. T. Schneebeli, H. Li, N. A. Vermeulen, C. Ke, J. F. Stoddart, *Nat. Nanotechnol.* **2015**, *10*, 547–553.
- [43] M. Baroncini, S. Silvi, M. Venturi, A. Credi, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 4223–4226.
- [44] G. Ragazzon, M. Baroncini, S. Silvi, M. Venturi, A. Credi, *Nat. Nanotechnol.* **2015**, *10*, 70–75.
- [45] E. A. Neal, S. M. Goldup, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5128–5142.
- [46] V. Serreli, C. F. Lee, E. R. Kay, D. A. Leigh, *Nature* **2007**, *445*, 523–527.
- [47] A. Carlone, S. M. Goldup, N. Lebrasseur, D. A. Leigh, A. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8321–8323.
- [48] C. Monnereau, P. H. Ramos, A. B. C. Deutman, J. A. A. W. Elemans, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1529–1531.
- [49] S. F. M. Van Dongen, J. Clerx, K. Nørgaard, T. G. Bloemberg, J. J. L. M. Cornelissen, M. A. Trakselis, S. W. Nelson, S. J. Benkovic, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 945–951.
- [50] B. Lewandowski, G. De Bo, J. W. Ward, M. Pappmeyer, S. Kuschel, M. J. Aldegunde, P. M. E. Gramlich, D. Heckmann, S. M. Goldup, D. M. D'Souza, et al., *Science*. **2013**, *339*, 189–193.
- [51] S. Corra, C. De Vet, J. Groppi, M. La Rosa, S. Silvi, M. Baroncini, A. Credi, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9129–9133.
- [52] K. Freudenberg, G. Blomqvist, L. Ewald, K. Soff, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1936**, *69*, 1258–1266.
- [53] D. French, M. L. Levine, J. H. Pazur, E. Norberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 353–356.
- [54] G. Crini, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940–10975.
- [55] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1918.
- [56] K. A. Connors, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1325–1358.
- [57] J. L. A. Jonathan W. Steed, *Supramolecular Chemistry, 2nd Edition*, Wiley-VCH, **2009**.
- [58] M. Sakurai, M. Kitagawa, H. Hoshi, Y. Inoue, R. Chûjô, *Carbohydr. Res.* **1990**, *198*, 181–191.
- [59] H. Ogino, K. Ohata, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3312–3316.
- [60] D. Armspach, P. R. Ashton, C. P. Moore, N. Spencer, J. F. Stoddart, T. J. Wear, D. J. Williams, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1993**, *32*, 854–858.
- [61] A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *Nature* **1992**, *356*, 325–327.
- [62] G. Wenz, E. von der Bey, L. Schmidt, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1992**, *31*, 783–785.
- [63] A. Harada, A. Hashidzume, H. Yamaguchi, Y. Takashima, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5974–6023.
- [64] J. W. Freedy, J. Scelle, A. Guenet, E. Morel, S. Adam De Beaumais, M. Ménand, V. Marvaud, C. S. Bonnet, E. Töth, M. Sollogoub, et al., *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10915–10920.
- [65] S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1959–1976.
- [66] A. Hashidzume, H. Yamaguchi, A. Harada, **2014**, pp. 71–110.
- [67] A. Credi, in *Compr. Nanosci. Technol.* (Eds.: A. Credi, S. Silvi, M. Venturi), Springer International Publishing, Cham, **2011**, pp. 339–382.

- [68] Q. Zhang, Y. Tu, H. Tian, Y.-L. Zhao, J. F. Stoddart, H. Ågren, *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 6561–6566.
- [69] Y. L. Zhao, W. R. Dichtel, A. Trabolsi, S. Saha, I. Aprahamian, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11294–11296.
- [70] R. E. Dawson, S. F. Lincoln, C. J. Easton, *Chem. Commun.* **2008**, 3980–3982.
- [71] S. Li, D. Taura, A. Hashidzume, A. Harada, *Chem. Asian. J.* **2010**, *5*, 2281–2289.
- [72] S. Ikejiri, Y. Takashima, M. Osaki, H. Yamaguchi, A. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17308–17315.
- [73] Q. W. Zhang, J. Zajíček, B. D. Smith, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2096–2099.
- [74] B. Colasson, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15226–15227.
- [75] T. Ogoshi, D. Yamafuji, D. Kotera, T. Aoki, S. Fujinami, T. Yamagishi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11146–11152.
- [76] A. Arduini, A. Casnati, L. Dodi, A. Pochini, R. Ungaro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1597–1598.
- [77] I. Galynker, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4461–4464.
- [78] A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1977–1996.
- [79] S. Umezawa, K. Tatsuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 464–468.
- [80] M. R. Wilson, J. Solà, A. Carlone, S. M. Goldup, N. Lebrasseur, D. A. Leigh, *Nature* **2016**, *534*, 235–240.
- [81] S. Hanessian, A. Benalil, C. Laferrière, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4786–4797.
- [82] A. Gadelle, J. Defaye, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1991**, *30*, 78–80.
- [83] M. J. Cornwell, J. B. Huff, C. Bieniarz, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8371–8374.
- [84] K. Takeo, H. Mitoh, K. Uemura, *Carbohydr. Res.* **1989**, *187*, 203–221.
- [85] C. C. Ling, A. W. Coleman, M. Miocque, *Carbohydr. Res.* **1992**, *223*, 287–291.
- [86] I. Tabushi, K. Shimokawa, N. Shimizu, H. Shirakata, K. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7855–7856.
- [87] R. Breslow, J. B. Doherty, G. Guillot, C. Lipsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3227–3229.
- [88] A. J. Pearce, P. Sinaÿ, *Angew. Chem Int. Ed.* **2000**, *39*, 3610–3612.
- [89] T. Lecourt, A. Herault, A. J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinaÿ, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2960–2971.
- [90] S. Guieu, M. Sollogoub, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2819–2828.
- [91] B. Wang, E. Zaborova, S. Guieu, M. Petrillo, M. Guitet, Y. Blériot, M. Ménand, Y. Zhang, M. Sollogoub, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1–7.
- [92] G. Wenz, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1994**, *33*, 803–822.
- [93] G. Wenz, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2009**, *47*, 6333–6341.
- [94] S. D. Eastburn, B. Y. Tao, *Biotechnol. Adv.* **1994**, *12*, 325–339.
- [95] T. Hoshino, M. Miyauchi, Y. Kawaguchi, H. Yamaguchi, A. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9876–9877.
- [96] H. Murakami, A. Kawabuchi, R. Matsumoto, T. Ido, N. Nakashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15891–15899.
- [97] T. Ooya, D. Inoue, H. S. Choi, Y. Kobayashi, S. Loethen, D. H. Thompson, Y. H. Ko, K. Kim, N. Yui, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3159–3162.
- [98] G. Sun, D. Wu, Y. Liu, C. He, T. S. Chung, S. H. Goh, *Polymer (Guildf)*. **2005**, *46*, 3355–3362.
- [99] H. S. Choi, T. Ooya, S. C. Lee, S. Sasaki, M. Kurisawa, H. Uyama, N. Yui, *Macromolecules* **2004**, *37*, 6705–6710.
- [100] H. Ke, J.-S. Cui, K. Rissanen, Q.-K. Ba, A. Valkonen, W. Jiang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57*, 7809–7814.
- [101] S. Polarz, B. Smarsly, L. Bronstein, M. Antonietti, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, *40*, 4417.
- [102] G. González-Gaitano, P. Rodríguez, J. R. Isasi, M. Fuentes, G. Tardajos, M. Sánchez, in *J. Incl. Phenom.*, **2002**, pp. 101–105.
- [103] D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and*

- Conformational Analysis*, Wiley, **2000**.
- [104] H. S. Choi, S. C. Lee, K. Yamamoto, N. Yui, *Macromolecules* **2005**, *38*, 9878–9881.
- [105] K. Karaky, C. Brochon, G. Schlatter, G. Hadziioannou, *Soft Matter* **2008**, *4*, 1165–1168.
- [106] M. Quiroga, M. Parajó, P. Rodríguez-Dafonte, L. García-Río, *Langmuir* **2016**, *32*, 6367–6375.
- [107] G. Wenz, I. Kräuter, E. Sackmann, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2009**, *47*, 6223–6230.
- [108] S. Y. Chou, H. Masai, S. Tsuda, J. Terao, *Chem.Asian.J.* **2019**, *14*, 1667–1671.
- [109] H. Masai, J. Terao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, 529–539.
- [110] T. Oshikiri, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12186–12187.
- [111] S. Wang, T. Zhao, X. Shao, C. Chipot, W. Cai, *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 19479–19486.
- [112] E. B. Starikov, K. Bräsicke, E. W. Knapp, W. Saenger, *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *336*, 504–510.
- [113] A. Kusmin, R. E. Lechner, M. Kammel, W. Saenger, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 12888–12898.
- [114] M. R. Craig, T. D. W. Claridge, M. G. Hutchings, H. L. Anderson, *Chem. Commun.* **1999**, 1537–1538.
- [115] H. Onagi, C. J. Blake, C. J. Easton, S. F. Lincoln, *Chem.Eur.J.* **2003**, *9*, 5978–5988.
- [116] Y. Suzaki, T. Taira, K. Osakada, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **2006**, 5345–5351.
- [117] A. J. Baer, D. H. Macartney, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1410–1417.
- [118] B. Riss-Yaw, P. Waelès, F. Coutrot, *ChemPhysChem* **2016**, *17*, 1860–1869.
- [119] R. Huisgen, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1963**, *2*, 565–598.
- [120] J. Winn, A. Pinczewska, S. M. Goldup, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13318–13321.
- [121] V. Blanco, A. Carlone, K. D. Hänni, D. A. Leigh, B. Lewandowski, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 5166–5169.
- [122] M. R. El Syed Aly, H. A. Saad, M. A. M. Mohamed, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2824–2830.
- [123] J. S. Park, J. N. Wilson, K. I. Hardcastle, U. H. F. Bunz, M. Srinivasarao, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7714–7715.
- [124] Y. Akae, T. Arai, Y. Koyama, H. Okamura, K. Johmoto, H. Uekusa, S. Kuwata, T. Takata, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 806–808.
- [125] T. Takata, H. Sogawa, S. Kawauchi, S. Kuwata, Y. Koyama, Y. Hayashi, Y. Akae, *Chem.Eur.J.* **2016**, *22*, 5335–5341.
- [126] T. Legigan, B. Riss-Yaw, C. Clavel, F. Coutrot, *Chem.Eur. J.* **2016**, *22*, 8835–8847.
- [127] E. A. Neal, S. M. Goldup, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5128–5142.
- [128] J. S. Hannam, S. M. Lacy, D. A. Leigh, C. G. Saiz, A. M. Z. Slawin, S. G. Stitchell, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 3260–3264.
- [129] M. Kudo, K. Katagiri, I. Azumaya, H. Kagechika, A. Tanatani, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4455–4463.
- [130] P. A. Karplus, M. A. Pearson, R. P. Hausinger, *70 Years of Crystalline Urease: What Have We Learned?*, **1997**.
- [131] E. Groaz, D. Banti, M. North, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 204–218.
- [132] D. Hossain, G. G. Lavoie, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 1200–1210.
- [133] A. Prior, M. Gunaratna, D. Kikutchi, *Synthesis*. **2003**, 2593–2593.
- [134] Y. Akae, Y. Koyama, S. Kuwata, T. Takata, *Chem.Eur.J.* **2014**, *20*, 17132–17136.
- [135] E. B. Starikov, K. Bräsicke, E. W. Knapp, W. Saenger, *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *336*, 504–510.
- [136] W. L. Cody, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1084–1085.
- [137] K. Chmurski, J. Defaye, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7365–7368.
- [138] S. A. de Beaumais, *Apport de La Chimie Click à La Diversité Des Applications de Cyclodextrines Fonctionnalisées*, Paris 6, **2012**.
- [139] E. Zaborova, *Polydifférenciation Sélective Des Cyclodextrines : Illustration de Leur*

- Pseudo-Chiralité Intrinsèque, Synthèse de Nouveaux Motifs et de Catalyseurs, Paris 6, **2010**.
- [140] Y. Wang, K. Ji, S. Lan, L. Zhang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 1915–1918.
- [141] V. Neto, R. Granet, P. Krausz, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4633–4646.
- [142] Y.-L. Zhao, W. R. Dichtel, A. Trabolsi, S. Saha, I. Aprahamian, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11294–11296.
- [143] F. Y. Ji, L. L. Zhu, X. Ma, Q. C. Wang, H. Tian, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 597–600.