



HAL
open science

Synthèse et études de cages moléculaires commutables : récepteurs allostériques et composants de systèmes entrelacés

Ryan Djemili

► **To cite this version:**

Ryan Djemili. Synthèse et études de cages moléculaires commutables : récepteurs allostériques et composants de systèmes entrelacés. Chimie de coordination. Université de Strasbourg, 2019. Français. NNT : 2019STRAF028 . tel-03510169

HAL Id: tel-03510169

<https://theses.hal.science/tel-03510169v1>

Submitted on 4 Jan 2022

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

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

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Institut de Chimie de Strasbourg – UMR 7177

Laboratoire de Synthèse des Assemblages

Moléculaires Multifonctionnels (LSAMM)

THÈSE présentée par :

Ryan DJEMILI

soutenue le : **24 septembre 2019**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie Moléculaire et Supramoléculaire

**Synthèse et études de cages
moléculaires commutables : récepteurs
allostériques et composants de
systèmes entrelacés**

THÈSE dirigée par :

Mme HEITZ Valérie

Professeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. SIRI Olivier

Directeur de recherche, Aix-Marseille Université

M. VINCENT Jean-Marc

Directeur de recherche, Université de Bordeaux

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Mme DUROT Stéphanie

Maître de conférence, Université de Strasbourg

« Mal nommer les choses, c'est ajouter aux malheurs du monde. »

Albert Camus

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Dr. Olivier Siri et le Dr. Jean-Marc Vincent d'avoir accepté d'être les membres de mon jury de thèse et de m'accorder de leur temps pour évaluer mon travail de recherche. Je tiens tout particulièrement à remercier le Dr. Vincent qui n'a pas hésité à m'apporter de nombreux conseils lors de nos conversations téléphoniques improvisées.

Je remercie ensuite les acteurs qui ont permis de financer ma thèse : le Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, le LabEx Chimie des Systèmes Complexes, la Fondation pour la Recherche en Chimie.

J'aimerais ensuite remercier celles sans qui ce travail n'aurait pas pu être réalisé : le Dr. Stéphanie Durot et le Pr. Valérie Heitz. Stéphanie, sept années se sont écoulées depuis notre première rencontre, tu as été ma responsable de master, mon encadrante, ma confidente et aujourd'hui je te considère comme mon amie. « Sweety » te dit un grand merci. Merci aussi à ma directrice de thèse, Valérie, aux côtés de qui j'ai appris ce que le mot chercheur impliquait et signifiait. Je te remercie de m'avoir fait confiance avec cette idée un peu « perchée » que d'intégrer une cage covalente flexible dans un rotaxane. Je me rappelle comme si c'était hier du moment où je me suis précipité dans ton bureau après ce cours sur les machines moléculaires. Je te serai éternellement reconnaissant de m'avoir permis, pour la première fois dans ma vie scientifique, d'ouvrir cette porte me permettant de penser par moi-même et de développer mes propres idées. Tu es celle qui m'a fait réellement découvrir et apprécier la chimie supramoléculaire, les objets sophistiqués qui la peuplent et les résultats incroyables qui s'y trouvent. « Le gamin du bassin méditerranéen » te dit un grand merci.

Je remercie (presque toutes) les personnes que j'ai côtoyées au quotidien ou simplement croisées au laboratoire : Angélique, Laetitia, Laure, Charly, Lucas L., Félix, Yi, Johnny, Amy, Alex, Élisabeth, Sonia et Antoine. Lucas K. tu as été un mentor pour moi, tu m'as pris sous ton aile et tu n'as pas hésité à me transmettre ton savoir dans ce domaine. Je me rappelle de ce concours terminé tard dans la soirée en écoutant du MJ qui consistait à purifier la cage le plus rapidement possible. Je te souhaite le meilleur avec ta nouvelle petite famille et fais gaffe « t'avais un moustique ». Seb, tu as été mon compagnon de route depuis l'IUT et tu es aujourd'hui cet ami que j'aurais toujours dans vingt ans.

Un grand merci à nos collaborateurs internationaux : le Pr. Barbara Ventura et son groupe ainsi que le Dr. Isabella Daidone et son groupe, tous deux en Italie ; le Pr. Kari Rissanen et le Dr. Anssi Peuronen en Finlande.

Je voudrais remercier nos voisins formidables du labo CLAC. Jean, merci pour la SIG, le chili et les discussions basketballistiques. Jennifer, ton « bonjour » si singulier va vraiment me manquer. Romain, merci de m'avoir inculqué la culture du pot et du bon vin. Jean-Claude, merci pour toutes ces discussions stimulantes. Merci aux étudiants et docteurs passés au CLAC avec qui je partage d'excellents souvenirs.

Un grand grand merci à tous ces acteurs de l'ombre qui contribuent directement ou indirectement au bon déroulement d'une thèse : le service de RMN (Bruno, Maurice et Lionel), le service de masse (Stéphanie) et le magasin de chimie (George, Antoine et les autres).

Merci à la PA de Strasbourg, cette formation incroyablement exigeante, mais qui a littéralement bouleversé ma vie. Merci Claire, Françoise, Nathalie, Patrick, Vincent, Thierry, Thomas et tous les autres.

Je tiens aussi à remercier tout particulièrement un groupe de personnes, mes frères, à qui j'accorde une place toute particulière dans ma vie : Hervé, Régis et Salen. PS : j'ai utilisé l'ordre alphabétique. Merci tout simplement à toutes les personnes avec qui j'ai sympathisé durant mon passage à la fac.

J'aimerais aussi remercier mes amis de très longue date : Jerem, Aurel, Alex, Gauthier, Julien. Jerem, cette thèse est pour elle. Big up au JMI avec qui j'ai travaillé sur la Frontispice. Merci aussi à ces amis rencontrés plus tard et qui font partie intégrante de ma vie.

Merci à ma famille qui a toujours été présente pour moi et m'a accompagné dans les bons comme dans les mauvais moments. J'ai beaucoup de chance de vous avoir tous autour de moi. Plus particulièrement, j'aimerais remercier ma mère qui est l'architecte de l'homme que je suis aujourd'hui, maman merci.

Enfin, comment ne pas finir ces remerciements par ma moitié ou plutôt mon tout. Comme dit l'adage, « derrière chaque grand homme, se cache une femme » et notre couple n'y déroge pas. J'aurais besoin d'un livre tout entier pour te remercier alors simplement merci d'être mon compagnon de route et j'espère continuer ainsi pendant très longtemps.

Sommaire

Remerciements	5
Sommaire	7
Liste des abréviations	10
Chapitre I - Introduction	11
<i>Partie 1 - Cages porphyriniques : synthèses et applications</i>	13
1.1 - Synthèse par formation de liaisons covalentes.....	13
1.1.1 - Approche linéaire	13
1.1.2 - Préorganisation du système	17
1.2 - Synthèse par auto-assemblage.....	19
1.2.1 - Liaisons hydrogène	20
1.2.2 - Liaisons de coordination	22
<i>Partie 2 - Cages à taille de cavité modulable</i>	26
2.1 - Cavité modulée à l'aide d'un stimulus lumineux.....	27
2.2 - Cavité modulée à l'aide d'un stimulus chimique.....	28
2.2.1 - Modification de la sphère de coordination d'un cation métallique	28
2.2.2 - Ajout d'un espaceur.....	29
2.2.3 - Contrôle du pH.....	30
<i>Partie 3 - Cages moléculaires et molécules imbriquées mécaniquement</i>	31
3.1 - Rotaxane incorporant une cage moléculaire	34
3.2 - Contrôle allostérique dans des entrelacs moléculaires.....	36
<i>Partie 4 - Projet de thèse</i>	39
Chapitre II - Synthèse d'une cage covalente bis-porphyrinique et étude de sa fonction de récepteur moléculaire	41
<i>Partie 1 - Stratégie de synthèse</i>	41
1.1 - Rétrosynthèse.....	41
1.2 - Choix de la réaction CuAAC comme réaction de macrocyclisation finale	41
<i>Partie 2 - Synthèse des précurseurs porphyriniques</i>	46
2.1 - Synthèse de la métalloporphyrine fonctionnalisée par des azotures 4	46
2.2 - Synthèse de la métalloporphyrine fonctionnalisée par des alcynes vrais 8	46
<i>Partie 3 - Synthèse de la cage C</i>	48
3.1 - Préorganisation du système	48
3.2 - Formation de la cage C	48
3.3 - Caractérisations de la cage C	49

3.3.1 - Caractérisations par spectroscopie RMN ¹ H	49
3.3.2 - Caractérisations par spectroscopie UV-vis	50
3.3.3 - Études théoriques	51
<i>Partie 4 - Étude de la fonction de récepteur de la cage C</i>	56
4.1 - Molécules invitées de type ligand ditopique	56
4.1.1 - Cas du DABCO	56
4.1.2 - Cas de la pyrazine	60
4.2 - Molécule invitée de nature π-déficiente	61
<i>Partie 5 - Conclusions</i>	62
Chapitre III - Modulation de la taille de la cavité de la cage et contrôle allostérique des propriétés d'encapsulation	63
<i>Partie 1 - Une cage commutable</i>	63
1.1 - Synthèse et caractérisations par spectroscopie RMN ¹ H	63
1.2 - Caractérisation par diffraction des rayons X	66
1.3 - Caractérisations par spectroscopie UV-vis et calculs théoriques	68
1.4 - Etudes théoriques	69
<i>Partie 2 - Encapsulation du NDI par contrôle allostérique</i>	71
2.1 - Encapsulation du NDI dans le diméthylformamide	71
2.2 - Encapsulation du NDI dans le dichlorométhane	73
2.2.1 - Caractérisations du complexe d'inclusion par spectroscopie RMN ¹ H	73
2.2.2 - Caractérisation du complexe d'inclusion par spectrométrie HR MS	77
2.2.3 - Autres caractérisations	78
2.2.4 - Décoordination des ions argent(I) du complexe d'inclusion NDI@[Ag ₄ C](BArF) ₄	78
<i>Partie 3 - Encapsulation de la pyrazine par contrôle allostérique</i>	80
3.1 - Encapsulation de la pyrazine dans le diméthylformamide	80
3.2 - Encapsulation de la pyrazine dans le dichlorométhane	81
3.2.1 - Caractérisations du complexe d'inclusion par spectroscopie RMN ¹ H	81
3.2.2 - Caractérisations du complexe d'inclusion par spectroscopie UV-vis	84
3.2.3 - Caractérisation du complexe d'inclusion par spectrométrie HR MS	85
3.2.4 - Caractérisation du complexe d'inclusion par diffraction des rayons X	86
3.2.5 - Décoordination des ions argent(I) du complexe d'inclusion pyrazine@[Ag ₄ C](BArF) ₄	88
<i>Partie 4 - Conclusions</i>	89
Chapitre IV - Molécules imbriquées mécaniquement incorporant une cage moléculaire	91
<i>Partie 1 - Stratégies de formation d'un [2]rotaxane</i>	91

<i>Partie 2 - Synthèse d'un [2]semirotaxane incorporant une cage moléculaire.....</i>	<i>94</i>
2.1 - Synthèse de l'axe mono-bouchonné 22	94
2.1.1 - Synthèse de la pyrazine fonctionnalisée 13	94
a. Etudes d'encapsulation de dérivés pyraziniques.....	95
b. Fonctionnalisation de la 2,5-diméthylpyrazine	98
2.1.2 - Synthèse du bouchon moléculaire 20	101
2.1.3 - Formation de l'axe mono-bouchonné 22	105
2.2 - Formation du [2]semirotaxane.....	109
<i>Partie 3 - Vers la synthèse d'un [2]rotaxane incorporant une cage moléculaire.....</i>	<i>120</i>
3.1 - 1 ^{er} essai de synthèse du [2]rotaxane : utilisation du catalyseur [Cu(tren')]PF ₆	120
3.2 - 2 ^{ème} essai de synthèse du [2]rotaxane : utilisation du catalyseur Cu(trenMe ₆)BARF	127
<i>Partie 4 - Conclusions</i>	<i>130</i>
Conclusion et perspectives.....	132
Communications et publications.....	135
Partie expérimentale	137
Liste des molécules	137
Références	1673

Liste des abréviations

ARNm : acide ribonucléique messenger
b. : bas
BArF : tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate)
CCM : chromatographie sur couche mince
CES : chromatographie d'exclusion stérique
CPDIPS : cyanopropyldiisopropylsilyl
CuAAC : cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée au cuivre(I)
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DCM : dichlorométhane
DMF : diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
DOSY : diffusion-ordered spectroscopy
DIPEA : N,N-diisopropyléthylamine
d. : droite
ESI : ionisation par électronébuliseur
g. : gauche
h. : haut
IR : infrarouge
LH : liaison hydrogène
MIM : molécules imbriquées mécaniquement
NDA : dianhydride 1,4,5,8-naphtalène tétracarboxylique
NDI : N,N'-dibuyyl-1,4,5,8,-naphtalène diimide
NMP : N-Méthyl-2-pyrrolidone
NOESY : nuclear overhauser effect spectroscopy
***p*-chloranile** : tétrachloro-1,4-benzoquinone
PPTS : *p*-toluènesulfonate de pyridinium
RMN : résonance magnétique nucléaire
RPE : résonance paramagnétique électronique
TA : température ambiante
TBACl : chlorure de tétrabutylammonium
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
THP : tétrahydropyrane
TIPSCI : chlorure de triisopropylsilyle
TPP : tétraphénylporphyrine
UV-vis : ultraviolet-visible

Chapitre I - Introduction

La chimie est définie comme la science étudiant la matière et ses transformations. Nous la côtoyons tous les jours au travers des matériaux divers et variés, c'est pourquoi sa compréhension est essentielle pour notre société. Comprendre comment fonctionnent ces matériaux nous permet d'agir sur ces derniers et par extension d'en inventer beaucoup d'autres. En effet, la chimie est aussi ce formidable outil de création laissant libre cours à l'imagination du chimiste pour élaborer de nouvelles molécules possédant de nouvelles propriétés.

De la synthèse de l'urée par Friedrich Wöhler en 1828¹ à la synthèse d'anticancéreux telle que la ectéinascidine 743 par Elia James Corey en 1996 (**Figure 1**),^{2,3} pléthores de chimistes moléculaires ont utilisé avec brio le lien covalent dans l'élaboration de molécules de plus en plus sophistiquées.

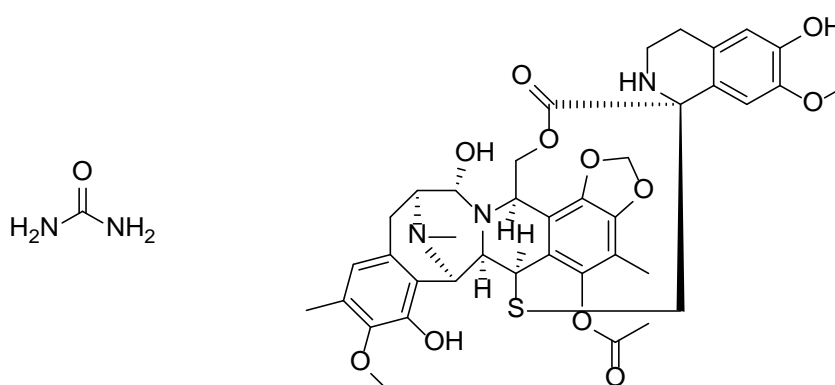


Figure 1. Structure de l'urée¹ (à g.) et de la ectéinascidine 743^{2,3} (à d.).

Cependant, l'organisation des systèmes biologiques issue de millions d'années d'évolution est encore plus complexe que les défis surmontés par les chimistes en ces quelques années. L'étude de ces systèmes nous indique que ces derniers s'auto-organisent à l'aide d'interactions non covalentes (forces de Van der Waals, interactions électrostatiques, liaisons hydrogène (LH), etc.) ou de liaisons de coordination. L'utilisation de ces interactions pour organiser des systèmes multimoléculaires complexes a donné naissance à la chimie supramoléculaire, terme introduit en 1978 par Jean-Marie Lehn désignant la chimie des assemblages moléculaires et du lien intermoléculaire qui les unissent.^{4,5} Ces interactions non covalentes sont présentes dans la plupart des processus biologiques majeurs tels que les réactions enzymatiques, le repliement de protéines, la transcription du code génétique, la reconnaissance cellulaire, le transport d'ions ou de molécules, etc. Ainsi, complémentarité

géométrique, basée sur le concept clef-serrure introduit par Emil Fischer,⁶ et complémentarité énergétique conduisant à une stabilisation, impliquant des interactions non covalentes complémentaires réversibles entre les deux partenaires, apparaissent comme deux forces motrices pour la reconnaissance moléculaire. La quête de la préorganisation, débutée avec les travaux pionniers sur les éthers-couronnes^{7,8} et les sphérands,^{9,10} a conduit à la conception de récepteurs moléculaires plus élaborés que sont les cryptands¹¹⁻¹⁵ et les cavitands (Figure 2).¹⁶

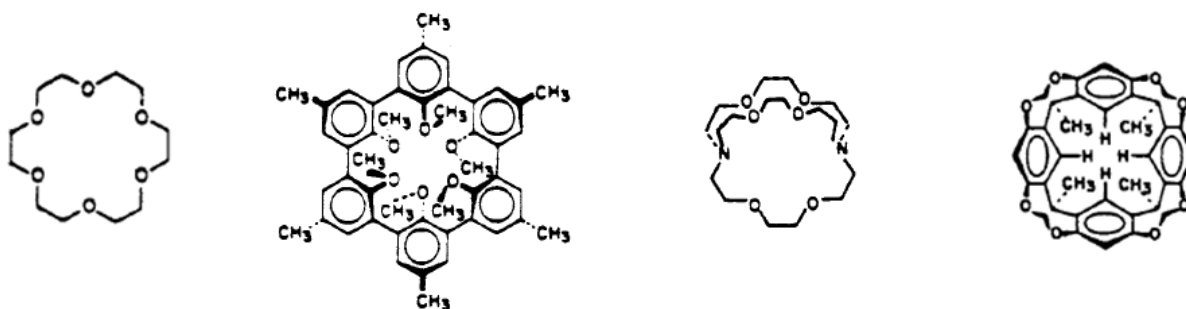


Figure 2. Structures (de g.à d.) de l'éther-couronne [18]C6,^{7,8} d'un sphérand,^{9,10} du cryptand [2.2.2]¹¹⁻¹⁴ et d'un cavitand.¹⁶

Ces derniers se différencient des premiers par la présence d'une cavité pour l'encapsulation de molécules invitées. Ces structures creuses tridimensionnelles, appelées cages moléculaires, sont plus rigides et possèdent une meilleure préorganisation que leurs analogues macrocycliques. L'intérêt que portent les chimistes pour les structures creuses tire son origine dans l'observation des enzymes. En effet, la chimie supramoléculaire se révèle être un outil de choix pour construire un assemblage de manière non covalente possédant une cavité à géométrie contrôlée dont l'optique est de mimer le site actif d'une enzyme.¹⁷

L'évolution dans la conception et la synthèse des cages, ainsi que l'étude de leurs fonctions réceptrices, ont conduit à l'encapsulation de molécules de plus en plus volumineuses et même de plusieurs molécules à la fois.¹⁸⁻²⁰ Une fois encapsulées, la réactivité des molécules invitées peut être complètement modifiée par le confinement de la cage, cette dernière jouant alors le rôle de véritable nanoréacteur.²¹⁻²⁶

L'introduction se compose de quatre parties : (i) la première partie discute des différentes stratégies de synthèse utilisées pour obtenir des cages moléculaires porphyriniques et, quand cela s'y prête, des applications seront discutées ; (ii) la seconde introduit une famille de cages fascinantes par la taille de cavité variable dont elles sont dotées ; (iii) la troisième aborde la notion d'entrelacs moléculaires ainsi que la plus-value apportée par les cages dans ce domaine ; (iv) enfin, la dernière partie détaille mon projet de thèse.

Partie 1 - Cages porphyriniques : synthèses et applications

Le domaine des cages moléculaires est un champ de recherche très actif, c'est pourquoi en cohérence avec mon sujet de thèse, uniquement les cages moléculaires possédant un motif porphyrinique seront illustrées dans cette partie.

Les porphyrines sont des macrocycles aromatiques (18 électrons π délocalisés) composées de quatre pyrroles liés entre eux par des ponts méthylènes. Les porphyrines et leurs dérivés se retrouvent dans des processus biologiques vitaux tels que la photosynthèse et le transport de dioxygène. C'est pourquoi ces macrocycles sont un motif de choix notamment dans la compréhension des processus photochimiques de la photosynthèse.²⁷ La présence de porphyrines dans les cages moléculaires²⁸ offre de nombreux avantages : une fonctionnalisation aisée,²⁹ une large forme plane délimitant la cavité, un cœur aromatique capable d'interagir avec des molécules invitées π -conjuguées et un centre métallique permettant une coordination de ligands dans le cas des métalloporphyrines.

La synthèse des cages moléculaires peut s'effectuer de manière covalente ou par auto-assemblage. Ces deux méthodologies seront discutées dans cette partie.

1.1 - Synthèse par formation de liaisons covalentes

L'utilisation de la synthèse covalente pour obtenir une cage moléculaire porphyrinique peut requérir un effort synthétique, car de nombreuses étapes sont nécessaires en comparaison à l'auto-assemblage. Une alternative permettant de limiter le nombre d'étapes et de réduire la formation d'oligomères est de préorganiser le système dans l'étape de macrocyclisation finale. Deux exemples ont été choisis pour illustrer ces deux stratégies.³⁰⁻³² Plus récemment et de manière astucieuse, l'utilisation de réactions réversibles,^{33,34} permettant au système de s'autocorriger pour obtenir le produit thermodynamique désiré, a été mise à profit dans la synthèse de cages moléculaires.³⁵ Ainsi, la formation d'imines par le groupe de Mukherjee³⁶ ou l'utilisation de la métathèse d'alcynes par le groupe de Zhang³⁷ ou d'alcènes par notre groupe³⁸ ont permis d'obtenir des cages covalentes avec de bons rendements.

1.1.1 - Approche linéaire

Historiquement, la première cage covalente incorporant des porphyrines a été synthétisée par le groupe de Kagan en 1977.³⁹ Cette dernière est obtenue avec un rendement

de 8% par condensation en milieu acide de quatre équivalents de pyrrole avec une porphyrine portant quatre fonctions aldéhyde.

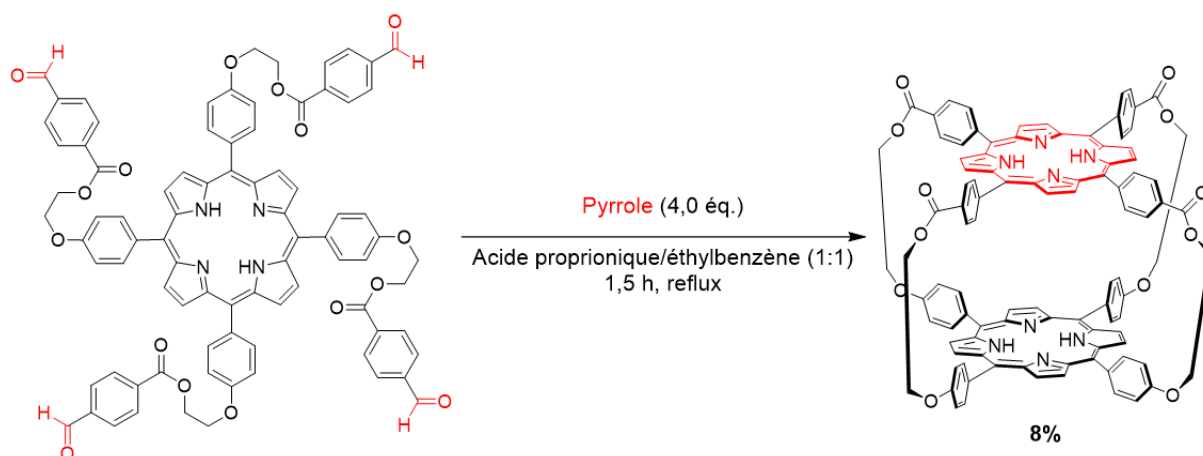


Figure 3. Synthèse de la première cage covalente composée de deux porphyrines.³⁹

Dans l'optique de créer un modèle du cytochrome P450, le groupe de Nolte a développé une cage covalente (**Figure 4**) composée d'un motif glycoluril et d'une métalloporphyrine de manganèse(III).^{30,31} Les porphyrines de manganèse et de fer catalysant des réactions d'oxydation ont fait l'objet d'un grand nombre d'études.⁴⁰ Le motif glycoluril, quant à lui, peut adopter une forme en U et est capable de complexer différentes molécules.⁴¹⁻⁴³ La cage porphyrinique sous sa forme base libre ($M = 2H$) a été obtenue à partir de la pince glycoluril portant quatre fonctions aldéhyde et de pyrrole avec un faible rendement de 6% (**Figure 4**). Tout comme le groupe de Kagan,³⁹ la formation de la cage s'effectue de manière conjointe à celle de la porphyrine. Dans des conditions réactionnelles analogues,⁴⁴ la *meso*-tétrakis(2-méthoxyphényl)porphyrine (TMPP) est obtenue avec un rendement de 20%.⁴⁵ Plus tard, le groupe a amélioré le rendement de l'étape finale de formation de la cage (30%) en choisissant une approche convergente^{30,46} dans laquelle la porphyrine a déjà été synthétisée (**Figure 4**). Néanmoins, le rendement global (3%) est deux fois plus faible avec cette stratégie.

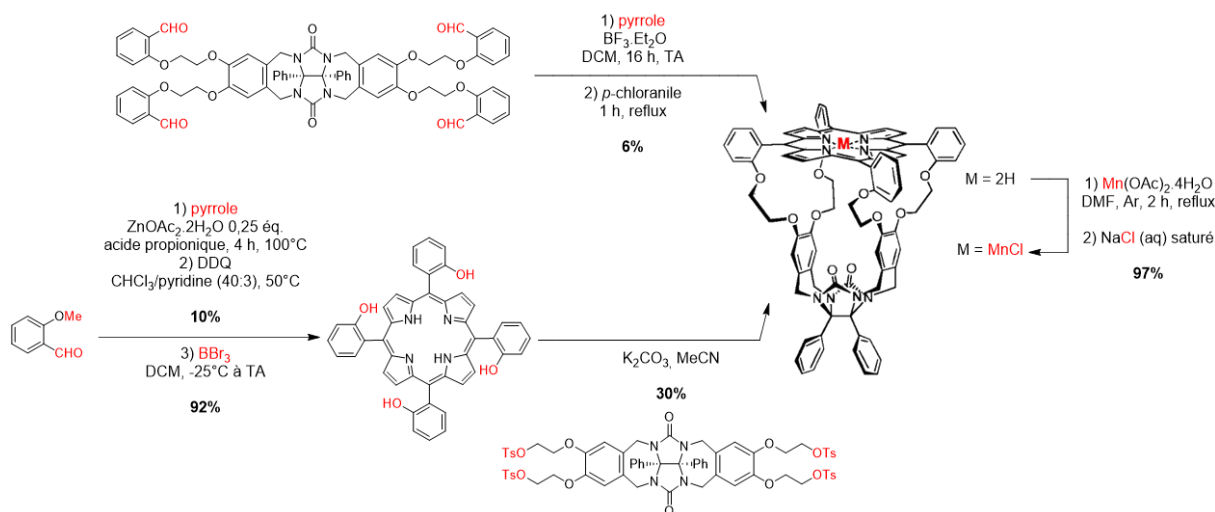


Figure 4. Synthèse de la cage porphyrinique du groupe de Nolte selon une approche linéaire (en haut) et convergente (en bas).^{30,31,46} Schéma de la cage adaptée de la réf.³¹ avec l'autorisation de American Chemical Society.

Les deux problématiques rencontrées lors d'utilisations de porphyrines de manganèse(III) comme catalyseur d'oxydation des alcènes sont la nécessité d'un ligand axial, parfois en large excès, pour augmenter l'activité du catalyseur et la dégradation de ce dernier en un dimère μ -oxo (Mn-O-Mn) catalytiquement inactif.⁴⁷

La cage, en présence d'hypochlorite de sodium et d'un équivalent de pyridine, est capable de convertir totalement l' α -pinène en son époxyde en deux heures.³¹ Dans les mêmes conditions, la porphyrine de manganèse(III) modèle MnTPPCI nécessite dix heures, tandis que la porphyrine MnTMPPCI est encore moins efficace. C'est donc la forte affinité de la cage pour la pyridine qui explique ces résultats. L'effet de confinement de la cage permet d'utiliser un seul équivalent de pyridine tout en garantissant plus de 99% d'espèce complexée. Cependant, ce système est toujours sujet à la dégradation car le ligand est lié à l'intérieur de la cavité (approche A, **Figure 5**). L'utilisation de la 4-*tert*-butylpyridine, plus encombrée stériquement, force la réaction à se dérouler à l'intérieur de la cage. Ainsi, la coordination externe du ligand protège le catalyseur de la dégradation, mais comme son affinité est moins grande, un large excès de ligand est nécessaire (approche B, **Figure 5**). La synthèse d'un catalyseur analogue

possédant une double cavité a permis de répondre simultanément aux deux problématiques mentionnées précédemment (approche C, **Figure 5**).⁴⁸

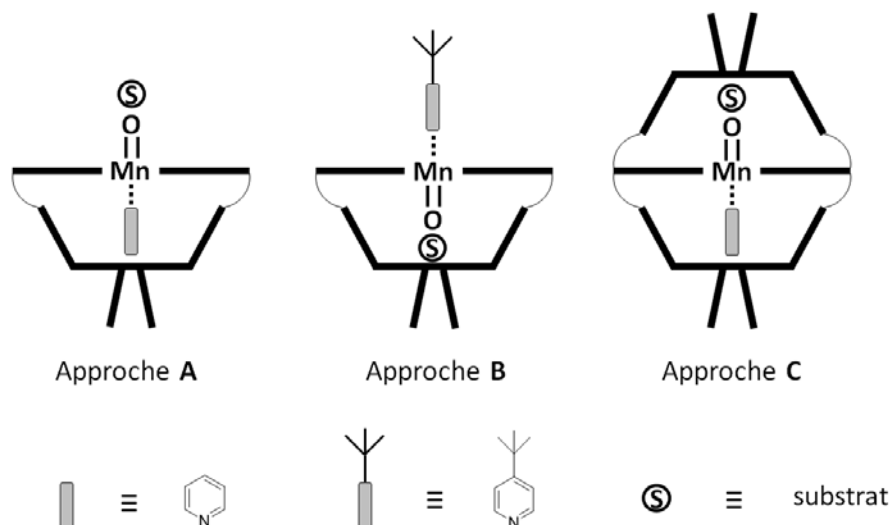


Figure 5. Représentation schématique des différentes approches utilisées par le groupe de Nolte pour l'oxydation d'alcènes.^{30,31,48}

Dans un milieu biphasique DCM/H₂O, le polybutadiène, qui sert de substrat d'oxydation, s'enfile à l'intérieur de la cavité de la cage possédant une seule cavité, formant ainsi un pseudorotaxane dans lequel les alcènes de la macromolécule sont oxydés de manière successive (**Figure 6**).⁴⁹

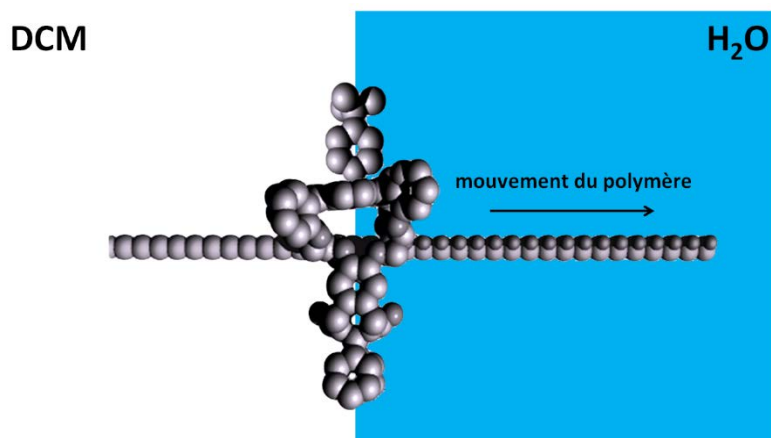


Figure 6. Représentation schématique de l'oxydation du polybutadiène par la cage en présence de 4-*tert*-butylpyridine et de NaOCl dans un mélange DCM/H₂O (1:1).⁴⁹ Adapté de la réf.⁴⁹ avec l'autorisation de Nature Publishing Group.

La cage se trouve à l'interface DCM/H₂O et le polybutadiène est initialement dissous en phase organique. La formation d'époxydes hydrophiles imprime un mouvement au polymère, ainsi, le système est capable d'oxyder plusieurs alcènes du même substrat sans se dissocier de ce dernier : le catalyseur est dit processif.⁵⁰ Aujourd'hui encore, l'obtention d'un

catalyseur processif artificiel sous la forme d'un rotaxane reste un véritable tour de force à accomplir.^{51,52} L'activité du catalyseur est du même ordre de grandeur que celle du cytochrome P450.

1.1.2 - Préorganisation du système

La préorganisation est un concept développé par l'homme dès l'antiquité. En effet, les artisans utilisaient des moules, gabarits creux possédant la forme de l'objet désiré, dans lesquels ils coulaient un matériau sous forme liquide. Plus tard, l'utilisation de cintres, charpentes provisoires, a permis la construction de voûtes en pierres. (**Figure 7**).

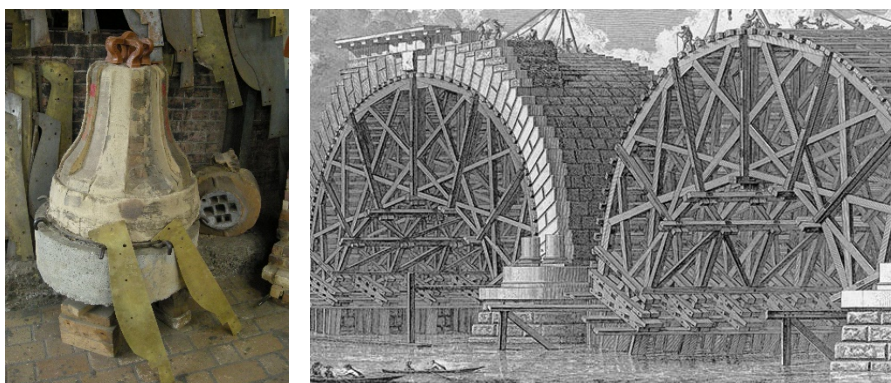


Figure 7. De g. à d. : photo d'un gabarit en laiton issu de la fonderie de cloches Cornille-Harvard à Villedieu-les-Poêles (source : Fonderie Cornille-Harvard) et gravure du cintre du Blackfriars Bridge de Londres par Piranesi en 1764.

En biologie, la préorganisation est une des pierres angulaires de la génétique. En effet, la nature utilise des agents préorganisant aussi complexes que les ribosomes pour convertir l'information contenue dans l'ARNm en assemblages protéiniques structurés. En chimie, la préorganisation, aussi appelée effet de matrice, permet d'agencer un ensemble d'atomes dans le but de les lier de manière précise tout en respectant les prérequis géométriques.⁵³ Le rôle de l'agent préorganisant (ion, molécule neutre ou radical) est de fournir les instructions aux systèmes pour obtenir un produit spécifique à partir de réactifs qui, en pratique, peuvent s'assembler de bien différentes manières. C'est pourquoi l'utilisation de la préorganisation se retrouve fréquemment dans la synthèse d'assemblages covalents complexes non accessibles de manière classique.⁵³

Le groupe de Anderson a utilisé de manière remarquable cet effet de matrice pour synthétiser des anneaux de taille croissante⁵⁴ puis une cage moléculaire π -conjuguée incluant quatorze porphyrines de zinc(II) (**Figure 8**).³² Cette cage possède une forme ellipsoïdale oblongue et est formée de deux anneaux porphyriniques orthogonaux : le premier

(porphyrines rouges et oranges) se compose de dix porphyrines conjuguées et le second (porphyrines violettes et oranges) de six porphyrines conjuguées.

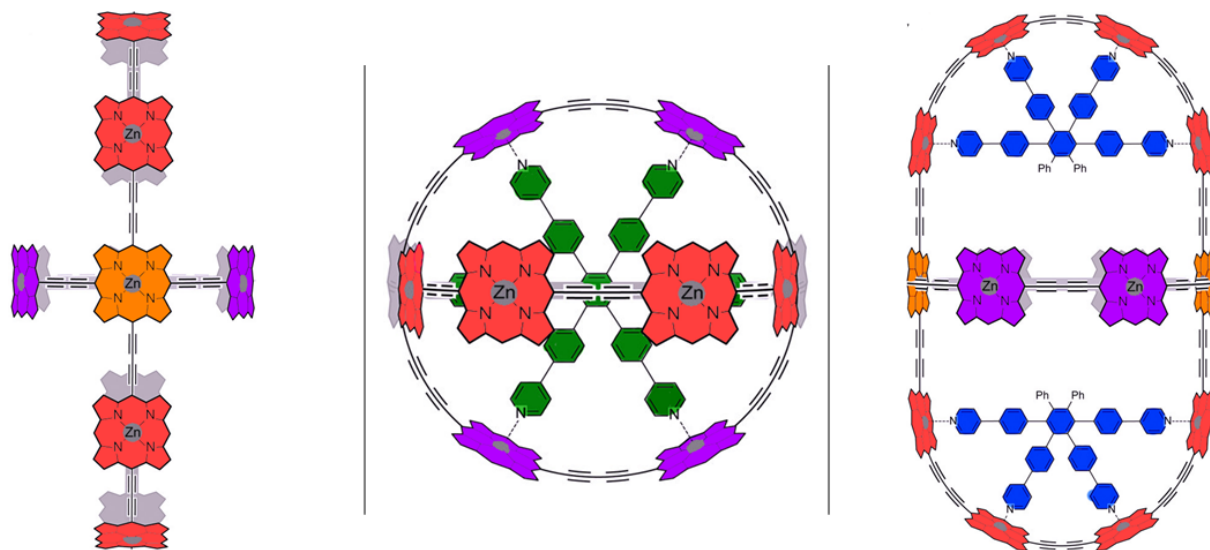


Figure 8. Trois représentations de la cage ellipsoïdale du groupe de Anderson.³² Les groupes aryle en position *meso* des porphyrines rouges et violettes ont été omis par souci de clarté. Schémas adaptés de la réf.³² avec l'autorisation de American Chemical Society.

La synthèse débute par la formation du plus petit anneau porphyrinique (**Figure 9**).⁵⁴ Ce dernier est obtenu avec un rendement de 70% en préorganisant deux trimères de porphyrines de zinc(II) à l'aide d'un ligand hexadente (**L₆**) et de deux homocouplages d'alcynes. Après déprotection des fonctions alcynes des porphyrines pontantes (en orange), le même couplage oxydant est utilisé pour connecter l'anneau à quatre dimères de porphyrines portant deux fonctions alcynes dont une seule déprotégée (**CPDIPS-P₂-H**). Enfin, après déprotection, la cage ellipsoïdale est obtenue à partir de l'assemblage préorganisé à l'aide de deux équivalents d'un ligand tétradente (**L₄**) et de deux homocouplages d'alcynes avec un rendement de 51%. Les constantes d'association de la cage avec les ligands **L₄** et **L₆**, déterminées indirectement par expériences de compétition, valent respectivement $(1,8 \pm 0,2) \times 10^{22} \text{ M}^{-2}$ et $(5,5 \pm 1,2) \times 10^{37} \text{ M}^{-1}$ dans le toluène à 298 K. Ces dernières sont élevées, néanmoins, un excès de DABCO ou de quinuclidine peut déplacer les ligands. Ainsi, la cage sans agent préorganisant est obtenue en retirant les ligands **L₄** et **L₆** par chromatographie d'exclusion stérique (CES) sur une colonne dont le haut ($\approx 10\%$ de la longueur) a été préalablement conditionné à l'aide d'une solution saturée de DABCO dans le toluène.

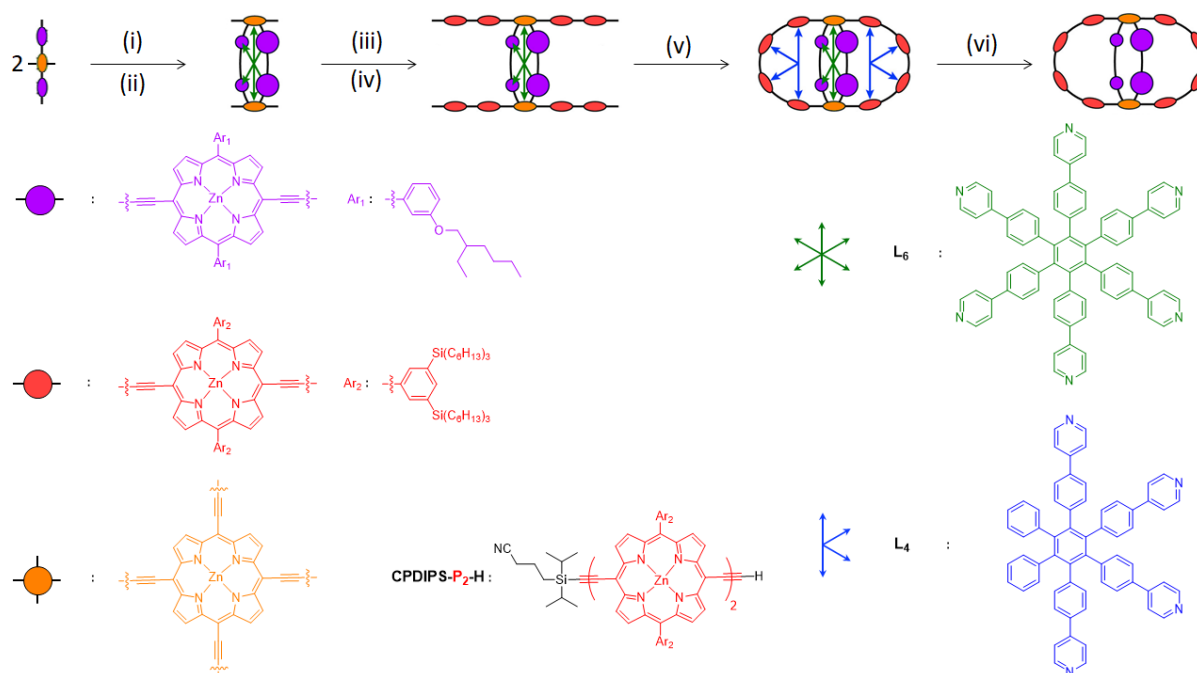


Figure 9. Représentation schématique de la synthèse de la cage. Conditions réactionnelles : (i) **L₆**, Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, 1,4-benzoquinone, DIPEA, CHCl₃, TA, 70% ; (ii) TBAF, CH₂Cl₂, TA, 87% ; (iii) **CPDIPS-P₂-H**, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, DIPEA, toluène, TA, 41% ; (iv) TBAF, CH₂Cl₂, TA, 97% ; (v) **L₄**, Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, 1,4-benzoquinone, DIPEA, CHCl₃, TA, 51% ; (vi) DABCO, CES toluène/pyridine, 100%.³² Schémas adaptés de la réf.³² avec l'autorisation de American Chemical Society.

Les anneaux porphyriniques de la cage ne sont pas sans rappeler l'arrangement circulaire des chromophores retrouvé dans le complexe LH2 des bactéries pourpres.⁵⁵ C'est pourquoi la cage par sa plus grande dimensionnalité possède une délocalisation électronique accrue par rapport aux anneaux seuls et constitue un modèle synthétique intéressant des antennes collectrices de la photosynthèse.

Toujours sur le thème de la photosynthèse, intéressons-nous dans la prochaine sous-partie à des exemples de cages porphyriniques auto-assemblées.

1.2 - Synthèse par auto-assemblage

L'avènement de la chimie supramoléculaire a grandement contribué au développement du domaine des cages moléculaires. Désormais, ces dernières peuvent être auto-assemblées de manière quantitative à partir de substrats simples d'accès possédant néanmoins toutes les informations nécessaires (taille des précurseurs, agencement des fonctions, etc.) pour obtenir la cage désirée. Pour ce faire, le milieu réactionnel est, dans la majorité des cas, placé sous contrôle thermodynamique et les interactions responsables de la

cohésion de la cage sont réversibles. En conséquence, les sous-produits indésirables formés peuvent se dissocier pour que, *in fine*, le produit thermodynamique soit atteint.

Des familles de cages auto-assemblées se distinguent sur la base du type d'interactions non covalentes utilisées : liaisons hydrogène,⁵⁶⁻⁵⁸ liaisons de coordination,^{59,60} interactions électrostatiques,⁶¹ interactions hydrophobes^{62,63} et liaisons halogène.⁶⁴ Les deux premières familles étant les plus répandues des exemples seront discutés dans la suite.

1.2.1 - Liaisons hydrogène

En raison de sa forte directionnalité, l'utilisation de liaisons hydrogène dans la synthèse de cages moléculaires permet de prédire la géométrie de l'assemblage final et la distance entre ses composants. La complémentarité entre des groupes donneurs et des groupes accepteurs de liaisons hydrogène assurent la formation de l'auto-assemblage. La liaison hydrogène étant faiblement énergétique (1-15 kcal.mol⁻¹), seule la présence de multiples interactions garantira la stabilité de la cage obtenue.

Le groupe de Kuroda a développé une cage auto-assemblée par huit liaisons hydrogène composée d'un dimère de porphyrines cofaciales (**Figure 10**).⁶⁵

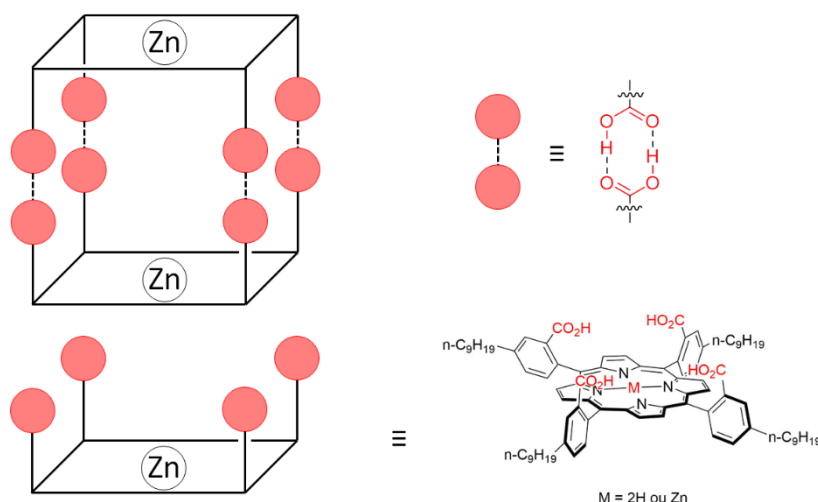


Figure 10. Schéma du dimère porphyrinique.⁶⁵

La porphyrine base libre porteuse d'esters méthyliques (R = Me et M = 2H) est obtenue à partir de l'aldéhyde correspondant et de pyrrole sous forme d'un mélange statistique d'atropoisomères ($\alpha\beta\alpha\beta : \alpha\alpha\beta\beta : \alpha\alpha\alpha\beta : \alpha\alpha\alpha\alpha = 1 : 2 : 4 : 1$) (**Figure 11**). Une saponification suivie d'une métallation au zinc(II) dans le méthanol⁶⁶ conduit au mélange de monomères souhaités (R = H et M = Zn). L'isomère d'intérêt $\alpha\alpha\alpha\alpha$ est obtenu de manière quasi quantitative (>95%) sous forme de dimère ($K_a > 10^7 \text{ M}^{-1}$) en chauffant à 80 °C pendant 15 heures le mélange d'atropoisomères dans un solvant non ou peu polaire (benzène, CCl₄, CHCl₃ ou CHCl₂CHCl₂) et

sans additif. Des analyses spectroscopiques UV-vis, IR, RMN et osmométriques confirment la formation de la cage.

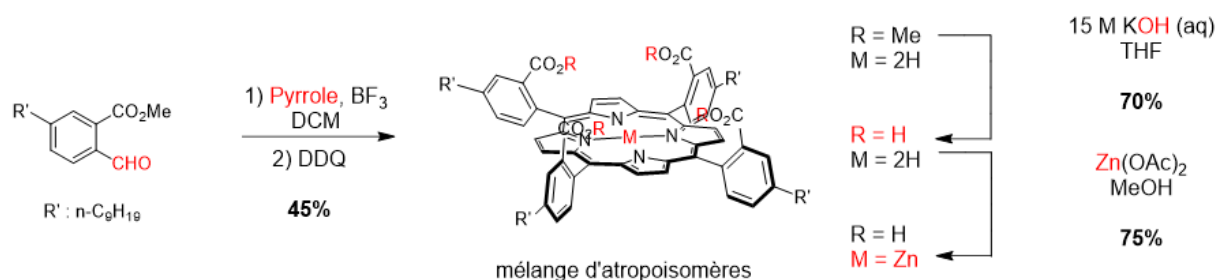


Figure 11. Synthèse de la cage.^{65,66}

La fonction de récepteur de la cage a été étudiée. Cette dernière possède une distance $\text{Zn}^{2+}-\text{Zn}^{2+}$ estimée de 8-9 Å et est capable d'encapsuler la pyrazine avec une constante d'association supérieure à 10^7 M^{-1} dans le DCM à TA. L'étude a été étendue à une pyrazine fonctionnalisée en position 2 et a démontré l'affinité de la molécule invitée pour la cage ($K_a \approx 10^7 \text{ M}^{-1}$). Ainsi, Kuroda et ses collaborateurs ont pu synthétiser un auto-assemblage composé de neuf porphyrines (**Figure 12**).⁶⁷ La porphyrine base libre centrale pauvre en électrons joue le rôle d'accepteur et possède quatre pyrazines liées en position terminale des espaceurs. Ces dernières sont encapsulées par les quatre cages porphyriniques jouant le rôle d'antennes collectrices. L'irradiation de ces cages entraîne une augmentation de la fluorescence de la porphyrine centrale par un facteur 18, mettant ainsi en évidence l'effet d'antenne désiré.

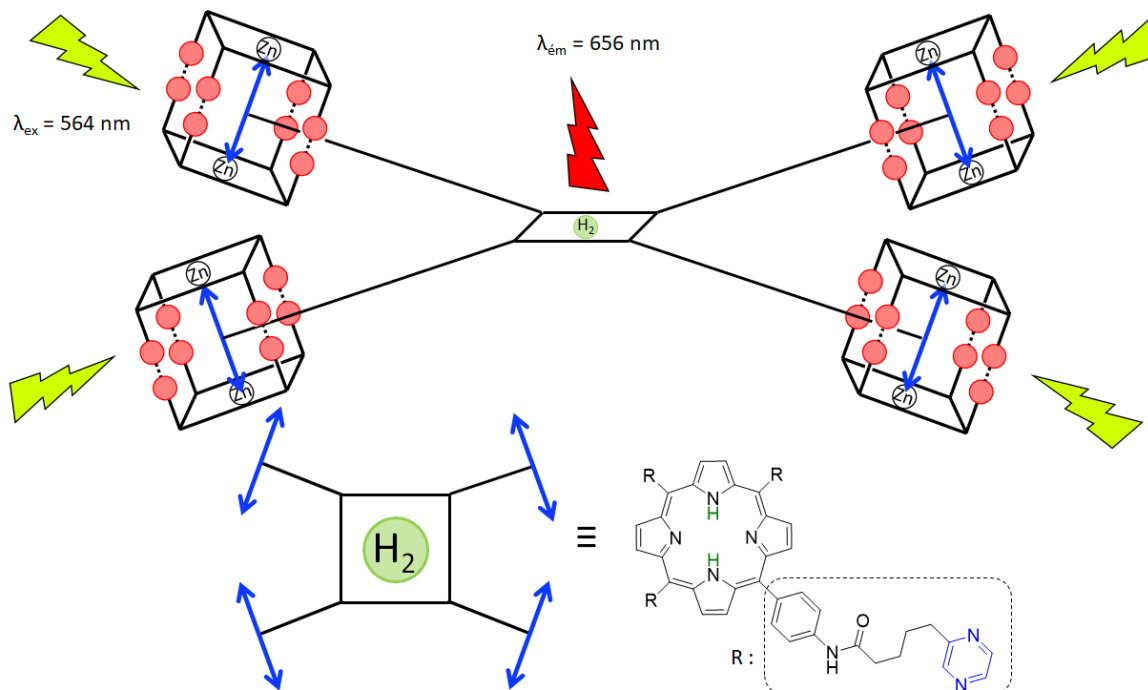


Figure 12. Représentation schématique de l'effet d'antenne observé dans l'assemblage composé de neuf porphyrines.⁶⁷

1.2.2 - Liaisons de coordination

L'utilisation des liaisons de coordination pour auto-assembler des cages est une des stratégies les plus attractives utilisées. L'assemblage supramoléculaire obtenu nécessite un fin calcul des coûts enthalpiques et entropiques mis en jeu. D'un point de vue énergétique, les liaisons de coordination sont de force intermédiaire ($15\text{-}50 \text{ kcal.mol}^{-1}$) à celles des liaisons hydrogène plus faibles ($1\text{-}15 \text{ kcal.mol}^{-1}$) et des liaisons covalentes plus fortes ($50\text{-}100 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Ainsi, en choisissant judicieusement les ligands, le métal et les conditions réactionnelles, il est alors possible de favoriser le produit thermodynamique par rapport au produit cinétique et *vice versa*.

Le groupe de Nitschke a décrit une cage auto-assemblée par liaisons de coordination à partir de six équivalents de porphyrine de nickel(II), douze équivalents de 2-formylpyridine et quatre équivalents de sulfate de fer(II) avec un rendement de 80% (**Figure 13**).⁶⁸ La formation de la cage tétraédrique est démontrée par des expériences de spectroscopie RMN ^1H , spectrométrie de masse et par la structure cristallographique de l'assemblage.

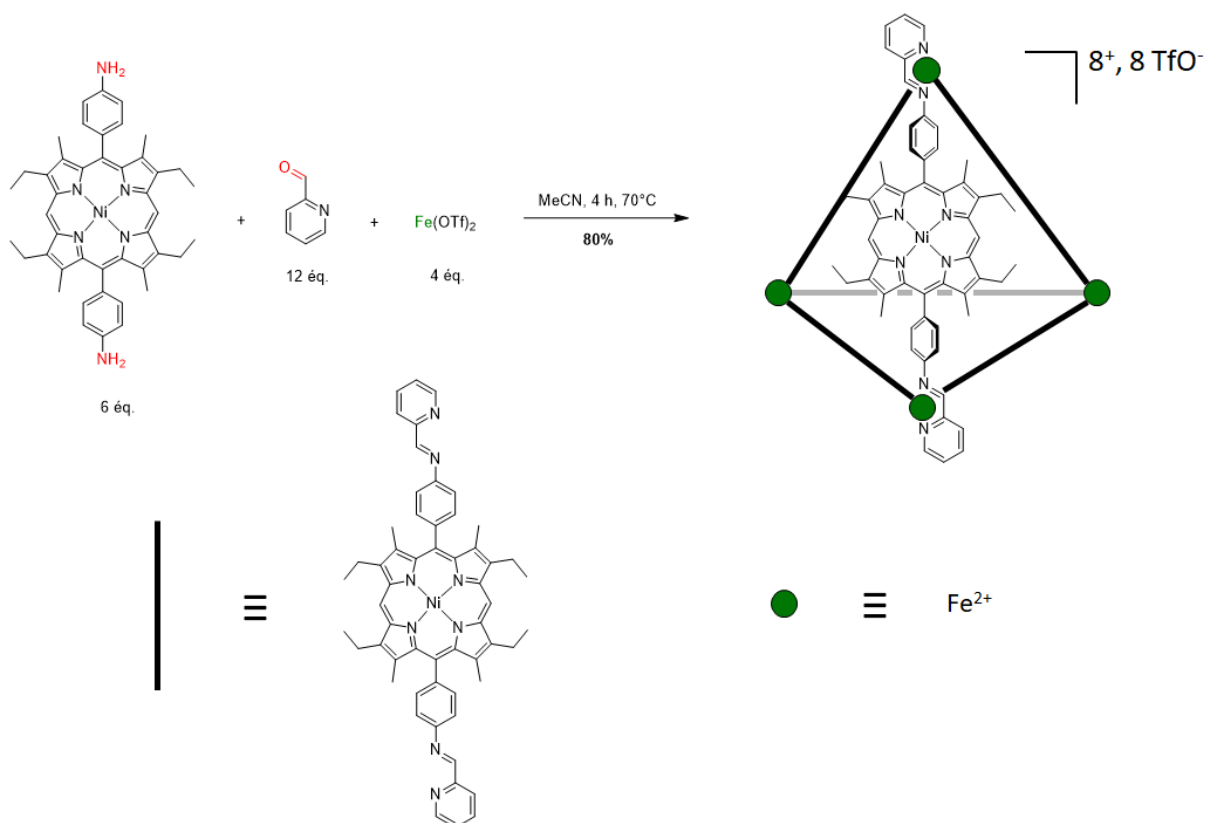


Figure 13. Synthèse de la cage auto-assemblée par liaisons de coordination du groupe de Nitschke.⁶⁸ Note : la courbure des porphyrines de nickel(II) n'est pas représentée pour simplifier le schéma.

La structure de la cage confirme la géométrie tétraédrique de l'édifice dont les ions fer(II) occupent les sommets et les porphyrines de nickel(II) occupent les arêtes. Ces dernières assurent la cohésion de l'assemblage grâce à la coordination de ses ligands bidentes pyridylimine aux cations métalliques. De plus, la structure met en évidence la courbure ($\theta(\text{N}_{\text{imine}}-\text{Ni}-\text{N}_{\text{imine}}) = 151^\circ$) des métalloporphyrines, déjà présente dans le précurseur et pointant vers l'extérieur de la cavité de la cage.

L'ajout d'un excès du fullerène⁶⁹⁻⁷¹ C_{70} conduit à l'encapsulation de ce dernier par une cage de stœchiométrie et de forme différente (**Figure 14**).

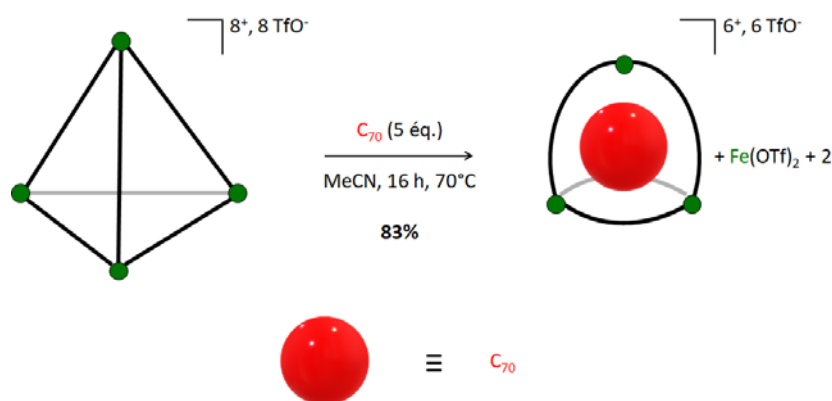


Figure 14. Formation d'une nouvelle cage auto-assemblée par liaisons de coordination après ajout d'un excès de C_{70} .⁶⁸

Les calculs théoriques de minimisation d'énergie de ce complexe d'inclusion ne montrent aucune tension, mais des interactions π avec le C_{70} , qui, en plus du gain entropique, sont supposés être les forces motrices de la réaction, contrebalançant la sphère de coordination insaturée d'un des ions fer(II).

Récemment, le groupe de Reek⁷² s'est inspiré de la cage auto-assemblée de Nitschke⁶⁸ pour développer un mime de l'hydrogénase $[\text{FeFe}]$.⁷³⁻⁷⁵ Le système est composé de la cage tétraédrique précédemment décrite dans laquelle les ions nickel(II) des porphyrines ont été substitués par des ions zinc(II) (**Figure 15**). Un cluster $[\text{2Fe-2S}]$ ⁷⁶ dans lequel un ion fer(II) est lié à un ligand pontant redox-actif⁷⁷ est encapsulé à l'intérieur de l'auto-assemblage avec une constante d'association $K_a = 1,3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ dans l'acétonitrile à 298 K (**Figure 15**).

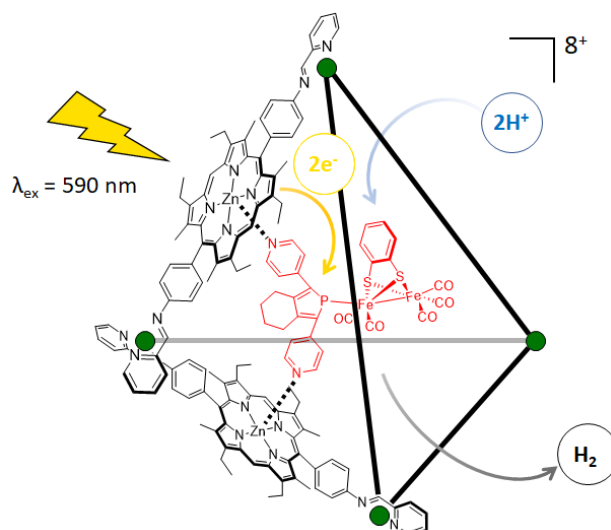


Figure 15. Schéma illustrant les différents mécanismes du photocatalyseur du groupe de Reek.⁷²

L'encapsulation du cluster de fer par la cage garantit une proximité des substrats ce qui n'est pas trivial en catalyse au vu des faibles concentrations classiquement utilisées. De plus, cette encapsulation permet d'isoler le centre réactionnel du reste du milieu et ainsi, de réduire les surtensions de réduction des protons en dihydrogène.

Pour qu'un système puisse réduire photocatalytiquement une source de protons, ce dernier doit posséder un ou plusieurs chromophores, un catalyseur adéquat et un réservoir d'électrons, respectivement dans cet exemple : les porphyrines de la cage, le cluster de fer et le ligand redox-actif. Les expériences de photocatalyse s'effectuent dans de l'acétonitrile dégazé en présence d'acide trifluoroacétique (TFA) dilué comme source de protons et d'acide 4-mercaptobenzoïque comme donneur d'électrons sacrificiel. Ce dernier est essentiel pour que le cycle catalytique puisse effectuer plus d'un tour.

L'irradiation du système conduit à un transfert d'électrons photoinduit de l'état excité des porphyrines de zinc(II) vers le complexe dinucléaire de fer, ce qui permet à ce dernier de réduire à son tour les protons issus du TFA et de former du dihydrogène (**Figure 15**). Le nombre de cycles catalytiques (TON) pour ce catalyseur est de 0,4, ce qui est environ 10^7 fois moins important que ceux retrouvés dans les systèmes naturels.⁷⁸ Ce résultat est la conséquence du faible rendement du processus de transfert d'électrons (1%) et d'une recombinaison rapide des charges (37 ps). Cependant, cet exemple mais en avant le double rôle joué par la cage porphyrinique : celui du photosensibilisateur et de protection du catalyseur.

Les travaux pionniers du groupe de Fujita ont sans aucun doute marqué le développement d'auto-assemblages formés par coordination métal-ligand.⁷⁹⁻⁸⁶ Un exemple de cage porphyrinique développée dans son groupe est décrit ci-dessous.⁸⁷

La cage est obtenue par addition de trois équivalents de métalloporphyrines de zinc(II), fonctionnalisées en position *meso* par des ligands 3'-pyridine, à six équivalents d'un complexe de palladium(II) (**Figure 16**). La structure cristallographique de la cage met en évidence la formation d'un prisme triangulaire de symétrie D_{3h} dans lequel les métalloporphyrines occupent les trois faces latérales. L'assemblage est maintenu grâce à la complexation par les ligands pyridines des six ions palladium(II), se trouvant en position apicale du prisme.

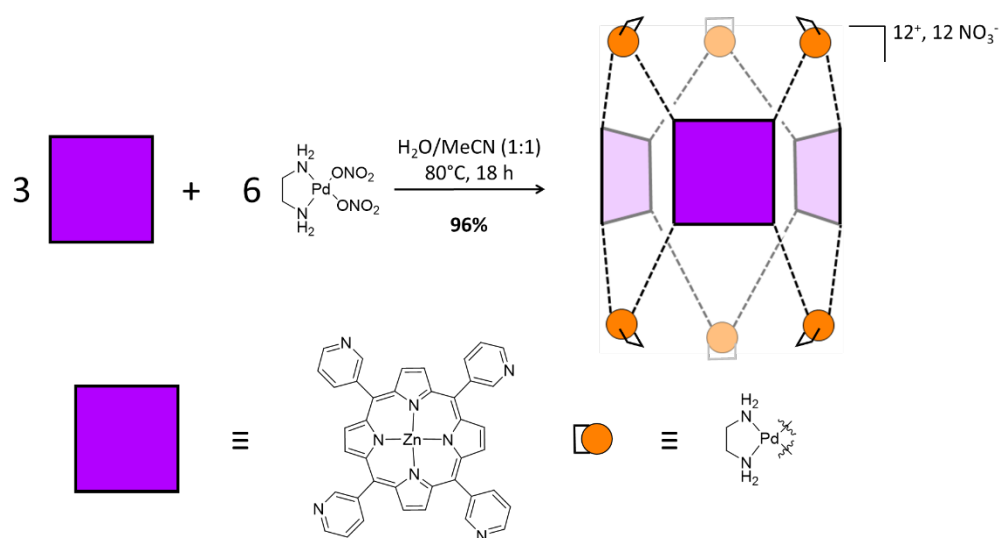


Figure 16. Synthèse de la cage auto-assemblée par liaisons de coordination du groupe de Fujita.⁸⁷

L'encapsulation d'un équivalent de pyrène induit un changement conformationnel de la cage (**Figure 17**). Deux ions métalliques (boules quadrillées) le long de la diagonale d'une même porphyrine basculent d'une coordination apicale à équatoriale. Cette opération est rendue possible grâce à la libre rotation des pyridines liées aux porphyrines. Ainsi, les deux métalloporphyrines restantes s'orientent de manière quasi parallèle avec une distance entre les plans porphyriniques de 7,1 Å, idéale pour interagir avec une molécule invitée par des interactions π . Ces interprétations s'appuient sur des expériences RMN ^1H et des calculs d'optimisation de géométrie.

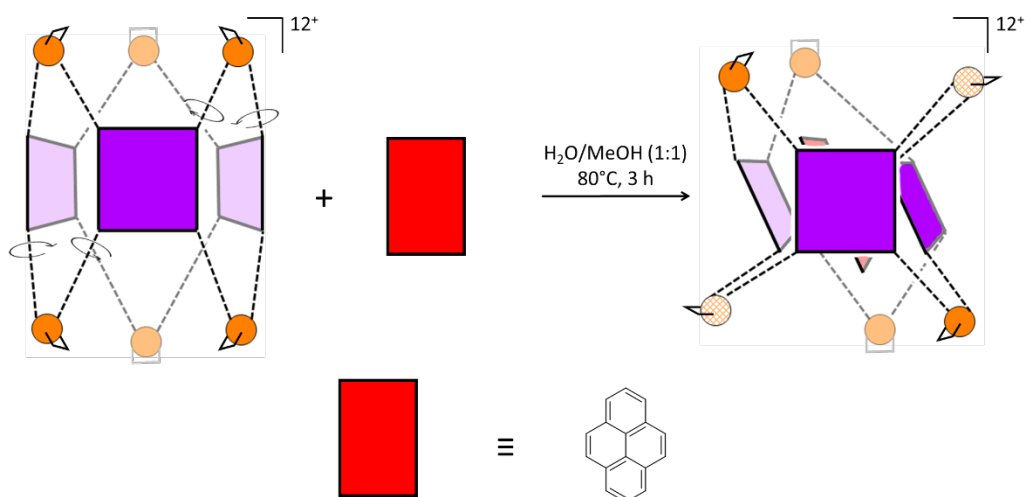


Figure 17. Changement conformationnel observé lors de l'encapsulation d'un équivalent de pyrène par la cage du groupe de Fujita.⁸⁷

Par analogie, cet exemple illustre le mécanisme d'ajustement induit⁸⁸ en biologie où l'interaction enzyme-substrat n'est optimale qu'après un changement de la conformation protéinique de l'enzyme en réponse à l'approche du substrat. Un tel changement conformationnel permet à l'hôte de réorganiser de manière optimale sa cavité pour l'encapsulation d'une molécule invitée. Par conséquent, l'encapsulation du pyrène pâtit de ces coûts énergétiques liés à la réorganisation de la cavité de la cage. Cependant, certaines cages possèdent la capacité de moduler leur taille de cavité sous l'action d'un stimulus externe et donc de dissocier les processus de réorganisation et d'encapsulation. La prochaine partie traitera de ces cages à taille de cavité contrôlable.

Partie 2 - Cages à taille de cavité modulable

Les cages incluant des composants actifs permettant d'influencer l'encapsulation de molécules invitées et/ou la réactivité à l'intérieur de la cavité en réponse à une modification structurale nourrissent un intérêt certain dans la communauté scientifique. En biologie, le changement conformationnel réversible d'une protéine en réponse à une interaction indirecte entre deux sites de fixation topographiquement distincts est défini comme une transition allostérique. Depuis sa première formulation dans les années soixante,⁸⁹⁻⁹² la régulation allostérique est aujourd'hui reconnue comme jouant un rôle majeur dans de nombreux processus biologiques tels que le transport de dioxygène,^{93,94} la transcription et la traduction de l'ADN,⁹⁵⁻⁹⁷ le fonctionnement de machines moléculaires,⁹⁸ le transport d'informations sur de grandes distances,^{99,100} etc.

Dans la suite, différents cas seront examinés, l'un utilisant la lumière et les autres utilisant une transformation chimique comme stimulus. Les exemples de cages à taille de cavité modulable étant peu nombreux¹⁰¹⁻¹¹⁷ par rapport au grand nombre de cages décrites dans la littérature, cette partie ne se restreindra pas aux cages porphyriniques covalentes.

2.1 - Cavité modulée à l'aide d'un stimulus lumineux

En comparaison avec d'autres stimuli, la lumière est considérée comme un élément de contrôle propre. Pour ce faire, la cage doit posséder des groupes fonctionnels capables d'absorber la lumière et répondre par un changement conformationnel réversible. Différentes classes de chromophores sont fréquemment utilisées¹¹⁸⁻¹²⁴ : ceux ayant une isomérisation Z/E (azobenzène, stilbène, fumaramide), ceux passant d'une forme ouverte à fermée (spiropyrane et diaryléthène) et ceux capables de dimériser (anthracène, coumarine).

Le groupe de Clever a développé une cage auto-assemblée incorporant des dithiényléthènes (DTE) comme chromophores (**Figure 18**).¹¹⁰ Le ligand dans sa forme ouverte (en blanc) peut être converti en sa forme cyclisée (en bleu) par irradiation UV à 365 nm. Ce phénomène est réversible, car l'utilisation de lumière blanche permet de retrouver l'état initial. L'ajout d'un demi-équivalent d'ions palladium(II) par rapport aux ligands (cyclisés ou non) conduit à la formation quantitative de deux cages auto-assemblées. Tout comme les ligands, ces dernières peuvent s'interconvertir à l'aide du stimulus lumineux approprié. Des expériences RMN DOSY ont permis de déterminer les rayons hydrodynamiques de la cage possédant les DTE cyclisés et non cyclisés, respectivement 8,67 Å et 7,04 Å. Les deux cages sont capables d'encapsuler l'anion sphérique dodécafluorododécaborate avec une affinité différente. En effet, la détermination des constantes d'association dans l'acétonitrile à TA met en évidence une plus forte interaction de la molécule invitée avec la cage incluant les DTE non cyclisés. Cette dernière, par la libre rotation des DTE, est capable d'ajuster sa conformation pour maximiser la force de l'interaction électrostatique mise en jeu lors de l'encapsulation.

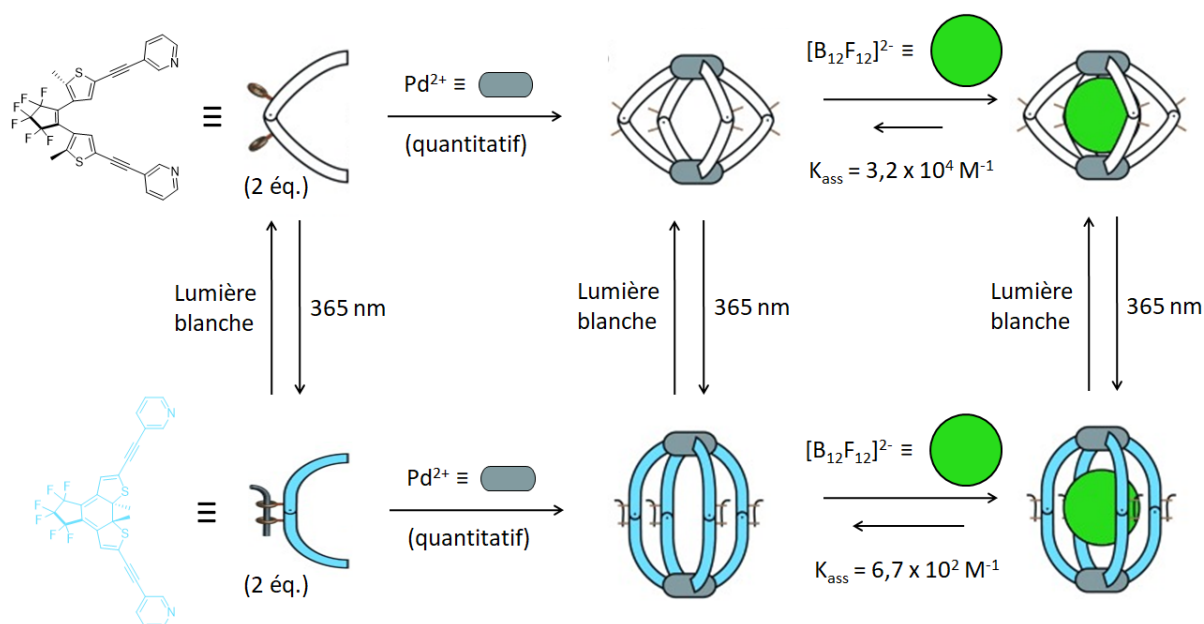


Figure 18. Synthèse des cages de coordination du groupe de Clever incorporant les chromophores DTE et encapsulation de l'anion $[B_{12}F_{12}]^{2-}$.¹¹⁰ Schémas adaptés de la réf.¹¹⁰ avec l'autorisation de Wiley-VCH.

2.2 - Cavité modulée à l'aide d'un stimulus chimique

Moduler la taille de cavité d'une cage par modification chimique peut s'effectuer à l'aide d'une variation de pH, d'addition d'ions, de ligands, de donneurs ou accepteurs de liaisons hydrogène, d'un changement de solvant ou par l'ajout d'une molécule encapsulée.¹¹⁶

2.2.1 - Modification de la sphère de coordination d'un cation métallique

La formation d'auto-assemblages par liaisons de coordination utilisant des ligands rigides a été développée par le groupe de Fujita.⁷⁹ Cependant, cette stratégie conduit fréquemment à la formation d'oligomères dès lors que des ligands flexibles sont utilisés. En réponse à cette problématique, le groupe de Mirkin a développé une nouvelle méthodologie de synthèse appelée « weak link approach »¹²⁵ permettant de préparer des architectures supramoléculaires bi- ou tridimensionnelles. Cette approche utilise des ligands flexibles hémilabiles^{126,127} capable de complexer des métaux de transition de telle sorte qu'une des liaisons métal-ligand soit plus forte qu'une autre. Ainsi, le groupe de Mirkin a développé une cage adoptant la forme d'un prisme trigonal composée de trois cations métalliques (rhodium(I) ou iridium(I)) et de deux ligands flexibles incluant des pinces thioétherphosphine (**Figure 19**).¹²⁸ La liaison métal-soufre étant plus faible que la liaison métal-phosphore, l'ajout de chlorure de tétraméthylammonium et de monoxyde de carbone ($P = 1 \text{ atm}$) permet de rompre les liaisons labiles et d'augmenter le volume de la cavité de la cage suite à la

coordination d'ions chlorures et de monoxyde de carbone. Ces édifices sont stables en solution dans le dichlorométhane sous une pression de monoxyde de carbone à TA pendant des jours. Cependant, à l'état solide ou sous atmosphère inerte, la cage retrouve sa conformation initiale, avec des chlorures comme contre-ions.

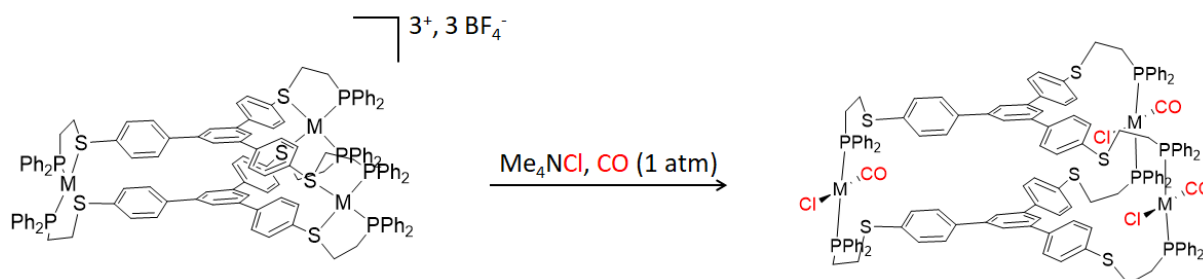


Figure 19. Modulation de la taille de la cavité de la cage du groupe de Mirkin à la suite d'une modification de la sphère de coordination des cations métalliques.¹²⁸

2.2.2 - Ajout d'un espaceur

Parmi les nombreux travaux du groupe de Rebek se trouve une cage auto-assemblée par liaisons hydrogène dont la taille de cavité peut être modulée par l'ajout d'une molécule neutre jouant le rôle d'espaceur chimique.^{129,105,109} La capsule est le produit de dimérisation du monomère calixarène possédant des phtalimides (**Figure 20**). L'ajout d'un excès de dérivé glycolurile entraîne une expansion de la cage passant de 17 Å à 24 Å de longueur d'après des calculs théoriques (**Figure 20**). Les espaceurs glycolurile s'intercalent, au nombre de quatre, entre les deux monomères en établissant de nouvelles liaisons hydrogène complémentaires maintenant le nouvel assemblage.

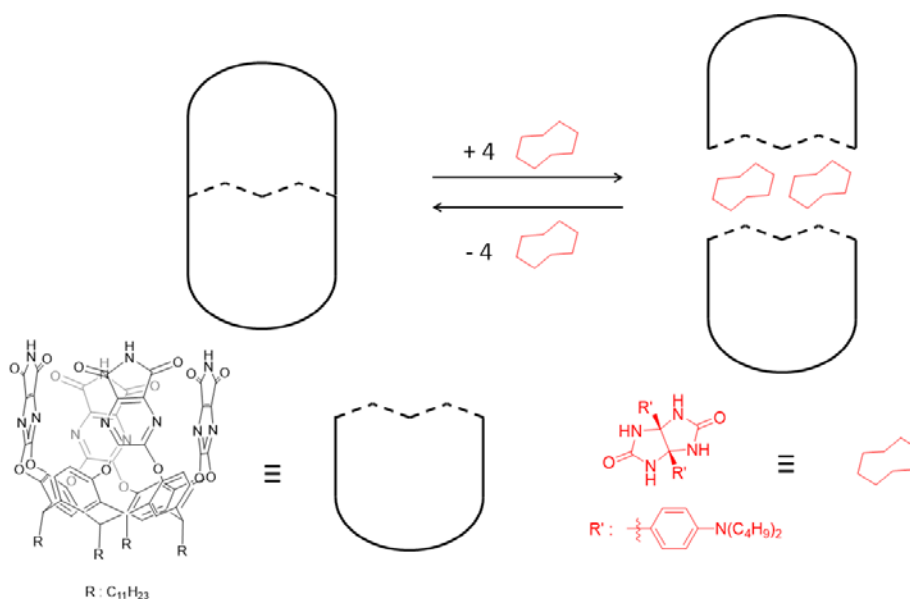


Figure 20. Expansion de la cage de Rebek après ajout d'un excès d'espaceurs glycolurile (en rouge).^{129,105}

Le traitement de la solution contenant la capsule étendue par de l'acide chlorhydrique gazeux entraîne la protonation des fonctions aniline des espaceurs glycolurils, leur précipitation et par conséquent le retour à l'état initial. L'ajout de triéthylamine à la suspension permet de retrouver la capsule étendue et met en évidence la réversibilité du phénomène.

2.2.3 - Contrôle du pH

Le groupe de Tanaka a synthétisé une cage constituant un [2]rotaxane, entrelacs moléculaire où les ammoniums d'une porphyrine de cuivre(II) sont enfilés dans les éthers-couronnes situés à la périphérie d'une phtalocyanine de cuivre(II) (**Figure 21**).¹³⁰ La synthèse débute par l'enfilage des chaînes incluant les cations ammonium de la porphyrine dans les macrocycles à forte densité électronique de la phtalocyanine. La cohésion de l'ensemble est assurée par le biais d'interactions électrostatiques et de liaisons hydrogène.¹³¹⁻¹³⁴ La réaction suivante, de type Staudinger, apporte un groupe phosphoramidate suffisamment encombré pour éviter le phénomène de désenfilage de l'assemblage et verrouiller le rotaxane. Enfin, de l'acétate de cuivre(II) est utilisé pour métaller les deux plateformes aromatiques.

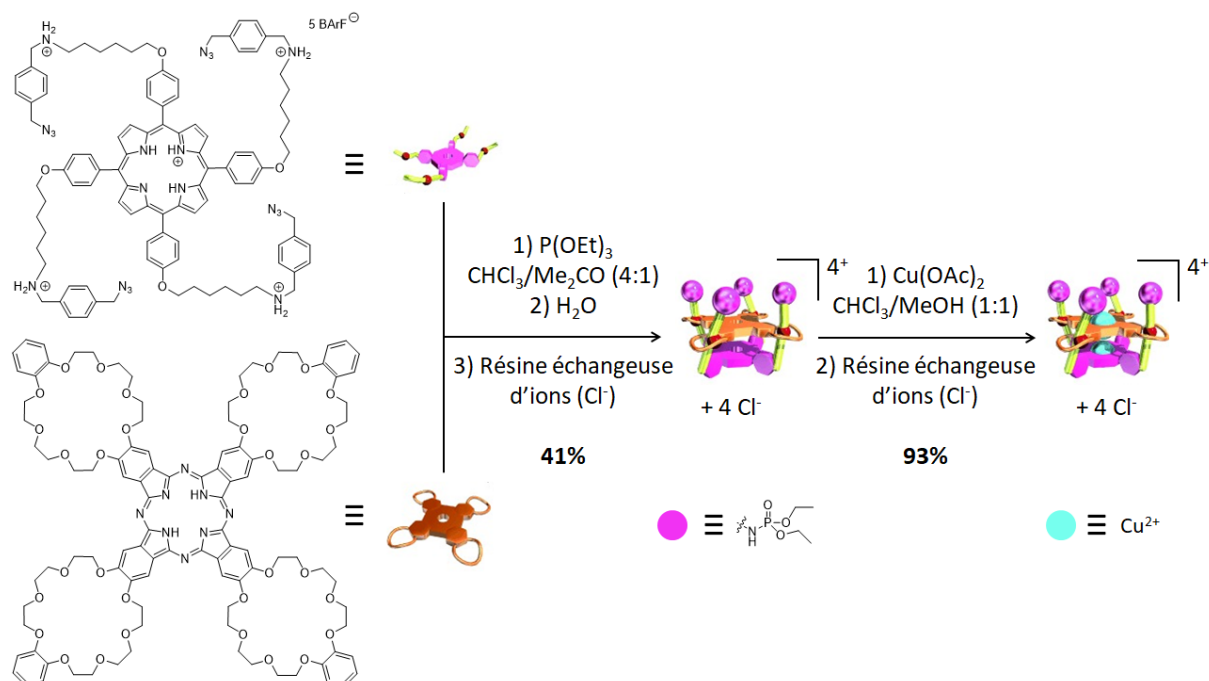


Figure 21. Synthèse du [2]rotaxane du groupe de Tanaka.¹³⁰ Schémas adaptés de la réf.¹³⁰ avec l'autorisation de Wiley-VCH.

La flexibilité garantissant à la cage la capacité à moduler la taille de sa cavité émane de la nature singulière de l'assemblage. En effet, les deux sous-unités aromatiques entrelacées sont liées non pas par une liaison covalente classique, mais par un lien mécanique¹³⁵ imputant

un plus grand nombre de degrés de liberté au système. L'addition de phosphazène, base organique, à l'assemblage permet de déprotoner les phosphoramidates et les ammoniums, entraînant ainsi un rapprochement des deux macrocycles aromatiques (**Figure 22**). L'ajout d'acide trifluoroacétique permet de retrouver l'état initial.

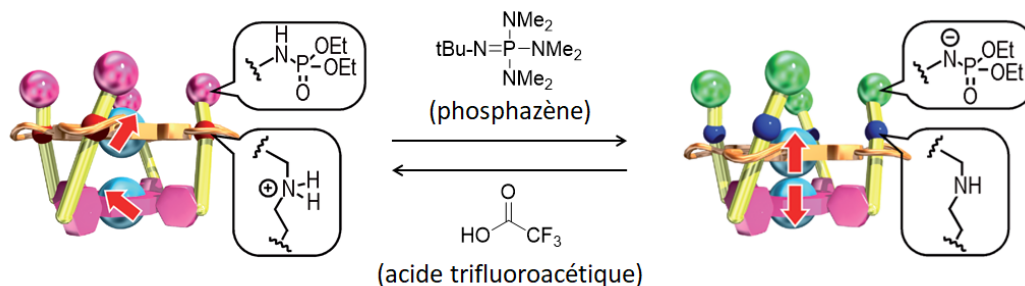


Figure 22. Contrôle de la taille de la cavité du [2]rotaxane du groupe de Tanaka.¹³⁰
Schémas adaptés de la réf.¹³⁰ avec l'autorisation de Wiley-VCH.

Le cuivre(II) étant paramagnétique, Tanaka et ses collaborateurs ont étudié le système par résonance paramagnétique électronique (RPE). Dans sa forme protonée, la cage se comporte comme la somme de deux spins $S = \frac{1}{2}$ isolés dans un environnement plan carré. À l'opposé, un couplage antiferromagnétique entre la phtalocyanine de cuivre(II) et la porphyrine de cuivre(II) est observé dans sa forme déprotonée ce qui indique une communication de spin entre les deux cations métalliques (**Figure 22**).

Cet exemple met en évidence l'intérêt des entrelacs moléculaires dans la synthèse de systèmes commutables. Les molécules imbriquées mécaniquement (MIM) telles que les rotaxanes ou caténanes constituent une alternative élégante et accessible à la conception d'une charpente supramoléculaire flexible, c'est pourquoi la dernière partie s'intéressera à ces entrelacs moléculaires.

Partie 3 - Cages moléculaires et molécules imbriquées mécaniquement

Boutonner sa chemise, mettre sa ceinture, lacer ses chaussures puis sortir en fermant la porte. Prendre l'ascenseur, déverrouiller son cadenas de vélo puis pédaler pour se rendre au laboratoire. Avez-vous remarqué l'ubiquité du lien mécanique dans notre vie de tous les jours ? De millénaires en arrière jusqu'à aujourd'hui, du monde macroscopique à nanoscopique, des phénomènes statiques à dynamiques, ce lien est omniprésent (**Figure 23**).

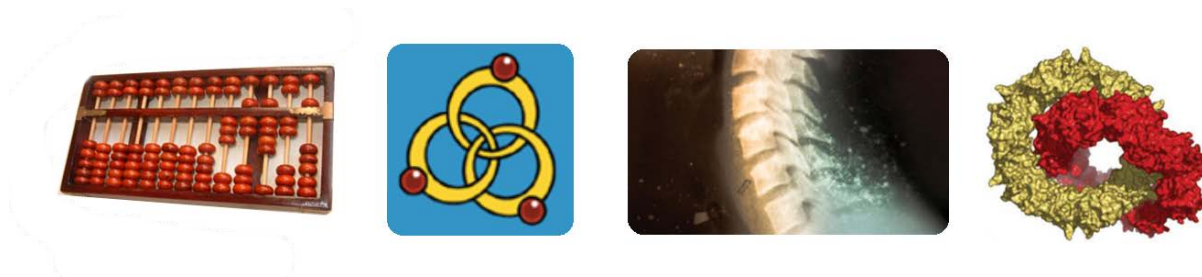


Figure 23. Exemples de MIM. De g. à d. : un abaque (2700 av. J.-C.), les anneaux de la famille Borromée (XV^e siècle), image aux rayons X d'une colonne vertébrale dont l'une des fonctions est de protéger la moelle épinière et structure cristallographique d'une enzyme entrelacée.¹³⁶ Structure cristallographique adaptée de la réf.¹³⁶ avec l'autorisation de Elsevier Ltd.

À l'échelle moléculaire, sa formation peut être observée dès lors qu'il devient spatialement possible qu'une partie d'une molécule et une molécule différente s'interpénètrent. Ainsi, le lien mécanique¹³⁵ est défini comme un enchevêtrement de deux ou plusieurs sous-unités ne pouvant être dissociées qu'en étirant ou cassant une liaison entre deux atomes. Les entrelacs moléculaires appartiennent à la famille des MIM. Parmi ces molécules, les caténanes et les rotaxanes en sont les archétypes (**Figure 24**).¹³⁷ Un caténane est composé de deux ou plusieurs macrocycles entrelacés tandis qu'un rotaxane, dans sa forme la plus simple, est composé d'un macrocycle à l'intérieur duquel est enfilé un axe moléculaire fonctionnalisé en positions terminales par des bouchons volumineux évitant le phénomène de désenfilage. Le nombre de sous-unités (anneaux, axes) est indiqué entre crochets avant le nom de la MIM.

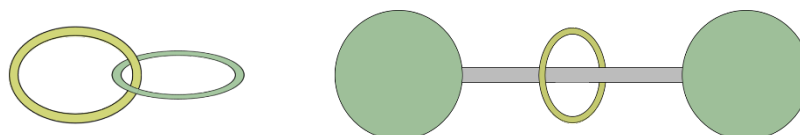


Figure 24. De g. à d. : représentations d'un [2]caténane et d'un [2]rotaxane.

L'absence des MIM dans la littérature avant les années soixante souligne la difficulté d'introduire le lien mécanique dans un assemblage moléculaire. L'avènement de la chimie supramoléculaire et l'utilisation d'agents préorganisés a marqué un nouveau départ dans la synthèse de ces molécules initialement considérées comme une curiosité ésotérique. L'intérêt actuel des chimistes pour les MIM est généralement associé à l'élaboration de rotaxanes (**Figure 25**), bien que les travaux pionniers sur le lien mécanique furent étroitement liés aux caténanes.^{138,139}

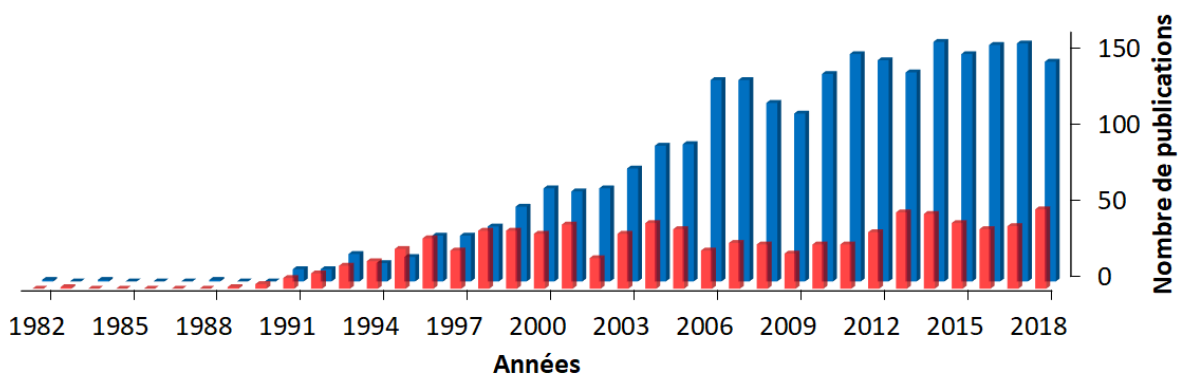


Figure 25. Histogramme représentant l'évolution du nombre de publications citant caténane (rouge) ou rotaxane (bleu) de 1982 à 2018. Source : Thomson Reuters Web of Science.

La synthèse d'un rotaxane est fréquemment précédée par la formation d'un pseudorotaxane ou semirotaxane (**Figure 26**). Les différentes stratégies employées pour obtenir un rotaxane seront décrites dans le Chapitre IV - Partie 1 - .



Figure 26. De g. à d. : représentation schématique d'un [2]rotaxane, d'un [2]semirotaxane et d'un [2]pseudorotaxane.

Le contrôle de la mobilité des sous-unités d'un rotaxane a permis de créer de véritables nanomachines artificielles¹⁴⁰⁻¹⁴³ telles que des moteurs,¹⁴⁴ des ascenseurs,^{130,145} etc.¹⁴⁶ En témoigne le prix Nobel de chimie 2016 récompensant Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart et Bernard L. Feringa pour leurs travaux sur « la conception et la synthèse de machines moléculaires ». ¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ De plus, les propriétés des constituants de l'axe peuvent être modifiées dans le rotaxane¹⁵⁰ du fait de l'interaction avec l'anneau ou d'autres composants de l'entrelacs. La nature dynamique de l'équilibre d'association/dissociation des semi- et pseudorotaxanes, trop souvent considérés comme de simples intermédiaires réactionnels, font d'eux d'excellents outils moléculaires pour effectuer des tâches binaires.¹⁵¹⁻¹⁵⁴

Cette partie se divise en deux sous-parties : la première s'intéressera à un des rares exemples de rotaxanes incorporant non pas un macrocycle, mais une cage moléculaire et la seconde discutera de MIM mettant à profit une transition allostérique dans le contrôle de fonctions telles que les propriétés de récepteur, d'initiateur d'une réaction catalytique ou la mobilité de ses sous-unités.

3.1 - Rotaxane incorporant une cage moléculaire

Les rotaxanes incluant des calixarènes,^{155,156} cucurbituriles,¹⁵⁷ cyclodextrines¹⁵⁸ et pillararènes¹⁵⁹ ne seront pas décrits dans la suite dans le but d'éviter une liste exhaustive. Ces cages servent essentiellement d'unité de reconnaissance d'une station de l'axe, mais présentent rarement d'autres fonctions.

La substitution du macrocycle classiquement utilisé dans un rotaxane par une cage moléculaire a de nombreux intérêts. Les propriétés de reconnaissance sont exaltées : la préorganisation est accrue et l'« anneau » possède désormais une cavité tridimensionnelle. De plus, la cage est plus riche structurellement que son analogue macrocyclique, ce qui permet d'intégrer des fonctions supplémentaires pour contrôler un événement spécifique, telle une transition allostérique. Enfin, le lecteur pourrait penser que, par analogie avec l'évolution des récepteurs supramoléculaires, les rotaxanes incorporant des cages semblent être la direction à emprunter pour découvrir des MIM aux propriétés singulières.

Mimer la dynamique de la matière vivante, telle que la contraction musculaire, a depuis toujours fasciné les scientifiques. Les sarcomères, unités fonctionnelles des myofibrilles responsables du mouvement dans les muscles, ¹⁶⁰⁻¹⁶² sont principalement composés de myosines et d'actines, filaments protéiniques enchevêtrés (**Figure 27**). Ainsi, la contraction du muscle s'accompagne d'une interpénétration plus prononcée du réseau protéinique.

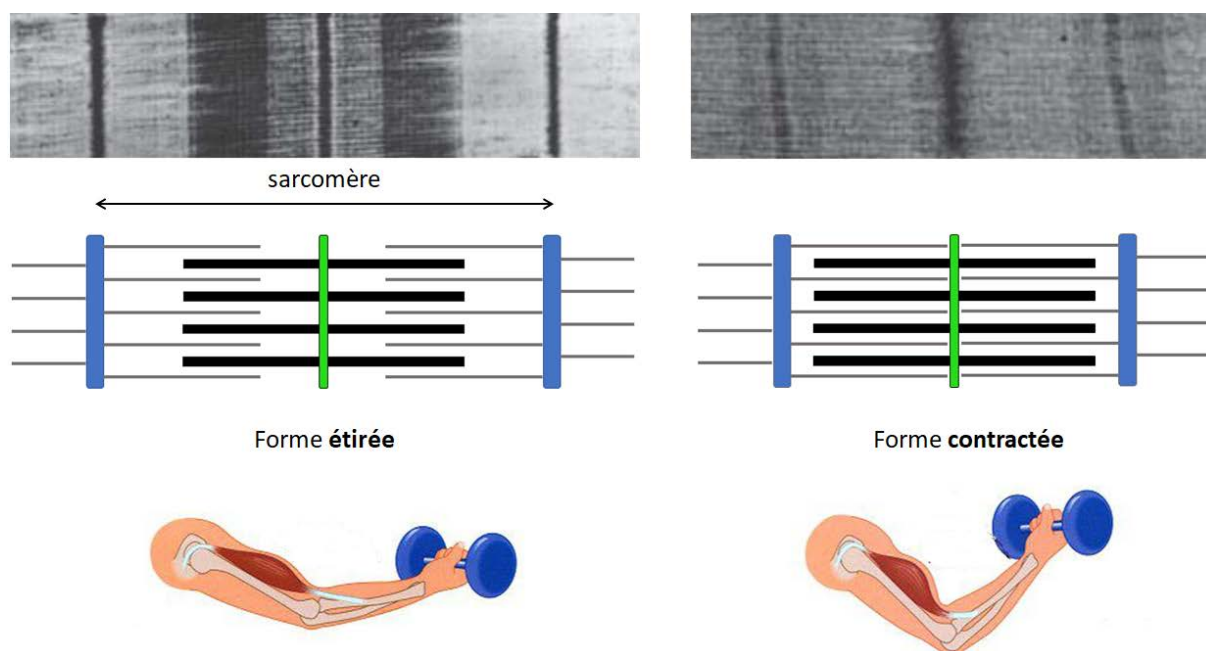


Figure 27. Image par microscopie électronique de myofibrilles étirées (à g.) et contractées (à d.). Rectangles noirs : myosines ; lignes grises : actines. Source : Brandeis University.

Suite aux travaux pionniers des quelques groupes ayant réussi à reproduire avec brio le mouvement de contraction et d'étirement des muscles à l'échelle d'une molécule,¹⁶³⁻¹⁶⁹ le groupe de Chiu a utilisé une cage dans l'élaboration d'un muscle moléculaire artificiel sous la forme d'un [2]rotaxane (**Figure 28**).¹⁷⁰ La cage est composée de deux unités réceptrices : les motifs tryptiques¹⁷¹ et les éthers-couronnes DB24C8¹³¹. Dans sa forme relaxée, les éthers-couronnes de la cage interagissent avec les ammoniums secondaires de l'axe, figeant la cage comme l'attestent les expériences spectroscopiques RMN ¹H et la structure cristallographique du [2]rotaxane. L'ajout d'ions fluorure annihile ces interactions,¹⁷² ce qui permet dès lors aux pyridiniums d'interagir avec les éthers-couronnes. Ainsi, l'axe moléculaire est comprimé, comme l'atteste la diminution de 36% (modélisation) de la longueur de l'assemblage. Par comparaison, le muscle humain diminue de 27% sa longueur. L'utilisation d'ions calcium permet de retrouver l'état initial, ce qui met en évidence la réversibilité du phénomène.

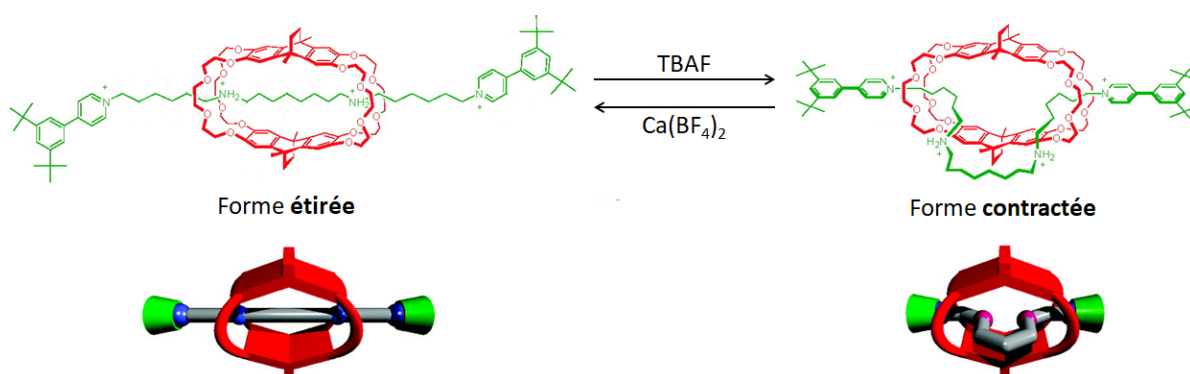


Figure 28. Représentation du mouvement musculaire contrôlé du [2]rotaxane incorporant une cage de Chiu.¹⁷⁰ Adapté de la réf.¹⁷⁰ avec l'autorisation de American Chemical Society.

Le contrôle de la position des sous-unités d'un rotaxane peut s'effectuer à l'aide de stimuli physiques, chimiques ou électrochimiques divers.¹³⁵ Cependant, dans la quasi-totalité des cas, ce changement s'accompagne d'une perte d'information du système. En effet, le contrôle dans l'exemple précédent est réalisé en masquant la nature de donneur de liaisons hydrogène des fonctions ammoniums secondaires à l'aide d'ions fluorures compétiteurs. Par conséquent, ces fonctions ne sont plus capables d'interagir avec de nouvelles molécules invitées. L'utilisation d'une transition allostérique, induisant uniquement un changement conformationnel, comme élément de contrôle semble être une alternative élégante pour conserver la nature chimique initiale des sous-unités.

3.2 - Contrôle allostérique dans des entrelacs moléculaires

Le groupe de Jean-Pierre Sauvage a synthétisé une impressionnante presse moléculaire sous la forme d'un [4]rotaxane cyclique capable de complexer des ligands ditopiques uniquement en présence d'ions cuivre(I) (**Figure 29**).^{173,174} Ces derniers se comportent comme des effecteurs permettant un contrôle allostérique des propriétés de complexation de la presse. La démétallation suite à l'ajout de cyanure de potassium entraîne un effondrement de la structure supramoléculaire. Ainsi, l'édifice perd ses qualités de récepteur vis-à-vis de ligands ditopiques (DABCO et 1,4-diaminobutane).¹⁷³

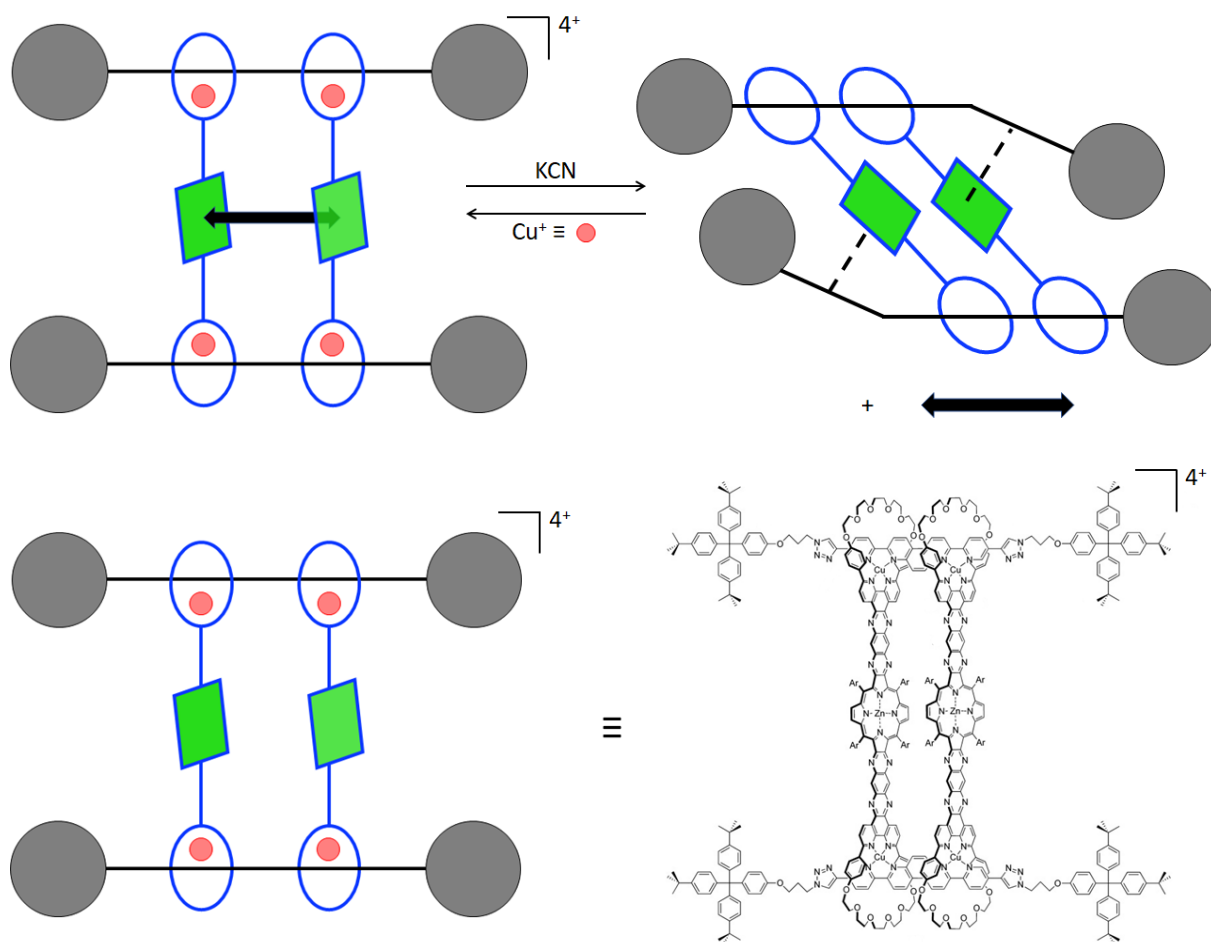


Figure 29. Contrôle allostérique des propriétés d'encapsulation de ligands ditopiques (double flèche noire) par le [4]rotaxane cyclique du groupe de Sauvage.¹⁷⁴ Schéma de la presse adapté de la réf.¹⁷⁴ avec l'autorisation de Wiley-VCH.

Récemment et inspiré par les travaux du groupe de Lehn,¹⁷⁵ le groupe de Leigh a synthétisé une MIM sous la forme d'un nœud moléculaire¹³⁷ capable d'initier et de réguler de manière allostérique une réaction catalytique.¹⁷⁶ Le nœud moléculaire, en présence d'ions zinc(II), est capable de complexer les anions chlorure et bromure avec de grandes constantes d'association dans l'acétonitrile, respectivement $K_a \approx 2,9 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ et $K_a = (7,7 \pm 2,0) \times 10^8 \text{ M}^{-1}$.

1.

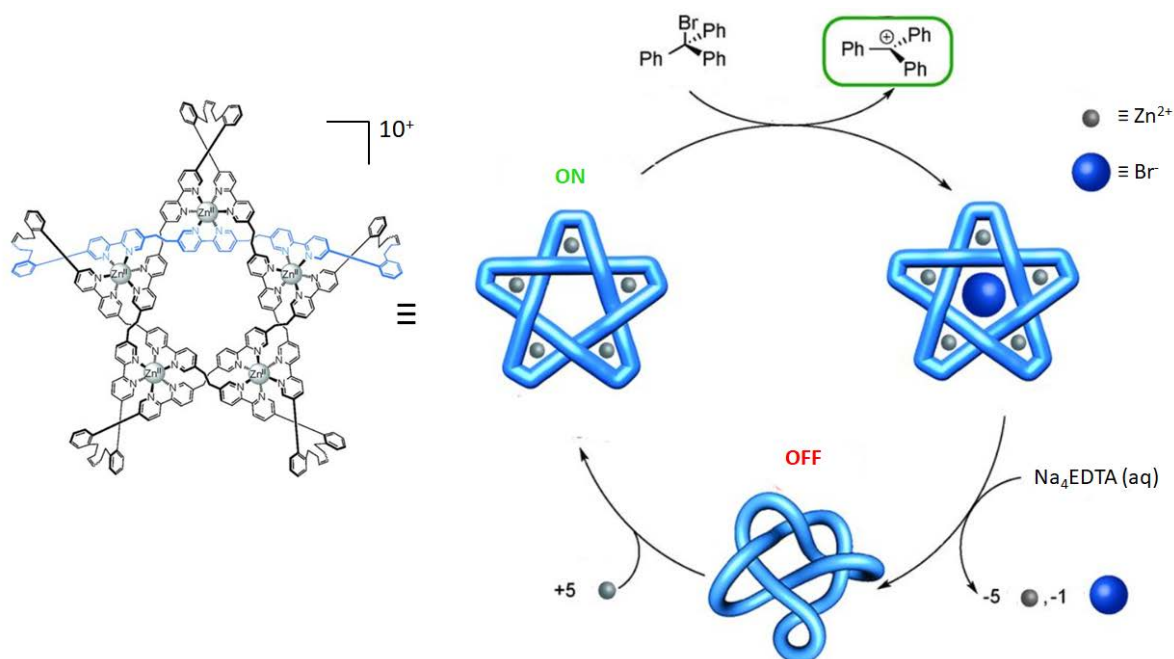


Figure 30. Abstraction allostérique d'un ion bromure par un nœud moléculaire. Adapté de la réf.¹⁷⁶ avec l'autorisation de American Association for the Advancement of Science.

D'autres groupes se sont intéressés à l'élaboration de MIM dit allostériques.^{177–188} Bien que ces travaux soient intéressants, la plupart d'entre eux utilisent un effecteur qui agit directement sur le site actif en encombrant ce dernier, en modifiant ses propriétés électroniques ou en entrant en compétition avec l'interaction initiale.

Le groupe de Leigh et ses collaborateurs ont développé un [2]rotaxane (**Figure 32**) utilisant une transition allostérique pour contrôler le mouvement de l'anneau le long de l'axe moléculaire.¹⁸⁹ L'anneau est composé de deux unités isophthalamide jouant le rôle de donneurs de liaisons hydrogène (DLH) et l'axe possède des fonctions amides complémentaires jouant le rôle d'accepteurs de liaisons hydrogène (ALH). Le rôle du bouchon diphenyle de droite est classique tandis que celui de gauche porte une fonction bis(2-picolyl)amine (BPA) capable de complexer des ions métalliques (**Figure 31**).

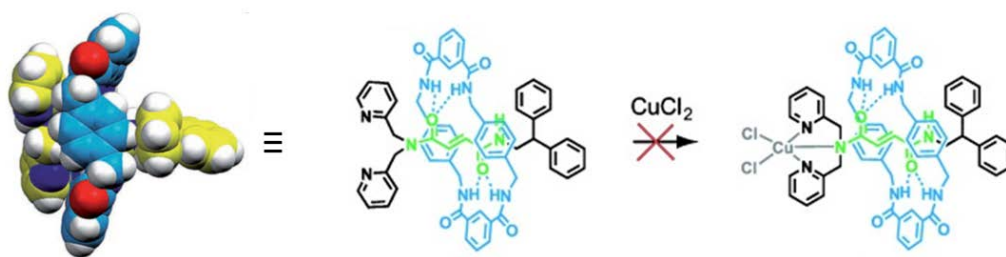


Figure 31. Structure cristallographique du [2]rotaxane (représentation des rayons de van de Waals) et absence de complexation de l'ion cuivre(II).¹⁸⁹ Adapté de la réf.¹⁸⁹ avec l'autorisation de Wiley-VCH.

Le rotaxane, bien que possédant le groupe chélatant BPA, ne forme pas de complexe avec des ions métalliques. Le groupe carbonyle, réduisant la densité électronique de l'azote adjacent, n'est pas responsable de cette observation, car l'haltère moléculaire, le rotaxane sans son anneau, est capable de complexer de se lier à des ions métalliques Cu^{2+} et Cd^{2+} . La structure cristallographique du rotaxane nous indique que les pyridines du BPA s'orientent de manière quasi parallèle aux aromatiques des isophtalamides, facilitant les interactions π - π , avec l'anneau tout en autorisant son interaction avec les ALH de l'axe (**Figure 31**). La complexation d'un ion métallique n'est possible qu'après rotation des pyridines qui entreraient alors dans l'espace occupé par l'anneau. Ainsi, la synthèse d'un rotaxane incluant deux stations DLH a été envisagée pour permettre au macrocycle de se mouvoir en réponse à ce changement structural. L'axe de la navette moléculaire, rotaxane à deux stations, est composé d'une station succinamide (en vert) et d'une station amide ester succinique (en orange) (**Figure 32**).

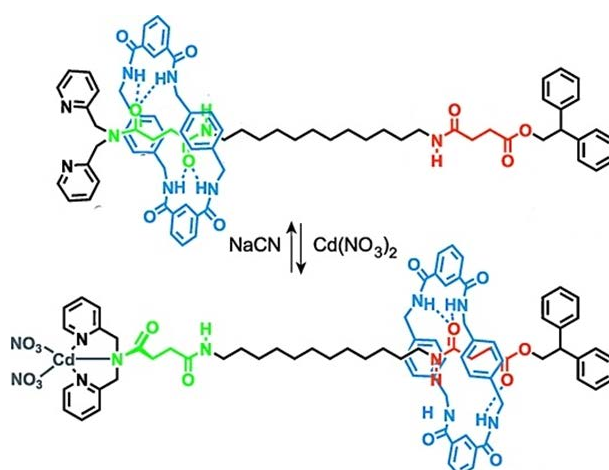


Figure 32. Contrôle allostérique du mouvement de l'anneau dans la navette moléculaire du groupe de Leigh.¹⁸⁹ Adapté de la réf.¹⁸⁹ avec l'autorisation de Wiley-VCH.

L'ajout à la navette d'ions cadmium(II), qui se lient au niveau du bouchon BPA, entraîne la translation de l'anneau initialement sur la station succinamide vers la deuxième station située à 15 Å. Le phénomène est réversible, car l'ajout d'ions cyanure permet de retrouver l'état initial.

Partie 4 - Projet de thèse

De précédents travaux au laboratoire ont conduit à l'obtention de deux cages covalentes bisporphyriniques commutables, ces dernières se différenciant par la taille des

connecteurs (**Figure 33**).^{190,191} Les cages sont composées de deux porphyrines de zinc(II) liées entre elles de manière covalente par quatre anses flexibles polyéthers incluant des sites périphériques triazole, deux par anse, capables de complexer des ions métalliques. L'ajout d'ions argent(I) permet à la cage de passer d'une conformation initialement aplatie à une conformation ouverte. La précipitation des ions argent(I) par l'ajout d'ions chlorures permet de retrouver l'état initial et met en évidence la réversibilité du phénomène. Ainsi, la cage est capable d'effectuer un élégant mouvement de respiration moléculaire (**Figure 33**).

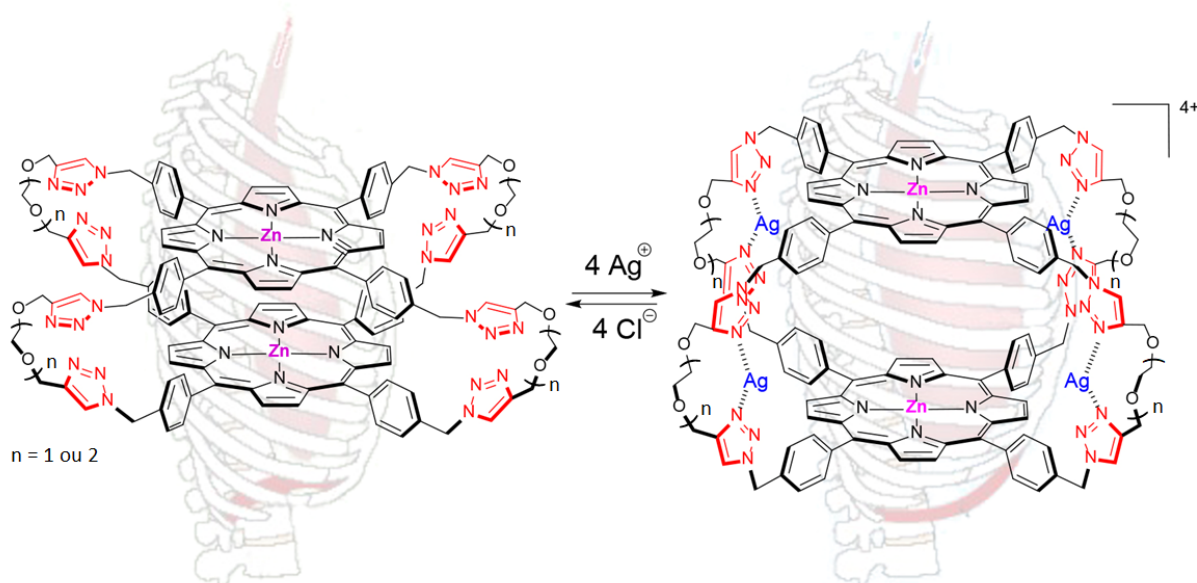


Figure 33. Illustration du mouvement de respiration moléculaire des cages développées au laboratoire.^{190,191}

Mon projet de thèse s'appuie sur ces résultats et vise à explorer les propriétés associées à ce mouvement. La première partie de mon travail débute avec la synthèse de la plus petite cage covalente à taille de cavité modulable.¹⁹¹ La seconde partie de mon travail utilise ce mouvement contrôlé dans le but d'encapsuler de manière allostérique des molécules invitées de nature différente. Enfin, la synthèse d'une MIM originale incorporant une cage sera explorée à partir des molécules invitées les plus probantes. La commutabilité de la cage sera exploitée pour définir les positions de stabilité de l'entrelacs.

Chapitre II - Synthèse d'une cage covalente bis-porphyrinique et étude de sa fonction de récepteur moléculaire

Partie 1 - Stratégie de synthèse

1.1 - Rétrosynthèse

La synthèse de la cage a été réalisée selon des conditions déjà établies au laboratoire.^{190,191} La cage **C** est formée à partir des précurseurs **4** et **8**, porphyrines de zinc(II) préorganisées à l'aide du ligand ditopique DABCO dans une macrocyclisation finale utilisant une cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée au cuivre(I) (CuAAC) (**Figure 34**).^{192,193} La porphyrine de zinc(II) comportant quatre azotures **4**, après quelques modifications, est obtenue à partir de l'aldéhyde **1** et de pyrrole. La porphyrine de zinc(II) **8** est elle aussi formée *via* une réaction CuAAC impliquant la porphyrine **4** précédemment utilisée et le dialcyne monoprotégé **6**.

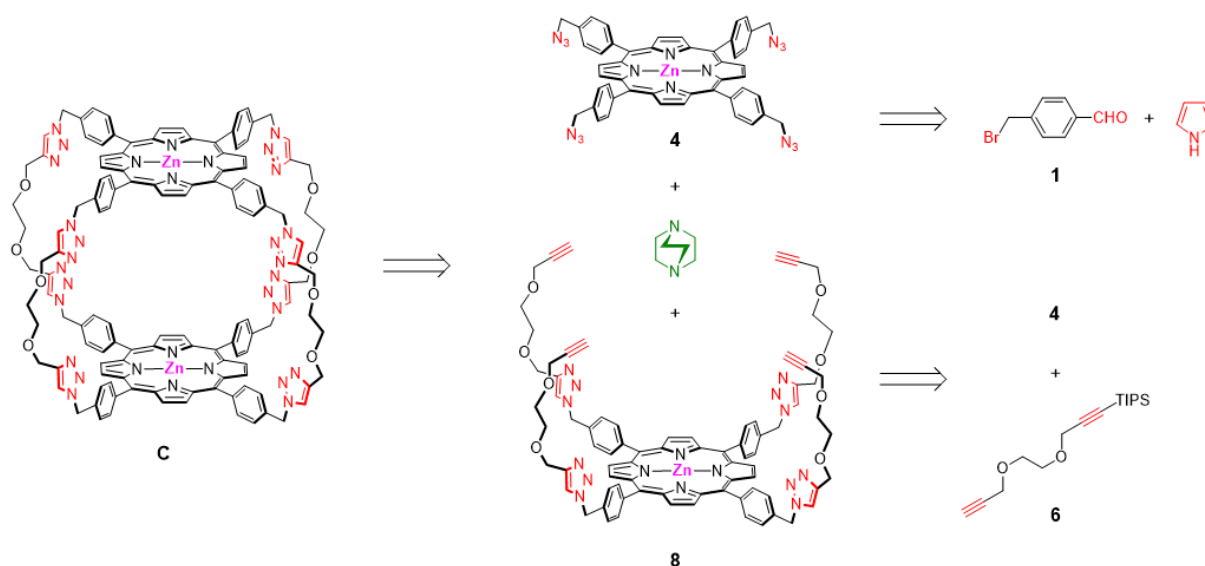


Figure 34. Rétrosynthèse de la cage **C** visée.

Ainsi, la partie 2 décrira la synthèse des précurseurs porphyriniques **4** et **8** tandis que la partie 3 explicitera la formation de la cage.

1.2 - Choix de la réaction CuAAC comme réaction de macrocyclisation finale

La réaction CuAAC, version catalysée au cuivre(I) de la cycloaddition entre un dipole-1,3 et un dipolarophile découverte par Huisgen,^{194,195} a été indépendamment décrite dans la

littérature en 2001 par les groupes de Sharpless¹⁹² et Meldal.¹⁹³ La réaction convertit un dérivé organique azoturé et un alcyne vrai en un triazole disubstitué en position 1 et 4 en présence d'une source d'ions cuivre(I) (**Figure 35**). En comparaison avec la version non catalysée, la réaction CuAAC est avantageuse, car elle est plus rapide, régiosélective, utilise des conditions douces et tolère des fonctions diverses sur les substrats. Les applications variées,¹⁹⁶ telles que la synthèse de MIM,^{197,198} la biologie,¹⁹⁹ la chimie combinatoire,²⁰⁰ la chimie des polymères,²⁰¹ la synthèse organique,¹⁹⁶ la chimie des sucres,²⁰² témoignent de la polyvalence de cette réaction. En 2005, l'utilisation d'un catalyseur au ruthénium (RuAAC) a permis d'obtenir sélectivement le régioisomère-1,5 (**Figure 35**).²⁰³ Cependant, à l'aune de la réaction CuAAC, la RuAAC est plus sensible vis-à-vis du solvant de réaction et de l'encombrement du dérivé azoturé.^{204–206}

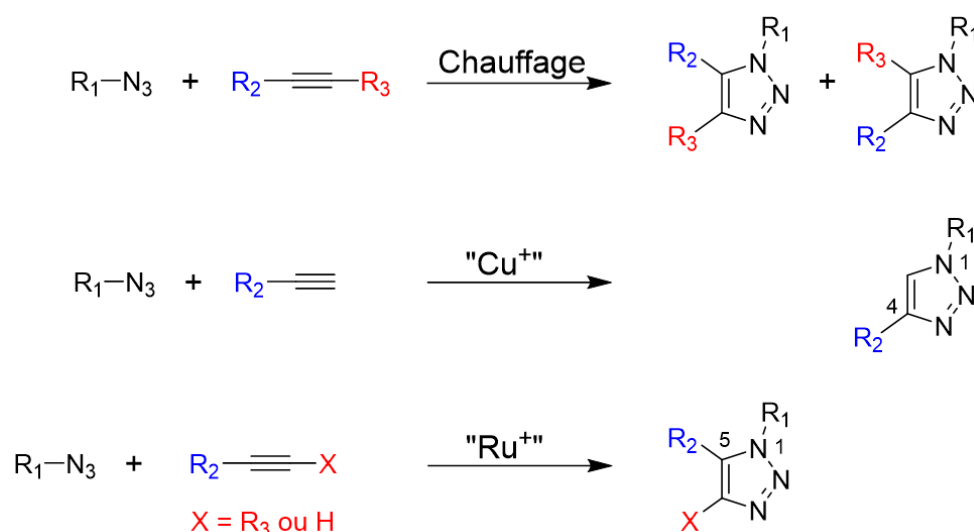


Figure 35. Illustration de la régiosélectivité de la cycloaddition entre un azoture et un alcyne. De haut en bas: cycloaddition activée par la chaleur, catalysée par des ions cuivre(I) (CuAAC) et catalysée par des ions ruthénium(I) (RuAAC).

L'identité et la nucléarité en cuivre de l'espèce catalytiquement active dans le mécanisme de la réaction CuAAC sont aujourd'hui encore sujets à de nombreux débats.^{207,208} Initialement, un complexe de cuivre mononucléaire a été proposé¹⁹² puis, des études théoriques^{209–211} et expérimentales²¹² ont suggéré la participation d'une espèce dinucléaire. En 2013,²¹³ une étude élégante du groupe de Fokin a montré que l'acétylénure de cuivre monomérique est réactif vis-à-vis des dérivés organiques azoturés uniquement après ajout d'une source externe de cuivre. Par conséquent, un acétylénure cationique σ,π -biscuivre(I) est supposé être l'espèce catalytiquement active (**Figure 36**, en haut à droite). En 2015,²¹⁴ le groupe de Bertrand isole pour la première fois ce complexe, ainsi qu'un nouvel intermédiaire

dinucléaire (**Figure 36**, en bas à droite) jamais postulé auparavant, à l'aide d'un ligand aminocarbénique²¹⁵ saturé aux propriétés électroniques singulières. Les deux acétylénures de cuivre sont actifs dans la réaction CuAAC avec une différence notable : le chemin réactionnel impliquant le complexe dinucléaire de cuivre est favorisé cinétiquement.

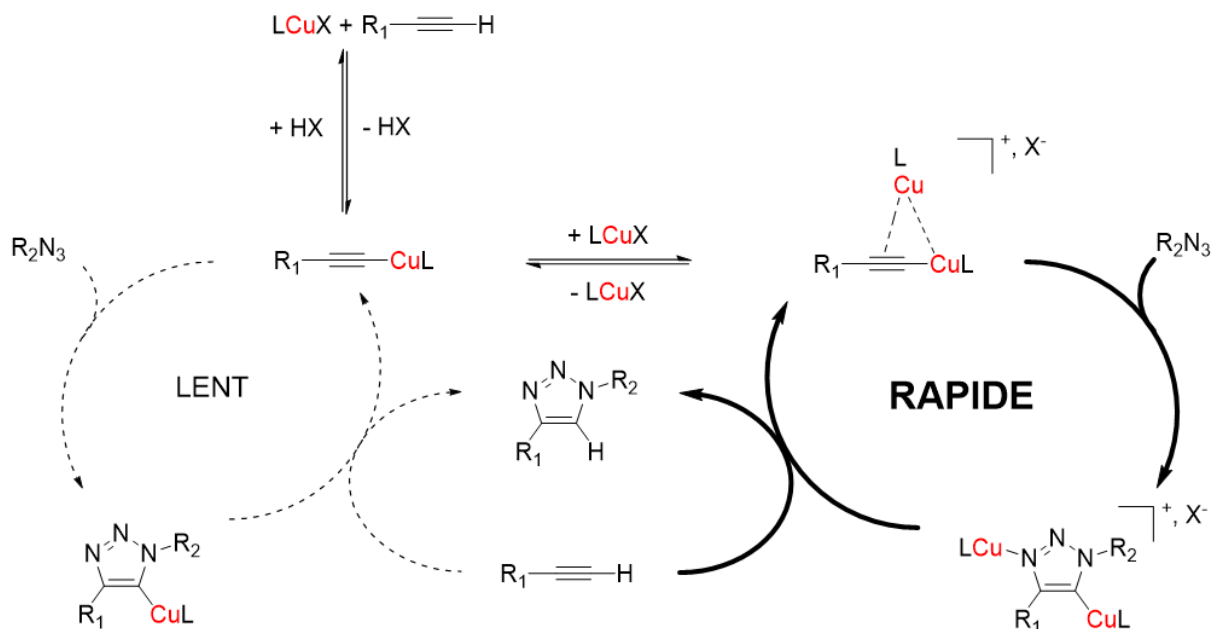


Figure 36. Conclusions mécanistiques du groupe de Bertrand illustrant l'activité des chemins réactionnels impliquant un ou deux cuivres dans la réaction CuAAC.²¹⁴

La même année, Bertrand et ses collaborateurs montrent l'effet Janus (double face) de l'anion X^- dans la réaction CuAAC.²¹⁶ Plus l'anion est basique, plus la formation initiale de l'acétylénure de cuivre mononucléaire est facilitée, aux dépens de la formation du complexe dinucléaire, le plus actif catalytiquement.

L'ajout de ligands judicieusement choisis complexant les ions cuivre(I) permet généralement à la réaction CuAAC de s'effectuer plus rapidement, avec de meilleurs rendements et d'utiliser une plus faible charge catalytique.²¹⁷ Parmi eux, les ligands azotés sont fréquemment utilisés.²¹⁸ L'utilisation de ces ligands réduit la formation d'espèces polynucléaires d'acétylénures de cuivre(I) non réactives, facilite la coordination de l'azote sur le complexe de cuivre durant le cycle catalytique, ne nécessite pas la présence d'un réducteur sacrificiel et augmente la solubilité des catalyseurs en milieu organique.²¹⁷ Cependant, la présence de ces ligands ne résout pas totalement les problèmes de stabilité du cuivre(I) vis-à-vis de l'oxydation.^{219,220}

Le groupe de Vincent a montré qu'un complexe de cuivre(I) portant un ligand aminotétradente encombré (tren'), initialement conçu pour catalyser la polymérisation

radicalaire par transfert d'atomes,²²¹ est un catalyseur très actif pour la réaction CuAAC, stable à l'air à l'état solide et aisément recyclable (**Figure 37**).²²²

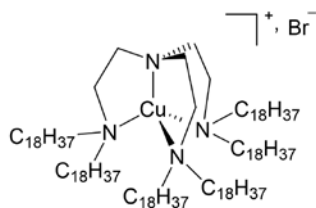


Figure 37. Catalyseur pour la réaction CuAAC développé dans le groupe de Vincent.^{221,222}

Le mécanisme de la réaction CuAAC en présence de ce chélate passe par des intermédiaires différents de ceux exposés précédemment.^{208,218,223,224} Le groupe de Finn a mené une étude mécanistique pour répondre à cette problématique à l'aide de ligands tripodaux tri(hétéroarylméthyl)amine.²¹⁸ Ce mécanisme est intéressant car incluant les espèces atténuant l'efficacité du cycle catalytique et mettant en avant le rôle joué par le solvant (**Figure 38**).

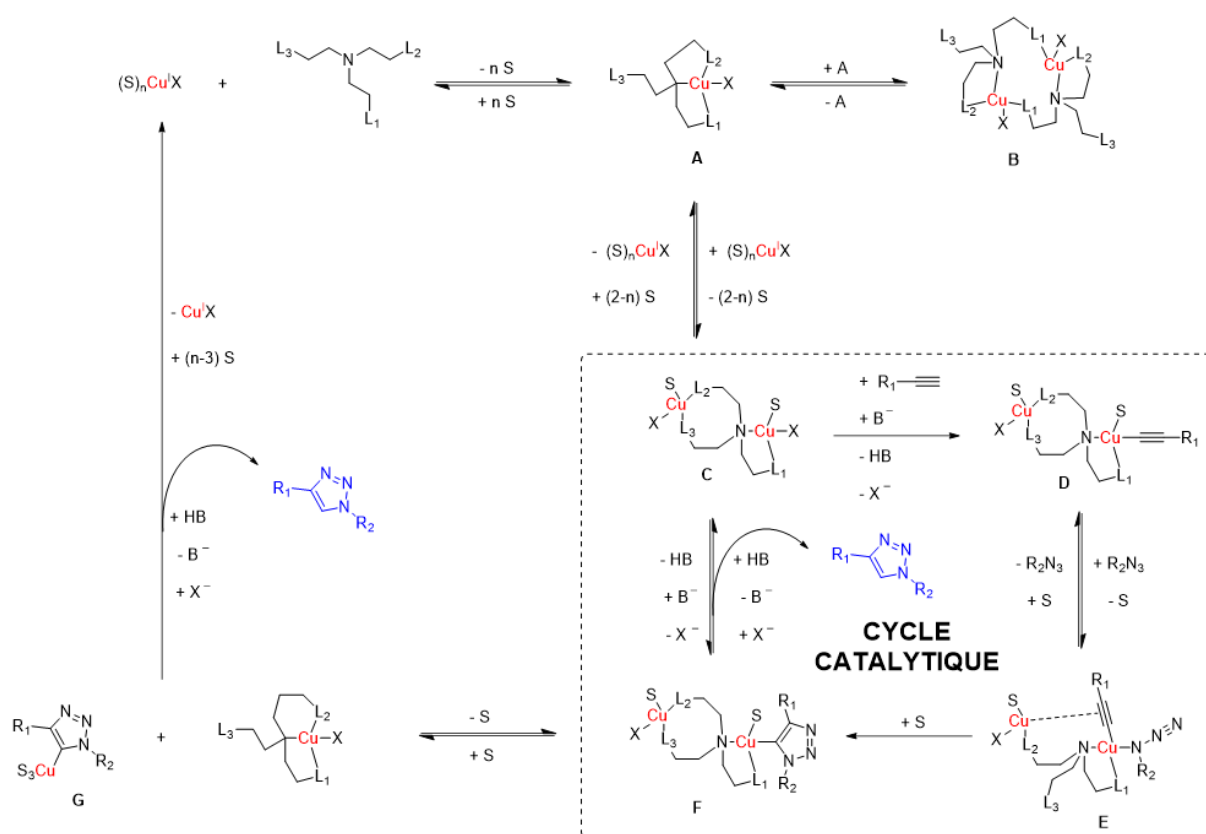


Figure 38. Mécanisme proposé utilisant des ligands tripodaux tris(2-hétéroaryléthyl)amine par le groupe de Fokin. S : molécule de solvant, X : halogénure, n : nombre entier, L_i : hétérocycle.²¹⁸

L'ion cuivre(I) seul est relativement inactif et est en équilibre avec le complexe mononucléaire **A** inactif car un second cation métallique est nécessaire pour activer l'acétylénure. Le complexe **A** peut dimériser en l'espèce dinucléaire **B**, inactive elle aussi, car la sphère de coordination de chaque ion métallique est saturée et l'accès à ce dernier est difficile. Les complexes **A** et **B** sont préférentiellement formés lorsque le ligand est présent en quantité stœchiométrique ou plus par rapport au métal, les hétérocycles du ligand sont fortement coordinants (L_i = benzimidazole ou pyridine) et la réaction s'effectue dans un solvant faiblement coordonnant (H_2O). Le complexe **C** catalytiquement actif peut être formé lorsque 0,5 équivalent d'un ligand fortement coordonnant est utilisé ou après dissociation d'un ligand faiblement coordonnant (L_i = triazole). La décooordination aisée des molécules de solvant dans le complexe **C** permet la coordination de l'alcyne pour conduire à **D** puis de l'azoture pour obtenir **E**. L'évolution de **F** dépend des conditions expérimentales : un solvant faiblement coordonnant entraînera la régénération de **C** alors qu'un solvant fortement coordonnant (DMSO, NMP) conduira à **G** et **A**. Les conclusions apportées permettent d'en déduire des règles générales bien que les ligands utilisés n'incluent pas le ligand tren'. En somme, l'utilisation d'un ligand faiblement coordonnant est recommandée en milieu aqueux et inversement en milieu organique (solvant coordonnant). Le solvant et le ratio [métal]/[ligand] sont deux critères essentiels au bon déroulement de la réaction.

Le groupe de Jean-Pierre Sauvage notamment a montré l'utilité d'utiliser ce catalyseur dans le but d'obtenir des molécules entrelacées non accessibles à l'aide de catalyseurs dits classiques pour la réaction CuAAC.²²⁵⁻²²⁷ L'effet chélate du ligand rend le métal moins labile réduisant ainsi de potentielles compétitions avec des sites coordinants retrouvés fréquemment sur les précurseurs des entrelacs et son encombrement assure son inertie. . L'accès facile à des substrats portant des fonctions alcynes et azotures, la sélectivité et les excellents rendements de la réaction CuAAC sont les raisons principales expliquant que cette réaction ait séduit de nombreux chimistes pour la synthèse de MIM.^{197,198} La présence de quatre ligands triazole dans le précurseur porphyrinique **8** de la cage désirée **C** (**Figure 34**) justifie l'utilisation de ce catalyseur dans l'étape de macrocyclisation finale

Partie 2 - Synthèse des précurseurs porphyriniques

2.1 - Synthèse de la métalloporphyrine fonctionnalisée par des azotures **4**

La synthèse de la porphyrine de zinc(II) **4** a été réalisée en quatre étapes à partir du 4-(bromométhyl)benzonitrile (**Figure 39**).^{190,228,229}

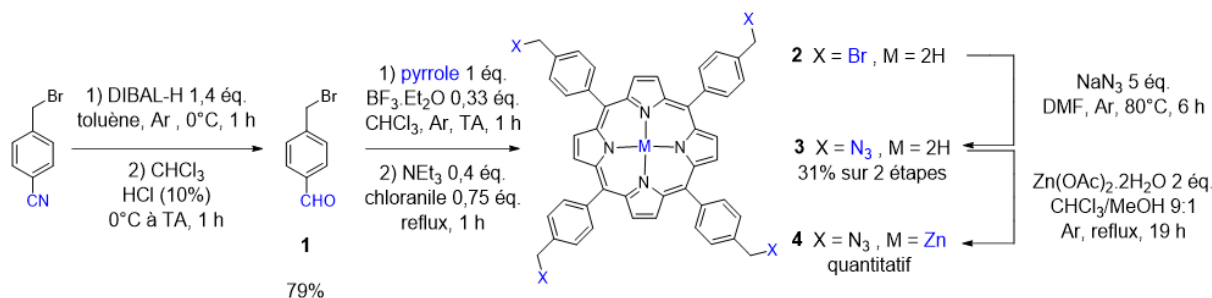


Figure 39. Synthèse du précurseur porphyrinique **4**.^{228,229}

La première étape de synthèse est une réduction du nitrile en imine à l'aide de l'hydruire de diisobutylaluminium, suivie d'une hydrolyse en milieu acide pour conduire, après recristallisation dans le toluène, à l'aldéhyde **1** avec un rendement de 79%.²²⁸ La seconde étape est une condensation, en présence d'un acide de Lewis, de l'aldéhyde **1** et du pyrrole dans des conditions précises de concentration selon la méthode de Lindsey.⁴⁵ Le porphyrinogène obtenu est ensuite oxydé à l'aide du chloranile pour conduire après traitements à la porphyrine **2**. Cette dernière, se dégradant sur colonne de silice, est directement utilisée dans l'étape d'azotation effectuée en présence d'un excès d'azote de sodium dans le DMF pour conduire, après purification par chromatographie sur colonne de silice, à **3** avec un rendement de 31% sur deux étapes.²²⁹ Enfin, la métallation de la porphyrine **3** par du zinc(II) a été réalisée à l'aide d'acétate de zinc pour obtenir, après lavages au méthanol, **4** de manière quantitative.²²⁹ Le suivi de la réaction s'effectue par spectroscopie UV-visible : le gain de symétrie lors du passage de **3** à **4** se traduit par la disparition de deux des quatre bandes Q caractéristiques des transitions électroniques des porphyrines base libre.

2.2 - Synthèse de la métalloporphyrine fonctionnalisée par des alcynes vrais **8**

Le dialcyne **5**, après purification par chromatographie sur colonne de silice, a été obtenu avec un rendement de 84% à partir de l'éthylène glycol et du bromure de propargyle par la réaction de Williamson (**Figure 40**).²³⁰

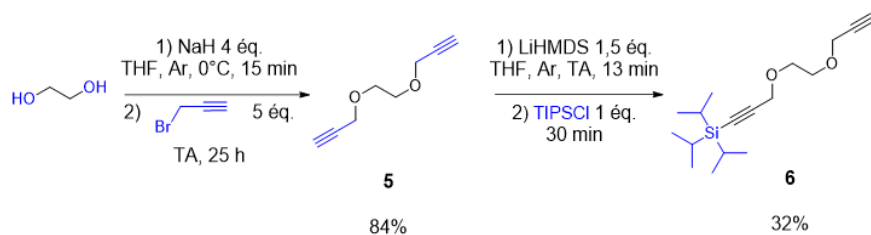


Figure 40. Synthèse du dialcyne monoprotégé **6**.^{230,231}

Le composé **5** est ensuite monoprotégé de manière statistique à l'aide d'un équivalent de TIPSCl²³¹ pour conduire, après purification par chromatographie sur colonne de silice, au composé **6** avec un rendement de 32%. Les conditions expérimentales (temps et température) ont été optimisées par des précédents doctorants du laboratoire.

Une réaction CuAAC entre la porphyrine **4** et l'alcyne **6** permet d'introduire quatre des huit ligands triazoles de la cage finale **C** ainsi que les anses flexibles polyéther (**Figure 41**).¹⁹¹ Cette réaction s'effectue en présence de sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium, ce dernier jouant le rôle de réducteur sacrificiel. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) et arrêtée dès que possible pour éviter la transmétallation du zinc de la porphyrine avec le cuivre.

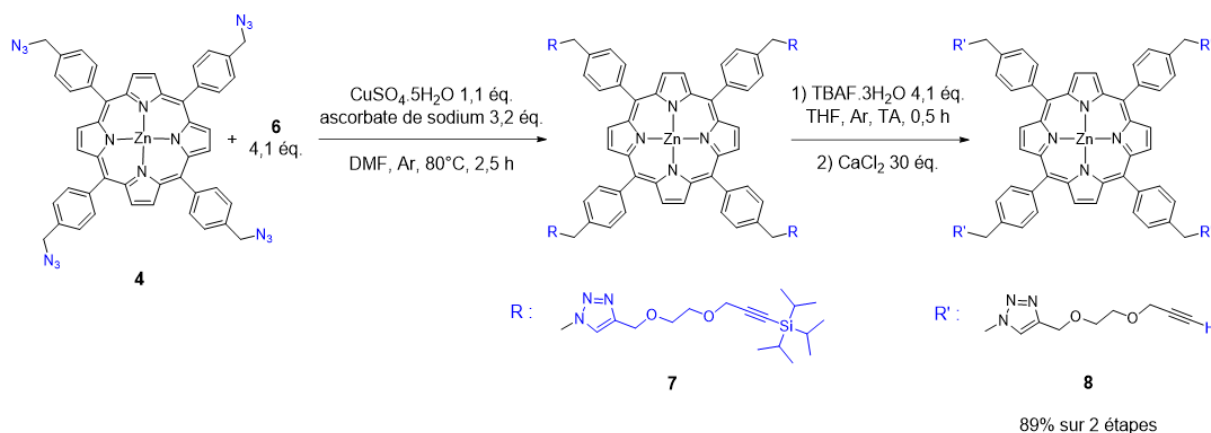


Figure 41. Synthèse du précurseur porphyrinique **8**.¹⁹¹

Le composé **7** obtenu est directement engagé dans la réaction de déprotection des fonctions alcynes par du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) pour conduire, après purification par chromatographie sur colonne de silice, à la porphyrine **8** avec un rendement de 89% sur deux étapes. En supposant que la déprotection des alcynes à l'aide de TBAF est quantitative, le rendement de la réaction CuAAC est de 97% par ligand triazole formé.

Partie 3 - Synthèse de la cage C

3.1 - Préorganisation du système

Dans l'optique de favoriser la formation de la cage dans l'étape de macrocyclisation finale vis-à-vis de celle des oligomères, le DABCO, ligand ditopique, a été utilisé pour préorganiser les précurseurs **4** et **8**. De ce fait, les homodimères **4**·DABCO·**4** et **8**·DABCO·**8**, ainsi que l'hétérodimère d'intérêt **4**·DABCO·**8** coexistent sous la forme d'un mélange dynamique en solution, mais seul l'hétérodimère possède les deux fonctions complémentaires pour la réaction CuAAC. Le Dr. Laetitia Schoepff a déterminé les conditions réactionnelles optimales, concentration et nombre d'équivalents des réactifs, favorisant la formation de la cage. Pour ce faire, les constantes d'association de formation du complexe **8**·DABCO et de l'homodimère **8**·DABCO·**8** ont été déterminées à l'aide d'un titrage spectroscopique UV-visible dans le dichlorométhane à TA : respectivement $K_a = (7,62 \pm 0.19) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ et $K_a = (1.4 \pm 0.19) \times 10^{11} \text{ M}^{-2}$. Ainsi, l'utilisation d'une concentration de 1 mM en **8** et un demi-équivalent de DABCO par rapport à **8** garantissent la formation de 96% de **8**·DABCO·**8**. La réaction de formation de la cage utilisera ces conditions opératoires.

3.2 - Formation de la cage C

Un mélange équimolaire des précurseurs porphyriniques **4**, **8** et de DABCO en présence du catalyseur $[\text{Cu}(\text{tren}')\text{Br}]$,^{221,222} synthétisé au laboratoire par le Dr. Lucas Kocher, et de carbonate de sodium conduisent, après purifications par chromatographie sur colonne de silice, au complexe DABCO@C avec un rendement de 35% (**Figure 42**).

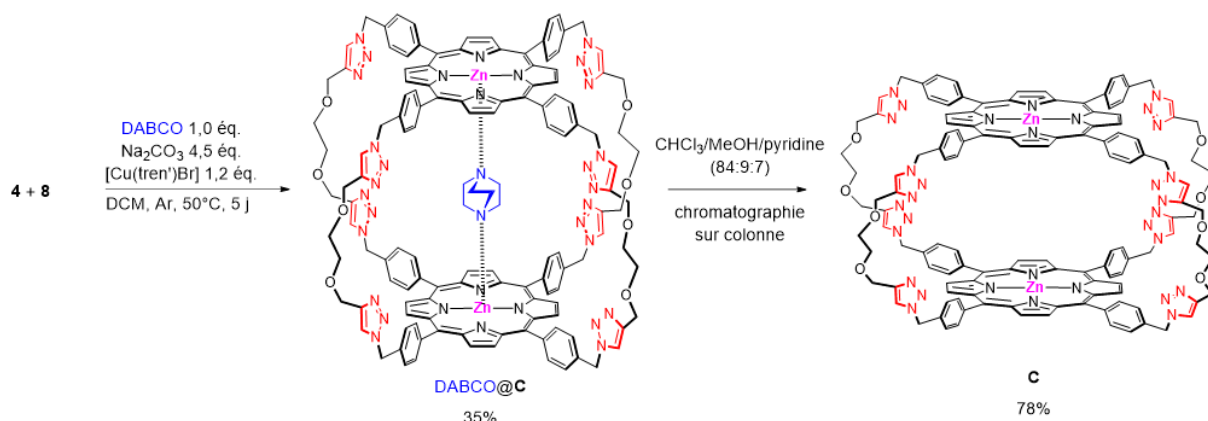


Figure 42. Synthèse de la cage C.¹⁹¹

Le DABCO est éliminé de la cage à l'aide d'une nouvelle chromatographie sur colonne de silice utilisant de la pyridine dans le mélange d'éluants (**Figure 42**). Cette dernière, moins

coordinante que le DABCO vis-à-vis des porphyrines de zinc,²³² déplace l'agent préorganisant lorsque le ligand est présent en excès. Le rendement de cette étape de purification rend compte de la faible solubilité de la cage **C** dans cet éluant. En effet, cette dernière n'est parfaitement soluble que dans le DMSO.

3.3 - Caractérisations de la cage **C**

3.3.1 - Caractérisations par spectroscopie RMN ¹H

Le spectre RMN ¹H de la cage révèle des informations concernant la conformation de cette dernière. Bien que 108 protons soient présents dans **C**, la symétrie D_{4h} de la molécule fait apparaître un spectre uniquement composé de neuf signaux (**Figure 43**).

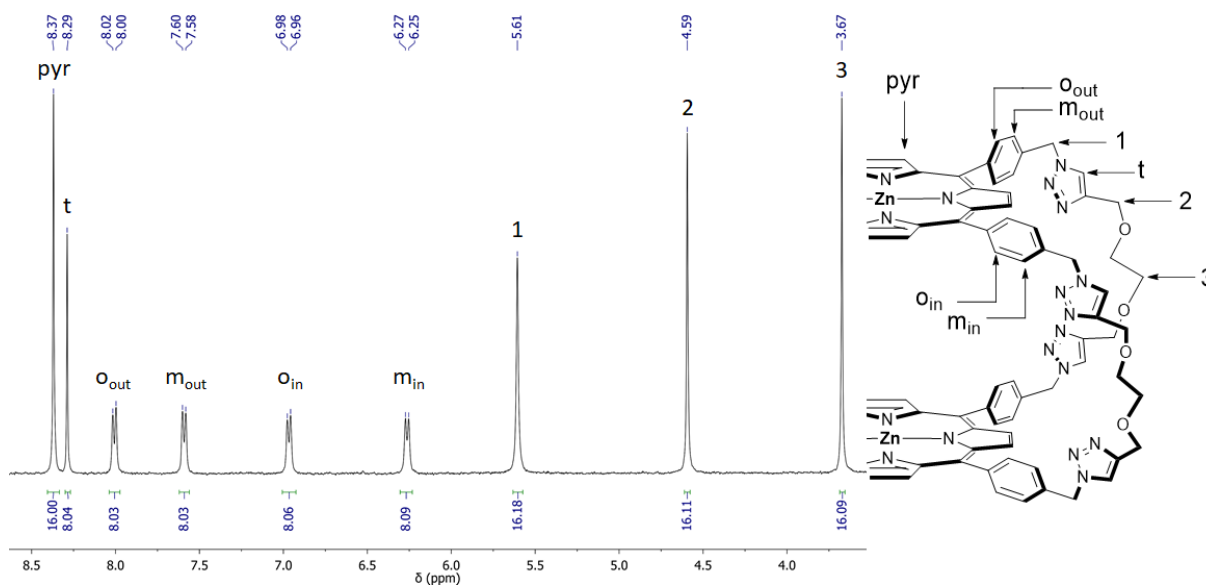


Figure 43. Spectre RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) de la cage **C**.

Le spectre met en évidence la présence de quatre signaux correspondant aux groupes phényle au lieu de deux classiquement (*o* et *m*). De plus, deux de ces signaux sont fortement blindés en comparaison aux protons aromatiques des précurseurs **4** et **8**. Ces deux observations témoignent de la proximité des deux porphyrines de la cage, conséquence d'interactions π .¹⁹⁰ Ainsi, les protons aromatiques pointant vers l'intérieur de la cavité (*o*_{in} et *m*_{in}) sont plus blindés que ceux pointant vers l'extérieur de la cavité (*o*_{out} et *m*_{out}). Des expériences RMN ¹H DOSY ont permis de déterminer le coefficient de diffusion de la cage $D = (214 \pm 11) \mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ dans le DMF à TA. Ainsi, le rayon hydrodynamique (r_h) de la cage peut être déterminé à partir du coefficient de diffusion à l'aide de l'équation de Stokes-Einstein²³³ (**Équation 1**) où k_B représente la constante de Boltzmann en $\text{J} \cdot \text{K}^{-1}$, T la température en K et η la viscosité dynamique en Pa.s.

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r_h}$$

Équation 1. Relation de Stokes-Einstein reliant le coefficient de diffusion et le rayon hydrodynamique.

Dans ce modèle, les contributions dues aux phénomènes de solvatation ou d'interactions électrostatiques sont négligées et la cage est supposée se comporter comme une sphère dure. Le DMF étant hygroscopique, sa viscosité peut varier selon les analyses.²³⁴ C'est pourquoi une correction du coefficient de diffusion des espèces étudiées est systématiquement effectuée pour diminuer l'incertitude sur la mesure et comparer les rayons hydrodynamiques dans ce solvant. Le rayon hydrodynamique de la cage **C** dans le DMF est $(11,3 \pm 0,6)$ Å ce qui est très proche de celui de la cage possédant les espaceurs plus longs $((10,9 \pm 0,5)$ Å) dont la structure cristallographique rend compte d'une conformation aplatie.

3.3.2 - Caractérisations par spectroscopie UV-vis

Les résultats de cette sous-partie ont été obtenus en collaboration avec le groupe du Pr. Barbara Ventura (Bologne, Italie).²³⁵

Les spectres d'absorption de la cage **C** et celui doublé d'une porphyrine de zinc(II) servant de modèle monomérique, dans un mélange DCM/MeOH (9:1) à TA seront comparés. **(Figure 44).**

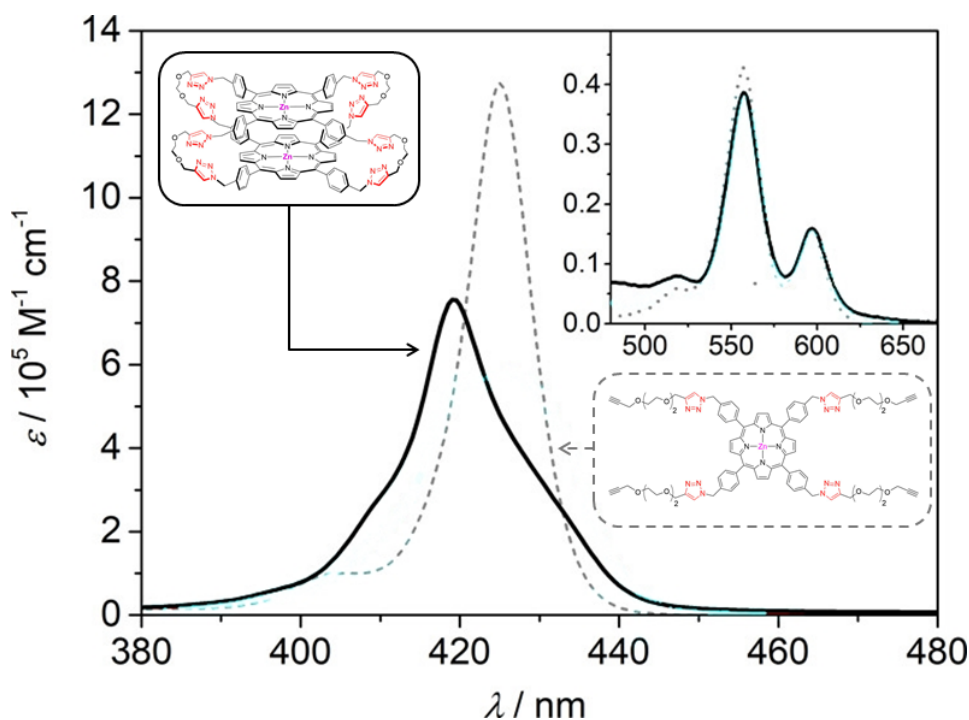


Figure 44. Spectres d'absorption de **C** (trait noir) et d'une porphyrine modèle (trait gris pointillé) de la région de la bande de Soret dans un mélange DCM/MeOH (9:1) à TA. Insert : région des bandes Q.²³⁵

Les spectres d'absorption UV-visible montrent que la bande de Soret de **C** (419 nm) subit un déplacement hypsochrome et un élargissement par rapport au modèle monomérique (425 nm), alors que la région des bandes Q reste quasiment identique. L'intégration sur tout le spectre des coefficients d'absorption molaire de **C**, égale à $1,33 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$, correspond au double de celle du monomère, $6,62 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$. Cette observation, ainsi que l'élargissement de la bande de Soret, mettent en évidence le couplage excitonique^{236,237} des deux chromophores de la cage. Les propriétés de luminescence issues des spectres d'émission sont identiques dans les deux cas.

3.3.3 - Études théoriques

Les résultats de cette sous-partie ont été obtenus en collaboration avec le groupe du Dr. Isabella Daidone (Université de L'Aquila, Italie).²³⁵

Les études théoriques utilisées combinent dynamiques moléculaires (DM) et théorie de la perturbation de matrices. Cette méthodologie de calculs permet d'étudier un très grand nombre de conformations (molécules de solvants incluses) et d'analyser séparément les contributions responsables de la forme et de la position des bandes UV-vis que sont les perturbations électrostatiques et l'effet du couplage excitonique.

La première étape consiste à réduire le nombre de conformations possibles que peut adopter la cage à l'aide de la DM. Pour ce faire, l'influence des paramètres géométriques (**Figure 45**) R (la distance entre les deux centres de masse des porphyrines), θ_1 , θ_2 (les angles que font les chromophores avec la droite reliant leurs centres de masse) et β (l'angle quantifiant la rotation d'une porphyrine par rapport à l'autre) sur la bande de Soret est étudiée.

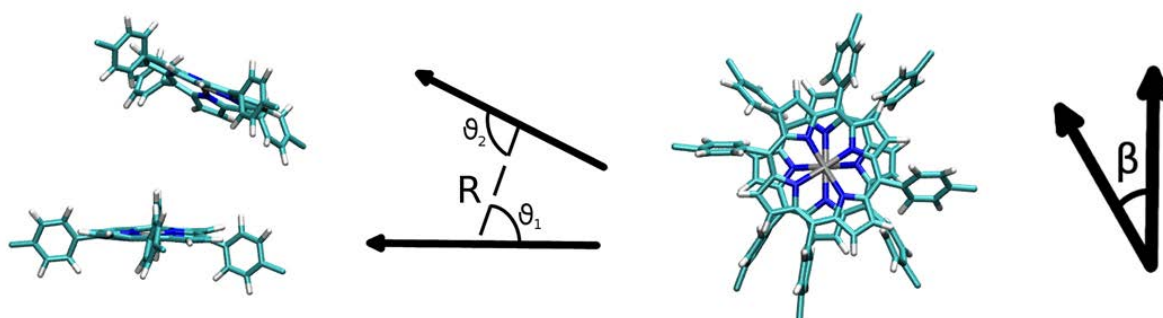


Figure 45. Représentation des paramètres géométriques utilisés pour les calculs de dynamique moléculaire.²³⁵

Dans le cas de la cage, β varie peu et a un effet négligeable sur la bande de Soret d'après les résultats de la DM (**Figure 46**).

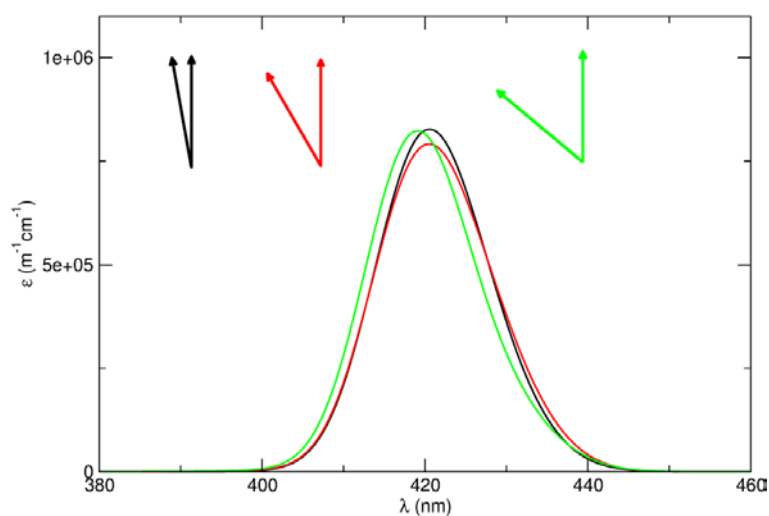


Figure 46. Spectres de la bande de Soret simulés à l'aide de la DM pour trois angles. En noir : $0^\circ < \beta < 20^\circ$, en rouge : $20^\circ < \beta < 40^\circ$ et en vert : $40^\circ < \beta < 60^\circ$.²³⁵

Le peuplement des conformations de la cage selon θ_1 et θ_2 a été calculé à l'aide de la DM (**Figure 47**).

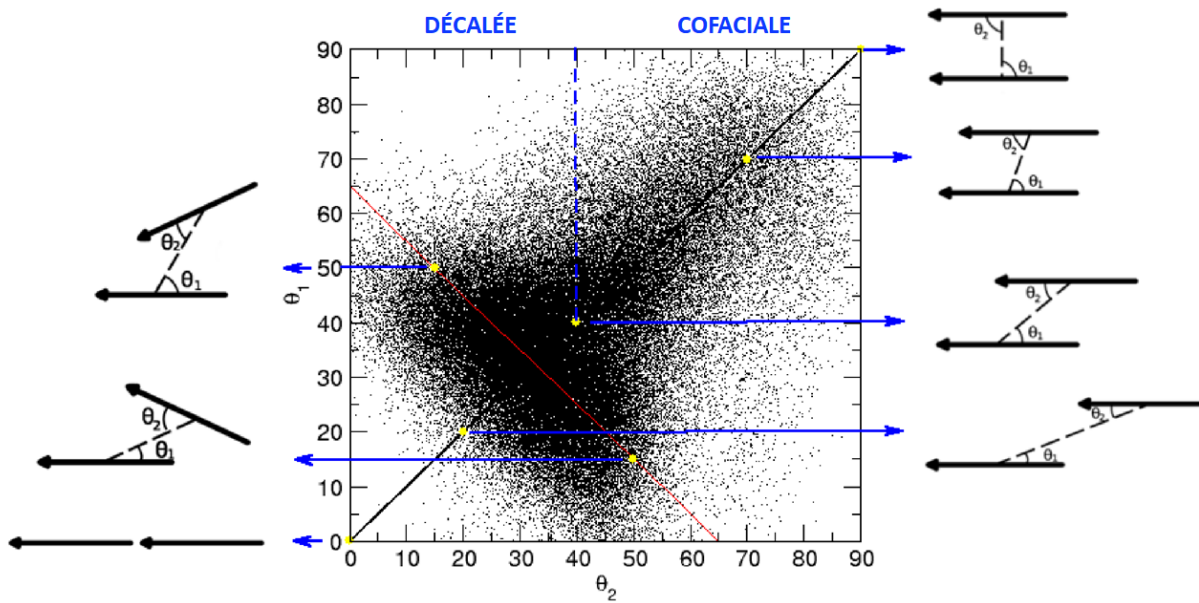


Figure 47. Distribution des conformations de la cage selon θ_1 et θ_2 calculée à l'aide de la DM.²³⁵

Cette distribution met en avant deux fortes corrélations : selon la droite d'équation $\theta_1 = \theta_2$ (droite noire) c'est-à-dire lorsque les chromophores sont parallèles et selon la droite d'équation $\theta_1 = 65 - \theta_2$ (droite rouge) c'est-à-dire pour des conformations obliques. Les spectres théoriques de la bande de Soret simulés selon $\theta_1 = 65 - \theta_2$ (**Figure 48**) montrent que de très faibles variations sont observées au niveau de la bande de Soret pour ces conformations contrairement aux résultats selon la droite $\theta_1 = \theta_2$ (voir ci-après).

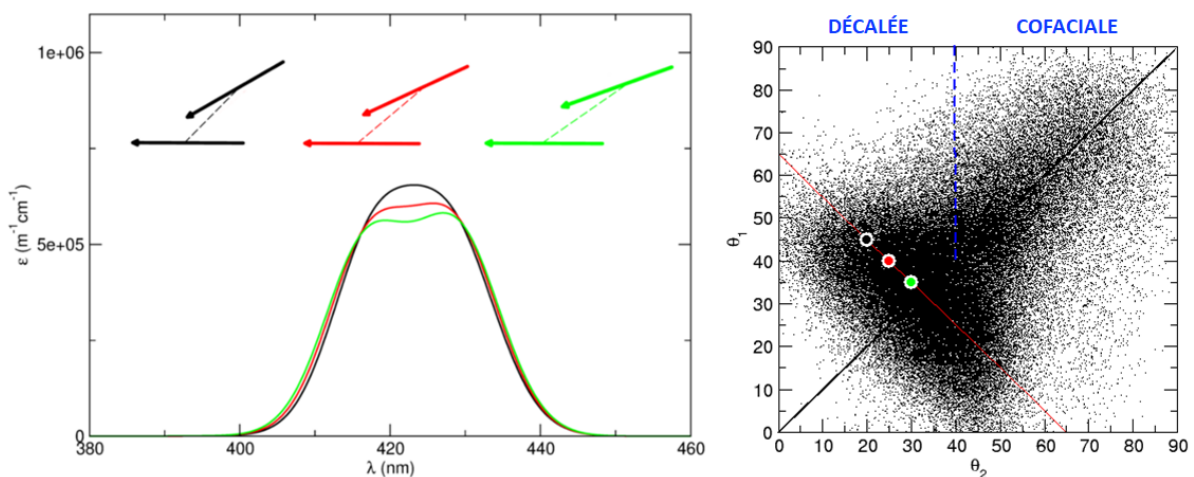


Figure 48. Spectres de la bande de Soret simulés à l'aide de la DM pour différentes valeurs de θ_1 et θ_2 selon la droite $\theta_1 = 65 - \theta_2$.²³⁵

L'effet de la distance R sur la bande de Soret étant connu,²³⁶ trois intervalles de distances ont été considérés : $0,6 \text{ nm} < R < 0,85 \text{ nm}$, $0,85 \text{ nm} < R < 1,05 \text{ nm}$ et $R > 1,05 \text{ nm}$. En accord avec les précédentes conclusions ($\theta_1 = \theta_2 = \theta$), chacun de ces intervalles est lui-même divisé en une conformation décalée ($\theta < 40^\circ$) notée S et une conformation cofaciale ($\theta > 40^\circ$) notée C. De plus, une conformation dans laquelle la cage est fermée ($R < 0,6 \text{ nm}$ et $\theta < 40^\circ$) est utilisée. Ainsi, sept conformations seront considérées dans la suite de l'étude (**Figure 49**).

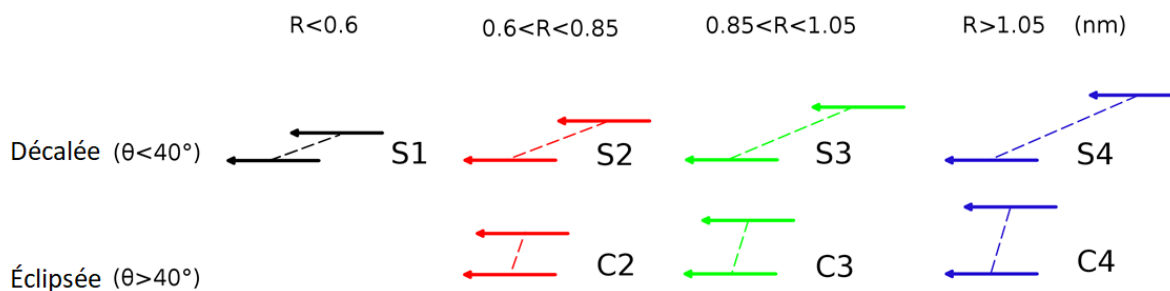


Figure 49. Représentation schématique des sept conformations retenues.²³⁵

Les spectres UV-visible simulés sont présentés dans la suite (**Figure 50**).

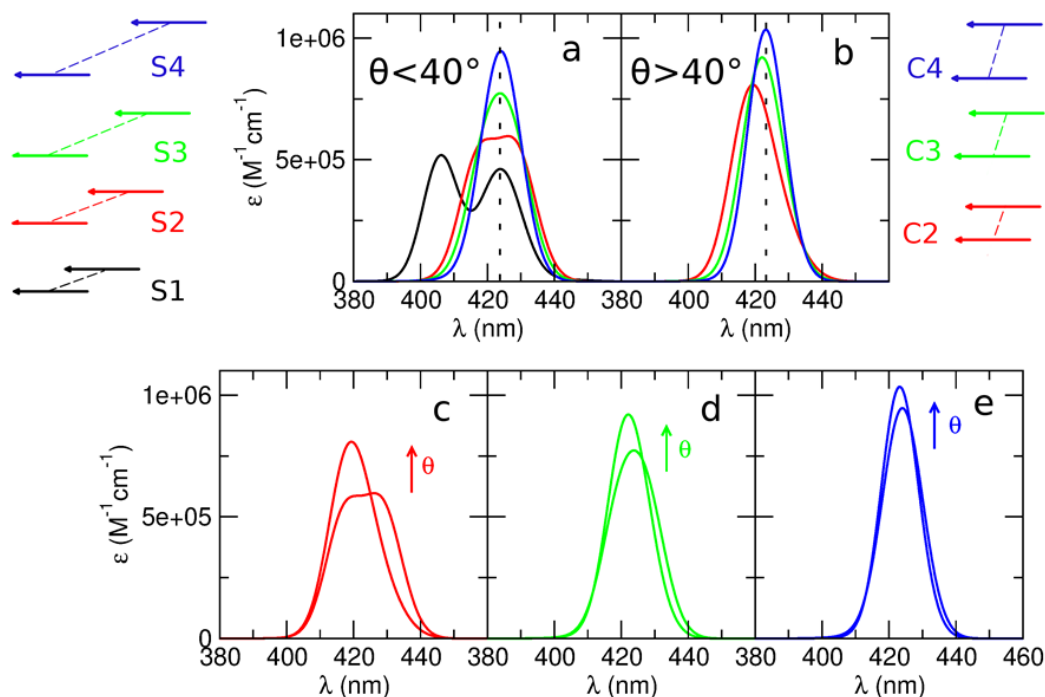


Figure 50. Spectres de la bande de Soret simulés à l'aide de la DM pour les sept conformations retenues. a : S1 à S4, b : C2 à C4, c : S2 et C2, d : S3 et C3, e : S4 et C4. La ligne en pointillé (a et b) correspond à la longueur d'onde du maximum (424 nm) d'absorption du modèle monomérique.²³⁵

L'état fermé S1 correspond à une bande de Soret fortement perturbée avec un important déplacement hypsochrome (par rapport au modèle monomérique). L'état S2 présente une perturbation beaucoup plus légère que S1 et possède la largeur de bande la plus importante des sept conformations. Un déplacement bathochrome et un affinement de la bande de Soret est observé lorsque θ est constant et R augmente. Les états S4 et C4 où $R > 1,05$ nm correspondent globalement au spectre monomérique. Un déplacement hypsochrome et un affinement de la bande de Soret sont observés lorsque R est constant et θ augmente.

Ces résultats sont en excellent accord avec les caractérisations expérimentales (**Figure 51**).

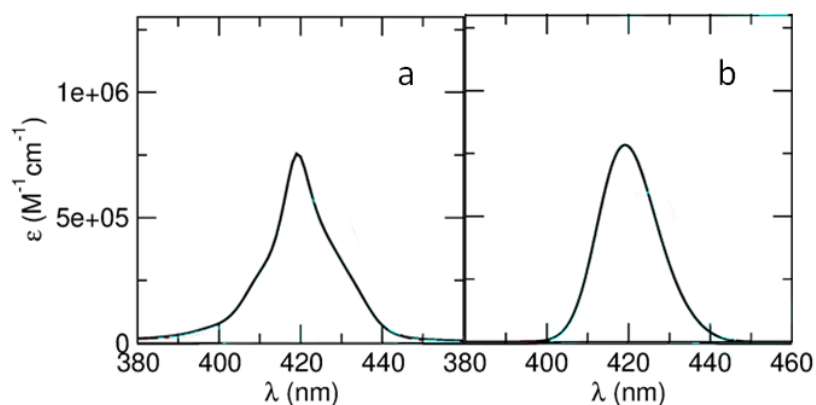


Figure 51. Spectres d'absorption expérimental (a) et calculé (b, état C2) de la bande de Soret de C^{235}

L'élargissement de la bande de Soret et le déplacement hypsochrome sont dus à des conformations cofaciales (état C2) où les deux porphyrines de zinc(II) sont proches dans l'espace ().

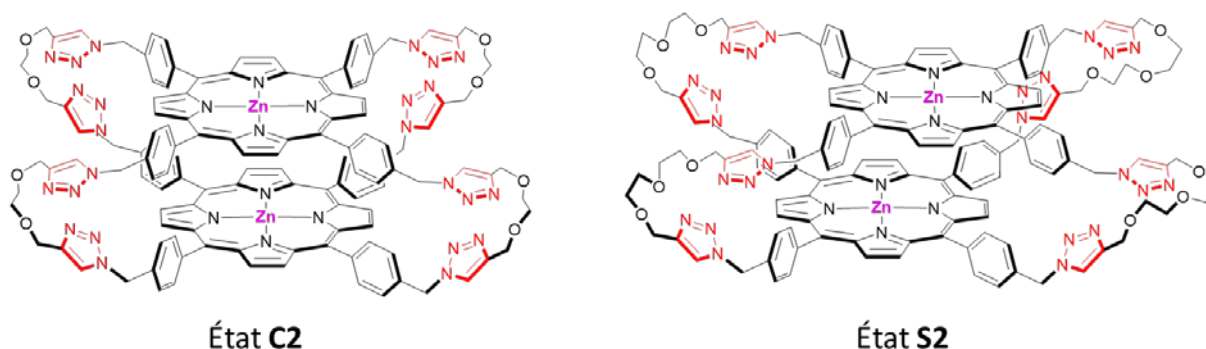


Figure 52. Représentation des conformations adoptées par la cage **C** (à gauche) et celle incluant les liens flexibles plus longs (à droite).

La cage possédant les liens flexibles plus longs correspond à des conformations décalées (état S2) ce qui est en remarquable accord avec sa structure cristallographique.¹⁹⁰ La plus grande flexibilité de cette cage permet à cette dernière d'adopter des conformations décalées dans lesquelles le couplage excitonique est plus fort car la distance entre les chromophores est plus faible.

Partie 4 - Étude de la fonction de récepteur de la cage C

Cette partie n'a pas fait l'objet d'études préalables. Les expériences RMN ¹H d'encapsulation de différentes molécules invitées par la cage ont été effectuées à une concentration millimolaire. La cage **C**, par ses deux porphyrines de zinc(II), peut jouer le rôle de récepteur de ligands ditopiques. En effet, un ligand ditopique permettrait de compléter les sphères de coordination de chaque ion zinc(II), ce dernier étant classiquement pentacoordiné dans les porphyrines. De plus, le cation métallique d¹⁰, enrichit la densité électronique des métalloporphyrines ce qui permet d'envisager une interaction de la cage avec des molécules π-acceptrices.

4.1 - Molécules invitées de type ligand ditopique

4.1.1 - Cas du DABCO

Malgré la présence du DABCO à l'intérieur de la cavité de la cage après l'étape de macrocyclisation finale, son encapsulation par la cage **C** n'est pas triviale. En effet, la cage est au départ dans une conformation aplatie, conséquence d'interactions π entre les porphyrines. C'est pourquoi toutes les molécules invitées potentielles devront vaincre cette interaction initiale en plus des coûts énergétiques (désolvatation et solvatation) liés au processus de complexation.

Lors de l'étape de purification de la cage, le complexe DABCO@**C** s'est avéré être soluble dans le chloroforme, contrairement à la cage seule. L'ajout d'un équivalent de DABCO à une suspension de **C** dans le chloroforme conduit à la solubilisation instantanée de cette dernière (**Figure 53**).

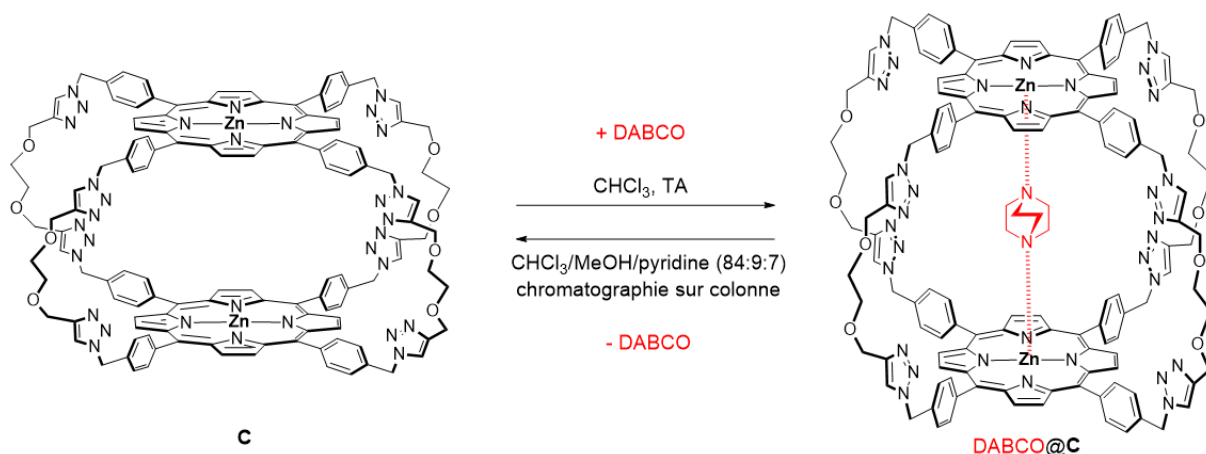


Figure 53. Encapsulation réversible du DABCO par la cage **C**.

L'analyse du spectre RMN ^1H du complexe confirme la présence du DABCO à l'intérieur de la cavité de **C** (Figure 54).

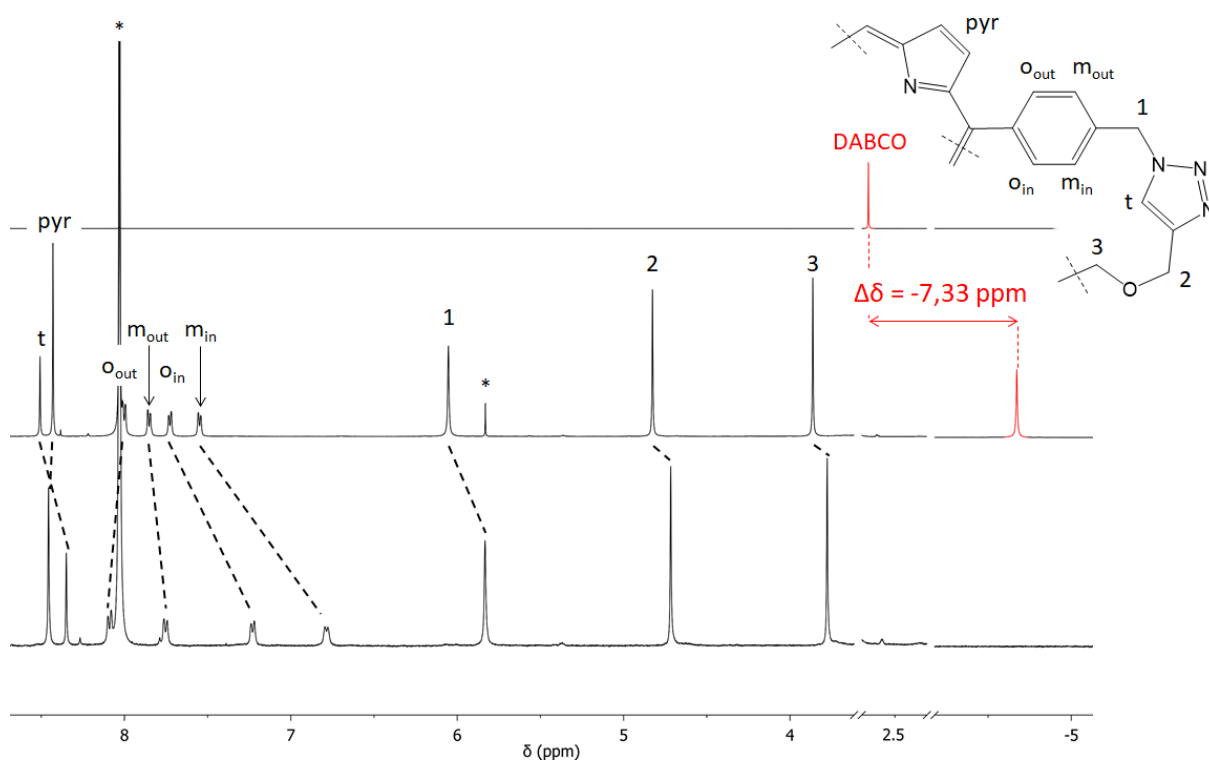


Figure 54. De haut en bas : spectres RMN ^1H (DMF- d_7 , 400 MHz, 298 K) du DABCO, de DABCO@**C** et de **C**. Pic rouge : molécule invitée, * : solvants résiduels.

Le signal du DABCO libre est à 2,66 ppm et à - 4,67 ppm dans le complexe d'inclusion. Ce blindage important ($\Delta\delta = - 7,33$ ppm) conséquence des cônes d'anisotropie des porphyrines de la cage. De plus, les signaux aromatiques pointant vers l'intérieur de la cavité sont déblindés ($\Delta\delta(o_{in}) = 0,48$ ppm et $\Delta\delta(m_{in}) = 0,76$ ppm), témoignant ainsi de l'ouverture de la cage. L'analyse RMN ^1H NOESY du complexe d'inclusion DABCO@**C** met en évidence la proximité

spatiale du ligand avec la cage et ce, au travers des corrélations du signal du DABCO avec les signaux des protons pyrroliques et O_{in} de **C** (Figure 55).

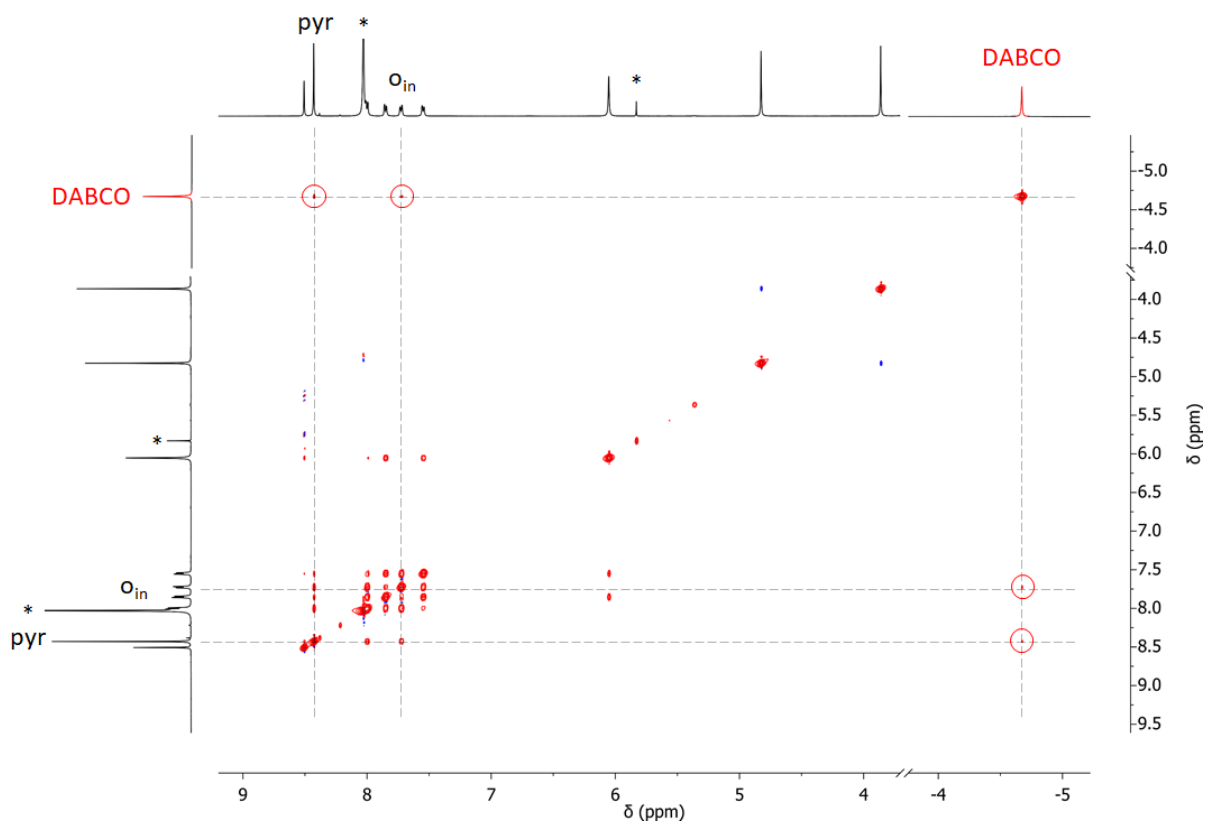


Figure 55. Spectre RMN ^1H NOESY (DMF- d_7 , 500 MHz, 298 K) de DABCO@**C**. Pic rouge : molécule invitée, * : solvants résiduels.

Enfin, une expérience RMN ^1H DOSY du complexe d'inclusion montre la diffusion d'une unique espèce dont le coefficient de diffusion est $(358 \pm 18) \mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ dans le chloroforme à TA (Figure 56).

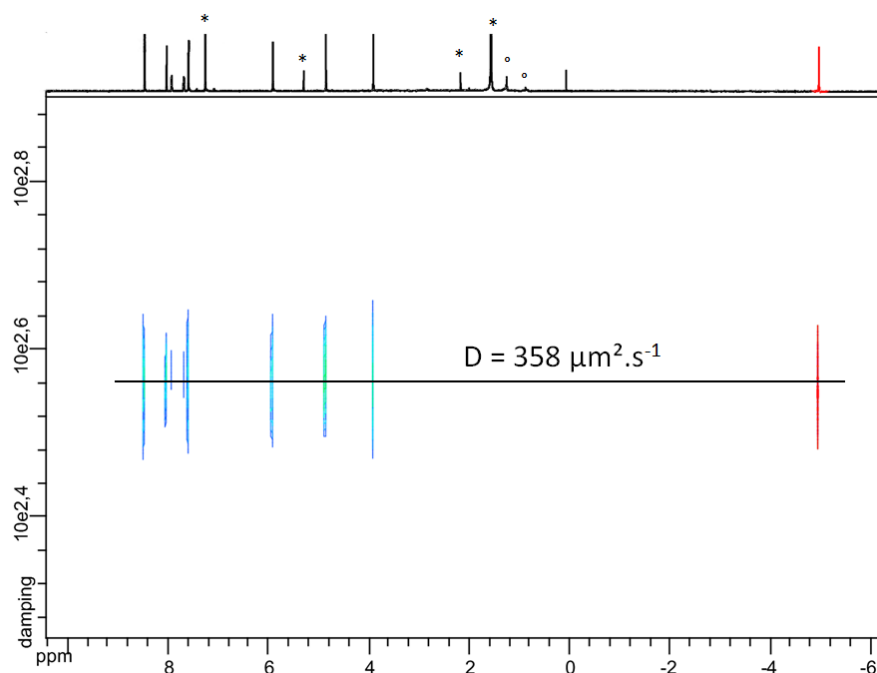


Figure 56. Spectre RMN ^1H DOSY (CDCl_3 , 600 MHz, 298 K) de DABCO@C. Pic rouge : molécule invitée, * : solvants résiduels, ° : graisse.

Un titrage de la cage **C** par le DABCO par spectroscopie UV-visible a permis de déterminer la constante d'association $K_a = (3,80 \pm 0,09) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ dans le DMF à TA. La complexation du ligand par la cage s'accompagne d'un déplacement bathochrome de la bande de Soret, passant de 423 nm à 425 nm. De plus, et en lien avec les résultats des travaux effectués en collaboration, la réduction de la largeur à mi-hauteur de cette dernière ($\Delta\lambda_{1/2} = -5 \text{ nm}$) confirme l'éloignement des deux métalloporphyrines, suite à l'encapsulation du DABCO.

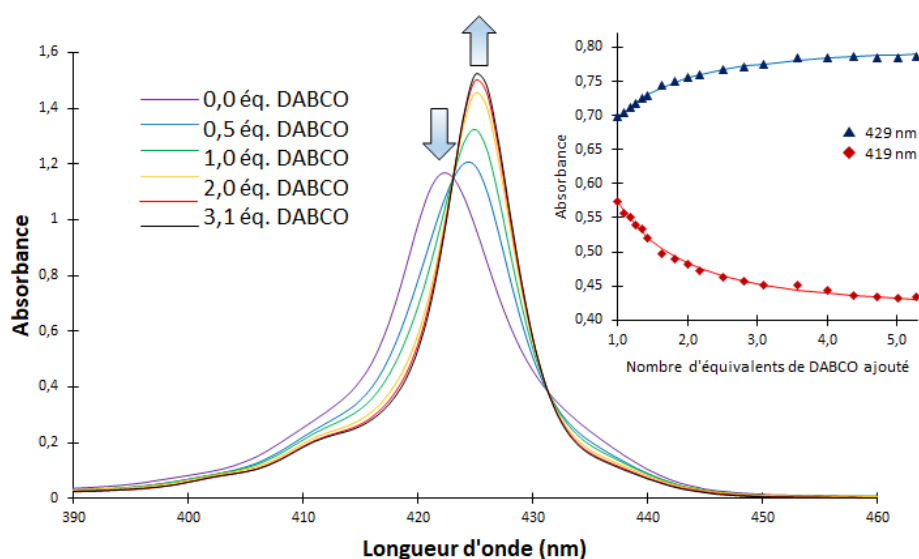


Figure 57. Titrage spectroscopique UV-vis (DMF, 298 K) de **C** ($1 \mu\text{M}$) par le DABCO. Insert : ajustement des points aux longueurs d'onde 419 nm et 429 nm.

L'encapsulation du DABCO par **C** est réversible, car le ligand peut être décoordiné en effectuant une chromatographie sur colonne de silice utilisant un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Pyridine}$ (84:9:7).

4.1.2 - Cas de la pyrazine

Le choix du deuxième ligand ditopique potentiellement encapsulable s'est porté vers la pyrazine ($\text{pK}_{a1} = -5,8$ et $\text{pK}_{a2} = 0,7$)²³⁸, moins basique que le DABCO ($\text{pK}_{a1} = 2,9$ et $\text{pK}_{a2} = 8,6$)²³⁹ mais de taille quasi identique (2,7-2,8 Å).

L'ajout d'un équivalent de pyrazine à la cage **C** dans différents solvants (CHCl_3 , DCM, DMF, DMSO) ou mélanges de solvants ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1), DCM/MeOH (9:1)) n'a pas permis l'encapsulation du ligand et ce, même après sonication et chauffage prolongé (**Figure 58**).

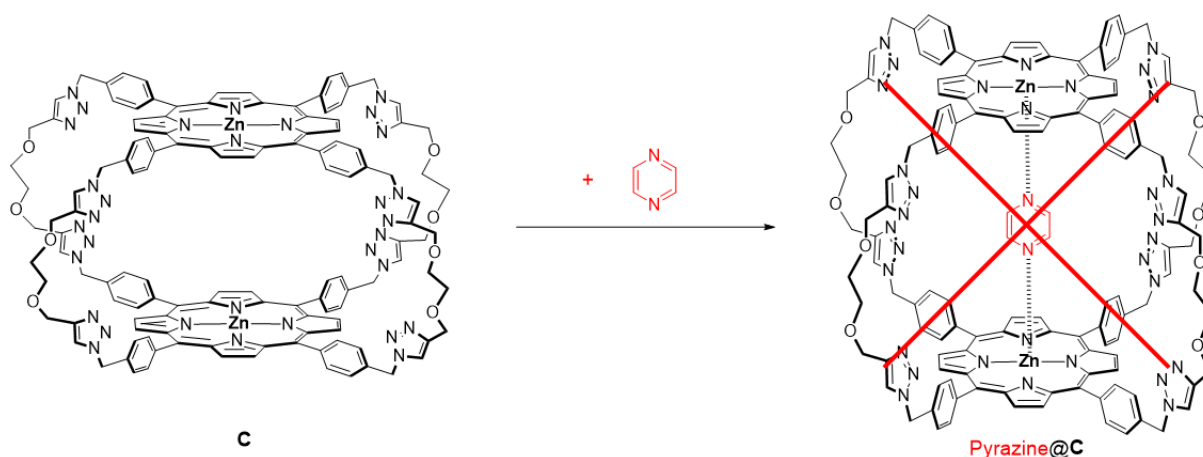


Figure 58. Schéma réactionnel illustrant l'absence de formation du complexe d'inclusion pyrazine@**C**.

L'absence du signal de la pyrazine de l'analyse RMN ^1H dans le DCM après ajout d'un équivalent de cage **C** (**Figure 59**) suggère la formation d'oligomères non solubles, conséquence d'une coordination externe du ligand.

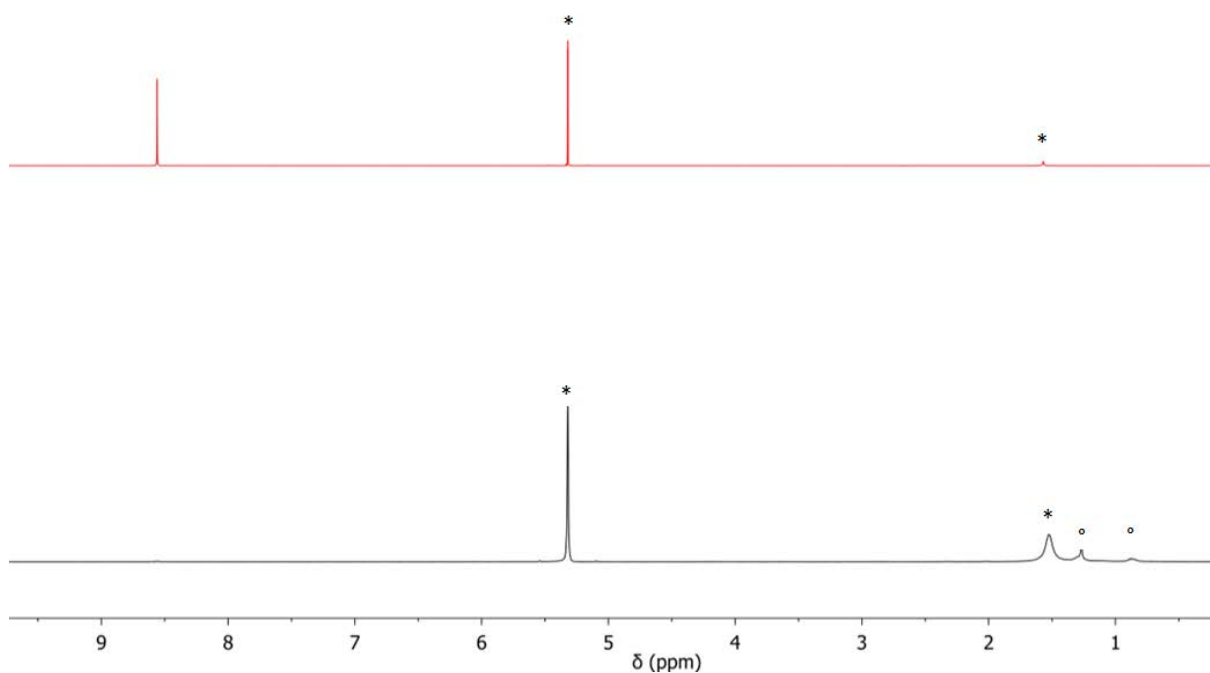


Figure 59. De haut en bas : spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de la pyrazine et de la pyrazine après ajout d'un équivalent de **C**. * : solvants résiduels, ° : graisse.

Bien qu'ayant une taille similaire au DABCO, la pyrazine n'est pas capable de surmonter les différents coûts énergétiques pour permettre l'encapsulation de cette dernière par **C**.

4.2 - Molécule invitée de nature π -déficiente

Les naphthalènes diimides sont des molécules neutres, planes, robustes chimiquement et déficientes en densité électronique.²⁴⁰ En général, les naphthalènes diimides possèdent deux vagues de réduction monoélectroniques à - 1,10 V et - 1,51 V par rapport au couple ferrocène/ferrocénium dans le DCM.²⁴⁰ De plus, ces derniers peuvent être facilement synthétisés à partir du dianhydride 1,4,5,8-naphtalène tétracarboxylique (NDA), réactif commercial, et d'aryl- ou d'alkylamines.²⁴⁰ Ainsi, le N,N'-dibutyl-1,4,5,8-naphtalène diimide (NDI) a été obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de silice, à partir du NDA et de la *n*-butylamine (**Figure 60**).²⁴¹

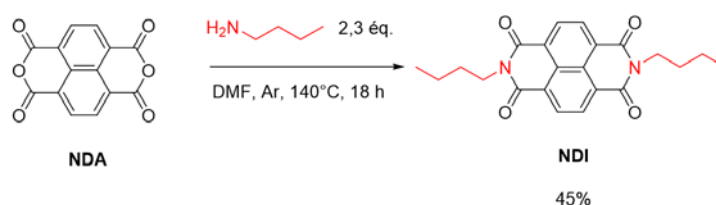


Figure 60. Synthèse du NDI.²⁴¹

L'ajout d'un équivalent de la cage **C** au **NDI** n'a conduit à l'encapsulation de ce dernier, ni à TA, ni après sonication et chauffage prolongé dans différents solvants et mélanges de solvants (**Figure 61**).

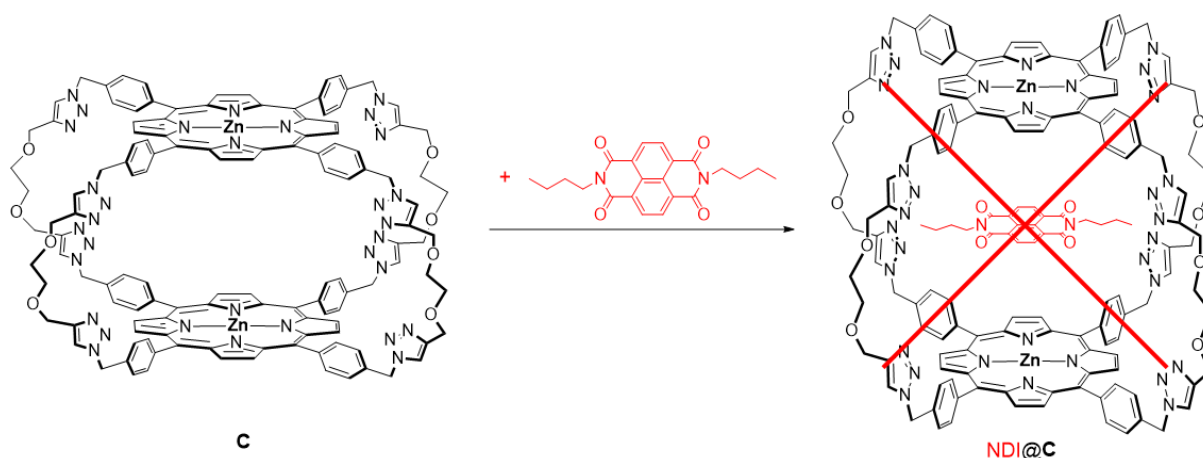


Figure 61. Schéma réactionnel illustrant l'absence de formation du complexe d'inclusion **NDI@C**.

Partie 5 - Conclusions

L'utilisation du DABCO comme agent préorganisant et de la réaction CuAAC a permis en une seule étape de former la cage *via* quatre réactions, s'effectuant chacune avec un rendement de 77%, et d'y inclure des ligands périphériques triazoles capitaux pour la suite du projet. Après retrait du DABCO, la cage adopte une conformation aplatie comme l'attestent les caractérisations expérimentales. De plus, les résultats obtenus en collaboration ont permis de confirmer le couplage excitonique entre les deux porphyrines de zinc(II) proches l'une de l'autre et de rationaliser les conformations par calculs théoriques.

L'étude de la fonction de récepteur de la cage montre que pour qu'un ligand soit encapsulé par cette dernière, la molécule invitée doit tout d'abord vaincre l'interaction initiale entre les deux porphyrines. Parmi les candidats testés, seul le DABCO a été encapsulé par la cage. Néanmoins, cette étude permet d'envisager un contrôle allostérique des propriétés d'encapsulation de la cage par ouverture de cette dernière déclenchée par un effecteur adéquat.

Chapitre III - Modulation de la taille de la cavité de la cage et contrôle allostérique des propriétés d'encapsulation

Partie 1 - Une cage commutable

Les ions argent(I) ont été choisis dans l'optique de contrôler la taille de la cavité par la complexation de cations métalliques par les sites périphériques triazoles. Leurs sphères de coordination versatiles (nombre de coordination allant de 2 à 6) et leurs labilités favorisent le processus d'autocorrection pour atteindre le produit thermodynamique. De plus, plusieurs groupes²⁴²⁻²⁴⁴ et le nôtre^{229,245} ont déjà utilisé la complexation de ligands azotés par des ions argent(I) pour l'auto-assemblage et le contrôle des propriétés d'édifices supramoléculaires.

1.1 - Synthèse et caractérisations par spectroscopie RMN ¹H

La cage **C** est mise en solution dans un mélange DCM/MeOH (9:1) et quatre équivalents de triflate d'argent AgOTf sont ajoutés. Après évaporation des solvants, l'ajout de DMF-*d*₇ permet de solubiliser intégralement le milieu réactionnel, de l'analyser par spectroscopie RMN et de confirmer la formation de la cage complexée par des ions argent(I) (**Figure 62**).

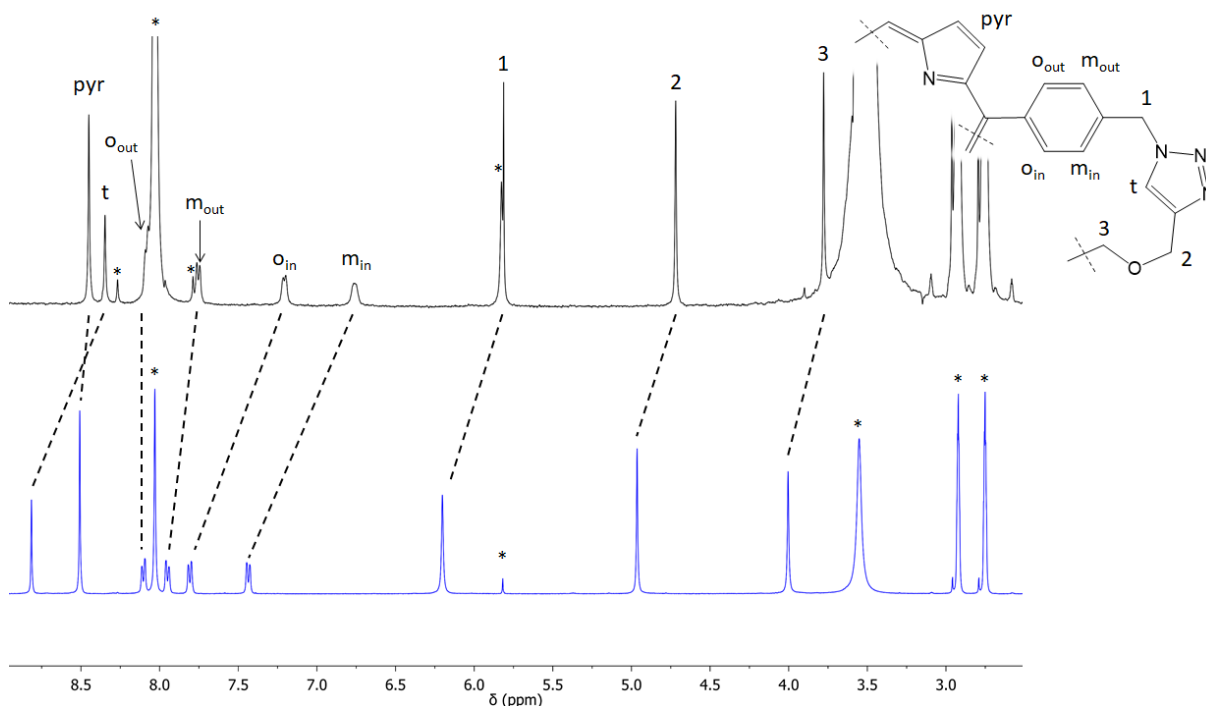


Figure 62. De haut en bas : spectres RMN ¹H (DMF-*d*₇, 400 MHz, 298 K) de **C** et de [Ag₄C](OTf)₄. * : solvants résiduels.

L'absence d'un dédoublement des pics de la cage indique que cette dernière conserve sa symétrie D_{4h} en solution lors de la complexation. Le déblindage ($\Delta\delta = 0,46$ ppm) des signaux des triazoles confirme la coordination de ces derniers par les ions argent(I). Les signaux aromatiques o_{in} ($\Delta\delta = 0,60$ ppm) et m_{in} ($\Delta\delta = 0,68$ ppm) subissent un déblindage plus important que leurs analogues o_{out} ($\Delta\delta = 0,01$ ppm) et m_{out} ($\Delta\delta = 0,20$ ppm). De manière générale, tous les signaux sont déblindés, ce qui confirme l'éloignement des deux métalloporphyrines en réponse à la coordination de quatre ions argent(I) par les triazoles des anses flexibles (**Figure 63**).

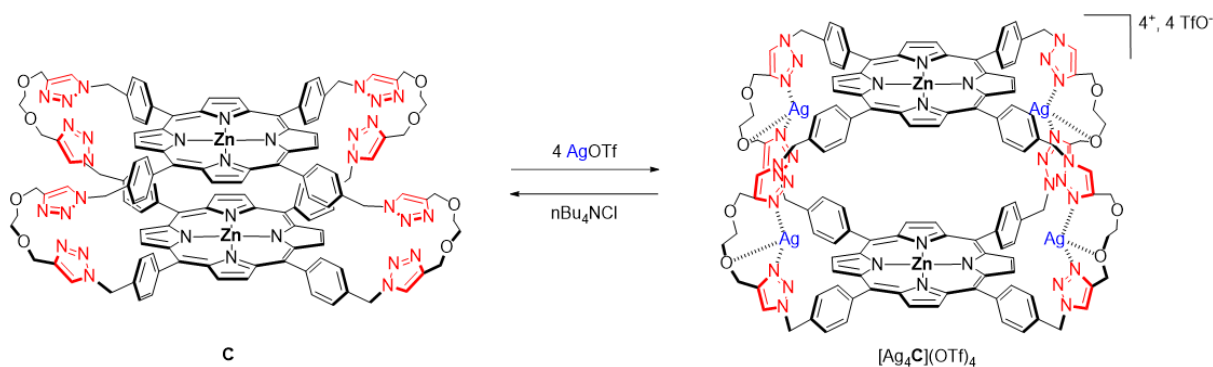


Figure 63. Mise en évidence du caractère commutable de la cage covalente flexible.

La cage $[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}$ a un coefficient de diffusion $D = (189 \pm 0,9) \mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ et un rayon hydrodynamique $r_h = (12,8 \pm 0,6) \text{ \AA}$ dans le $\text{DMF-}d_7$ à TA. L'augmentation du rayon hydrodynamique de la cage dans ce complexe confirme l'ouverture de cette dernière.

L'ajout d'une source d'ions chlorure conduit à la précipitation des ions argent(I) sous forme de chlorure d'argent et au retour à la conformation aplatie initiale observée de **C** (**Figure 63**). Par conséquent, ce mouvement de respiration moléculaire est réversible et met en évidence le caractère commutable de la cage.

Le complexe est stable en solution, même après ajout d'un large excès (200 éq.) d'ions argent(I) dans le $\text{DMF-}d_7$. Cependant, l'utilisation du DMSO comme solvant entraîne la décoordination des cations métalliques et le retour à la cage **C**. De plus, un chauffage prolongé en solution conduit à la réduction des ions argent(I) en argent métallique, comme l'attestent les reflets argentés formés sur les parois de la verrerie.

La solubilité du complexe $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{OTf})_4$ étant restreinte au $\text{DMF-}d_7$, une métathèse anionique substituant les triflates par des tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borates BARF^- , anions volumineux formant des paires lâches, permet de solubiliser la cage complexée par les ions argent(I) dans le dichlorométhane pur (**Figure 64**).

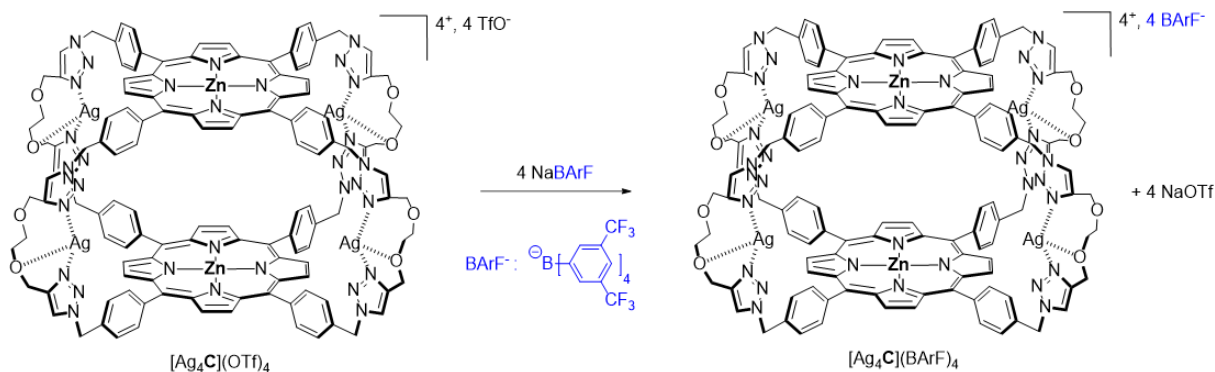


Figure 64. Formation du complexe $[Ag_4C](BARF)_4$ après une métathèse anionique.

L'ajout de quatre équivalents du sel NaBARF à une solution de $[Ag_4C](OTf)_4$ dans un mélange DCM/MeOH (10%) conduit instantanément à une solubilisation totale du milieu réactionnel. La métathèse ne nécessite pas d'isoler le complexe portant les triflates et peut être effectuée par ajouts successifs de quatre équivalents de AgOTf puis de quatre équivalents de NaBARF. Le complexe $[Ag_4C](BARF)_4$ est formé quantitativement après un lavage à l'eau distillée du brut réactionnel pour éliminer les sels de triflate de sodium.

Le spectre RMN 1H de $[Ag_4C](BARF)_4$ fait apparaître deux nouveaux signaux correspondant aux anions (**Figure 65**).

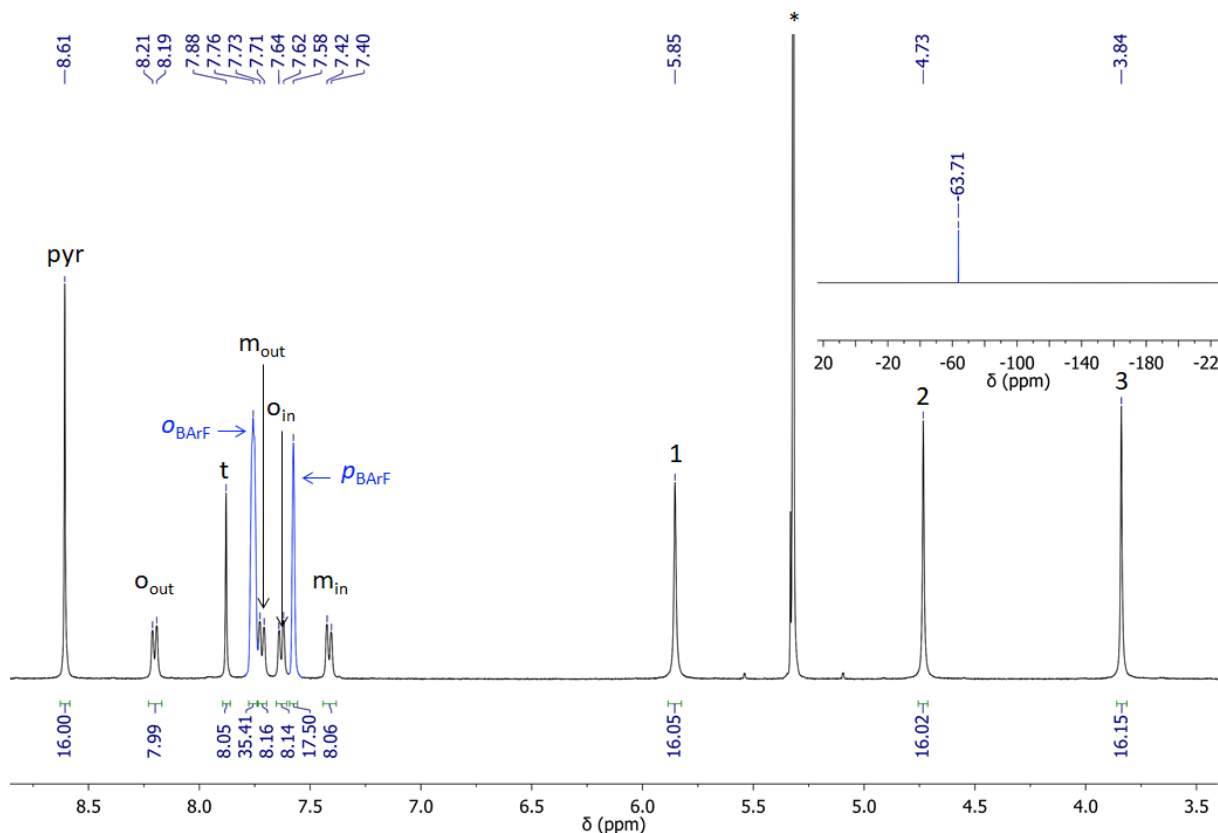


Figure 65. Spectres RMN 1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) et ^{19}F (insert - CD_2Cl_2 , 282 MHz, 298 K) de $[Ag_4C](BARF)_4$. * : solvants résiduels, pics bleus : anions.

Les déplacements chimiques des protons aromatiques pointant vers l'intérieur de la cavité sont en accord avec une conformation ouverte de la cage. Le signal du triazole est blindé ($\Delta\delta = -0,93$ ppm) par comparaison à celui dans le complexe $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{OTf})_4$. Ce comportement est associé au solvant utilisé pour l'expérience car l'analyse du complexe $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARf})_4$ dans le $\text{DMF-}d_7$ permet de retrouver le même déplacement chimique du triazole que pour $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{OTf})_4$ dans le $\text{DMF-}d_7$. Le spectre RMN ^{19}F montre un unique signal correspondant à un déplacement chimique en accord avec un BARf^- non impliqué dans une quelconque interaction (**Figure 65** insert).²⁴⁶ L'absence de corrélation dans les expériences RMN NOESY et HOESY ^{19}F - ^1H confirme que l'anion n'est pas encapsulé. De plus, des expériences RMN DOSY dans CD_2Cl_2 à TA mettent en évidence la formation d'une espèce ayant un $D = (343 \pm 17) \mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ c'est-à-dire un $r_h = (13,8 \pm 0,7) \text{ \AA}$, ce qui confirme la conformation ouverte de la cage dans ce complexe. L'ajout d'ions chlorure au complexe $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARf})_4$ conduit au même résultat qu'avec le complexe $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{OTf})_4$: une diminution du rayon hydrodynamique et un retour à la conformation aplatie initiale.

1.2 - Caractérisation par diffraction des rayons X

Après de nombreux essais de cristallisation, des monocristaux ont été obtenus par diffusion lente de cyclohexane dans une solution de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARf})_4$ dans le 1,2-dichloroéthane. La structure a été résolue dans le cadre d'une collaboration avec le Pr. Kari Rissanen et le Dr. Anssi Peuronen (**Figure 66**).

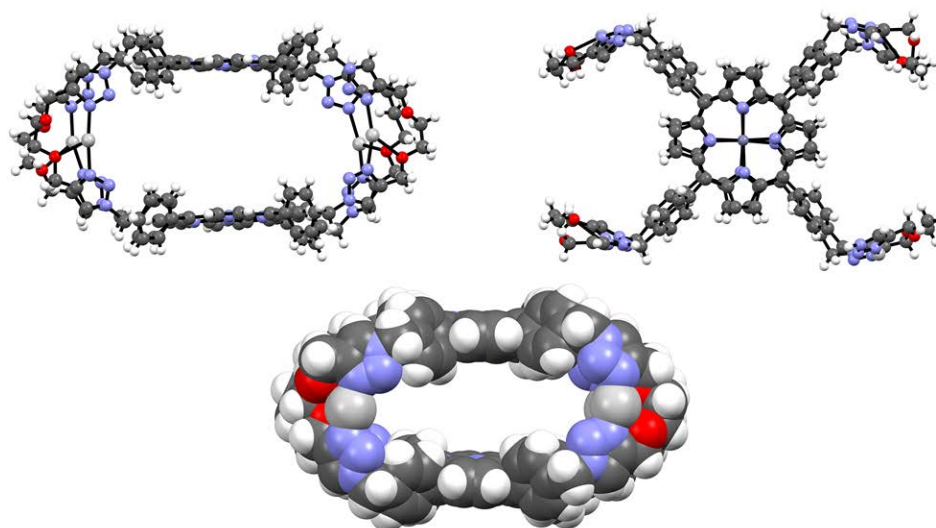


Figure 66. Représentations boules et bâtons (en haut) et en surface de Van der Waals (en bas) de la structure cristallographique de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARf})_4$. Les anions BARf^- et les molécules de solvant ont été omis pour plus de clarté.

La structure de la cage complexée par les ions argent(I) fait apparaître deux ouvertures rectangulaires d'environ 4,5 x 15 Å et 6 x 8 Å, conséquence d'une disposition *syn-anti-syn-anti* des connecteurs complexés à l'argent(I).

La complexation des ions argent(I) amène les porphyrines dans une conformation co-faciale éclipée dans laquelle les deux plans porphyriniques sont quasiment parallèles, séparés d'une distance moyenne de 9,4 Å. Les ions argent(I) sont complexés par deux triazoles d'une même anse avec une distance moyenne $\text{Ag}^+ - \text{N}$ de 2,2 Å similaires à celles observées pour d'autres complexes d'ion argent(I).²⁴⁷ Les oxygènes des liens flexibles coordinent les ions argent(I) avec des distances $\text{Ag}^+ - \text{O}$ de 2,8 Å supérieures en moyenne à celles retrouvées dans la littérature.²⁴⁸ Le volume de la cavité disponible peut être défini comme un cube d'environ 240 Å³ remplissant le vide entre les deux plateformes de reconnaissance porphyriniques (**Figure 67** à gauche). Alternativement, un ellipsoïde d'environ 1000 Å³ occupant la totalité de l'espace disponible par la cavité de la cage peut être défini (**Figure 67** à droite).

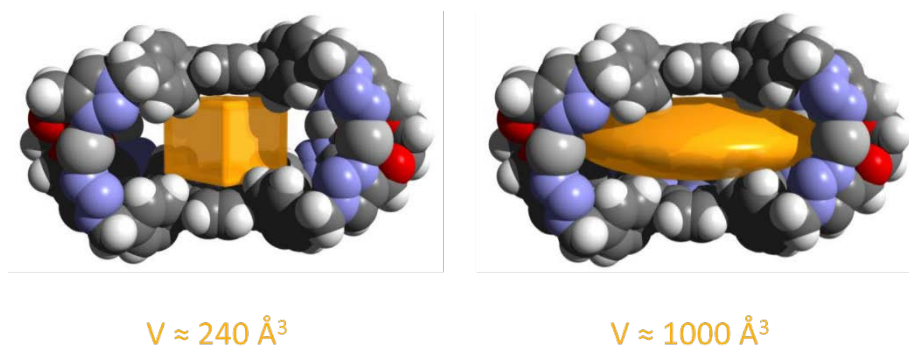


Figure 67. Représentations (à gauche) du volume de cavité défini par les plateformes de reconnaissance et (à droite) du volume total de la cavité.

La sphère de coordination des ions zinc(II) est complétée par un atome oxygène d'un bras d'une autre molécule de cage, ce qui déplace très légèrement les cations métalliques hors du plan de la porphyrine (0,1 Å). Ainsi, les cages s'empilent orthogonalement les unes par rapport aux autres (**Figure 68**).

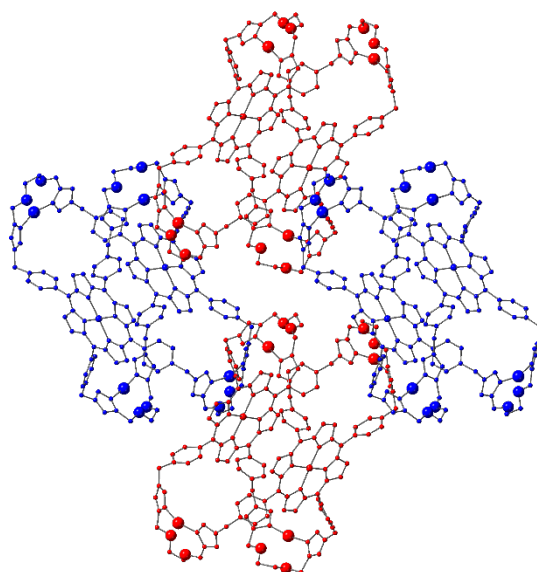


Figure 68. Représentation de l'empilement des cages dans le cristal $[Ag_4C](BARF)_4$. Les couleurs des cages correspondent aux deux orientations observées. Les anions $BARF^-$ et les molécules de solvant ont été omis pour plus de clarté.

1.3 - Caractérisations par spectroscopie UV-vis et calculs théoriques

Des titrages spectrophotométriques ont été effectués par le Dr. Barbara Ventura dans l'optique de déterminer la constante d'association correspondant à la formation de $[Ag_4C](OTf)_4$ à partir de **C** et de $AgOTf$ dans un mélange DCM/MeOH (10%) à 298 K. L'ajout progressif d'ions argent(I) à une solution de **C** ($4,9 \times 10^{-7}$ M) entraîne des modifications du spectre d'absorption (**Figure 69**).

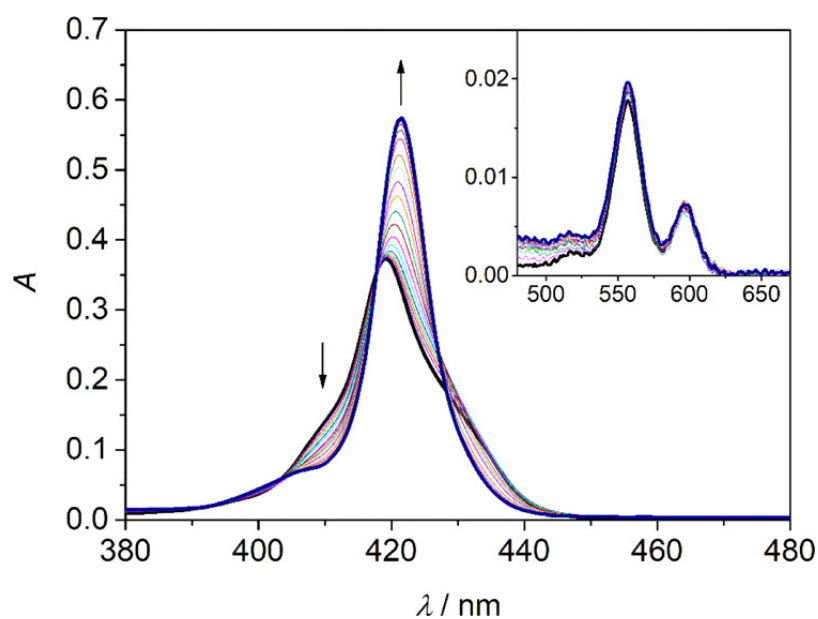


Figure 69. Titrage UV-vis (DCM/MeOH (10%), 298 K) de **C** ($0,49 \mu M$) par $AgOTf$. Ligne noire épaisse : 0 éq de $AgOTf$, ligne bleue épaisse : 20,2 éq. de $AgOTf$. Insert : région des bandes Q

La bande de Soret initialement à 419 nm s'affine et subit un déplacement bathochrome de 2,5 nm avec un nouveau maximum à 421,5 nm après ajout de 20,2 équivalents de AgOTf. Les différences observées dans la région des bandes Q sont minimales. L'ajustement des points du titrage a permis de déterminer la constante d'association $K_a = (6,3 \pm 0,3) \times 10^{20} \text{ M}^{-4}$ pour le processus multimoléculaire : $\mathbf{C} + 4 \text{ Ag}^+ \rightleftharpoons [\text{Ag}_4\mathbf{C}]^{4+}$.

1.4 - Études théoriques

Les résultats de cette sous-partie ont été obtenus en collaboration avec le groupe du Dr. Isabella Daidone (Université de L'Aquila, Italie).²³⁵

Le spectre d'absorption simulé de $[\text{Ag}_4\mathbf{C}]^{4+}$ est en accord avec les résultats expérimentaux: la bande de Soret s'affine et subit un déplacement bathochrome par rapport à la cage **C** (**Figure 70**).

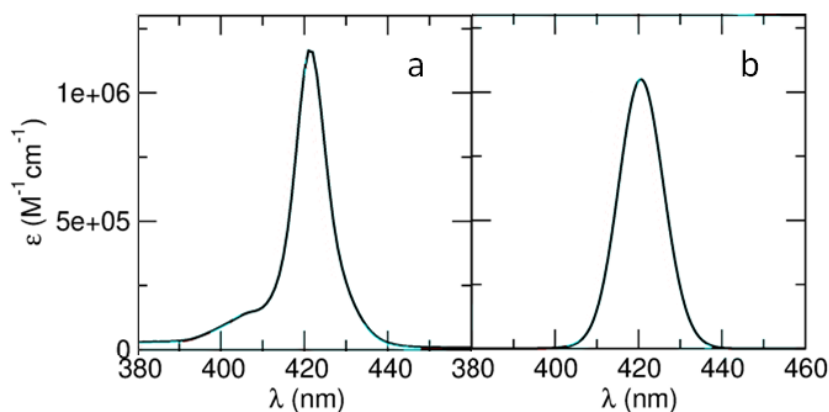


Figure 70. Spectres d'absorption expérimental (a) et calculé (b) de la bande de Soret de $[\text{Ag}_4\mathbf{C}]^{4+}$.²³⁵

Ce résultat est en accord avec l'éloignement des deux chromophores de la cage et d'un arrangement cofacial de ces derniers suite à la complexation des ions argent(I) par la cage.

Les résultats issus de la DM indiquent une distance $\text{Zn}^{2+}-\text{Zn}^{2+}$ de 9,2 Å ce qui est en excellent accord avec la distance de 9,5 Å, issue de la structure cristallographique de $[\text{Ag}_4\mathbf{C}](\text{BArF})_4$.²⁴⁹ De plus, cette méthode de calcul permet d'expliquer la légère différence observée sur la position de la longueur d'onde maximale en comparant les spectres d'absorption expérimentaux des deux cages complexées par les ions argent(I) (**Figure 71**).

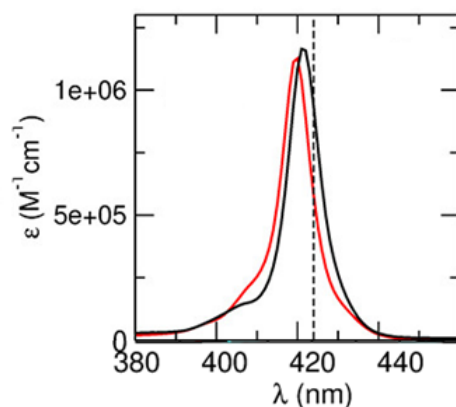


Figure 71. Spectres d'absorption expérimentaux de $[Ag_4C]^{4+}$ (en noir) et de la cage complexée par les ions argent(I) possédant les anses plus longues (en rouge). Ligne en pointillé : longueur d'onde de la bande de Soret de la porphyrine modèle.

La distance moyenne $Zn^{2+}-Zn^{2+}$ de la cage possédant les liens flexibles les plus longs est de 8,5 Å, ce qui est plus faible en comparaison à $[Ag_4C]^{4+}$: l'effet du couplage excitonique est plus marqué sur cette cage. L'examen des structures des cages issues des simulations met en évidence une différence de coordination des ions argent(I) par les triazoles (**Figure 72**).

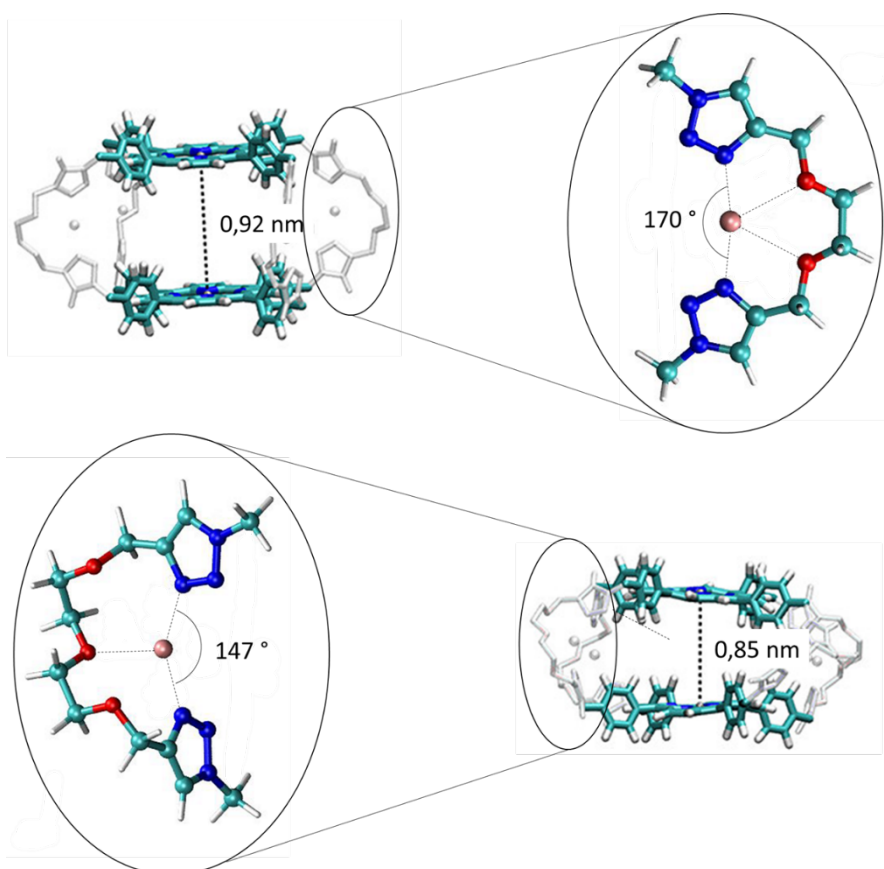


Figure 72. Représentations issues de la DM du complexe $[Ag_4C]^{4+}$ (en haut) et du complexe analogue avec la cage possédant les liens flexibles plus longs (en bas).

La plus faible flexibilité de la cage $[Ag_4C]^{4+}$ contraint les triazoles et le cation métallique à adopter une géométrie presque linéaire entraînant ainsi un éloignement des deux porphyrines de zinc(II).

Partie 2 - Encapsulation du NDI par contrôle allostérique

Les études d'encapsulation par la cage **C** vues dans le Chapitre II - Partie 4 - ont montré que cette dernière, initialement dans une conformation aplatie, était capable d'encapsuler uniquement le DABCO. L'ajout d'ions argent(I) permet également d'ouvrir la cage mais de manière allostérique. Ce phénomène est réversible car l'ajout d'ions chlorure permet de retrouver l'état initial aplati de la cage. L'inclusion ou l'expulsion d'une molécule invitée suite à la coordination ou la décoordination des cations métalliques par les ligands triazoles de la cage permettrait de mettre en évidence le contrôle allostérique des propriétés d'encapsulation de cette dernière.

Les expériences RMN 1H d'encapsulation des molécules invitées par la cage ont été effectuées à une concentration millimolaire.

2.1 - Encapsulation du **NDI** dans le diméthylformamide

La complexation du **NDI** par $[Ag_4C](OTf)_4$ a été étudiée par spectroscopie RMN dans le $DMF-d_7$. Après l'ajout d'un équivalent de **NDI**, les signaux de la molécule invitée se blindent tandis que ceux de la cage ne sont que très légèrement influencés (**Figure 73**).

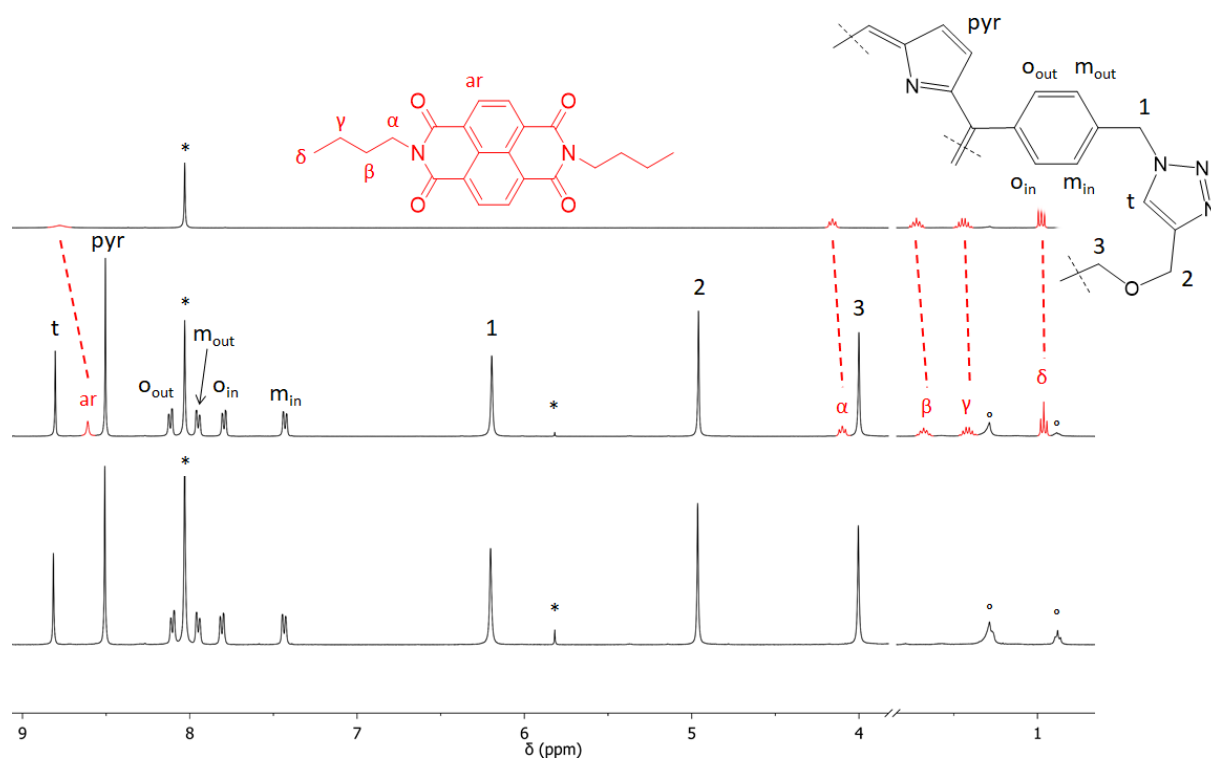


Figure 73. De haut en bas : spectres RMN ^1H (DMF- d_7 , 400 MHz, 298 K) du **NDI**, de **NDI + [Ag $_4$ C](OTf) $_4$** et de **[Ag $_4$ C](OTf) $_4$** . Pics rouges : molécule invitée, * : solvants résiduels, ° : graisse.

Le blindage ressenti par les protons du **NDI** est : $\Delta\delta_{\text{ar}} = -0,17$ ppm, $\Delta\delta_{\alpha} = -0,06$ ppm, $\Delta\delta_{\beta} = -0,04$ ppm, $\Delta\delta_{\gamma} = -0,02$ ppm et $\Delta\delta_{\delta} = -0,02$ ppm. Des expériences RMN ^1H NOESY n'ont pas conduit à l'observation de couplages dipolaires indiquant une proximité spatiale des deux partenaires. Néanmoins, des expériences RMN DOSY ont pu mettre en évidence l'interaction entre les deux espèces (**Figure 74**).

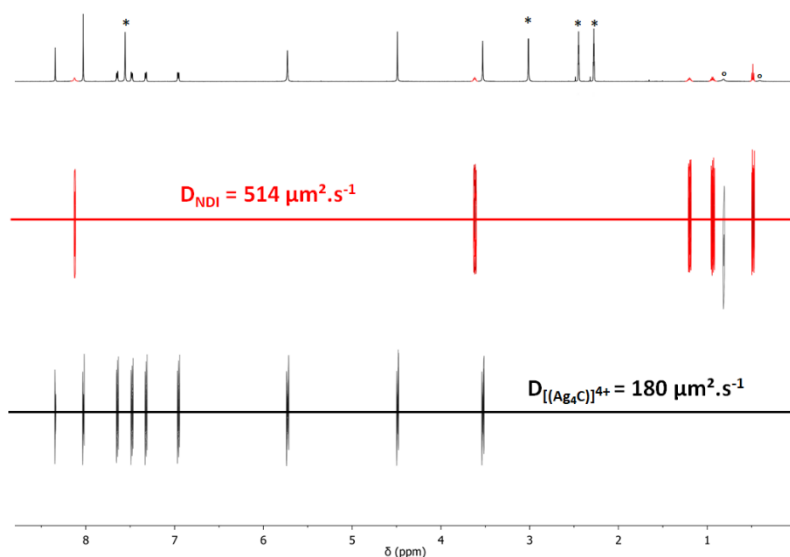


Figure 74. Spectre RMN ^1H DOSY (DMF- d_7 , 600 MHz, 298 K) de **NDI + [Ag $_4$ C](OTf) $_4$** . Pic rouge : molécule invitée, * : solvants résiduels, ° : graisse.

En effet, le coefficient de diffusion du **NDI** en présence de la cage est légèrement plus faible que celui du **NDI** seul ce qui suggère que la molécule invitée a une vitesse de diffusion plus lente en présence de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{OTf})_4$ (**Tableau 1**).

Espèces	Coefficient de diffusion ($\mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$)
$[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}$	189 ± 9
NDI	550 ± 28
$[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}$ + NDI	514 ± 26

Tableau 1. Coefficients de diffusion à 298 K dans le DMF-*d*₇ des différentes espèces seules et présentes dans le mélange **NDI** + $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{OTf})_4$.

L'utilisation de la spectrométrie de masse ESI n'a pas permis d'observer le complexe d'inclusion. Somme toute, certains résultats semblent indiquer une interaction entre les deux partenaires. C'est pourquoi l'utilisation de DCM, moins solvatant et moins coordonnant que le DMF, comme solvant est favorable à la mise en évidence de l'interaction entre la cage $[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}$ et le **NDI**.

2.2 - Encapsulation du **NDI** dans le dichlorométhane

2.2.1 - Caractérisations du complexe d'inclusion par spectroscopie RMN ¹H

La complexation du **NDI** par $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$ a été mise en évidence par spectroscopie RMN ¹H dans CD₂Cl₂. Après l'ajout d'un équivalent de **NDI**, les signaux de la cage ne sont toujours pas influencés alors que les signaux de la molécule invitée se blindent plus fortement que dans le cas de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{OTf})_4$ dans le DMF : $\Delta\delta_{\text{ar}} = -0,57$ ppm, $\Delta\delta_{\alpha} = -0,22$ ppm, $\Delta\delta_{\beta} = -0,16$ ppm, $\Delta\delta_{\gamma} = -0,08$ ppm et $\Delta\delta_{\delta} = -0,06$ ppm (**Figure 75**).

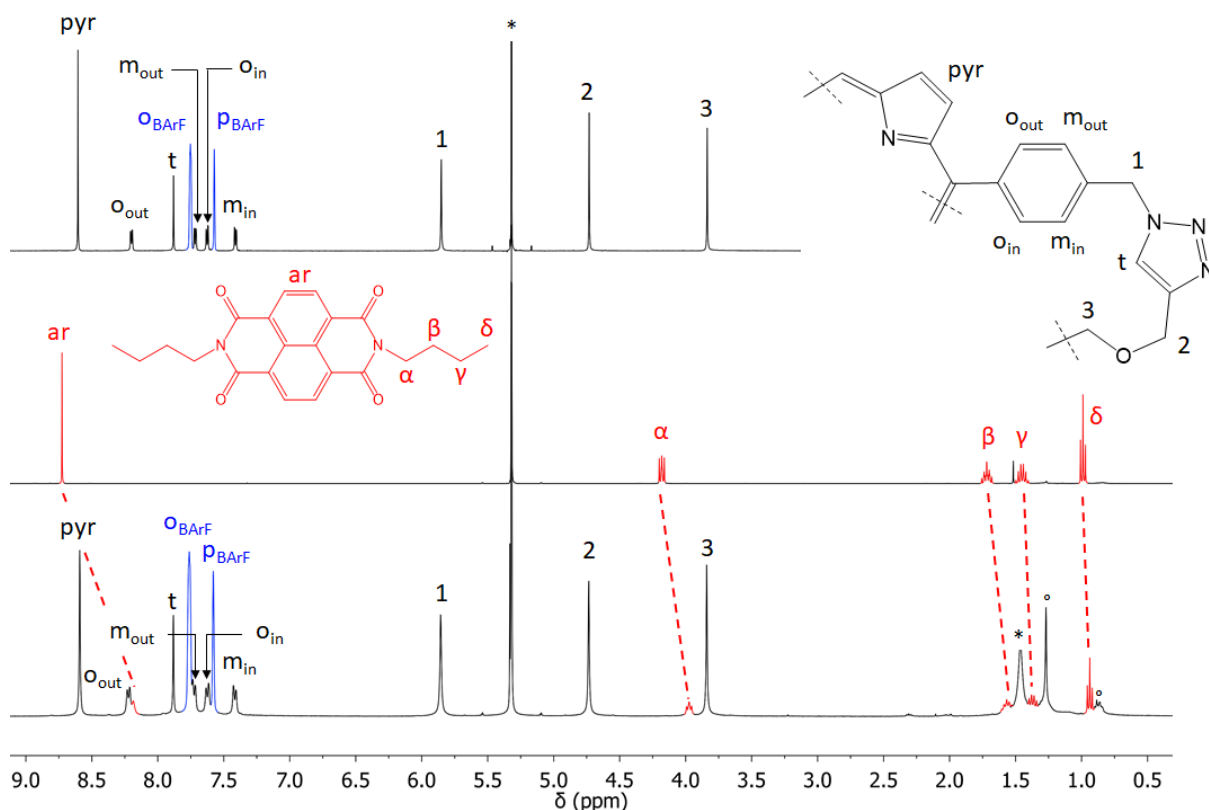


Figure 75. De haut en bas : spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARf})_4$, du **NDI** et de **NDI**@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARf})_4$. Pics rouges : molécule invitée, pics bleus : anions, * : solvants résiduels, ° : graisse.

Le blindage plus important observé indique une interaction plus forte du **NDI** par la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARf})_4$ dans CD_2Cl_2 .

Les corrélations NOESY observées entre le signal α du **NDI** et plusieurs signaux de la cage (pyr, o_{in} et o_{out}) confirment une proximité spatiale entre les deux partenaires et l'encapsulation de la molécule invitée (**Figure 76**).

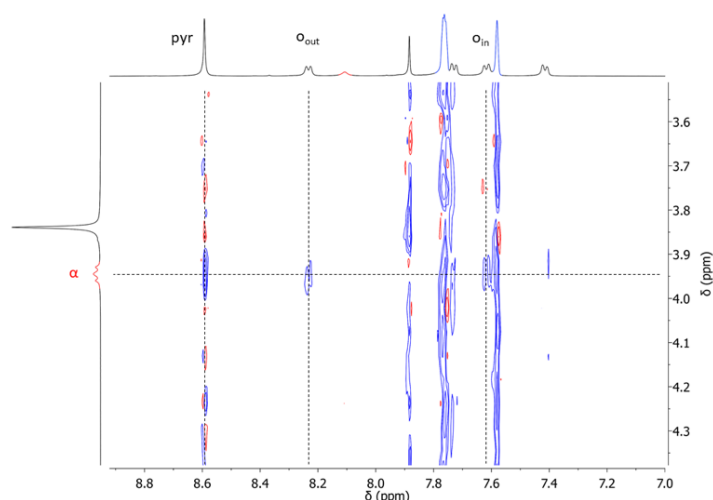


Figure 76. Sélection d'une zone d'intérêt du spectre RMN ^1H NOESY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) de **NDI**@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARf})_4$. Pics rouges : molécule invitée, pics bleus : anions.

Des expériences RMN DOSY ont permis d'obtenir la valeur du coefficient de diffusion de $(818 \pm 41) \mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ pour le **NDI** en présence de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ dans le CD_2Cl_2 . Sa diminution plus importante (26%) dans CD_2Cl_2 par rapport au $\text{DMF-}d_7$ (7%, **Tableau 1**) témoigne d'une stabilisation accrue du **NDI** par la cage dans ce solvant (**Figure 77** et **Tableau 2**).

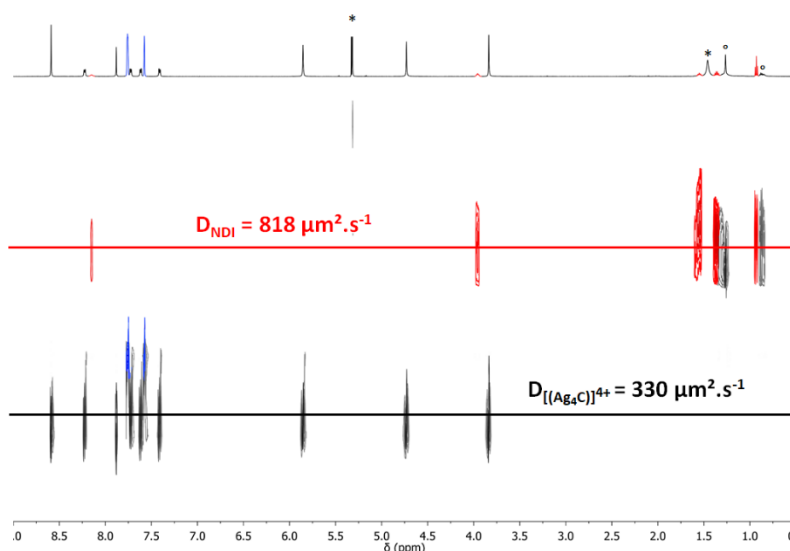


Figure 77. Spectre RMN ^1H DOSY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) du complexe d'inclusion **NDI**@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$. Pics rouges : molécule invitée, pics bleus : anions, * : solvants résiduels, ° : graisse.

Espèces	Coefficient de diffusion ($\mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)
$[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}$	343 ± 17
+ 4 BArF^-	478 ± 24
NDI	1100 ± 55
$[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}$	330 ± 17
+ 4 BArF^-	463 ± 23
+ NDI	818 ± 41

Tableau 2. Coefficients de diffusion à 298 K dans le CD_2Cl_2 des différentes espèces seules et présentes dans le complexe d'inclusion **NDI**@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$.

Un titrage spectroscopique RMN ^1H de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ (0,91 mM) par le **NDI** a été effectué dans le CD_2Cl_2 à 298 K (**Figure 78**).

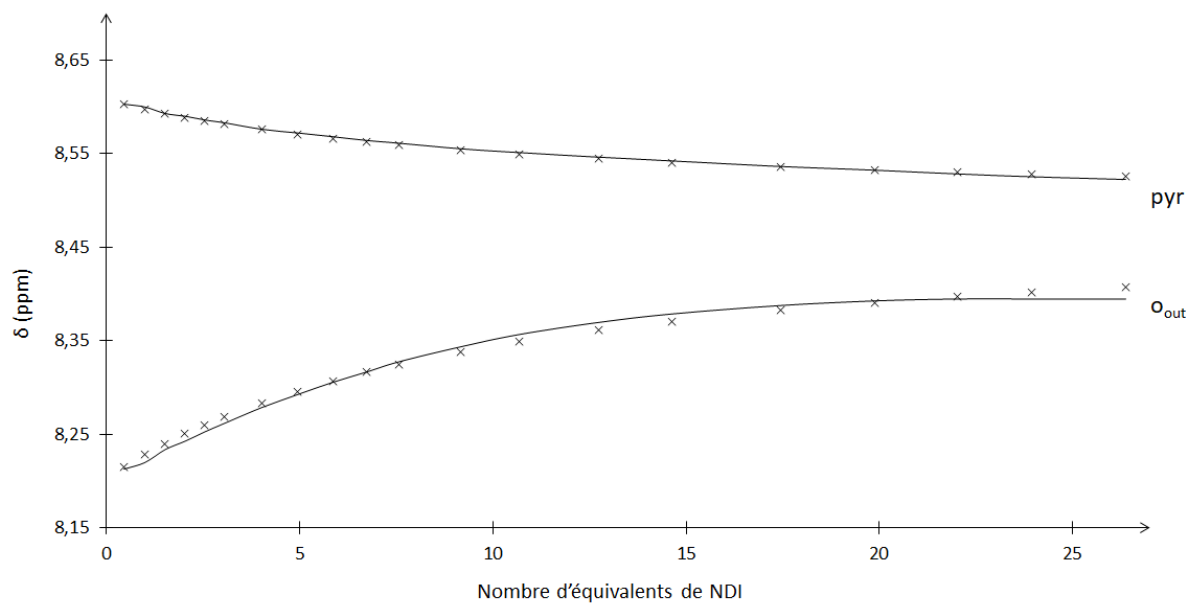
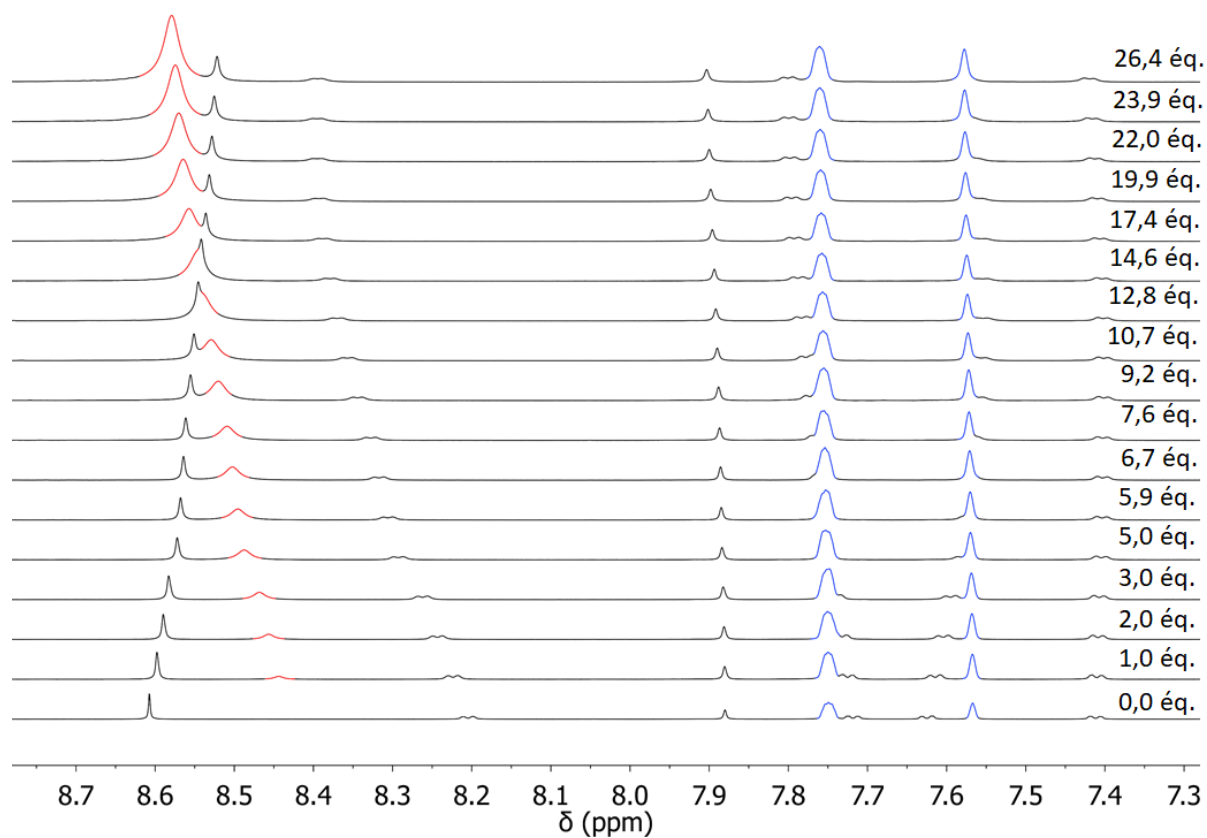


Figure 78. En haut : titrage par spectroscopie RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$ (0,91 mM) par le **NDI**. En bas : ajustement des points pour les protons pyrroliques et o_{out} .

L'ajustement des points a été réalisé pour différents signaux et différentes stœchiométries. Le meilleur résultat, combinant cohérence de la valeur et plus faible

incertitude, est celui utilisant les protons pyrroliques et o_{out} de la cage. Ainsi, la constante d'association du complexe d'inclusion est $K_a = (95 \pm 20) M^{-1}$ dans CD_2Cl_2 à 298 K.

La distance optimale entre deux partenaires effectuant une interaction π est de 3,5 Å. Or, la distance entre les plans porphyriniques dans la structure cristallographique de $[Ag_4C](BARf)_4$ est 9,4 Å. Cette valeur est nettement supérieure ce qui ne permet pas de maximiser les interactions π mises en jeu et explique la faible valeur de la constante d'association.

Des ajouts progressifs de **NDI** à **4**, porphyrine seule, dans le CD_2Cl_2 à 298 K ont été effectués. La variation du déplacement chimique en fonction du nombre d'équivalents ajoutés de molécule invitée est trop faible pour déterminer la constante d'association de l'équilibre mise en jeu. Néanmoins, cette expérience met en avant l'effet des deux porphyrines de zinc(II), du confinement de la cage et confirme l'encapsulation du **NDI** à l'intérieur de la cavité de $[Ag_4C](BARf)_4$.

2.2.2 - Caractérisation du complexe d'inclusion par spectrométrie de masse haute résolution

L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution ESI corrobore l'obtention du complexe d'inclusion avec la présence des espèces $(NDI@[Ag_4C])^{4+}$ à 789,6289 et $(NDI@[Ag_4C](BARf))^{3+}$ à 1340,5267 (**Figure 79**). Les conditions expérimentales utilisant fréquemment une haute dilution, l'espèce $[Ag_4C]^{4+}$ à 695,0903, résultant de l'expulsion du **NDI**, est majoritaire.

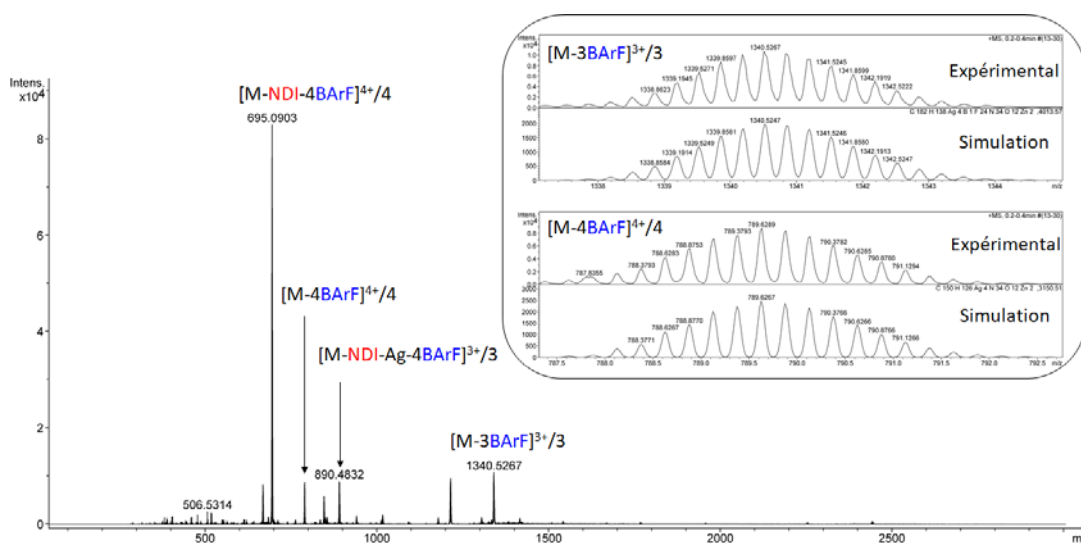


Figure 79. Spectres de masse HR ESI-MS de $NDI@[Ag_4C](BARf)_4$. Insert : profils isotopiques expérimentaux et simulés des complexes d'inclusion. Note : M = $NDI@[Ag_4C](BARf)_4$.

2.2.3 - Autres caractérisations

La formation du complexe d'inclusion peut, en théorie,²⁵⁰ aussi être observée par spectroscopie UV-vis. En effet, l'interaction donneur-accepteur peut conduire à l'apparition d'une nouvelle bande de transfert de charge. Cependant, la faible constante d'association entre $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ et le **NDI**, la nécessité, dans le cas des porphyrines, de travailler à une concentration avoisinant les $1 \mu\text{M}$ et les faibles valeurs de coefficients d'absorption molaire pour ce type de transition en comparaison à ceux des porphyrines n'ont pas permis l'observation d'une telle bande et ce, même après ajout d'un excès de **NDI**.

Des essais de cristallisation par diffusion lente de cyclohexane dans une solution de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ à une concentration d'environ 1 mM avec un équivalent de **NDI** dans le tétrahydrofurane (THF) n'ont pas permis de mettre en évidence le complexe d'inclusion. En effet, l'obtention de la structure préliminaire par les collaborateurs finlandais montre l'absence du **NDI** et la coordination de deux molécules de THF à l'intérieur de la cavité (**Figure 80**). Ce résultat est cohérent avec la force de l'interaction entre le **NDI** et $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ et la présence en large excès d'un solvant, même faiblement coordinant.

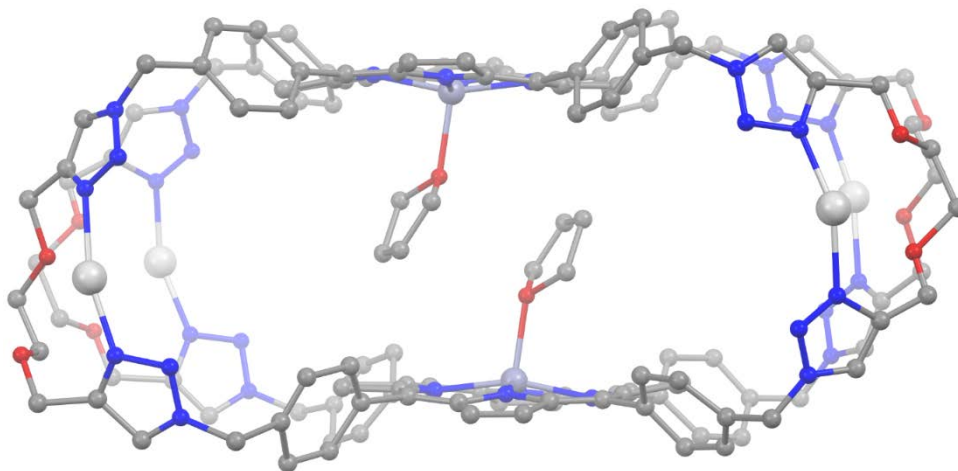


Figure 80. Représentations boules et bâtons de la structure cristallographique préliminaire de $(\text{THF})_2@[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$. Les anions BArF^- et les molécules de solvant ont été omis pour plus de clarté.

2.2.4 - Décoordination des ions argent(I) du complexe d'inclusion

NDI@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$

La décoordination des ions argent(I) du complexe d'inclusion est intéressante à étudier car cela nous permettrait de savoir si l'interaction entre l'hôte et la molécule invitée persiste.

Des ajouts progressifs de chlorure de tétrabutylammonium TBACl à une solution de **NDI**@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ dans le CD_2Cl_2 ont été effectués (**Figure 81**). La cage précipite dès l'ajout

d'un équivalent de TBACl comme le prouve la diminution de l'intensité des signaux de la cage et le solide pourpre ayant précipité dans le tube RMN. Après quatre équivalents, les signaux de la cage ne sont plus visibles et les signaux de la molécule invitée correspondent à ceux du NDI seul. Par conséquent, l'ajout de TBACl conduit à l'éjection du **NDI** de la cavité de $[Ag_4C](BArF)_4$ et la précipitation de la cage sous la forme de **C**, insoluble dans CD_2Cl_2 .

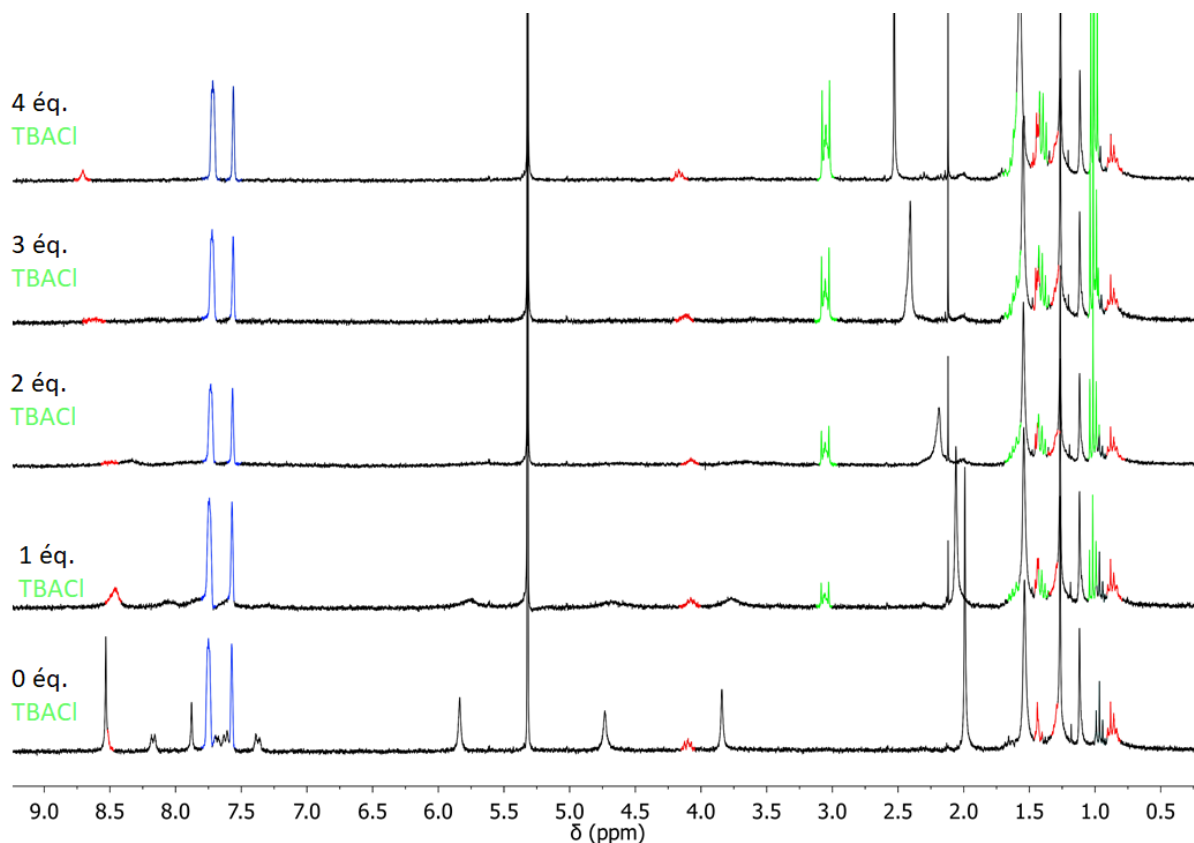


Figure 81. Spectres RMN 1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de $NDI@[Ag_4C](BArF)_4$ après ajouts de TBACl (0 à 4 éq.). Pics rouges : molécule invitée, pics bleus : anions, pics verts : TBA^+ .

En conclusion, l'ajout d'ions argent(I) se coordonnant aux sites périphériques triazoles distants du site de reconnaissance provoque un changement conformationnel dans lequel la cage passe d'une conformation aplatie à une conformation ouverte rigide dans laquelle les porphyrines de zinc(II) sont cofaciales. La cage ainsi préorganisée permet au **NDI** d'être encapsulé à l'intérieur de la cavité et ce, de manière plus efficace dans le DCM que dans le DMF. La décooordination des ions argent(I) par des sels de chlorure entraîne l'expulsion du **NDI** de la cavité et le retour à la conformation aplatie de la cage. Par conséquent, l'encapsulation du **NDI** par la cage est contrôlée de manière allostérique.

Partie 3 - Encapsulation de la pyrazine par contrôle allostérique

3.1 - Encapsulation de la pyrazine dans le diméthylformamide

La complexation de la pyrazine par $[Ag_4C](OTf)_4$ a été évaluée par spectroscopie RMN 1H dans le DMF- d_7 . Aucun changement n'est observé après l'ajout d'un équivalent de pyrazine (**Figure 82**).

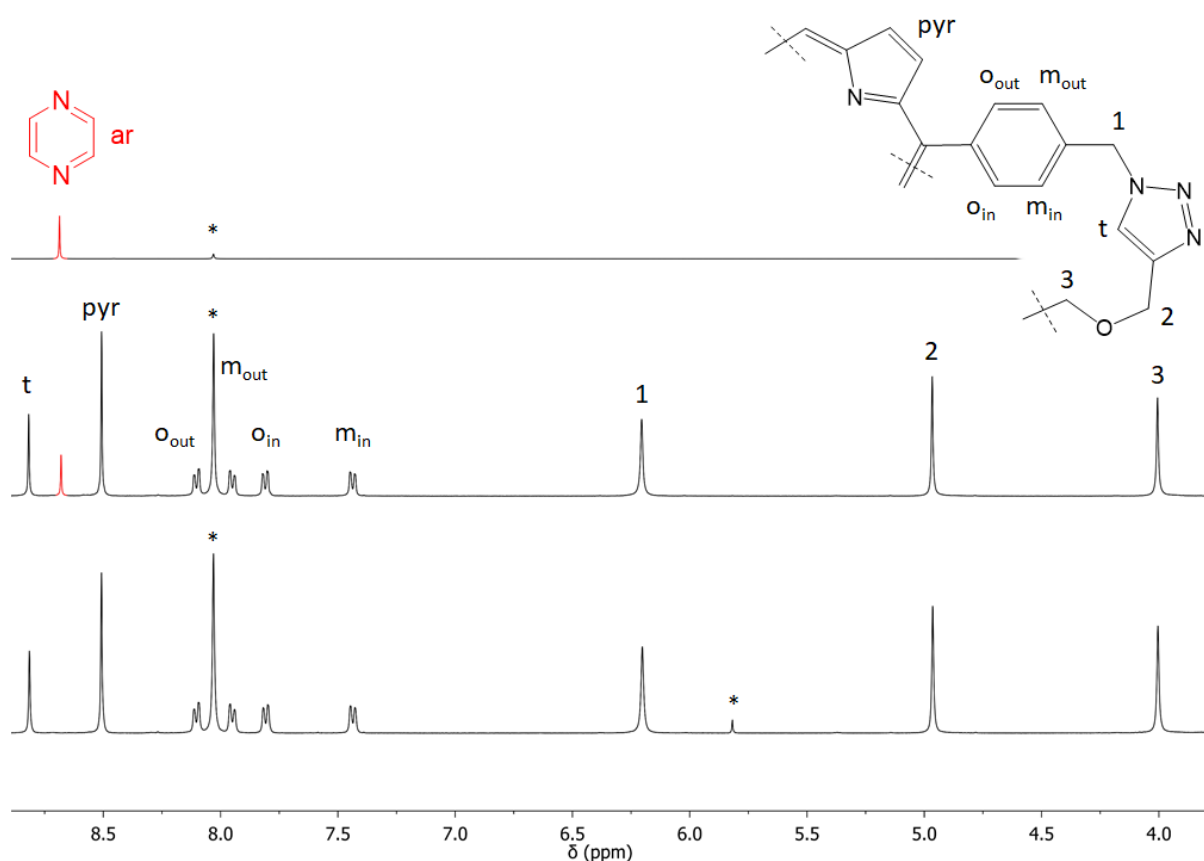


Figure 82. De haut en bas : spectres RMN 1H (DMF- d_7 , 400 MHz, 298 K) de la pyrazine, $[Ag_4C](OTf)_4 + 1,0$ éq. de pyrazine et de $[Ag_4C](OTf)_4$. Pics rouges : molécule invitée, * : solvants résiduels.

L'analyse par spectroscopie RMN 1H du milieu réactionnel montre un spectre correspondant à la somme des spectres des deux espèces seules. Par conséquent, la pyrazine n'est ni encapsulée, ni coordonnée sur les faces externes des porphyrines de zinc(II) dans ce solvant.

Le comportement de la pyrazine dans le DMF vis-à-vis de la cage seule est différent de celui dans le DCM. Contrairement au DCM où de très probables polymères de coordination se forment (Chapitre II - 4.1.2 -), le DMF empêche la coordination de la pyrazine sur les métalloporphyrines de la cage. Néanmoins, ces observations indiquent qu'une interaction entre la cage et la pyrazine est possible dans le DCM.

3.2 - Encapsulation de la pyrazine dans le dichlorométhane

3.2.1 - Caractérisations du complexe d'inclusion par spectroscopie RMN ^1H

La complexation de la pyrazine par $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ a été étudiée par spectroscopie RMN ^1H dans CD_2Cl_2 . L'ajout d'un équivalent de pyrazine à la cage conduit à l'encapsulation de la molécule invitée comme le témoigne le blindage important ($\Delta\delta = -7,54$ ppm) des protons de la pyrazine (**Figure 83**).

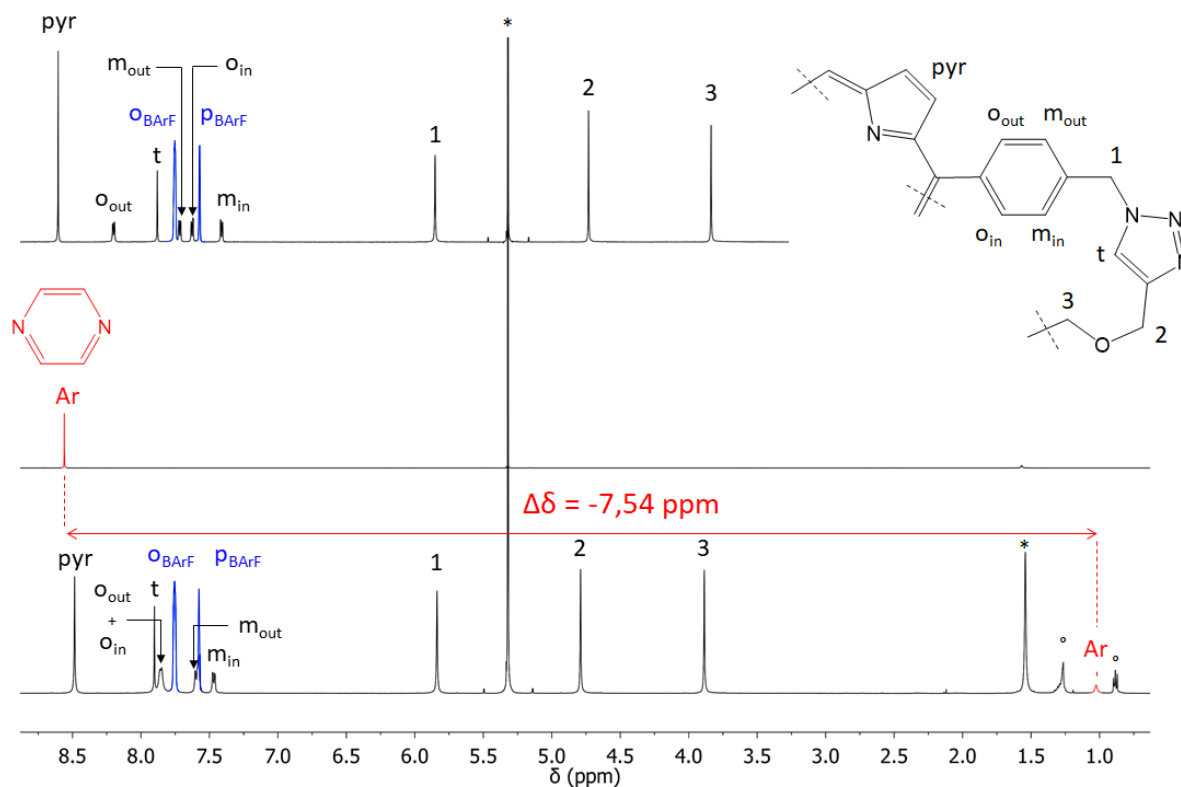


Figure 83. De haut en bas : spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$, de la pyrazine et de pyrazine@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$. Pics rouges : molécule invitée, pics bleus : anions, * : solvants résiduels, ° : graisse.

Les signaux des aromatiques de la cage pointant vers l'intérieur de la cavité sont déblindés ($\Delta\delta_{\text{o}_{\text{in}}} = 0,23$ ppm et $\Delta\delta_{\text{m}_{\text{in}}} = 0,06$ ppm) alors que ceux pointant vers l'extérieur de la cavité sont blindés ($\Delta\delta_{\text{o}_{\text{out}}} = -0,34$ ppm et $\Delta\delta_{\text{m}_{\text{out}}} = -0,12$ ppm). Le signal pyrrolique est blindé ($\Delta\delta = -0,13$ ppm) tandis que les autres signaux de la cage ne sont que très peu affectés.

Les corrélations NOESY entre les signaux de la cage (pyrrolique, o_{in} et o_{out}) et celui de la pyrazine mettent en évidence la proximité des deux partenaires (**Figure 84**).

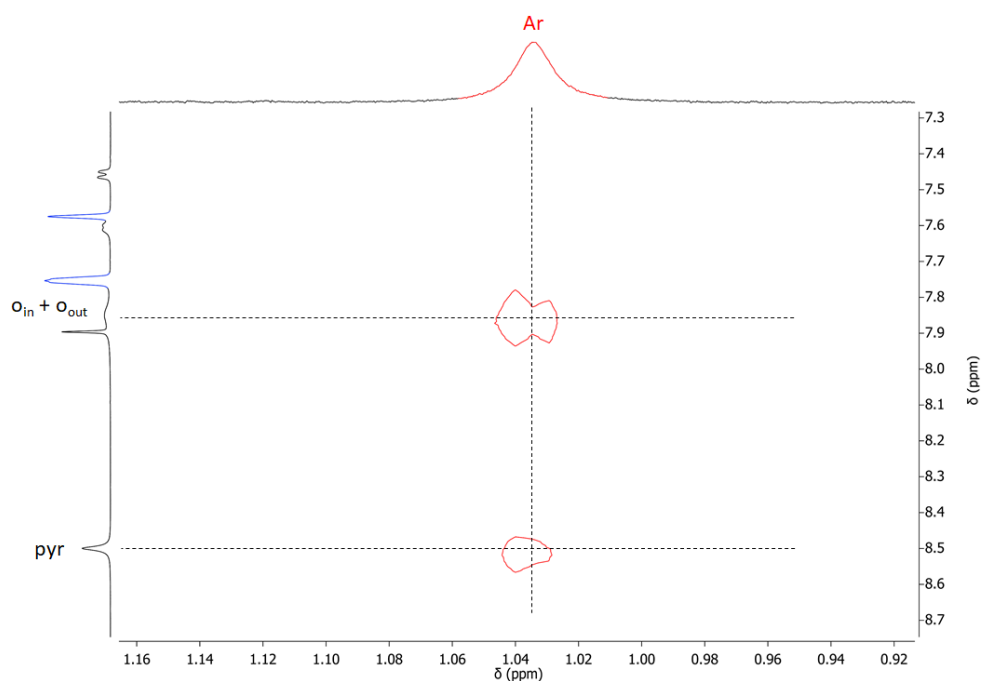


Figure 84. Spectre RMN ^1H NOESY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) de pyrazine@[Ag_4C](BARF) $_4$. Pics rouges : molécule invitée, pics bleus : anions.

Des expériences RMN ^1H DOSY ont permis d'obtenir le coefficient de diffusion de $(330 \pm 17) \mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ pour la pyrazine dans le CD_2Cl_2 à 298 K (**Figure 85** et **Tableau 3**). Ce dernier est identique à celui de la cage ce qui signifie que l'encapsulation est quantitative à une concentration d'environ 1 mM.

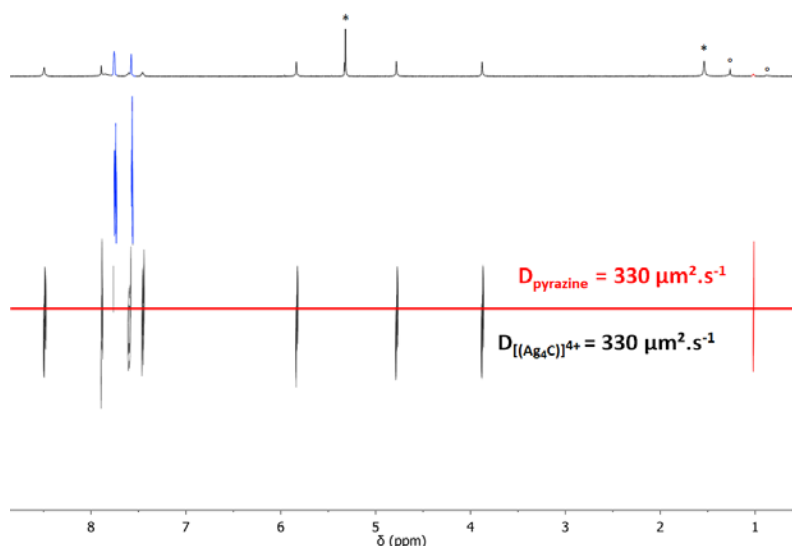


Figure 85. Spectre RMN ^1H DOSY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) de pyrazine@[Ag_4C](BARF) $_4$. Pic rouge : molécule invitée., pics bleus : anions, * : solvants résiduels, ° : graisse.

Espèces	Coefficient de diffusion ($\mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)
$[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}$	343 ± 17
+ 4 BArF^-	478 ± 24
pyrazine	2650 ± 133
pyrazine@ $[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}$	330 ± 17
+ 4 BArF^-	460 ± 23

Tableau 3. Coefficients de diffusion à 298 K dans le CD_2Cl_2 des différentes espèces seules et présentes dans le complexe d'inclusion pyrazine@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$.

Comme discuté précédemment, la structure cristallographique de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ indique une distance moyenne de 9,4 Å entre les plans porphyriniques. Cette distance est supérieure à la distance optimale (≈ 7 Å) pour maximiser la coordination ditopique de la pyrazine. C'est pourquoi la pyrazine est supposée être en échange rapide entre les deux porphyrines de zinc(II) à l'échelle de temps de la RMN. Des analyses par spectroscopie RMN ^1H à température variable ont été effectuées pour valider cette hypothèse. Ces analyses montrent un blindage et un affinement du signal de la pyrazine lorsque la température diminue, ce qui est cohérent avec un échange rapide de la pyrazine entre les deux plateformes de reconnaissance (**Figure 86**).

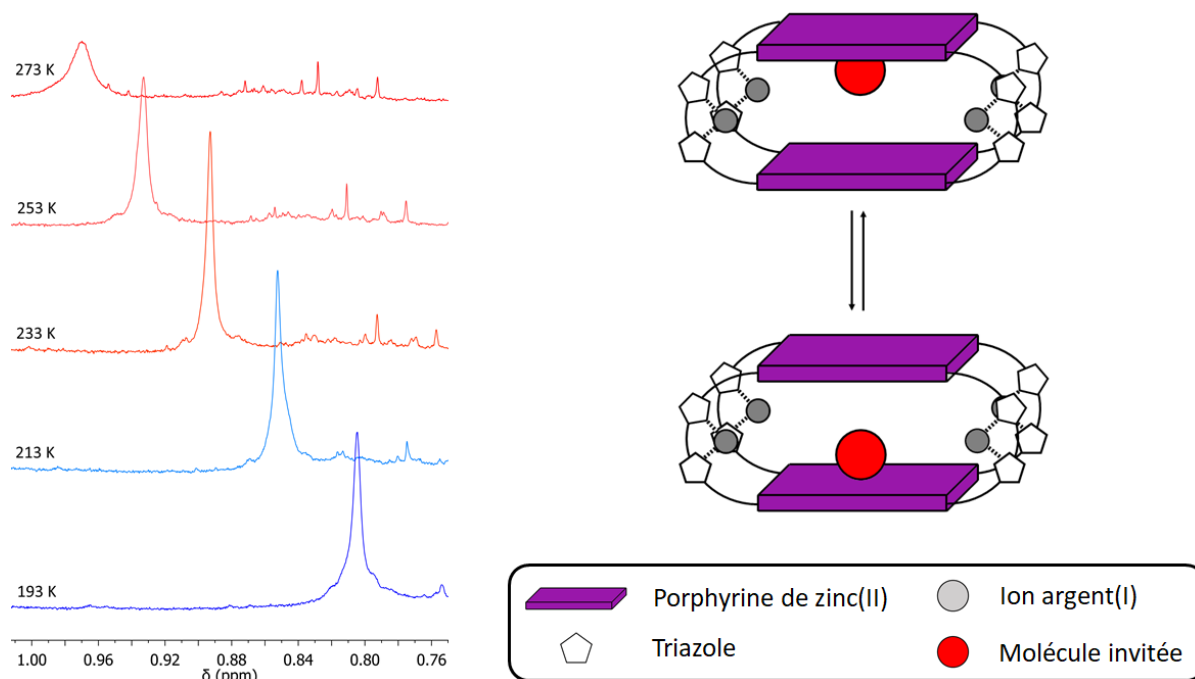


Figure 86. Sélection de la zone d'intérêt des spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 600 MHz) de pyrazine@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ à différentes températures et schéma illustrant le mouvement des pyrazines au sein de la cavité.

L'encapsulation de deux pyrazines dans CD_2Cl_2 a également été testée car un site de coordination est potentiellement disponible au vu des précédents résultats. L'ajout d'un second équivalent de pyrazine à une solution du complexe d'inclusion pyrazine@[Ag_4C](BARF) $_4$ dans le CD_2Cl_2 à 298 K entraîne la disparition du signal de la pyrazine encapsulée (**Figure 87**). De nouvelles analyses RMN ^1H à température variable montrent qu'à 231 K l'apparition du signal de la pyrazine libre et encapsulée (**Figure 87**). Ces expériences mettent en avant un régime d'échange des pyrazines de vitesse intermédiaire à TA et lent à basse température à l'échelle de temps de la RMN.

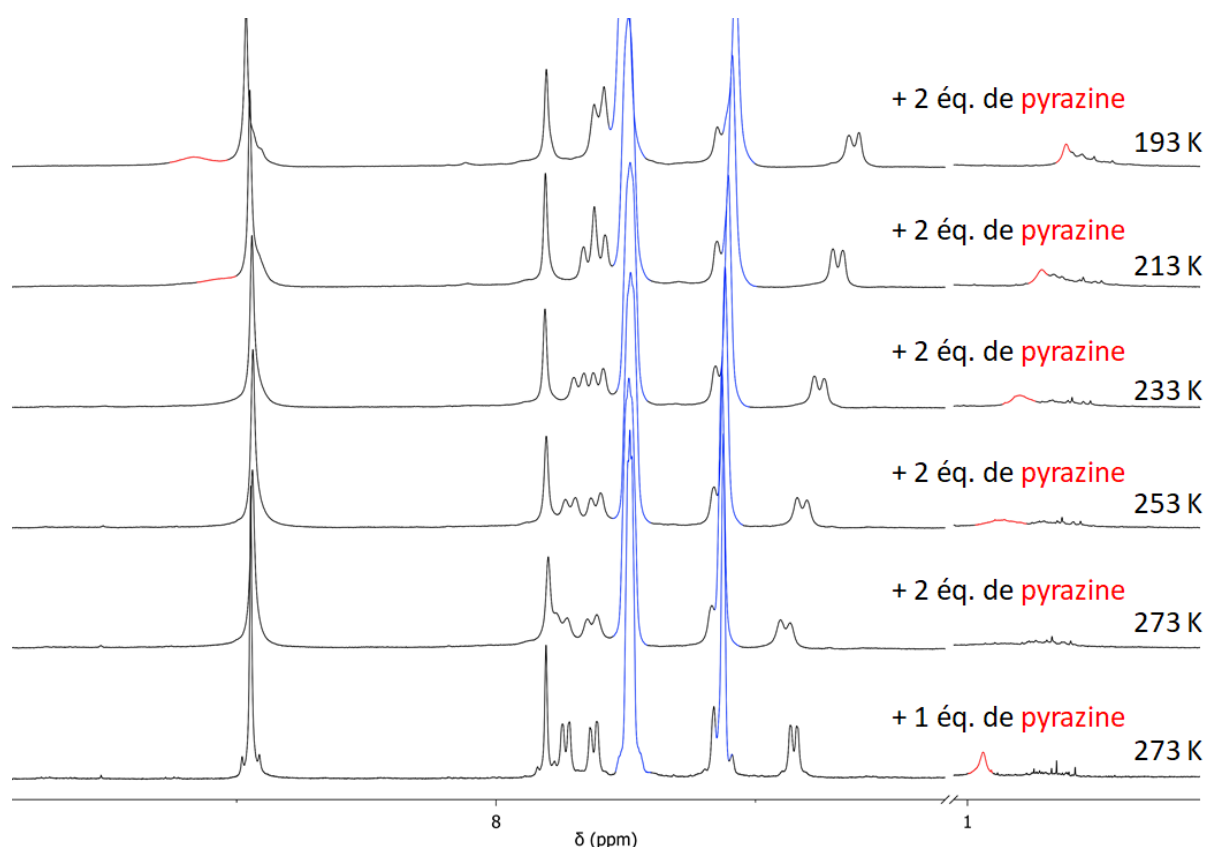


Figure 87. Spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 600 MHz, à température variable) de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$ avec un équivalent de pyrazine (en bas) et suite à l'ajout d'un 2^{ème} équivalent de pyrazine. Pics rouges : pyrazine, pics bleus : anions.

3.2.2 - Caractérisations du complexe d'inclusion par spectroscopie UV-vis

Un titrage par spectroscopie UV-vis de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$ par la pyrazine a été réalisé dans le DCM à 298 K (**Figure 88**).

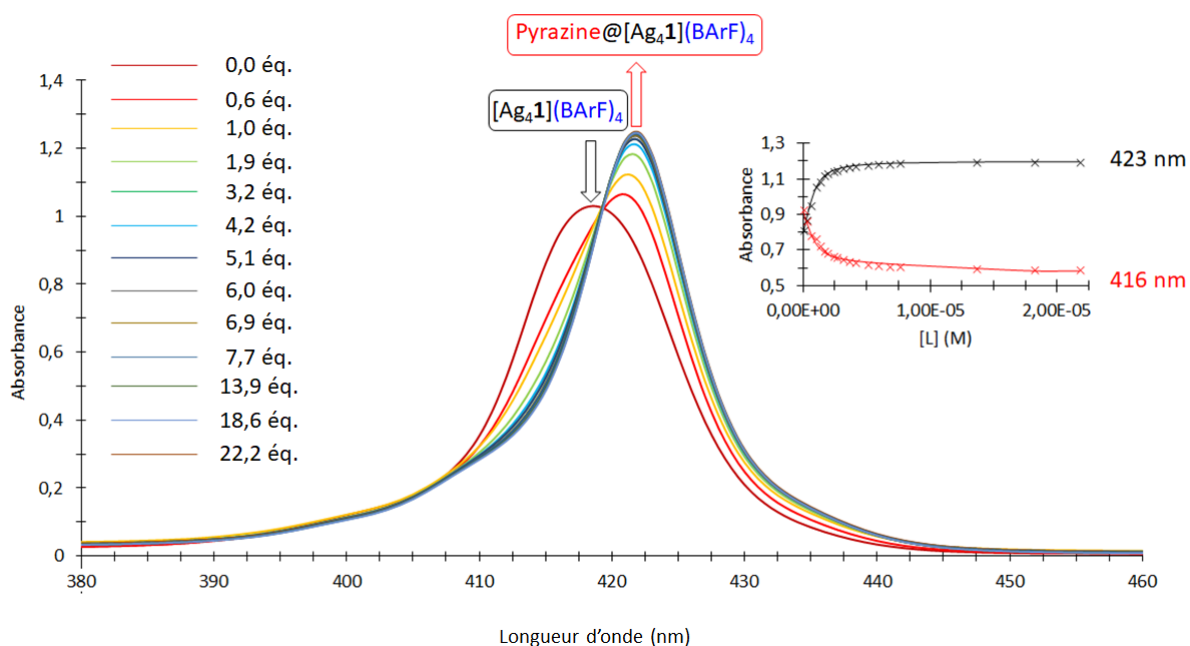


Figure 88. Titrage par spectroscopie UV-vis (CH_2Cl_2 , 298 K) de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ ($1 \mu\text{M}$) par la pyrazine. Insert : ajustement des points aux longueurs d'onde 416 et 423 nm.

La formation du complexe pyrazine@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ suite aux ajouts progressifs de pyrazine à une solution de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ entraîne un déplacement bathochrome de la bande de Soret de 418 nm à 424 nm et un affinement de cette dernière ($\Delta\lambda_{1/2} = -3 \text{ nm}$). L'ajustement des points pour les deux longueurs d'onde 416 nm et 423 nm a permis de déterminer la constante d'association du complexe d'inclusion $K_a = (4,47 \pm 0,02) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$.

3.2.3 - Caractérisation du complexe d'inclusion par spectrométrie de masse haute résolution

L'utilisation de l'électrospray ESI n'a pas permis la détection du complexe d'inclusion pyrazine@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ par spectrométrie de masse haute résolution. C'est pourquoi les analyses suivantes ont été réalisées par des collaborateurs du Centre Commun de Spectrométrie de Masse de l'Université de Lyon par cryospray CSI. Cette technique est particulièrement utile dans le domaine de la chimie supramoléculaire, car l'injection s'effectue à de basses températures ($\approx -80 \text{ °C}$ à -10 °C), ce qui permet de détecter plus facilement des composés possédant des interactions faibles ou affaiblies.²⁵¹ Ainsi, le complexe d'inclusion (pyrazine@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_2$)²⁺ a pu être mis en évidence à 2293,7599 (**Figure 89**).

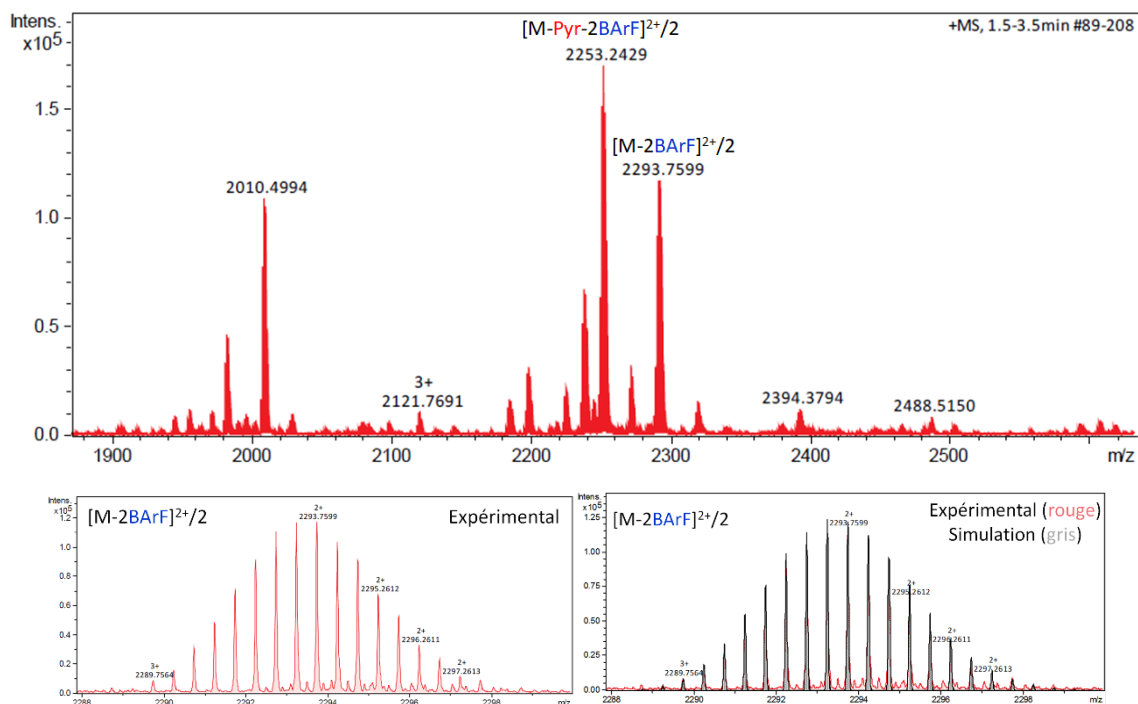


Figure 89. Spectres de masse HR CSI-MS de pyrazine@[Ag₄C](BARF)₄. En bas à gauche : profil isotopique expérimental du complexe d'inclusion. En bas à droite : profils isotopiques expérimentaux et simulés du complexe d'inclusion. Note : M = pyrazine@[Ag₄C](BARF)₄.

3.2.4 - Caractérisation du complexe d'inclusion par diffraction des rayons X

Des monocristaux ont été obtenus par diffusion lente de cyclohexane dans une solution de pyrazine@[Ag₄C](BARF)₄ dans le 1,2-dichloroéthane après de nombreux essais de cristallisation. Nos collaborateurs finlandais (Pr. Kari Rissanen et Dr. Anssi Peuronen) ont résolu la structure (**Figure 90**).

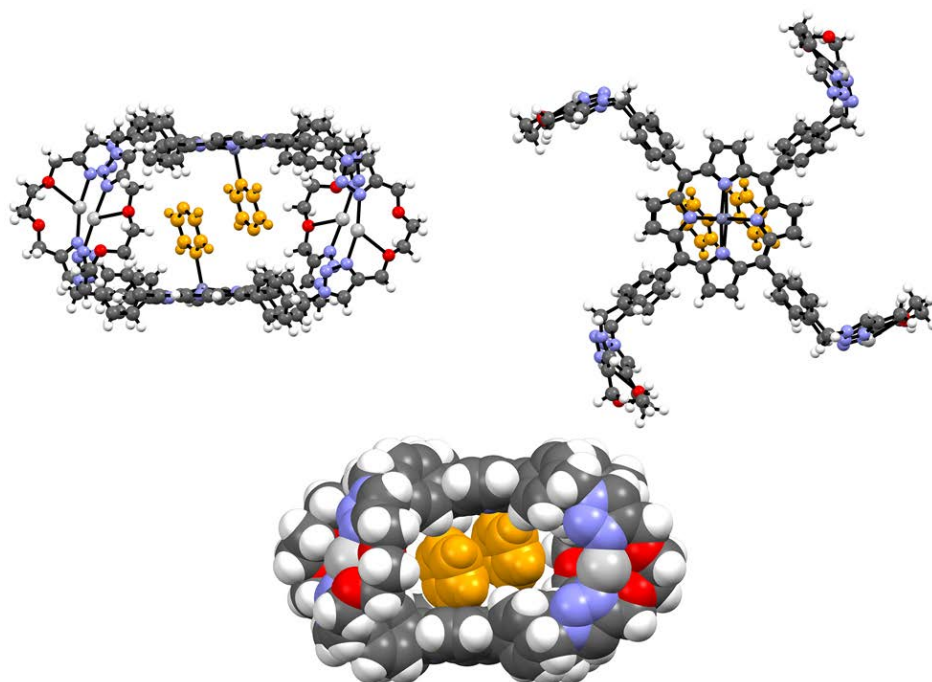


Figure 90. Représentations boules et bâtons (en haut) et en surface de Van der Waals (en bas) de la structure cristallographique de pyrazine₂@[Ag₄C](BARF)₄. Les pyrazines sont en orange. Les anions BARF⁻ et les molécules de solvant ont été omis pour plus de clarté.

La structure cristallographique du complexe d'inclusion révèle un changement conformationnel des liens flexibles passant d'une conformation *syn-anti-syn-anti* dans [Ag₄C](BARF)₄ à *syn-syn-syn-syn* dans cet exemple. De plus et de manière surprenante, deux pyrazines distantes l'une de l'autre de 3,5 Å sont présentes au sein de la cavité de la cage alors même qu'une solution de stœchiométrie 1:1 [Ag₄C](BARF)₄:pyrazine avait été utilisée pour obtenir ces cristaux. Les pyrazines coordinent les ions zinc(II) avec une distance Zn²⁺—N = 2,2 Å, ce qui entraîne une sortie des cations métalliques des plans porphyriniques vers la cavité (0,4 Å). L'encapsulation des pyrazines amène les porphyriniques dans une conformation cofaciale décalée ($\theta \approx 14^\circ$) distantes de 9,0 Å. Bien qu'importants, ces changements structuraux n'entraînent qu'une légère diminution du volume cubique défini par les porphyrines de zinc(II) (205 Å³). L'encapsulation de deux pyrazines à l'état solide contraste avec les résultats obtenus en solution. La distance trop grande entre les métalloporphyrines pour interagir avec les deux sites du ligand ditopique, l'interaction stabilisante π entre les deux pyrazines ainsi que la stabilisation apportée par l'occupation fréquente des espaces creux dans les systèmes cristallins par les molécules présentes dans le milieu de cristallisation expliquent le résultat obtenu. Nous avons vérifié que ce dernier est reproductible, car les analyses d'autres cristaux issus du même tube de cristallisation et de tubes différents ont

conduit aux mêmes conclusions. L'empilement des complexes d'inclusion pyrazine₂@[Ag₄C](BARF)₄ s'effectue de manière orthogonale l'un par rapport à l'autre de manière analogue au cas de la cage complexée par les ions argent(I) [Ag₄C](BARF)₄ (**Figure 91**).

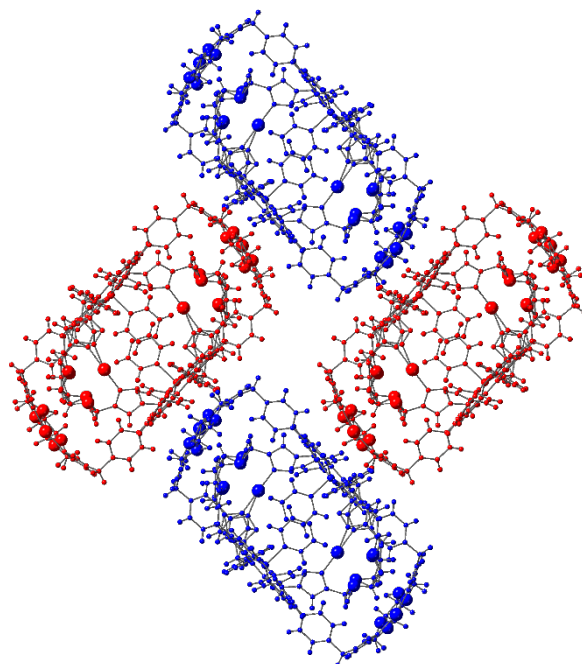


Figure 91. Représentation de l'empilement du complexe d'inclusion pyrazine₂@[Ag₄C](BARF)₄. Les couleurs des cages correspondent aux deux orientations observées. Les anions BARF⁻ et les molécules de solvant ont été omis pour plus de clarté.

3.2.5 - Décoordination des ions argent(I) du complexe d'inclusion pyrazine@[Ag₄C](BARF)₄

Des ajouts progressifs de TBACl à une solution de pyrazine@[Ag₄C](BARF)₄ dans le CD₂Cl₂ ont été réalisés (**Figure 92**). Comme pour le **NDI**, ces ajouts conduisent à la précipitation de la cage sous la forme de **C** et à l'expulsion de la pyrazine de la cavité de [Ag₄C](BARF)₄. Le signal de la pyrazine libre est absent après ajout de quatre équivalents de TBACl ce qui indique la probable formation d'un polymère de coordination tout comme cela l'a été le cas dans le Chapitre II - 4.1.2 - .

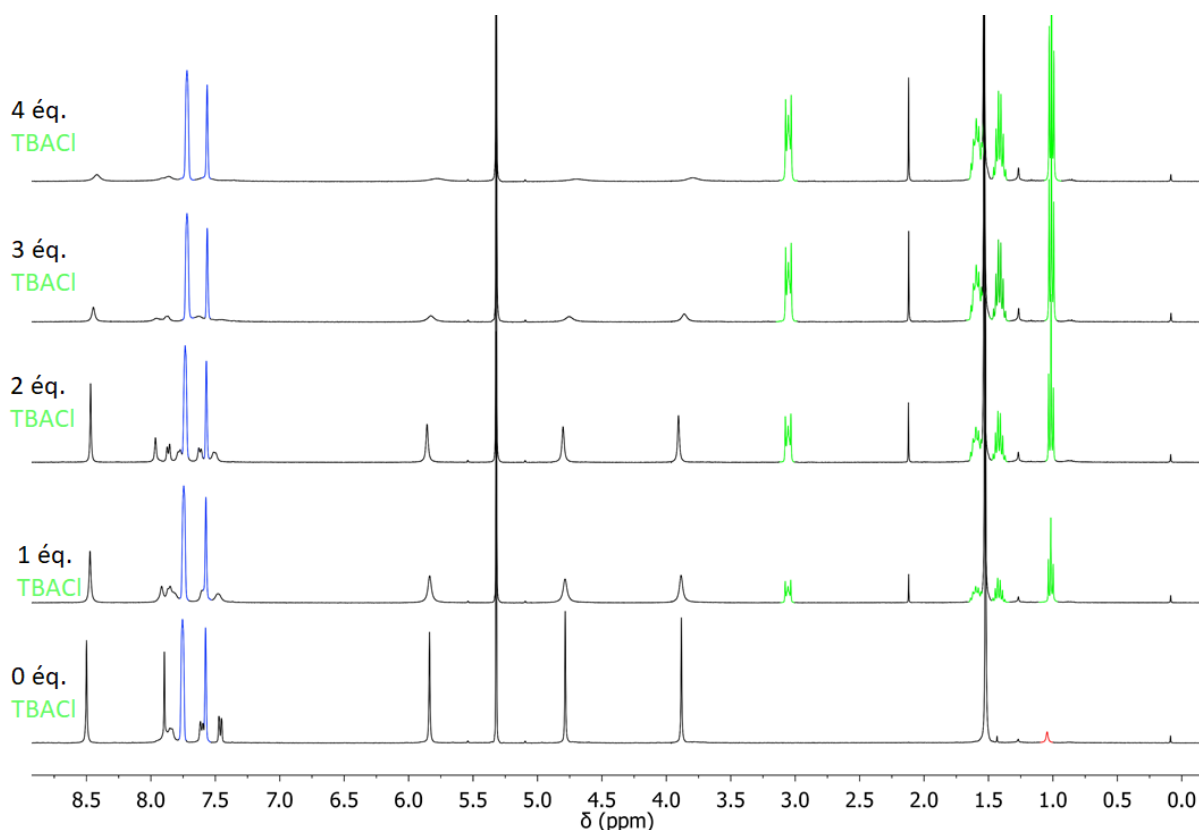


Figure 92. Spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de la décoordination des ions argent(I) de pyrazine@[Ag₄C](BARF)₄ par ajout croissant de TBACl. Pics rouges : molécule invitée, pics bleus : anions, pics verts : TBA⁺.

En somme, la coordination des ions argent(I) préorganise la cavité de la cage et ainsi permet l'encapsulation de la pyrazine et ce, exclusivement dans le DCM. La décoordination des ions argent(I) par des ions chlorure entraîne l'éjection de la pyrazine de la cavité et le retour à la conformation aplatie de la cage. De ce fait, l'encapsulation de la pyrazine par la cage est elle aussi contrôlée de manière allostérique.

Partie 4 - Conclusions

Les études de complexation à l'argent et d'encapsulation de molécules de natures différentes ont montré que la cage flexible **C** incluant des sites périphériques triazoles se comporte comme un récepteur allostérique (**Figure 93**).

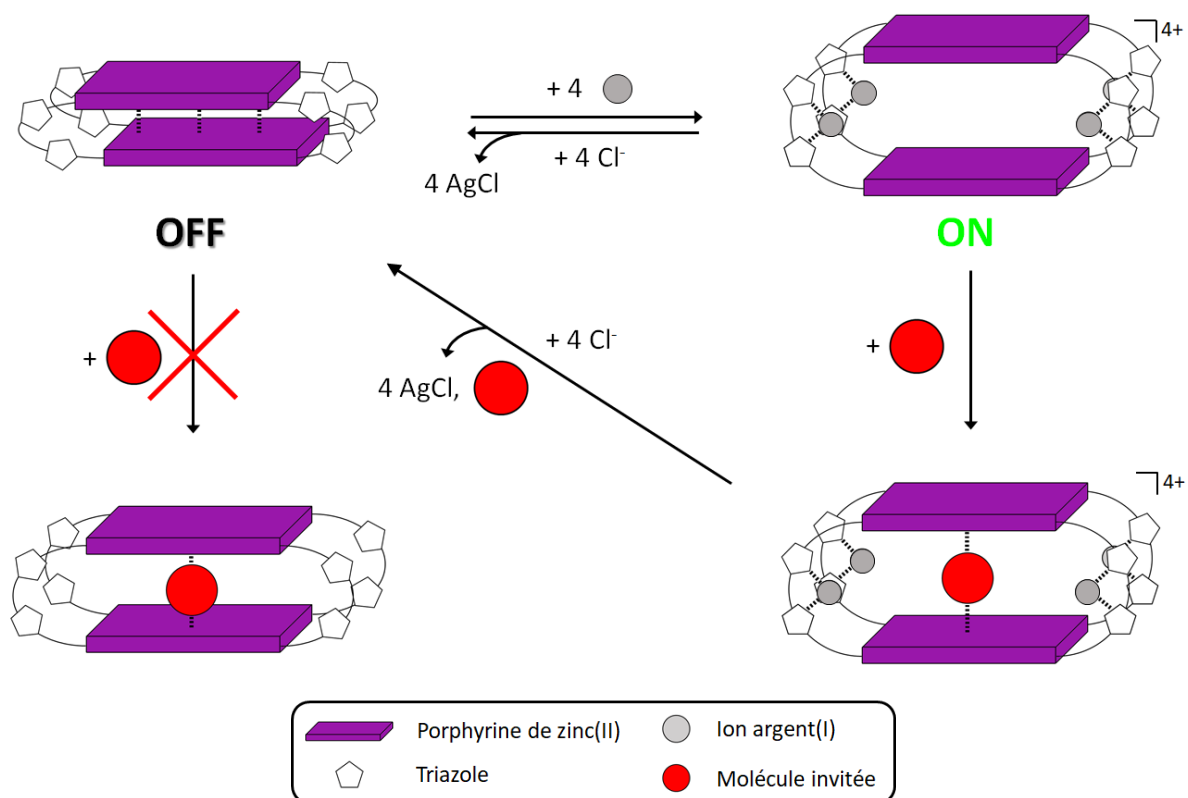


Figure 93. Représentation schématique du contrôle allostérique d'encapsulation de la cage flexible.

L'encapsulation du **NDI** ou de la pyrazine par la cage est contrôlée par la coordination/décoordination des ions argent(I) : l'effet allostérique est dit hétérotrope. Les cations métalliques déclenchent un changement conformationnel important de la cage en solution, passant d'une conformation aplatie à une conformation ouverte. La structure cristallographique de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$ a également montré l'ouverture de la cage, a permis d'évaluer le volume de la cavité et la disposition des porphyrines de zinc(II). Un tel réarrangement structural permet à la cage, dans sa forme ouverte, de stabiliser deux molécules neutres différentes au sein de sa cavité : le **NDI** et la pyrazine.

Chapitre IV - Molécules imbriquées mécaniquement incorporant une cage moléculaire

L'idée originale du projet est d'utiliser le mouvement de respiration moléculaire de la cage pour contrôler sa position sur l'axe d'un [2]rotaxane (**Figure 94**).

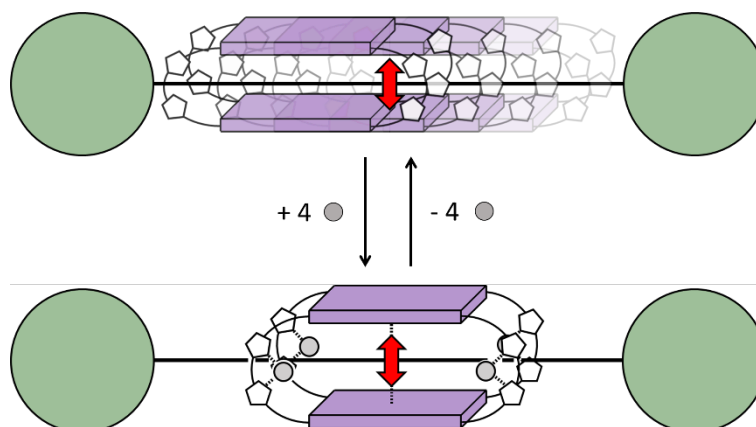


Figure 94. Représentation schématique du contrôle de la position de la cage dans le [2]rotaxane après l'ajout d'ions argent(I).

Cette position est définie grâce à une molécule, appelée station, incluse sur l'axe moléculaire de la MIM et capable d'interagir avec la cage (**Figure 94**, double flèche verticale rouge). Le contrôle de ce mouvement sera d'autant plus efficace que la différence de comportement vis-à-vis de l'encapsulation sera marquée entre les deux états de la cage (non complexée ou complexée à l'argent).

Au vu des résultats précédents, la cage complexée par les ions argent(I) possède une plus grande affinité pour la pyrazine que pour le **NDI**. En effet, la constante d'association dans le DCM à 298 K de $[Ag_4C](BARF)_4$ avec le ligand ditopique est environ 47000 fois plus importante que celle avec le ligand π -accepteur. C'est pourquoi la fonctionnalisation de la pyrazine en vue de son intégration dans une MIM sera traitée dans ce chapitre.

Partie 1 - Stratégies de formation d'un [2]rotaxane

Les différentes stratégies d'obtention de rotaxanes discutées ici se restreindront à la formation de [2]rotaxanes (**Figure 95**). La majorité de ces stratégies utilisent la préorganisation des sous-unités de l'entrelacs, sous la forme d'un pseudo ou semirotaxane, pour garantir une formation optimale du lien mécanique. Par conséquent, plus l'interaction entre l'anneau et la station moléculaire est forte, plus l'équilibre sera déplacé vers la formation du complexe d'inclusion désiré.

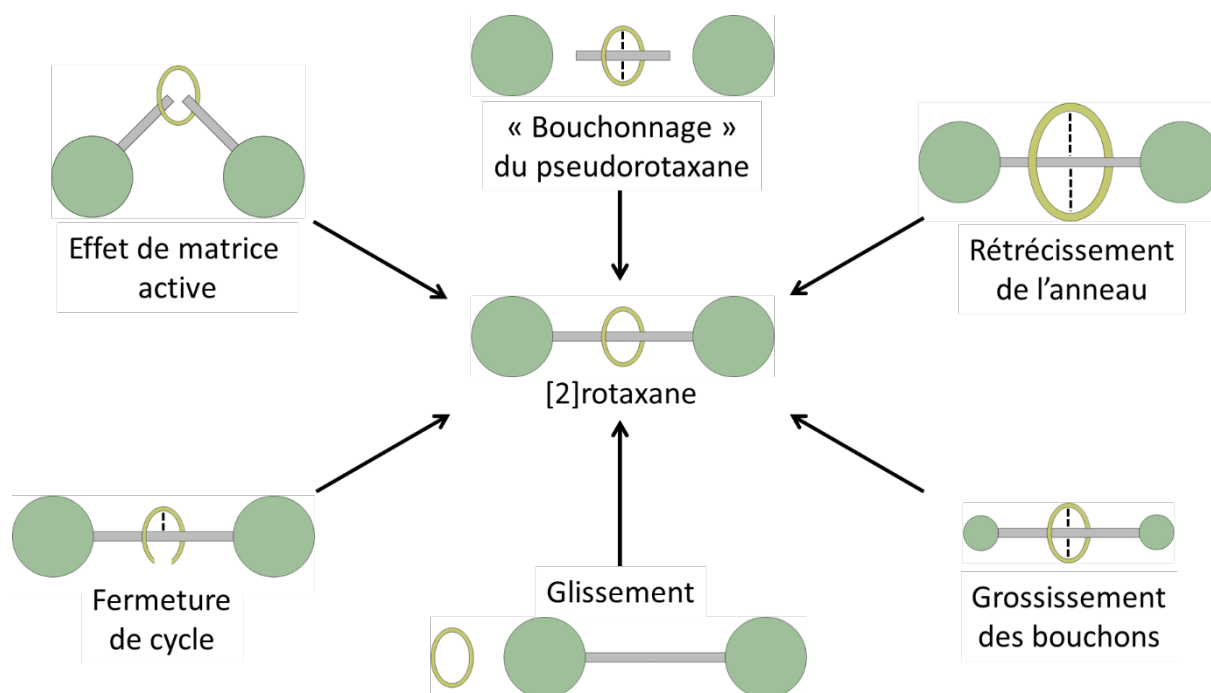


Figure 95. Stratégies utilisées pour la formation de [2]rotaxanes.

Le « bouchonnage » est la réaction permettant de lier les bouchons au [2]pseudorotaxane, formé au préalable, dans le but d'éviter le phénomène de désenfilage. Cette méthode est historiquement la première à avoir été utilisée pour former un rotaxane²⁵² et la plus répandue de nos jours. Les stratégies de rétrécissement de l'anneau et de grossissement des bouchons passent, eux aussi, par la formation d'un [2]pseudorotaxane. Dans la première,²⁵³ la taille de l'anneau est réduite *via* la coordination d'un cation métallique au sein du macrocycle alors que dans la seconde,²⁵⁴ la taille des bouchons augmente suite à une réaction péricyclique.

Les autres stratégies ne passent pas par la formation d'un [2]pseudorotaxane. Le glissement²⁵⁵ requiert une complémentarité géométrique entre le bouchon et l'anneau de telle sorte que ce dernier soit capable de « glisser » dès lors que les conditions expérimentales (température, pression, solvant) le permettent et que le [2]rotaxane formé persiste. La fermeture de cycle, quant à elle, ne passe pas par un pseudorotaxane mais un intermédiaire équivalent non-enfilé où l'anneau non cyclisé interagit avec l'haltère moléculaire.

En 2006, le groupe de Leigh^{256,257} et celui de Saito²⁵⁸ ont indépendamment développé une élégante stratégie basée sur l'effet de matrice active.²⁵⁹ L'agent préorganisant, un métal de transition, agence les précurseurs de l'entrelacs et, contrairement à l'effet de matrice passive, décrit dans Chapitre I - 1.1.2 - , catalyse la réaction de formation de la MIM.

La stratégie choisie pour ce projet ne correspond à aucune de celles discutées précédemment. Le synthèse du [2]rotaxane s'effectuera en deux étapes (**Figure 96**) :

(i) la formation du [2]semirotaxane à partir de l'axe mono-bouchonné **22** et de la cage complexée par des ions argent(I) $[Ag_4C](BARF)_4$

(ii) la synthèse du [2]rotaxane en reliant le [2]semirotaxane au bouchon **20**.

La réaction de CuAAC sera utilisée dans la synthèse de l'axe mono-bouchonné **22** et lors de l'étape finale de formation du [2]rotaxane.

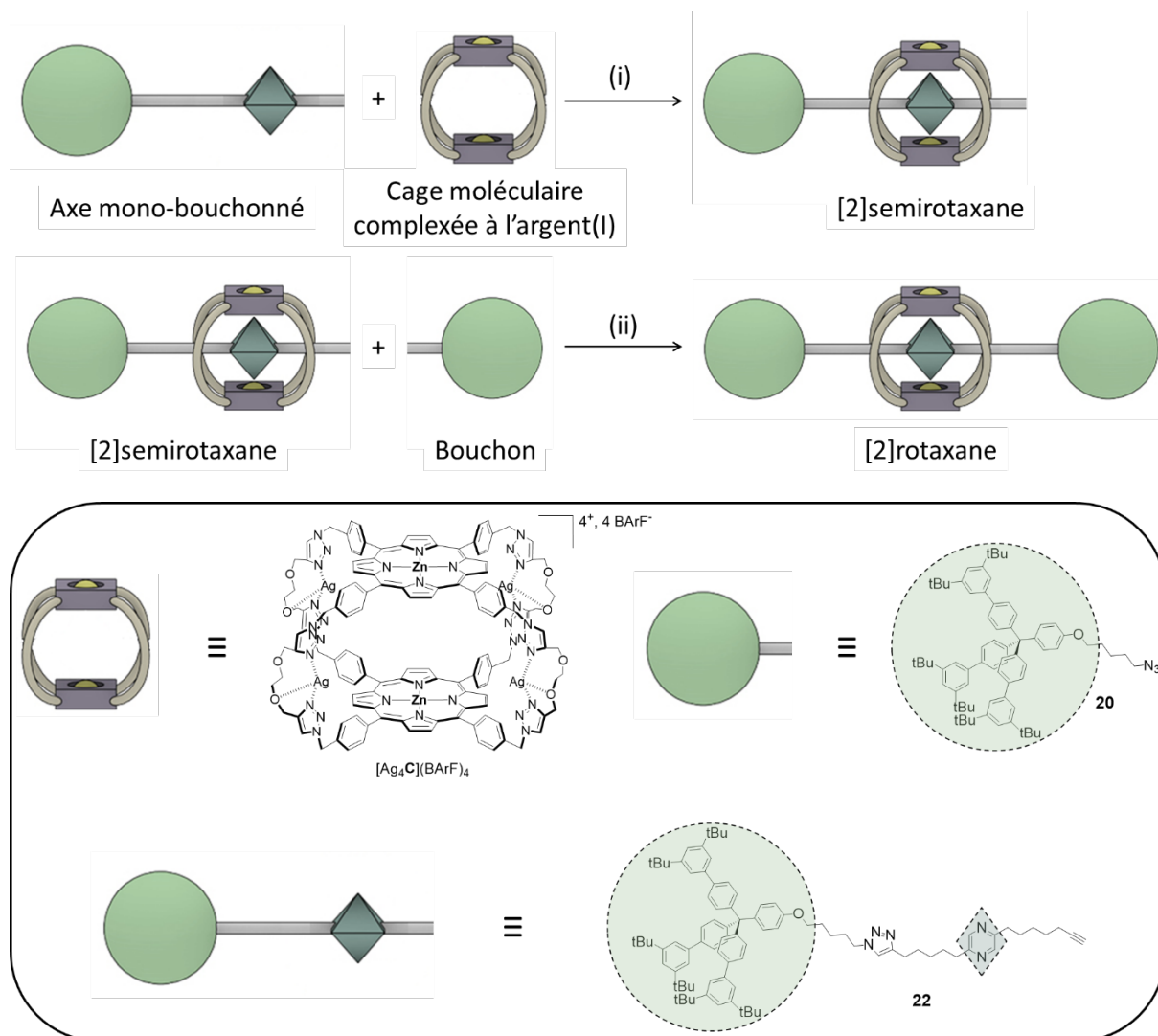


Figure 96. Stratégie de synthèse envisagée pour l'obtention du [2]rotaxane incorporant une cage moléculaire.

Les avantages de cette stratégie sont multiples :

- le [2]semirotaxane pourra être isolé quantitativement si l'interaction entre les deux partenaires est forte

- le rendement du [2]rotaxane devrait être amélioré et l'étape de purification facilitée car une seule réaction de CuAAC est mise en jeu
- cette approche est plus modulaire car une seconde station moléculaire peut être introduite

La suite du chapitre se divise en deux parties : la première s'intéresse à la synthèse des précurseurs de l'axe mono-bouchonné et du [2]semirotaxane, et la seconde à la formation du [2]rotaxane.

Partie 2 - Synthèse d'un [2]semirotaxane incorporant une cage moléculaire

2.1 - Synthèse de l'axe mono-bouchonné **22**

Les trois éléments composant le [2]semirotaxane sont la cage moléculaire bis-porphyrinique, l'axe incluant la pyrazine comme station moléculaire et les bouchons. C'est pourquoi cette sous-partie s'intéressera à la synthèse de l'axe moléculaire mono-bouchonné **22** et de ses précurseurs : la pyrazine **13** et le bouchon **20**.

2.1.1 - Synthèse de la pyrazine fonctionnalisée **13**

La fonctionnalisation du noyau pyrazinique a été peu explorée en comparaison de celle de la pyridine. Toutefois, le caractère électro-déficient de la pyrazine permet d'effectuer des réactions de substitution nucléophile aromatique sur des halogénoypyrazines.^{260,261} Cependant, la double-fonctionnalisation n'est possible que dans des cas très limités²⁶² car le noyau aromatique est désactivé après la première substitution. Les couplages utilisant des métaux de transition peuvent être appliqués à la fonctionnalisation de la pyrazine.²⁶³ Néanmoins, dans la majeure partie des cas, les substituants utilisés directement liés à la pyrazine sont trop encombrants pour être envisagés dans notre cas. La fonctionnalisation de la pyrazine peut déstabiliser l'interaction entre cette dernière et la cage par le biais d'effets stériques ou électroniques. En effet, le groupe de Stolzenberg a déterminé la constante d'association dans le toluène à 298 K de la 2-méthylpyridine avec l'octaéthylporphyrine de zinc(II) comme étant 34 fois moins importante qu'avec la pyridine non substituée (**Figure 97**).²⁶⁴

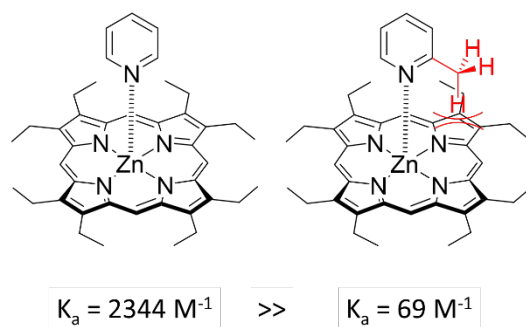


Figure 97. Représentation des deux complexes de coordination, un avec la pyridine (à gauche) et l'autre avec la 2-méthylpyridine (à droite), étudiés par le groupe de Stolzenberg.²⁶⁴

Ce résultat est la conséquence de l'encombrement occasionné par le substituant de la pyridine en position 2 avec le plan de la métalloporphyrine, bien que ce même groupe méthyle enrichisse le noyau aromatique par effet inductif. Ainsi, des études d'encapsulation de dérivés de pyrazines ont été effectuées avant une quelconque fonctionnalisation.

a. Études d'encapsulation de dérivés pyraziniques

Le premier choix s'est dirigé vers la phénazine, réactif commercial appartenant à la famille des pyrazines, de même taille (N—N : 2,8 Å) et légèrement plus basique ($pK_{a1} = -4,3$ et $pK_{a2} = 1,2$)²⁶⁵ que son homologue (pK_a page 60). L'objectif était d'éloigner les futurs substituants, en positions 2 et 7, des sites de coordination pour éviter ou diminuer l'effet de déstabilisation. L'encapsulation de la phénazine par la cage $[Ag_4C](BARF)_4$ a été testée dans CD_2Cl_2 à TA (**Figure 98**).

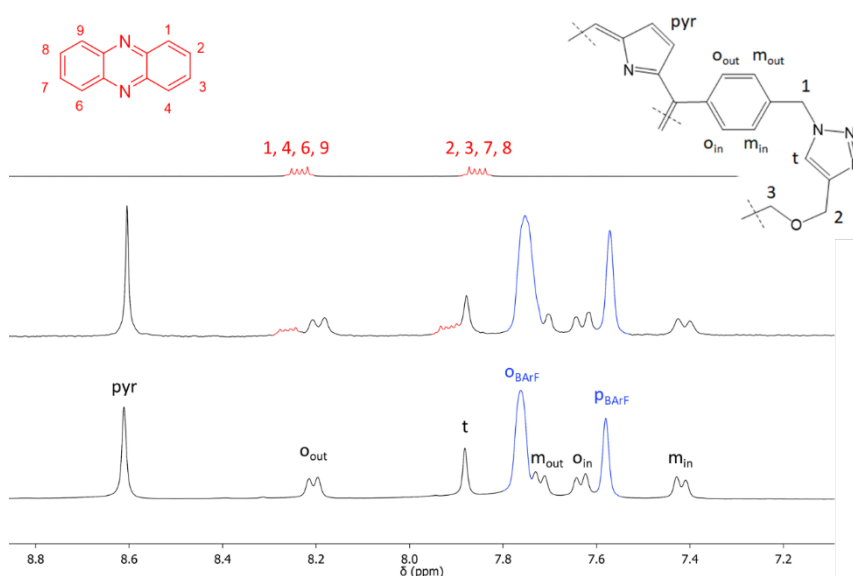


Figure 98. De haut en bas : spectres RMN 1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de la phénazine, de $[Ag_4C](BARF)_4 + 1,0$ éq. de phénazine et de $[Ag_4C](BARF)_4$. Pics rouges : phénazine, pics bleus : anions.

L'ajout d'un équivalent de phénazine entraîne un très léger déblindage de ses signaux ($\Delta\delta_{\max} = 0,06$ ppm). Or, l'encapsulation d'un ligand par coordination axiale aux porphyrines de zinc(II) conduit à un blindage des signaux de la molécule invitée. De plus, les déplacements chimiques des signaux de la cage ne sont pas modifiés. Une expérience RMN ^1H NOESY n'a pas conduit à l'observation de couplages dipolaires indiquant une proximité spatiale des deux partenaires. Les protons en position 1, 4, 6 et 9 de la phénazine, pointant vers les plans porphyriniques, sont supposés être responsables de l'absence d'interaction avec $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ dans les conditions expérimentales utilisées.

Nous nous sommes alors intéressés à la 2,5-diméthylpyrazine **Me-PZ-Me**, réactif commercial, comme substrat de départ car ses protons méthyliques peuvent être déprotonés par une base suffisamment forte pour obtenir le carbanion correspondant capable de réagir avec un électrophile adéquat.^{266,267} Ainsi, l'ajout d'un équivalent de **Me-PZ-Me** à une solution de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ dans CD_2Cl_2 à TA a été réalisé (**Figure 99**).

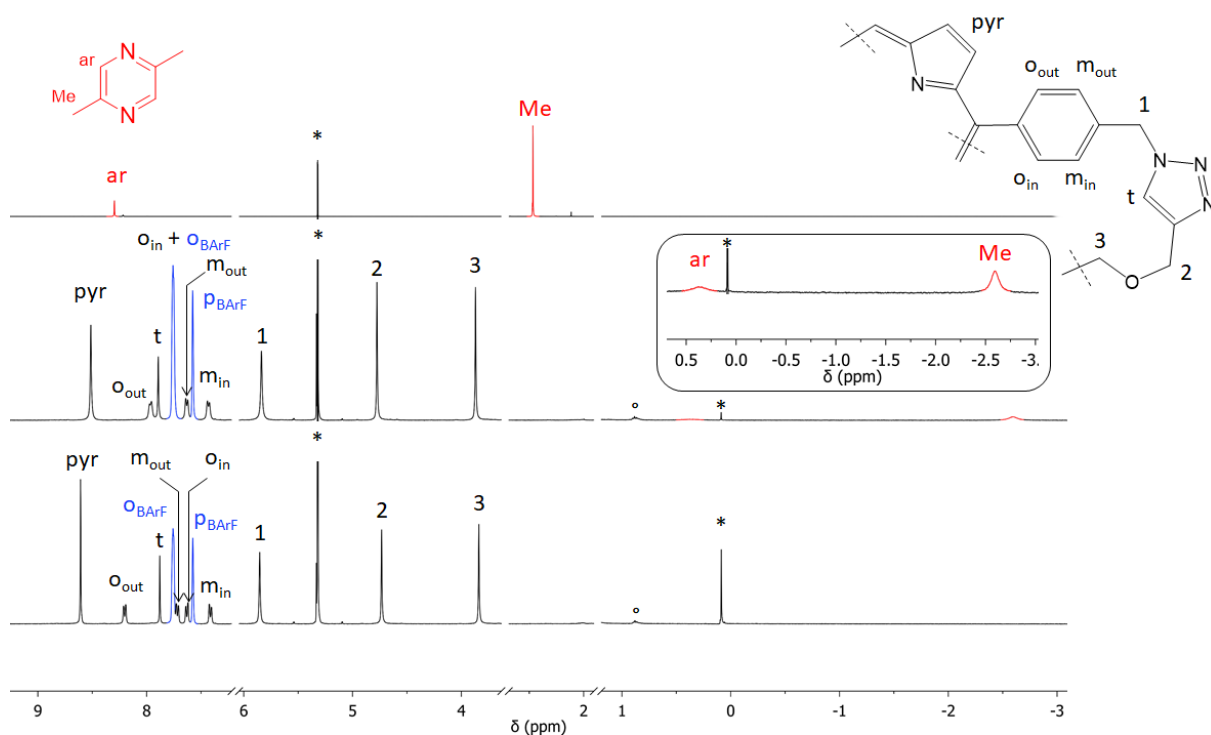


Figure 99. De haut en bas : spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de **Me-PZ-Me**, de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4 + 1,0$ éq. **Me-PZ-Me** et de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$. Insert : grossissement de 0,5 ppm à - 3,0 ppm du spectre de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4 + 1,0$ éq. **Me-PZ-Me**. Pics rouges : molécule invitée, pics bleus : anions, * : solvants résiduels, ° : graisse.

Les signaux aromatiques de la cage pointant vers l'extérieur de la cavité ($\Delta\delta_{\text{out}} = - 0,24$ ppm et $\Delta\delta_{\text{mout}} = - 0,09$ ppm) sont blindés tandis que ceux pointant vers l'intérieur ($\Delta\delta_{\text{oin}} = 0,13$ ppm et $\Delta\delta_{\text{min}} = 0,02$ ppm) sont déblindés. Le signal pyrrolique est blindé ($\Delta\delta = - 0,10$ ppm)

alors que les autres signaux de la cage ne sont que très peu affectés. Ces variations de déplacements chimiques pour $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARf})_4$ sont similaires à celles observées lors de l'encapsulation de la pyrazine. De plus, les signaux de **Me-PZ-Me** sont fortement blindés : $\Delta\delta_{\text{ar}} = -7,93$ ppm et $\Delta\delta_{\text{Me}} = -5,06$ ppm. Un tel blindage est caractéristique de l'encapsulation de la 2,5-diméthylpyrazine au sein de la cavité de la cage. Par conséquent, la présence des groupes méthyles en position 2 et 5 de la molécule invitée n'empêche pas son encapsulation au sein de la cavité du complexe $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARf})_4$. Des ajouts croissants de la 2,5-diméthylpyrazine à une solution de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARf})_4$ ont été effectués dans les mêmes conditions expérimentales (**Figure 100**).

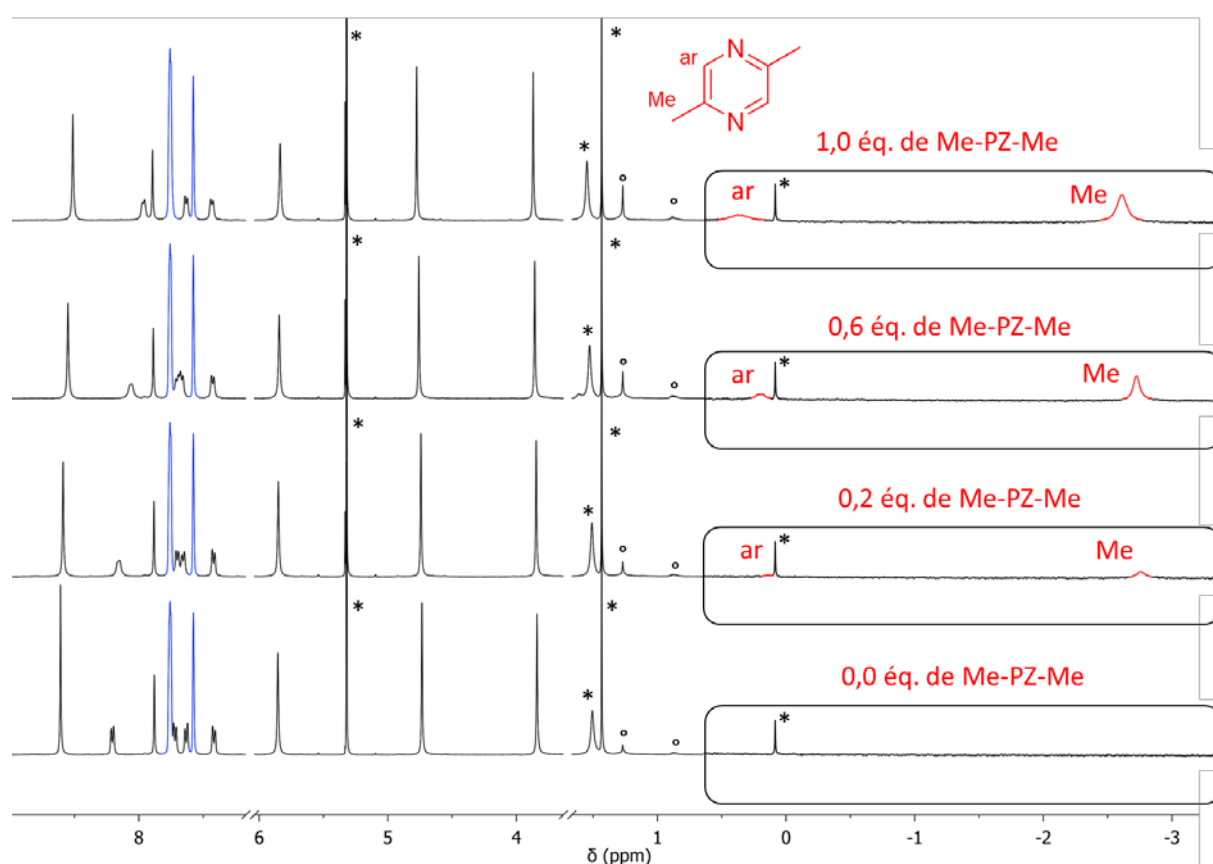


Figure 100. Spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARf})_4$ et de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARf})_4$ après ajouts croissants de **Me-PZ-Me**. Pics rouges : molécule invitée, pics bleus : anions, * : solvants résiduels, ° : graisse.

Dès le premier ajout de **Me-PZ-Me**, les déplacements chimiques de la molécule invitée sont sensiblement les mêmes que ceux après ajout d'un équivalent. Les expériences ayant été conduites à une concentration avoisinant les 1 mM, la constante d'association du complexe d'inclusion peut être évaluée comme étant supérieure à 10^4 M^{-1} .²⁶⁸ Ce résultat est

encourageant pour la suite du projet car cette interaction est cruciale pour former le premier composé clé qu'est le [2]semirotaxane.

b. Fonctionnalisation de la 2,5-diméthylpyrazine

Une approche de fonctionnalisation de la 2,5-diméthylpyrazine par une chaîne azotée a été explorée (**Figure 101**).

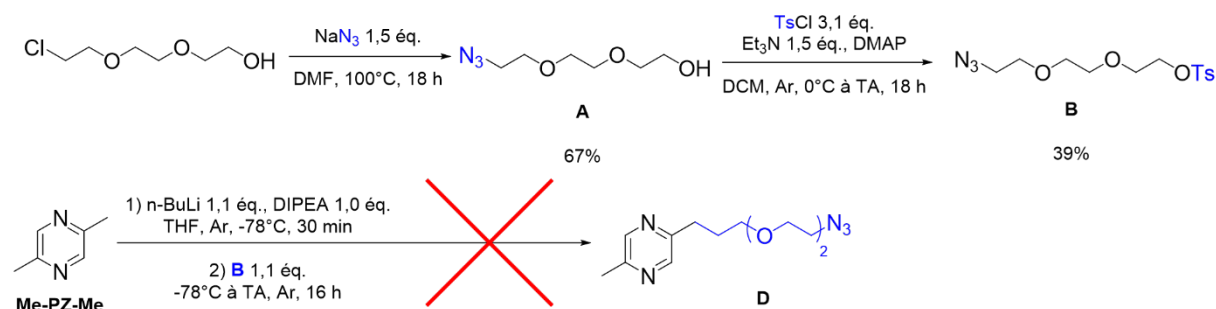


Figure 101. Premier essai de synthèse de la pyrazine fonctionnalisée par des groupes azotures.

Le réactif chloré est transformé en **A** avec un rendement de 67% après une substitution nucléophile à l'aide d'azoture de sodium. La fonction alcool de **A** est rendue nucléofuge grâce à l'ajout de chlorure de tosylo pour conduire, après purification par chromatographie sur colonne de silice, à l'électrophile **B** avec un rendement de 39%. L'ajout de LDA, formée à partir de *n*-butyllithium et de DIPEA, sur la 2,5-diméthylpyrazine, permet de générer le carbanion comme l'atteste la couleur pourpre prise instantanément par le milieu réactionnel après ajout de la base. La réaction s'effectue sous atmosphère inerte et le THF est dégazé à froid pour éviter la dimérisation de l'anion à la suite d'un couplage oxydant.²⁶⁹ Néanmoins, l'ajout de l'électrophile **B** au milieu réactionnel ne conduit pas au produit désiré **D**. L'analyse du brut réactionnel par CCM et par spectroscopie RMN ¹H révèle que ce dernier est majoritairement composé de la 2,5-diméthylpyrazine et de **B**. La réaction a été répétée plusieurs fois en changeant différents paramètres (temps de réaction, température, nombre d'équivalents, ordre d'ajout) sans jamais obtenir le produit désiré. La substitution de l'alcool tosylé par un bromure ou un iodure aboutit aux mêmes conclusions. C'est pourquoi une autre voie de synthèse qui consiste à introduire la fonction azoture dans l'étape finale a été explorée (**Figure 102**).

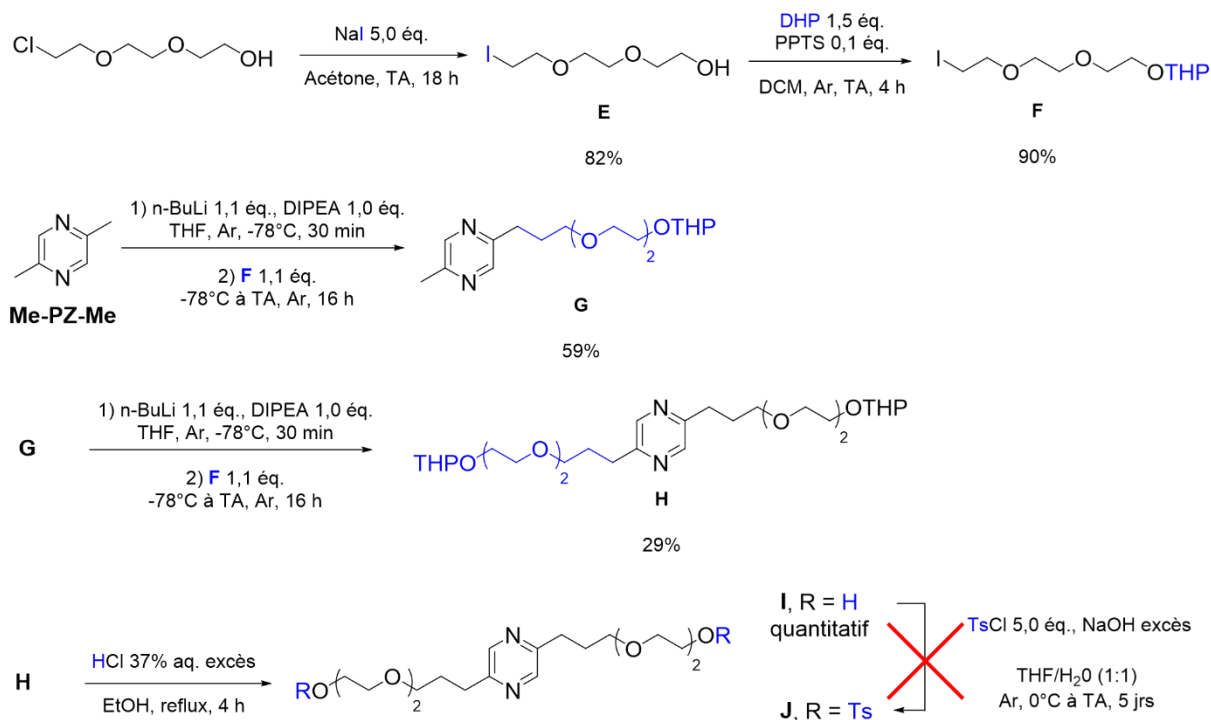


Figure 102. Deuxième essai de synthèse de la pyrazine fonctionnalisée par des groupes azotures

La molécule **F** est obtenue en deux étapes avec un rendement de 74% après substitution du chlore par un iode pour exalter l'électrophilie du carbone adjacent puis protection de la fonction alcool par un groupe tétrahydropyrane THP. L'ajout de ce composé à la 2,5-diméthylpyrazine mono-déprotonée conduit, après purification par chromatographie sur colonne de silice, à la pyrazine mono-fonctionnalisée **G** avec un rendement de 59%. Des essais de di-fonctionnalisation en une étape n'ont pas permis d'obtenir la pyrazine **H**. Néanmoins, cette dernière est obtenue à partir de **G** en appliquant les mêmes conditions réactionnelles avec un rendement de 29%. L'ajout d'acide chlorhydrique permet de déprotéger les fonctions alcools de **H** pour former **I** de manière quantitative. L'activation de ces mêmes fonctions à l'aide de chlorure de tosylo n'a cependant jamais permis d'obtenir la pyrazine **J**. Cette voie de synthèse a été abandonnée et les caractérisations des différents produits obtenus ne sont pas décrites dans la partie expérimentale.

Une troisième approche plus directe et visant un axe dissymétrique dans laquelle les fonctions alcynes sont désormais portées par la pyrazine a alors été envisagée. La fonctionnalisation des deux groupes méthyles s'effectuent en deux étapes distinctes. C'est pourquoi des groupes protecteurs d'alcynes orthogonaux ont été introduits dans l'optique d'éviter une réaction de déprotection statistique avant le couplage avec le bouchon **20** portant

la fonction azoture. Ainsi, le précurseur pyrazinique de l'axe moléculaire mono-bouchonné **13** a été obtenu en trois étapes à partir de **Me-PZ-Me** (**Figure 103**).

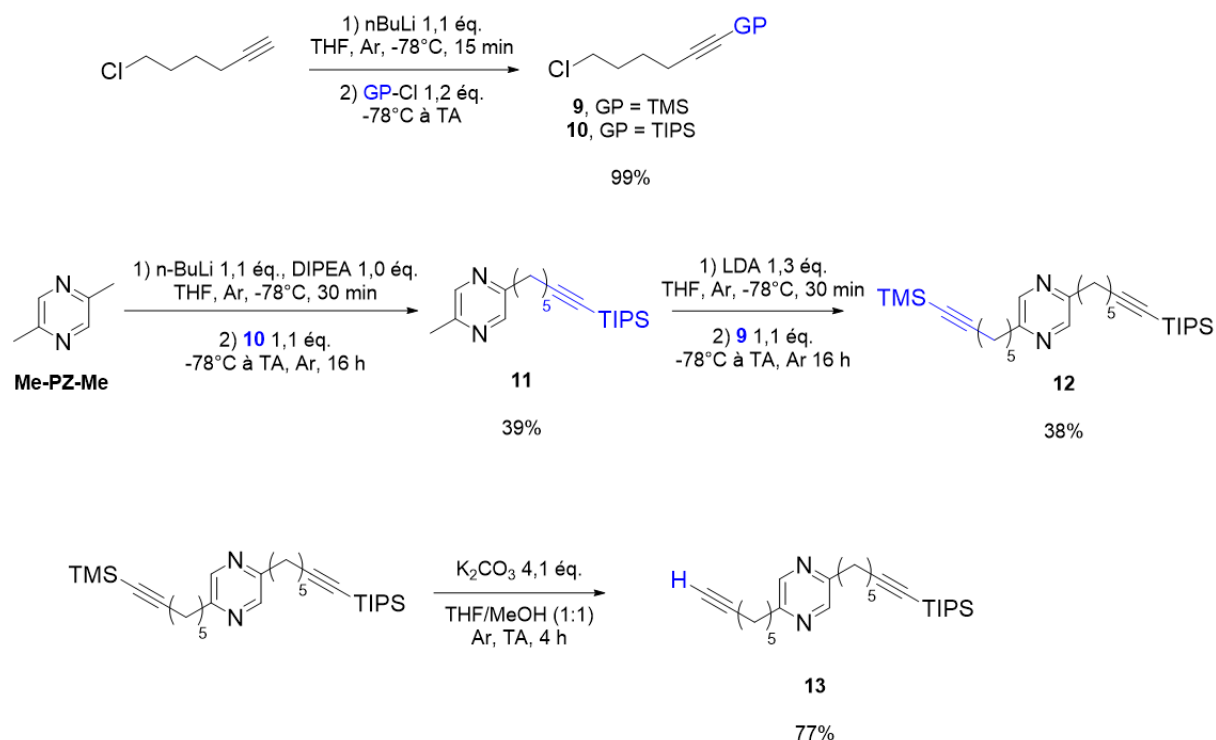


Figure 103. Synthèse de la pyrazine **13**.

La synthèse débute par la protection des fonctions alcynes du 6-chlorohex-1-yne, soit par un groupe triméthylsilyle (TMS), soit par un groupe triisopropylsilyle (TIPS). Les électrophiles **9** et **10** sont obtenus, après purification par chromatographie sur colonne de silice, avec un rendement de 99%. L'utilisation des modèles CPK a conduit à fixer la longueur de la chaîne à cinq carbones pour éviter que le bouchon, par son encombrement, ne déstabilise le [2]semirotaxane (**Figure 96** (i)) et n'empêche la réaction de CuAAC lors de l'étape finale de synthèse du [2]rotaxane (**Figure 96** (ii)). De plus, la cyclisation intramoléculaire de **9** ou **10**, en présence d'une base forte telle que la LDA, est évitée car un cycle à 4 carbones tendu serait formé. Le dérivé silylé **10**, plus robuste que **9**, est ensuite ajouté au nucléophile issu de la réaction entre la 2,5-diméthylpyrazine et le LDA pour conduire, après purification par chromatographie sur colonne de silice, à la pyrazine mono-fonctionnalisée **11** avec un rendement de 39%. Le sous-produit de substitution nucléophile aromatique de **Me-PZ-Me** réagissant sur elle-même a été isolé et identifié (**Figure 104**).

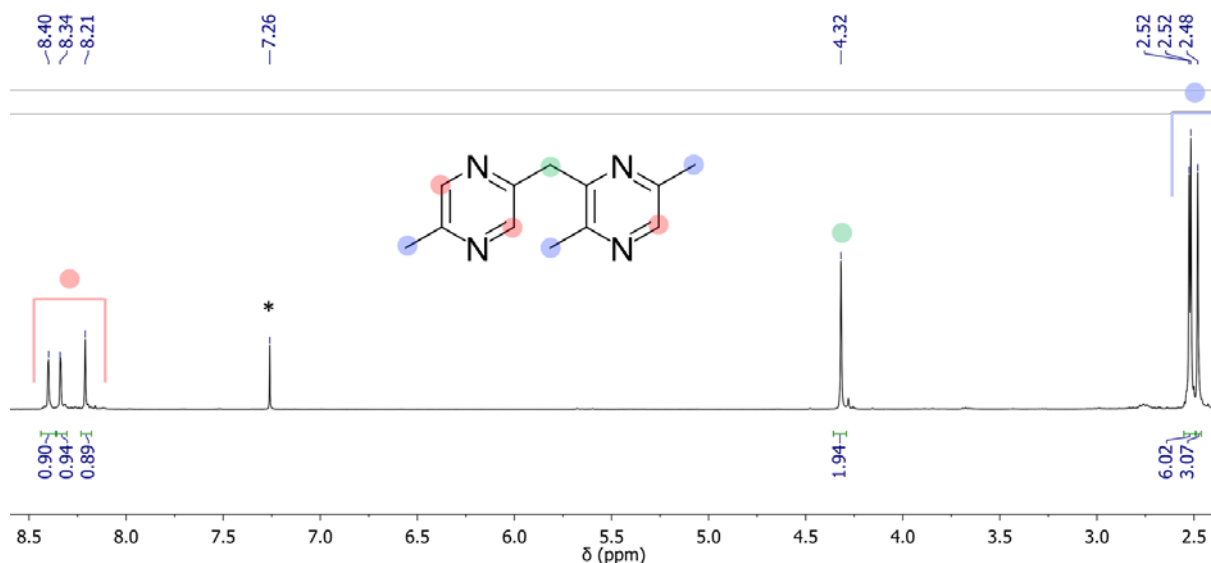


Figure 104. Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) du sous-produit issu de la réaction de formation de **11**. La 2,5-diméthylpyrazine réagit sur elle-même par une $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.
* : solvant résiduel.

La même réaction est répétée avec l'électrophile **9** pour conduire, après purification par chromatographie sur colonne de silice, à la pyrazine di-fonctionnalisée **12** avec un rendement de 38%. La déprotection du TMS par l'ajout de carbonate de potassium conduit au précurseur mono-protégé **13** avec un rendement de 77%.

2.1.2 - Synthèse du bouchon moléculaire **20**

Le rôle du bouchon dans un rotaxane est d'éviter le phénomène de désenfilage, c'est-à-dire la dissociation du complexe anneau-haltère moléculaire. Les bouchons généralement utilisés dans les rotaxanes sont des molécules rigides à forme tripodale dérivées du groupe trityle.²⁷⁰ L'ajout de substituants *tert*-butyle permet d'augmenter l'encombrement et de garantir une plus grande solubilité du tripode. L'encombrement est maximal lorsque les deux substituants *t*-Bu occupent les positions *ortho* ou *meta*. Cependant, l'utilisation des modèles CPK montre qu'un bouchon classique tris(3,5-di-*tert*-butylphényl)méthanol (**Figure 105**, $n = 0$) n'est pas suffisamment volumineux en comparaison de la taille de la cavité de la cage. C'est pourquoi, un bouchon tris(3',5'-di-*tert*-butyl-[1,1'-biphényl]-4-yl)méthanol plus long a été envisagé (**Figure 105**, $n = 1$).

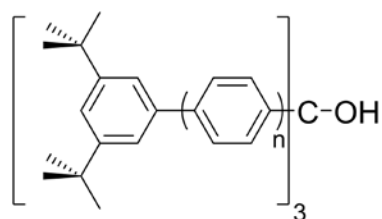


Figure 105. Représentation des deux bouchons ($n = 0$ ou 1) tris(aryl)méthanol.

L'utilisation d'un logiciel de modélisation (Spartan '16, Wavefunction Inc.) permet de visualiser le volume des deux bouchons et de le comparer à la cavité de la structure cristallographique de la cage $[Ag_4C](BARF)_4$ (**Figure 106**).

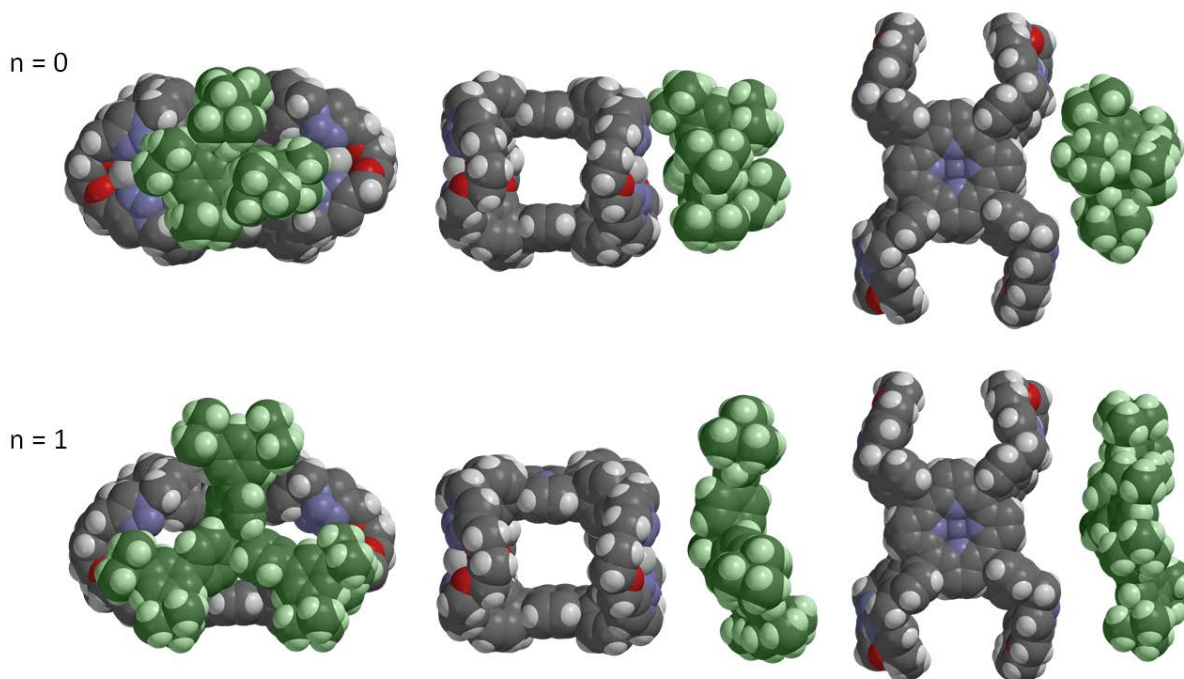


Figure 106. Représentations des bouchons (en vert) tris(aryl)méthanol $n = 0$ (en haut) et $n = 1$ (en bas) et de la structure cristallographique du complexe $[Ag_4C](BARF)_4$ à l'aide du logiciel Spartan '16.

La plus grande distance mesurée dans la structure du bouchon tris(3',5'-di-*tert*-butyl-[1,1'-biphényl]-4-yl)méthanol ($n = 1$), obtenue par minimisation d'énergie (Spartan '16, PM6), est d'environ 21 Å (**Figure 107**). Par conséquent, la taille du bouchon devrait être suffisante pour éviter le phénomène de désenfilage. La largeur de la cavité obtenue par la structure cristallographique de $[Ag_4C](BARF)_4$ est de 17 Å (**Figure 107**).

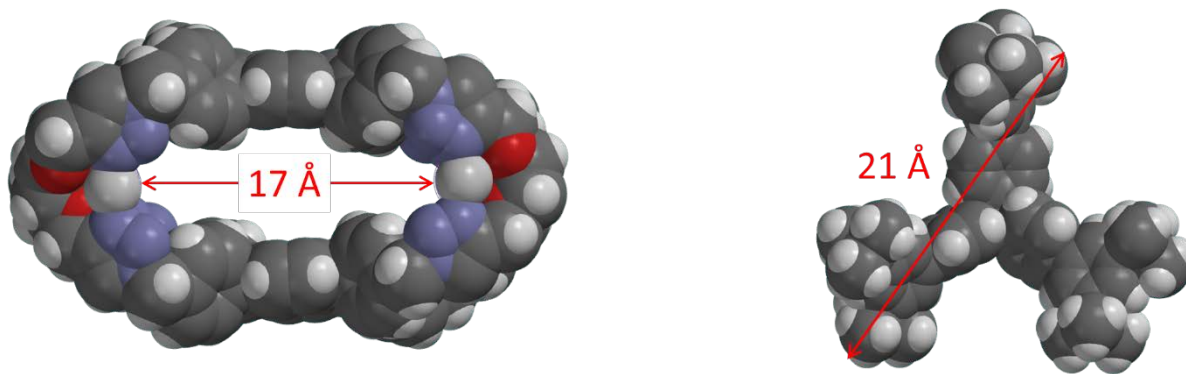


Figure 107. Structure cristallographique de $[Ag_4C](BARF)_4$ (à gauche) et structure du bouchon tris(3',5'-di-*tert*-butyl-[1,1'-biphényl]-4-yl)méthanol envisagé obtenue par minimisation d'énergie à l'aide du logiciel Spartan '16 (à gauche).

Ainsi, la synthèse du groupe bloquant **20** a été envisagée (**Figure 108**).

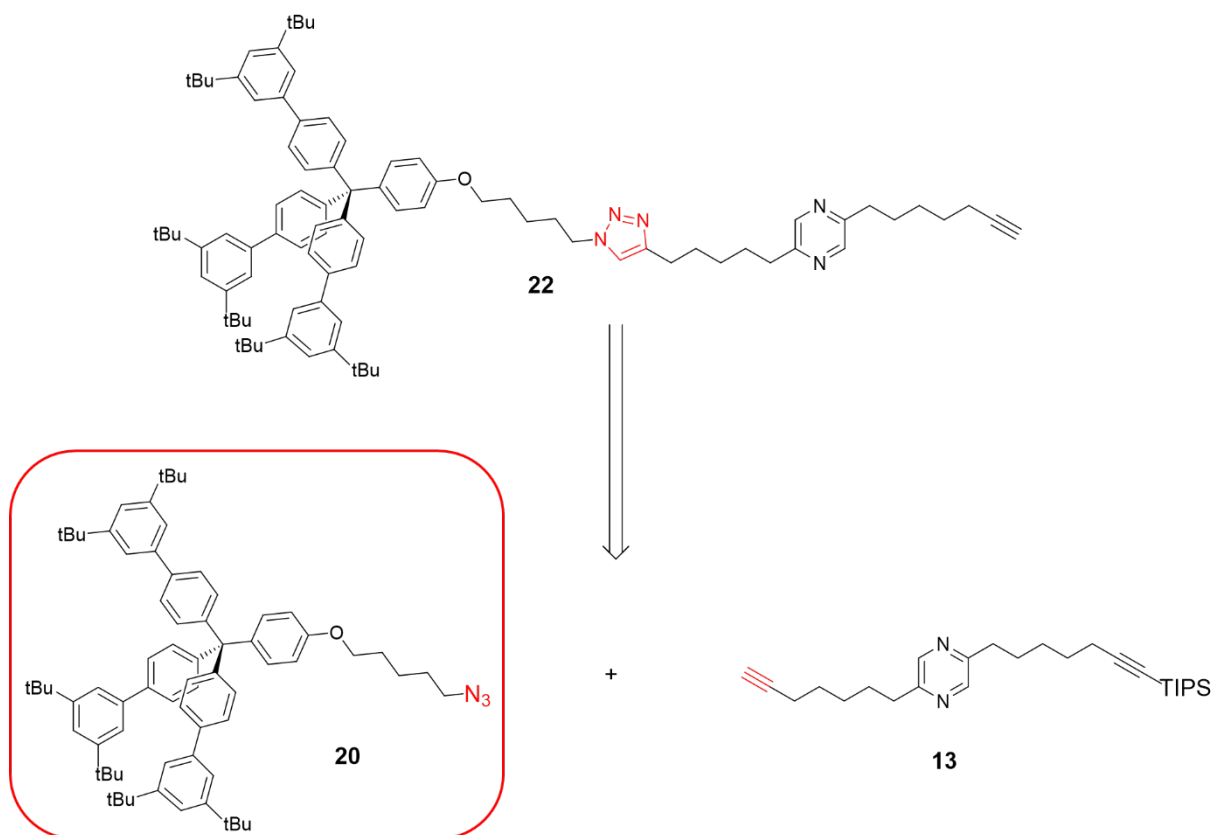


Figure 108. Rétrosynthèse de l'axe mono-bouchonné **22** faisant apparaître le bouchon **20**.

Ce dernier est obtenu en sept étapes à partir du benzène (**Figure 109**).

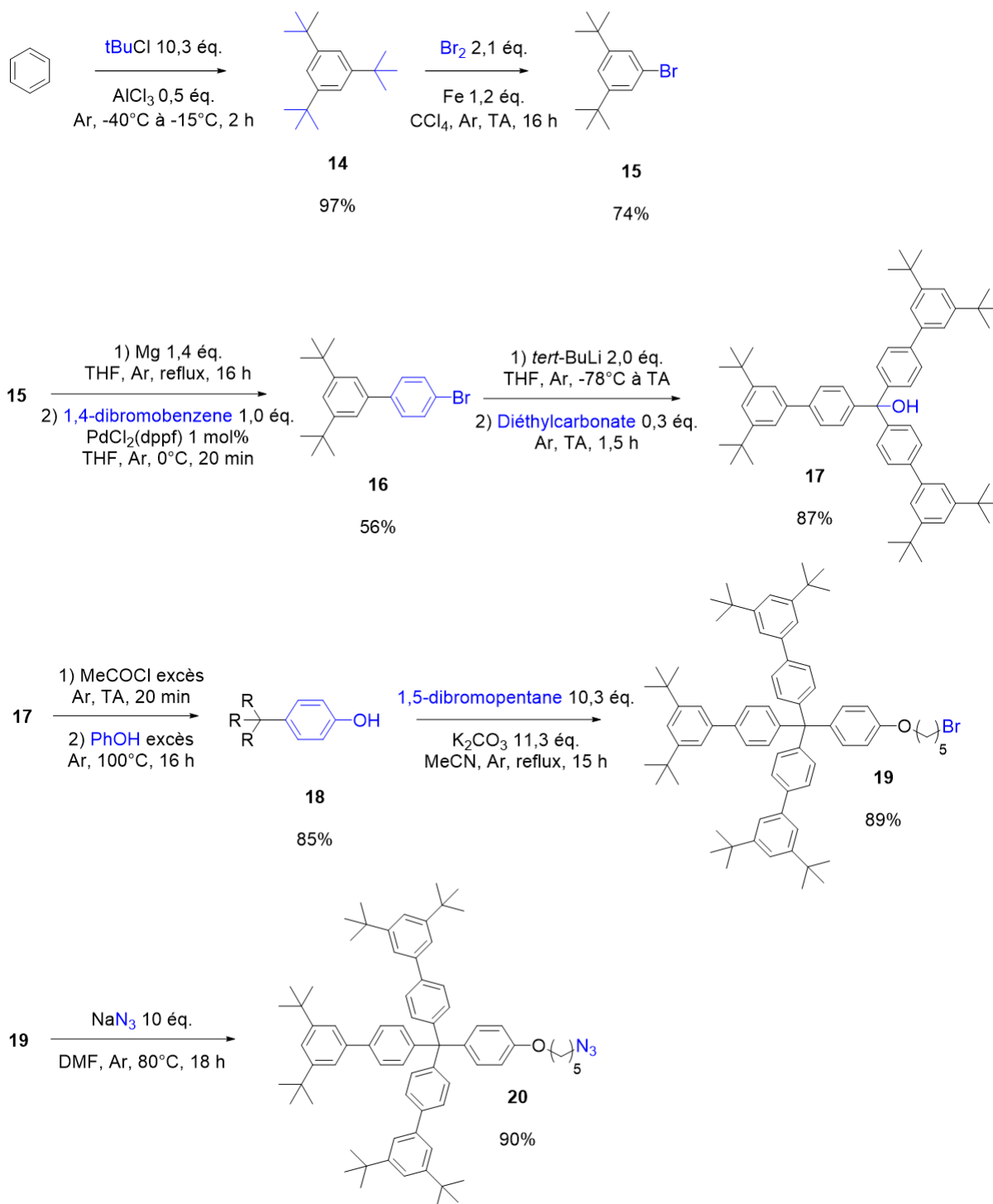


Figure 109. Synth\u00e8se du bouchon **20**.

La synth\u00e8se d\u00e9bute par une alkylation de Friedel-Crafts du benz\u00e8ne pour obtenir, apr\u00e8s purification par chromatographie sur colonne de silice, son homologue trialkyl\u00e9 **14** avec un rendement de 97%.²⁷¹ Une d\u00e9alkylation-bromation de Friedel-Crafts convertit **14** en **15** avec un rendement de 74% apr\u00e8s distillation sous pression r\u00e9duite.²⁷¹ L'aryle brom\u00e9 **15** est transform\u00e9 en un organomagn\u00e9sien engag\u00e9 dans un couplage de Kumada avec le 1,4-

dibromobenzène pour conduire, après purification par chromatographie sur colonne de silice, au biaryle **16** avec un rendement de 56%.²⁷² L'utilisation du 1-bromo-4-iodobenzène à la place du 1,4-dibromobenzène n'apporte pas d'amélioration significative au rendement de la réaction. L'ajout de diéthylcarbonate à l'organolithien formé après un échange halogène-métal sur **16** permet d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne d'alumine, l'alcool tertiaire **17** avec un rendement de 87%. Ce dernier est transformé en son carbocation après activation de l'alcool puis engagé dans une substitution électrophile aromatique en présence de phénol pour conduire, après purification par chromatographie sur colonne de silice, au composé **18** avec un rendement de 85%. Une réaction de Williamson entre le phénol **18** et du 1,5-dibromopentane permet d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne de silice, l'halogénoalcane **19** avec un rendement de 89%. Enfin, le bouchon précurseur **20** est obtenu par une azoturation de **19** avec un rendement de 90%.

2.1.3 - Formation de l'axe mono-bouchonné **22**

La synthèse de l'axe mono-bouchonné **22** a été envisagée par une réaction de CuAAC entre la pyrazine **13** et le bouchon **20**. Le catalyseur de la réaction CuAAC utilisé dans la suite est celui développé par le groupe de Vincent^{221,222} dont l'anion Br⁻ a été substitué par un PF₆⁻. La présence d'halogénures serait problématique lors de la synthèse du [2]rotaxane car la cage est complexée par des ions argent(I). L'utilisation de ce catalyseur pour former **21** (**Figure 110**) n'est pas nécessaire mais cela donne une indication de son efficacité. Ce dernier est obtenu en faisant réagir le ligand tren' avec le complexe commercial [Cu(MeCN)₄]PF₆ dans le dioxane avec un rendement de 82% après lavage au pentane.

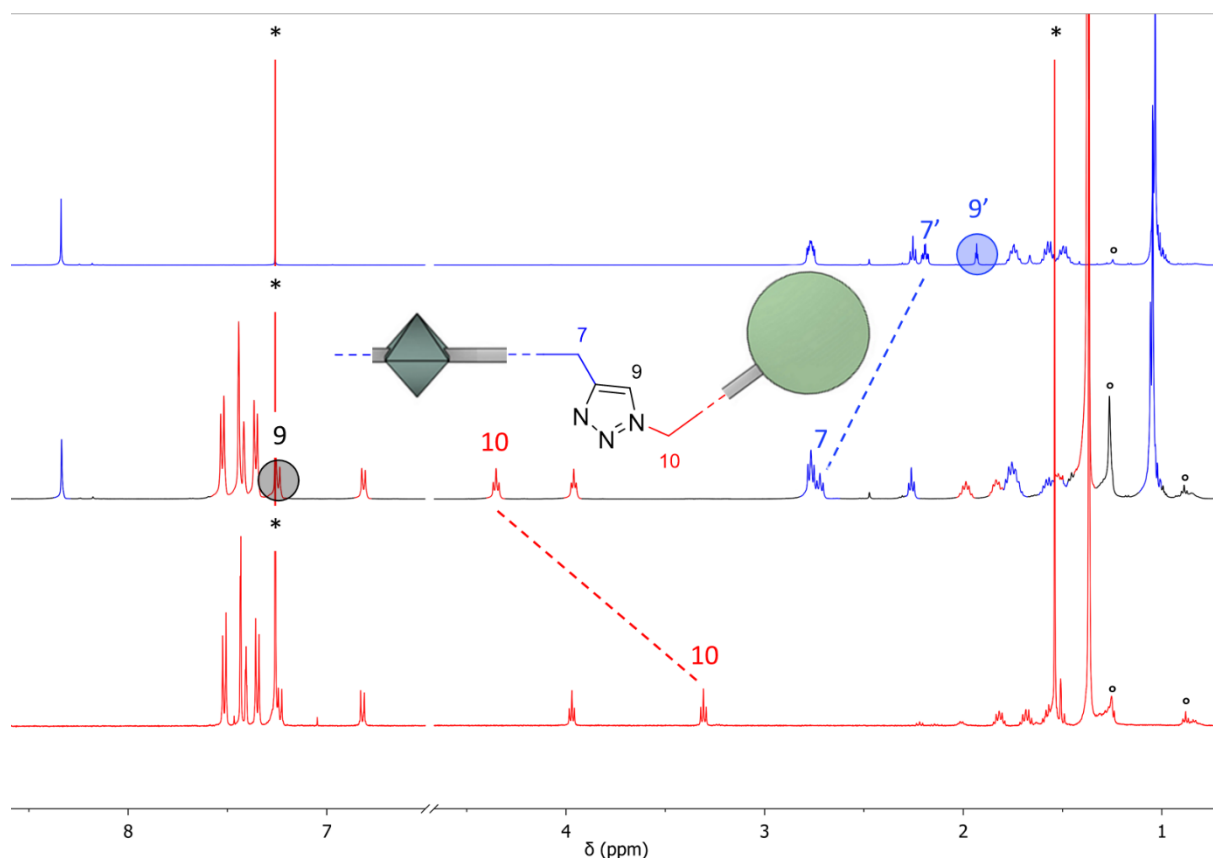


Figure 111. De haut en bas : spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 298 K) de **13**, **21** et **20**. * : solvants résiduels, ° : graisse.

Enfin, une déprotection du groupe protecteur silylé permet de former, après purification par chromatographie sur colonne de silice, l'axe mono-bouchonné désiré **22** avec un rendement de 87%. L'apparition du signal à 1,93 ppm correspondant à l'alcyne vrai et l'absence du signal du groupe protecteur TIPS à 1,05 ppm témoignent de la formation du produit (**Figure 112**). De plus, le signal $\text{H}_{7'}$ adjacent à l'alcyne, initialement sous forme d'un triplet dans le composé **21**, est dédoublé suite au nouveau couplage scalaire.

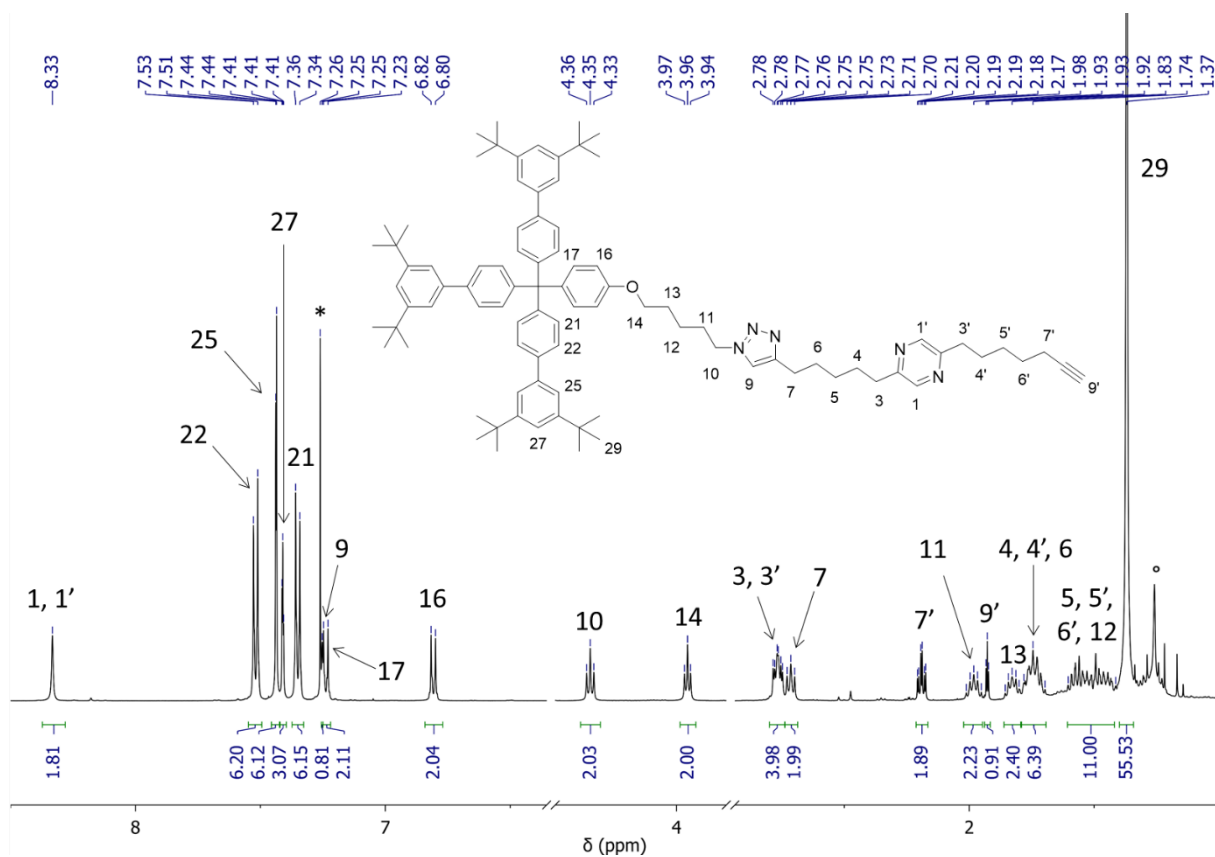


Figure 112. Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 298 K) de **22**. * : solvants résiduels, $^\circ$: graisse.

L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution ESI confirme la formation de **22** via la présence de $[\text{M} + \text{H}]^+$ à 1280,8998 (Figure 113).

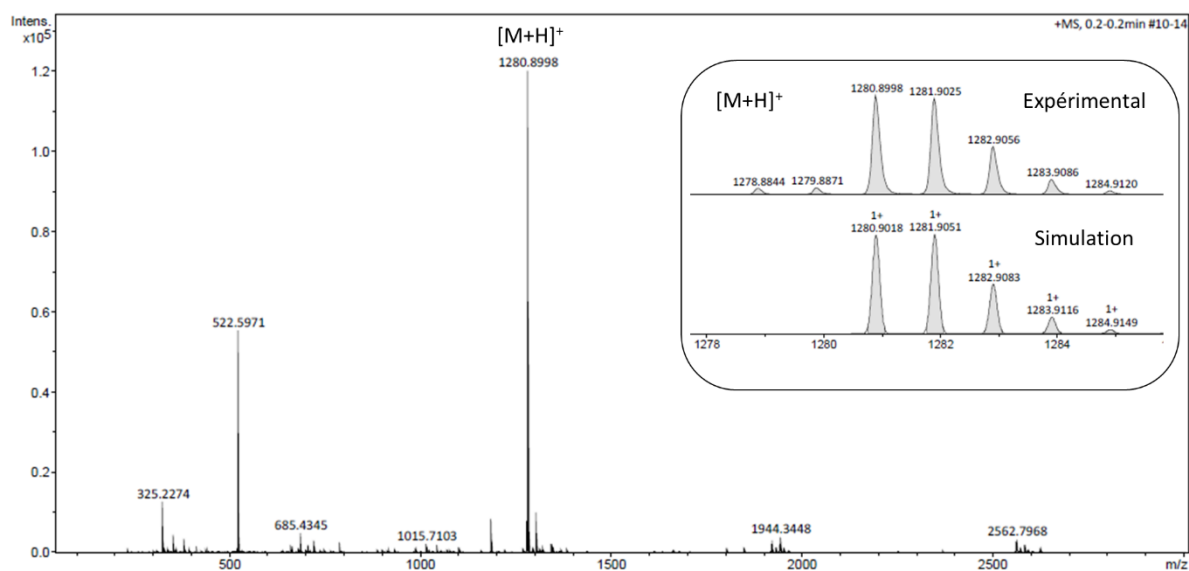
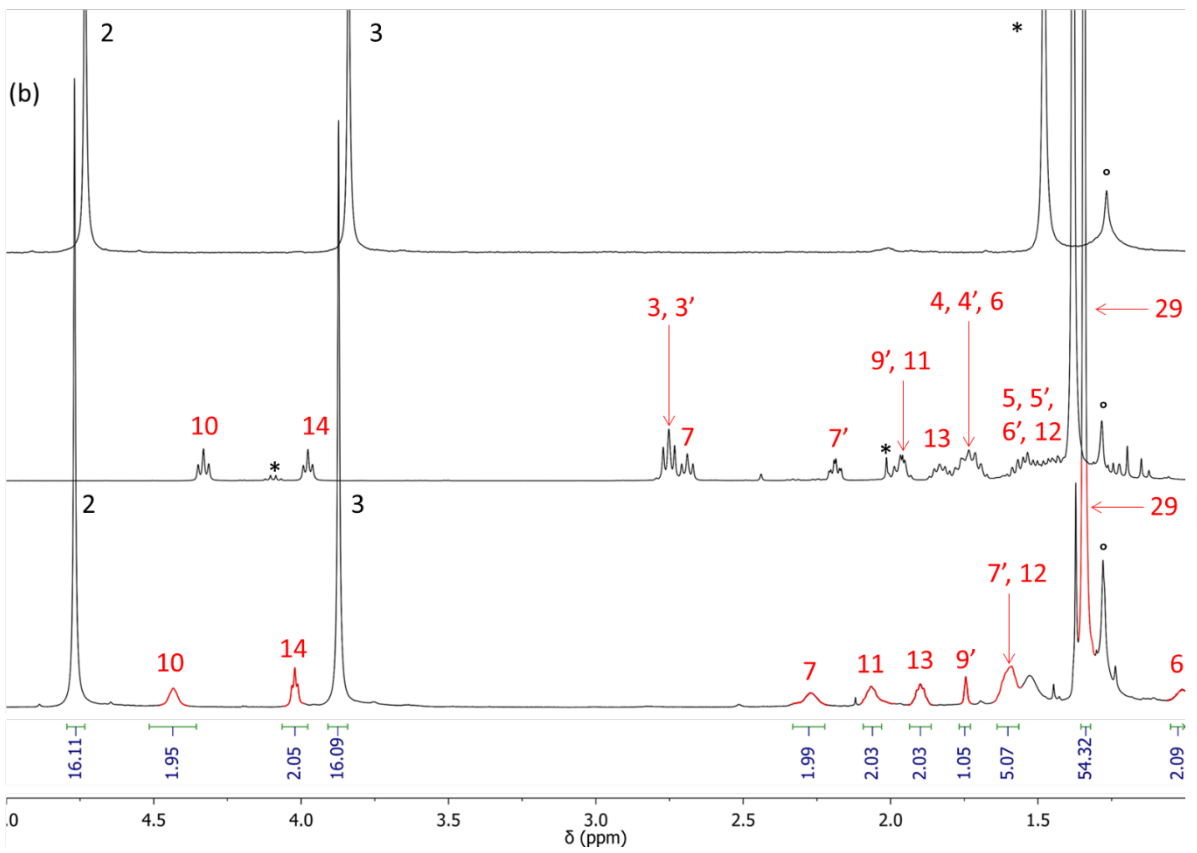
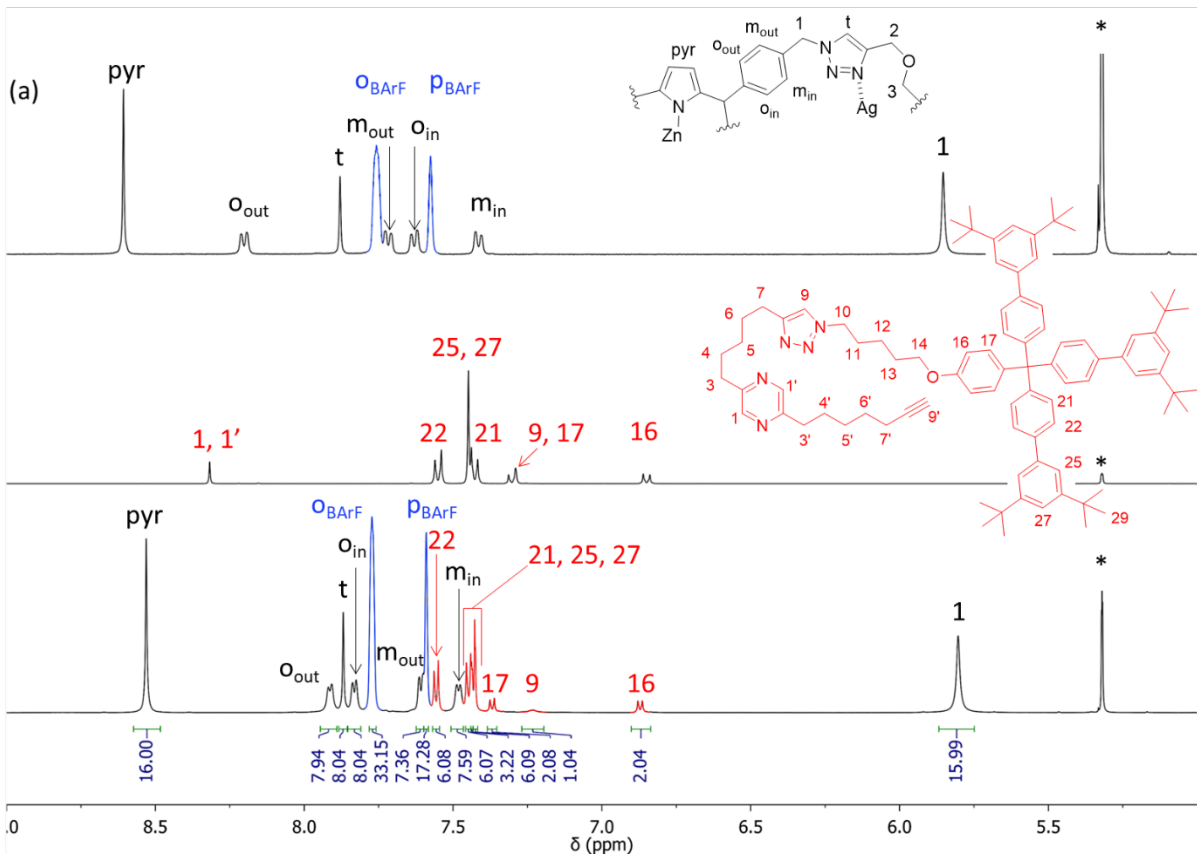


Figure 113. Spectre de masse HR ESI-MS de **22**. Insert : profils isotopiques expérimentaux et simulés de $[\text{M} + \text{H}]^+$. Note : $\text{M} = \mathbf{22}$.

2.2 - Formation du [2]semirotaxane

Un équivalent de l'axe mono-bouchonné **22** en solution dans le DCM a été ajouté à TA à une solution d'un équivalent du complexe $[Ag_4C](BArF)_4$ dans le DCM. Après deux heures, le suivi de la réaction par CCM de silice ou d'alumine ne permet pas de conclure quant à la formation du [2]semirotaxane. En effet, deux tâches sont observées : l'une colorée pourpre correspondant à la cage **C** et l'autre, visible sous irradiation UV, correspondant à l'axe **22**. L'observation de **C** met en évidence la décoordination des ions argent(I) de $[Ag_4C](BArF)_4$ suite à son élution sur les supports chromatographiques. Cette décomplexation a déjà été observée pour le complexe $[Ag_4C](BArF)_4$.

L'analyse du spectre RMN 1H du milieu réactionnel deux heures après l'ajout de CD_2Cl_2 à 298 K est présenté ci-après (**Figure 114**). Le temps de réaction n'a pas d'influence sur le spectre obtenu. L'attribution des signaux a été effectuée à l'aide d'expériences RMN 1H COSY et NOESY à 293 K et 253 K.



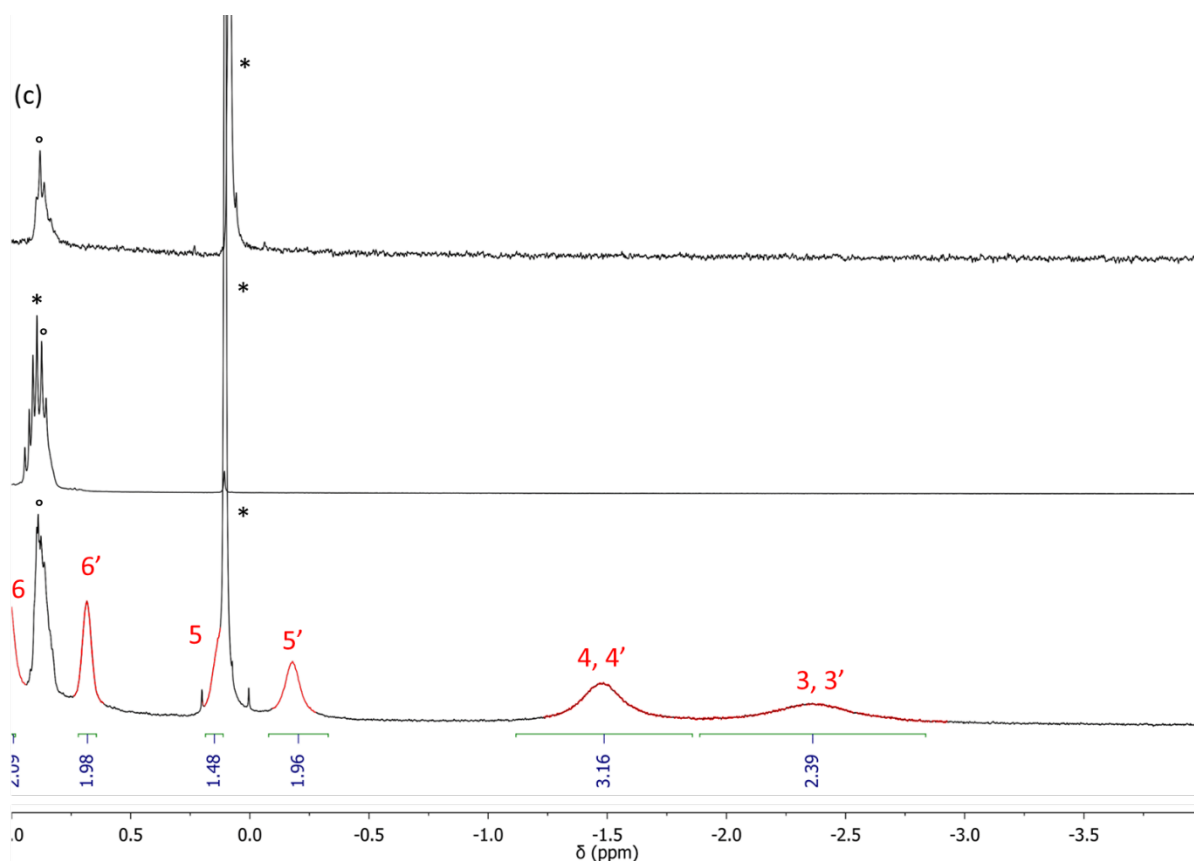


Figure 114. De haut en bas : spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$, **22** et $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4 + 1,0 \text{ \u00e9q. de } \mathbf{22}$. (a) : de 9,0 ppm \u00e0 5,0 ppm, (b) : de 5,0 ppm \u00e0 1,0 ppm et (c) de 1,0 ppm \u00e0 - 4,0 ppm. Pics rouges : **22**, pics bleus : anions, * : solvants r\u00e9siduels, \u00b0 : graisse. Note : l'intensit\u00e9 des signaux diff\u00e8re selon (a), (b) ou (c) pour plus de clart\u00e9.

La RMN montre que la cage conserve le m\u00eame nombre de signaux qu'en l'absence d'axe mono-bouchonn\u00e9 bien que le [2]semirotaxane ne pr\u00e9sente qu'un plan de sym\u00e9trie. Tout comme pour la pyrazine et la 2,5-dim\u00e9thylpyrazine, les protons ph\u00e9nyle de la cage pointant vers l'ext\u00e9rieur de la cavit\u00e9 sont blind\u00e9s ($\Delta\delta_{\text{out}} = -0,28 \text{ ppm}$ et $\Delta\delta_{\text{mout}} = -0,11 \text{ ppm}$) tandis que ceux pointant vers l'int\u00e9rieur sont d\u00e9blind\u00e9s ($\Delta\delta_{\text{oin}} = 0,21 \text{ ppm}$ et $\Delta\delta_{\text{min}} = 0,08 \text{ ppm}$). De plus, ces derniers ont des d\u00e9placements chimiques indiquant que la cage conserve sa conformation ouverte et que les ions argent(I) ne sont pas d\u00e9coordin\u00e9s. Les autres protons de la cage restent sensiblement aux m\u00eames d\u00e9placements chimiques.

Les protons reliant le cycle triazole au bouchon (H_{10} \u00e0 H_{14}) ne sont que peu affect\u00e9s. Cette observation est attendue si le [2]semirotaxane est form\u00e9 car cette partie de l'axe mono-bouchonn\u00e9 n'a pas ou tr\u00e8s peu de chance de se trouver au sein de la cavit\u00e9. Le signal H_9 du triazole de **22** est tr\u00e8s l\u00e9g\u00e8rement blind\u00e9 par rapport \u00e0 l'axe mono-bouchonn\u00e9 en l'absence de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$ ($\Delta\delta = -0,02 \text{ ppm}$), ce qui signifie que le triazole n'interagit ni avec un ion zinc(II)

d'une des porphyrines ni avec un des ions argent(I). En revanche, le blindage des protons reliant le triazole à la pyrazine (H₃ à H₇) et la pyrazine à l'alcyne vrai (H_{3'} à H_{9'}) est nettement plus important (**Tableau 4**). Cette observation est la conséquence d'une proximité de ces protons avec les métalloporphyrines de la cage.

	H ₇	H ₆	H ₅	H _{4, 4'}	H _{3, 3'}	H _{5'}	H _{6'}	H _{7'}	H _{9'}
$\delta_{22@[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4}$ (ppm)	2,27	1,01	0,13	-1,48	- 2,36	- 0,18	0,68	1,59	1,75
δ_{22} (ppm)	2,71	1,72	1,44	1,74	2,77	1,44	1,58	2,19	1,93
$\Delta\delta$ (ppm)	- 0,44	- 0,71	- 1,31	- 3,22	- 5,13	-1,66	-0,90	-0,60	-0,18

Tableau 4. Déplacements chimiques des protons de **22** en présence et en absence de [Ag₄C](BARF)₄.

Ce blindage est d'autant plus marqué que les protons se trouvent à proximité de la pyrazine : de $\Delta\delta = - 0,44$ ppm pour H₇ ou $- 0,60$ ppm pour H_{7'} jusqu'à une valeur de $\Delta\delta = - 5,13$ ppm pour H_{3, 3'}. De plus, ces mêmes signaux sont de plus en plus larges à mesure qu'ils concernent des protons de plus en plus proches de la pyrazine, ce qui indique que des phénomènes dynamiques sont impliqués. En effet, la même analyse effectuée sur des spectromètres de plus basse fréquence entraîne la disparition de certains signaux, dont ceux attribués à H_{3, 3'} et H_{4, 4'} (**Figure 115**).

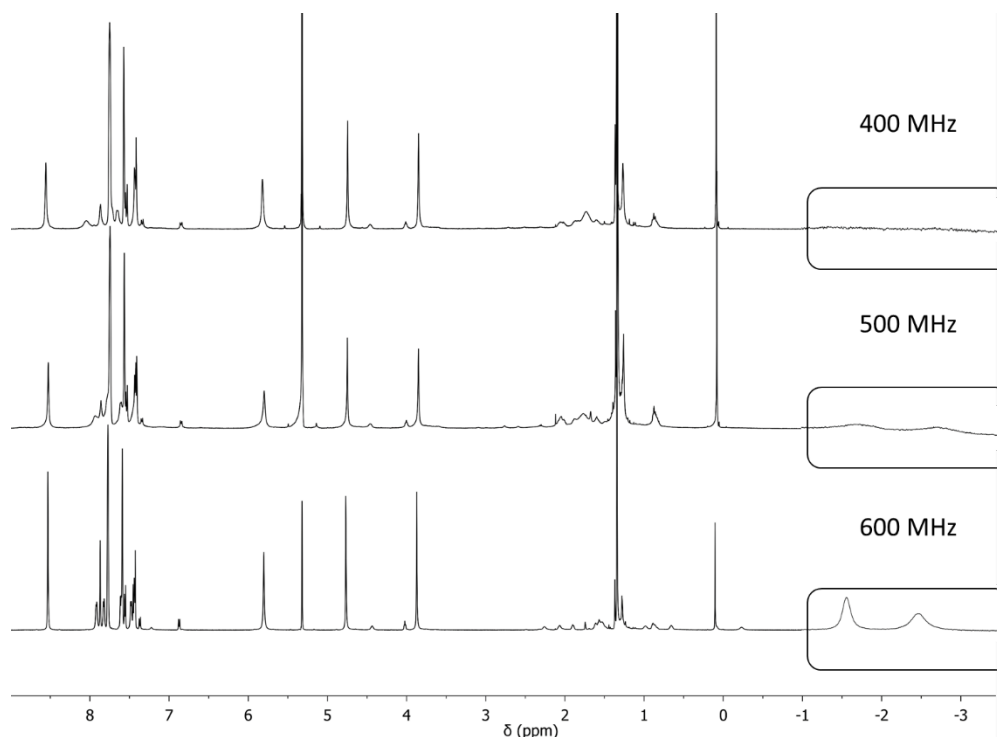


Figure 115. De haut en bas : spectres RMN ¹H (CD₂Cl₂, 298 K) de [Ag₄C](BARF)₄ + 1,0 éq. **22** à 400 MHz, 500 MHz et 600 MHz. Inserts : agrandissement de la zone de - 1,0 ppm à - 3,5 ppm.

Les protons de la pyrazine ($H_{1,1'}$) ne sont pas observés à 298 K et ce, quel que soit le spectromètre utilisé. Une analyse effectuée à 253 K met en évidence l'apparition d'un nouveau signal à 0,00 ppm (**Figure 116**, cercle bleu).

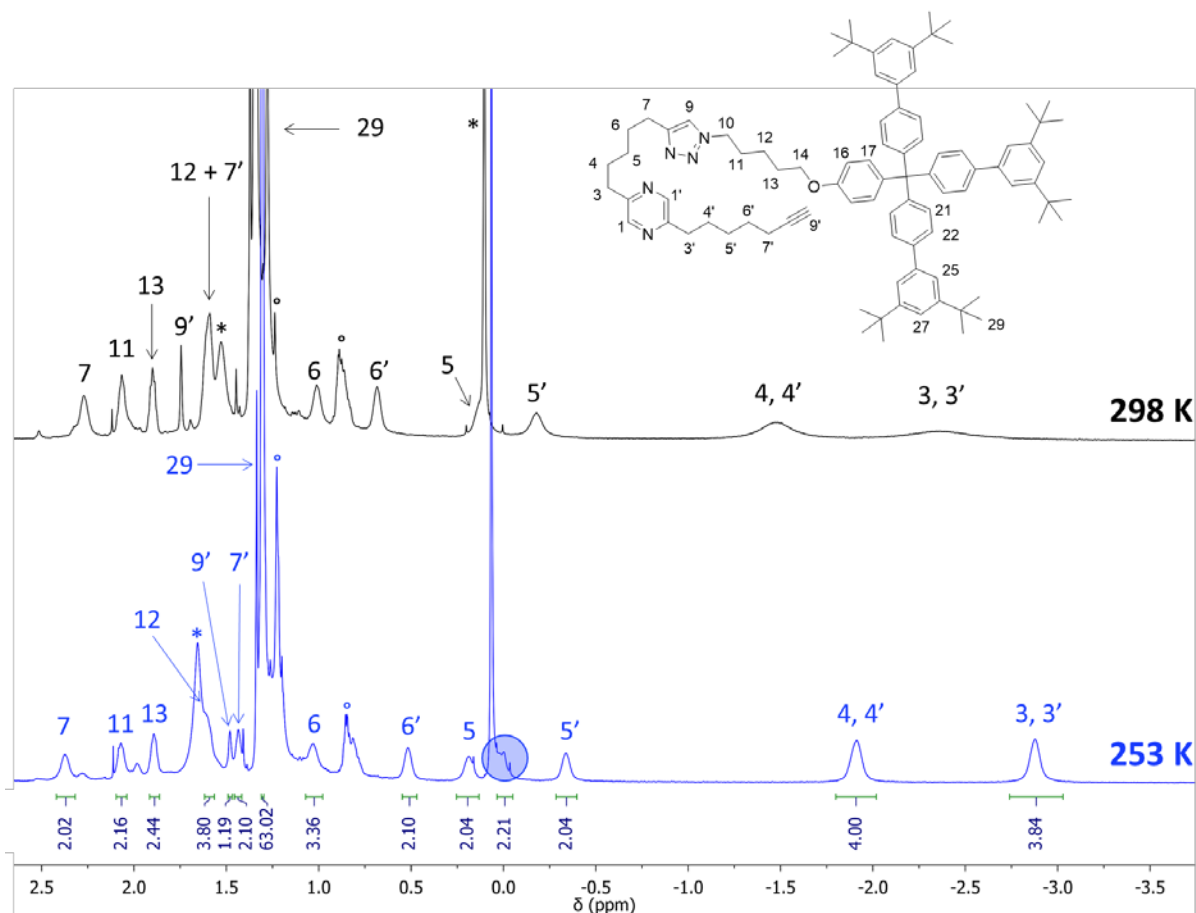


Figure 116. De haut en bas : spectres RMN ¹H (CD₂Cl₂, 600 MHz) de 2,5 ppm à - 3,5 ppm de [Ag₄C](BARF)₄ + 1,0 éq. **22** à 298 K et 253 K.

L'analyse RMN ¹H NOESY à 253 K (**Figure 117**) montre des tâches de corrélation intenses entre ce signal et celui des protons H_{3,3'} et H_{4,4'}, et d'intensité moyenne avec les protons H_{5,5'} et H_{6,6'}. Les corrélations observées nous permettent de conclure que ce signal à 0,00 ppm correspond aux protons aromatiques H_{1,1'} de la pyrazine. Le blindage important de ce signal ($\Delta\delta = - 8,3$ ppm) est un indicateur fort de la formation du [2]semirotaxane.

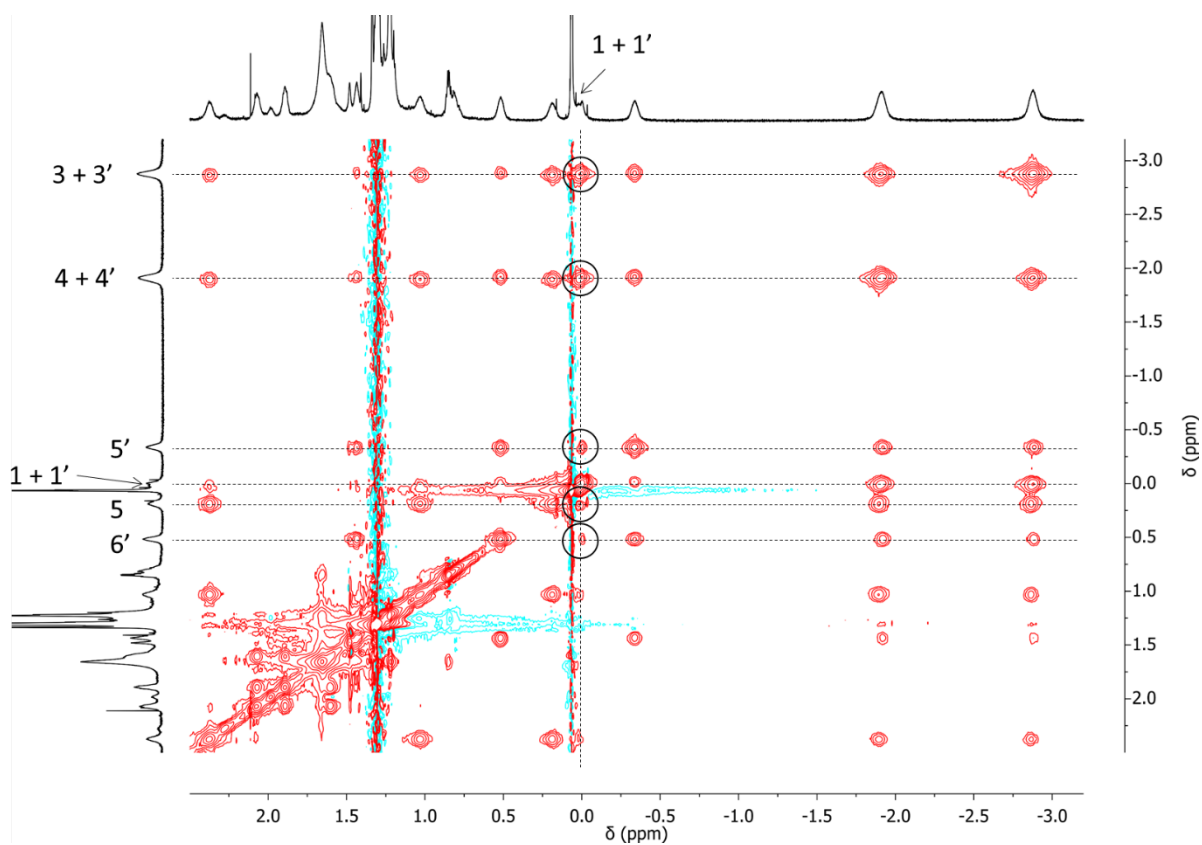


Figure 117. Spectre RMN ^1H NOESY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 253 K) de 2,5 ppm à - 3,2 ppm de **22**@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$.

Tous les signaux des chaînes alkyles de part et d'autre de la pyrazine (H_2 à H_7 et H_2' à H_7') présentent des corrélations sur le spectre RMN ^1H NOESY avec les protons pyrrolique, o_{in} et o_{out} de la cage (**Figure 118**, zones rectangulaires rouges).

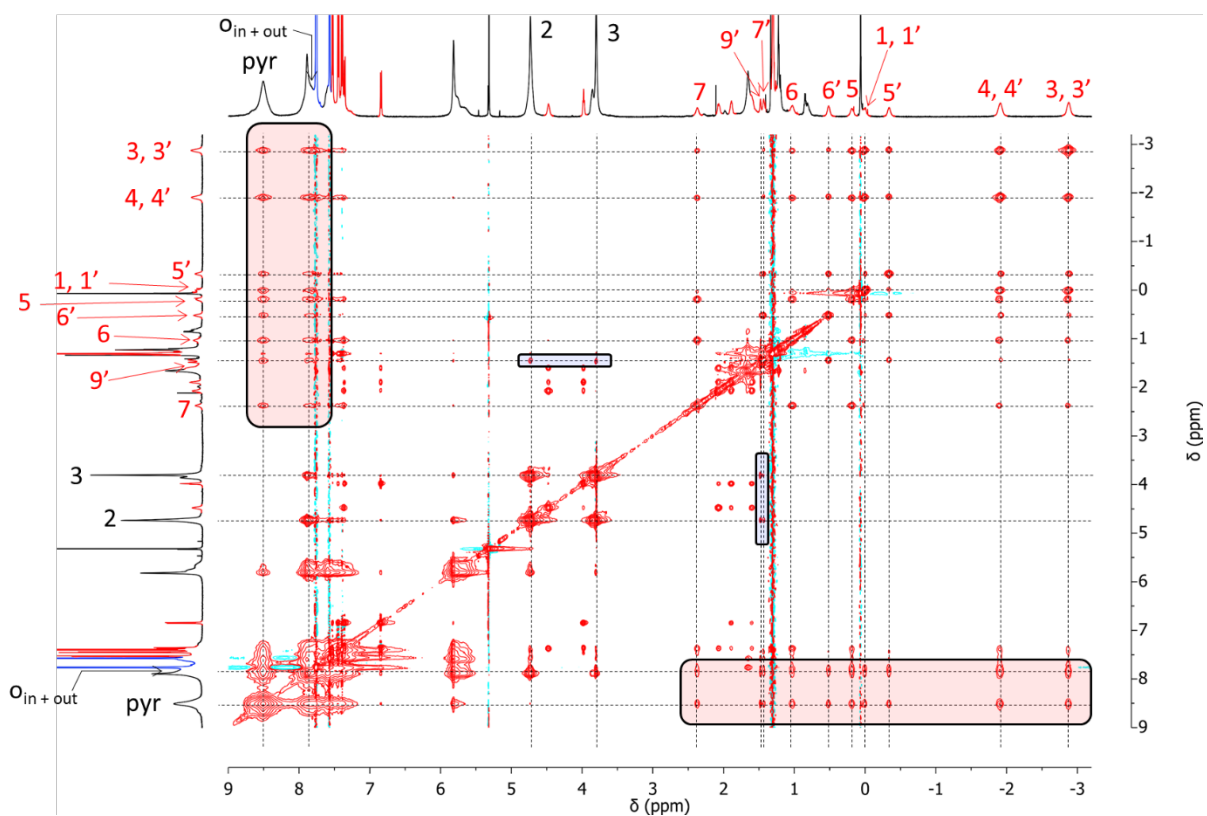


Figure 118. Spectre RMN ^1H NOESY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 253 K) de $\mathbf{22}@[Ag_4C](BARF)_4$.

De plus, Les signaux $H_{7'}$ et $H_{9'}$ de $\mathbf{22}$ ont des tâches de corrélation avec les signaux H_2 et H_3 de $[Ag_4C](BARF)_4$ (**Figure 118**, zones rectangulaires bleues), ce qui confirme la formation du [2]semirotaxane suite à l'enfilage de l'axe mono-bouchonné $\mathbf{22}$ à l'intérieur de la cavité de la cage $[Ag_4C](BARF)_4$ (**Figure 119**).

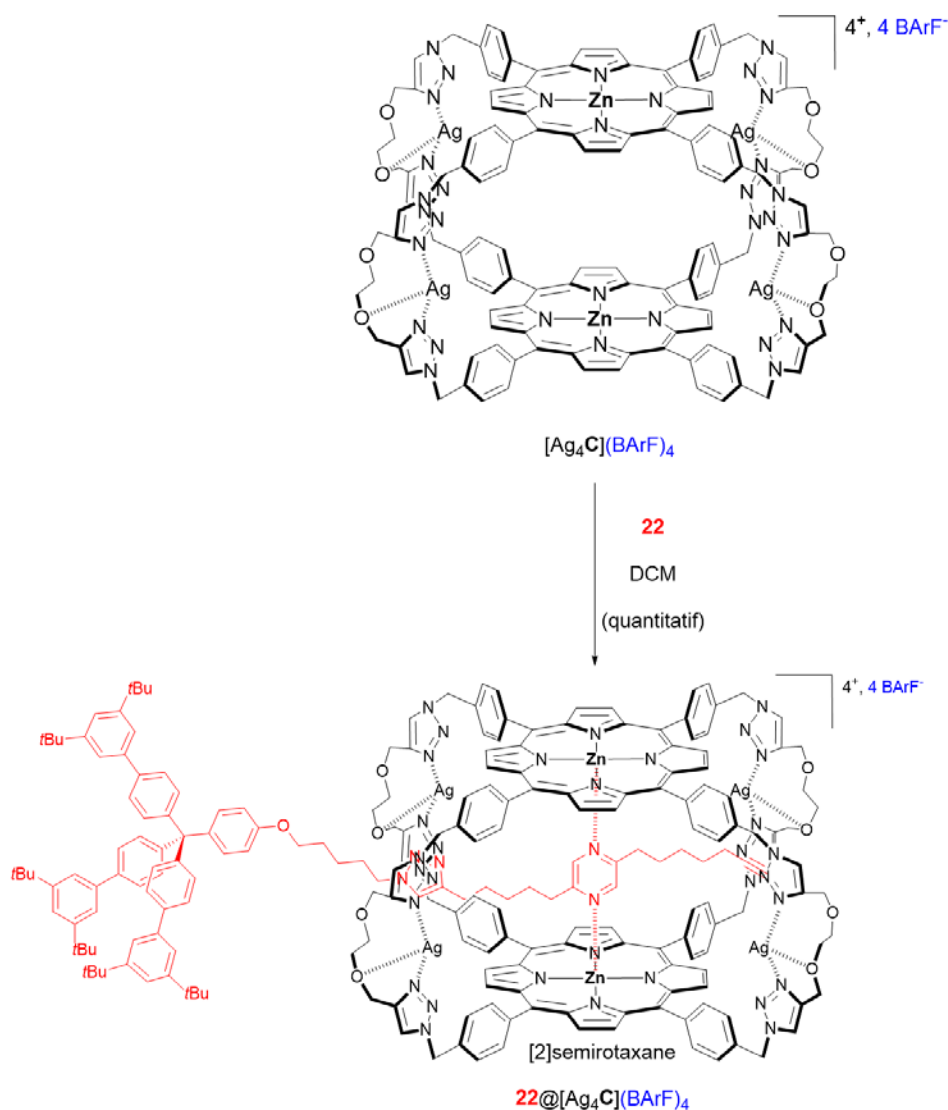


Figure 119. Schéma de synthèse du [2]semirotaxane **22@[Ag₄C](BARF)₄** obtenu par enfilage de l'axe mono-bouchonné **22** dans la cage [Ag₄C](BARF)₄.

Une expérience RMN ¹H DOSY confirme la formation du [2]semirotaxane par la diffusion d'une unique espèce dont le coefficient de diffusion est $D = (137 \pm 7) \mu m^2.s^{-1}$ dans CD₂Cl₂ à 253 K (**Figure 120** et **Tableau 5**). De plus, la diminution du coefficient de diffusion de [Ag₄C]⁴⁺ en présence de **22** démontre la formation du [2]semirotaxane, plus volumineux que la cage complexée par les ions argent(I) seule.

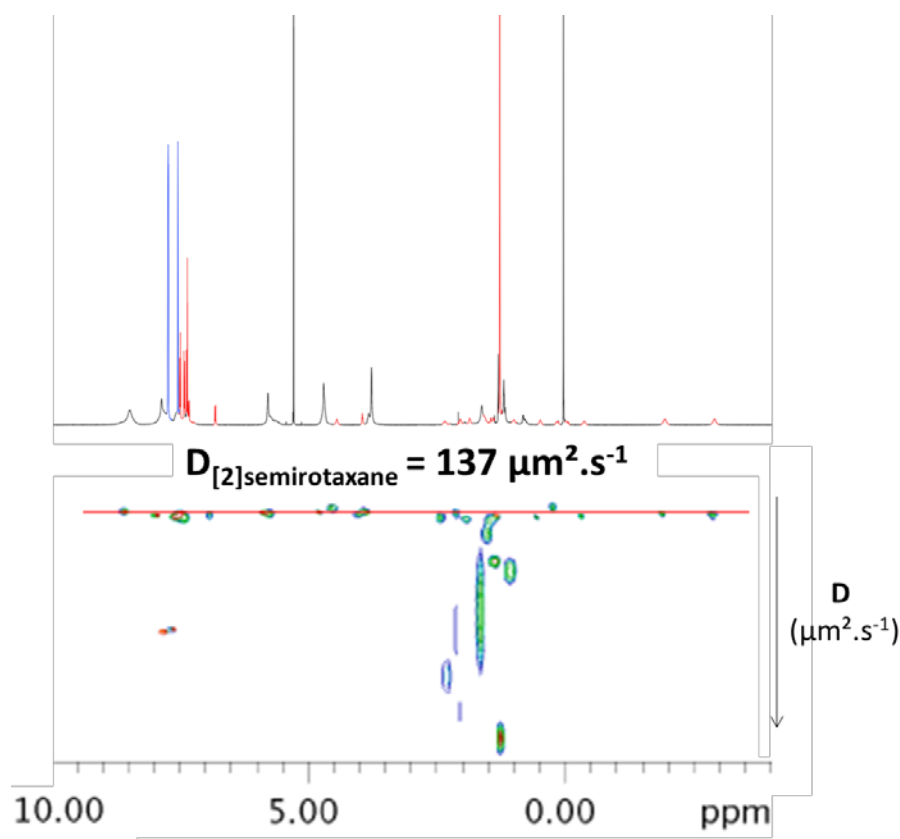


Figure 120. Spectre RMN ^1H DOSY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 253 K) du [2]semirotaxane **22**@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$. Pic rouge : molécule invitée, pics bleus : anions.

Espèces	Coefficient de diffusion ($\mu\text{m}^2.\text{s}^{-1}$)
$[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}$	194 ± 10
+ 4 BArF^-	259 ± 13
22	250 ± 13
22 @ $[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}$	137 ± 7
+ 4 BArF^-	219 ± 11

Tableau 5. Coefficients de diffusion à 253 K dans CD_2Cl_2 de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$, de l'axe mono-bouchonné **22** et du [2]semirotaxane **22**@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$.

Enfin, une analyse par spectrométrie de masse haute résolution CSI a permis de mettre en évidence le [2]semirotaxane ayant perdu les quatre anions $[\text{M}-4\text{BArF}]^{4+}$ à 1013,0564 et l'espèce enfilée ayant perdu un ion argent(I) et les quatre anions $[\text{M}-\text{Ag}-4\text{BArF}]^{3+}$ à 1315,1091 (**Figure 121**).

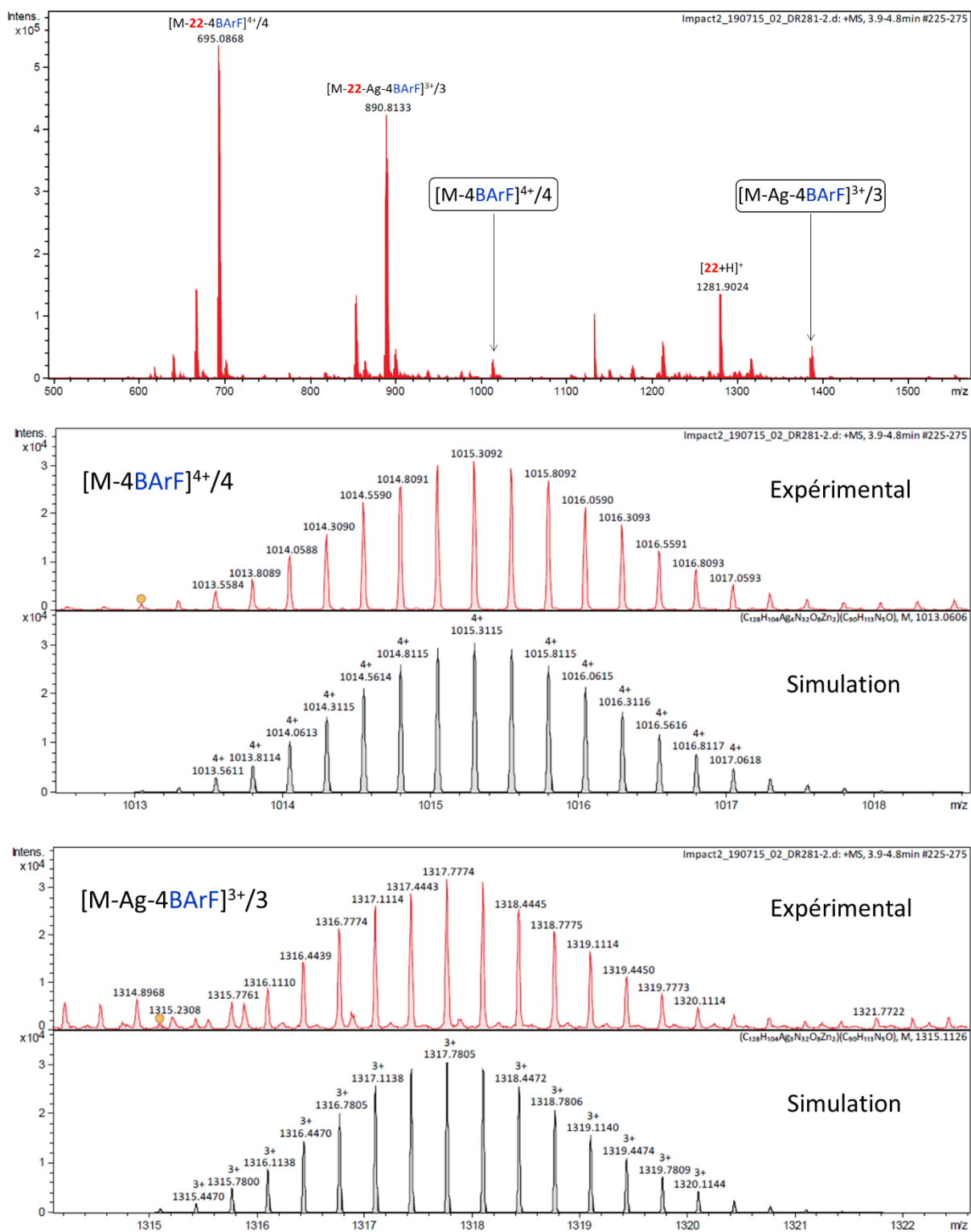


Figure 121. De haut en bas : spectres de masse HR CSI-MS du [2]semirotaxane **22**@[Ag₄C](BARF)₄. et profils isotopiques expérimentaux et simulés de [M-4BARF]⁴⁺/4 et [M-Ag-4BARF]³⁺/3. Note : M = **22**@[Ag₄C](BARF)₄.

L'ajout croissant d'ions chlorure au [2]semirotaxane conduit à la décooordination des ions argent(I) et à la précipitation de la cage comme l'atteste la diminution de l'intensité des signaux de la cage (**Figure 122**).

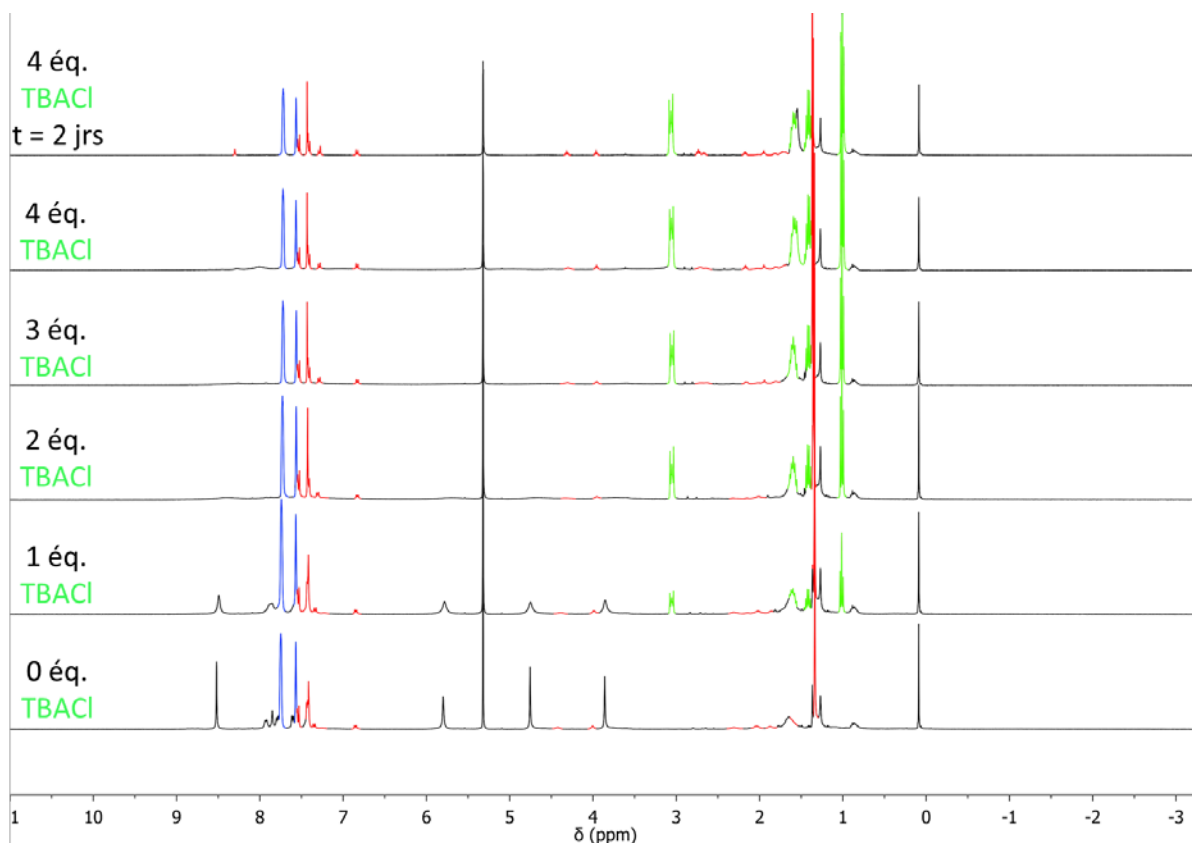


Figure 122. Spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de la décoordination des ions argent(I) du [2]semirotaxane **22**@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ par ajout croissant de TBACl. Le spectre de **22** libre est retrouvé deux jours après l'ajout des 4 éq. de TBACl. Pics rouges : **22**, pics bleus : anions, pics verts : TBA^+ .

Les nouveaux signaux aux alentours de 2,5 ppm ont les mêmes déplacements chimiques que les protons $\text{H}_{3,3'}$ de l'axe mono-bouchonné libre. Après deux jours, tous les signaux de **22** libre sont à nouveau présents (**Figure 122**).

L'enfilage de **22** dans la cavité de **C**, cage dans sa conformation aplatie, a été testée dans le CD_2Cl_2 à TA. Le spectre RMN ^1H correspond à l'axe mono-bouchonné libre, ce qui démontre que l'enfilage de **22** dans la cavité de la cage n'est possible qu'après complexation des ions argent(I) par cette dernière.

Ce résultat est très prometteur et nous montre la possibilité d'un contrôle allostérique de l'enfilage de l'axe moléculaire au travers d'un anneau (**Figure 123**).

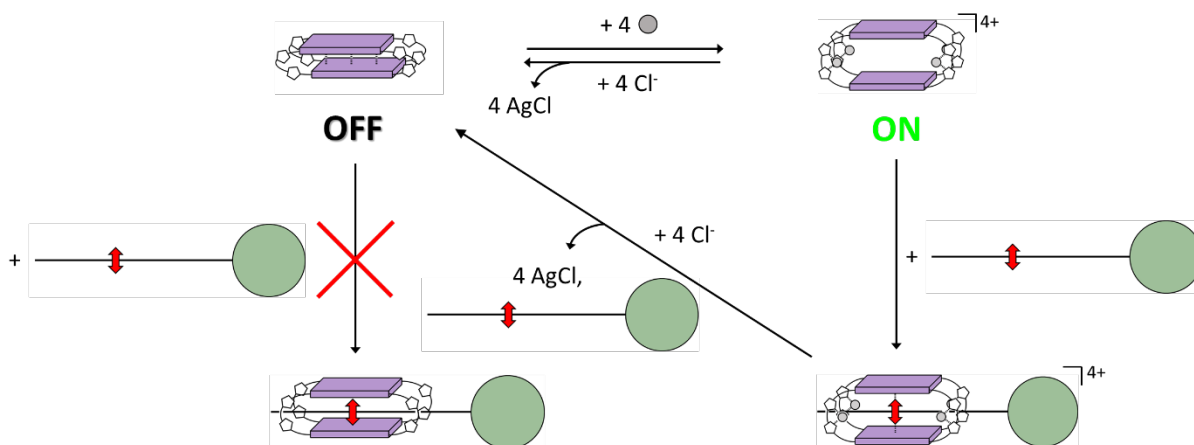


Figure 123. Schéma illustrant le contrôle allostérique de l'enfilage de l'axe monobouchonné **22** au sein de la cavité de la cage $[Ag_4C](BARF)_4$.

Ce mode d'enfilage se différencie des modes classiques par interaction stabilisante entre la station de l'axe et l'anneau.

Partie 3 - Vers la synthèse d'un [2]rotaxane incorporant une cage moléculaire

Les expériences précédentes attestent la formation quantitative du [2]semirotaxane et nous a permis de poursuivre avec la synthèse du [2]rotaxane (**Figure 96** (ii)).

3.1 - 1^{er} essai de synthèse du [2]rotaxane : utilisation du catalyseur $[Cu(tren')]PF_6$

La synthèse du [2]rotaxane débute par la préparation d'une solution du [2]semirotaxane à une concentration proche de 1 mM dans du DCM distillé et dégazé à froid (**Figure 124**). La formation du [2]semirotaxane a été au préalable vérifiée par spectroscopie RMN 1H . Le reste des réactifs est ajouté en solution au milieu réactionnel sous atmosphère inerte.

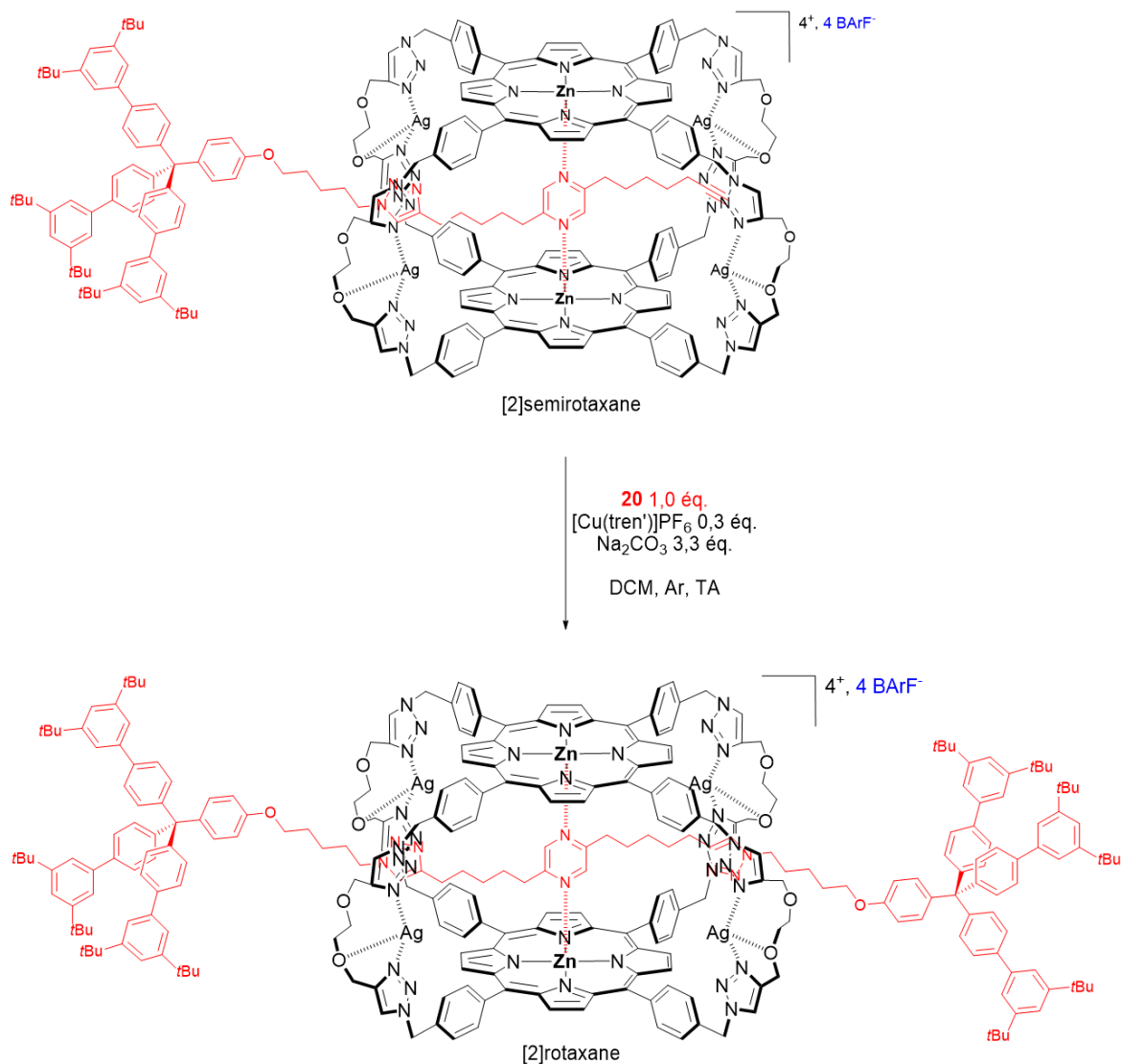


Figure 124. Schéma de la synthèse envisagée du [2]rotaxane.

Après deux jours de réaction, le milieu réactionnel n'est plus homogène : un solide pourpre est présent. L'analyse par CCM révèle que ce dernier contient de la cage, et un produit plus polaire que le bouchon **20** ou l'axe mono-bouchonné **22** révélé sous irradiation UV. Ces deux réactifs sont visibles par CCM sous forme de traces. L'analyse par spectroscopie RMN ^1H du milieu réactionnel a été effectuée dans le DMF- d_7 à 298 K (**Figure 125**).

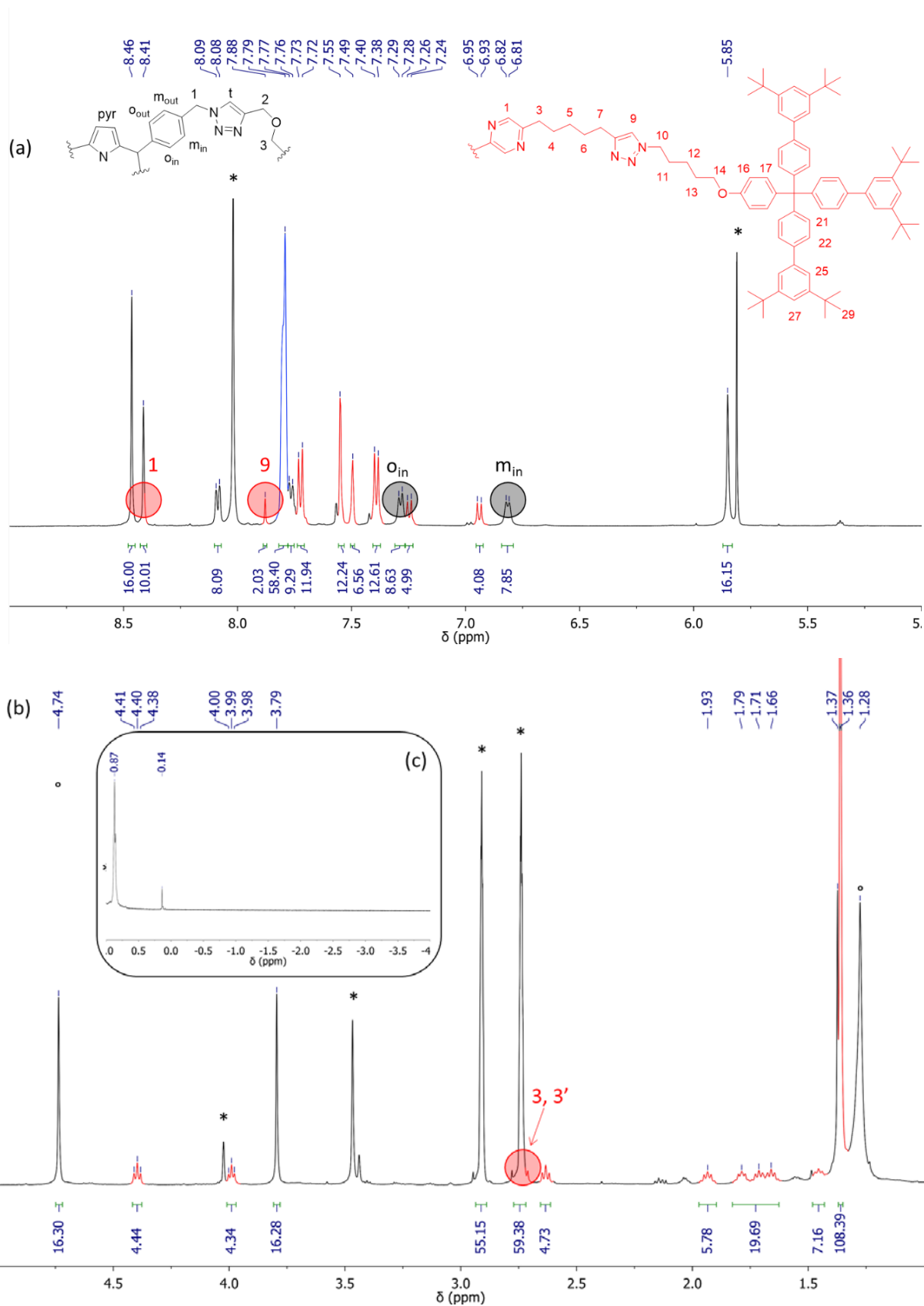


Figure 125. Spectre RMN ^1H (DMF- d_7 , 400 MHz, 298 K) du brut réactionnel issu de la réaction de formation du [2]rotaxane. (a) : de 9,0 ppm à 5,0 ppm, (b) : de 5,0 ppm à 1,0 ppm et (c) en insert : de 1,0 ppm à -4,0 ppm. Pics rouges : **22**, pics bleus : anions, * : solvants résiduels, ° : graisse.

Des analyses RMN ^1H COSY et NOESY à 298 K ont permis l'attribution des signaux du spectre. Les protons aromatiques o_{in} et m_{in} pointant vers l'intérieur de la cavité de la cage (**Figure 125** (a), cercles grisés) ont des déplacements chimiques très proches de ceux de la cage dans sa conformation aplatie **C**. Les protons aromatiques de la pyrazine H_1 (**Figure 125** (a), cercle rouge à 8,41 ppm), présents sous ceux des triazoles de la cage, sont eux aussi à des déplacements chimiques très proches de ceux d'une pyrazine seule (8,68 ppm). Le signal attribué au triazole de l'axe H_9 (**Figure 125** (a), cercle rouge à 7,88 ppm) intègre pour deux protons et ne correspond donc pas au réactif qu'est l'axe mono-bouchonné **22**. Les protons H_3 et H_3' (**Figure 125** (b), cercle rouge) adjacents à la pyrazine ont des déplacements chimiques équivalents à ceux de l'axe mono-bouchonné non enfilé à l'intérieur de la cavité de la cage. Enfin, aucun signal qui correspondrait à l'axe n'est observé entre 1,0 et -4,0 ppm (**Figure 125** (c)). Par conséquent, le brut réactionnel est composé de la cage dans sa conformation aplatie **C** et de l'haltère moléculaire libre.

Pour confirmer cette hypothèse, le solide violet ayant précipité et le surnageant, légèrement pourpre, du brut réactionnel ont été analysés par spectrométrie de masse basse résolution ESI (**Figure 126**).

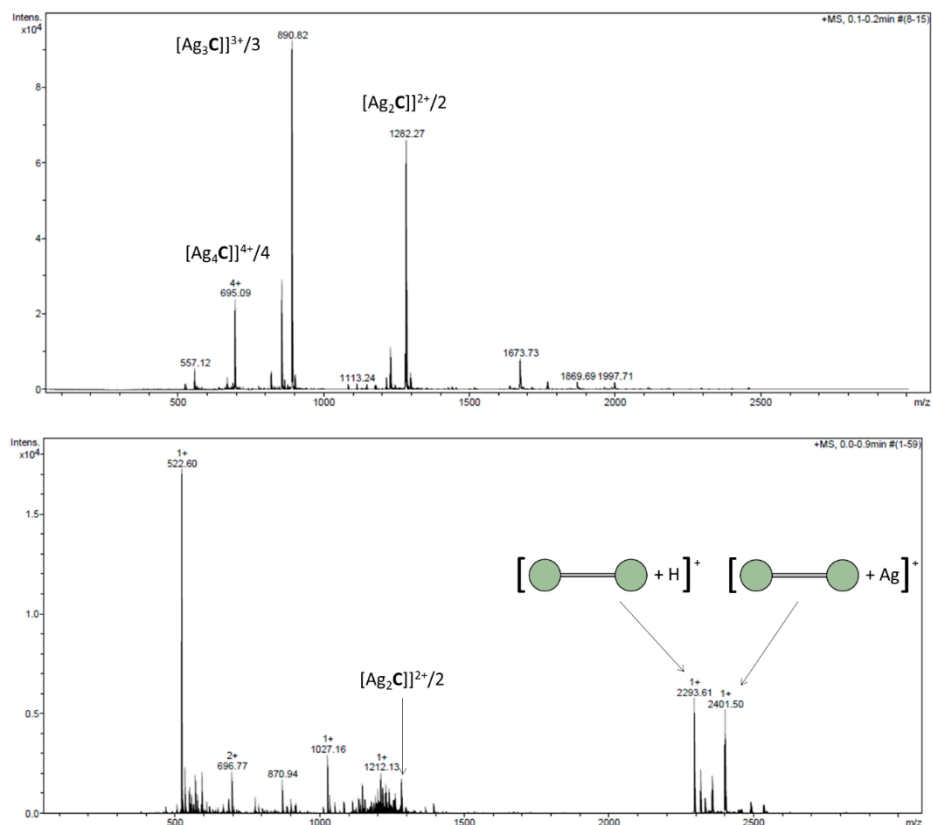


Figure 126. De haut en bas : spectres de masse basse résolution ESI du solide et du surnageant issu de la réaction de formation du [2]rotaxane.

L'analyse du solide ayant précipité au cours de la réaction révèle que ce dernier est majoritairement composé de cage complexée par les ions argent(I) tandis que le surnageant est composé de l'altère moléculaire libre. Le brut réactionnel issu du surnageant a été purifié par chromatographie sur colonne de silice. Le solide incolore isolé a été analysé par spectroscopie RMN ^1H dans le CD_2Cl_2 (**Figure 127**).

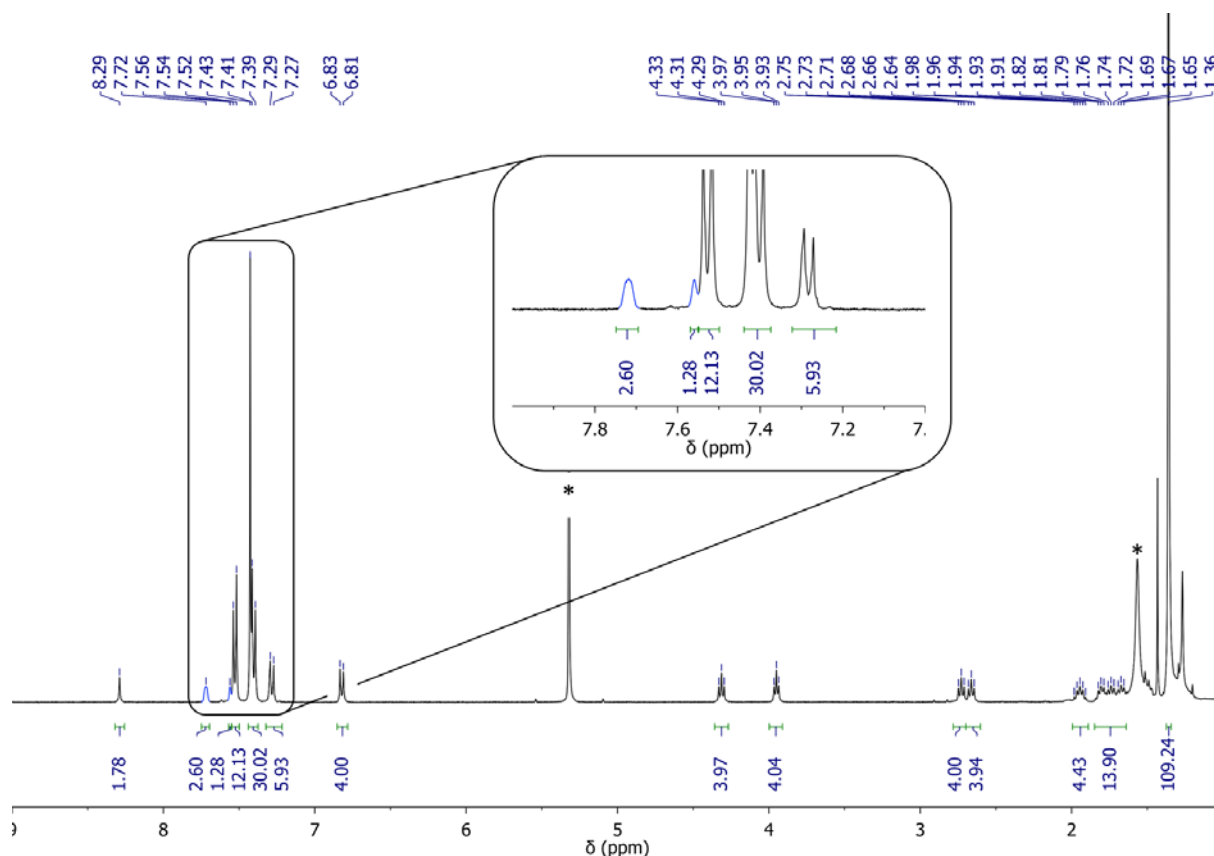


Figure 127. Spectre RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de l'altère moléculaire après purification. Insert : agrandissement de 7,0 à 9,0 ppm. Pics bleus : espèce inconnue, * : solvants résiduels.

Le spectre RMN ^1H est majoritairement celui de l'altère moléculaire. Seuls deux signaux larges, l'un à 7,72 ppm intégrant pour le double de celui à 7,56 ppm, ne correspondent pas à cette molécule (**Figure 127**, pics bleus). Les déplacements chimiques, les intégrations ainsi que les formes de ces signaux sont en adéquation avec la présence de l'anion BARF^- . L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution ESI de l'échantillon montre la présence de l'altère moléculaire avec différents cations alcalins issus des conditions expérimentales de l'analyse, ainsi qu'avec l'ion argent(I) à 2401,5046 (**Figure 128**).

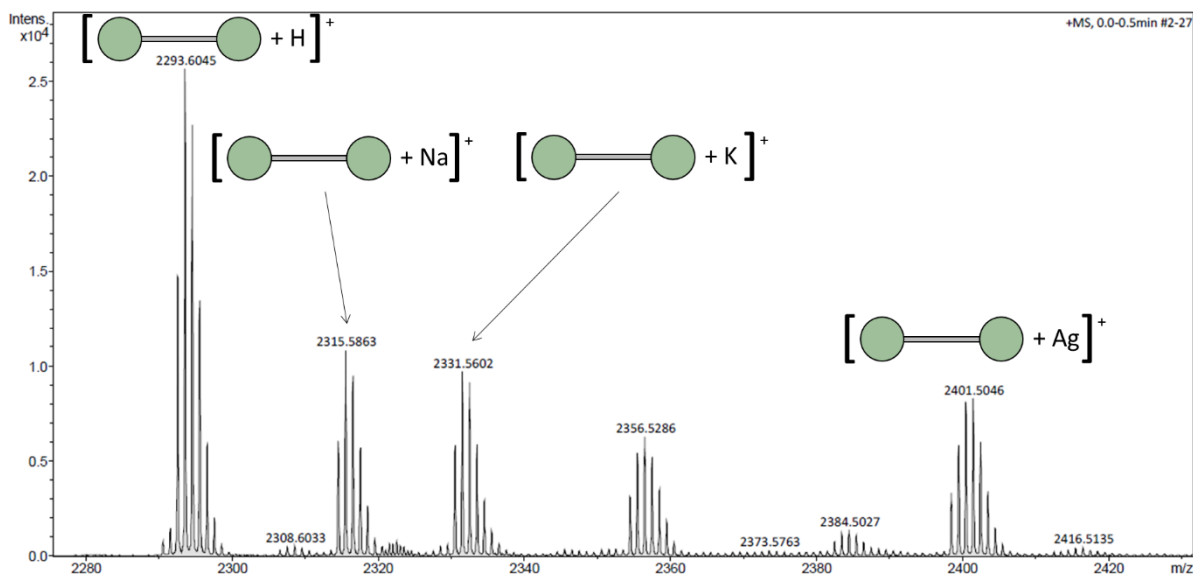


Figure 128. Spectre de masse HR ESI-MS de l'haltère moléculaire après purification. Note : les profils isotopiques simulés correspondent aux expérimentaux et ont été omis pour plus de clarté.

L'ajout d'un excès de TBACl à une solution du solide isolé après purification dans le CD_2Cl_2 a été effectué (**Figure 129**) dans le but de savoir si le cation métallique interagissait avec l'haltère moléculaire. Après cet ajout, le signal correspondant aux protons des triazoles (**Figure 129**, cercle vert) se blinde légèrement ($\Delta\delta = -0,03$ ppm), tout comme celui de la pyrazine ($\Delta\delta = -0,01$ ppm) en plus de s'affiner (**Figure 129**, cercle rouge). Par conséquent, le solide obtenu après purification est composé de l'haltère moléculaire et de AgBARF.

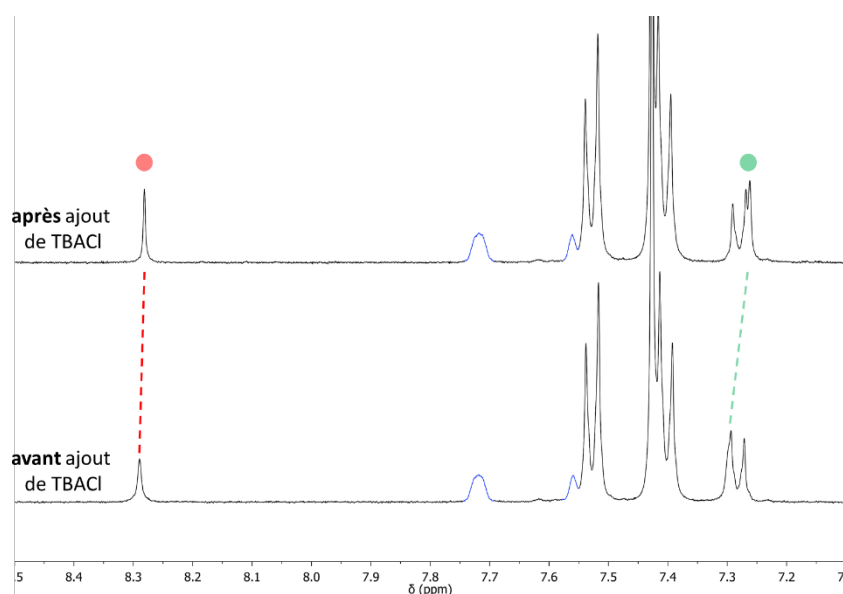


Figure 129. De haut en bas : spectre RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de l'haltère moléculaire avant et après ajout d'un excès de TBACl. Pics bleus : BARF.

En conclusion, ce premier essai de synthèse du [2]rotaxane a abouti à la formation de l'haltère moléculaire non-enfilé et non à celle du [2]rotaxane désiré.

Afin de comprendre pourquoi la réaction de formation du [2]rotaxane a échoué, différentes hypothèses ont été émises. La déstabilisation de la cage complexée par les ions argent(I) et du [2]semirotaxane en présence des réactifs a été envisagée.

(1) L'ajout de carbonate de sodium en large excès à une solution de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$ dans CD_2Cl_2 et à une solution du [2]semirotaxane dans CD_2Cl_2 a été effectuée. La RMN montre que la base n'a pas d'influence sur la stabilité des deux espèces.

(2) Un équivalent du catalyseur $[\text{Cu}(\text{tren}')]\text{PF}_6$ a été ajouté à une solution de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$ dans CD_2Cl_2 . Un solide pourpre précipite immédiatement. La redissolution de ce solide dans du $\text{DMF-}d_7$ permet d'affirmer que ce dernier correspond à la cage. Différentes suppositions ont été émises pour expliquer cette observation.

(a) Une transmétallation des ions argent(I) du complexe $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$ par les ions cuivre(I) du catalyseur. Cette hypothèse est peu probable car le complexe de cuivre(I) est thermodynamiquement plus stable et cinétiquement moins labile grâce à son ligand chélate tren' .

(b) Une métathèse anionique dans laquelle les BARF^- sont substitués par les PF_6^- . L'ajout de TBAPF_6 en excès à une solution de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$ dans le DCM a été réalisé. La solution devient instantanément hétérogène et la cage précipite (**Figure 130**).



Figure 130. Solution de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$ dans DCM avant (à gauche) et après (à droite) ajout d'un excès de TBAPF_6 .

Ainsi, le catalyseur de la réaction $[\text{Cu}(\text{tren}')]\text{PF}_6$ entraîne l'échange d'un ou plusieurs anions BArF^- de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ par un ou plusieurs PF_6^- du catalyseur, ce qui a pour conséquence la précipitation de la cage complexée par les ions argent(I) dans le DCM (**Équation 1**).



Équation 1. Métathèse anionique entraînant la précipitation de la cage complexée par les ions argent(I) dans le DCM.

Au vu de ce résultat, la synthèse d'un catalyseur portant un anion BArF^- à la place d'un PF_6^- a été envisagée.

(c) Un processus redox dans lequel les ions argent(I) sont réduits en argent métallique et les ions cuivre(I) sont oxydés en ions cuivre (II). L'ajout du nouveau sel de catalyseur à une solution du complexe $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ dans le DCM permettra de confirmer ou d'infirmer cette supposition. Les recherches bibliographiques portant sur la réaction de CuAAC en présence d'autres métaux de transition mentionnent des exemples utilisant des complexes de chrome,²⁷³ de cuivre^{273,274} ou d'iridium,²⁷⁵ des dérivés de ferrocène,^{276,277} de l'euporium complexé par un ligand cyclen²⁷⁸ ou un dimère de ruthénium.²⁷⁹ Cependant, aucun cas utilisant de l'argent n'a été reporté à notre connaissance.

(3) La fonction alcyne du [2]semirotaxane n'est pas accessible. La substitution du ligand tren' par le ligand tris[2-(diméthylamino)éthyl]amine **trenMe₆**, moins encombré stériquement que son analogue tren' et actif²⁰⁷ pour catalyser la réaction de CuAAC, sera effectuée pour tester cette hypothèse.

3.2 - 2^{ème} essai de synthèse du [2]rotaxane : utilisation du catalyseur



Le ligand **trenMe₆** a été synthétisé par amination réductrice à partir de la tris[2-(diméthylamino)éthyl]amine (tren) avec un rendement de 72% après distillation sous pression réduite (**Figure 131**).²⁸⁰

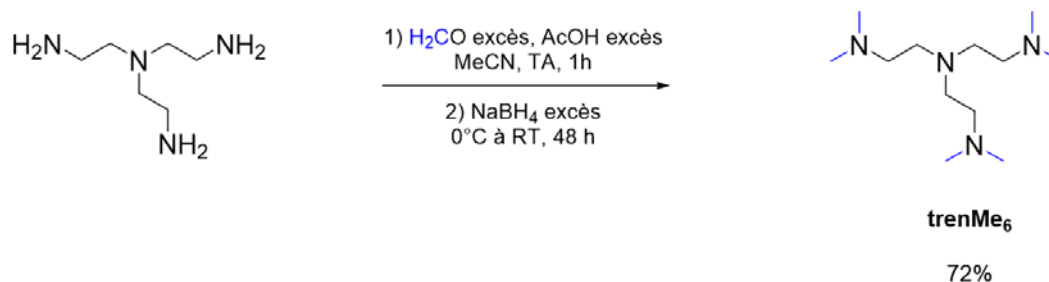


Figure 131. Synthèse du ligand **trenMe₆**.

Une source de cuivre(I) possédant un BARF^- comme anion a été synthétisée.²⁸¹ Pour ce faire, une métathèse anionique de $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{BF}_4$ en présence de NaBARF dans MeCN a été réalisée pour conduire au produit $[\text{Cu}(\text{MeCN})_2]\text{BARF}$ avec un rendement de 65%. L'obtention du complexe est confirmée par des expériences RMN ^1H et ^{19}F dans le $\text{THF}-d_8$ et l'analyse élémentaire. Enfin, un mélange stœchiométrique de $[\text{Cu}(\text{MeCN})_2]\text{BARF}$ et de **trenMe₆** à TA dans MeCN dégazé permet d'obtenir quantitativement le catalyseur désiré $[\text{Cu}(\text{trenMe}_6)]\text{BARF}$. L'activité du catalyseur a été testée et validée. La réaction s'est déroulée dans le DCM à TA pendant 18 heures avec 0,3 équivalent du catalyseur et une concentration des réactifs avoisinant les 1 mM.

L'influence de l'ajout d'un équivalent de ce nouveau complexe à une solution de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$ dans CD_2Cl_2 et à une solution du [2]semirotaxane **22**@ $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$ dans CD_2Cl_2 a été étudiée par spectroscopie RMN ^1H à TA. Trois jours après l'ajout, aucun changement des spectres des deux espèces n'est observé, ce qui élimine l'hypothèse 2c d'un processus rédox. Ainsi, la réaction de formation du [2]rotaxane a été testée avec le nouveau catalyseur $[\text{Cu}(\text{trenMe}_6)]\text{BARF}$ et les conditions expérimentales utilisées précédemment (**Figure 132**).

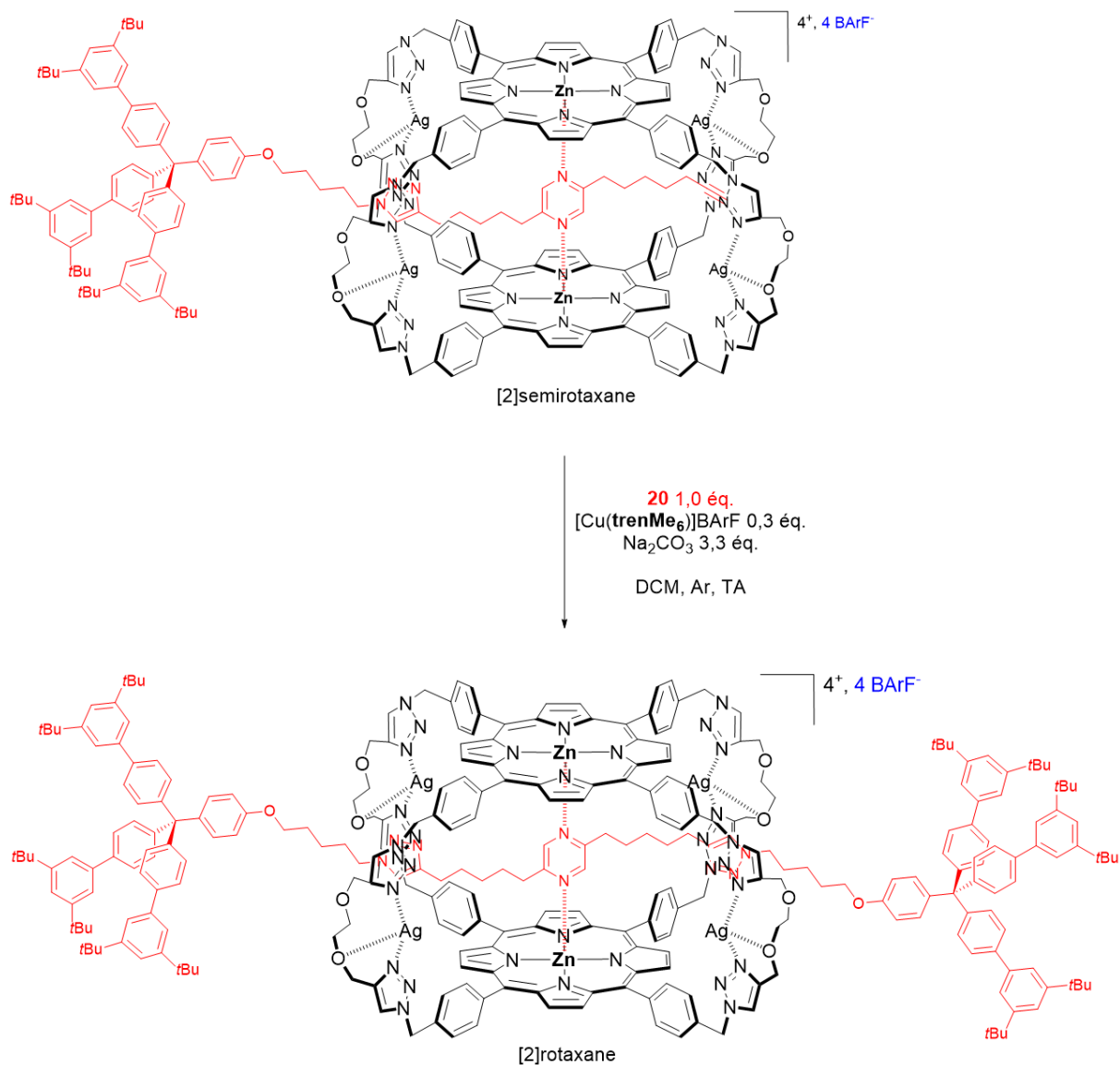


Figure 132. Schéma de la synthèse envisagée du [2]rotaxane utilisant le catalyseur [Cu(trenMe₆)]BARF.

Après deux jours de réaction, ni la formation du [2]rotaxane ni la formation de l'haltère moléculaire n'est observée par CCM. L'ajout supplémentaire de catalyseur et de base dans les mêmes proportions que celles introduites initialement ne conduit à aucun avancement après deux semaines de réaction. Bien qu'ayant intégré la problématique de l'hypothèse (3) dans la conception du catalyseur, l'encombrement du [2]semirotaxane est très probablement responsable de l'échec de la formation du [2]rotaxane. Le groupe de Diederich²⁸² et Smithrud²⁸³ se sont, eux aussi, heurtés à ce problème de gêne stérique lors du « bouchonnage » de [2]semirotaxanes, respectivement, par une réaction péricyclique et par un couplage peptidique.

Partie 4 - Conclusions

L'axe mono-bouchonné **22** a été synthétisé à l'aide d'une réaction CuAAC avec un rendement de 79 % sur deux étapes à partir du bouchon portant la fonction azoture **20** et de la pyrazine portant la fonction alcyne vrai **13**. Cette molécule d'intérêt a été caractérisée par spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C (1D et 2D) et par spectrométrie de masse haute résolution.

L'ajout d'un équivalent de **22** à une solution de $[\text{Ag}_4\text{C}]\text{BARF}_4$ à une concentration proche de 1 mM dans le DCM entraîne l'enfilage quantitatif de l'axe mono-bouchonné à l'intérieur de la cage. Le [2]semirotaxane obtenu incorpore une cage moléculaire bis-porphyrinique en interaction avec la pyrazine de l'axe. Les caractérisations spectroscopiques RMN ^1H (1D et 2D) et ^{19}F ainsi que par spectrométrie de masse haute résolution corroborent l'obtention de l'espèce enfilée.

Les différents essais de formation du [2]rotaxane n'ont pas permis son obtention : l'accessibilité réduite de la fonction alcyne du [2]semirotaxane est supposée être à l'origine de cet échec.

Néanmoins, l'obtention du [2]semirotaxane met en lumière un mode d'enfilage déclenché par un stimulus externe, les ions argent(I) (**Figure 133**).

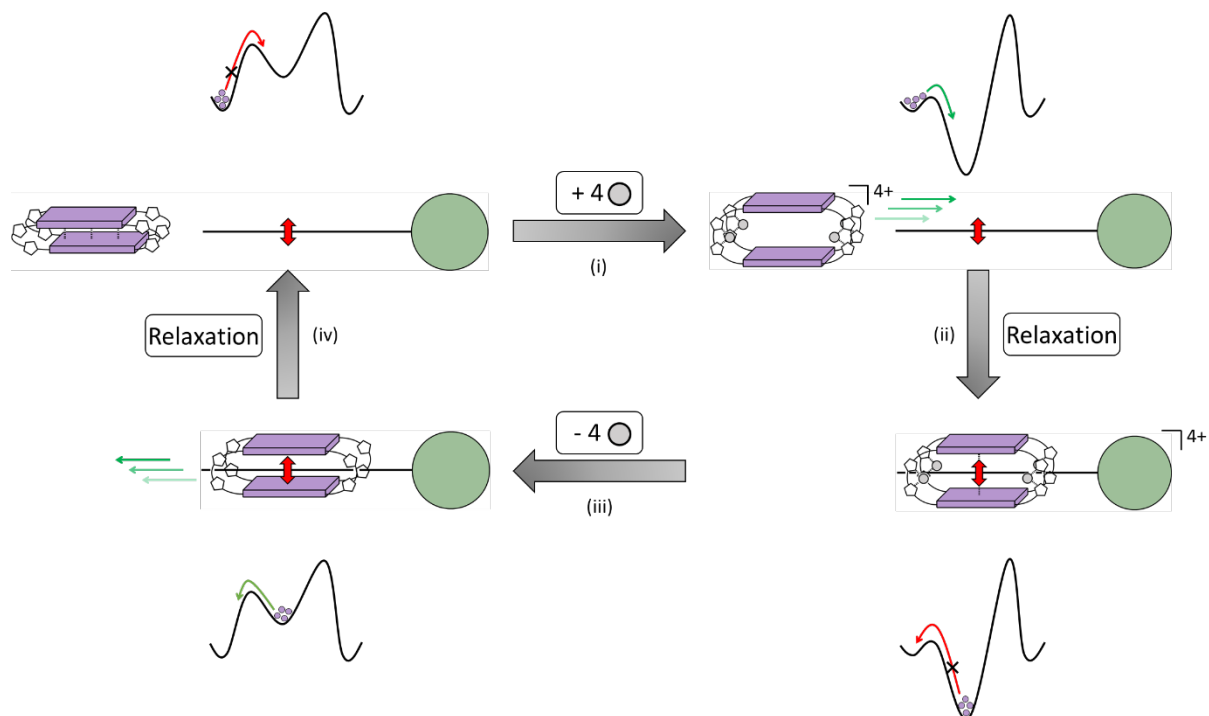


Figure 133. Représentation schématique du contrôle allostérique de l'enfilage de l'axe mono-bouchonné **22** dans le complexe $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$. Le peuplement des puits énergétiques est représenté par le nombre de sphères pourpres.

Initialement, la cage est dans sa conformation aplatie, ce qui ne permet pas l'enfilage de l'axe mono-bouchonné car la barrière énergétique à franchir est trop importante. L'ajout de quatre équivalents d'ions argent(I) (**Figure 133**, (i)) déclenche la formation de la cage complexée par ces cations métalliques et abaisse cette barrière d'activation, entraînant ainsi l'enfilage de l'axe à l'intérieur de la cage (**Figure 133**, (ii)). L'ajout d'ions chlorure (**Figure 133**, (iii)) entraîne la décoordination des ions argent(I) des triazoles de la cage et le désenfilage de l'axe mono-bouchonné car l'interaction entre la station pyrazine et la cage est déstabilisée. Ainsi, le système retourne à son état initial (**Figure 133**, (iv)).

Le contrôle de l'enfilage est le premier pas vers le contrôle de la directionnalité du mouvement de l'anneau par rapport à l'axe dans un rotaxane. Notre stimulus, les ions argent(I), est capable d'agir simultanément sur les puits énergétiques et les barrières d'activation du système. Certains groupes se sont attelés à cette tâche ardue en utilisant la lumière comme stimulus²⁸⁴, en jouant sur les propriétés redox d'un ligand^{285,286}, en introduisant des groupes jouant le rôle de dos-d'âne moléculaire²⁸⁷ ou en jouant sur la longueur de la chaîne de l'axe moléculaire.²⁸⁸

Le groupe de Nolte en 2015¹⁸³ a décrit un « enfilage allostérique » d'un polymère portant un viologène comme station dans une cage porphyrinique proche de celle décrite dans l'introduction (Chapitre I - 1.1.1 -). Bien que ces travaux soient intéressants, l'« effecteur » agit directement sur le site actif et aucun changement conformationnel n'est mentionné ni observé après ajout de ce dernier. Ce contrôle est basé sur un effet coopératif dans lequel l'« effecteur » change très probablement les propriétés électroniques de la porphyrine, entraînant ainsi une plus grande stabilisation du viologène dans la cavité de la cage.

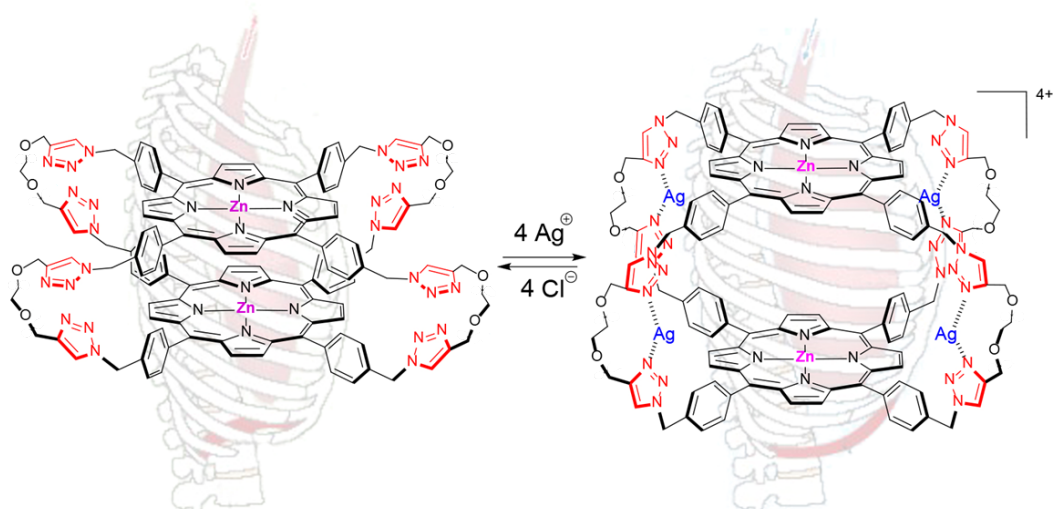
Notre exemple est séduisant car aucune modification structurale n'est nécessaire pour atteindre cet objectif, seul l'ajout ou le retrait d'ions argent(I) permet d'agir simultanément sur la thermodynamique et la cinétique de notre assemblage. Contrôler un tel mouvement permet d'envisager la création de pompes moléculaires artificielles à l'image des machines moléculaires biologiques.²⁸⁹

Conclusion et perspectives

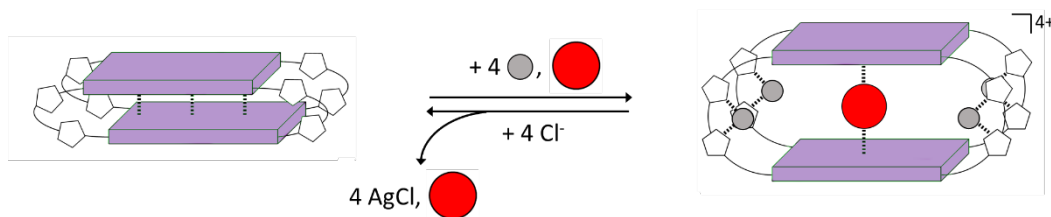
La cage bis-porphyrinique covalente **C** a été synthétisée à l'échelle de plusieurs centaines de milligrammes. La réaction de macrocyclisation finale est une CuAAC impliquant les précurseurs porphyriniques **4** et **8** préorganisés au préalable sous forme d'un dimère à l'aide du ligand ditopique DABCO. Cette réaction est élégante car elle permet d'inclure huit ligands triazoles périphériques actifs dans la suite du projet en plus de former la cage. Cette dernière est initialement dans une conformation aplatie car les deux porphyrines de zinc(II) sont en interaction π , comme cela a été observée en solution par spectroscopie RMN. De plus, nos collaborateurs italiens nous ont permis de confirmer les distances entre les métalloporphyrines en solution et d'interpréter l'effet du couplage excitonique résultant de cette interaction sur l'allure du spectre UV-vis de **C** et ce, en combinant résultats expérimentaux et calculs théoriques.

La cage **C** est capable d'encapsuler le DABCO, ligand ditopique, mais pas la pyrazine, moins basique, ou le **NDI**, molécule π -acceptrice. En plus des coûts énergétiques accompagnant le processus d'encapsulation, le candidat doit être capable de surmonter l'interaction stabilisante initiale entre les deux métalloporphyrines pour pénétrer au sein de la cavité de la cage.

La coordination des ions argent(I) aux triazoles de la cage entraîne un éloignement des deux porphyrines de zinc(II) en solution et à l'état solide. En effet, des cristaux du complexe $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ ont été obtenus pour la première fois et sa structure cristallographique a été résolue par K. Rissanen et collaborateurs. Les deux plateformes de reconnaissance sont distantes de 9,4 Å, ce qui confère à la cage un volume de cavité d'environ 240 Å³. L'ajout d'ions argent(I) permet à la cage de passer d'une conformation aplatie à une conformation ouverte. La complexation des cations métalliques par la cage est réversible car l'ajout d'ions chlorure permet de retrouver **C**. Ce mouvement de respiration moléculaire contrôlé souligne le caractère commutable de la cage.

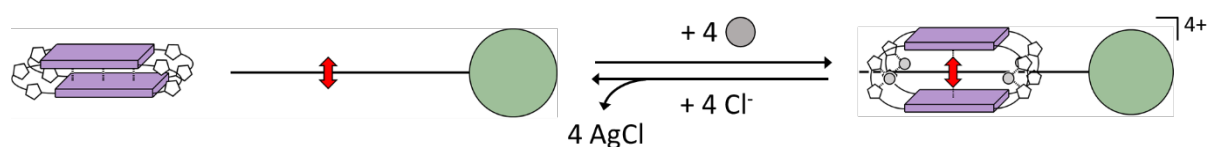


Les propriétés d'encapsulation de la cage complexée par les ions argent(I) ont été explorées. Le complexe $[Ag_4C](BARF)_4$ est capable d'encapsuler le **NDI** et la pyrazine avec des constantes d'association, respectivement $K_a = (95 \pm 20) M^{-1}$ et $K_a = (4,47 \pm 0,02) \times 10^6 M^{-1}$. La structure cristallographique du complexe d'inclusion avec la pyrazine, résolue par nos collaborateurs finlandais, révèle la présence inattendue de deux pyrazines au sein de la cavité de la cage alors qu'un mélange stœchiométrique des deux partenaires avait été réalisé pour la cristallisation. Ce comportement n'a pas pu être reproduit en solution mais les expériences s'y relatant nous ont permis de valider l'hypothèse que la pyrazine est en échange rapide à l'échelle de temps de la RMN entre les deux sites de coordination des porphyrines de zinc(II). L'ajout d'ions chlorure aux deux complexes d'inclusion entraîne l'éjection des molécules invitées et le retour à la conformation aplatie de la cage **C**. Ainsi, l'encapsulation du **NDI** et de la pyrazine par la cage est contrôlée de manière allostérique.



Au vu de ces résultats, la synthèse d'un [2]rotaxane incorporant la cage bis-porphyrinique covalente et un axe moléculaire incluant la pyrazine comme station a été envisagée. L'idée originale du projet est de contrôler la position de stabilité de la cage dans la MIM en exploitant le mouvement de respiration moléculaire précédemment décrit. La stratégie de synthèse du [2]rotaxane utilisée nécessite la formation première du [2]semirotaxane correspondant. Ce dernier a été obtenu quantitativement à partir du

complexe $[Ag_4C](BARF)_4$ et de l'axe mono-bouchonné **22** comportant la station pyrazine, synthétisé lui aussi dans ce projet. L'obtention du [2]semirotaxane est validée par de nombreuses caractérisations spectroscopiques RMN et une caractérisation spectrométrique de masse haute résolution. L'ajout d'ions chlorure à l'édifice supramoléculaire entraîne le défilage de **22**, ce qui met en lumière une nouvelle stratégie d'enfilage : ce dernier est contrôlé de manière allostérique.



Le contrôle de l'enfilage dans les rotaxanes est important car c'est un des éléments clés pour la synthèse de machines moléculaires artificielles bio-inspirées.

Les essais de formation du [2]rotaxane n'ont pas abouti à sa formation. Néanmoins, les études menées visant à expliquer cet échec ont permis de comprendre que l'encombrement dans le [2]semirotaxane est très probablement responsable de ce résultat. L'éloignement de la fonction alcyne de l'axe mono-bouchonné **22** devrait rendre possible la synthèse du [2]rotaxane.

Communications et publications

Communications orales

Ryan Djemili

« **Morphologie et organisation de l'auto-assemblage lipidique** »

École d'été LabEx CheMISyst, St-Martin-de-Londres (France), 02-06/07/2017

Meilleure présentation orale

Ryan Djemili, Stéphanie Durot, Valérie Heitz

« **Vers les mouvements moléculaires contrôlés dans des rotaxanes porphyriniques** »

Journée des doctorants, Strasbourg (France), 10/11/2017

Ryan Djemili, Stéphanie Durot, Valérie Heitz

« **Towards a rotaxane with a three-dimensional ring** »

9th Barrande-Vltava French-Czech Chemistry Meeting, Strasbourg (France), 26-28/08/2018

Prix de poster *Chemical Science* (Présentation Flash + Poster)

Ryan Djemili, Stéphanie Durot, Valérie Heitz

« **Towards a rotaxane with a three-dimensional ring** »

7th European Association for Chemical and Molecular Sciences (EuCheMS) Conference on Nitrogen Ligands, Lisbonne (Portugal), 04-07/09/2018

Communications par affiche

Ryan Djemili, Stéphanie Durot, Valérie Heitz

« **Towards a rotaxane with a three-dimensional ring** »

Supramolecular Chemistry of Nitrogen Ligands, Strasbourg, 29-30/06/2018.

Ryan Djemili, Stéphanie Durot, Valérie Heitz

« **Towards a rotaxane with a three-dimensional ring** »

9th Barrande-Vltava French-Czech Chemistry Meeting, Strasbourg (France), 26-28/08/2018

Prix de poster *Chemical Science* (Flash Presentation + Poster)

Ryan Djemili, Stéphanie Durot, Valérie Heitz

« **Towards a rotaxane with a three-dimensional ring** »

7th EuCheMS Conference on Nitrogen Ligands, Lisbonne (Portugal), 04-07/09/2018

Prix de poster *Chemistry A European Journal*

Publications

Djemili, R.; Kocher, L.; Durot, S.; Peuroren, A.; Rissanen, K.; Heitz, V. Positive Allosteric Control of Guests Encapsulation by Metal Binding to Covalent Porphyrin Cages. *Chem. – Eur. J.* **2019**, 25, 1481 – 1487. (**Frontispice et sélectionné dans la catégorie « Hot Paper »**)

Zanetti-Polzi, L.; Amadei, A.; Djemili, R.; Durot, S.; Schoepff, L.; Heitz, V.; Ventura, B.; Daidone, I. Interpretation of Experimental Soret Bands of Porphyrins in Flexible Covalent Cages and in Their Related Ag(I) Fixed Complexes. *J. Phys. Chem. C* **2019**, 123, 20, 13094 – 13103.

Daniel Sánchez-Resa, Laetitia Schoepff, Ryan Djemili, Stéphanie Durot, Valérie Heitz, and Barbara Ventura. Photophysical properties of porphyrinic covalent cages endowed with different flexible linkers. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2019**, just accepted.

Partie expérimentale

Materials and reagents

All chemicals were of the best commercially available grade and used without further purification. *p*-(bromomethyl)benzotrile, propargyl bromide were purchased from Alfa Aesar. Pyrrole, TIPSCI, LiHMDS, DIBAL-H, BF₃.OEt₂, sodium ascorbate, DABCO, pyrazine, 2,5-dimethylpyrazine, AgOTf and NaBARf were purchased from Sigma-Aldrich. NaN₃ was purchased from Acros. Diethylene glycol was purchased from Fluka. CuSO₄.5H₂O was purchased from Carlo Erba. Spectroscopic grade dichloromethane and methanol, anhydrous N,N-dimethylformamide, anhydrous acetonitrile were used for the synthesis. Dichloromethane and chloroform were distilled over CaH₂ before use. THF was distilled over sodium before use. Thin layer chromatography was carried out using aluminum sheets of silica gel (Merck, 60 F254). Column chromatography was carried out using silica gel (Merck, silica gel 60, 0.063– 0.200 mm), fine silica gel (Merck, silica gel 60, 40–63 μm) or aluminum oxide (Merck, aluminum oxide 90 standardized).

General methods

Mass Spectrometry

High-resolution electrospray ionization mass spectrometry (HR ESI-MS) was carried out by the mass spectrometry services at the University of Strasbourg on a Bruker MicroTOF spectrometer. High-resolution cryospray ionization mass spectrometry (HR CSI-MS) was carried out by the CCSM at the University of Lyon I on a Bruker MicroTOFQ II spectrometer.

NMR Spectroscopy

¹H NMR spectra were acquired on Bruker AVANCE 300, 400, 500 spectrometers. ¹³C spectra were acquired on a Bruker AVANCE 500 spectrometer. ¹⁹F spectra were acquired on a Bruker AVANCE 300 spectrometer. The ¹H and ¹³C spectra were referenced to residual solvent peaks (CDCl₃, 7.26 and 77.16; CD₂Cl₂, 5.32 and 53.84; DMF-*d*₇, 8.03 and 163.15). Coupling constants (*J*) are reported in hertz (Hz). Standard abbreviations indicating the multiplicity were used as follows: q = quartet, t = triplet, d = doublet, s = singlet, br = broad. Measures of self-diffusion coefficients were performed on a Bruker 600 MHz spectrometer-Avance III, equipped with a DOTY (high strength z gradient probe DOTY Scientific, developing a pulse field gradient of 50 G/cm/A) or a BBI probe (Bruker BBI probe, developing a pulse field gradient of 5 G/cm/A). The sample was thermostated at 298 K. Diffusion NMR data were acquired using a Stimulated Echo pulse sequence with bipolar z gradients. Limited Eddy current delay was fixed to 5 ms. The diffusion time and the duration of the gradients were optimized for each sample. A recycling delay of 3 s was respected between scans.

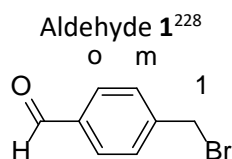
NMR titrations were performed three times and at room temperature. A stock solution of [Ag₄C](BARf)₄ in CD₂Cl₂ (0.9 mM, 600 μL) was prepared in a sealed vial. The NMR tube was filled with 280 μL of this solution and diluted with 220 μL of CD₂Cl₂. A stock solution of **NDI** in CD₂Cl₂ (507 mM, 500 μL) was prepared in a newly sealed vial among which, 280 μL of the host solution was added. Thus, the host concentration remains constant throughout the experiments. Aliquots of the host-guest solution (5 to 100 μL) were added to the NMR tube. NMR spectra were recorded after homogenization. Then, data were collected and fitted using HypNMR software. The same method was applied to the titration of the cage **C** with DABCO.

UV-Visible Spectroscopy

UV-visible spectra were recorded with a Kontron Instruments UVIKON 860 spectrometer at 21° C with a 1 cm path cell. The same procedure as for the NMR titration has been applied so that the concentration of [Ag₄C](BARf)₄ (1 μM) remained constant during the titration.

General procedures

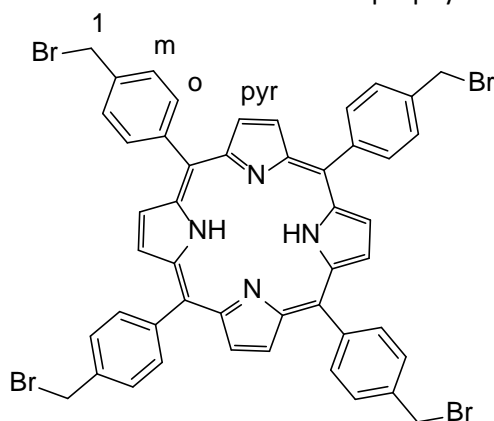
Note: unless otherwise stated, all reactions were carried out under an argon atmosphere.



To 4-(bromomethyl)benzonitrile (2,998 g, 15.29 mmol) in distilled toluene (30 mL) at 0 °C was added dropwise DIBAL-H (21.6 mL of 1.0 M in heptane, 21.6 mmol). After 1 h, CHCl₃ (40 mL), then an aqueous solution of 10% HCl (100 mL) were added to the mixture. The mixture was stirred at rt for 1 h. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with CHCl₃. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated until the solution was turbid. A minimum volume of toluene was added until the solution was homogeneous. The solution was cooled overnight, filtered, washed with cold pentane and dried under vacuum to afford aldehyde **1** as a white solid (2,416 mg, 79%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.01 (s, 1H, H_{CHO}), 7.86 (d, 2H, ³J = 7.7 Hz, H_o), 7.56 (d, 2H, ³J = 7.7 Hz, H_m), 4.51 (s, 2H, H₁).

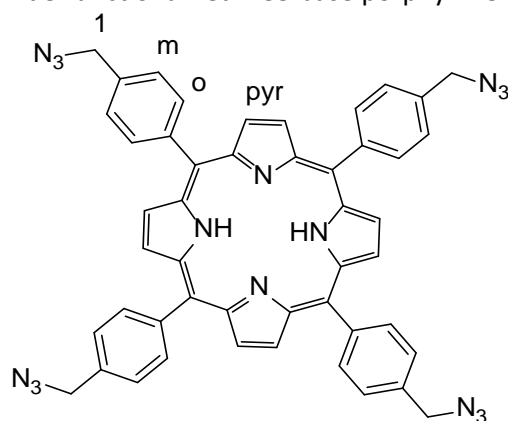
Bromide-functionalized free-base porphyrin **2**²²⁸



To a mixture of aldehyde **1** (800 mg, 4.02 mmol) and pyrrole (279 μL, 4.02 mmol) in dried and distilled CHCl₃ (361 mL) was added BF₃·Et₂O (536 μL of 2.5 M in CHCl₃, 1.34 mmol). The mixture was stirred for 1 h, quenched with NEt₃ (224 μL, 1.61 mmol) and *p*-chloranil (741 mg, 3.01 mmol) was added. The mixture was refluxing for 1 h, then solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was washed with a 1:1 EtOH/CH₂Cl₂ mixture (2 x 20 mL), petroleum ether (2 x 20 mL), MeOH (1 x 20 mL) and dried under vacuum to afford porphyrin **2** as a purple solid (693 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.84 (s, 8H, H_{pyr}), 8.19 (d, 8H, ³J = 7.9 Hz, H_o), 7.79 (d, 8H, ³J = 7.9 Hz, H_m), 4.86 (s, 8H, H₁), -2.80 (s, 2H, H_{NH}).

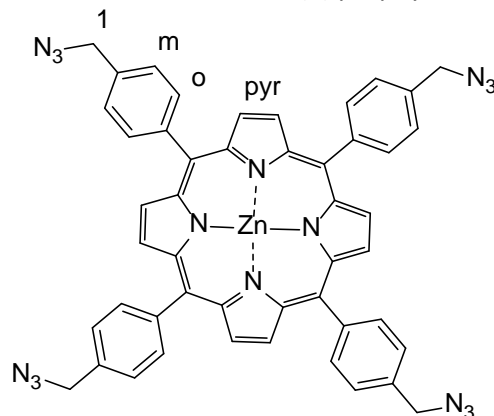
Azide-functionalized free-base porphyrin **3**²²⁹



To porphyrin **2** (687 mg, 0.70 mmol) in anhydrous DMF (60 mL) was added NaN_3 (226 mg, 3.48 mmol). The mixture was heated at 80 °C for 6 h, cooled to rt, evaporated almost to dryness (risk of explosion) and H_2O was added. The aqueous phase was extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (CH_2Cl_2 /petroleum ether 8:2) to afford porphyrin **3** as a purple solid (256 mg, 31% from aldehyde **1**).

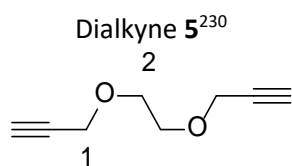
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.84 (s, 8H, H_{pyr}), 8.24 (d, 8H, $^3J = 8.0$ Hz, H_o), 7.71 (d, 8H, $^3J = 8.0$ Hz, H_m), 4.73 (s, 8H, H_1), -2.78 (s, 2H, H_{NH}).

Azide-functionalized zinc(II) porphyrin **4**²²⁹



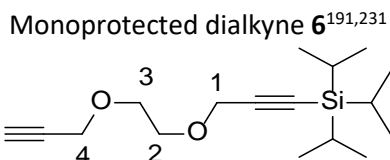
To porphyrin **3** (250 mg, 0.30 mmol) in a distilled 9:1 CHCl_3 /MeOH (12 mL) was added $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (131 mg, 0.60 mmol). The mixture was refluxing overnight, cooled to rt, then solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was washed with petroleum ether, MeOH and dried under vacuum to afford porphyrin **4** as a shiny purple solid (269 mg, quantitative).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.94 (s, 8H, H_{pyr}), 8.24 (d, 8H, $^3J = 7.6$ Hz, H_o), 7.71 (d, 8H, $^3J = 7.6$ Hz, H_m), 4.72 (s, 8H, H_1).



To NaH (1,814 g of 60% dispersion in mineral oil, 45.35 mmol) in distilled THF (26 mL) at 0 °C was added dropwise ethylene glycol (632 μ L, 11.33 mmol). After 15 min, propargyl bromide (5.0 mL of 80 wt. % in toluene, 56.11 mmol) was added dropwise to the mixture. The mixture was stirred at rt for 25 h and MeOH (16 mL) was added then solvents were evaporated *in vacuo*. The raw material was dissolved in CH_2Cl_2 , the organic layer was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate 85:15) to afford dialkyne **5** as a colorless oil (1,315 g, 84%).

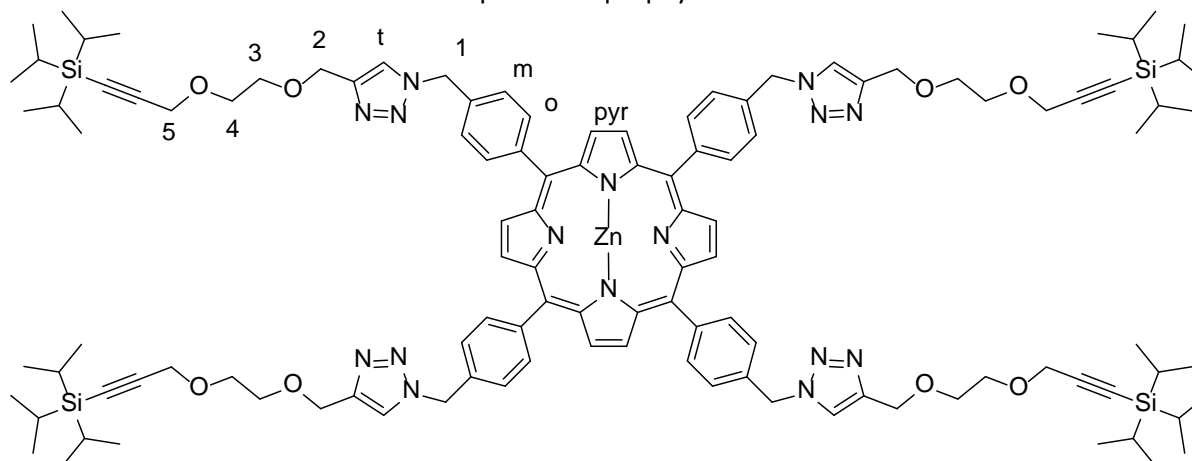
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.22 (d, 4H, $^4J = 2.4$ Hz, H_1), 3.73 (s, 4H, H_2), 2.43 (t, 2H, $^4J = 2.4$ Hz, H_{Csp}).



To dialkyne **5** (650 mg, 4.70 mmol) in distilled THF (429 mL) was added LiHMDS (7.1 mL of 1.0 M in THF, 7.1 mmol). After 15 min, TIPSCI (1.0 mL, 4.7 mmol) was added to the mixture. The mixture was stirred for 30 min, quenched with KOH (200 mL of 1 M in H_2O , 0.2 mol) and THF was evaporated *in vacuo*. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/ ethyl acetate 85:15) to afford monoprotected dialkyne **6** as a colorless oil (450 mg, 32%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.25 (s, 2H, H_1), 4.22 (d, 2H, $^4J = 2.4$ Hz, H_4), 3.74 (m, 4H, $\text{H}_{2,3}$), 2.43 (t, 1H, $^4J = 2.4$ Hz, H_{Csp}), 1.07 (m, 21H, H_{TIPS}).

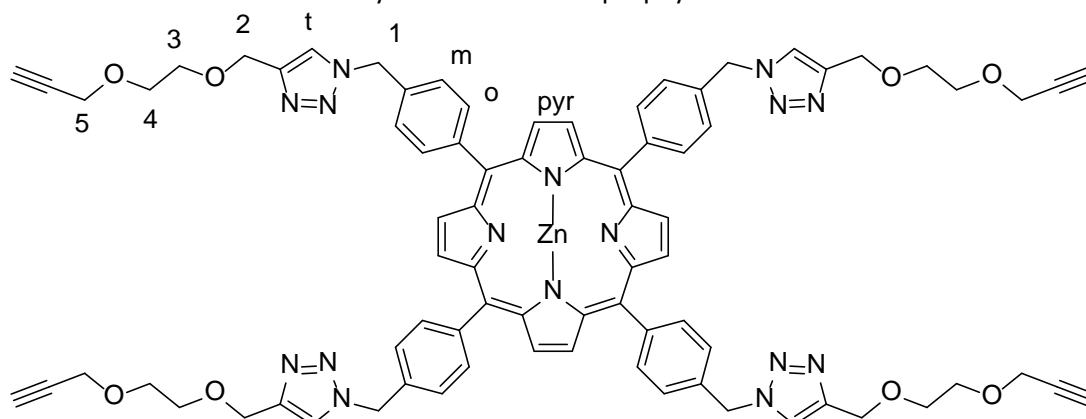
TIPS-protected porphyrin **7**¹⁹¹



To porphyrin **4** (260 mg, 0.29 mmol) in anhydrous degassed DMF (37 mL) was added alkyne **6** (349 mg, 1.19 mmol), CuSO₄·5H₂O (79 mg, 0.32 mmol) and sodium ascorbate (183 mg, 0.93 mmol). The mixture was stirred at 80 °C for 2 h, cooled to rt and evaporated to dryness. The raw material was dissolved in CH₂Cl₂, the organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo* to afford porphyrin **7** as a purple solid (805 mg).

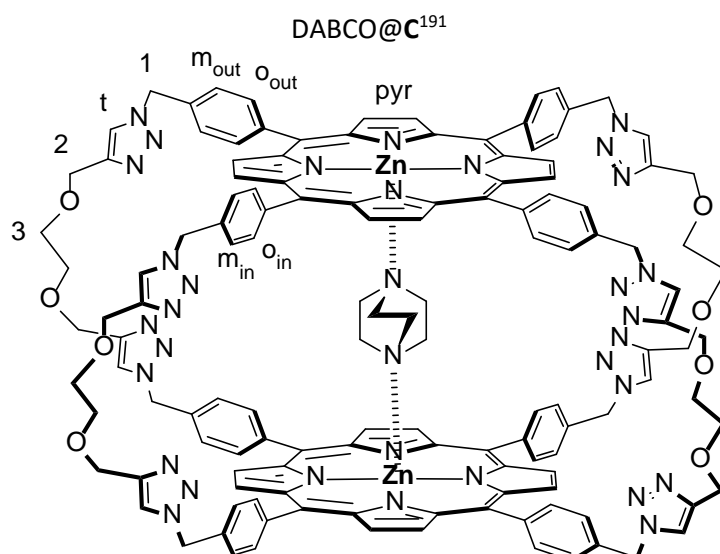
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ + pyridine-*d*₅): δ 8.78 (s, 8H, H_{pyr}), 8.15 (d, 8H, ³J = 7.7 Hz, H_o), 7.80 (s, 4H, H_t), 7.57 (d, 8H, ³J = 7.7 Hz, H_m), 5.83 (s, 8H, H₁), 4.77 (s, 8H, H₂), 4.24 (s, 8H, H₅), 3.75 – 3.79 (m, 16H, H_{3,4}), 1.01 (m, 21H, H_{TIPS}).

Alkyne-functionalized porphyrin **8**¹⁹¹



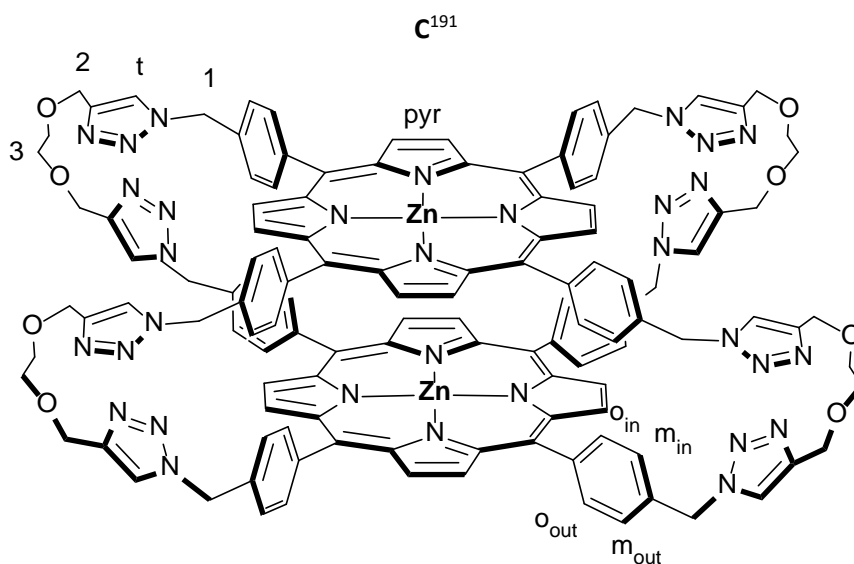
To porphyrin **7** (601 mg, 0.29 mmol) in distilled degassed THF (37 mL) was added TBAF (1.2 mL of 1.0 M in THF, 1.2 mmol). The mixture was stirred at rt for 1.5 h, quenched with CaCl₂ (964 mg, 8.7 mmol) and solvents were evaporated *in vacuo*. The raw material was dissolved in CH₂Cl₂, the organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (DCM/MeOH 97:3) to afford porphyrin **8** as a glassy purple solid (375 mg, 89% from porphyrin **4**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + pyridine-*d*₅): δ 8.76 (s, 8H, H_{pyr}), 8.08 (d, 8H, ³J = 7.5 Hz, H_o), 7.68 (s, 4H, H_t), 7.46 (d, 8H, ³J = 7.5 Hz, H_m), 5.70 (s, 8H, H₁), 4.69 (s, 8H, H₂), 4.14 (d, 8H, ⁴J = 2.4 Hz, H₅), 3.70 – 3.68 (m, 16H, H_{3,4}), 2.36 (t, 4H, ⁴J = 2.4 Hz, H_{Csp}).



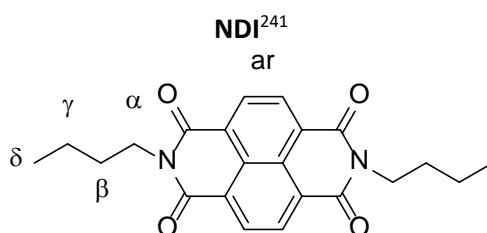
To a mixture of porphyrin **4** (191 mg, 0.21 mmol), porphyrin **8** (308 mg, 0.21 mmol) and DABCO (24 mg, 0.21 mmol) in distilled degassed DCM (212 mL) was added [Cu(tren')]Br (460 mg, 0.25 mmol) and Na₂CO₃ (100 mg, 0.95 mmol). The mixture was stirred at rt for 5 days. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (CHCl₃/MeOH 93:7) to afford DABCO@C as a purple solid (183 mg, 35%).

¹H NMR (400 MHz, DMF-*d*₇): δ 8.49 (s, 8H, H_t), 8.43 (s, 16H, H_{pyr}), 8.01 (d, 8H, ³J = 7.5 Hz, H_{o_out}), 7.85 (d, 8H, ³J = 7.5 Hz, H_{m_out}), 7.72 (d, 8H, ³J = 7.5 Hz, H_{o_in}), 7.57 (d, 8H, ³J = 7.5 Hz, H_{m_in}), 6.05 (s, 16H, H₁), 4.83 (s, 16H, H₂), 3.87 (s, 16H, H₃), -4.67 (s, 12H, H_{DABCO}).



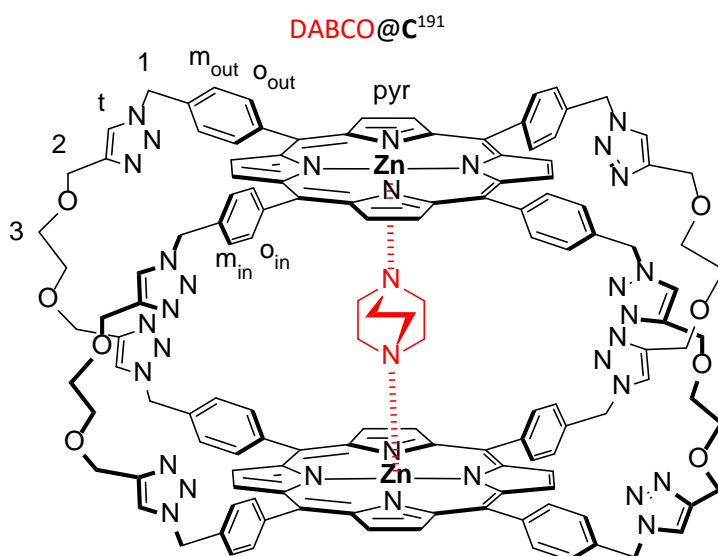
Complex DABCO@C (183 mg, 0.07 mmol) was dissolved in an 8:1:1 CHCl₃/MeOH/pyridine mixture. The mixture was sonicated at rt for 5 min and concentrated to dryness. This procedure was repeated twice. The residue was purified by silica column chromatography (CHCl₃/MeOH/pyridine 84:9:7) to afford cage C as a purple solid (136 mg, 78%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.37 (s, 16H, H_{pyr}), 8.29 (s, 8H, H_t), 8.01 (d, 8H, $^3J = 7.9$ Hz, $\text{H}_{\text{o out}}$), 7.59 (d, 8H, $^3J = 7.9$ Hz, $\text{H}_{\text{m out}}$), 6.97 (d, 8H, $^3J = 7.9$ Hz, $\text{H}_{\text{o in}}$), 6.26 (d, 8H, $^3J = 7.9$ Hz, $\text{H}_{\text{m in}}$), 5.61 (s, 16H, H_1), 4.59 (s, 16H, H_2), 3.67 (s, 16H, H_3).



To 1,4,5,8-naphthalenetetracarboxylic dianhydride (300 mg, 1.12 mmol) in anhydrous DMF (14 mL) was added *n*-butylamine (249 μL , 2.52 mmol). The mixture was heated at 140 $^\circ\text{C}$ for 18 h, cooled to rt and solvents were evaporated *in vacuo*. The raw material was dissolved in CH_2Cl_2 , the organic layer was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{NEt}_3$ 97:3) to afford naphthalene diimide **NDI** as a pink solid (192 mg, 45%).

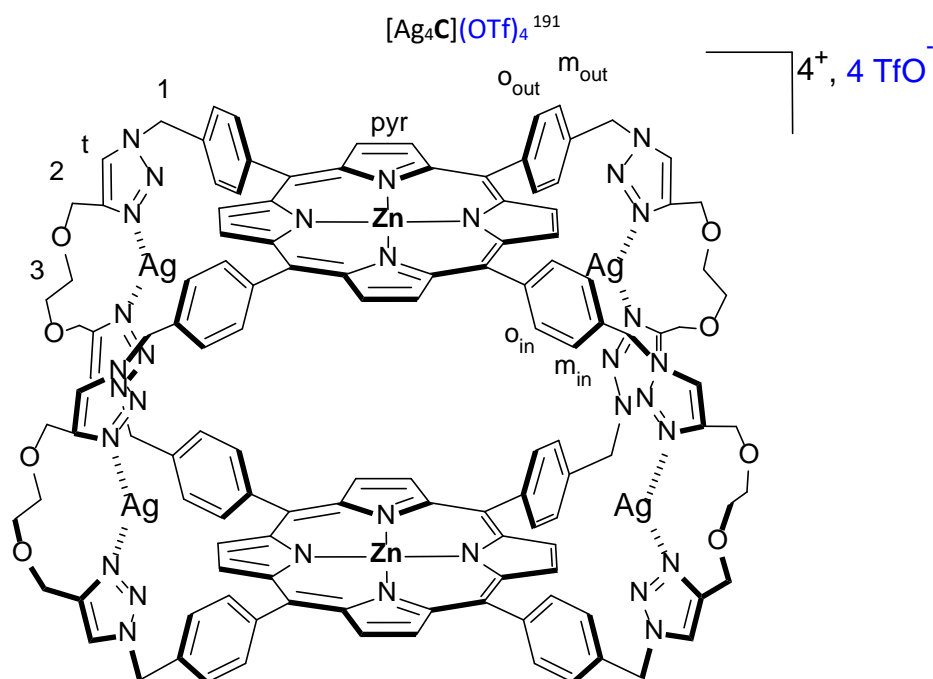
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.76 (s, 4H, ar), 4.21 (t, 4H, $^3J = 7.6$ Hz, H_α), 1.74 (tt, 4H, $^3J = 7.6$ Hz, H_β), 1.46 (qt, 4H, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, H_γ), 0.99 (t, 4H, $^3J = 7.4$ Hz, H_δ).



To a suspension of cage **C** (3.2 mg, 1.4 μmol) in CHCl_3 was added DABCO (168 μL of 8.1 mM in CHCl_3 , 1.4 μmol). The mixture was sonicated for 5 min and concentrated *in vacuo*. The purple residue **DABCO@C** was solubilized in deuterated solvent for characterization.

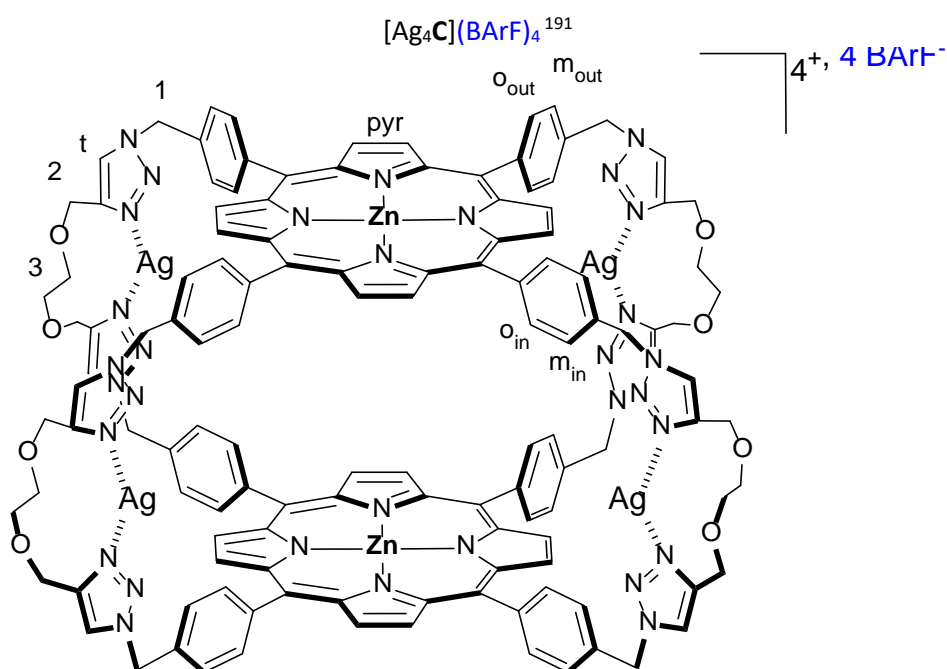
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 8.49 (s, 8H, H_t), 8.43 (s, 16H, H_{pyr}), 8.01 (d, 8H, $^3J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{\text{o out}}$), 7.85 (d, 8H, $^3J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{\text{m out}}$), 7.72 (d, 8H, $^3J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{\text{o in}}$), 7.57 (d, 8H, $^3J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{\text{m in}}$), 6.05 (s, 16H, H_1), 4.83 (s, 16H, H_2), 3.87 (s, 16H, H_3), -4.67 (s, 12H, H_{DABCO}).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 filtered over activated basic Al_2O_3): δ 8.75 (s, 16H, H_{pyr}), 8.03 (s, 8H, H_t), 7.93 (d, 8H, $^3J = 7.7$ Hz, $\text{H}_{\text{o out}}$), 7.69 (d, 8H, $^3J = 7.7$ Hz, $\text{H}_{\text{m out}}$), 7.59 (m, 16H, $\text{H}_{\text{o in} + \text{m in}}$), 5.91 (s, 16H, H_1), 4.85 (s, 16H, H_2), 3.91 (s, 16H, H_3), -4.97 (s, 12H, H_{DABCO}).



To a suspension of cage **C** (2.5 mg, 1.1 μmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) was added AgOTf (1014 μL of 4.2 mM in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), 4.4 μmol). The mixture was sonicated for 5 min and concentrated *in vacuo*. The purple solid was solubilized in deuterated solvent for characterization.

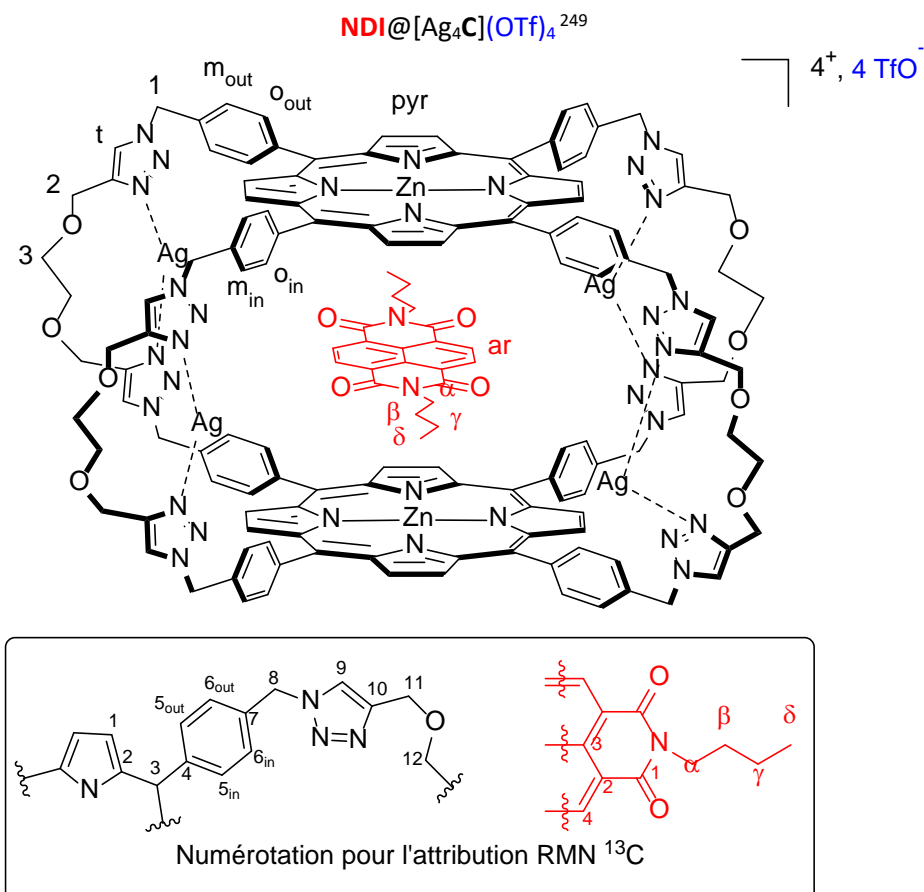
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 8.81 (s, 8H, H_t), 8.51 (s, 16H, H_{pyr}), 8.10 (d, 8H, $^3J = 7.9$ Hz, $\text{H}_{\text{o out}}$), 7.95 (d, 8H, $^3J = 7.9$ Hz, $\text{H}_{\text{m out}}$), 7.81 (d, 8H, $^3J = 7.9$ Hz, $\text{H}_{\text{o in}}$), 7.44 (d, 8H, $^3J = 7.9$ Hz, $\text{H}_{\text{m in}}$), 6.20 (s, 16H, H_1), 4.96 (s, 16H, H_2), 4.00 (s, 16H, H_3).



To a suspension of cage **C** (2.6 mg, 1.1 μmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) was added AgOTf (622 μL of 7.1 mM in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), 4.4 μmol) and NaBARf (2054 μL , 2.2 mM in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), 4.4 μmol). The mixture was sonicated for 5 min and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 ,

the organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The red solid was solubilized in deuterated solvent for characterization.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 8.61 (s, 16H, H_{pyr}), 8.20 (d, 8H, ³J = 7.6 Hz, H_{o out}), 7.88 (s, 8H, H_t), 7.76 (br s, 32H, H_{o BARF-}), 7.72 (d, 8H, ³J = 7.6 Hz, H_{m out}), 7.63 (d, 8H, ³J = 7.6 Hz, H_{o in}), 7.58 (br s, 16H, H_{p BARF-}), 7.41 (d, 8H, ³J = 7.6 Hz, H_{m in}), 5.85 (s, 16H, H₁), 4.73 (s, 16H, H₂), 3.84 (s, 16H, H₃).



To a suspension of [Ag₄C](OTf)₄ (2 - 3 mg, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂/MeOH (9:1) was added **NDI** (1 equiv. in CH₂Cl₂/MeOH (9:1)). The mixture was sonicated for 5 min and concentrated *in vacuo*. The purple solid **NDI@[Ag₄C](OTf)₄** was solubilized in deuterated solvent for characterization.

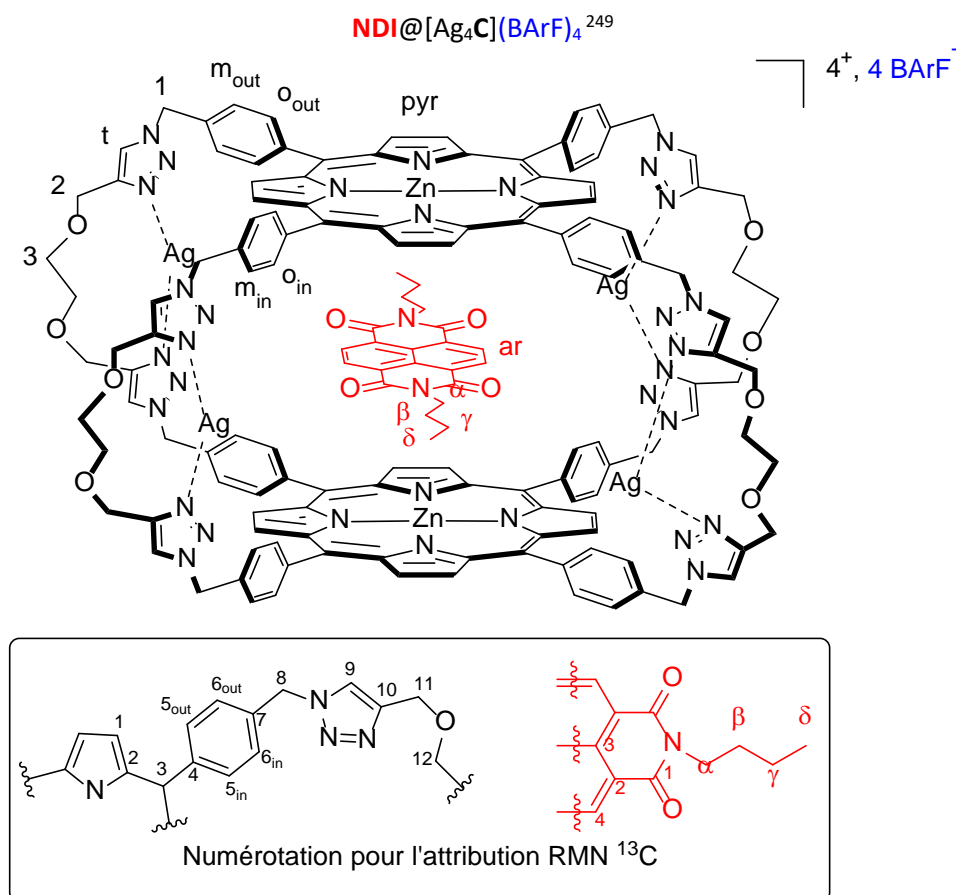
¹H NMR (400 MHz, DMF-*d*₇): δ = 8.82 (s, 8H, H_t), 8.60 (s, 4H, H_{ar}), 8.50 (s, 16H, H_{pyr}), 8.12 (d, ³J = 7.5 Hz, 8H, H_{o out}), 7.95 (d, ³J = 7.5 Hz, 8H, H_{m out}), 7.80 (d, ³J = 7.5 Hz, 8H, H_{o in}), 7.43 (d, ³J = 7.5 Hz, 8H, H_{m in}), 6.20 (s, 16H, H₁), 4.96 (s, 16H, H₂), 4.09 (t, ³J = 7.4 Hz, 4H, H_α), 4.00 (s, 16H, H₃), 1.67 (tt, ³J = 7.4 Hz, 4H, H_β), 1.41 (qt, ³J = 7.4 Hz, 4H, H_γ), 0.96 (t, ³J = 7.4 Hz, 6H, H_δ).

¹³C NMR (126 MHz, DMF-*d*₇): δ = 163.8 (NDI C₁), 150.4 (C₂), 146.8 (C₁₀), 143.9 (C₄), 136.2 (C_{5 in}), 136.0 (C₇), 135.7 (C_{5 out}), 132.3 (C₁), 131.2 (NDI C₄), 127.5 (C_{6 out}), 126.4 (C_{6 in}), 125.6 (C₉), 122.6 (q, ¹J_{C-F} = 323 Hz, TfO), 120.8 (C₃), 70.7 (C₁₂), 64.0 (C₁₁), 55.0 (C₈), 41.2 (NDI C_α), 31.1 (NDI C_β), 21.2 (NDI C_γ), 14.5 (NDI C_δ).

¹⁹F NMR (282 MHz, DMF-*d*₇): δ = - 79.63.

General procedure with $[Ag_4C](BARf)_4$ as the host

To a suspension of cage **C** (2 - 3 mg, 1.0 equiv.) in $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1) was added AgOTf (4.0 equiv. of a solution in $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1)), NaBARf (4.0 equiv. of a solution in $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1)) and the guest (1.0 equiv. of a solution in $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1)). The mixture was sonicated for 5 min and evaporated to dryness. The residue was solubilized in CH_2Cl_2 , the organic layer was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The red solid was solubilized in deuterated solvent for characterization.

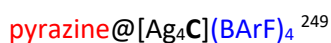


¹H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2): δ = 8.59 (s, 16H, H_{pyr}), 8.22 (d, 3J = 7.6 Hz, 8H, $H_{o\ out}$), 8.19 (s, 4H, H_{ar}), 7.88 (s, 8H, H_t), 7.76 (br s, 32H, $H_{o\ BARf-}$), 7.73 (d, 3J = 7.6 Hz, 8H, $H_{m\ out}$), 7.62 (d, 3J = 7.6 Hz, 8H, $H_{o\ in}$), 7.58 (br s, 16H, $H_{p\ BARf-}$), 7.42 (d, 3J = 7.6 Hz, 8H, $H_{m\ in}$), 5.86 (s, 16H, H_1), 4.73 (s, 16H, H_2), 3.97 (t, 3J = 7.5 Hz, 4H, H_α), 3.84 (s, 16H, H_3), 1.57 (tt, 3J = 7.5 Hz, 4H, H_β), 1.37 (qt, 3J = 7.5 Hz, 4H, H_γ), 0.94 (t, 3J = 7.5 Hz, 6H, H_δ).

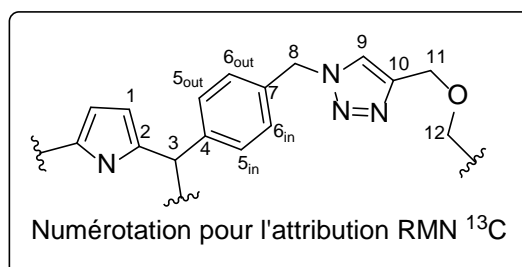
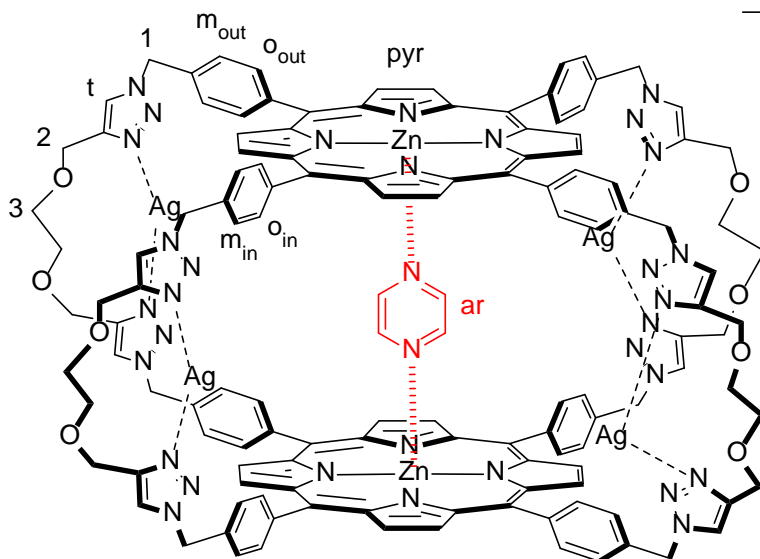
¹³C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ = 162.5 (NDI C_1), 162.2 (q, $^1J_{C-B}$ = 50 Hz, BARf⁻), 150.1 (C_2), 146.0 (C_{10}), 143.7 (C_4), 136.0 ($C_{5\ in}$), 135.2 (s, BARf⁻), 134.5 ($C_{5\ out}$), 133.4 (C_7), 131.9 (C_1), 130.1 (NDI C_4), 129.3 (q, $^2J_{C-F}$ = 31 Hz, BARf⁻), 126.5 ($C_{6\ out}$), 125.8 ($C_{6\ in}$), 125.0 (q, $^1J_{C-F}$ = 270 Hz, BARf⁻), 122.9 (C_9), 120.2 (C_3), 117.9 (s, BARf⁻), 70.6 (C_{12}), 63.6 (C_{11}), 55.6 (C_8), 40.9 (NDI C_α), 30.1 (NDI C_β), 20.7 (NDI C_γ), 13.9 (NDI C_δ).

¹⁹F NMR (282 MHz, CD_2Cl_2): δ = - 63.70.

HR ESI-MS: m/z : 1340.5267 [M-3BARf]³⁺/3 calcd for $C_{182}H_{138}Ag_4BF_{24}N_{34}O_{12}Zn_2/3$ 1340.5247, 789.6289 [M-4BARf]⁴⁺/4 calcd for $C_{150}H_{126}Ag_4N_{34}O_{12}Zn_2/4$ 789.6267.



4⁺, 4 BArF⁻

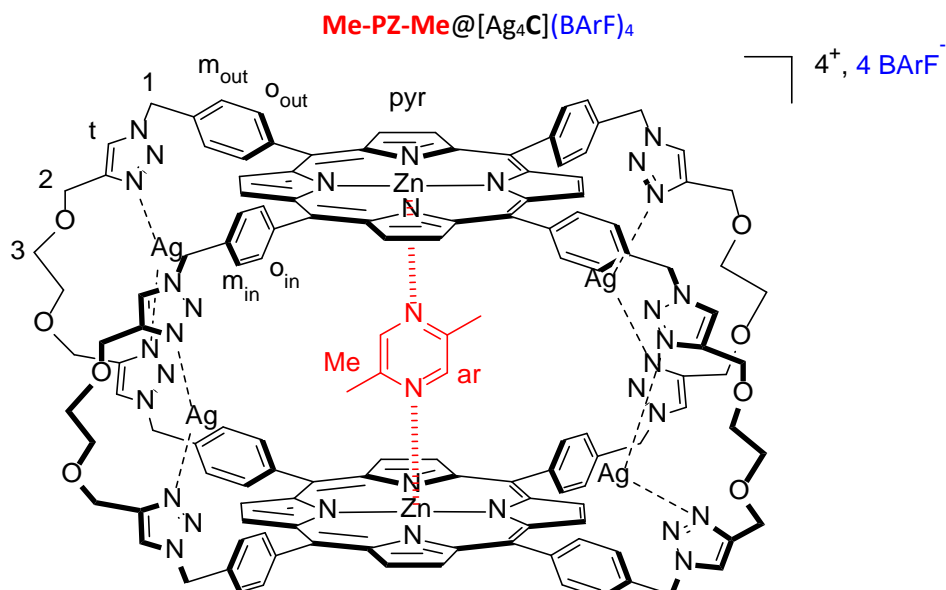


¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 8.48 (s, 16H, H_{pyr}), 7.90 (s, 8H, H_t), 7.86 (d, ³J = 7.3 Hz, 8H, H_{o_out}), 7.86 (d, ³J = 7.3 Hz, 8H, H_{o_in}), 7.75 (br s, 32H, H_{o_BArF-}), 7.60 (d, ³J = 7.3 Hz, 8H, H_{m_out}), 7.58 (br s, 16H, H_{p_BArF-}), 7.47 (d, ³J = 7.3 Hz, 8H, H_{m_in}), 5.84 (s, 16H, H₁), 4.79 (s, 16H, H₂), 3.89 (s, 16H, H₃), 1.03 (s, 4H, H_{ar}).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ = 162.2 (q, ¹J_{C-B} = 50 Hz, BArF⁻), 149.9 (C₂), 145.9 (C₁₀), 143.8 (C₄), 137.8 (C_{ar}), 135.2 (C_{5_out}), 135.2 (C_{5_in}), 135.2 (s, BArF⁻), 133.2 (C₇), 131.7 (C₁), 129.3 (q, ²J_{C-F} = 30 Hz, BArF⁻), 126.4 (C_{6_out}), 125.8 (C_{6_in}), 125.0 (q, ¹J_{C-F} = 271 Hz, BArF⁻), 123.2 (C₉), 119.9 (C₃), 117.9 (s, BArF⁻), 70.7 (C₁₂), 63.6 (C₁₁), 55.6 (C₈).

¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂): δ = - 63.72.

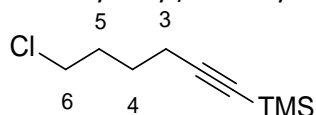
HR CSI-MS: *m/z* : 2293.7599 [M-2BArF]²⁺/2 calcd for C₁₉₆H₁₃₂Ag₄B₂F₄₈N₃₄O₈Zn₂/2 2293.7601.



To cage [Ag₄C](BARF)₄ (6.9 mg, 1.11 μmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added 2,5-dimethylpyrazine (12 μL of 91.5 mM in CH₂Cl₂/MeOH (9:1)) in CH₂Cl₂. The mixture was sonicated for 5 min and concentrated *in vacuo*. The red solid was solubilized in deuterated solvent for characterization.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 8.51 (s, 16H, H_{pyr}), 7.97 (d, ³J = 7.3 Hz, 8H, H_{o_out}), 7.89 (s, 8H, H_t), 7.76 (br s, 40H, H_{o_BARF-}, H_{o_in}), 7.63 (d, ³J = 7.3 Hz, 8H, H_{m_out}), 7.58 (br s, 16H, H_{p_BARF-}), 7.43 (d, ³J = 7.3 Hz, 8H, H_{m_in}), 5.84 (s, 16H, H₁), 4.78 (s, 16H, H₂), 3.87 (s, 16H, H₃), 0.37 (s, 2H, H_{ar}), -2.60 (s, 6H, H_{Me}).

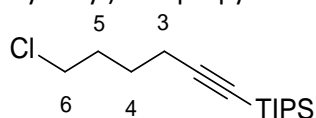
(6-chlorohex-1-yn-1-yl)trimethylsilane **9**²⁹⁰



To 6-chlorohex-1-yne (500 mg, 4.29 mmol) in THF (8.0 mL) at -78 °C was added n-butyllithium (1.9 mL of 2.5 M in hexane, 4.75 mmol). After 15 min, trimethylsilyl chloride (650 μL, 5.1 mmol) was added and the mixture was allowed to warm to rt. A saturated aqueous NH₄Cl solution was added, solvents were removed *in vacuo* and DCM was added. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether) to afford **9** as a colorless oil (802 mg, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.57 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H, H₆), 2.27 (t, ³J = 6.9 Hz, 2H, H₃), 1.89 (tt, ³J = 6.9 Hz, ³J = 6.5 Hz, 2H, H_{4 or 5}), 1.67 (tt, ³J = 6.9 Hz, ³J = 6.5 Hz, 2H, H_{4 or 5}), 0.15 (s, 9H, H_{TMS}).

(5-chloropent-1-yn-1-yl)triisopropylsilane **10**^{adapted from 290}

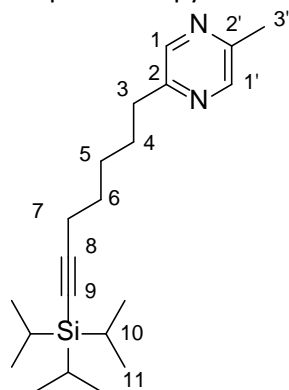


To 6-chlorohex-1-yne (500 mg, 4.29 mmol) in THF (8.0 mL) at -78 °C was added n-butyllithium (1.9 mL of 2.5 M in hexane, 4.8 mmol). After 15 min, triisopropylsilyl chloride (1.1 mL, 5.14 mmol) was added and the mixture was allowed to warm to rt. A saturated aqueous NH₄Cl solution was added, solvents were removed *in vacuo* and DCM was added. The organic layer was washed with H₂O, dried

over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether) to afford **10** as a colorless oil (1154 mg, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.58 (t, ³J = 6.5 Hz, 2H, H₆), 2.31 (t, ³J = 6.9 Hz, 2H, H₃), 1.93 (tt, ³J = 6.9 Hz, ³J = 6.5 Hz, 2H, H_{4 or 5}), 1.69 (tt, ³J = 6.9 Hz, ³J = 6.5 Hz, 2H, H_{4 or 5}), 1.06 (s, 21H, H_{TIPS}).

TIPS-protected pyrazine **11**



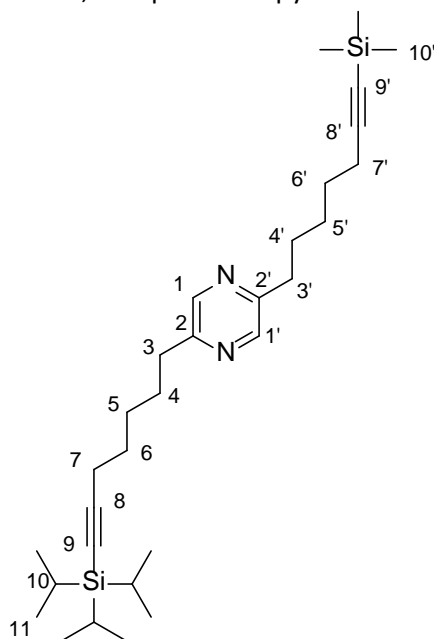
To n-butyllithium (1030 μL of 2.5 M in hexane, 2.58 mmol) in THF (4.3 mL) was slowly added diisopropylamine (328 μL, 2.3 mmol). The mixture was cooled at -78 °C and added to 2,5-dimethylpyrazine (250 μL, 2.3 mmol) in THF (8.5 mL). After 30 min, TIPS-protected alkyne **10** (1.5 mL of 1.9 M in THF, 2.85 mmol) was added, the mixture was allowed to warm to rt and stirred for 16 h. Solvents were removed *in vacuo* and DCM was added. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/DCM 50:50 to 0:100) to afford pyrazine **11** as a light yellow oil (314 mg, 39%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (s, 1H, H_{1'}), 8.34 (s, 1H, H₁), 2.76 (t, 2H, ³J = 7.7 Hz, H₃), 2.52 (s, 3H, H_{3'}), 2.25 (t, 2H, ³J = 6.8 Hz, H₇), 1.75 (tt, 2H, ³J = 7.7 Hz, ³J = 6.8 Hz, H₄), 1.57 (m, 2H, H₆), 1.49 (m, 2H, H₅), 1.04 (m, 21H, H_{10, 11}).

¹³C NMR (158 MHz, CDCl₃): δ 154.37 (C₂), 150.97 (C_{2'}), 143.82 (C_{1'}), 143.37 (C₁), 109.03 (C₈), 80.38 (C₉), 35.05 (C₃), 29.17 (C₄), 28.75 (C₅), 28.5 (C₆), 21.2 (C_{3'}), 19.9 (C₇), 18.8 (C₁₁), 11.4 (C₁₀)

HR ESI-MS: m/z = 345.2714 [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₇N₂Si 345.2721.

TIPS,TMS-protected pyrazine **12**

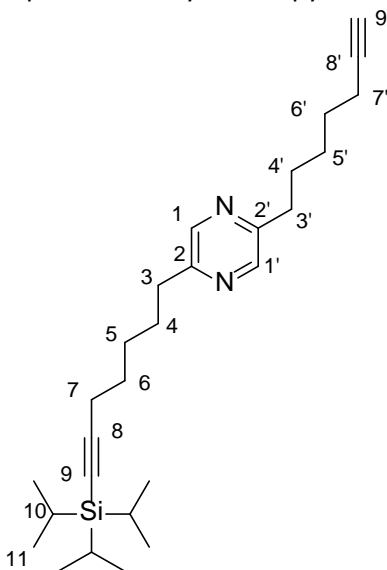


To pyrazine **11** (128 mg, 0.37 mmol) in THF (1.5 mL) at -78 °C was slowly added lithium diisopropylamide (186 μ L of 2.5 M in THF/heptane/ethylbenzene, 0.47 mmol). After 30 min, TMS-protected alkyne **9** (0.5 mL of 0.8 M in THF, 0.40 mmol) was added, the mixture was allowed to warm to rt and stirred for 16 h. Solvents were removed *in vacuo* and DCM was added. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 100:0 to 93:7) to afford pyrazine **12** as a light yellow oil (70 mg, 38%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (s, 2H, H_{1,1'}), 2.77 (t, 2H, ³J = 7.8 Hz, H₃), 2.76 (t, 2H, ³J = 7.8 Hz, H_{3'}), 2.26 (t, 2H, ³J = 6.7 Hz, H₇), 2.22 (t, 2H, ³J = 6.7 Hz, H_{7'}), 1.78 - 1.71 (m, 4H, H_{4,4'}), 1.60 - 1.55 (m, 4H, H_{6,6'}), 1.53–1.43 (m, 4H, H_{5,5'}), 1.04 (m, 21H, H_{10,11}), 0.13 (s, 9H, H_{10'})

¹³C NMR (158 MHz, CDCl₃): δ 154.7 (C_{2 or 2'}), 154.6 (C_{2 or 2'}), 143.5 (C_{1,1'}), 109.0 (C₈), 107.5 (C_{8'}), 84.7 (C₉), 80.4 (C_{9'}), 35.1 (C_{3,3'}), 29.2 (C_{4,4'}), 28.8–28.6 (C_{5,5'}, C_{6,6'}), 19.9 (C_{7,7'}), 18.8 (C₁₁), 11.4 (C₁₀), 0.30 (C_{10'}).

TIPS-protected alkyne-free pyrazine **13**



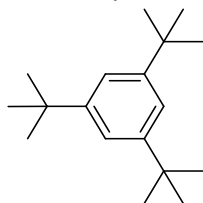
To pyrazine **12** (115 mg, 0.23 mmol) in THF/MeOH (1:1) (4.0 mL) was added potassium carbonate (131 mg, 0.95 mmol). After 4 h, solvent was evaporated *in vacuo* and DCM was added. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 100:0 to 93:7) to afford pyrazine **13** as a light yellow oil (76 mg, 77%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (s, 2H, H_{1,1'}), 2.77 (t, 2H, ³J = 7.8 Hz, H_{3 or 3'}), 2.76 (t, 2H, ³J = 7.8 Hz, H_{3 or 3'}), 2.25 (t, 2H, ³J = 6.8 Hz, H₇), 2.20 (td, 2H, ³J = 6.7 Hz, ⁴J = 2.6 Hz H_{7'}), 1.93 (t, 1H, ⁴J = 2.6 Hz, H₉), 1.78 - 1.71 (m, 4H, H_{4,4'}), 1.60 - 1.55 (m, 4H, H_{6,6'}), 1.53–1.47 (m, 4H, H_{5,5'}), 1.04 (m, 21H, H_{10,11}).

¹³C NMR (158 MHz, CDCl₃): δ 154.7 (C_{2 or 2'}), 154.6 (C_{2 or 2'}), 143.5 (C_{1,1'}), 109.0 (C₈), 84.6 (C₈), 80.4 (C₉), 68.4 (C₉), 35.1 (C_{3 or 3'}), 35.0 (C_{3 or 3'}), 29.2 – 28.4 (C_{4,4'}, C_{5,5'}, C_{6,6'}), 19.9 (C₇), 19.9 (C₁₁), 18.4 (C_{7'}), 11.4 (C₁₀).

HR ESI-MS: m/z = 425.3349 [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₄₅N₂Si 425.3347.

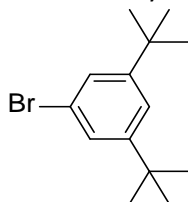
1,3,5-tri-*tert*-butylbenzene **14**²⁷¹



To benzene (4.0 mL, 44.76 mmol) was added 2-chloro-2-methylpropane (50.0 mL, 459.65 mmol). The mixture was cooled to -40 °C and powdered aluminum chloride (2.89 g, 21.67 mmol) was added by portions. The mixture was allowed to warm to -15 °C, stirred for 2 h and diluted with ice (350 g) and diethyl ether (100 mL). The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was recrystallized in methanol to afford 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzene **14** as a white solid (10.66 g, 97%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (s, 3H, H_{ar}), 1.34 (s, 27H, H_{t-Bu}).

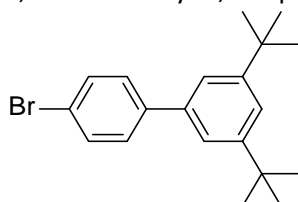
1-bromo-3,5-di-*tert*-butylbenzene **15**²⁷¹



To a mixture of **14** (4.04 g, 16.39 mmol) and powdered iron (1.13 g, 20.06 mmol) in CCl₄ (9.3 mL) was added dropwise bromine (2.3 mL of 14.8 M in CCl₄, 34.04 mmol). The mixture was stirred at rt for 16 h and poured into ice (50 g). The aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with Na₂S₂O₃ (10% w in H₂O), dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was distilled under reduced pressure to afford 1-bromo-3,5-di-*tert*-butylbenzene **15** as a white solid (3.25 g, 74%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (s, 3H, H_{ar}), 1.31 (s, 18H, H_{t-Bu}).

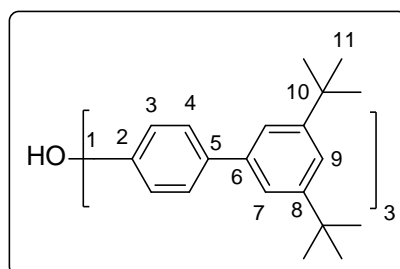
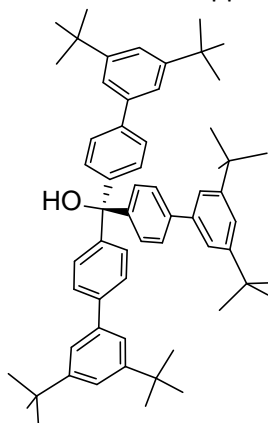
4'-bromo-3,5-di-*tert*-butyl-1,1'-biphenyl **16**²⁷²



A mixture of **15** (2.27 g, 8.44 mmol) and powdered magnesium (282 mg, 11.60 mmol) in THF (4.6 mL) was heated at reflux for 18 h, cooled to rt and diluted with THF (9.2 mL). The mixture was added dropwise to 1,4-dibromobenzene (2.01 g, 8.50 mmol) and Pd(dppf)Cl₂ (64 mg, 0.09 mmol) in THF (4.6 mL) at 0 °C. The solution was stirred at rt for 20 min and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 90:10) to afford **16** as a white solid (1.645 g, 56%).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.57 (dt, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 2H, H_{3'}), 7.48 (dt, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 2H, H_{2'}), 7.46 (t, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, H₄), 7.39 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 2H, H₂), 1.37 (s, 18H, H_{t-Bu}).

Trityl alcohol-functionalized stopper **17**^{adapted from 291}



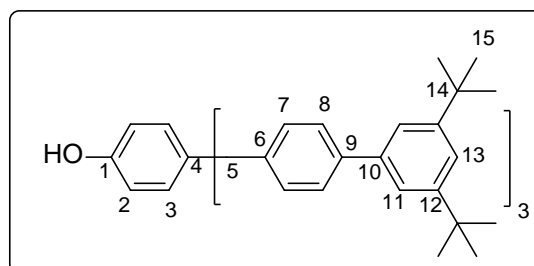
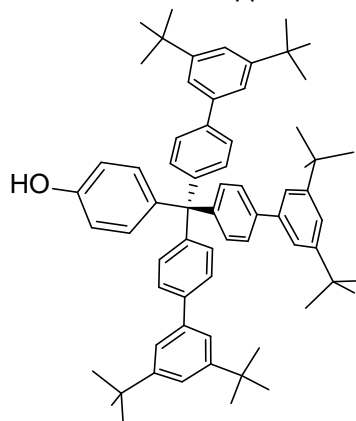
To **16** (819 mg, 2.37 mmol) in THF (9.9 mL) at -78 °C was slowly added *tert*-butyllithium (2.8 mL of 1.7 M in pentane, 4.76 mmol). The mixture was allowed to warm at rt and diethylcarbonate (96 μ L, 0.79 mmol) was added dropwise. After 1.5 h, the reaction was quenched with H₂O () and diethyl ether () was added. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by alumina column chromatography (petroleum ether/DCM 100:0 to 50:50) to afford **17** as a white solid (571 mg, 87%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, ³J = 8.4 Hz, 6H, H₄), 7.44 (d, ³J = 8.4 Hz, 6H, H₃), 7.43 (br s, 9H, H₇, H₉), 2.89 (s, 1H, H_{OH}), 1.38 (s, 54H, H₁₁).

¹³C NMR (158 MHz, CDCl₃): δ 151.2 (C₈), 145.7 (C₂), 141.6 (C₅), 140.3 (C₆), 128.4 (C₃), 127.2 (C₄), 121.8 (C₇), 121.6 (C₉), 81.9 (C₁), 35.1 (C₁₀), 31.7 (C₁₁)

HR ESI-MS : m/z = 807.5834 [M-HO]⁺ calcd for C₆₁H₇₅ 807.5863, 863.5612 [M+K]⁺ calcd for C₆₁H₇₆KO⁺ 863.5528.

Phenol-functionalized stopper **18**^{adapted from 292}



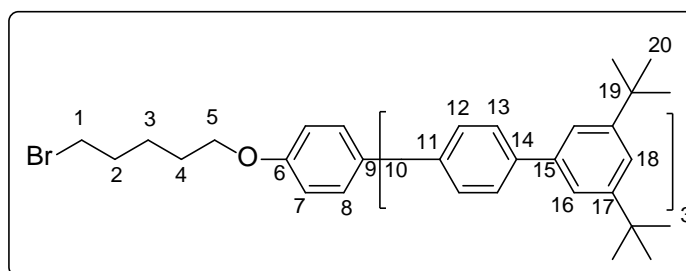
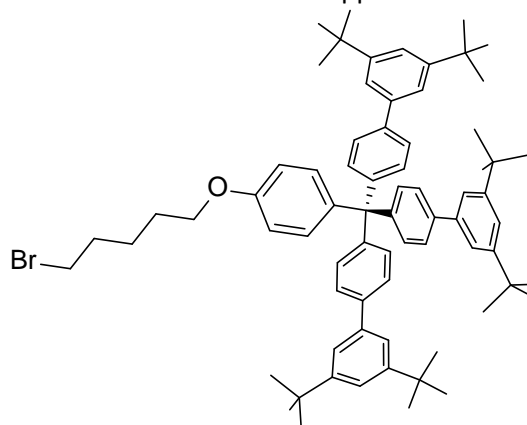
A mixture of **17** (135 mg, 0.16 mmol) and acetyl chloride (3.5 mL, 48.58 mmol) was stirred for 20 min at rt. Solvent was evaporated *in vacuo*, phenol (2.18 g, 23.04 mmol) was added and the mixture was stirred for 16 h at 100 °C. After cooling down to rt, CHCl₃ (10 mL) was added. The organic layer was washed with KOH (1 M in H₂O), H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/DCM 100:0 to 50:50) to afford **18** as a white solid (126 mg, 85%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (d, ³J = 8.4 Hz, 6H, H₈), 7.44 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 6H, H₁₁), 7.41 (t, ⁴J = 1.8 Hz, 3H, H₁₃), 7.35 (d, ³J = 8.4 Hz, 6H, H₇), 7.21 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, H₃), 6.77 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, H₂), 4.69 (s, 1H, H_{OH}), 1.37 (s, 54H, H₁₅).

¹³C NMR (158 MHz, CDCl₃): δ 153.6 (C₁), 151.2 (C₁₂), 145.9 (C₆), 140.2 (C₁₀), 139.9 (C₉), 139.5 (C₄), 132.6 (C₃), 131.5 (C₇), 126.5 (C₈), 121.7 (C₁₁), 121.5 (C₁₃), 114.4 (C₂), 63.8 (C₅), 35.1 (C₁₄), 31.7 (C₁₅).

HR ESI-MS: m/z = 939.5865 [M+K]⁺ calcd for C₆₇H₈₀KO 939.5841, 1840.2143 [2M+K]⁺ calcd. for (C₆₇H₈₀KO)₂K 1840.2050.

Bromide-functionalized stopper **19**^{adapted from 293}



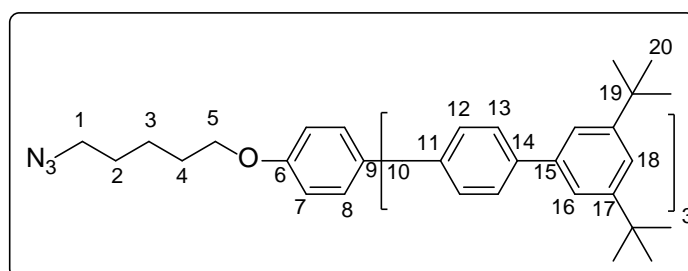
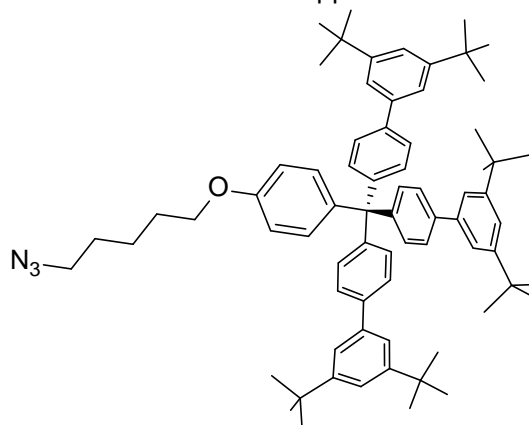
A mixture of **18** (146 mg, 0.16 mmol), 1,5-dibromopentane (223 μ L, 1.64 mmol) and potassium carbonate (249 mg, 1.80 mmol) in MeCN (4.9 mL) was heated to reflux for 15 h. After the mixture was allowed to cool to rt, solvent was evaporated *in vacuo* and DCM was added. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/DCM 100:0 to 80:20) to afford **19** as a white solid (146 mg, 89%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (d, ³J = 8.5 Hz, 6H, H₁₃), 7.44 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 6H, H₁₆), 7.41 (t, ⁴J = 1.8 Hz, 3H, H₁₈), 7.35 (d, ³J = 8.5 Hz, 6H, H₁₂), 7.24 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H₈), 6.82 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H₇), 3.97 (t, ³J = 6.3 Hz, 2H, H₅), 3.44 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H, H₁), 1.96 (tt, ³J = 7.4 Hz, 2H, H₂), 1.82 (tt, ³J = 7.5 Hz, 2H, H₄), 1.66 - 1.60 (m, 2H, H₃), 1.37 (s, 54H, H₂₀)

¹³C NMR (158 MHz, CDCl₃): δ 157.1 (C₆), 151.2 (C₁₇), 146.0 (C₁₁), 140.2 (C₁₅), 139.9 (C₁₄), 139.1 (C₉), 132.4 (C₈), 131.5 (C₁₂), 126.5 (C₁₃), 121.7 (C₁₆), 121.5 (C₁₈), 113.4 (C₇), 67.6 (C₅), 63.8 (C₁₀), 35.1 (C₁₉), 33.8 (C₁), 32.7 (C₂), 31.7 (C₂₀), 28.7 (C₄), 25.1 (C₃).

HR ESI-MS: m/z = 1087.5736 [M+K]⁺ calcd for C₇₂H₈₉BrKO 1089.5728, 2136.1698 [M₂+K]⁺ calcd for (C₇₂H₈₉BrO)₂K 2136.1825.

Azide-functionalized stopper **20**^{adapted from 293}



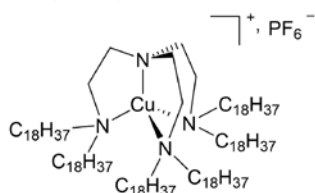
A mixture of **19** (170 mg, 0.16 mmol) and sodium azide (105 mg, 1.62 mmol) in DMF (5.0 mL) was heated to 80 °C for 18 h. After cooling down to rt, solvents were evaporated *in vacuo* and DCM was added. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/DCM 100:0 to 90:10) to afford **20** as a white solid (148 mg, 90%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (d, ³J = 8.5 Hz, 6H, H₁₃), 7.44 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 6H, H₁₆), 7.41 (t, ⁴J = 1.8 Hz, 3H, H₁₈), 7.35 (d, ³J = 8.5 Hz, 6H, H₁₂), 7.24 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H₈), 6.82 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H₇), 3.97 (t, ³J = 6.3 Hz, 2H, H₅), 3.31 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H, H₁), 1.82 (tt, ³J = 7.4 Hz, 2H, H₄), 1.69 (tt, ³J = 7.5 Hz, 2H, H₂), 1.56 (m, 2H, H₃), 1.37 (s, 54H, H₂₀)

¹³C NMR (158 MHz, CDCl₃): δ 157.2 (C₆), 151.2 (C₁₇), 146.0 (C₁₁), 140.2 (C₁₅), 139.9 (C₁₄), 139.2 (C₉), 132.4 (C₈), 131.5 (C₁₂), 126.5 (C₁₃), 121.7 (C₁₆), 121.5 (C₁₈), 113.4 (C₇), 67.6 (C₅), 63.8 (C₁₀), 51.5 (C₁), 35.1 (C₁₉), 31.7 (C₂₀), 29.1 (C₄), 28.8 (C₂), 23.6 (C₃).

HR ESI-MS: m/z = 1034.6899 [M+Na]⁺ calcd for C₇₂H₈₉N₃NaO 1034.6898, 1050.6599 [M+K]⁺ calcd for C₇₂H₈₉N₃KO 1050.6637, 2062.3606 [2M+K]⁺ calcd for (C₇₂H₈₉N₃O)₂K 2062.3643.

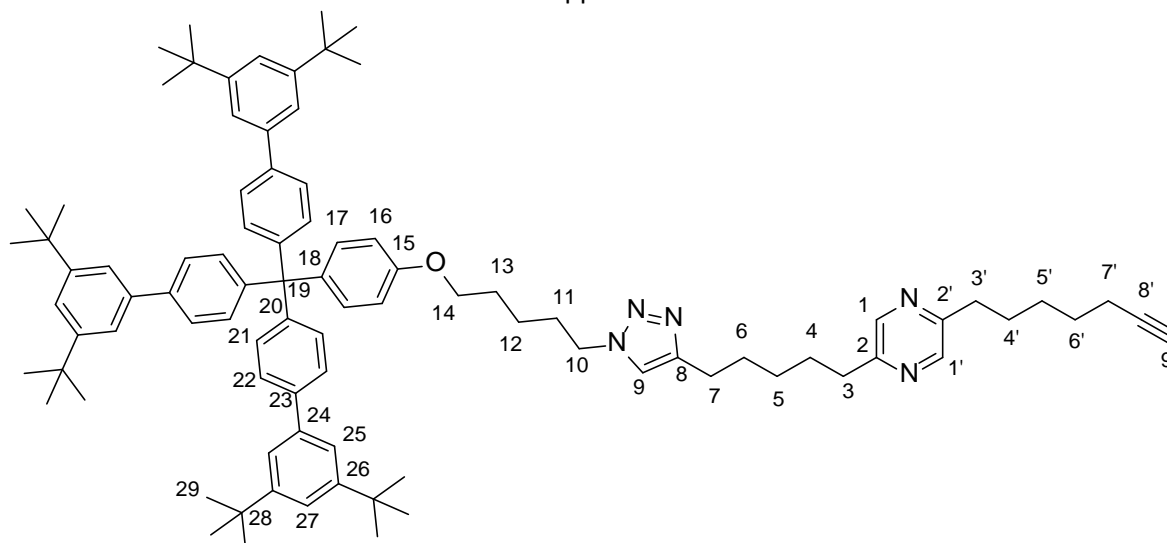
[Cu(tren')]PF₆^{adapted from 221}



A mixture of [Cu(MeCN)₄]PF₆ (88 mg, 0.24 mmol) and tren' (393 mg, 0.24 mmol) in degassed 1,4-dioxane (25 mL) was heated to 60 °C. After 16 h, the mixture was allowed to cool to rt and filtered. The crude product was washed with pentane and dried under vacuum to afford copper complex [Cu(tren')]PF₆ as a greenish solid (361 mg, 82%).

Note: the new catalyst was tested first before used for synthesizing 21.

Mono-stoppered axle **22**



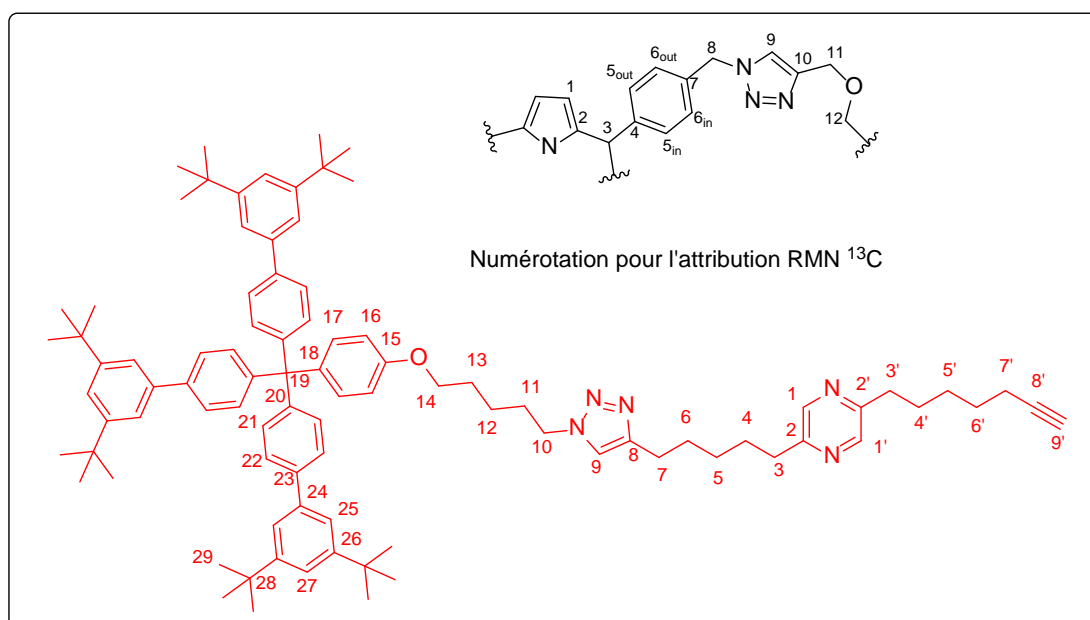
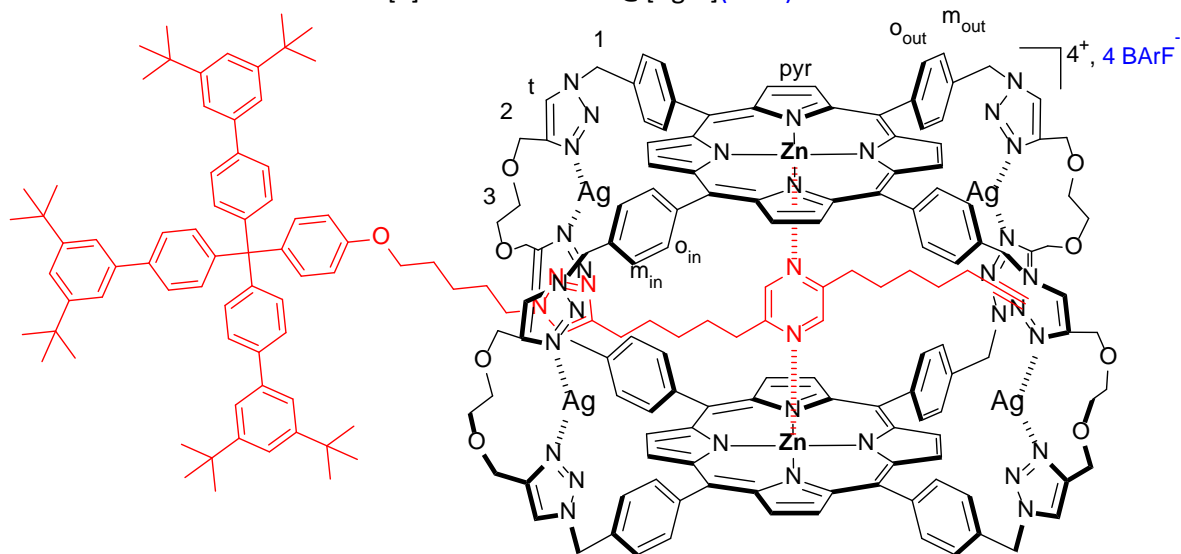
To **21** (71 mg, 49.40 μmol) in THF (11.0 mL) was added TBAF.3H₂O (19 mg, 60.22 μmol). After 4 h, the mixture was quenched with CaCl₂ (135 mg, 1.22 mmol), solvents were evaporated *in vacuo* and DCM was added. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 100:0 to 60:40) to afford **22** as a white solid (55 mg, 87%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (s, 2H, H_{1, 1'}), 7.52 (d, ³J = 8.5 Hz, 6H, H₂₂), 7.44 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 6H, H₂₅), 7.41 (t, ⁴J = 1.8 Hz, 3H, H₂₇), 7.35 (d, ³J = 8.5 Hz, 6H, H₂₁), 7.25 (s, 1H, H₉), 7.24 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H₁₇), 6.81 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H₁₆), 4.35 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, H₁₀), 3.96 (t, ³J = 6.1 Hz, 2H, H₁₄), 2.77 (t, 4H, ³J = 7.7 Hz, H_{3, 3'}), 2.71 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H, H₇), 2.19 (td, 2H, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, H₇), 1.98 (tt, ³J = 7.5 Hz, 2H, H₁₁), 1.93 (t, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, H₉), 1.83 (tt, 2H, ³J = 7.0 Hz, H₁₃), 1.74 (m, 4H, H_{4, 4'}), 1.72 (m, 2H, H₆), 1.58 (m, 2H, H_{6'}), 1.55 (m, 2H, H₁₂), 1.44 (m, 4H, H_{5, 5'}), 1.37 (s, 54H, H₂₉).

¹³C NMR (158 MHz, CDCl₃): δ 157.1 (C₁₅), 154.7 (C₂ or 2'), 154.6 (C₂ or 2'), 151.2 (C₂₆), 148.3 (C₈), 146.0 (C₂₀), 143.5 (C_{1, 1'}), 140.2 (C₂₄), 139.9 (C₂₃), 139.2 (C₁₈), 132.4 (C₁₇), 131.5 (C₂₁), 126.5 (C₂₂), 121.7 (C₂₅), 121.5 (C₂₇), 120.6 (C₉), 113.4 (C₁₆), 84.6 (C_{8'}), 68.5 (C_{9'}), 67.4 (C₁₄), 63.8 (C₁₉), 50.2 (C₁₀), 35.1 (C₂₈), 35.0 (C_{3, 3'}), 31.7 (C₂₉), 30.3 (C₁₁), 29.4 (C₄ or 4'), 29.1 (C₄ or 4'), 29.0 (C₆), 28.9 (C₁₃), 28.5 (C_{5, 5'}), 28.4 (C_{6'}), 25.7 (C₇), 23.5 (C₁₂), 18.4 (C_{7'}).

HR ESI-MS: m/z = 1280.8998 [M+H]⁺ calcd for C₉₀H₁₁₄N₅O 1280.9018.

[2]semirotaxane **22**@ $[Ag_4C](BARF)_4$

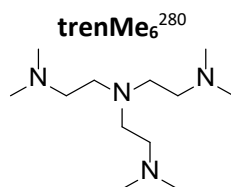


To a solution of $[Ag_4C](BARF)_4$ (2 - 3 mg, 1.0 equiv.) in DCM was added **22** (1.0 eq.) The mixture was sonicated for 5 min and concentrated *in vacuo*. The red solid was solubilized in deuterated solvent for characterization.

1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 8.53 (s, 16H, H_{pyr}), 7.91 (d, 8H, $^3J = 7.6$ Hz, $H_{o\ out}$), 7.87 (s, 8H, H_t), 7.83 (d, 8H, $^3J = 7.6$ Hz, $H_{o\ in}$), 7.77 (br s, 32H, $H_{o\ BARF-}$), 7.61 (d, 8H, $^3J = 7.6$ Hz, $H_{m\ out}$), 7.59 (br s, 16H, $H_{p\ BARF-}$), 7.56 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 6H, H_{22}), 7.48 (d, 8H, $^3J = 7.6$ Hz, $H_{m\ in}$), 7.45 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 6H, H_{21}), 7.44 (t, $^3J = 8.5$ Hz, 3H, H_{27}), 7.43 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 6H, H_{25}), 7.37 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2H, H_{17}), 7.23 (s, 1H, H_9), 6.87 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2H, H_{16}), 5.80 (s, 16H, H_1), 4.77 (s, 16H, H_2), 4.43 (m, 2H, H_{10}), 4.02 (t, 2H, $^3J = 6.1$ Hz, H_{14}), 3.87 (s, 16H, H_3), 2.27 (m, 2H, H_7), 2.07 (m, 2H, H_{11}), 1.90 (tt, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, H_{13}), 1.75 (t, $^4J = 7.6$ Hz, 1H, $H_{9'}$), 1.59 (m, 4H, H_7, H_{12}), 1.34 (s, 54H, H_{29}), 1.01 (m, 2H, H_6), 0.68 (m, 2H, $H_{6'}$), 0.13 (m, 2H, H_5), -0.18 (m, 2H, $H_{5'}$), -1.48 (m, 4H, $H_4, 4'$), -2.35 (m, 4H, $H_{3, 3'}$).

^{19}F NMR (282 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = -62.74$.

HR CSI-MS: $m/z = 1013.0564$ $[M-4BARF]^{4+}/4$ calcd for $C_{218}H_{217}Ag_4N_{37}O_9Zn_2/2$ 1013.0606, 1315.1091 $[M-Ag-4BARF]^{3+}/3$ calcd for $C_{218}H_{217}Ag_3N_{37}O_9Zn_2/2$ 1315.1126.



Note: this reaction was not carried out under argon atmosphere.

To a solution of tris[2-(dimethylamino)ethyl]amine (2.90 mL, 15.35 mmol) in an acetic acid/acetonitrile (18:82) mixture (650 mL) was added formaldehyde (49 mL of 37 wt. % in H₂O, 658.07 mmol) and the reaction mixture was stirred at rt. After 1 h, the reaction mixture was cooled to 0 °C, NaBH₄ (10.0 g, 264.34 mmol) was slowly added and the mixture was allowed to warm up to rt. After 48 h, solvents were removed and NaOH (450 mL of 3 M in H₂O) was added. The aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by distillation under reduced pressure to afford **trenMe₆** as a colorless liquid (3.21 g, 72%).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 2.55 (t, ³J = 7.3 Hz, 6H, H_{CH2}), 2.31 (t, ³J = 7.3 Hz, 6H, H_{CH2}), 2.17 (s, 18H, H_{CH3}).

[Cu(MeCN)₂]BARf adapted from 294

Note: all solvents were distilled and degassed prior to use.

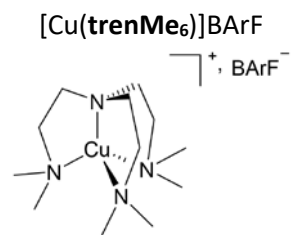
A mixture of [Cu(MeCN)₄]BF₄ (21.3 mg, 67.7 μmol) and NaBARf (65.0 mg, 73.3 μmol) in acetonitrile (0.65 mL) was stirred at rt for 15 min. Solvents were removed *in vacuo*, diethyl ether (3.2 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h at rt. The heterogeneous mixture was filtered under argon and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The colorless oil was sonicated in diethyl ether (0.45 mL), pentane (3 mL) was added and the reaction mixture was allowed to cool down to -22 °C for 1 h. Most of the supernatant was removed from the mixture, pentane (3 mL) was added and the product was allowed to crystallize at -22 °C for to afford [Cu(MeCN)₂]BARf as a white solid (44.3 mg, 65%).

¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈): δ 7.78 (br s, 8H, H_oBARf-), 7.57 (br s, 4H, H_mBARf-), 2.20 (s, 6H, H_{Me}).

¹⁹F NMR (282 MHz, THF-*d*₈): δ = -62.64.

Anal. Calc. for C₃₆H₁₈BCuF₂₄N₂: C, 42.86; H, 1.80; N, 2.78. Found: C, 42.80; H, 1.83; N, 2.74.

Note: the new catalyst was tested first before used for synthesizing [Cu(trenMe₆)]BARf.

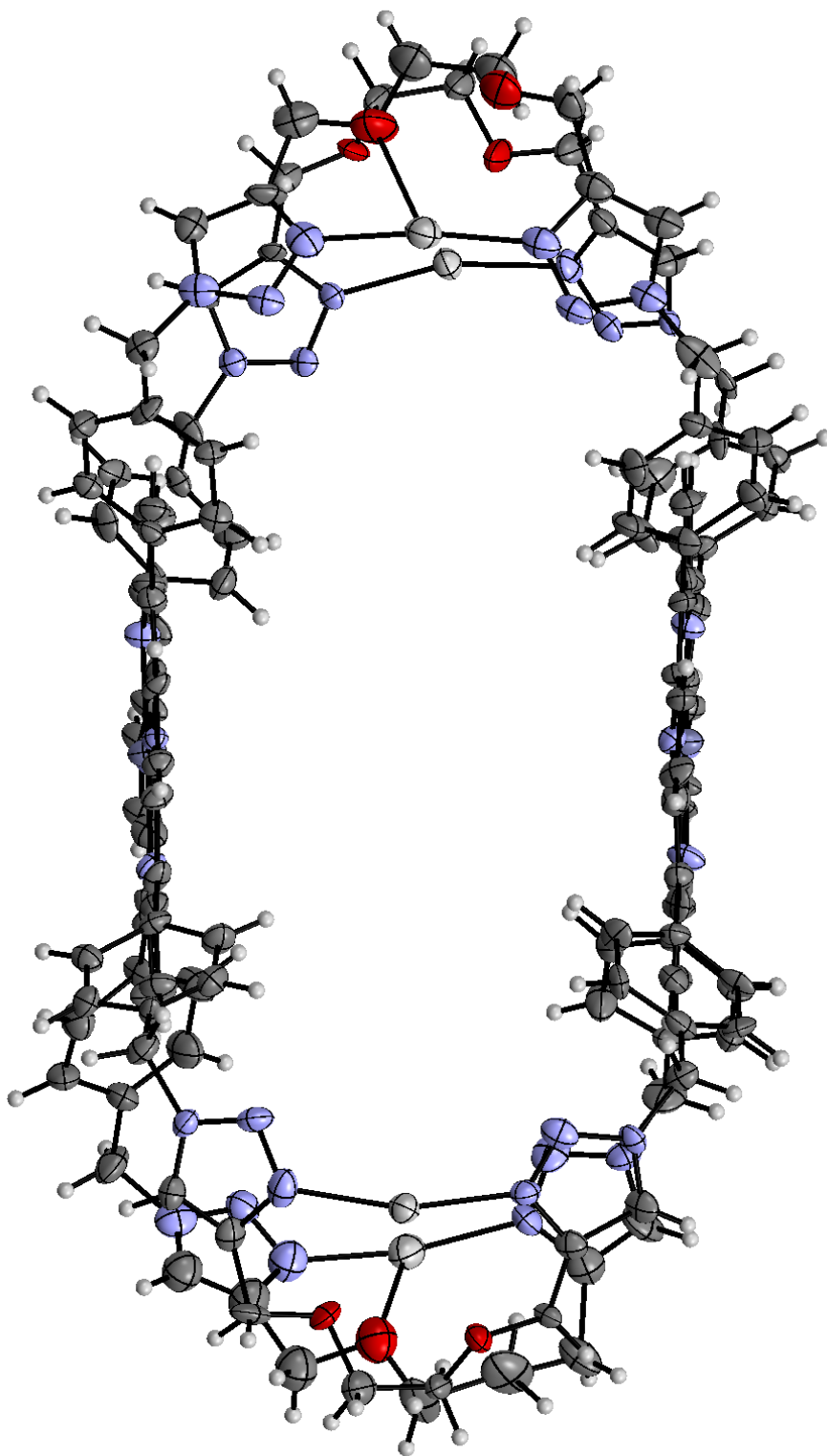
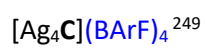


Note: all solvents were distilled and degassed prior to use.

To $[\text{Cu}(\text{MeCN})_2]\text{BArF}$ (83 mg, 82.3 μmol) in acetonitrile (5 mL) was added **trenMe₆** (22 μL , 82.3 μmol) at rt. After 18 h, the mixture was concentrated *in vacuo* to afford $[\text{Cu}(\text{trenMe}_6)]\text{BArF}$ as a green solid.

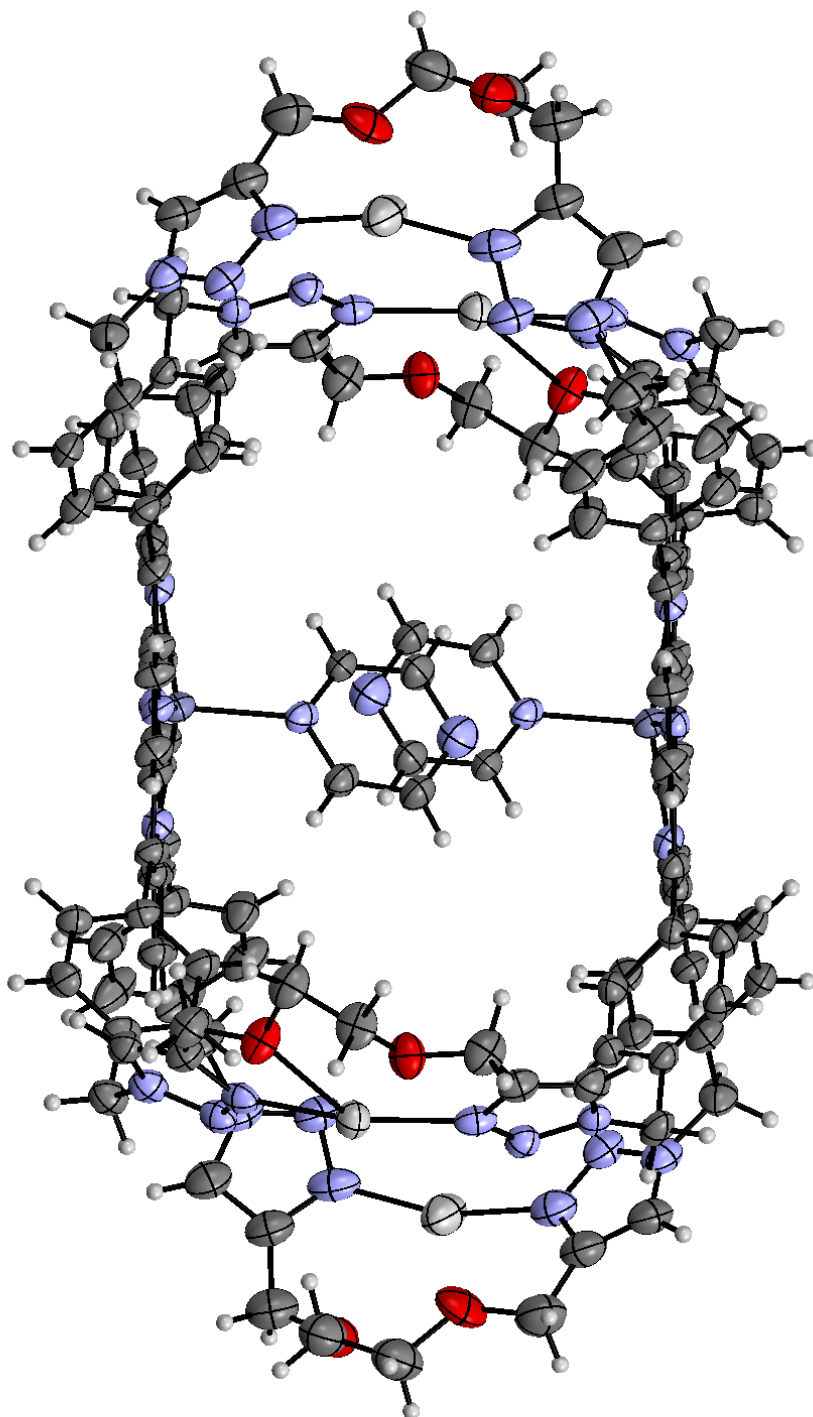
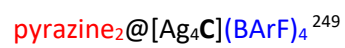
Note: the new catalyst was tested first before used for synthesizing the [2]rotaxane.

Crystallographic data



ORTEP view of $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$. Ellipsoids drawn at 30% probability. Single crystals were obtained by slow diffusion of cyclohexane in a solution of $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BARF})_4$ in 1,2-dichloroethane.

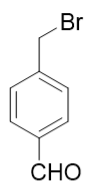
CCDC depos. No.	1844317
Empirical formula	$C_{268}H_{176}Ag_4B_4F_{96}N_{32}O_8Zn_2$
Formula weight	6401.86
Temperature/K	120.01(10)
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1$
$a/\text{\AA}$	27.869(3)
$b/\text{\AA}$	24.3745(8)
$c/\text{\AA}$	28.726(3)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	117.765(12)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/ \AA^3	17267(3)
Z	2
Z'	1
$\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$	1.231
μ/mm^{-1}	2.844
$F(000)$	6408
Crystal size/ mm^3	$0.108 \times 0.061 \times 0.023$
Radiation	$\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54184$)
2θ range for data collection/ $^\circ$	5.144 to 119.998
Index ranges	$-31 \leq h \leq 25, -27 \leq k \leq 19,$ $-31 \leq l \leq 32$
Reflections collected	53651
Independent reflections	38230 [$R_{\text{int}} = 0.2060, R_{\text{sigma}} = 0.2415$]
Data/restraints/parameters	38230/1004/3648
Goodness-of-fit on F^2	1.013
Final R indexes [$ I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0943, wR_2 = 0.1869$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.1605, wR_2 = 0.2379$
Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$	1.23/-0.60
Flack parameter	0.339(12)



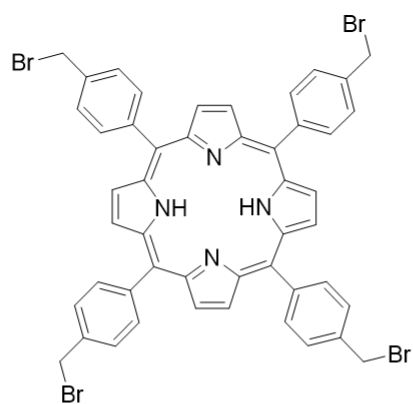
ORTEP view of **pyrazine₂@[Ag₄C](BARF)₄**. Ellipsoids drawn at 30% probability. Single crystals were obtained by slow diffusion of cyclohexane in a solution of **pyrazine@[Ag₄C](BARF)₄** in 1,2-dichloroethane.

CCDC depos. No.	1844318
Empirical formula	$C_{264}H_{160}Ag_4B_4F_{96}N_{36}O_8Zn_2$
Formula weight	6393.73
Temperature/K	120.01(10)
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/c$
$a/\text{\AA}$	23.5979(13)
$b/\text{\AA}$	23.8079(10)
$c/\text{\AA}$	30.3086(14)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	111.185(6)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/ \AA^3	15877.2(14)
Z	2
Z'	0.5
$\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$	1.337
μ/mm^{-1}	3.097
$F(000)$	6384
Crystal size/ mm^3	$0.149 \times 0.103 \times 0.055$
Radiation	$\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54184$)
2θ range for data collection/ $^\circ$	7.276 to 119.996
Index ranges	$-26 \leq h \leq 26, -25 \leq k \leq 26,$ $-34 \leq l \leq 19$
Reflections collected	38828
Independent reflections	23135 [$R_{\text{int}} = 0.0667, R_{\text{sigma}} = 0.1216$]
Data/restraints/parameters	23135/627/2201
Goodness-of-fit on F^2	0.966
Final R indexes [$ I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0832, wR_2 = 0.1967$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.1461, wR_2 = 0.2480$
Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$	0.90/-0.59
Flack parameter	-

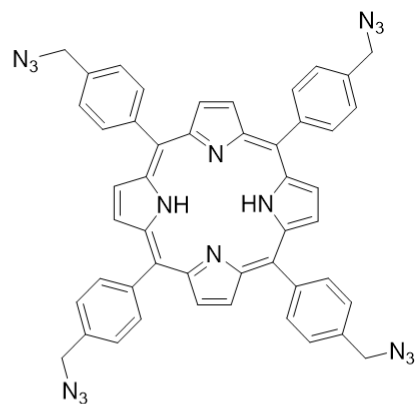
Liste des molécules



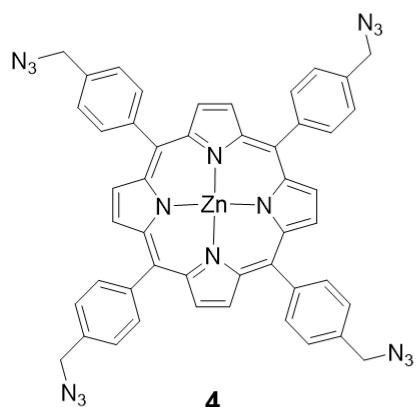
1



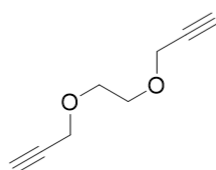
2



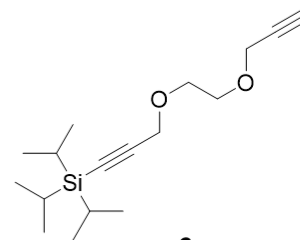
3



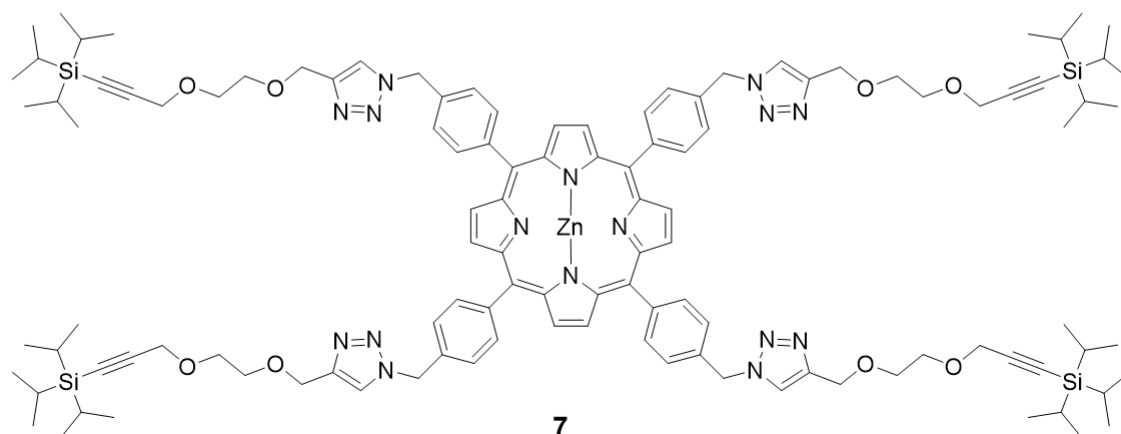
4



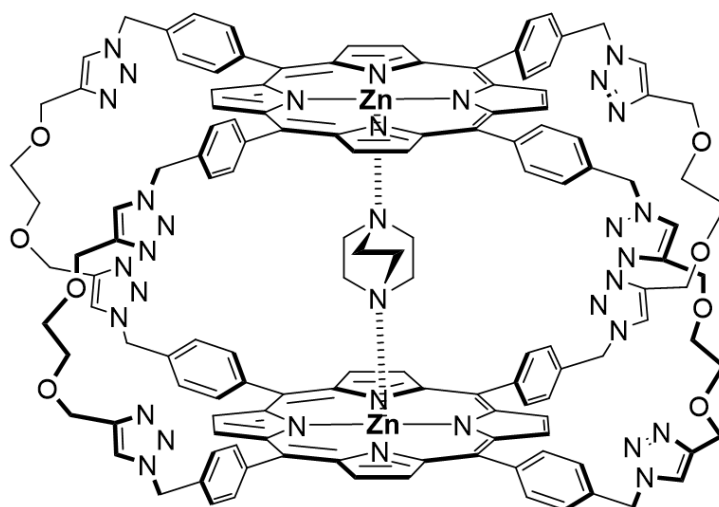
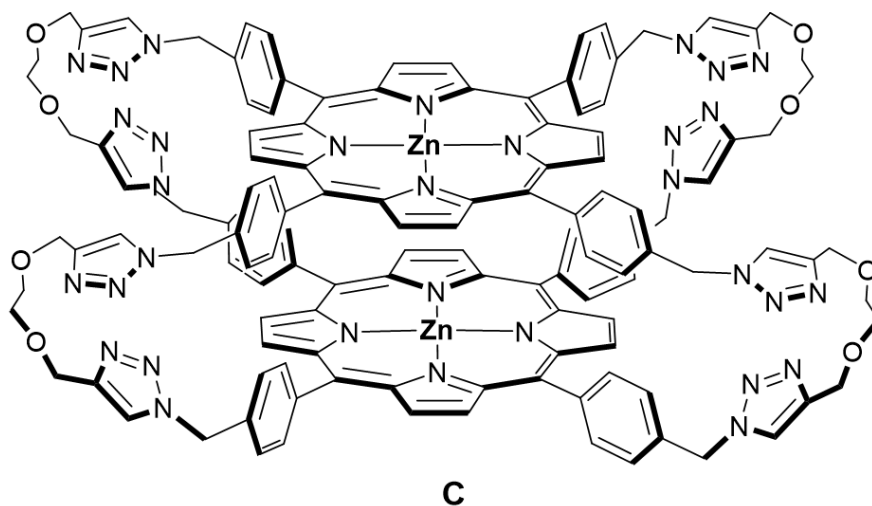
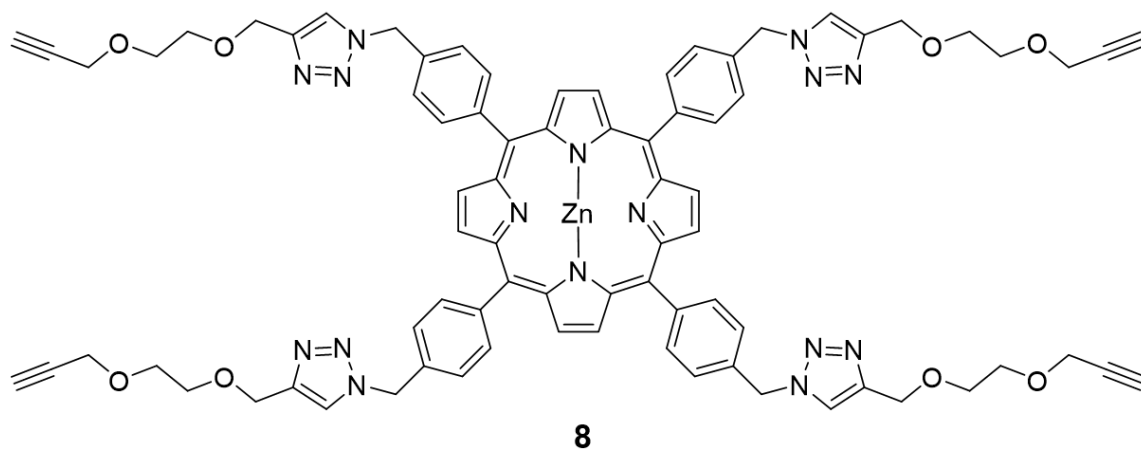
5

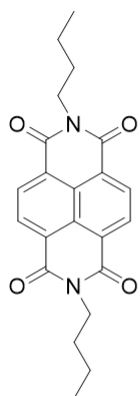


6

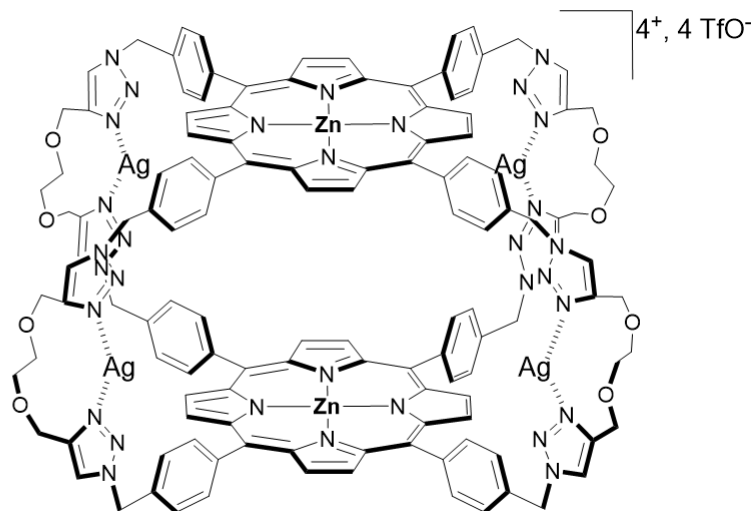


7

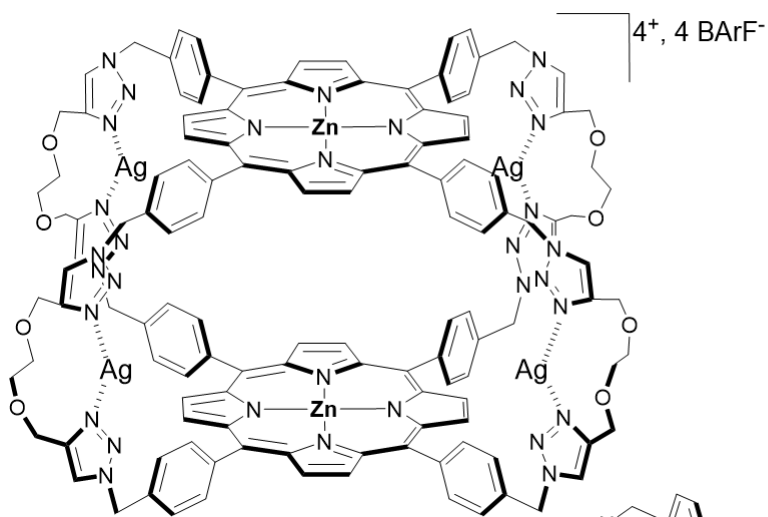




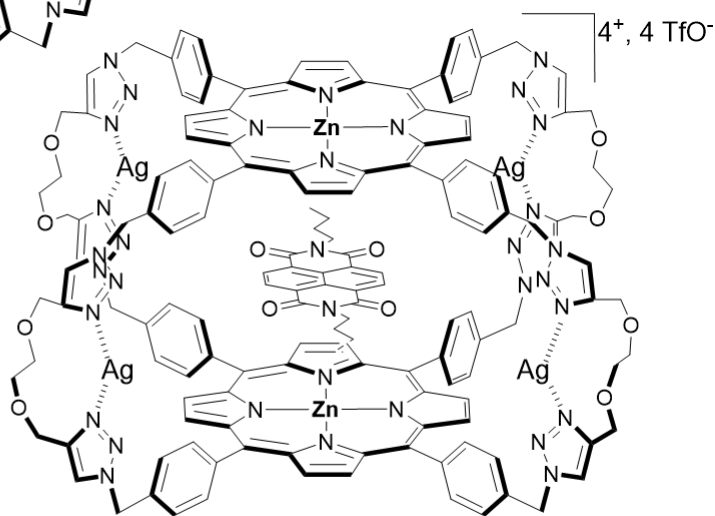
NDI



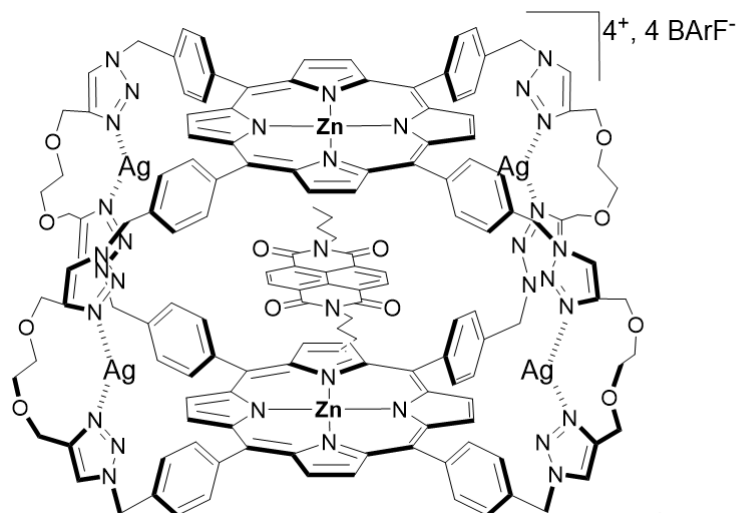
[Ag₄C](OTf)₄



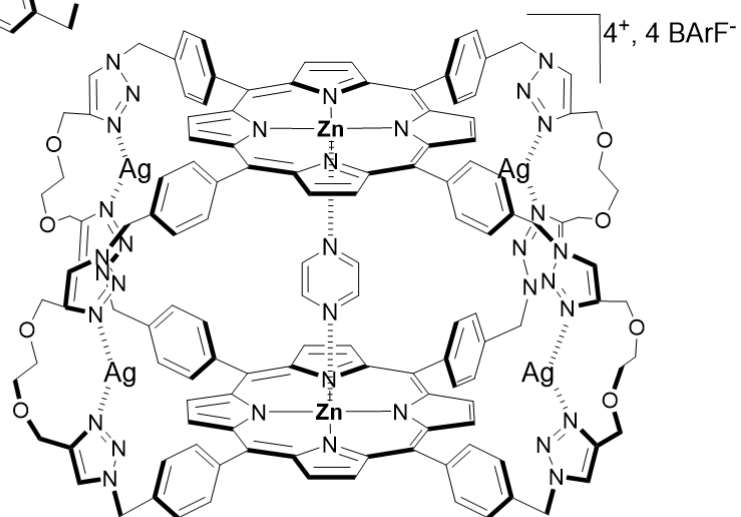
[Ag₄C](BARF)₄



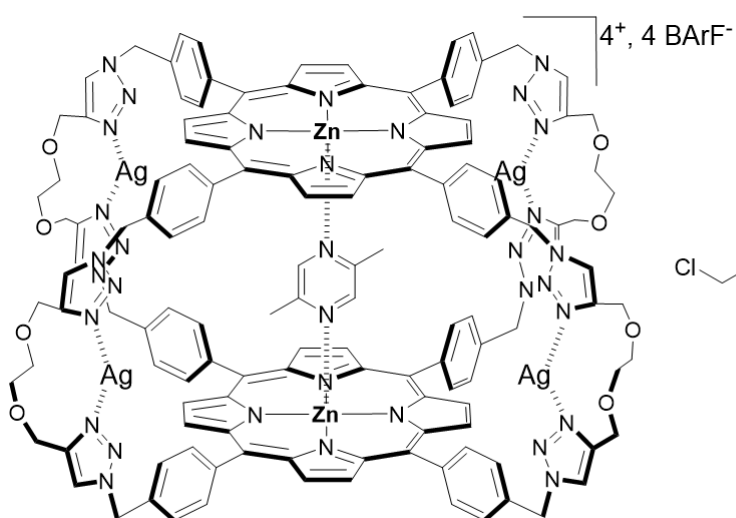
NDI@[Ag₄C](OTf)₄



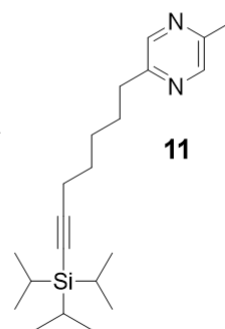
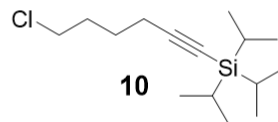
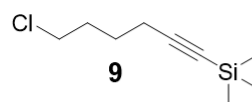
NDI@[Ag₄C](BARF)₄

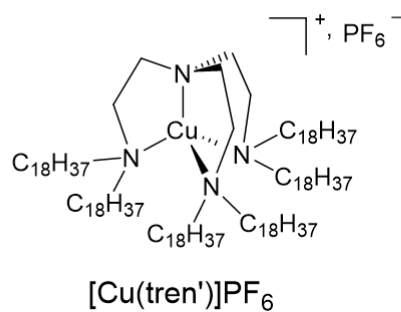
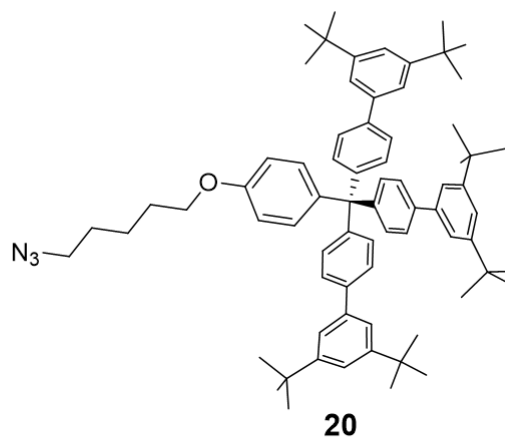
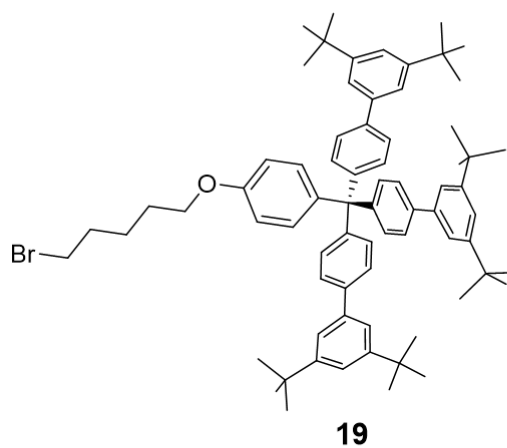
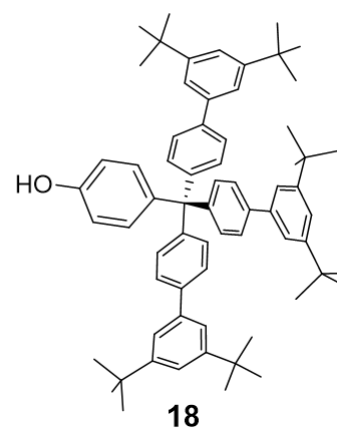
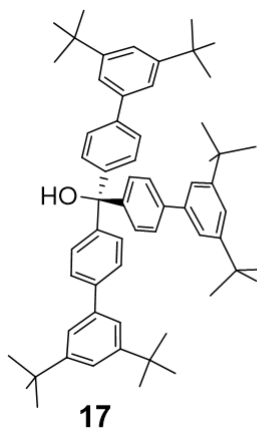
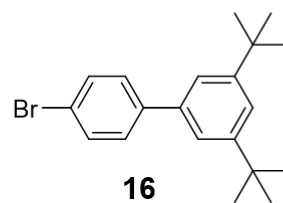
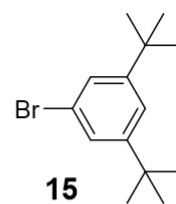
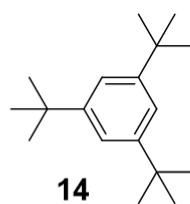
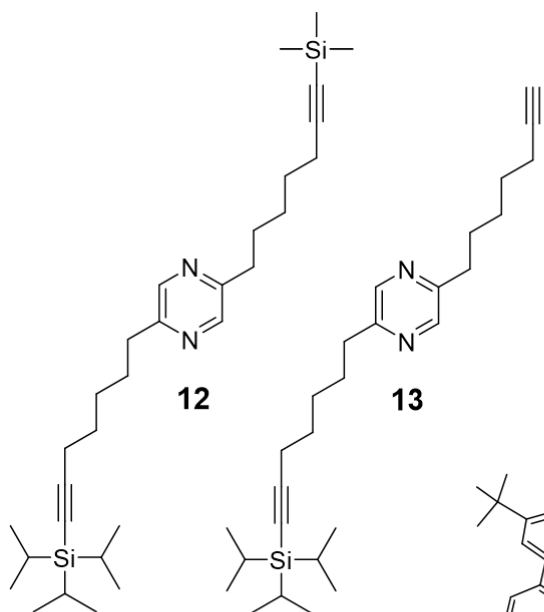


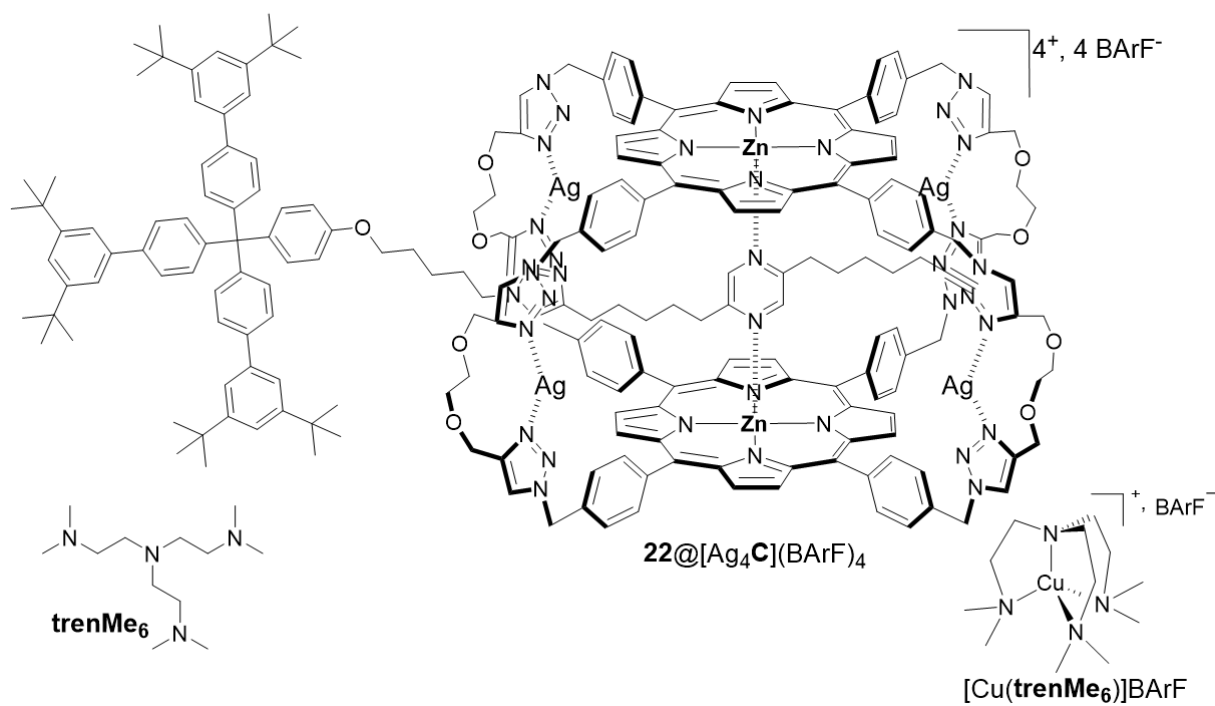
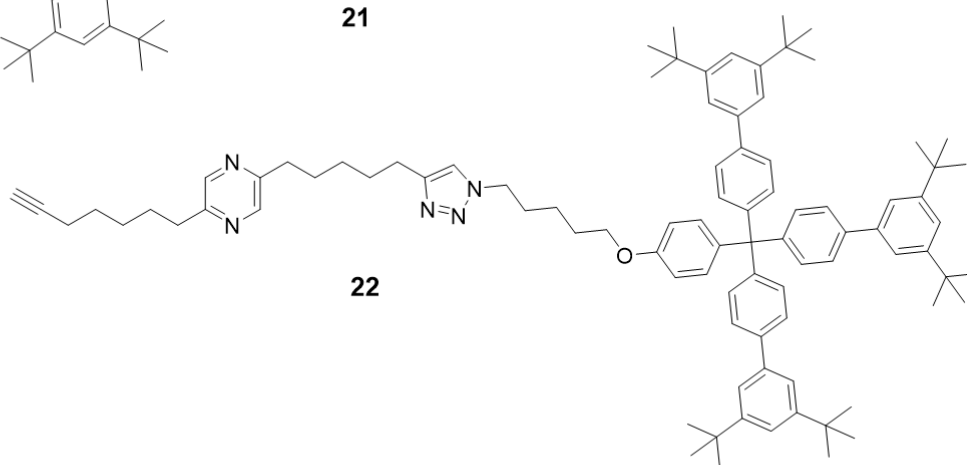
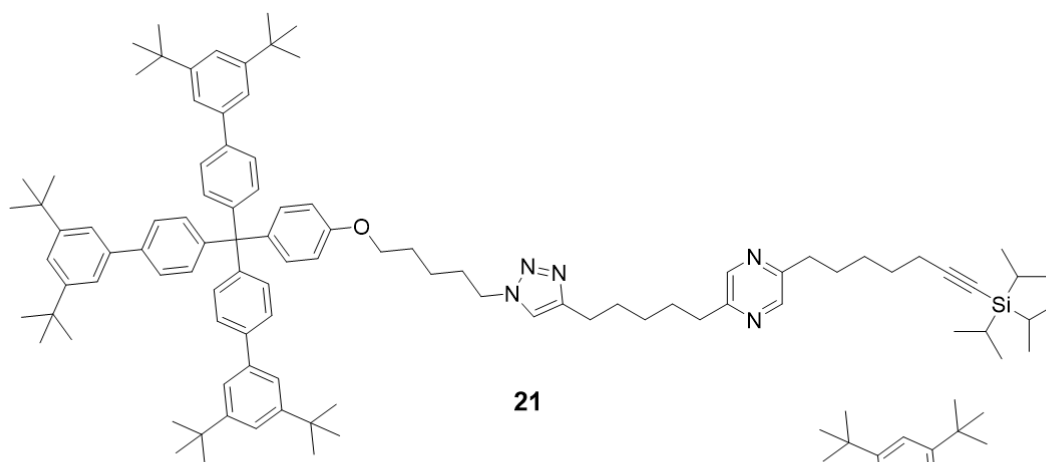
pyrazine@[Ag₄C](BARF)₄



Me-PZ-Me@[Ag₄C](BARF)₄







Références

- (1) Wöhler, F. *Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs*. *Ann. Phys.* **1828**, 88 (2), 253.
- (2) Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S. *Enantioselective Total Synthesis of Ecteinascidin 743*. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118 (38), 9202.
- (3) Martinez, E. J.; Corey, E. J. *A New, More Efficient, and Effective Process for the Synthesis of a Key Pentacyclic Intermediate for Production of Ecteinascidin and Phthalascidin Antitumor Agents*. *Org. Lett.* **2000**, 2 (7), 993.
- (4) Lehn J. M. *Cryptates: inclusion complexes of macropolycyclic receptor molecules*. *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50 (9–10), 871.
- (5) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*; Wiley-VCH: New York, 1995.
- (6) Fischer, E. *Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme*. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27 (3), 2985.
- (7) Pedersen, C. J. *Cyclic polyethers and their complexes with metal salts*. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89 (26), 7017.
- (8) Pedersen, C. J. *The Discovery of Crown Ethers (Noble Lecture)*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27 (8), 1021.
- (9) Cram, D. J. *Preorganization—From Solvents to Spherands*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25 (12), 1039.
- (10) Cram, D. J. *The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes (Nobel Lecture)*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27 (8), 1009.
- (11) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Diaza-polyoxa-macrocycles et macrobicycles*. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10 (34), 2885.
- (12) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Les Cryptates*. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10 (34), 2889.
- (13) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P.; Blanzat, J. *Cryptates—X: Synthèses et propriétés physiques de systèmes diaza-polyoxa-macrobicycliques*. *Tetrahedron* **1973**, 29 (11), 1629.
- (14) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Cryptates—XI: Complexes macrobicycliques, formation, structure, propriétés*. *Tetrahedron* **1973**, 29 (11), 1647.
- (15) Lehn, J.-M. *Structure and Bonding*; Springer, 1973.
- (16) Moran, J. R.; Karbach, S.; Cram, D. J. *Cavitands*. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (21), 5826.
- (17) Wiester, M. J.; Ulmann, P. A.; Mirkin, C. A. *Enzyme Mimics Based Upon Supramolecular Coordination Chemistry*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (1), 114.
- (18) Rebek Jr., J. *Simultaneous Encapsulation: Molecules Held at Close Range*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (14), 2068.
- (19) Meng, W.; Breiner, B.; Rissanen, K.; Thoburn, J. D.; Clegg, J. K.; Nitschke, J. R. *A Self-Assembled M8L6 Cubic Cage that Selectively Encapsulates Large Aromatic Guests*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (15), 3479.
- (20) Rizzuto, F. J.; von Krbek, L. K. S.; Nitschke, J. R. *Strategies for binding multiple guests in metal-organic cages*. *Nat. Rev. Chem.* **2019**, 3 (4), 204.
- (21) Vriezema, D. M.; Comellas Aragonès, M.; Elemans, J. A. A. W.; Cornelissen, J. J. L. M.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *Self-Assembled Nanoreactors*. *Chem. Rev.* **2005**, 105 (4), 1445.

- (22) Fiedler, D.; Leung, D. H.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Selective Molecular Recognition, C–H Bond Activation, and Catalysis in Nanoscale Reaction Vessels*. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38* (4), 349.
- (23) Koblenz, T. S.; Wassenaar, J.; Reek, J. N. H. *Reactivity within a confined self-assembled nanospace*. *Chem Soc Rev* **2008**, *37* (2), 247.
- (24) Pluth, M. D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Proton-Mediated Chemistry and Catalysis in a Self-Assembled Supramolecular Host*. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (10), 1650.
- (25) Yoshizawa, M.; Klosterman, J. K.; Fujita, M. *Functional Molecular Flasks: New Properties and Reactions within Discrete, Self-Assembled Hosts*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (19), 3418.
- (26) van der Vlugt, J. I.; Koblenz, T. S.; Wassenaar, J.; Reek, J. N. H. *Chemistry in Self-Assembled Nanoreactors*. In *Molecular Encapsulation*; John Wiley & Sons, Ltd, 2010; pp 145–174.
- (27) Aratani, N.; Kim, D.; Osuka, A. *Discrete Cyclic Porphyrin Arrays as Artificial Light-Harvesting Antenna*. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (12), 1922.
- (28) Durot, S.; Taesch, J.; Heitz, V. *Multiporphyrinic Cages*. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (17), 8542.
- (29) Hiroto, S.; Miyake, Y.; Shinokubo, H. *Synthesis and Functionalization of Porphyrins through Organometallic Methodologies*. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (4), 2910.
- (30) Elemans, J. A. A. W.; Bijsterveld, E. J. A.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *Manganese Porphyrin Hosts as Epoxidation Catalysts – Activity and Stability Control by Axial Ligand Effects*. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007* (5), 751.
- (31) Elemans, J. A. A. W.; Claase, M. B.; Aarts, P. P. M.; Rowan, A. E.; Schenning, A. P. H. J.; Nolte, R. J. M. *Porphyrin Clips Derived from Diphenylglycoluril. Synthesis, Conformational Analysis, and Binding Properties*. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (19), 7009.
- (32) Cremers, J.; Haver, R.; Rickhaus, M.; Gong, J. Q.; Favereau, L.; Peeks, M. D.; Claridge, T. D. W.; Herz, L. M.; Anderson, H. L. *Template-Directed Synthesis of a Conjugated Zinc Porphyrin Nanoball*. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (16), 5352.
- (33) Corbett, P. T.; Leclaire, J.; Vial, L.; West, K. R.; Wietor, J.-L.; Sanders, J. K. M.; Otto, S. *Dynamic Combinatorial Chemistry*. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (9), 3652.
- (34) Jin, Y.; Yu, C.; Denman, R. J.; Zhang, W. *Recent advances in dynamic covalent chemistry*. *Chem Soc Rev* **2013**, *42* (16), 6634.
- (35) Jin, Y.; Wang, Q.; Taynton, P.; Zhang, W. *Dynamic Covalent Chemistry Approaches Toward Macrocycles, Molecular Cages, and Polymers*. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (5), 1575.
- (36) Acharyya, K.; Mukherjee, P. S. *A fluorescent organic cage for picric acid detection*. *Chem Commun* **2014**, *50* (99), 15788.
- (37) Zhang, C.; Wang, Q.; Long, H.; Zhang, W. *A Highly C70 Selective Shape-Persistent Rectangular Prism Constructed through One-Step Alkyne Metathesis*. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (51), 20995.
- (38) Taesch, J.; Heitz, V.; Topić, F.; Rissanen, K. *Templated synthesis of a large and flexible covalent porphyrinic cage bearing orthogonal recognition sites*. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (42), 5118.
- (39) Kagan, N. E.; Mauzerall, D.; Merrifield, R. B. *strati-Bisporphyrins. A novel cyclophane system*. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (16), 5484.
- (40) Meunier, B. *Metalloporphyrins as versatile catalysts for oxidation reactions and oxidative DNA cleavage*. *Chem. Rev.* **1992**, *92* (6), 1411.

- (41) Schenning, A. P. H. J.; de Bruin, B.; Rowan, A. E.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Nolte, R. J. M. *Strong Binding of Paraquat and Polymeric Paraquat Derivatives by Basket-Shaped Hosts*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (19), 2132.
- (42) Reek, J. N. H.; Priem, A. H.; Engelkamp, H.; Rowan, A. E.; Elemans, J. A. A. W.; Nolte, R. J. M. *Binding Features of Molecular Clips. Separation of the Effects of Hydrogen Bonding and π - π Interactions*. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (42), 9956.
- (43) Sijbesma, R. P.; Wijmenga, S. S.; Nolte, R. J. M. *A molecular clip that binds aromatic guests by an induced-fit mechanism*. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (25), 9807.
- (44) Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M. *Rothemund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions*. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (5), 827.
- (45) Lindsey, J. S.; Wagner, R. W. *Investigation of the synthesis of ortho-substituted tetraphenylporphyrins*. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (4), 828.
- (46) Momenteau, M.; Mispelter, J.; Loock, B.; Bisagni, E. *Both-faces hindered porphyrins. Part 1. Synthesis and characterization of basket-handle porphyrins and their iron complexes*. *J Chem Soc Perkin Trans 1* **1983**, No. 0, 189.
- (47) van der Made, A. W.; Nolte, R. J. M.; Drenth, W. *On the mechanism of epoxidation of alkenes with hypochlorite, catalysed by manganese(III) tetraarylporphyrins*. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, *109* (11), 537.
- (48) Thomassen, P. J.; Varghese, S.; Bijsterveld, E. J. A.; Thordarson, P.; Elemans, J. A. A. W.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *A Double-Cavity-Containing Porphyrin Host as a Highly Stable Epoxidation Catalyst*. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (23), 5246.
- (49) Thordarson, P.; Bijsterveld, E. J. A.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *Epoxidation of polybutadiene by a topologically linked catalyst*. *Nature* **2003**, *424* (6951), 915.
- (50) Breyer, W. A.; Matthews, B. W. *A structural basis for processivity*. *Protein Sci.* **2001**, *10* (9), 1699.
- (51) Leigh, D. A.; Marcos, V.; Wilson, M. R. *Rotaxane Catalysts*. *ACS Catal.* **2014**, *4* (12), 4490.
- (52) Pan, T.; Liu, J. *Catalysts Encapsulated in Molecular Machines*. *ChemPhysChem* **2016**, *17* (12), 1752.
- (53) François Diederich; Peter J. Stang. *Templated Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH, 2007.
- (54) Gong, J. Q.; Favereau, L.; Anderson, H. L.; Herz, L. M. *Breaking the Symmetry in Molecular Nanorings*. *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, *7* (2), 332.
- (55) McDermott, G.; Prince, S. M.; Freer, A. A.; Hawthornthwaite-Lawless, A. M.; Papiz, M. Z.; Cogdell, R. J.; Isaacs, N. W. *Crystal structure of an integral membrane light-harvesting complex from photosynthetic bacteria*. *Nature* **1995**, *374* (6522), 517.
- (56) Conn, M. M.; Rebek Jr., J. *Self-Assembling Capsules*. *Chem. Rev.* **1997**, *97* (5), 1647.
- (57) D. Michael P. Mingos. *Supramolecular Assembly via Hydrogen Bonds I*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004.
- (58) D. Michael P. Mingos. *Supramolecular Assembly via Hydrogen Bonds II*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004.
- (59) Cook, T. R.; Zheng, Y.-R.; Stang, P. J. *Metal–Organic Frameworks and Self-Assembled Supramolecular Coordination Complexes: Comparing and Contrasting the Design, Synthesis, and Functionality of Metal–Organic Materials*. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (1), 734.
- (60) Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. *Supramolecular Coordination: Self-Assembly of Finite Two- and Three-Dimensional Ensembles*. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (11), 6810.

- (61) Alberto Ciferri; Angelo Perico. *Ionic Interactions in Natural and Synthetic Macromolecules*; Wiley, Hoboken, 2012.
- (62) Gibb, B. C. *Van Der Waals Interactions and the Hydrophobic Effect*. In *Chemosensors*; John Wiley & Sons, Ltd, 2011; pp 3–18.
- (63) Jordan, J. H.; Gibb, B. C. *Molecular containers assembled through the hydrophobic effect*. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44 (2), 547.
- (64) Dumele, O.; Trapp, N.; Diederich, F. *Halogen Bonding Molecular Capsules*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (42), 12339.
- (65) Kuroda, Y.; Kawashima, A.; Urai, T.; Ogoshi, H. *Self-induced porphyrin dimer formation via unusual atropisomerization of tetraphenylporphyrin derivative*. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (46), 8449.
- (66) Kuroda, Y.; Kawashima, A.; Hayashi, Y.; Ogoshi, H. *Self-Organized Porphyrin Dimer as a Highly Specific Receptor for Pyrazine Derivatives*. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (21), 4929.
- (67) Kuroda, Y.; Sugou, K.; Sasaki, K. *Nonameric Porphyrin Assembly: Antenna Effect on Energy Transfer*. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (32), 7833.
- (68) Wood, D. M.; Meng, W.; Ronson, T. K.; Stefankiewicz, A. R.; Sanders, J. K. M.; Nitschke, J. R. *Guest-Induced Transformation of a Porphyrin-Edged FeI₄L₆ Capsule into a CuI₂FeI₂L₄ Fullerene Receptor*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (13), 3988.
- (69) Curl, R. F. *Dawn of Fullerenes: Conjecture and Experiment (Nobel Lecture)*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36 (15), 1566.
- (70) Kroto, H. *Symmetry, Space, Stars, and C₆₀ (Nobel Lecture)*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36 (15), 1578.
- (71) Smalley, R. E. *Discovering the Fullerenes (Nobel Lecture)*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36 (15), 1594.
- (72) Nurttilla, S. S.; Becker, R.; Hessels, J.; Woutersen, S.; Reek, J. N. H. *Photocatalytic Hydrogen Evolution by a Synthetic [FeFe] Hydrogenase Mimic Encapsulated in a Porphyrin Cage*. *Chem. – Eur. J.* **2018**, 24 (61), 16395.
- (73) Armstrong, F. A. *Hydrogenases: active site puzzles and progress*. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, 8 (2), 133.
- (74) Tard, C.; Pickett, C. J. *Structural and Functional Analogues of the Active Sites of the [Fe]-, [NiFe]-, and [FeFe]-Hydrogenases*. *Chem. Rev.* **2009**, 109 (6), 2245.
- (75) Simmons, T. R.; Berggren, G.; Bacchi, M.; Fontecave, M.; Artero, V. *Mimicking hydrogenases: From biomimetics to artificial enzymes*. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 270–271, 127.
- (76) Becker, R.; Amirjalayer, S.; Li, P.; Woutersen, S.; Reek, J. N. H. *An iron-iron hydrogenase mimic with appended electron reservoir for efficient proton reduction in aqueous media*. *Sci. Adv.* **2016**, 2 (1).
- (77) Lyaskovskyy, V.; de Bruin, B. *Redox Non-Innocent Ligands: Versatile New Tools to Control Catalytic Reactions*. *ACS Catal.* **2012**, 2 (2), 270.
- (78) Madden, C.; Vaughn, M. D.; Díez-Pérez, I.; Brown, K. A.; King, P. W.; Gust, D.; Moore, A. L.; Moore, T. A. *Catalytic Turnover of [FeFe]-Hydrogenase Based on Single-Molecule Imaging*. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (3), 1577.
- (79) Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K. *Preparation of a macrocyclic polynuclear complex, [(en)Pd(4,4'-bpy)]₄(NO₃)₈ (en = ethylenediamine, bpy = bipyridine), which recognizes an organic molecule in aqueous media*. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (14), 5645.

- (80) Fujita, M.; Nagao, S.; Ogura, K. *Guest-Induced Organization of a Three-Dimensional Palladium(II) Cage-like Complex. A Prototype for "Induced-Fit" Molecular Recognition.* *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (5), 1649.
- (81) Fujita, M.; Oguro, D.; Miyazawa, M.; Oka, H.; Yamaguchi, K.; Ogura, K. *Self-assembly of ten molecules into nanometre-sized organic host frameworks.* *Nature* **1995**, *378* (6556), 469.
- (82) Fujita, M. *Metal-directed self-assembly of two- and three-dimensional synthetic receptors.* *Chem Soc Rev* **1998**, *27* (6), 417.
- (83) Tominaga, M.; Suzuki, K.; Kawano, M.; Kusukawa, T.; Ozeki, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. *Finite, Spherical Coordination Networks that Self-Organize from 36 Small Components.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (42), 5621.
- (84) Fujita, M.; Tominaga, M.; Hori, A.; Therrien, B. *Coordination Assemblies from a Pd(II)-Cornered Square Complex.* *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38* (4), 369.
- (85) Yoshizawa, M.; Klosterman, J. K.; Fujita, M. *Functional Molecular Flasks: New Properties and Reactions within Discrete, Self-Assembled Hosts.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (19), 3418.
- (86) Sun, Q.-F.; Iwasa, J.; Ogawa, D.; Ishido, Y.; Sato, S.; Ozeki, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. *Self-Assembled M₂₄L₄₈ Polyhedra and Their Sharp Structural Switch upon Subtle Ligand Variation.* *Science* **2010**, *328* (5982), 1144.
- (87) Fujita, N.; Biradha, K.; Fujita, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. *A Porphyrin Prism: Structural Switching Triggered by Guest Inclusion.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (9), 1718.
- (88) Koshland, D. E. *Application of a Theory of Enzyme Specificity to Protein Synthesis.* *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1958**, *44* (2), 98.
- (89) Jean-Pierre Changeux. *The Feedback Control Mechanism of Biosynthetic L-Threonine Deaminase by L-Isoleucine.* *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* **1961**, *26*, 313.
- (90) Changeux, J.-P. *50th anniversary of the word "allosteric."* *Protein Sci.* **2011**, *20* (7), 1119.
- (91) Jacques Monod; François Jacob. *General Conclusions: Teleonomic Mechanisms in Cellular Metabolism, Growth, and Differentiation.* *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* **1961**, *26*, 389.
- (92) Monod, J.; Wyman, J.; Changeux, J.-P. *On the nature of allosteric transitions: A plausible model.* *J. Mol. Biol.* **1965**, *12* (1), 88.
- (93) PERUTZ, M. F. *Stereochemistry of Cooperative Effects in Haemoglobin: Haem-Haem Interaction and the Problem of Allostery.* *Nature* **1970**, *228* (5273), 726.
- (94) Yuan, Y.; Tam, M. F.; Simplaceanu, V.; Ho, C. *New Look at Hemoglobin Allostery.* *Chem. Rev.* **2015**, *115* (4), 1702.
- (95) Wright, P. E.; Dyson, H. J. *Intrinsically disordered proteins in cellular signalling and regulation.* *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2014**, *16*, 18.
- (96) Changeux, J.-P.; Edelstein, S. J. *Allosteric Mechanisms of Signal Transduction.* *Science* **2005**, *308* (5727), 1424.
- (97) Falke, J. J.; Piasta, K. N. *Architecture and signal transduction mechanism of the bacterial chemosensory array: Progress, controversies, and challenges.* *Catal. Regul. Multi-Protein Assem. Signal.* **2014**, *29*, 85.
- (98) Saibil, H. *Chaperone machines for protein folding, unfolding and disaggregation.* *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2013**, *14*, 630.
- (99) Yu, E. W.; Koshland, D. E. *Propagating conformational changes over long (and short) distances in proteins.* *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2001**, *98* (17), 9517.

- (100) Gandhi, P. S.; Chen, Z.; Mathews, F. S.; Di Cera, E. *Structural identification of the pathway of long-range communication in an allosteric enzyme. Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, *105* (6), 1832.
- (101) Mendez-Arroyo, J.; Barroso-Flores, J.; Lifschitz, A. M.; Sarjeant, A. A.; Stern, C. L.; Mirkin, C. A. *A Multi-State, Allosterically-Regulated Molecular Receptor With Switchable Selectivity. J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (29), 10340.
- (102) Sun, Q.-F.; Sato, S.; Fujita, M. *An M18L24 stellated cuboctahedron through post-stellation of an M12L24 core. Nat. Chem.* **2012**, *4*, 330.
- (103) Li, J.-R.; Zhou, H.-C. *Bridging-ligand-substitution strategy for the preparation of metal-organic polyhedra. Nat. Chem.* **2010**, *2*, 893.
- (104) Sørensen, A.; Castilla, A. M.; Ronson, T. K.; Pittelkow, M.; Nitschke, J. R. *Chemical Signals Turn On Guest Binding through Structural Reconfiguration of Triangular Helicates. Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (43), 11273.
- (105) Ajami, D.; Rebek, J. *Coiled Molecules in Spring Loaded Devices. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (47), 15038.
- (106) Gottschalk, T.; Jaun, B.; Diederich, F. *Container Molecules with Portals: Reversibly Switchable Cycloalkane Complexation. Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (1-2), 260.
- (107) Hornung, J.; Fankhauser, D.; Shirtcliff, L. D.; Praetorius, A.; Schweizer, W. B.; Diederich, F. *Cycloalkane and Alicyclic Heterocycle Complexation by New Switchable Resorcin[4]arene-Based Container Molecules: NMR and ITC Binding Studies. Chem. – Eur. J.* **2011**, *17* (44), 12362.
- (108) Zheng, Y.-R.; Lan, W.-J.; Wang, M.; Cook, T. R.; Stang, P. J. *Designed Post-Self-Assembly Structural and Functional Modifications of a Truncated Tetrahedron. J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (42), 17045.
- (109) Ajami, D.; Rebek, J. *Expanded Capsules with Reversibly Added Spacers. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (16), 5314.
- (110) Han, M.; Michel, R.; He, B.; Chen, Y.-S.; Stalke, D.; John, M.; Clever, G. H. *Light-Triggered Guest Uptake and Release by a Photochromic Coordination Cage. Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (4), 1319.
- (111) Mulder, A.; Juković, A.; van Leeuwen, F. W. B.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Huskens, J.; Reinhoudt, David. N. *Photocontrolled Release and Uptake of a Porphyrin Guest by Dithienylethene-Tethered β -Cyclodextrin Host Dimers. Chem. – Eur. J.* **2004**, *10* (5), 1114.
- (112) Liu, M.; Yan, X.; Hu, M.; Chen, X.; Zhang, M.; Zheng, B.; Hu, X.; Shao, S.; Huang, F. *Photoresponsive Host-Guest Systems Based on a New Azobenzene-Containing Cryptand. Org. Lett.* **2010**, *12* (11), 2558.
- (113) Zhou, X.-P.; Wu, Y.; Li, D. *Polyhedral Metal-Imidazolate Cages: Control of Self-Assembly and Cage to Cage Transformation. J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (43), 16062.
- (114) Hiraoka, S.; Harano, K.; Shiro, M.; Shionoya, M. *Quantitative Dynamic Interconversion between AgI-Mediated Capsule and Cage Complexes Accompanying Guest Encapsulation/Release. Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (18), 2727.
- (115) Suzuki, K.; Kawano, M.; Fujita, M. *Solvato-Controlled Assembly of Pd3L6 and Pd4L8 Coordination "Boxes." Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (16), 2819.
- (116) McConnell, A. J.; Wood, C. S.; Neelakandan, P. P.; Nitschke, J. R. *Stimuli-Responsive Metal-Ligand Assemblies. Chem. Rev.* **2015**, *115* (15), 7729.
- (117) Busseron, E.; Lux, J.; Degardin, M.; Rebek, J. *Synthesis and recognition studies with a ditopic, photoswitchable deep cavitand. Chem Commun* **2013**, *49* (42), 4842.

- (118) Mayer, G.; Heckel, A. *Biologically Active Molecules with a "Light Switch."* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (30), 4900.
- (119) Irie, M. *Diarylethenes for Memories and Switches.* *Chem. Rev.* **2000**, *100* (5), 1685.
- (120) Díaz-Moscoso, A.; Ballester, P. *Light-responsive molecular containers.* *Chem Commun* **2017**, *53* (34), 4635.
- (121) Credi, A. *Photochemistry of supramolecular systems and nanostructured assemblies. In memory of Professor Nick Turro (1938–2012).* *Chem Soc Rev* **2014**, *43* (12), 4003.
- (122) Zhang, J.; Zou, Q.; Tian, H. *Photochromic Materials: More Than Meets The Eye.* *Adv. Mater.* **2013**, *25* (3), 378.
- (123) Heinz Dürr; Henri Bouas-Laurent. *Photochromism: Molecules and Systems*; Elsevier Science, 2003.
- (124) Qu, D.-H.; Wang, Q.-C.; Zhang, Q.-W.; Ma, X.; Tian, H. *Photoresponsive Host–Guest Functional Systems.* *Chem. Rev.* **2015**, *115* (15), 7543.
- (125) Farrell, J. R.; Mirkin, C. A.; Guzei, I. A.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L. *The Weak-Link Approach to the Synthesis of Inorganic Macrocycles.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (4), 465.
- (126) Bader, A.; Lindner, E. *Coordination chemistry and catalysis with hemilabile oxygen-phosphorus ligands.* *Coord. Chem. Rev.* **1991**, *108* (1), 27.
- (127) Slone, C. S.; Weinberger, D. A.; Mirkin, C. A. *The Transition Metal Coordination Chemistry of Hemilabile Ligands.* In *Progress in Inorganic Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2007; pp 233–350.
- (128) Ovchinnikov, M. V.; Holliday, B. J.; Mirkin, C. A.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L. *Threefold symmetric trimetallic macrocycles formed via the Weak-Link Approach.* *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99* (8), 4927.
- (129) Heinz, T.; Rudkevich, D. M.; Rebek, J. *Pairwise selection of guests in a cylindrical molecular capsule of nanometre dimensions.* *Nature* **1998**, *394* (6695), 764.
- (130) Yamada, Y.; Okamoto, M.; Furukawa, K.; Kato, T.; Tanaka, K. *Switchable Intermolecular Communication in a Four-Fold Rotaxane.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (3), 709.
- (131) Ashton, P. R.; Campbell, P. J.; Glink, P. T.; Philp, D.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Chrystal, E. J. T.; Menzer, S.; Williams, D. J.; Tasker, P. A. *Dialkylammonium Ion/Crown Ether Complexes: The Forerunners of a New Family of Interlocked Molecules.* *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (17), 1865.
- (132) Watanabe, N.; Yagi, T.; Kihara, N.; Takata, T. *Highly efficient synthesis of [3]- and [5]-rotaxanes consisting of crown ether and a sec-ammonium salt.* *Chem Commun* **2002**, 2720.
- (133) Ashton, P. R.; Fyfe, M. C. T.; Glink, P. T.; Menzer, S.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Multiply Stranded and Multiply Encircled Pseudorotaxanes.* *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (51), 12514.
- (134) Williams, A. R.; Northrop, B. H.; Houk, K. N.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *The Influence of Constitutional Isomerism and Change on Molecular Recognition Processes.* *Chem. – Eur. J.* **2004**, *10* (21), 5406.
- (135) Bruns, C. J.; Stoddart, J. F. *The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines*; John Wiley & Sons, Ltd, 2016.
- (136) Cao, Z.; Roszak, A. W.; Gourlay, L. J.; Lindsay, J. G.; Isaacs, N. W. *Bovine Mitochondrial Peroxiredoxin III Forms a Two-Ring Catenane.* *Structure* **2005**, *13* (11), 1661.
- (137) J.-P. Sauvage; C. Dietrich-Buchecker. *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots: A Journey Through the World of Molecular Topology*; John Wiley & Sons, Ltd, 2007.

- (138) Lüttringhaus, A.; Cramer, F.; Prinzbach, H.; Henglein, F. M. *Cyclisationen Von Langkettigen Dithiolen. Versuche zur Darstellung sich umfassender Ringe mit Hilfe von Einschlußverbindungen. Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 613 (1), 185.
- (139) Wasserman, E. *The preparation of interlocking rings : a catenane. J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82 (16), 4433.
- (140) Yang, W.; Li, Y.; Liu, H.; Chi, L.; Li, Y. *Design and Assembly of Rotaxane-Based Molecular Switches and Machines. Small* **2012**, 8 (4), 504.
- (141) Balzani, V.; Credi, A.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F. *Artificial Molecular Machines. Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39 (19), 3348.
- (142) Vincenzo Balzani; Alberto Credi; Margeritha Venturi. *Molecular Devices and Machines – A Journey into the Nano World*; John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
- (143) Erbas-Cakmak, S.; Leigh, D. A.; McTernan, C. T.; Nussbaumer, A. L. *Artificial Molecular Machines. Chem. Rev.* **2015**, 115 (18), 10081.
- (144) Balzani, V.; Clemente-León, M.; Credi, A.; Ferrer, B.; Venturi, M.; Flood, A. H.; Stoddart, J. F. *Autonomous artificial nanomotor powered by sunlight. Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, 103 (5), 1178.
- (145) Badjić, J. D.; Balzani, V.; Credi, A.; Silvi, S.; Stoddart, J. F. *A Molecular Elevator. Science* **2004**, 303 (5665), 1845.
- (146) Chatterjee, M. N.; Kay, E. R.; Leigh, D. A. *Beyond Switches: Ratcheting a Particle Energetically Uphill with a Compartmentalized Molecular Machine. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (12), 4058.
- (147) Sauvage, J.-P. *From Chemical Topology to Molecular Machines (Nobel Lecture). Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (37), 11080.
- (148) Stoddart, J. F. *Mechanically Interlocked Molecules (MIMs)-Molecular Shuttles, Switches, and Machines (Nobel Lecture). Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (37), 11094.
- (149) Feringa, B. L. *The Art of Building Small: From Molecular Switches to Motors (Nobel Lecture). Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (37), 11060.
- (150) Gassensmith, J. J.; Baumes, J. M.; Smith, B. D. *Discovery and early development of squaraine rotaxanes. Chem Commun* **2009**, No. 42, 6329.
- (151) Credi, A.; Balzani, V.; Langford, S. J.; Stoddart, J. F. *Logic Operations at the Molecular Level. An XOR Gate Based on a Molecular Machine. J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (11), 2679.
- (152) Liu, Y.; Saha, S.; Vignon, S. A.; Flood, A. H.; Stoddart, J. F. *Template-Directed Syntheses of Configurable and Reconfigurable Molecular Switches. Synthesis* **2005**, 2005 (19), 3437.
- (153) Yamauchi, A.; Sakashita, Y.; Hirose, K.; Hayashita, T.; Suzuki, I. *Pseudorotaxane-type fluorescent receptor exhibiting unique response to saccharides. Chem Commun* **2006**, No. 41, 4312.
- (154) Saha, S.; Leung, K. C.-F.; Nguyen, T. D.; Stoddart, J. F.; Zink, J. I. *Nanovalves. Adv. Funct. Mater.* **2007**, 17 (5), 685.
- (155) Arduini, A.; Ferdani, R.; Pochini, A.; Secchi, A.; Ugozzoli, F. *Calix[6]arene as a Wheel for Rotaxane Synthesis. Angew. Chem.* **2000**, 39 (19), 3453.
- (156) Arduini, A.; Bussolati, R.; Credi, A.; Pochini, A.; Secchi, A.; Silvi, S.; Venturi, M. *Rotaxanes with a calix[6]arene wheel and axles of different length. Synthesis, characterization, and photophysical and electrochemical properties. Tetrahedron* **2008**, 64 (36), 8279.
- (157) Kim, K. *Mechanically interlocked molecules incorporating cucurbituril and their supramolecular assemblies. Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31 (2), 96.

- (158) Harada, A.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H. *Cyclodextrin-based supramolecular polymers*. *Chem Soc Rev* **2009**, *38* (4), 875.
- (159) Ogoshi, T.; Nishida, Y.; Yamagishi, T.; Nakamoto, Y. *Polypseudorotaxane Constructed from Pillar[5]arene and Viologen Polymer*. *Macromolecules* **2010**, *43* (7), 3145.
- (160) HUXLEY, H.; HANSON, J. *Changes in the Cross-Striations of Muscle during Contraction and Stretch and their Structural Interpretation*. *Nature* **1954**, *173* (4412), 973.
- (161) Geeves, M. A. *Stretching the lever-arm theory*. *Nature* **2002**, *415* (6868), 129.
- (162) Spudich, J. A.; Rock, R. S. *A crossbridge too far*. *Nat. Cell Biol.* **2002**, *4* (1), E8.
- (163) Jiménez, M. C.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P. *Towards Synthetic Molecular Muscles: Contraction and Stretching of a Linear Rotaxane Dimer*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (18), 3284.
- (164) Collin, J.-P.; Dietrich-Buchecker, C.; Gaviña, P.; Jimenez-Molero, M. C.; Sauvage, J.-P. *Shuttles and Muscles: Linear Molecular Machines Based on Transition Metals*. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (6), 477.
- (165) Jimenez-Molero, M. C.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P. *Towards artificial muscles at the nanometric level*. *Chem Commun* **2003**, No. 14, 1613.
- (166) Marsella, M. J.; Piao, G.; Tham, F. S. *Expanding Tetra[2,3-thienylene]-Based Molecular Muscles to Larger [4n]Annulenes*. *Synthesis* **2002**, *2002* (09), 1133.
- (167) Liu, Y.; Flood, A. H.; Bonvallet, P. A.; Vignon, S. A.; Northrop, B. H.; Tseng, H.-R.; Jeppesen, J. O.; Huang, T. J.; Brough, B.; Baller, M.; et al. *Linear Artificial Molecular Muscles*. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (27), 9745.
- (168) Wu, J.; Leung, K. C.-F.; Benítez, D.; Han, J.-Y.; Cantrill, S. J.; Fang, L.; Stoddart, J. F. *An Acid-Base-Controllable [c2]Daisy Chain*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (39), 7470.
- (169) Coutrot, F.; Romuald, C.; Busseron, E. *A New pH-Switchable Dimannosyl[c2]Daisy Chain Molecular Machine*. *Org. Lett.* **2008**, *10* (17), 3741.
- (170) Chuang, C.-J.; Li, W.-S.; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chao, I.; Chiu, S.-H. *A Molecular Cage-Based [2]Rotaxane That Behaves as a Molecular Muscle*. *Org. Lett.* **2009**, *11* (2), 385.
- (171) Han, Y.; Meng, Z.; Ma, Y.-X.; Chen, C.-F. *Iptycene-Derived Crown Ether Hosts for Molecular Recognition and Self-Assembly*. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (7), 2026.
- (172) Jones, J. W.; Gibson, H. W. *Ion Pairing and Host-Guest Complexation in Low Dielectric Constant Solvents*. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (23), 7001.
- (173) Collin, J.-P.; Durola, F.; Heitz, V.; Reviriego, F.; Sauvage, J.-P.; Trolez, Y. *A Cyclic [4]rotaxane that Behaves as a Switchable Molecular Receptor: Formation of a Rigid Scaffold from a Collapsed Structure by Complexation with Copper(I) Ions*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (52), 10172.
- (174) Durola, F.; Heitz, V.; Reviriego, F.; Roche, C.; Sauvage, J.-P.; Sour, A.; Trolez, Y. *Cyclic [4]Rotaxanes Containing Two Parallel Porphyrinic Plates: Toward Switchable Molecular Receptors and Compressors*. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (2), 633.
- (175) Hasenknopf, B.; Lehn, J.-M.; Kneisel, B. O.; Baum, G.; Fenske, D. *Self-Assembly of a Circular Double Helicate*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35* (16), 1838.
- (176) Marcos, V.; Stephens, A. J.; Jaramillo-Garcia, J.; Nussbaumer, A. L.; Woltering, S. L.; Valero, A.; Lemonnier, J.-F.; Vitorica-Yrezabal, I. J.; Leigh, D. A. *Allosteric initiation and regulation of catalysis with a molecular knot*. *Science* **2016**, *352* (6293), 1555.
- (177) Cesario, Michele.; Dietrich, C. O.; Edel, Andre.; Guilhem, Jean.; Kintzinger, J. Pierre.; Pascard, Claudine.; Sauvage, J. Pierre. *Topological enhancement of basicity: molecular*

- structure and solution study of a monoprotinated catenand. J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (20), 6250.
- (178) Thomassen, P. J.; Foekema, J.; Jordana i Lluch, R.; Thordarson, P.; Elemans, J. A. A. W.; Nolte, R. J. M.; Rowan, A. E. *Self-assembly studies of allosteric photosynthetic antenna model systems. New J Chem* **2006**, *30* (2), 148.
- (179) Veling, N.; Thomassen, P. J.; Thordarson, P.; Elemans, J. A. A. W.; Nolte, R. J. M.; Rowan, A. E. *Construction of supramolecular multi-component assemblies by using allosteric interactions. Tetrahedron* **2008**, *64* (36), 8535.
- (180) Wang, X.; Zhu, J.; Smithrud, D. B. *Synthesis and Investigation of Host-[2]Rotaxanes That Bind Metal Cations. J. Org. Chem.* **2010**, *75* (10), 3358.
- (181) Baumes, J. M.; Murgu, I.; Connell, R. D.; Culligan, W. J.; Oliver, A. G.; Smith, B. D. *Allosteric regulation of a reactive squaraine rotaxane endoperoxide. Supramol. Chem.* **2012**, *24* (1), 14.
- (182) Blanco, V.; Leigh, D. A.; Marcos, V.; Morales-Serna, J. A.; Nussbaumer, A. L. *A Switchable [2]Rotaxane Asymmetric Organocatalyst That Utilizes an Acyclic Chiral Secondary Amine. J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (13), 4905.
- (183) Cantekin, S.; Markvoort, A. J.; Elemans, J. A. A. W.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *Allosterically Controlled Threading of Polymers through Macrocyclic Dimers. J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (11), 3915.
- (184) Galli, M.; Lewis, J. E. M.; Goldup, S. M. *A Stimuli-Responsive Rotaxane-Gold Catalyst. Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (46), 13545.
- (185) Carini, M.; Da Ros, T.; Prato, M.; Mateo-Alonso, A. *Shuttling as a Strategy to Control the Regiochemistry of Bis-Additions on Fullerene Derivatives. ChemPhysChem* **2016**, *17* (12), 1823.
- (186) Centola, M.; Valero, J.; Famulok, M. *Allosteric Control of Oxidative Catalysis by a DNA Rotaxane Nanostructure. J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (45), 16044.
- (187) Eichstaedt, K.; Jaramillo-Garcia, J.; Leigh, D. A.; Marcos, V.; Pisano, S.; Singleton, T. A. *Switching between Anion-Binding Catalysis and Aminocatalysis with a Rotaxane Dual-Function Catalyst. J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (27), 9376.
- (188) Ragazzon, G.; Schäfer, C.; Franchi, P.; Silvi, S.; Colasson, B.; Lucarini, M.; Credi, A. *Remote electrochemical modulation of pK_a in a rotaxane by co-conformational allostery. Proc. Natl. Acad. Sci.* **2018**, *115* (38), 9385.
- (189) Marlin, D. S.; González Cabrera, D.; Leigh, D. A.; Slawin, A. M. Z. *An Allosterically Regulated Molecular Shuttle. Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (9), 1385.
- (190) Kocher, L.; Durot, S.; Heitz, V. *Control of the cavity size of flexible covalent cages by silver coordination to the peripheral binding sites. Chem. Commun.* **2015**, *51* (67), 13181.
- (191) Schoepff, L.; Kocher, L.; Durot, S.; Heitz, V. *Chemically Induced Breathing of Flexible Porphyrinic Covalent Cages. J. Org. Chem.* **2017**, *82* (11), 5845.
- (192) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (14), 2596.
- (193) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. J. Org. Chem.* **2002**, *67* (9), 3057.
- (194) Rolf Huisgen. *Centenary Lecture: 1,3-Dipolar Cycloadditions. Proc Chem Soc* **1961**, No. October, 357.

- (195) Huisgen, R. *1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2 (10), 565.
- (196) Liang, L.; Astruc, D. *The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) "click" reaction and its applications. An overview. Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255 (23), 2933.
- (197) Durot, S.; Frey, J.; Sauvage, J.-P.; Tock, C. *Azide Chemistry in Rotaxane and Catenane Synthesis. In Organic Azides; John Wiley & Sons, Ltd, 2010; pp 413–435.*
- (198) Hänni, K. D.; Leigh, D. A. *The application of CuAAC 'click' chemistry to catenane and rotaxane synthesis. Chem Soc Rev* **2010**, 39 (4), 1240.
- (199) Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *Bioconjugation by Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne [3 + 2] Cycloaddition. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (11), 3192.
- (200) Wang, X.; Huang, B.; Liu, X.; Zhan, P. *Discovery of bioactive molecules from CuAAC click-chemistry-based combinatorial libraries. Drug Discov. Today* **2016**, 21 (1), 118.
- (201) Fournier, D.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Clicking polymers: a straightforward approach to novel macromolecular architectures. Chem Soc Rev* **2007**, 36 (8), 1369.
- (202) Tiwari, V. K.; Mishra, B. B.; Mishra, K. B.; Mishra, N.; Singh, A. S.; Chen, X. *Cu-Catalyzed Click Reaction in Carbohydrate Chemistry. Chem. Rev.* **2016**, 116 (5), 3086.
- (203) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (46), 15998.
- (204) Majireck, M. M.; Weinreb, S. M. *A Study of the Scope and Regioselectivity of the Ruthenium-Catalyzed [3 + 2]-Cycloaddition of Azides with Internal Alkynes. J. Org. Chem.* **2006**, 71 (22), 8680.
- (205) Rasmussen, L. K.; Boren, B. C.; Fokin, V. V. *Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Aryl Azides and Alkynes. Org. Lett.* **2007**, 9 (26), 5337.
- (206) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (28), 8923.
- (207) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. Chem. Rev.* **2008**, 108 (8), 2952.
- (208) Berg, R.; Straub, B. F. *Advancements in the mechanistic understanding of the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2715.
- (209) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (1), 210.
- (210) Ahlquist, M.; Fokin, V. V. *Enhanced Reactivity of Dinuclear Copper(I) Acetylides in Dipolar Cycloadditions. Organometallics* **2007**, 26 (18), 4389.
- (211) Straub, B. F. *μ -Acetylde and μ -alkenylidene ligands in "click" triazole syntheses. Chem Commun* **2007**, No. 37, 3868.
- (212) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Mechanism of the Ligand-Free CuI-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction. Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (15), 2210.
- (213) Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. Science* **2013**, 340 (6131), 457.
- (214) Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. *Isolation of bis(copper) key intermediates in Cu-catalyzed azide-alkyne "click reaction." Sci. Adv.* **2015**, 1 (5).

- (215) Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Cyclic (Alkyl)(Amino)Carbenes (CAACs): Stable Carbenes on the Rise*. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (2), 256.
- (216) Jin, L.; Romero, E. A.; Melaimi, M.; Bertrand, G. *The Janus Face of the X Ligand in the Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition*. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (50), 15696.
- (217) Fokin, V. V.; Matyjaszewski, K. *CuAAC: The Quintessential Click Reaction*. In *Organic Chemistry – Breakthroughs and Perspectives*; John Wiley & Sons, Ltd, 2012; pp 247–277.
- (218) Presolski, S. I.; Hong, V.; Cho, S.-H.; Finn, M. G. *Tailored Ligand Acceleration of the Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction: Practical and Mechanistic Implications*. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (41), 14570.
- (219) Schindler, S. *Reactivity of Copper(I) Complexes Towards Dioxygen*. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *2000* (11), 2311.
- (220) Lewis, E. A.; Tolman, W. B. *Reactivity of Dioxygen–Copper Systems*. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (2), 1047.
- (221) Barré, G.; Taton, D.; Lastécouères, D.; Vincent, J.-M. *Closer to the “Ideal Recoverable Catalyst” for Atom Transfer Radical Polymerization Using a Molecular Non-Fluorous Thermomorphic System*. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (25), 7764.
- (222) Candelon, N.; Lastécouères, D.; Diallo, A. K.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D.; Vincent, J.-M. *A highly active and reusable copper(I)-tren catalyst for the “click” 1,3-dipolar cycloaddition of azides and alkynes*. *Chem. Commun.* **2008**, No. 6, 741.
- (223) Astruc, D.; Liang, L.; Rapakousiou, A.; Ruiz, J. *Click Dendrimers and Triazole-Related Aspects: Catalysts, Mechanism, Synthesis, and Functions. A Bridge between Dendritic Architectures and Nanomaterials*. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (4), 630.
- (224) Ikhlef, D.; Wang, C.; Kahlal, S.; Maouche, B.; Astruc, D.; Saillard, J.-Y. *Reaction mechanisms of transition-metal-catalyzed azide–alkyne cycloaddition “click” reactions: A DFT investigation*. *Comput. Theor. Chem.* **2015**, *1073*, 131.
- (225) Collin, J.-P.; Durot, S.; Keller, M.; Sauvage, J.-P.; Trolez, Y.; Cetina, M.; Rissanen, K. *Synthesis of [5]Rotaxanes Containing Bi- and Tridentate Coordination Sites in the Axis*. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17* (3), 947.
- (226) Collin, J.-P.; Durot, S.; Sauvage, J.-P.; Trolez, Y. *Synthesis of [2]-, [3]-, and [4]rotaxanes whose axis contains two bidentate and two tridentate chelates*. *New J Chem* **2011**, *35* (10), 2009.
- (227) Durola, F.; Durot, S.; Heitz, V.; Joosten, A.; Sauvage, J.-P.; Trolez, Y. *Formation of copper(I)-templated [2]rotaxanes using “click” methodology: influence of the base, the thread and the catalyst*. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2011**, *71* (3), 507.
- (228) Wen, L.; Li, M.; Schlenoff, J. B. *Polyporphyrin Thin Films from the Interfacial Polymerization of Mercaptoporphyrins*. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (33), 7726.
- (229) Ballester, P.; Claudel, M.; Durot, S.; Kocher, L.; Schoepff, L.; Heitz, V. *A Porphyrin Coordination Cage Assembled from Four Silver(I) Triazolyl-Pyridine Complexes*. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (43), 15339.
- (230) Wei, K.; Wang, L.; Zheng, S. *Organic–inorganic copolymers with double-decker silsesquioxane in the main chains by polymerization via click chemistry*. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2013**, *51* (19), 4221.
- (231) Monnereau, C.; Blart, E.; Montembault, V.; Fontaine, L.; Odobel, F. *Synthesis of new crosslinkable co-polymers containing a push–pull zinc porphyrin for non-linear optical applications*. *Tetrahedron* **2005**, *61* (42), 10113.

- (232) Anderson, H. L.; Hunter, C. A.; Meah, M. N.; Sanders, J. K. M. *Thermodynamics of induced-fit binding inside polymacrocyclic porphyrin hosts*. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (15), 5780.
- (233) Avram, L.; Cohen, Y. *Diffusion NMR of molecular cages and capsules*. *Chem Soc Rev* **2015**, *44* (2), 586.
- (234) Bernal-García, J. M.; Guzmán-López, A.; Cabrales-Torres, A.; Estrada-Baltazar, A.; Iglesias-Silva, G. A. *Densities and Viscosities of (N,N-Dimethylformamide + Water) at Atmospheric Pressure from (283.15 to 353.15) K*. *J. Chem. Eng. Data* **2008**, *53* (4), 1024.
- (235) Zanetti-Polzi, L.; Amadei, A.; Djemili, R.; Durot, S.; Schoepff, L.; Heitz, V.; Ventura, B.; Daidone, I. *Interpretation of Experimental Soret Bands of Porphyrins in Flexible Covalent Cages and in Their Related Ag(I) Fixed Complexes*. *J. Phys. Chem. C* **2019**, *123*, 13094.
- (236) Kasha M.; Rawls H. R.; Ashraf El-Bayoumi M. *The exciton model in molecular spectroscopy*. *Pure Appl. Chem.* **1965**, *11* (3–4), 371.
- (237) Satake, A.; Kobuke, Y. *Artificial photosynthetic systems*. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (11), 1679.
- (238) Chia, A. S.; Trimble, R. F. Jr. *Acid-base properties of some pyrazines*. *J. Phys. Chem.* **1961**, *65* (5), 863.
- (239) Rumble, J. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*; Taylor & Francis Group, 2018.
- (240) Al Kobaisi, M.; Bhosale, S. V.; Latham, K.; Raynor, A. M.; Bhosale, S. V. *Functional Naphthalene Diimides*. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (19), 11685.
- (241) Matsunaga, Y.; Goto, K.; Kubono, K.; Sako, K.; Shinmyozu, T. *Photoinduced Color Change and Photomechanical Effect of Naphthalene Diimides Bearing Alkylamine Moieties in the Solid State*. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20* (24), 7309.
- (242) Baxter, P. N. W.; Lehn, J.-M.; Fischer, J.; Youinou, M.-T. *Self-Assembly and Structure of a 3 × 3 Inorganic Grid from Nine Silver Ions and Six Ligand Components*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33* (22), 2284.
- (243) Nakamura, T.; Ube, H.; Shionoya, M. *Silver-Mediated Formation of a Cofacial Porphyrin Dimer with the Ability to Intercalate Aromatic Molecules*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (46), 12096.
- (244) Carlucci, L.; Ciani, G.; W. v. Gudenberg, D.; Proserpio, D. M. *Self-Assembly of Infinite Double Helical and Tubular Coordination Polymers from Ag(CF₃SO₃) and 1,3-Bis(4-pyridyl)propane*. *Inorg. Chem.* **1997**, *36* (18), 3812.
- (245) Durot, S.; Flamigni, L.; Taesch, J.; Dang, T. T.; Heitz, V.; Ventura, B. *Synthesis and Solution Studies of Silver(I)-Assembled Porphyrin Coordination Cages*. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20* (32), 9979.
- (246) Miller, K. J.; Kitagawa, T. T.; Abu-Omar, M. M. *Kinetics and Mechanisms of Methyl Vinyl Ketone Hydroalkoxylation Catalyzed by Palladium(II) Complexes*. *Organometallics* **2001**, *20* (21), 4403.
- (247) Gower, M. L.; Crowley, J. D. *Self-assembly of silver(i) metallomacrocycles using unsupported 1,4-substituted-1,2,3-triazole “click” ligands*. *Dalton Trans.* **2010**, *39* (9), 2371.
- (248) Orpen, A. G.; Brammer, L.; Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Taylor, R. *Supplement. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 2. Organometallic compounds and co-ordination complexes of the d- and f-block metals*. *J Chem Soc Dalton Trans* **1989**, No. 12, S1.

- (249) Djemili, R.; Kocher, L.; Durot, S.; Peuroren, A.; Rissanen, K.; Heitz, V. *Positive Allosteric Control of Guests Encapsulation by Metal Binding to Covalent Porphyrin Cages*. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *25*, 1.
- (250) Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry*; University Science Books, 1991.
- (251) Yamaguchi, K. *Cold-spray ionization mass spectrometry: principle and applications*. *J. Mass Spectrom.* **2003**, *38* (5), 473.
- (252) Harrison, I. Thomas.; Harrison, Shuyen. *Synthesis of a stable complex of a macrocycle and a threaded chain*. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (22), 5723.
- (253) Yoon, I.; Narita, M.; Shimizu, T.; Asakawa, M. *Threading-Followed-by-Shrinking Protocol for the Synthesis of a [2]Rotaxane Incorporating a Pd(II)–Salophen Moiety*. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (51), 16740.
- (254) Chiu, C.-W.; Lai, C.-C.; Chiu, S.-H. *“Threading-Followed-by-Swelling”: A New Protocol for Rotaxane Synthesis*. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (12), 3500.
- (255) Harrison, I. T. *The effect of ring size on threading reactions of macrocycles*. *J Chem Soc Chem Commun* **1972**, No. 4, 231.
- (256) Aucagne, V.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Walker, D. B. *Catalytic “Click” Rotaxanes: A Substoichiometric Metal-Template Pathway to Mechanically Interlocked Architectures*. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (7), 2186.
- (257) Crowley, J. D.; Goldup, S. M.; Lee, A.-L.; Leigh, D. A.; McBurney, R. T. *Active metal template synthesis of rotaxanes, catenanes and molecular shuttles*. *Chem Soc Rev* **2009**, *38* (6), 1530.
- (258) Saito, S.; Takahashi, E.; Nakazono, K. *Synthesis of [2]Rotaxanes by the Catalytic Reactions of a Macrocyclic Copper Complex*. *Org. Lett.* **2006**, *8* (22), 5133.
- (259) Denis, M.; Goldup, S. M. *The active template approach to interlocked molecules*. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1* (8).
- (260) Carver, D. R.; Komin, A. P.; Hubbard, J. S.; Wolfe, J. F. *SRN1 mechanism in heteroaromatic nucleophilic substitution. Reactions involving halogenated pyrimidines, pyridazines, and pyrazines*. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (2), 294.
- (261) Colbon, P. J. J.; Foster, A. C.; Giles, M. E.; Patel, Z.; Singleton, J. T. *A general and efficient route to 6-methyl-pyrazin-2-yl-amines: Alkylation of 2,6-dichloropyrazine via malonate derivatives*. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45* (5), 1451.
- (262) Li, J. J.; Meng, W.; Wu, S.; Wu, Y.-J.; Guernon, J.; Allen, M. P.; Miller, M. M.; Cheng, P. T.; Chen, B. *2,5-Bis-(sulfonyl)pyrazines as unprecedented building blocks and their SNAr reactions*. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (15), 1938.
- (263) Nikishkin, N. I.; Huskens, J.; Verboom, W. *Transition metal-catalyzed functionalization of pyrazines*. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (22), 3583.
- (264) Summers, J. S.; Stolzenberg, A. M. *The cis-influence of hydroporphyrin macrocycles on the axial ligation equilibria of cobalt(II) and zinc(II) porphyrin complexes*. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (23), 10559.
- (265) Laviron, E.; Roullier, L. *Electrochemical reactions with protonations at equilibrium: Part IX. Comparison between the surface and heterogeneous electrochemical rate constants in the system phenazine/dihydrophenazine*. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1983**, *157* (1), 7.
- (266) Behun, J. D.; Levine, R. *The Chemistry of Pyrazine and its Derivatives. II. The Acylation of Methylpyrazine1*. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (19), 5157.
- (267) Behun, J. D.; Levine, R. *The Chemistry of Pyrazine and Its Derivatives. IV. The Alkylation and Arylation of Methylpyrazine*. *J. Org. Chem.* **1961**, *26* (9), 3379.

- (268) Thordarson, P. *Determining association constants from titration experiments in supramolecular chemistry*. *Chem Soc Rev* **2011**, 40 (3), 1305.
- (269) Lehn, J.-M.; Ziessel, R. *Efficient Synthesis of 1,2-Bis(2,2? Helv. Chim. Acta* **1988**, 71 (6), 1511.
- (270) Gibson, H. W.; Lee, S. H.; Engen, P. T.; Lecavalier, P.; Sze, J.; Shen, Y. X.; Bheda, M. *New triarylmethyl derivatives*. *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (14), 3748.
- (271) Dressler, J. J.; Miller, S. A.; Meeuwsen, B. T.; Riel, A. M. S.; Dahl, B. J. *Synthesis of dilactone bridged terphenyls with crankshaft architectures*. *Tetrahedron* **2015**, 71 (2), 283.
- (272) Moreira, R.; Havranek, M.; Sames, D. *New Fluorogenic Probes for Oxygen and Carbene Transfer: A Sensitive Assay for Single Bead-Supported Catalysts*. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (17), 3927.
- (273) González Cabrera, D.; Koivisto, B. D.; Leigh, D. A. *A metal-complex-tolerant CuAAC 'click' protocol exemplified through the preparation of homo- and mixed-metal-coordinated [2]rotaxanes*. *Chem. Commun.* **2007**, 4218.
- (274) Mobian, P.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P. *Efficient synthesis of a labile copper(I)-rotaxane complex using click chemistry*. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (28), 4907.
- (275) Wang, X.-Y.; Kimyonok, A.; Weck, M. *Functionalization of polymers with phosphorescent iridium complexes via click chemistry*. *Chem Commun* **2006**, No. 37, 3933.
- (276) Casas-Solvas, J. M.; Vargas-Berenguel, A.; Capitán-Vallvey, L. F.; Santoyo-González, F. *Convenient Methods for the Synthesis of Ferrocene–Carbohydrate Conjugates*. *Org. Lett.* **2004**, 6 (21), 3687.
- (277) Ornelas, C.; Ruiz Aranzaes, J.; Cloutet, E.; Alves, S.; Astruc, D. *Click Assembly of 1,2,3-Triazole-Linked Dendrimers, Including Ferrocenyl Dendrimers, Which Sense Both Oxo Anions and Metal Cations*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (6), 872.
- (278) Viguier, R. F. H.; Hulme, A. N. *A Sensitized Europium Complex Generated by Micromolar Concentrations of Copper(I): Toward the Detection of Copper(I) in Biology*. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (35), 11370.
- (279) Chen, W.-Z.; Fanwick, P. E.; Ren, T. *Dendronized Diruthenium Compounds via the Copper(I)-Catalyzed Click Reaction*. *Inorg. Chem.* **2007**, 46 (9), 3429.
- (280) Britovsek, G. J. P.; England, J.; White, A. J. P. *Non-heme Iron(II) Complexes Containing Tripodal Tetradentate Nitrogen Ligands and Their Application in Alkane Oxidation Catalysis*. *Inorg. Chem.* **2005**, 44 (22), 8125.
- (281) Rivada-Wheelaghan, O.; Aristizábal, S. L.; López-Serrano, J.; Fayzullin, R. R.; Khusnutdinova, J. R. *Controlled and Reversible Stepwise Growth of Linear Copper(I) Chains Enabled by Dynamic Ligand Scaffolds*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (51), 16267.
- (282) Trolez, Y.; Finke, A. D.; Silvestri, F.; Monti, F.; Ventura, B.; Boudon, C.; Gisselbrecht, J.-P.; Schweizer, W. B.; Sauvage, J.-P.; Armaroli, N.; et al. *Unconventional Synthesis of a Cu^I Rotaxane with a Superacceptor Stopper*. *Chem. - Eur. J.* **2018**, 24 (41), 10422.
- (283) Zehnder, D. W.; Smithrud, D. B. *Facile Synthesis of Rotaxanes through Condensation Reactions of DCC-[2]Rotaxanes*. *Org. Lett.* **2001**, 3 (16), 2485.
- (284) Avellini, T.; Baroncini, M.; Ragazzon, G.; Silvi, S.; Venturi, M.; Credi, A. *Photochemically Controlled Molecular Machines with Sequential Logic Operation*. *Isr. J. Chem.* **2014**, 54 (5-6), 553.
- (285) McNitt, K. A.; Parimal, K.; Share, A. I.; Fahrenbach, A. C.; Witlicki, E. H.; Pink, M.; Bediako, D. K.; Plaisier, C. L.; Le, N.; Heeringa, L. P.; et al. *Reduction of a Redox-Active Ligand*

- Drives Switching in a Cu(I) Pseudorotaxane by a Bimolecular Mechanism. J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (3), 1305.
- (286) Share, A. I.; Parimal, K.; Flood, A. H. *Bilability is Defined when One Electron is Used to Switch between Concerted and Stepwise Pathways in Cu(I)-Based Bistable [2/3]Pseudorotaxanes. J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (5), 1665.
- (287) Cheng, C.; McGonigal, P. R.; Stoddart, J. F.; Astumian, R. D. *Design and Synthesis of Nonequilibrium Systems. ACS Nano* **2015**, *9* (9), 8672.
- (288) Arduini, A.; Bussolati, R.; Credi, A.; Secchi, A.; Silvi, S.; Semeraro, M.; Venturi, M. *Toward Directionally Controlled Molecular Motions and Kinetic Intra- and Intermolecular Self-Sorting: Threading Processes of Nonsymmetric Wheel and Axle Components. J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (26), 9924.
- (289) Vinothkumar, K. R.; Henderson, R. *Structures of membrane proteins. Q. Rev. Biophys.* **2010**, *43* (1), 65.
- (290) Kozhushkov, S.; Wagner-Gillen, K.; Khlebnikov, A.; de Meijere, A. *Productive Syntheses of 1-Ethynylcyclopropylamine and 1-Ethynylcyclobutylamine¹. Synthesis* **2010**, *2010* (23), 3967.
- (291) Wang, C.; Yamamoto, H. *Tungsten-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Allylic and Homoallylic Alcohols with Hydrogen Peroxide. J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (4), 1222.
- (292) Kawai, H.; Umehara, T.; Fujiwara, K.; Tsuji, T.; Suzuki, T. *Dynamic Covalently Bonded Rotaxanes Cross-Linked by Imine Bonds between the Axle and Ring. Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (26), 4281.
- (293) Li, H.-G.; Wang, G.-W. *Liquid-Assisted One-Pot Mechanosynthesis and Properties of Neutral Donor–Acceptor [2]Rotaxanes. J. Org. Chem.* **2017**, *82* (12), 6341.
- (294) Liang, H.-C.; Kim, E.; Incarvito, C. D.; Rheingold, A. L.; Karlin, K. D. *A Bis-Acetonitrile Two-Coordinate Copper(I) Complex. Inorg. Chem.* **2002**, *41* (8), 2209.

Synthèse et études de cages moléculaires commutables : récepteurs allostériques et composants de systèmes entrelacés

Résumé

La synthèse de cages moléculaires commutables intégrant des fonctions permettant de contrôler la taille de leurs cavités représente un défi conceptuel et synthétique. La cage covalente flexible synthétisée **C** se compose de deux porphyrines de zinc(II) reliées par des anses diméthoxyéthane incluant des ligands triazoles. La coordination réversible d'ions Ag(I) aux triazoles déclenche un changement conformationnel important de la cage qui passe d'une conformation aplatie à une conformation ouverte. Ce changement conformationnel permet le contrôle allostérique de l'encapsulation de molécule π -accepteur (NDI) ou de ligand ditopique (pyrazine). Enfin, un [2]semirotaxane original, constitué de la cage ouverte $[Ag_4C](BArF)_4$ comme anneau, a été obtenu quantitativement par enfilage d'un axe moléculaire mono-bouchonné comportant une station pyrazine. La commutabilité de la cage est exploitée pour contrôler l'enfilage de l'axe au travers de l'anneau. C'est un exemple rare d'enfilage contrôlé de façon allostérique.

Mots-clés : cage moléculaire covalente, porphyrine, CuAAC, encapsulation, synthèse organique, chimie de coordination, cage commutable, contrôle allostérique, molécules imbriquées mécaniquement, [2]semirotaxane, enfilage contrôlé.

Résumé en anglais

The synthesis of covalent cages incorporating which enable the control of its cavity, is a conceptual as well as a synthetic challenge. The flexible cage **C** is composed of two zinc(II)-porphyrins linked together by dimethoxyethane bridges which contain triazole ligands. Reversible coordination of Ag(I) ions triggers a significant conformational change of the cage from a closed to an open state. Leading to an allosterically controlled encapsulation of a π -acceptor (NDI) molecule and a ditopic ligand (pyrazine). Ultimately, an innovative [2]semirotaxane constituting of the cage $[Ag_4C](BArF)_4$ as the ring has been obtained quantitatively after threading a mono-stoppered molecular axle incorporating a pyrazine station. The switchable behavior of the cage has been used to control the threading process. This example is one of the very few to demonstrate an allosterically-controlled threading phenomenon.

Keywords : covalent molecular cage, porphyrin, CuAAC, encapsulation, organic synthesis, coordination chemistry, switchable cage, allosteric control, mechanically interlocked molecules, [2]semirotaxane, controlled threading.