



HAL
open science

Synthèses et études physico-chimiques de matériaux à base de moteurs moléculaires rotatifs photoactivables

Jean-Rémy Colard-Itté

► **To cite this version:**

Jean-Rémy Colard-Itté. Synthèses et études physico-chimiques de matériaux à base de moteurs moléculaires rotatifs photoactivables. Autre. Université de Strasbourg, 2018. Français. NNT : 2018STRAF044 . tel-03510371

HAL Id: tel-03510371

<https://theses.hal.science/tel-03510371v1>

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 222

UPR 22

THÈSE présentée par :
Jean-Rémy COLARD-ITTÉ

soutenue le : **29 octobre 2018**

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

Discipline/ Spécialité : Chimie

**SYNTHÈSES ET ÉTUDES PHYSICO-CHIMIQUES DE
MATÉRIAUX À BASE DE MOTEURS MOLECULAIRES
ROTATIFS PHOTOACTIVABLES.**

THÈSE DIRIGÉE PAR :

M. GIUSEPPONE NICOLAS Professeur, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

PRÉSIDENT DU JURY :

Mme HEITZ VALÉRIE Professeur, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

RAPPORTEURS :

M. CHASSENIEUX CHRISTOPHE Professeur, Université du Maine, Le Mans, France

M. RAYNAL MATTHIEU Docteur, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

Table des Matières

Table des Matières	1
Résumé	4
Remerciements	7
Abbréviations et Symboles	10
Introduction Générale et Objectifs.....	12
Chapitre 1 : Bibliographie.....	16
1/ Mouvements dans les systèmes biologiques.....	16
a) Kinésines.....	16
b) Myosines.....	18
c) Dynéines.....	20
d) ATP synthases.....	21
2/ Mouvements dans les systèmes chimiques synthétiques.....	24
a) Commutateurs moléculaires.....	24
i. Depuis le système de la « molécule seule »	24
ii. Aux mouvements à plus grandes échelles	37
b) Moteurs moléculaires.....	46
i. Depuis le système de la molécule seule	48
ii. Aux mouvements à plus grandes échelles	69
3/ Conclusion	72
Chapitre 2 : Synthèses et caractérisations de gels contractiles à base de moteurs moléculaires rotatifs hautement fonctionnalisés	74
1/ Synthèse à l'échelle de plusieurs grammes d'un moteur moléculaire hautement fonctionnalisé. 74	
a) Synthèse de la partie haute du moteur cible.....	75
b) Synthèse de la partie basse du moteur cible.....	77
c) Couplage de Barton-Kellogg et formation du moteur complètement protégé.....	80
2/ Fonctionnalisation par des chaînes de polymère et formation de gel contractile	84
a) Fonctionnalisation par des chaînes de polymère et formation de gel	84
b) Contraction macroscopique initiée par irradiation UV.....	86
3/ Formation de gels depuis des chaînes PEG-homo-bis-fonctionnelles.....	89
4/ Conclusion	91
Chapitre 3 : Caractérisations physiques de gels contractiles à base de moteurs moléculaires	93
1/ Méthodes de caractérisations utilisées.....	93
a) Rhéologie	93
b) Diffusion de neutrons aux petits angles	94
2/ Caractérisation du comportement mécanique de gels de moteurs moléculaires	95
3/ Conclusion	107
Chapitre 4 : Synthèses et caractérisations de matériaux hors-équilibre à base d'hybrides moteur-modulateur.....	109
1/ Synthèse et caractérisation d'un diaryléthène hautement fonctionnalisé	109

a) Synthèse d'un dérivé diaryléthène tétra-fonctionnalisé	111
b) Caractérisation des mouvements au sein du modulateur	113
2/ Fonctionnalisations des différentes unités pour leur intégration dans un réseau polymérique ..	116
3/ Formations de gels hybrides à base de moteurs moléculaires et d'unités modulatrices et études de leurs phénomènes de contractions/extensions	120
a) Formations de gels	120
b) Etudes des phénomènes de contractions/extensions	122
c) Contrôle à deux longueurs d'ondes du gel G-11	125
4/ Conclusion	127
Conclusions et Perspectives.....	128
Experimental Part.....	130
1/ General Procedures	130
a) Solvent and chemical reagents	130
b) Chromatographic methods	130
c) Analytical methods and instruments	131
i. Nuclear Magnetic Resonance (NMR)	131
ii. Mass spectrometry	131
iii. Gel irradiation studies.....	131
iv. Actinometry	131
v. Rheology.....	132
vi. Small Angle Neutron Scattering (SANS).....	132
2/ Synthesis and Characterization of Compounds	134
<i>Compound 1</i>	134
<i>Compound 2</i>	134
<i>Compound 3</i>	135
<i>Compound 4</i>	135
<i>Compound 5</i>	136
<i>Compound 6</i>	136
<i>Compound 7</i>	137
<i>Compound 8</i>	137
<i>Compound 9</i>	138
<i>Compound 10</i>	139
<i>Compound 11</i>	139
<i>Compound 12</i>	140
<i>Compound 13</i>	141
<i>Compound 14</i>	142
<i>Compound 15</i>	142
<i>Compound 16</i>	143
<i>Compound 17</i>	144
<i>Compound 18</i>	144
<i>Compound 19</i>	145
<i>Compound 20</i>	146
<i>Compound 21</i>	147

<i>Gel G-1</i>	147
<i>Compound 22</i>	148
<i>Compound 23</i>	148
<i>Compound 24</i>	149
<i>Compound 25</i>	149
<i>Compound 26</i>	150
<i>Compound 27</i>	151
<i>Gel G-2</i>	152
<i>Compound 28</i>	152
<i>Compound 29</i>	153
<i>Compound 30</i>	154
<i>Gel G-3</i>	154
<i>Gel G-4</i>	155
<i>Gel G-5</i>	155
<i>Gel G-6</i>	155
<i>Gel G-7</i>	155
<i>Gel G-8</i>	156
<i>Gel G-9</i>	156
<i>Compound 31</i>	156
<i>Compound 32</i>	157
<i>Compound 33</i>	157
<i>Compound 34</i>	158
<i>Compound 35</i>	158
<i>Compound 36</i>	159
<i>Compound 37</i>	160
<i>Compound 38</i>	160
<i>Compound 39</i>	161
<i>Compound 40</i>	162
<i>Compound 41</i>	163
<i>Gel G-10</i>	163
<i>Gel G-11</i>	163
<i>Gel G-12</i>	163
<i>Gel G-13</i>	164
<i>Gel G-14</i>	164
<i>Gel G-15</i>	164

Résumé

Contrôler le mouvement des molécules est l'un des principaux enjeux en chimie moléculaire et supramoléculaire. Une importante partie de ce domaine tire en effet inspiration de la nature, notamment des moteurs biomoléculaires tels que les kinésines, myosines ou l'ATP synthase. La première propriété de ces systèmes à mettre en évidence est leur capacité à fonctionner hors de l'équilibre thermodynamique et donc de fournir un travail continu tant qu'ils reçoivent un signal d'activation externe. Le second point d'intérêt majeur, ici plus spécifique à la myosine, est la capacité à transférer un mouvement nanométrique à plus grande échelle. C'est ce qu'il se passe au sein des sarcomères pour les filaments de myosine qui effectuent une translation micrométrique le long de filaments d'actine. Les mouvements collectifs de différents filaments d'actine vont initier la contraction des sarcomères, qui eux-mêmes en se contractant conjointement vont transférer leur mouvement à plus grande échelle vers les myofibrilles et ainsi de suite jusqu'à obtenir la contraction macroscopique d'un muscle.

Les chimistes tentent de plus en plus de mimer les systèmes biologiques et leur habilité à créer des mouvements moléculaires collectifs, ce qui a mené à l'essor de nombreux systèmes de machines moléculaires synthétiques. En particulier, notre équipe s'intéresse grandement à des systèmes pouvant fonctionner hors-équilibre, tels que des moteurs moléculaires rotatifs photoactivables basés sur des alcènes fortement encombrés. Les travaux décrits dans ce manuscrit cherchent à répondre à deux problématiques principales. D'abord au niveau synthétique, dans une optique de production de ces moteurs à grande échelle ; puis au niveau de la caractérisation des propriétés de matériaux formés à base de moteurs moléculaires.

En premier lieu, la synthèse du moteur a ainsi été réexplorée. Chaque étape a fait l'objet d'une augmentation de l'échelle de production, allant jusqu'à former plusieurs dizaines de grammes de composés intermédiaires, et jusque plusieurs grammes de la molécule finale ciblée. Le « scale up » complet de la synthèse a fourni près de 3 g de moteur énantiopur, permettant à présent une plus grande accessibilité à la production de matériaux photosensibles, facilitant ainsi la capacité à les caractériser à différentes échelles. Ce moteur peut être intégré comme point de réticulation dans un réseau de chaînes de polymères en utilisant une réaction 1,3-dipolaire de Huisgen, conduisant à l'obtention d'un gel. La rotation unidirectionnelle des unités de moteur est capable d'induire un enroulement des chaînes polymériques, qui se traduit, à plus grande échelle, par un mouvement macroscopique du gel. Ainsi, de

par l'apport d'une énergie lumineuse, des mouvements moléculaires ont été mis en commun pour générer un travail mécanique observable à notre échelle. Dans ce cas, sept ordres de grandeurs ont été franchis.

Dans un second temps, des études de propriétés mécaniques des gels par mesures de rhéologie ont été effectuées. Le but de ces expériences était de déterminer les conditions optimales pour lesquelles les gels avaient un taux maximum de contraction tout en caractérisant leurs propriétés mécaniques. Le premier résultat notable fut que le rapport des modules des matériaux avant et après contraction est proportionnel au rapport des volumes des gels avant et après irradiation. Ainsi, une contraction maximale se vérifiera par rhéologie en regardant directement le ratio des modules avant et après irradiation des gels.

Des études ont été réalisées en faisant varier dans un premier temps la masse moléculaire des chaînes de polymères à concentration fixe de moteurs dans le gel. Ainsi, quatre dérivés de moteurs comportant respectivement deux chaînes de poly(éthylène glycol) (PEG) ont été synthétisés et ont servi dans la formation des gels correspondants. Des mesures de rhéologie utilisant un piézo-rhéomètre ont amené à la détermination d'une masse optimale ($M_{\text{opt}} \sim 5000 \text{ g.mol}^{-1}$) pour laquelle la contraction du matériau est maximale. Pour cette masse molaire donnée, une seconde série de gels a été formée, en faisant varier cette fois-ci la concentration de moteurs au sein du matériau, pour cinq concentrations différentes. Une nouvelle fois, une concentration optimale ($c_{\text{opt}} \sim 5 \text{ mM}$), pour laquelle le gel atteint un maximum de contraction, a pu être identifiée.

Par la suite, les systèmes étudiés ont fait l'objet d'analyses par diffusion de neutrons aux petits angles, pour un gel correspondant au système optimal ($c = 5 \text{ mM}$, $M_{\text{(PEG)}} \sim 5000 \text{ g.mol}^{-1}$) avant et après contraction. En premier résultat, nous pouvons noter que les deux courbes se superposent aux grands angles, pour lesquels le signal est issu des chaînes de polymères. L'analyse des courbes indique notamment que la longueur de persistance ne varie pas avec la contraction du matériau. Les premières différences issues de la contraction apparaissent dans la région des moyens angles. Ici le signal résulte du réseau en lui-même et peut être associé à la taille de la maille du réseau polymérique. Dans le cas du gel contracté, le signal indique que la maille du réseau est bien plus grande que pour le gel avant contraction. Dans la région des petits angles, une augmentation du signal est observée dans le cas du gel non irradié. Ceci révèle la présence de nombreuses hétérogénéités, soit une répartition grandement aléatoire des composants dans le matériau. Après contraction le signal devient plus plat, suggérant dans ce cas-ci une diminution du nombre d'hétérogénéités.

Ces deux derniers résultats peuvent être interprétés comme suit. Lors de la contraction, les différentes régions (hétérogénéités) comportant des moteurs se rapprochent les unes des autres. La topologie initiale définissant la maille du réseau s'en trouve alors complètement modifiée, pour former alors une nouvelle

maille plus grande que la première, comportant plus de moteurs. De même, la contraction va induire la formation de plus grandes hétérogénéités à partir des plus petites, réduisant leur nombre par la même occasion.

Par la suite, d'autres acquisitions ont été effectuées avec des chaînes PEG plus longues ou en augmentant la concentration de moteur dans le gel. Pour compléter ces études, et pour mieux comprendre le rôle des hétérogénéités dans le processus de contraction, des acquisitions à différents taux de contraction sur le système optimal ont été réalisées et sont en cours d'analyse.

Un dernier thème a été exploré pour nos systèmes. En effet, si la rotation est unidirectionnelle, l'enroulement des chaînes ne peut se faire que dans un sens et la contraction du matériau est donc irréversible. Pour pouvoir établir une réversibilité dans ces systèmes, il a été envisagé d'introduire au sein des gels, en plus des unités de moteurs, des unités modulatrices de type diaryléthènes. Ces molécules sont capables d'effectuer une réaction d'électrocyclisation intramoléculaire et donc de passer d'une « forme ouverte » à une « forme fermée » en réponse à différents *stimuli* lumineux. Nous avons élaboré la synthèse de ce type d'unité en s'assurant une haute fonctionnalité de façon à pouvoir l'introduire avec le moteur dans un réseau de chaînes polymères. De plus, des caractérisations UV-Vis du modulateur ont été entreprises et ont révélé que son fonctionnement pouvait se faire de façon orthogonale à celui du moteur rotatif. Ainsi, en irradiant un tel gel hybride sous lumière UV, on permet à la fois aux unités de moteurs de tourner tout en s'assurant que les unités régulatrices sont sous leur « forme fermée », ce qui conduit à la contraction du gel. Après contraction, sous lumière visible, les unités de moteurs n'effectuent aucun travail tandis que les unités régulatrices passent à leur « forme ouverte ». Cette forme autorise des libres rotations autour de liaisons simples, permettant le désenroulement des chaînes de polymères entremêlées, ce qui se traduit par la relaxation du gel.

L'ensemble de ce travail peut s'inscrire dans un cadre de biomimétisme, du fait de l'exploitation de mouvements moléculaires collectifs hors-équilibre pour produire un mouvement à grande échelle via conversion d'énergie lumineuse. Les nouvelles avancées dans la compréhension de ces gels contractiles par les études de caractérisation physiques, ainsi que la possibilité de produire un mouvement macroscopique réversible devraient pouvoir constituer un début de perspective dans l'implémentation de moteurs moléculaires dans des matériaux applicatifs.

Remerciements

En tout premier lieu, je souhaite remercier le Pr. Nicolas Giuseppone pour m'avoir accueilli dans son équipe. Ces trois années d'expérience dans le domaine de la recherche m'ont beaucoup apporté, je pense que le quotidien au laboratoire m'a aidé à mûrir davantage. Je retiendrai beaucoup de bons souvenirs de mon séjour ici, ainsi que des leçons de vie qui me seront plus que certainement utiles dans le futur. Bien que mon parcours dans la recherche ne prenne pas de suite après ce doctorat, j'ai vécu ces dernières années comme une expérience des plus enrichissantes, et lui suis donc des plus reconnaissant pour m'avoir permis de la vivre, d'autant plus dans une équipe aussi sympathique.

Je souhaiterais ensuite remercier le Dr. Gad Fuks, non seulement pour tous les moments de discussions plus ou moins sérieux que nous avons eus ensemble et avec d'autres camarades qui seront nommés ensuite, mais aussi tout spécialement pour toute l'aide et l'écoute apportées durant ces trois ans. Son aide a notamment été des plus précieuses dans le processus de candidature aux missions d'enseignement proposées par l'Université de Strasbourg, qui a constitué un des points culminants de mon choix de carrière. Même s'il me dira certainement le contraire, je lui suis extrêmement redevable pour cela.

Merci également au Dr. Emilie Moulin, autant pour m'avoir aidé à voir clair dans certains moments difficiles que pour sa bonne humeur au quotidien et les agréables discussions animant nos couloirs.

Mes pensées suivantes vont à toutes les personnes avec qui j'ai pu travailler sur ce projet. Merci donc au Dr. « Shifu » Quan Li qui a démarré cette belle aventure, au Dr. Justin T. Foy qui a participé à me transmettre une partie du savoir-faire pour les formations de nos matériaux. Merci à mes compagnons d'infortune, le Dr. Antoine Goujon et Damien Dattler autant pour le travail d'équipe que pour les innombrables déconnades que j'ai pu avoir avec chacun d'entre eux. Merci également aux motoristes les plus récents, Alexis/Xavier Perrot et Joakim Heiser, en leur souhaitant à tous les deux bon courage tant pour leur doctorat que pour leurs missions d'enseignement, j'espère fortement qu'ils en apprécieront l'expérience.

Je remercie aussi chaudement tous les autres membres de l'équipe, anciens comme actuels, avec qui j'ai pu passer les bons moments qui m'ont fait encore plus apprécier mon temps passé ici. Merci donc particulièrement au Dr. Simon McKie, au Dr. Susanne Schneider, au Dr. Artem Osypenko, au Dr.

Valentina Garavini, au Dr. Joseph J. Armao, au Dr. Vasily Chumachencko, à Cristian Rețe, à Mélodie Galerne, à Claire Counil, à Flavio Picini, ainsi qu'au reste de l'équipe SAMS.

Bien que je n'aie pas directement eu l'occasion de travailler avec eux, je tiens tout de même à remercier le Pr. Mounir Maaloum, le Pr. Pierre Lutz ainsi que le Dr. Andreas Vargas Jentsch, d'abord pour leur bienveillance et le temps qu'ils pouvaient prendre pour répondre aux questions que j'ai pu leur poser, puis également pour leurs humeurs éclatantes qui participaient toujours à la bonne ambiance au sein de l'équipe. Merci également à Odile Gavat, Julie Lemoine et Marie-Céline Samy-Arlaye pour leur aide quotidienne indispensable au laboratoire, ainsi qu'à Gérard Strub et Patrick Allgayer de l'atelier mécanique pour leur grand savoir-faire et le temps consacré à nous aider.

Un grand merci également au Dr. Dominique Collin, qui a toujours pris de son temps pour s'assurer de m'expliquer le plus justement possible les bases et certaines subtilités d'une technique de caractérisation que je ne connaissais pas auparavant. Et merci également au Pr. Eric Buhler et au Dr. Giacomo Mariani avec qui j'ai eu l'occasion de réaliser des expériences de diffusion de neutrons. Ces collaborations particulières, auront sans le moindre doute plus que grandement contribué à ce projet. Dans cette même lancée, merci aussi au Dr. Patrick Judeinstein et au Dr. Jésus Raya avec lesquels j'ai eu l'occasion de mener des expériences d'IRM et de HRMAS respectivement ; bien que les résultats soient encore en cours de traitement et ne soient pas détaillés dans ce manuscrit, j'ai passé de très bons moments à apprendre à leurs côtés.

Merci à la plateforme de caractérisation du campus de Cronenbourg, et plus particulièrement à Emeric Wasielewski et Laurence Oswald pour leur disponibilité et leur aide vis-à-vis de la RMN. Merci également au personnel administratif et de logistique de l'Institut Charles Sadron : Nadia Barkani, Estelle Brunette, Katia Bruzzone-Herbener, Jean-Marc Chauvelot, Odile Lemblé, Magali Meyer, Virginie Oberle et Serge Stoetzel, qui ont tous fait preuve d'une grande gentillesse à chaque fois que j'ai pu avoir besoin de leurs services. Merci aussi aux directeurs qui se sont succédés durant ma thèse : d'abord le Dr. Jean-Michel Guenet et actuellement le Dr. Christian Gautier.

Je tiens aussi à remercier chaleureusement les personnes avec qui j'ai pu travailler dans le cadre de mes missions d'enseignement et ont donc contribué à mon choix de continuer dans cette voie : le « grand chef » Pr. Jean-Marc Weibel, mon binôme le Dr. Michel Holler et Alain Dijoux dans le cadre des TP de chimie organiques pour la deuxième année de licence de chimie, ainsi que le Pr. Jean-Pierre Lepoittevin et le Dr. Philippe Chaignon dans le cadre des TD de chimie du vivant de la même composante.

Je me dois également d'avoir une pensée pour l'ensemble des enseignants qui ont pu avoir une influence bénéfique sur ma scolarité, mais plus particulièrement à ceux qui ont pris du temps pour m'aider dans mon orientation tout en ayant une influence non négligeable sur ma vision de la pédagogie souhaitée efficace. Merci donc particulièrement à M. Dumond, au Dr. Jérôme Joubert ainsi qu'au Dr. Christophe Bour.

Un grand merci à tous mes amis proches en dehors du labo, d'abord à ceux du lycée : Robert, Guillaume, Loris, Belkacem, Yann, Menhir et Christophe, qui malgré la distance continuent de s'intéresser à ma petite personne, peu importe à quelle fréquence ; et à ceux rencontrés à Strasbourg : Vincent, Quentin, Diane, Marie, Damien, Antoine, Matthieu, Sonia, Lucile et Aghiles, qui en plus de m'avoir fait découvrir une superbe ville m'ont permis de me sentir à l'aise dès mon arrivée et continuent à l'heure actuelle.

Merci à l'ensemble de mes compagnons de Pint of Science, aux côtés de qui j'ai eu l'occasion durant trois ans de grandement m'amuser tout en participant à l'organisation d'un incroyable événement.

Il me faut également remercier S. Tajiri, S. Miyamoto et T. Tezuka, ainsi que M. Sakurai dont le travail a pu me permettre de trouver un moyen d'évasion depuis maintenant des années.

À ma famille, merci de m'avoir supporté tout ce temps. Bien que je ne sois pas des plus présents, les liens que nous avons m'ont toujours permis de me sentir heureux. Merci avant tout à ma maman, qui y a toujours contribué plus que personne. Merci à mes sœurs pour notre complicité qui m'est chère. À mes grands-parents qui ne sont plus là, merci d'avoir été les exemples que vous avez représentés (et représentez toujours) pour moi. Merci aussi à mes tantes, ainsi qu'à mon oncle et mon cousin, de nous permettre à tous de rester soudés malgré la distance qui nous sépare.

Je remercie ma marraine, pour sa bienveillance depuis mon enfance, mais également pour sa plume, qui a indéniablement influencé mon style d'écriture.

Merci également à Laura, qui a été présente depuis le début de cette partie de ma vie. Elle ne réalise certainement pas tout le soutien moral qu'elle a pu me fournir, et ce même à distance. J'ose espérer que la fin de cette aventure ne marquera que le commencement de la nôtre.

Enfin, je souhaiterais remercier le Pr. Valérie Heitz, le Pr. Christophe Chassenieux et le Dr. Matthieu Raynal d'avoir accepté d'évaluer ce manuscrit.

Abbréviations et Symboles

Å	Ångström
AcCN	Acétonitrile
ADP	Adénosine Diphosphate
AFM	Microscopie à Force Atomique
ATP	Adénosine Triphosphate
BBr ₃	Tribromure de Bore
Bn	Benzyle
CTC	Complexe à Transfert de Charges
CuBr	Bromure de Cuivre (I)
°	Degré
°C	Degré Celsius
δ	Déplacement Chimique
Da	Dalton
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la Fonctionnelle de Densité
DIAD	Diisopropyl Azodicarboxylate
DIBAL-H	Hydruure de Diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DNPA	Diffusion de Neutrons aux Petits Angles
DPMK	Diphénylméthylpotassium
EDC.HCl	Chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EDTA	Acide Éthylènediaminetétraacétique
EtOAc	Acétate d'Éthyle
éq	Équivalent
g	Gramme
<i>G'</i>	Module de stockage
<i>G''</i>	Module de perte
h	Heure
HOBt	Hydroxybenzotriazole
HPLC	Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance
Hz	Hertz
J	Joule
j	Jour
K	Kelvin
K ₂ CO ₃	Carbonate de Potassium
L	Litre
LDA	Diisopropylamidure de Lithium
m	Mètre
MeOH	Méthanol
min	Minute
mol	Mole
NBA	<i>o</i> -nitrobenzaldéhyde

NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
P ₂ S ₅	Pentasulfure de Phosphore
Pa	Pascal
PAA	Poly(acide acrylique)
PEG	Poly(éthylène glycol)
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PMDETA	<i>N,N,N',N'',N'''</i> -pentaméthyl-diéthylène-triamine
PPA	Acide Polyphosphorique
PPh ₃	Triphénylphosphine
ppm	Partie Par Million
quant.	Quantitatif
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
s	Seconde
<i>s</i> -BuLi	<i>s</i> -butyllithium
SOCl ₂	Chlorure de thionyle
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butylate de potassium
T.A.	Température Ambiante
TBAF	Fluorure de Tétra- <i>n</i> -Butylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilane
TEG	Triéthylène Glycol
TFA	Acide Trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TsCl	Chlorure de 4-toluènesulfonyl
TTF	Tétrathiafulvalène
Upy	Ureidopyrimidinone
UV	Ultraviolet
Vis	Visible

Introduction Générale et Objectifs

Principalement motivés par la compréhension du monde environnant, des progrès majeurs ont été réalisés au cours des dernières décennies dans la compréhension des systèmes naturels, produisant de nouveaux modèles décrivant le mécanisme de mouvement des machines moléculaires biologiques.¹ Dans de tels systèmes, ceux étant capables de produire des mouvements coopératifs sont d'un intérêt particulier. Par exemple, les translations collectives de myosines le long de filaments d'actines produisent un mouvement qui est transféré sur de plus grandes échelles, menant à la contraction de nos muscles.

Cette compréhension avancée des systèmes biologiques a inspiré de nombreux chimistes et physiciens pour le développement de nouvelles nanotechnologies,² et plus particulièrement dans le but de contrôler les mouvements moléculaires. Le premier exemple d'un système chimique synthétique imitant le mouvement de translation de l'actine et de la myosine a été décrit en 2000 par l'équipe d'un des lauréats du prix Nobel de chimie de 2016, le Pr. Jean-Pierre Sauvage.³ Le design du système consistait en l'interpénétration de [2]rotaxanes, dans ce cas avec deux sites de coordination différents (stations) présents sur chacune des chaînes (**Figure 1a**). En jouant avec la nature d'un métal à complexer avec l'assemblage, et plus spécifiquement avec sa sphère de coordination, le système peut commuter entre un état contracté ou étendu, dépendant de la station sur laquelle le métal est lié. Inspirée par les travaux du Pr. Sauvage, notre équipe a publié en 2012 un système composé de milliers de machines moléculaires pH-contrôlées reliées par chimie de coordination, conduisant à des chaînes de polymères supramoléculaires linéaires.⁴ Ces travaux ont montré qu'une augmentation de quatre ordres de grandeur, du nanomètre à environ dix micromètres (**Figure 1b**), de la réponse mécanique des machines moléculaires ainsi que la réversibilité du mouvement de contraction étaient possibles. Plus tard, une nouvelle version du système, un gel à base de rotaxanes interpénétrés liés de manière covalente, a été décrite.⁵ Dans ce cas, le réseau de machines

¹ (a) Yanagida, T. & Iwane, A. H. A large step for myosin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **97**, 9357–9359 (2000). (b) Ait-Haddou, R. & Herzog, W. Brownian ratchet models of molecular motors. *Cell Biochem. Biophys.* **38**, 191–213 (2003). (c) Asbury, C. L., Fehr, A. N. & Block, S. M. Kinesin Moves by an Asymmetric Hand-Over-Hand Mechanism. *Science* **302**, 2130–2134 (2003). (d) Boyer, P. D. The binding change mechanism for ATP synthase--some probabilities and possibilities. *Biochim. Biophys. Acta* **1140**, 215–250 (1993).

² Feynman, R. P. There's plenty of room at the bottom. *Eng. Sci.* **23**, 22–36 (1960).

³ 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.* **39**, 3284–3287 (2000).

⁴ Du, G., Moulin, E., Jouault, N., Buhler, E. & Giuseppone, N. Muscle-like Supramolecular Polymers: Integrated Motion from Thousands of Molecular Machines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 12504–12508 (2012).

⁵ Goujon, A., Lang, T., Mariani, G., Moulin, E., Fuks, G., Raya, J., Buhler, E. & Giuseppone, N. Bistable [c2] Daisy Chain Rotaxanes as Reversible Muscle-like Actuators in Mechanically Active Gels. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 14825–14828 (2017).

moléculaires, en passant de l'état contracté à l'état étendu des unités moléculaires, a pu induire la contraction réversible du gel à l'échelle macroscopique (**Figure 1c**).

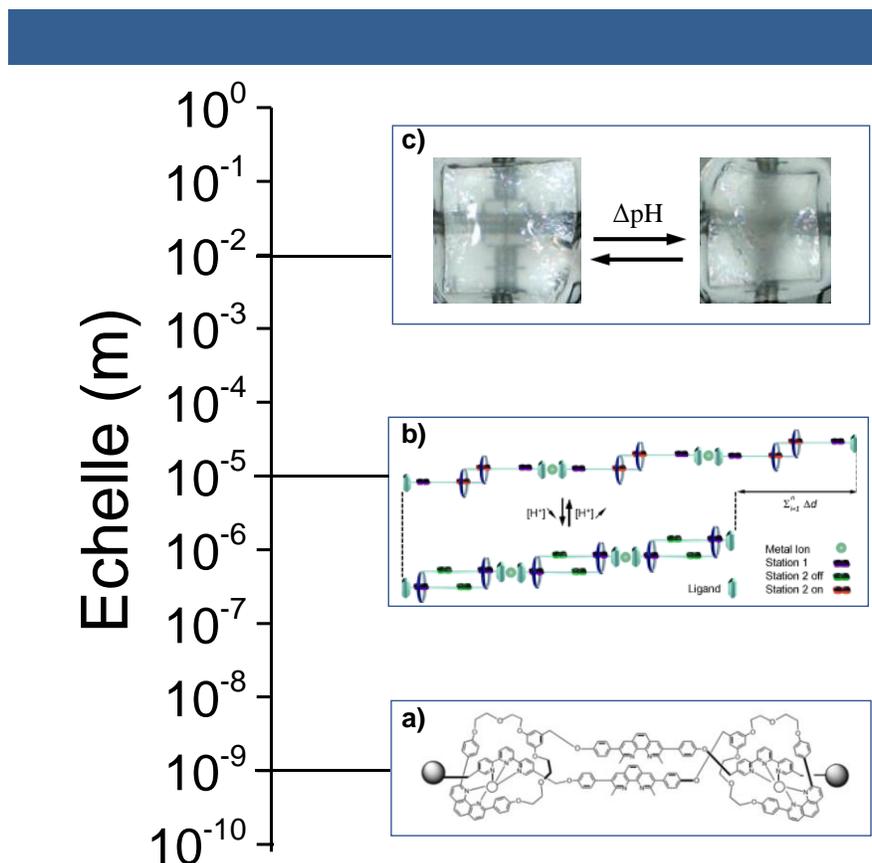


Figure 1 | Représentation schématique des échelles de travail de différents systèmes de rotaxanes interpénétrés.^{3,4,5}

En parallèle, des progrès ont également été réalisés dans le domaine des systèmes hors-équilibre, en particulier à partir des travaux d'un autre des lauréats du prix Nobel de chimie de 2016, le Pr. Ben Feringa, sur les moteurs moléculaires rotatifs photoactivables.⁶ Ces alcènes fortement encombrés peuvent réaliser une rotation continue autour de leur double liaison C=C centrale en réponse à une excitation ultraviolette (UV) (**Figure 2a**), et ce à une fréquence pouvant aller jusqu'au MHz. Ce mouvement continu, basé sur un mécanisme brownien cranté,⁷ représente la différence fondamentale avec les commutateurs moléculaires décrits ci-dessus. Ces molécules commutent entre des minima thermodynamiques tandis que les moteurs

⁶ Koumura, N., Zijlstra, R. W. J., van Delden, R. A., Harada, N. & Feringa, B. L. Light-driven monodirectional molecular rotor. *Nature* **401**, 152–155 (1999).

⁷ Astumian, R. D. Design principles for Brownian molecular machines: how to swim in molasses and walk in a hurricane. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **9**, 5067–5083 (2007).

moléculaires travaillent en dehors de l'équilibre thermodynamique. Exploitant le potentiel de ces molécules décrites par l'équipe du Pr. Feringa, nous avons reporté en 2015 la synthèse d'un moteur moléculaire photoactivable hautement fonctionnalisé ainsi que son intégration dans un réseau polymère (**Figure 2b**).⁸

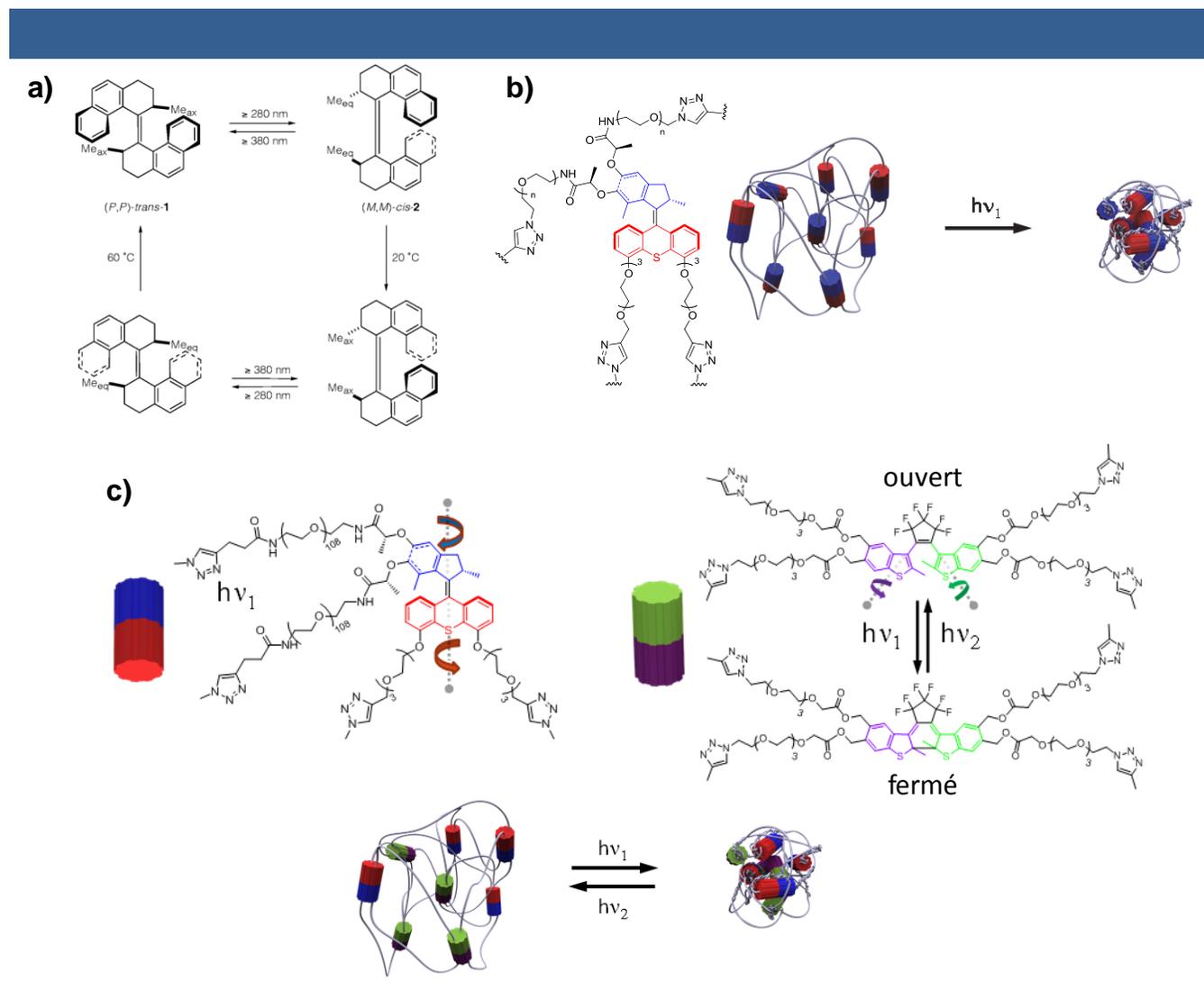


Figure 2 | a) Mécanisme en quatre étapes de la rotation à 360° d'un moteur moléculaire.⁶ b) Représentation schématique de la contraction irréversible d'un réseau à base de moteurs.⁸ c) Représentation schématique de la contraction réversible d'un réseau composé de moteurs moléculaires (en bleu et rouge) et d'unités modulatrices (en vert et violet).⁹

⁸ Li, Q., Fuks, G., Moulin, E., Maaloum, M., Rawiso, M., Kulic, I., Foy, J. T. & Giuseppone, N. Macroscopic contraction of a gel induced by the integrated motion of light-driven molecular motors. *Nat. Nanotechnol.* **10**, 161–165 (2015).

⁹ Foy, J. T., Li, Q., Goujon, A., Colard-Itté, J.-R., Fuks, G., Moulin, E., Schiffmann, O., Dattler, D., Funeriu, D. P. & Giuseppone, N. Dual-light control of nanomachines that integrate motor and modulator subunits. *Nat. Nanotechnol.* **12**, 540–545 (2017).

Lorsque les moteurs sont reliés entre eux par des chaînes polymères et exposés à de la lumière UV, leur rotation génère un travail irréversible à travers l'enroulement des chaînes. Ce mouvement est transféré au réseau et conduit à la contraction de l'ensemble du matériau de 100 % à 20% de son volume d'origine, faisant de ce système le premier exemple de matériau organique de synthèse capable de convertir une énergie lumineuse en énergie mécanique de par des mouvements moléculaires hors-équilibre.

Le présent manuscrit se concentrera sur la description de matériaux qui peuvent fonctionner hors-équilibre. La première partie consistera en une description détaillée de la synthèse d'un moteur moléculaire hautement fonctionnalisé et de son optimisation pour atteindre une synthèse de plusieurs grammes de la molécule cible. Ensuite, le processus de couplage des polymères et de formations de gels seront décrits. Le chapitre suivant présentera les progrès réalisés dans la caractérisation du matériau, d'abord en discutant de ses propriétés mécaniques, puis d'un ensemble d'études de diffusion des neutrons à petits angles (DNPA). Enfin, la possibilité de rendre réversible la contraction du gel a été explorée.⁹ Le dernier chapitre décrira donc la synthèse d'une unité modulatrice ajoutée en plus du moteur dans le réseau polymère et son effet dans le mouvement macroscopique du matériau (**Figure 2c**).

Chapitre 1 : Bibliographie

1/ Mouvements dans les systèmes biologiques

Le mouvement est une partie importante des systèmes vivants, mais surtout, des mouvements très contrôlés peuvent se produire dans notre corps. Les unités ayant de telles fonctions sont appelées moteurs biologiques et peuvent convertir de l'énergie chimique, souvent de l'adénosine triphosphate (ATP), en un travail mécanique. Le résultat de ce travail peut être impliqué dans différents mécanismes, de transport ou de catalyse par exemple. Les kinésines, les myosines et les dynéines forment trois des principales catégories de moteurs moléculaires biologiques et tous consomment de l'ATP comme carburant. Quelques détails sur ces principales architectures seront décrits dans les parties suivantes.

a) Kinésines

Découvertes en 1985,¹⁰ les kinésines sont des protéines présentant une structure dimérique. Chaque monomère peut être séparé en deux parties : une chaîne légère (~ 64 kDa) et une chaîne lourde (~ 124 kDa) (**Figure 3**). Dans la structure dimérique, un enchevêtrement des chaînes légères de chaque monomère forme une sorte de longue queue sur laquelle un substrat peut être fixé à son extrémité.

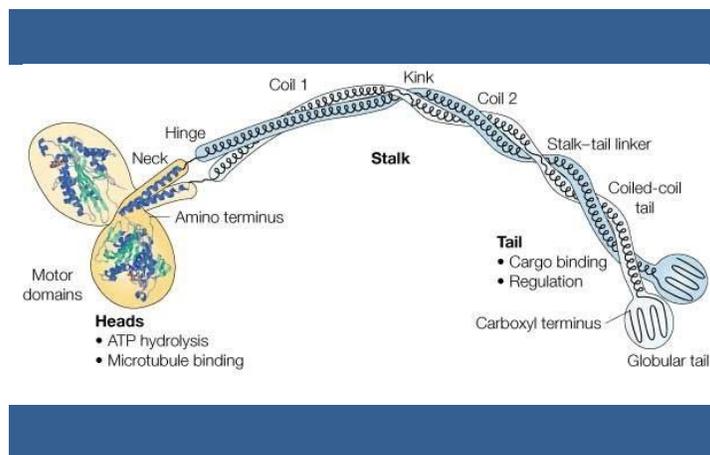


Figure 3 | Représentation schématique de la structure d'une kinésine.¹¹

¹⁰ Vale, R. D., Reese, T. S. & Sheetz, M. P. Identification of a novel force-generating protein, kinesin, involved in microtubule-based motility. *Cell* **42**, 39–50 (1985).

¹¹ Woehlke, G. & Schliwa, M. Walking on two heads: the many talents of kinesin. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **1**, 50–58 (2000).

De l'autre côté, les chaînes lourdes forment deux têtes globulaires individuelles, également appelées « domaines moteurs ». Ces domaines contiennent des sites pouvant lier de l'ATP ou de l'adénosine diphosphate (ADP), et dans lesquels l'ATP peut être hydrolysée en ADP. Cette réaction est une partie importante du mécanisme de mouvement translationnel des kinesines le long de microtubules.

En guise de première étape, une kinesine doublement liée à de l'ADP (**Figure 4 A**) se lie également à un microtubule par une seule des deux têtes. Lorsque cet événement se produit, cette même tête libère l'ADP qui lui était associée, présentant alors un site de liaison vide (**Figure 4 B**). La conformation en cet état empêche l'autre tête de se lier avec le microtubule et reste libre de bouger. À ce stade, de l'ATP vient remplir le site de liaison vide (**Figure 4 C**) dans lequel elle peut être hydrolysée pour obtenir un conjugué kinesine•Pi•ADP/microtubules (**Figure 4 D**). Par la suite, la deuxième tête se lie au microtubule, effectuant un « pas » de 8 nm à partir de la première tête (**Figure 4 E**). Cette liaison est suivie d'une libération rapide de l'ADP contenue dans la deuxième tête (**Figure 4 F**) avant une libération de Pi de la première tête, accompagnée de son détachement du microtubule (**Figure 4 G**). Le système est maintenant dans un état équivalent à **B** avec une inversion du rôle des deux têtes, c'est-à-dire : la première tête est maintenant libre de se déplacer et la seconde présente un site de liaison vide. Ainsi, le mécanisme peut continuer aussi longtemps que de l'ATP est présente pour fournir du carburant pour un travail unidirectionnel continu.

Ainsi, un mouvement de translation unidirectionnel est possible et les kinésines « marchent » le long de microtubules vers leur terminaison « plus ». Si différentes familles de kinésines sont reportées,¹² elles présentent toutes le même type de structure secondaire. Les principales différences entre les différentes catégories résident dans les régions terminales du domaine des chaînes légères, ce qui peut expliquer la variation de la sélectivité vis-à-vis de substrats.

¹² Hirokawa, N., Noda, Y. & Okada, Y. Kinesin and dynein superfamily proteins in organelle transport and cell division. *Curr. Opin. Cell Biol.* **10**, 60–73 (1998).

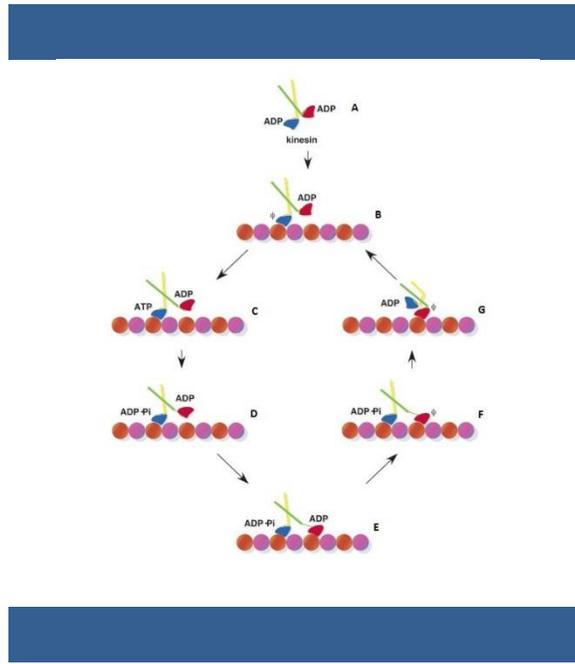


Figure 4 | Représentation schématique du mécanisme proposé pour le mouvement de kinésines le long de microtubules.¹³

b) Myosines

Bien que ces systèmes soient connus depuis plus longtemps que les kinésines, l'étude du mouvement des myosines n'a été développée que dans les années 90.¹⁴ Leur diversité structurale est telle qu'elles sont classées en « superfamilles »,¹⁵ cependant, les myosines sont généralement composées de trois domaines différents : un « domaine de queue », un « domaine de cou » et un « domaine moteur » (**Figure 5a**). La queue peut généralement se lier à un cargo à partir de deux sites globulaires ; le domaine du cou, formé d'hélices- α , relie les domaines de queue et de moteur. La partie moteur possède près du domaine du cou un site de liaison d'ATP dans lequel celle-ci peut subir une hydrolyse. De plus, un site de liaison d'actine est présent de l'autre côté du domaine moteur. Ces deux sites de liaison jouent un rôle essentiel dans le mouvement de marche de la myosine le long des filaments d'actine (**Figure 5b**).

¹³ (a) Schliwa, M. & Woehlke, G. Molecular motors. *Nature* **422**, 759–765 (2003). (b) Kinbara, K. & Aida, T. Toward intelligent molecular machines: directed motions of biological and artificial molecules and assemblies. *Chem. Rev.* **105**, 1377–1400 (2005).

¹⁴ (a) Rayment, I., Rypniewski, W. R., Schmidt-Base, K., Smith, R., Tomchick, D. R., Benning, M. M., Winkelmann, D. A., Wesenberg, G. & Holden, H. M. Three-dimensional structure of myosin subfragment-1: a molecular motor. *Science* **261**, 50–58 (1993). (b) Rayment, I., Holden, H. M., Whittaker, M., Yohn, C. B., Lorenz, M., Holmes, K. C. & Milligan, R. A. Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction. *Science* **261**, 58–65 (1993).

¹⁵ Berg, J. S., Powell, B. C., Cheney, R. E. & Pollard, T. D. A Millennial Myosin Census. *Mol. Biol. Cell* **12**, 780–794 (2001).

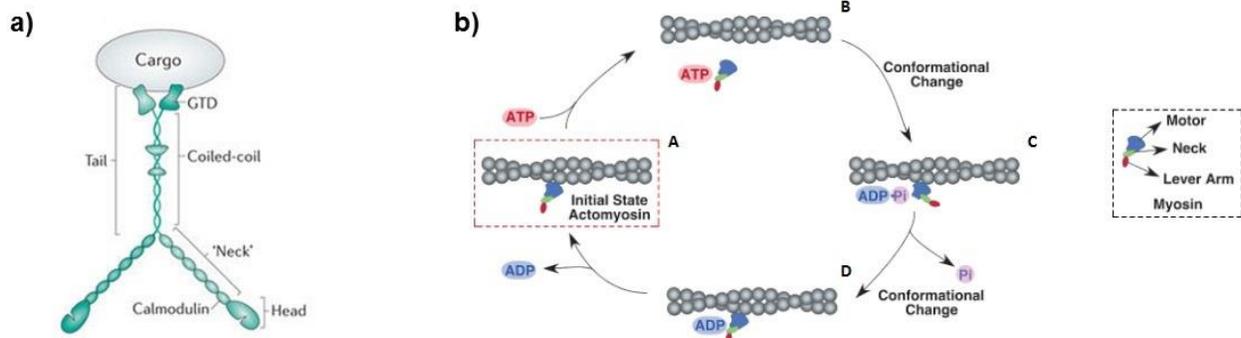


Figure 5 | a) Représentation schématique de la structure de myosine V.¹⁶ b) Représentation schématique du mécanisme proposé pour le mouvement de myosines le long de filaments d'actine.^{13b,17}

Dans la première étape du mécanisme, la myosine n'est liée qu'au filament d'actine (**Figure 5b A**). L'insertion d'ATP dans le site vide du domaine moteur diminue l'affinité de la myosine pour le filament d'actine et déclenche ainsi le détachement du complexe de l'actine (**Figure 5b B**). Entre-temps, la liaison à l'ATP induit également un changement de conformation, ce qui entraîne un mouvement de rotation du domaine moteur. Au cours de l'étape suivante, l'hydrolyse de l'ATP se produit, conduisant à la formation d'un conjugué ADP•Pi•Myosine qui peut se lier au filament d'actine (**Figure 5b C**). Afin de retrouver une plus grande affinité avec le filament, le conjugué libère Pi (**Figure 5b D**) puis de l'ADP faisant revenir le système à un état équivalent à l'état initial, un « pas » plus loin.

Dans toute la superfamille des myosines, la myosine II présente un intérêt particulier. C'est le composant principal des filaments de myosine, structure qui intervient dans le processus de contraction des sarcomères. Un sarcomère est essentiellement l'unité de répétition dans une myofibrille et est délimité par deux lignes Z (**Figure 6, encadré bleu**). Il contient des alignements de filaments de myosine et de filaments d'actine (**Figure 6, encadré violet**). Dans chaque alignement, deux filaments d'actine se font face et l'espace entre eux est appelé la zone H. Par le mécanisme décrit ci-dessus, les filaments de myosine peuvent glisser le long des filaments d'actine, réduisant la longueur de la zone H et la longueur entre deux lignes Z, le sarcomère se contracte. Lorsque différents sarcomères contractent collectivement, leur mouvement est ensuite transféré jusqu'à la myofibrille dans laquelle ils sont contenus, qui peut aussi

¹⁶ Iii, J. A. H. & Sellers, J. R. Walking to work: roles for class V myosins as cargo transporters. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **13**, 13–26 (2012).

¹⁷ Holmes, K. C. The swinging lever-arm hypothesis of muscle contraction. *Curr. Biol.* **7**, R112–R118 (1997).

amplifier ce mouvement en plus de ceux d'autres myofibrilles à leur fibre musculaire (**Figure 6, encadré rose**). Encore une fois, les différentes fibres musculaires organisées en paquets (**Figure 6, encadré vert**) réagissant aux mouvements de leurs composants, se déplaceront et transféreront ce mouvement au muscle dans lequel ils sont incorporés. En fin de compte, les mouvements coopératifs à l'échelle micrométrique des myosines II sont responsables de la contraction macroscopique de nos muscles.

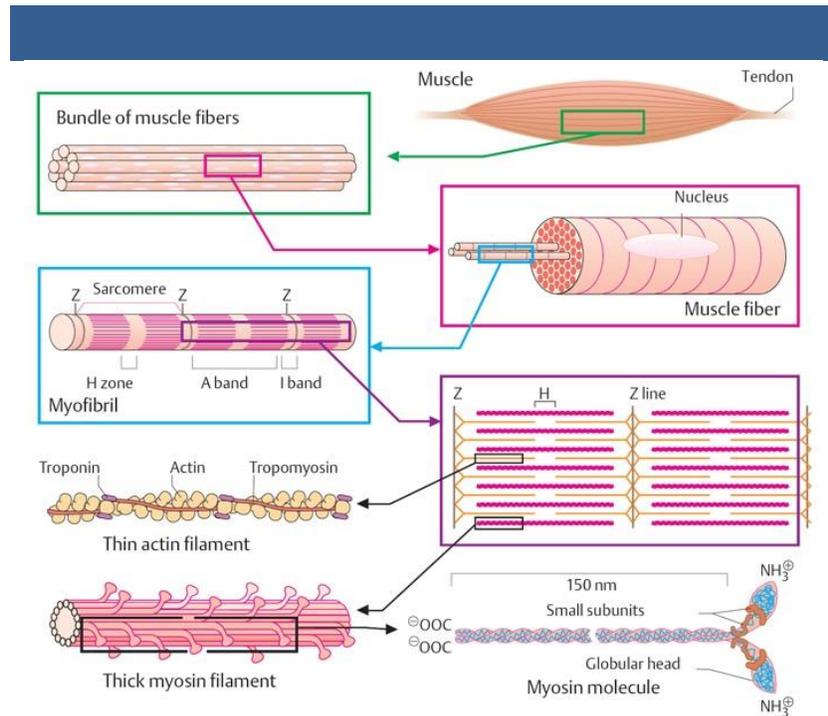


Figure 6 | Représentation schématique des mouvements coopératifs de myosines II résultant en la contraction macroscopique de muscles.¹⁸

c) Dynéines

Les dynéines cytoplasmiques sont organisées en une structure dimérique lourde (~1,5 MDa) composée d'un assemblage protéique complexe de plus de 4000 acides aminés. Il comprend une chaîne lourde contenant 6 unités ATPase réparties dans une structure en anneau (**Figure 7a**). La fonction principale des dynéines réside dans le transport d'une large gamme de cargaisons comme de l'ARN, des organelles ou des virus par exemple,¹⁹ en marchant le long de microtubes vers leur extrémité négative.

¹⁸ Koolman, J. & Roehm, K.-H. *Color Atlas of Biochemistry*. (Thieme, 2005).

¹⁹ Vallee, R. B., Williams, J. C., Varma, D. & Barnhart, L. E. Dynein: An ancient motor protein involved in multiple modes of transport. *J. Neurobiol.* **58**, 189–200 (2004).

En raison de la complexité de la structure des dynéines, l'étude du mécanisme de leur mouvement a pris du retard par rapport aux autres modèles de moteurs biologiques. Finalement, des caractérisations à plus haute résolution des parties de dynéines ont été décrites au cours des dernières années,²⁰ et un mécanisme a pu être proposé (**Figure 7b**).

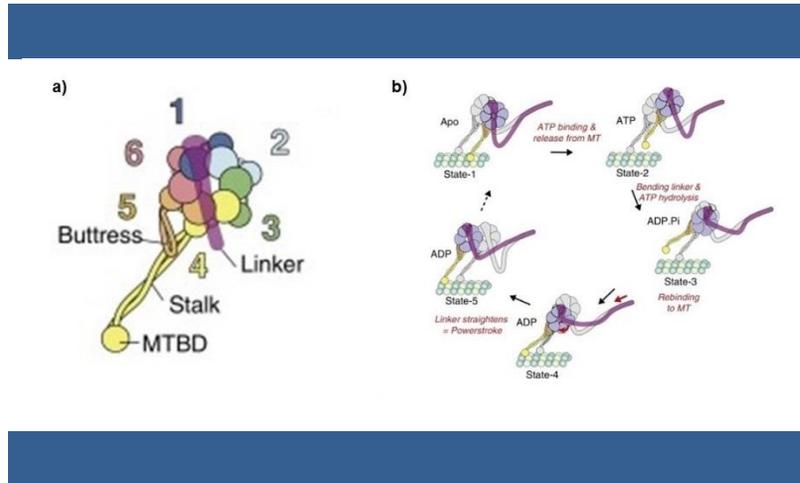


Figure 7 | a) Représentation schématique de la structure d'un monomère composant une dynéine. b) Représentation schématique du mécanisme cyclique proposé pour le mouvement de dynéines le long de microtubules.^{20b}

En guise d'état initial, les deux domaines de liaison des microtubules (notés MTBD dans la **Figure 7a**) du dimère de la dynéine sont fixés au microtubule (**Figure 7b A**). Ensuite, une liaison d'ATP sur un domaine moteur déclenche son détachement du site de liaison microtubulaire correspondant (**Figure 7b B**). Une réorganisation de l'élément de liaison initie une flexion de la structure pendant l'hydrolyse de l'ATP, ce qui permet d'obtenir un complexe ADP•Pi•Dynéine (**Figure 7b C**). Pi est ensuite libéré du complexe, ce qui lui permet de se réattacher plus loin sur le microtubule (**Figure 7b D**). Le linker se plie, induisant le déplacement de la cargaison transportée (**Figure 7b E**), et la libération d'ADP permet au système d'atteindre un état équivalent à **A**.

d) ATP synthases

L'ATP synthase est un complexe protéique responsable de la production d'ATP dans les organismes vivants. Les questions de sa composition et de son mouvement ont fait l'objet de nombreuses études depuis une première description en 1993.^{1d} Sa large structure peut être décomposée en deux parties fonctionnelles

²⁰ (a) Bhabha, G., Cheng, H.-C., Zhang, N., Moeller, A., Liao, M., Speir, J. A., Cheng, Y. & Vale, R. D. Allosteric Communication in the Dynein Motor Domain. *Cell* **159**, 857–868 (2014). (b) Carter, A. P., Diamant, A. G. & Urnavicius, L. How dynein and dynactin transport cargos: a structural perspective. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **37**, 62–70 (2016).

appelées F_1 , dans laquelle un mouvement de rotation est initié par consommation d'ATP, et F_0 , dont cette dernière très polaire est encastrée dans une matrice membranaire, et dont le mouvement de rotation permet lui de synthétiser de l'ATP (**Figure 8a**). Du fait de leur possible dissociation réversible causée par une variation de concentration en ions manganèses dans leur milieu, ces deux parties ont pu être étudiées indépendamment l'une de l'autre, ce qui a pu permettre à différentes équipes de résoudre leur structure cristallographique et de valider les premiers modèles de leur mouvement.²¹

La région F_1 est constituée de cinq différents types de sous-unités protéiques de stœchiométrie $\alpha_3\beta_3\gamma_1\delta_1\epsilon_1$, les unités α et β sont organisées en un cylindre hexamérique présentant une alternance de structures α et β . L'unité γ traverse la cavité de ce cylindre et peut effectuer un mouvement de rotation unidirectionnel en réponse à des changements de conformations des unités β initiés par apport d'ATP. En partant d'un système (**Figure 8b A**) dans lequel l'une des unités β ne contient aucun substrat (β_E), une autre contient de l'ADP (β_{DP}) et la dernière contient de l'ATP (β_{TP}), l'unité γ fait face à l'unité β_E et le cylindre adopte une conformation dans laquelle une ouverture est présente à ce niveau. L'insertion d'ATP dans cette ouverture initie la rotation de l'unité γ vers β_{DP} , qui s'ouvre à moitié pendant que la nouvelle unité β_{TP} se referme (**Figure 8b B**). L'hydrolyse de l'ATP dans l'unité β_{TP} présente à l'état initial (**Figure 8b C**) se suit de l'ouverture complète de l'unité β_{DP} adjacente, qui devient β_E via relargage d'un complexe ADP•Pi, le tout pendant que l'unité γ continue sa rotation pour faire maintenant face à cette nouvelle unité β_E après une rotation globale de 120° (**Figure 8b D**). Le système alors atteint est analogue à celui de l'état initial, et le même processus peut se répéter pour mener à de nouvelles rotations de 120° .

Comme énoncé précédemment, l'autre région de l'ATP synthase, F_0 , permet la production d'ATP de par sa rotation qui elle est générée via un gradient de protons. Cette partie est constituée de trois types de sous-unités protéique dans une stœchiométrie $a_1b_1c_x$, x pouvant varier de 10 à 15 environ selon les différentes espèces. Les sous-unités c forment également une structure cylindrique pouvant être reliées à la sous-unité γ de F_1 . Ce cylindre est en partie encastré dans la sous-unité a qui présente deux canaux à protons, un « d'entrée » et un « de sortie » (**Figure 8c**).

²¹ (a) Abrahams, J. P., Leslie, A. G. W., Lutter, R. & Walker, J. E. Structure at 2.8 Å resolution of F1-ATPase from bovine heart mitochondria. *Nature* **370**, 621–628 (1994). (b) Noji, H., Yasuda, R., Yoshida, M. & Kinosita Jr, K. Direct observation of the rotation of F1-ATPase. *Nature* **386**, 299–302 (1997). (c) Fillingame, R. H. Molecular Rotary Motors. *Science* **286**, 1687–1688 (1999). (d) Stock, D., Leslie, A. G. W. & Walker, J. E. Molecular Architecture of the Rotary Motor in ATP Synthase. *Science* **286**, 1700–1705 (1999).

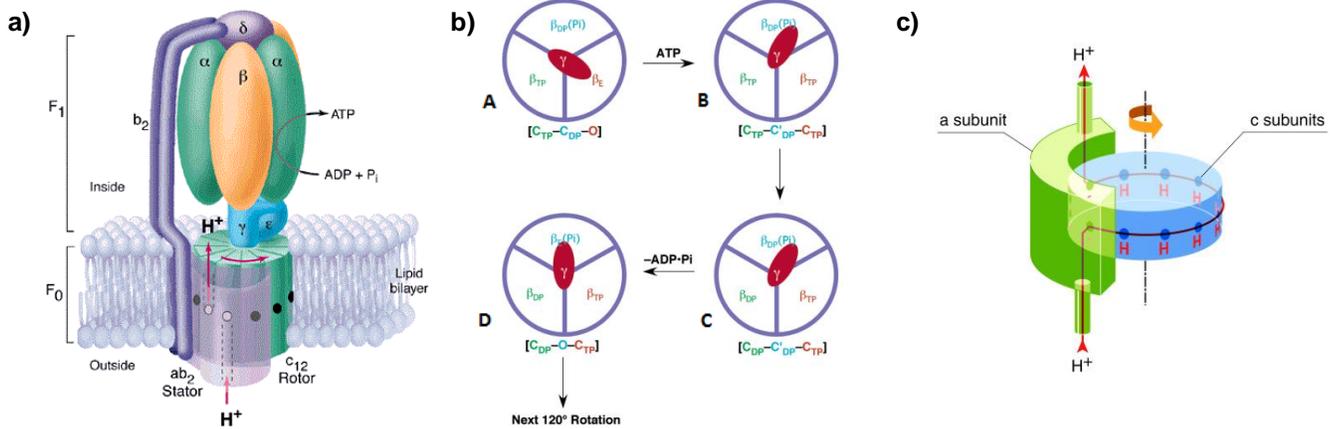


Figure 8 | a) Illustration représentant la structure de l'ATP synthase.^{21c} b) Représentation schématique du modèle du cycle de rotation de la sous-unité γ de F_1 . Les symboles entre crochets précisent les conformations des sous-unités β correspondantes : O, forme ouverte ; C_{TP} , forme fermée contenant de l'ATP ; C_{DP} , forme fermée contenant de l'ADP ; C'_{DP} , forme à moitié fermée contenant de l'ADP.^{13b} c) Représentation schématique du modèle du cycle de rotation de la sous-unité c de F_0 généré par gradient de protons.^{21d}

L'insertion de proton dans le canal d'entrée de la sous-unité a suivi de son transfert interne vers une sous-unité c diminue l'affinité de cette unité pour la partie a , initiant alors la rotation du cylindre. L'apport de protons supplémentaires permet de continuer la rotation du cylindre jusqu'au moment où la première partie c ayant reçu un proton trouve l'autre extrémité de la sous-unité a . Pour pouvoir réaugmenter l'affinité entre ces sous-unités, le proton se libère de l'unité c pour repartir par le canal de sortie de l'unité a . Ainsi, un apport constant de protons permet une rotation continue du cylindre. Celui-ci étant relié à la sous-unité γ de F_1 , la rotation présente dans la région F_0 peut induire la rotation de cette sous-unité. Ce faisant, un procédé inverse à celui consommant de l'ATP précédemment décrit a alors lieu, durant lequel les trois unités β changent séquentiellement leur conformation. La liaison d'ADP et P_i dans ces trois sites leur permet d'atteindre leur conformation fermée dans laquelle peut avoir lieu la formation d'ATP. Ainsi, la rotation à 360° d'unités de F_0 mène à la formation de trois molécules d'ATP.

Tous ces exemples font preuve d'une capacité impressionnante de la nature à créer et contrôler des systèmes complexes. Si une machinerie aussi sophistiquée est belle et bien présente dans notre environnement, le contrôle de mouvements de nano-objets reste encore un défi majeur dans le domaine du biomimétisme. C'est pourquoi nombre de chercheurs visent à étudier de nouveaux systèmes synthétiques et leurs mouvements associés.

2/ Mouvements dans les systèmes chimiques synthétiques

Le contrôle de mouvements moléculaires a représenté un objectif important pour les chimistes, photochimistes et chimistes supramoléculaires durant les dernières décennies. De nos jours, un nombre conséquent de systèmes produisant un mouvement en réponse à un stimulus extérieur a été décrit.^{13b,22} Nous pouvons différencier deux principales catégories de molécules ou d'assemblages moléculaires correspondant à cette description : d'un côté, les commutateurs moléculaires ; puis de l'autre côté, les moteurs moléculaires. Alors que le mouvement de la première famille repose sur leur commutation entre deux minima thermodynamiques, la seconde fonctionne hors-équilibre pour produire un travail continu tant qu'elle reçoit une activation énergétique.⁷ Les paragraphes de cette section viseront à donner une vue globale des précédents développements dans ces domaines, en décrivant en premier lieu le développement de quelques systèmes notables et des avancées récentes sur le contrôle des mouvements moléculaires, avant de mettre en évidence quelques exemples de systèmes coopératifs dans lesquels ces mouvements ont été amplifiés de plusieurs échelles de grandeur.

a) Commutateurs moléculaires

Les commutateurs moléculaires désignent des systèmes répondant à un stimulus externe par le mouvement contrôlé d'une molécule (changement de configuration) ou d'une sous-unité d'un assemblage moléculaire (changement de position d'une unité par rapport à une autre). En voici quelques exemples.

i. Depuis le système de la « molécule seule »

La plupart des systèmes de commutateurs composés d'une seule molécule fonctionnent grâce à une activation lumineuse, c'est-à-dire que leur irradiation à une certaine longueur d'onde (ou gamme de longueurs d'ondes) va initier un mouvement traduit par un changement de conformation intramoléculaire. Dans un premier temps, nous pouvons distinguer deux grandes familles de ces photo-commutateurs moléculaires²³ : d'abord les commutateurs de type T, dont le changement de configuration généré par une activation externe mène à un isomère moins stable et dont la relaxation thermique peut permettre de

²² (a) Kay, E., Leigh, D. & Zerbetto, F. Synthetic Molecular Motors and Mechanical Machines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 72–191 (2007). (b) Erbas-Cakmak, S., Leigh, D. A., McTernan, C. T. & Nussbaumer, A. L. Artificial Molecular Machines. *Chem. Rev.* **115**, 10081–10206 (2015). (c) Kassem, S., van Leeuwen, T., Lubbe, A. S., Wilson, M. R., Feringa, B. L. & Leigh, D. A. Artificial molecular motors. *Chem Soc Rev* **46**, 2592–2621 (2017).

²³ Irie, M., Fukaminato, T., Matsuda, K. & Kobatake, S. Photochromism of Diarylethene Molecules and Crystals: Memories, Switches, and Actuators. *Chem. Rev.* **114**, 12174–12277 (2014).

régénérer l'état initial ; les ceux de type P, dont le changement de configuration sera thermiquement irréversible, mais dont le retour à l'état initial sera rendu possible par une autre activation photo-chimique.

Les deux exemples de systèmes de type T les plus étudiés sont les molécules de type stilbène²⁴ et les molécules de type azobenzène.²⁵ Ces deux types de molécules sont capables d'effectuer un mouvement sous irradiation lumineuse, traduit par la photo-isomérisation *cis-trans* des différents groupements autour de leur double liaison (C=C pour le stilbène, **Figure 9a** ; N=N pour l'azobenzène, **Figure 9b**). Comme énoncé plus haut, cette photo-isomérisation est réversible. Dans le cas de ces deux types de molécules, la réaction inverse peut être initiée soit par une nouvelle irradiation lumineuse pour une différente longueur d'onde, soit par relaxation thermique.

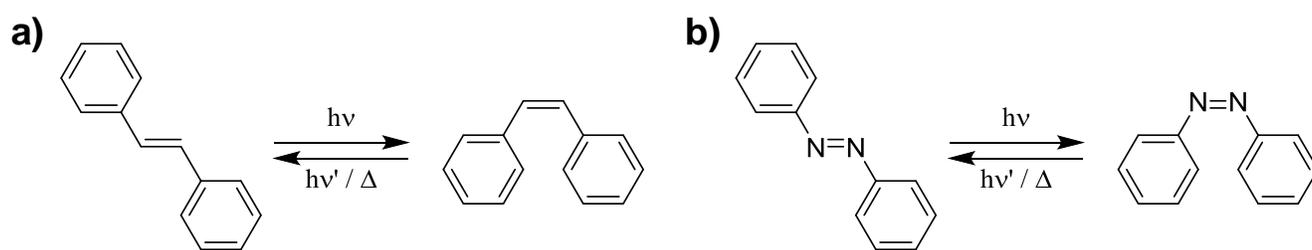


Figure 9 | a) Photo-isomérisation *trans-cis* d'un stilbène. b) Photo-isomérisation *trans-cis* d'un azobenzène.

Si bon nombre d'applications peuvent être trouvées pour ces types de molécules, nous pouvons noter en particulier l'utilisation directe de leur mouvement dans des structure moléculaires plus complexes. Par exemple, dans le cas du stilbène, l'équipe du Pr. Yang a très récemment décrit un système de rotaxane dont le macrocycle de type pillararène est relié de façon covalente à une unité stilbène (**Figure 10a**).²⁶ Dans ce cas, la photoisomérisation du stilbène permet la translation réversible du macrocycle le long de l'axe du rotaxane. Dans le cas des azobenzènes, il peut être intéressant de mentionner les pinces et clapets moléculaires. Un exemple de la première catégorie a été reporté par l'équipe du Pr. Manabe et consiste en

²⁴ (a) Orlandi, G. & Siebrand, W. Model for the direct photo-isomerization of stilbene. *Chem. Phys. Lett.* **30**, 352–354 (1975). (b) Waldeck, D. H. Photoisomerization dynamics of stilbenes. *Chem. Rev.* **91**, 415–436 (1991). (c) Meier, H. The Photochemistry of Stilbenoid Compounds and Their Role in Materials Technology. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **31**, 1399–1420 (1992).

²⁵ Bortolus, P. & Monti, S. Cis-trans photoisomerization of azobenzene. Solvent and triplet donors effects. *J. Phys. Chem.* **83**, 648–652 (1979).

²⁶ Wang, Y., Tian, Y., Chen, Y.-Z., Niu, L.-Y., Wu, L.-Z., Tung, C.-H., Yang, Q.-Z. & Boulatov, R. A light-driven molecular machine based on stiff stilbene. *Chem. Commun.* **54**, 7991–7994 (2018).

un azobenzène dont chaque extrémité est connectée à un macrocycle de type éther-couronne (**Figure 10b**).²⁷ Ici, il est possible de moduler les constantes d'associations des éther-couronnes avec des cations métalliques selon la configuration *cis* ou *trans* de l'azobenzène central.

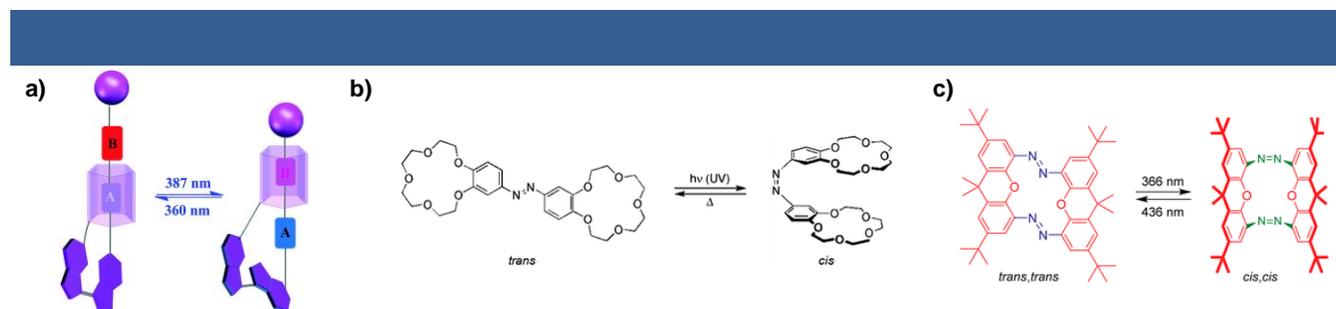


Figure 10 | a) Représentation schématique du mouvement de translation d'un pillararène le long de l'axe d'un rotaxane dirigé par photoisomérisation *cis-trans* d'un stilbène.²⁶ b) Exemple de pince moléculaire consistant en la photo-isomérisation *trans-cis* d'un azobenzène contenant des groupement éther-couronnes terminaux.^{27,22b} c) Exemple de clapet moléculaire consistant en la photo-isomérisation *trans-cis* de deux sous-unités azobenzènes comprises dans un même macrocycle.^{28,22b}

Un exemple illustrant la seconde catégorie a été reporté par l'équipe du Pr. Tamaoki, dont le design consiste en un macrocycle comprenant deux unités azobenzènes (**Figure 10c**).²⁸ Dans ce cas, la photoisomérisation *trans-cis* des azobenzènes permet de contrôler le repliement réversible de la molécule par activation lumineuse.

Il est important de noter cependant que l'irradiation UV des stilbènes peut également amener à une électrocyclisation intramoléculaire, rentrant alors en compétition avec le processus d'isomérisation (**Figure 11a**).^{24c,29} De ces observations ont émergé de nouveaux types de molécules, dont notamment les dérivés de type diaryléthènes premièrement décrits par le groupe du Pr. Irie en 1988.³⁰ Ces molécules peuvent commuter entre une forme dite « ouverte » et une forme dite « fermée » (correspondant à une

²⁷ Shinkai, S., Nakaji, T., Ogawa, T., Shigematsu, K. & Manabe, O. Photoresponsive crown ethers. 2. Photocontrol of ion extraction and ion transport by a bis(crown ether) with a butterfly-like motion. *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 111–115 (1981).

²⁸ Norikane, Y. & Tamaoki, N. Light-Driven Molecular Hinge: A New Molecular Machine Showing a Light-Intensity-Dependent Photoresponse that Utilizes the Trans–Cis Isomerization of Azobenzene. *Org. Lett.* **6**, 2595–2598 (2004).

²⁹ Muszkat, K. A. & Fischer, E. Structure, spectra, photochemistry, and thermal reactions of the 4a,4b-dihydrophenanthrenes. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **0**, 662–678 (1967).

³⁰ (a) Irie, M. & Mohri, M. Thermally irreversible photochromic systems. Reversible photocyclization of diarylethene derivatives. *J. Org. Chem.* **53**, 803–808 (1988). (b) Nakamura, S. & Irie, M. Thermally irreversible photochromic systems. A theoretical study. *J. Org. Chem.* **53**, 6136–6138 (1988).

fermeture de cycle due à une électrocyclisation intramoléculaire) via une excitation lumineuse (**Figure 11b**). Dans le premier exemple du groupe du Pr. Irie, la forme fermée était décrite comme stable durant plus de trois semaines à 80°C,³¹ faisant de ces molécules des systèmes de type P.

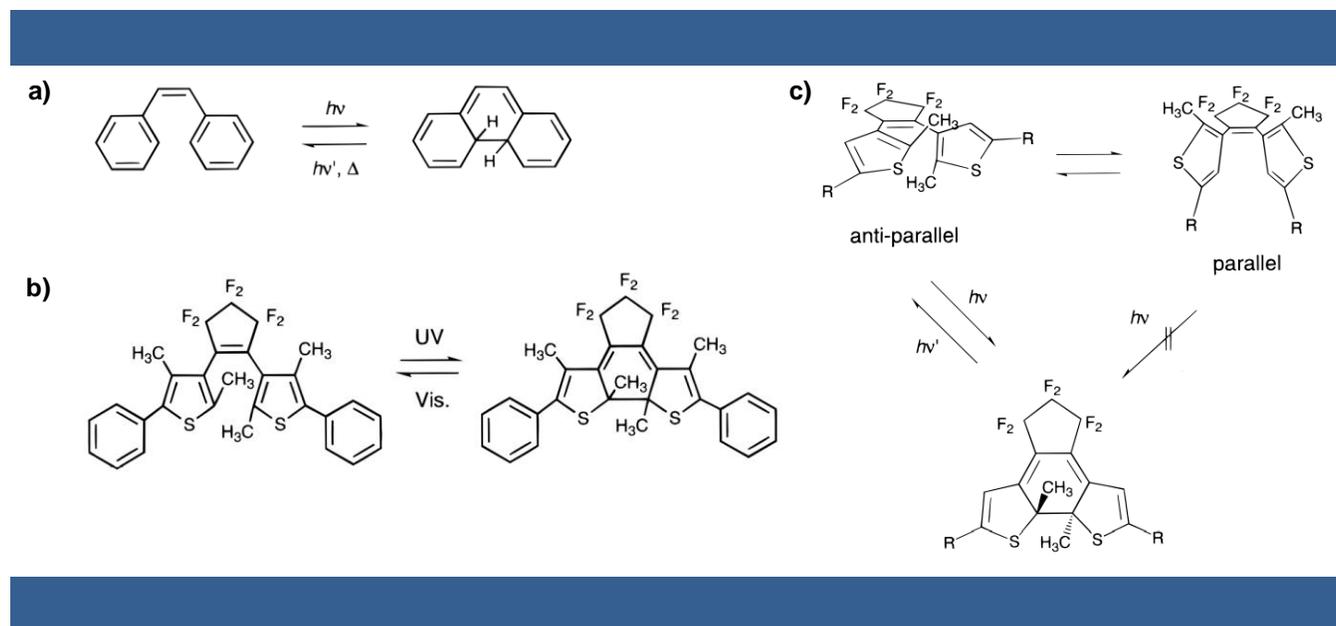


Figure 11 | a) Électrocyclisation d'un stilbène. b) Électrocyclisation d'un diaryléthène. c) Contrainte géométrique pour l'électrocyclisation d'un diraryléthène.³²

Il existe cependant une contrainte à la conversion de ces molécules de leur forme ouverte à leur forme fermée. En effet, la forme ouverte, de par la présence de liaisons simples C-C, peut se présenter sous deux conformations en coexistence.^{31,33} Lorsque les cycles de benzothiophènes sont symétriques par rapport à un miroir plan, on parle de conformation parallèle, au contraire de la conformation anti-parallèle pour laquelle ces cycles présentent entre eux un axe de symétrie C_2 . Ces deux formes sont en équilibre dans des proportions qui diffèrent avec les interactions avec le solvant, et il a été montré que seule la conformation anti-parallèle pouvait mener au produit d'électrocyclisation sous irradiation lumineuse (**Figure 11c**).³³

Au-delà du souhait de créer des mouvements moléculaires via un changement de conformation, il peut être intéressant d'étudier des mouvements au sein d'architectures moléculaires plus abouties. Ainsi, la complexité des systèmes étudiés par les chimistes s'est peu à peu accrue, notamment depuis la

³¹ Uchida, K., Nakayama, Y. & Irie, M. Thermally Irreversible Photochromic Systems. Reversible Photocyclization of 1,2-Bis(benzo[b]thiophen-3-yl)ethene Derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **63**, 1311–1315 (1990).

³² Irie, M. Diarylethenes for Memories and Switches. *Chem. Rev.* **100**, 1685–1716 (2000).

³³ Irie, M., Miyatake, O. & Uchida, K. Blocked photochromism of diarylethenes. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 8715–8716 (1992).

démonstration de l'effet de matrice sur la synthèse de caténanes par l'équipe du Pr. Jean-Pierre Sauvage en 1983 (**Figure 12a, stratégie B**).³⁴ Auparavant, la synthèse de telles architectures moléculaires reposait sur des méthodes statistiques et les rendements n'étaient que de l'ordre de quelques pourcents.³⁵ L'élégance de cet exemple réside donc en une augmentation drastique de la statistique d'association des précurseurs du caténane, et ainsi à l'accès à des rendements bien plus intéressants (42% dans ce cas précis en utilisant la chimie de coordination).

Ce type de stratégie s'est également généralisée pour la synthèse de rotaxanes (**Figure 12b**)³⁶ et a même pu être utilisée encore une fois par l'équipe du Pr. Sauvage pour la formation d'un dimère de rotaxanes interpénétrés (**Figure 12c**).⁶

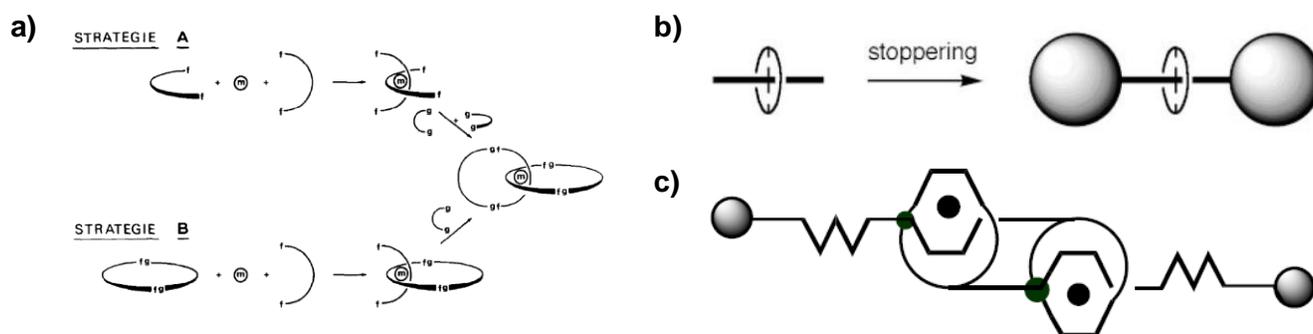


Figure 12 | a) Stratégies de synthèse de caténane utilisant un effet de matrice.³⁴ b) Utilisation de l'effet de matrice pour la synthèse de rotaxane, ici l'effet de matrice mène à un pseudo-rotaxane stable qui peut ensuite être converti en rotaxane par l'ajout de groupements bloquants.³⁶ c) Représentation schématique de rotaxanes interpénétrés formés via effet de matrice.³

Pour de telles architectures, on s'intéresse au mouvement d'une de ses parties constituantes par rapport à une autre ; dans le cas de caténanes, l'un des deux anneaux coulisse à l'intérieur de l'autre. Pour les rotaxanes, le mouvement va se traduire par une translation du macrocycle le long du brin linéaire le

³⁴ Dietrich-Buchecker, C. O., Sauvage, J. P. & Kintzinger, J. P. Une nouvelle famille de molécules : les metallo-catenanes. *Tetrahedron Lett.* **24**, 5095–5098 (1983).

³⁵ (a) Wasserman, E. The preparation of interlocking rings: a catenane. *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 4433–4434 (1960). (b) Schill, G. & Lüttringhaus, A. The Preparation of Catena Compounds by Directed Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **3**, 546–547 (1964). (c) Agam, G. & Zilkha, A. Synthesis of a catenane by a statistical double-stage method. *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5214–5216 (1976).

³⁶ Blanco, M.-J., Jiménez, M. C., Chambron, J.-C., Heitz, V., Linke, M. & Sauvage, J.-P. Rotaxanes as new architectures for photoinduced electron transfer and molecular motions. *Chem. Soc. Rev.* **28**, 293–305 (1999).

traversant. Afin de pouvoir complètement contrôler ces mouvements, l'implémentation de « stations » au sein des structures des constituants va être primordiale. Ces stations vont être des unités de reconnaissance entre les différentes parties des architectures moléculaires et pourront être utilisées dans la stratégie de synthèse à effet de matrice. Par exemple, l'équipe du Pr. Sauvage a décrit en 1996 la synthèse d'un caténane dont chacun des deux anneaux possédait à la fois un motif terpyridine et un motif phénanthroline.³⁷ En premier lieu, le caténane est formé en utilisant un effet de matrice impliquant deux ligands phénanthrolines complexés sur un atome de cuivre (I) (**Figure 13a**). L'oxydation du métal, entraînant un changement de sa sphère de coordination, va induire un réarrangement du complexe qui préférera adopter une forme hexacoordinée. Ainsi, le glissement des anneaux se fera successivement, en passant par une forme intermédiaire pentacoordinée, de façon à éloigner les motifs phénanthrolines en faveur des unités terpyridine (**Figure 13b**). Ce procédé peut être renversé via la réduction du centre métallique afin de reformer le premier complexe, faisant de ce système un très bon exemple de commutateur moléculaire pouvant être contrôlé via un stimulus chimique ou électro-chimique.

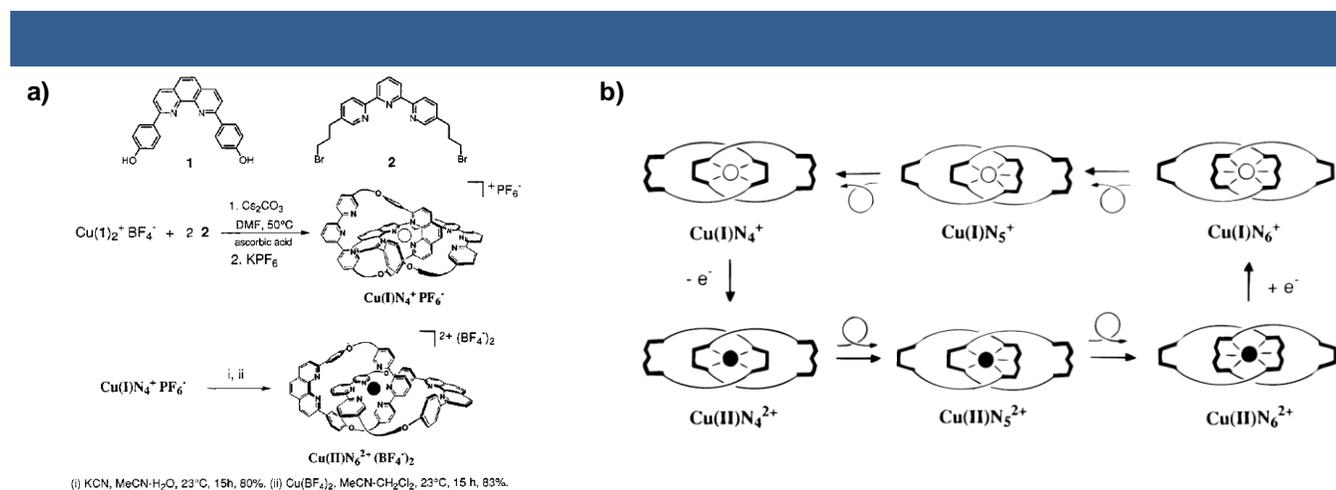


Figure 13 | a) Schéma de synthèse d'un caténane dont les anneaux sont complexés à un métal et mouvement de translation des anneaux initié par oxydation du centre métallique.³⁷ b) Représentation schématique du mouvement d'un caténane contrôlé par l'état d'oxydation du métal central.³⁷

³⁷ Cárdenas, D. J., Livoreil, A. & Sauvage, J.-P. Redox Control of the Ring-Gliding Motion in a Cu-Complexed Catenane: A Process Involving Three Distinct Geometries. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 11980–11981 (1996).

Basés sur d'autres types d'interactions, l'équipe du Pr. Stoddart reporte également plusieurs systèmes de caténanes.^{38,22a,b} Le premier exemple notable a été décrit en 1988 et consistait en un caténane composé d'un macrocycle cyclo-bis(paraquat-*p*-phénylène), autrement appelé « blue-box », et d'un macrocycle de type éther-couronne comportant deux motifs dérivés hydroquinone (**Figure 14a**).^{38a} La reconnaissance ici se fait via formation d'un complexe à transfert de charges (CTC), soit des interactions donneur-accepteur d'électrons entre les parties bis-pyridinium appauvries en électrons- π de la blue-box et les parties dérivées d'hydroquinone, enrichies en électrons- π .

Plus tard, la même équipe décrit un commutateur moléculaire basé sur un caténane dont le macrocycle composé des unités acceptrices d'électrons est une nouvelle fois une blue-box.³⁹ Cette fois-ci, en revanche, l'autre macrocycle est composé de deux différentes unités donneuses d'électrons- π : une unité tétrathiafulvalène (TTF) et une unité 1,5-dioxynaphtalène. Chacun de ces motifs peut faire office de station autour de laquelle la blue-box peut se placer pour former un CTC. Ici, le complexe formé préférentiellement correspond à la blue-box positionnée autour de l'unité TTF. L'oxydation de celle-ci, l'appauvrissant en électrons, va diminuer l'affinité de la blue-box à son égard, entraînant donc la dissociation du complexe et le glissement de la blue-box le long de l'autre macrocycle jusqu'à l'unité 1,5-dioxynaphtalène pour la formation d'un nouveau complexe (**Figure 14b**). Le mouvement peut être renversé en réduisant l'unité TTF précédemment oxydée, faisant de ce système un nouveau commutateur moléculaire à base de caténane contrôlé chimiquement ou électrochimiquement.

D'autres exemples dans la littérature présentent différents types de commutateurs à base de caténane répondant à d'autres types de stimuli. On peut retrouver par exemple des caténanes sensibles au solvant de leur milieu, favorisant ou défavorisant des liaisons hydrogènes entre les anneaux,⁴⁰ ou bien des caténanes pouvant répondre à une activation photochimique.⁴¹

³⁸ (a) Ashton, P. R., Goodnow, T. T., Kaifer, A. E., Reddington, M. V., Slawin, A. M. Z., Spencer, N., Stoddart, J. F., Vicent, C. & Williams, D. J. A [2] Catenane Made to Order. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28**, 1396–1399 (1989). (b) Amabilino, D. B. & Stoddart, J. F. Interlocked and Intertwined Structures and Superstructures. *Chem. Rev.* **95**, 2725–2828 (1995).

³⁹ Asakawa, M., Ashton, P. R., Balzani, V., Credi, A., Hamers, C., Mattersteig, G., Montalti, M., Shipway, A. N., Spencer, N., Stoddart, J. F., Tolley, M. S., Venturi, M., White, A. J. P. & Williams, D. J. A Chemically and Electrochemically Switchable [2]Catenane Incorporating a Tetrathiafulvalene Unit. *Angew. Chem. Int. Ed.* **37**, 333–337 (1998).

⁴⁰ Leigh, D. A., Moody, K., Smart, J. P., Watson, K. J. & Slawin, A. M. Z. Catenane Chameleons: Environment-Sensitive Translational Isomerism in Amphiphilic Benzylic Amide [2]Catenanes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35**, 306–310 (1996).

⁴¹ Mobian, P., Kern, J.-M. & Sauvage, J.-P. Light-Driven Machine Prototypes Based on Dissociative Excited States: Photoinduced Decoordination and Thermal Reoordination of a Ring in a Ruthenium(II)-Containing [2]Catenane. *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 2392–2395 (2004).

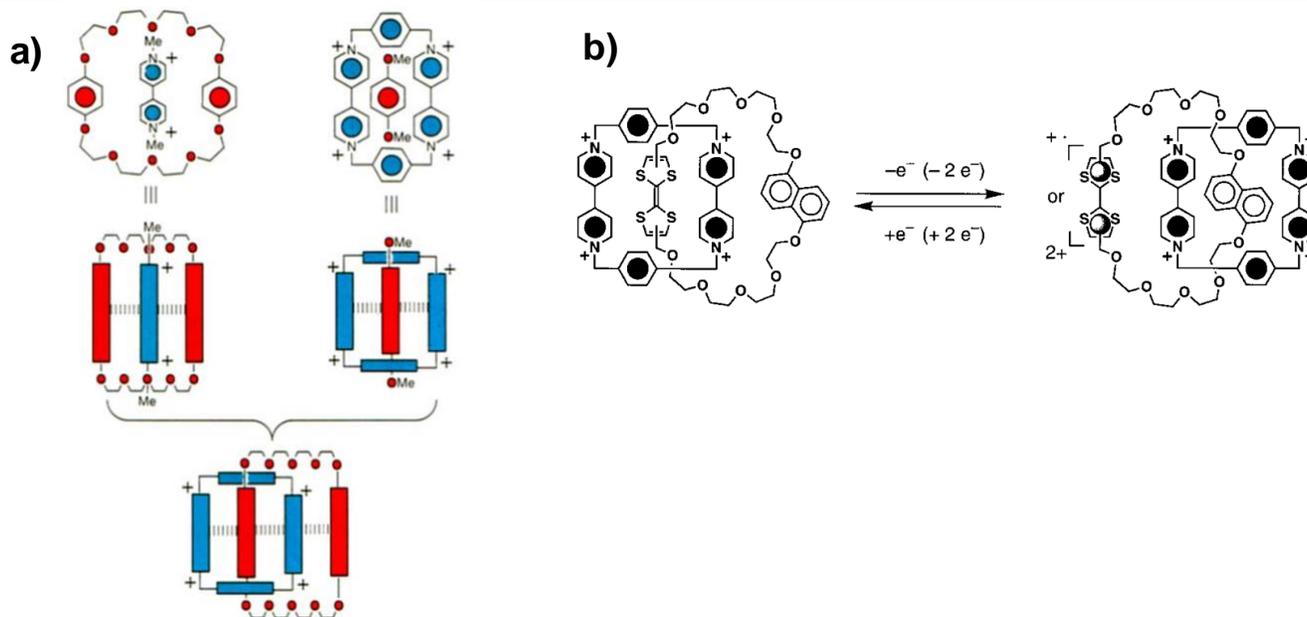


Figure 14 | a) Représentation schématique de stratégies de synthèse de caténane par effet de matrice utilisant un CTC.^{38a} b) Translation contrôlée par électrochimie de macrocycles interpénétrés.³⁹

Comme énoncé précédemment, les systèmes à base de rotaxanes ont aussi profité du développement de synthèses à effet de matrice, les exemples précédant cette méthode présentant des rendements très limités car reposant sur une formation statistique du composé visé.⁴² On dénote aujourd'hui trois grands principes utilisés pour la formation de rotaxanes: le « threading » (**Figure 15a i**),³⁶ qui est une méthode consistant en premier lieu à la formation d'un pseudo-rotaxane, grâce à une reconnaissance du macrocycle avec l'axe central (effet de matrice), avant d'insérer des groupements très encombrants (autrement appelés « stoppeurs ») aux extrémités de l'axe, de manière à bloquer le macrocycle ; le « slipping » (**Figure 15a ii**), méthode pour laquelle l'axe constituant le rotaxane possède déjà des stoppeurs, et sur lequel le macrocycle peut s'enfiler à haute température, sous réserve d'avoir une taille adaptée à celle des stoppeurs ; et le « clipping » (**Figure 15a iii**), cette méthode consiste à former le macrocycle autour de l'axe constituant le rotaxane (avec stoppeurs) en exploitant une reconnaissance supramoléculaire entre l'axe et l'espèce constituant le pré-macrocycle.

⁴² Harrison, I. T. & Harrison, S. Synthesis of a stable complex of a macrocycle and a threaded chain. *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5723–5724 (1967).

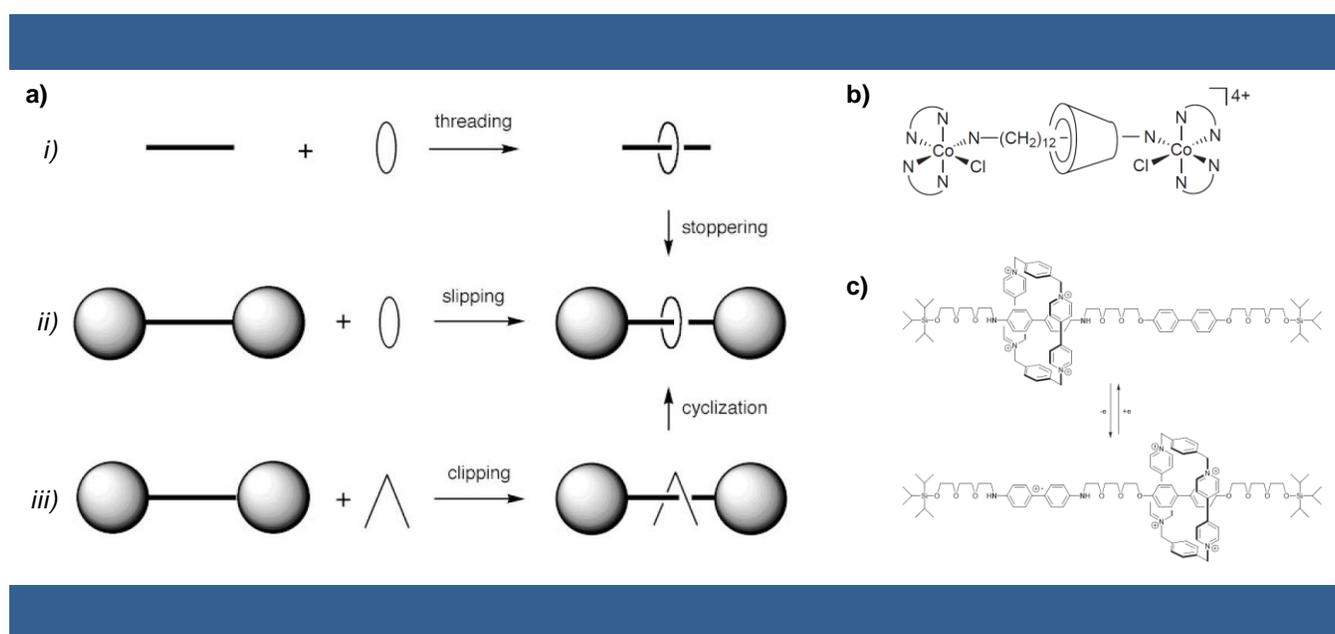


Figure 15 | a) Représentation schématique des différentes stratégies de formation de rotaxanes.³⁶ b) Design de rotaxane décrit par le Pr. Ogino.⁴³ c) Structure et mouvement du premier exemple de navette moléculaire décrit par le Pr. Stoddart.⁴⁵

Historiquement, le premier exemple de synthèse de rotaxane utilisant l'effet de matrice a été décrit par le Pr. Ogino en 1981.⁴³ Utilisant la stratégie de « threading », son équipe a pu mettre au point la synthèse d'un rotaxane composé d'une β -cyclodextrine en guise d'anneau enfilé autour de 1,12-diaminododécane, dont les extrémités peuvent servir de ligand pour formation de complexes de cobalt qui font office de stoppeurs (**Figure 15b**). En guise d'effet de matrice, le Pr. Ogino exploite la capacité des cyclodextrines à servir d'hôte pour la formation de complexes d'inclusion. Malheureusement, les interactions mises en jeu sont très faibles et n'ont permis d'obtenir dans ce cas-ci le rotaxane ciblé qu'avec 7% de rendement. Plus tard, le Pr. Ogino décrira d'autres synthèses de rotaxanes similaires, avec des rendements pouvant monter jusque 19% via l'utilisation d' α -cyclodextrines.⁴⁴

Peu après, des systèmes exploitant des interactions plus fortes ont commencé à voir le jour. Nous pouvons entre autres citer de nouveau le travail de l'équipe du Pr. Stoddart, qui en 1991 a décrit la synthèse d'un rotaxane par méthode de « clipping », et dont le fonctionnement est similaire à celui du caténane discuté plus haut.⁴⁵ Une blue-box est de nouveau utilisée en guise d'anneau enlacé autour d'une structure linéaire comportant deux hydroquinones servant de stations pour le macrocycle (**Figure 15c**). Celles-ci

⁴³ Ogino, H. Relatively high-yield syntheses of rotaxanes. Syntheses and properties of compounds consisting of cyclodextrins threaded by .alpha.,.omega.-diaminoalkanes coordinated to cobalt(III) complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 1303–1304 (1981).

⁴⁴ Ogino, H. & Ohata, K. Synthesis and properties of rotaxane complexes. 2. Rotaxanes consisting of .alpha.-or .beta.-cyclodextrin threaded by (.mu.-.alpha.,.omega.-diaminoalkane)bis[chlorobis(ethylenediamine)cobalt(III)] complexes. *Inorg. Chem.* **23**, 3312–3316 (1984).

⁴⁵ Anelli, P. L., Spencer, N. & Stoddart, J. F. A molecular shuttle. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 5131–5133 (1991).

étant identiques, les deux résultantes des formations de CTC sont en équilibre, le macrocycle peut donc commuter de l'une à l'autre des stations, on parle ici de « navette moléculaire ». Pour obtenir un système dont on peut contrôler le mouvement, il est nécessaire de pouvoir discriminer les deux stations. La même équipe a donc décrit en 1994 un nouveau système de rotaxane constitué de deux stations différentes basées sur des motifs benzidine et bis-phénol respectivement.⁴⁶ Dans les conditions d'études, l'anneau (ici une blue-box) forme un CTC préférentiellement avec l'unité benzidine (**Figure 16a**). Comme dans le cas du caténane contenant une unité de TTF, l'oxydation de la benzidine déstabilise le complexe formé avec le cyclophane, initiant alors son mouvement vers la station hydroquinone, tandis que la réduction de la benzidine cationique permet de retrouver le complexe initial après mouvement de l'anneau depuis la seconde station (**Figure 16b A**). Si ce système montre le mouvement contrôlé d'une navette moléculaire, il en est d'autant plus élégant qu'il n'est pas uniquement sensible à un stimulus électrochimique. En effet, le même mouvement réversible peut être obtenu par action d'acide trifluoroacétique (TFA) qui, en protonant l'unité benzidine, permet également de diminuer la constante d'association avec le cyclophane et donc son mouvement vers la seconde station. La déprotonation par traitement à la pyridine enclenche le mouvement inverse, mettant alors en évidence la caractéristique réversible du mouvement du système par activation acido-basique (**Figure 16b B**).

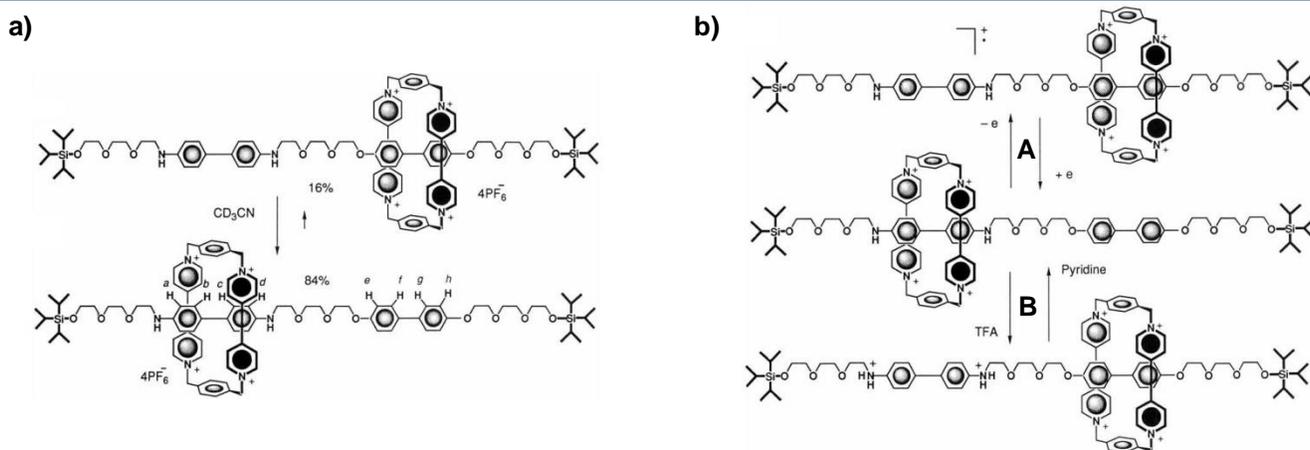


Figure 16 | a) Structure d'un système de rotaxane reporté par le Pr. Stoddart et la répartition de position de l'anneau sur les deux stations dans l'acétonitrile. b) Activation du mouvement de l'anneau le long de l'axe central par activation électrochimique (A) ou par réaction acido-basique (B).⁴⁶

⁴⁶ Bissell, R. A., Córdova, E., Kaifer, A. E. & Stoddart, J. F. A chemically and electrochemically switchable molecular shuttle. *Nature* **369**, 133–137 (1994).

De même que pour les caténanes, différents types de reconnaissances utilisant l'effet de matrice peuvent être utilisés pour la synthèse de rotaxanes. On peut ainsi trouver des systèmes de rotaxanes dont les interactions entre l'anneau et la partie linéaire sont basées sur des liaisons hydrogènes,⁴⁷ des complexes d'inclusion,⁴⁸ ou des complexes organométalliques.⁴⁹ De telles techniques ont permis de synthétiser des architectures de plus en plus complexes comme par exemple des rotaxanes interpénétrés (**Figure 17a**),³ des ascenseurs moléculaires (**Figure 17b**),⁵⁰ ou bien des rotaxanes macrobicycliques (**Figure 17c**).⁵¹

⁴⁷ (a) Lane, A. S., Leigh, D. A. & Murphy, A. Peptide-Based Molecular Shuttles. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 11092–11093 (1997). (b) Clegg, W., Gimenez-Saiz, C., Leigh, D. A., Murphy, A., Slawin, A. M. Z. & Teat, S. J. “Smart” Rotaxanes: Shape Memory and Control in Tertiary Amide Peptido[2]rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 4124–4129 (1999). (c) Wurpel, G. W. H., Brouwer, A. M., van Stokkum, I. H. M., Farran, A. & Leigh, D. A. Enhanced Hydrogen Bonding Induced by Optical Excitation: Unexpected Subnanosecond Photoinduced Dynamics in a Peptide-Based [2]Rotaxane. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 11327–11328 (2001).

⁴⁸ (a) Wang, Q.-C., Qu, D.-H., Ren, J., Chen, K. & Tian, H. A Lockable Light-Driven Molecular Shuttle with a Fluorescent Signal. *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 2661–2665 (2004). (b) Murakami, H., Kawabuchi, A., Matsumoto, R., Ido, T. & Nakashima, N. A Multi-Mode-Driven Molecular Shuttle: Photochemically and Thermally Reactive Azobenzene Rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 15891–15899 (2005). (c) Qu, D.-H., Wang, Q.-C. & Tian, H. A Half Adder Based on a Photochemically Driven [2]Rotaxane. *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 5296–5299 (2005). (d) Zhao, Y.-L., Dichtel, W. R., Trabolsi, A., Saha, S., Aprahamian, I. & Stoddart, J. F. A Redox-Switchable α -Cyclodextrin-Based [2]Rotaxane. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 11294–11296 (2008).

⁴⁹ (a) Chambron, J.-C., Heitz, V. & Sauvage, J.-P. A rotaxane with two rigidly held porphyrins as stoppers. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **0**, 1131–1133 (1992). (b) Linke, M., Chambron, J.-C., Heitz, V., Sauvage, J.-P. & Semetey, V. Complete rearrangement of a multi-porphyrinic rotaxane by metallation–demetallation of the central coordination site. *Chem. Commun.* **0**, 2469–2470 (1998). (c) Armaroli, N., Balzani, V., Collin, J.-P., Gaviña, P., Sauvage, J.-P. & Ventura, B. Rotaxanes Incorporating Two Different Coordinating Units in Their Thread: Synthesis and Electrochemically and Photochemically Induced Molecular Motions. *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 4397–4408 (1999). (d) Crowley, J. D., Leigh, D. A., Lusby, P. J., McBurney, R. T., Perret-Aebi, L.-E., Petzold, C., Slawin, A. M. Z. & Symes, M. D. A Switchable Palladium-Complexed Molecular Shuttle and Its Metastable Positional Isomers. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 15085–15090 (2007).

⁵⁰ (a) Badjić, J. D., Balzani, V., Credi, A., Silvi, S. & Stoddart, J. F. A Molecular Elevator. *Science* **303**, 1845–1849 (2004). (b) Badjić, J. D., Ronconi, C. M., Stoddart, J. F., Balzani, V., Silvi, S. & Credi, A. Operating Molecular Elevators. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 1489–1499 (2006).

⁵¹ Goldup, S. M., Leigh, D. A., McGonigal, P. R., Ronaldson, V. E. & Slawin, A. M. Z. Two Axles Threaded Using a Single Template Site: Active Metal Template Macrobicyclic [3]Rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 315–320 (2010).

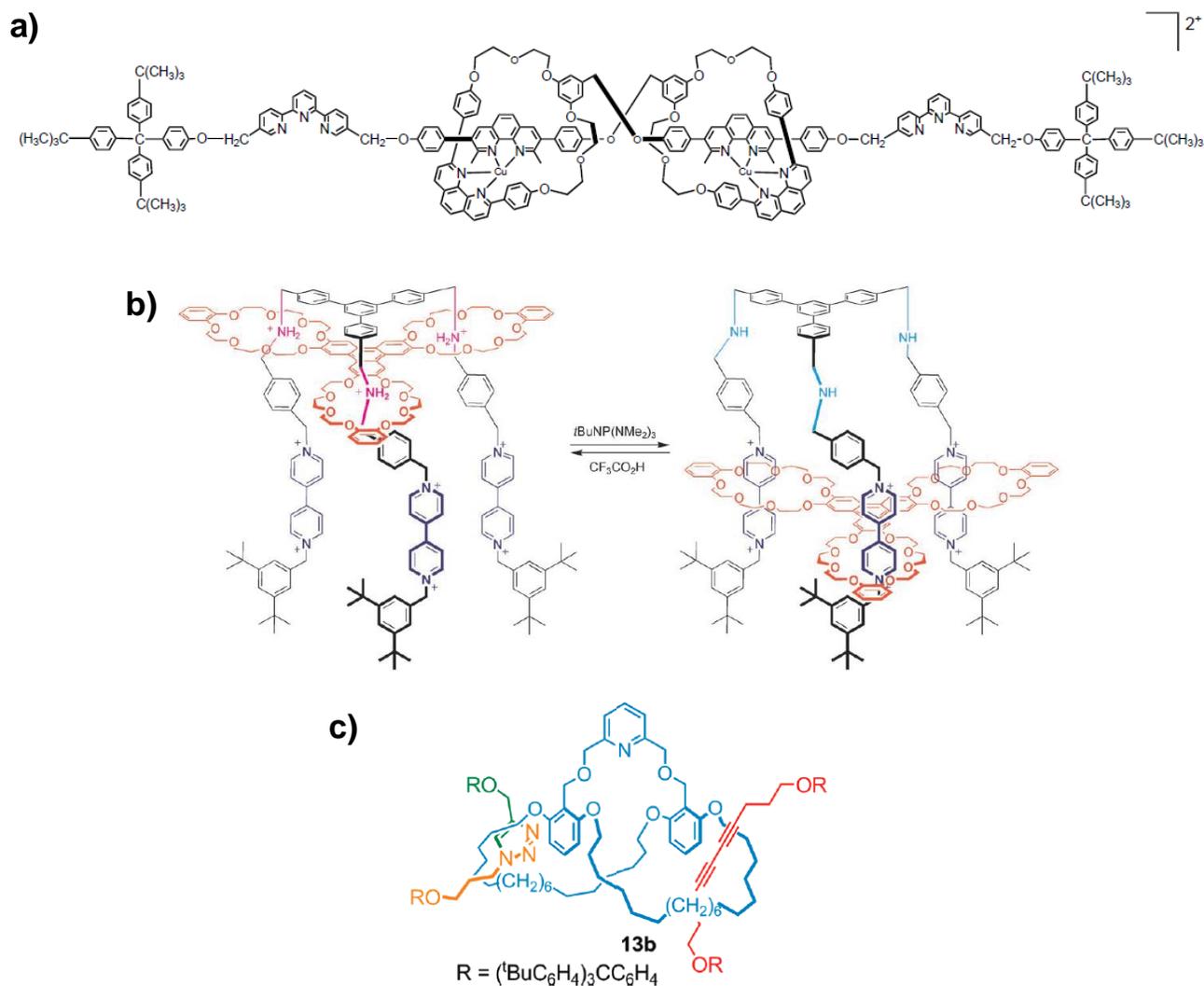


Figure 17 | a) Premier exemple de rotaxanes interpénétrés décrit par le Pr. Sauvage.³ b) Exemple d'un « ascenseur moléculaire » reporté par le Pr. Stoddart.^{50a,b,22a} c) Exemple de rotaxane macrobicyclique reporté par le Pr. Leigh.⁵¹

Nous avons listé ici un certain nombre d'exemples de commutateurs moléculaires. Au vu de la diversité d'entités décrites, leurs domaines d'applications en est tout aussi étendu. En effet, nombre d'exemples d'utilisation en catalyse,⁵² transfert d'électrons photoinduits,⁵³ transfert de charges⁵⁴ ou même stockage d'information⁵⁵ ont été reportés ces dernières années. Bien que ces domaines soient tous d'un

⁵² (a) Elemans, J. A. A. W., Bijsterveld, E. J. A., Rowan, A. E. & Nolte, R. J. M. A host-guest epoxidation catalyst with enhanced activity and stability. *Chem. Commun.* **0**, 2443–2444 (2000). (b) Peters, M. V., Stoll, R. S., Kühn, A. & Hecht, S. Photoswitching of Basicity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 5968–5972 (2008). (c) Stoll, R. S. & Hecht, S. Artificial Light-Gated Catalyst Systems. *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 5054–5075 (2010). (d) Suzuki, Y., Shimada, K., Chihara, E., Saito, T., Tsuchido, Y. & Osakada, K. [3]Rotaxane-Based Dinuclear Palladium Catalysts for Ring-closure Mizoroki–Heck Reaction. *Org. Lett.* **13**, 3774–3777 (2011). (e) Neilson, B. M. & Bielawski, C. W. Photoswitchable Organocatalysis: Using Light To Modulate the Catalytic Activities of N-Heterocyclic Carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 12693–12699 (2012). (f) Wilson, D. & Branda, N. R. Turning “On” and “Off” a Pyridoxal 5'-Phosphate Mimic Using Light. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 5431–5434 (2012). (g) Lewandowski, B., De Bo, G., Ward, J. W., Pappmeyer, M., Kuschel, S., Aldegunde, M. J., Gramlich, P. M. E., Heckmann, D., Goldup, S. M., D'Souza, D. M., Fernandes, A. E. & Leigh, D. A. Sequence-Specific Peptide Synthesis by an Artificial Small-Molecule Machine. *Science* **339**, 189–193 (2013). (h) Neilson, B. M. & Bielawski, C. W. Illuminating Photoswitchable Catalysis. *ACS Catal.* **3**, 1874–1885 (2013). (i) De Bo, G., Kuschel, S., Leigh, D. A., Lewandowski, B., Pappmeyer, M. & Ward, J. W. Efficient Assembly of Threaded Molecular Machines for Sequence-Specific Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 5811–5814 (2014). (j) Imahori, T. & Kurihara, S. Stimuli-responsive Cooperative Catalysts Based on Dynamic Conformational Changes toward Spatiotemporal Control of Chemical Reactions. *Chem. Lett.* **43**, 1524–1531 (2014). (k) Blanco, V., Carlone, A., Hänni, K. D., Leigh, D. A. & Lewandowski, B. A Rotaxane-Based Switchable Organocatalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 5166–5169 (2012). (l) Goldup, S. M. Mechanical chirality: A chiral catalyst with a ring to it. *Nat. Chem.* **8**, 404–406 (2016). (m) Kassem, S., Lee, A. T. L., Leigh, D. A., Marcos, V., Palmer, L. I. & Pisano, S. Stereodivergent synthesis with a programmable molecular machine. *Nature* **549**, 374–378 (2017). (n) Würthner, F. & Rebek, J. Light-Switchable Catalysis in Synthetic Receptors. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 446–448 (1995). (o) De Bo, G., Gall, M. A. Y., Kitching, M. O., Kuschel, S., Leigh, D. A., Tetlow, D. J. & Ward, J. W. Sequence-Specific β -Peptide Synthesis by a Rotaxane-Based Molecular Machine. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 10875–10879 (2017). (p) De Bo, G., Gall, M. A. Y., Kuschel, S., Winter, J. D., Gerbaux, P. & Leigh, D. A. An artificial molecular machine that builds an asymmetric catalyst. *Nat. Nanotechnol.* **13**, 381–385 (2018).

⁵³ (a) Chambron, J. C., Harriman, A., Heitz, V. & Sauvage, J. P. Effect of the spacer moiety on the rates of electron transfer within bis-porphyrin-stoppered rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 7419–7425 (1993). (b) Chambron, J. C., Harriman, A., Heitz, V. & Sauvage, J. P. Ultrafast photoinduced electron transfer between porphyrinic subunits within a bis(porphyrin)-stoppered rotaxane. *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 6109–6114 (1993). (c) Linke, M., Chambron, J.-C., Heitz, V. & Sauvage, J.-P. Electron Transfer between Mechanically Linked Porphyrins in a [2]Rotaxane. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 11329–11330 (1997). (d) Blanco, M.-J., Jiménez, M. C., Chambron, J.-C., Heitz, V., Linke, M. & Sauvage, J.-P. Rotaxanes as new architectures for photoinduced electron transfer and molecular motions. *Chem. Soc. Rev.* **28**, 293–305 (1999). (e) Andersson, M., Linke, M., Chambron, J.-C., Davidsson, J., Heitz, V., Sauvage, J.-P. & Hammarström, L. Porphyrin-containing [2]-Rotaxanes: Metal Coordination Enhanced Superexchange Electron Transfer between Noncovalently Linked Chromophores. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 3526–3527 (2000). (f) Linke, M., Chambron, J.-C., Heitz, V., Sauvage, J.-P., Encinas, S., Barigelletti, F. & Flamigni, L. Multiporphyrinic Rotaxanes: Control of Intramolecular Electron Transfer Rate by Steering the Mutual Arrangement of the Chromophores. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 11834–11844 (2000). (g) Megiatto, J. D., Schuster, D. I., Abwandner, S., de Miguel, G. & Guldi, D. M. [2]Catenanes Decorated with Porphyrin and [60]Fullerene Groups: Design, Convergent Synthesis, and Photoinduced Processes. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 3847–3861 (2010).

⁵⁴ Mateo-Alonso, A., Ehli, C., Guldi, D. M. & Prato, M. Charge Transfer Reactions along a Supramolecular Redox Gradient. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 14938–14939 (2008).

⁵⁵ (a) Yu, H., Luo, Y., Beverly, K., Stoddart, J. F., Tseng, H.-R. & Heath, J. R. The Molecule–Electrode Interface in Single-Molecule Transistors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**, 5706–5711 (2003). (b) Green, J. E., Choi, J. W., Boukai, A., Bunimovich, Y., Johnston-Halperin, E., DeIonno, E., Luo, Y., Sheriff, B. A., Xu, K., Shin, Y. S., Tseng, H.-R., Stoddart, J. F. & Heath, J. R. A 160-kilobit molecular electronic memory patterned at 10^{11} bits per square centimetre. *Nature* **445**, 414–417 (2007). (c) Avellini, T., Li, H., Coskun, A., Barin, G., Trabolsi, A., Basuray, A. N., Dey, S. K., Credi, A., Silvi, S., Stoddart, J. F. & Venturi, M. Photoinduced Memory Effect in a Redox Controllable Bistable Mechanical Molecular Switch. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 1611–1615 (2012). (d) Coskun, A., Spruell, J. M., Barin, G., Dichtel, W. R., Flood, A. H., Botros, Y. Y. & Stoddart, J. F. High hopes: can molecular electronics realise its potential? *Chem. Soc. Rev.* **41**, 4827–4859 (2012).

intérêt particulier, nous nous focaliserons dans les prochains paragraphes sur l'utilisation des mouvements moléculaires de tels commutateurs pour la création d'un mouvement d'amplitude supérieure.

ii. Aux mouvements à plus grandes échelles

Parmi les premiers exemples de commutateurs moléculaires ayant été utilisés pour induire une transformation au-delà de leur système propre figurent les unités de type stilbène et azobenzène. En effet, et ce depuis la fin des années 1960, un bon nombre de groupes s'est intéressé aux implications des réactions de photoisomérisation au sein de polymères.⁵⁶ Entre autres effets tels que des variations de viscosité, de solubilité ou de température de transition vitreuse, le groupe du Pr. Irie décrit en 1985 un exemple de gel de polystyrène comportant des groupes pendants de type azobenzène.⁵⁷ Dans ce cas, le changement de configuration *cis-trans* des groupes azobenzènes par l'action d'une irradiation lumineuse a permis de moduler de la température de transition sol-gel du matériau (**Figure 18a**), montrant ainsi que des mouvements à l'échelle moléculaire pouvaient avoir une influence notable sur des comportements macroscopiques. Plus tard, le groupe du Pr. Harada décrit un système de gels basés sur un mélange de polymères : l'un est un polysaccharide dont les monomères ont été fonctionnalisés par des cyclodextrines, l'autre du poly(acide acrylique) (PAA) présentant quelques unités liées à des azobenzènes pendants.⁵⁸ Mélangés, ces deux polymères s'auto-assemblent via formation d'un complexe d'inclusion issu de l'insertion des azobenzènes dans les cyclodextrines pour former un hydrogel. L'irradiation d'un tel matériau initie la photoisomérisation des azobenzènes, qui passant de leur configuration *trans* à *cis* se dissocient des cyclodextrines, ce qui conduit à une transition gel-sol du matériau (**Figure 18b**).

⁵⁶ Irie, M. in *Photophysical Photochem. Tools Polym. Sci.* 269–291 (Springer, Dordrecht, 1986).

⁵⁷ Irie, M. & Iga, R. Photostimulated reversible sol-gel transition of polystyrene with pendant azobenzene groups in carbon disulfide. *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **6**, 403–405 (1985).

⁵⁸ Tamesue, S., Takashima, Y., Yamaguchi, H., Shinkai, S. & Harada, A. Photoswitchable Supramolecular Hydrogels Formed by Cyclodextrins and Azobenzene Polymers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 7461–7464 (2010).

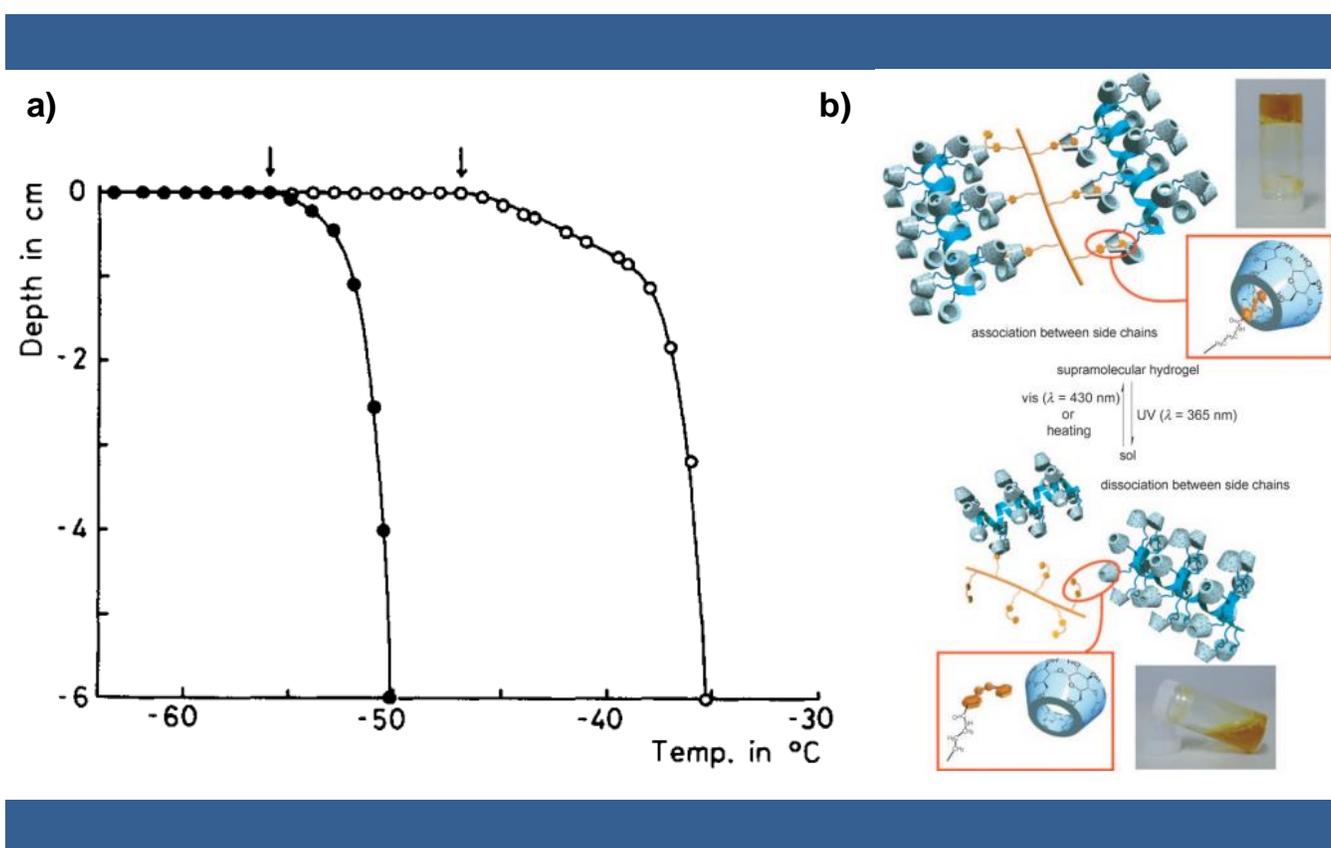


Figure 18 | a) Transitions gel-sol d'un gel de polystyrène comportant des groupements pendants 100% *trans*-azobenzène (points noirs) ou 62% *cis*-azobenzènes (points blancs).⁵⁷ b) Transition gel-sol réversible contrôlée par la désassociation d'azobenzènes dans des cyclodextrines, initiée par photoisomérisation *trans-cis* des unités azobenzènes.⁵⁸

Les molécules de type diaryléthène ne sont pas en reste pour leur utilisation à plus grande échelle. En effet, l'équipe du Pr. Matsuda reporte en 2015 un système d'auto-assemblages à base de diaryléthènes amphiphiles.⁵⁹ Placées dans l'eau, de telles molécules, sous leur forme ouverte, forment un auto-assemblage micrométrique à géométrie sphérique (**Figure 19a**). La topologie de l'auto-assemblage peut être perturbée par irradiation UV qui initie la réaction d'électrocyclisation des diaryléthènes. En jouant sur le pourcentage de diaryléthènes sous forme fermée, les auteurs ont pu obtenir une gamme d'auto-assemblages, de topologie sphérique à fibreuse, en passant par des mélanges des deux (**Figure 19b**). La même année, le groupe du Pr. Irie décrit un système cristallin composé d'un mélange de diaryléthènes (**Figure 19c**).⁶⁰ Dans cet exemple, le groupe montre qu'il est possible d'effectuer un mouvement macroscopique, traduit par la courbure du cristal via irradiation du matériau (**Figure 19d**), ce qui peut s'expliquer par un changement de forme anisotrope au sein du réseau cristallin.

⁵⁹ Higashiguchi, K., Taira, G., Kitai, J., Hirose, T. & Matsuda, K. Photoinduced Macroscopic Morphological Transformation of an Amphiphilic Diarylethene Assembly: Reversible Dynamic Motion. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 2722–2729 (2015).

⁶⁰ Ohshima, S., Morimoto, M. & Irie, M. Light-driven bending of diarylethene mixed crystals. *Chem. Sci.* **6**, 5746–5752 (2015).

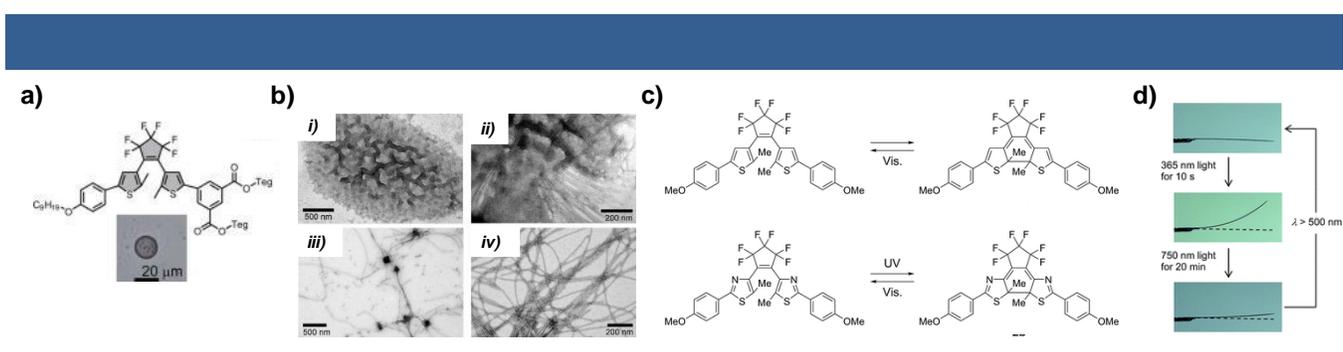


Figure 19 | a) Structure d'un diaryléthène amphiphile et observation au microscope optique de son auto-assemblage dans l'eau.⁵⁹ b) Images des auto-assemblages obtenues par TEM pour des taux de fermetures de cycles de *i)* 0%, *ii)* 48%, *iii)* 64% et *iv)* 100%.⁵⁹ c) Structures de diaryléthènes utilisés pour la formation du cristal bicomposite du Pr. Irie et leur équilibre d'électrocyclisation.⁶⁰ d) Courbure macroscopique photo-contrôlée d'un cristal composé d'un mélange de diaryléthènes.⁶⁰

En 2005, l'équipe du Pr. Stoddart montre qu'il est possible de greffer des rotaxanes sur des surfaces d'or.⁶¹ En effet, le design alors présenté comprend un [3]rotaxane dont chacun des deux anneaux (blue-box) présente une chaîne pendante avec un pont disulfure terminal, pouvant servir de point d'attache à des surfaces d'or. À l'état initial, les anneaux sont positionnés sur des stations TTF, puis l'oxydation de ces dernières occure le déplacement des anneaux vers des stations naphthalènes. Etant liés de façon covalente à la surface d'or, la translation de ces anneaux induit un repliement de la surface (**Figure 20a**). Celle-ci retrouve sa forme originelle après réduction des unités précédemment oxydées, les anneaux retrouvants leurs positions d'origine. La même année, le Pr. Leigh décrit un système de rotaxanes ayant été physisorbés sur une surface d'or traitée à cet effet.⁶² Cette fois-ci, ce ne sont pas les mouvements des rotaxanes qui sont directement transmis à un autre système ou à plus grande échelle, mais ces mouvements vont permettre un changement de propriétés macroscopiques de la surface. Le macrocycle est préférentiellement positionné sur une station photosensible, ainsi, après irradiation UV, celui-ci subit un mouvement de translation vers la seconde station, un groupement tetrafluoroalkyle (**Figure 20b**). Ce faisant, l'irradiation lumineuse va donc avoir pour effet d'augmenter la polarophilie de la surface. Les auteurs mettent ce changement de propriété en évidence via le dépôt d'une goutte de diiodométhane sur la surface. En premier résultat notable, l'angle de contact de la goutte sur la surface diminue après

⁶¹ 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., Magonov, S., Solares, S. D., Goddard, W. A., Ho, C.-M. & Stoddart, J. F. Linear Artificial Molecular Muscles. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 9745–9759 (2005).

⁶² Berná, J., Leigh, D. A., Lubomska, M., Mendoza, S. M., Pérez, E. M., Rudolf, P., Teobaldi, G. & Zerbetto, F. Macroscopic transport by synthetic molecular machines. *Nat. Mater.* **4**, 704–710 (2005).

irradiation, montrant ainsi le gain d'affinité. Il est également possible de créer un transport de la goutte le long de la surface, en effectuant une irradiation sur le bord de la goutte déposée, celle-ci est alors attirée vers la zone irradiée dont la polarophilie est plus importante (**Figure 20c**).

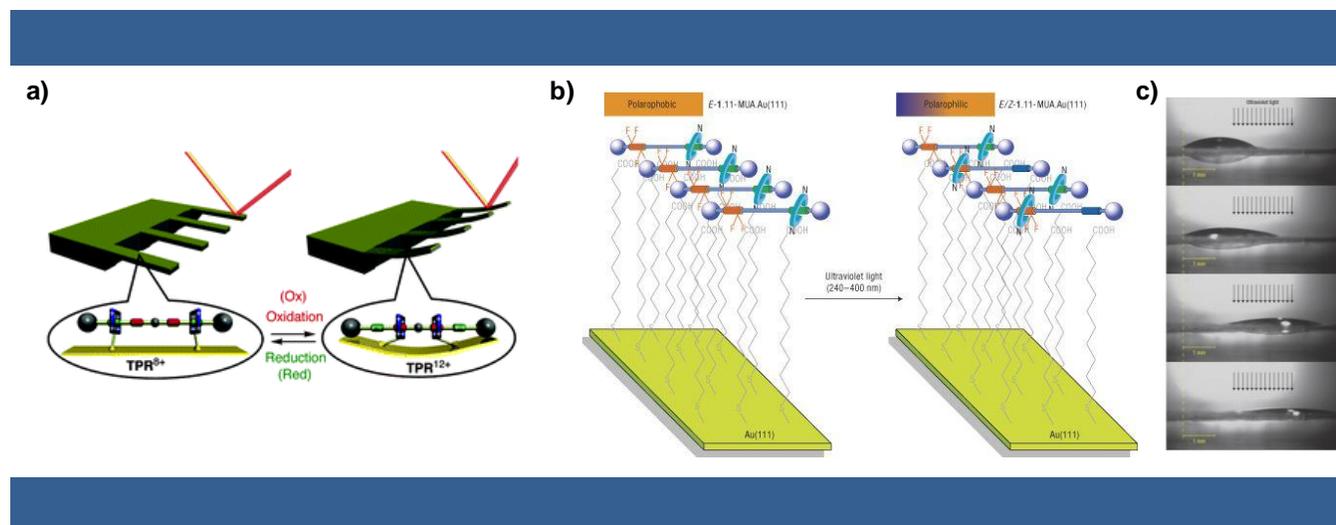


Figure 20 | a) Représentation schématique de la courbure d'une surface d'or causée par les mouvements collectifs de [3]rotaxanes.⁶¹ b) Illustration de la variation de la polarité d'une surface d'or causée par les mouvements de [2]rotaxanes.⁶² c) Déplacement macroscopique d'une goutte de diodométhane sur une surface d'or causée par la photo-commutation de [2]rotaxanes.⁶²

Par la suite, plusieurs équipes ont tenté d'explorer la possibilité d'amplifier le mouvement de contraction/extension de rotaxanes interpénétrés en tentant d'utiliser des répétitions de ces commutateurs moléculaires. C'est ainsi qu'en 2006, le groupe du Pr. Kaneda décrit un système d'oligomères linéaires de rotaxanes interpénétrés basés sur des azobenzènes encastés dans des cyclodextrines.⁶³ La photoisomérisation des azobenzènes induit leur dissociation des cyclodextrines, initiant ainsi un réarrangement de chacune des unités composant l'oligomère, ce qui se traduit ici par leur contraction et donc par celle de toute la structure (**Figure 21a**). Cet exemple étant malheureusement limité à un pentamère de rotaxanes interpénétrés, le mouvement global n'était pas de bien grande amplitude.

Une étape supplémentaire a pu être franchie par l'équipe du Pr. Stoddart en 2009, via la synthèse d'un court polymère ($n \leq 10$) covalent de rotaxanes interpénétrés.⁶⁴ Le principe est analogue à celui précédemment décrit, à la différence près que le système est cette fois-ci pH-contrôlé (**Figure 21b**). Bien que le mouvement de cet ensemble de rotaxanes ne soit pas non plus grandement amplifié, il est néanmoins

⁶³ Tsuda, S., Aso, Y. & Kaneda, T. Linear oligomers composed of a photochromically contractible and extendable Janus [2]rotaxane. *Chem. Commun.* **0**, 3072–3074 (2006).

⁶⁴ Fang, L., Hmadeh, M., Wu, J., Olson, M. A., Spruell, J. M., Trabolsi, A., Yang, Y.-W., Elhabiri, M., Albrecht-Gary, A.-M. & Stoddart, J. F. Acid-Base Actuation of [c2]Daisy Chains. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 7126–7134 (2009).

intéressant de noter que le mouvement de contraction/extension du polymère est plus rapide que celui du monomère. En effet, les études cinétiques menées par le groupe ont montré que le mouvement global du polymère repose sur un mécanisme coopératif, dans lequel la translation de la première sous-unité permet d'accélérer le mouvement des unités suivantes.

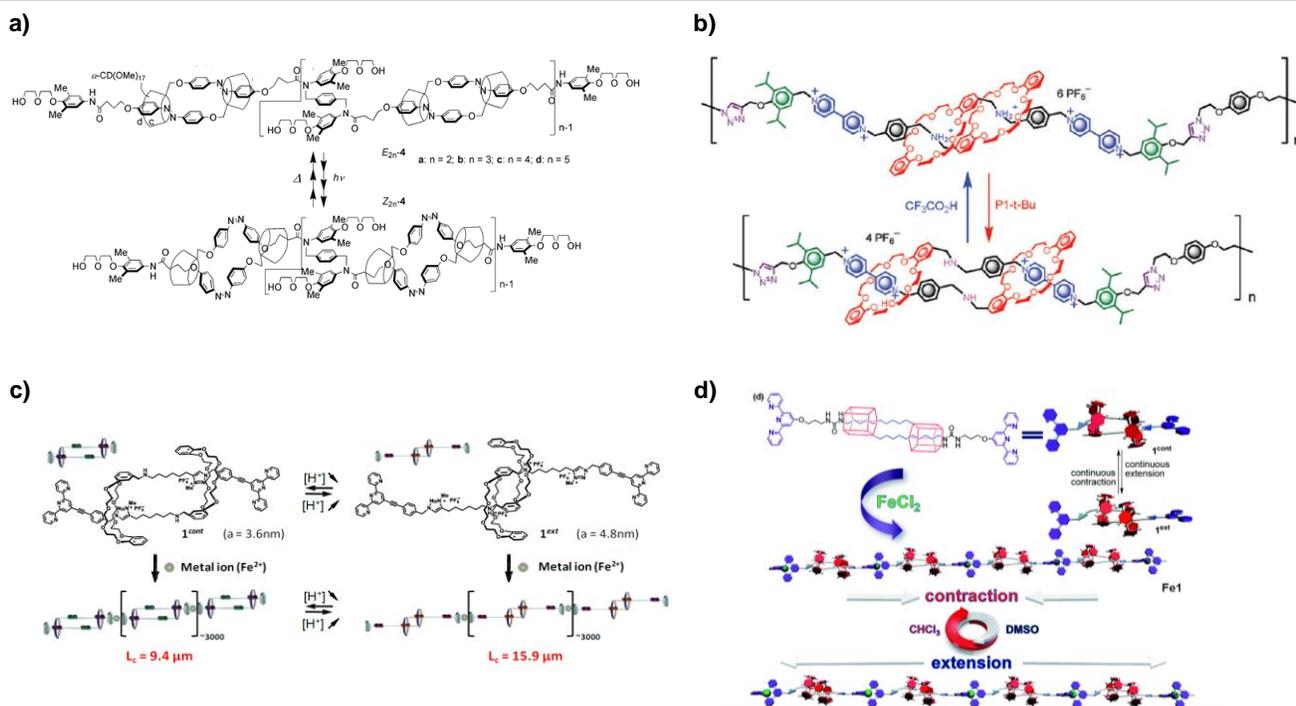


Figure 21 | a) Mouvement de contraction réversible d'oligomères de rotaxanes interpénétrés.⁶³ b) Mouvement de contraction réversible de polymères courts de rotaxanes interpénétrés pH-contrôlés.⁶⁴ c) Mouvement de contraction réversible d'un polymère supramoléculaire composé de milliers de rotaxanes interpénétrés pH-contrôlés.⁶⁶ d) Mouvement de contraction réversible d'un polymère supramoléculaire composé de rotaxanes interpénétrés contrôlés via leur interaction avec leur solvant.⁶⁷

La même année, l'équipe du Pr. Grubbs reporte un exemple similaire de polymère covalent de rotaxanes interpénétrés pour lesquels les mouvements des monomères reposent sur des séquences de protonation/déprotonation de stations amine/ammonium.⁶⁵ Dans ce cas, le polymère obtenu composé d'un peu plus d'une vingtaine d'unité n'était pas complètement linéaire. En effet, des études combinées de chromatographie d'exclusion stérique et de diffusion de lumière laser sous multiples angles ont révélé que

⁶⁵ Clark, P. G., Day, M. W. & Grubbs, R. H. Switching and Extension of a [c2]Daisy-Chain Dimer Polymer. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 13631–13633 (2009).

la valeur du rayon de giration du polymère obtenu correspondait à près de deux fois moins celle attendue pour une structure complètement étendue, révélant alors un problème de fonctionnement du système à la fois dû à des problèmes de solubilité mais aussi à la présence d'interactions de type empilement π - π empêchant l'extension des monomères depuis leur forme contractée.

Le premier exemple d'amplification significative du mouvement de rotaxanes interpénétrés a été décrit par notre groupe en 2012.⁶⁶ Le système présenté est basé sur des rotaxanes interpénétrés dont le mouvement est contrôlé par réaction acidobasique, et dont les axes comprennent des ligands terpyridines terminaux. Ceux-ci permettent de réaliser une polymérisation supramoléculaire de ces unités en utilisant la chimie de coordination, le polymère supramoléculaire ainsi formé est composé de milliers d'unités de rotaxanes interpénétrés (**Figure 21c**). Ce système a fait l'objet d'une combinaison d'études de diffusion de lumière et de neutrons, qui ont permis à la fois de caractériser la structure du polymère mais aussi ses mouvements de contraction et extension. Il a donc été montré que les mouvements de translation de chacune de ces unités par le passage de l'une à l'autre des stations permettent d'obtenir un mouvement linéaire global du polymère de l'ordre de la dizaine de micromètres. Ainsi des mouvements à l'échelle moléculaire ont pu être amplifiés de quatre ordres de grandeurs. Une tentative similaire d'utiliser un système de polymères supramoléculaires de rotaxanes interpénétrés a été réalisée par l'équipe du Pr. Huang en 2014.⁶⁷ Le design utilisé cette fois-ci comprend des rotaxanes ayant des motifs pillararènes en guise d'anneaux et dont le mouvement de contraction ou d'extension est causé par diminution ou augmentation de polarité du solvant respectivement (**Figure 21d**). Si la réaction des unités aux variations de polarité est bien efficace, le problème de ce système réside en la nécessité d'ajout successif de solvant si l'on souhaite répéter le processus de contraction/extension. Or, cela ayant pour effet de diluer le système, et la taille des polymères supramoléculaires étant fortement dépendante de la concentration, le stimulus utilisé n'est pas adapté pour un système supramoléculaire.

Un nouveau système de polymères supramoléculaires de rotaxanes interpénétrés a été décrit par notre équipe l'année suivante, utilisant cette fois-ci une reconnaissance par liaisons hydrogène entre les différentes unités.⁶⁸ Les rotaxanes présentent ici une terminaison de type 2,6-diacétylamino-pyridine (**Figure 22a**), il est ainsi possible de créer un auto-assemblage de ces unités en les mélangeant avec une molécule portant deux fois la fonctionnalité complémentaire en termes de liaisons H, à savoir un bis-uracyle. Les phénomènes de contraction/extension des rotaxanes sont encore une fois contrôlés par

⁶⁶ Du, G., Moulin, E., Jouault, N., Buhler, E. & Giuseppone, N. Muscle-like Supramolecular Polymers: Integrated Motion from Thousands of Molecular Machines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 12504–12508 (2012).

⁶⁷ Gao, L., Zhang, Z., Zheng, B. & Huang, F. Construction of muscle-like metallo-supramolecular polymers from a pillar[5]arene-based [c2]daisy chain. *Polym. Chem.* **5**, 5734–5739 (2014).

⁶⁸ Goujon, A., Du, G., Moulin, E., Fuks, G., Maaloum, M., Buhler, E. & Giuseppone, N. Hierarchical Self-Assembly of Supramolecular Muscle-Like Fibers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 703–707 (2016).

variation de pH. En milieu basique, la forme contractée est privilégiée et un auto-assemblage en petites structures rigides de taille comprise entre 200 et 500 nm est obtenu (**Figure 22b**). L'utilisation d'un acide sur le système initie l'extension des rotaxanes interpénétrés, un changement de morphologie de l'auto-assemblage a alors été observé par microscopie à force atomique (AFM) et un enchevêtrement de fibres de quelques micromètres de longueur est obtenu (**Figure 22c**).

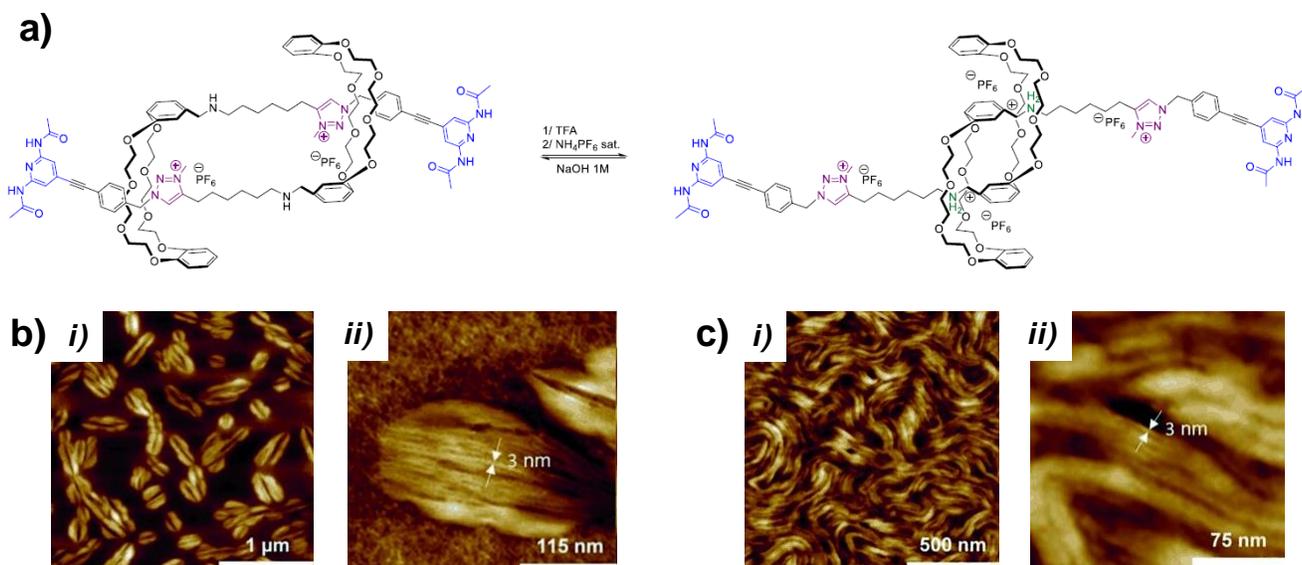


Figure 22 | a) Structure et mouvement de translation réversible du monomère de rotaxane interpénétré utilisé. b) Images AFM obtenue pour l'auto-assemblage des unités contractées. c) Images AFM obtenues pour l'auto-assemblage des unités étendues.⁶⁸

Récemment, l'équipe du Pr. Harada a reporté un nouveau système utilisant des complexes d'inclusion à base d'azobenzènes et de cyclodextrines.⁶⁹ Cette fois-ci, un réseau covalent de poly(éthylène glycol), comprenant des rotaxanes interpénétrés dont les cyclodextrines constituent les anneaux (**Figure 23a**), forme un hydrogel ou un aérogel. Les cyclodextrines sont préférentiellement positionnées sur les azobenzènes dans leur configuration *trans*. Sous irradiation UV, la photoisomérisation des azobenzènes les dissocie des cyclodextrines, conduisant à une contraction locale des rotaxanes interpénétrés (**Figure 23b**). Au niveau macroscopique, la pénétration graduelle de la lumière au sein du matériau induit un gradient de réponses des unités supramoléculaires (**Figure 23c**) : les parties les plus proches de la surface

⁶⁹ Iwaso, K., Takashima, Y. & Harada, A. Fast response dry-type artificial molecular muscles with [c2]daisy chains. *Nat. Chem.* **8**, 625–632 (2016).

directement irradiée vont se conduire comme décrit ci-dessus, puis plus on s'éloigne de cette surface au sein du matériau, moins les unités d'azobenzène vont réagir. Ainsi, un gradient de contraction est créé, qui se traduit alors par une courbure du gel (**Figure 23d**). Cet exemple constitue le tout premier exemple de réponse macroscopique d'un matériau initié par les mouvements collectifs de rotaxanes interpénétrés.

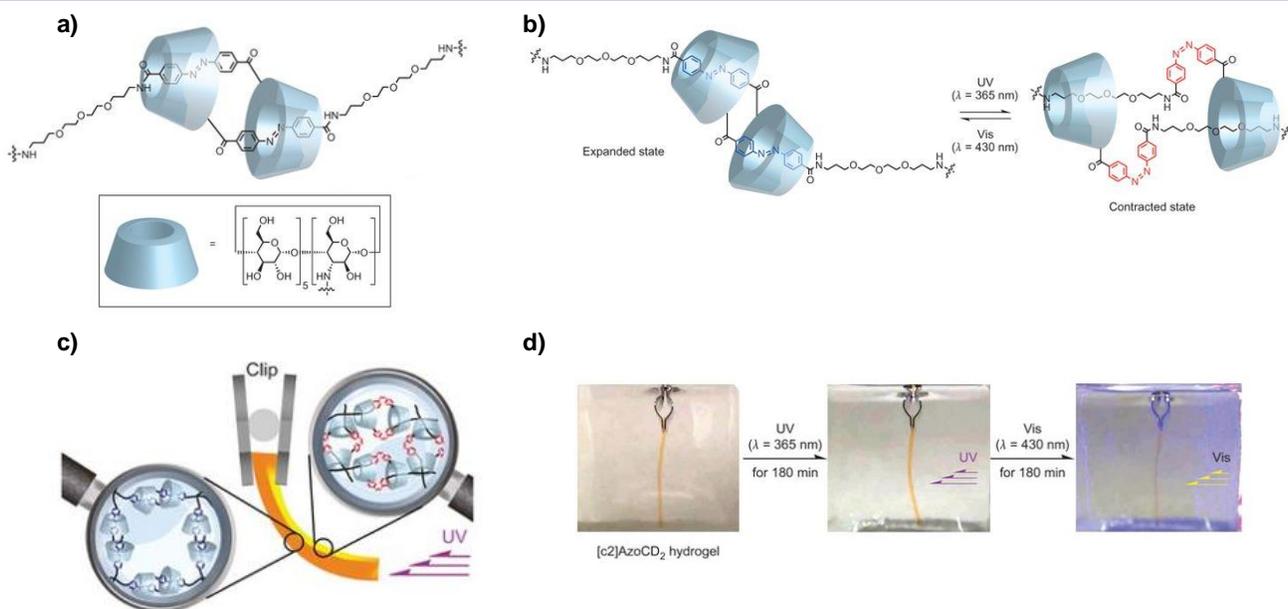


Figure 23 | a) Représentation d'unités de rotaxanes interpénétrés contenues dans un réseau covalent. b) Translation réversible initiée par photoisomérisation des unités azobenzènes causant leur association ou dissociation avec les motifs cyclodextrine. c) Représentation schématique du gradient de pénétration de la lumière incidente causant la courbure macroscopique d'un hydrogel comprenant ces unités. d) Captures d'écran de vidéos d'irradiations de cet hydrogel.⁶⁹

Par la suite, notre équipe a reporté un nouveau système de rotaxanes interpénétrés pH-contrôlé.⁷⁰ Ici, les rotaxanes possèdent des motifs de type ureidopyrimidinone (Upy), unités auto-reconnaissantes pour formations de liaisons hydrogène, en guise de terminaisons. Le mouvement de translation a d'abord été étudié par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton à partir d'une version dans laquelle les motifs Upy sont protégés, permettant donc de s'affranchir de tout auto-assemblage et donc de n'étudier que les monomères en solution. La photodéprotection des motifs Upy conduit à la formation de polymères supramoléculaires, or selon si la polymérisation a été effectuée depuis le système sous sa forme

⁷⁰ Goujon, A., Mariani, G., Lang, T., Moulin, E., Rawiso, M., Buhler, E. & Giuseppone, N. Controlled Sol–Gel Transitions by Actuating Molecular Machine Based Supramolecular Polymers. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 4923–4928 (2017).

contractée ou étendue, il en résulte de la formation soit de polymères en solution ou sous forme gel respectivement (**Figure 24**). Ainsi, les formes étendues et contractées des polymères supramoléculaires se présentent sous différents états, et il a été montré qu'il est possible de commuter entre ces états via l'activation du mouvement des rotaxanes composant les polymères par action d'un acide pour l'extension (transition sol-gel) ou d'une base pour la contraction (transition gel-sol). Il est également montré qu'une seconde transition gel-sol depuis le polymère étendu est possible par activation thermique.

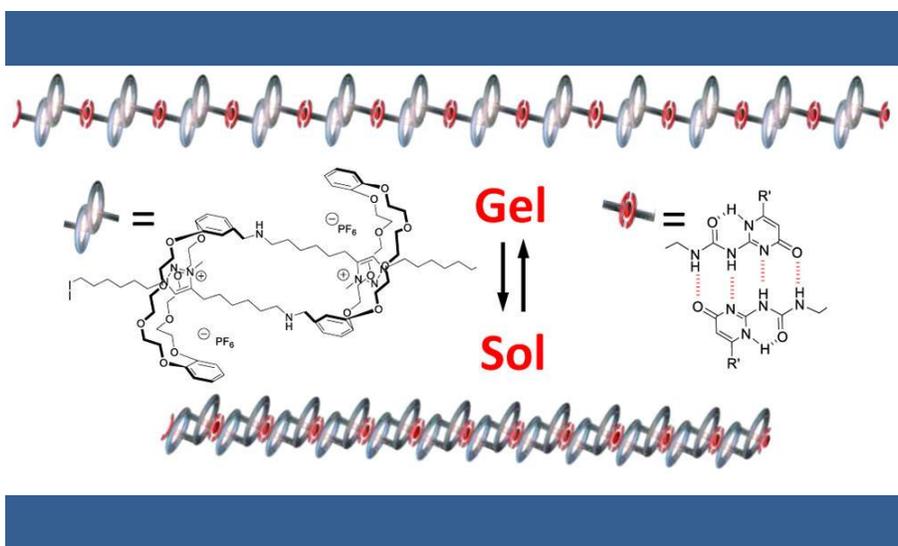


Figure 24 | Transition réversible sol-gel d'un système de rotaxanes interpénétrés auto-assemblés par reconnaissance à liaisons hydrogènes.⁷⁰

Enfin, un dernier exemple récemment publié par notre groupe présente un système de rotaxanes interpénétrés pH-contrôlés, reliés de manière covalente (**Figure 25a**), ce qui permet l'obtention d'un gel chimique.⁵ Depuis l'état étendu du gel, son traitement par une base initie la contraction des unités de rotaxanes interpénétrés le composant et il a été montré que ce phénomène entraîne la contraction macroscopique du matériau jusqu'à environ 60% de son volume initial. La contraction peut être renversée par l'action d'un acide, et les auteurs montrent également que plusieurs cycles peuvent être réalisés (**Figure 25b**).

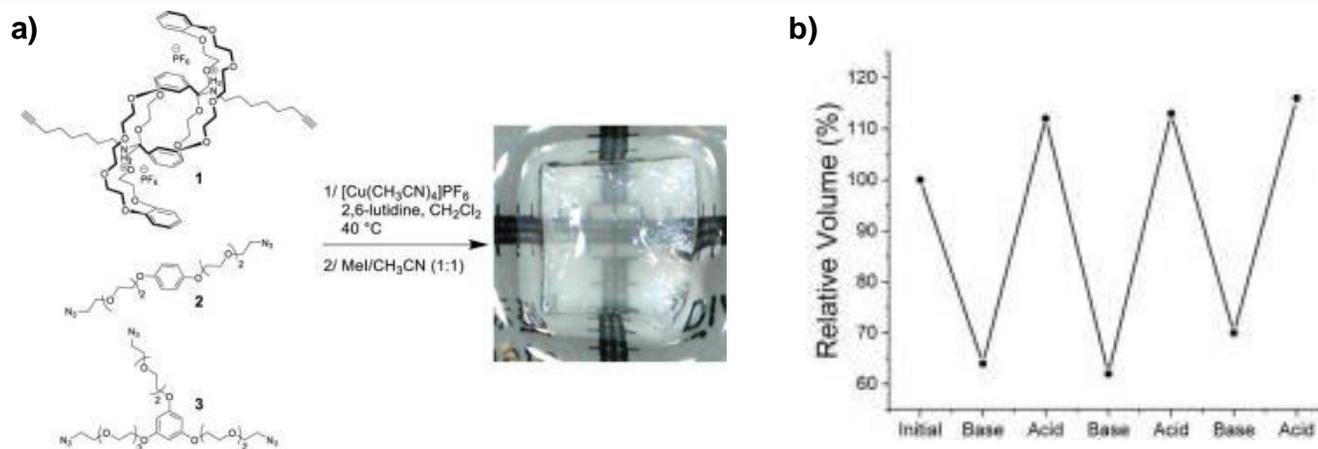


Figure 25 | a) Formation d'un gel covalent composé de rotaxanes intépénétrés pH-contrôlés. b) Cycles de contraction/extension de ce gel par actions successives de base ou d'acide respectivement.⁵

Bien que l'implémentation de commutateurs moléculaires dans différents systèmes pour produire des modifications de propriétés ou des mouvements à plus grande échelle aient abouti à des résultats plus qu'impressionnants, leur utilisation peut rencontrer une certaine limite. En effet, le mécanisme du mouvement d'un commutateur moléculaire repose essentiellement sur des transitions entre deux minima thermodynamiques, le passage d'un premier minimum au suivant est renversé en passant par le chemin réactionnel inverse. Ainsi, et pour citer le Pr. Leigh « le fait de ramener les composants d'un commutateur moléculaire dans leur position d'origine annule tout travail effectué, de sorte qu'un commutateur ne peut pas être utilisé de façon répétitive et progressive pour effectuer un travail. »,^{22b} « un commutateur moléculaire ne peut pas être utilisé pour effectuer progressivement des travaux de la même manière que les moteurs, à moins que le commutateur fasse partie d'un plus large mécanisme cranté (c.-à-d. moteur) ». ^{22c} C'est pourquoi beaucoup de scientifiques s'intéressent à des systèmes pouvant travailler hors-équilibre, d'une part dans un souci de biomimétisme plus poussé, et d'autre part pour être capable d'effectuer un réel travail progressif.

b) Moteurs moléculaires

Au contraire des commutateurs moléculaires, les moteurs moléculaires effectuent un mouvement qualifié de hors-équilibre. Pour pouvoir comprendre cette qualification, il est important de s'intéresser au

profil énergétique de ces différents types de machines moléculaires. En effet, et comme énoncé auparavant, les commutateurs moléculaires commutent entre deux minima thermodynamiques, *i.e.* le mouvement correspond à la transition d'un état A à un état B, et le retour de B à A se fait par le chemin inverse, que ce soit au niveau du profil énergétique ou au niveau du mouvement moléculaire (**Figure 26a**). Pour un moteur moléculaire, la transition passe par un mécanisme cranté, comme illustré en **Figure 26b**. Dans cet exemple, le passage d'une particule d'un minimum énergétique en vert à un autre identique se fait par un mécanisme plus complexe. En premier lieu, l'augmentation de l'énergie de cet état (vert→bleu) accompagné de la diminution d'énergie du minimum adjacent (rouge→jaune) (**i**→**ii**), permet à la particule de commuter entre ces deux états par mouvement Brownien (**ii**→**iii**). La réaugmentation de l'énergie de l'état alors occupé par la particule (jaune→rouge) ainsi que la rediminution de l'énergie des minima adjacents (bleu→vert) (**iii**→**iv**) amène la particule dans un état moins stable que l'état initial. Le système se relaxe alors via la transition à l'état le plus stable (vert) en passant par la barrière de moindre énergie (**iv**→**v**) sans pour autant être ramené à l'exact état initial. Le processus inverse étant fortement défavorisé de par la présence de grande barrières énergétiques, le système est conduit à évoluer dans un seul sens sans retour à l'état initial par le chemin inverse de celui traversé.

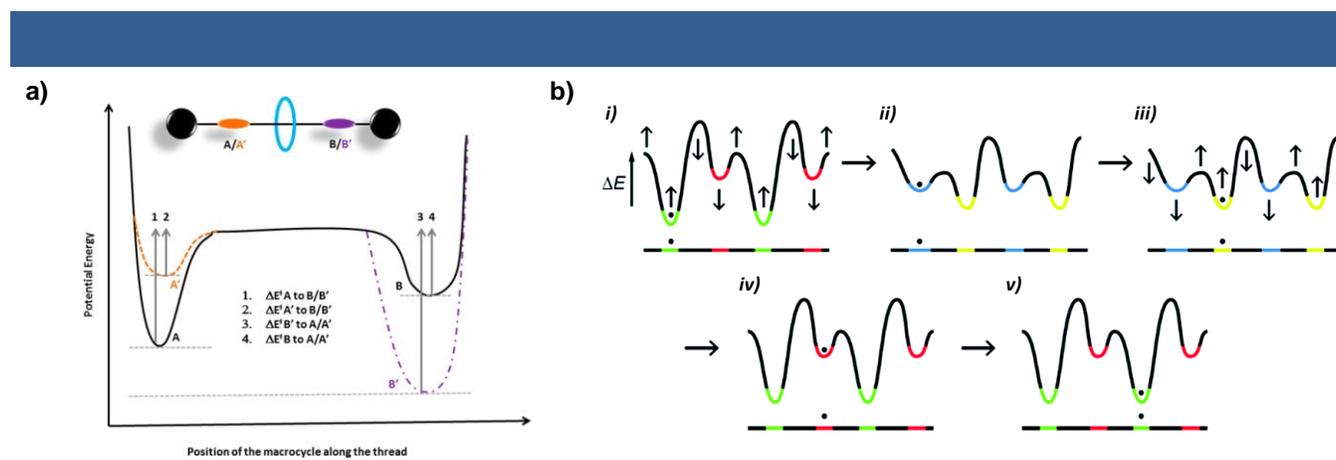


Figure 26 | a) Exemple de profil énergétique correspondant au mouvement de translation d'un macrocycle entre deux stations dans un [2]rotaxane.^{22b} b) Exemple de profil énergétique du passage d'une particule d'un état à un autre par un mécanisme cranté.^{22c}

Ainsi, l'utilisation d'entités fonctionnant de par un tel profil permet la réalisation d'un défi supplémentaire par rapport aux commutateurs moléculaires : contrôler l'unidirectionnalité du mouvement, permettant ainsi de s'affranchir de la possibilité d'annuler tout travail effectué, comme il en est pour les

moteurs biomoléculaires. Les quelques paragraphes suivants feront l'objet de récentes avancées sur la synthèse de moteurs moléculaires artificiels.

i. Depuis le système de la molécule seule

Dans un premier temps, il peut être intéressant de discuter des progrès réalisés dans la conception de moteurs moléculaires réalisant un mouvement rotatif. Nous pouvons distinguer deux grandes classes de tels moteurs : des molécules présentant une rotation autour d'une liaison simple, et celles pouvant effectuer une rotation autour d'une liaison double. Dans cette première catégorie, il est important de remarquer le travail de l'équipe du Pr. Kelly qui a décrit en 1999 la rotation unidirectionnelle d'une unité de triptycène autour de l'axe d'une liaison simple C-C reliant cette unité à un motif hélicène (**Figure 27**).⁷¹

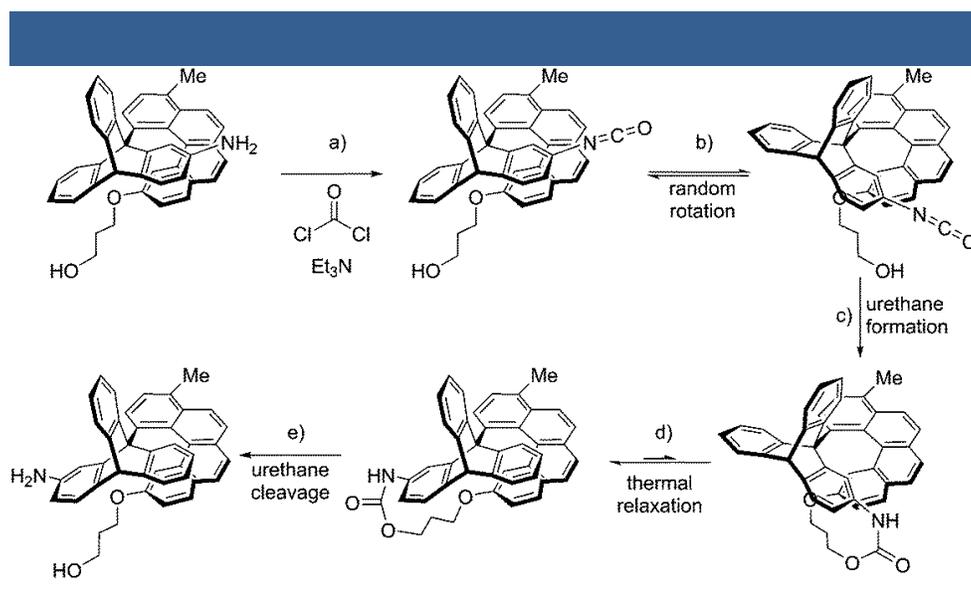


Figure 27 | Mécanisme de la rotation à 120° contrôlée chimiquement au sein de la molécule décrite par le Pr. Kelly.⁷¹

Dans cet exemple, la rotation est activée chimiquement : la molécule cible présente un bras possédant une terminaison alcool fonctionnalisé sur la partie hélicène ainsi qu'une fonction amine sur la partie triptycène, qui peut être convertie en isocyanate via réaction avec du phosgène (**étape a**). Le composé obtenu, comme celui initial, peut effectuer de petits mouvements de rotation aléatoires autour de l'axe de la liaison décrite plus tôt (**étape b**), mais lorsque celui-ci atteint une géométrie pour laquelle la fonction

⁷¹ Kelly, T. R., Silva, H. D. & Silva, R. A. Unidirectional rotary motion in a molecular system. *Nature* **401**, 150–152 (1999).

isocyanate est au voisinage de l'alcool, ces deux fonctions réagissent pour former une liaison de type uréthane (**étape c**). La géométrie alors atteinte présente une certaine tension, qui peut être relaxée par une étape d'inversion thermique d'hélice, ce qui permet de continuer la rotation (**étape d**). Enfin, le clivage de la fonction uréthane permet de recouvrer les fonctions initialement présentes dans le système, tout en faisant office de cran dans le mécanisme de rotation (**étape e**). Si ce travail reflète effectivement le principe de mouvement hors-équilibre, il y existe cependant une limitation. En effet, le système dans ce cas est limité à une unique rotation de 120° qui ne peut être répétée.

En 2005, l'équipe du Pr. Feringa décrit un système à activation chimique pour lequel il est possible d'atteindre une rotation de 360° .⁷² La rotation complète du moteur peut être décrite en quatre étapes comme suit (**Figure 28a**). Dans l'état **1a**, la présence de lactone empêche tout mouvement de rotation de la molécule, celle-ci peut se réarranger après réduction asymétrique de la lactone et reprotection allylique du phénol obtenu, menant à l'état **1b**. La déprotection du second phénol de la molécule, jusqu'alors protégé par un groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB), permet la rotation autour de l'axe de la liaison simple C-C joignant les deux cycles aromatiques jusque possibilité pour le phénol formé de pouvoir réagir avec la fonction acide carboxylique, formant alors une nouvelle lactone et menant à l'état **1c**. À ce niveau là, une rotation de 180° a été effectuée. Une nouvelle réduction asymétrique de lactone suivie d'une reprotection au PMB du phénol régénéré entame un nouveau réarrangement géométrique correspondant à l'état **1d**. Enfin, le clivage du groupement allyle mène à une rotation rapprochant le phénol obtenu de la fonction acide carboxylique pour formation de la lactone correspondant à l'état initial **1a**. Le processus peut être répété et l'équipe a donc montré le premier exemple de moteur moléculaire effectuant une rotation autour d'une liaison simple C-C en répondant à une activation chimique, pour lequel une rotation unidirectionnelle et répétable est possible.

⁷² Fletcher, S. P., Dumur, F., Pollard, M. M. & Feringa, B. L. A Reversible, Unidirectional Molecular Rotary Motor Driven by Chemical Energy. *Science* **310**, 80–82 (2005).

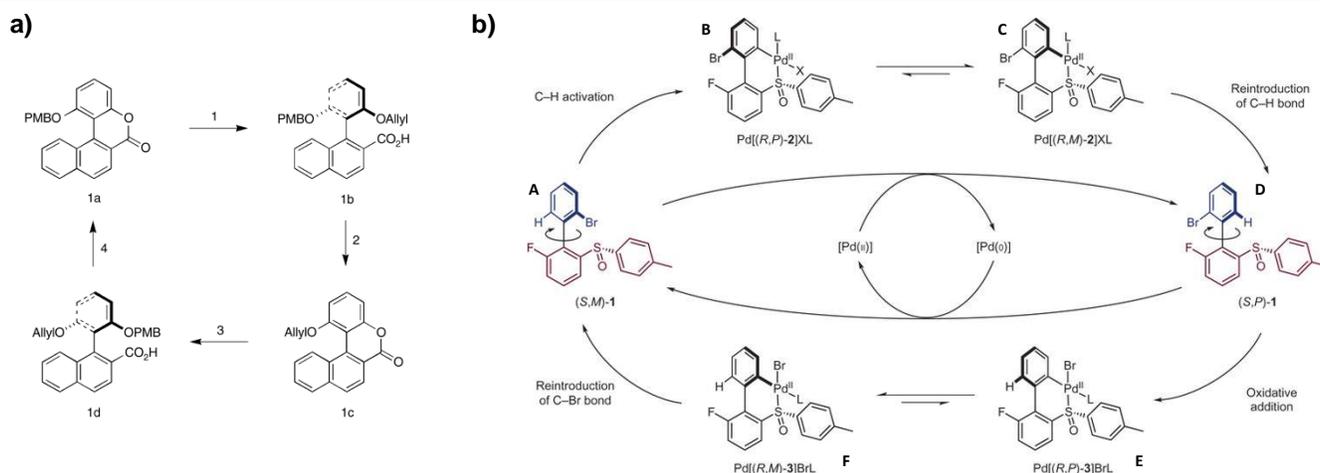


Figure 28 | a) Premier exemple de rotation unidirectionnelle à 360° autour une liaison simple C-C par déprotections/protections orthogonales séquentielles de phénols.⁷² b) Mécanisme de rotation unidirectionnelle autour d'une liaison simple contrôlée via le cycle rédox d'un complexe de palladium.⁷³

Plus récemment, la même équipe a reporté une nouvelle avancée sur ce type de système, décrivant alors un moteur moléculaire pouvant répondre au cycle rédox d'un complexe de palladium (**Figure 28b**).⁷³ Initialement, le système est bloqué dans l'état **A** grâce à la gêne stérique présente entre les différents groupement en *ortho* des deux aryles composant le moteur. L'introduction d'un complexe de palladium par activation C-H va permettre de lever cette contrainte et un équilibre entre l'état **B** obtenu et l'état **C** issu de l'inversion thermique d'hélice correspondante est mis en place. La réintroduction de la liaison C-H depuis l'état **C** mène à l'état **D**, produit d'une rotation de 180° depuis la géométrie initiale. La réinsertion du complexe de palladium par addition oxydante au niveau du carbone portant initialement une liaison avec un atome de brome mène à l'état **E**, lui aussi engagé dans un équilibre d'inversion thermique d'hélice avec l'état **F**. Enfin, le retour à l'état initial par réintroduction de la liaison C-Br mène à l'aboutissement d'une rotation à 360° au sein de la molécule. Au contraire de l'exemple précédent, la rotation ne dépend pas de l'ajout séquentiel de réactifs et ces études pourraient bien mener à l'automatisation de la rotation unidirectionnelle de tels moteurs via un contrôle électrochimique.

Le groupe du Pr. Feringa a également ouvert la voie de la recherche sur les moteurs moléculaires rotatifs dont le mouvement s'effectue autour de l'axe d'une double liaison centrale. En effet, le groupe

⁷³ Collins, B. S. L., Kistemaker, J. C. M., Otten, E. & Feringa, B. L. A chemically powered unidirectional rotary molecular motor based on a palladium redox cycle. *Nat. Chem.* **8**, 860–866 (2016).

décrit en 1999 un moteur moléculaire rotatif photoactivable.⁶ Le système ainsi présenté se compose uniquement d'un alcène symétrique fortement encombré, pour lequel les parties dites « hautes » et « basses » forment une structure hélicoïdale. Lorsque cette molécule est soumise à une irradiation UV, une réaction de photoisomérisation *trans-cis* a alors lieu, entamant ainsi la rotation de la partie haute (**Figure 29, partie rouge**) par rapport à la partie basse (**Figure 29, partie noire**) autour de l'axe de la double liaison C=C les reliant. Durant cette réaction, la molécule passe d'une conformation stable, correspondant ici à une double hélicité (*P,P*) pour la configuration *trans*, à une autre moins stable, de double hélicité (*M,M*) pour la configuration *cis*.

Pour pouvoir illustrer la différence de stabilité entre ces deux conformations, il faut s'intéresser à la géométrie des centres stéréogènes présents dans la structure du moteur. Dans la configuration (*P,P*)-*trans*, les groupements méthyles des centres stéréogènes sont en position axiale sur leur cycle respectif de façon à minimiser de possibles gênes stériques. Après passage à la configuration (*M,M*)-*cis*, ces mêmes groupements adoptent une orientation équatoriale qui ici est moins favorable sur le plan stérique. Il est alors possible pour le moteur de se relaxer en effectuant une inversion thermique d'hélice, permettant d'atteindre une nouvelle conformation, ici (*P,P*)-*cis*, plus stable que celle atteinte précédemment.

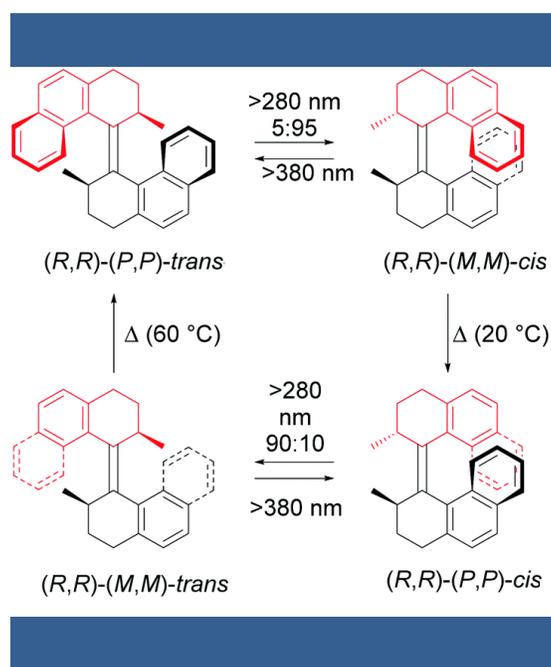


Figure 29 | Mécanisme de la rotation unidirectionnelle à 360° d'un moteur moléculaire rotatif photoactivable.^{6,22c}

Cette étape d'inversion thermique d'hélice est irréversible dans les conditions décrites par les auteurs, et fait donc sortir le système de l'équilibre photochimique dans lequel il était. Une seconde

photoisomérisation est alors possible sous irradiation UV, amenant de nouveau le système dans une conformation moins stable, (*M,M*)-*trans*, pouvant encore être relaxée par une nouvelle étape d'inversion thermique d'hélice conduisant à la conformation (*P,P*)-*trans* de départ après une rotation à 360°. L'inversion thermique d'hélice joue deux rôles importants dans le mécanisme : c'est à la fois l'étape cinétiquement déterminante, mais c'est également l'étape permettant jouer le rôle de cran dans le mécanisme de rotation, apportant ainsi l'unidirectionnalité de la rotation du système. Structurellement parlant, cette unidirectionnalité est dirigée par la configuration absolue des centres stéréogènes. En effet, il a pu être montré que la direction de la rotation était définie par la configuration absolue de ces atomes. Pour cet exemple, une rotation dans le sens horaire était observée pour des centres stéréogènes (*R*), et la configuration inverse (*S*) menait à une rotation antihoraire. Puisque la stéréochimie joue un si grand rôle dans le processus de rotation, il est d'une importance majeure d'étudier ces systèmes depuis des moteurs énantio-purs.

Ce type de design de moteurs symétriques a été qualifié de « première génération » de moteurs moléculaires photoactivables. Leur formation repose sur le couplage de deux cétones identiques par réaction de McMurry (**Schéma 1**).⁷⁴

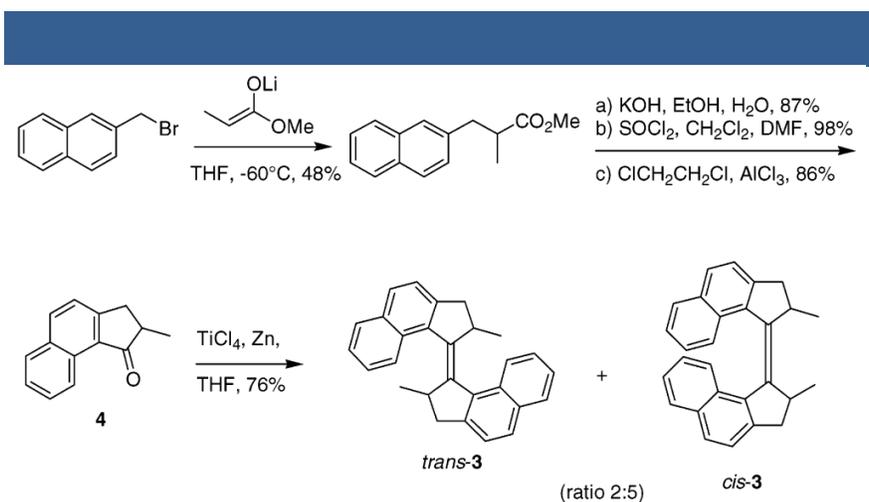


Schéma 1 | Voie de synthèse typique pour la formation d'un moteur moléculaire de première génération. L'obtention de moteur énantio-pur se fait après utilisation d'HPLC chirale.⁷⁴

Malheureusement, en plus d'être limité à la synthèse de moteurs symétriques, ce type de stratégie mène à un mélange non seulement de stéréoisomères *cis* et *trans* de moteurs, mais aussi au mélange des

⁷⁴ ter Wiel, M. K. J., van Delden, R. A., Meetsma, A. & Feringa, B. L. Increased Speed of Rotation for the Smallest Light-Driven Molecular Motor. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 15076–15086 (2003).

deux énantiomères possibles pour chaque isomère. Ainsi, les rendements obtenus pour un moteur énantio pur sont limités et il est en plus nécessaire d'utiliser une HPLC chirale pour sa purification.

Des tentatives pour former des moteurs énantio purs à partir de cétones énantiomériquement enrichies ont été réalisées par la suite.⁷⁴ Les premières tentatives, utilisant alors des conditions de réaction de McMurry via action de tétrachlorure de titane, ont abouti à l'obtention des isomères *cis* et *trans* tous sous forme de mélanges racémiques. Ce n'est qu'en 2014 que l'équipe du Pr. Feringa a reporté de nouvelles conditions permettant cette fois-ci d'obtenir des moteurs énantiomériquement enrichis depuis une réaction de McMurry diastéréosélective.⁷⁵

En parallèle, la même équipe a développé une nouvelle stratégie pour la synthèse de moteurs, cette fois-ci en vue de former des moteurs moléculaires asymétriques, que l'on appellera moteurs de « deuxième génération ». ⁷⁶ Pour ce faire, il a fallu trouver une autre voie que la réaction de McMurry pour le couplage de deux cétones différentes. En effet, la McMurry n'étant pas sélective, une tentative de couplage entre une cétone A et une cétone B aurait conduit à la formation statistique d'un mélange de moteurs A-A, A-B et B-B. Ainsi, pour pouvoir pallier à ce problème, les auteurs ont opté pour la formation de moteurs par un couplage de Barton-Kellogg.⁷⁷

Cette réaction consiste à convertir dans un premier temps l'une des cétones en intermédiaire diazo, puis à la faire réagir avec l'autre après sa conversion en thiocétone selon un mécanisme du type cycloaddition 1,3-dipolaire (**Schéma 2**). Il en résulte alors de la formation d'un épisulfure qui peut ensuite être réduit en alcène pour la formation du moteur désiré.

⁷⁵ Neubauer, T. M., van Leeuwen, T., Zhao, D., Lubbe, A. S., Kistemaker, J. C. M. & Feringa, B. L. Asymmetric Synthesis of First Generation Molecular Motors. *Org. Lett.* **16**, 4220–4223 (2014).

⁷⁶ Koumura, N., Geertsema, E. M., van Gelder, M. B., Meetsma, A. & Feringa, B. L. Second Generation Light-Driven Molecular Motors. Unidirectional Rotation Controlled by a Single Stereogenic Center with Near-Perfect Photoequilibria and Acceleration of the Speed of Rotation by Structural Modification. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 5037–5051 (2002).

⁷⁷ (a) Barton, D. H. R. & Willis, B. J. Olefin synthesis by twofold extrusion processes. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **0**, 1225–1226 (1970). (b) Barton, D. H. R., Smith, E. H. & Willis, B. J. Olefin synthesis by twofold extrusion processes. Some further examples. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **0**, 1226–1226 (1970). (c) Kellogg, R. M. The molecules R2CXCR2 including azomethine, carbonyl and thiocarbonyl ylides. Their syntheses, properties and reactions. *Tetrahedron* **32**, 2165–2184 (1976). (d) Kellogg, R. M., Noteboom, M. & Kaiser, J. K. Thiocarbonyl ylides: Reactions and stereochemical properties of some 4-t-butylcyclohexyl derivatives. *Tetrahedron* **32**, 1641–1648 (1976).

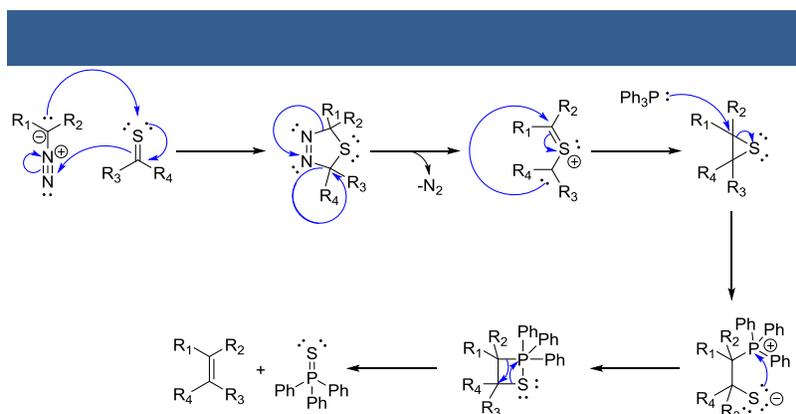


Schéma 2 | Mécanisme de réaction de Barton-Kellogg suivi de la réduction de l'épisulfure obtenu par action de triphénylphosphine.

La conversion d'une des cétones en thiocétone peut se faire par action de pentasulfure de phosphore (P_2S_5). L'intermédiaire diazo s'obtient lui par oxydation d'une hydrazone, la liste des oxydants possibles est vaste, pouvant aller d'oxydants organiques, comme du [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène,⁷⁸ à des oxydants inorganiques comme de l'oxyde d'argent (I).⁷⁹ La réduction de l'épisulfure issu du couplage de Barton-Kellogg peut se faire par via l'action de dérivés de cuivre ou bien de dérivés de phosphines. Enfin, il est important de noter que cette voie de synthèse s'affranchit de l'utilisation d'acides de Lewis forts, ce qui peut représenter un avantage conséquent pour l'obtention de moteurs fonctionnalisés.

Au niveau structural, la majorité des moteurs de seconde génération présentent une partie basse symétrique. Cela implique que pour pouvoir caractériser expérimentalement la rotation unidirectionnelle du moteur, il peut être nécessaire de fonctionnaliser la partie basse de manière à la désymétriser et pouvoir ainsi différencier les isomères *cis* et *trans*. Le mécanisme de rotation de tels moteurs moléculaires reste similaire à celui de moteurs de première génération et est détaillé en **Figure 30** pour un exemple de moteur dont la partie basse a été désymétrisée.

⁷⁸ Wiel, M. K. J. ter, Vicario, J., Davey, S. G., Meetsma, A. & Feringa, B. L. New procedure for the preparation of highly sterically hindered alkenes using a hypervalent iodine reagent. *Org. Biomol. Chem.* **3**, 28–30 (2005).

⁷⁹ Koumura, N., Geertsema, E. M., Meetsma, A. & Feringa, B. L. Light-Driven Molecular Rotor: Unidirectional Rotation Controlled by a Single Stereogenic Center. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 12005–12006 (2000).

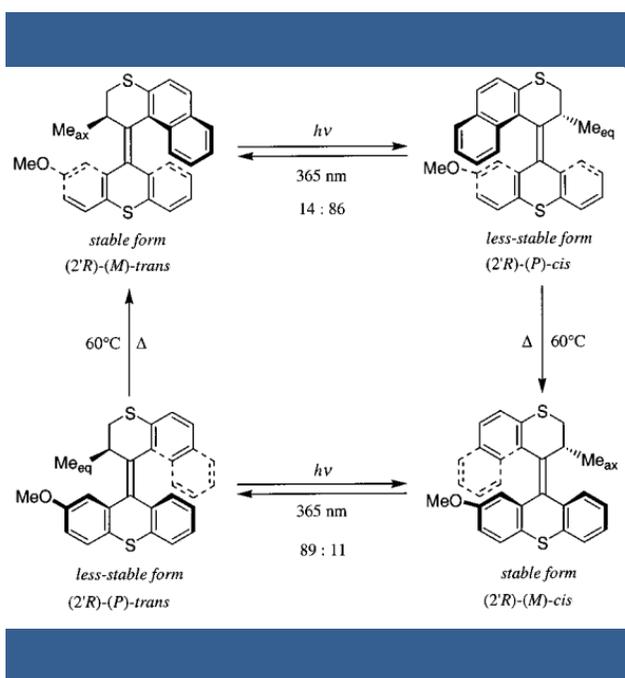


Figure 30 | Mécanisme de la rotation unidirectionnelle à 360° d'un moteur moléculaire de deuxième génération.⁷⁶

Ainsi, cette voie de synthèse a pu donner naissance à une impressionnante gamme de moteurs, ce qui a pu permettre l'émergence d'un grand nombre d'études sur leurs propriétés. Un des premiers aspects explorés a été l'augmentation de la fréquence de rotation des moteurs, et plus spécifiquement dans un premier temps par des effets structuraux (**Figure 31**). Des efforts ont donc été réalisés en vue d'accélérer l'inversion thermique d'hélice, étant donné qu'elle représente l'étape cinétiquement déterminante. Des études ont révélé que la nature des atomes sur les cycles des extrémités de la double liaison centrale avait un rôle dans le processus de rotation. En effet, dans ces cycles, remplacer l'atome de carbone en γ de la double liaison par un atome d'oxygène ou de soufre avait pour effet d'accélérer l'inversion thermique d'hélice.⁸⁰ Ce résultat peut être expliqué par le fait qu'avec ce changement, le cycle gagne en flexibilité, augmentant par la même occasion sa capacité à réaliser l'étape d'inversion.

Il a également pu être montré que la diminution du nombre d'atomes dans les cycles aux extrémités de la double liaison centrale avait un impact conséquent sur la cavité (ou « région ») de Fjord⁸¹ de la molécule, et donc sur la barrière énergétique associée à l'étape d'inversion thermique d'hélice, grâce à une diminution significative de la gêne stérique dans l'état métastable en passant de cycles de six atomes

⁸⁰ Pollard, M. M., Klok, M., Pijper, D. & Feringa, B. L. Rate Acceleration of Light-Driven Rotary Molecular Motors. *Adv. Funct. Mater.* **17**, 718–729 (2007).

⁸¹ Ehrenhauser, F. S. PAH and IUPAC Nomenclature. *Polycycl. Aromat. Compd.* **35**, 161–176 (2015).

à des cycles de cinq atomes.⁸² L'équipe du Pr. Feringa reporte en 2008 la synthèse du moteur **45**, dont la structure se compose d'une partie haute de type cyclopentanaphtalène et d'une partie basse de type thioxanthène.⁸³ L'utilisation dans ce système des deux effets décrits précédemment a alors permis d'obtenir une rotation dont la fréquence atteint la gamme du MHz.

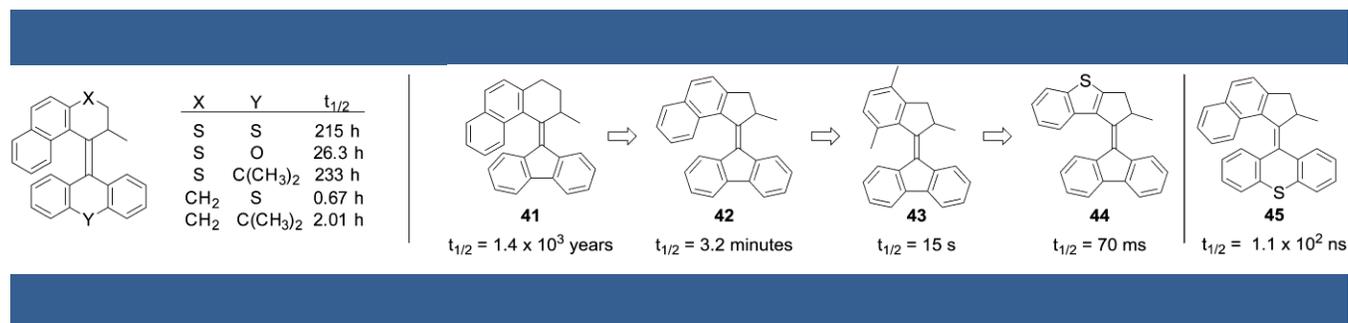


Figure 31 | Influence de modulations structurales sur la vitesse de rotation de moteurs moléculaires de deuxième génération. $t_{1/2}$ désigne le temps de demi-vie de l'isomère métastable issu de l'étape de photoisomérisation.^{22c}

Les possibilités d'atteindre de grandes variétés de structures et de pouvoir introduire des fonctions dans la composition de moteurs a également pu ouvrir la porte à des études visant à moduler la longueur d'onde d'activation des moteurs moléculaires, notamment dans le but de pouvoir initier leur rotation avec de la lumière visible (Vis). L'équipe du Pr. Feringa décrit donc en 2003 un premier exemple de moteur moléculaire activable par irradiation avec une longueur d'onde dans la gamme de la lumière visible, soit 435 nm (**Figure 32a**), dont le maximum d'absorption a été altéré par la présence d'un couple donneur-accepteur d'électrons de part et d'autre de la partie basse du moteur.⁸⁴ La même équipe a également travaillé sur la possibilité non pas de modifier la longueur d'onde d'activation de la photoisomérisation, mais de pouvoir l'activer par un second type d'excitation. C'est ainsi que l'équipe a reporté en 2012 un exemple de moteur de deuxième génération dont la partie haute avait été fonctionnalisée de manière à être liée de façon covalente à une porphyrine complexée à du palladium (**Figure 32b**).⁸⁵ L'irradiation dans le visible de ce système engendre l'excitation de la porphyrine et son passage vers un état triplet. Depuis cet

⁸² (a) Pollard, M. M., Meetsma, A. & Feringa, B. L. A redesign of light-driven rotary molecular motors. *Org Biomol Chem* **6**, 507–512 (2008). (b) Fernández Landaluze, T., London, G., Pollard, M. M., Rudolf, P. & Feringa, B. L. Rotary Molecular Motors: A Large Increase in Speed through a Small Change in Design. *J. Org. Chem.* **75**, 5323–5325 (2010).

⁸³ Klok, M., Boyle, N., Pryce, M. T., Meetsma, A., Browne, W. R. & Feringa, B. L. MHz Unidirectional Rotation of Molecular Rotary Motors. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 10484–10485 (2008).

⁸⁴ van Delden, R. A., Koumura, N., Schoevaars, A., Meetsma, A. & Feringa, B. L. A donor–acceptor substituted molecular motor: unidirectional rotation driven by visible light. *Org Biomol Chem* **1**, 33–35 (2003).

⁸⁵ Cnossen, A., Hou, L., Pollard, M. M., Wesenhagen, P. V., Browne, W. R. & Feringa, B. L. Driving Unidirectional Molecular Rotary Motors with Visible Light by Intra- And Intermolecular Energy Transfer from Palladium Porphyrin. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 17613–17619 (2012).

état a alors lieu un transfert d'énergie de la porphyrine vers le moteur, initiant alors la rotation de ce dernier. Ce faisant, le moteur moléculaire pouvait fonctionner d'une part par activation lumineuse via irradiation UV (365 nm) ou par irradiation avec de la lumière visible (532 nm).

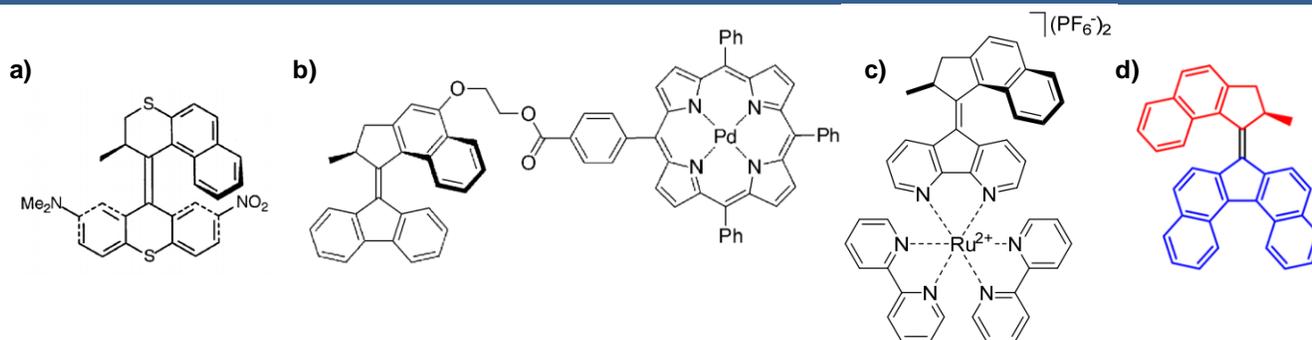


Figure 32 | Structures de moteurs moléculaires pouvant effectuer leur rotation en réponse à une excitation lumineuse dans le visible grâce à a) la présence d'un couple donneur-accepteur d'électrons au sein de la structure,⁸⁴ b) un transfert d'énergie intramolécule,⁸⁵ c) la partie basse du moteur pouvant servir de ligand pour un complexe de ruthénium,⁸⁶ d) un effet bathochrome dû à l'extension de la structure aromatique.⁸⁷

Plus récemment, la même équipe a décrit un système de moteur moléculaire dont la partie basse, basée sur un motif de type 4,5-diazofluorène, peut servir comme ligand bidentate pour la formation d'un complexe de ruthénium (**Figure 32c**).⁸⁶ Dans ce cas-ci, non seulement la complexation du moteur à un métal a permis le déplacement de sa longueur d'onde d'excitation vers le visible, soit à 450 nm, mais il a en plus été observé que sa vitesse de rotation a été multipliée d'environ cinquante fois, pour des raisons qui seront expliquées un peu plus tard. Enfin, un dernier exemple a pu être publié en 2017, dans lequel les auteurs ont décrit un moteur dont la partie basse ne se compose plus de trois cycles aromatiques comme dans la plupart des exemple précédents, mais de cinq (**Figure 32d**).⁸⁷ Une telle extension du cœur aromatique du moteur permet d'augmenter la délocalisation des électrons dans sa structure, ce qui se traduit par un effet bathochrome, lui permettant alors d'effectuer des rotations en réponse à une excitation lumineuse de 490 nm dans ce cas-ci.

⁸⁶ Wezenberg, S. J., Chen, K.-Y. & Feringa, B. L. Visible-Light-Driven Photoisomerization and Increased Rotation Speed of a Molecular Motor Acting as a Ligand in a Ruthenium(II) Complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**, 11457–11461 (2015).

⁸⁷ van Leeuwen, T., Pol, J., Roke, D., Wezenberg, S. J. & Feringa, B. L. Visible-Light Excitation of a Molecular Motor with an Extended Aromatic Core. *Org. Lett.* **19**, 1402–1405 (2017).

Plus que la modification de leur longueur d'onde d'activation ou de leur vitesse de rotation, la possibilité de pouvoir moduler de façon réversible la vitesse de rotation de moteurs moléculaires a été explorée. En repartant du moteur pouvant servir de ligand pour des complexes avec des métaux de transitions, l'équipe de Feringa a souhaité étudier les effets de différents métaux utilisés pour la formation de tels complexes sur la rotation des moteurs (**Figure 33a**).⁸⁸ Dans ces études, il a pu être montré que la complexation d'un tel moteur avec des métaux de transition induisait un effet allostérique sur la structure du moteur. En effet, la coordination de la partie basse à un métal conduit à une légère déformation de celle-ci, comme si le métal lui tirait dessus, cela a pour effet de diminuer l'angle de liaison entre les deux carbones de la partie basse en α de la double liaison centrale, diminuant par la même occasion le recouvrement stérique entre les parties hautes et basses. De ce fait, une moindre quantité d'énergie est nécessaire pour l'étape d'inversion thermique d'hélice, ce qui permet donc l'augmentation de la fréquence de rotation du moteur.

Un moteur moléculaire de deuxième génération dont la partie haute comprend un motif biaryle a également fait l'étude de modulation réversible de sa fréquence de rotation (**Figure 33b**).⁸⁹ De précédentes études du groupe du Pr. Feringa ont mis en évidence l'augmentation de la fréquence de rotation d'un moteur via un mécanisme coopératif et synchronisé de sa rotation avec celle d'un rotor de type biaryle.⁹⁰ En fonctionnalisant le motif biaryle d'un tel moteur par des phénols, il est possible de bloquer sa rotation en rigidifiant sa structure via l'introduction d'un pont reliant ses deux cycles aromatiques. Cette libre rotation étant bloquée, il n'y a plus d'effet de rotation synchronisé au sein du système, diminuant alors la fréquence de rotation du moteur. La libération des phénols via le clivage du groupement liant permet de retrouver l'effet coopératif et donc d'augmenter de nouveau la vitesse de rotation du système.

Autrement qu'en apportant des modifications structurales, il a également été envisagé par l'équipe du Pr. Feringa de coupler un moteur à un commutateur moléculaire. Elle décrit donc en 2010 la synthèse d'un moteur moléculaire dont la partie haute se compose d'un motif 2,6-dioxonaphtalène fonctionnalisé par une chaîne dialkylamine, et d'une partie basse de type xanthène fonctionnalisé par un macrocycle éther-couronne (**Figure 33c**).⁹¹ Les deux fonctions ici ajoutées au moteur sont complémentaires et peuvent former un pseudo-rotaxane en conditions acides. Ainsi, lorsque l'amine est protonée, la chaîne

⁸⁸ Faulkner, A., van Leeuwen, T., Feringa, B. L. & Wezenberg, S. J. Allosteric Regulation of the Rotational Speed in a Light-Driven Molecular Motor. *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 13597–13603 (2016).

⁸⁹ Van Leeuwen, T., Danowski, W., Pizzolato, S. F., Štacko, P., Wezenberg, S. J. & Feringa, B. L. Braking of a Light-Driven Molecular Rotary Motor by Chemical Stimuli. *Chem. Eur. J.* **24**, 81–84 (2017).

⁹⁰ Štacko, P., Kistemaker, J. C. M., Leeuwen, T. van, Chang, M.-C., Otten, E. & Feringa, B. L. Locked synchronous rotor motion in a molecular motor. *Science* **356**, 964–968 (2017).

⁹¹ Qu, D.-H. & Feringa, B. L. Controlling Molecular Rotary Motion with a Self-Complexing Lock. *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 1107–1110 (2010).

dialkylammonium liée à la partie haute est imbriquée à l'intérieur du macrocycle lié à la partie basse, ce qui empêche alors le moteur d'effectuer toute rotation. Le pseudo-rotaxane peut être dissocié en conditions basiques, pouvant alors autoriser le moteur à fonctionner sous irradiation lumineuse.

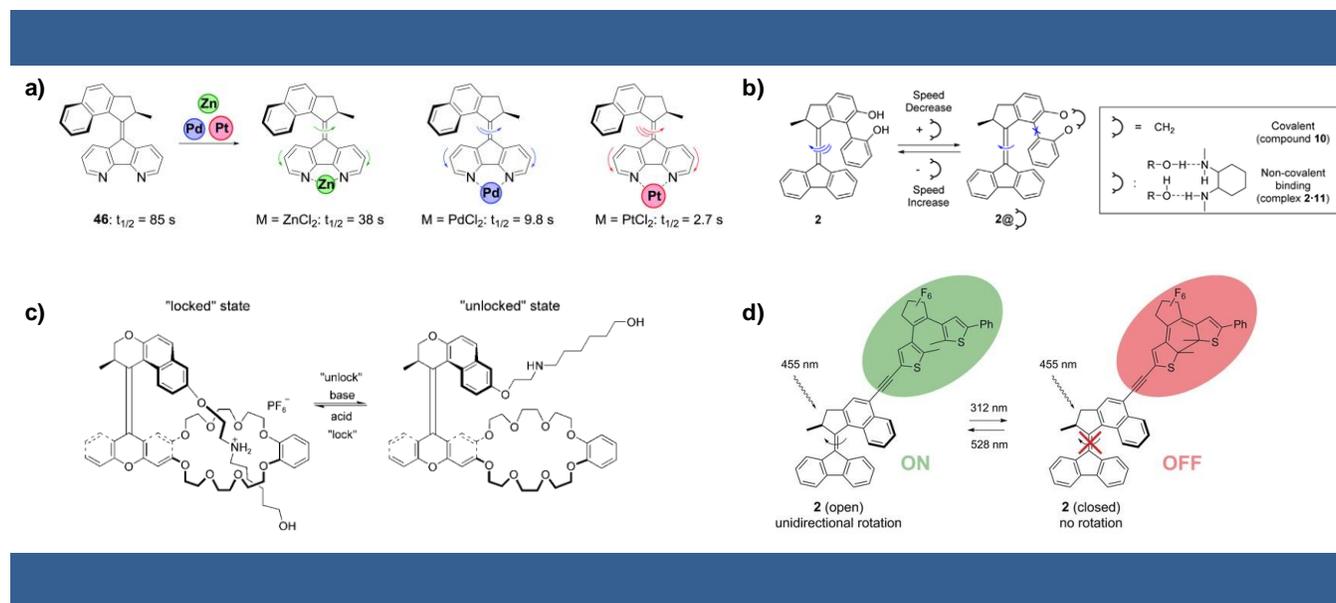


Figure 33 | a) Modulation de la fréquence de rotation d'un moteur moléculaire par effet allostérique causé par la complexation à un métal de transition.^{88,22c} b) Modulation de la fréquence de rotation d'un moteur de deuxième génération par activation/désactivation d'un effet de rotation coopératif avec un motif biaryle.⁸⁹ c) Activation ou désactivation de la rotation d'un moteur via un commutateur pseudo-rotaxane.⁹¹ d) Activation ou désactivation de la rotation d'un moteur via un commutateur de type diaryléthène.⁹²

Le même groupe a reporté plus récemment un nouveau système pour lequel la rotation du moteur peut être activée ou bloquée par un commutateur moléculaire (**Figure 33d**).⁹² Dans cet exemple, le moteur moléculaire utilisé présente une partie haute fonctionnalisée de façon à être liée de façon covalente à un motif de type diaryléthène. Quand ce motif se présente sous sa forme ouverte, le moteur est libre d'effectuer sa rotation en réponse à une excitation lumineuse dans le visible, ici 455 nm. L'activation du moteur dans le visible est expliquée par une extension de l'aromaticité via sa connexion avec l'unité diaryléthène, permettant par la même occasion à ces deux motifs de fonctionner par des activations bien orthogonales. Le commutateur atteint sa forme fermée en réponse à une excitation à 312 nm, et il a été observé que ce phénomène s'accompagne de l'impossibilité du moteur à tourner lorsque le diaryléthène

⁹² Roke, D., Stuckhardt, C., Danowski, W., Wezenberg, S. J. & Feringa, B. L. Light-Gated Rotation in a Molecular Motor Functionalized with a Dithienylethene Switch. *Angew. Chem. Int. Ed. (ASAP)*. doi:10.1002/anie.201802392

garde cette conformation. Si l'effet a bien été démontré et est complètement réversible sans dégradation aucune des différents motifs, son interprétation est toujours en cours.

Bien plus impressionnant encore, les grandes possibilités de fonctionnalisations de moteurs de deuxième génération ont pu permettre à l'équipe du Pr. Feringa de concevoir un système pour lequel il est possible d'inverser le sens de rotation d'un moteur (**Figure 34a**).⁹³ L'équipe décrit donc en 2010 un moteur moléculaire pour lequel le centre stéréogène dirigeant la rotation, qui dans la plupart des cas était substitué par un méthyle, est ici substitué par un groupement amide. Dans ce système, la photoisomérisation de l'isomère (3'S)-(M)-**1** mène à la formation d'un isomère moins stable (3'S)-(P)-**1'** (**étape 1**). Depuis cet état, il est possible pour la molécule soit de passer par une étape d'inversion thermique d'hélice (**étape 2**) pour continuer le mouvement de rotation dans le sens horaire (**étapes 3 puis 4**), soit de gagner en stabilité grâce à la réactivité induite par la fonction amide. L'utilisation d'une telle fonction vise à exploiter son caractère attracteur d'électrons, ce qui a pour conséquence d'augmenter l'acidité des protons adjacents. Dans cette conformation, le proton adjacent de la fonction amide est très accessible. L'action d'une base initie donc le départ de ce proton ainsi que la formation d'un énolate d'amide, la réacidification du composé permet la reformation de l'amide, qui, dans cette conformation, mène finalement à l'épimérisation de la molécule pour retrouver une conformation plus stable (3'R)-(P)-**1** (**étape 5**). L'irradiation depuis cette forme mène à la rotation dans le sens antihoraire du moteur (**étapes 1', 2', 3' et 4'**). Il est possible de renverser l'épimérisation en déprotonant de nouveau le moteur depuis une conformation instable dans laquelle le proton acide est fortement accessible (ici (3'R)-(M)-**1**, après l'étape 3'), menant de nouveau à un système dont la rotation se fait dans le sens horaire.

Plus récemment, le groupe du Pr. Feringa a décrit un nouveau système pour lequel l'inversion du sens de la rotation est possible.⁹⁴ Dans ce cas ci, l'équipe décrit un moteur de première génération privé de centre stéréogène, et dont les parties hautes et basses ont été fonctionnalisées par des urées (**Figure 34b**). Seul, le moteur ne présente pas de direction de rotation préférentielle, cependant, la présence de telles fonctions permet la formation de liaisons hydrogènes avec un substrat chiral de type binaphtylphosphate. Le composé supramoléculaire obtenu possède alors une chiralité capable de diriger le sens de rotation du moteur. Les auteurs ont pu montrer dans cet exemple que depuis une même brique de base de moteur moléculaire achirale, la rotation unidirectionnelle pouvait être induite dans un sens ou dans l'autre, suivant le choix de la chiralité du substrat ajouté au système.

⁹³ Ruangsapapichat, N., Pollard, M. M., Harutyunyan, S. R. & Feringa, B. L. Reversing the direction in a light-driven rotary molecular motor. *Nat. Chem.* **3**, 53–60 (2011).

⁹⁴ Wezenberg, S. J. & Feringa, B. L. Supramolecularly directed rotary motion in a photoresponsive receptor. *Nat. Commun.* **9**, 1984 (2018).

Toutes ces études sur l'optimisation du contrôle de la rotation de moteurs moléculaires ont pu mener vers diverses applications. On trouve notamment des exemples d'utilisation de moteurs photoactivables dans la catalyse de réactions de Henry⁹⁵ ou d'addition de Michael.⁹⁶ Plusieurs équipes, se sont aussi intéressés à l'influence du mouvement de rotation des moteurs sur un possible déplacement de ces molécules sur des surfaces,⁹⁷ ou bien sur un possible effet de propulsion en solution.⁹⁸

⁹⁵ Vlatković, M., Bernardi, L., Otten, E. & Feringa, B. L. Dual stereocontrol over the Henry reaction using a light- and heat-triggered organocatalyst. *Chem. Commun.* **50**, 7773–7775 (2014).

⁹⁶ (a) Wang, J. & Feringa, B. L. Dynamic Control of Chiral Space in a Catalytic Asymmetric Reaction Using a Molecular Motor. *Science* **331**, 1429–1432 (2011). (b) Pizzolato, S. F., Collins, B. S. L., van Leeuwen, T. & Feringa, B. L. Bifunctional Molecular Photoswitches Based on Overcrowded Alkenes for Dynamic Control of Catalytic Activity in Michael Addition Reactions. *Chem. Eur. J.* **23**, 6174–6184 (2016).

⁹⁷ (a) Morin, J.-F., Shirai, Y. & Tour, J. M. En Route to a Motorized Nanocar. *Org. Lett.* **8**, 1713–1716 (2006). (b) Vives, G., Kang, J., Kelly, K. F. & Tour, J. M. Molecular Machinery: Synthesis of a “Nanodragster”. *Org. Lett.* **11**, 5602–5605 (2009). (c) Kudernac, T., Ruangsupapichat, N., Parschau, M., Maciá, B., Katsonis, N., Harutyunyan, S. R., Ernst, K.-H. & Feringa, B. L. Electrically driven directional motion of a four-wheeled molecule on a metal surface. *Nature* **479**, 208–211 (2011).

⁹⁸ García-López, V., Jeffet, J., Kuwahara, S., Martí, A. A., Ebenstein, Y. & Tour, J. M. Synthesis and Photostability of Unimolecular Submersible Nanomachines: Toward Single-Molecule Tracking in Solution. *Org. Lett.* **18**, 2343–2346 (2016).

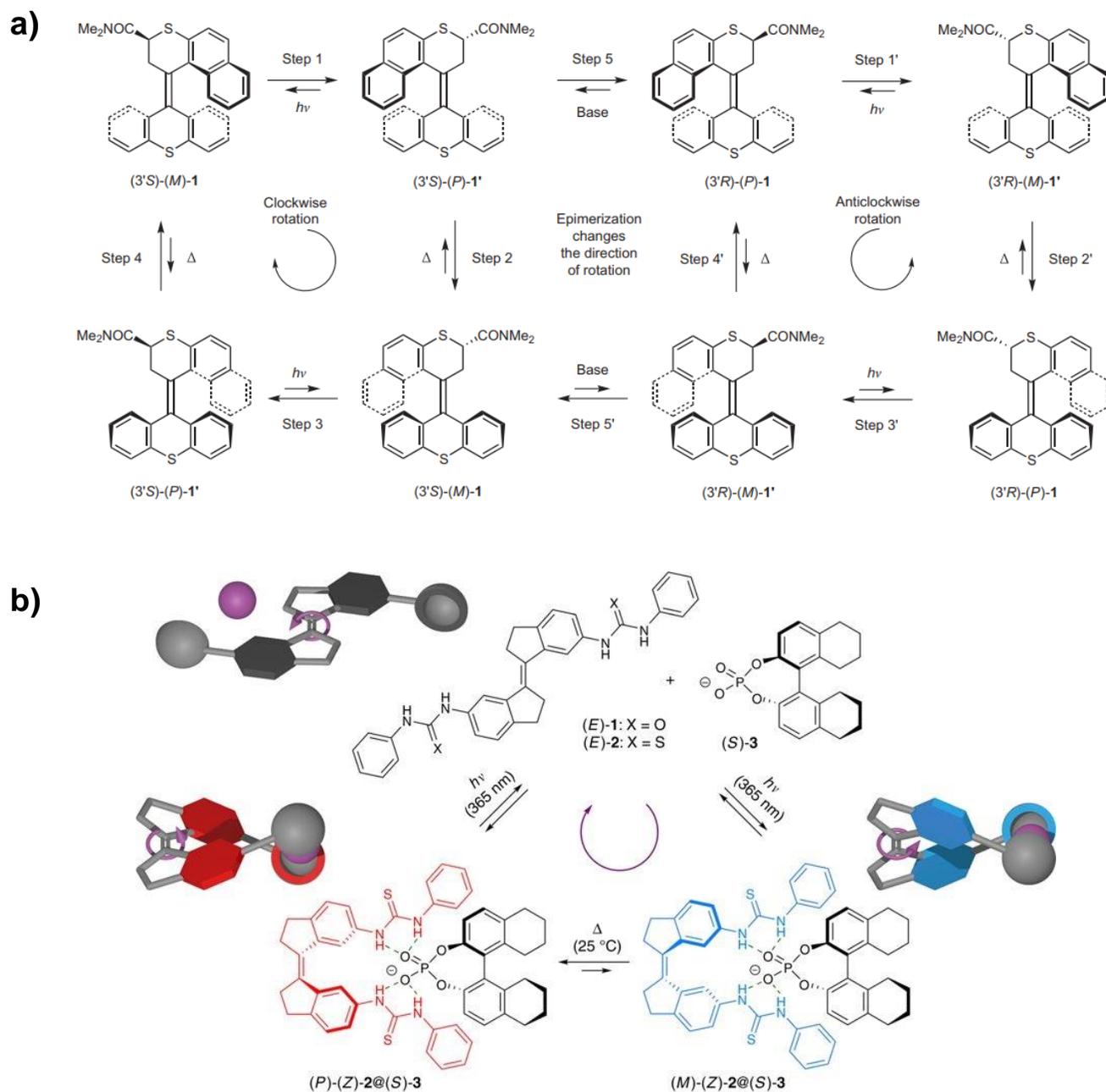


Figure 34 | a) Mécanismes de rotations horaire et antihoraire d'un moteur moléculaire de deuxième génération. Le passage de l'un à l'autre des sens de rotations est rendu possible par épimérisation du centre stéréogène du moteur.⁹³ b) Rotation d'un moteur moléculaire de première génération dont le sens de rotation est dirigé par la chiralité d'une copule liée au moteur de façon supramoléculaire. L'utilisation de différents énantiomères de la copule mène à des sens de rotation contraires.⁹⁴

Autrement qu'autour de la double liaison C=C d'un alcène fortement encombré, il a pu être montré par l'équipe du Pr. Lehn qu'une rotation unidirectionnelle est possible autour de la double liaison C=N d'une imine fortement encombrée (**Figure 35**).⁹⁹ Tout comme les alcènes ou les azobenzènes, ce type de liaison peut répondre à une excitation lumineuse par une réaction de photoisomérisation.¹⁰⁰ En choisissant une structure adaptée suffisamment encombrée, le groupe a en effet pu caractériser une rotation complète en quatre étapes (photoisomérisations suivies d'inversions thermiques d'hélices) d'un moteur moléculaire rotatif photoactivable construit autour d'une liaison imine.

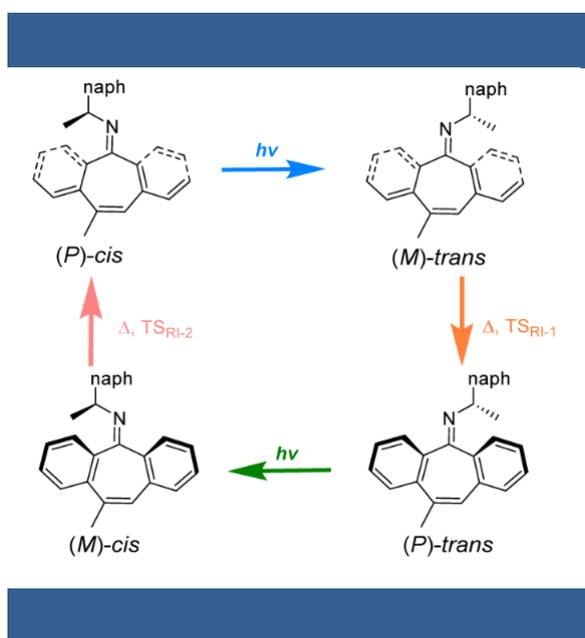


Figure 35 | Mécanisme de rotation à 360° d'un moteur moléculaire construit autour d'une liaison imine.⁹⁹

En 2015, l'équipe du Pr. Feringa décrit un nouveau système de moteur moléculaire basé sur des alcènes fortement encombrés, mais pour lequel une rotation unidirectionnelle est obtenue depuis une molécule achirale.¹⁰¹ Ce nouveau design s'inspire fortement de moteurs de deuxième génération (**Figure 36a**) et comprend deux parties « rotor » autour d'un cœur central qui lui sont reliées par une double liaison C=C. Si une information géométrique sur la position d'un groupement de la partie centrale est bien présente, la présence d'un plan de symétrie au sein de la molécule l'empêche d'être qualifiée de molécule chirale.

⁹⁹ Greb, L. & Lehn, J.-M. Light-Driven Molecular Motors: Imines as Four-Step or Two-Step Unidirectional Rotors. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 13114–13117 (2014).

¹⁰⁰ Lehn, J.-M. Conjecture: Imines as Unidirectional Photodriven Molecular Motors—Motional and Constitutional Dynamic Devices. *Chem. Eur. J.* **12**, 5910–5915 (2006).

¹⁰¹ Kistemaker, J. C. M., Štacko, P., Visser, J. & Feringa, B. L. Unidirectional rotary motion in achiral molecular motors. *Nat. Chem.* **7**, 890–896 (2015).

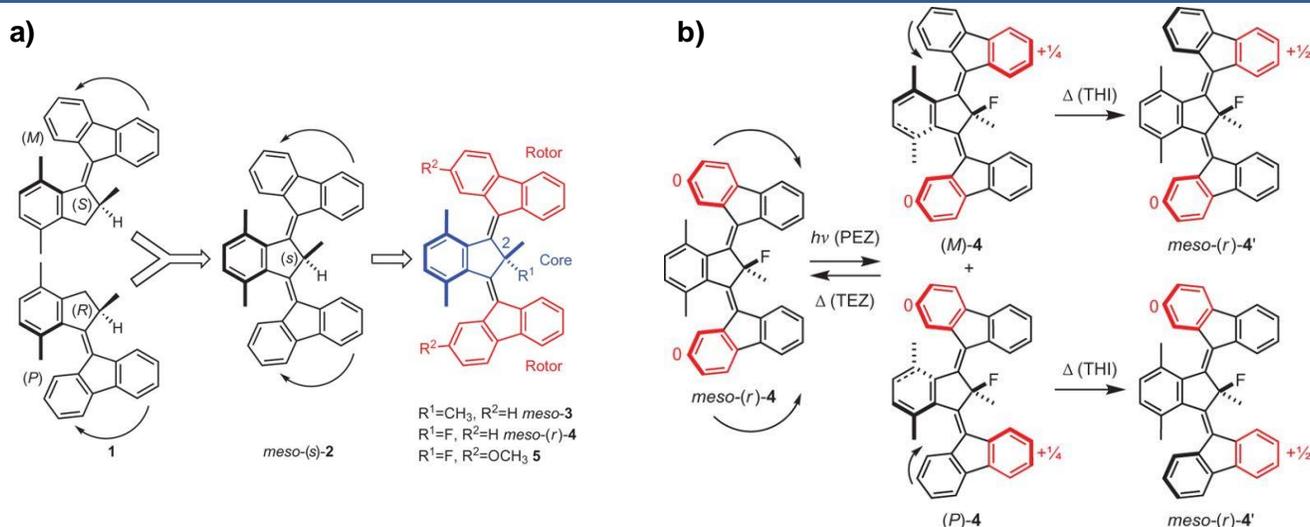


Figure 36 | a) Design d'un moteur moléculaire de troisième génération inspiré par la structure d'un moteur de deuxième génération. b) Représentation schématique de la rotation unidirectionnelle et indépendante des deux parties « rotors » du moteur.¹⁰¹

On peut cependant définir au sein de ce composé méso, et ce grâce à l'information géométrique sus-désignée, une pseudo-asymétrie pour chaque rotor. La présence de cette pseudo-asymétrie est suffisante pour induire des contraintes stériques à chaque rotor et pour pouvoir les faire tourner de manière unidirectionnelle en suivant le même mécanisme que pour les moteurs de deuxième génération sous irradiation lumineuse (**Figure 36b**). De plus, il est bon de noter d'une part que la rotation de chaque rotor est indépendante de l'autre, mais aussi que malgré une pseudo-asymétrie inverse, du fait de la symétrie de ces rotors par rapport à la partie centrale, les rotors tournent dans le même sens. Ce type de système sera désigné par la suite comme étant la troisième génération de moteurs moléculaires rotatifs photoactivables.¹⁰²

Si les moteurs moléculaires rotationnels consistent une grande majorité des exemples de moteurs moléculaires artificiels, plusieurs systèmes, dérivants de caténanes et rotaxanes, ont également été décrits pour effectuer un mouvement translationnel en suivant un mécanisme hors-équilibre (**Figure 37**).

¹⁰² Kistemaker, J. C. M., Štacko, P., Roke, D., Wolters, A. T., Heideman, G. H., Chang, M.-C., van der Meulen, P., Visser, J., Otten, E. & Feringa, B. L. Third-Generation Light-Driven Symmetric Molecular Motors. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 9650–9661 (2017).

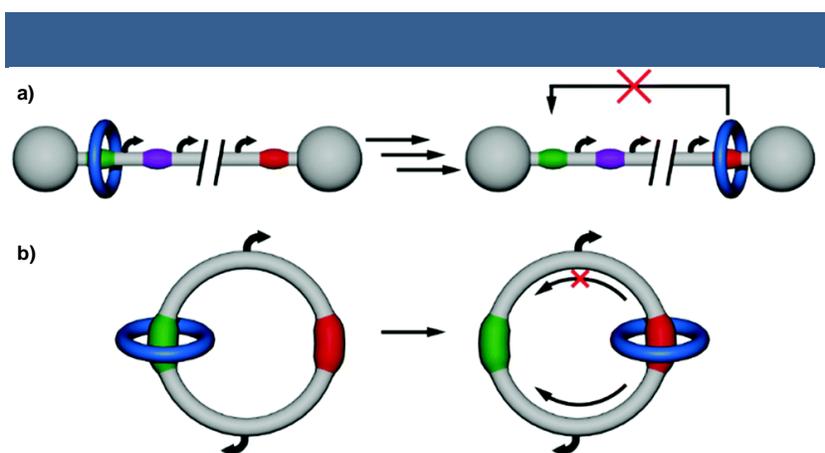


Figure 37 | a) Représentation schématique du transport irréversible d'un macrocycle dans un [2]rotaxane. b) Représentation schématique du transport unidirectionnel d'un macrocycle dans un [2]caténane.^{22c}

Le premier exemple d'assemblage moléculaire effectuant un mouvement de translation unidirectionnel a été décrit en 2003 par le groupe du Pr. Leigh.¹⁰³ Le système reporté se compose de deux macrocycles « navettes » d'amides benzyliques, tous deux interpénétrés avec un troisième plus large macrocycle comportant quatre différentes stations (**Figure 38a**). L'utilisation de deux macrocycles mobiles permet ici de les faire s'empêcher l'un l'autre de se déplacer dans une des deux directions qu'il leur serait possible d'emprunter en temps normal. Le contrôle minutieux des activations séquentielles des stations et des cinétiques de translation des deux macrocycles permet l'obtention d'un mouvement unidirectionnel. L'équipe reporte un nouvel exemple l'année suivante, mais pour lequel une translation unidirectionnelle a pu être obtenue pour un [2]caténane.¹⁰⁴ Le système se compose de nouveau d'un macrocycle d'amides benzyliques imbriqué dans un macrocycle plus large. Ce dernier possède deux stations, mais également deux groupements encombrants de part et d'autre des stations, permettant de bloquer le macrocycle mobile sur une position indépendamment de ses affinités avec les stations (**Figure 38b**). Dans cet exemple, le macrocycle est positionné sur une première station, entouré par les bouchons qui l'empêchent de quitter sa position même après l'activation de la seconde station. Le clivage de l'un ou l'autre des bouchons permet le déplacement du macrocycle avant que le bouchon ne soit remplacé. La désactivation de cette nouvelle station occupée suivie du clivage du second bouchon permet la translation du cycle mobile jusque sa position initiale tout en ayant parcouru tout le périmètre du

¹⁰³ Leigh, D. A., Wong, J. K. Y., Dehez, F. & Zerbetto, F. Unidirectional rotation in a mechanically interlocked molecular rotor. *Nature* **424**, 174–179 (2003).

¹⁰⁴ Hernández, J. V., Kay, E. R. & Leigh, D. A. A Reversible Synthetic Rotary Molecular Motor. *Science* **306**, 1532–1537 (2004).

macrocycle plus large dans une seule direction. Il est d'autant plus impressionnant que les auteurs montrent que le design décrit permet choisir le sens de translation du macrocycle en fonction du choix de bouchon à retirer.

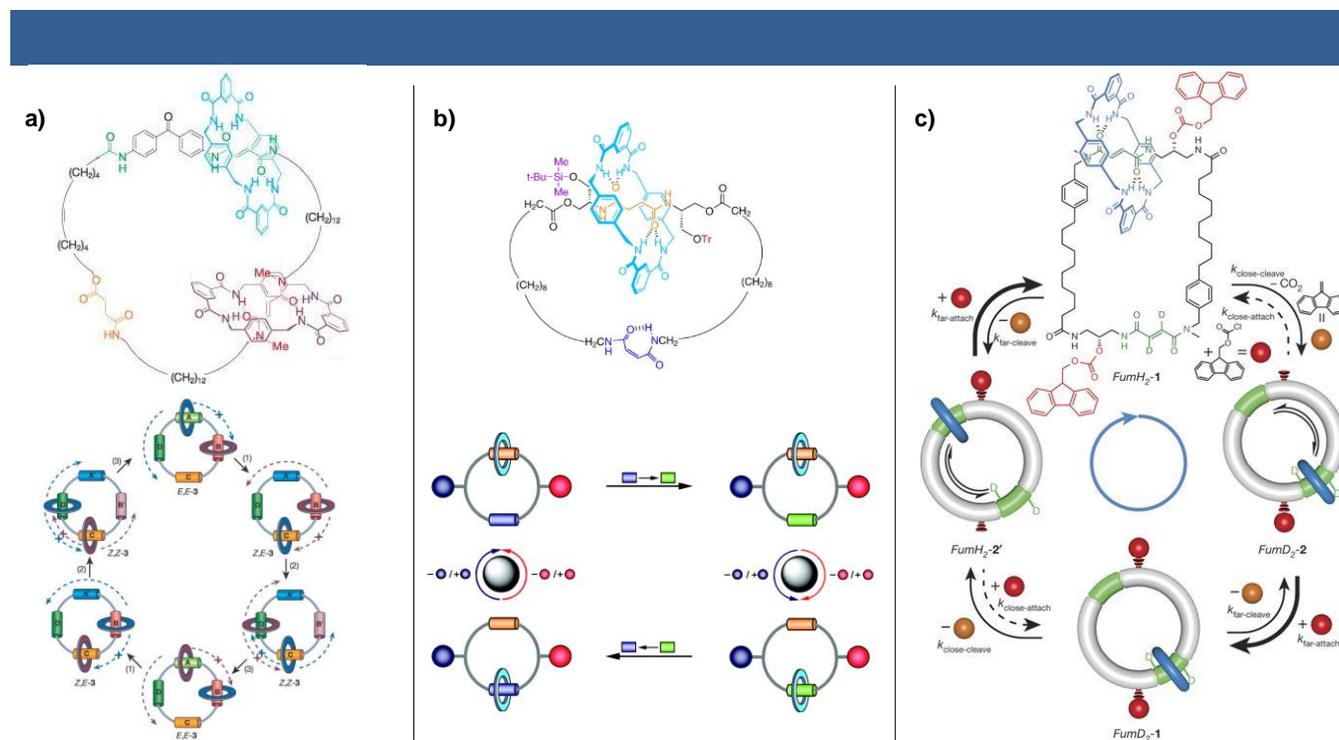


Figure 38 | a) Translation unidirectionnelle de deux macrocycles le long d'un [3]caténane.¹⁰³ b) Translation unidirectionnelle d'un macrocycle d'amide benzylique le long d'un [2]caténane. La direction de la translation peut être choisie par le clivage sélectif de groupement bloquant l'avancement du macrocyle.¹⁰⁴ c) Translation unidirectionnelle autonome d'un macrocycle le long d'un [2]caténane.¹⁰⁵

Un dernier exemple de ce type a pu être décrit par la même équipe en 2016.¹⁰⁵ Ce système comprend ici un large macrocycle complètement symétrique contenant deux stations identiques ainsi que deux mêmes groupements bloquants entre les stations, et de nouveau d'un macrocycle d'amides benzyliques plus petit. Le fonctionnement du système est uniquement basé sur le clivage et la réinsertion des groupements bloquants. La cinétique de réinsertion des bouchons dépendant de la proximité du cycle mobile, une information intrinsèque au système est créée, lui permettant d'effectuer un mouvement global unidirectionnel. Ces derniers effets permettent d'ailleurs de présenter l'ensemble du système comme un

¹⁰⁵ Wilson, M. R., Solà, J., Carlone, A., Goldup, S. M., Lebrasseur, N. & Leigh, D. A. An autonomous chemically fuelled small-molecule motor. *Nature* **534**, 235–240 (2016).

moteur moléculaire dont la translation d'un macrocycle alimentée chimiquement est complètement autonome.

Plusieurs groupes se sont également intéressés à la possibilité de faire fonctionner des rotaxanes ou pseudo-rotaxanes selon un mécanisme hors-équilibre. En général, le principe du mouvement consiste à « éjecter » un ou plusieurs macrocycles du rotaxane d'une station en le privant de la possibilité de s'y repositionner par la suite, on parle alors de « pompes moléculaires ». Si différents exemples ont été décrits ces dernières années,¹⁰⁶ ce n'est qu'en 2013 qu'un premier exemple de pompe moléculaire pouvant réaliser un mouvement à la fois purement unidirectionnel et de façon répétée est décrit par l'équipe du Pr. Stoddart.¹⁰⁷

Le système se compose d'une blue-box pouvant s'enfiler autour d'une molécule linéaire composée d'un motif naphthalène en son centre, faisant office de station pour le macrocycle, ainsi que d'une extrémité neutre 2-isopropylphényle et d'une extrémité positivement chargée 3,5-diméthylpyridinium (**Figure 39a i**). L'introduction du macrocycle par l'extrémité neutre jusque sa stabilisation sur la station mène à la formation d'un pseudo-rotaxane, tandis que l'introduction par l'extrémité cationique est défavorisée. La réduction de la blue-box diminue drastiquement l'affinité du complexe formé avec le motif naphthalène et initie donc le départ du macrocycle de la station. La position du groupement isopropyle sur le cycle aromatique terminal limite la cinétique du départ du macrocycle dans le sens inverse de son insertion, menant alors au désenfillement de la blue-box par l'extrémité cationique du pseudo-rotaxane, ce qui se traduit donc par un mouvement global de translation unidirectionnel le long de l'axe du pseudo-rotaxane (**Figure 39a ii**). L'oxydation du macrocycle ramène le système dans son état initial depuis lequel le pseudo-rotaxane peut être reformé par l'insertion sélective de la blue-box. Il est d'autant plus intéressant que ce système fonctionne non seulement par activation rédox, mais peut également mener

¹⁰⁶ (a) 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.* **128**, 4058–4073 (2006). (b) Serreli, V., Lee, C.-F., Kay, E. R. & Leigh, D. A. A molecular information ratchet. *Nature* **445**, 523–527 (2007). (c) Alvarez-Pérez, M., Goldup, S. M., Leigh, D. A. & Slawin, A. M. Z. A Chemically-Driven Molecular Information Ratchet. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 1836–1838 (2008). (d) Baroncini, M., Silvi, S., Venturi, M. & Credi, A. Photoactivated Directionally Controlled Transit of a Non-Symmetric Molecular Axle Through a Macrocycle. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 4223–4226 (2012). (e) Carlone, A., Goldup, S. M., Lebrasseur, N., Leigh, D. A. & Wilson, A. A Three-Compartment Chemically-Driven Molecular Information Ratchet. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 8321–8323 (2012). (f) Cheng, C., McGonigal, P. R., Liu, W.-G., Li, H., Vermeulen, N. A., Ke, C., Frascioni, M., Stern, C. L., Goddard III, W. A. & Stoddart, J. F. Energetically Demanding Transport in a Supramolecular Assembly. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 14702–14705 (2014). (g) Cheng, C., McGonigal, P. R., Schneebeli, S. T., Li, H., Vermeulen, N. A., Ke, C. & Stoddart, J. F. An artificial molecular pump. *Nat. Nanotechnol.* **10**, 547–553 (2015).

¹⁰⁷ Li, H., Cheng, C., McGonigal, P. R., Fahrenbach, A. C., Frascioni, M., Liu, W.-G., Zhu, Z., Zhao, Y., Ke, C., Lei, J., Young, R. M., Dyar, S. M., Co, D. T., Yang, Y.-W., Botros, Y. Y., Goddard, W. A., Wasielewski, M. R., Astumian, R. D. & Stoddart, J. F. Relative Unidirectional Translation in an Artificial Molecular Assembly Fueled by Light. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 18609–18620 (2013).

au même résultat par activation photochimique, en réalisant la réduction du macrocycle par transfert d'électron photoinduit (**Figure 39a iii**).

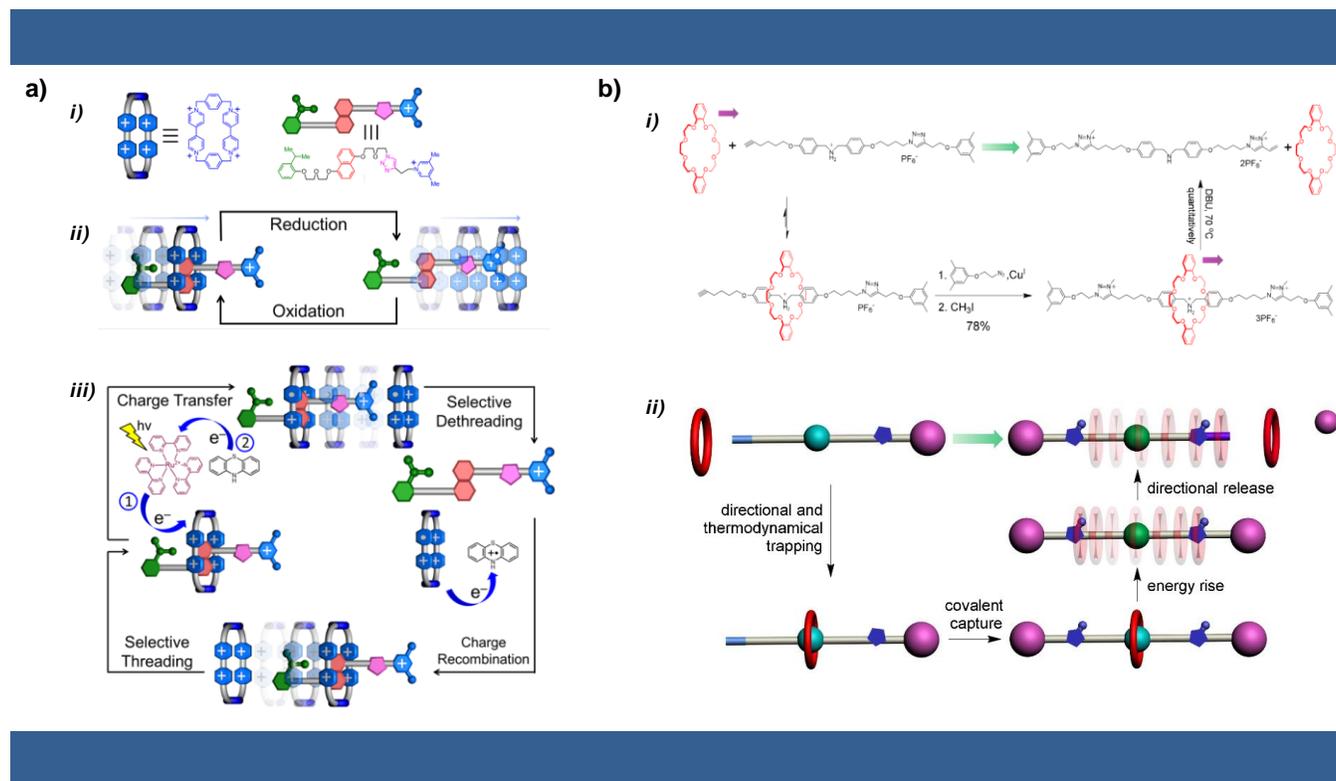


Figure 39 | a) Exemple de pompe moléculaire décrit par le Pr. Stoddart avec *i*) correspondance des représentations schématiques avec les structures du système ; *ii*) représentation schématique de la translation unidirectionnelle dans un pseudo-rotaxane par activation redox ; *iii*) représentation schématique du cycle de la translation unidirectionnelle d'un pseudo-rotaxane initiée par transfert d'électron photoinduit.¹⁰⁷ b) Mécanisme du mouvement d'une pompe moléculaire décrit par le Pr.Chen *i*) en représentation topologique ou *ii*) sous représentation schématique.¹⁰⁸

Plus récemment, un nouveau système de pompe moléculaire a pu être décrit par le groupe du Pr. Chen en utilisant cette fois-ci un rotaxane symétrique (**Figure 39b**).¹⁰⁸ Ici un macrocycle de type éther-couronne forme un pseudo-rotaxane par son insertion sur une chaîne ne possédant qu'une extrémité pouvant être bloquée, jusqu'à sa stabilisation sur une station de type ammonium. L'introduction d'un second groupe encombrant mène à la formation d'un rotaxane, depuis lequel il est possible de désactiver sa station via ajout d'une base, entraînant le libre mouvement du macrocycle le long de l'axe du rotaxane. Enfin, le clivage sélectif du groupement bloquant déjà présent dans le système de

¹⁰⁸ Meng, Z., Xiang, J.-F. & Chen, C.-F. Directional Molecular Transportation Based on a Catalytic Stopper-Leaving Rotaxane System. *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 5652–5658 (2016).

départ permet la libération du macrocycle, conduisant au final à une translation unidirectionnelle le long de l'axe du rotaxane.

Bien que le développement de systèmes synthétiques fonctionnant hors-équilibre soit plus récent que celui de commutateurs moléculaires, il existe toutefois des exemples de leur utilisation induisant des effets notables à plus grande échelle, principalement depuis des moteurs moléculaires rotatifs basés sur des alcènes fortement encombrés, qui seront donc discutés dans les paragraphes suivants.

ii. Aux mouvements à plus grandes échelles

En tout premier lieu, il est important de noter que bien que certains exemples présents dans la littérature impliquent des designs moléculaires inspirés de moteurs de première ou de deuxième génération, ceux-ci peuvent présenter des contraintes ralentissant drastiquement l'étape d'inversion thermique d'hélice. Ainsi, même si des exemples ayant des applications très élégantes comme de la transmission ou du contrôle de chiralité,¹⁰⁹ de modifications d'aptitudes de mouillage de surfaces,¹¹⁰ de modifications de topologie d'auto-assemblages,¹¹¹ de transitions sol-gel,¹¹² ou bien de courbure macroscopique de systèmes auto-assemblés¹¹³ ont été décrits, ceux-ci n'exploitent que l'étape de photoisomérisation des structures impliquées. Ces paragraphes ayant pour but de se focaliser sur des systèmes basés sur des mouvements moléculaires hors-équilibre, de tels exemples ne seront donc pas plus discutés dans cette partie.

¹⁰⁹ (a) Pijper, D., Jongejan, M. G. M., Meetsma, A. & Feringa, B. L. Light-Controlled Supramolecular Helicity of a Liquid Crystalline Phase Using a Helical Polymer Functionalized with a Single Chiroptical Molecular Switch. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 4541–4552 (2008). (b) Katsonis, N., Lacaze, E. & Ferrarini, A. Controlling chirality with helix inversion in cholesteric liquid crystals. *J. Mater. Chem.* **22**, 7088–7097 (2012). (c) Aßhoff, S. J., Iamsaard, S., Bosco, A., Cornelissen, J. J. L. M., Feringa, B. L. & Katsonis, N. Time-programmed helix inversion in phototunable liquid crystals. *Chem. Commun.* **49**, 4256–4258 (2013). (d) Orlova, T., Aßhoff, S. J., Yamaguchi, T., Katsonis, N. & Brasselet, E. Creation and manipulation of topological states in chiral nematic microspheres. *Nat. Commun.* **6**, 7603 (2015). (e) van Leeuwen, T., Heideman, G. H., Zhao, D., Wezenberg, S. J. & Feringa, B. L. In situ control of polymer helicity with a non-covalently bound photoresponsive molecular motor dopant. *Chem. Commun.* **53**, 6393–6396 (2017). (f) Orlova, T., Lancia, F., Loussert, C., Iamsaard, S., Katsonis, N. & Brasselet, E. Revolving supramolecular chiral structures powered by light in nanomotor-doped liquid crystals. *Nat. Nanotechnol.* **13**, 304–308 (2018). (g) Sleczkowski, P., Zhou, Y., Iamsaard, S., Pablo, J. J. de, Katsonis, N. & Lacaze, E. Light-activated helical inversion in cholesteric liquid crystal microdroplets. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **115**, 4334–4339 (2018).

¹¹⁰ London, G., Chen, K.-Y., Carroll, G. T. & Feringa, B. L. Towards Dynamic Control of Wettability by Using Functionalized Altitudinal Molecular Motors on Solid Surfaces. *Chem. - Eur. J.* **19**, 10690–10697 (2013).

¹¹¹ van Dijken, D. J., Chen, J., Stuart, M. C. A., Hou, L. & Feringa, B. L. Amphiphilic Molecular Motors for Responsive Aggregation in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 660–669 (2016).

¹¹² Wezenberg, S. J., Croisetu, C. M., Stuart, M. C. A. & Feringa, B. L. Reversible gel–sol photoswitching with an overcrowded alkene-based bis-urea supergelator. *Chem. Sci.* **7**, 4341–4346 (2016).

¹¹³ Chen, J., Leung, F. K.-C., Stuart, M. C. A., Kajitani, T., Fukushima, T., Giessen, E. van der & Feringa, B. L. Artificial muscle-like function from hierarchical supramolecular assembly of photoresponsive molecular motors. *Nat. Chem.* **10**, 132–138 (2018).

L'équipe du Pr. Feringa décrit en 2007 un moteur moléculaire de deuxième génération dont la partie basse a été fonctionnalisée en vue d'y greffer une chaîne polymère hélicoïdale de poly-(*n*)-hexylisocyanate (**Figure 40**).¹¹⁴ Dans la conformation la plus stable du moteur : (*M*)-*trans*, la chaîne n'adopte pas préférentiellement de sens d'hélice. L'irradiation du système entraîne la photoisomérisation *trans-cis* du moteur, dont la position de la partie haute induit une gêne stérique avec la chaîne polymère, la conduisant alors à adapter un sens hélicoïdal préférentiel *M* (**étape 1**). L'inversion thermique d'hélice du moteur pour retrouver une conformation plus stable (*M*)-*cis* mène la partie haute à générer une gêne stérique de l'autre côté de la chaîne, induisant également une inversion de l'hélice préférentielle à adopter de *M* à *P* (**étape 2**).

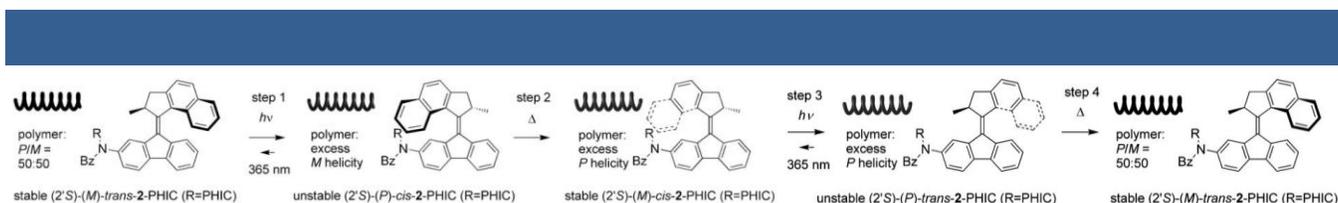


Figure 40 | Inversion d'hélicité d'une chaîne polymère dirigée par la rotation unidirectionnelle d'un moteur moléculaire de deuxième génération.¹¹⁴

Une deuxième photoisomérisation depuis la conformation (*M*)-*cis* vers la conformation (*P*)-*trans* du moteur mène à une géométrie moins contraignante mais avec une gêne toujours présente de par la position du groupement méthyle de la partie haute. Cette légère contrainte ne conduit pas à une inversion d'hélicité de la chaîne mais est néanmoins suffisante pour lui imposer de conserver sa configuration (**étape 3**). L'inversion thermique d'hélice du moteur qui s'en suit replace le groupement méthyle dans une géométrie ne lui permettant plus d'influencer le sens de l'hélicité de la chaîne, qui n'adopte alors pas de configuration préférentielle, permettant au système de revenir à l'état initial (**étape 4**). Ainsi, ce travail traduit la capacité d'un moteur moléculaire à imposer une inversion d'hélicité à une plus grande architecture via son mouvement de rotation hors-équilibre.

Le groupe est allé plus loin en dopant un film de cristal liquide avec un moteur moléculaire de deuxième génération (**Figure 41a**).¹¹⁵ Placé dans une telle matrice dans une proportion d'un pourcent

¹¹⁴ Pijper, D. & Feringa, B. L. Molecular Transmission: Controlling the Twist Sense of a Helical Polymer with a Single Light-Driven Molecular Motor. *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 3693–3696 (2007).

¹¹⁵ Eelkema, R., Pollard, M. M., Vicario, J., Katsonis, N., Ramon, B. S., Bastiaansen, C. W. M., Broer, D. J. & Feringa, B. L. Molecular machines: Nanomotor rotates microscale objects. *Nature* **440**, 163 (2006).

massique, ce moteur induit une organisation hélicoïdale au sein du film qui se traduit par une texture à la surface du matériau en empreintes sous forme de polygones. D'une façon analogue à l'exemple précédent, la rotation des moteurs causée par leur irradiation UV modifie l'organisation hélicoïdale de la matrice cristal liquide, générant par la même occasion une réorganisation rotationnelle dans le relief de la surface.

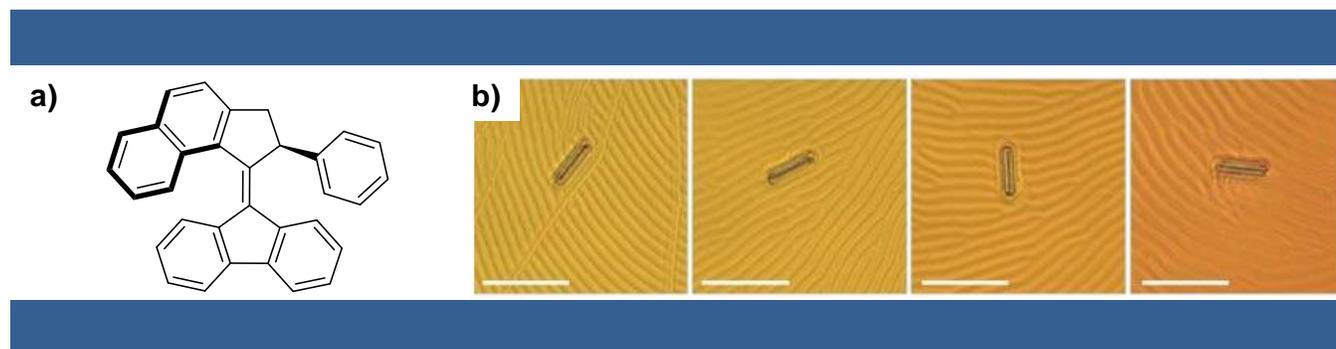


Figure 41 | a) Structure du moteur moléculaire dopant le cristal liquide. b) Rotation d'une tige de verre micrométrique sur une surface cristal liquide dopée. Les images de gauche à droite ont été prises à intervalles de 15 secondes pendant l'irradiation et la barre d'échelle représente une longueur de 50 μm .¹¹⁵

Les auteurs ont montré qu'il était d'ores et déjà possible d'exploiter ce mouvement : en effet, en plaçant une tige de verre microscopique à la surface du film et en irradiant le système, la rotation à la surface causée par celle des moteurs induit la rotation de la tige de verre (**Figure 41b**). Ainsi dans cet exemple, non seulement la rotation unidirectionnelle d'un moteur moléculaire a pu induire une rotation d'un assemblage à plus grande échelle via un processus de transmission de chiralité lors du mouvement des moteurs, mais en plus cette rotation à la surface du film a elle aussi pu être transférée à un objet extérieur au système. Ainsi, une première barrière d'échelle a pu être franchie pour l'utilisation de mouvements moléculaires hors-équilibre, permettant aux moteurs de faire se mouvoir un objet faisant dix mille fois leur taille. En revanche, cet exemple n'exploite pas la possibilité de mettre en commun les mouvements de différents moteurs, qui reste alors une étape à atteindre.

En vue de pouvoir utiliser les mouvements de moteurs moléculaires à d'encore plus grandes échelles, notre groupe a reporté en 2015 la synthèse d'un moteur moléculaire de deuxième génération dont les parties haute et basse présentent chacune deux points de fonctionnalisation.⁸ Le design envisagé a permis les fonctionnalisations sélectives sur les deux parties du moteurs de chaînes de polyéthylène glycol dont les groupements terminaux permettent la formation d'un réseau par réaction 1,3-dipolaire de Huisgen (**Figure 42a**). Cette formation de réseau de chaînes PEG dans lequel les moteurs agissent comme points de réticulation permet d'obtenir un matériau de type gel. Il était attendu que l'irradiation UV de ce type de matériau active la rotation unidirectionnelle des moteurs qui, étant réticulés, induisent un enroulement

irréversible des chaînes de polymères dans le réseau. La conséquence d'un tel phénomène devrait alors être la contraction macroscopique du matériau. Cet effet a bel et bien pu être observé et l'irradiation du système a conduit à la contraction du gel jusque 20% de sa taille initiale (**Figures 42b et 42c**). Cette fois-ci, ce sont bien les moteurs qui sont directement responsables de la modification de la topologie du système, par l'enroulement des chaînes et formation de nouveaux nœuds ou boucles dans le réseau, résultant en la réponse macroscopique du matériau. Sept ordres de grandeurs ont pu être franchis, faisant de ce système le premier exemple de matériau synthétique exploitant des mouvements moléculaires hors-équilibre pour convertir de l'énergie lumineuse en travail mécanique.

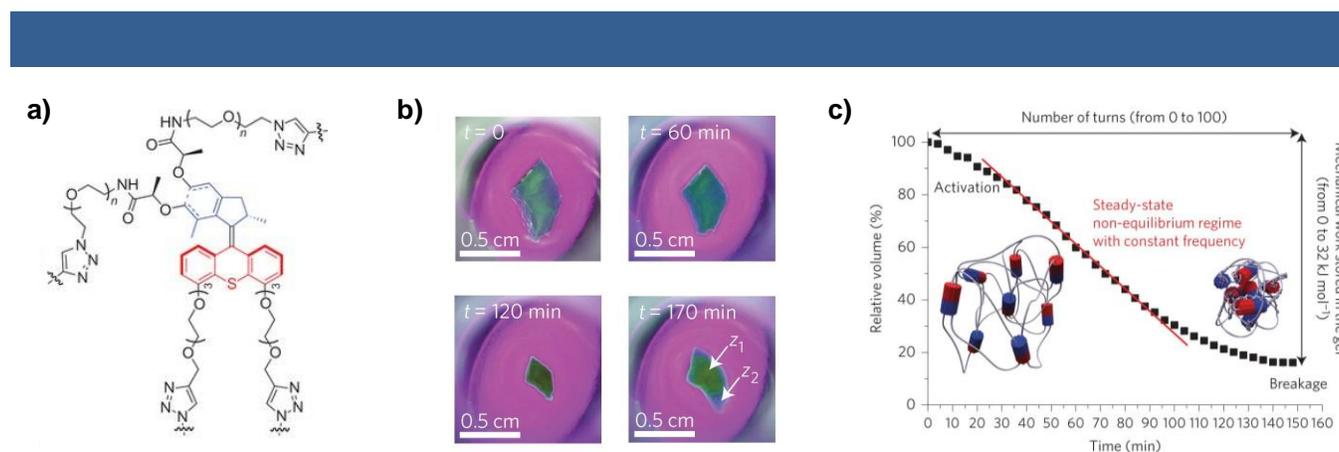


Figure 42 | a) Structure du moteur moléculaire au sein du réseau polymérique. b) Captures d'écran de vidéo de la contraction macroscopique du gel formé. c) Représentation graphique de l'évolution du volume du matériau en fonction du temps d'irradiation.⁸

3/ Conclusion

L'explosion de l'intérêt pour la conception de machines moléculaires et de la compréhension de leur mouvement ces dernières décennies a conduit à l'élaboration de très nombreux systèmes élégants. Si le contrôle des mouvements moléculaires peut maintenant être considéré comme un acquis pour la communauté scientifique, il reste tout de même d'importants enjeux dans ce domaine. En particulier, l'exploitation de mouvements hors-équilibre pour leur intégration dans des systèmes pour produire un travail à grande échelle est d'un intérêt majeur et peut également s'inscrire dans une thématique de biomimétisme. L'intégration d'un moteur moléculaire de deuxième génération dans un réseau de chaînes polymères par notre groupe a pu mener vers une telle observation,⁸ bien que contrairement aux systèmes

présents dans la nature, ce nouvel exemple ne peut conduire qu'à une unique contraction irréversible du matériau formé.

Le travail discuté dans les chapitres suivants se focalise dans un premier temps sur la synthèse à grande échelle d'un tel moteur moléculaire, puis une deuxième partie s'intéressera aux dernières avancées sur la caractérisation de gels à base de ces moteurs moléculaire. Enfin, un dernier chapitre présente un premier exemple de système permettant de relâcher la tension mécanique emmagasinée dans le gel durant l'irradiation, dans le but de former un système dont la contraction est réversible tout en conservant son caractère hors-équilibre.

Chapitre 2 : Synthèses et caractérisations de gels contractiles à base de moteurs moléculaires rotatifs hautement fonctionnalisés

Ces travaux ont été effectués avec les collaborations du Dr. Quan Li, du Dr. Justin T. Foy, du Dr. Antoine Goujon, de M. Damien Dattler et de M. Alexis Perrot.

1/ Synthèse à l'échelle de plusieurs grammes d'un moteur moléculaire hautement fonctionnalisé

En guise de première approche pour amplifier les mouvements de moteurs moléculaires par leur intégration dans un réseau polymérique, il est nécessaire de se demander quel type de moteur pourrait être adapté pour un tel système. De par leur stratégie de synthèse convergente, leur possibilité de fonctionnalisation ainsi que par leur activation par un stimulus photochimique et n'étant donc pas limité par des contraintes comme des coefficients de diffusion par exemple, le choix s'est naturellement porté sur les moteurs moléculaires rotatifs photoactivables de deuxième génération. Notre équipe s'est donc inspirée d'un design de moteur décrit par le groupe du Pr. Feringa dont la fréquence de rotation est de l'ordre du MHz (**Figure 43a**).⁸³ La structure de cette brique de base a été modifiée premièrement dans l'objectif d'implémenter la partie haute et la partie basse du moteur de deux groupements fonctionnels chacune qui pourront servir de point d'ancrage aux chaînes de polymères (**Figure 43b**).

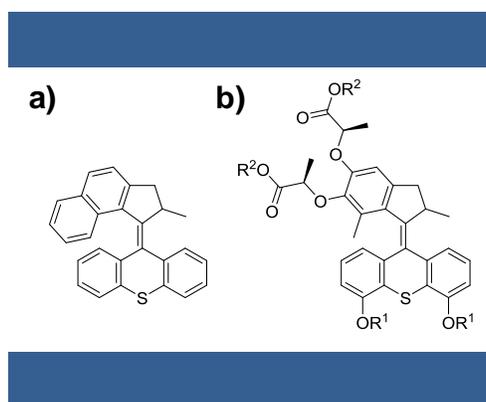


Figure 43 | a) Structure de moteur moléculaire de deuxième génération reporté par l'équipe du Pr. Feringa.⁸³ b) Structure du moteur moléculaire ciblé.

Notre équipe a pu reporter la synthèse d'un tel moteur moléculaire avec encore un avantage supplémentaire. En effet, la modification de la brique de base a été envisagée avec un second objectif : simplifier l'obtention de moteur énantiomériquement pur. Pour ce faire, le haut taux de fonctionnalisation

du moteur a permis l'introduction de nouveaux centres stéréogènes dans la structure qui n'influencent pas la direction de la rotation. Ainsi, la synthèse de tels moteurs ne conduit plus à l'obtention d'un mélange d'énantiomères, mais à un mélange de diastéréoisomères dont la séparation peut se faire par simple chromatographie sur colonne au lieu d'HPLC chirale préparative, qui est plus coûteuse et chronophage.

La synthèse convergente permet à la fois d'obtenir ce type de moteur depuis de simples synthons de base, mais également de pouvoir protéger les fonctions des parties hautes et basses avec des groupements dont les déprotections sont orthogonales (**Figure 44**), permettant ainsi le greffage sélectif de différents types de polymères sur les deux parties du moteur.

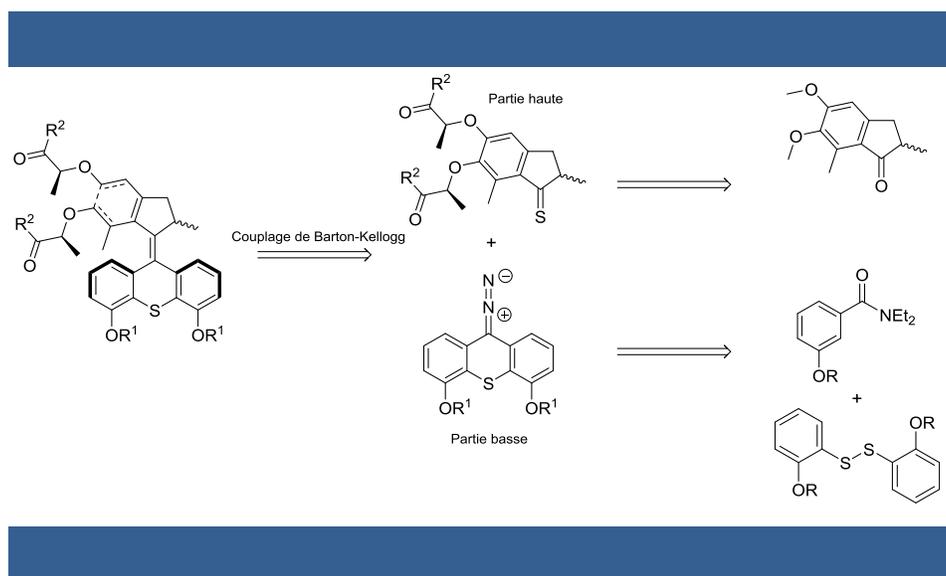


Figure 44 | Approche rétrosynthétique pour l'obtention du moteur moléculaire cible.

Dans l'exemple reporté,⁸ la synthèse du moteur énantiopur a pu être réalisée avec succès. Cependant, la quantité obtenue ayant été faible (de l'ordre d'une quarantaine de milligrammes), la synthèse présentait une nécessité d'optimisation pour une plus grande accessibilité à des matériaux à base de moteurs moléculaires. Les prochains paragraphes présenteront donc dans un premier temps les récentes avancées sur l'augmentation de l'échelle de production de la molécule ciblée.

a) Synthèse de la partie haute du moteur cible

La synthèse de la partie haute du moteur se réalise en quatre étapes (**Schéma 3**). En premier lieu, une réaction de type Friedel-Craft entre du 2,3-diméthoxytoluène et de l'acide méthacrylique en présence d'acide polyphosphorique (PPA) à 70°C mène à la formation d'un mélange racémique d'indanone

contenant deux fonctions phénol méthoxy-protégée **1**. La contrainte majeure associée à cette manipulation étant la viscosité du PPA, le contrôle rigoureux de la température de réaction ainsi que de la vitesse de l'agitation mécanique dans le milieu ont suffi à l'obtention de 20,60 g de la molécule souhaitée avec un rendement de 57 %. Le clivage des groupements protecteurs est réalisé par action de tribromure de bore (BBr_3) dans du dichlorométhane (DCM) à 0°C , permettant l'obtention de la bis-phénol indanone **2**. L'agent de déprotection utilisé ici étant très réactif, il est nécessaire de l'ajouter goutte-à-goutte en s'assurant du maintien de la température du milieu réactionnel à 0°C . Ensuite, pour une purification simplifiée, il a été choisi de « quencher » la réaction à froid avec du méthanol plutôt qu'avec de l'eau, comme précédemment reporté. Auparavant, l'ajout d'eau se suivait d'extractions liquide-liquide dans lesquelles il était possible d'observer de fortes émulsions. L'utilisation de méthanol dans ce cas va permettre de former des dérivés borés de type $\text{B}(\text{OMe})_3$, qui sont volatils et peuvent donc être simplement éliminés à l'évaporateur rotatif en même temps que le solvant. L'ajout et l'évaporation de méthanol sont alors répétés plusieurs fois pour s'affranchir de tout dérivé boré dans le milieu. Au final, ce mode opératoire a mené à l'obtention de 16,54 g de produit souhaité avec un rendement de 92 %.

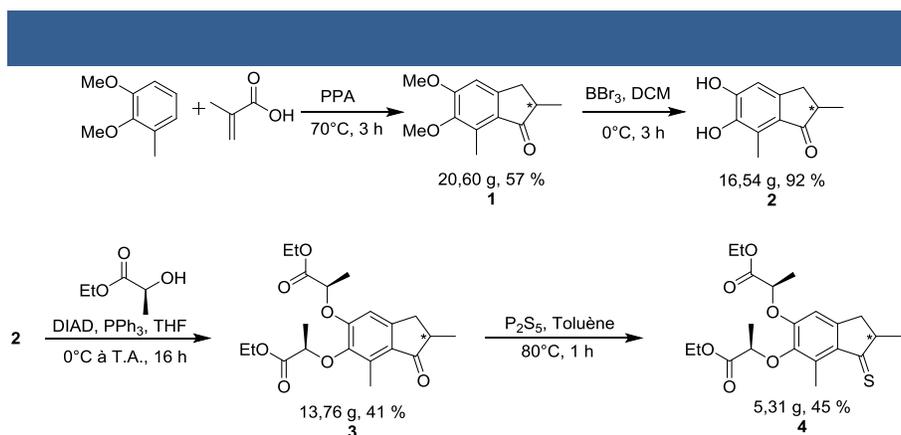


Schéma 3 | Voie de synthèse de la partie haute du moteur moléculaire cible.

Dans l'objectif de former des diastéréoisomères de moteurs afin de simplifier la séparation des stéréoisomères comme discuté auparavant, l'indanone **2** est engagée dans une réaction de type Mitsunobu en présence de L-lactate d'éthyle, de diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) et de triphénylphosphine (PPh_3). La réaction a lieu dans du tétrahydrofurane (THF) sous atmosphère inerte et l'ajout du DIAD se fait au goutte-à-goutte à 0°C . Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pour une nuit et la purification du produit brut par chromatographie sur colonne de silice mène à l'obtention du mélange de diastéréoisomères **3**. Ici l'optimisation s'est principalement faite sur la

purification, les quantités de réactifs engagés ayant été importantes, il a été nécessaire de réduire la masse du produit brut en fin de réaction. Pour ce faire, celui-ci a d'abord été traité par un mélange de solvants dans lequel la majorité des dérivés de phosphines précipitent. Le procédé a été répété plusieurs fois avant d'engager le mélange sur colonne, et il a malgré tout été nécessaire de fractionner le brut en trois fois. À la fin de ce procédé de purification, 13,76 g de composé **3** ont pu être obtenus, pour un rendement de 41 %. Enfin, le traitement de **3** par du P₂S₅ dans du toluène à reflux et sous atmosphère inerte permet sa conversion en la thiocétone **4**, avec dans ce cas ci 5,31 g isolés pour 45 % de rendement. Du fait de la haute sensibilité à l'air et à l'humidité du produit obtenu, il est nécessaire de l'engager directement après sa formation dans la réaction de Barton-Kellogg avec la partie basse, dont la synthèse est détaillée dans les paragraphes suivants.

b) Synthèse de la partie basse du moteur cible

Les premières étapes de la synthèse de la partie basse du moteur s'inscrivent dans une stratégie de synthèse convergente (**Schéma 4**). D'une part, une solution de 2-méthoxythiophénol dans l'eau est oxydée par l'action d'une solution de diiode dans le méthanol, pour former le bis-méthoxy disulfure **5**. D'autre part, de l'acide 3-hydroxybenzoïque est traité dans un premier temps par un excès de chlorure de thionyle à 70°C. L'intermédiaire chlorure d'acyle formé est ensuite mis en présence de diéthylamine à 0°C pour former l'hydroxybenzamide **6**. La fonction phénol de ce composé est ensuite protégée par un groupement méthoxy par action d'iode de méthyle en milieu basique. Le mélange réactionnel agité pendant une nuit à température ambiante conduit à la formation du méthoxybenzamide **7**. Ces trois étapes ne nécessitant pas de purification sur colonne, aucune n'a fait l'objet d'une optimisation particulière, si ce ne sont des précautions accrues pour l'élimination du large volume de SOCl₂, et des quantités satisfaisantes ont pu être obtenues en une seule fois, soit : 64,87 g du composé **5** avec un rendement 99 %, 49 g du composé **6** pour un rendement de 88 % et 18,83 g du composé **7** avec un rendement quantitatif.

Le produit **7** est ensuite engagé dans une réaction d'orthoméallation de Snieckus.¹¹⁶ Une solution de cet amide dans du tétrahydrofurane est ajoutée goutte-à-goutte à une solution préalablement agitée de *s*-butyllithium (*s*-BuLi) et de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) à -78°C et laissée sous agitation durant une heure. Une solution du disulfure **5** est alors elle aussi ajoutée goutte-à-goutte au mélange réactionnel à -78°C. La réaction est laissée sous agitation sur une nuit tout en étant laissée remonter à

¹¹⁶ Snieckus, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. *Chem. Rev.* **90**, 879–933 (1990).

température ambiante, permettant l'obtention de l'amide **8**. Dans ce cas-ci, les efforts réalisés pour l'augmentation de l'échelle de production de ce produit ont principalement été orientés sur le contrôle de la température du milieu réactionnel, soit son maintien à -78°C sur la totalité des temps d'activations des réactifs, ainsi que sur la durée des ajouts lents des différentes solutions avec de grands volumes. Ces efforts ont permis d'isoler jusque 17,40 g du produit souhaité en une fois, pour un rendement de 58 %.

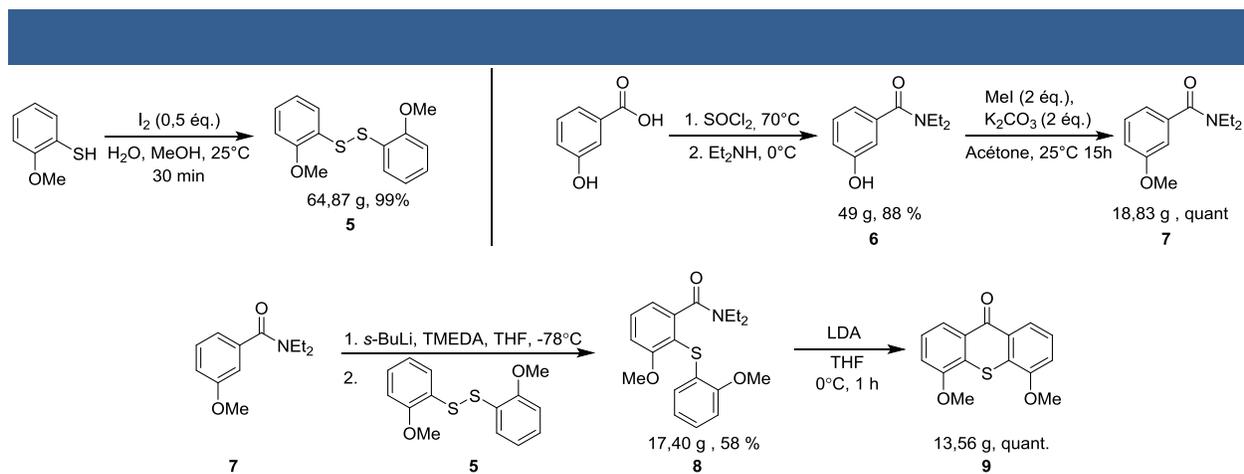


Schéma 4 | Synthèse de la partie basse méthoxy-protégée.

Enfin, la cyclisation intramoléculaire de l'amide **8** initiée par un traitement avec du diisopropylamidure de lithium (LDA) à 0°C dans du THF mène à la formation de la thioxanthénone bis-méthoxy-protégée **9**. Ici, 13,56 g du produit souhaité pour un rendement quantitatif ont pu être obtenus, sans nécessité d'optimisation particulière.

Pour des problèmes d'orthogonalité de déprotection avec les groupements protecteurs de la partie haute (esters) qui seront détaillés un peu plus tard, il a été choisi de remplacer les groupements méthyles présents dans **9** par des groupements *tert*-butyldiméthylsilanes (TBS) (Schéma 5). Le clivage des groupements méthyles est initié par traitement au BBr_3 à 0°C de façon similaire à l'obtention de **2**, puis l'intermédiaire bis-phénol formé est traité par du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane et de l'imidazole dans du THF à température ambiante. Ce double procédé de déprotection-reprotection mène à la formation de la thioxanthénone TBS-protégée **10**. L'optimisation de l'étape de déprotection a été effectuée de la même façon que pour l'obtention du produit **2**, tandis que la reprotection n'a pas nécessité d'efforts particuliers. Ainsi, il a été possible d'obtenir 12,80 g du composé **10** pour un rendement de 92 % après deux étapes.

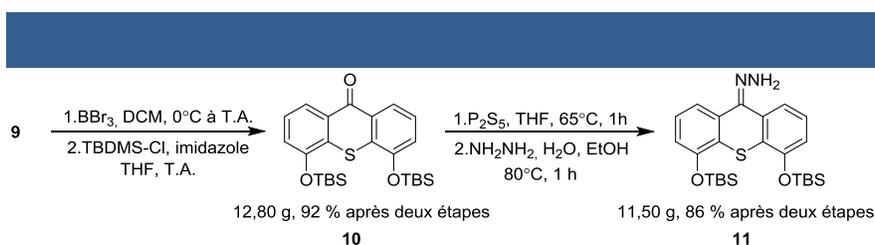


Schéma 5 | Changement de groupement protecteur et formation de l'hydrazone TBS-protégée.

Pour pouvoir suivre le schéma de la réaction de Barton-Kellogg, la cétone **10** obtenue est convertie en hydrazone. Pour ce faire, un premier traitement par du P_2S_5 à 65°C dans du THF permet l'obtention de l'intermédiaire thiocétone correspondant qui est ensuite traité à son tour par de l'hydrazine dans un reflux d'éthanol, conduisant à la formation de l'hydrazone **11**. Pour l'augmentation de l'échelle de production de ce composé, il est primordial dans un premier temps de travailler en conditions inertes du fait de la sensibilité à l'air de la thiocétone. Ensuite, si un excès d'hydrazine est utilisé pour s'assurer du maximum de conversion de la thiocétone en hydrazone, cela implique de pouvoir s'affranchir de l'excès d'hydrazine pour l'obtention du produit pur en fin de réaction. Sur de petites quantités, il avait été reporté que cette purification pouvait être faite via chromatographie sur colonne de silice. En revanche, une fois passée l'échelle du gramme, il a pu être observé que le passage du mélange brut sur silice entraînait la déprotection des groupements TBS de l'hydrazone **11** (**Schéma 6**).

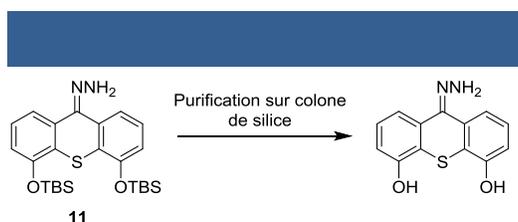


Schéma 6 | Déprotection accidentelle par passage sur colonne de silice.

Il a été supposé que l'acidité de la silice utilisée était suffisante pour protoner l'excès d'hydrazine dans le milieu, faisant de ce composé une espèce capable d'engendrer le départ des groupements TBS. L'utilisation de silice préalablement traitée avec de la triéthylamine ne s'est pourtant pas révélée être plus efficace. En revanche, cet effet a pu être évité en utilisant de l'alumine neutre, ce faisant, 11,50 g d'hydrazone protégée **11** ont pu être obtenus pour un rendement de 86 % après deux étapes. Ce produit peut alors être engagé avec la thiocétone **4** de la partie haute dans un couplage de Barton-Kellogg.

c) Couplage de Barton-Kellogg et formation du moteur complètement protégé

En premier lieu, l'hydrazone **11** est oxydée sous atmosphère inerte et à l'abri de la lumière sous l'action de dioxyde de manganèse dans du THF à 0°C (**Schéma 7**). L'intermédiaire diazo formé est ensuite transféré seul, via filtration par une canule, dans un autre contenant sous argon lui aussi protégé de la lumière ambiante. Une solution dans du THF de la thiocétone **4** fraîchement préparée est ensuite ajoutée goutte-à-goutte à 0°C et le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant une nuit tout en lui étant permis de revenir à température ambiante.

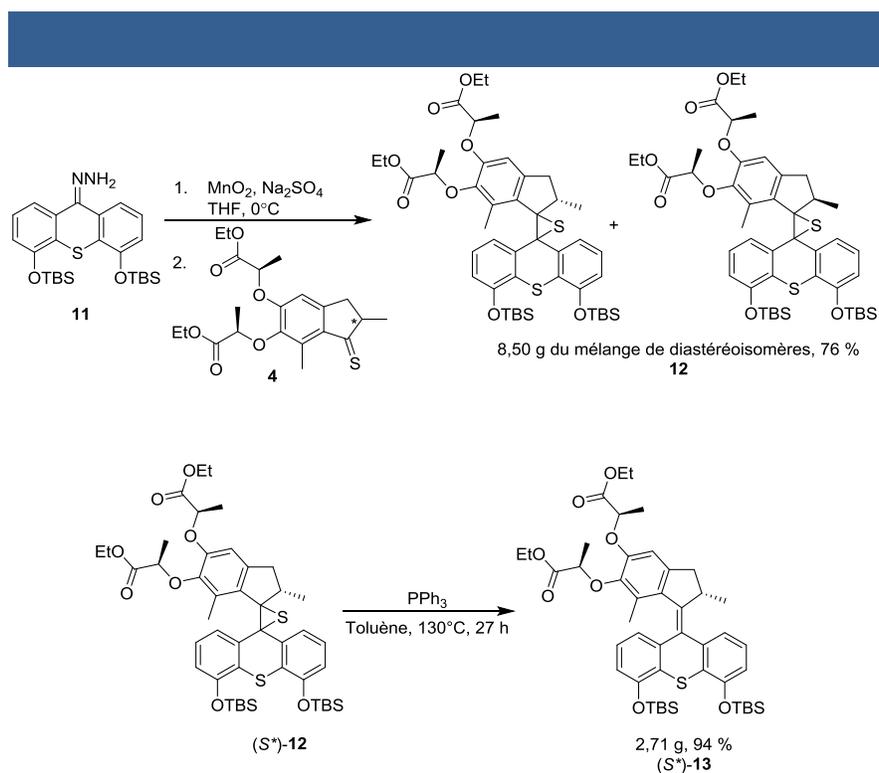


Schéma 7 | Couplage de Barton-Kellogg et réduction d'un épisulfure énantiopur pour la formation du moteur moléculaire cible.

A l'échelle de plusieurs grammes de produits engagés, et au vu de la proximité des rapports frontaux des deux diastéréoisomères d'épisulfures **12** formés (0,70 pour l'isomère (R,R,R) et 0,65 pour l'isomère (R,R,S) dans un éluant toluène:acétate d'éthyle (EtOAc) = 6:1), il a été choisi pour la stratégie de l'obtention des produits énantiopurs d'effectuer la purification en deux temps. En premier lieu, une première séparation sur colonne de silice visant à isoler le mélange de diastéréoisomères des autres espèces du mélange brut est effectuée. Ce faisant, nous avons pu isoler un mélange de 8,50 g des deux

diastéréoisomères **12** formés, correspondant à un rendement de réaction de 76 %. Ensuite, une seconde colonne est effectuée avec un gradient lent de manière à pouvoir isoler chaque diastéréoisomère. Ainsi, 3,70 g d'isomère (*R,R,R*) pur et 4 g d'isomère (*R,R,S*) pur ont pu être obtenus, laissant près de 800 mg de mélange.

Enfin, il est possible d'obtenir un moteur énantiopur depuis les fractions de diastéréoisomères isolés de l'épisulfure **12**. En effet, une simple réduction de la fonction episulfure par action de PPh₃ dans du toluène à 130°C sur un peu plus d'une journée, mène à la formation du moteur cible complètement protégé **13**. Ici, la réduction de l'isomère (*R,R,S*) a permis d'obtenir 2,71 g du moteur **13** pour un rendement de 94 %, constituant alors la première formation d'un tel moteur hautement fonctionnalisé à l'échelle de plusieurs grammes.

En vue de pouvoir intégrer ce moteur dans un réseau de polymères et donc de pouvoir y greffer sélectivement des substrats sur ses différentes parties, l'orthogonalité des groupements protecteurs des parties haute et basse était des plus importantes. Nous avons pu montrer que le choix de groupements TBS pour la partie basse en complémentarité avec des esters pour la partie haute pouvait très bien remplir cette fonction (**Schéma 8**).¹¹⁷ Il est ainsi possible de déprotéger séquentiellement le moteur **13** en commençant par retirer les groupements TBS par action de fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF) à froid dans du THF. Le moteur bis-ester-bis-phénol **14** est alors obtenu avec un rendement quantitatif et peut subir une réaction de saponification initiant le départ des esters pour obtenir le moteur bis-acide-bis-phénol **16** (*i.e.* moteur complètement déprotégé) avec un rendement de 45 %. Ce dernier composé peut également être obtenu depuis **13** en commençant la séquence de déprotection par la partie haute. L'action d'hydroxyde de triméthylétain sous irradiation micro-ondes à 100°C dans du dichloroéthane (DCE) permet en effet de former le moteur bis-acide-bis-OTBS **15** avec un rendement de 99 %. La déprotection des TBS par du TBAF comme précédemment permet le passage de **15** au moteur complètement déprotégé **16** avec un rendement de 48 %.

¹¹⁷ Li, Q., Foy, J. T., Colard-Itté, J.-R., Goujon, A., Dattler, D., Fuks, G., Moulin, E. & Giuseppone, N. Gram scale synthesis of functionalized and optically pure Feringa's motors. *Tetrahedron* **73**, 4874–4882 (2017).

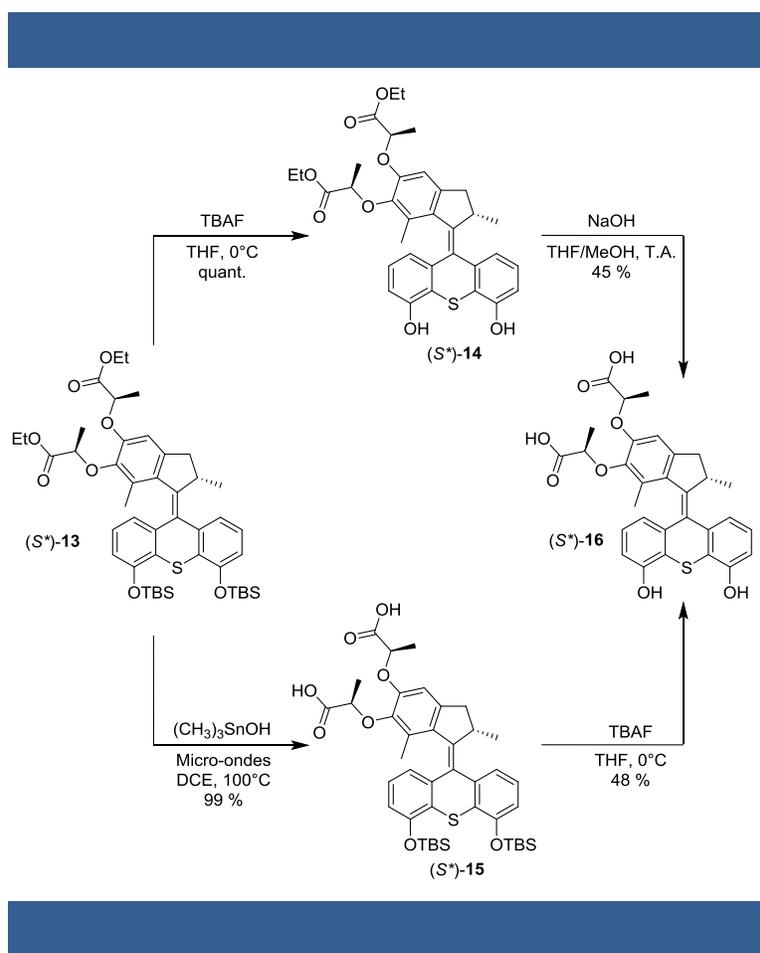


Schéma 8 | Séquences de déprotections sélectives des différentes fonctions du moteur **13**.

Il a pu être montré dans l'équipe que la nécessité de passer par des intermédiaires de la partie basse méthyloxy-protégée était nécessaire pour l'obtention de notre moteur. En effet, des essais de réalisation de la réaction de Snieckus depuis des dérivés TBS ou benzyles (Bn) se sont révélés être inefficaces pour l'obtention du produit d'orthoméallation correspondant (**Schéma 9a**). Il se peut que ces échecs s'expliquent par une sensibilité des TBS aux fortes conditions basiques employées (*s*-BuLi) d'une part ; ainsi que par la possibilité que les protons benzyliques des groupements Bn entrent en compétition avec la position réactionnelle souhaitée d'autre part. Il nous est cependant possible d'obtenir des moteurs moléculaires dont la partie basse comprend d'autres groupements protecteurs que les TBS (**Schéma 9b**) : la conversion du composé **9** en l'hydrazone correspondante et son engagement dans le couplage de Barton-Kellogg peut mener à la formation d'un moteur bis-ester-bis-OMe ; tandis qu'une stratégie analogue du changement de groupes protecteurs pour le passage de **9** à **10** peut être effectuée pour introduire des groupements benzyles. La conversion de cette nouvelle thioxanthénone Bn-protégée en l'hydrazone correspondante suivie de son couplage avec la partie haute conduit à la formation d'un moteur bis-ester-bis-OBn.

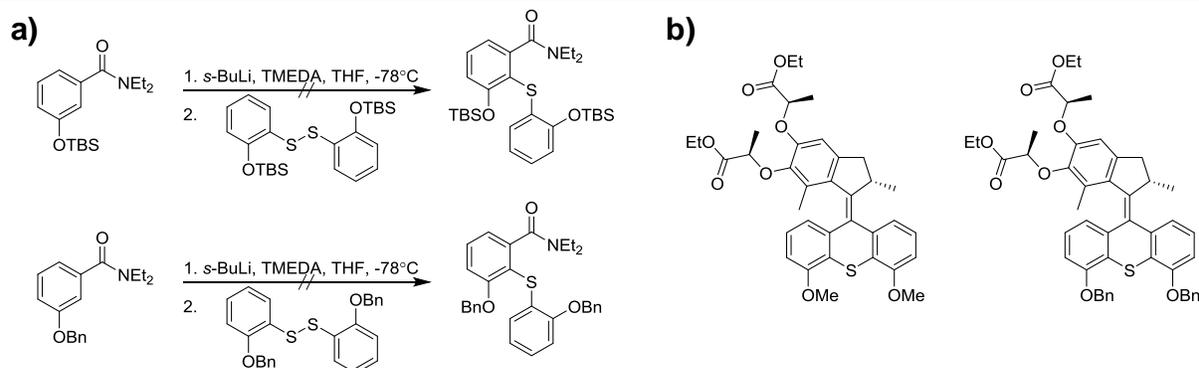


Schéma 9 | a) Echecs de formations de produits de Snieckus avec d'autres groupements protecteurs. b) Versions de moteurs comprenant des groupements protecteurs méthyle ou benzyle sur les fonctions de leur partie basse.

Ces deux moteurs ont pu être synthétisés et étudiés dans l'équipe par le Dr. Quan Li. Il a en revanche été montré d'une part que la réaction de Barton-Kellogg depuis une partie basse Bn-protégée ne menait qu'à de faibles rendements de formation des épisulfures correspondants ($\leq 28\%$), et d'autre part que si le dérivé de moteur méthoxy-protégé pouvait lui être formé avec des rendements satisfaisants, le procédé de déprotections sélectives n'était pas applicable avec autant de satisfaction qu'avec les groupements TBS.¹¹⁷ Ces résultats ont été jugés suffisants pour justifier à la fois le choix des TBS comme groupements protecteurs pour la partie basse du moteur, ainsi que pour la stratégie de synthèse depuis des dérivés méthoxy-protégés avant une modification des groupements protecteurs à l'issue de la formation de la première thioxanthénone.

Tous ces efforts d'optimisation ont finalement permis de trouver une voie de synthèse optimale pour la formation d'un moteur moléculaire fonctionnel à l'échelle du gramme, augmentant donc de près de cent fois les échelles de productions déjà décrites dans l'équipe. À l'heure actuelle, de nouveaux doctorants poussent l'effort encore plus loin et ce sont plusieurs dizaines de grammes de moteurs complètement protégés qui sont en production. Les travaux préliminaires ont pu démontrer l'efficacité des choix des groupements protecteurs dans les procédés de déprotections sélectives qui permettent, comme les paragraphes suivants en feront foi, la fonctionnalisation sélective des différentes parties du moteur par des chaînes polymères.

2/ Fonctionnalisation par des chaînes de polymère et formation de gel contractile

a) Fonctionnalisation par des chaînes de polymère et formation de gel

En vue d'intégrer les moteurs dans un réseau, la stratégie adoptée consiste en l'utilisation d'une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen entre les terminaisons de chaînes PEG fonctionnalisées sur les moteurs, afin de relier ces derniers entre eux. Pour ce faire, il a été choisi de fonctionnaliser la partie basse avec une unité triéthylène glycol (TEG) comprenant une fonction alcyne terminale, et la partie haute avec une chaîne PEG ayant une fonction azoture pour fonction terminale (**Schéma 10**).

En premier lieu, la copule greffée sur la partie basse est synthétisée depuis du triéthylène glycol qui est monofonctionnalisé via réaction avec du bromure de propargyle en présence de *tert*-butylate de potassium (*t*-BuOK) dans du THF.

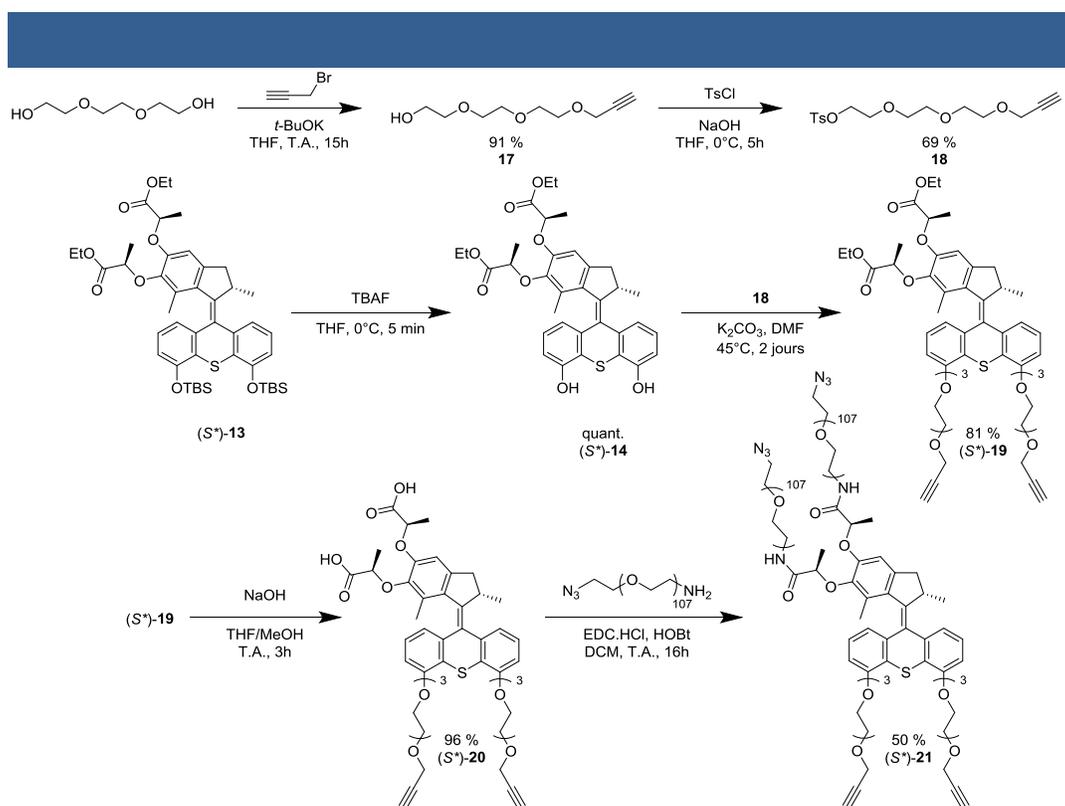


Schéma 10 | Fonctionnalisation du moteur moléculaire par des chaînes polymères à fonctionnalités complémentaires.

La réaction en 15 heures à température ambiante mène au composé **17** avec 91 % de rendement, dont la fonction alcool restante est fonctionnalisée par un groupement tosyle via action de chlorure de 4-toluènesulfonyle (TsCl) en présence de soude dans du THF à 0°C. La réaction en 5 heures conduit à la formation de la copule **18** avec 69 % de rendement. La partie basse du moteur est sélectivement déprotégée par action de TBAF comme discuté auparavant, permettant l'obtention du bis-phénol **14** avec un rendement quantitatif. Celui-ci est alors mis en présence de **18** en conditions basiques (carbonate de potassium [K₂CO₃]) dans du *N,N*-diméthylformamide (DMF) et le mélange est laissé à réagir durant deux jours à 45°C, menant alors à la formation du moteur bis-ester-bis-alcyne **19** avec un rendement de 81%. Les groupements esters protégeant les fonctions acides de la partie haute de ce moteur sont retirés par une réaction de saponification en présence de soude dans un mélange de solvants THF/méthanol (MeOH) à température ambiante. La réaction en trois heures permet la formation du moteur bis-acide-bis-alcyne **20** avec un rendement de 96 %. Enfin, les chaînes PEG sont introduites sur la partie haute par un schéma de synthèse peptidique : le moteur **20** est engagé dans une réaction avec un PEG hétéro-bis-fonctionnel à terminaisons amine et azoture pour la formation d'une liaison amide via action de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC.HCl) et d'hydroxybenzotriazole (HOBT). La réaction dans du DCM à température ambiante mène à la formation du moteur bis-azoture-bis-alcyne **21** dont la purification passe par une chromatographie sur colonne en phase inverse en utilisant de la silice C₁₈ alkylée. Ce faisant, le moteur **21** pur est obtenu avec un rendement de 50%.

Comme énoncé précédemment, le choix de telles fonctions en terminaisons des chaînes a été fait en vue de pouvoir relier différents moteurs entre eux par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen, ou réaction « click », dans laquelle un azoture réagit avec un alcyne pour former une unité triazole. Ce faisant, nous nous assurons un minimum de la topologie du réseau en imposant qu'une chaîne sur la partie haute d'un moteur ne puisse être relié qu'à une partie basse (**Figure 45a**). La réaction se déroule dans le DMF en présence de bromure de cuivre (I) (CuBr) dont les agrégats sont défaits par action de *N,N,N',N'',N'''*-pentaméthyl-diéthylène-triamine (PMDETA), la réaction est initiée par chauffage à 80°C. Au bout de quelques secondes seulement, on observe alors la formation d'un gel, celui-ci est tout de même laissé à chauffer durant 30 minutes, puis mis à refroidir 30 autres minutes. Le gel est ensuite lavé séquentiellement par une solution aqueuse d'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA) à pH ~ 7-9 de manière à s'affranchir de la présence de cuivre dans le matériau, par de l'eau afin de laver les excès d'EDTA puis est passé dans une solution d'acétonitrile (AcCN) depuis laquelle le gel est graduellement passé dans du toluène (**Figure 45b**).

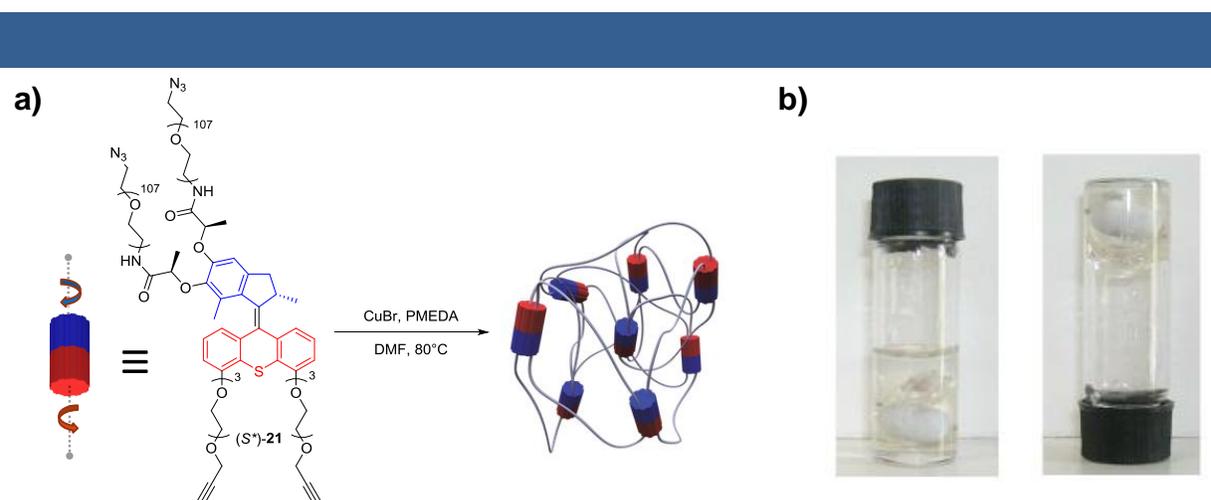


Figure 45 | a) Représentation schématique de la formation d'un gel à base de moteur moléculaire par réaction « click ». b) Photos d'un gel gonflé dans du toluène ayant été formé dans un pilulier.

b) Contraction macroscopique initiée par irradiation UV

Depuis ce type de matériau, dans lequel les moteurs agissent comme points de réticulations entre les chaînes polymères, il est attendu que l'activation des moteurs par irradiation UV ait un impact majeur sur le réseau. La rotation unidirectionnelle des moteurs devrait en effet pouvoir initier l'enroulement des chaînes PEG (**Figure 46**). Cette contrainte mécanique au sein du matériau, devenant de plus en plus importante au fur et à mesure de la rotation des moteurs et donc de l'enroulement progressif des chaînes, aurait alors pour conséquence d'induire une contraction du réseau.

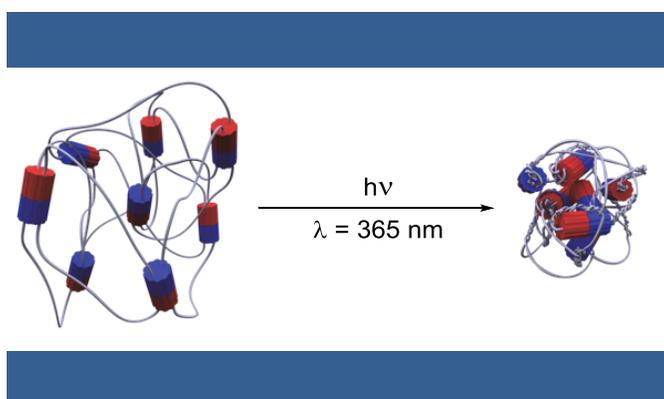


Figure 46 | Représentation schématique de la contraction du réseau sous irradiation à 365 nm.

En guise de premier exemple, notre équipe a formé un gel depuis une solution de 5 mM (soit $52,2 \text{ g.L}^{-1}$) de moteur **21** dans un pilulier sous agitation magnétique. Le gel (**G-1**) ainsi obtenu a pu être lavé comme décrit précédemment pour être passé dans une solution de toluène en vue d'expériences d'irradiation. Un volume de toluène sec suffisant pour remplir de plusieurs centimètres d'un pilulier de verre est laissé cinq minutes à buller sous un flux d'argon. Un morceau de gel est ensuite découpé et placé un pilulier de verre contenant ce volume de toluène puis le pilulier est fixé à un centimètre au dessus d'une lampe UV (**Figure 47a**). Une caméra est également placée au dessus du pilulier pour pouvoir filmer l'évolution de la taille de l'échantillon au cours de l'irradiation (**Figure 47b**).

Ainsi, le gel est exposé à un rayonnement UV et sa contraction macroscopique (à l'échelle du millimètre) a pu être observée et suivie, faisant de cet exemple le premier système synthétique produisant un mouvement à l'échelle macroscopique via l'amplification d'une collectivité de mouvements hors-équilibre.

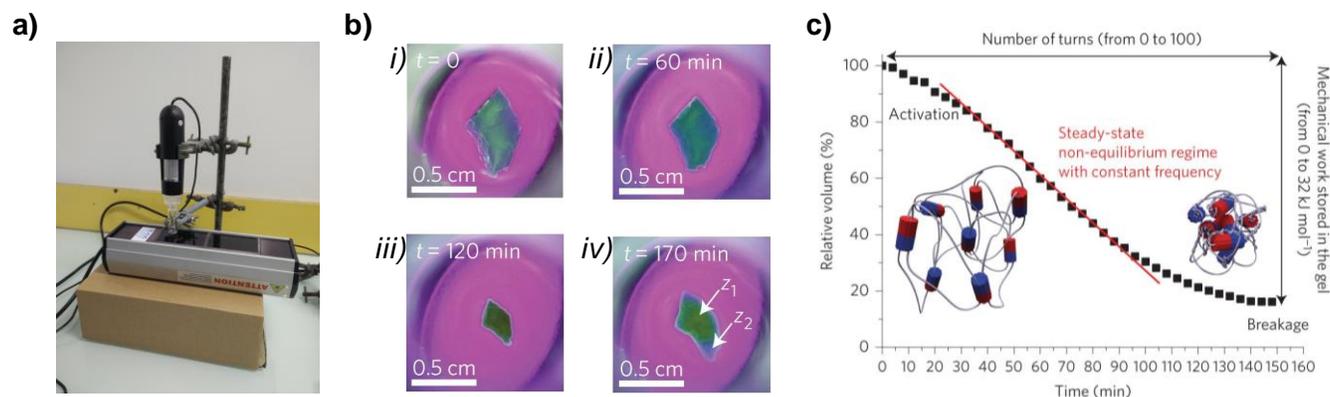


Figure 47 | a) Montage utilisé pour les irradiations de gels de moteurs moléculaire. b) Evolution de la surface vue du dessus d'un gel au cours de son irradiation UV au bout de *i*) 0 min, *ii*) 60 min, *iii*) 120 min et *iv*) 170 min ; à ce temps d'irradiation, les zones z_1 et z_2 représentent des zones du gel dans lesquelles ce dernier est contracté ou rompu respectivement. c) Cinétique de la contraction d'un gel jusque son point de rupture.

Plusieurs résultats sont à noter sur cette expérience : en premier lieu la forme globale du gel est conservée tout au long de l'irradiation, nous suggérant que la contraction se fait d'une manière isotrope. Ensuite, en considérant la contraction comme effectivement isotrope, il est suffisant de suivre l'évolution de la surface du gel pour en déduire celle de son volume. Ainsi, la cinétique de changement de volume relatif au cours de la contraction du gel a pu être mesurée et il a pu être observé que le gel pouvait atteindre

jusqu'à un peu moins de 20 % de son volume initial en environ deux heures et demie (**Figure 47c**). Au-delà, il est possible d'observer une perte de fluorescence de certains morceaux du gel ainsi qu'une extension de son volume aux mêmes niveaux (**Figure 47b iv**). Il a pu être montré précédemment que ces effets sont à associer à une oxydation du moteur au niveau de sa double liaison centrale. En effet, des expériences de contrôle dans lesquelles des moteurs individuels étaient soumis à une irradiation UV en présence d'oxygène ont révélé la formation de produits de coupure oxydante tels que les cétones des parties hautes et basses du moteur. Il a été suggéré que la réactivité de la double liaison centrale du moteur augmente avec la tension qu'elle subit de l'enroulement des chaînes PEG au long de l'irradiation, la rendant ainsi plus sensible à l'oxydation. Ce faisant, une perte de conjugaison est occasionnée, expliquant ainsi la perte de fluorescence au sein du gel, mais il est également possible de démanteler les chaînes du fait de la présence de nouvelles liaisons simples, ou bien de rupture des liaisons doubles qui empêchaient la rotation dans la direction opposée à celle des moteurs, conduisant alors à la réextension du gel. Ces effets peuvent être retardés en travaillant sous atmosphère d'argon, d'où l'importance d'en faire buller dans le solvant durant un certain temps avant le début de l'expérience.

Par la suite, nous avons cherché à déterminer le flux de photons reçu par nos matériaux durant les expériences d'irradiation. Pour ce faire, nous avons effectué une étude actinométrique via un protocole décrit dans la littérature.¹⁸⁷ Celui-ci consiste à étudier l'évolution d'une réaction catalysée par irradiation lumineuse pour une longueur d'onde de travail donnée (**Schéma 11**).

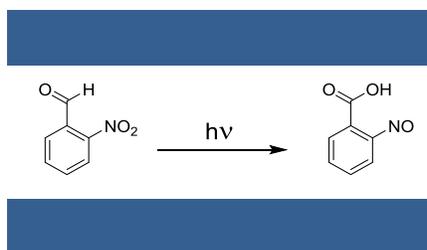


Schéma 11 | Réaction photochimique de l'*o*-nitrobenzaldéhyde.

Nous avons ainsi étudié la cinétique de disparition de l'*o*-nitrobenzaldéhyde (NBA) sous irradiation lumineuse à 365 nm, en utilisant le même montage que pour les irradiations de nos gels. Cette réaction a été choisie pour le suivi actinométrique du fait de sa large description dans la littérature.¹¹⁸ Ainsi, une

¹¹⁸ (a) Willett, K. L. & Hites, R. A. Chemical Actinometry: Using *o*-Nitrobenzaldehyde to Measure Lamp Intensity in Photochemical Experiments. *J. Chem. Educ.* **77**, 900 (2000). (b) George, M. V. & Scaiano, J. C. Photochemistry of *o*-nitrobenzaldehyde and related studies. *J. Phys. Chem.* **84**, 492–495 (1980). (c) Choi, J. & Terazima, M. Photochemical Reaction of 2-Nitrobenzaldehyde by Monitoring the Diffusion Coefficient. *J. Phys. Chem. B* **107**, 9552–9557 (2003). (d) Kuhn, H. J., Braslavsky, S. E. & Schmidt, R. Chemical actinometry (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **76**, 2105–2146 (2004).

solution de NBA dans du DCM, a été irradiée dans un pilulier de verre placé à 1 cm d'une lampe UV. Le suivi de la réaction a été réalisé via UPLC, et le traitement numérique associé a abouti à la détermination d'un flux de protons reçu par l'échantillon d'une valeur de $14,4 \text{ W.m}^{-2}$ pour $\lambda = 365 \text{ nm}$.

Cette partie fait en premier lieu l'état du succès de la fonctionnalisation de notre moteur moléculaire par des chaînes PEG. L'interconnexion de ces chaînes par réaction « click » nous a mené à la formation d'un gel et il a pu être montré que le fonctionnement des moteurs en réponse à une excitation UV mène à la contraction macroscopique du matériau. Cependant, l'utilisation de chaînes PEG hétéro-bis-fonctionnelles pour la fonctionnalisation du moteur est très coûteuse (437,50 € pour 500 mg de PEG). Or, aux vues des rendements de fonctionnalisation (de l'ordre de 50 %), il peut apparaître un problème de rentabilité pour l'engagement de tels produits à haute valeur ajoutée. C'est pourquoi il a été envisagé de modifier la stratégie de formation du réseau, comme cela sera décrit dans les paragraphes suivants.

3/ Formation de gels depuis des chaînes PEG-homo-bis-fonctionnelles

Etant donné du prix des chaînes de PEG hétéro-bis-fonctionnelles commerciales, il semble clair que fournir des efforts dans le remplacement de ce type de produit devrait consister en une première piste pour pouvoir réduire le coût de formation de nos matériaux. S'il semble en revanche compliqué de se lancer dans la synthèse de polymère avec ce type de fonctionnalités avec le savoir-faire actuel de notre équipe, une stratégie impliquant l'utilisation de PEG homo-bis-fonctionnels à coupler avec un moteur comportant quatre courtes chaînes à fonctionnalité complémentaire pourrait constituer une option satisfaisante.

Ainsi, il a été entrepris en premier lieu de synthétiser une chaîne de PEG à terminaisons alcynes depuis du PEG bis-alcool commercial (57,40 € pour un kilogramme). Une première tentative concluante a pu être réalisée par M. Alexis Perrot, un autre étudiant de l'équipe. La stratégie employée consiste en un traitement du PEG₁₅₀₀ bis-alcool par une solution de diphénylméthylpotassium (DPMK) préparée en amont via réaction de potassium métallique avec du naphthalène et du diphénylméthane. Le PEG bis-alcool déprotoné par action du DPMK est alors engagé dans une réaction de substitution nucléophile avec du bromure de propargyle. La purification par précipitation du polymère obtenu mène alors à la formation d'un PEG bis-alcyne et il a pu être montré que la conversion est totale en utilisant ce mode opératoire.

Dans un deuxième temps, il a aussi été nécessaire d'adapter la fonctionnalisation du moteur en vue d'être couplé avec ce type de PEG bis-alcyne (**Schéma 12**). D'abord, la copule à greffer sur la partie basse

du moteur est synthétisée via un mode opératoire inspiré de la littérature.¹¹⁹ Du triéthylène glycol est d'abord mono-tosylé par action de TsCl et de soude dans du THF à 0°C. La réaction conduite durant cinq heures mène à la formation du composé **22** avec un rendement de 49 %. Le groupement tosyle est ensuite substitué via réaction avec de l'azoture de sodium dans du DMF à 160°C pendant une nuit pour former le produit **23** avec un rendement de 81 %. La fonction alcool restante est alors tosylée par action de TsCl et de triéthylamine dans du DCM à froid. La réaction est laissée sous agitation tout en revenant à température ambiante et conduit à la formation de la copule **24** avec un rendement de 87 %.

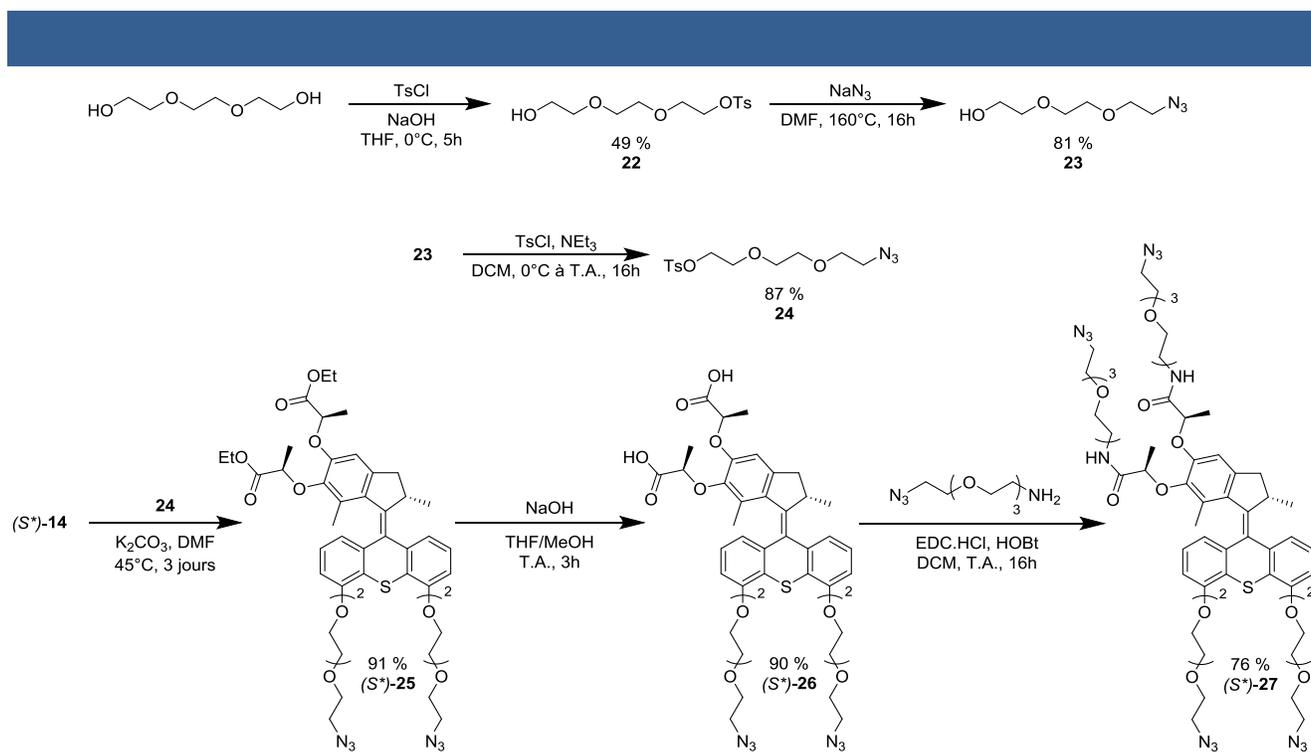


Schéma 12 | Fonctionnalisation du moteur moléculaire par de courtes chaînes à terminaison azotures.

Celle-ci est ensuite engagée dans une réaction de substitution nucléophile avec le moteur bis-phénol **14** en présence de K₂CO₃ dans du DMF à 45°C. Le mélange est laissé à réagir pendant trois jours pour former le moteur bis-ester-bis-azoture **25** avec un rendement de 91 %. Celui-ci est ensuite saponifié par l'action de soude dans un mélange de solvants THF/MeOH à température ambiante en trois heures pour former le moteur bis-acide-bis-azoture **26** avec un rendement de 90 %. Enfin, des chaînes de triéthylène

¹¹⁹ Reibel, A. T., Müller, S. S., Pektor, S., Bausbacher, N., Miederer, M., Frey, H. & Rösch, F. Fate of Linear and Branched Polyether-Lipids In Vivo in Comparison to Their Liposomal Formulations by 18F-Radiolabeling and Positron Emission Tomography. *Biomacromolecules* **16**, 842–851 (2015).

glycol hétéro-bis-fonctionnelles à terminaisons azoture et amine sont introduites sur la partie haute du moteur par couplage peptidique en présence d'EDC.HCl et d'HOBt dans du DCM à température ambiante. La réaction conduite sur une nuit mène alors à la formation du moteur court tétra-azoture **27** avec un rendement de 76 %, moteur qui peut ensuite être engagé dans une réaction « click » de Huisgen avec le PEG bis-alcyne formé en vue de la formation d'un réseau.

Ainsi, le moteur **27** a été engagé dans une réaction « click » avec du PEG bis-alcyne selon un mode opératoire identique à celui précédemment utilisé pour formation du gel **G-1**. Du fait de la différence de masse molaire entre les chaînes utilisées dans ces deux exemples, nous avons choisi d'effectuer la réaction pour une concentration massique de la somme des matériaux proche de celle utilisée dans le cas de **G-1** (52,2 g.L⁻¹). Une solution de moteur **27** et de PEG bis-alcyne (dans des proportions 1:2) dans du DMF pour une concentration massique totale en composants de 52,8 g.L⁻¹ est chauffée à 80°C en présence de CuBr et de PMDETA. Comme précédemment un gel est obtenu rapidement, puis les étapes de lavages jusqu'au passage au toluène ont été effectuées pour mener à l'obtention du gel **G-2**.

Ce gel a alors fait l'objet d'une expérience d'irradiation comme pour le gel **G-1**. En revanche, aucune contraction significative n'a été observée après deux heures d'exposition aux UV. L'irradiation a donc été conduite sur plusieurs heures. Si un important taux de contraction a bien pu être observé *in fine* (11 % de volume relatif), celui-ci n'a pu être obtenu qu'après 48 h d'irradiation avant d'aboutir à un plateau. Plusieurs types de phénomènes pourraient expliquer la différence de résultat entre les deux systèmes. En premier lieu, il peut être envisageable que l'utilisation d'un polymère externe à la structure du moteur induise des différences de solubilisation dans l'échantillon de préparation, ce qui pourrait alors entraîner une perte d'efficacité à réaliser la réaction « click » pour former le réseau. De plus, et pour la même raison, la topologie du gel n'est pas contrôlée dans ce type de système. Ainsi, il est fortement possible qu'il y ait présence de boucles intramoléculaires ou de nœuds inefficaces dans le réseau, inhibant fortement la contraction du gel.

4/ Conclusion

Ce chapitre fait l'état en premier lieu de la synthèse d'un moteur moléculaire rotatif photoactivable hautement fonctionnalisé. La synthèse précédemment décrite a été revisitée dans un objectif d'augmentation de l'échelle de production du moteur énantio-pur et les efforts consacrés ont permis l'obtention de plusieurs grammes de cette molécule cible. L'importance du choix des groupements

protecteurs utilisés non seulement dans la voie de synthèse mais aussi dans l'efficacité de fonctionnalisations sélectives des parties hautes et basses du moteur a été montrée. Ceci nous a permis par la suite l'introduction de différentes chaînes de polymères dans la structure de la molécule, menant à la possibilité de former des gels covalents à base de moteurs moléculaires. Il a ensuite été montré que les mouvements nanométriques de rotations collectives des moteurs mènent à la contraction macroscopique de ce type de matériau.

Une première approche a été explorée pour réduire le coût de formation de nos matériaux. Si la fonctionnalisation de chaînes PEG a pu se montrer concluante, des efforts restent cependant à fournir pour améliorer la cinétique de contraction du gel formé.

Le chapitre suivant présentera des investigations plus poussées sur les propriétés de nos gels, en particulier dans l'objectif de caractériser un système optimal, dans lequel l'efficacité des moteurs pour la contraction des échantillons serait maximale.

Chapitre 3 : Caractérisations physiques de gels contractiles à base de moteurs moléculaires

Ces travaux ont été effectués avec la collaboration du Dr. Quan Li pour la partie synthèse et les formations de gels, ainsi que celle du Dr. Dominique Collin pour les expériences de rhéologie, puis celles du Pr. Eric Buhler et du Dr. Giacomo Mariani pour les expériences de diffusion de neutrons aux petits angles.

1/ Méthodes de caractérisations utilisées

Ce chapitre s'intéresse à l'exploration de la caractérisation de nos matériaux. En premier lieu, une étude rhéologique de nos gels sera présentée, nous apportant des informations macroscopiques comme la résistance à une déformation mécanique de nos systèmes. Par la suite, des expériences de DNPA présenteront une caractérisation à de plus petites échelles, qui seront alors utilisées pour apporter une compréhension plus poussée des résultats donnés par la rhéologie.

a) Rhéologie

La rhéologie consiste en l'étude de la déformation de la matière sous l'application d'une force extérieure. Les expériences de ce domaine résident en des mesures macroscopiques, moyennées sur l'ensemble de l'échantillon étudié, pouvant aboutir à la détermination de propriétés mécaniques comme la viscosité, l'élasticité ou la viscoélasticité suivant les matériaux étudiés.¹²⁰

La réponse mécanique de nos gels a été déterminée à l'aide d'un piézo-rhéomètre à cisaillement (**Figure 48**). Ce rhéomètre, qui induit la déformation de l'échantillon par un mouvement de translation de l'une des plaques d'appui, permet d'effectuer des mesures de cisaillement sur un gel dont la surface ne couvre pas nécessairement toute la surface des plaques, contrairement aux rhéomètres habituels. En choisissant ce dispositif, les données peuvent donc être acquises sur le même échantillon, avant et après contraction du matériau. Afin d'éviter le séchage de l'échantillon pendant les mesures de cisaillement, un petit volume de toluène a été introduit entre les lames tout autour de l'échantillon.

¹²⁰ Goodwin, J. & Hughes, R. *Rheology for Chemists*. (2008).

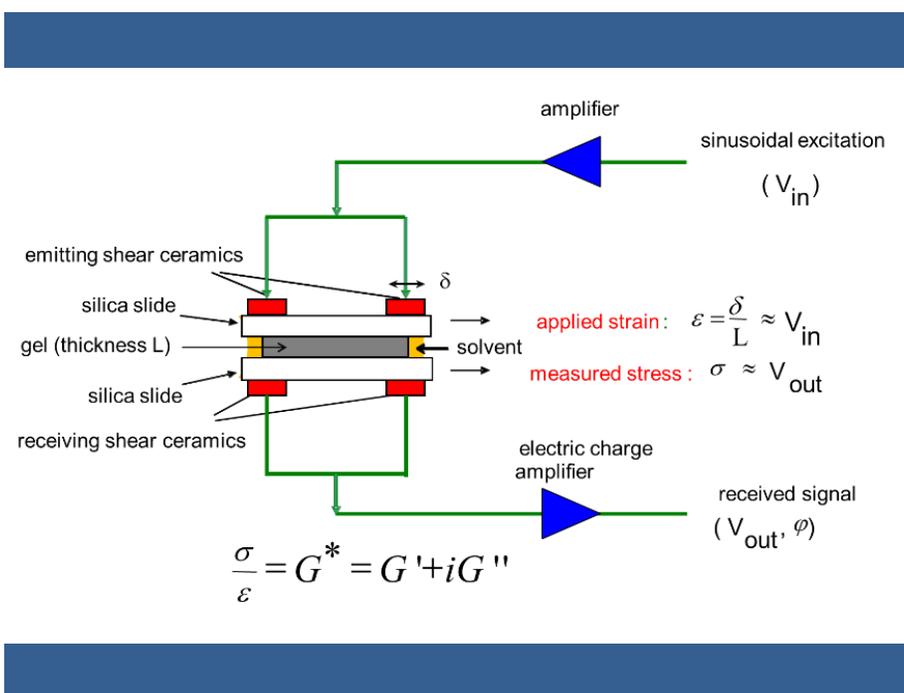


Figure 48 | Représentation schématique du dispositif utilisé pour les mesures rhéologiques de nos gels de moteurs moléculaires.

b) Diffusion de neutrons aux petits angles

Pour la caractérisation de la matière molle, les techniques de diffusions aux petits angles telles que la diffusion dynamique ou statique de la lumière, la diffraction des rayons X ou la diffusion de neutrons représentent un outil incontournable.¹²¹ L'ensemble de ces techniques est basé sur l'irradiation d'un échantillon avec un rayon incident monochromatique de longueur d'onde connue suivie de la détection et l'analyse des radiations diffusées depuis l'échantillon, ce pour un angle d'observation donné depuis le rayon incident.¹²² En particulier, la DNPA est un outil puissant permettant d'étudier la conformation locale ainsi que le degré d'agrégation d'objets dans une gamme de 1 à 30 nm. Dans le cas des neutrons, deux types d'interactions prédominantes peuvent survenir. La première repose sur l'interaction nucléaire directe des neutrons avec les noyaux des atomes de l'échantillon, tandis que la seconde est issue de leur interaction avec les moments magnétiques des électrons non appariés.¹²³ En général, il est nécessaire d'utiliser des

¹²¹ (a) Lindner, P. & Zemb, T. *Neutron, x-ray and light scattering: introduction to an investigative tool for colloidal and polymeric systems*. (North-Holland, 1991). (b) Higgins, J. S. & Benoit, H. C. *Polymers and Neutron Scattering*. (Clarendon Press, 1996). (c) Roe, R.-J. *Methods of X-ray and Neutron Scattering in Polymer Science*. (Oxford University Press, 2000). (d) Patterson, J. P., Robin, M. P., Chassenieux, C., Colombani, O. & O'Reilly, R. K. The analysis of solution self-assembled polymeric nanomaterials. *Chem. Soc. Rev.* **43**, 2412–2425 (2014). (e) Seiffert, S. Scattering perspectives on nanostructural inhomogeneity in polymer network gels. *Prog. Polym. Sci.* **66**, 1–21 (2017).

¹²² Nallet, F. Introduction à la diffusion aux petits angles. *Éc. Thématique Société Fr. Neutron.* **11**, 17–42 (2010).

¹²³ Teixeira, J. Introduction à la diffusion de neutrons. in *Collect. Société Fr. Neutron.* **8**, 1–9 (EDP Sciences, 2007).

solvants deutérés pour les expériences de diffusion de neutrons du fait de la grande différence de diffusion entre les atomes d'hydrogène et de deutérium. Ce faisant, un meilleur contraste entre solvant deutéré et échantillon hydrogéné (ou inversement) peut être obtenu, conduisant ainsi à l'obtention de données avec des statistiques suffisantes.

Les expériences de DNPA sur nos gels contractiles ont été réalisées à l'Institut Laue-Langevin de Grenoble, sur la ligne de faisceau D11 (**Figure 49**). Tous les gels étudiés ont été préparés dans un moule métallique d'épaisseur connue, lavés selon la méthode décrite pour le gel **G-1**, puis le toluène présent dans les gels a été remplacé par du toluène- d_8 .

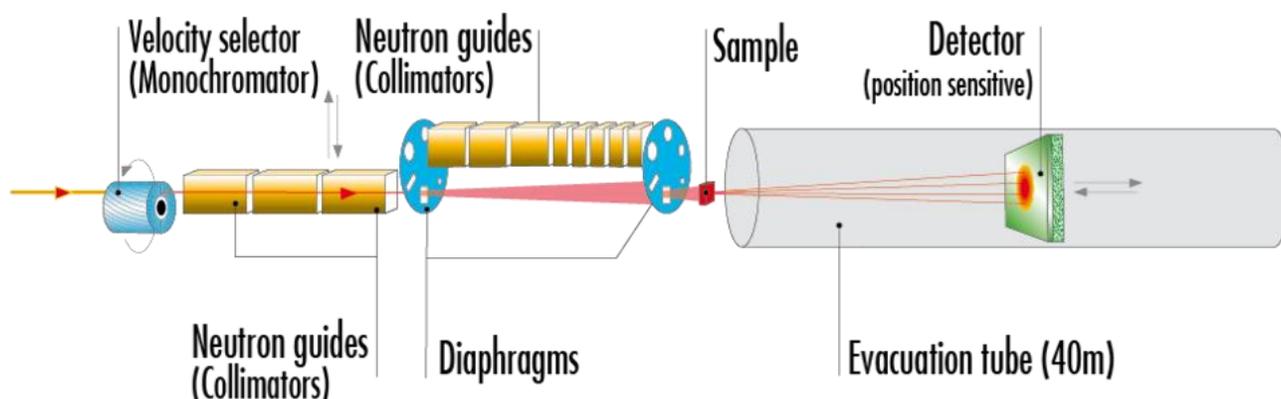


Figure 49 | Représentation schématique du principe de fonctionnement de la ligne de faisceau D11.¹²⁴

2/ Caractérisation du comportement mécanique de gels de moteurs moléculaires

En vue de pouvoir caractériser les propriétés de nos gels, il nous a fallu étudier les paramètres pouvant influencer leurs taux de contractions. Ainsi, nous avons choisi de suivre l'évolution de leurs propriétés mécaniques en faisant varier deux paramètres : la longueur du polymère utilisé dans le gel, ainsi que la concentration de moteur fonctionnalisé dans la préparation de nos matériaux. Pour ce faire, nous avons synthétisé quatre dérivés de moteurs moléculaires fonctionnalisés avec deux chaînes PEG, en utilisant des chaînes comprenant un nombre différent de monomères pour chaque dérivé. Ainsi, le moteur **20** a été

¹²⁴ <https://www.ill.eu/users/instruments/instruments-list/d11/description/instrument-layout/>

engagé comme précédemment dans un couplage peptidique avec des PEG hétéro-bis-fonctionnels à terminaisons azoture et amine (**Schéma 13**). Les quatre dérivés sont tous purifiés par la même méthode de chromatographie en phase inverse et les couplages avec des PEG dont la masse molaire varie entre $3000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ et $20000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, à savoir PEG₃₀₀₀, PEG₅₀₀₀, PEG₁₀₀₀₀ et PEG₂₀₀₀₀ mènent aux obtentions respectives des moteurs **28** avec 38 % de rendement, **21** avec 50 % de rendement, **29** avec 36 % de rendement, et **30** avec 53 % de rendement.

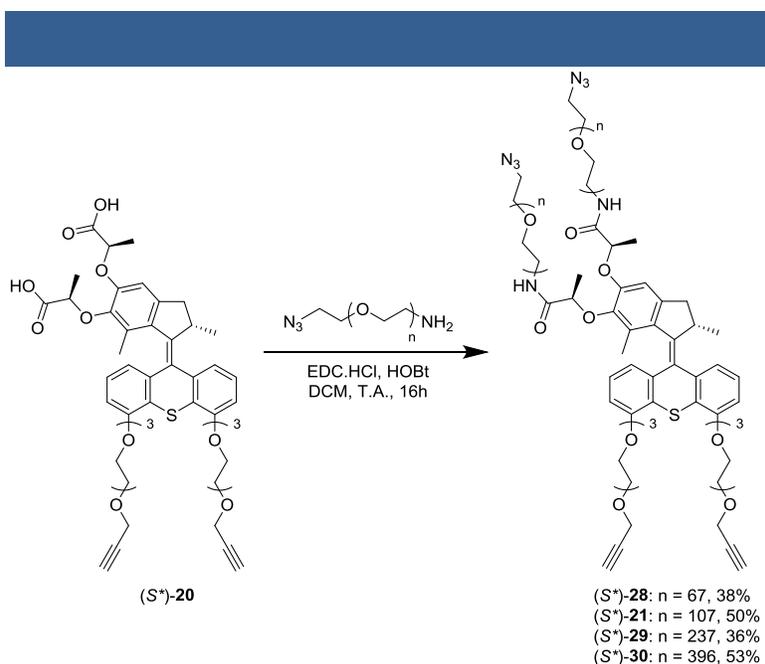


Schéma 13 | Fonctionnalisation du moteur **20** par des chaînes PEG de différentes longueurs via couplage peptidique.

Dans le but de pouvoir utiliser le dispositif (piezo-rhéomètre) précédemment décrit, il a été nécessaire de former des matériaux de surface la plus lisse possible et de pouvoir en contrôler ou suivre leurs épaisseurs. Ainsi, tous les gels synthétisés pour ces études ont été obtenus depuis un moule métallique d'épaisseur connue (**Figure 50**). Une photo du gel prise lors de son démoulage permettait d'en mesurer également sa surface. Par la suite, le processus de lavage décrit précédemment était employé et le gel était passé graduellement dans du toluène. À ce point, une nouvelle photo de la surface du gel était prise de manière à calculer, depuis les rapports des surfaces, sa nouvelle épaisseur atteinte due aux différents équilibres de gonflements dans le DMF (solvant de formation) et le toluène (solvant d'expérience). Les gels ont été placés dans un piézo-rhéomètre, et l'espace entre les lames a été ajusté à partir de l'épaisseur calculée.

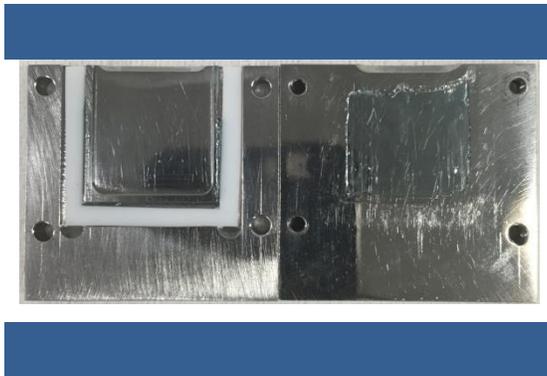


Figure 50 | Photo d'un gel après formation dans un moule métallique de 458 μm d'épaisseur.

En premier lieu, il a été choisi d'explorer l'effet de la longueur des chaînes de polymères sur la contraction. Pour tous les gels de cette étude, la concentration initiale de moteur lors de la préparation du gel (c'est-à-dire avant la réticulation par réaction « click ») a été fixée à 5 mM. Cela implique que chaque échantillon comprenait le même nombre de moteurs, faisant donc de la longueur du polymère le seul paramètre variable.

Comme toute première observation, seul le module de stockage G' était mesurable. En effet, dans ces systèmes, le module de perte G'' se situait dans la limite de mesurabilité. Pour pouvoir comprendre ce phénomène, il peut être bon de préciser que le rhéomètre fonctionnant avec des éléments piézoélectriques ne permet pas d'appliquer des déformations élevées. Pour les échantillons dits épais ($\sim 500 \mu\text{m}$ d'épaisseur), la déformation ε appliquée ne peut pas dépasser $2 \cdot 10^{-4}$ et donc ce rhéomètre ne peut pas détecter avec précision un décalage de phase pour des solides mous. Dans ces conditions, le faible signal délivré en sortie par les éléments piézoélectriques de réception (**Figure 51a i**) conduit à des valeurs de déphasage proches de zéro et réparties aléatoirement entre -2° et $+2^\circ$ dans la gamme de fréquence étudiée (**Figure 51a ii**). Les faibles valeurs négatives ne signifient pas que les valeurs G'' sont négatives, mais indiquent que celles-ci se situent au-delà de la précision de l'appareil et sont trop faibles pour être mesurées (**Figure 51a iii**). À partir de cette expérience de piézo-rhéométrie, une estimation de la valeur G'' peut cependant être faite. Les valeurs G'' se situent nécessairement en dessous de 2% des valeurs G' , soit $G'' \leq 2 \cdot 10^2 \text{ Pa}$.

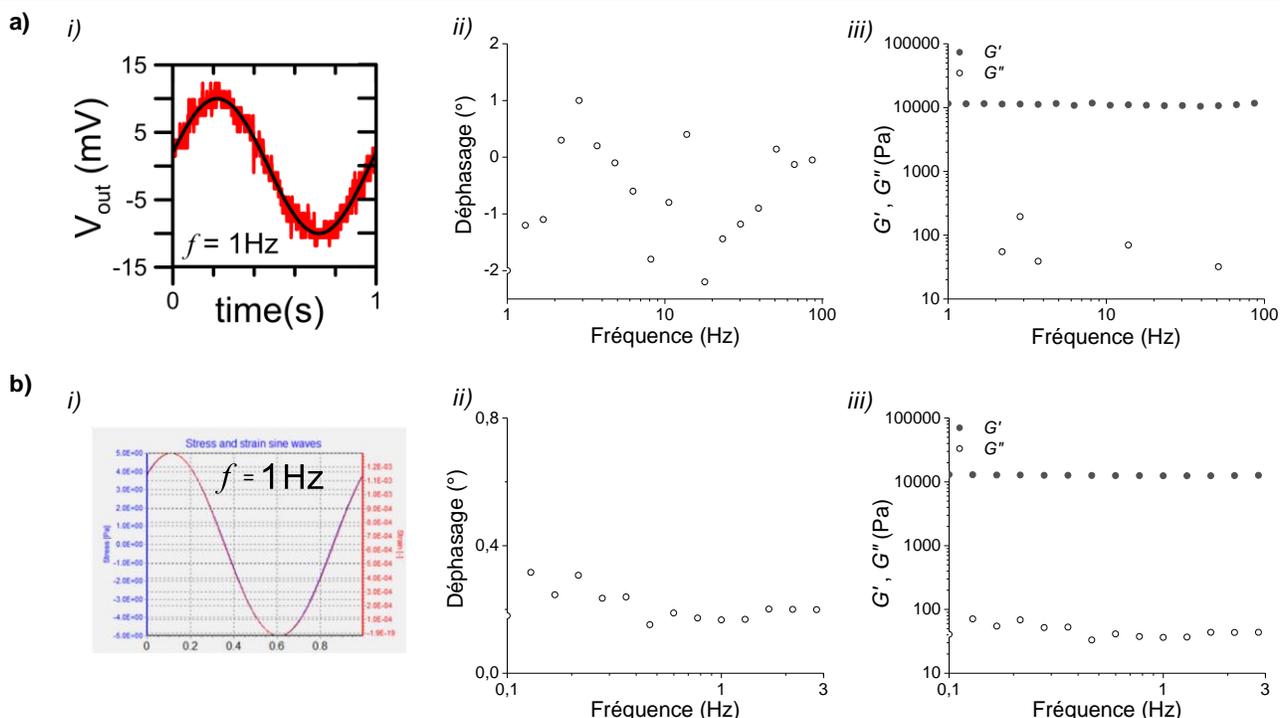


Figure 51 | a) *i)* Superposition des signaux d'entrée et de sortie en utilisant un piézo-rhéomètre, *ii)* déphasage mesuré et *iii)* représentation des mesures de G'' associées pour des valeurs positives de déphasage. b) *i)* Superposition des signaux d'entrée et de sortie en utilisant un rhéomètre de type plan-plan, *ii)* déphasage mesuré et *iii)* représentation des mesures de G'' associées.

Pour aller plus loin, des mesures de cisaillement ont été effectuées sur le même échantillon avec deux dispositifs différents : le piézo-rhéomètre et un rhéomètre conventionnel (Haake, Mars III). Comme prévu, les résultats obtenus avec le dispositif conventionnel conduisent à la même valeur de G' . Pour G'' , la déformation plus élevée ($\epsilon \sim 10^{-3}$) appliquée permet de déterminer avec précision les valeurs de déphasage (**Figure 51b i**). Celle-ci est inférieure à $0,5^\circ$ (**Figure 51b ii**) et conduit à des valeurs de G'' de quelques dizaines de Pascal (**Figure 51b iii**). Ce résultat est en accord avec notre estimation précédente basée sur l'expérience de piézo-rhéométrie ($G'' < 2.10^2$ Pa). La réponse rhéologique de ces gels à base de moteurs moléculaires est donc cohérente, dans la plage de notre précision, avec la réponse observée dans le régime des basses fréquences pour les gels chimiquement réticulés.¹²⁵ De plus, la faible valeur de G'' mesurée

¹²⁵ Patel, S. K., Malone, S., Cohen, C., Gillmor, J. R. & Colby, R. H. Elastic modulus and equilibrium swelling of poly(dimethylsiloxane) networks. *Macromolecules* **25**, 5241–5251 (1992).

nous permet de justifier l'utilisation d'un dispositif tel que le piézo-rhéomètre pour caractériser nos systèmes depuis des mesures de G' .

En seconde observation, et pour tous les échantillons, G' est constant sur toute la gamme de fréquences, comme on l'observe habituellement pour des gels chimiques à base de polymères, donnant ainsi accès au module d'élasticité du matériau (**Figure 52**). De plus, conformément à nos attentes, la valeur de G' pour un même gel augmente avec sa contraction. Ainsi, pour pouvoir s'assurer d'une bonne comparaison entre les différents matériaux, ceux-ci sont mesurés avant irradiation puis après, une fois qu'ils ont atteint leur maximum de contraction.

Enfin, et encore pour tous les échantillons, les rapports entre les valeurs de G' avant et après irradiation sont approximativement égales aux rapports inverses des volumes mesurés pour les gels avant et après contraction ($G'_f/G'_i \approx V_i/V_f$).

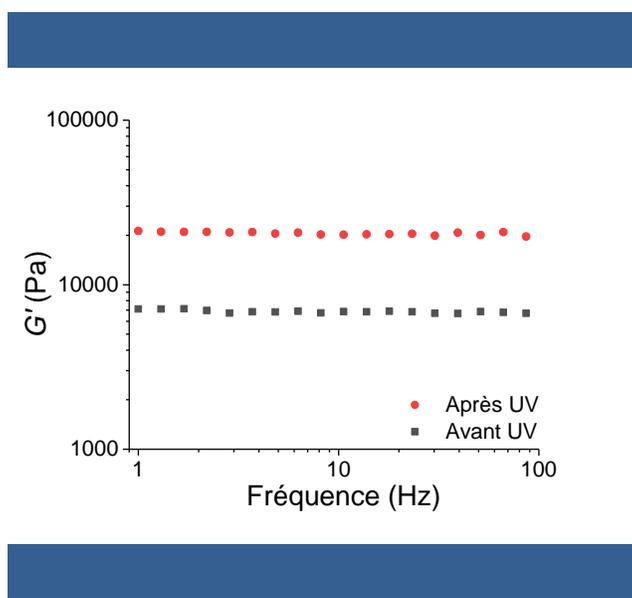


Figure 52 | Variation de G' avant et après irradiation en fonction de la fréquence de déformation appliquée, pour un gel de 5 mM de moteur comprenant deux chaînes PEG₅₀₀₀.

Quatre gels différents ont donc premièrement été formés à partir de moteurs **28**, **21**, **29** et **30** comprenant respectivement des chaînes PEG₃₀₀₀ (**G-3**), PEG₅₀₀₀ (**G-1**), PEG₁₀₀₀₀ (**G-4**) et PEG₂₀₀₀₀ (**G-5**) (**Figure 53a**).

Dans le cas de cette étude, il a été observé avant irradiation que le module de stockage des gels augmente avec la longueur de la chaîne pour les gels **G-3**, **G-1** et **G-4**. En revanche, une large chute de G' a été observée pour le gel **G-5**, qui apparaissait extrêmement mou. Cela pourrait être expliqué par exemple par une réalisation incomplète de la formation du réseau par réaction « click » du fait de la trop grande

taille de la chaîne. Une évolution similaire a pu être observée pour les gels irradiés et nous avons identifié un maximum d'efficacité du système, c'est-à-dire une variation maximale de G' avant et après irradiation, pour le gel **G-1**, soit pour une masse moléculaire de chaînes PEG optimale : $M_{opt} \approx 5000 \text{ g.mol}^{-1}$ (**Figure 53b**).

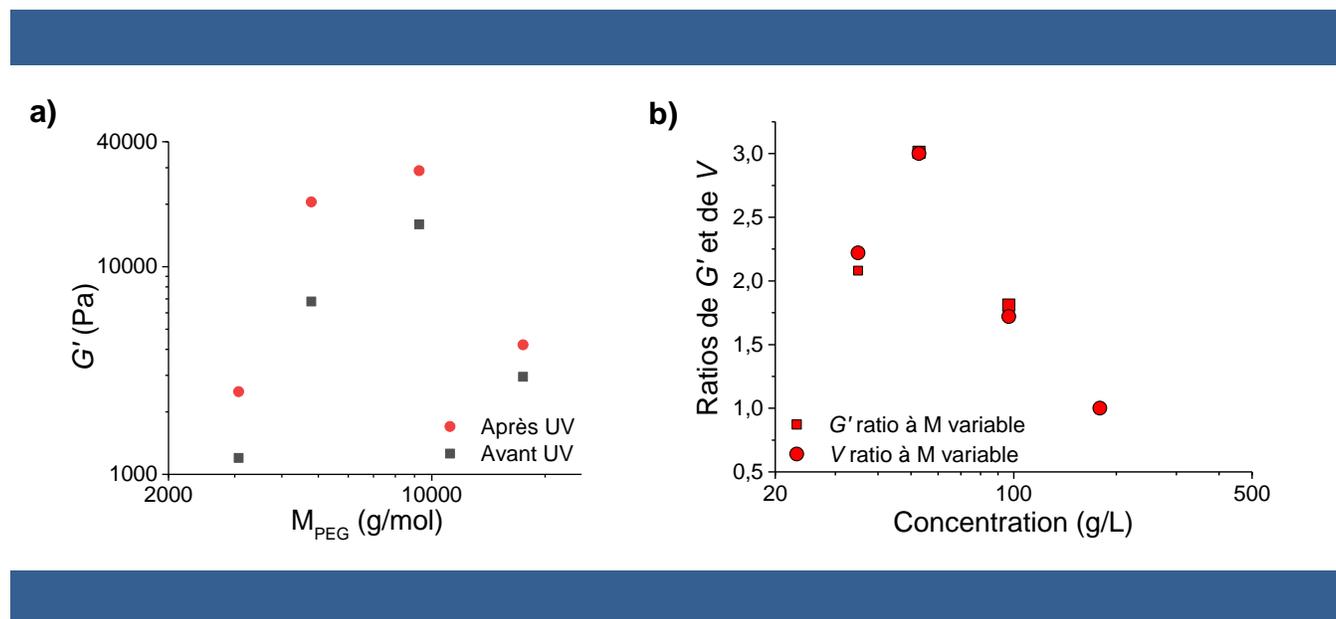


Figure 53 | a) Evolutions des modules des stockage avant et après irradiation pour différentes masses molaires de chaînes PEG fonctionnalisées sur des moteurs moléculaires. b) Représentation, en fonction de la concentration massique de préparation de ces gels, des évolutions des ratios de leurs modules de stockage ou de leurs volumes avant et après contraction.

Ensuite, un deuxième ensemble de différents gels a été formé en gardant la masse molaire des polymères constante, pour $M = M_{opt}$. Avec ce paramètre fixé nous avons fait varier la concentration initiale du moteur fonctionnalisé entre 4 mM et 40 mM, soit un gel à 4 mM de moteur (**G-6**), 5 mM (**G-1**), 10 mM (**G-7**), 20 mM (**G-8**) et 40 mM (**G-9**) (**Figure 54a**). Dans ce cas ci, G' va toujours en croissant avec la concentration. Il est tout de même intéressant de noter qu'une tentative de formation d'un gel pour une concentration de préparation de 3 mM a été effectuée. Cette tentative n'a en revanche pas abouti et nous avons conclu que la concentration préparation limite pour la formation d'un gel devait se trouver entre 3 et 4 mM.

De même que précédemment, les résultats obtenus via la représentation des ratios de G' ou de V montrent qu'un système présentant une efficacité maximale de la contraction du gel est obtenue pour une concentration optimale de $c_{opt} \approx 5 \text{ mM}$ (**Figure 54b**).

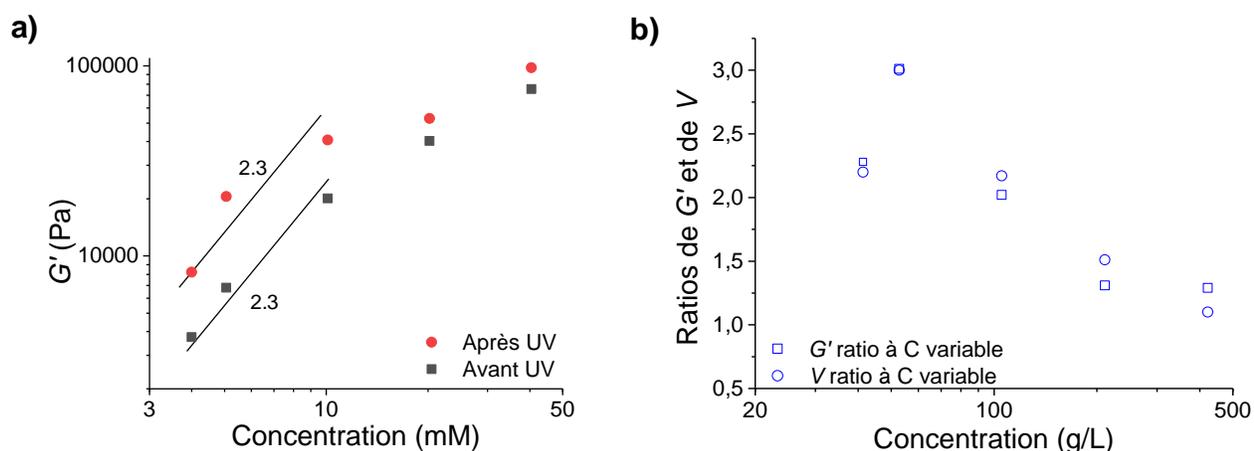


Figure 54 | a) Evolutions des modules de stockage avant et après irradiation pour différentes concentrations de préparation de gels de moteurs moléculaires fonctionnalisés par des chaînes PEG₅₀₀₀. b) Représentation, en fonction de la concentration massique de préparation de ces gels, des évolutions des ratios de leurs modules de stockage ou de leurs volumes avant et après contraction.

Pour mieux comprendre ces données expérimentales, il est important de se rappeler que les gels étudiés sont à l'équilibre et sont donc entièrement gonflés de solvant. Nous nous sommes intéressés aux modèles d'Obukhov *et al.*,¹²⁶ qui prédisent une loi d'échelle entre le module d'élasticité et la fraction volumique du polymère à l'état complètement gonflé, ϕ_s :

$$G \sim \phi_s^{3\nu/3\nu-1} \sim \phi_s^{2.3} \quad (1)$$

Où $\nu = 0,588$ est l'exposant de Flory dans un bon solvant. De plus, ce modèle est notablement en accord avec le théorème c^* de De Gennes prédisant une dépendance identique de G par rapport à ϕ_s .¹²⁷

Pour la première partie de la courbe de la **Figure 54a**, l'évolution des modules suit cette dépendance. La pente est en revanche plus faible pour des concentrations plus importantes, ce qui peut suggérer que les gels plus concentrés peuvent présenter un nombre plus élevé d'hétérogénéités cela ayant pour effet de dévier le système du cas idéal. Il est aussi intéressant de noter que la loi d'échelle est la même pour les

¹²⁶ (a) Rubinstein, M. & Colby, R. H. *Polymer Physics*. (Oxford University Press, 2003). (b) Obukhov, S. P., Rubinstein, M. & Colby, R. H. Network Modulus and Superelasticity. *Macromolecules* **27**, 3191–3198 (1994).

¹²⁷ Gennes, P.-G. *Scaling Concepts in Polymer Physics*. (Cornell University Press, 1979).

gels non irradiés et irradiés, ce qui indique qu'ils sont tous deux dans leur propre état d'équilibre (gonflement maximal) au moins pour des concentrations inférieures à 10 mM.

Pour aller plus loin, nous avons déterminé expérimentalement un rapport de gonflement d'équilibre $Q = V_{\text{éq}}/V_{\text{sec}} = 5,48 \cdot 10^{-2} \text{ cm}^3 / 0,2646 \cdot 10^{-2} \text{ cm}^3 = 20,7$ pour un gel non irradié à une concentration de 5 mM de moteur-PEG₅₀₀₀ (**Figure 55**). Ce résultat expérimental est en très bon accord avec la prédiction théorique du gonflement d'un gel dans un bon solvant si l'on considère un paramètre de volume exclu $\nu \sim 0,5b^3$:

$$Q = \frac{V_{\text{éq}}}{V_{\text{sec}}} = \frac{1}{\phi_s} \approx \left(\frac{\nu}{b^3}\right)^{0.40} N^{0.57} \phi_0^{-1/4} \quad \text{pour } 1/Q < \phi_0 < \phi^{**} \quad (2)$$

Où V_{sec} est le volume du matériau à l'état sec ($\phi = 1$), b est la longueur de Kuhn, $N = 110$ le nombre de monomères dans les brins de polymère PEG₅₀₀₀, et $\phi^{**} \approx \nu/b^3$ le gonflement correspondant à la concentration critique d'enchevêtrement.

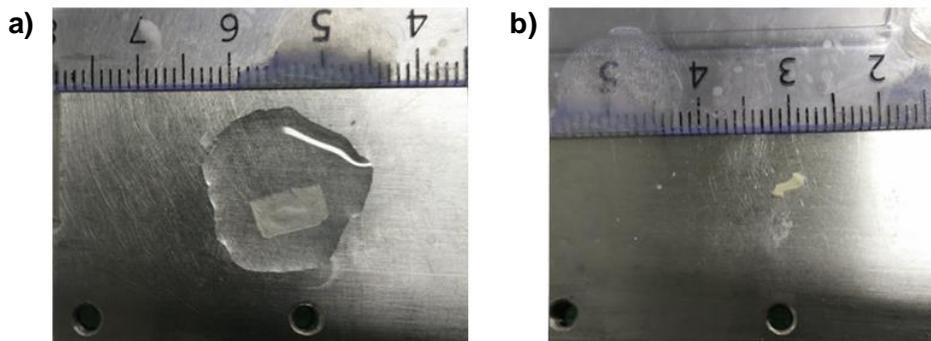


Figure 55 | Photos d'un morceau de gel a) gonflé dans du toluène et b) complètement séché.

Comme énoncé précédemment, les représentations de rapports de volumes ou de modules nous ont permis d'identifier une concentration correspondant à un maximum d'efficacité dans la contraction de gels, $c_{\text{opt}} = 5 \text{ mM}$ (**Figure 54b**). Un paramètre clé pour comprendre ce comportement rhéologique est le taux d'enchevêtrement dans les échantillons. Cette concentration délimite la transition entre les régimes dilués et semi-dilués, c'est-à-dire le moment où les pelotes formées par les chaînes s'interpénètrent, et peut être estimée en mesurant la taille R des chaînes étendues en régime dilué: $c^* \sim N/R^3$.^{126b}

Pour ce faire, une acquisition de DNPA réalisée sur une solution diluée de moteur-PEG₅₀₀₀ avant formation du réseau par réaction « click », a permis une mesure du rayon de giration (**Figure 56**). Ainsi, pour ce type de système, il a été trouvé que $R_g = 4,3$ nm.

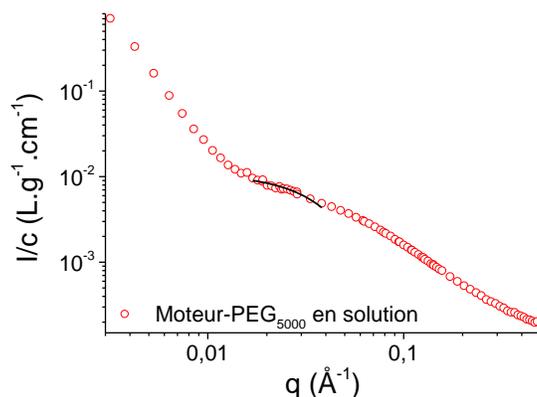


Figure 56 | Courbe de DNPA obtenue pour une solution de moteur-PEG₅₀₀₀ à 43,6 g.L⁻¹. La ligne continue représente le meilleur fit des données obtenues en utilisant un modèle de Guinier.

Une estimation de la valeur de c^* peut ainsi être obtenue depuis celle du rayon de gyration par $c^* = M/(4/3R_g^3 N_{Avogadro}) = 55$ g.L⁻¹. Celle-ci correspond à une concentration molaire des moteurs égale à 5,3 mM qui est remarquablement très proche de la valeur expérimentale de c_{opt} .

Les deux séries d'expériences peuvent être combinées et rationalisées dans un seul graphique en traçant les rapports G' et V en fonction de la concentration massique de chaque matériau (**Figure 57**). Le maximum de la courbe qui correspond à l'efficacité de contraction maximale ($G'_f/G'_i^{max} = V_i/V_f^{max} = 3$) est obtenu pour $c \sim c^*$ et révèle donc le rôle majeur joué par ce paramètre.

A ce stade, nous avons mis en évidence une condition générale de préparation pour atteindre une contraction optimale du gel en utilisant simplement un seul paramètre, c^* . Nous pouvons postuler qu'en dessous de c^* l'efficacité de la réaction click est réduite et les gels obtenus ne sont pas complètement réticulés. Cela ayant pour effet de diminuer à la fois leur module élastique avant irradiation, mais aussi leur efficacité de contraction du fait que les moteurs non réticulés ne permettent pas d'enrouler les chaînes de polymère.

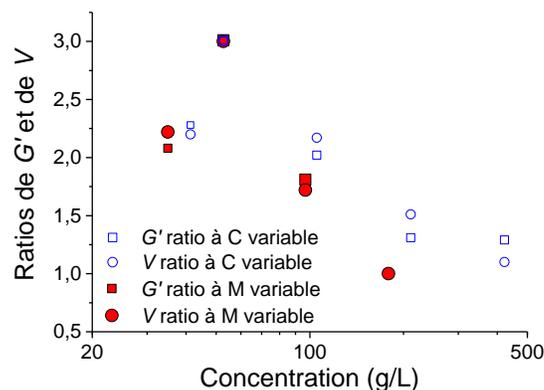


Figure 57 | Efficacités de contractions des gels utilisés dans ces deux études en fonction de leur concentration massique de préparation.

Les chaînes commencent à se chevaucher lorsque leur fraction volumique dépasse la concentration critique de chevauchement c^* , qui représente donc la limite d'efficacité du système. Au-dessus de c^* , le système est plus dense de par la présence de réticulations physiques supplémentaires participants à l'augmentation de G' avant contraction. Cependant, ces nœuds physiques ont aussi pour effet de limiter l'enroulement des chaînes polymères par les moteurs, il en résulte donc que l'efficacité de la contraction diminue lorsque la concentration augmente.

Pour pouvoir aller plus loin, nous avons couplé ces études avec de la DNPA effectuée sur un matériau correspondant au maximum d'efficacité (**Figure 58**), soit un gel de moteur-PEG₅₀₀₀ à c^* (**G-1**). Le signal de DNPA, qui correspond la variation de l'intensité de la diffusion en fonction du vecteur d'onde de diffusion q , provient principalement des chaînes PEG du réseau et moins de la distribution du moteur.

En premier lieu, nous pouvons observer que les signaux provenant du gel à l'état initial et du gel contracté se superposent dans la région des grands q . L'évolution des courbes dans cette région reflète le comportement du volume exclu des chaînes polymères, avec une transition caractéristique de $q^{-1/\nu}$ à q^{-1} , avec $\nu = 0,588$. La dépendance en q^{-1} est caractéristique du comportement de la structure en bâtonnets rigides des chaînes pour des distances inférieures à la longueur de persistance l_p . La dépendance en $q^{-1.7}$ quant à elle, est typique d'une chaîne polymère étendue dans un bon solvant. La valeur de q à l'intersection de ces deux régimes définit la longueur de persistance des polymères. Celle-ci reste inchangée durant la contraction et a été mesurée égale à $l_p = 1,1$ nm.

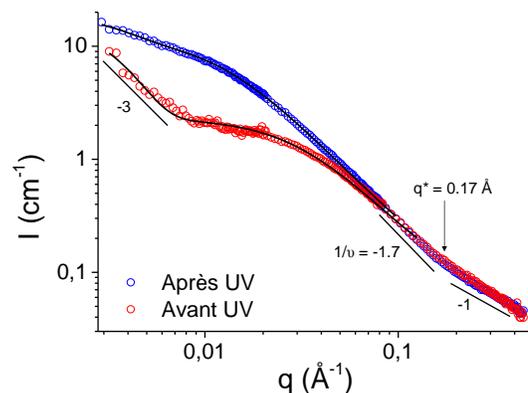


Figure 58 | Acquisitions de DNPA d'un gel de moteur-PEG₅₀₀₀ à 5 mM ($\sim c^*$) avant et après contraction.

Dans la région des moyens q , le signal de DNPA provient du réseau lui-même et suit une loi Lorentzienne qui peut être associée à la maille du réseau polymère. Nous observons que le signal du gel initial dévie du signal du gel contracté pour lequel le régime de $q^{-1.7}$ est étendu à des valeurs de q beaucoup plus faibles. Cela indique que la maille du réseau est plus grande qu'avant contraction, comme cela sera discuté un peu plus loin.

Enfin, dans la région des petits q , l'augmentation du signal en q^{-3} observée pour le gel non-irradié indique la présence d'hétérogénéités plus grandes que l'échelle de longueur de diffusion, soit plus grandes que 40 nm. Après contraction, la variation de Lorentz associée à la taille de la maille du réseau s'étend à des valeurs de q beaucoup plus faibles. Le signal d'hétérogénéités peut donc survenir à des valeurs de q beaucoup plus faibles que ce qui peut être mesuré ici (le début d'une reprise semble visible à $\sim 3 \cdot 10^{-3} \text{ \AA}^{-1}$) et/ou est mélangé avec la variation de Lorentzienne qui ne converge pas vers un plateau à petits q .

Ces expériences montrent qu'au cours de la contraction, et contre-intuitivement, la maille du réseau augmente en taille. Pour déterminer les tailles caractéristiques, les données ont été ajustées à l'aide d'un modèle combinant une variation d'Ornstein-Zernicke aux valeurs de q intermédiaires (associées à la maille du réseau polymère) avec une expression classique de Guinier aux petits q , permettant une estimation des hétérogénéités.

Il a ainsi été déterminé que lors de la contraction, la taille de la maille évolue de $5,2 \pm 0,2$ à $9,7 \pm 0,2$ nm, alors que la taille des hétérogénéités est restée constante autour de 60 ± 15 nm. Il est cependant difficile d'avoir une estimation précise de cette valeur pour les hétérogénéités puisque leur dimension est

hors des régions de q disponibles. Nous supposons que la formation d'hétérogénéités peut provenir d'une distribution inhomogène des chaînes de polymères, entraînant une agrégation partielle des moteurs, mais aussi possiblement d'une ségrégation résiduelle des moteurs avant la formation du réseau. Cette dernière hypothèse pouvant se justifier par l'acquisition faite sur les moteurs en solution (**Figure 57**), dont le signal aux petits q montre également la présence d'hétérogénéités.

Le groupe du Pr. Sakai, qui travaille sur des systèmes de gels de tétra-PEG, a montré que la formation d'hétérogénéités est généralement inhérente à la formation de gel. Ainsi, il est généralement difficile d'estimer la densité des réticulations et par la même occasion celle des brins polymères.¹²⁸

Pour déterminer ces valeurs, nous pouvons supposer que le changement de volume, qui est une conséquence de la rotation des moteurs, est lié à la quantité de solvant dans les gels initiaux ou contractés comme pour les gels gonflés classiques. Il s'agit ici d'une approximation car les gels irradiés et non irradiés ont des équilibres de gonflements différents. Nous considérons donc que $V_0\phi_0 = V\phi = V_{sec}$, où ϕ_0 est la fraction volumique du polymère à l'état de préparation après réticulation et ϕ la fraction volumique d'intérêt à l'état gonflé ou partiellement gonflé. V_0 et V sont les volumes correspondants. Selon le modèle de Panyukov,¹²⁹ l'énergie élastique d'un brin de réseau gonflé ou déformé peut être donnée par les moyens suivants

$$F_{el} \cong kT \frac{(\lambda R_0)^2}{R_{ref}^2} \quad (3)$$

$\lambda = (V/V_0)^{1/3} = (\phi_0/\phi)^{1/3}$ est la déformation linéaire, $R^2 = \lambda R_0^2$ est la distance moyenne au carré de bout en bout des brins du réseau à l'état final (soit à l'équilibre ou à l'état gonflé/partiellement gonflé), et R_{ref}^2 est la fluctuation moyenne au carré de la distance de bout en bout du brin de réseau. Dans de nombreux cas, celle-ci est égale à la distance moyenne carrée de bout en bout d'une chaîne libre comprenant le même nombre de monomères que le brin dans la même solution (ici 110 unités PEG pour M_{opt}). Le module élastique du gel $G(\phi)$ à l'état gonflé ou partiellement gonflé est proportionnel à la densité du nombre de chaînes, ϕ/Nb^3 , multiplié par l'énergie élastique des chaînes. Dans un régime de bon solvant et pour $1/Q < \phi_0 < \phi_0^{**}$ nous avons :

¹²⁸ Katashima, T., Chung, U. & Sakai, T. Effect of Swelling and Deswelling on Mechanical Properties of Polymer Gels. *Macromol. Symp.* **358**, 128–139 (2015).

¹²⁹ Panyukov, S. V. Scaling theory of high elasticity. *Sov Phys JETP* **71**, 372–379 (1990).

$$G(\phi) \approx kT \frac{\phi}{Nb^3} \left(\frac{\lambda R_0}{R_{ref}} \right)^2 \approx kT \frac{\phi}{Nb^3} \left(\frac{\phi_0}{\phi} \right)^{2/3} \left(\frac{\phi}{\phi_0} \right)^{(2\nu-1)/(3\nu-1)} \quad (4)$$

avec $\nu = 0,588$ comme mesuré par DNPA. Avant l'irradiation, la concentration du polymère correspond à la concentration de la préparation, ici c^* : $\phi = \phi_0 = \phi^*$ avec $\lambda = 1$.

En utilisant la valeur expérimentale du module $G' = 6800$ Pa, on obtient une densité numérique initiale de brins polymères effectifs égale à $(\phi/Nb^3)_{\text{initial}} \approx 6800/kT \approx 1,65 \cdot 10^{24}$ brins.m⁻³, une valeur inférieure à la densité polymère utilisée pour la préparation du gel indiquant qu'une grande partie du matériau se trouve à l'intérieur des hétérogénéités. D'autres chaînes comprises dans des enchevêtrements, des boucles, ou présentant des extrémités pendantes ou autres défauts de connectivité font également office de brins élastiquement inefficaces qui ne contribuent pas à G .

Après contraction, $\phi_0/\phi = V/V_0 = (1,82 \cdot 10^{-2} \text{ cm}^3 / 5,48 \cdot 10^{-2} \text{ cm}^3) = 1/3 = 3$ et $G' = 20527$ Pa. Ces valeurs nous amènent à une estimation de densité de brins finale : $(\phi/Nb^3)_{\text{final}} \approx 8,06 \cdot 10^{24}$ brins.m⁻³. Cette valeur est près de 5 fois supérieure à la valeur initiale, et également plus que le rapport des G' valant 3. Cela indique que N a diminué en raison de la formation de nouveaux enchevêtrements. Il s'agit ainsi d'une observation expérimentale directe à l'échelle nanométrique que la rotation des moteurs enrôle effectivement des paires de chaînes polymères voisines, conduisant alors à la formation de nouveaux enchevêtrements jouant le rôle de réticulations supplémentaires, ce qui augmente le module d'élasticité.

Parce que l'enroulement des chaînes de polymère laisse plus d'espace entre les domaines nouvellement enchevêtrés, il augmente en même temps la taille moyenne de la maille du réseau. Enfin, cette augmentation par 5 fois du nombre de brins de polymères pendant le processus de rotation/contraction peut être liée à une énergie proportionnelle au nombre de nouveaux brins multiplié par l'énergie élastique par chaîne. Ce qui confirme la propriété de ce type de systèmes à base de moteurs moléculaires à convertir de l'énergie lumineuse en une énergie élastique.

3/ Conclusion

En combinant des études rhéologiques et des expériences de DNPA, nous avons déterminé un certain nombre de directives importantes pour concevoir et potentiellement améliorer l'efficacité de tels gels contractiles. Le premier paramètre critique pour optimiser ces systèmes est la concentration de la préparation (avant la réticulation chimique) qui doit être proche de la concentration critique d'enchevêtrement des chaînes polymères. Cela permet de limiter le nombre d'enchevêtrements inactifs qui

brident le rendement des moteurs. Le deuxième aspect important dans ces gels est la présence d'hétérogénéités. Celles-ci produisent un certain nombre de brins élastiquement inefficaces et empêchent d'atteindre l'efficacité théorique maximale du matériau. Cela suggère fortement que l'amélioration de l'homogénéité du gel par la conception chimique, comme cela a également été discuté pour les gels plus classiques dans la littérature,^{128,130} pourrait être d'un intérêt particulier pour améliorer leur comportement dynamique. Enfin, cette première étude mécanique confirme expérimentalement que la contraction macroscopique de ces matériaux est le résultat direct de l'augmentation de la densité de brins de polymères lorsqu'ils sont enroulés par les moteurs rotatifs, reliant ainsi l'apport d'énergie lumineuse à l'énergie élastique stockée.

Si les efforts décrits dans ce chapitre tendent à une compréhension plus profonde de ces systèmes complexes, la mise en application de moteurs moléculaires dans les matériaux polymères actifs reste un grand défi à ce jour. Notamment, un facteur principal limitant la possibilité d'applications de ce type de matériaux réside en la contraction irréversible des gels, causée par l'unidirectionnalité de la rotation des moteurs. Le chapitre suivant s'intéressera donc à la description de l'élaboration d'un matériau dont la contraction causée par des moteurs moléculaires sera voulue réversible en vue de pouvoir palier à cette barrière.

¹³⁰ Nishi, K., Noguchi, H., Sakai, T. & Shibayama, M. Rubber elasticity for percolation network consisting of Gaussian chains. *J. Chem. Phys.* **143**, 184905 (2015).

Chapitre 4 : Synthèses et caractérisations de matériaux hors-équilibre à base d'hybrides moteur-modulateur

Ces travaux ont été effectués avec les collaborations du Dr. Quan Li, du Dr. Justin T. Foy, du Dr. Antoine Goujon et de M. Joakim Heiser pour la partie synthèse, ainsi que celle du Dr. Olivier Schiffman pour l'élaboration d'un modèle mathématique.

1/ Synthèse et caractérisation d'un diaryléthène hautement fonctionnalisé

S'il est vrai que plusieurs stratégies peuvent être imaginées pour pouvoir inverser l'enroulement des chaînes au sein de nos matériaux et donc initier la réextension d'un gel de moteur après sa contraction, beaucoup d'entre elles sont également sujettes à limitation. En effet, la première approche qui viendrait à l'esprit consisterait en une épimérisation du centre stéréogène du moteur en α de sa double liaison centrale, menant alors à une inversion du sens de rotation et permettant ainsi le désenroulement des chaînes. Une telle modification a été montrée par le Pr. Feringa pour des moteurs en solution.⁹³ Cependant, du fait de nos conditions de travail avec des échantillons de type gel dont les propriétés sont encore en cours d'étude, notamment la détermination de coefficients de diffusion au sein du matériau, un contrôle chimique du moteur n'est pour le moment pas préférable. En l'état, il est donc nécessaire de trouver un système dont l'inversion du sens de rotation est obtenue par excitation photochimique. Une seconde stratégie, dans laquelle le centre stéréogène serait remplacé par une fonctionnalité dont l'épimérisation serait générée par irradiation, comme une fonction sulfoxyde par exemple, peut également mériter réflexion. Cependant, il a pu être montré à plusieurs reprises que l'épimérisation photochimique de telles unités n'était pas complète,¹³¹ rendant caduque la possibilité de les intégrer dans nos systèmes dont le contrôle est voulu total.

Nous avons donc finalement opté, plutôt que pour l'inversion du sens de rotation des moteurs, pour l'implémentation d'une unité supplémentaire au sein du réseau faisant office de modulateur. Dans cette optique, nous nous sommes notamment intéressés de près aux molécules de types diaryléthènes. En effet, comme décrit dans le premier chapitre de ce manuscrit, ce type de molécules peut commuter entre deux

¹³¹ (a) Tsurutani, Y., Yamashita, T. & Horie, K. Photoinversion Reaction of a Pyrenyl Sulfoxide in Solution and in Polymer Matrices. *Polym. J.* **30**, 11–16 (1998). (b) Tsurutani, Y., Machida, S., Horie, K., Yukio Kawashima, Nakano, H. & Hirao, K. Fluorescence and photoinversion reactions in solutions of chiral diaryl sulfoxides with various sizes of aromatic rings. *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **122**, 161–168 (1999). (c) Di Stefano, S., Mazzonna, M., Bodo, E., Mandolini, L. & Lanzalunga, O. Photoinversion of Sulfoxides as a Source of Diversity in Dynamic Combinatorial Chemistry. *Org. Lett.* **13**, 142–145 (2011).

conformations via une réaction réversible d'électrocyclisation intramoléculaire à 6 électrons sous activation lumineuse (**Figure 59b**).^{30a,b}

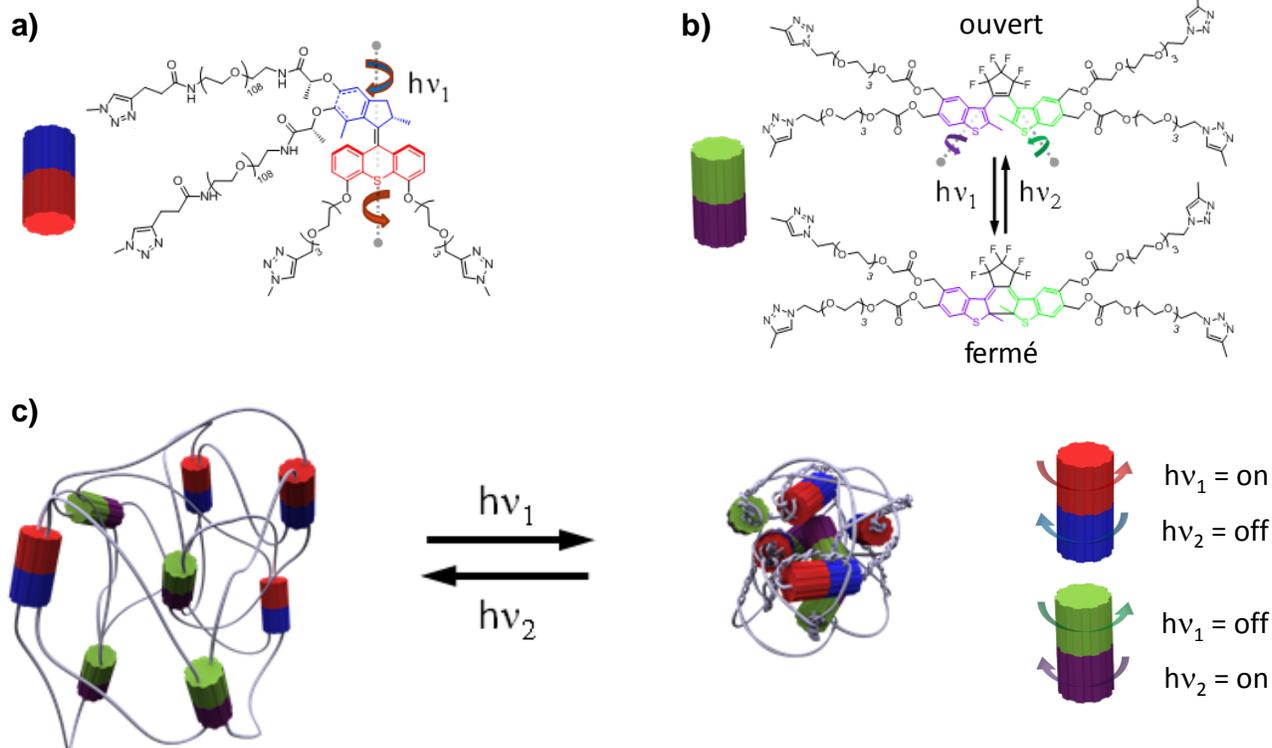


Figure 59 | a) Représentation schématique de la rotation d'un moteur moléculaire dans un réseau de chaînes polymères. b) Représentation schématique de la transition entre les formes ouvertes et fermées d'un diaryléthène dans un réseau de chaînes polymères et mise en évidence de la rotation autour de liaisons simples dans la forme ouverte. c) Représentation schématique d'un réseau polymérique contenant des moteurs moléculaires (bleu et rouge) et des modulateurs (vert et violet). Le réseau se contracte sous l'effet d'une irradiation lumineuse d'énergie $h\nu_1$, pour laquelle le modulateur est fermé et le moteur tourne. Le réseau contracté peut se réétendre sous l'effet d'une irradiation lumineuse d'énergie $h\nu_2$ pour laquelle le moteur est inactif et le modulateur est dans sa forme ouverte, permettant le désenroulement des chaînes par libre rotation autour des simples liaisons présentes dans le diaryléthène.

Avec ce type de commutateur présent au sein d'un réseau polymérique contenant également des moteurs, nous pouvons nous attendre au fonctionnement suivant : sous irradiation UV, les unités diaryléthènes (*alias* modulateurs) se trouvent majoritairement dans leur conformation fermée tandis que les moteurs entament leur rotation, initiant alors la contraction du réseau. L'arrêt de l'irradiation UV suivie

exposition de l'échantillon à une source de lumière visible mène d'une part à l'immobilisation des moteurs, mais également au passage du modulateur à sa forme ouverte. Dans cette conformation, la présence de liaisons simples C-C dans la structure du diaryléthène devrait permettre des libres rotations autour de ces axes. Cela ayant pour effet d'initier alors le dénouement des chaînes en vue de libérer l'énergie mécanique emmagasinée par la rotation des moteurs, et par la même occasion de mener à l'extension du gel (**Figure 59c**).

Ainsi, ce chapitre s'intéressera en premier lieu à la synthèse d'un modulateur de type diaryléthène qui puisse être intégré dans un réseau de chaînes PEG. L'étude de son efficacité à commuter entre ses formes ouverte et fermée sera ensuite discutée avant de présenter les résultats des expériences d'irradiation de gels comportant différents pourcentages de ce type d'unité.

a) Synthèse d'un dérivé diaryléthène tétra-fonctionnalisé

En vue de pouvoir être intégré dans un réseau de chaînes polymères et de ne pas inhiber leur enroulement causé par la rotation des moteurs, le modulateur ciblé se doit de comporter quatre fonctionnalités dans sa structure. Nous avons donc imaginé une stratégie de synthèse linéaire d'un diaryléthène tétra-fonctionnalisé depuis un thiophène commercial (**Figure 60**).

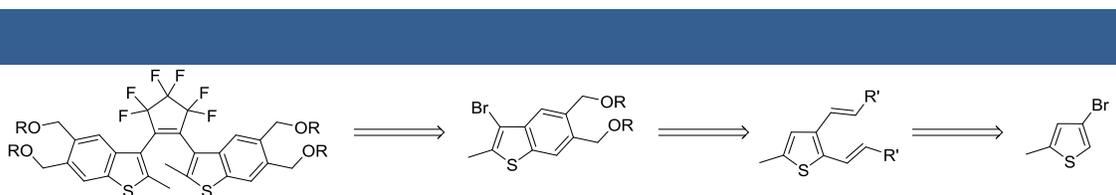


Figure 60 | Approche rétrosynthétique pour l'obtention du diaryléthène cible.

Premièrement réalisée dans l'équipe par le Dr. Justin T. Foy,⁹ la synthèse a été réexplorée dans le cadre de ce doctorat (**Schéma 14**), notamment dans un objectif d'augmentation de son échelle de production comme cela a pu être fait pour notre moteur moléculaire.

En premier lieu, la mono-bromation de 4-bromo-2-méthylthiophène par action de *N*-bromosuccinimide (NBS) dans du DMF à température ambiante conduit à la formation du bis-bromothiophène **31** avec un rendement de 91%. Ici, 9,65 g ont pu être obtenus sans adaptation particulière des protocoles déjà décrits.⁹ Ce composé est ensuite engagé dans une double réaction de Heck

avec du *tert*-butyl acrylate, catalysée par de l'acétate de palladium (II) et de la tricyclohexylphosphine. La réaction conduite en présence de triéthylamine dans du DMF à 100°C durant quatre jours mène à l'obtention du bis-alcénylthiophène **32** avec un rendement de 88 %. Encore une fois, l'utilisation directe des conditions reportées dans la littérature nous a permis d'obtenir 2,41 g du produit souhaité.^{132,9} Le composé **34** subit ensuite une séquence d'électrocyclisation à 6 électrons sous l'action d'éther diphenylique à 270°C sous pression d'argon durant deux jours, suivie d'une déshydrogénation à la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) afin de recouvrer l'aromaticité de la molécule, ce qui conduit à la formation du benzothiophène **33** avec un rendement de 59 % après ces deux étapes. L'obtention de ce produit n'a malheureusement pas pu se faire à grande échelle. En effet, les tentatives de réactions à l'échelle du gramme se sont toutes soldées par de faibles rendements. Ce résultat peut être attribué à la difficulté de maintenir une pression d'argon suffisante pour obtenir une bonne conversion du composé **32** vers le produit d'électrocyclisation. Ainsi, le meilleur résultat obtenu jusqu'alors a conduit à l'obtention de 325 mg du composé **33**, et a marqué par la même occasion un terme à nos tentatives de synthèse à grande échelle du modulateur cible.

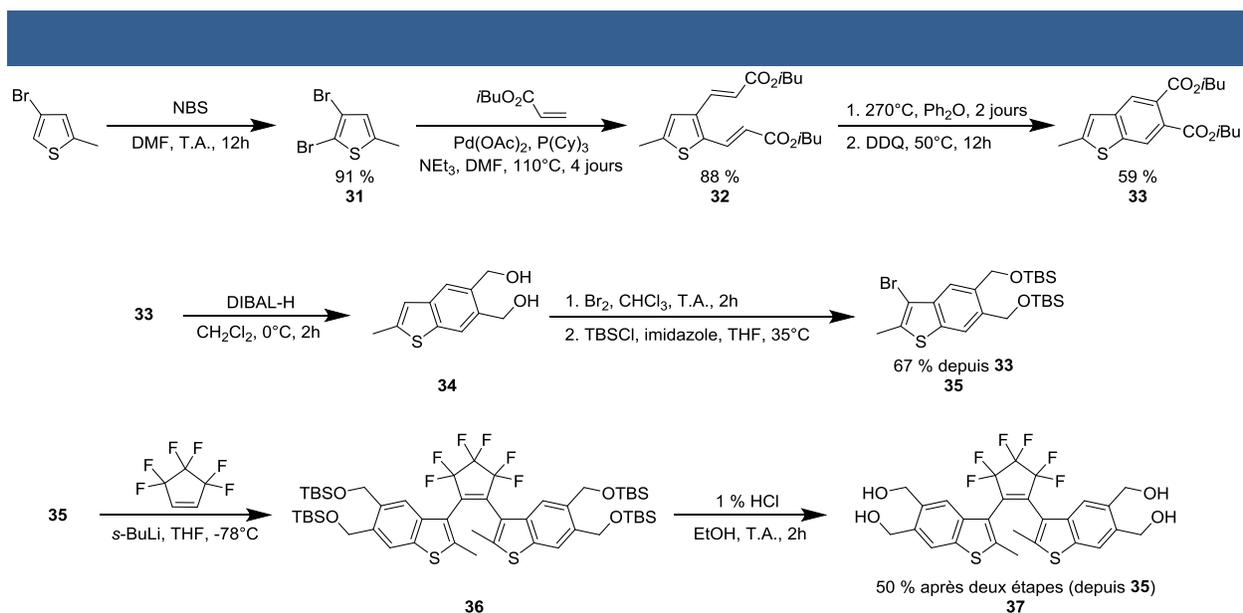


Schéma 14 | Synthèse du diaryléthène tétra-fonctionnalisé cible.

¹³² Tengho Toguem, S.-M., Malik, I., Hussain, M., Iqbal, J., Villinger, A. & Langer, P. Synthesis of functionalized benzothiophenes and dibenzothiophenes by twofold Heck and subsequent 6 π -electrocyclization reactions of 2,3-dibromothiophenes and 2,3-dibromobenzothiophenes. *Tetrahedron* **69**, 160–173 (2013).

Les esters protégés par des groupements tertibutyles dans **33** sont ensuite déprotégés et réduits en alcools par action d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) dans du DCM à 0°C. Le bis-alcool **34** correspondant subit une mono-bromation par réaction avec du dibrome puis les fonctions alcool sont reprotégées avec des groupements TBS formant ainsi le benzothiophène **35** avec 78 % de rendement après deux étapes. Ce composé fait office de précurseur du cœur du diaryléthène ciblé, et deux équivalents sont donc engagés dans un couplage avec un équivalent de perfluoropentène en présence de *s*-BuLi dans du THF à -78°C. La réaction mène à la formation d'un diaryléthène tétra-TBS-protégé **36** qui est traité après formation avec une solution d'éthanol acidifiée (< 1 % HCl) permettant l'obtention du modulateur ciblé comportant quatre fonctions alcools **37** avec 50 % de rendement après deux étapes. Les propriétés dynamiques du diaryléthène **37** ont ensuite été étudiées par spectroscopie RMN ¹H, spectroscopie UV-Visible, ainsi que par calculs via théorie de la fonctionnelle de densité (DFT).

b) Caractérisation des mouvements au sein du modulateur

En vue de pouvoir utiliser le modulateur envisagé pour à la fois permettre la contraction du matériau dans sa forme fermée, mais aussi pour dénouer les chaînes dans sa forme ouverte, deux questions majeures sont à prendre en compte. En premier lieu, le design imaginé permet-il bien d'obtenir la forme fermée du diaryléthène par électrocyclisation via irradiation UV ? Puis y a-t-il réellement possibilité d'avoir de libres rotations autour de liaisons simples C-C dans la forme ouverte pour mener au dénouement des chaînes ? Pour pouvoir d'abord répondre à cette première interrogation, le diaryléthène **37** a fait l'objet d'études spectroscopiques.

Avant tout, il peut être important d'abord de rappeler que ce type de molécule, dans leur forme ouverte, est présente en solution sous deux conformations en équilibre : parallèle et antiparallèle^{31,33} ; puis que la réaction d'électrocyclisation ne peut être réalisée que depuis la conformation antiparallèle (**Figure 61a**).³³ La présence de la conformation parallèle dans notre système a d'ailleurs pu être confirmée par résolution de la structure cristalline de cristaux obtenus pour le composé **37** (**Figure 61b**).

Ainsi, en premier lieu, une solution du diaryléthène **39** dans l'acétonitrile ($c = 1,5 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) a été irradiée en utilisant une lampe UV ($\lambda = 300 \text{ nm}$). Un changement de couleur de l'échantillon a alors pu être observé, le faisant passer de jaune à rouge (**Figure 61c i**). Ce changement a été associé à l'apparition de la forme fermée du composé **37** dans le système, association qui a été renforcée par la disparition de la couleur rouge après exposition à une source de lumière visible. Cette même expérience suivie par spectroscopie UV-Vis montre l'apparition d'une bande d'absorption à 530 nm lors de l'irradiation UV

(**Figure 61c ii**), dont l'absorbance n'évolue plus au-delà de 5 minutes d'irradiation, signe que le système a atteint un état photostationnaire. L'absorbance de cette même bande diminue sous irradiation par de la lumière visible pour complètement disparaître après 5 minutes d'exposition, signe que le système est revenu à son état initial et prouve qu'à la fois la coloration rouge et la bande à 530 nm sont bien caractéristiques de la présence du produit d'électrocyclisation. Ainsi, il nous a été confirmé que le design envisagé permettait bien la commutation entre formes ouvertes et fermées pour notre diaryléthène.

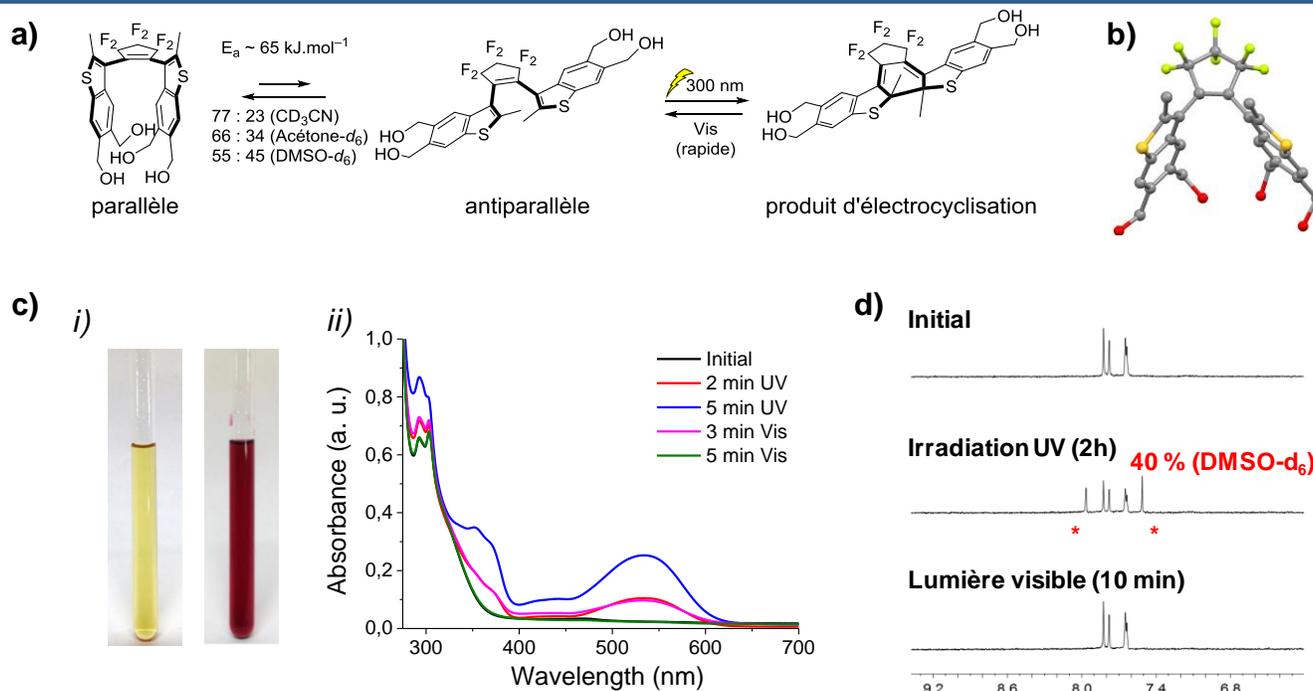


Figure 61 | a) Equilibre conformationnel entre les formes parallèles et antiparallèles du diaryléthène **37**, réaction de fermeture de cycle initiée par irradiation UV et réouverture réversible via exposition à une lumière visible. b) Structure cristalline du composé **37** dans sa conformation parallèle. c) *i*) Photos des échantillons avant et après irradiation UV, *ii*) spectres d'absorption UV-Vis du diaryléthène **37** ($c = 1,5 \text{ mol.L}^{-1}$ dans AcCN) pour différents temps d'exposition à des irradiation UV ou visibles. d) Suivi de la réaction d'électrocyclisation intramoléculaire réversible dans **37** par spectroscopie RMN ^1H dans le DMSO- d_6 .⁹

Enfin, une expérience similaire suivie par spectroscopie RMN ^1H et conduite dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) deutéré a été réalisée en vue d'obtenir des résultats quantitatifs (**Figure 61d**). Le spectre obtenu pour la solution initiale présente dans la région des aromatiques des signaux pouvant être attribués aux conformations parallèles et antiparallèles. L'irradiation de l'échantillon conduite pendant 140 minutes avec une lampe UV de longueur d'onde de 300 nm mène à l'apparition de nouveaux

signaux correspondant à la formation du produit cyclisé, qui disparaissent rapidement après une exposition à une source de lumière visible durant 10 minutes seulement. Les intégrations des signaux dans le spectre obtenu après irradiation nous ont permis d'estimer une conversion de 40 % de la forme ouverte vers la forme fermée.

Ensuite, afin de déterminer s'il est possible d'obtenir de libres rotations autour des liaisons simples présentes dans la forme ouverte, des calculs de DFT ont été réalisés sur un composé modèle correspondant à une version tétra-méthylée du diaryléthène **37** (**Figure 62a**). Le remplacement des fonctionnalités alcools par des groupements méthyles avait pour but d'éviter des calculs complexes comprenant des complications dues à de possibles liaisons hydrogènes entre les fonctions alcools. Les structures des conformations parallèles et antiparallèles ont en premier lieu été optimisées depuis le logiciel Avogadro avant d'être affinées sur le logiciel Gaussian. Le diagramme énergétique correspondant à une rotation complète autour d'une liaison C-C est obtenu pour un tracé de l'énergie en fonction de l'angle dièdre formé entre les plans du cycle hexafluoropentène et du cycle à cinq atomes d'une des unités benzothiophène qui y est relié (**Figure 62b**).

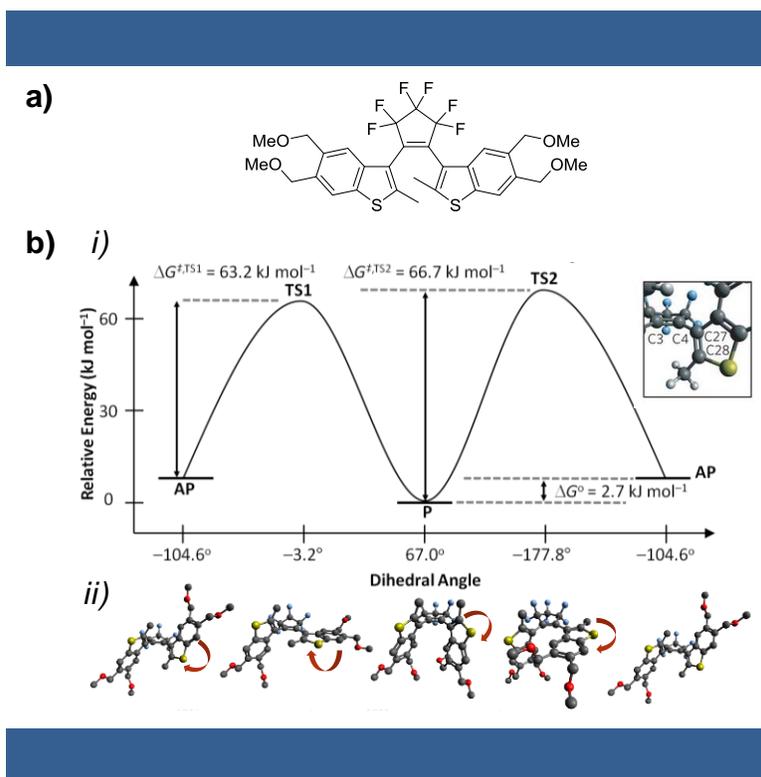


Figure 62 | a) Structure du composé modèle pour les calculs DFT. b) i) Profil énergétique obtenu par DFT pour la rotation à 360° d'une unité thiophène du composé modèle autour de la liaison simple C-C la reliant à l'unité hexafluorocyclopentène. ii) Modèles d'optimisation structurale correspondant aux angles reportés en abscisse.

Le profil énergétique associé à la rotation d'une des unités thiophène révèle la présence de deux états de transition dans le mécanisme du mouvement étudié, pour des énergies valant 63,2 kJ.mol⁻¹ pour le premier (ET1) et 66,7 kJ.mol⁻¹ pour le second (ET2). Il est alors possible d'évaluer la fréquence de rotation associée à ce mouvement en utilisant l'équation :

$$k = \left(\frac{k_B T}{h} \right) e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \quad (5)$$

dans laquelle k correspond à la vitesse de la rotation, $k_B = 1,38.10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$ est la constante de Boltzman, $h = 6,63.10^{-34} \text{ J.s}^{-1}$ est la constante de Plank, ΔG^\ddagger l'énergie libre d'activation, $R = 8,31 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ est la constante des gaz parfaits et T est la température (293 K). Depuis les valeurs d'énergies des deux barrières associées au mouvement de la rotation d'une unité de benzothiophène, nous trouvons $k_{\text{ET1}} = 51,9 \text{ Hz}$ et $k_{\text{ET2}} = 12,6 \text{ Hz}$, ce qui permet d'estimer une fréquence de rotation globale à 360° $\omega_{\text{tot}} = 10,1 \text{ Hz}$ à température ambiante, indiquant que le modulateur devrait donc pouvoir aisément effectuer des libres rotations autour de ses liaisons simples C-C dans nos conditions de travail et donc permettre de relâcher la tension mécanique emmagasinée dans le gel après contraction via le désenroulement des chaînes polymères.

2/ Fonctionnalisations des différentes unités pour leur intégration dans un réseau polymérique

En vue d'intégrer l'unité modulatrice dans un réseau polymérique, il nous a fallu le rendre compatible avec la stratégie de formation du réseau par chimie « click ». Ainsi, il a été envisagé de fonctionnaliser le modulateur par de courtes chaînes à terminaisons azoture (**Schéma 15**). Le diaryléthène **37** est donc engagé dans une quadruple réaction d'estérification avec une chaîne tétra-éthylène glycol à terminaisons acide carboxylique et azoture. La réaction est conduite en présence d'EDC.HCl, d'HOBt et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP), dans du DMF à 0°C. L'agitation du mélange réactionnel laissé revenir à température ambiante sur une nuit mène à la formation du diaryléthène tétra-azoture **38** avec un rendement de 45 %.

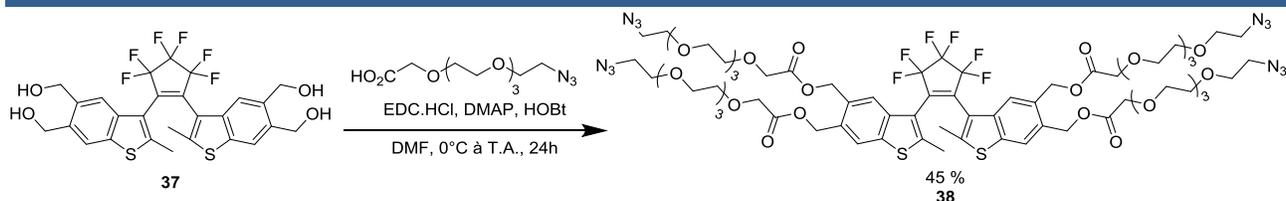


Schéma 15 | Fonctionnalisation du modulateur par de courtes chaînes à terminaisons azoture.⁹

Afin de déterminer la fréquence à laquelle le modulateur peut commuter entre ses conformations parallèle et antiparallèle lorsqu'il est fonctionnalisé (**Figure 63a**), un suivi RMN à température variable a été effectué sur une solution de **38** (**Figure 63b**). La solution a été chauffée jusqu'à 343 K, et le suivi a révélé une température de coalescence des signaux aromatiques (autour de $\delta = 7,8$ ppm) à 338 K.

Il nous a alors été permis d'estimer l'énergie libre d'activation associée au mouvement de rotation autour des liaisons simples C-C de **38** à $72 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ via les équations suivantes :¹³³

$$k_c = \pi\Delta\nu/2 \quad (6)$$

$$\Delta G^\ddagger = aT_c \left[10,32 + \log\left(\frac{T_c}{k_c}\right) \right] \quad (7)$$

dans lesquelles $a = 1,914 \cdot 10^{-2} \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, T_c est la température de coalescence en Kelvin, $\Delta\nu$ la différence de fréquence en Hz entre des signaux des conformations parallèles et antiparallèles, et $k_c = \pi \cdot 19/\sqrt{2} = 42,2 \text{ s}^{-1}$ correspond à la constante associée au taux d'interconversion.

Depuis cette estimation, et en utilisant de nouveau l'équation (5), nous pouvons évaluer que la fréquence associée à la commutation entre les conformations parallèles et antiparallèles du modulateur fonctionnalisé **38** est d'environ 1,5 Hz.

¹³³ Sandström, V. J. *Dynamic NMR spectroscopy*. (Academic Press, 1982).

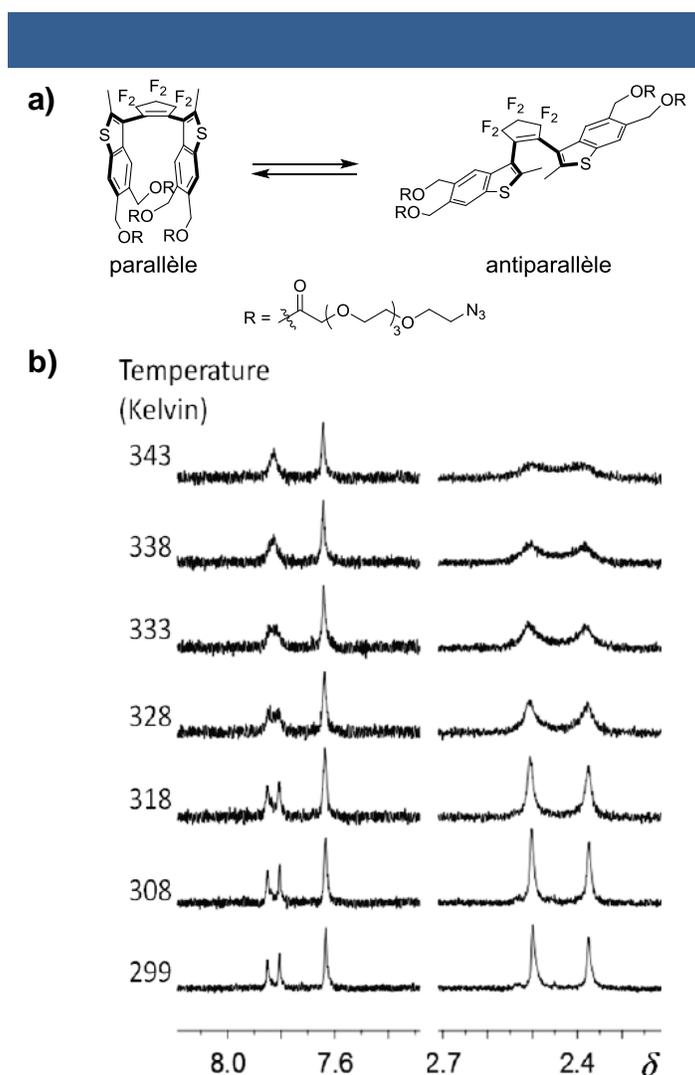


Figure 63 | a) Interconversion entre les conformations parallèles et antiparallèles du modulateur **38**. b) Suivi RMN à température variable du diaryléthène **38** dans de l'acétonitrile deutéré.⁹

Pour pouvoir relier ce modulateur à des moteurs, il a été choisi d'utiliser un moteur portant quatre fois la même fonctionnalité. Ainsi, le moteur bis-alcyne **20** a été fonctionnalisé par des chaînes PEG à terminaison alcyne (**Schéma 16a**) via un couplage peptidique en présence d'EDC.HCl et d'HOBt. La réaction conduite à température ambiante dans du DCM durant 16h mène à la formation du moteur tétra-alcyne **39** avec 62 % de rendement.

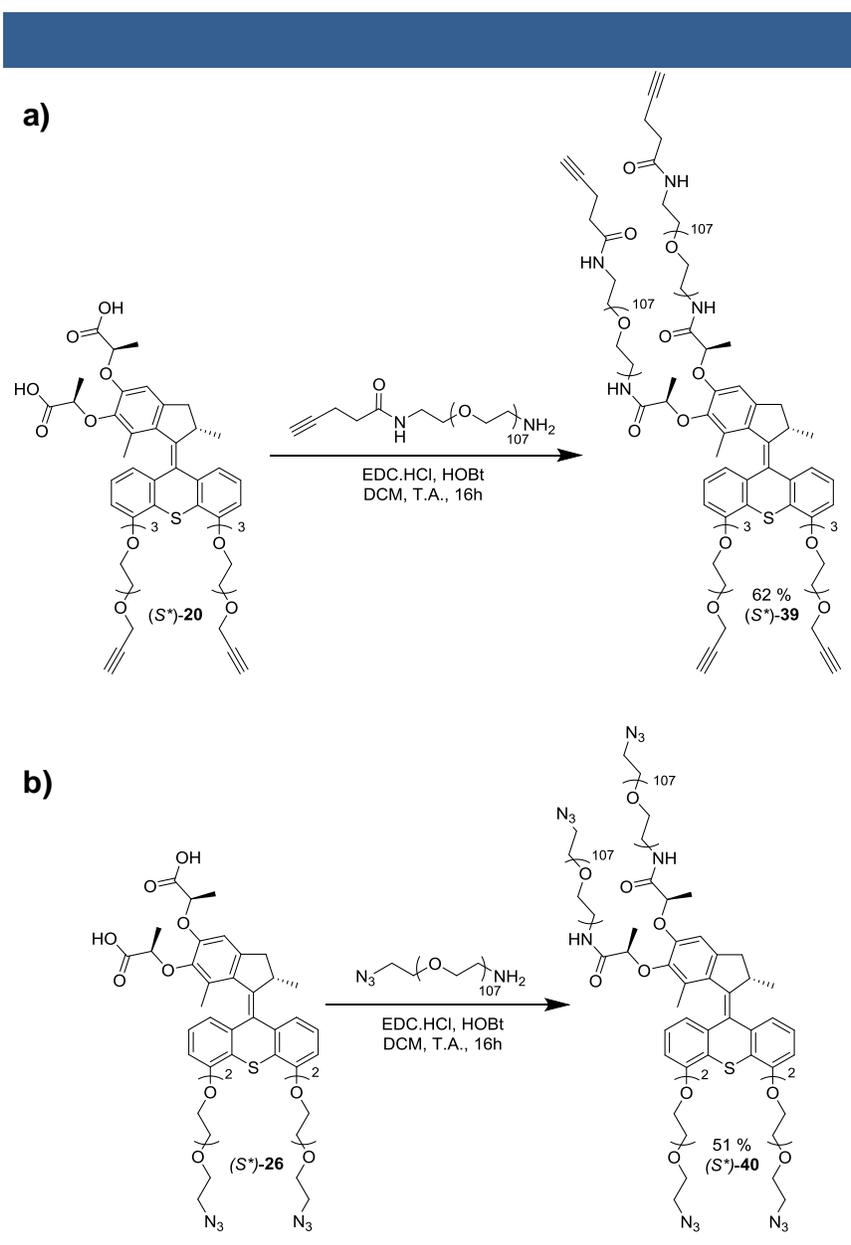


Schéma 16 | a) Formation de moteur tétra-alcyne. b) Formation de moteur tétra-azote.

Ensuite, si l'on souhaite étudier l'effet de la proportion de modulateur au sein du gel tout en s'assurant de la bonne formation du réseau sans présence de chaînes pendantes (ou du moins en faible quantité), nous avons choisi de former également un moteur tétra-azote (**Schéma 16b**). Ce faisant, en diminuant la quantité de modulateur dans les différents gels pour une quantité de moteur **39** donnée, l'ajout d'un nombre équivalent de moteur tétra-azote au nombre de diaryléthène perdu permet de garder le nombre de nœuds constant entre chaque échantillon. Ainsi, le moteur bis-azote **26** a été fonctionnalisé par un PEG à terminaison azoture par un couplage peptidique en présence d'EDC.HCl et d'HOBT. De même que

précédemment, la réaction se fait à température ambiante dans du DCM durant 16h, conduisant alors à la formation du moteur tétra-azoture **40** avec un rendement de réaction de 51 %.

Enfin, il a également été envisagé de former un gel ne comprenant que des unités modulatrices en guise d'expérience de contrôle. Pour ce faire, nous avons fait réagir un PEG amine-alcyne avec de l'acide 4-pentynoïque dans des conditions propices à un couplage peptidique (**Schéma 17**). La réaction en présence d'EDC.HCl et d'HOBt dans du DCM à température ambiante mène en 16h à la formation du PEG bis-alcyne **41** avec un rendement de 60 %. Depuis ce polymère, il devrait être possible de pouvoir former un réseau via réaction « click » avec le diaryléthène **38**.

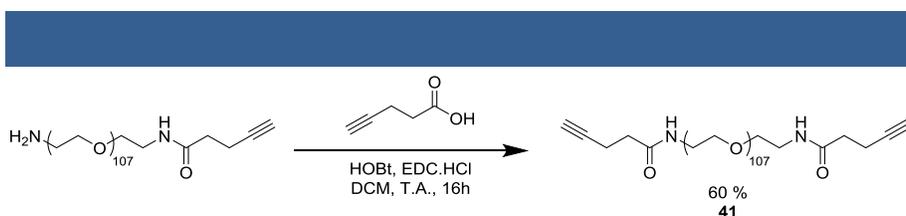


Schéma 17 | Formation de PEG bis-alcyne depuis un PEG hétéro-bis-fonctionnel.

Les fonctionnalisations des différentes unités composantes de nos systèmes se sont révélées concluantes. La fréquence de rotation de l'unité modulatrice fonctionnalisée a pu être estimée et devrait être suffisante pour effectuer le désenroulement des chaînes de polymère après contraction induite par la rotation des moteurs. Les prochains paragraphes vont donc s'intéresser aux comportements de tels gels hybrides en réponse à des excitations lumineuses.

3/ Formations de gels hybrides à base de moteurs moléculaires et d'unités modulatrices et études de leurs phénomènes de contractions/extensions

a) Formations de gels

Le modulateur **38** ainsi que les moteurs **39** et **40** ont donc été engagés dans des formations de gels par réaction « click » de Huisgen catalysée au cuivre. Dans le cadre de cette étude, six différents gels ont été formés pour des quantités d'unités modulatrices de 100 %, 50 %, 25 %, 12,5 %, 5% et 0 %, nommés respectivement gel **G-10**, gel **G-11**, gel **G-12**, gel **G-13**, gel **G-14** et gel **G-15** (**Figure 64**). Si les gels

G-11, **G-12**, **G-13** et **G-14** seront utilisés pour étudier l'effet de la quantité de modulateur dans le réseau sur les processus de contractions et d'extensions, les gels **G-10** et **G-15** seront eux utilisés comme contrôles, le premier pour s'assurer que le diaryléthène ne participe pas à la contraction du gel, et le second pour montrer la nécessité d'utiliser l'unité modulatrice pour étendre le réseau après contraction.

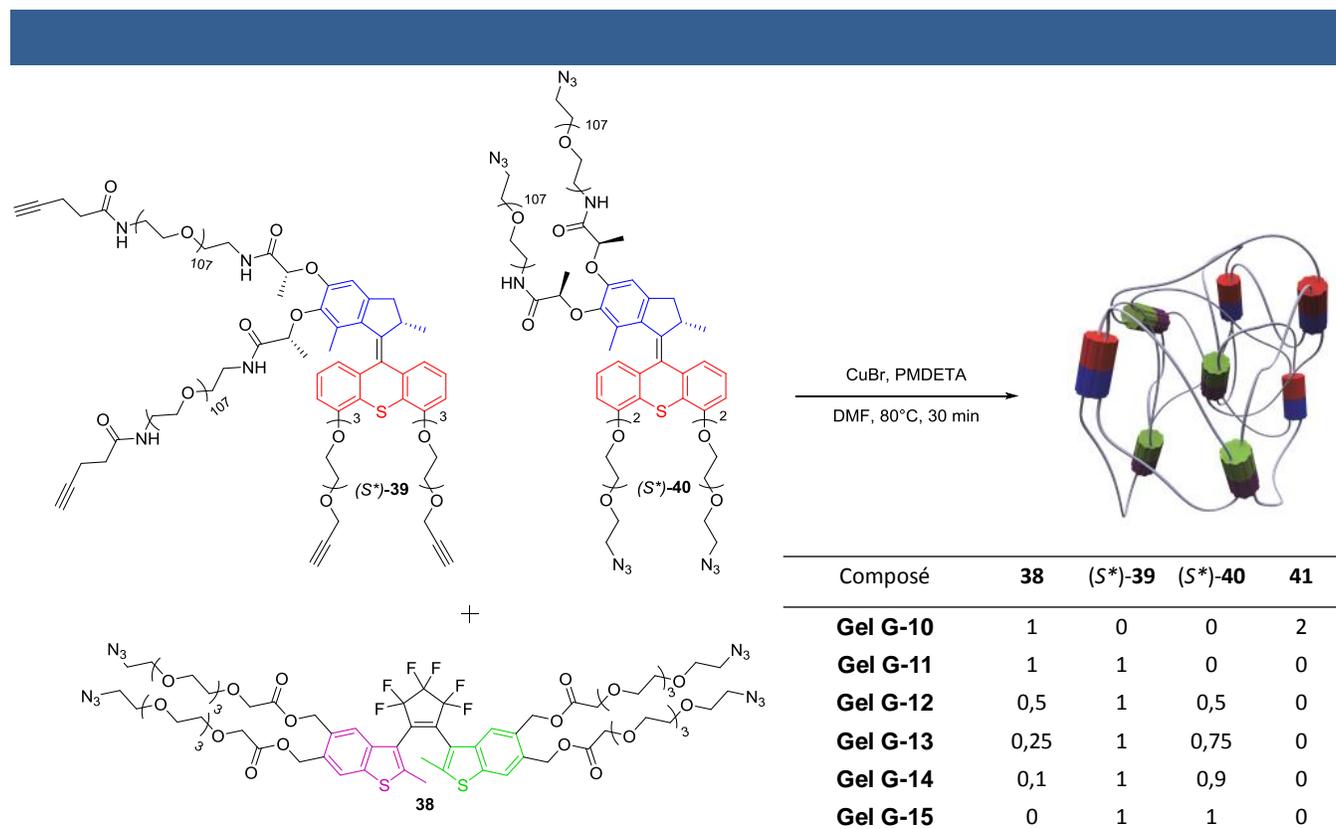


Figure 64 | Formation de gels hybrides de moteurs et modulateurs moléculaires et proportions associées.

Tous ces gels ont été formés dans des moules métalliques d'épaisseur connue (458 μm) de façon à travailler avec des échantillons de même dimension sur l'ensemble de l'étude. Comme pour les systèmes précédents, la réaction de cyclisation 1,3-dipolaire de Huisgen mène à la formation rapide d'un matériau. Celle-ci est tout de même conduite durant une demi-heure à 80°C dans un bain de sable avant que le système ne soit laissé refroidir à température ambiante une demi-heure supplémentaire. Le démoulage des gels a été suivi d'une séquence de lavages afin de s'affranchir de la présence de cuivre dans nos matériaux. Ainsi, après formation, tous les gels ont successivement été traités par une solution aqueuse d'EDTA à pH \sim 7-9 puis par de l'eau avant d'être plongés dans de l'acétonitrile, qui fera à la fois office de solvant de conservation ainsi que de solvant d'expérience, et conservés à l'abri de la lumière.

b) Etudes des phénomènes de contractions/extensions

Le gel **G-11** a été choisi en guise de premier essai. Ainsi, toutes les expériences d'irradiations ont été réalisées en utilisant un montage similaire à celui décrit en **Figure 47a**, si ce n'est que la lampe UV utilisée a été modifiée de façon à pouvoir irradier avec deux tubes en simultanément : le premier ayant un spectre d'émission centré sur 365 nm pour activer la rotation du moteur, et le second centré sur 312 nm pour permettre la fermeture du modulateur. Une telle irradiation à deux tubes a donc été menée sur le gel **G-11** tout en étant suivie par vidéo (**Figure 65**).

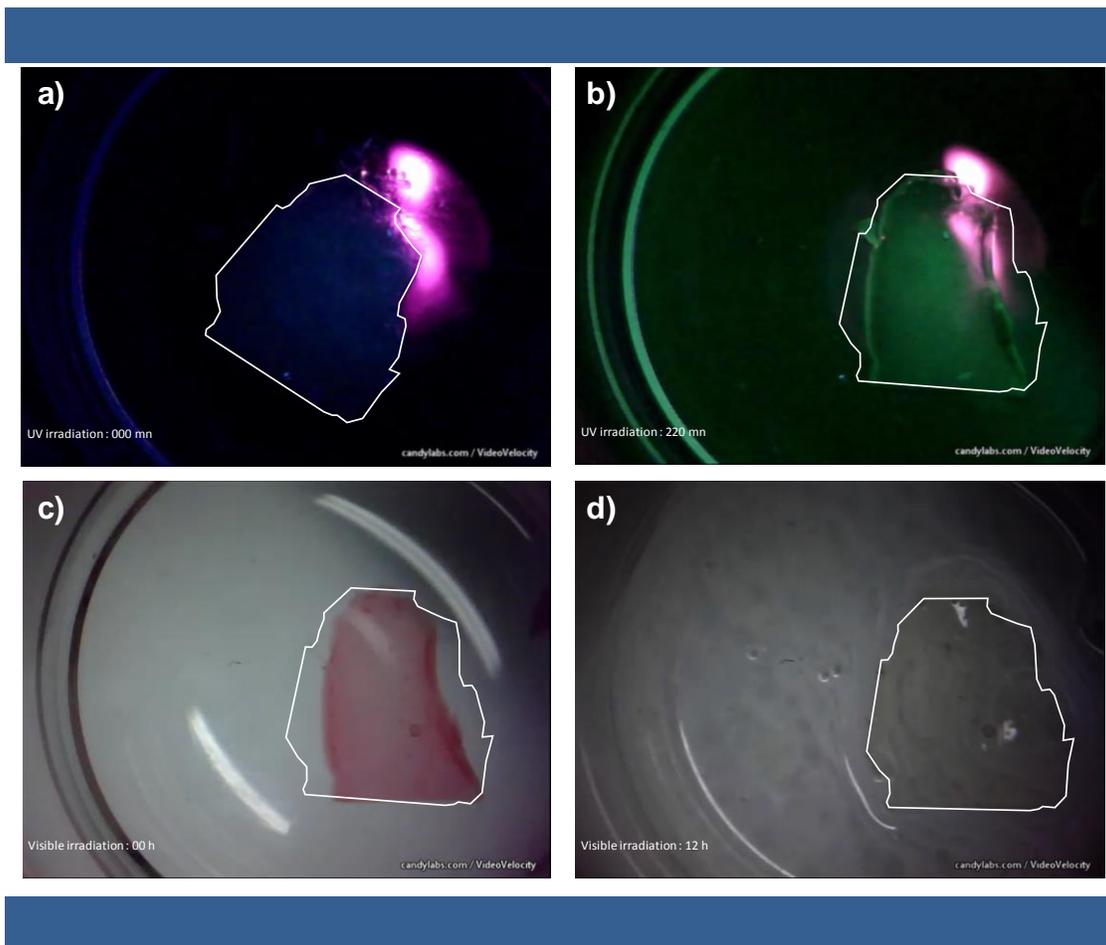


Figure 65 | Captures de vidéo d'irradiation du gel **G-11** a) au début de son exposition aux UVs, b) contracté après 220 min d'irradiation UV, c) au début de son exposition à de la lumière visible et d) étendu après 12h d'exposition à de la lumière visible (le contraste et la luminosité de l'image a été modifiée afin de mieux visualiser le gel).

Comme pour les systèmes précédents, la contraction est suivie via l'évolution de la surface du gel depuis son état au début de l'expérience (**Figure 65a**), qui peut ensuite être rapportée à un volume relatif. L'irradiation du gel **G-11** mène à un plateau de contraction au bout de 220 minutes, pour un volume atteint

valant 66 % du volume initial du gel (**Figure 65b**). Par la suite, le gel est exposé à de la lumière visible et nous pouvons observer une teinte rouge/rosâtre nous suggérant la bonne fermeture du modulateur sous irradiation UV (**Figure 65c**). Cette teinte est rapidement perdue, signe de la réouverture du diaryléthène, et le gel est laissé sous lumière visible. Un début d'extension est visible au bout d'une heure d'exposition et le volume initial est retrouvé après un peu plus de 8 h. Au-delà, plus aucune évolution n'est observée (**Figure 65d**). Cette expérience fait ainsi office de preuve qu'il est possible pour l'unité modulatrice de relâcher la tension mécanique, issue de l'enroulement des chaînes lors de la contraction, via libre rotation autour des liaisons simples C-C présentes dans sa forme ouverte.

Nous avons alors souhaité observer l'effet de la proportion de modulateur sur les cinétiques des changements de volumes de nos gels, étant donné qu'un modèle mathématique élaboré par le Dr. Olivier Schiffman (non détaillé dans ce manuscrit de par sa complexité) prédit que l'extension du réseau peut se faire même avec d'infimes quantités de modulateur sur des temps infinis.⁹ Ainsi, nous avons donc réalisé des expériences d'irradiations similaires sur l'ensemble des gels formés pour cette étude (**Figure 66**).

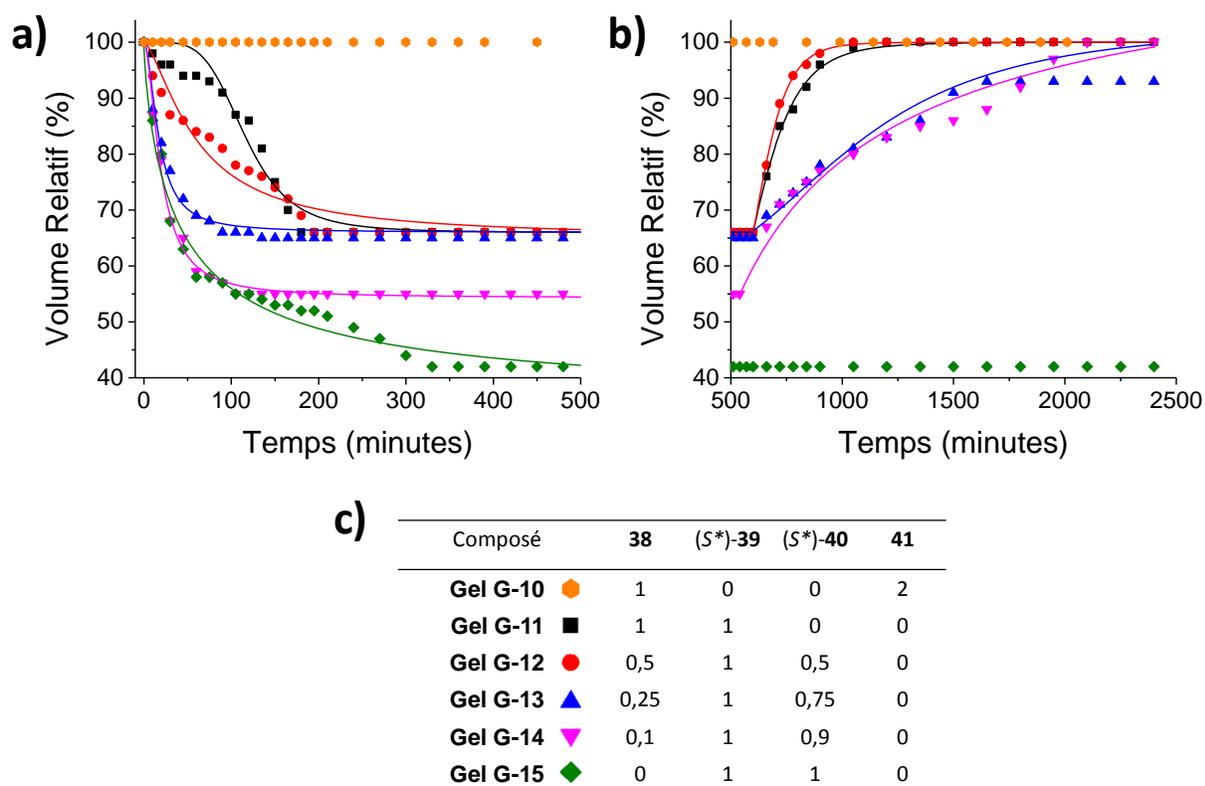


Figure 66 | a) Cinétiques des contractions des gels sous irradiation UV. b) Cinétiques des extensions des gels sous exposition à de la lumière visible. c) Composition des différents gels.

En guise de première observation, nous pouvons noter que le gel **G-10**, composé uniquement du modulateur **38** relié par des chaînes PEG (composé **41**), ne change pas de volume durant son irradiation. Cette expérience de contrôle montre bien que le moteur représente la seule unité active pour la contraction de nos matériaux, comme ce qui était attendu. Les autres gels hybrides contenant du modulateur, *i.e.* gels **G-11**, **G-12**, **G-13** et **G-14**, contractent tous jusqu'à un plateau atteint aux environs de 200 minutes d'irradiation (**Figure 66a**) et pour des volumes relatifs atteints de 66 %, 66 %, 65 % et 55 % respectivement. Le gel **G-15** composé uniquement de moteurs, atteint quant à lui un plateau de contraction au bout de 330 minutes et contracte jusque 42 % de son volume initial.

Il peut être intéressant de noter que la vitesse de contraction semble augmenter avec la diminution de la proportion de modulateur au sein du gel. En effet, dans le cas du gel **G-14** qui ne contient que 5 % d'unité modulatrice, l'allure de la courbe de contraction semble très similaire à celle obtenue pour le gel **G-15**, du moins jusqu'au plateau atteint. Dans le cas du gel **G-11** en revanche, composé de 50 % de diaryléthène, la cinétique de contraction semble passer dans un premier temps par une phase d'activation avant une variation notable du volume du gel. Nous pouvons imaginer que cette phase d'activation soit la résultante de la présence des deux conformations du modulateur (parallèle et antiparallèle) dans sa forme ouverte au sein du gel à l'état initial. En effet, une grande quantité de diaryléthène dans le réseau signifie également une grande quantité de cette molécule dans sa conformation parallèle, conformation depuis laquelle il n'est non seulement pas possible d'effectuer l'électrocyclisation par irradiation UV mais qui peut aussi dénouer les chaînes via de libres rotations. En revanche, l'idée peut être émise que la rotation des moteurs au début de l'expérience initiant l'enroulement des chaînes applique une tension mécanique sur l'unité modulatrice, celle-ci ayant donc pour effet d'induire une préférence graduelle pour la conformation antiparallèle du diaryléthène qui peut alors passer dans sa forme fermée, se traduisant alors par une phase d'activation dans le phénomène de contraction.

De plus, la présence de modulateur sous forme ouverte dans les gels peut également permettre d'expliquer les taux de contractions moindres que pour le gel **G-15** ne contenant que des moteurs. En effet, même si l'enroulement des chaînes peut tendre à favoriser la conformation antiparallèle du modulateur **38**, il faut tout de même se rappeler que la réaction d'électrocyclisation n'est pas complète (**Figure 61d**). Ainsi, une petite quantité de modulateur ouvert peut constamment permettre de dénouer les chaînes. Nous supposons que lorsque le système atteint un certain niveau de contraction, la tension induite de l'enroulement des polymères a pour effet d'augmenter graduellement la fréquence de rotation des liaisons simples C-C présentes dans la forme ouverte de **38**. De ce fait, le plateau observé dans le processus de contraction correspondrait à un état d'équilibre dans lequel les rotations des moteurs et des unités modulatrices se compenseraient.

Ensuite, il a été observé que tous les gels comprenant du modulateur **38** se réétendaient jusqu'à leur volume initial après exposition à de la lumière visible (**Figure 66b**). Plus précisément, les gels **G-11** et **G-12**, qui contiennent le plus de diaryléthène, s'étendent plus le rapidement : en l'espace de 8 ou 9 heures, tandis que l'extension est plus longue pour les gels **G-13** et **G-14** dont le retour à leur volume initial prend approximativement 30h. Enfin, le gel **G-15** ne présente aucun signe de phénomène d'extension, montrant donc le rôle essentiel du diaryléthène **38** pour l'apport de réversibilité dans les processus de contraction de nos matériaux.

A ce stade, nous avons pu montrer le succès de l'intégration d'une unité modulatrice au sein de nos matériaux contractiles. Différents gels ont été formés et les phénomènes de contractions et d'extensions ont pu être observés pour les gels hybrides. De plus, s'il a été montré que le modulateur **38** ne présente pas d'activité pour la contraction du réseau, il est toutefois bien essentiel pour le relâchement de la tension mécanique emmagasinée, qui se traduit alors par la relaxation macroscopique des gels. Si un indice suggérant que les systèmes hybrides atteignent un état d'équilibre dans lequel les fréquences de rotations des moteurs et modulateurs sont en concurrence a été observé, l'interprétation associée n'est pour le moment qu'une théorie, que les paragraphes suivants viseront à discuter.

c) Contrôle à deux longueurs d'ondes du gel G-11

En guise d'expérience de contrôle pour illustrer la possibilité que les fréquences de rotation des différentes unités des gels puissent entrer en compétition, nous avons choisi d'irradier un morceau de gel **G-11** comme précédemment, mais en ajoutant une nouvelle source lumineuse en addition du rayonnement UV. Le gel **G-11** a donc été irradié à la fois par une lampe UV à distance fixe, mais également par une source de lumière visible, dont nous avons fait varier la distance à l'échantillon en vue de moduler la quantité de modulateur **38** sous forme fermée. Cinq différentes distances ont été testées (0, 5, 15, 25 et 35 cm), et pour chacune l'irradiation a été conduite durant trois heures afin d'atteindre un état d'équilibre (**Figure 67**).

Lorsque la source lumineuse éclairant dans le visible est au plus proche de l'échantillon, le gel apparaît incolore et le volume initial est conservé. Celui-ci diminue de 4 % lorsque la source visible est placée à 5 cm de l'échantillon. De même, plus la lumière visible est éloignée de l'échantillon, plus l'état d'équilibre atteint présente un taux de contraction élevé, allant jusque 69 % de volume relatif pour une distance de 35 cm (contraction proche de celle atteinte sans irradiation visible) et le gel dans cet état arbore

une teinte rosâtre, signe qu'une partie non négligeable des unités modulatrices **38** sont alors dans leur forme fermée. Ce principe est lui aussi réversible et le gel peut se réétendre jusque 93 % de son volume initial si la source visible est rapprochée jusque 5 cm de l'échantillon.

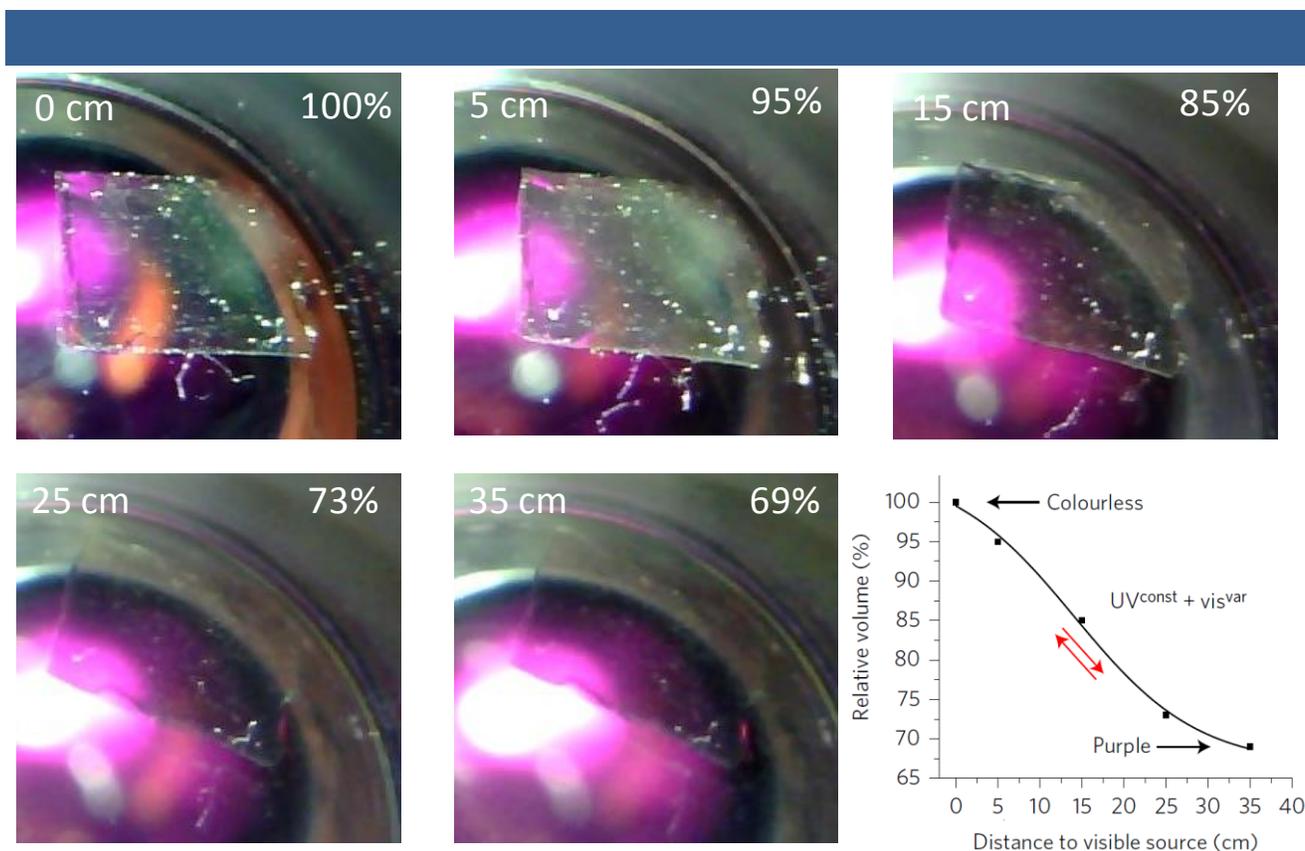


Figure 67 | Variation de volumes relatifs du gel **G-11** sous irradiation UV en fonction de la distance à une source de lumière visible additionnelle et captures de vidéo correspondant aux différentes distances reportées.

Cette expérience montre qu'il est possible de moduler la quantité d'énergie élastique contenue dans les chaînes en jouant avec l'intensité de la lumière blanche. Macroscopiquement, cela conduit à un contrôle de la contraction et de l'extension du matériau par modulation de la fréquence de rotation du diaryléthène à deux longueurs d'onde.

4/ Conclusion

Ce chapitre fait donc l'état de la synthèse et de l'intégration dans un réseau polymérique d'un commutateur moléculaire agissant comme unité modulatrice. Bien que la tentative de production d'une telle unité à l'échelle du gramme n'ait pas abouti, sa fonctionnalisation en vue de la coupler à des unités de moteurs moléculaires par réaction « click » s'est révélée satisfaisante. De même, une nouvelle fonctionnalisation pour la formation de nouveaux dérivés de moteurs à fonctionnalités complémentaires a été effectuée.

Des gels comprenant différentes quantités de modulateur ont pu être formés et leurs processus de contractions et d'extensions étudiés. Non seulement l'ensemble des gels hybrides ont pu aboutir à des contractions, mais les extensions de chaque gel jusque leur volume initial ont également pu être observées, y compris pour des matériaux ne comprenant que 5 % d'unité modulatrice. De plus, les rôles individuels de chaque unité composant nos systèmes ont pu être démontrés dans un premier temps, de même dans un second temps que leurs mouvements communs dans l'expérience de contrôle à deux longueurs d'ondes qui montre ici le fonctionnement hors-équilibre de ce type de matériaux à base de machines moléculaires.⁹

Conclusions et Perspectives

Si les études et les élaborations de nouveaux systèmes moléculaires synthétiques dont le mouvement peut être contrôlé par l'Homme ont fait l'objet de réelles avancées ces dernières décennies, avec notamment pour preuve les travaux récompensés du prix Nobel de Chimie en 2016,¹³⁴ la mise en commun de leurs mouvements en vue d'une production d'un travail à plus grande échelle reste encore un défi pour la communauté scientifique. Si de nos jours, plusieurs exemples d'implémentation de commutateurs moléculaires dans des matériaux ont fait surface,^(p.37) l'élaboration de systèmes macroscopiques fonctionnels travaillant hors-équilibre est elle encore à développer.^(p.69)

L'ensemble du travail présenté dans ce manuscrit fait directement suite au report d'un premier exemple de l'utilisation de mouvements collectifs de moteurs moléculaires pour la production d'un travail à l'échelle macroscopique.⁸ En tout premier lieu, la synthèse du moteur de deuxième génération hautement fonctionnalisé a été réexplorée et optimisée en vue de produire plusieurs grammes de la molécule cible aux fonctions protégées.¹¹⁷ Les déprotections et fonctionnalisations séquentielles ont pu permettre l'intégration du moteur dans un réseau de chaînes polymères formé depuis une réaction 1,3-dipolaire de Huisgen. Il a pu être montré que la rotation unidirectionnelle des moteurs induit la contraction du réseau et un mouvement à l'échelle macroscopique a bien pu être observé.

L'augmentation de l'échelle de production a pu permettre un accès facilité au matériau contractile, nous permettant ainsi de réaliser différentes études de caractérisations physiques afin de tenter de mieux comprendre les phénomènes mis en jeu. La combinaison de techniques de rhéologie et de DNPA nous a non seulement mené à caractériser un paramètre définissant des conditions optimales pour la formation d'un matériau à un maximum d'efficacité, mais a en plus conduit à une preuve directe que l'enroulement des chaînes causée par la rotation des moteurs était bien la cause de la contraction du réseau, et donc de celle du gel.

Enfin, une première approche visant à surmonter la problématique de l'enroulement irréversible des chaînes du fait de la rotation unidirectionnelle des moteurs a été explorée.⁹ Il a d'une part été montré que la formation de gels hybrides à base de moteurs moléculaires et d'unités modulatrices pouvait permettre d'obtenir le désenroulement des chaînes, menant alors à la réextension du matériau jusque son volume

¹³⁴ (a) Sauvage, J.-P. From Chemical Topology to Molecular Machines (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**, 11080–11093 (2017). (b) Stoddart, J. F. Mechanically Interlocked Molecules (MIMs)—Molecular Shuttles, Switches, and Machines (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**, 11094–11125 (2017). (c) Stoddart, J. F. Mechanically Interlocked Molecules (MIMs)—Molecular Shuttles, Switches, and Machines (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**, 11094–11125 (2017).

initial, même avec de petites quantités de modulateur. D'autre part, le fonctionnement du système a pu être étudié durant une irradiation à deux longueurs d'ondes, révélant la possibilité de contrôler le taux de contraction souhaité par la modulation des fréquences de rotation des unités composant le système, et illustrant par la même occasion son caractère hors-équilibre.

En ce moment, des caractérisations encore plus poussées du premier système étudié sont en cours. En effet, des acquisitions de DNPA reflétant un suivi de cinétique de la contraction du gel dans le système optimal sont en cours de traitement en vue de mieux illustrer l'évolution de la taille de la maille du réseau ainsi que le rôle des inhomogénéités dans la contraction. Ces résultats devraient être couplés à des acquisitions avant et après contraction sur des systèmes similaires au différents gels étudiés dans le chapitre 3 ; mais aussi à une nouvelle gamme de gels comprenant différentes longueurs de chaînes PEG tous préparés à la concentration c^* . Si toutes ces analyses reflètent plus le comportement des chaînes que celui des moteurs, celle-ci seront également comparées à des acquisitions de diffraction des rayons X effectuées sur tous ces systèmes, et pour lesquelles les données mesurées seront plus directement liées aux moteurs eux-mêmes.

D'autres techniques de caractérisation ont également été envisagées. Ainsi, des expériences de suivi cinétique par imagerie par résonance magnétique effectuées sur un gel formé dans les conditions optimales sont en cours de traitement, et pourraient possiblement être couplées à une étude similaire suivie par HRMAS.

Aussi, l'accès à de plus grandes quantités de la brique de base que représente le moteur complètement protégé **13** peut nous permettre d'imaginer de toutes nouvelles gammes d'applications à ce type de molécules. Notamment, il nous a récemment été possible de fonctionnaliser un moteur avec des groupements ioniques de manière à rendre nos molécules hydrosolubles. Celles-ci sont étudiées en ce moment dans le cadre d'une collaboration dans laquelle nous nous intéresserons entre autres à l'effet de la rotation de tels moteurs intégrés dans un système membranaire. En ce moment, de nombreux autres designs sont étudiés au laboratoire, nous faisant porter de grands espoirs dans leurs implémentations dans des systèmes complexes.

Experimental Part

1/ General Procedures

a) Solvent and chemical reagents

All general reagents and solvents were purchased at the highest commercial quality and used as received (Sigma Aldrich, Acros, TCI, Alfa Aesar and Fluorochem). N₃-PEG₃₀₀₀-NH₂ (M_w= 3073 Da), N₃-PEG₅₀₀₀-NH₂ (M_w= 4790 Da), N₃-PEG₁₀₀₀₀-NH₂ (M_w=10526 Da), N₃-PEG₂₀₀₀₀-NH₂ (M_w=17479 Da) and alkyne-PEG₅₀₀₀-NH₂ (M_w = 4847 Da) were purchased from Iris Biotech. All reactions were carried out under an Argon atmosphere with dry solvents unless otherwise noted. Dry solvents were obtained using a double column SolvTech purification system. Water was deionized by using a milli-gradient system (Millipore, Molsheim, France). Yields refer to purified spectroscopically (¹H NMR) homogeneous materials.

b) Chromatographic methods

Thin Layer Chromatographies were performed using silica on TLC Al foils (silica gel matrix with fluorescent indicator 254 nm, thickness: 500 μm, Sigma-Aldrich). In most cases, irradiation using a Bioblock VL-4C UV-Lamp (6 W, 254 nm and/or 365 nm) as well as *p*-anisaldehyde, phosphomolybdic acid and cerium ammonium molybdate stainings were used for visualization. Ultra Performance Liquid Chromatographies coupled to Mass Spectroscopy (UPLC-MS) were carried out on a Waters Acquity UPLC-SQD apparatus equipped with a PDA detector (190–500 nm, 80Hz), using a reverse phase column (Waters, BEH C₁₈ 1.7 μm, 2.1 x 50 mm), the MassLynx 4.1 – XP software and a gradient (water-acetonitrile + 0.1% TFA) as eluent.

c) Analytical methods and instruments

i. Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

^1H NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 400 MHz spectrometer at 400 MHz and ^{13}C spectra at 100 MHz and calibrated by using the residual solvent signal (CDCl_3 : 7.26 ppm, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$: 3.31 ppm, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6$: 2.05 ppm and CD_3CN : 1.94 ppm for ^1H spectra, and CDCl_3 : 77.16 ppm, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$: 49.00 ppm, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6$: 206.26 and 29.84 ppm and CD_3CN : 118.26 and 1.32 ppm for ^{13}C spectra). For ^1H and ^{13}C NMR assignments, all chemical shifts are given in ppm. Coupling constants J are listed in Hz. The following notation is used for the ^1H NMR spectral splitting patterns: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), septuplet (sept), multiplet (m), broad (br).

ii. Mass spectrometry

ESI-MS mass spectra were recorded on a SQD apparatus from Waters. MALDI-TOF mass spectra were recorded on a Bruker Daltonics AutoflexII TOF spectrometer. HRMS mass spectra were recorded on a Micro-Q-TOF apparatus from Bruker.

iii. Gel irradiation studies

Irradiation experiments were performed using a Vilber model VL-6.LC lamp at $\lambda = 366$ nm. The gels' contractions were followed by video and were recorded using VideoVelocity Free software and USB connected camera. Screenshots from the video of the gel's contraction were taken at different times during the irradiation and the surface area of the gels was measured using ImageJ software. The relative percent volume was then estimated by comparison of the initial surface area (S_i) and of the surface area at time = t (S_t) and the exponent scaling factor: $(S_t/S_i)^{3/2}$ assuming an isotropic contraction event.

iv. Actinometry

Typical procedure adapted from literature:¹⁸⁷ 2.0 mL of a 26.0 mM solution of *o*-nitrobenzaldehyde in dichloromethane was introduced in a vial and placed 1 cm away from a UV lamp. Before the beginning of the irradiation, 10 μL of the solution was collected. After the start of the irradiation, 10 μL samples are collected regularly during 30 minutes. The collected samples are mixed with 90 μL of a 2.9 mM

naphthalene solution and the mixture is diluted with 1 mL of methanol to provide the analytical mixture that will be analyzed by UPLC.

The light flux (F_0) received by the samples during the reaction is given by

$$F_0 = \frac{I_0 V N_A E_\lambda}{A} \quad (8)$$

where I_0 is the incident light intensity, V the volume (in L) and A the area (in m²) of the exposed actinometric solution, N_A is Avogadro's number, and E_λ is the energy of a photon of wavelength λ (in J.photon⁻¹).

I_0 was calculated from the expression

$$I_0 = \frac{k_0}{\phi} \quad (9)$$

in which ϕ is the quantum yield associated to the reaction and k_0 its zero-order rate constant, calculated from the derivation of the linear regression's formula of the evolution in reactant concentration experimentally measured.

v. Rheology

Typical procedure for measurements: from the pictures of the gel's surfaces taken after formation and after swelling was calculated the thickness of the sample. The gel was then placed in a home-made piezo-rheometer, the space between the slides was adjusted from the calculated thickness. In order to avoid the drying of the sample during the shear measurements, a small volume of toluene was introduced between the slides all around the sample. The measurements were performed at frequencies ranging from 1 Hz to 500 Hz at room temperature.

vi. Small Angle Neutron Scattering (SANS)

SANS experiments were performed on the D11 beamline at Institut Laue-Langevin at Grenoble (ILL, France). An incident wavelength, λ , of 6 Å was used for 3 sample-to-detector distances (1.4, 8 and 40 m), allowing to access a total range for the magnitude of the scattering vector q varying between 0.003 Å⁻¹

and 0.3 \AA^{-1} . Data were corrected for empty cell scattering, electronic background and detector uniformity and then converted into absolute scale (cm^{-1}) using normalization by the attenuated direct beam classical method.

The scattering vector q is defined as:

$$q = \frac{4\pi}{\lambda} \sin \frac{\theta}{2} \quad (10)$$

Where, θ is the scattering angle. The absolute neutron scattering intensity, I in cm^{-1} , combines the form factor of the scattered objects, $P(q)$, and the interparticles scattering factor, $S_2(q)$:

$$I(q) = \frac{1}{V} \frac{d\sigma}{d\Omega} = (\Delta\rho)^2 (V_{\text{scattered objects}} \Phi_{\text{Vol}} P(q) + S_2(q)) \quad (11)$$

Where $\Delta\rho$ is the contrast difference per unit volume between the scattered objects and the solvent, $V_{\text{scattered objects}} = N \nu m \times 1.66 \times 10^{-24}$ is the volume of the N monomers or unimers with mass m in an object (e.g. N monomers in a polymer chain), ν their specific volume, and Φ_{Vol} their volume fraction.

When the scattering length scale is larger than the overall size of the scattered objects, the experimental curve has been analyzed using the Guinier approximation. The intensity can then be described by:

$$I(q) = I_0 e^{-\frac{q^2 R_g^2}{3}} \quad (12)$$

where R_g is the gyration radius of the objects.

The total scattering curve of the gels made by rotary motors (see Figure 4 in the main text) has been fitted according to the following equation:

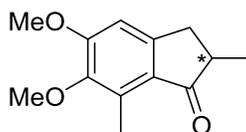
$$I(q) = I(0)_L \frac{1}{(1+(D+1/3)q^2 a_1^2)} + I(0)_G e^{-q^2 a_2^2} + B \quad (13)$$

Two contributions ($I(0)_L$ and $I(0)_G$) have been considered to take in account two characteristic length scales: a shorter correlation length a_1 representing the mesh size of the polymer network, and a longer one a_2 representing larger structures such as heterogeneities. The latter is described by a simple Guinier

function: $\alpha_2^2 = \frac{R_g^2}{3}$, while the first is described by a Lorentzian function. B is the background and D is the fractal exponent.

2/ Synthesis and Characterization of Compounds

Compound 1



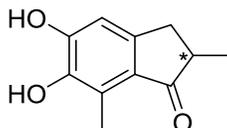
5,6-dimethoxy-2,7-dimethyl-1H-inden-1-one (1): To mechanically stirred polyphosphoric acid (170 g) heated at 70°C, were added methacrylic acid (26.5 mL, 310.9 mmol) and 2,3-dimethoxytoluene (25 g, 164.3 mmol). After stirring at 70°C for 3 h, the mixture was poured onto ice and stirred overnight. The water layer was intensively extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated solution of sodium bicarbonate (300 mL), water (300 mL) and brine (300 mL) and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated under vacuum to a damp solid and then recrystallized from *n*-heptane (50 mL) giving the pure product **1** as brown crystals (20.60 g, 56 % yield). $R_f = 0.74$ (cyclohexane:EtOAc=1:1).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) $\delta = 6.74$ (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 298 K) $\delta = 208.90, 158.07, 151.78, 146.87, 132.13, 127.27, 105.92, 60.38, 55.81, 42.63, 34.53, 16.61, 10.63$.

HRMS (m/z): calculated for C₁₃H₁₇LiO₃ [M+Li]⁺ 227.1254, Found: 227.1249.

Compound 2



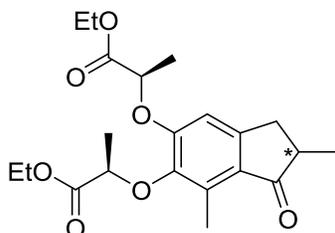
5,6-dihydroxy-2,7-dimethyl-1H-inden-1-one (2): To a solution of **1** (20.6 g, 93.52 mmol) in CH₂Cl₂ (70 mL) at 0°C under argon was slowly added BBr₃ (18 mL, 188 mmol). The mixture was stirred while allowed to reach room temperature and was monitored by UPLC/MS. Methanol was added at 0°C and the flask was evacuated at the rotavapor, this process was repeated three times affording the compound **2** (16.54 g, 92 %) as a deep brown solid pure enough to be used as such in the next step. $R_f = 0.5$ (cyclohexane:EtOAc=1:1).

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, 298 K) δ = 6.69 (s, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz, 298 K) δ = 212.1, 153.7, 150.1, 144.2, 126.9, 125.3, 109.7, 43.9, 34.9, 17.1, 10.6.

HRMS (m/z): calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{LiO}_3$ [$\text{M}+\text{Li}$] $^+$ 199.0941, Found: 199.0944.

Compound 3



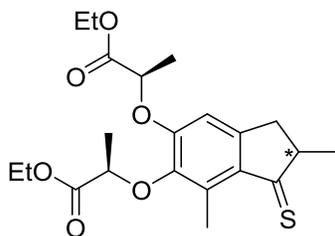
Ethyl 2-((6-((1-ethoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)-2,7-dimethyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy)propanoate (3): To a solution of bis-phenol **2** (7.456 g, 38.79 mmol), (*S*)-lactic ethyl ester (11.2 mL, 97.51 mmol) and PPh_3 (25.54 g, 97.36 mmol) in dry THF (195 mL) was added DIAD (19.3 mL, 97.36 mmol) dropwise at 0°C . The mixture was stirred while allowed to reach room temperature for 16 h. The mixture was concentrated under vacuum and the crude product was dissolved into Et_2O :hexane=1:3, filtered to remove phosphine derivatives before re-evaporation of the solvent. This process was repeated until no more precipitate was observed. The mixture was then purified by flash column chromatography (silica gel, cyclohexane:EtOAc=9:1→6:1) affording compound **3** as a slight yellow oil (13.76 g, diastereomeric mixture, 41 % yield). R_f = 0.4 (cyclohexane:EtOAc=3:1).

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz, 298 K] δ = 6.80 (s, 1H), 5.09 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.98 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.18-4.09 (m, 4H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100 MHz, 298 K] δ = 208.5, 172.8, 171.8, 156.0, 152.0, 146.0, 132.9, 128.5, 108.3, 77.6, 73.3, 62.1, 61.4, 43.4, 35.0, 22.4, 19.3, 18.7, 16.8, 14.6, 11.7.

HRMS(m/z): calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{LiO}_7$ [$\text{M}+\text{Li}$] $^+$ 399.1990, Found: 399.1990.

Compound 4



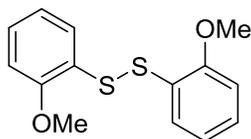
Ethyl 2-({6-[(1-ethoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy]-2,7-dimethyl-1-sulfanylidene-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}oxy)propanoate (4): The mixture of ketone **3** (11.4 g, 29.1 mmol) and P₂S₅ (20.2 g, 90.9 mmol) in toluene (80 mL) was heated to 80°C for 1 h. The mixture was then filtered and washed with EtOAc until the eluent was colorless. Flash column chromatography (silica gel, EtOAc:cyclohexane=1:13) was performed affording compound **4** as a purple oil (5.31 g, 45 % yield). This compound is not stable towards air and is then directly used in the next step.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ = 6.61 (s, 1H), 4.88 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.82 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 4H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 298 K) δ = 248.7, 172.1, 171.0, 154.6, 152.8, 145.2, 138.1, 135.1, 106.1, 77.2, 72.6, 60.9, 55.5, 43.4, 38.9, 21.6, 21.5, 18.6, 18.2, 14.0, 13.8.

MS (ESI): calculated for C₂₁H₂₉O₆S [M+H]⁺ 409.17, Found: 409.28.

Compound 5



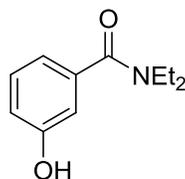
1,2-bis(2-methoxyphenyl)disulfane (5): To a stirred, biphasic solution of 2-methoxythiophenol (66 g, 570.8 mmol) in H₂O (170 mL) was added, dropwise, a solution of iodine (31.16 g, 241 mmol) in methanol (430 mL, iodine seemed to be poorly soluble in MeOH). When the brown iodine color persisted, the solution was diluted with methanol. The mixture was stirred at room temperature overnight. The solution was filtered, the solid was collected and dried to afford compound **5** as a white powder (64.87 g, 99 % yield). *R_f* = 0.4 (Et₂O:cyclohexane=1:6).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ = 7.53 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 298 K) δ = 156.5, 127.7, 127.5, 124.5, 121.3, 110.4, 55.8.

MS (ESI): calculated for C₁₄H₁₅O₂S₂ [M+H]⁺ 279.05, Found: 279.15.

Compound 6



N,N-diethyl-3-hydroxybenzamide (6): To 3-hydroxybenzoic acid (40 g, 289 mmol) were added SOCl₂ (454 g, 276 mL, 3779 mmol) in excess and one drop of dry DMF at rt under Ar. The mixture was refluxed

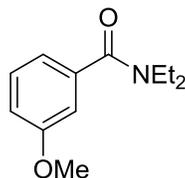
at 70°C for 1 h and then cool down to rt. The excess SOCl₂ was removed under vacuum and further azeotroped with toluene. Then dry CH₂Cl₂ (184 mL) was added and the solution was treated slowly with Et₂NH (107 mL, 1040 mmol) at 0°C. The mixture was further stirred at 0°C for 1 h. After the evaporation of CH₂Cl₂, the mixture was dispersed in H₂O (300 mL) and the pH was adjusted to 2-3 and then extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated to give the product **6** as brown crystals (49 g, 88 %). *R_f* = 0.13 (CH₂Cl₂:Et₂O=5:1). As the NMR spectrum was satisfying, no further purification was carried out.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ = 8.64 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 6.77-6.75 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 298 K) δ = 172.14, 157.08, 137.08, 129.42, 117.09, 116.92, 114.02, 43.54, 39.54, 14.06, 12.77.

MS (ESI): calculated for C₁₁H₁₆NO₂ [M+H]⁺ 194.12, Found: 193.98.

Compound 7



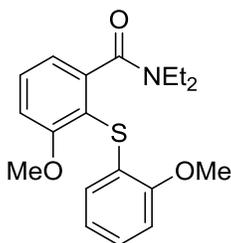
***N,N*-diethyl-3-methoxybenzamide (7)**: To a solution of compound **6** (17.56 g, 90.87 mmol) in acetone (160 mL) was added K₂CO₃ (27.63 g, 199.9 mmol) and MeI (12.46 mL, 200.2 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 15 h. After the reaction, the solvent was evaporated and the residue was partitioned by water (100 mL) and EtOAc (2 x 200 mL). The organic phase was combined and dried over Na₂SO₄. Evaporation of the solvent afforded compound **7** (18.83 g, quant. yield). *R_f* = 0.3 (Et₂O:cyclohexane=1:2). As the NMR spectrum was satisfying, no further purification was carried out.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ = 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94-6.90 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 298 K) δ = 170.80, 159.39, 138.40, 129.35, 118.21, 114.80, 111.54, 55.12, 43.08, 39.03, 14.07, 12.72.

MS (ESI): calculated for C₁₂H₁₈NO₂ [M+H]⁺ 208.13, Found: 208.19.

Compound 8



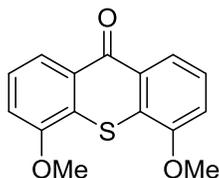
***N,N*-diethyl-3-methoxy-2-((2-methoxyphenyl)thio)benzamide (8):** To a solution of THF (200 mL) were added *s*-BuLi (1.4 M in cyclohexane, 68.2 mL, 95.5 mmol) and TMEDA (14.4 mL, 95.5 mmol) at -78°C. After stirring for 1h, a solution of **7** (18 g, 86.8 mmol) dissolved in THF (120 mL) was cooled at -78°C and then added dropwise. After striring 1h, a solution of compound **5** (44 g, 158 mmol) in THF (290 mL) was added dropwise at -78°C. The mixture was stirred at this temperature and allowed to warm to rt. After 20 h, the mixture was diluted with Et₂O (150 mL) and washed with 1 M NaOH solution (2 x 300mL). The organic layer was concentrated under vacuum and then purified by column chromatography (silica gel, EtOAc:toluene=1:6) to give the desired compound **8** as a white solid (17.40 g, 58 % yield). *R_f* = 0.2 (toluene:EtOAc=2:1).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ = 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 2H) 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 298 K) δ = 168.6, 160.5, 155.6, 145.2, 131.1, 127.0, 125.8, 125.4, 120.9, 118.7, 116.1, 111.2, 110.2, 56.1, 55.7, 42.6, 38.5, 13.8, 12.4.

HRMS (*m/z*): calculated for C₁₉H₂₃LiNO₃S [M+Li]⁺ 352.1554, Found: 352.1553.

Compound 9



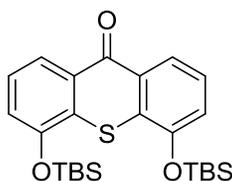
4,5-dimethoxy-9H-thioxanthen-9-one (9): To a solution of diisopropylamine (35.5 mL, 251.3 mmol) in THF (300 mL) was added *n*-butyllithium (1.6 M solution in cyclohexane, 158 mL, 254.3 mmol) at -78°C and after 30 min the dry ice bath was removed. Then to the newly prepared LDA solution was added a compound **8** (17.2 g, 49.79 mmol) solution in THF (225 mL) dropwise at 0°C. The mixture was allowed to reach rt and was stirred for 1 h before a saturated NH₄Cl solution (120 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The combined organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated under vaccum affording the desired compound **9** (13.56 g, quant. yield) as a yellow solid. *R_f* = 0.47 (toluene). As the NMR spectrum was satisfying, no further purification was carried out.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ = 8.25 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.16-7.13 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 298 K) δ = 180.2, 154.9, 130.0, 127.7, 126.0, 121.5, 112.1, 56.4.

HRMS (*m/z*): calculated for C₁₅H₁₂LiO₃S [M+Li]⁺ 279.0662, Found 279.0664.

Compound 10



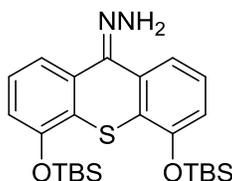
4,5-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-9H-thioxanthen-9-one (10): To a solution of **9** (8 g, 29.38 mmol) in dry CH_2Cl_2 (177 mL) was added BBr_3 (1 M solution in CH_2Cl_2 , 116.5 mL, 116.5 mmol) at rt slowly. The mixture was stirred at rt overnight. Then cold water was added slowly at 0°C . The mixture was extracted with EtOAc until the water layer became colorless. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and used directly for the next step without further purification.

To a solution of the crude bis-phenol in dry THF (300 mL) was added imidazole (6.48 g, 95.2 mmol), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (16 mL, 92.38 mmol) at rt under argon. The mixture was stirred overnight and purified by flash column chromatography (silica gel, toluene) affording the desired compound **10** (12.80 g, 92 % over two steps) as a yellow solid. $R_f = 0.7$ (toluene:EtOAc=6:1).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) $\delta = 8.25$ (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 2H), 1.11 (s, 18H), 0.35 (s, 12H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K) $\delta = 180.6, 151.3, 130.60, 130.4, 125.7, 122.0, 119.7, 25.9, 18.5, -4.1$. HRMS (m/z): calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{LiO}_3\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ 479.2079, Found: 479.2071.

Compound 11



(4,5-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-9H-thioxanthen-9-ylidene)hydrazine (11): To a solution compound **10** (13 g, 27.5 mmol) in THF (180 mL) was added P_2S_5 (19 g, 85.44 mmol). The mixture was stirred at $60\text{--}65^\circ\text{C}$ for 1h and then filtered. The residue was washed with CH_2Cl_2 until the eluent became colorless. The solvent was evaporated and a light red solid was obtained. This crude product (thioketone) was used directly for the next step without any characterization.

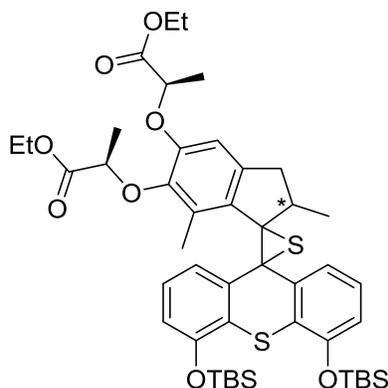
To the crude thioketone solution in ethanol (280 mL) was added hydrazinemonohydrate (13.4 mL, 137 mmol) dropwise at 0°C . The mixture was stirred at rt for 1h and then purified by flash column chromatography (alumine gel, toluene:EtOAc=2:1) affording pure compound **11** (11.50 g, 86 % over two steps) as an orange solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ = 7.65 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 1.09 (s, 9H), 1.07 (s, 9H), 0.32 (s, 6H), 0.28 (s, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K) δ = 152.47, 150.71, 142.04, 135.19, 127.64, 126.60, 126.57, 125.23, 124.07, 120.48, 118.66, 117.65, 116.65, 25.87, 25.84, 18.38, -4.14.

MS (ESI): calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487.23, Found: 487.31.

Compound 12



Episulfide (12): In a dry flask covered with foil to protect it from light, sodium sulfate (18.46 g, 130 mmol), and MnO_2 (11.3 g, 130 mmol) were added to a solution of the hydrazine **10** (6.33 g, 13 mmol) in 40 mL of dry THF and stirred for 40 min at 0°C under argon. This mixture was then filtered via cannula into another dry flask under argon, at 0°C , protected from light, and rinsed through four times with 5 mL portions of dry THF. A solution of the thioketone **4** (5.31 g, 13 mmol) in THF (40 mL) was added dropwise to the mixture at 0°C . The mixture was stirred overnight slowly allowing to warm to room temperature. The solvent was then removed under vacuum and the crude residue purified using column chromatography (silica gel, toluene \rightarrow toluene:EtOAc=1000:1 \rightarrow 200:1). This yielded decent separation of the diastereomers: *R* (3.70 g), *S* (4 g) and remaining mixture (800 mg).

For *R,R,R*-isomer: R_f = 0.7 (toluene:EtOAc=6:1).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ = 7.39 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.61 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 5H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35-1.32 (m, 1H), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.26 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), -0.07 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K) δ = 172.5, 171.9, 151.6, 151.5, 149.7, 144.7, 140.3, 139.9, 136.1, 131.6, 128.9, 127.9, 127.8, 126.2, 125.5, 123.5, 121.7, 117.5, 116.9, 108.9, 77.5, 77.2, 73.2, 71.6, 61.9, 60.9, 60.6, 41.1, 37.7, 25.9, 25.8, 21.1, 18.9, 18.4, 18.3, 18.2, 14.2, 14.1, 12.4, -3.9, -4.2, -4.3, -4.7.

MS (ESI): calculated for $\text{C}_{46}\text{H}_{65}\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 865.37, Found: 865.46.

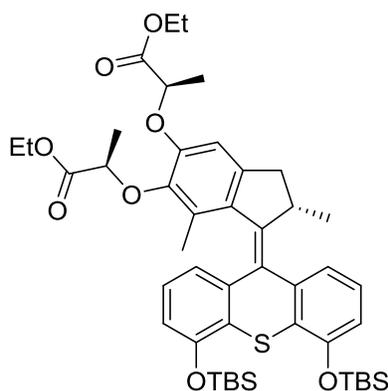
For *R,R,S*-isomer: $R_f = 0.65$ (toluene:EtOAc=6:1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) $\delta = 7.38$ (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.59 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.22-4.12 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.35-1.32 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.26 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), -0.09 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K) $\delta = 172.7, 171.9, 151.5, 151.4, 149.1, 143.8, 140.0, 139.7, 136.1, 131.5, 128.8, 127.9, 126.2, 125.5, 123.6, 121.7, 117.5, 116.9, 107.8, 77.2, 76.5, 72.5, 71.4, 61.7, 61.1, 60.6, 40.9, 37.6, 25.9, 25.8, 21.1, 18.6, 18.4, 18.3, 18.2, 14.1, 14.0, 12.4, -4.0, -4.2, -4.3, -4.8$.

HRMS (m/z): calculated for $\text{C}_{46}\text{H}_{64}\text{O}_8\text{LiS}_2\text{Si}_2$ [$\text{M}+\text{Li}$] $^+$ 871.3739, Found: 871.3738.

Compound 13



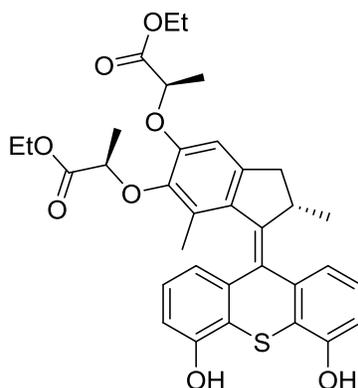
(*S*^{*}) Fully protected bis-ester-bis-OTBS motor (12): To a solution of fully protected (*S*^{*})-episulfide **12** (3 g, 3.47 mmol) in toluene (100 mL) was added PPh_3 (15 g, 57.3 mmol). The mixture was stirred at 130°C for 24 h, concentrated and purified by flash column chromatography (silica gel, toluene→toluene:EtOAc=50:1) affording pure (*S*^{*})-motor **13** (2.71 g, 94 %) as a yellow solid. $R_f = 0.63$ (toluene:EtOAc=6:1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) $\delta = 7.29$ (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.78-4.72 (m, 2H), 4.27-4.09 (m, 5H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.32 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.08 (s, 9H), 0.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.29 (s, 3H), 0.27 (s, 6H), 0.25 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K) $\delta = 172.4, 171.9, 152.7, 152.2, 149.6, 145.5, 144.4, 141.9, 141.8, 138.3, 133.4, 130.8, 128.1, 127.7, 127.1, 126.4, 126.1, 120.9, 120.2, 116.3, 115.5, 108.1, 76.9, 72.9, 61.2, 60.6, 39.4, 37.9, 25.9, 18.9, 18.5, 18.4, 14.4, 14.1, 14.0, -3.9, -4.0, -4.3, -4.4$.

MS (ESI): calculated for $\text{C}_{46}\text{H}_{65}\text{O}_8\text{SSi}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 833.39 Found: 833.58.

Compound 14



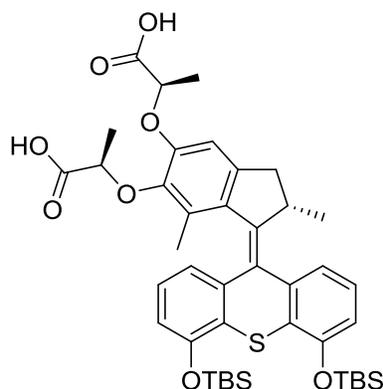
(S*)-Motor bis-ester-bis-phenol (14): To a solution of motor **13** (2.08 g, 2.45 mmol) in THF (70 mL) was added TBAF (1M solution in THF, 8.5 mL, 8.5 mmol) at 0°C and the mixture was stirred at this temperature for 5 min. Then a saturated solution of NH₄Cl (120 mL) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 100 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuum. Further purification by flash column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂→CH₂Cl₂:MeOH=100:1→10:1) afforded compound **14** as a yellow solid (1.48 g, quant. yield). *R_f* = 0.2 (CH₂Cl₂:MeOH=20:1).

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, 298 K) δ = 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.64 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 4.86 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.78 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 5H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.35 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz, 298 K) δ = 174.2, 173.5, 155.7, 155.2, 151.1, 146.5, 145.5, 143.8, 143.5, 140.2, 134.7, 131.9, 130.2, 127.9, 127.8, 124.0, 123.3, 120.5, 120.0, 113.2, 113.1, 109.4, 77.9, 74.1, 62.4, 62.0, 40.4, 39.3, 19.3, 18.9, 18.7, 15.0, 14.5, 14.4.

HRMS (*m/z*): calculated for C₃₄H₃₆LiO₈S [M+Li]⁺ 611.2286, Found: 611.2284.

Compound 15



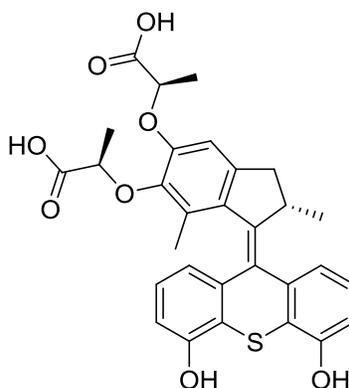
(S*)-Motor bis-acid-bis-OTBS (15): A mixture of motor **13** (100 mg, 0.12 mmol) and $(\text{CH}_3)_3\text{SnOH}$ (76 mg, 5 eq.) in DCE (2.5 mL) reacted under microwave conditions (100°C, 300 W, fixed power) for 5 h. DCE was removed under vacuum and the mixture diluted with EtOAc, washed with H_2O affording the product **15** as a slight gray solid in quantitative yield. $R_f = 0.13$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, 298 K) $\delta = 7.37$ (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.63 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 4.83 (q, 1H), 4.68 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.38 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 18H), 0.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.33-0.29 (4s, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz, 298 K) $\delta = 178.5, 154.1, 153.5, 152.5, 147.1, 146.1, 143.5, 143.4, 139.9, 133.7, 131.5, 129.3, 129.0, 128.2, 127.8, 127.6, 122.3, 121.7, 117.8, 117.1, 109.4, 79.4, 75.4, 40.4, 39.2, 26.6, 19.7, 19.4, 19.3, 19.2, 15.2, -3.5, -3.7, -3.8, -4.0$.

MS (ESI): calculated for $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{O}_8\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 777.33, Found: 776.32.

Compound 16



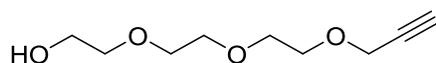
(S*) Fully deprotected bis-acid-bis-phenol motor (16): To a solution of motor **15** (67.4 mg, 0.085 mmol) in THF (2.5 mL) was added TBAF (1M in THF, 0.3 mL, 0.3 mmol) at 0°C and the mixture was stirred at this temperature for 5 min. Then a saturated solution of NH_4Cl (5 mL) was added and the mixture was extracted with $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=3:1$ (3×10 mL). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuum. Further purification by flash column chromatography (silica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=50:1 \rightarrow \text{MeOH}$) afforded the desired compound **16** as a yellow solid (23.0 mg, 48 % yield). $R_f = 0.7$ (MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, 298 K) $\delta = 7.25$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.63 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.57 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.45-3.88 (m, 1H), 2.37 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz, 298 K) δ = 176.6, 155.9, 155.2, 151.4, 146.5, 145.6, 144.0, 143.8, 140.2, 134.8, 132.2, 130.3, 128.0, 124.1, 123.3, 120.6, 120.4, 113.3, 113.2, 109.6, 109.4, 78.6, 74.2, 40.5, 39.3, 30.9, 19.3, 19.1, 18.8, 15.3.

MS (ESI): calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{O}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 549.16, Found: 549.31.

Compound 17



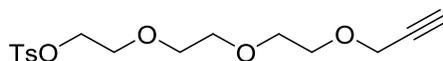
2-(2-(2-(prop-2-yn-1-yloxy)ethoxy)ethoxy)ethan-1-ol (17) : To a solution of triethylene glycol (8.12 g, 54.04 mmol) in THF (190 mL) was added t-BuOK (3.14 mg, 27.14 mmol, 97 %) under argon at rt. The mixture was stirred for 30 min before a solution of propargyl bromide (2.9 mL, 26.9 mmol, 80 % in toluene) in THF (100 mL) was added dropwise. The final mixture was stirred at rt for 15 h. The mixture was filtered through celite and washed with CH_2Cl_2 . Further purification was performed on flash column chromatography (silica gel, EtOAc) affording the product **17** as a slight yellow oil (4.62 g, 91 % yield based on propargyl bromide). R_f = 0.3 (EtOAc).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ = 4.03-4.02 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 10H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.18 (br, 1H), 2.37-2.36 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K) δ = 79.2, 74.4, 72.1, 70.1-69.8, 61.0, 57.8.

MS (ESI): calculated for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 189.11, Found: 189.33.

Compound 18



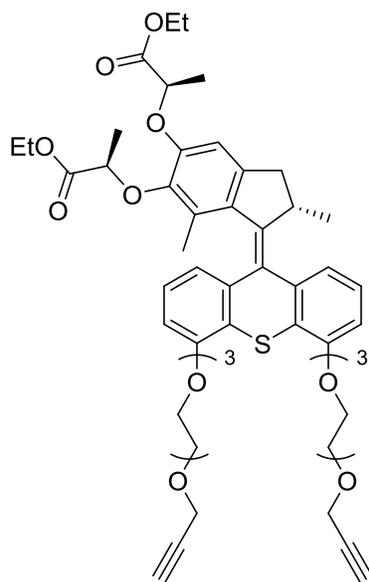
2-(2-(2-(prop-2-yn-1-yloxy)ethoxy)ethoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (18) : To a solution of alkyne **17** (4.62 g, 24.55 mmol) in THF (30 mL) was added a NaOH (3.04 g, 76.01 mmol) solution in water (30 mL) at 0°C . A solution of TsCl (6 g, 31.47 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise at 0°C . The mixture was stirred while allowed to reach rt overnight before being diluted with water (100 mL) and extracted with Et_2O (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over sodium sulfate and the solvent evaporated under reduced pressure to yield the pure tosylate product **18** (5.8 g, 69 %) as a colorless oil. R_f = 0.45 (*n*-hexane:EtOAc=1:1).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ = 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70-3.67 (m, 4H), 3.65-3.63 (m, 2H), 3.60 (s, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (t, J = 2.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K) δ = 144.7, 133.0, 129.7, 127.9, 79.6, 74.5, 70.6, 70.5, 70.4, 69.2, 69.0, 68.6, 58.3, 21.6.

HRMS (m/z): calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{LiO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$ 349.1292, Found: 349.1285.

Compound 19



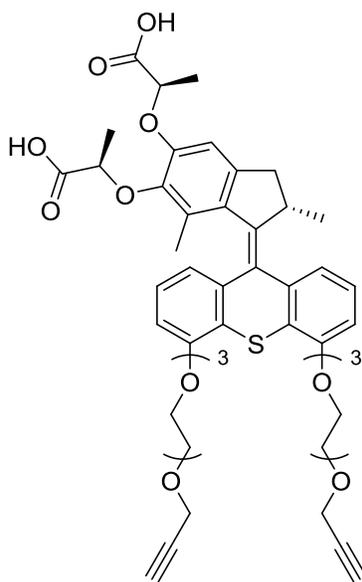
(*S)-Motor bis-ester-bis-alkyne (19):** To a mixture of the bis-phenol **14** (130 mg, 0.215 mmol) and K_2CO_3 (124 mg, 0.897 mmol) in DMF (8 mL) was added a solution of alkyne **18** (247.1 mg, 0.722) in DMF (4 mL). The mixture was stirred at 50°C over the weekend. Then the mixture was diluted with water (40 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and purified by flash column chromatography (silica gel, cyclohexane:EtOAc=5:1→3:1→1:1) affording **19** as a yellowish solid (182.2 mg, 90% yield). R_f = 0.2 (EtOAc:cyclohexane=1:1).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, 298 K) δ = 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.79 (q, J = 6.8 Hz, 1H) 4.77 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.31-4.08 (m, 13H), 3.98-3.93 (m, 4H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.72-3.67 (m, 12H), 3.34 (m, J = 15.2, 6.0 Hz, 1H), 2.42 (t, J = 2.4 Hz, 1H) 2.41 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, 298 K) δ = 172.5, 172.0, 155.8, 155.3, 149.6, 145.9, 144.4, 141.9, 141.7, 138.2, 133.4, 131.0, 127.6, 126.7, 126.4, 124.9, 124.6, 120.9, 120.3, 109.5, 109.0, 108.0, 79.7, 77.2, 76.8, 74.5, 72.9, 71.1, 70.8, 70.4, 69.7, 69.6, 69.1, 68.8, 61.2, 60.7, 58.4, 39.5, 38.1, 18.9, 18.6, 18.4, 14.5, 14.1, 14.0.

MS (ESI): calculated for $C_{52}H_{65}O_{14}S$ $[M+H]^+$ 945.41 Found: 945.51.

Compound 20



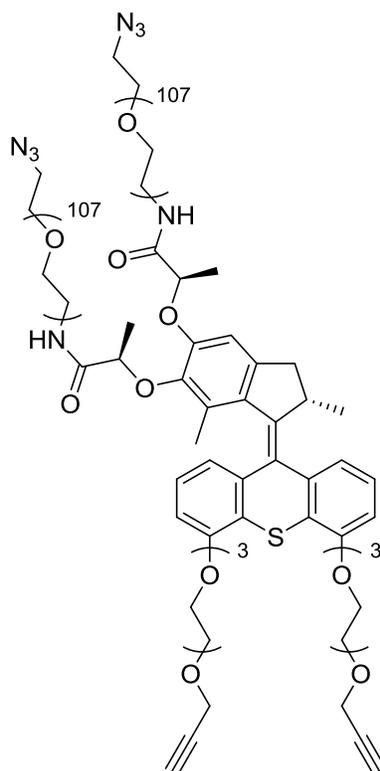
(S*)-Motor bis-acid-bis-alkyne (20): To a solution of bis-ester **19** (480 mg, 0.51 mmol) in THF/MeOH (1.5 mL/1.5 mL) was added a NaOH (102 mg, 2.55 mmol) solution in water (1.5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 min and then quenched with 1 M HCl (1 mL) at 0°C. The mixture was then washed with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic phase was dried over Na₂SO₄, concentrated in vacuum and further purified by flash column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂→CH₂Cl₂:MeOH=100:1→20:1) affording the desired product **20** as a slightly green solid (435.2 mg, 96 % yield). *R_f* = 0.1 (CH₂Cl₂:MeOH=100:1).

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, 298 K) δ = 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.81 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.62 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.30-4.10 (m, 9H), 3.92-3.89 (m, 4H), 3.78-3.77 (m, 4H), 3.66-3.60 (m, 12H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz, 298 K) δ = 176.1, 175.5, 157.4, 156.8, 151.5, 147.2, 145.5, 143.8, 143.2, 139.5, 134.5, 131.9, 129.3, 128.0, 126.4, 125.6, 122.0, 121.3, 110.8, 110.6, 109.5, 80.7, 78.4, 76.0, 74.3, 73.7, 72.1, 71.7, 71.6, 71.4, 70.9, 70.8, 70.2, 70.1, 62.3, 59.1, 40.4, 39.3, 19.3, 19.1, 18.8, 15.2.

HRMS (*m/z*): calculated for C₄₈H₅₆LiO₁₄S [M+Li]⁺ 895.3546, Found: 895.3542.

Compound 21



(S*)-Motor-PEG₅₀₀₀ bis-azide-bis-alkyne (21): To a solution of bis-acid **20** (15.1 mg, 0.017 mmol) in CH₂Cl₂ (0.4 mL) was added HOBt (7.2 mg, 0.052 mmol, 97 %) and EDC.HCl (24.5 mg, 0.128 mmol, 81 %) at room temperature. After stirring for 40 min, a solution of N₃-PEG-NH₂ (M_w= 4790 g.mol⁻¹, 170.8 mg, 0.0357 mmol) in CH₂Cl₂ (0.6 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature over the weekend. After removal of the solvent, the residue was then purified by reversed phase column chromatography (C₁₈, Merck, MeOH:water=3:7→8 :2) affording compound **21** as a slightly white solid (89 mg, 50 % yield).

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, 298 K) δ = 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.73 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.34-4.16 (m, 9H), 3.98-3.94 (m, 4H), 3.84-3.79 (m, 12H), 3.74-3.36 (m, 1084H), 2.85 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

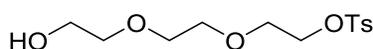
Gel G-1

5 mM (S*)-Motor-PEG₅₀₀₀ gel (G-1): To a solution of motor **21** (n=107) (35 mg, 3.32 μ mol) in degassed DMF (0.3 mL) was added PMDETA (210 μ L, 0.97 mmol) and CuBr (140 mg, 0.97 mmol). The mixture was heated at 80 °C and a gel was formed very quickly within 1 min. Then degassed DMF (0.5 mL) was added and the mixture was stirred at 80 °C for further 30 min. The gel was washed extensively with EDTA

solution and water. Using acetonitrile, the gel was brought into toluene gradually. Finally, a colorless and transparent gel **G-1** was obtained.

Alternative procedure : In a vial, the motor **21** (10.6 mg, 1.1 μmol) was dissolved in dry DMF (160 μL). Then a solution of CuBr (0.3 mg, 2 μmol), PMDETA (0.4 μl , 2 μmol) in dry DMF (39.6 μL) was added into the motor solution. This mixture was then transferred into a home-made metal mold (2 cm \times 2 cm \times 458 μm) using a pipette. The mold was then heated up to 80 $^{\circ}\text{C}$ in a sand bath for 30 min and cooled down to room temperature for another 30 min. After unmolding, the formed gel was washed with EDTA and water. Using acetonitrile, the gel was brought into toluene gradually. Finally, a colorless and transparent gel **G-1** was obtained.

Compound 22

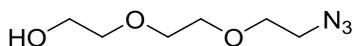


2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (22): Protocol adapted from literature.¹⁹¹

NEt_3 was added to triethylene glycol (2 g, 13.32 mmol) under argon. The mixture was cooled down to 0 $^{\circ}\text{C}$, and then TsCl (2.54 g, 13.32 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to reach rt and was stirred overnight. The suspension was filtered, solvent was removed under reduced pressure after drying over Na_2SO_4 . The crude mixture was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane:EtOAc=4:6 \rightarrow 3:7 \rightarrow 2:8 \rightarrow EtOAc). Affording compound **22** (2 g, 49 %) as a yellow oil. R_f = 0.10 (*n*-hexane:EtOAc=4:6).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ = 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.61 (s, 4H), 3.58 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 1H), 1.58 (s, 1H).

Compound 23

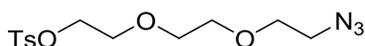


2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethan-1-ol (23): Protocol adapted from literature.¹⁹¹

In a dry round bottom flask, NaN_3 (0.8 g, 12.3 mmol) was added to a solution of TEG-OTs **22** (1.5 g, 4.93 mmol) in dried DMF (10 mL). The reaction mixture was heated to reflux overnight. The mixture was cooled down to rt, the solvent was removed under vacuum and the crude product was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane:EtOAc=4:6 \rightarrow 3:7 \rightarrow 2:8). Affording compound **23** (0.7 g, 81 %) as a yellow oil. R_f = 0.17 (*n*-hexane:EtOAc=4:6).

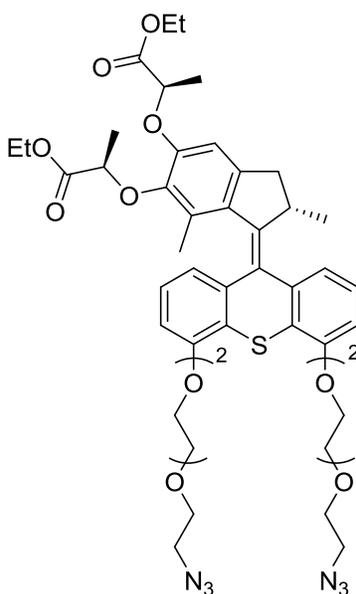
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ = 3.76-3.71 (br, 2H), 3.70-3.65 (m, 6H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.40 (t, J = 5.0 Hz, 2H).

Compound 24



2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (24): Protocol adapted from literature.¹⁹¹ NEt₃ (2.4 mL, 17.27 mmol) was added to a solution of azide-TEG **23** (1.5 g, 8.56 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) and cooled down to 0°C. TsCl (2.5 g, 13.11 mmol) was added and the mixture was allowed to reach rt and stirred overnight. The mixture was then diluted by CH₂Cl₂ (100 mL) and washed successively by 3% HCl solution (60 mL) and brine (60 mL). The combined organic layers were concentrated under vacuum and the crude product was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane:EtOAc=8:2→7:3) to afford compound **24** as a yellow oil (2.45 g, 87 % yield). *R_f* = 0.4 (cyclohexane:EtOAc=6:1). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ = 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.16 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.36 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

Compound 25

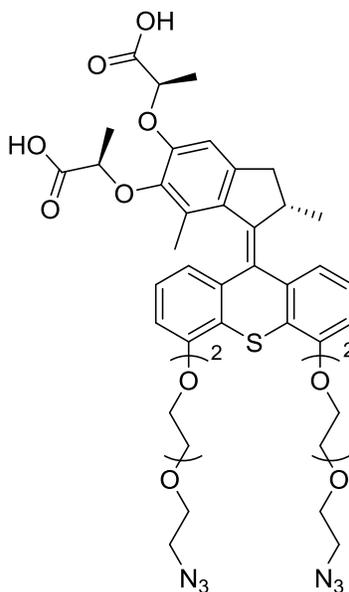


(S*)-Motor bis-ester-bis-azide (25): To a mixture of the bis-phenol **14** (500 mg, 0.8268 mmol) and K₂CO₃ (396 mg, 2.87 mmol) in DMF (48 mL) was added a solution of **24** (645 mg, 1.96) in DMF (12 mL). The mixture was stirred at 45°C over the weekend. Then the mixture was diluted with water (100 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and purified by flash column chromatography (silica gel, cyclohexane:EtOAc=2:1→1:1) affording compound **25** as a yellowish solid (690 mg, 91 %). *R_f* = 0.3 (EtOAc:cyclohexane=1:1).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ = 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.83-4.72 (m, 2H), 4.34-4.06 (m, 10H), 4.00-3.93 (m, 4H), 3.87-3.82 (m, 4H), 3.76-3.66 (m, 8H),

3.38 (brt, $J = 4.9$ Hz, 3H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.33 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K) $\delta = 172.6, 172.1, 155.9, 155.4, 149.7, 146.0, 144.5, 142.0, 141.9, 138.4, 13.4, 131.1, 127.7, 126.9, 126.5, 125.0, 124.7, 121.0, 120.4, 109.6, 109.1, 108.1, 73.0, 71.3, 70.9, 70.2, 69.8, 68.9, 61.3, 60.8, 50.8, 39.6, 38.2, 27.0, 19.1, 18.7, 18.5, 14.6, 14.2$.
 MS (ESI): caclulated. for $\text{C}_{52}\text{H}_{65}\text{O}_{14}\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 945.41, Found: 945.51

Compound 26

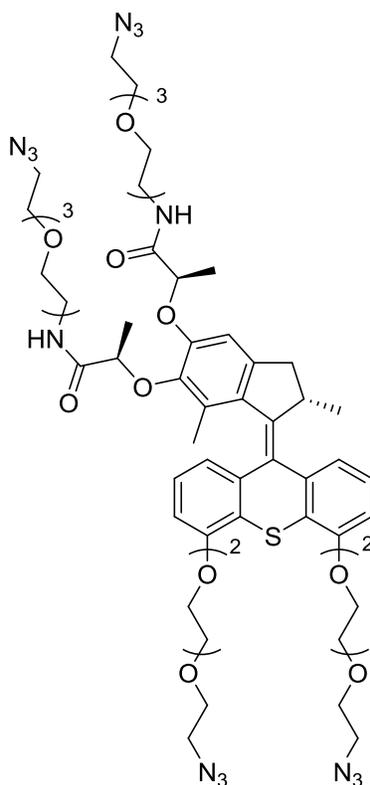


(*S)-Motor bis-acid-bis-azide (26):** Bis-ester protected motor **25** (690 mg, 0.75 mmol) was dissolved in a mixture of THF:MeOH:H₂O (12:12:12 mL) along with sodium hydroxide (198.2 mg, 4.96 mmol) and stirred overnight at 45°C. The reaction mixture was quenched by using a 1 M hydrochloric acid solution (100 mL). The mixture was extracted with dichloromethane (5 x 100 mL), the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated under vacuum affording the desired pure compound **26** (580.8 mg, 90 % yield) as a pale-green solid. $R_f = 0.34$ (CH_2Cl_2 :MeOH=10:1).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.65 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.89-4.78 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 2H), 4.25-4.08 (m, 3H), 4.03-3.90 (m, 4H), 3.89-3.79 (m, 4H), 3.78-3.67 (m, 8H), 3.63 (s, 1H), 3.38 (t, $J = 5.5$ Hz, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.39 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 1.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.64 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K) δ 175.5, 175.3, 156.2, 155.5, 145.5, 145.4, 143.2, 141.5, 137.9, 131.1, 130.9, 128.7, 126.8, 126.7, 125.2, 124.5, 121.0, 120.3, 110.5, 109.8, 109.4, 71.3, 71.0, 70.9, 70.2, 69.9, 69.1, 68.9, 50.9, 39.7, 38.2, 32.1, 29.8, 22.8, 19.0, 18.5, 18.2, 15.2, 14.3.

HRMS (m/z): calculated. for $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 885.311, Found: 885.312.

Compound 27



(*S) Short-motor tetra-azide (27):** To a solution of bis-acid **26** (190 mg, 0.220 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added HOBt (68 mg, 0.50 mmol) and EDC.HCl (254.2 mg, 1.33 mmol) at room temperature. After 40 min, N₃-TEG-NH₂ (Mw= 218.25 g.mol⁻¹, 109 mg, 0.50 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. After removal of the solvent, the residue was purified flash column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂:MeOH=100:1→50:1→20:1→10:1) affording compound **27** as a green oil (211 mg, 76 % yield). *R*_f = 0.55 (CH₂Cl₂:MeOH=10:1).

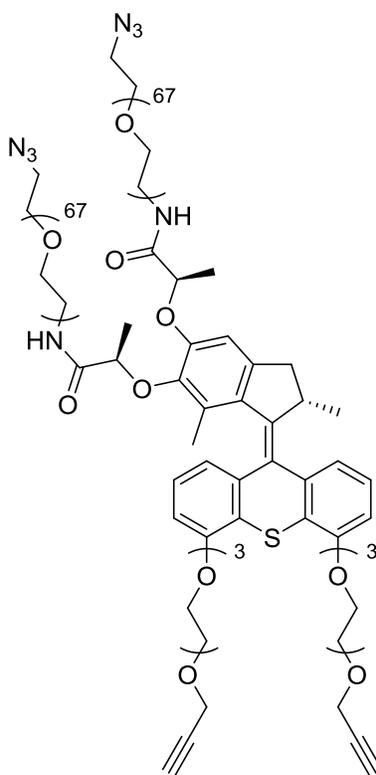
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K): δ = 7.57 (t, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.65 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 4.23-4.09 (m, 3H), 4.00-3.88 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.71-3.63 (m, 9H), 3.62-3.93 (m, 26H), 3.37-3.28 (m, 10H), 2.35 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 298 K): δ = 172.51, 172.05, 156.03, 155.37, 149.77, 145.46, 143.64, 142.87, 141.57, 137.88, 134.15, 130.95, 128.32, 126.75, 126.68, 124.93, 124.30, 120.95, 120.19, 109.63, 109.21, 109.07, 79.02, 76.14, 71.19, 70.82, 70.78, 70.73, 70.66, 70.63, 70.57, 70.52, 70.50, 70.27, 70.23, 70.10, 70.01, 69.81, 69.78, 68.91, 68.77, 50.75, 50.67, 39.66, 38.89, 38.04, 29.69, 19.11, 18.96, 15.22.

Gel G-2

(S*) Short-Motor tetra-azide –bis-alkyne gel PEG₁₅₀₀ (G-2): To a solution of motor **27** (7.67 mg, 6.08 μmol) and bis-alkyne PEG1500 (18.72 mg, 12.16 μmol) in degassed DMF (250 μL) was added a PMDETA (5.0 μL , 24.3 mmol) and CuBr (3.5 mg, 24.4 mmol) solution in degassed DMF (245 μL) before the mixture was heated at 80°C. The obtained gel was washed extensively with EDTA solution and water. Using acetonitrile, the gel was brought into toluene gradually. Finally, a colorless and transparent gel **G-2** was obtained.

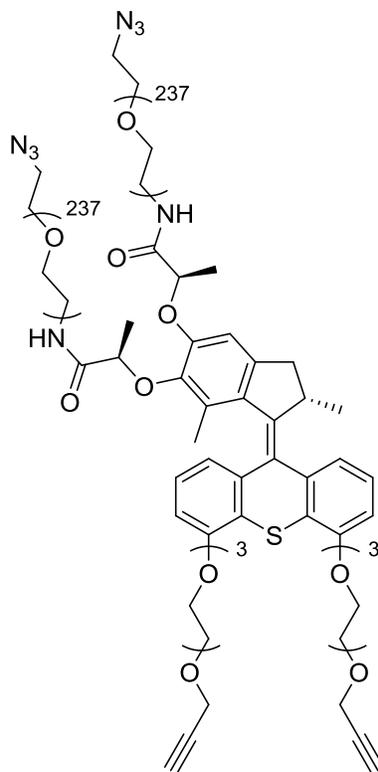
Compound 28



(S*)-Motor-PEG₃₀₀₀ bis-azide-bis-alkyne (28): To a solution of bis-acid motor **20** (10 mg, 0.011 mmol) in CH₂Cl₂ (0.4 mL) was added HOBt (5 mg, 0.028 mmol, 97 %) and EDC (18 mg, 0.090 mmol, 81 %) at room temperature. After 15 min, a solution of N₃-PEG₃₀₀₀-NH₂ (M_w = 3073 g·mol⁻¹, 68 mg, 0.022 mmol) in CH₂Cl₂ (0.6 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 21 h. After removal of the solvent, the residue was purified by reversed phase column chromatography (C₁₈, Merck, MeOH:water=3:7→8:2) affording the product **28** as a slightly white solid (30 mg, 38 % yield).

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, 298 K) δ = 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.73 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.34-4.16 (m, 7H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.84-3.79 (m, 6H), 3.74-3.36 (m, 559H), 2.86 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.85 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

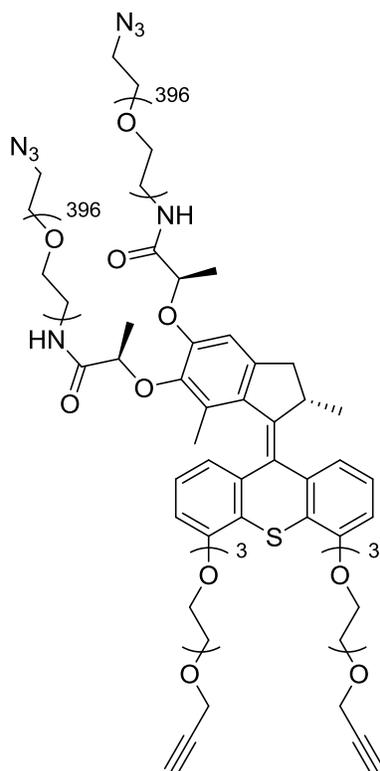
Compound 29



(S*)-Motor-PEG₁₀₀₀₀ bis-azide-bis-alkyne (29): To a solution of bis-acid motor **20** (10 mg, 0.0112 mmol) in CH₂Cl₂ (0.4 mL) was added HOBt (5 mg, 0.028 mmol, 97 %) and EDC (18 mg, 0.09 mmol, 81 %) at room temperature. After 15 min, a solution of N₃-PEG₁₀₀₀₀-NH₂ (M_w=10526 g·mol⁻¹, 236 mg, 0.022 mmol) in CH₂Cl₂ (0.6 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. After removal of the solvent, the residue was purified by reversed phase column chromatography (C₁₈, Merck, MeOH:water=3:7→8 :2) affording compound **29** as a slightly white solid (90 mg, 36 % yield).

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, 298 K) δ = 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.74 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.34-4.16 (m, 12 H), 3.96-3.36 (m, 1922H), 2.87 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.86 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

Compound 30



(S*)-Motor-PEG₂₀₀₀₀ bis-azide-bis-alkyne (30): To a solution of bis-acid motor **20** (5 mg, 0.0056 mmol) in CH₂Cl₂ (0.4 mL) was added HOBt (2.5 mg, 0.014 mmol, 97 %) and EDC (9 mg, 0.045 mmol, 81 %) at room temperature. After 10 min, a solution of N₃-PEG₂₀₀₀₀-NH₂ (M_w=17479 g.mol⁻¹, 196 mg, 0.011 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then another portion of HOBt (2.5 mg, 0.014 mmol), EDC (9 mg, 0.045 mmol) and N₃-PEG₂₀₀₀₀-NH₂ (10 mg) was added. After another 3.5 h, the solvent was removed in vacuum and the residue was then purified by reversed phase column chromatography (C₁₈, Merck, MeOH:water=3:7→8:2) affording the product **30** as a slightly white solid (106 mg, 53 % yield).

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, 298 K) δ = 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.65 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 3.80-3.40 (m, 3208H), 2.83 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Gel G-3

5 mM (S*)-Motor-PEG₃₀₀₀ gel (G-3): In a vial, the motor **28** (7 mg, 1 μ mol) was dissolved in dry DMF (160 μ L). Then a solution of CuBr (0.3 mg, 2 μ mol), PMDETA (0.4 μ l, 2 μ mol) in dry DMF (39.6 μ L) was added into the motor solution. This mixture was then transferred into a home-made metal mold (2 cm \times 2 cm \times 458 μ m) using a pipette. The mold was then heated up to 80°C in a sand bath for 30 min and cooled down to room temperature for another 30 min. After unmolding, the formed gel was washed with

EDTA and water. Using acetonitrile, the gel was brought into toluene gradually. Finally, a colorless and transparent gel **G-3** was obtained.

Gel G-4

5 mM (S*)-Motor-PEG₁₀₀₀₀ gel (G-4): In a vial, the motor **29** (21.9 mg, 1 μmol) was dissolved in dry DMF (160 μL). Then a solution of CuBr (0.3 mg, 2 μmol), PMDETA (0.4 μl , 2 μmol) in dry DMF (39.6 μL) was added into the motor solution. This mixture was then transferred into a home-made metal mold (2 cm \times 2 cm \times 458 μm) using a pipette. The mold was then heated up to 80°C in a sand bath for 30 min and cooled down to room temperature for another 30 min. After unmolding, the formed gel was washed with EDTA and water. Using acetonitrile, the gel was brought into toluene gradually. Finally, a colorless and transparent gel **G-4** was obtained.

Gel G-5

5 mM (S*)-Motor-PEG₂₀₀₀₀ gel (G-5): In a vial, the motor **30** (35.8 mg, 1 μmol) was dissolved in dry DMF (160 μL). Then a solution of CuBr (0.3 mg, 2 μmol), PMDETA (0.4 μl , 2 μmol) in dry DMF (39.6 μL) was added into the motor solution. This mixture was then transferred into a home-made metal mold (2 cm \times 2 cm \times 458 μm) using a pipette. The mold was then heated up to 80°C in a sand bath for 30 min and cooled down to room temperature for another 30 min. After unmolding, the formed gel was washed with EDTA and water. Using acetonitrile, the gel was brought into toluene gradually. Finally, a colorless and transparent gel **G-5** was obtained.

Gel G-6

4 mM (S*)-Motor-PEG₅₀₀₀ gel (G-6): In a vial, the motor **21** (8.4 mg, 0.8 μmol) was dissolved in dry DMF (160 μL). Then a solution of CuBr (0.3 mg, 2 μmol), PMDETA (0.4 μl , 2 μmol) in dry DMF (39.6 μL) was added into the motor solution. This mixture was then transferred into a home-made metal mold (2 cm \times 2 cm \times 458 μm) using a pipette. The mold was then heated up to 80°C in a sand bath for 30 min and cooled down to room temperature for another 30 min. After unmolding, the formed gel was washed with EDTA and water. Using acetonitrile, the gel was brought into toluene gradually. Finally, a colorless and transparent gel **G-6** was obtained.

Gel G-7

10 mM (S*)-Motor-PEG₅₀₀₀ gel (G-7): In a vial, the motor **21** (21.1 mg, 2 μmol) was dissolved in dry DMF (160 μL). Then a solution of CuBr (0.6 mg, 4 μmol), PMDETA (0.8 μl , 4 μmol) in dry DMF (39.2 μL) was added into the motor solution. This mixture was then transferred into a home-made metal mold (2

cm×2 cm×458 μm) using a pipette. The mold was then heated up to 80°C in a sand bath for 30 min and cooled down to room temperature for another 30 min. After unmolding, the formed gel was washed with EDTA and water. Using acetonitrile, the gel was brought into toluene gradually. Finally, a colorless and transparent gel **G-7** was obtained.

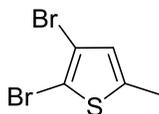
Gel G-8

20 mM (S*)-Motor-PEG₅₀₀₀ gel (G-8): In a vial, the motor **21** (42.1 mg, 4 μmol) was dissolved in dry DMF (160 μL). Then a solution of CuBr (1.2 mg, 8 μmol), PMDETA (1.6 μl, 8 μmol) in dry DMF (38.4 μL) was added into the motor solution. This mixture was then transferred into a home-made metal mold (2 cm×2 cm×458 μm) using a pipette. The mold was then heated up to 80°C in a sand bath for 30 min and cooled down to room temperature for another 30 min. After unmolding, the formed gel was washed with EDTA and water. Using acetonitrile, the gel was brought into toluene gradually. Finally, a colorless and transparent gel **G-8** was obtained.

Gel G-9

40 mM (S*)-Motor-PEG₅₀₀₀ gel (G-9): In a vial, the motor **21** (84.3 mg, 8.1 μmol) was dissolved in dry DMF (160 μL). Then a solution of CuBr (2.4 mg, 16 μmol), PMDETA (3.2 μl, 16 μmol) in dry DMF (36.8 μL) was added into the motor solution. This mixture was then transferred into a home-made metal mold (2 cm×2 cm×458 μm) using a pipette. The mold was then heated up to 80°C in a sand bath for 30 min and cooled down to room temperature for another 30 min. After unmolding, the formed gel was washed with EDTA and water. Using acetonitrile, the gel was brought into toluene gradually. Finally, a colorless and transparent gel **G-9** was obtained.

Compound 31

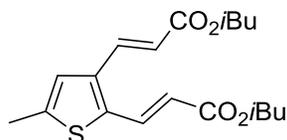


2,3-dibromo-5-methylthiophene (31): A solution of *N*-bromosuccinimide (7.4 g, 41.6 mmol) in DMF (40 mL) was added dropwise to a solution of 4-bromo-2-methylthiophene (4.63 mL, 41.3 mmol) in DMF (130 mL) and stirred overnight at room temperature. Saturated aq. NaHCO₃ (170 mL) was added to the mixture slowly and stirred for an additional 1h. The reaction mixture was extracted with *n*-hexane (3 × 150 mL), washed with water (3 × 150 mL), brine (150 mL), and dried over Na₂SO₄. Removal of solvent under vacuum yielded the product **31** as a colorless oil (9.65 g, 91% yield). *R_f* = 0.9 (*n*-hexane:EtOAc = 5:1). ¹H NMR [(CD₃)₂CO, 400 MHz, 298 K] δ = 6.77 (s, 1H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 298 K) δ = 141.31, 121.82, 127.09, 112.96, 107.4.

MS (ESI): calculated for C₅H₄Br₂S [M+H]⁺ 256.85, Found: 256.57.

Compound 32



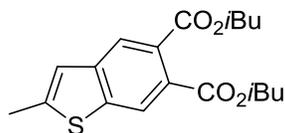
diisobutyl 3,3'-(5-methylthiophene-2,3-diyl)(2E,2'E)-diacrylate (32): In a glass bomb, Pd(OAc)₂ (90 mg, 0.39 mmol) and tri(cyclohexyl)phosphine (221 mg, 0.77 mmol) were added to dry DMF (50 mL) while being purged with Argon. Then the dibromothiophene **31** (2 g, 7.8 mmol), triethylamine (9 mL, 64.8 mmol) and isobutyl acrylate (3 mL, 20.6 mmol) were added to the stirred solution under Argon at rt. The reaction mixture was then heated to 110°C for 4 d, monitoring progress by UPLC until disappearance of the mono-addition product. The solution was cooled to rt, poured into water (70 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product could be purified using column chromatography (silica gel, *n*-hexane:EtOAc=96:4→9:1) to yield the pure diene **32** (2.41 g, 88%) as an amber colored oil. *R_f* = 0.21 (*n*-hexane:EtOAc = 9:1).

¹H NMR [(CD₃)₂CO, 400 MHz, 298 K] δ = 7.99 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 6.6, 2.5 Hz, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 2H), 0.97 (dd, *J* = 6.7, 0.9 Hz, 12H).

¹³C NMR [(CD₃)₂CO, 100 MHz, 298 K] δ = 167.00, 166.56, 144.16, 139.73, 138.74, 134.87, 134.07, 126.04, 121.13, 118.50, 71.08, 71.06, 32.31, 28.66, 23.30, 19.38, 15.62, 14.36.

MS (ESI): calculated for C₁₉H₂₆O₄S [M-H]⁺ 351.16, Found: 351.17.

Compound 33



diisobutyl 2-methylbenzo[*b*]thiophene-5,6-dicarboxylate (33): In a pressure tube purged with Argon, compound **32** (553 mg, 1.6 mmol) was heated to 270°C for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ) (430 mg, 1.9 mmol) was added portionwise to the flask which was subsequently heated to 50°C for 16 h. The reaction was quenched by the slow addition of saturated aq. NaHCO₃ (3 mL) and stirred for an additional 30 min. The resulting mixture was extracted by dichloromethane (3 x 30 mL), the combined organic phase was washed with NaHCO₃ (2 x 30 mL), brine (30 mL) and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under

vacuum and the crude product was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane:EtOAc=9:1) to yield compound **33** (325 mg, 59%) as a colorless oil. $R_f = 0.44$ (silica gel, *n*-hexane:EtOAc=9:1).

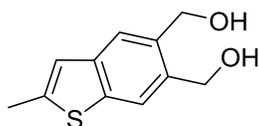
$^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂CO, 400 MHz, 298 K] $\delta = 8.28$ (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.07 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.06 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ [(CD₃)₂CO, 101 MHz, 298 K] $\delta = 168.47, 167.93, 147.05, 143.01, 142.25, 130.19, 128.03, 124.10, 124.05, 123.05, 72.14, 72.12, 28.60, 28.58, 19.45, 16.21$.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) $\delta = 168.47, 167.76, 145.92, 142.03, 141.55, 129.18, 126.87, 123.44, 123.30, 121.97, 71.92, 71.91, 27.93, 27.90, 19.36, 16.53$.

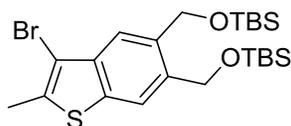
HRMS (m/z) calculated for C₁₉H₂₄O₄S [M+H]⁺ 349.1474, Found: 349.1483.

Compound 34



(2-methylbenzo[*b*]thiophene-5,6-diyl)dimethanol (34): A solution of diisobutyl aluminum hydride (1M in toluene, 7.6 mL, 7.6 mmol) was added dropwise to a solution of **33** (720 mg, 2.06 mmol) in dry dichloromethane (18 mL) at 0 °C and stirred for 2h at the same temperature. The reaction mixture was then quenched at 0 °C with the dropwise addition of sat. aq. rochelle salt (10 mL) which caused the formation of bubbling and salt formation, and this mixture was stirred for an additional 30 mins. The reaction mixture was then filtered and washed with excess ethyl acetate (3 × 100 mL). The organic layer was then washed with water (3 × 100 mL), brine (100 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. Removal of the solvent left a crude white powder including compound **34**, which was carried on to the next step without further purification.

Compound 35



(((3-bromo-2-methylbenzo[*b*]thiophene-5,6-diyl)bis(methylene))bis(oxy))bis(tert-butyl)dimethylsilane (35): A solution of bromine (20 mol/L, 87 μL , 1.74 mmol) in chloroform (3 mL) was added dropwise to a solution of compound **34** (360 mg, 1.73 mmol) in chloroform (9 mL) at 0°C and the reaction was allowed to reach room temperature. After approximately 2 h the reaction mixture went from red to clear and was quenched with the dropwise addition of 10% NaHCO₃ (5 mL) at 0°C. After stirring for 30 mins, the crude mixture was extracted with dichloromethane (3 × 50 mL), the combined

organic phase was washed with water (50 mL), brine (50 mL) and dried over sodium sulfate. The solvent was removed under vacuum to yield a crude oil which was used directly for the next step without further purification.

Tert-butyldimethylsilyl chloride (573.1 mg, 3.8 mmol) and imidazole (517.7 mg, 7.6 mmol) were added to a solution of the previous crude mixture in THF (10 mL). The resulting mixture was heated to 35°C for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, the precipitate was filtered and washed thoroughly with THF (3 x 40 mL). Removal of the solvent and purification of the crude residue by column chromatography (silica gel; *n*-hexane:EtOAc=99:1) provided pure compound **35** (698 mg, 78%) as a white powder. $R_f = 0.21$ (*n*-hexane:EtOAc=98:2).

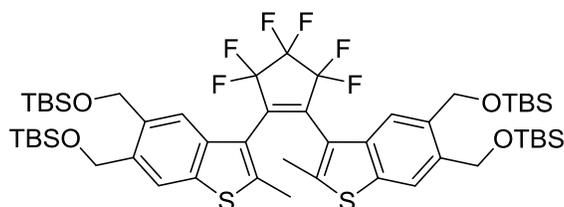
$^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂CO, 400 MHz, 298 K] $\delta = 7.92$ (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.16 (s, 6H), 0.14 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ [(CD₃)₂CO, 100 MHz, 298 K] $\delta = 138.12, 137.48, 137.18, 136.53, 136.08, 121.02, 121.01, 106.79, 63.46, 63.39, 26.32, 18.91, 15.39, -5.08, -5.12$.

$^{13}\text{C NMR}$ [CDCl₃, 100 MHz, 298 K] $\delta = 137.52, 136.13, 136.04, 135.82, 134.91, 120.85, 120.03, 106.68, 63.25, 62.93, 26.10, 18.56, 18.52, 15.63, -5.09, -5.12$.

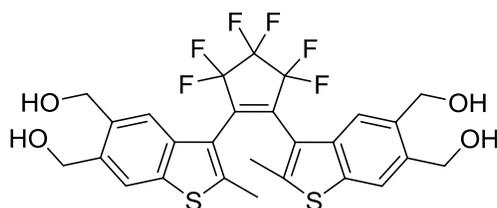
HRMS (m/z) calculated for C₂₃H₃₉BrLiO₂SSi₂ [M+Li]⁺: 521.1553, Found: 521.1537.

Compound 36



(((perfluorocyclopent-1-ene-1,2-diyl)bis(2-methylbenzo[*b*]thiophene-3,5,6-triyl))tetrakis(methylene))tetrakis(oxy))tetrakis(tert-butyldimethylsilane) (36): *s*-BuLi (1.4 M hexanes solution, 430 μL , 0.426 mmol) was added dropwise to a solution of compound **35** (200 mg, 0.387 mmol) in THF (4 mL) at -78°C and the solution was stirred for 30 min at this temperature. A solution of perfluorocyclopentene (0.45 M in THF, 430 μL , 0.194 mmol) was then added dropwise at -78°C and the reaction mixture was stirred at this temperature for an additional 2 h. The reaction was quenched with the dropwise addition of dilute acidic ethanol (2 mL, < 1% HCl) at -78°C and was slowly warmed to room temperature. The crude mixture was diluted with water (20 mL), extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL), the combined organic phase was washed with brine (30 mL) and dried over sodium sulfate. Removal of the solvent under vacuum left a crude yellow residue including compound **36**, which was carried on to the next step without further purification.

Compound 37

**((perfluorocyclopent-1-ene-1,2-diyl)bis(2-methylbenzo[*b*]thiophene-3,5,6-triyl))tetramethanol (37):**

The crude residue from **36** was dissolved in 1% HCl–EtOH (10 mL) at room temperature with stirring, and after 2 h the solvent was removed under vacuum to leave a crude yellow residue. This residue was redissolved in ethyl acetate (50 mL) and the organic phase was washed with water (40 mL), brine (40 mL) and the solvent removed under vacuum. Purification of the crude residue by column chromatography (silica gel, EtOAc) yielded pure dithienylethene switch **37** (51 mg, 45% yield over two steps) as a white powder consisting in a mixture of 2 conformers P and AP (Parallel and Antiparallel, respectively). $R_f = 0.26$ (EtOAc).

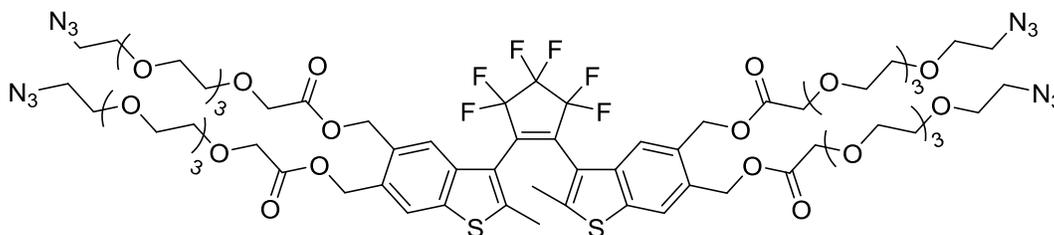
$^1\text{H NMR}$ [(CD_3) $_2\text{CO}$ + 1 drop D_2O , 400 MHz, 298 K] $\delta = 7.80$ (s, 2HP), 7.79 (s, 1HAP), 7.74 (s, 1HAP), 7.70 (s, 2HP), 4.79 (s, 2HAP), 4.72 (s, 2HAP), 4.70 (s, 4HP), 4.64 (s, 4HP), 2.57 (s, 6HP), 2.46 (s, 3HAP). Ratio P/AP=66/34.

$^{13}\text{C NMR}$ [(CD_3) $_2\text{CO}$, 100 MHz, 298 K] $\delta = 143.69, 143.38, 143.17, 138.39, 138.30, 138.03, 138.01, 137.90, 137.81, 121.89, 121.87, 121.70, 121.30, 121.27, 119.87, 119.64, 119.53, 117.32$ (t, $J = 23.2$ Hz), 114.76 (p, $J = 23.2$ Hz), 112.57 (t, $J = 25.3$ Hz), 109.87 (t, $J = 25.3$ Hz), 62.68, 62.56, 15.77, 15.75, 15.45, 15.42.

^{19}F [(CD_3) $_2\text{CO}$, 376 MHz, 298 K] $\delta = -111.32, -133.30$.

HRMS (m/z) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{LiO}_4\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Li}$] $^+$ 595.1024, Found: 595.1023.

Compound 38



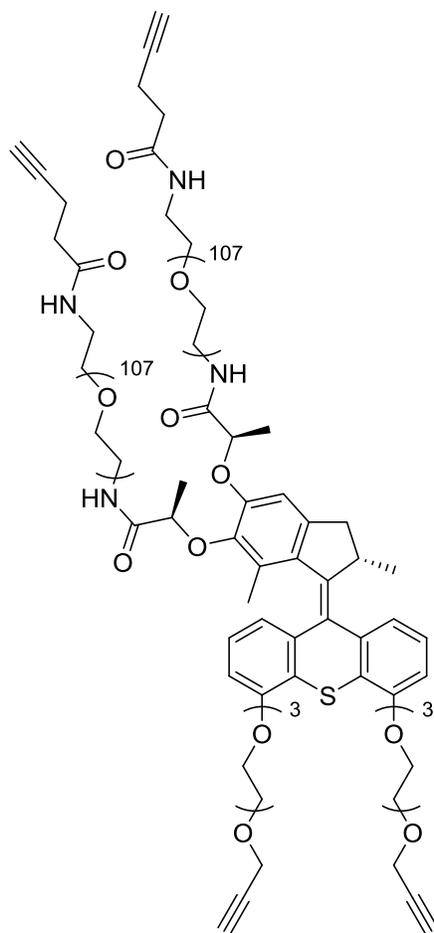
Tetra-azide modulator (38): EDC.HCl (40.4 mg, 0.21 mmol, 81 %), dimethylaminopyridine (25.8 mg, 0.21 mmol) and HOBt (9.5 mg, 0.07 mmol, 97 %) were added to a mixture of compound **37** (19 mg, 0.032 mmol) and 14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-oic acid (39 mg, 0.14 mmol) in dry DMF (200 μL) at 0°C . The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 16 h. The solvent was removed under vacuum and the crude residue purified by reverse phase preparative HPLC to yield pure tetraazide **38** (25 mg, 48%) as a colorless oil.

^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz, 298 K): δ = 7.85 (s, 2HAP), 7.81 (s, 2HP), 7.63 (s, 4HP+AP), 5.32-5.12 (m, 16HP+AP), 4.16 (s, 8HP+AP), 4.14 (s, 4HAP), 4.11 (s, 4HP), 3.68–3.48 (m, 112HP+AP), 3.33 (br, 16HP+AP), 2.50 (s, 6HP), 2.37 (s, 6HAP). Ratio P/AP=53/47.

^{13}C NMR (CD_3CN , 101 MHz, 298 K): δ = 171.04, 170.98, 146.52, 146.15, 142.98 (t, J = 25.3 Hz), 141.98 (t, J = 27.3 Hz), 139.37, 139.23, 138.94, 138.71, 124.40, 124.27, 124.06, 123.89, 119.51, 119.17, 117.08 (t, J = 23.2 Hz), 114.70 (t, J = 25.3 Hz), 112.49 (t, J = 27.3 Hz), 109.72 (t, J = 27.3 Hz), 71.52, 71.48, 71.10, 70.43, 69.05, 64.81, 64.65, 64.34, 64.14, 51.28, 21.72, 15.90, 15.63.

MS (m/z) calculated for $\text{C}_{67}\text{H}_{92}\text{F}_6\text{N}_{12}\text{O}_{25}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$: 1642.56, Found: 1642.59.

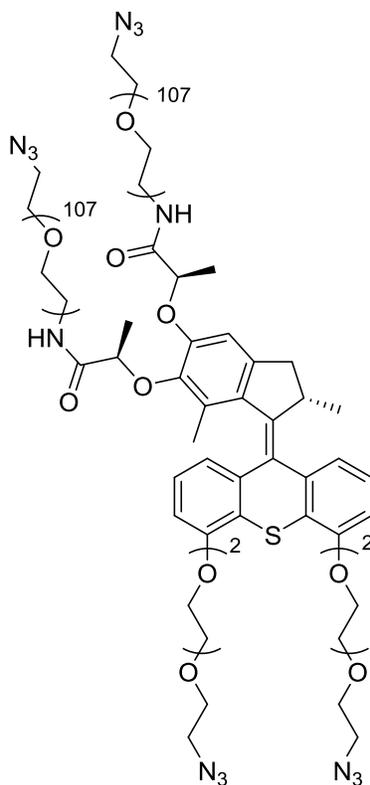
Compound 39



(*S) Tetra-alkyne Motor-PEG₅₀₀₀ (39):** To a solution of bis-acid **20** (30 mg, 0.034 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added HOBt (16 mg, 0.1 mmol, 97 %) and EDC.HCl (48 mg, 0.2 mmol, 81 %) at room temperature. After stirring for 40 min, a solution of $\text{N}_3\text{-PEG-NH}_2$ ($M_w = 4847 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 343.5 mg, 0.071 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature over the weekend. After removal of the solvent, the residue was then purified by reversed phase column chromatography (C_{18} , Merck, $\text{MeOH}:\text{water}=3:7 \rightarrow 8:2$) affording compound **39** as a slightly white solid (220 mg, 62 % yield).

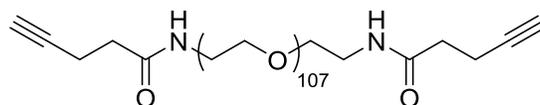
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, 298 K) δ = 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.36-4.30 (m, 2H), 4.28-4.19 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 4H), 3.99-3.93 (m, 4H), 3.86-3.78 (m, 12H), 3.75-3.52 (m, 864H), 3.49-3.42 (m, 8H), 3.40-3.36 (m, 7H), 2.86 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.43-2.38 (m, 4H), 2.30 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Compound 40



(*S*^{*}) Tetra-azide Motor-PEG₅₀₀₀ (40): To a solution of bis-acid **26** (30 mg, 0.035 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added HOBt (16 mg, 0.1 mmol, 97 %) and EDC.HCl (40 mg, 0.21 mmol, 81 %) at room temperature. After stirring for 40 min, a solution of $\text{N}_3\text{-PEG}_{5000}\text{-NH}_2$ ($M_w = 5475 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 381.1 mg, 0.07 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature over the weekend. After removal of the solvent, the residue was purified by reversed phase column chromatography (C_{18} , Merck, $\text{MeOH}:\text{water} = 3:7 \rightarrow 8:2$) affording compound **40** as a slightly white solid (210 mg, 51 % yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ = 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.32 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.21 (br, 2H), 4.10 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.04-3.84 (m, 8H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.54-3.46 (m, 12H), 3.42-3.16 (m, 856H), 3.15-3.11 (m, 4H), 3.07-3.01 (m, 4H), 2.10 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Compound 41

Bis-alkyne PEG₅₀₀₀ (41): EDC.HCl (6.0 mg, 0.03 mmol, 81 %) and HOBT (1.8 mg, 0.01 mmol, 97 %) were added to a solution of 4-pentynoic acid (2.3 mg, 0.02 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) and stirred for 20 minutes at room temperature. Then, alkyne-PEG₅₀₀₀-NH₂ (100 mg, 0.02 mmol) was added and the mixture was stirred for 16 h at room temperature. The mixture was concentrated and added dropwise to 5.0 mL of diethyl ether. The bis-alkyne-PEG₅₀₀₀ was precipitated twice in diethylether, filtered and dried to afford **41** as a white solid (60.8 mg, 60 % yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ = 3.81 (m, 4H), 3.78-3.59 (m, 418H), 3.56 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.46 (m, 6H), 2.53 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H).

Gel G-10

100 % modulator gel (G-10): In a vial, the modulator **38** (1.6 mg, 0.99 μ mol) and bis-alkyne PEG **41** (9.7 mg, 1.9 μ mol) were dissolved in dry DMF (160 μ L). Then a solution of copper bromide (0.6 mg, 4.2 μ mol) and PMDETA (0.87 μ L, 4.2 μ mol) in DMF (40 μ L) was added to the mixture. The solution was transferred into a home-made metal mold (2 cm \times 2 cm \times 458 μ m) using a pipette. The mold was heated up to 80°C in a sand bath for 30 min and cooled down to room temperature for another 30 min. After unmolding, the formed gel was washed with EDTA, water and acetonitrile to yield a colorless and transparent gel **G-10**.

Gel G-11

50 % modulator gel (G-11): In a vial, the modulator **38** (1.7 mg, 1 μ mol) and tetra-alkyne motor **39** (10.7 mg, 1 μ mol) were dissolved in dry DMF (160 μ L). Then a solution of copper bromide (1.5 mg, 10 μ mol) and PMDETA (2 μ L, 10 μ mol) in DMF (40 μ L) was added to the mixture. The solution was transferred into a home-made metal mold (2 cm \times 2 cm \times 458 μ m) using a pipette. The mold was heated up to 80°C in a sand bath for 30 min and cooled down to room temperature for another 30 min. After unmolding, the formed gel was washed with EDTA, water and acetonitrile to yield a colorless and transparent gel **G-11**.

Gel G-12

25 % modulator gel (G-12): In a vial, the modulator **38** (0.5 mg, 0.32 μ mol), tetra-alkyne motor **39** (6.7 mg, 0.64 μ mol) and tetra-azide motor **40** (3.4 mg, 0.32 μ mol) were dissolved in dry DMF (160 μ L). Then a solution of copper bromide (0.9 mg, 6.4 μ mol) and PMDETA (1.3 μ L, 6.4 μ mol) in DMF (40 μ L) was

added to the mixture. The solution was transferred into a home-made metal mold (2 cm×2 cm×458 μm) using a pipette. The mold was heated up to 80°C in a sand bath for 30 min and cooled down to room temperature for another 30 min. After unmolding, the formed gel was washed with EDTA, water and acetonitrile to yield a colorless and transparent gel **G-12**.

Gel G-13

12.5 % modulator gel (G-13): In a vial, the modulator **38** (0.26 mg, 0.16 μmol), tetra-alkyne motor **39** (6.7 mg, 0.64 μmol) and tetra-azide motor **40** (5.0 mg, 0.48 μmol) were dissolved in dry DMF (160 μL). Then a solution of copper bromide (0.9 mg, 6.4 μmol) and PMDETA (1.3 μL, 6.4 μmol) in DMF (40 μL) was added to the mixture. The solution was transferred into a home-made metal mold (2 cm×2 cm×458 μm) using a pipette. The mold was heated up to 80°C in a sand bath for 30 min and cooled down to room temperature for another 30 min. After unmolding, the formed gel was washed with EDTA, water and acetonitrile to yield a colorless and transparent gel **G-13**.

Gel G-14

5 % modulator gel (G-14): In a vial, the modulator **38** (0.1 mg, 0.064 μmol), tetra-alkyne motor **39** (6.7 mg, 0.64 μmol) and tetra-azide motor **40** (6.0 mg, 0.57 μmol) were dissolved in dry DMF (160 μL). Then a solution of copper bromide (0.9 mg, 6.4 μmol) and PMDETA (1.3 μL, 6.4 μmol) in DMF (40 μL) was added to the mixture. The solution was transferred into a home-made metal mold (2 cm×2 cm×458 μm) using a pipette. The mold was heated up to 80°C in a sand bath for 30 min and cooled down to room temperature for another 30 min. After unmolding, the formed gel was washed with EDTA, water and acetonitrile to yield a colorless and transparent gel **G-14**.

Gel G-15

0 % modulator gel (G-15): In a vial, tetra-alkyne motor **39** (6.7 mg, 0.64 μmol) and tetra-azide motor **40** (6.7 mg, 0.64 μmol) were dissolved in dry DMF (160 μL). Then a solution of copper bromide (0.9 mg, 6.4 μmol) and PMDETA (1.3 μL, 6.4 μmol) in DMF (40 μL) was added to the mixture. The solution was transferred into a home-made metal mold (2 cm×2 cm×458 μm) using a pipette. The mold was heated up to 80°C in a sand bath for 30 min and cooled down to room temperature for another 30 min. After unmolding, the formed gel was washed with EDTA, water and acetonitrile to yield a colorless and transparent gel **G-15**.

Jean-Rémy COLARD-ITTÉ

Synthèses et Caractérisations Physico-Chimiques de Matériaux à Base de Moteurs Moléculaires Rotatifs Photoactivables.

Résumé

Ce manuscrit décrit la synthèse d'un moteur moléculaire rotatif photoactivable. Il est montré que la molécule cible peut être intégrée dans un réseau de chaînes PEG, et que l'irradiation UV du matériau obtenu mène à sa contraction à macroscopique. Ces mouvements moléculaires collectifs permettent donc de convertir de l'énergie lumineuse pour produire un travail mécanique de huit ordres de grandeur au-delà de leur échelle. Une combinaison d'études de rhéologie et de diffusion de neutron a permis de définir les paramètres de formation de gels pour obtenir une contraction maximale, mais aussi l'observation expérimentale que la rotation des moteurs initie des enroulements de chaînes PEG, ce qui est responsable de la contraction du matériau.

De plus, la synthèse d'une unité modulatrice et son intégration dans ces matériaux sont décrites. Les gels résultants présentent des propriétés de contraction réversibles et le caractère hors-équilibre de l'ensemble du système est ensuite discuté.

Mots clés

Chimie ; Moteurs moléculaires ; Systèmes hors-équilibre ; Synthèse organique ; Gels contractiles ; Conversion d'énergie lumineuse ; Rhéologie ; Diffusion de Neutrons aux Petits Angles.

Résumé en anglais

This manuscript describes the gram-scale synthesis of a light-driven rotary molecular motor. It is shown that the target molecule can be integrated into a PEG chains network, and that the UV irradiation of the obtained material leads to its macroscopic contraction. These collective molecular movements are then able to convert light energy to produce a mechanical work of eight orders of magnitude beyond their scale. A combination of rheology and small angle neutron scattering studies defined the of gel formation parameters to obtain maximum contraction, but also the experimental observation that motor rotation initiates PEG chain windings, which is responsible of the contraction of the material.

In addition, the synthesis of a modulator unit and its integration into these materials is described. The resulting gels present reversible contraction properties and the out-of-equilibrium behavior of the entire system is then discussed.

Keywords

Chemistry ; Molecular motors ; Out-of-equilibrium systems ; Organic synthesis ; Contractile gels ; Light energy conversion ; Rheology ; Small Angle Neutron Scattering.