

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
Institut de chimie, UMR 7177

THÈSE

présentée par :

Maxime VONESCH

soutenue le : **19 novembre 2020**

pour obtenir le grade de :

Docteur de l'université de Strasbourg

Discipline / Spécialité : Chimie

Assemblages Supramoléculaires de Porphyrines à Anse Phénanthroline

THÈSE dirigée par :

M. Jean Weiss

Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

Mme. Jennifer Wytko

Chargée de recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. Bernard Boitrel

Directeur de recherche CNRS, Université de Rennes 1

M. Gilles Lemerrier

Professeur, Université de Champagne-Ardenne

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du laboratoire CLAC de l'Institut de Chimie de Strasbourg. Il a été possible grâce au soutien financier du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche grâce auquel j'ai pu bénéficier d'un contrat doctoral de recherche.

Je souhaite tout d'abord remercier le Dr **Bernard Boitrel** ainsi que le Pr **Gilles Lemerrier** d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Je souhaite aussi remercier le Pr **Eric Masson**, **Nathan Thompson** et le Pr **Hiroaki Kitagishi** pour leur implication dans les différents projets de cette thèse.

Université

Je souhaite tout naturellement commencer ces remerciements par mes deux directeurs de thèse, Dr Jennifer Wytko et Dr Jean Weiss m'ayant accueilli dans leur laboratoire en thèse quand je ne savais où aller.

Jennifer, la première fois que l'on s'est rencontré c'était pendant les TP où tu étais chargée de nous enseigner comment rédiger correctement un document scientifique. Malheureusement pour nous trois, ce cours n'a jamais été mon préféré et c'est des années plus tard que je prends enfin conscience de son importance, mieux vaut tard que jamais.... Merci encore pour ton soutien toutes ces années, ton point de vue sur la chimie et la vie en général, souvent diamétralement opposé au mien m'a toujours aidé à voir l'autre facette de la situation.

Jean, durant ces trois années tu m'as fait passer par beaucoup d'émotions. Ton engouement pour la chimie et les idées fulgurantes ont été un réel bonheur pour moi. Tester, apprendre et découvrir de nouvelles choses ont été les objectifs de ma thèse, et je te remercie grandement de m'avoir laissé vagabonder même si le ficelage de tous ces travaux n'a pas été aisé. Je n'oublierai jamais ta bonne humeur et tes méthodes au laboratoire, si différentes de Chef A. Je n'oublie pas ta porte, toujours ouverte, que j'ai poussée tant de fois pour des questions, réflexions ou simples discussions. Merci encore à vous deux pour tout et plus particulièrement pour m'avoir aidé à rédiger ce manuscrit.

Aziz, comment te remercier ? Ces trois stages en ta compagnie ont été un réel bonheur et je n'aurais pu rêver mieux comme chef pour découvrir la chimie. Quel plaisir cela a été de pouvoir tester toutes ces réactions qui me semblaient intéressantes ou amusantes et d'avoir quelqu'un qui aimait et savait tant transmettre ses compétences ! Tu as vraiment forgé la façon dont j'entrevois la chimie et pour cela je te dis encore merci !

Christophe, tout d'abord merci pour tes enseignements. Tu as toujours été un super professeur (il ne te manque vraiment que le titre), juste et sévère tout comme il faut. Je te remercie de m'avoir accompagné dans mes premiers pas en tant que moniteur, te regarder faire en étant de l'autre côté du bureau m'a vraiment aidé. Je te remercie aussi de tes conseils et de ta disponibilité au détour d'une colonne que ce soit pour discuter de travaux, de l'achat d'une maison ou de la synthèse de porphyrines.

Romain, merci d'avoir répondu à toutes mes questions qu'elles soient d'ordre scientifique ou autre et surtout merci pour votre façon de parler toujours si directe. Je vous remercie encore

d'avoir accepté de me prendre en stage lors de ma L2 et avoir été le premier à m'aider à paver mon chemin en tant que chimiste.

Jean-Claude, merci de vos réflexions toujours très pertinentes et intéressantes sur mon sujet et merci beaucoup d'avoir répondu à mes questions avec toujours autant de précision.

Raphaël, dit le « reporter » comme disait Mary-Ambre, merci de m'avoir supporté pendant ces trois ans. Les soirées au labo en musique avec nos colonnes qui n'en finissaient pas resteront gravées dans ma mémoire. Je te remercie pour toutes les discussions d'économie, de sociologie et dans une moindre mesure de chimie. Bon courage pour la suite en général et en particulier pour ta recherche de post-doc !

Vincent, arrivé peu après Raph et moi tu as complété l'équipe. Et quelle équipe, il y avait toujours de quoi rigoler et c'était toujours un plaisir de venir te voir pour regarder ensemble tes produits s'isomériser. Merci encore pour toutes les discussions autour des orbitales moléculaires dont seul toi détient tous les secrets. Tic-tac, tic-tac vite, vite le temps file.

Frédéric, tu as été là peu de temps, mais tu as mis une sacrée ambiance dans le laboratoire. Avoir écoulé toute notre paye dans les restos a été un vrai plaisir avec toi. Ta présence n'a pas toujours forcément aidé à ma productivité au labo, mais m'a toujours conduit à y revenir avec un grand sourire. Courage à toi pour la fin de ta thèse.

Jean, quel compagnon de labo tu as été ! Déterminé, mais pas obstiné tu fais ton chemin malgré les ambitions projet de Jean (prend garde avant que tu ne t'en rendes compte tu auras plus de projets que de tube RMN perdu). Toujours un plaisir de goûter les meilleurs restos de Strasbourg avec toi ! Courage pour la suite et à la prochaine.

Jordan, traducteur officiel du CLAC, toujours le sourire aux lèvres, ça a été un vrai plaisir de faire les TP avec toi. Garde cette joie de vivre et bonne fin de thèse.

Jing, we didn't speak a lot, but you were always nice. Thank you for all the nice things you brought us from China and good luck for the future.

Mary-Ambre, merci pour tout, toutes les discussions, les restos, ton soutien quand ça n'allait pas. Il me semble que les Belges t'ont bien accueilli. Tu as toujours su trouver les mots pour me faire comprendre ton point de vue si différent du mien.

Agnese, tu as toujours été disponible pour m'aider sur mes RMN ou mes UV et surtout pour nos discussions à rallonge autour de la langue française (même si je pense que tu as choisi le pire professeur dans ce domaine).

Paka, tu as été une belle surprise. Du jour au lendemain, Jean (le moins musclé) me dit, un étudiant du Sénégal va venir pour faire des porph avec toi. Nous avons bien rigolé tous les trois avec Jean (le plus musclé) et cela a été un vrai plaisir de travailler avec toi.

Maïwenn, une étudiante qui te dit : « je veux faire un stage pour être sûr que je n'aime pas la chimie organique ». Il y a des propositions plus alléchantes... Mais malgré tout tu as été une super stagiaire, toujours volontaire (même si parfois râleuse) et tu as su me supporter tout en apprenant, un exploit !

Un merci tout spécial au service de RMN, **Bruno**, **Maurice** et **Lionel**. Merci à vous d'avoir essayé et réussi à tirer quelque chose de mes tubes ultras dilués dans les solvants les plus horribles. Merci aussi à **Nathalie** d'avoir elle aussi réussi à tirer quelque chose de mes cristaux

les plus fins. Enfin je souhaite aussi remercier le Dr **Mourad Elhabiri** de m'avoir apporté tant d'aide sur mes mesures spectrophotométriques.

Un grand merci à tous ceux que j'ai côtoyés et qui m'ont aidé pendant ces huit ans : **Corentin, Thibault, Balthazar, Dylan, Berthaud, Romain, Seb, Guigui**, la **Kfet** et tous ceux que j'ai sûrement oublié.

Famille

Maman et Papa, merci pour tout votre soutien et tout ce que vous avez pu m'apporter pendant ces 25 années et celles à venir. Je ne saurais dire quelle chance j'ai de vous avoir comme parents. Merci de m'avoir laissé détruire la façade à la maison et de mettre le feu à ma chambre lors de mes expériences. Finalement, ça m'a bien mené quelque part.

Allison, s'il y a une chose que tu m'as apprise c'est bien que les personnes qui vous aiment le plus sont rarement celles qui sont les plus tendres avec vous. Alors merci pour ça et pour avoir toujours été une super sœur. Et comme bien d'autres, félicitations pour m'avoir supporté dès mon plus jeune âge. Une pensée pour **Uschky** aussi.

Seawee, à toi qui m'accompagne depuis bien longtemps maintenant, merci de m'avoir soutenu les jours où ça n'allait pas, de m'avoir dit d'arrêter de faire ma princesse. Tu as toujours trouvé les mots pour m'aider à dédramatiser et sans toi tout cela aura été bien dur. Sans oublier **Pili**.

Tristan, on ne s'est pas beaucoup vu pendant ces trois années, mais merci à toi d'être un super cousin, disponible quand je l'étais pour pouvoir discuter de nos vies respectives.

Razaël et Neltariane, un grand merci à vous deux qui m'avez bien fait rire pendant la fin de cette thèse.

J'aimerais aussi remercier **Hubert** et **Valérie**, pour leur présence et mes **grands-parents** qui m'ont aidé à me forger pendant toutes ces années.

Enfin, je dédie cette thèse à mon défunt grand-père, **Prosper Adjedj**, qui, il y a bien longtemps, m'a dit : « un jour tu seras docteur ». Finalement, Pépé, j'y suis arrivé.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| Abréviations..... | 8 |
| Introduction générale | 9 |
| 1 Les porphyrines et leurs dérivés : structure et propriétés..... | 11 |
| 1.1 Dérivés porphyriniques : Structures et propriétés | 11 |
| 1.2 Les porphyrines dans les hémoprotéines | 14 |
| 1.2.1 Hèmes..... | 14 |
| 1.2.2 Site proximal et hémoglobine | 15 |
| 1.3 Site distal : myoglobine, hémoglobine et cytochrome c oxydase | 16 |
| 1.3.1 Myoglobine et hémoglobine..... | 16 |
| 1.3.2 Cytochrome c oxydase..... | 18 |
| 1.4 Les Dérivés porphyriniques naturels : architectures et fonctions | 21 |
| 1.4.1 Collecte et utilisation de lumière : l'exemple des bactéries pourpres | 21 |
| 1.5 Synthèse des porphyrines | 24 |
| 1.5.1 Synthèse en laboratoire | 24 |
| 1.5.2 Porphyrines à anses, piquets ou chapeau pour la synthèse de mimes d'hémoprotéines..... | 26 |
| 1.6 Porphyrine à anse phénanthroline..... | 30 |
| 1.6.1 Synthèse | 30 |
| 1.6.2 Propriétés..... | 31 |
| 1.7 Assemblages multi-porphyriniques..... | 33 |
| 1.8 Objectifs | 36 |
| 2 Rotaxanes de porphyrine et interaction avec la lumière..... | 39 |
| 2.1 Introduction | 39 |
| 2.1.1 Rotaxanes : synthèse..... | 39 |
| 2.1.2 Rotaxanes porphyriniques : avantages et propriétés | 45 |
| 2.1.3 Synthèse d'un rotaxane de 1 par AMT | 51 |
| 2.1.4 Objectifs initiaux | 53 |
| 2.2 Optimisation de la synthèse d'un rotaxane | 54 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 2.2.1 | Stabilité du complexe phénanthroline-cuivre | 58 |
| 2.2.2 | Base..... | 60 |
| 2.2.3 | Métal | 62 |
| 2.2.4 | Couplage alcyne-alcyne | 63 |
| 2.3 | Rotaxane de porphyrine-fullerène comme système donneur accepteur | 64 |
| 2.3.1 | Introduction | 64 |
| 2.4 | Rotaxane de 1-C ₆₀ : un modèle simple | 67 |
| 2.4.1 | Étude photochimique..... | 68 |
| 2.4.2 | Étude RMN | 69 |
| 2.4.3 | Étude cristallographique..... | 72 |
| 2.5 | Conclusion | 75 |
| 3 | Modèles d'hémoprotéine hydrosolubles | 76 |
| 3.1 | Porphyries et cyclodextrines..... | 76 |
| 3.1.1 | Cyclodextrines..... | 76 |
| 3.1.2 | Assemblages non covalents de porphyries et cyclodextrines | 79 |
| 3.1.3 | Assemblage de Porphen et cyclodextrines..... | 84 |
| 3.2 | Porphyries et cucurbituriles | 87 |
| 3.2.1 | Cucurbituriles | 88 |
| 3.2.2 | Assemblages supramoléculaires de porphyries et cucurbituriles | 89 |
| 3.2.3 | Assemblages de Porphen et cucurbit[7]uriles..... | 93 |
| 3.3 | Conclusion | 106 |
| 4 | Conclusion générale et perspectives | 107 |
| 5 | Partie expérimentale | 110 |
| 6 | Références..... | 130 |
| 7 | Annexe..... | 140 |

ABREVIATIONS

| | |
|------------------|---|
| 2Melm | 2-Méthylimidazole |
| 2-PhImH | 2-Phénylimidazole |
| AMT | Active Metal Template |
| Ar | Argon |
| atm | Atmosphère (unité de pression) |
| BChls | Bactéριοchlorophylles |
| CB[n] | Cucurbit[n]urite |
| CC | Colonne chromatographique |
| CCM | Chromatographie sur couche mince |
| CD | Cyclodextrine |
| Chl | Chlorophylle |
| CuAAC | CopperAzideAlkyneCycloaddition |
| D-A | Donneur-accepteur |
| DCM | Dichlorométhane |
| DMF | Diméthylformamide |
| DPM | Dipyrrométhane |
| EDTA | Éthylènediaminetétraacétique |
| ImH | Imidazole |
| <i>N</i> -Melm | <i>N</i> -Méthylimidazole |
| P | Porphyrine |
| PEG | Polyéthylèneglycol |
| Porphen | Porphyrine à anse phénanthroline |
| Porphen-[M1][M2] | M1 : métal dans la porphyrine M2 métal dans la phénanthroline |
| Porphen-[M1][M2] | 1-[M1][M2] |
| SN | Substitution nucléophile |
| t.a. | Température ambiante |
| THF | Tétrahydrofurane |
| TPP | Tétraphénylporphyrine |
| Tr | 4-tert-butyltrytile |
| UV | Ultraviolet |

INTRODUCTION GENERALE

Les réactions chimiques dans le vivant sont catalysées par des enzymes à température ambiante, pression atmosphérique dans un milieu aqueux. Les métalloenzymes assurent leur fonction par le biais de complexes métalliques. Pour fixer des ions métalliques tels que le fer, ou le magnésium, les organismes vivants ont recours à des ligands dérivés de structures génériques : les porphyrines. Les dérivés de métalloporphyrines se retrouvent dans une grande variété d'enzymes et pigments qui sont à la base de processus vitaux tels que la respiration, l'activation d'oxygène ou la photosynthèse.

La réactivité variée des métalloporphyrines impliquées dans les processus naturels est généralement associée à un environnement complexe. Cet environnement permet, à partir d'une métalloporphyrine similaire, de générer des enzymes ayant des fonctions complètement différentes. Dans les hémoprotéines (hémoglobine, cytochrome, myoglobine...) les fonctions reposent sur l'activité d'une porphyrine de fer entourée d'une globine. Cette dernière ajuste la réactivité du fer et y régule l'accès par le positionnement minutieux d'acides aminés à proximité. La chimie biomimétique s'attache à une meilleure compréhension du fonctionnement des systèmes vivants et s'inspire des fonctions biologiques pour développer de nouveaux composés comme des catalyseurs performants ou des composés ayant des propriétés optoélectroniques comme des photosensibilisateurs. Dans les antennes collectrices d'énergie, l'environnement permet notamment de positionner des pigments, bactériochlorines de magnésium, avec précision pour collecter, transférer et, *in fine*, utiliser l'énergie lumineuse en séparant un électron et un trou.

Dans ce cadre, le laboratoire a développé la synthèse d'une porphyrine à anse phénanthroline (Porphen). Cette porphyrine a déjà fait l'objet de nombreuses publications et sa capacité à former des modèles d'hémoprotéines et des chaînes auto-assemblées collectrices d'énergie lumineuse n'est plus à démontrer. Ce travail concerne les défis restant à relever dans la mise en œuvre des dérivés de Porphen. Dans une optique biomimétique, il reste nécessaire de produire des modèles d'hémoprotéines opérant dans l'eau et, que ce soit pour la formation de systèmes catalytiques ou de chaînes collectrices d'énergie lumineuse, les propriétés d'auto-organisation doivent être mises à profit pour rendre plus performantes les assemblées de porphyrines.

Cette thèse s'articule autour de travaux exploratoires sur la porphyrine à anse phénanthroline (Porphen). L'introduction du chapitre 1 précise l'utilisation des dérivés de porphyrines dans la Nature puis présente une partie des travaux basés sur la Porphen en illustrant ses propriétés en électro-catalyse dans le domaine des matériaux auto-assemblés. Les deux chapitres suivants présentent successivement deux utilisations différentes de la

Porphen. Le premier s'intéresse à la formation de rotaxanes et diades moléculaires photoactives pour la séparation de charges. Le second se concentre sur l'auto-assemblage de la Porphen avec des cyclodextrines et des cucurbituriles visant à produire des modèles d'hémoprotéines hydrosolubles. Pour finir, ce travail s'achève par une brève conclusion générale sur le chemin parcouru avec cette molécule et sur les futurs travaux à envisager.

1 LES PORPHYRINES ET LEURS DERIVES : STRUCTURE ET PROPRIETES

1.1 DERIVES PORPHYRINIQUES : STRUCTURES ET PROPRIETES

Les dérivés de porphyrines comme les protoporphyrines, les chlorophylles et les bactériochlorophylles sont impliqués dans de nombreux processus naturels^[1] où ils assurent des fonctions essentielles dans la photosynthèse, le transport d'oxygène ou encore la dégradation oxydante de substrats.

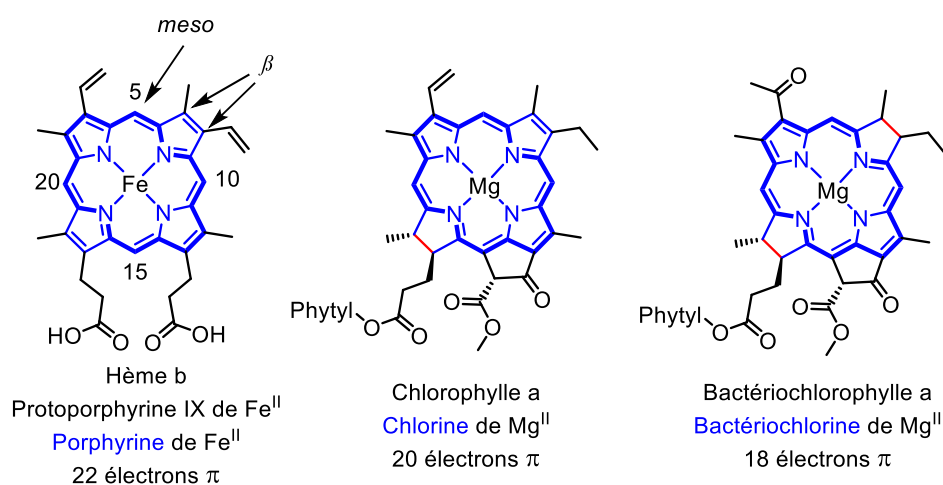


Figure 1. Dérivés naturels de porphyrines de Fe^{II} et de Mg^{II}. Le cycle aromatique à 18 électrons est en gras, la sous-unité tétrapyrrolique est en bleu et les liaisons π réduites sont en rouge.

Les porphyrines (P) (**Figure 1**) sont des macrocycles tétrapyrroliques aromatiques. Les quatre pyrroles sont connectés entre eux par un pont méthène qui permet à 18 électrons d'être délocalisés sur l'ensemble du cycle. Les quatre azotes centraux définissent un site de coordination qui peut accueillir une grande variété de métaux. En absence de métal on parle de « base libre » (PH₂), en présence de métal on parle de métalloporphyrine. La délocalisation étendue permet d'atteindre des séparations HOMO-LUMO relativement faibles rendant ces molécules facilement photo-excitables^[2] et les porphyrines absorbent fortement la lumière dans le visible. Elles présentent usuellement deux types de bandes d'absorption, la bande de Soret et les bandes Q.^[3,4] La bande de Soret, une bande très intense ($\epsilon > 300\,000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), se situe à 400-450 nm et correspond à une transition de l'état S₀ vers l'état S₂. Les bandes Q sont issues de transitions de l'état S₀ à l'état S₁. Ces bandes sont situées à des longueurs d'ondes supérieures à 500 nm et sont de plus faible intensité (10 à 50 fois plus faible) que la bande de Soret. Strictement, les transitions associées aux bandes Q sont interdites selon les règles de Laporte. Cependant, l'intervention d'états vibrationnels de niveau fondamental permet à ces transitions d'avoir lieu. Ces bandes sont présentes au

nombre de deux lorsque la porphyrine est de symétrie D_{4h} (métallée, PH_4^{2+} ou P^{2-}) ou au nombre de quatre pour une porphyrine à géométrie D_{2h} (base libre). Cette différence due à la symétrie permet notamment de rapidement détecter si une porphyrine est métallée ou non au cours d'une réaction. La substitution des positions *meso* et β -pyrroliques influe notamment sur l'intensité de ces bandes.^[3,5]

Les systèmes photosynthétiques naturels, chargés de collecter la lumière et la convertir en énergie chimique, ont sélectionné, au cours de l'évolution, les molécules les plus efficaces dans la gamme de longueurs d'onde du spectre solaire. Chez les plantes et les bactéries, on retrouve respectivement des chlorines (Chls) et des bactériochlorines (BChls) dans les photosystèmes. Ces molécules diffèrent des porphyrines par la réduction d'une (chlorine) ou deux (bactériochlorine) liaisons π ne participant pas à l'aromaticité (**Figure 1**). Cette modification permet d'adapter les longueurs d'onde d'absorption de ces chromophores au spectre solaire. Les chlorines et bactériochlorines absorbent une partie plus large du spectre solaire que les porphyrines (**Figure 2**). Les bandes de Soret sont de plus faible intensité, mais plus larges et décalées vers l'UV, tandis que les bandes Q sont bien plus intenses et décalées vers l'infrarouge.

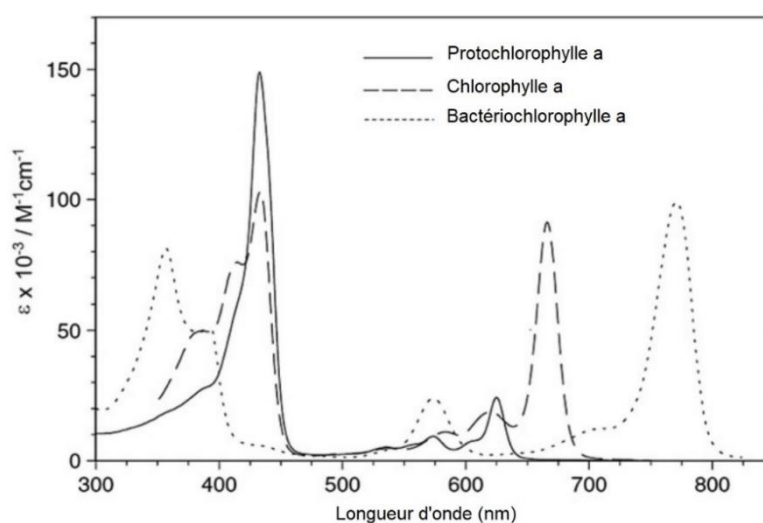


Figure 2. Spectres UV-visible de dérivés naturels de type : porphyrine (*Protochlorophylle a*), chlorophylle (*chlorophylle a*) et bactériochlorophylle (*bactériochlorophylle a*) de Mg , adapté de la référence^[6].

Dans la plupart des dérivés naturels de porphyrines, on note la présence d'un métal complexé au cœur de la porphyrine. Ce métal peut jouer plusieurs rôles, mais les pages qui suivent seront focalisées sur son influence sur le plan architectural. Dans le cas des porphyrines, la taille et la nature du métal contrôlent plus particulièrement les modes de coordination. En fonction de la taille du cation métallique, celui-ci va pouvoir se placer dans le plan de la porphyrine (**Figure 3 B**) ou au-dessus lorsque son diamètre devient trop grand

(**Figure 3 C**). Les métaux alcalins (Li, Na et K) sont plus petits que le site de coordination du cœur de la porphyrine et une seule porphyrine peut en complexer deux, de part et d'autre du plan formé par les quatre azotes (**Figure 3 A**).^[7] Enfin lorsque l'ion est de très grande taille, il pourra être complexé par deux porphyrines formant une sorte de sandwich (**Figure 3 D**).^[8]

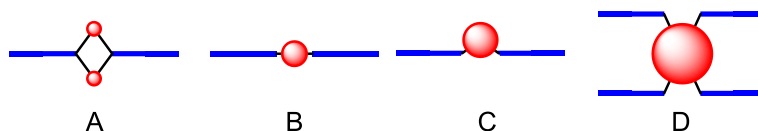


Figure 3. Positionnement d'un ion métallique dans une porphyrine, Bleu : plan de la porphyrine ; rouge : ion métallique : **A** (Na^+ , Li^+ , K^+), **B** (Mg^{II} , Fe^{II} , Zn^{II} , Co^{II}), **C** (Fe^{III} , Pb^{II} , Bi^{III}), **D** (La^{IV}).

Les géométries de coordination dans les cas de B et C peuvent varier en fonction du degré d'oxydation, de l'état de spin du métal ou encore de la présence ou l'absence de ligands apicaux (axiaux). Dans certains cas, l'oxydation d'un métal ou encore son passage à un spin plus faible réduit la taille du cation et permet de passer d'une géométrie de coordination de C à B. La géométrie de coordination est donc également affectée par les ligands axiaux coordonnés au métal et leur contribution au champ de ligands.

Dans les cas des métalloporphyrines présentant une géométrie « carré-plan » telle que sur la **Figure 4 B**, la première coordination axiale fait évoluer vers une géométrie « pyramide à base carrée ». La coordination fait sortir le métal du plan de la porphyrine rapprochant la géométrie du complexe de celle de **Figure 4 BL**. Lorsque le métal le permet, la coordination d'un deuxième ligand axial est possible (**Figure 4 BL₂**) pour aboutir à une géométrie de coordination octaédrique. Lorsque les deux faces d'une porphyrine sont différentes, il est possible d'orienter préférentiellement la coordination d'un ligand sur une des deux faces de la porphyrine (**Figure 4 BLL'**).

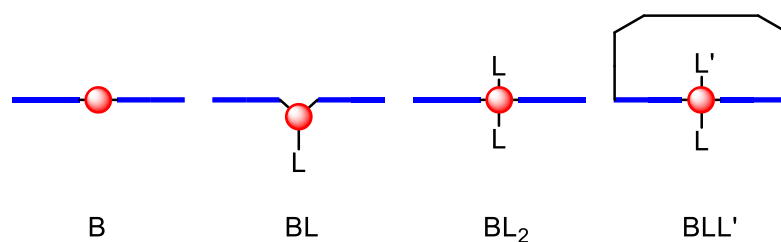


Figure 4. Modification de la géométrie de coordination d'un métal dans une porphyrine par coordination d'un ou plusieurs ligands axiaux. Bleu : plan de la porphyrine, rouge : ion métallique, L ou L' : ligands, sur BLL' le cadre noir : anse ou site distal.

La réactivité des porphyrines est grandement influencée par la nature du métal complexé, notamment en fonction du taux de remplissage initial des orbitales d du métal. Dans le cas de métaux avec des orbitales d incomplètes, par exemple $\text{Fe}^{\text{II-III}}$: $[\text{Ar}] 3d^{4-3} 4s^2$, la réactivité électrochimique du complexe sera centrée sur le métal et contrôlée par les ligands

axiaux coordonnés à celui-ci. Ce type de dérivé porphyrinique est utilisé dans des processus biologiques tels que le transport d'oxygène (hémoglobine) puis sa réduction (cytochrome c oxydase) ou encore la dégradation oxydante (cytochrome P450).

Les métaux comme le zinc ou le magnésium complexés dans les porphyrines au degré d'oxydation +2 possèdent une couche d pleine ($Zn^{II} : [Ar] 3d^{10} 4s^0$) ou pas de couche d ($Mg^{II} : [Ne] 3s^0$) et sont considérés comme inertes au sein des porphyrines. Ces métaux dans les porphyrines sont inactifs d'un point de vue rédox mais restent insaturés en termes de coordination. Dans ce cas, la réactivité électrochimique et photochimique de l'ensemble réside sur le macrocycle lui-même. Dans ce cas, le positionnement d'un ligand axial sur le métal permet d'orienter et disposer précisément ces chromophores au sein du milieu biologique dans le cas des chlorophylles et bactériochlorophylles.

Deux familles de dérivés de porphyrines vont successivement être présentées à travers leurs rôles dans les systèmes naturels afin d'en introduire les principes généraux de fonctionnement. Les dérivés avec un métal « actif » seront présentées à travers les hémoprotéines tandis que les arrangements de multiples pigments possédant un centre métallique inerte seront illustrés par les systèmes photosynthétiques naturels des bactéries pourpres. Dans tous les cas, l'importance architecturale du métal présent dans le dérivé de porphyrine concerné sera soulignée afin de comprendre comment la coordination spécifique de ligands axiaux est utilisée dans les systèmes naturels pour moduler les propriétés du macrocycle tétrapyrrolique.

1.2 LES PORPHYRINES DANS LES HEMOPROTEINES

1.2.1 Hèmes

Les hémoprotéines sont des protéines associant un polypeptide globulaire et un cofacteur, l'hème, qui est une protoporphyrine IX de fer (**Figure 1**). Dans l'hème, le fer est stable à plusieurs degrés d'oxydation et les hémoprotéines sont par conséquent impliquées dans la fixation d'oxygène et des processus contrôlés de manière rédox, allant du transport d'électrons à la réduction de l'oxygène et la catalyse de multiples réactions.^[9]

Pour permettre à des cofacteurs similaires (porphyrine de fer) de présenter des fonctions aussi variées, la Nature utilise la structure globulaire d'un polypeptide. Cette enveloppe protéique isole l'hème tout en contrôlant son environnement. Cet environnement

contrôle notamment l'accès au cofacteur tout en ajustant sa réactivité par le biais de la composition des sites distal et proximalⁱ (**Figure 5**).^[10]

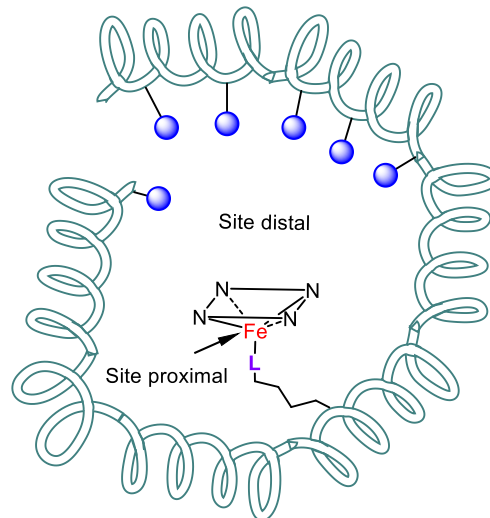


Figure 5. Schéma d'un hème. En vert, globine (polypeptide), en violet le résidu proximal coordonné au fer (histidine pour hémoglobine et myoglobine), en bleu les résidus acides aminés contrôlant les propriétés du site distal.

1.2.2 Site proximal et hémoglobine

Le site proximal est constitué d'un résidu acide aminé. Ce résidu, proche du fer, ancre l'hème dans la globine. Dans l'hémoglobine, le ligand du site proximal aide à positionner l'hème et complète la sphère de coordination du fer.

Dans l'hémoglobine (une hémoprotéine comportant quatre hèmes), pour que l'oxygène se complexe au fer, celui-ci doit être au degré d'oxydation Fe^{II} haut spin ($S = 2$).^[11] À ce degré d'oxydation et cet état de spin, le fer est trop gros pour être dans le plan formé par les quatre atomes d'azote de la porphyrine et sort légèrement du plan de la porphyrine. Le fer adopte donc une géométrie de coordination pyramidale à base carrée (**Figure 4 BL**). La coordination de l'oxygène (par le site distal) au Fe^{II} le fait passer en Fe^{III} bas spin ($S = \frac{1}{2}$). Ce changement de spin et de degré d'oxydation réduit le diamètre du cation métallique et le repositionne plus proche du plan de la porphyrine (**Figure 4 BL₂**).

Ce mouvement induit le déplacement de l'histidine proximale, ce qui tire par la même occasion sur la chaîne protéique. Ce mouvement provoque un changement de conformation des sous-unités de la protéine. On dit que l'hémoglobine passe d'une conformation tendue à une conformation relâchée. La conformation relâchée possède une affinité plus élevée pour l'oxygène que la forme tendue, ce qui rend la coordination de l'oxygène aux trois autres hèmes de l'hémoglobine plus facile. De ce fait, la coordination de la première molécule d'oxygène est

ⁱ Les sites *distaux* et *proximaux* tirent respectivement leur nom de *distant* et *proche*. Ces termes réfèrent directement à la distance séparant les résidus acides aminés et le métal

plus difficile que la deuxième et ainsi de suite ($K_1 < K_2 < K_3 < K_4$). Cet effet allostérique favorise la saturation de tous les sites hémiques de la même hémoprotéine au lieu de distribuer l'oxygène entre plusieurs hémoglobines.^[12]

Ces simples observations montrent l'importance du rôle essentiel du site proximal (ancrage dans la globine, détection de la coordination de l'oxygène et contrôle de l'état de spin du métal). L'importance du site distal va à présent être illustrée dans les paragraphes qui suivent dans le cas de la myoglobine, où le site distal contrôle la fixation de l'oxygène moléculaire, puis dans le cas de cytochrome c oxydase où le site distal est un complexe de cuivre contribuant à la réduction tétra électronique de l'oxygène en synergie avec l'hème.

1.3 SITE DISTAL : MYOGLOBINE, HEMOGLOBINE ET CYTOCHROME C OXYDASE

1.3.1 Myoglobine et hémoglobine

La myoglobine, une protéine monomérique similaire à une unité de l'hémoglobine, stocke l'oxygène dans les muscles. La myoglobine a une affinité plus forte pour l'oxygène que l'hémoglobine ce qui lui permet de récupérer l'oxygène collecté par celle-ci. Comme dans l'hémoglobine, à l'aide de plusieurs acides aminés, le site distal de la myoglobine contribue à la coordination de l'oxygène au fer.

Pour maximiser la force de liaison de l'oxygène dans l'hème, la globine positionne au niveau du site distal une histidine. Cette histidine est idéalement orientée pour former une liaison hydrogène^[10] avec l'oxygène lorsque celui-ci est coordonné à l'hème, stabilisant le complexe en tenant compte de l'angle Fe-O-O de 120° (**Figure 6**).^[13] Cette liaison contribue notamment à stabiliser l'oxygène^[14] moléculaire en coordination distale par rapport au monoxyde de carbone dont l'affinité pour les porphyrines de fer(II) est entre 20 et 20 000 fois supérieure à celle de l'oxygène.^[15]

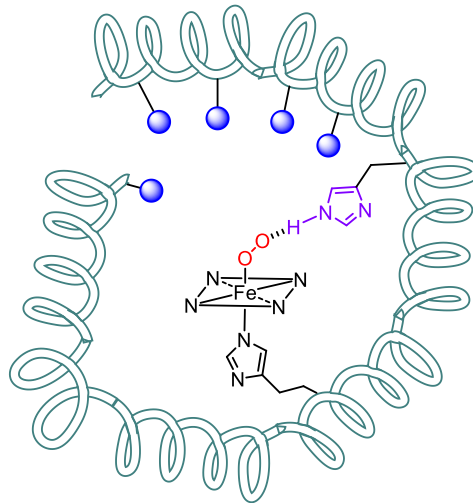


Figure 6. Schéma du site actif de la myoglobine/hémoglobine. En vert : globine, en bleu : résidus acides aminés contrôlant les propriétés du site distal, en violet : histidine distale, en rouge : oxygène moléculaire.

Pour comprendre comment le site distal déstabilise la coordination du monoxyde de carbone sans altérer celle de l'oxygène, il faut s'intéresser à leurs modes de coordination respectifs. Le monoxyde de carbone se lie aux métaux *via* l'atome de carbone hybridé sp . Cette géométrie linéaire ne lui permet de se complexer à un métal dans une porphyrine qu'avec un angle M-C-O de 180° . L'oxygène se coordine avec un angle M-O-O de 120° environ puisqu'il est hybridé sp^2 (**Figure 7**).^[16]

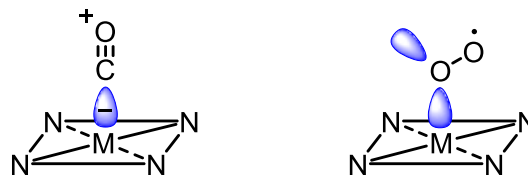


Figure 7. Modes de coordination du monoxyde de carbone et de l'oxygène à une métalloporphyrine.

Pour tirer parti de cette différence, le site distal contient deux acides aminés : une histidine (déjà mentionné ci-dessus) (**Figure 6**), et une valine^[16] (**Figure 8**), qui encombre le site distal, déstabilisant le CO. Ce dernier étant linéaire, il pointe directement vers la valine et est contraint de se distordre. La force de liaison entre le fer et CO est ainsi fortement diminuée. Bien que le monoxyde de carbone soit déstabilisé à cause de l'encombrement stérique, il reste un ligand de choix pour la myoglobine et l'hémoglobine. Un pourcentage aussi faible que 0,2 % de CO dans l'air peut saturer plus de 80 % de l'hémoglobine ce qui empêche la coordination d'oxygène. C'est à cause de cette grande affinité du monoxyde de carbone pour l'hémoglobine que chaque année, rien qu'aux États-Unis, plusieurs milliers de personnes sont empoisonnées.^[17]

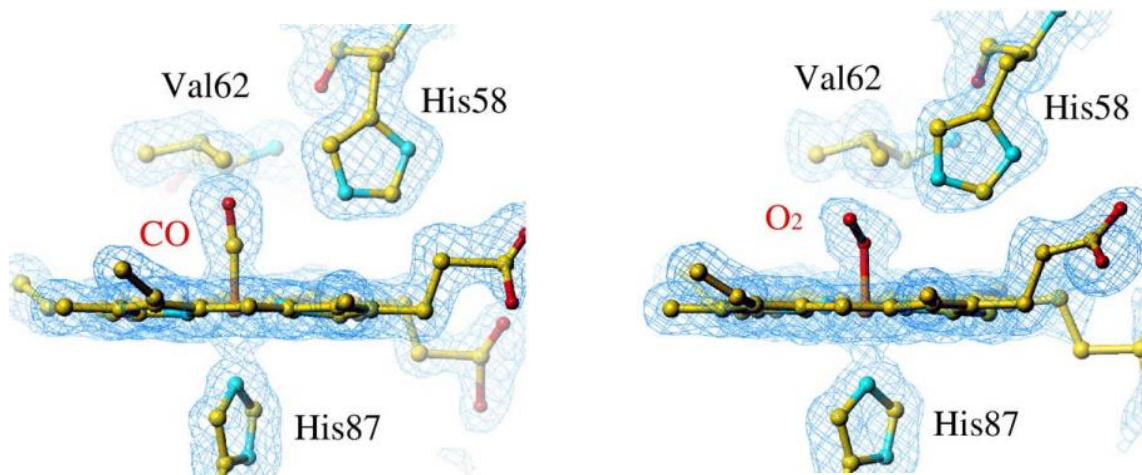


Figure 8. Structure cristallographique de la carboxy (gauche) et oxyhémoglobine (droite) avec une résolution de 1.25 Å reproduit avec autorisation.^[16]

Il a été vu comment la Nature contrôle l'accès à l'hème grâce au site distal. À présent, le travail en synergie de l'hème avec un autre métal présent dans la poche distale va être présenté à travers l'exemple de la cytochrome c oxydase.

1.3.2 Cytochrome c oxydase

Chez les plantes, le gradient de protons permettant de synthétiser l'ATP est généré par oxydation de l'eau. Dans le cas des animaux et certaines bactéries, ce gradient de protons est, au contraire, généré par la réduction tétraélectronique de l'oxygène. Les organites responsables de cette réduction, situés en fin de chaîne respiratoire, sont les mitochondries. Pour effectuer la réduction de l'oxygène moléculaire, elles utilisent une enzyme à hème : la cytochrome c oxydase.^[18] Cette enzyme contient deux hèmes (hèmes a et a₃) et un complexe à valence mixte de cuivre dinucléaire (Cu_A). Au site actif, l'hème a₃, est associé à un cuivre (Cu_B) complexé par trois histidines au niveau de la poche distale.^[19] Une de ces histidines est liée à une tyrosine, un acide aminé présentant un résidu électro-actif (**Schéma 2**).^[20]

Les électrons nécessaires à la réduction de l'oxygène sont initialement obtenus par oxydation des produits d'alimentation.^[21] Ils sont ensuite apportés par une hydroquinone (ubiquinol) à la cytochrome c réductase. Les électrons transitent ensuite respectivement par le cytochrome c, le complexe de cuivre Cu_A et l'hème a qui alimente le site actif : l'hème a₃ (**Schéma 1**).

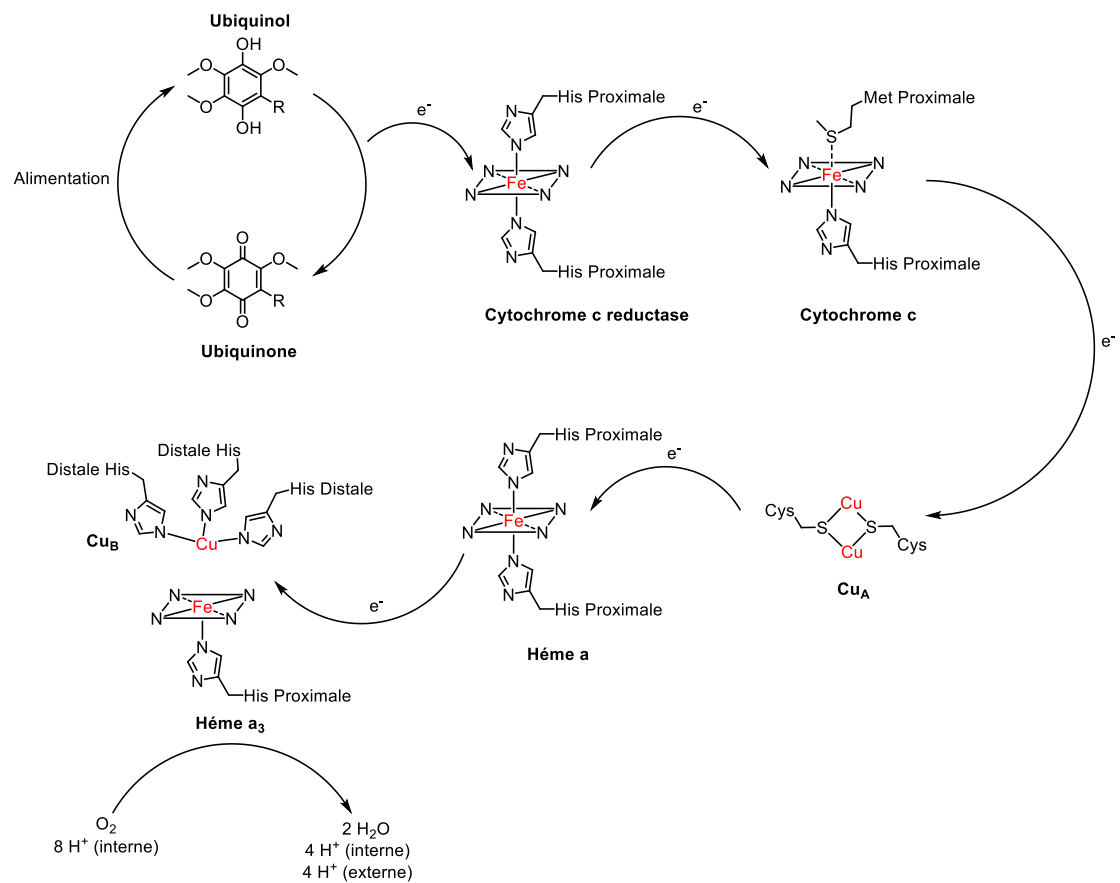


Schéma 1. Processus de transferts électroniques successifs alimentant la cytochrome c oxydase.

Le mécanisme de réduction de l'oxygène par la cytochrome c oxydase est complexe et implique de nombreuses étapes. Dans l'optique d'illustrer ses propriétés structurales permettant la réduction tétraélectronique de l'oxygène, une version simplifiée de ce mécanisme sera décrite ici, mais pour plus de précision le lecteur est invité à consulter la littérature.^[22,23]

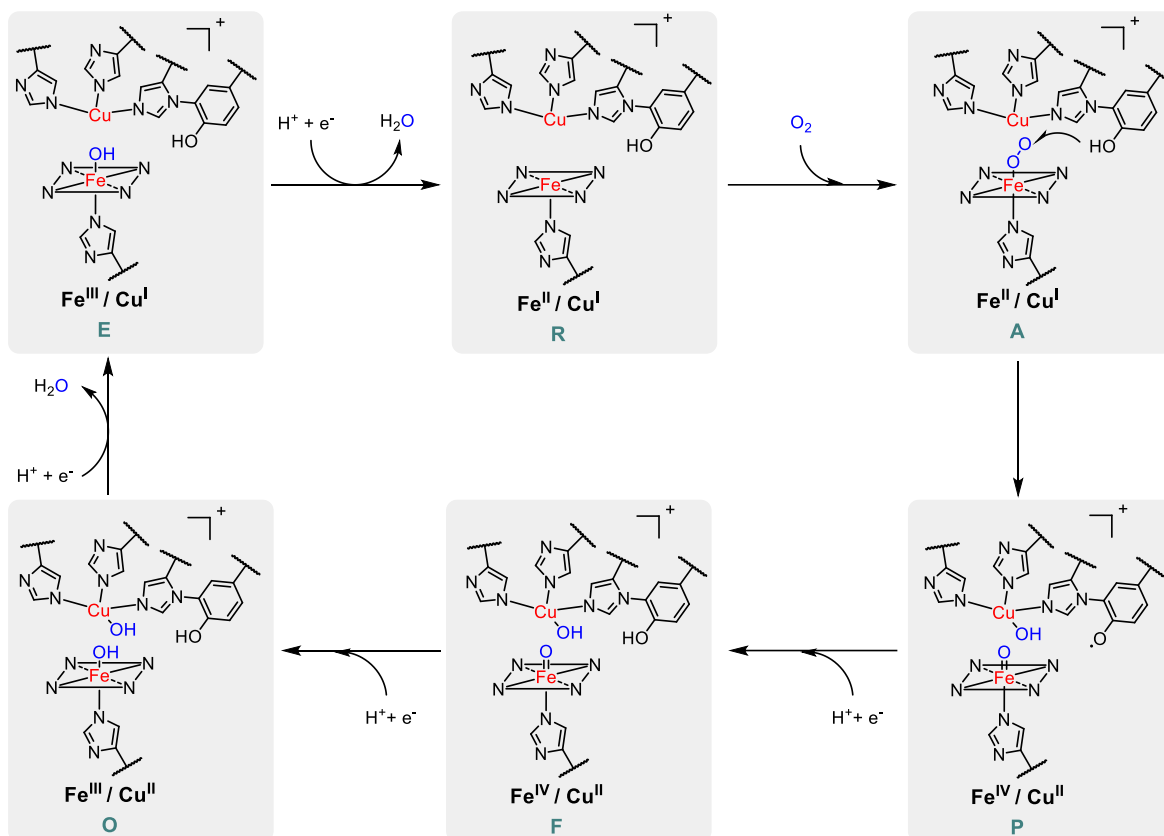


Schéma 2. Mécanisme simplifié de la réduction d'oxygène par la cytochrome c oxydase.

La réduction de l'oxygène (**Schéma 2**) commence dans un état appelé (R) où le Fe^{II} et le Cu^{I} sont tous les deux réduits. L'oxygène, une fois coordonné à l'hème (état A), est réduit par le cytochrome. Le fer peut céder deux électrons tandis que le cuivre ne peut en céder qu'un seul. Une réduction incomplète (deux électrons) réduirait l'oxygène en peroxyde d'hydrogène. Les peroxydes sont hautement toxiques pour l'organisme et doivent rapidement être éliminés. Pour éviter la formation de cette espèce, une tyrosine est liée à une des histidines coordonnant Cu_B . Cette tyrosine cède un électron et un proton à l'oxygène générant ainsi deux $\text{O}^{\cdot -}$ (état P). Cet électron supplémentaire permet en une étape de réduire l'oxygène sans passer par un peroxyde. L'oxygène est à présent réduit et le site actif doit être régénéré pour y coordiner une nouvelle molécule d'oxygène. Par la chaîne de transfert électronique vue ci-dessus, des électrons couplés à des protons sont, un à un, successivement cédés à la tyrosine (état F), au $\text{Fe}^{\text{IV}} \rightarrow \text{III}$ (état O), au $\text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow \text{I}$ (état E) et à nouveau au $\text{Fe}^{\text{III}} \rightarrow \text{II}$ (état R) pour un total de quatre électrons et quatre protons. Au cours du mécanisme, l'oxygène est réduit en eau et ce phénomène est accompagné du pompage de quatre protons vers l'extérieur de l'organite ce qui alimente l'ATP synthase.

Les exemples précédents montrent que les rôles joués par les sites distal et proximal sont très différents lorsqu'un métal électro-actif penta ou hexa coordonné est situé au cœur de la porphyrine. En l'absence d'un environnement permettant de différencier les deux faces

d'une porphyrine, l'utilisation d'un métal pentacoordiné inerte (du point de vue rédox) permet à la fois d'utiliser les propriétés de chromophore de la porphyrine et d'imposer des arrangements précis d'édifices multi-porphyriniques.

1.4 LES DERIVES PORPHYRINIQUES NATURELS : ARCHITECTURES ET FONCTIONS

1.4.1 Collecte et utilisation de lumière : l'exemple des bactéries pourpres

La photosynthèse correspond à la collecte et la conversion d'énergie lumineuse. Qu'ils soient du règne animal ou végétal, les organismes photosynthétiques doivent, d'une part collecter et acheminer l'énergie lumineuse et, d'autre part, utiliser cette énergie pour réaliser la séparation des charges alimentant les réactions chimiques nécessaires à leur survie. Pour ce faire, la Nature a recours à des antennes collectrices d'énergie lumineuse (light harvesting complex (LHC)) qui se chargent de collecter la lumière et de la transmettre à un centre réactif (reactive center (RC)) réalisant la séparation de charge. Pour décrire le rôle joué par les arrangements multi-porphyriniques dans ces processus, l'exemple des bactéries pourpres a été choisi. Ces bactéries vivent à plusieurs mètres sous l'eau et utilisent l'énergie lumineuse pour produire leur alimentation. Contrairement aux plantes vertes, lors de la photosynthèse, elles ne produisent pas d'oxygène, mais du soufre. Ces bactéries possèdent l'un des photosystèmes les plus étudiés ce qui permet d'obtenir des informations précises sur les relations « structure-activité » dans la photosynthèse.^[24-26]

Le photosystème des bactéries pourpres se compose de trois types de sous-unités. Les LH2, le LH1 et le RC (**Figure 9**). L'énergie lumineuse est collectée par les LH2 puis est transférée au RC par l'intermédiaire du LH1.^[26] Deux types de mécanismes pour réaliser un transfert énergétique intermoléculaire sont possibles : Dexter^[27] et Förster.^[28]

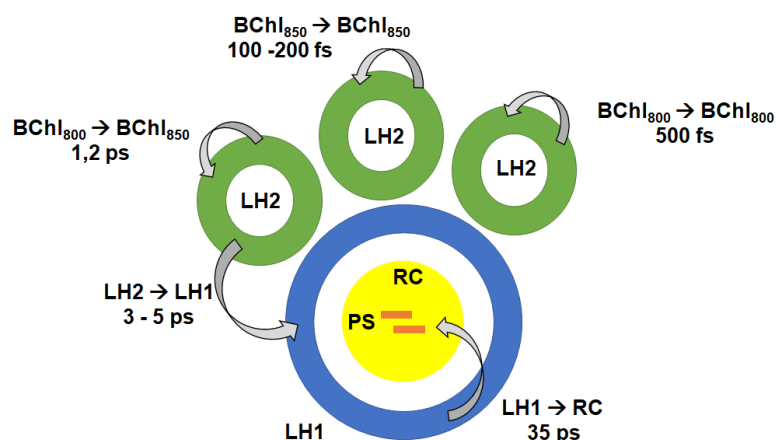


Figure 9. Schématisation du photosystème des bactéries pourpres adapté de ^[29]. Les LH2 sont en verts, le LH1 en bleu, le RC en jaune et la paire spéciale en orange.

Le transfert d'énergie Dexter repose sur l'échange simultané de deux électrons entre le donneur et l'accepteur (**Schéma 3**). Au sein de la même molécule, le type de liaison (π ou σ), leur nombre, et le recouvrement entre les orbitales influent sur l'efficacité du transfert. Lorsque le transfert s'effectue entre deux molécules distinctes, les orbitales frontières doivent être proches ($< 6 \text{ \AA}$) pour permettre aux électrons de passer de l'une à l'autre. La distance Mg-Mg entre les bactériochlorines (BChls) est d'environ 9 \AA ; ce type de transfert énergétique est donc défavorisé par rapport au transfert d'énergie à plus longue distance de type Förster.^[30]

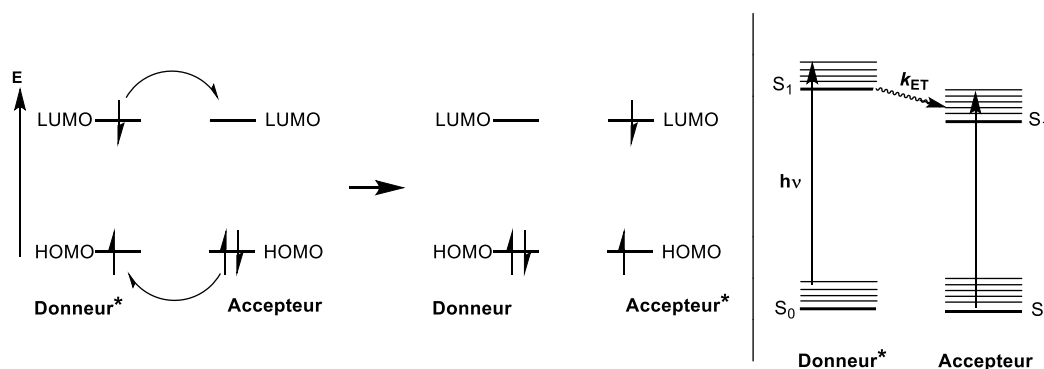


Schéma 3. Schéma d'un transfert d'énergie de type transfert (**gauche**) Dexter et (**droite**) Förster.

Le transfert d'énergie à plus longue distance est réalisé *via* un autre mécanisme appelé mécanisme de Förster (**Schéma 3**). Ce dernier consiste en un transfert d'énergie non radiative (sans émission de photon) par résonance. Ce transfert énergétique est plus efficace si les moments dipolaires de transition du donneur et de l'accepteur sont parallèles. Cependant même avec une orientation aléatoire des moments dipolaires, le transfert reste efficace. L'efficacité du transfert diminue avec la distance croissante entre le donneur et l'accepteur et reste efficace jusqu'à environ 10 nm .^[31] Enfin, pour que l'énergie issue du donneur soit transférée à l'accepteur, le spectre d'émission du donneur doit recouvrir, au moins en partie, le spectre d'absorption de l'accepteur.^[31]

Pour maximiser l'efficacité du transfert énergétique dans les processus photosynthétiques, les BChls doivent donc être précisément alignées et positionnées. Ce positionnement est issu conjointement d'interactions faibles (van der Waals, hydrophobes, liaisons H) avec la chaîne protéique et de la coordination d'une histidine sur le magnésium des BChls₈₅₀ⁱⁱ (**Figure 10**). Les BChls sont ainsi correctement alignées et le transfert énergétique se fait efficacement. Il est cependant nécessaire de diriger ces transferts énergétiques vers le RC où l'énergie collectée peut être utilisée.

Le ligand axial coordonné au magnésium des BChls sert d'une part, à positionner les BChls et, d'autre part, à modifier le spectre d'absorption et d'émission de la BChl. En modifiant

ⁱⁱ Le nombre en indice réfère à la longueur d'onde d'absorption du chromophore.

le ligand axial (histidine pour les BChls₈₅₀ et BChls₈₈₀ et carboxyméthionine pour les BChls₈₀₀), il est possible de faire sortir plus ou moins le magnésium du plan formé par les quatre azotes de la BChl (**Figure 10**). La modification de la géométrie du magnésium et *a fortiori* de la BChl contribue à contrôler les propriétés électroniques du chromophore.^[32,33] En ajustant la longueur d'onde d'absorption des différents chromophores et donc l'énergie de transition S₀-S₁, il est possible de forcer le déplacement énergétique dans le sens (BChl₈₀₀ → BChl₈₅₀ → BChl₈₈₀ → RC).

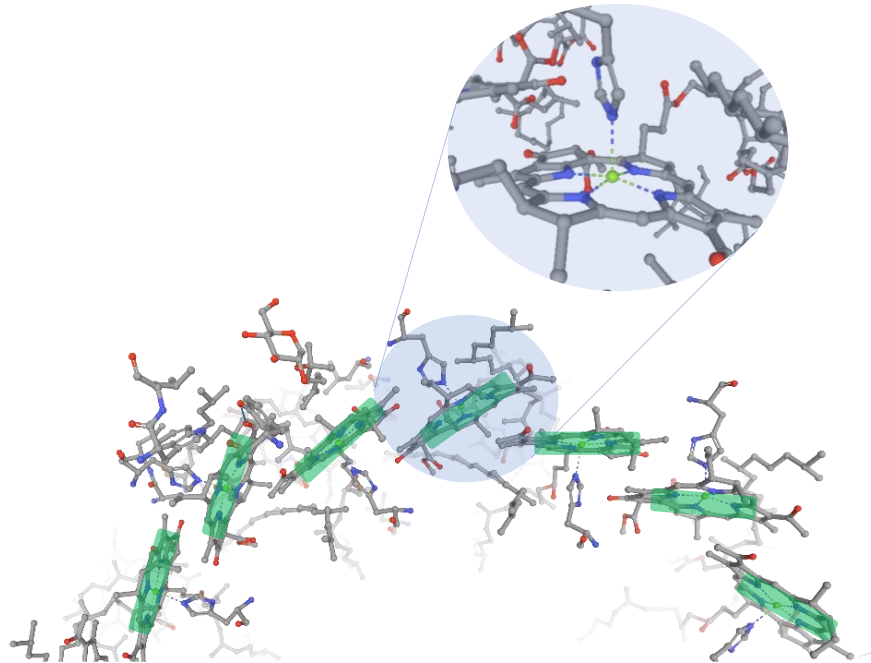


Figure 10. Portions de structure du LH2 de *Rhodospseudomonas acidophila* (eau, sucres et polypeptide omis). Les plans des chlorophylles sont mis en évidence par un rectangle vert. La partie en bleu est agrandie. Générée avec Mol* à partir de la structure cristallographique obtenue par Cogdell et al.^[34]

Lorsqu'un photon excite une des BChls₈₀₀ ou BChls₈₅₀ du LH2, celle-ci passe dans un état excité S₁. La BChl délocalise ensuite quasi iso-énergétiquement son exciton à d'autres BChls similaires (**Schéma 4**). Une fois l'énergie collectée par les LH2, celle-ci doit cheminer vers le LH1. Le LH1 est constitué de BChls₈₈₀, qui absorbent à plus basse énergie que les BChls₈₅₀.^{[35],[36]} Le spectre d'émission de ces dernières recouvre le spectre d'absorption des BChls₈₈₀ rendant possible le transfert d'énergie par mécanisme Förster. Une fois excités, les LH1 transfèrent l'énergie d'un photon au RC constitué d'une structure appelée paire spéciale (PS) comportant deux BChls parallèles, légèrement décalées et à 3,2 Å l'une de l'autre.^[37] Cette distance permet une communication électronique entre les deux bactériochlorophylles qui, une fois excitées, génèrent un état à charge séparé (trou⁺ - électron⁻) ensuite utilisé par la cellule pour oxyder le soufre (H₂S) et réduire NADP⁺.

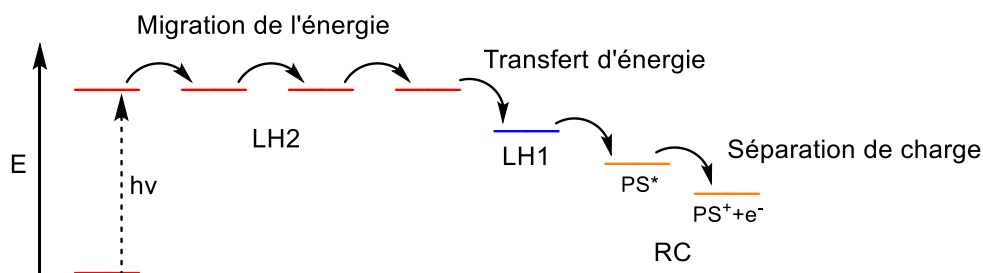


Schéma 4. Schéma des processus de délocalisation et transfert électronique suivi de la séparation de charge dans les photosystèmes des bactéries pourpres.

Naturellement, les propriétés de collecte et de conversion de l'énergie solaire dans les organismes photosynthétiques ont inspiré les chercheurs. Globalement, les arrangements multi-porphyriniques naturels ont suscité un grand intérêt et les mimes photosynthétiques peuvent être classés en deux catégories : celle des arrangements linéaires destinés à reproduire les fonctions de transfert d'énergie des alignements observés dans les LH1 et LH2, et celle des arrangements à caractère plus ou moins cofacial inspirés par la structure du RC.

Les exemples d'hémoprotéines et des pigments photosynthétiques qui viennent d'être exposés ont non seulement inspiré la recherche en chimie biomimétique, reproduisant des fonctions à l'aide de porphyrines synthétiques, mais également conduit à une chimie bio-inspirée dans laquelle la réactivité des systèmes naturels peut être reproduite avec des chromophores porphyriniques ou autres, comme des complexes photo-actifs de métaux de transition. Les contributions de la chimie supramoléculaire et de l'auto-assemblage, dans lesquels les paramètres structuraux et leur influence sur les fonctions des chromophores dans les processus naturels peuvent être reproduits à l'aide de molécules relativement simples à préparer, a naturellement fait des porphyrines et de leurs dérivés des objets de choix. Les pages qui suivent vont rappeler quelques éléments de la synthèse des porphyrines afin de comprendre les avantages d'une porphyrine à anse phénanthroline développée au laboratoire depuis bientôt trois décennies.

1.5 SYNTHÈSE DES PORPHYRINES

1.5.1 Synthèse en laboratoire

La méthode la plus simple pour former des porphyrines ayant quatre substituants *meso* identiques (A_4) est la méthode d'Adler et Longo (**Schéma 5**).^[38,39] Cette méthode consiste en la réaction en quantités stœchiométriques d'un pyrrole et d'un aldéhyde aromatique dans l'acide propionique (solvant et catalyseur) à reflux et à l'air (oxydant). Après une purification très sommaire (filtration sur alumine ou silice) permettant de séparer les polymères de la porphyrine, cette dernière est obtenue sous forme de base libre (sans métal dans la

porphyrine) avec un rendement d'environ 20 % dans le cas de la tétraphénylporphyrine (TPP). Cette méthode, bien que facile à mettre en œuvre, requiert des conditions de réactions trop dures (température >100 °C à l'air) pour certains aldéhydes sensibles à l'oxygène. Lorsque l'on souhaite utiliser des aldéhydes sensibles (par exemple, ester), la méthode de Lindsey est préférable.

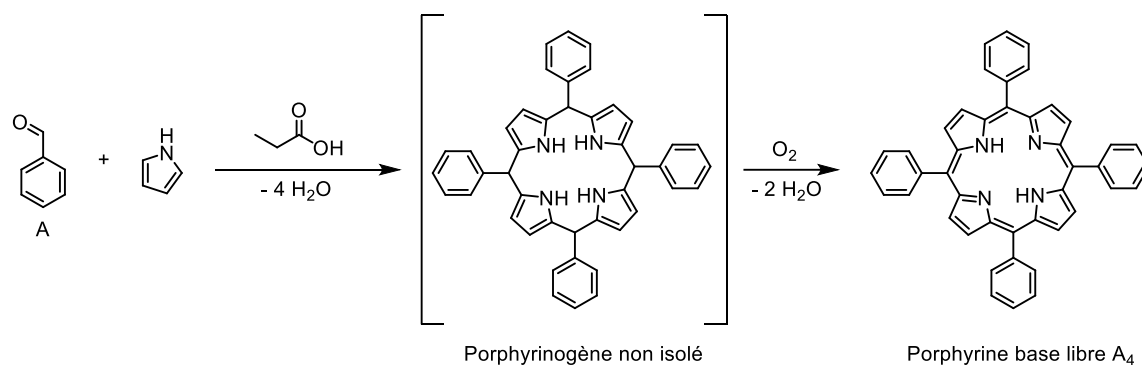


Schéma 5. Synthèse de porphyrine selon la méthode de Adler et Longo.

La méthode de Lindsey^[40] fait appel à des conditions plus doucesⁱⁱⁱ, en milieu dilué^{iv} et l'utilisation d'acide^v est catalytique. De plus, pour éviter l'oxydation des aldéhydes au cours de la réaction, l'oxydant^{vi} n'est ajouté qu'une fois le porphyrinogène intermédiaire formé. Lorsque deux aldéhydes différents (A et B) sont utilisés, on obtient un mélange statistique de tous les isomères possibles. En jouant sur la stœchiométrie des aldéhydes, il est possible de favoriser la formation de porphyrine A₃B, A₂B₂ (cis + trans), ou AB₃, où A et B sont des substituants *meso*. Cette méthode douce permet également l'utilisation de dipyrrométhanes (DPM)^[41] (**Schéma 6**) synthétisés au préalable, ce qui favorise la formation de porphyrines A₂B₂ trans avec de bons rendements (20 - 30 %).

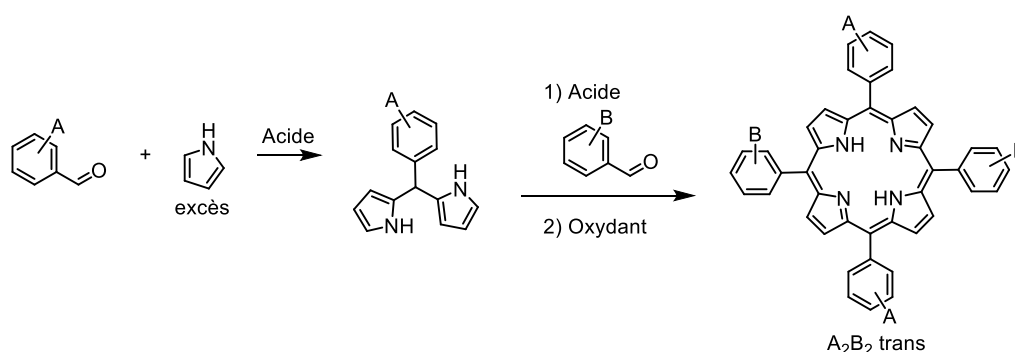


Schéma 6. Synthèse de porphyrine A₂B₂ trans par utilisation d'un dipyrrométhane (DPM).

ⁱⁱⁱ Température ambiante et atmosphère inerte

^{iv} 10⁻² - 10⁻³ M

^v Acide trifluoroacétique, BCl₃, BF₃OEt₂

^{vi} 2,3,5,6-tétrachloro- ou 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

L'utilisation des DPM, bien que très pratique, ne permet pas d'obtenir uniquement le composé A_2B_2 trans. Le groupe de Smith a montré que les dipyrrométhanones aromatiques pouvaient subir un clivage par catalyse acide d'un des groupes pyrroles du DPM conduisant à des sous-produits (*redistribution, brouillage* ou *scrambling*) (polymères et A_2B_2 cis).^[42] Manka et Lawrence ont développé une méthode utilisant des DPM non substitués empêchant la redistribution, ce qui permet de synthétiser des porphyrines A_2B_2 (B = H) sans sous-produits.^[43]

Les porphyrines sont généralement synthétisées comme bases libres et sont ensuite métallées par chauffage de la porphyrine en présence d'un sel métallique. Les conditions de métallation^[44,45] variant énormément en fonction de la porphyrine et de l'ion métallique à insérer, celles-ci seront examinées de manière générale, mais indiquées si besoin est.

1.5.2 Porphyrines à anses, piquets ou chapeau pour la synthèse de mimes d'hémoprotéines

Comme évoqué précédemment, les hémoprotéines possèdent deux sites de coordination axiaux différents. Pour mimer cette catégorie de protéines, les porphyrines à anse, à chapeau ou à piquets qui différencient les deux faces permettent donc de construire deux sites de coordination axiaux différents (**Figure 11**).

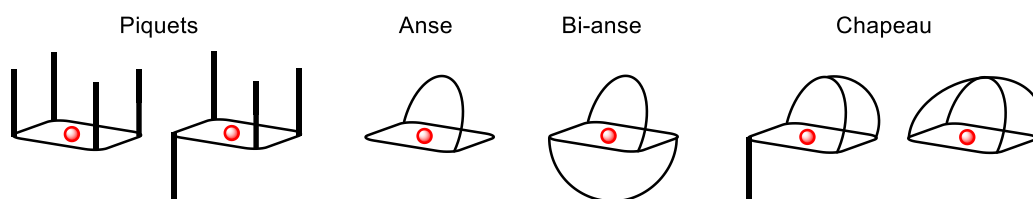


Figure 11. Schématisation de porphyrines à piquets, à anse(s) et à chapeau. La face encombrée représente généralement le site distal et la face ouverte, le site proximal.

Ces anses, piquets et chapeaux permettent de structurer l'environnement de la porphyrine de fer synthétique au même titre que la globine dans les hémoprotéines. Ces artifices permettent de discriminer l'approche des ligands au niveau du site distal. Dans les hémoprotéines, la globine isole la porphyrine ce qui contribue notamment à éviter la dimérisation μ -oxo (**Schéma 7**). La formation d'un composé μ -oxo oxyde irréversiblement le Fe^{II} en Fe^{III} , ce qui rend la porphyrine inutilisable vis-à-vis de la coordination de l'oxygène.^[46] Dans les modèles synthétiques, un excès de base se coordonnant sur le site proximal est généralement ajouté pour éviter la dimérisation par la face ouverte. L'ajout de groupements encombrants sur une des deux faces de la porphyrine permet surtout de diriger la coordination d'un ligand axial sur la face ouverte laissant la face encombrée disponible pour la coordination de l'oxygène.

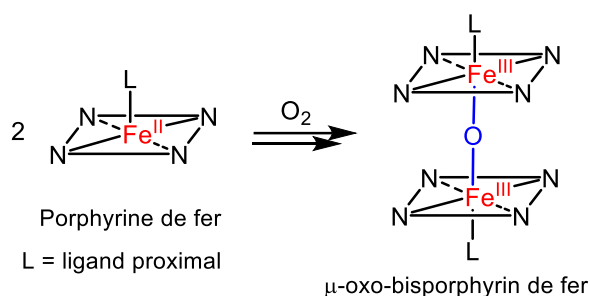


Schéma 7. Dimérisation μ -oxo d'une porphyrine de fer.

Le groupe de Collman fut le premier à synthétiser une porphyrine possédant quatre piquets pivaloyles orientés du même côté empêchant l'approche de ligands volumineux par cette face (**Figure 12**).^[47] L'environnement encombré de la face présentant les piquets ne permet la coordination que de petits ligands tels que l'oxygène ou le monoxyde de carbone. La face ouverte reste disponible pour coordiner des bases mimant le site proximal des hémoprotéines.

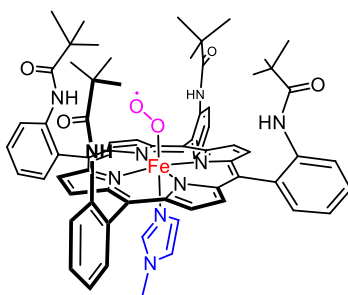


Figure 12. Porphyrine à piquets de Collman, le site distal présente une molécule d'oxygène (rose) et le site proximal un 1-méthylimidazole (bleu).^[47]

La porphyrine à piquets de Collman représente une première avancée dans la structuration de l'environnement des porphyrines pour distinguer les sites distal et proximal. La structure reste cependant flexible et il est difficile de contrôler précisément l'architecture du site distal. Pour rigidifier la structure, l'utilisation d'anse est possible. Le degré de liberté des anses est bien plus faible que celui des piquets, car elles sont liées de part et d'autre de la porphyrine. Avec une stratégie de synthèse similaire à Collman, le groupe de Traylor a synthétisé une porphyrine à anse cyclophane.^[48] L'anse, attachée en positions 5,15 de la porphyrine, comporte un groupement anthracène contrôlant l'approche des ligands, notamment le monoxyde de carbone et l'oxygène tout en ayant une affinité plus importante pour ce dernier.

Pour mimer au mieux le site distal, mais aussi le site proximal des hémoprotéines, il est possible de recourir aux porphyrines à deux anses afin de structurer les deux faces de la porphyrine. Le groupe de Battersby a synthétisé une telle porphyrine^[49] avec, comme

précédemment, une anse distale qui contrôle l'approche des ligands tandis que la deuxième anse, fonctionnalisée par une pyridine, mime le ligand proximal des hémoprotéines.

Une autre option à la rigidification de la structure est l'incorporation d'un chapeau à la porphyrine. De cette façon, le site distal est complètement encombré et impose un contrôle d'approche des substrats. Le groupe de Baldwin a conçu une porphyrine à chapeau en une réaction, formant la porphyrine et l'anse au même moment (**Schéma 8**).^[50] Le chapeau encombrant le site distal régule l'approche des substrats et réduit notamment sans discrimination l'affinité du monoxyde de carbone et de l'oxygène pour le complexe de fer(II) correspondant.

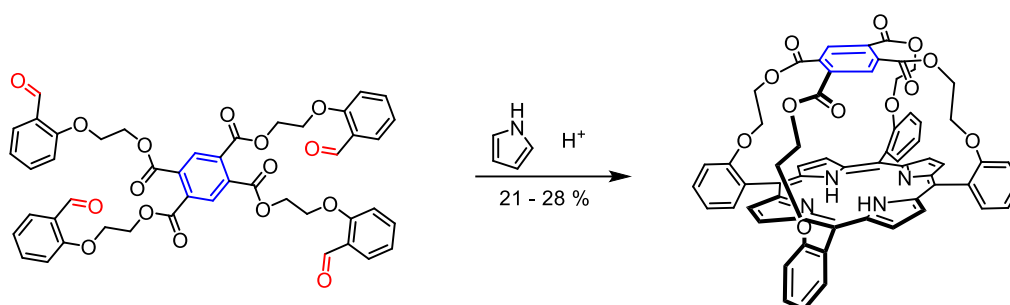


Schéma 8. Stratégie de synthèse d'une porphyrine coiffée par Baldwin.^[50]

La synthèse des porphyrines superstructurées implique en général des rendements très faibles dès que l'on souhaite dissymétriser la molécule. En général, la formation d'anse ou de chapeau nécessite des étapes de cyclisations et les modèles à piquets nécessitent la séparation d'atropoisomères requérant des purifications très laborieuses. Bien que ces synthèses soient compliquées, de nombreuses équipes ont modifié ces modèles pour étudier l'influence de la structure de l'anse, du chapeau ou des piquets sur les propriétés de ces molécules. Une fois la structure de la porphyrine contrôlée, il est nécessaire de fonctionnaliser les piquets, l'anse ou le chapeau pour ajuster les propriétés des modèles.

En fonctionnalisant une porphyrine à deux anses, le groupe de Rose^[51] a pu, d'une part, en encombrant la face distale, favoriser la coordination de l'oxygène par rapport au monoxyde de carbone (**Figure 13**). D'autre part pour mimer différentes hémoprotéines (myoglobine, cytochrome c oxydase), l'anse du site distale a respectivement été fonctionnalisée avec une pyridine ou un thioéther. Pour augmenter encore l'interaction avec l'oxygène, Momenteau et collaborateurs ont réalisé une porphyrine en utilisant des amides pour lier l'anse à la porphyrine.^[52,53] Les protons *N-H* de ces amides, au même titre que le proton *N-H* de l'histidine dans la myoglobine, semble stabiliser la liaison fer-oxygène. Un modèle similaire sans les amides a été synthétisé et la constante d'association pour l'oxygène est environ 10 fois plus faible.^[44]

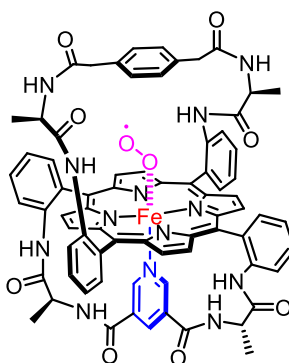


Figure 13. Porphyrine à double anses de Rose.^[51] Le phényle gêne la coordination du monoxyde de carbone (linéaire).

Plus récemment, le groupe de Collman, en tirant parti de la flexibilité que les modèles à piquets apportent, a mis au point une porphyrine à piquets comme mime de l'hème a_3 (**Figure 14**).^[54] Le site distal est formé de trois piquets avec des imidazoles qui complexent un cation cuivreux. L'un de ces imidazoles est lié à un phénol mimant la Tyr244 de la cytochrome c oxydase. Le dernier piquet orienté sur la face opposée porte un imidazole coordonné au fer.^[55] Cette porphyrine peut réduire l'oxygène moléculaire en eau en utilisant le cytochrome c de cheval comme donneur d'électrons en solution.

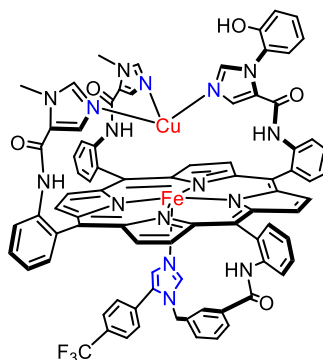


Figure 14. Porphyrine à piquets de Collman. Le site distal est composé de trois imidazoles, dont un est lié à un phénol. Le site proximal est occupé par un imidazole.^[54]

Boitrel a synthétisé une série de porphyrines à chapeau coiffées avec de très bons rendements pour l'étape de « chapeutage ». ^[56-58] La capacité de pouvoir synthétiser ces composés en grande quantité permet de réaliser des ajustements du site distal et donc d'étudier l'influence de la structure sur les propriétés. Le site distal de ces porphyrines présente des fonctions amines coordonnant le cuivre tandis que le site proximal est occupé par un imidazole externe. En modifiant les substituants sur les amines du chapeau (**Schéma 9**), les auteurs ont notamment montré que la présence de protons labiles dans le site distal est très influente dans ces processus de réduction d'oxygène.

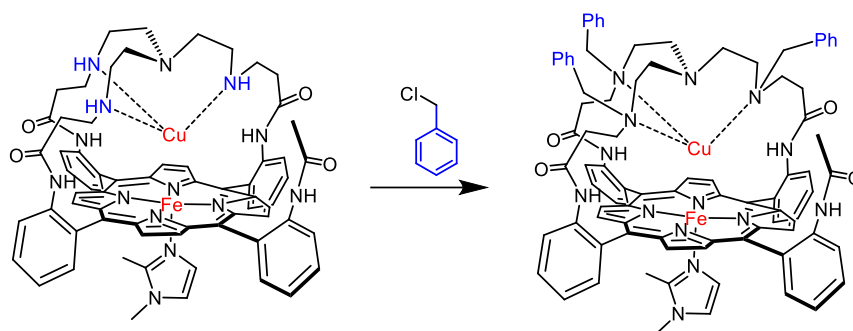


Schéma 9. Deux porphyrines coiffées de Boitrel. Il est possible d'enlever les protons labiles au niveau du site distal par alkylation des amines.^[58]

Tous ces modèles d'hémoprotéines font partie de la catégorie des modèles covalents. Il existe d'autres types de modèles se basant sur l'assemblage de deux complexes par un pont oxo,^[59] sulfure^[60] ou encore halogénure.^[61] Ces modèles très éloignés de l'approche du laboratoire ne seront pas présentés.

Les modèles covalents présentés sont particulièrement difficiles à synthétiser et les rendements sont généralement faibles. Bien que ces modèles utilisent la liaison covalente pour lier les anses, chapeaux et piquets, ils conservent une flexibilité dont on ignore si elle nuit ou si elle favorise l'efficacité des modèles fonctionnels.

1.6 PORPHYRINE A ANSE PHENANTHROLINE

1.6.1 Synthèse

Au laboratoire, pour introduire un contrôle architectural supplémentaire dans les modèles d'hémoprotéines, une porphyrine à anse phénanthroline (**1**) relativement rigide^{vii} a été synthétisée^[62] par réaction d'un dialdéhyde avec du DPM^[63,64] (**Schéma 10**). Ces deux réactifs sont synthétisés en cinq étapes réalisables à l'échelle du gramme. La condensation de ces deux composés pour former la porphyrine ne peut cependant être faite à grande échelle du fait de la dilution (10^{-4} M) nécessaire. Cette dilution, ainsi que la préorganisation apportée par le dialdéhyde, favorisent la cyclisation par rapport à la formation de polymères et permet à cette synthèse de porphyrine à anse d'atteindre des rendements jusqu'à 70 %, très rare pour les porphyrines, et plus particulièrement pour celles à anse. Chaque réaction produit environ 250 mg du composé et la facilité de purification permet la réalisation de multiples synthèses en parallèle rendant la production à l'échelle du gramme possible.

^{vii} La rigidité de l'anse résulte de la succession de liaisons sp^2 entre la porphyrine et l'anse.

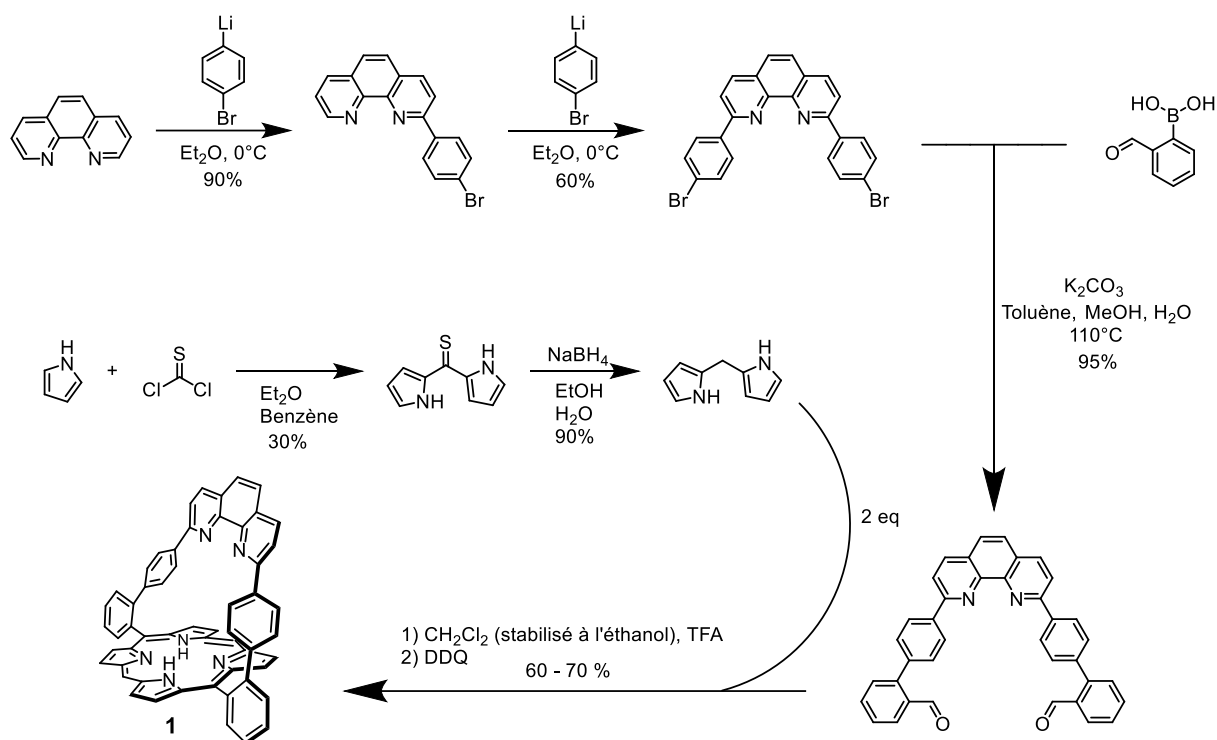


Schéma 10. Synthèse de la Porphén : (1).

1.6.2 Propriétés

La porphyrine (1) contient deux sites de coordination distincts (porphyrine et phénanthroline) dont les propriétés respectives permettent d'en contrôler la métallation. Les phényles en position 2,9 sur la phénanthroline fournissent un encombrement stérique important au niveau du site de coordination distal, ce qui rend les complexes de Cu^{I} stables à l'air.^[65] De nombreuses structures cristallographiques obtenues pendant cette thèse et auparavant par d'autres membres du laboratoire ont fourni des informations précises sur les distances entre le métal dans la porphyrine et le Cu^{I} . Dans la première structure de complexe bimétallique,^[65] (**Figure 15 gauche**) la distance zinc-cuivre est de 5,0 Å alors que dans une structure de **1-Co^{II}Cu^I** obtenue au cours de cette thèse, la distance Co-Cu est légèrement plus grande (5,4 Å), probablement en raison de la présence d'un toluène coordonné au Cu^{I} entre les deux centres métalliques. Dans tous les cas, ces distances métal-métal sont du même ordre que les distances Fe-Cu (4,5 Å à l'état de repos^{viii}) du site actif de la cytochrome c oxydase (estimées ou mesurées suivant l'état de l'enzyme).^[67]

^{viii} Mesure réalisée à partir de la structure cristallographique obtenue dans la référence^[66].

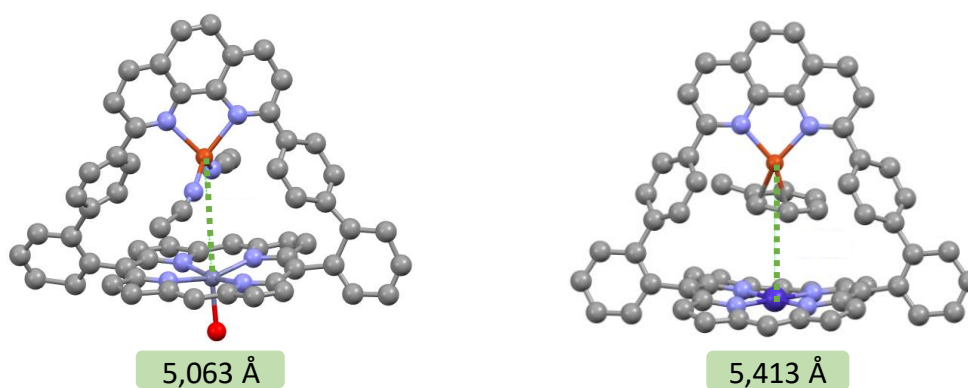


Figure 15. (Gauche) Structure cristallographique de **1-ZnCu**. Dans cette structure, la distance Zn-Cu est de 5,06 Å. Le zinc est coordonné par une molécule d'eau tandis que le cuivre l'est par deux acétonitriles. **(Droite)** Structure cristallographique de **1-CoCu**. Dans cette structure, la distance Co-Cu est de 5,4 Å. Le cuivre est coordonné par un toluène.

La cristallisation du dérivé uniquement métallé au zinc (**Figure 16**) dans la porphyrine montre un réseau de liaison hydrogène (issu d'eau ou de méthanol) entre le zinc dans la porphyrine et les azotes de la phénanthroline.^[68] La distance (6-7 Å) entre le plan de la porphyrine et les azotes de la phénanthroline accommode parfaitement deux molécules d'eau ou de méthanol. Par le biais de l'inclinaison de l'anse (angle α), cette distance peut légèrement varier pour s'adapter aux différents substrats.

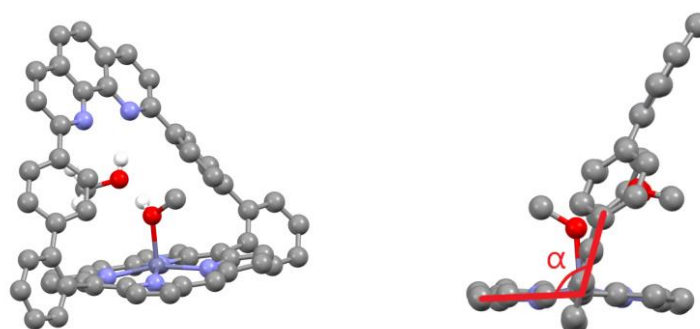


Figure 16. (Gauche) Structure cristallographique de **1-Zn**. Dans cette structure, deux molécules de méthanol forment un réseau de liaison hydrogène entre le zinc et la phénanthroline. **(Droite)** Même structure vue de profil avec une mise en évidence de l'angle d'inclinaison entre la porphyrine et l'anse.

Le composé **1-FeCu** a été étudié en tant que mime de cytochrome c oxydase.^[65] Pour se rapprocher au mieux des systèmes naturels, la porphyrine a été modifiée pour y incorporer une base proximale et un ligand supplémentaire au niveau du site distal. Des imidazoles et des pyridines capables de coordonner les métaux dans la porphyrine, ont donc été ajoutés par substitution des positions *meso* 10, 20.^[65,69,70] En jouant sur ces substituants, il est possible de moduler l'architecture de **1** pour l'adapter à la formation de différents modèles d'hémoprotéines.

Dans les exemples précédents, l'encombrement de la face distale dirige la coordination des bases axiales non liées à la porphyrine sur la face ouverte.^[71] Cependant, lors d'ajout de dérivés d'imidazoles non *N*-substitués à des solutions de **1**, il a été remarqué, par RMN, UV et par analyse cristallographique, que ces dérivés étaient capables de se coordonner spécifiquement dans l'anse au niveau du site distal.^[72,73] Bien que la coordination au niveau du site distal soit défavorisée par l'encombrement stérique, **1** peut coordonner une variété d'imidazoles et de benzimidazoles dans l'anse (**Figure 17**). La coordination au métal et les interactions π avec les phényles de l'anse concomitantes à la liaison hydrogène entre les azotes de la phénanthroline et l'hydrogène de l'imidazole permettent d'accéder à des constantes d'associations très fortes ($K_a \approx 10^4 - 10^7 \text{ M}^{-1}$ dans le DCM) favorisant la coordination sur cette face, même lorsque le système est encombré (**Figure 17 milieu et droite**).^[73]

On peut remarquer sur les structures (**Figure 17 milieu et droite**) que la complexation des bases axiales déforme le cycle porphyrinique. Cette déformation ainsi que l'inclinaison possible de l'anse montrent que malgré la rigidité de la structure, la molécule peut toute même s'adapter à différents substrats.

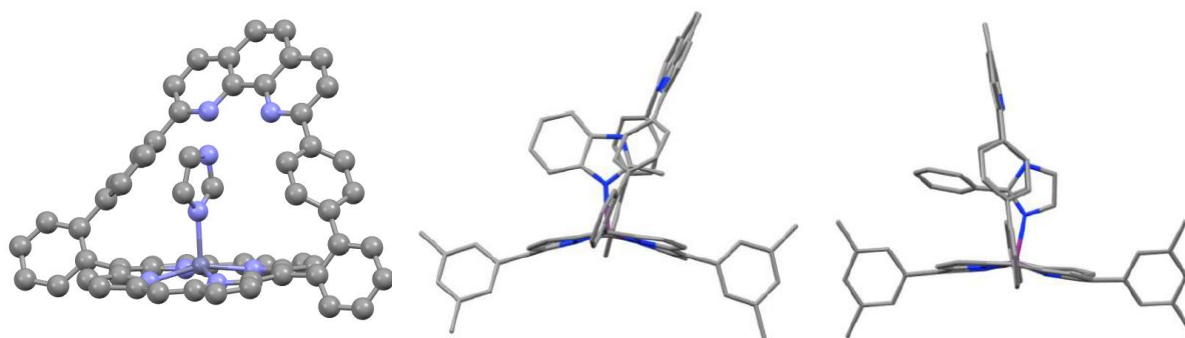


Figure 17. Structures cristallographiques de complexes d'inclusion de : (**gauche**) **1-Zn**:imidazole, (**milieu**) **1-xylyle**[Zn]:2-méthylbenzimidazole, (**droite**) **1-xylyle**[Zn]:2-phénylimidazole.^[74]

En résumé, **1**, initialement vouée à la construction de mimes d'hémoprotéines possède également des propriétés de reconnaissance moléculaire spécifiques. Ces complexes d'inclusions (**1**:imidazole) ont été utilisés pour construire des diades et des triades^[74] photochimiques en solution ainsi que des fils moléculaires auto-assemblés sur surface.^[75,76] Dans la partie suivante quelques exemples de systèmes multi-porphyriniques seront présentés avant d'approfondir l'utilisation de **1** pour la synthèse d'édifices photoactifs.

1.7 ASSEMBLAGES MULTI-PORPHYRIQUES

Au même titre que les hémoprotéines, les LHC constituent une source d'inspiration pour la formation d'édifices collecteurs d'énergie. La synthèse de structures multi-porphyriniques a

donc rapidement constitué un défi pour les chimistes pour tout d'abord comprendre le fonctionnement et ensuite imiter les propriétés des systèmes photochimiques naturelles.

Wagner et Lindsey en 1994 publient la synthèse d'un fil de quatre porphyrines et d'un dipyrrométhène de bore liés par liaison covalente (**Figure 18 bas**).^[77] En 1997 Osuka décrit la synthèse d'un fil de 1024 porphyrines liées directement par des liaisons covalentes en position *meso* (**Figure 18 haut**).^[78] Ces deux exemples fondateurs du domaine des assemblages multiporphyriniques sont synthétisés *via* une multitude de réactions.^{ix} Bien que remarquable, ce type d'approche n'est pas viable pour la construction d'édifices collecteurs d'énergie à grande échelle et le développement de méthodes faisant appel à l'auto-assemblage des porphyrines est une alternative prometteuse.

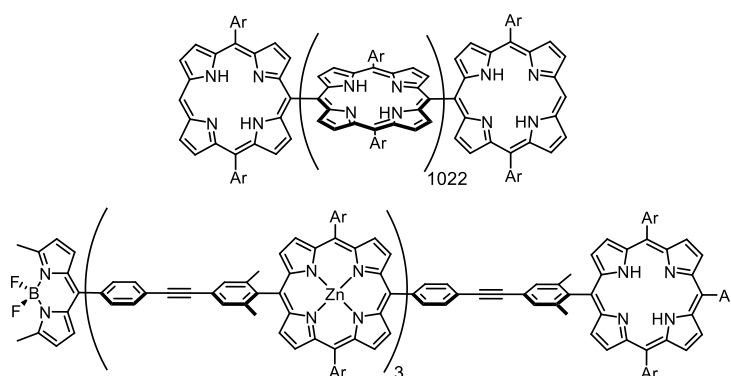


Figure 18. Fils de porphyrines synthétisés par l'équipe (**haut**) d'Osuka et par l'équipe de (**bas**) Lindsey.

Depuis des dizaines d'années, la synthèse d'édifices porphyriniques auto-assemblés par liaisons faibles a été le but de nombreuses équipes. Ces approches reposent sur la combinaison itérative de multiples interactions faibles qui permettent une organisation précise et contrôlée. Le domaine^[79-81] étant très vaste, seuls quelques exemples décrivant certains concepts clés intervenants dans la structuration des édifices seront présentés.

La diade bisporphyrinique de la **Figure 19 a** est assemblée *via* trois liaisons hydrogène rappelant la liaison guanine-cytosine de l'ADN.^[82] Cette liaison, fortement dépendante du pH, permet d'associer les deux porphyrines, cependant, la force de liaison est relativement faible et très dépendante du solvant. De plus, l'orientation des plans des porphyrines n'est pas contrôlée ce qui nuit à l'optimisation du transfert d'énergie entre les porphyrines. Les assemblages polymériques^[83,84] sur la **Figure 19 b et c** présentent un arrangement pseudo-cofaciales des porphyrines. Liées par liaison de coordination *via* les sites axiaux du métal, les porphyrines se font face, ce qui permet, contrairement à l'exemple précédent, un meilleur alignement des moments de transition. De plus, la liaison de coordination est relativement forte

^{ix} Après la synthèse des précurseurs porphyriniques : quatre étapes dans le cas de Lindsey et dix dans le cas d'Osuka.

et celle-ci permet d'assurer une croissance rectiligne du fil. Bien que les porphyrines soient dans des plans parallèles, la grande distance entre elle réduit l'efficacité de la communication électronique entre elles. L'exemple de la **Figure 19 d** montre l'utilisation d'un palladium pontant deux porphyrines.^[85] Grâce à la géométrie du complexe de palladium carré plan, les porphyrines sont ici coplanaires et très proches. Cette architecture permet d'assurer un transfert électronique, par l'intermédiaire du Pd, entre les deux porphyrines, extrêmement rapide.

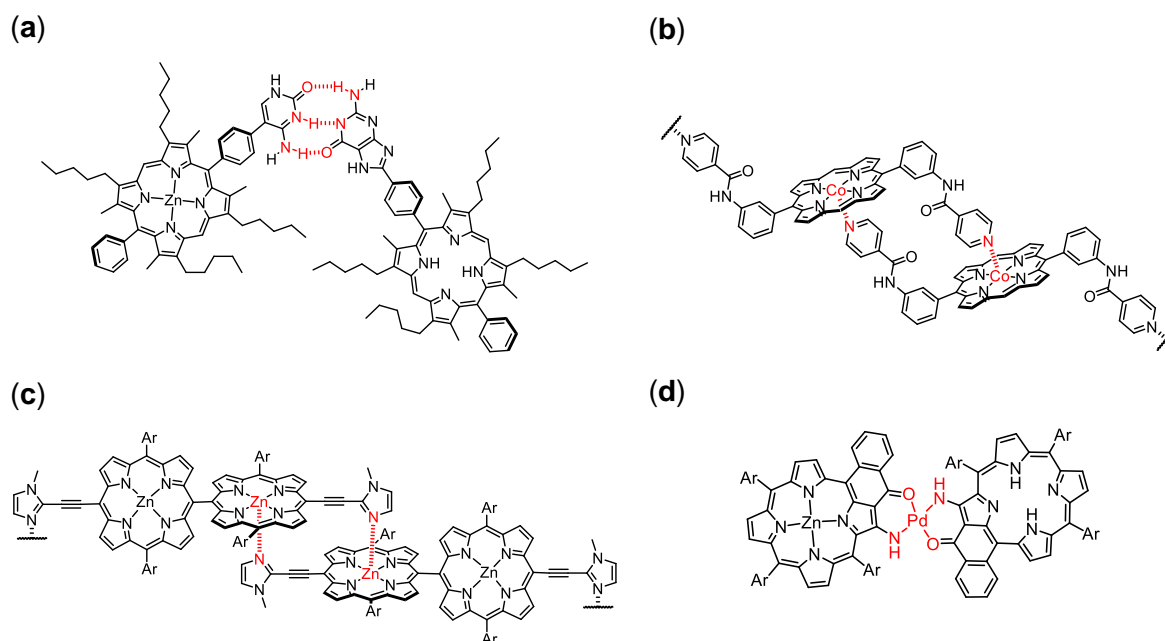


Figure 19. Assemblages multi-porphyriniques auto-assemblés par liaisons faibles : (a) liaisons hydrogène, (b) et (c) liaisons de coordination en position axiale, (d) liaisons de coordination périphérique. Adapté de la référence [74].

Le premier système auto-assemblé incorporant **1-Zn** a été une diade (**Figure 20 a**).^[86] L'influence de la distance entre le donneur (**1-Zn**) et l'accepteur (porphyrine base libre) sur le transfert énergétique a été étudiée et, par la suite, une triade^[76] (**Figure 20 b**) auto-assemblée incorporant un BODIPY (donneur), **1-Zn** et une porphyrine base libre (accepteur) a été synthétisée. L'excitation du BODIPY permet un transfert d'énergie *via* **1-Zn** vers la porphyrine base libre.

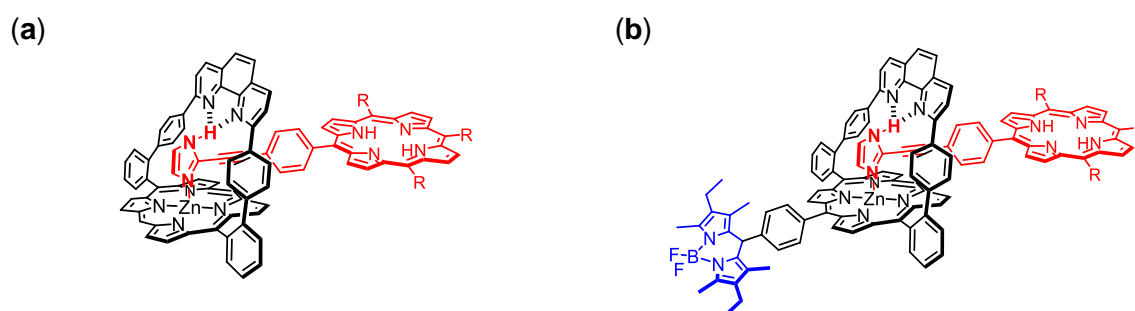


Figure 20. (a) Diade et (b) triade photochimique utilisant les propriétés de reconnaissance de l'anse phénanthroline pour les imidazoles N-H.

Pour réaliser des fils auto-assemblés similaires à ceux de la **Figure 19 b et c**, **1-Zn** a été substituée avec un imidazole.^[87] Par reconnaissance de l'imidazole, cette porphyrine s'organise. Toutefois, pour des raisons entropiques, en solution, le dimère se forme préférentiellement (**Figure 21**). Ce dimère très stable ne peut être séparé que par reflux dans la pyridine pendant 8 jours à des concentrations millimolaires.^[88] Pour augmenter la solubilité des fils auto-assemblés, **1** a été fonctionnalisée avec des chaînes grasses (OC₁₈). Ces fils, ainsi que la porphyrine, peuvent interagir avec une surface de graphite (HOPG) par liaisons faibles faisant adhérer la molécule. L'environnement de la molécule étant ainsi limité à deux dimensions, des fils se forment préférentiellement au dimère (**Figure 21**).^[89]

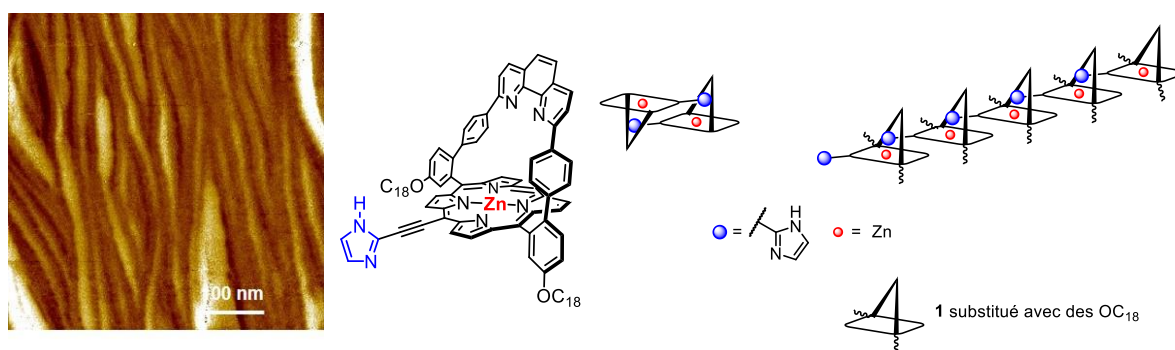


Figure 21. (**Gauche**) image AFM des fils de porphyrines auto-assemblées sur HOPG, reproduit avec autorisation.^[88] (**Milieu**) structure de la porphyrine. (**Droite**) représentation schématique d'un dimère et des fils auto-assemblés sur surface.

Le concept de transfert énergétique utilisant **1** a été démontré grâce à la diade et la triade préalablement synthétisées. Il a aussi été montré que les propriétés de reconnaissance moléculaire de **1-Zn** pour les dérivés d'imidazole sont particulièrement pratiques pour la formation de fils auto-assemblés sur surface. Il reste à présent, en associant ces deux concepts, à réaliser des fils en solution tout en incorporant un accepteur d'électron pour former des antennes collectrices d'énergie.

1.8 OBJECTIFS

Les pigments dérivés de porphyrines sont utilisés dans la Nature pour promouvoir des réactions chimiques ou collecter la lumière. Par le biais du métal complexé à la porphyrine, celle-ci est positionnée dans un environnement spécifique modulant sa réactivité. Dans les hémoprotéines, les variations apportées aux sites distal et proximal affinent la réactivité du métal tandis que dans les LHC, la proximité avec d'autres BChls permet un transfert d'énergie intermoléculaire efficace.

Les porphyrines sont des molécules relativement faciles d'accès. La possibilité de les fonctionnaliser à souhait en fait de parfait candidat pour mimer la réactivité et modéliser la structure de ces édifices biologiques. La synthèse de mimes d'hémoprotéines permet d'étudier

les relations structure-activité de modèles et de les comparer avec des états de différents enzymes. Pour produire ces mimes, des porphyrines, à piquet, anses ou chapeau, présentant des sites distal et proximal différents, sont utilisées pour pallier l'absence de la globine. Ces modèles permettent de mimer efficacement certaines des propriétés des hémoprotéines, cependant la complexité de ces édifices les rend très difficiles à synthétiser. En associant les porphyrines entre elles, il est possible de collecter et transférer l'énergie lumineuse. La construction de ces systèmes peut résulter de synthèse classique mais les longues synthèses nécessaires à la formation de ces édifices peuvent être remplacées par des stratégies faisant appel à l'auto-assemblage.

Les travaux qui ont été réalisés avec **1** ont montré sa versatilité et les avantages tirés de son accessibilité synthétique. D'une part, elle possède deux sites de coordination ainsi qu'une géométrie adéquate rendant possible son utilisation pour la synthèse de modèles d'hémoprotéines. D'autre part, sa capacité à reconnaître des imidazoles lui permet d'être un bon candidat dans la synthèse de fils porphyriniques collecteurs d'énergie.

Malgré les résultats satisfaisants obtenus, des améliorations peuvent encore être apportées à chaque famille de dérivés de **1**. D'une part, les modèles d'hémoprotéines réalisés sont tous uniquement solubles en milieu organique et il reste encore à adapter ces systèmes aux milieux aqueux pour mimer au mieux les conditions physiologiques. D'autre part, les fils déjà réalisés avec **1** ne se forment pour l'instant que sur surface et *via* une liaison réversible. Il serait appréciable de pouvoir verrouiller la structure en fils tout en incorporant un accepteur d'électron à l'extrémité des fils pour permettre la séparation de charge et l'utilisation efficace de l'énergie collectée.

A partir des résultats et des travaux précédents et profitant de l'expérience acquise au sein du laboratoire, les deux projets de recherche présentés dans ce travail utilisent comme pilier central la porphyrine à anse phénanthroline **1**. Le premier projet s'intéresse à l'utilisation de **1** et sa capacité à former des chaînes collectrices d'énergie lumineuse. Faisant suite aux travaux sur l'auto-assemblage des dérivés de **1**-imidazole, des chaînes liées par liaisons mécaniques ont été imaginées. Ces chaînes de rotaxanes permettraient de collecter l'énergie lumineuse et de l'acheminer à un accepteur d'électron (fullerène). La possibilité de coordonner un Cu^I dans l'anse a motivé l'étude d'une réaction de cycloaddition azoture alcyne catalysée au cuivre (CuAAC) pour former ces assemblages. Avant d'entreprendre la synthèse du polymère, l'étude d'une diade, un modèle simple a été réalisé.

Le second projet a été initié à l'issue d'une collaboration avec un laboratoire spécialisé dans l'utilisation de cavitands hydrophiles. Dans l'optique d'améliorer les modèles d'hémoprotéines déjà produits au laboratoire, ce projet s'intéresse à la formation de modèles

d'hémoprotéines auto-organisés en milieu aqueux. Dans cette partie, la modification de **1** permettant d'interagir avec des cavitands en milieu aqueux sera plus particulièrement développée.

2 ROTAXANES DE PORPHYRINE ET INTERACTION AVEC LA LUMIERE

2.1 INTRODUCTION

Dans la Nature, les différents chromophores des photosystèmes sont maintenus ensemble par des chaînes protéiques. Grâce à la combinaison d'interactions supramoléculaires et en absence de liaisons covalentes les reliant directement, ces constituants se retrouvent proches les uns des autres et précisément positionnés. De manière analogue aux chaînes protéiques, la chimie supramoléculaire permet de programmer des composés synthétiques et de rapprocher plusieurs molécules par le biais de liaisons non covalentes. Assez naturellement, les porphyrines, qui forment une classe de chromophores dont la fonctionnalisation est maîtrisée, ont donc été incorporées à des édifices auto-organisés pour y ajouter une dimension photo et/ou électrochimique.^[90]

Afin de verrouiller des assemblages non covalents et augmenter leur stabilité dans le temps tout en évitant les interactions covalentes entre espèces photo ou électroactives, des objets moléculaires de type rotaxanes ont été préparés. Les rotaxanes sont des édifices supramoléculaires constitués d'un anneau et d'un fil le traversant. Ce fil est bordé par deux groupements encombrés, appelés « bouchons », empêchant l'anneau de quitter le fil. La synthèse des rotaxanes, initialement formés par voies statistiques, a tout d'abord représenté un défi synthétique. Les travaux de chercheurs comme Sauvage, Stoddart ou encore Leigh ont abouti à une accessibilité synthétique viable de ces molécules tout en généralisant l'utilisation d'interactions faibles pour préorganiser des réactifs (anneau, fil, bouchons).

Ce chapitre sera commencé par un bref historique des rotaxanes présentant succinctement leurs principales méthodes de synthèse. Les exemples présentés se restreindront aux rotaxanes porphyriniques et leurs propriétés. Par la suite, l'optimisation de la synthèse d'un rotaxane de **1** utilisant le principe du gabarit métallique actif sera décrite dans l'objectif de préparer des chaînes de rotaxanes multi-porphyriniques. Enfin, après une rapide introduction sur les rotaxanes porphyriniques contenant des C₆₀, le chapitre se terminera par l'étude d'une diade porphyrine-fullerène photoactive, un modèle élémentaire des chaînes de rotaxanes ciblées.

2.1.1 Rotaxanes : synthèse

En 1961, Wasserman a publié une réflexion sur l'importance de la topologie des molécules cycliques.^[91] Les molécules sont généralement décrites par l'enchaînement de leurs atomes, le type de liaisons les reliant, ainsi que leur arrangement spatial. Cependant, dans le cas des molécules avec des topologies complexes, cette description ne suffit pas. Wasserman

a notamment introduit le concept de caténanes (anneaux entrelacés), nœuds moléculaires et ruban de Möbius. Il a mentionné aussi un autre type d'assemblage constitué d'un axe enfilé dans un anneau. Cet assemblage peut être verrouillé à l'aide de deux groupements encombrants (**Figure 22**). Ces types d'assemblages seront plus tard appelés (pseudo)rotaxanes.^x

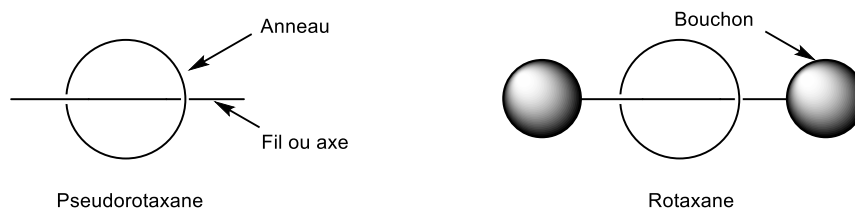


Figure 22. (Gauche) Pseudorotaxane et (droite) rotaxane schématisés.

Le premier rotaxane, autrefois appelé « hooplane », a été synthétisé de manière statistique par Harrison et Harrison en 1967.^[92] Pour ce faire, un macrocycle (2-hydroxycyclotriacontanone, cycle en C₃₀) a été greffé sur une résine. Après avoir été placée dans une colonne, cette résine a été traitée 70 fois avec un mélange de décane-1,10-diol et de chlorure de triphénylméthane. En utilisant ce procédé itératif, bien que le rendement de formation du rotaxane soit extrêmement faible, il a été possible d'enrichir à chaque fois la résine en rotaxane sans avoir à purifier le produit réactionnel après chaque réaction. Après avoir détaché le rotaxane de la résine, un rendement de 6 % a été obtenu. Avec cette synthèse, Harrison et Harrison ont prouvé que la synthèse statistique des rotaxanes était possible. La synthèse statistique ne dirigeant pas le fil dans l'anneau, les rendements obtenus sont infimes à chaque étape, ce qui contribue à rendre les procédures laborieuses.

La première synthèse dirigée de rotaxane a été décrite par Schill en 1969.^[93] Elle repose sur la formation d'un prérotaxane liant de manière covalente le macrocycle et le fil (**Schéma 11**). Après une vingtaine d'étapes de synthèse, le rotaxane est obtenu par rupture de la liaison entre le macrocycle et le fil par oxydation à l'aide de sulfate de fer(III) en milieu acide. Malgré cette synthèse extrêmement longue et un rendement global faible, Schill a tout de même pu obtenir le rotaxane en quantité convenable (plusieurs centaines de milligrammes).

^x Le terme pseudorotaxane réfère à un assemblage de type rotaxane capable de se dissocier sans briser de liaison covalente.

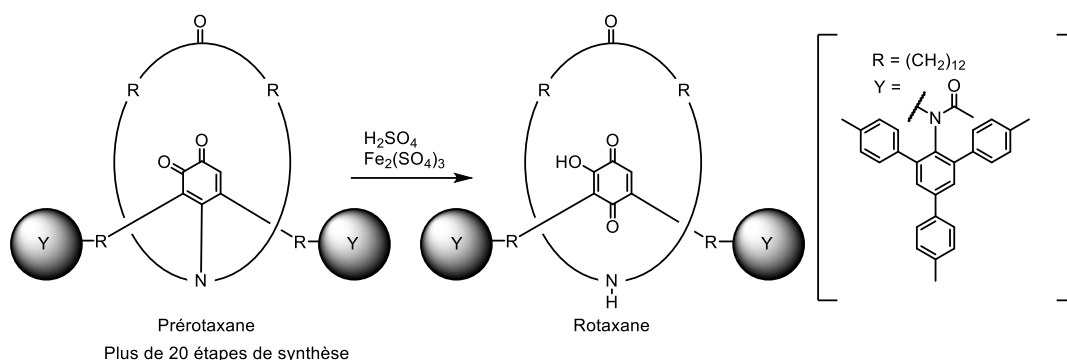


Schéma 11. Première synthèse dirigée de rotaxane par Schill.

Les synthèses multi-étapes longues, ainsi que les procédures laborieuses utilisées par Harrison et Schill freineront le développement des rotaxanes. Il faudra attendre les années 80 pour que les premières synthèses de rotaxanes dirigées par auto-organisation et utilisation d'interactions faibles soient publiées.

C'est en 1981 qu'Ogino décrit la synthèse d'un rotaxane auto-assemblé grâce à des interactions hydrophobes (**Figure 23 haut**).^[94] Des cyclodextrines (cavitands associant une face extérieure hydrophile et une cavité hydrophobe) et des diamines linéaires s'auto-assemblent dans l'eau pour donner des pseudo-rotaxanes (rotaxane sans bouchons). Par coordination des fonctions amines terminales à des complexes de cobalt, le rotaxane est formé avec des rendements inférieurs à 20 %. Isnin et Kaifer^[95] ont aussi préparé un rotaxane *via* cette stratégie en utilisant des ferrocènes comme bouchons. Suivant une approche similaire, Lawrence, Manka et Rao ont synthétisé un [3]-rotaxane^{xi} porphyrinique (**Figure 23 bas**).^[96,97] La porphyrine est substituée en *meso* par des phényles portant une chaîne alkyle qui se termine par un ammonium. Les cyclodextrines (CDs) interagissent avec les phényles,^{xii} tandis que des borates, par interactions coulombiques, interagissent avec les ammoniums agissant comme bouchons. Cette méthode de synthèse, reposant sur l'encapsulation de groupements hydrophobes par des CDs, a été reprise par de nombreuses équipes pour produire une grande variété de rotaxanes.^[98]

^{xi} Un [3]-rotaxane est constitué de trois composants (axe et anneau).

^{xii} Deux CDs interagissent avec deux phényles en para (positions 5-15 d'une porphyrine A₄) à cause de la gêne stérique

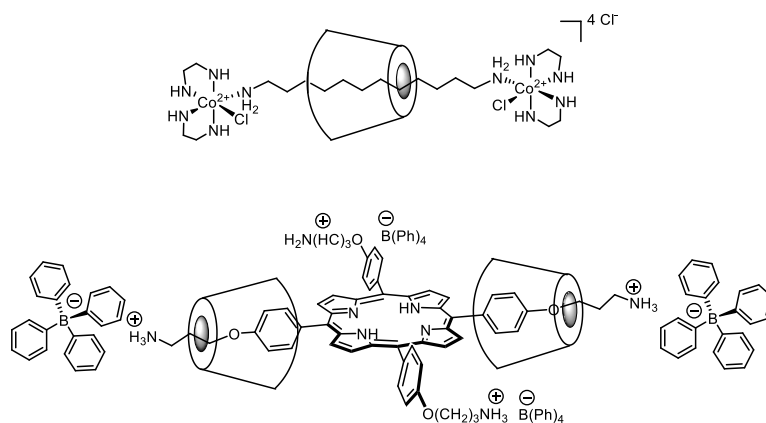


Figure 23. Rotaxanes formés *via* complexe d'inclusion avec des CDs : **(haut)** rotaxane d'Ogino, **(bas)** rotaxane de Lawrence, Manka et Rao.

La première méthode utilisée pour produire des rotaxanes avec des rendements > 10 % a donc été la formation de complexe hôtes-invités par interactions hydrophobes. Cette approche est cependant restée pendant longtemps limitée à la formation de rotaxane de CDs. De nouvelles méthodes, reposant sur des gabarits (templates) métalliques, ou encore des empilements π , renforcés par des interactions entre des molécules riches en électrons et pauvres en électrons, en solution, ont notamment été récompensés par le prix Nobel en 2016 dans le cadre de leur application à la synthèse de machines moléculaires.

Sauvage introduit en 1983,^[99] *via* la synthèse d'un caténane, l'idée d'utiliser des métaux de transition pour préorganiser les ligands avant de verrouiller leur entremêlement par la formation d'une ou plusieurs liaisons covalentes et ainsi produire des assemblages supramoléculaires complexes (**Schéma 12 gauche**).^[100] Des rotaxanes ont été préparés par cette méthode d'abord en 1991 par Gibson avec un rendement global de 42 %, ^[101] et ensuite par Sauvage,^[102] qui a incorporé deux porphyrines comme bouchons.

Le groupe de Stoddart fait aussi partie des premières équipes à travailler sur les rotaxanes. La méthode développée par son groupe fait appel à des interactions entre une molécule riche et une autre pauvre en densité électronique π . La molécule centrale utilisée par son groupe est le cyclo-bis(paraquat-*p*-phénylène). Ce tetrapyrindinium cyclique, également appelé « blue box », ou son précurseur di(pyridylpyridinium) (**Schéma 12 milieu**) peut interagir avec divers cycles aromatiques riches en électrons (hydroquinone, diméthoxybenzene) par empilement π et interactions donneur-accepteur pour former des rotaxanes.^[103–106]

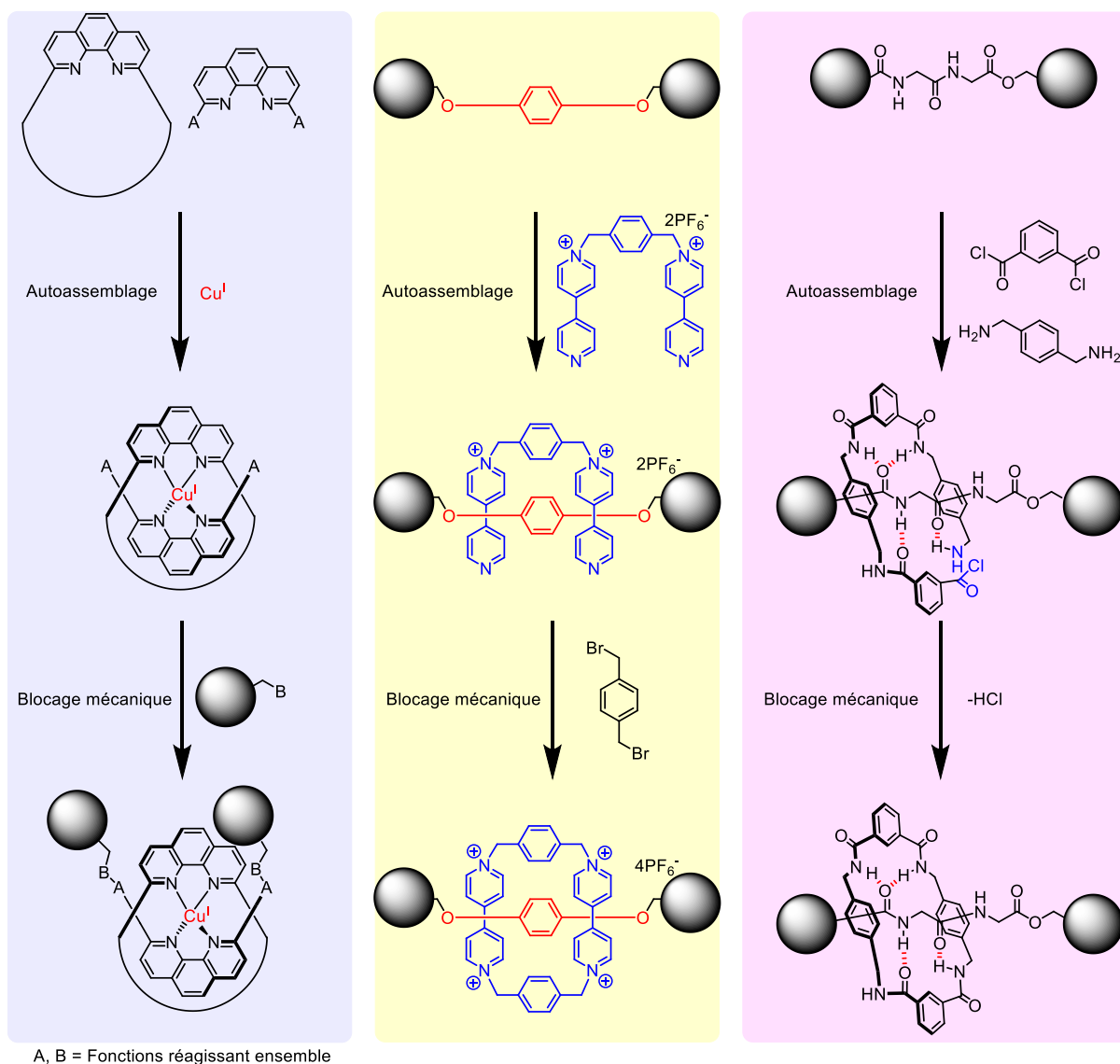


Schéma 12. Méthodes de synthèse de rotaxanes par interactions faibles : (**gauche**) stratégie de template métallique développée par Sauvage, (**milieu**) stratégie d'empilement aromatique développée par Stoddart, (**droite**) stratégie par liaisons hydrogène développée par Leigh.

Leigh a, quant à lui, développé la synthèse d'un rotaxane *via* une pré-organisation à l'aide de liaisons hydrogène (**Schéma 12 droite**).^[107] Lors de cette synthèse, le fil positionne autour de lui, grâce à un réseau de liaisons hydrogène, les réactifs en forme d'anneau. Une fois pré-organisés, ceux-ci réagissent ensemble pour former l'anneau et bloquer le rotaxane. Cette voie de synthèse donne de très bons rendements (> 60 %) et a depuis été reprise par de nombreux laboratoires.^[108]

Une autre stratégie faisant appel à un template métallique a également été exploitée par le groupe de Leigh.^[109,110] Cette méthode utilise le métal non seulement comme gabarit, mais aussi comme catalyseur (**Figure 24**) en pré-organisant les réactifs à l'intérieur de l'anneau puis en catalysant la réaction de formation du fil à cet endroit précis. La stratégie d'« active

metal template » (AMT) est devenue une des méthodes de choix pour synthétiser des assemblages supramoléculaires.^[111]

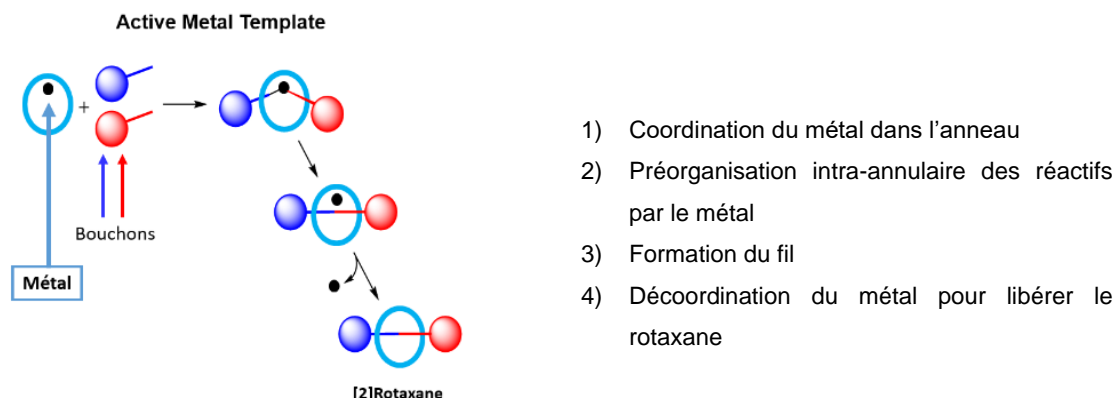


Figure 24. Étapes clés de la stratégie d'active metal template.

Le **Schéma 13**, illustre avec un exemple de rotaxane, la synthèse par active metal template. Un Cu^I est complexé à un macrocycle comportant une pyridine. Un alcyne et un azoture se coordinent au cuivre dans le macrocycle ce qui les pré-organise. À ce stade-là, le cuivre n'a joué que le rôle de gabarit de manière similaire à la stratégie de Sauvage. Une réaction de CuAAC a ensuite lieu dans le cycle ce qui forme le rotaxane. C'est cette dernière étape qui démarque cette stratégie des autres. L'interaction pré-organisant les réactifs (ici le cuivre) est aussi responsable de la formation de la liaison covalente qui conduit au lien mécanique entre le macrocycle et le fil bouchonné. Le cuivre (ou tout autre métal utilisé) peut ensuite soit rester en solution (dans le cas d'une réaction en quantité stœchiométrique^[112,113]) soit être complexé par un autre macrocycle (**Schéma 13**) pour catalyser une autre réaction de formation de rotaxane (dans le cas d'une réaction catalytique^[109,114]).

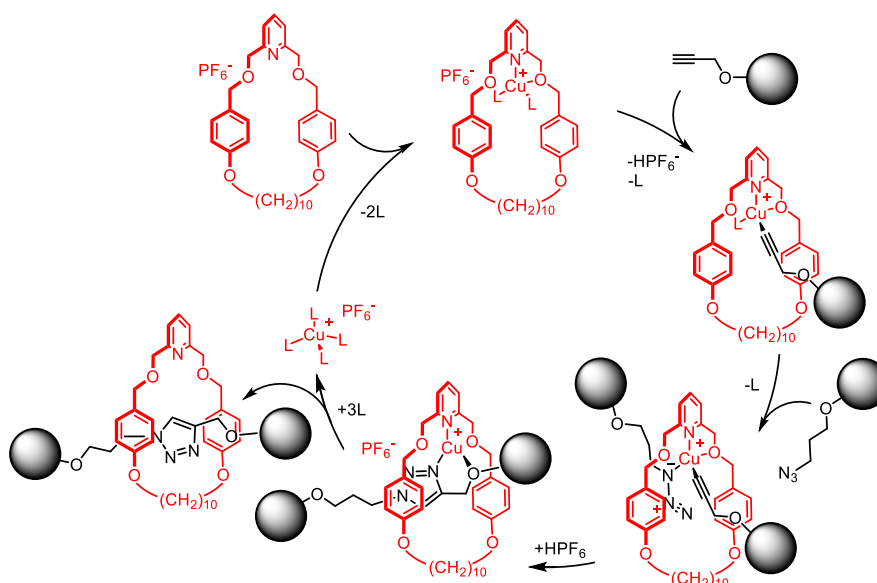


Schéma 13. Mécanisme de CuAAC catalytique proposé par Leigh pour la formation d'un rotaxane par stratégie d'active metal template.^[109]

Quelques stratégies de synthèse dirigées de rotaxanes parmi les plus utilisées ont été présentées. D'autres stratégies telles que la préorganisation par un anion,^[115] cation,^[116] ou par effet hydrophobe^[117,118] ^{xiii} permettent aussi de synthétiser des rotaxanes avec des rendements appréciables.^[119] Le prix Nobel de 2016^[120–122] a récompensé les pionniers du domaine et les principes qu'ils ont développés ont été utiles à de nombreux laboratoires qui ont synthétisé des assemblages de type rotaxanes porphyriniques sur lesquels nous allons nous concentrer. Quelques exemples issus de la littérature seront présentés pour montrer les différents avantages que confèrent les rotaxanes par rapport aux modèles covalents pour la synthèse et l'étude des architectures multi-porphyriniques collectrices d'énergie.

2.1.2 Rotaxanes porphyriniques : avantages et propriétés

Un des buts de la chimie supramoléculaire est l'obtention rapide de structures moléculaires fonctionnelles à partir d'espèces relativement simples programmées de manière adéquate. Les porphyrines permettent de conférer des propriétés photochimiques et électrochimiques à des assemblages supramoléculaires. Leur taille imposante ainsi que leur rigidité ont tout d'abord conduit à leur utilisation comme bouchons pour la formation de rotaxanes. Par la suite, leurs propriétés de transferts électroniques ont été étudiées dans ces édifices. Enfin, la richesse de la chimie de coordination des porphyrines a permis d'exploiter les propriétés (catalytique, rédox et de coordination) d'une grande variété de métaux dans des architectures supramoléculaires.

2.1.2.1 Porphyrines : bouchons, donneurs et accepteurs

Les premiers rotaxanes synthétisés par Sauvage^[102] ou Stoddart^[104] (**Figure 25**) comportaient des porphyrines dont le rôle principal était celui de bouchon en fin de fil, mais qui étaient aussi capables d'interagir entre elles ou avec certains éléments des anneaux.

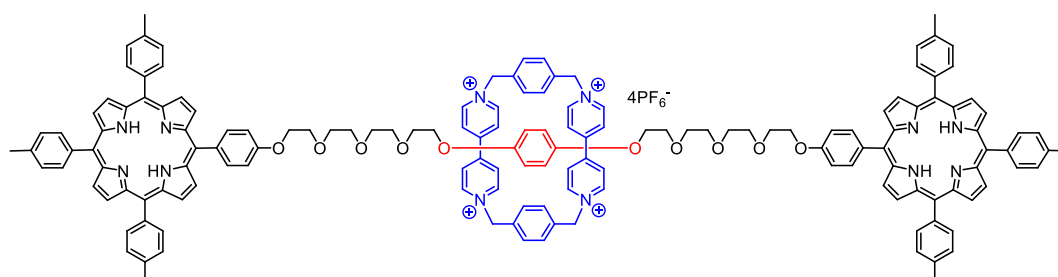


Figure 25. Premier rotaxane de Stoddart incorporant des porphyrines comme bouchons et des viologènes comme anneaux.

Un rotaxane décrit plus tard par Sauvage^[123] associe deux donneurs (porphyrines de Zn^{II}) présents sur le fil avec un accepteur (porphyrine d'Au^{III}) dans l'anneau (**Schéma 14**). Avec cette disposition, le macrocycle peut tourner autour du fil pour loger la porphyrine d'or entre

^{xiii} Les rotaxanes et pseudorotaxanes de cucurbituriles seront traités dans le chapitre trois.

les deux porphyrines de zinc par empilement π . L'ajout d'un sel de Cu^I ou d' Ag^I force la formation du complexe de bis-phénanthroline, brisant l'empilement π des porphyrines. Après complexation et réorganisation, le complexe présente des temps de vie augmentés des états à charges séparées, en raison de l'éloignement des chromophores. Depuis, le groupe de Sauvage a préparé un grand nombre de rotaxanes multi-porphyriniques présentant des propriétés photochimiques influencées par la coordination d'un cation organisant les différents constituants des assemblages supramoléculaires.^[124]

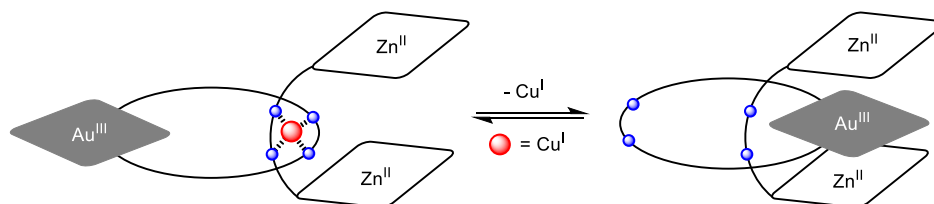


Schéma 14. Rotaxane de Sauvage commutable par ajout d'un ion Cu^I . Les rectangles représentent des porphyrines, les boules bleues représentent les azotes des phénanthrolines.

Si de nombreux assemblages permettent d'observer des transferts d'électrons entre des porphyrines, les plus longs temps de vie d'états à charges séparées sont obtenus en utilisant des fullerènes comme accepteurs d'électrons (jusqu'à six électrons par fullerène).^[125-130] Les systèmes visant à améliorer la séparation de charge en associant les propriétés géométriques des rotaxanes et les propriétés électroniques du C_{60} seront décrits plus tard dans ce chapitre.

2.1.2.2 *Mouvement moléculaire*

L'anneau et le fil d'un rotaxane peuvent généralement se déplacer librement l'un par rapport à l'autre. Lorsqu'aucune interaction ne fixe l'anneau à un endroit spécifique, celui-ci peut se déplacer et s'adapter à des substrats exogènes. Le glissement de l'anneau autour du fil dans les rotaxanes a été utilisé par le groupe de Morin pour synthétiser une presse moléculaire.^[131] Un [3]-rotaxane constitué d'un fil inerte et de deux anneaux portant des porphyrines a été synthétisé. Les deux anneaux peuvent se déplacer librement le long du fil et ainsi faire varier l'espace séparant les deux porphyrines. Cette variation permet d'accommoder par empilement π divers fullerènes (C_{60} , C_{70} et C_{84}). De manière similaire, l'équipe de Sauvage a synthétisé une pince moléculaire avec deux porphyrines.^[132] Cette fois-ci la distance entre les deux porphyrines peut être contrôlée par coordination de deux ions cuivreux (**Schéma 15**).

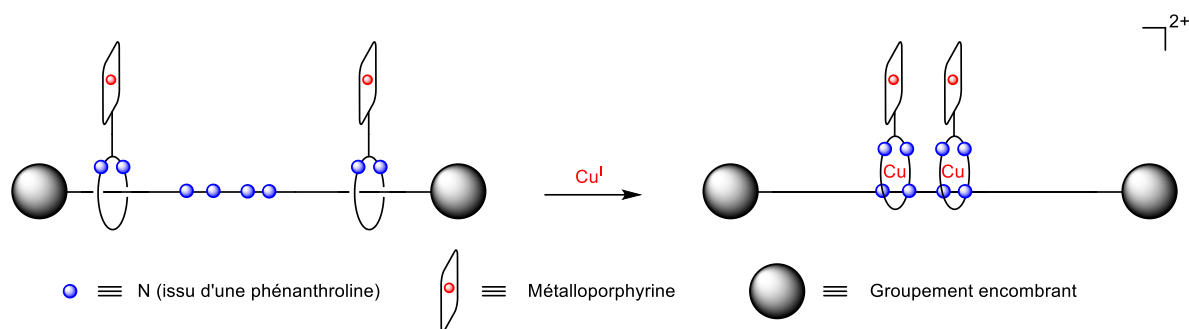


Schéma 15. Représentation du mouvement moléculaire induit par la coordination d'ions cuivreux dans un rotaxane de Sauvage.

Le groupe de Mullen a préparé un rotaxane constitué d'un fil avec une porphyrine de zinc à une extrémité et d'un anneau portant une pyridine. Dans un solvant apolaire, la pyridine se coordine au zinc de la porphyrine. Lors de l'ajout de pyridine à la solution, la pyridine de l'anneau se décoordine et se déplace vers le centre du fil.^[133] L'équipe de Gunter a synthétisé un rotaxane comportant une porphyrine et un naphthalène au sein de l'anneau et un fil présentant deux triazoles et un naphthalène diimide (**Figure 26**).^[134] Le naphthalène diimide, initialement placé au sein du fil pour préorganiser les réactifs lors de la synthèse, interagit avec la porphyrine de zinc et le naphthalène de l'anse par empilement π . Cette interaction fixe la position du fil par rapport à l'anneau. En substituant le zinc au rhodium, l'anneau se déplace pour coordonner un des triazoles du fil au rhodium.

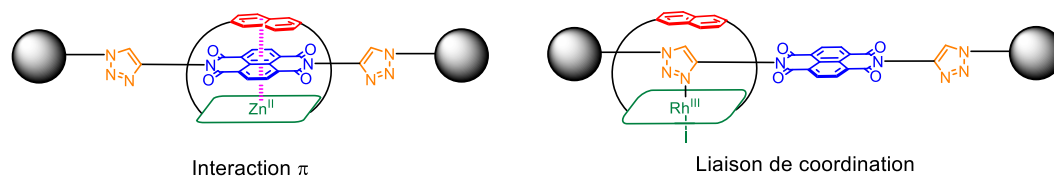


Figure 26. Rotaxane synthétisé par le groupe de Gunter. Modification de la position de l'axe en fonction du métal dans la porphyrine, adapté de la référence^[90].

Les différentes positions que peuvent prendre le ou les anneaux sur le fil sont appelées stations. Les trois exemples précédents ont montré des rotaxanes présentant une station *via* la coordination d'un ligand au métal. Stoddart a notamment développé des rotaxanes avec plusieurs stations répondant à différents stimuli extérieurs. Le premier rotaxane (sans porphyrine) possédant deux stations, incorpore la blue box dans l'anneau tandis que le fil comporte une benzidine comme première station et un biphenol comme deuxième station (**Schéma 16**).^[135] En milieu basique, la benzidine est déprotonée et la blue box se met donc autour de celle-ci puisque les interactions π sont plus fortes qu'avec le biphenol simple. Lors de l'ajout d'acide, les amines sont protonées et les charges positives de la blue box repoussent celle des ammoniums. La blue box se déplace donc le long du fil pour interagir avec le biphenol simple. Le mouvement de l'anneau peut aussi être déclenché par un stimulus électrochimique.

Par oxydation de la benzidine, celle-ci devient cationique et repousse donc la blue box qui préférera interagir avec le biphérol en milieu acide ou basique.

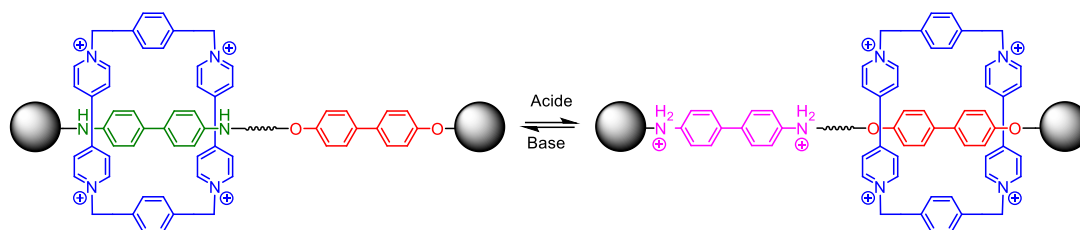


Schéma 16. Concept de rotaxane donneur-accepteur (π) commutable par modification du pH. La blue box est en bleu, la benzidine est en vert, le benzidinium est en rose et le biphérol est en rouge.

Le groupe de Tian a notamment utilisé un stimulus acide-base pour déclencher un mouvement moléculaire au sein d'un rotaxane.^[136] Son équipe a synthétisé un rotaxane dont l'anneau est constitué d'un éther couronne portant une porphyrine de platine, tandis que le fil, bouchonné par un anthracène d'un côté comporte deux stations, une amine et l'autre un bipyridinium (**Schéma 17**). Ce rotaxane est phosphorescent à température ambiante. Cette phosphorescence est issue du transfert d'énergie entre l'anthracène et la porphyrine de platine. En milieu acido-basique neutre, l'anneau se positionne autour du bipyridinium par interaction charge-dipôle. Lors de l'ajout d'acide, l'amine se protonne et l'interaction entre celle-ci et l'anneau est plus forte que celle avec le bipyridinium. L'anneau portant la porphyrine se retrouve plus proche de l'anthracène, augmentant par la même occasion la phosphorescence issue du transfert énergétique entre ces deux substituants.

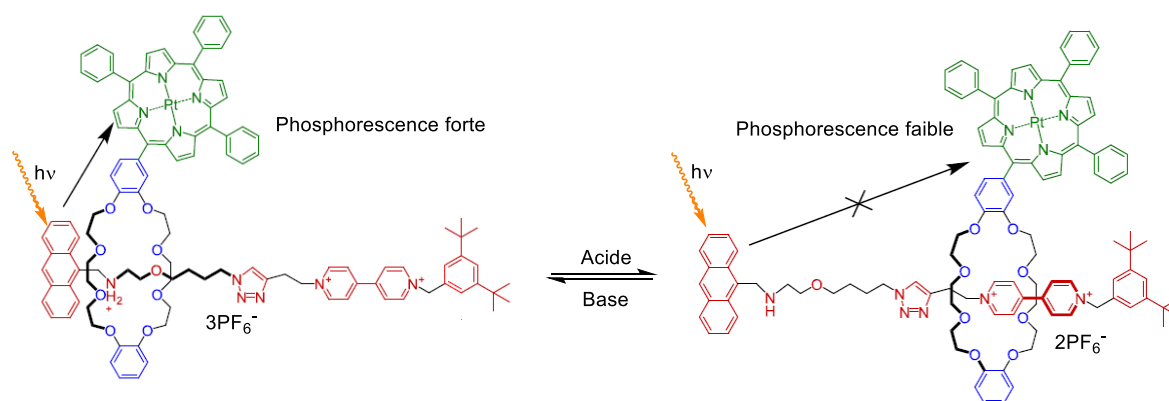


Schéma 17. Modification de la phosphorescence par stimulus acido-basique, adapté de la référence^[90].

Naturellement, la modification du pH ou l'ajout d'un substrat chimique ne sont pas les *stimuli* les plus pratiques à mettre en œuvre. L'exemple du rotaxane de Stoddart (**Schéma 16**),^[135] commutable par réactions chimiques et électrochimiques, représente une machine moléculaire capable de réagir à diverses variations du milieu réactionnel. L'utilisation d'électron ou de la lumière, des stimuli pratiques et économiques, reste cependant un défi. Peu d'exemples de rotaxanes photo-commutables^[137-139] existent et, à notre connaissance,

aucun rotaxane porphyrinique photo-commutable fonctionnel n'a été synthétisé. Le cas d'un rotaxane de porphyrine commutable par un stimulus photochimique fera l'objet de la dernière partie de ce chapitre.

2.1.2.3 Catalyseur et antenne collectrice d'énergie

Les rotaxanes de porphyrines vues jusqu'à présent, à l'exception des rotaxanes de Gunter (**Figure 26**) et Sauvage (**Schéma 14**), intégraient principalement la porphyrine à l'extrémité du fil ou connecté à l'anneau. Une dernière classe de rotaxane de porphyrine incorpore le cycle porphyrinique en entier dans l'anneau. Ce type d'architecture a récemment fait l'objet d'une revue^[90] à laquelle il est possible de se référer pour une vue d'ensemble exhaustive des réalisations dans ce domaine. Ici, seul quelques exemples illustrant l'intérêt d'inclure des porphyrines dans des rotaxanes seront présentés. Cet arrangement spécifique permet non seulement de tirer parti de la richesse photochimique de la porphyrine au sein du rotaxane, mais aussi d'utiliser le métal dans la porphyrine comme station de coordination ou encore comme centre catalytique.

L'activité catalytique du métal au sein de la porphyrine a été utilisée par le groupe de Megiatto^[140] pour synthétiser un rotaxane par cyclopropanation. La porphyrine de cobalt présente une anse inerte. La face externe de cette porphyrine est bloquée par une base encombrée tandis que la face interne est disponible pour l'approche des réactifs alcènes et diazonium. Par cyclopropanation, le rotaxane se forme avec un rendement de 95 % (**Schéma 18**). Le même type de stratégie a été utilisé par Rowan et Nolte en utilisant une porphyrine à anse de ruthénium catalysant une réaction de transfert de carbénoïdes.^[141]

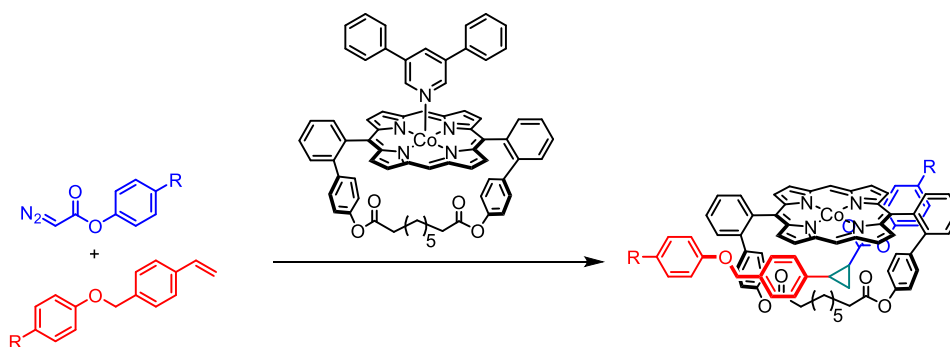


Schéma 18. Formation d'un rotaxane par une réaction de cyclopropanation catalysée par une porphyrine de Co^{II} à anse.

En utilisant une porphyrine à chapeau de Mn^{III}, Rowan et Nolte ont produit une machine moléculaire capable d'oxyder une chaîne polyalcène (**Figure 27**).^[142] De manière similaire à un ribosome le long d'un brin d'ADN, le manganèse de l'anneau porphyrinique à l'aide

d'iodosylbenzène ou NaOCl^{xiv} en solutions, glisse le long de l'axe tout en oxydant les alcènes en époxydes. Ce procédé, contrairement aux ribosomes, a lieu de manière aléatoire et les alcènes ne sont pas oxydés les uns après les autres le long de la chaîne. Pour rendre le mouvement moléculaire unidirectionnel, la différence de solubilité entre les alcènes et les époxydes, respectivement soluble en milieu organique apolaire et en milieu aqueux, a été utilisée. La porphyrine à anse, le catalyseur, positionné à l'interphase, oxyde un alcène après l'autre au fur et à mesure que la chaîne progresse dans l'eau (**Figure 27**). Ce rotaxane, catalysant l'époxydation d'alcènes, est le premier exemple de rotaxane ayant une activité catalytique.

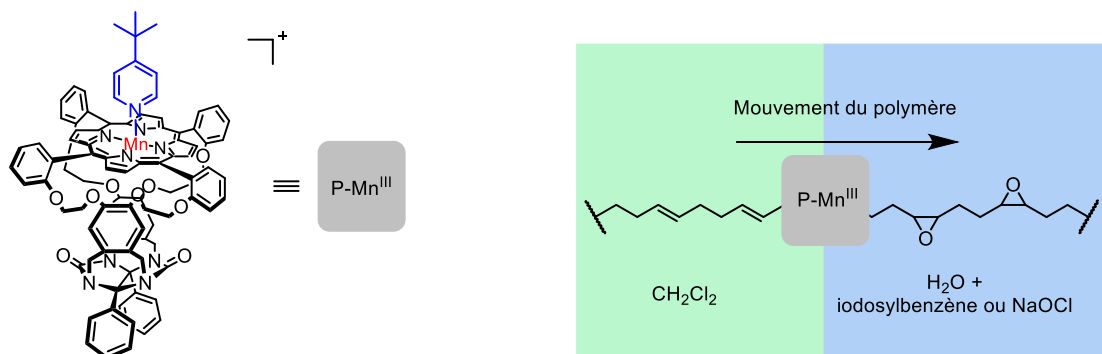


Figure 27. (**Gauche**) représentation de la porphyrine à chapeau de Mn^{III} et (**droite**) du mouvement du fil d'une phase à l'autre par oxydation des alcènes. La porphyrine à chapeau de Mn^{III}, qui encapsule le polymère, est représentée par un rectangle gris. Adapté de la référence^[142].

Ces deux exemples montrent bien l'intérêt du positionnement précis de la porphyrine au sein de l'assemblage. La présence d'une seule porphyrine dans l'anneau permet de catalyser sélectivement des réactions grâce à l'environnement contrôlé apporté par l'anse.

Expert dans le domaine des cyclophénylènes, le groupe de Nierengarten a associé un pillar[5]arène fonctionnalisé par 10 porphyrines de zinc lié par liaison covalente à l'anneau d'un rotaxane tandis que le fil comporte une porphyrine base libre (**Figure 28**).^[143] Ce rotaxane reproduit assez fidèlement les propriétés d'une antenne collectrice d'énergie lumineuse naturelle. L'agencement des porphyrines de zinc permet le transfert de l'énergie de leurs états excités à une porphyrine base libre, située sur l'axe du rotaxane, avec une efficacité supérieure à 75 %.

^{xiv} NaOCl ou l'iodosylbenzène oxyde le Mn^{III} en Mn^V oxo

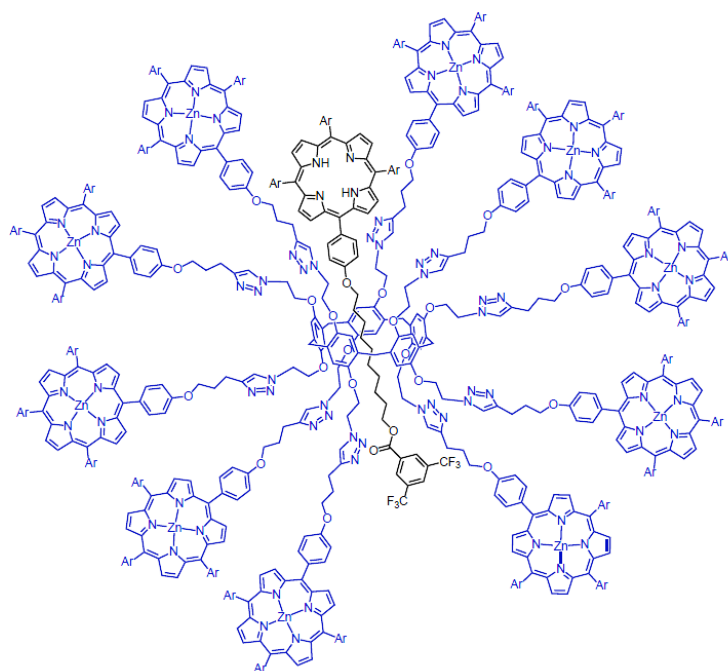


Figure 28. Rotaxane pillar[5]arène multi-porphyrinique de Nierengarten reproduit avec autorisation.^[143]

L'utilisation de porphyrines dans des assemblages supramoléculaires conduit donc à des architectures ayant des propriétés très variées, allant du mouvement moléculaire à la catalyse en passant par la collecte et le transfert d'énergie.

Au sein du laboratoire, l'accessibilité de la structure à anse de **1** a poussé au développement de nombreux projets, en particulier la reconnaissance d'imidazole dans l'anse qui a mené à la formation de fils auto-assemblés sur surface, avec pour but ultime de créer des fils moléculaires fonctionnels. Pour s'affranchir des effets de surface tout en produisant des fils stables, la formation de polyrotaxanes^[144,145] ou de guirlandes (daisy chains) de rotaxanes plutôt que de simples complexes d'inclusion a été envisagée. Pour ce faire, la synthèse d'un rotaxane de **1** a été mise au point.

2.1.3 Synthèse d'un rotaxane de **1** par AMT

Au cours d'études préliminaires, au laboratoire, un rotaxane^[146] a pu être synthétisé par la stratégie d'AMT (**Schéma 19**). Ce composé a la particularité de présenter un anneau contenant une porphyrine. Pour préparer ce rotaxane, **1-ZnCu** est formé par ajout de 0,96 équivalent de Cu^I à **1-Zn**. Un bouchon alcyne (**2**), un bouchon azoture (**3**) et une base sont ensuite utilisés pour former le rotaxane (**4**) avec un rendement de 50 % par le biais d'une réaction de CuAAC dans l'anse.

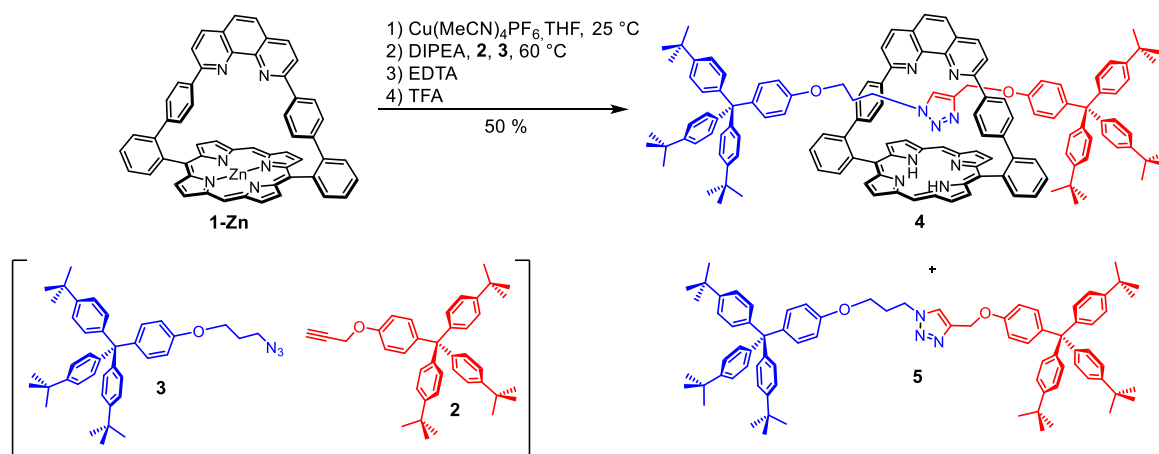


Schéma 19. Schéma de synthèse d'un rotaxane à partir de **1-Zn**.

Cette approche se distingue des autres méthodes de synthèse de rotaxanes par l'utilisation d'un tandem de deux métaux. Le zinc au cœur de la porphyrine servait initialement à y prévenir la complexation du cuivre. Des résultats précédents ont montré que le cuivre se complexe très rapidement dans la porphyrine si elle est sous forme base libre (PH_2), conduisant à une porphyrine de Cu^{II} .^[147] Il s'est néanmoins avéré essentiel que le Zn^{II} soit présent au cœur de la porphyrine, en raison de sa propension à la pentacoordination et la fixation d'un cinquième ligand axial. Le rôle du zinc a été en particulier démontré par l'utilisation de Ni^{II} qui reste tétracoordiné dans **1**. Lorsque le Zn^{II} pentacoordiné est remplacé par du Ni^{II} tétracoordiné dans la porphyrine, la réaction ne fonctionne pas. Le remplacement du Zn^{II} par du Cu^{II} , plus oxophile que le zinc, a conduit à un rendement de la réaction de CuAAC autour de 15% nettement plus faible que les 50% obtenus avec **1-Zn** qui a une affinité prononcée pour les ligands azotés. Un mécanisme où le métal de la porphyrine joue un rôle essentiel a donc été proposé (**Figure 29**).

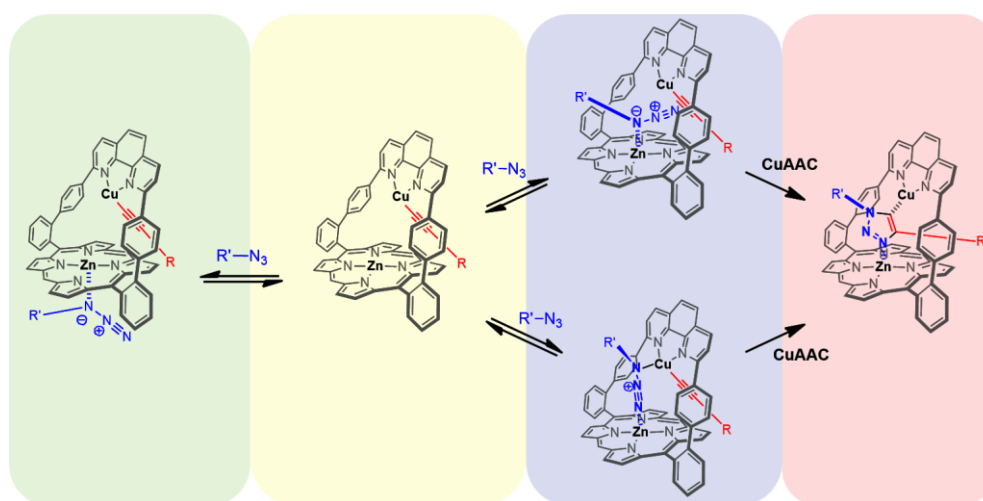


Figure 29. Mécanisme réactionnel proposé pour la formation d'un rotaxane à partir de **1-ZnCu**. Adapté de la référence ^[146].

Ce mécanisme permet de comprendre comment un tandem bimétallique mène à la formation du rotaxane. Le cuivre dans la phénanthroline, en présence d'une base, forme un alcynure de cuivre dans l'anse (**Figure 29 jaune**). L'azoture peut se coordonner au zinc (qui accepte cinq ligands dans sa sphère de coordination) du côté de l'anse (**Figure 29 bleu**) ou sur la face dégagée (externe) de la porphyrine (**Figure 29 vert**). La coordination sur la face externe ne mène à aucune réaction et cette liaison de coordination labile peut se rompre pour voir l'azoture se coordonner du côté de l'anse. En se coordonnant dans l'anse, l'azoture est proche de l'alcynure de cuivre (**Figure 29 bleu**). Les deux réactifs subissent ensuite une réaction de cycloaddition [2+3] (CuAAC) pour former un triazole (**Figure 29 rose**). Ce mécanisme montre que la coordination de l'azoture au métal dans la porphyrine est capitale.

La base nécessaire à la déprotonation de l'alcyne au début de la réaction joue aussi un rôle dans la coordination de l'azoture. L'hypothèse est faite que les bases azotées testées (4-picoline, 2,6-lutidine, DBU/DIPEA (1/1) et DIPEA, qui permettent d'obtenir respectivement 11 %, 18 %, 45 % et 50 % de rendement), d'encombrement et de basicité variable, peuvent se complexer au zinc, préférentiellement sur la face externe. En se coordonnant sur la face externe plus ou moins sélectivement en fonction de l'encombrement, la base peut forcer la coordination de l'azoture sur la face interne et favorise donc sa réaction à l'intérieur du macrocycle. Bien que la coordination de la base soit essentielle pour orienter celle de l'azoture, elle doit rester labile pour permettre à l'azoture de se coordonner suffisamment longtemps à son tour. Les variations de rendements associées aux différentes bases dépendent donc de leur encombrement stérique ainsi que de leur nucléophilie et leur basicité pour la déprotonation de l'alcyne. Les études précédentes ont établi que, jusqu'à présent, la DIPEA donnait les meilleurs résultats.

2.1.4 Objectifs initiaux

À la suite de ces travaux, il a été initialement envisagé de préparer des guirlandes de rotaxanes porphyriniques où les porphyrines seraient liées par liaisons mécaniques (**Schéma 20**) renforçant l'assemblage. Ces guirlandes pourraient jouer le rôle d'une antenne collectrice d'énergie et, à plus long terme, être greffées sur une électrode (par ex. : nanotube de carbone) pour convertir l'énergie collectée en transfert électronique.

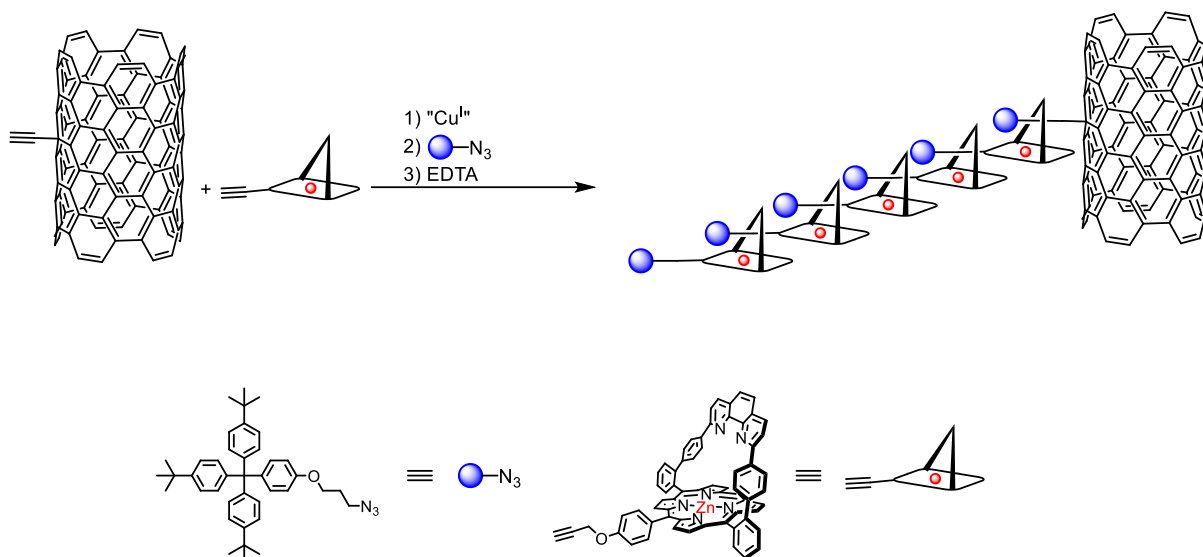


Schéma 20. Stratégie de synthèse des guirlandes de dérivés de **1**

Pour réaliser une guirlande, plusieurs porphyrines doivent être liées par répétition de la réaction de CuAAC. Pour éviter un rendement final faible, la réaction élémentaire (**Schéma 19**) se doit d'être très efficace. En effet, lors de l'itération d'une réaction, le rendement global chute rapidement si l'étape élémentaire n'est pas très efficace (> 90 %). Dans notre cas, un rendement de la réaction élémentaire de 50 % fournirait les chaînes polyrotaxanes à trois maillons avec un rendement maximal de 12,5 % et celles à cinq maillons avec un rendement maximal de 3 %. Afin d'obtenir des rendements plus élevés pour les longues chaînes, le premier objectif de ce travail a été l'amélioration du rendement de la réaction élémentaire. En parallèle, la mobilité axe/anneau dans ces édifices a été évaluée et les propriétés photochimiques d'une diade rotaxane Porphen-C₆₀ ont été étudiées. Cette diade représente un modèle élémentaire de la guirlande greffée à un nanotube de carbone ciblée (**Schéma 20**).

2.2 OPTIMISATION DE LA SYNTHÈSE D'UN ROTAXANE

Dans la publication originale de cette synthèse,^[146] différentes conditions réactionnelles ont été utilisées pour comprendre le rôle du métal (Ni^{II}, Cu^{II} et Zn^{II}) ainsi que celui de la base (DIPEA, 2,6-lutidine, DBU et 4-picoline). L'utilisation des conditions du **Tableau 1** (N° 1), ayant recours à **1-Zn**, Cu(MeCN)₄PF₆, **2**, **3** et de la DIPEA en quantité stœchiométrique dans le THF, a permis jusqu'à présent d'obtenir le meilleur rendement pour la formation de **4** (50 %). Ces conditions ont servi de point de départ à l'optimisation. Le **Tableau 1** résume les différentes conditions réactionnelles expérimentées avec **1-Zn**. Dans la suite de ce chapitre, les paramètres clés de cette réaction seront discutés.

D'une manière générale, la réaction de CuAAC est compatible avec une grande variété de solvants et, le plus souvent, le choix du solvant est principalement dicté par la solubilité des réactifs.^[148] La solubilité de **1-Zn** ainsi que des bouchons **2** et **3** a restreint l'étude de l'influence

du solvant à quelques-uns (**Tableau 1** N°2-8). Parmi les solvants utilisés, le DCM stabilisé à l'éthanol donne un meilleur rendement que le DCM distillé. La réaction de CuAAC met en jeu une déprotonation au début de la réaction, mais surtout une protolyse^[149] de la liaison C-Cu en fin de réaction (**Schéma 21**). L'éthanol aide peut-être à cette étape de protolyse en permettant une meilleure mobilité des protons. L'éthanol est aussi faiblement coordinant et sa coordination éventuelle au zinc fait que la nature de l'alcool présent en solution a également mérité notre attention. Pour évaluer l'influence de l'encombrement stérique de l'alcool, la réaction a été réalisée dans du DCM distillé en ajoutant du *t*-BuOH (**Tableau 1** N° 5). Cet alcool, plus encombré, devrait se coordiner préférentiellement sur la face externe et donc diriger la coordination de l'azoture sur la face interne. Le rendement moindre avec le *t*-BuOH ne semble pas conforter cette hypothèse. L'éthanol, légèrement plus acide que le *t*-BuOH, pourrait permettre une meilleure protolyse de la liaison C-Cu et expliquerait donc la différence de rendement obtenu avec ces deux alcools.

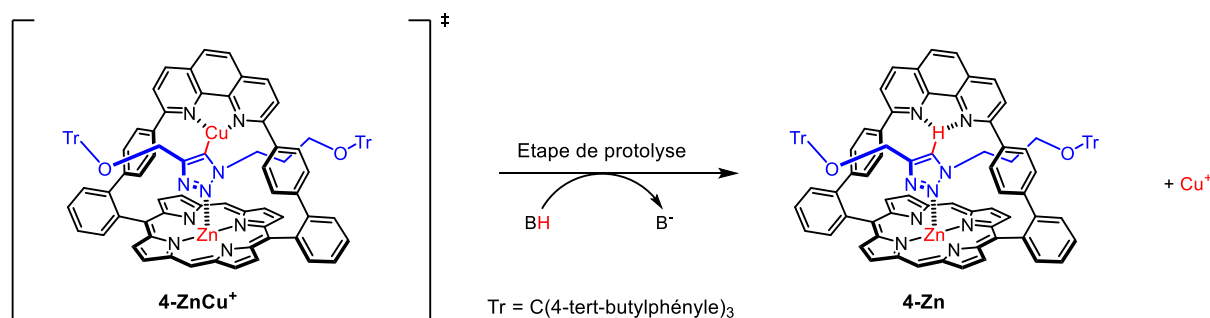


Schéma 21. Étape de protolyse C-Cu

Le zinc se décoordonnant assez facilement des porphyrines en conditions légèrement acides, la question de la démétallation éventuelle de la porphyrine durant la réaction s'est posée. Dans le THF, l'acétate de zinc(II) et le chlorure de zinc(II) sont solubles et leur ajout pourrait éviter la démétallation au cours de l'expérience (**Tableau 1** N° 9 et 10). La réaction avec un excès de sel de zinc n'a pas fonctionné vraisemblablement à cause de la coordination de l'azoture au zinc en solution et non à celui dans la porphyrine.

Tableau 1. Récapitulatif des conditions réactionnelles de CuAAC

| N° | Solvant | Base | [1-Zn] (mM) | Éq. de bouchon 2/3 | Éq. Cu ^I | temp. (°C) | Durée (h) | Rend. (%) |
|----|--|-------------------------------|----------------|--------------------------|---------------------|---------------|--------------|-------------------------|
| 1 | THF distillé | DIPEA | 10 | 1,0 / 1,2 | 0,96 | 65 | 20 | 50 ^A |
| 2 | 1,2-CH ₂ Cl ₂ | DIPEA | 3,9 | 1,0 / 1,2 | 0,96 | 40 → 83 | 150 | 0 ^A |
| 3 | CCl ₄ | DIPEA | 3,9 | 1,0 / 1,2 | 0,96 | 40 → 76 | 150 | 0 ^A |
| 4 | DCM + 0,2 % _{vol} EtOH | DIPEA | 9,7 | 1,0 / 1,2 | 0,96 | 37 | 6 | 54 ^{A, B} |
| 5 | DCM + 0,2 % _{vol} <i>t</i> -BuOH | DIPEA | 9,7 | 1,0 / 1,2 | 0,96 | 40 | 17 | 32 ^B |
| 6 | DCM distillé | DIPEA | 4,8 | 1,0 / 1,2 | 0,96 | 40 | 96 | 37 ^B |
| 7 | Dioxane + 15 % _{vol} CHCl ₃ | DIPEA | 4,8 | 1,0 / 1,2 | 0,96 | 60 | 6 | Traces ^A |
| 8 | DMF | DIPEA | 10 | 1,8 / 1,6 | 0,96 | 60 | 22 | 44 ^B |
| 9 | THF distillé | DIPEA | 10 | 1, 0 / 1,2 | 0,96 | 65 | 22 | 0 ^{A, C} |
| 10 | THF distillé | DIPEA | 10 | 1,0 / 1,2 | 0,96 | 65 | 22 | 0 ^{A, D} |
| 11 | DCM distillé | DIPEA | 11,7 | 1,1 / 2 | 0,96 | 100 | 1 | 0 ^{E, F, G, H} |
| 12 | DCM distillé | - | 9,8 | 1,1 / 2 | 0,96 | 100 | 1 | 0 ^{E, F, G} |
| 13 | DCM + 0,2 % _{vol} EtOH | DIPEA | 14,6 | 1,4 / 1,5 | 0,96 | 60 | 4 | 0 ^{G, I} |
| 14 | DCM distillé | DIPEA | 19,5 | 1,7 / 1,7 | 0,96 | 40 | 20 | 0 ^{B, J} |
| 15 | DCM distillé | DIPEA | 2,9 | 1 / 1,2 | 0,96 | 40 | 19 | Traces ^A |
| 16 | DCM + 0,2 % _{vol} EtOH | DIPEA | 0,07 | 1,2 / 1,4 | 0,90 | 40 | 20 | Traces ^A |
| 17 | DCM + 0,2 % _{vol} EtOH | DIPEA | 0,15 | 1,2 / 1,4 | 0,90 | 40 | 20 | Traces ^A |
| 18 | THF distillé | DIPEA | 10 | 1,0 / 5,0 | 0,96 | 65 | 22 | 53 ^A |
| 19 | THF distillé | DIPEA | 10 | 5,5 / 1,2 | 0,96 | 65 | 22 | 49 ^A |
| 20 | DMF | DIPEA | 3,9 | 4,7 / 2,5 | 0,96 | 65 | 72 | 0 ^{A, K} |
| 21 | DMF | DIPEA | 3,9 | 4,7 / 3,0 | 0,96 | 65 | 72 | 0 ^A |
| 22 | DCM + 0,2 % _{vol} EtOH | DIPEA | 8,36 | 4,7 / 5,7 | 0,96 | 40 | 20 | 71 ^B |
| 23 | DCM + 0,2 % _{vol} EtOH | DIPEA | 3 | 1 / 1,4 | 0,95 | 40 | 20 | 5 ^{B, L} |
| 24 | DCM + 0,2 % _{vol} EtOH | DIPEA | 11 | 1,1 / 1,3 | 0,1 + 0,5 | 40 | 72 | 25 ^{B, M} |
| 25 | DCM + 0,2 % _{vol} EtOH | DIPEA | 6 | 1,2 / 1,4 | 0,1 + 0,3 | 40 | 216 | < 3 ^{B, N} |
| 26 | DCM + 0,2 % _{vol} EtOH | 3,5-Lutidine | 5 | 1,6 / 1,4 | 0,96 | 40 | 6 | 0 ^{B, G} |
| 27 | DCM + 0,2 % _{vol} EtOH | 3,5- Diphenyl- pyridine | 6 | 1,2 / 1,4 | 0,96 | 40 | 4 | 0 ^{B, G} |

Notes : **A** : Ar/1 atm ; **B** : Ar/montage clos ; **C** : ajout de 10 eq Zn(OAc)₂·2H₂O ; **D** : ajout de 10 eq de ZnCl₂ ; **E** : Ar/micro-ondes + montage clos ; **F** : micro-ondes 150 W, 4 bars, CuAAC à l'extérieur ; **G** : juste du fil de formé ; **H** : 2 eq de base ; **I** : Ar/autoclave, 6 bars ; **J** : 30 %_{vol} d'éthanol ajoutait après 5 h ; **K** : Cu(MeCN)₄BF₄ ; **L** : Alcynure de cuivre ; **M** : ajout de 0,5 eq de Cu^I 5 h après le début de la réaction ; **N** : ajout de 1,5 eq d'ascorbate de sodium au début de la réaction, 0,3 eq Cu(MeCN)₄PF₆ après 1 jour et 100 eq d'ascorbate de sodium après 5 jours.

Des groupes comme celui de Goldup travaillant sur la synthèse de rotaxanes par AMT, utilisent des milieux sous pression et obtiennent de très bons rendements.^[150] La réaction a donc été effectuée dans un tube de Schlenck, dans un réacteur haute pression ainsi que dans un four micro-ondes en tube scellé (**Tableau 1** N° 4, 11-13). Dans un premier temps, l'utilisation d'un tube de Schlenck à 40 °C dans le DCM permettait d'augmenter très légèrement le rendement. Encouragés par l'effet bénéfique de cette légère augmentation de pression, un réacteur haute pression et un four micro-ondes ont ensuite été utilisés, mais seule la formation du fil est observée. Les conditions radicales qu'apportent le réacteur haute pression et le micro-ondes permettent peut-être d'effectuer la réaction de click en dehors de l'anse plus rapidement et sans avoir besoin de cuivre.^[151] Si la réaction sans cuivre est plus rapide que l'AMT, le rendement nul en rotaxane s'explique aisément.

L'influence de la concentration des réactifs, a été étudiée (**Tableau 1** N° 14-17). Lors de la réaction, trois réactifs (Cu⁺, azoture et alcyne) doivent être présents simultanément dans l'anse du quatrième réactif (**1-Zn**). On peut ainsi penser qu'une concentration forte favoriserait cette réaction. À l'opposé de ce concept et en considérant l'effet de matrice du cuivre, les réactifs étant tous préorganisés dans l'anse de **1-Zn**, des conditions de concentrations faibles pourraient favoriser les réactions intramoléculaires au profit de celles intermoléculaires. Différentes concentrations ont donc été utilisées (0,07 – 19,5 mM). En milieu très dilué, la réaction ne produit que des traces de rotaxane même si la réaction dure plus longtemps. Même en augmentant la quantité de bouchons (**2** et **3**) on observe que très peu de produits réactionnels. Lorsque la concentration est supérieure à la solubilité à température ambiante, le Cu^I ne semble pas bien se coordiner à la phénanthroline. Il en résulte une formation préférentielle du fil **5** (**Figure 30**) par le Cu^I en solution. La concentration idéale dans notre cas se situe aux environs des 4-10 mM. À ces concentrations, le rendement est constant autour de 50 %.

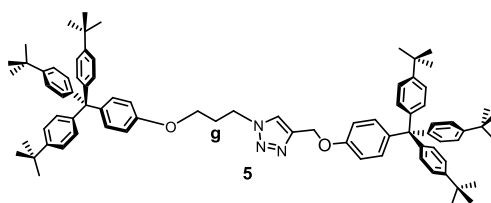


Figure 30. Représentation du fil (**5**) formé lors de la réaction de CuAAC en dehors de l'anse.

L'augmentation simultanée de la quantité des deux bouchons est très influente dans les synthèses de rotaxanes par AMT.^[114,150] Le THF et le DMF solubilisent bien la porphyrine, mais mal les bouchons (**Tableau 1** N° 18-21). L'augmentation de la quantité de l'un d'entre eux dans le THF a tout même amélioré le rendement (**Tableau 1** N° 18). Le DCM stabilisé à l'éthanol (**Tableau 1** N°22) solubilise environ cinq équivalents de chaque bouchon. Dans ces

conditions, le rendement atteint est de 71 %, mais la formation du rotaxane est surtout accompagnée de **5** formé à l'extérieur de l'anse. Tous les bouchons sont consommés sans que la totalité de **1-Zn** soit transformée en rotaxane **4-Zn**. Pour comprendre pourquoi le fil se forme préférentiellement au rotaxane, plusieurs paramètres ont été étudiés.

2.2.1 Stabilité du complexe phénanthroline-cuivre

Lors de la réaction de CuAAC, trois réactifs sont présents au même moment dans l'environnement confiné de l'anse. Cette réaction, dans son avant-dernière étape, forme un triazole, coordiné d'un côté au zinc, et de l'autre au cuivre (**Schéma 21 gauche**). Lors de la dernière étape, la liaison C-Cu est clivée et le carbone concerné est protoné (**Schéma 21 droite**). Cependant, dans notre cas, l'espace confiné ne semble pas permettre au cuivre de rester coordonné à la phénanthroline lorsque le triazole est coordonné au zinc.

Les études en solution^[146] du rotaxane **4-Zn** montrent que le triazole est coordonné au zinc et forme une liaison H avec la phénanthroline (non métallée), la cavité définie par l'anse est donc adaptée pour accommoder le triazole. Il y a donc vraisemblablement une compétition entre la coordination du cuivre à la phénanthroline et la coordination du triazole au zinc (**Schéma 22**).

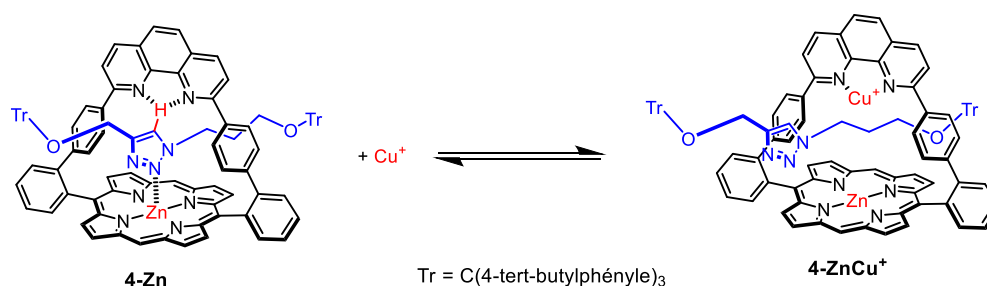


Schéma 22. Équilibre entre les formes **4-Zn** + Cu⁺ ↔ **4-ZnCu⁺** en solution.

Pour étayer cette hypothèse, **4-Zn** a été titré avec une solution de Cu(MeCN)₄PF₆ dans le DCM distillé (**Figure 31**). Lors des ajouts de cuivre, une nouvelle bande de Soret à 419 nm apparaît et s'intensifie au détriment de la bande à 428 nm. Pour les métalloporphyrines, il est typique d'observer une bande de Soret déplacée vers le rouge lorsqu'un ligand axial (dans notre cas le triazole) se coordine au métal.^[152] Plusieurs points isobestiques sont observés attestant de la transformation de **4-Zn** en une autre espèce par une réaction de premier ordre. On peut donc postuler qu'un équilibre existe entre la forme **4-Zn** ↔ **4-ZnCu⁺** (**Schéma 22**). Cet équilibre implique le déplacement du fil par rapport à l'anneau lors de la complexation du cuivre.

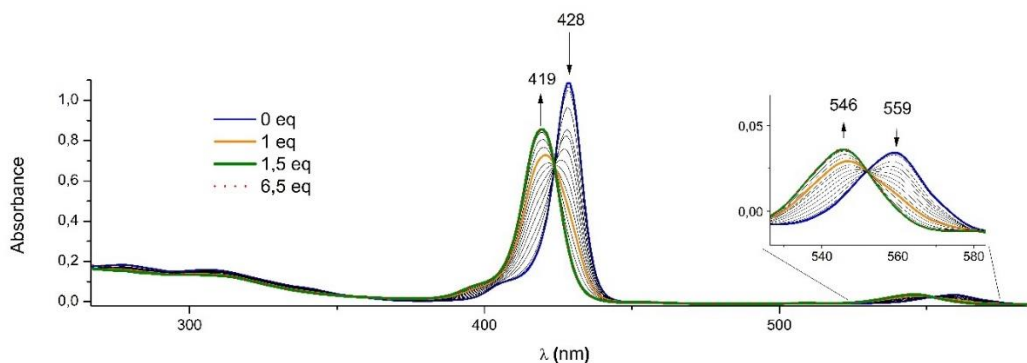


Figure 31. Suivi UV-visible dans le DCM du dosage de **4-Zn** ($0,4 \times 10^{-5}$ M) par une solution de $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (4×10^{-5} M), ajout de 0,1 eq jusqu'à 1,5 eq puis ajout de 5 eq.

Cet équilibre permet d'entrevoir une explication quant à l'amélioration du rendement par l'augmentation de la quantité de bouchons. L'efficacité de la formation du rotaxane par AMT est dépendante de la coordination des ions cuivreux dans le site phénanthroline, coordination qui doit être totale pour une efficacité maximum. Or, au début de la réaction, tous les ions cuivreux sont coordonnés dans les phénanthrolines de **1-Zn** (Schéma 23). Au fur et à mesure que la réaction de CuAAC forme des rotaxanes (**4-ZnCu⁺**), de plus en plus d'ions cuivreux se retrouvent décoordinés par l'équilibre (**4-ZnCu⁺** \leftrightarrow **4-Zn** + Cu^+). Ces ions cuivreux en solution catalysent à présent des réactions de CuAAC hors de l'anse, formant du fil **5** et non du rotaxane. Ainsi pour chaque rotaxane formé il y a plus de cuivre en solution pouvant « consommer les stocks de bouchons » disponibles. En augmentant tout simplement la taille de ces stocks, on augmente la durée de la réaction laissant plus de temps à **4-Zn** de se former.

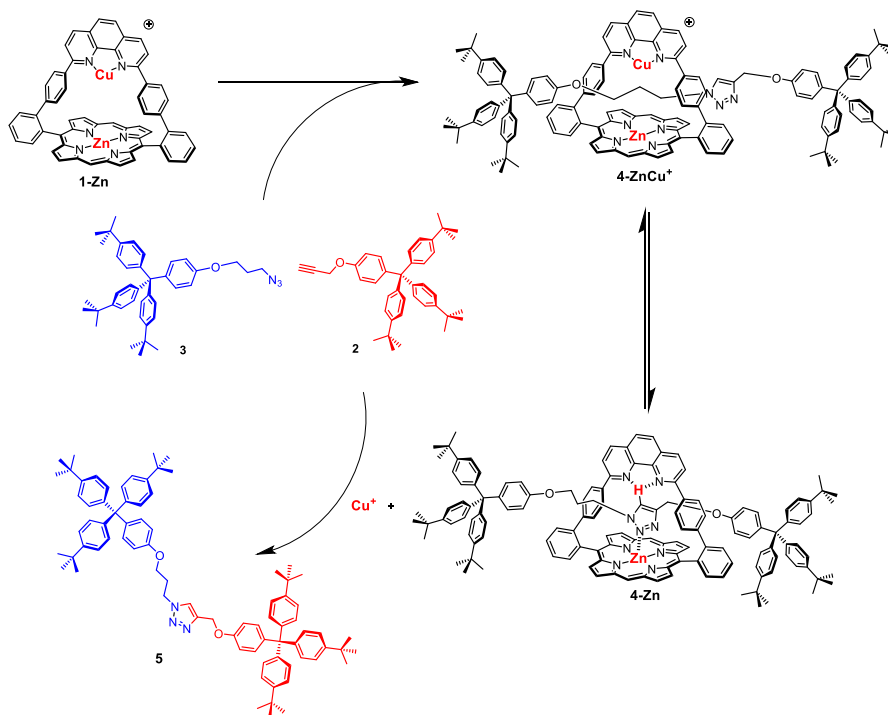


Schéma 23. Réactions secondaires se produisant durant la synthèse du rotaxane.

Généralement, les ions cuivreux coordonnés par un ligand de type phénanthroline catalysent la réaction de CuAAC plus vite qu'un ion cuivreux libre.^[153] Il est donc envisageable que la formation du rotaxane soit plus rapide que celle du fil. Cependant, dans notre cas, le cuivre dans la phénanthroline est dans un environnement encombré qui contraint vraisemblablement la pré-organisation de **2** et **3** aux alentours du cuivre profitant ainsi à la formation du fil.

D'une part, l'augmentation du rendement par l'ajout d'un excès de bouchons forme une grande quantité de produit indésirable (**5**). D'autre part, cette stratégie n'est pas applicable pour la formation de guirlandes porphyriniques. La synthèse de ces guirlandes implique la substitution d'un alcynes ou d'un azoture sur **1** pour le faire réagir avec un bouchon. L'augmentation de la stœchiométrie des bouchons indépendamment de celle de **1** n'est donc pas possible.

La perte de cuivre en solution, source vraisemblable du blocage du rendement autour de 50 %, nous a conduits à tester l'influence de la méthode d'ajout de cuivre (**Tableau 1** N° 23-25). Pour pré-organiser au mieux le cuivre et l'alcyne, l'alcynure de cuivre a été synthétisé et utilisé comme source de cuivre et de bouchon alcynes. Ce composé très peu soluble fournit principalement du fil, attestant de sa mauvaise coordination dans la phénanthroline de **1**. Le Cu^I initialement présent dans la solution peut, s'il y a des traces d'oxygène, être oxydé en Cu^{II}. Le Cu^{II} peut être réduit *in situ* par de l'ascorbate de sodium, en Cu^I. Cependant, lorsque tous les réactifs sont déjà en solution, le Cu^I (qu'il soit obtenu par réduction de Cu^{II} ou par ajout de Cu^I) ne semble pas avoir le temps de se complexer à la phénanthroline, et conduit donc à la formation de fil.

2.2.2 Base

Lors de la première mise au point^[146] de cette réaction, plusieurs bases avaient déjà été utilisées. Les bases (4-picoline : 11 %, 2,6-lutidine : 18 %, DBU : 45 % et DIPEA : 50 %) utilisées étaient toutes trop imposantes pour entrer dans l'anse et se coordonner sur la face interne. Une structure cristallographique^[75] obtenue au laboratoire par A. Goujon en 2014 a confirmé que même la pyridine préfère se complexer sur la face externe (**Figure 32 a**). Espérant vérifier que la coordination de la base sur la face ouverte est essentielle à la formation des rotaxanes, deux dérivés de pyridine substitués en 3,5 ont été testés à la place de la DIPEA. Les substituants en 3,5 (méthyle ou phényle) devaient empêcher la coordination de la pyridine au zinc dans l'anse tout en augmentant la nucléophilie de l'azote par rapport à une pyridine classique.

Les réactions (**Tableau 1** N° 26 et 27) réalisées à chaque fois en présence d'une des deux bases n'ont produit aucun rotaxane tout en consommant les deux bouchons pour donner

le fil isolé. Pour comprendre pourquoi les réactions n'ont pas fonctionné, le système a été modélisé sur Spartan® à partir de structures cristallographiques. Au cours de ces simulations, il a été remarqué que ces deux dérivés pyridiniques sont suffisamment petits pour entrer dans l'anse (**Figure 32 b et c**). Les complexes semblent stabilisés par une interaction entre l'hydrogène en position 4 de la pyridine et les deux azotes de la phénanthroline. Cette interaction, vraisemblablement protégée par l'enveloppe hydrophobe issue des substituants en 3,5 pourrait rendre la coordination de la base au zinc dans l'anse privilégiée par rapport à sa coordination sur la face externe.

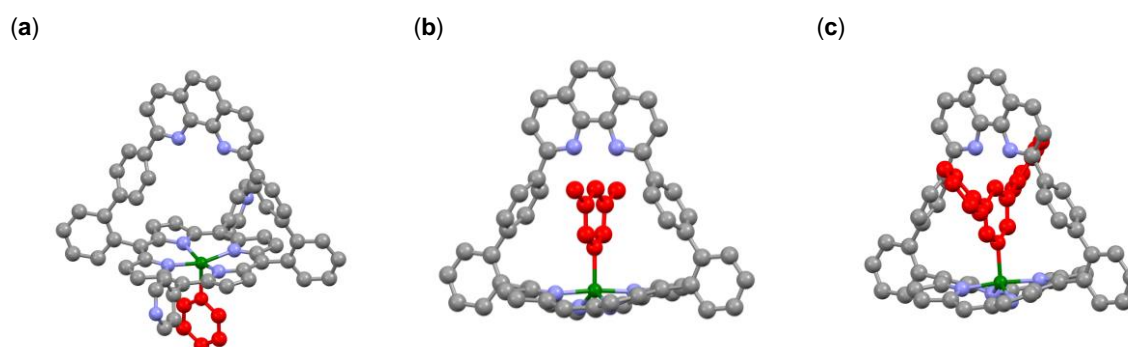


Figure 32. (a) : Structure cristallographique d'un dérivé de **1-Zn** avec une pyridine (en rouge) complexée au zinc (vert) sur la face externe. Modèles Spartan de la **1-Zn** avec des dérivés de 3,5-pyridine, (b) : vue de côté du complexe **1-Zn** 3,5-lutidine ; (c) : vue de côté du complexe **1-Zn** 3,5-diphénylpyridine.

Des dosages RMN ont été réalisés pour confirmer la coordination de ces bases du côté de l'anse. Un blindage des protons des phényles reliant la porphyrine à la phénanthroline lorsqu'une de ces deux bases est ajoutée en quantité stœchiométrique indique bien qu'une espèce est coordonnée du côté de l'anse.^[72] Cependant, les dosages UV-visible ne montrent pas, pour la bande de Soret ainsi que pour les bandes de la phénanthroline, de déplacements aussi importants que ceux observés lors de la coordination d'un imidazole dans l'anse. Ces différences de résultats entre l'analyse RMN et celle par UV-visible mettent en doute l'encapsulation de ces bases dans l'anse bien que les différences puissent venir de la grande différence de concentration^{xv} entre ces deux analyses.

La coordination de la base au zinc du côté de l'anse ne permet pas la préorganisation de l'azoture sur la bonne face de la porphyrine, mais surtout, contribue à la décooordination du cuivre. Bien que la constante d'association soit relativement faible^{xvi} avec ces deux bases, l'encapsulation de la base pourrait contribuer à la décooordination du cuivre de la phénanthroline. De plus ces bases devraient être bien plus coordinantes que la DIPEA ce qui favorise la décooordination du cuivre de la phénanthroline au profit de complexes avec la 3,5-

^{xv} RMN [**1-Zn**] = 5×10^{-3} M, UV-vis [**1-Zn**] = 10^{-6} M

^{xvi} Log K = $3,34 \text{ M}^{-1}$ pour la 3,5-lutidine et est inférieur à 2 M^{-1} pour la 3,5-diphénylpyridine dans le DCM. Les constantes ont été calculées à partir des données des dosages UV-visible.

diméthylpyridine et la 3,5-diphénylpyridine. Cet effet a donc pour conséquence de favoriser la formation du fil plutôt que du rotaxane donnant un rendement nul pour le rotaxane lorsque ces bases sont utilisées.

Les constantes d'associations de ces deux bases pour **1-Zn** sont cependant très faibles et il est donc difficile d'imaginer qu'elles permettent de bloquer totalement le site de coordination phénanthroline. Il est possible que ces bases, en plus de gêner la coordination du cuivre, forment un complexe de cuivre capable de réaliser la réaction de CuAAC bien plus efficacement (**Figure 33**).^[154,155] Cela expliquera pourquoi la 4-méthylpyridine, base la plus coordinante utilisée précédemment ne permet d'obtenir que 11 % de rendement alors que les autres bases peu coordinantes produisent le rotaxane avec des rendements supérieurs. Enfin il est aussi possible que le fil formé en solution participe aussi à la complexation du cuivre *via* le triazole ce qui contribuerait encore à la formation de fil plutôt que de rotaxane.^[156,157]

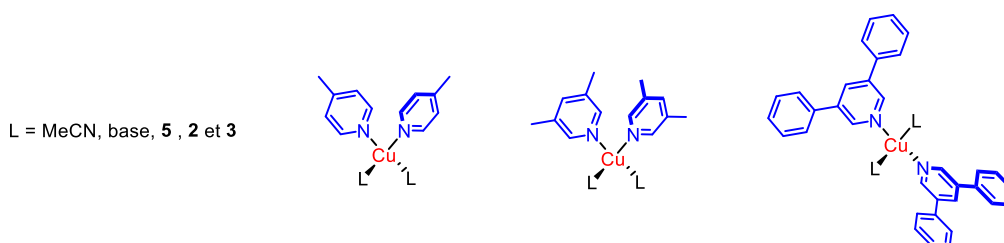


Figure 33. Complexes de cuivre pouvant se former en solution.

Les ligands tels que les phénanthrolines sont connues pour accélérer les réactions de CuAAC.^[153,158] Il est donc surprenant de voir, malgré la gêne stérique, que la réaction en dehors de l'anse phénanthroline^{xvii} soit autant, voir plus efficace, que celle dans l'anse. Le problème vient peut-être de la coordination trop labile de l'azoture au zinc. Pour contourner ce problème, d'autres métaux ont été testés pour préorganiser l'azoture au cours de cette réaction.

2.2.3 Métal

En faisant l'hypothèse que la coordination de l'azoture au métal central est essentielle, trois autres métaux, le cobalt, l'or et le manganèse ont été essayés. Le ruthénium a aussi été envisagé, mais la difficulté de la métallation a évincé ce métal. Le Co^{II} et le Mn^{III} peuvent tous les deux coordiner six ligands et sont très azophiles.^[159] L' Au^{III} accepte cinq ligands, est très azophile, et possède une chimie très riche vis-à-vis des alcynes.^[160-162] Les synthèses de rotaxane avec ces métaux dans la porphyrine ont tous donné des rendements aux alentours des 40 % (Co^{II} : 38 %, Au^{III} : 42 % et Mn^{III} : 40 %). Cette légère baisse de rendement par

^{xvii} En dehors de l'anse, le Cu^I est vraisemblablement coordonné par les acétonitriles du sel de Cu^I utilisé et/ou par la base.

rapport au Zn^{II} peut être attribuée à la purification plus difficile des métallorotaxanes que le rotaxane base libre. En effet, ces trois métaux ne peuvent être retirés de la porphyrine par des conditions dans lesquelles l'axe reste stable. Le rendement reste cependant supérieur à celui du Ni^{II} (0 %) attestant bien de la nécessité d'une coordination axiale, et est aussi supérieur au rendement obtenu avec le Cu^{II} (16 %, plutôt oxophile) montrant l'importance d'une forte coordination de l'azoture au métal de la porphyrine. Les procédures plus laborieuses de métallation et de purification de ces métalloporphyrines laissent le zinc comme meilleur candidat pour cette réaction.

2.2.4 Couplage alcyne-alcyne

D'autres types de couplages permettent de former des rotaxanes à l'aide d'une catalyse au cuivre. La formation d'un rotaxane analogue a donc été tentée par une réaction de Glaser^[163] et de Cadiot-Chodkiewicz^[164] (**Schéma 24**). Parmi ces deux réactions, seul le couplage de Glaser a permis d'observer la formation du rotaxane sous forme de trace par spectrométrie de masse.

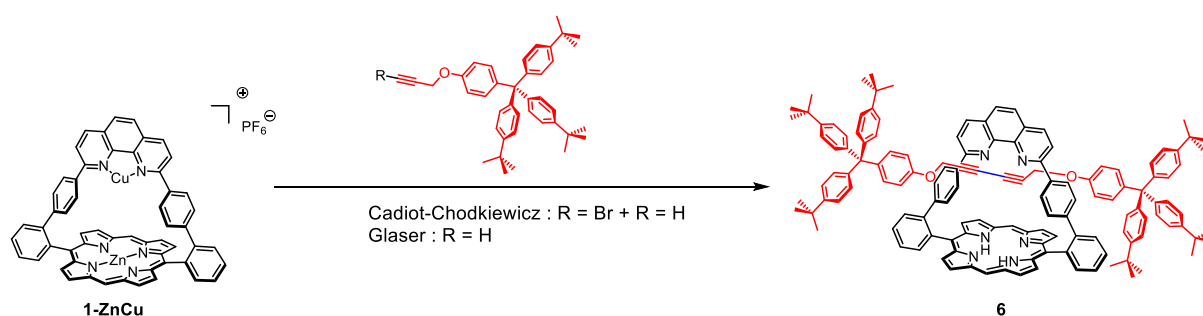


Schéma 24. Couplage de Glaser ou Cadiot-Chodkiewicz pour synthétiser **6**.

En conclusion, la seule méthode efficace permettant d'améliorer le rendement de la formation du rotaxane a été l'augmentation drastique de la stœchiométrie des bouchons. Comme discuté auparavant, cette méthode n'est pas applicable à la synthèse de guirlandes de polyrotaxanes. Des stratégies de synthèse sur support solide étape par étape (de manière analogue aux synthèses peptidiques sur surface^[165]) permettraient éventuellement de former ces chaînes en s'affranchissant des besoins de purification tout en minimisant l'impact des réactions par itérations sur le rendement mais n'ont pas été mises en œuvre en raison du développement d'autres projets.

En parallèle de ces recherches visant à produire des chaînes de porphyrines à anse, une diade modélisant le transfert de charge qui aurait lieu entre la porphyrine et le nanotube de carbone a été étudiée.

2.3 ROTAXANE DE PORPHYRINE-FULLERENE COMME SYSTEME DONNEUR ACCEPTEUR

2.3.1 Introduction

La collecte de la lumière n'est que la première étape d'un mime efficace des processus photosynthétiques. Une fois l'énergie collectée et transportée, celle-ci doit être utilisée pour générer une paire électron-trou. Chez les bactéries pourpres, cette fonction est assurée par la paire spéciale du centre réactionnel. Dans les diades synthétiques, l'association d'un donneur (D) et d'un accepteur (A) d'électron génère un état à charges séparées.

L'association des porphyrines avec des fullerènes (**Figure 34**) a fait l'objet de nombreuses publications.^[166] La popularité des fullerènes comme accepteurs d'électron dans les systèmes donneur-accepteur provient de leur faible coût énergétique de réorganisation à l'état réduit, conduisant à des durées de vie étendues des états à charges séparées.^[167] Les processus naturels comportent de nombreux relais contribuant à l'éloignement des charges et générant des états à charges séparées avec des temps de vie longs.^[168] Les diades, présentant moins de relais, séparent souvent moins bien les charges et génèrent des temps de vie d'états à charges séparées plus courts. Toutefois, l'intérêt de ces systèmes réside dans leur simplicité, permettant de mieux comprendre les différentes voies de désactivation des états à charges séparées.

La première diade porphyrine fullerène a été synthétisée par le groupe de Gust.^[169] Après excitation de la porphyrine, celle-ci transfère un électron au fullerène. Cet état $P_{H_2}^{2+} - C_{60}^-$ possède un temps de vie de 290 ps. Pour utiliser l'énergie collectée par une diade, l'état à charges séparées doit vivre suffisamment longtemps pour oxyder ou réduire une autre molécule. Cette molécule peut ensuite être utilisée pour générer un courant électrique ou un produit à valeur ajoutée.

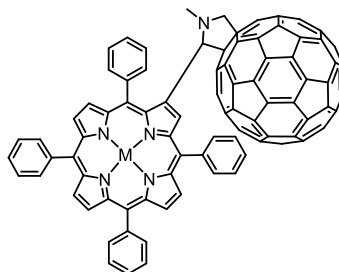


Figure 34. Première diade porphyrine-fullerène synthétisée par le groupe de Gust en 1996 ; M = Zn ou H₂.

Les diades photochimiques liées par liaison mécanique telles que les rotaxanes ont suscité l'intérêt des chercheurs à cause des effets que la topologie peut avoir sur les temps

de vie des états à charges séparées.^[170] Les rotaxanes possèdent un degré de flexibilité et des conformations bien plus nombreuses que les molécules classiques. Ces systèmes entrelacés permettent d'avoir une grande distance entre le donneur et l'accepteur et des temps de vie des états à charges séparées longs.^[171] Plusieurs équipes^[125,129,172–182] se sont lancées dans la synthèse et l'étude de ces composés. Quelques exemples représentatifs des propriétés de ces assemblages sont décrits ci-après.

L'équipe d'Ito et Takata a synthétisé un rotaxane avec un fil bouchonné par deux porphyrines de zinc et un anneau portant un fullerène C₆₀.^[183] L'excitation de la porphyrine par la lumière génère un état excité qui transfère un électron au fullerène pour conduire à un radical cation sur la porphyrine et un radical anion sur le fullerène. La durée de vie de 180 ns de l'état à charges séparées est rarement atteinte par les modèles covalents. Ce temps de vie long résultant d'un transfert d'électron *inter* constituant (au sein d'un rotaxane) montre l'utilité des contraintes topologiques imposées dans les édifices supramoléculaires. Avec un autre rotaxane^[130] (**Figure 35**), Ito et Takata ont constaté que la modification de l'axe jouait sur les temps de vie des états à charges séparées. La présence d'un ammonium (**Figure 35 b**) fixe l'axe dans une position donnée ce qui favorise le transfert d'énergie à travers les liaisons. La distance D-A plus grande dans **II** que dans **I** modifie la stabilité de l'état à charges séparées. Le rotaxane **I** possède un temps de vie de recombinaison de charges plus long (350 ns dans le benzonitrile) que le rotaxane **II** (170 ns) dans les mêmes conditions. En synthétisant un rotaxane fonctionnalisable et en réalisant des modifications post-synthétiques, ils ont pu produire plusieurs rotaxanes avec des distances D-A différentes qui attestent de l'effet de la distance D-A sur la séparation de charges. Les rotaxanes permettent des modifications post-synthétiques comme la modification de la longueur et de la mobilité de l'axe en ne changeant que le solvant ou en réalisant une seule réaction.

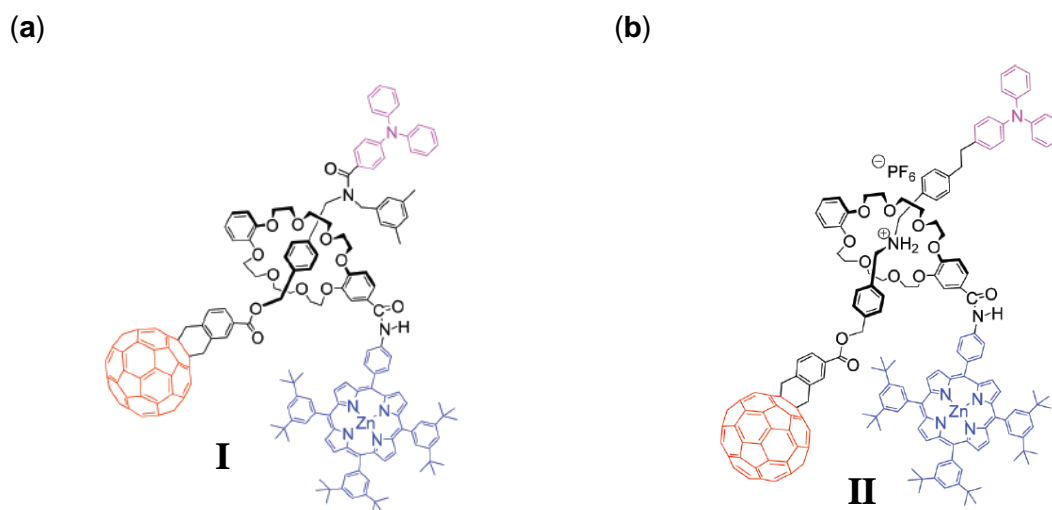


Figure 35. Rotaxanes synthétisés par l'équipe d'Ito et Takata en 2010 reproduit avec autorisation.^[130]

Le groupe de Schuster a synthétisé, par la méthode de Sauvage, un rotaxane qui possède comme donneur une porphyrine de zinc et comme accepteurs d'électrons deux fullerènes (**Figure 36**).^[184] Ce rotaxane possède en son centre un ion cuivreux coordonné par deux phénanthrolines. Lors de l'excitation de la porphyrine de zinc, un électron est tout d'abord transféré au complexe de cuivre puis, à un des fullerènes avant d'être délocalisé entre les deux. La grande distance D-A et la délocalisation de l'électron entre les deux fullerènes permet d'atteindre un temps de vie de l'état à charge séparé extrêmement long de 32 μ s. La facilité de synthèse apportée par la méthode de Sauvage a permis de facilement synthétiser un autre rotaxane en échangeant les positions du donneur et de l'accepteur. En mettant deux porphyrines à la place des fullerènes de l'axe et un fullerène à la place de la porphyrine de l'anneau, le temps de vie de l'état à charge séparé diminue pour atteindre une valeur de 0,49 μ s. Cette grande variation est attribuée à la délocalisation de l'électron entre les deux fullerènes qui n'est plus possible.

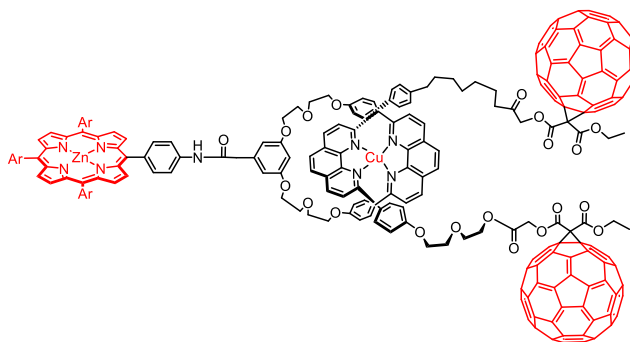


Figure 36. Rotaxane D-A synthétisé par l'équipe de Schuster en 2004.^[184]

Ces systèmes permettent donc, d'une part, d'avoir des temps de vie des états excités très longs et, d'autre part, de mettre à profit des mouvements moléculaires grâce à la mobilité relative des composants du rotaxane. Discutés au paragraphe 2.1.2.2, ces mouvements sont principalement induits par des stimuli chimiques ou électrochimiques, mais rarement par la lumière. La présence de chromophores dans ces édifices permet d'imaginer qu'un stimulus photochimique déclencherait un mouvement moléculaire participant à l'efficacité de la séparation de charges.

Jusqu'à présent, le seul exemple ressemblant à un rotaxane porphyrine-C₆₀ commutable par photochimie a été synthétisé par l'équipe de Stoddart et étudié par l'équipe de Credi (**Figure 37**).^[177] La conception de ce rotaxane prévoyait le mécanisme suivant. Par excitation photochimique de la porphyrine, celle-ci transfère un électron au fullerène résultant en un état à charges séparées. Le tétrathiofulvalène (TTF) transfère ensuite un électron à la porphyrine. Le TTF à présent radical cationique repousse les charges de la blue box qui préfère se coordiner au naphthalène.

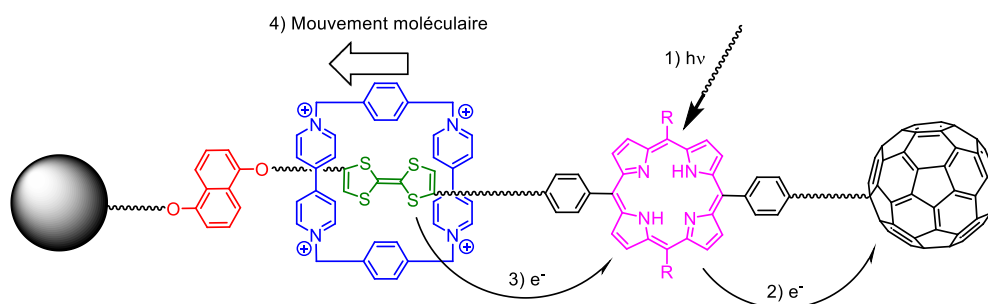


Figure 37. Représentation du rotaxane de Stoddart photoactif (mécanisme hypothétique).

Les auteurs précisent qu'en théorie le système fonctionne comme cela, mais que le repliement du rotaxane sur lui-même en solution favorise des interactions entre les différents composants du système compliquant l'interprétation des données obtenues par électrochimie. Par électrochimie, il est possible d'oxyder (avec difficulté) le TTF et donc de déclencher le mouvement de la blue box. Une fois le mouvement moléculaire réalisé puis le TTF réduit, seuls 75 % des macrocycles blue box retournent interagir avec le TTF. Le déclenchement de ce mouvement par voie photochimique est encore à l'étude et, à ce jour, n'a pas été publié.

2.4 ROTAXANE DE 1-C₆₀ : UN MODELE SIMPLE

Un rotaxane 1-C₆₀ (**Schéma 25**) a été synthétisé au laboratoire par Ayumu Ogawa, dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de T. Hayashi à l'Université d'Osaka.^[185] Ce composé devait fournir un modèle simple de l'étape de transfert d'électron entre la guirlande de porphyrine et le nanotube de carbone.

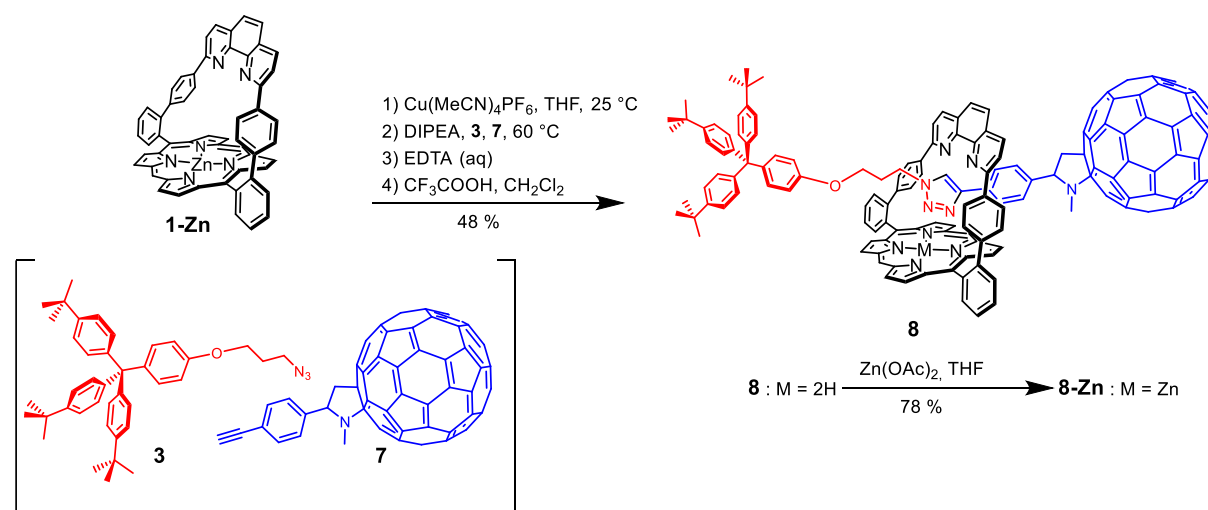


Schéma 25. Synthèse du rotaxane-C₆₀: **8-Zn**.

La synthèse de **8** met en jeu **1-Zn**, un bouchon azoture (**3**) et un bouchon alcyne-C₆₀ (**7**). Comme pour **4**, par réaction de CuAAC, le triazole est formé dans l'anse ce qui produit le rotaxane **8-Zn**. Pour faciliter la purification, **8-Zn** est démétallé à l'aide de TFA. Le composé **8**,

après chromatographie, est obtenu avec 48 % de rendement. Par réaction dans le THF en présence d'acétate de zinc(II), **8-Zn** est métallé avec un rendement de 72 % (**Schéma 25**).

2.4.1 Étude photochimique

En collaboration avec le laboratoire du Dr D. Guldi (Erlangen), **8-Zn** a été étudié en tant que diade photochimique. En premier lieu, le spectre d'absorption de **8-Zn** a été comparé à celui d'une tétraphénylporphyrine de zinc (ZnTPP) (**Figure 38 gauche**). La bande de Soret (420 nm) de **8-Zn** subit un déplacement bathochrome d'environ 5 nm par rapport à la ZnTPP, indiquant la coordination d'un ligand axial sur le centre métallique.^[152] Ici, le solvant étant le toluène, le cinquième ligand du zinc est le triazole de l'axe positionnant l'axe dans l'anse comme représenté sur le **Schéma 25** pour **8-Zn**.

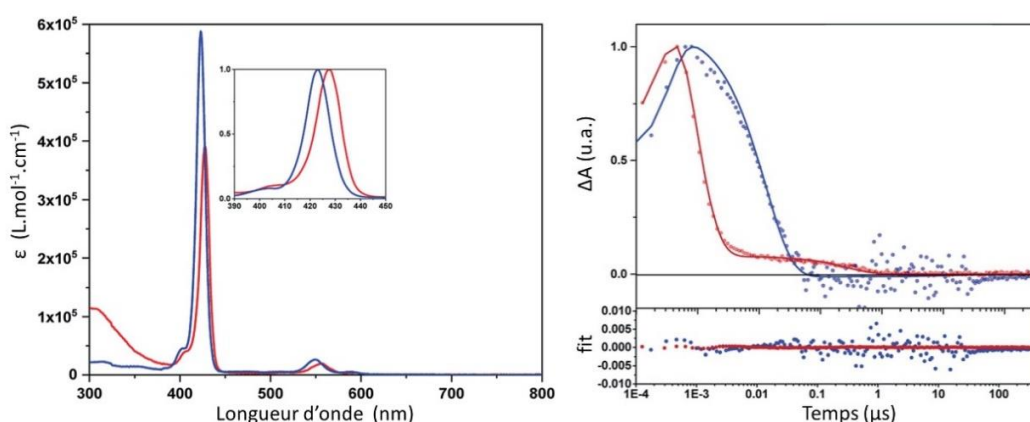


Figure 38. (Gauche) Comparaison des spectres d'absorbance à l'état fondamental de ZnTPP (bleu) et **8-Zn** (rouge) ; **(droite)** Changement d'absorbance de l'état excité de **8-Zn** en fonction du temps, dans le toluène (bleu) et le benzonitrile (rouge), bande suivie : 410 nm adapté de la référence^[185].

En second lieu, l'état excité de ce système a été étudié. La porphyrine a été excitée par irradiation photochimique à 420 nm. Une fois excitée, elle transmet un électron au fullerène résultant en un état à charges séparées : $P_{Zn}^{++} - C_{60}^{\cdot-}$. En analysant le temps de vie des espèces P_{Zn}^{++} et $C_{60}^{\cdot-}$ qui absorbent respectivement à 410 nm et 1100 nm, deux vitesses de désactivation différentes, correspondant à deux processus distincts, ont été observées. L'évolution de l'intensité d'absorption de l'espèce P_{Zn}^{++} à 410 nm en fonction du temps (**Figure 38 droite**) montre les différences de vitesse de disparition de P_{Zn}^{++} dans le toluène (bleu) ainsi que dans le benzonitrile (rouge). Dans le benzonitrile on observe une première désactivation rapide correspondant à un temps de vie de 0,76 ns suivie d'une seconde beaucoup plus lente, correspondant à un temps de vie de 278 ns de l'état à charges séparées.

Dans le toluène, une seule désactivation et un seul temps de vie de 12,8 ns de l'état à charges séparées (**Tableau 2**) sont détectés. Les mêmes mesures, répétées avec le rotaxane **8** dans lequel la porphyrine ne contient pas le zinc, suggèrent l'intervention d'un phénomène de coordination sur le métal de la porphyrine. Pour confirmer que l'allongement du temps de

vie de l'état à charges séparées était bien dû à un phénomène de coordination, de la pyridine a été ajoutée dans le toluène et un deuxième temps de vie long est apparu (**Tableau 2**). Pour expliquer ces deux temps de vie différents, il a donc été postulé que la liberté de mouvement du triazole par rapport à l'anneau, déclenchée par l'excitation de la porphyrine, permet un déplacement de l'axe, modifiant la distance D-A. En présence d'un solvant coordinant comme le benzonitrile ou en présence de pyridine dans le toluène, l'axe reste déplacé plus longtemps et l'augmentation de l'éloignement des espèces $P_{Zn^{2+}}$ et $C_{60}^{\cdot-}$ ralentit la recombinaison des charges. Les études qui suivent ont contribué à confirmer la mobilité de l'axe et le positionnement du fullerène.

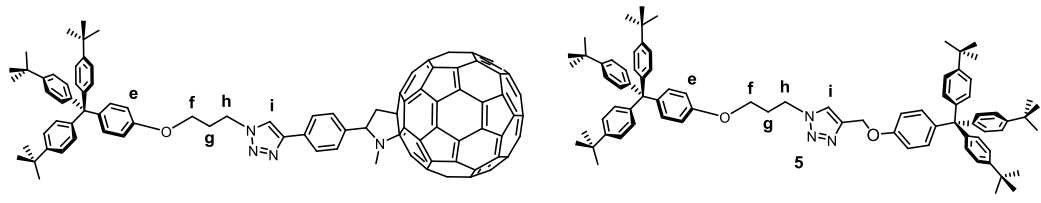
Tableau 2. Temps de vie des espèces transitoires générées par l'irradiation de **8-Zn** et **8** dans différents solvants. En bleu, les temps de vie des états à charges séparées de l'espèce avec le triazole coordonné au zinc et en rouge ceux de l'espèce avec le triazole non coordonné.

| Temps de vie des espèces observées | Toluène | Toluène + pyridine (1 mM) | Benzonitrile |
|------------------------------------|---------|---------------------------|--------------|
| $1^{**}ZnP-C_{60}$ (ps) | 0,44 | 0,59 | 0,64 |
| 1^*ZnP-C_{60} (ps) | 20,8 | 28,2 | 26,4 |
| $ZnP^+-C_{60}^{\cdot-}$ court (ns) | 12,8 | 1,77 | 0,76 |
| $ZnP^+-C_{60}^{\cdot-}$ long (ns) | - | 9,42 | 278 |
| $1^{**}H_2P-C_{60}$ (ps) | 0.86 | 2.00 | 0.80 |
| $1^*H_2P-C_{60}$ (ps) | 24.7 | 30.0 | 46.9 |
| $H_2P^+-C_{60}^{\cdot-}$ (ns) | 1.77 | 1.72 | 1.80 |

2.4.2 Étude RMN

Après avoir émis l'hypothèse que l'axe se déplaçait lors de l'excitation photochimique, la mobilité de l'axe a été investiguée par une autre méthode. La RMN a été choisie, car il a déjà été démontré^[73] de manière générale que les protons situés dans l'anse de **1-Zn** subissent de fortes modifications de déplacements chimiques. Dans le cas des rotaxanes, les protons de l'axe qui devraient subir les plus grands changements sont ceux du milieu de l'axe (chaîne propyle et triazole). Ceux-ci sont dans plusieurs cônes de blindage (porphyrine et phényles latéraux de l'anse) et dans le plan de déblindage de la phénanthroline. Par conséquent, un mouvement quelle que soit son amplitude devrait affecter significativement les déplacements chimiques des protons.

Tableau 3. Déplacement chimique de quelques protons de l'axe de **8-Zn** dans le benzène-d₆ et le benzène-d₆ + 10 % pyridine-d₅ et de **5** dans CDCl₃. La Porphyrine à anse entourant l'axe n'est pas représentée par souci de clarté.



| Composé / Solvant | H | e | f | g | h | i |
|--|-------|------|----------------|-------|----------------|------|
| Axe de 8-Zn / Benzène-d ₆ | δ ppm | 5,70 | 2,48 | -1,72 | -0,50 | 9,82 |
| Axe de 8-Zn / Benzène-d ₆ + 10 %vol Pyridine-d ₅ | δ ppm | 4,40 | -1,07 -0,93 | 0,89 | -3,26 -3,25 | 4,92 |
| 5 / Benzène-d ₆ | δ ppm | 6,60 | 3,75 | 1,66 | 3,31 | 7,40 |

En se rapprochant le plus possible des conditions utilisées pour les mesures de temps de vie de l'état à charge séparées (à l'exception de la concentration), le rotaxane **8-Zn** a été solubilisé dans un solvant non coordonnant (benzène-d₆) et son attribution RMN complète a été réalisée (**Tableau 3**). Dans le benzène-d₆, le proton **i** du triazole est fortement déblindé (9.82 ppm) par rapport au même proton dans **5** (7.40 ppm), en raison d'une liaison hydrogène en fourche^[186] avec la phénanthroline. Les protons **f**, **g** et **h** de la chaîne propyle sont eux fortement blindés, respectivement à 2,48, -1,72 et -0,50 ppm, quand on compare avec les mêmes protons dans **5**, respectivement à 3,75, 1,66 et 3,31 ppm. On peut ainsi postuler que ces protons sont juste au-dessus de la porphyrine subissant son important cône de blindage. Basée sur les données RMN, la conformation du rotaxane sur la **Figure 39 a** est donc une représentation raisonnable de la position de l'axe par rapport à la porphyrine de **8-Zn** dans un solvant non coordonnant.

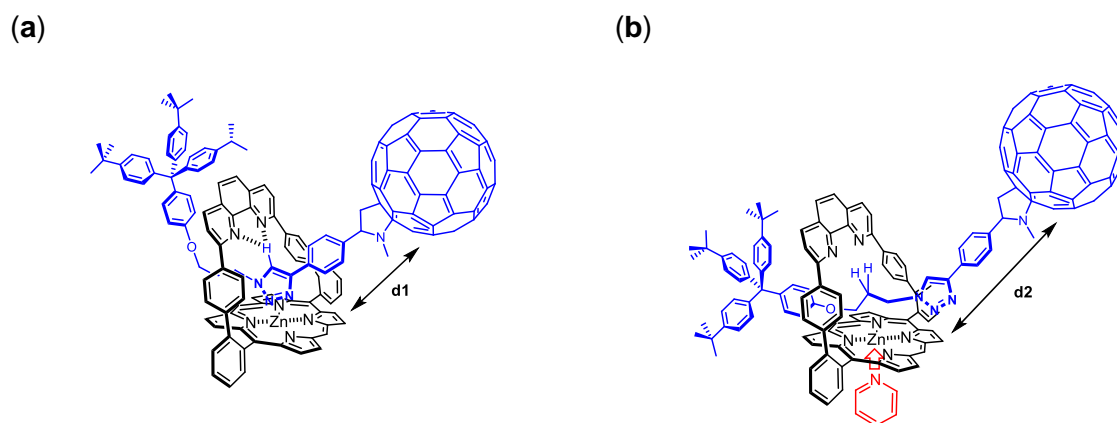


Figure 39. Conformations de **8-Zn** dans (a) le benzène-d₆ et (b) dans le benzène-d₆ + 10 % pyridine-d₅

Un ajout de pyridine- d_5 (10 %_{vol}) permet de s'assurer que la pyridine se coordine au zinc. L'intérieur de l'anse étant occupé par l'axe, la pyridine ne peut que se coordiner sur la face ouverte (**Figure 39 b**). En observant les mêmes protons que précédemment, on remarque de forts changements. Le proton **i** à présent possède un déplacement chimique à 4,92 ppm (**Tableau 3**). Cette variation importante est due à la rupture de la liaison H avec la phénanthroline. Les protons **f**, **g** et **h** passent respectivement d'un déplacement chimique de 2,48, -1,72 et -0,50 ppm à -1,07, 0,89 et -3,25 ppm. Le blindage très fort des protons **f** et **h** en présence de la pyridine- d_5 est dû à leur position entre les phényles de l'anse et au-dessus de la porphyrine qui leur fait subir des cônes de blindages. Les protons **g** sont déblindés à cause d'une interaction hydrogène avec les atomes d'azotes de la phénanthroline. Ces déplacements chimiques permettent de postuler que la conformation **Figure 39 (b)** est adoptée en présence d'une espèce coordinante.

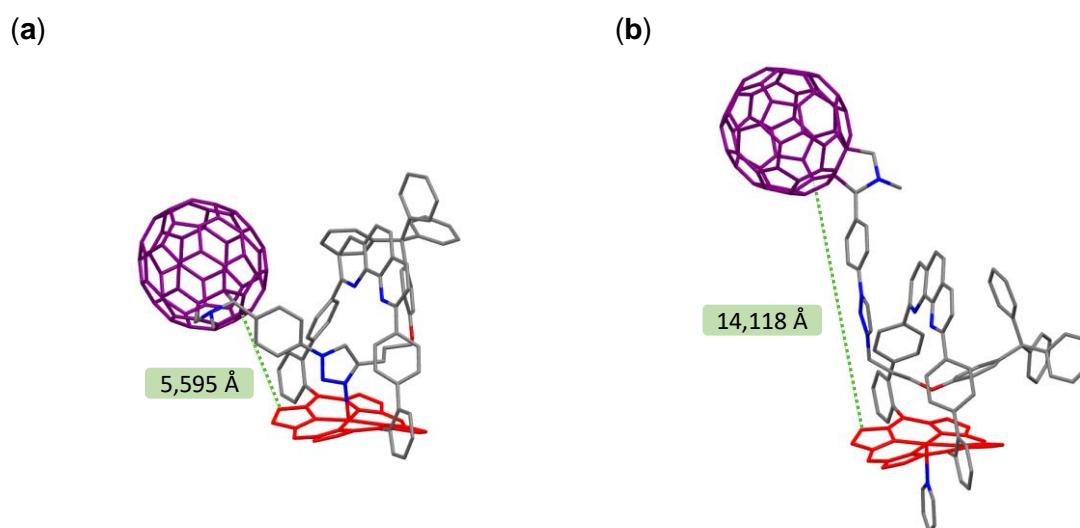


Figure 40. Modèle (Spartan, MM2) des deux conformères, le fullerène est en violet la porphyrine est en rouge et les groupements *t*-Bu ont été omis. Figure adaptée de^[185].

Des modèles Spartan® (**Figure 40**) ont été réalisés en contraignant la coordination du triazole. Lorsqu'il est coordonné (**Figure 40 a**), le rotaxane adopte une forme dite contractée ou la distance fullerène-porphyrine est d'environ 5-6 Å. Lorsque le triazole est décoordiné (**Figure 40 b**), le rotaxane peut adopter une forme dite étendue ou la distance fullerène-porphyrine est d'environ 14 Å. La distance entre le donneur et l'accepteur peut donc varier de près de 8 Å entre les deux conformations. Cette variation de conformation, qui peut être déclenchée par la coordination d'une base forte ou par stimulus photochimique assisté par une espèce faiblement coordinante, modifie la distance D-A donnant naissance à deux conformères. Ces deux conformères possèdent donc à l'état excité des temps de vie différents pour l'état à charges séparées ce qui permet d'observer deux temps de vie (un court et un long) lors de l'analyse de ce rotaxane (**8-Zn**) par spectrophotométrie d'absorption d'états transitoires

résolue en temps dans un solvant coordiant. Le temps de vie court, issu de la forme **Figure 40 a** n'est pas totalement occulté lors de la présence d'un solvant coordiant. Bien qu'une certaine mobilité de l'axe, à l'état fondamental en présence de pyridine soit observée par RMN, le conformère **Figure 40 b** à l'état excité, ne représente qu'environ 10 % des espèces présentes en solution aux concentrations utilisées pour les mesures photophysiques (environ 5×10^{-6} M).

2.4.3 Étude cristallographique

Une information complémentaire concernant l'existence de ces conformères serait d'avoir une structure cristallographique de chacun d'eux. Cela permettrait de prouver que malgré la gêne stérique, l'axe peut tout de même adopter plusieurs positions. Les rotaxanes **4-Zn**, **4-Cu** (obtenus par métallation du rotaxane base libre), **4-AuCl**, **4-Co**, **4-MnCl** et **8-Zn** ont été mis à cristalliser, mais seul **4-Zn** et **4-Cu**, par diffusion de vapeur de pentane dans le chloroforme en présence de MeOH, ont donné des monocristaux. Ces structures ont été résolues par Corinne Bailly et Lydia Karmazin du service commun de radiocristallographie de la Fédération de Chimie « Le Bel » (**4-Zn**) et par Philippe Ochsenbein (Sanofi) au Synchrotron SOLEIL (**4-Cu**) (**Figure 41**).

En regardant l'empilement dans la maille cristalline, on remarque que, dans les deux cas (**4-Cu** et **4-Zn**), les rotaxanes sont assemblés deux à deux. Les porphyrines à anse (**Figure 41** nuances de bleu) sont empilées tête-bêche. Les trityles des axes (**Figure 41** nuances de rouge) font face à un encombrement stérique plus important qu'en solution, et doivent donc se placer pour accommoder deux anses au lieu d'une entre chaque bouchon.

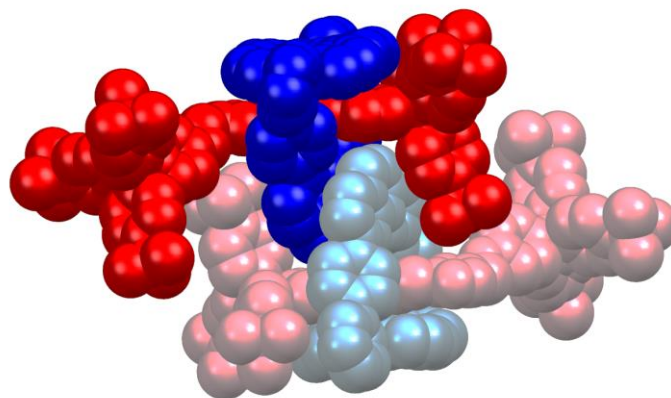


Figure 41. Structure cristallographique du rotaxane de cuivre **4-Cu**. Les axes sont en nuances de rouges et les porphyrines à anse sont en nuances de bleues. L'empilement est similaire dans **4-Zn**.

L'empilement des porphyrines influant sur le positionnement des axes est régi par des interactions π . La structure cristallographique de **4-Cu** montre bien deux types d'interactions π (**Figure 42** où les axes ont été effacés par souci de clarté). D'une part, les phénanthrolines

(**Figure 42** nuances de vert) interagissent entre elles par empilement π à une distance de 3,5 Å. D'autre part, les cycles porphyriniques (**Figure 42** nuances de jaune) forment aussi un empilement π avec une distance moyenne entre les plans de 3,5 Å. L'empilement est similaire dans **4-Zn**. Cette disposition de deux porphyrines cofaciales décalées rappelle la paire spéciale dans le RC des LHC.

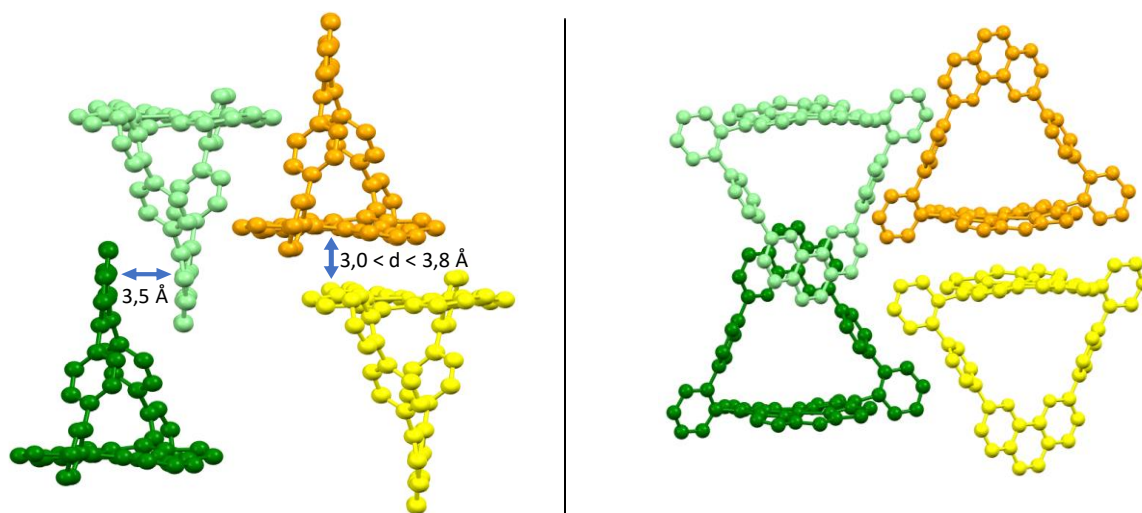


Figure 42. Interactions observées dans les structures cristallographiques du rotaxane de cuivre **4-Cu**, deux vues différentes. Les axes sont omis par souci de clarté. Les porphyrines à anse en nuances de vert montrent l'empilement π des phénanthrolines et celles en nuances de jaunes montrent l'empilement π des cycles porphyriniques. Les flèches bleues indiquent les distances moyennes entre les plans. L'empilement et les distances sont similaires dans **4-Zn**.

Bien que l'empilement des molécules dans ces deux structures soit similaire, de légères différences de positionnement de l'axe par rapport à l'anneau sont présentes. Contrairement à ce que l'on pouvait attendre d'une cristallisation dans un solvant non coordonnant, dans la structure de **4-Zn**, le triazole n'est pas coordonné au zinc, alors que la position de la bande de Soret sur le spectre UV-visible confirme cette coordination en solution. L'empilement des molécules force vraisemblablement l'axe à adopter cette position à l'état solide. Deux autres interactions sont aussi présentes. D'une part, le triazole forme une liaison hydrogène avec le chloroforme (**Figure 43 gauche**). La distance entre le carbone du chloroforme et l'azote du triazole est de 3,1 Å et l'angle C-H-N est de 161,86°. D'autre part, l'oxygène de l'axe est juste au-dessus du zinc, à 2,9 Å (**Figure 43 droite**). Cette distance peut sembler grande pour une liaison de coordination, cependant une interaction faible n'est pas à exclure.

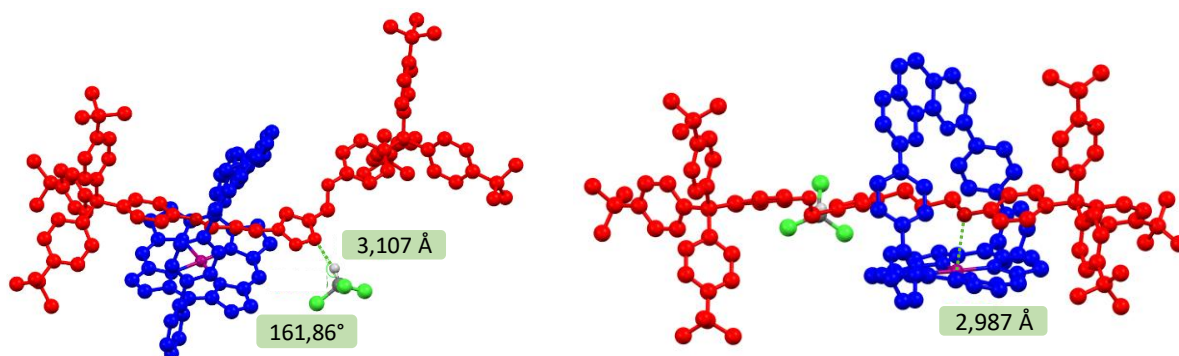


Figure 43. Structure cristallographique du rotaxane de zinc **4-Zn** : axe en rouge et porphyrine à anse en bleu; (gauche) vue montrant l'interaction hydrogène entre le chloroforme et le triazole ; (droite) vue montrant l'interaction oxygène-Zn^{II}.

Dans la structure de **4-Cu**, le triazole se situe aussi en dehors de l'anse. Contrairement à la structure précédente, aucune molécule de chloroforme n'est présente comme donneur de liaison hydrogène au triazole. La distance entre l'oxygène et le métal central (3,2 Å) est légèrement plus grande que celle dans **4-Zn**. Ces très faibles interactions jouent vraisemblablement un rôle négligeable dans le positionnement de l'axe.

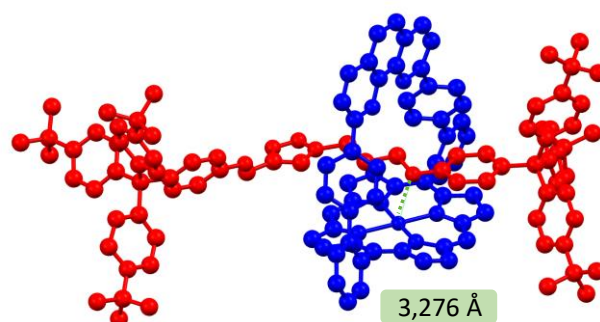


Figure 44. Structure cristallographique du rotaxane de cuivre **4-Cu** : axe en rouge et porphyrine à anse en bleu.

Cette dernière analyse structurale supporte l'idée de la mobilité de l'axe de **8-Zn**, en solution dans l'état fondamental et excité ainsi qu'à l'état solide, en réponse à des stimuli chimiques, photochimiques ou induits par cristallisation. En réagissant à divers stimuli, l'axe se déplace, stabilisant certaines conformations. Contrairement à l'exemple de Stoddart^[177] (**Schéma 16**), ces déplacements de l'axe sont totalement réversibles et relativement prévisibles du fait de la rigidité de l'édifice. Enfin, ce rotaxane est, à notre connaissance, le premier rotaxane de porphyrine-C₆₀ commutable par un stimulus photochimique.

2.5 CONCLUSION

Les différentes conditions de réactions qui ont été testées sur la formation du rotaxane ont permis d'identifier les facteurs limitants. Le zinc dans la porphyrine reste le meilleur métal pour cette réaction. Il a été démontré que certaines bases pyridiniques, bien que très encombrées, peuvent tout de même entrer dans l'anse bloquant ainsi la formation d'un rotaxane. Dans cette réaction, la décoordination du cuivre semble cependant le facteur limitant, car elle conduit à la formation préférentielle du fil plutôt que du rotaxane. Bien que de nombreuses conditions réactionnelles aient été appliquées, la réaction de CuAAC dans l'anse n'a pas atteint des rendements acceptables pour que cette méthodologie soit appliquée à la synthèse de chaînes polyrotaxanes. La synthèse de ces chaînes par étapes ou encore sur support solide reste envisageable.

La mobilité de l'axe de **4-Zn** a été démontrée par des études UV, RMN et cristallographiques. Tandis que pour **8-Zn**, le mouvement de l'axe a été mis en évidence à l'état excité par spectrophotométrie et a été confirmé par RMN à l'état fondamental. À l'état excité, le solvant, lorsque celui-ci est coordinant, peut remplacer le triazole en se complexant au zinc. Cette complexation confère à ce système un temps de vie bien plus long dans les solvants coordinants que dans un solvant non coordinant.

La stratégie de départ pour réaliser les chaînes de polyrotaxanes n'étant plus envisageable, il a été décidé de poursuivre ce travail de thèse sur un sujet en rapport avec la modélisation d'hémoprotéines.

3 MODELES D'HEMOPROTEINES HYDROSOLUBLES

Ce projet a pour origine une collaboration avec une équipe spécialisée dans les cucurbituriles (Prof. Éric Masson, Univ. of Ohio). Il a permis au laboratoire de poursuivre les efforts dans le domaine de la synthèse de modèles d'hémoprotéines, notamment en collaboration avec une autre équipe spécialisée dans les cyclodextrines (Prof. Kitagishi, Doshisha Univ.). Ce sujet s'intéresse plus particulièrement à la synthèse de dérivés de Porphen hydrosolubles qui, en milieu aqueux, s'assemblent avec des cyclodextrines ou des cucurbituriles. La formation de ces assemblages représente une première étape vers des mimes d'hémoprotéines synthétiques hydrosolubles.

Ce chapitre présentera l'utilisation de composés hydrosolubles possédant une cavité hydrophobe, comme les cyclodextrines et les cucurbituriles (CBs), pour la synthèse d'assemblages non covalents comme mimes hydrosolubles d'hémoprotéines. Un modèle constitué de la Porphen et de deux CDs sera d'abord décrit puis les cucurbituriles seront rapidement présentés avant de terminer par la synthèse de dérivés de Porphen et leurs assemblages avec des cucurbituriles.

3.1 PORPHYRINES ET CYCLODEXTRINES

Comme évoqué à plusieurs reprises dans les pages précédentes, dans la Nature, les hémoprotéines comportent toutes un même cofacteur : la protoporphyrine IX. Ses multiples rôles sont déterminés par l'environnement protéique de l'hème. Par modification du ligand proximal, les hémoprotéines ajustent la richesse électronique de l'hème et assurent le positionnement de l'hème. La coordination sur le site distal est régie par des acides aminés distants qui régulent l'approche des ligands ou coordinent un second métal.

Les modèles synthétiques utilisant des porphyrines avec un site distal superstructuré par des piquets, anse ou chapeau, reproduisent certaines des propriétés clés des hémoprotéines. Bien souvent, ces modèles ne sont solubles que dans des solvants organiques. Cependant, pour espérer rendre ces composés biocompatibles, il est nécessaire qu'ils soient solubles dans l'eau. Une solution à ce défi est apportée par l'encapsulation de porphyrines à anse partiellement hydrosolubles dans des enveloppes de type CDs ou CBs qui contribuent également à contrôler l'accès au métal dans la porphyrine à anse en mimant partiellement une globine.

3.1.1 Cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des macrocycles formés de six (α -CD, $n = 0$), sept (β -CD, $n = 1$) ou huit (γ -CD, $n = 2$) unités glucopyranoses (**Figure 45**). Le nombre d'unités glucopyranoses

influe sur la largeur de la cavité de la CD ainsi que sa solubilité sans modifier la hauteur du macrocycle cylindrique (**Tableau 4**). Les CDs possèdent deux faces, une étroite dite primaire possédant des alcools primaires et une face plus large dite secondaire avec des alcools secondaires. Ces fonctions alcool peuvent être utilisées pour modifier les CDs et notamment améliorer la solubilité en milieu aqueux.^[187] Par exemple, la méthylation des alcools réduit l'agrégation^[188,189] des CDs en solution en altérant le réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires.^[190] Cependant au-delà d'une méthylation de 2/3 des alcools, comme dans la heptakis(2,3,6-tri-O-méthyl)- β -cyclodextrine (T-Me- β -CD), la solubilité dans l'eau diminue^[187] et les CDs perméthylées sont plus solubles dans l'eau froide que chaude.^[191,192] Cet effet vient de la faible interaction entre les molécules d'eau et les méthoxyles qui est détruite aux températures élevées (>50 °C).^[193] Cette méthylation a aussi pour effet d'agrandir la taille de cavité tout en la rendant plus apte, que son analogue CD non méthylé, à encapsuler un substrat hydrophobe.^[188]

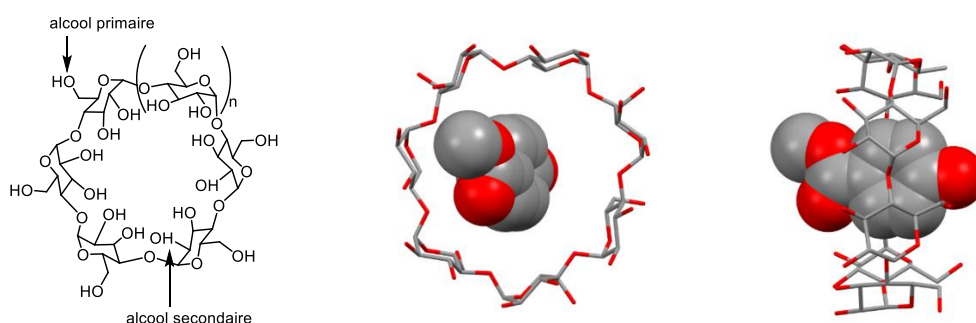


Figure 45. (Gauche) Structure générale d'une cyclodextrine ; (milieu) Vue à travers la cavité et de côté (droite) d'un complexe de β -CD et d'ester hydroxybenzoïque. La cyclodextrine est en représentation bâton et l'invité en représentation CPK. Structure cristallographique issue de la référence^[194] et visualisée avec Mercury.

Ces molécules sont biocompatibles^[195] mais leur intérêt majeur vient de leur cavité hydrophobe. Lorsqu'une molécule hydrophobe de taille adéquate est en solution aqueuse avec une CD, un complexe d'inclusion^[196] hôte-invité se forme pour minimiser les interactions entre la molécule hydrophobe et l'eau (**Figure 45**).

Tableau 4. Propriétés^[197] des CDs naturelles et d'un dérivé heptakis(2,3,6-tri-O-méthyl)- β -cyclodextrine (T-Me- β -CD)

| Type de CD | Substituants | Diamètre de la cavité (Å) | Hauteur (Å) | Volume de la cavité (Å ³) | Solubilité dans l'eau à 25 °C (mM) |
|-------------------|--------------|---------------------------|-------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| α -CD | H | 5,3 | 7,9 | 174 | 149 |
| β -CD | H | 6,5 | 7,9 | 262 | 16 |
| γ -CD | H | 8,3 | 7,9 | 427 | 178 |
| T-Me- β -CD | Me | 4 - 7 | > 7,9 | 251 | > 262 |

Les propriétés d'encapsulation de substrats hydrophobes des CDs ont notamment été utilisées en 1981 par le groupe d'Ogino^[94] pour former les rotaxanes de CDs, mentionnés dans le chapitre 2 de ce document. En associant des CDs à des porphyrines par liaisons covalentes,

l'équipe de Kobayashi^[198] a publié en 1982 la première étude portant sur une porphyrine liée à une CD par liaison covalente (**Figure 46 gauche**). Par la suite, d'autres molécules associant des porphyrines base libres à des CDs ont été synthétisées par l'équipe de Weedon (**Figure 46 droite**).^[199,200]

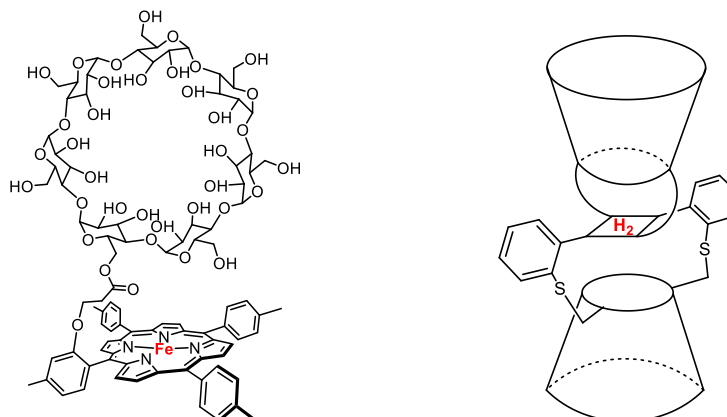


Figure 46. Assemblages covalents de porphyrines et CDs

Il est par ailleurs possible d'utiliser la présence d'une CD à proximité d'une porphyrine pour encapsuler un substrat hydrophobe à proximité du cœur métallique de la porphyrine. En associant des porphyrines de Mn à des CDs, le groupe de Breslow^[201] a synthétisé un mème de cytochrome P450 tandis que les groupes de Nolte^[202] et Vecchio^[203] ont développé des mèmes de superoxyde dismutases. D'autres assemblages comportant des porphyrines de Ru^{II} comme catalyseurs oxydants alliés à des CDs ont notamment été publiés par Woggon.^[204–206] Kuroda^[207] a décrit une porphyrine avec deux anses incorporant des CDs qui, par irradiation photochimique, génère de l'oxygène singulet pouvant oxyder les substrats encapsulés dans les CDs.

Malheureusement, la sophistication de ces systèmes va de paire avec leur difficulté de synthèse. Il est de plus en plus compliqué d'ajuster les propriétés des modèles en modifiant les sites distal et proximal. L'émergence de la chimie supramoléculaire ainsi que la nécessité de s'affranchir des longues synthèses nécessaires à la production des modèles covalents ont stimulé le développement des systèmes supramoléculaires. L'utilisation d'assemblages non-covalents permet de travailler sur un squelette porphyrinique « basique » tout en modifiant son environnement direct. Dans ces édifices, de manière analogue à la protoporphyrine IX dans les hémoprotéines, le cœur porphyrinique ne subit que peu de modifications. Le cavitant comme la globine, en agissant sur les sites axial et distal, modifie l'activité de la porphyrine. Pour rationaliser l'effet de ces modifications, il est impératif de modifier le moins possible la porphyrine centrale tout en jouant sur son environnement proche.

3.1.2 Assemblages non covalents de porphyrines et cyclodextrines

Le premier modèle d'hémoprotéine non covalent associant une porphyrine et une cyclodextrine a été synthétisé par l'équipe de Tsuchida en 1983.^[208] Le complexe est simplement formé par mélange, dans le DMF aqueux (9/1), de la protoporphyrine IX de fer, d' α -CD et d'un imidazole 1,2 substitué (**Figure 47**). Un des azotes de l'imidazole se complexe au fer tandis que le substituant hydrophobe de ce même imidazole est encapsulé par la CD. L'encapsulation du groupement hydrophobe de l'imidazole améliore non seulement sa solubilité dans l'eau, mais augmente aussi la force de liaison N-Fe d'un facteur allant de 15 à 30. Cet effet est similaire à celui que produit la globine dans les hémoprotéines. L'environnement hydrophobe que procure la proximité de la CD avec la liaison de coordination la protège de la compétition avec le solvant. À basse température (-30 °C), le fer de cet assemblage est capable de coordiner réversiblement de l'oxygène moléculaire. Il est important de noter que ce mime d'hémoprotéine est non seulement très facile à synthétiser, mais est aussi soluble en milieu aqueux, ce qui contraste avec les modèles covalents vus au premier chapitre.

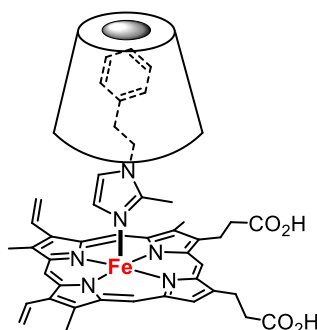


Figure 47. Complexe ternaire [protoporphyrine IX:1-phényléthyl-2-méthylimidazole: α -CD].

Le premier rotaxane porphyrinique obtenu par assemblage non covalent avec des CDs, comme évoqué au chapitre 2, a été développé par Lawrence en 1990 (**Figure 48**).^[96] Ce modèle utilisant une porphyrine base libre n'a pas vocation à mimer des hémoprotéines, mais apporte des concepts intéressants pour l'élaboration d'assemblages à l'aide de CDs, notamment en ce qui concerne le verrouillage des édifices. La formation de paires d'ions volumineuses avec des anions tétraphénylborates permettent d'éviter le désenfilage du pseudorotaxane mais pose des problèmes quant à la solubilité des assemblages en milieu aqueux. En effet le complexe 1:2 précipite dans l'eau ; il n'est donc pas possible de calculer de K_a . Dans les solvants organiques, un ajout de triéthylamine^{xviii} ou un reflux dans l'acétone est nécessaire pour relarguer les CDs. La synthèse de sels analogues en utilisant des chlorures comme contre-ions rend ces assemblages solubles en milieu aqueux. La

^{xviii} La triéthylamine déprotone les ammoniums et brise donc l'interaction électrostatique en ceux-ci et les borates.

comparaison de ces deux complexes est difficile du fait de leurs solubilités complètement différentes. La présence des contre-ions chlorure semble moins bien verrouiller l'assemblage et un échange entre les formes complexées et libres est observé en solution dans l'eau.^{xix} Dans cette étude, les auteurs démontrent aussi que les CDs permettent d'éviter l'agrégation des porphyrines en milieu aqueux en augmentant la solubilité de celles-ci.^[209]

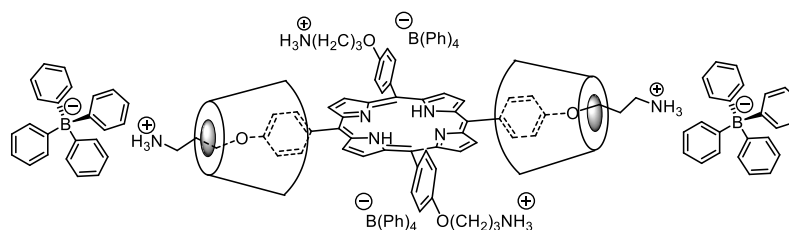


Figure 48. Pseudorotaxane porphyrine-CD 1:2 développé par l'équipe de Lawrence.

Un travail réalisé en 1995 par Mosseri^[210] associe des β -CDs à des porphyrines de Fe^{III} substituées en *meso* par des phénylesulfonates (TPPS- Fe^{III}). L'utilisation potentielle du produit obtenu comme agent de contraste paramagnétique *in vivo* est particulièrement mise en avant par les auteurs. Après la publication de ces résultats, plusieurs groupes^[211–214] se sont mis à utiliser des substituants sulfonate en périphérie des porphyrines en vue d'augmenter la solubilité en milieu aqueux de ces dernières du fait de la bonne affinité avec les CDs que les sulfonates procurent.^[215–217]

En particulier, le groupe de Kano a étudié un complexe constitué d'une TPPS- Fe^{III} et de deux TMe- β -CDs. Ces CDs perméthylées sont utilisées car elles forment des complexes très stables avec les TPPS ($K_{1:1} \approx 20\,000\text{ M}^{-1}$ et $K_{1:2} \approx 58\,000\text{ M}^{-1}$ pour un complexe TPPS- $\text{Fe}^{\text{III}}:(\text{TMe-}\beta\text{-CD})_{1-2}$).^{xx [215]} Dans l'eau^{xxi} la TPPS- Fe^{III} s'assemble avec la première CD avec un K_a supérieur à 10^5 M^{-1} et avec la deuxième avec un K_a de 10^4 M^{-1} .^[218] Ce complexe, en plus d'être soluble en milieu aqueux, permet de discriminer les ligands se coordonnant au fer de la même façon que le site distal des hémoprotéines.

^{xix} $K_{1:1} \approx 77\,000\text{ M}^{-1}$ et $K_{1:2} \approx 59\,000\text{ M}^{-1}$ pour la porphyrine base libre à pH 5 à 25 °C

$K_{1:1} \approx 35\,000\text{ M}^{-1}$ et $K_{1:2} \approx 900\text{ M}^{-1}$ pour la porphyrine de Fe^{III} à pH 3 à 25 °C

^{xx} Mesurées dans un mélange éthylène glycol:H₂O 3:1. La constante d'association est trop grande pour être mesurée dans l'eau pure.

^{xxi} Eau tamponnée avec des solutions à 0,01 M d'acide succinique et 0,1 M d'acide perchlorique, pH = 5,0.

La coordination de nombreux ligands à la porphyrine de fer seule a été étudiée et, parmi tous les ligands testés, seul le fluorure est capable de se coordiner au fer de la porphyrine (**Schéma 26**). Lorsque les CDs complexent la porphyrine et génèrent un environnement hydrophobe autour du métal, une série d'anions peut se coordiner au fer. Parmi ces anions, l'azoture présente une affinité toute particulière pour le complexe. L'azoture très nucléophile et linéaire peut se « glisser » entre les CDs pour atteindre le métal. Le complexe (TPPS-Fe^{III}:(TMe-β-CDs)₂:N₃⁻) ainsi formé dans l'eau^{xxii} a une constante d'association de 10⁵ M⁻¹. Des ligands halogénure et isothiocyanate forment des complexes moins stables (K_a : F⁻ ≈ 10 000 M⁻¹ > Cl⁻, SCN⁻ > 100 M⁻¹ > Br⁻, I⁻). Des ligands plus encombrés (NO₃⁻, HSO₄⁻, ClO₄⁻, et H₂PO₄⁻) ne parviennent pas à se lier au métal à cause de la gêne stérique créée par les CDs.

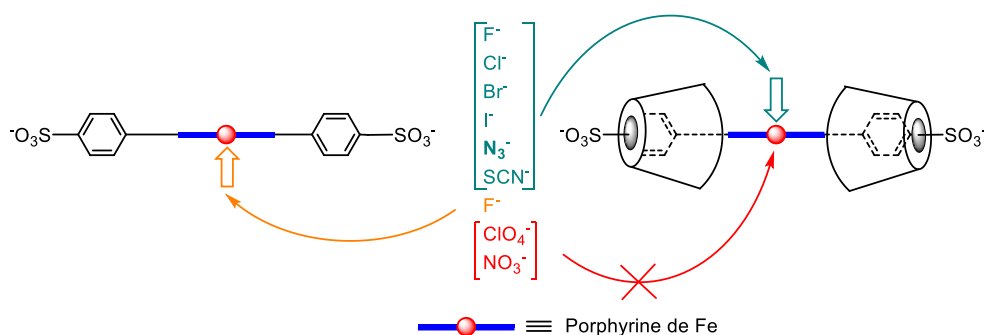


Schéma 26. Représentation de la coordination sélective d'anions au complexe de TPPS-Fe^{III}:TMe-β-CDs de Kano. La porphyrine est une TPPS (seuls deux phénylesulfonates sont représentés par souci de clarté) ; le complexe formé est 1:2. La gêne stérique empêche la coordination de CDs supplémentaires.

De manière analogue aux complexes de coordination classiques faisant appel à des ligands multidentates, une façon d'augmenter la constante d'association entre un invité et plusieurs hôtes est de lier ces derniers entre eux, ce qui permet de profiter de l'effet chélate. Les détails thermodynamiques de cet effet ne seront pas discutés. Cependant, contrairement à l'effet chélate classique, celui apporté par la liaison de plusieurs cyclodextrines entre elles semble venir d'un effet plutôt enthalpique qu'entropique.^[219]

Pour tirer parti de cet effet chélate, plusieurs groupes ont synthétisé divers oligomères de CDs. Lier les CDs ensemble permet surtout de contrôler l'architecture formée par auto-assemblage. La modification de la taille ainsi que de la nature du pont reliant les CDs sélectionne le complexe qui sera formé. L'équipe de Lawrence a décrit en 1995 un phényle substitué en positions 1,2,4,5 par des CDs.^[220] Ce tétramère de CDs forme des complexes 1:1 avec des porphyrines tétracarboxylates dans l'eau avec des constantes d'association supérieures à 10⁸ M⁻¹ (**Figure 49 a**). Le groupe de Nolte^[213] a utilisé des dimères de CDs en faisant varier la longueur du pont les reliant. Lorsque des espaceurs courts sont utilisés, les

^{xxii} Eau tamponnée avec des solutions à 0,05 M d'acide succinique et d'acide sulfurique pH = 4,5.

CDs interagissent avec les groupements phénylesulfonate en syn (**Figure 49 b**), alors que des espaceurs plus longs permettent aux CDs de former les complexes en anti (**Figure 49 c**). L'utilisation d'un espaceur bipyridine et d'un gabarit métallique (Zn^{2+}) a notamment permis la formation d'un dimère de porphyrine (**Figure 49 d**). La conception précise de l'espaceur permet de contrôler l'assemblage formé et ainsi de sélectionner l'architecture voulue. Des cages similaires, photoactives, ont plus tard été synthétisées sans utiliser de gabarit métallique.^[221]

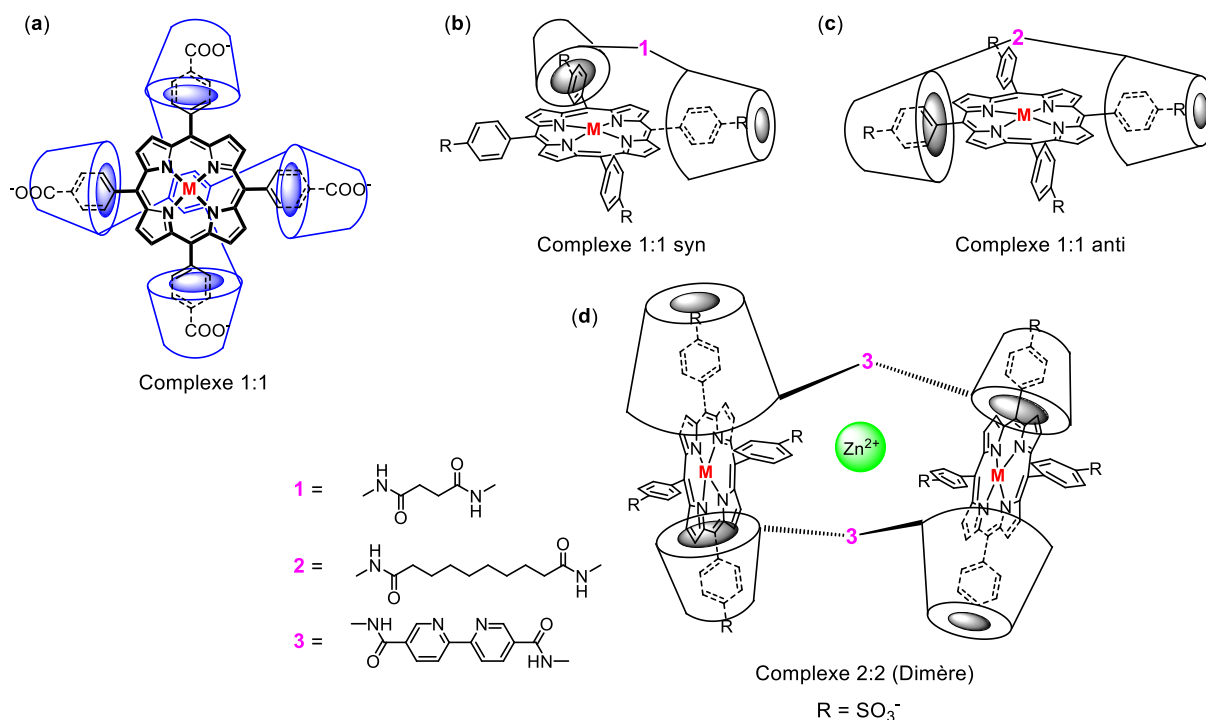


Figure 49. (a) Complexe formé d'un tétramère de CDs et d'une porphyrine tétraphénylcarboxylate (TPPC) (gauche) ; (b, c et d) Complexes formés à partir de dimères de CDs et de TPPS.

Jusqu'à présent, la recherche autour de la construction d'édifices supramoléculaires de porphyrine-CDs s'est intéressée à la formation de complexes stables conférant une hydrosolubilité à la porphyrine et créant simultanément un environnement hydrophobe à proximité du centre métallique. L'étape suivante dans la synthèse de ces modèles a été l'incorporation d'une base axiale mimant le ligand proximal des hémoprotéines. Durant les 20 dernières années, le groupe de Kano a développé une série de mimes d'hémoprotéines utilisant l'association de porphyrines hydrosolubles avec des dimères de CDs pontés par des bases azotées.

En 2005, un premier modèle^[222] formé par l'assemblage d'une TPPS- Fe^{III} avec un dimère de CDs perméthylées reliées par une pyridine (**Schéma 27**) a été décrit. Le Fe^{III} , une fois réduit en Fe^{II} , peut coordonner réversiblement l'oxygène et l'adduit obtenu est stable vis-à-vis de l'auto-oxydation en raison de l'encombrement stérique généré par les cyclodextrines.

Le complexe oxygéné synthétique est plus stable en milieu acide que la myoglobine naturelle de bœuf, mais semble déstabilisé lorsque le solvant contient des anions qui catalysent l'auto-oxydation du fer.^[223] Pour se rapprocher des systèmes naturels, la pyridine pontant les deux CDs a été remplacée par un imidazole (**Schéma 27**). Ce complexe de fer, grâce à la nucléophilie plus importante de la base proximale, possède une affinité pour l'oxygène plus importante que les modèles avec une pyridine proximale ($P_{1/2}$ de O_2 10 fois plus petit).^[224]

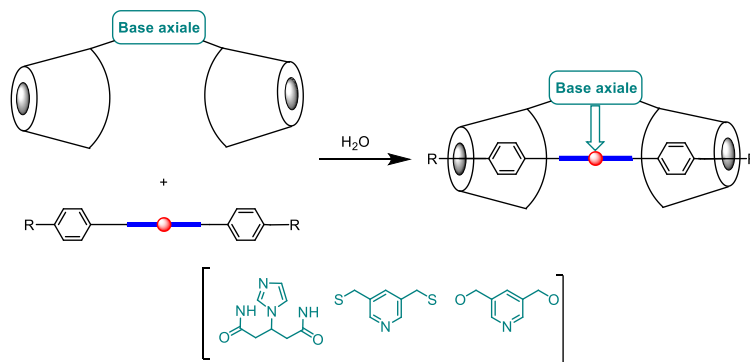


Schéma 27. Représentation de la formation des modèles de myoglobine de Kano en utilisant un dimère de CDs ponté par une base azotée. La TPPS est en bleu, le métal en rouge, la base axiale en vert.

Le modèle avec la pyridine a aussi été utilisé pour former des complexes hydroperoxoferriques que l'on retrouve dans les processus biologiques (**Schéma 28**).^[225] Sous l'action d'eau oxygénée, le complexe hydroxo (**Schéma 28 a**) forme un hydroperoxo (**Schéma 28 b**). Rapidement, il se dégrade formant un Fe^{IV} oxo (**Schéma 28 c**). Le complexe hydroperoxo peut être régénéré par ajout d'eau oxygénée et celui-ci peut conduire à la formation d'un complexe stable par ajout de monoxyde de carbone (**Schéma 28 d**).

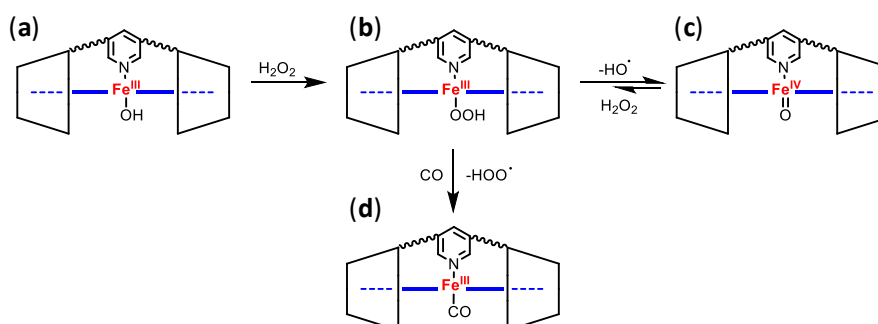


Schéma 28. Représentation des différents états du complexe de Kano en présence de peroxyde d'hydrogène et de monoxyde de carbone. Le dimère de CDs est représenté par les trapèzes noirs pontés par la pyridine. La TPPS est en bleu.

En utilisant une terpyridine pour lier les deux CDs le groupe de Kitagishi a pu synthétiser un modèle de cytochrome c oxydase.^[226] L'introduction de cette base de Schiff chélatante permet la coordination d'un ion cuivreux pour former un complexe $Fe^{II}-Cu^I$. Ce complexe est capable de catalyser la réduction tétraélectronique de l'oxygène moléculaire en

solution dans l'eau alors que tous les modèles précédents n'étaient actifs que dans des solvants organiques ou adsorbés sur une électrode.

L'abondance des modèles présentés, tous différents, est capitale pour explorer les méthodes de synthèse de tels édifices. Cependant pour étudier les relations structure-activité dans ces assemblages, il est nécessaire de pouvoir aisément modifier leur structure. La fonctionnalisation des CDs représente une première avancée, mais l'utilisation systématique de porphyrines A_4 (de symétrie D_{4h}) limite les possibilités. Les porphyrines simples A_4 présentent quatre substituants capables d'interagir avec les CDs. Cependant, dans certains cas, à cause de la gêne stérique, seules deux CDs peuvent se positionner autour d'une même porphyrine. Des porphyrines plus élaborées (A_2B_2 ou A_2BC) permettraient de sophistiquer les modèles en utilisant les substituants *meso* A_2 pour interagir avec les CDs et en introduisant des substituants B et/ou C sur les positions *meso* libres pour moduler la structure et la fonction du complexe. Ces porphyrines sont cependant plus ardues à synthétiser, compliquant le développement de ces complexes. La Porphén, comme décrit au premier chapitre, est une porphyrine A_2B_2 dont la synthèse est très efficace et l'utilisation de porphyrine à anse dans ces systèmes permettrait de différencier les sites distal et proximal. La Porphén possède un site distal rigide défini par l'anse phénanthroline et l'ajout de CDs permettrait d'une part de solubiliser la Porphén en milieu aqueux, mais aussi de contrôler l'approche du site distal et proximal et de créer un microenvironnement hydrophobe à proximité de la porphyrine.

3.1.3 Assemblage de Porphén et cyclodextrines

Les dérivées de porphyrines et plus particulièrement de Porphén sont généralement peu solubles dans les solvants organiques et insolubles dans l'eau. Pour l'associer à des CDs dans l'eau, il est tout d'abord nécessaire de rendre la Porphén au moins partiellement hydrosoluble tout en ajoutant des groupements pour interagir avec l'intérieur hydrophobe des CDs. Les fortes constantes d'associations porphyrines-CDs obtenues par Kano avec des dérivés TPPS ont montré que l'ajout de groupements de type phénylsulfonate était une solution simple et efficace. Un dérivé Porphén portant des groupements phénylsulfonate a donc été synthétisé.

En collaboration avec le Dr Kitagishi de l'Université de Doshisha, la Porphén sulfonaté **12-Zn** a été synthétisée à partir de la Porphén dibromée^[186] **10** (Schéma 29). La porphyrine **10** a d'abord été substituée avec des phényles en positions *meso* par un couplage de Suzuki pour donner le composé **11**. La sulfonation régiosélective de **11** est réalisée à l'aide d'acide sulfurique concentré pour donner uniquement la porphyrine tétrasulfonaté **12**. Cette étape de sulfonation est particulièrement sélective (aucun autre isomère n'est retrouvé) et la purification ne requiert que des lavages, ce qui contribue à rendre cette synthèse pratique.

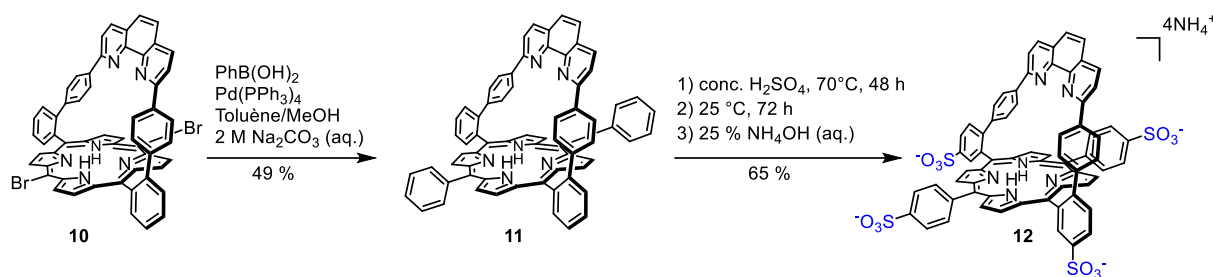


Schéma 29. Synthèse de la Porphen phénylsulfonate.

La métallation de **12** (**Schéma 30 A**) dans l'eau utilise de l'oxyde de zinc(II) et n'a produit le composé cible (**12-Zn**) qu'avec un rendement de 26 %. Dans le but d'améliorer ce rendement, d'autres conditions (**Schéma 30 B**) utilisant de l'acétate de zinc(II) dans un mélange de THF, MeOH et pyridine ont été testées. À notre surprise, cette réaction a donné le composé partiellement désulfonaté (**13-Zn**) avec un rendement de 62 %. Ces conditions (protique + acide de Lewis) ont sélectivement désulfonaté les deux phényles reliés à l'anse de **12**. Malheureusement, bien que ce composé ait été obtenu avec un meilleur rendement que **12-Zn**, **13-Zn** n'est pas suffisamment hydrosoluble pour la formation du complexe cible à cause de la perte des deux sulfonates. Le composé **12-Zn** possédant quatre sulfonates est lui soluble en milieu aqueux et a été utilisé pour la suite des travaux.

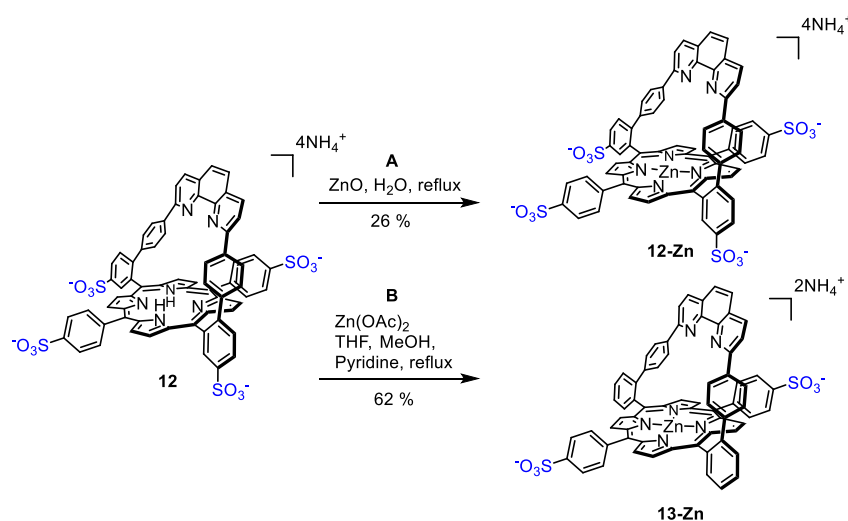


Schéma 30. Voie de synthèse de **12-Zn** et **13-Zn**.

Les études d'auto-assemblages ont ensuite été réalisées par l'équipe du Dr Kitagishi. L'assemblage de **12-Zn** avec TMe- β -CD a été suivi par dosage UV-visible dans l'eau tamponnée (PO_4^{3-} , 0,05 M) à 25 °C. Les constantes d'association des complexes de **12-Zn** avec un et deux TMe- β -CDs sont de $1,5 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ pour $K_{1:1}$ et de $6,7 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ pour $K_{1:2}$. Ces constantes d'associations sont plus faibles que celles de l'assemblage de Kano avec la TPPS^[215]. Cependant elles sont tout de même suffisamment élevées pour considérer la formation de l'assemblage 1:2 quasi quantitative. Pour étudier l'influence des CDs sur

l'environnement des sites distal et proximal de **12-Zn**, le complexe **12-Zn:(TMe- β -CD)₂** a été dosé avec de l'imidazole et du *N*-méthylimidazole dans les mêmes conditions (**Tableau 5**). Les mêmes dosages ont été réalisés avec **12-Zn**, une TPPS-Zn ainsi qu'avec le complexe de CDs, TPPS-Zn:(TMe- β -CD)₂. Ces dosages permettent d'évaluer séparément l'impact de l'anse phénanthroline ainsi que des CDs sur la coordination des imidazoles.

Tableau 5. Constantes d'association de l'imidazole et du *N*-méthylimidazole avec TPPS-Zn et **12-Zn** et leurs complexes 1:2 avec TMe- β -CD

| Hôte | K (M ⁻¹) | |
|--|----------------------|---------------------------|
| | Imidazole | <i>N</i> -Méthylimidazole |
| 12-Zn | 17 ± 5 | 4 ± 1 |
| 12-Zn:(TMe-β-CD)₂ | 195 ± 17 | - |
| TPPS-Zn | 75 ± 2 | 77 ± 3 |
| TPPS-Zn:(TMe- β -CD) ₂ | 69 ± 3 | 15 ± 2 |

En l'absence de CDs, **12-Zn** montre une affinité bien moindre pour l'imidazole (ImH) et le *N*-Méthylimidazole (*N*-Melm) que TPPS-Zn (**Tableau 5**). Cette diminution d'affinité peut être expliquée par la gêne stérique imposée par l'anse. Celle-ci limite l'accès à une des faces de **12-Zn** alors que les deux faces de TPPS-Zn sont dégagées. Les bases peuvent ainsi se coordonner au métal de TPPS-Zn en approchant par les deux faces.

TPPS-Zn ne présente aucune différence de sélectivité pour ces deux bases. **12-Zn** au contraire, possède une constante d'affinité pour ImH quatre fois plus importante que pour *N*-Melm (**Tableau 5**). La reconnaissance spécifique de ImH par **12-Zn** semble indiquer que même dans l'eau, l'anse phénanthroline, *via* une liaison hydrogène, dirige toujours la coordination des imidazoles *N*-H dans l'anse.

En assemblant ces deux métalloporphyrines avec des CDs, le comportement des complexes vis-à-vis de *N*-Melm et ImH change. L'ajout de CDs à TPPS-Zn pour former TPPS-Zn:(TMe- β -CD)₂ réduit l'affinité des deux bases pour le complexe (**Tableau 5**). La constante d'affinité avec ImH passe de 75 à 69 M⁻¹ alors que celle de *N*-Melm passe de 77 à 15 M⁻¹. Les CDs encombrant les sites de coordination du Zn^{II} et la taille plus imposante de *N*-Melm rend sa coordination au métal plus difficile, ce qui explique la différence de modification des constantes d'affinités de ces deux bases.

Pour les mêmes raisons, la constante d'affinité de *N*-Melm pour **12-Zn:(TMe- β -CD)₂** diminue aussi jusqu'au point de plus pouvoir la mesurer. La constante d'affinité de **12-Zn:(TMe- β -CD)₂** pour ImH augmente cependant drastiquement passant de 17 à 195 M⁻¹ (**Tableau 5**). Le microenvironnement, formé par les CDs et l'anse, protège de l'eau la liaison hydrogène entre la phénanthroline et l'imidazole (**Figure 50**). Il en résulte une constante d'association onze fois plus grande que par rapport à **12-Zn** sans CDs et plus de deux fois

plus importante que pour un complexe TPPS-Zn:(TMe- β -CD)₂ issu de produits commerciaux (Tableau 5).

Que ce soit avec **12-Zn** ou TPPS-Zn, les CDs, en encombrant le site de coordination, diminuent l'affinité des bases, et plus particulièrement des plus encombrées, pour le complexe. Cependant, l'environnement hydrophobe que les CDs génèrent autour du métal permet de renforcer la liaison hydrogène entre un imidazole N-H et la phénanthroline de l'anse. Le renforcement de cette liaison permet, dans le cas de ImH, d'avoir une constante d'affinité plus grande avec **12-Zn**:(TMe- β -CD)₂ qu'avec **12-Zn**, malgré la gêne stérique imposée par les CDs.

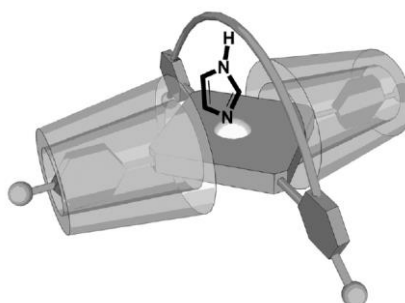


Figure 50. Représentation schématique du complexe **12-Zn**:(TMe- β -CD)₂:Imidazole.

Il reste à synthétiser **12-Fe** et étudier la complexation de l'oxygène sur un assemblage **12-Fe^{II}**:(TMe- β -CD)₂:ImH. De premiers essais de métallation avec du fer ont déjà montré que le même type de désulfonation a lieu pour former **13-Fe**. Ce projet, en collaboration avec l'équipe du Dr Kitagishi, est toujours en cours. En plus des modèles utilisant une Porphén de fer, l'association de la TPPS-Fe avec un dimères de CDs pontés par des phénanthrolines est aussi à l'étude.

3.2 PORPHYRINES ET CUCURBITURILES

Dans une optique biomimétique et par analogie avec la modification de l'environnement des hèmes dans les hémoprotéines, il peut être intéressant de modifier les cavitants (CDs) de ces assemblages pour étudier l'influence de la structure du complexe sur son activité. Bien que les CDs puissent être modifiées par synthèse, une alternative plus prospective et peu explorée consiste à utiliser d'autres cavitants hydrosolubles.^[227] Dans la famille des cavitants qui comprend notamment les cyclotrivrétrilènes,^[228] pillararènes,^[229] résorcinarènes,^[230] éthers couronnes,^[231,232] cryptands,^[233] calixarènes,^[234] CDs et cucurbituriles, les CDs et les cucurbituriles sont naturellement solubles dans l'eau. Les cucurbit[n]uriles (CBs[n]) comportent une cavité hydrophobe et une enveloppe hydrophile. Les CBs ont été découverts^[235,236] à la même époque que les CDs, mais ont longtemps été négligés en raison de leur plus faible solubilité dans l'eau ainsi que de la difficulté à les fonctionnaliser. Cependant, de nombreuses

équipes travaillent sur ces molécules et développent activement de nouvelles méthodes de synthèse et de fonctionnalisation de ces composés, ce qui les rend de plus en plus attractifs.^[237–242] Bien que les modes d'associations entre les CDs et les porphyrines soient largement documentées, il y a encore peu de données portant sur les assemblages porphyrines-CBs. La suite de ce travail est donc une contribution exploratoire à ce domaine.

3.2.1 Cucurbituriles

Les CBs sont des macrocycles formés par la cyclisation d'unités glycoluriles ($n > 5$) jointes par des ponts méthylènes (**Figure 51 a**). Leur solubilité dans l'eau dépend grandement du nombre d'unités glycoluriles constituant le macrocycle et dans les meilleurs cas, $n = 5$ et 7, elle s'élève jusqu'à 30 mM à température ambiante (**Tableau 6**).^[243]

Tableau 6. Propriétés^[197,243,244] de quelques CBs[n].

| Type de CB | Diamètre de la cavité (Å) | Diamètre du portail d'oxygènes (Å) | Hauteur (Å) | Volume de la cavité (Å ³) | Solubilité dans l'eau à 25 °C (mM) |
|------------|---------------------------|------------------------------------|-------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| CB[5] | 4,4 | 2,4 | 7,4 | 82 | 20-30 |
| CB[6] | 5,8 | 3,9 | 7,5 | 164 | 0,018 |
| CB[7] | 7,3 | 5,4 | 7,6 | 279 | 20-30 |
| CB[8] | 8,8 | 6,9 | 7,7 | 479 | < 0,001 |
| CB[10] | 11,3 - 12,2 | 9,5 - 10,6 | 7,8 | - | < 0,005 |

Tout comme les CDs, les CBs peuvent encapsuler des substrats hydrophobes formant des assemblages hydrosolubles. Cependant les CBs présentent le net avantage de former des complexes hôtes-invités avec des constantes d'associations allant jusqu'à 10^{15} M^{-1} .^[245] Ces constantes d'associations très élevées sont issues d'une part des interactions hydrophobes entre la cavité du CB et l'invité, mais surtout des interactions coulombiennes entre les deux « portails d'oxygènes » et les charges positives (ou dipôles positifs) de l'invité (**Figure 51 c**).^[246]

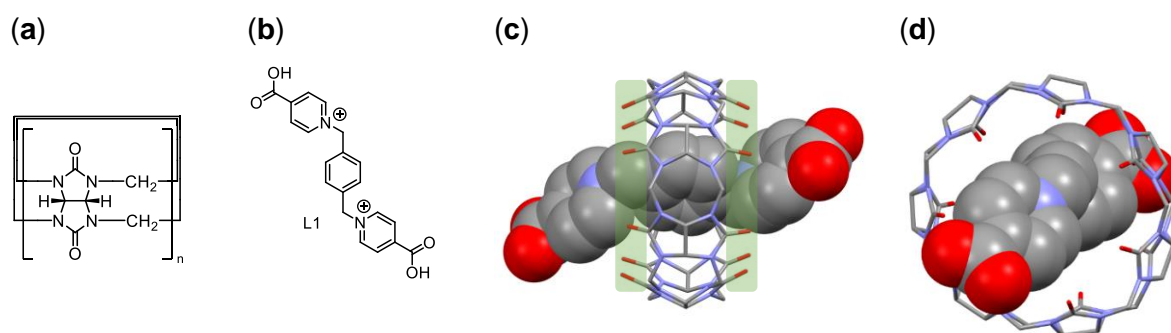


Figure 51. (a) Dessin générique d'un CB[n] et (b) d'un substrat L1 typique de CB ; (c et d) structures cristallographiques d'un complexe de CB[7] et de L1 ; les portails d'oxygènes sont indiqués par les rectangles verts (c). Le CB[7] est en style bâton et l'invité en style CPK. Modélisé à partir de la référence^[247] et visualisé avec Mercury.

Les CBs sont insolubles en milieu organique et leur fonctionnalisation requiert des conditions réactionnelles peu communes. La nécessité de recourir à une activation C-H comme première étape de fonctionnalisation rend difficile la synthèse des CBs substitués. Les méthodes les plus utilisées consistent en l'oxydation d'une liaison C-H par réaction radicalaire.^[248–250] Bien que ces voies de synthèse soient peu développées, quelques composés associant porphyrines et CBs par liaisons covalentes ont été décrits.

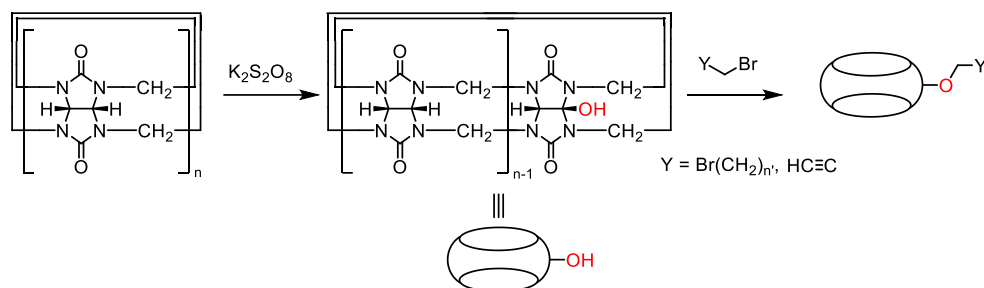


Schéma 31. Méthode de synthèse classique pour la fonctionnalisation des CBs.

Le groupe de Tuncel a synthétisé, par réaction de CuAAC ou encore par synthèse de Williamson, des porphyrines liées à des CBs utilisables comme photosensibilisateurs en thérapie photodynamique (PDT)^[251–253] ou comme catalyseur pour la dissociation de l'eau.^[254] Cette démarche permet d'associer les propriétés de photosensibilisateur des porphyrines avec l'hydrosolubilité, la reconnaissance des cations ainsi que la possibilité de transporter des médicaments *in vivo* grâce aux CBs. Cependant, si la possibilité d'utiliser ces macrocycles pour délivrer des médicaments en milieu biologique est évoquée par les auteurs, les propriétés d'encapsulation hydrophobe de ces cavitands n'ont pas été utilisées à ce jour. Sur le modèle de l'approche suivie avec les CDs, la suite de ce chapitre concerne la formation d'assemblages hôtes-invités CBs-porphyrines par interactions hydrophobes et coulombiennes.

3.2.2 Assemblages supramoléculaires de porphyrines et cucurbituriles

Des assemblages CBs-porphyrines peuvent être formés par encapsulation d'une partie hydrophobe de la porphyrine par un CB de petite taille (CB[6-7]). Cependant, les CBs de taille supérieure à celle de CB[7], peuvent complexer plusieurs invités, stabilisant par exemple un complexe ternaire (dans le cas de l'encapsulation de deux invités) de deux substrats par interaction donneur-accepteur entre les invités.^[255–257] Enfin, les CBs les plus imposants (CB[10]) peuvent encapsuler entièrement de grosses molécules telles que des porphyrines et générer un environnement contrôlé autour de celles-ci.^[256,258] Les CBs de très grande taille (par ex. CB[14]) ont tendance à s'enrouler sur eux-mêmes, ce qui forme de plus petites cavités. Dans les paragraphes suivants sont présentés quelques assemblages supramoléculaires associant des porphyrines à des CBs.

3.2.2.1 Interactions électrostatiques

L'équipe de Jiang a synthétisé un polymère par interactions électrostatiques entre le portail d'oxygènes des CB[6] avec des porphyrines tétraméthylpyridiniums.^[259] Ce polymère, à l'état solide, possède des propriétés d'absorption du diode au sein de la maille cristalline. La structure cristallographique de ce polymère révèle que la gêne stérique provoquée par la proximité des quatre CBs autour d'une même porphyrine empêche l'encapsulation du pyridinium et, seule une interaction entre la charge positive de l'azote et le portail d'oxygènes est possible.

Le portail d'oxygènes des CBs a aussi été utilisé pour complexer des cations métalliques. Suivant ce principe, Wang^[260] a décrit des polymères de coordination incorporant des CBs (7 ou 8). Les substituants anioniques des porphyrines (carboxylates ou sulfonates) interagissent avec les cations métalliques (eux-mêmes assemblés par les portails d'oxygènes des CBs), formant un polymère de coordination (**Figure 52**). Ces polymères hydrosolubles permettent de faire pénétrer les porphyrines dans les cellules, ce qui pourrait être exploité dans des traitements utilisant ces chromophores comme photosensibilisateur *in vivo* pour la PDT.^[261]

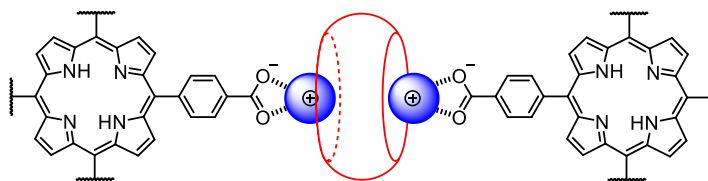


Figure 52. Représentation du mode d'interaction possible des CBs avec des porphyrines par l'intermédiaire de cations pour former des complexes de coordination. Les cations (Ca^{2+} , Mg^{2+} ou K^+) sont en bleu et le CB en rouge.

3.2.2.2 Interactions électrostatiques et hydrophobes

Toujours pour développer des composés d'intérêt biologique, des porphyrines substituées avec des viologènes ont été synthétisées par plusieurs équipes.^[106,262-264] Les viologènes sont suffisamment petits pour entrer dans la cavité des CBs[7] et des CBs[8]. Les viologènes dicationiques interagissent avec les portails d'oxygènes, conduisant à des constantes d'associations élevées avec ces CBs ($10^4 < K_a < 10^6 \text{ M}^{-1}$). L'encapsulation du viologène modifie d'une part ses potentiels rédox, mais affecte aussi la luminescence de tout l'assemblage. L'équipe de Kim a utilisé ces propriétés pour détecter des composés riches en électrons par émission de fluorescence.^[263] Un CB[8] encapsulant un viologène (pauvre en électron) peut accueillir un deuxième substrat aromatique de petite taille et riche en électrons pour former un complexe ternaire stabilisé par l'interaction π donneur π accepteur entre les deux invités dans le CB.

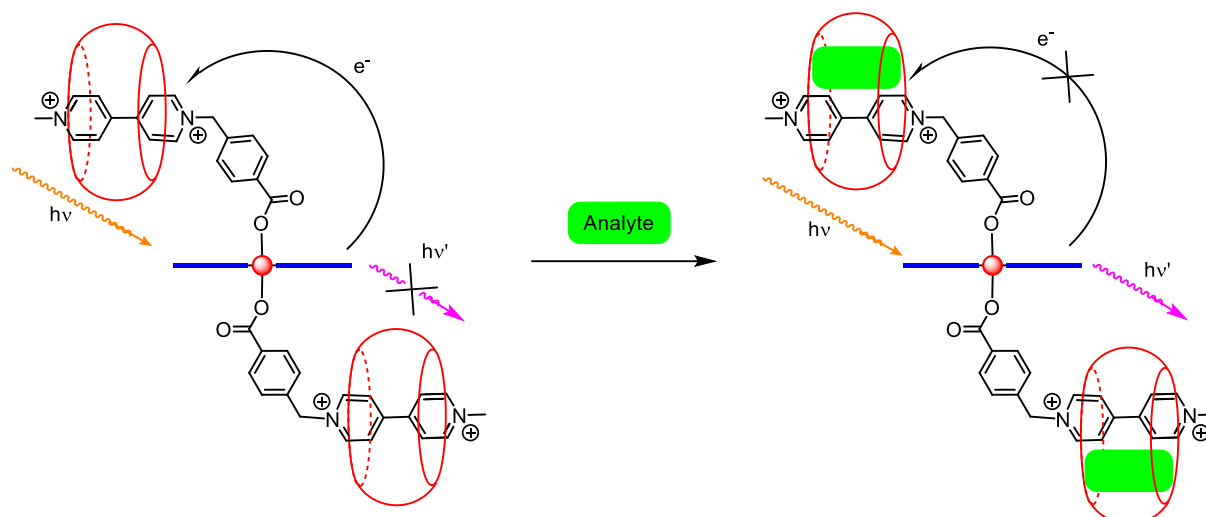


Schéma 32. Schématisation du renforcement de la fluorescence de la porphyrine par ajout d'analyte dans le CB[8]. Le CB[8] est représenté en rouge, la porphyrine en bleu et le métal (Sn^{IV}) par une boule rouge.

Lorsque le viologène est lié à une porphyrine, l'excitation lumineuse de cette dernière provoque le transfert d'un électron au viologène. Si un substrat aromatique riche en électrons forme un complexe donneur-accepteur avec le viologène dans le CB[8], le caractère accepteur du viologène est moindre, le transfert d'électron n'a plus lieu et la fluorescence de la porphyrine signale la complexation de la cible (**Schéma 32**). Cet assemblage permet de détecter des composants biologiques importants (dopamine, hydroquinone, tyrosine, tryptophane) par fluorescence et représente le premier complexe supramoléculaire issu de l'association d'une porphyrine-bis(viologène) et de CB[8].

Le groupe de Wang a aussi tiré parti des constantes d'associations fortes entre les CB[8] et le tryptophane (W) et la tyrosine (Y).^[265] L'albumine de sérum bovin (BSA) est composée à 5 % de W et d'Y.^[266] Dans l'eau, la porphyrine tétra(*N*-méthylpyridinium) (TNMP) a une constante d'affinité pour BSA de $1,35 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$. L'ajout de CB[8], induit la formation de complexes BSA:(TNMP:CB[8])_n ce qui accroît la constante d'association entre BSA et TNMP ($4,30 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$). De plus, la présence de CB[8] augmente d'un facteur cinq la durée de vie de l'état excité triplet ($19,4 \mu\text{s}$ sans CB[8] ; $91,9 \mu\text{s}$ avec CB[8]). La possibilité de cibler certaines protéines grâce au CB[8] tout en augmentant l'efficacité de la production d'oxygène singulet ouvre de nouvelles possibilités dans le développement de la PDT.

En utilisant des CBs de grandes tailles (CB[8] et CB[14]), deux équipes ont pu synthétiser d'autres polymères porphyriniques. Dans le premier cas, l'inclusion des porphyrines dans les CBs permet de réduire l'agrégation de ces mêmes porphyrines et par conséquent d'augmenter la production d'oxygène singulet recherchée pour les applications en PDT.^[267] Enfin, le groupe de Jiang a préparé un polymère à base de CB[14] se construisant de manière similaire à celui de la **Figure 52**.^[268] Les K⁺ interagissent en même temps avec le

CB[14] et les porphyrines, ce qui forme un polymère de coordination. En ajoutant un excès de KCl, le polymère peut être désassemblé.

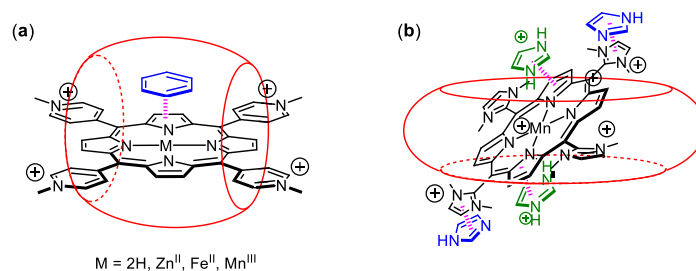


Figure 53. (a) Complexe ternaire de porphyrine tétra-*N*-méthylpyridinium:CB[10]:benzène (bleu) ; (b) complexe d'une porphyrine tétra-*N,N*-diméthylimidazolium et d'un CB[10] : les imidazoles (bleu) interagissent avec les *N,N*-diméthylimidazolium tandis que les imidazoliums (vert) interagissent avec la porphyrine. Le CB[10] est en rouge, la porphyrine en noir et les interactions π en rose.

En continuant l'étude des interactions entre les CBs de grandes tailles et les porphyrines, en 2008, le groupe d'Isaacs remarque qu'une porphyrine tétrapyrindinium peut s'insérer dans un CB[10].^[256] Dans le complexe supramoléculaire obtenu, le CB[10] se déforme pour prendre une forme ovoïde (**Figure 53 a**). En plus de la porphyrine, il est possible de complexer divers petits cycles aromatiques et bases riches en électrons (benzène, pyrrole, méthylpyridine, méthoxypyridine, bipyridine, quinoléine, isoquinoléine et imidazole). L'inclusion de ces cycles aromatiques forme ainsi un complexe ternaire 1:1:1. Il est important de souligner que les bases interagissent avec la porphyrine par empilement π et non par une liaison de coordination. En effet, des molécules non coordinantes, comme le benzène, le toluène, l'éthylbenzène et le furane, sont encapsulées (**Figure 53 a**) alors que la pyrrolidine, une molécule aliphatique coordinante, ne forme pas de complexe. Enfin, l'acide *p*-toluènesulfonique, une molécule aromatique anionique, semble repoussée par le portail d'oxygènes et n'est pas insérée dans le complexe binaire.

Dix ans plus tard en 2018, le groupe de Kawakami a décrit un mime de catalase constitué d'une porphyrine de manganèse tétra-*N,N*-diméthylimidazolium encapsulée elle aussi par un CB[10].^[258] Par RMN, ils ont remarqué que la porphyrine était inclinée au lieu d'être parallèle au plan des portails d'oxygènes. (**Figure 53 b**). L'environnement hydrophobe généré par le CB[10] autour de la porphyrine contrôle l'accès au centre métallique. L'imidazole étant essentiel aux transferts de protons dans le fonctionnement des catalases,^[269] les auteurs ont étudié la réactivité de l'assemblage en présence d'imidazole dans l'eau. Le pK_a de l'imidazole étant de 7 dans l'eau pure, imidazole et imidazolium sont présents en solution. Le microenvironnement créé par le CB, favorise les empilements π . Les imidazoles (riches en électrons) interagissent avec les substituants *N,N*-diméthylimidazoliums de la porphyrine alors que les imidazoliums interagissent eux, avec le cycle aromatique de la porphyrine (**Figure 53 b**). À proximité du centre métallique, ces bases assistent le métal lors de la dismutation du

peroxyde d'hydrogène au même titre que l'histidine dans la catalase naturelle.^[270] Bien que largement moins efficace que les catalases biologiques, l'augmentation de l'activité du modèle lors de l'encapsulation dans le CB (**Tableau 7**) montre bien l'effet de celui-ci en créant un microenvironnement hydrophobe qui permet de rapprocher la porphyrine et les imidazoles.

Tableau 7. Activité des différents complexes de porphyrine de Mn^{III} et de la catalase naturelle.

| Complexe de Mn ^{III} | Activité (M ⁻¹ .s ⁻¹) |
|--|--|
| Tétra- <i>N,N</i> -diméthylimidazoliumporphyrine-Mn ^{III} | 1,6 x 10 ² |
| Tétra- <i>N,N</i> -diméthylimidazoliumporphyrine-Mn ^{III} :CB[10] | 1,8 x 10 ² |
| Tétra- <i>N,N</i> -diméthylimidazoliumporphyrine-Mn ^{III} + imidazole | 2,3 x 10 ² |
| Tétra- <i>N,N</i> -diméthylimidazoliumporphyrine-Mn ^{III} :CB[10] + imidazole | 1,1 x 10 ³ |
| Catalase naturelle | 3,6 x 10 ⁶ |

Les exemples précédents montrent certaines des possibilités associant des porphyrines à des CBs. La capacité des CBs à coordonner des cations (métalliques ou organiques) et leur large gamme de tailles de cavité (82-870 Å³) devrait procurer une bien plus grande marge de manœuvre dans la conception des mimes d'hémoprotéines que ce que peuvent procurer les CDs. Si jusqu'à présent les porphyrines utilisées dans ces études sont relativement simples dans leur conception, le reste de ce travail s'intéresse à la combinaison de porphyrines à anse, possédant des sites proximal et distal différenciés, et de CBs[7].

Dans le même esprit que des travaux entrepris avec les CDs, des dérivés de Porphen fonctionnalisés par des groupements capables d'interagir avec des CBs ont été synthétisés dans le cadre d'une collaboration avec Nathan Thompson, doctorant chez le Pr. Eric Masson de l'Université d'Ohio. Dans la suite de ce chapitre, la synthèse de dérivés de Porphen cationiques sera présentée avant l'étude de leur interaction avec des CB[7] pour ouvrir une nouvelle voie d'accès à des modèles d'hémoprotéines hydrosolubles.

3.2.3 Assemblages de Porphen et cucurbit[7]uriles

Pour augmenter la solubilité de l'assemblages porphyrines-CB en milieu aqueux, les porphyrines sont généralement fonctionnalisées avec des groupements assurant une bonne affinité avec les cavitands. Dans les assemblages porphyrine-CBs des groupements présentant des charges positives, et plus particulièrement des pyridiniums, sont souvent choisis pour assurer une forte association entre les deux molécules. Les charges positives apportent une hydrosolubilité partielle à la porphyrine tout en interagissant avec les portails d'oxygènes des CBs pour augmenter la constante d'association. La structure de la Porphen ne permet d'ajouter que deux groupements *meso* supplémentaires (deux positions *meso* étant occupées par l'anse). Le premier composé cible (**15**) comporte deux pyridiniums alkylés par un groupement benzyle, hydrophobe, destiné à être encapsulé dans le CB[7] (**Schéma 33**).

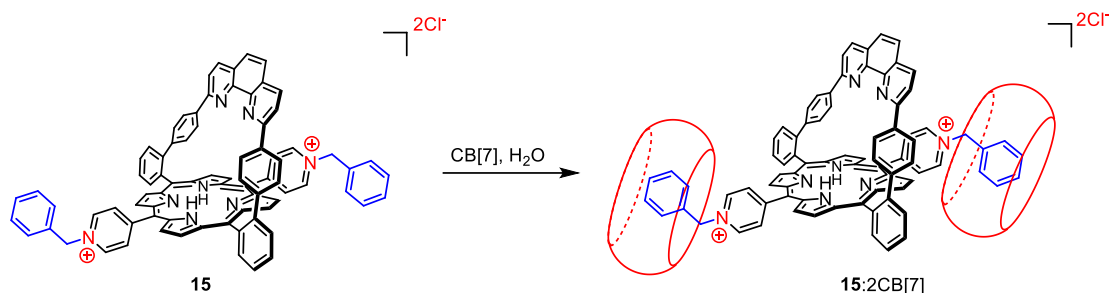


Schéma 33. Représentation du modèle type de Porphen pour la formation de modèles d'hémoprotéines avec des CBs[7]. Les groupements hydrophobes sont en bleu et les groupements hydrophiles en rouge.

La porphyrine **15** a été synthétisée à partir de la Porphen dibromée^[73] (**10**) (**Schéma 34**). Par couplage de Suzuki, deux pyridines sont substituées aux bromes (**14**).^[75] Enfin, ces pyridines sont alkylées par un bromure de benzyle. Malgré l'ajout de deux charges positives, **15** n'est toujours pas soluble dans l'eau pure. Cependant dans un mélange 1/1 H₂O/MeCN, ce composé est légèrement soluble, mais la présence d'un solvant organique diminue^[271] les interactions hydrophobes avec les CBs. Dans ce solvant, l'interaction de **15** avec du CB[7] a été suivie par RMN. Aucun complexe d'inclusion n'a été détecté. Pour augmenter l'affinité^[272] du CB[7] avec le composé, le bromure de tolyle (plus grand et plus hydrophobe que le benzyle) a été utilisé pour alkyler les pyridines et donner la porphyrine **16**. À nouveau, le composé n'est soluble que dans un mélange 1/1 H₂O/MeCN, cependant le spectre RMN de **16** est modifié lors d'ajout de CB[7]. Toutefois, le mélange de solvants et la faible solubilité de **16** nuisent à la résolution des spectres RMN durant les dosages, ce qui a motivé la synthèse d'un autre composé, théoriquement plus soluble.

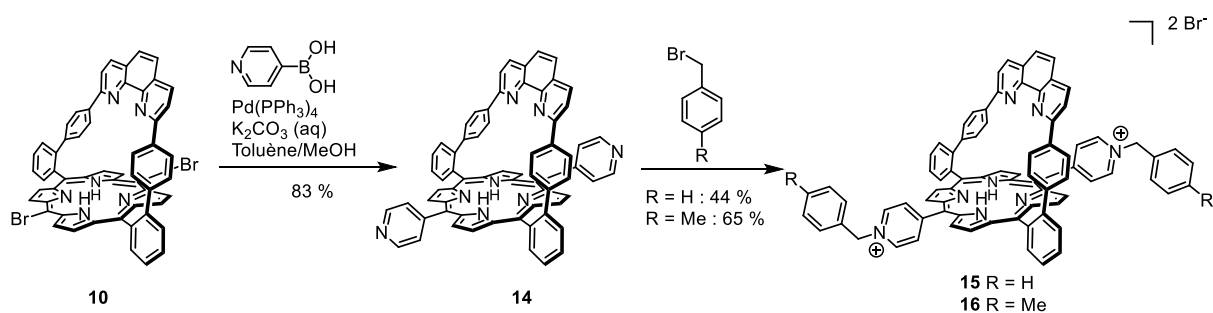


Schéma 34. Synthèse de **15** et **16**.

Ce troisième composé (**17**, **Schéma 35**) qui, *via* quatre amines, comporte quatre charges positives a été synthétisé. Les deux charges positives supplémentaires par rapport à **15** et **16** pourront interagir avec les portails d'oxygènes du CB[7] et augmenter la constante d'association. En effet, la constante d'association du diaminohexane avec le CB[7] dans l'eau à 25 °C est de $8,97 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ alors qu'elle n'est que de $8,38 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ pour la méthylaniline.^[272] Les amines sont espacées par une chaîne alkyle en C₆, un groupement hydrophobe que le CB[7] pourra encapsuler. Le composé **10** a donc été substitué en position *meso* par du

diaminohexane (**Schéma 35 haut**). Malheureusement, lors de la purification de ce composé, cette molécule initialement verte s'oxyde rapidement à l'air pour donner un composé marron-jaune. En effet, les amines liées au cycle aromatique sont conjuguées à ce dernier et, dans ce cas, l'oxygène ambiant semble suffisant pour oxyder ces amines en imines (**Schéma 35 bas**).^[273,274] Cette molécule, en plus d'être très faiblement soluble en milieu aqueux, n'est pas stable à l'air ambiant, ce qui pourrait être problématique lors de la formation de complexes de Fe^{II} rédox actifs. Ce composé n'a donc pas été utilisé dans les études de formation d'assemblages Porphen-CB.

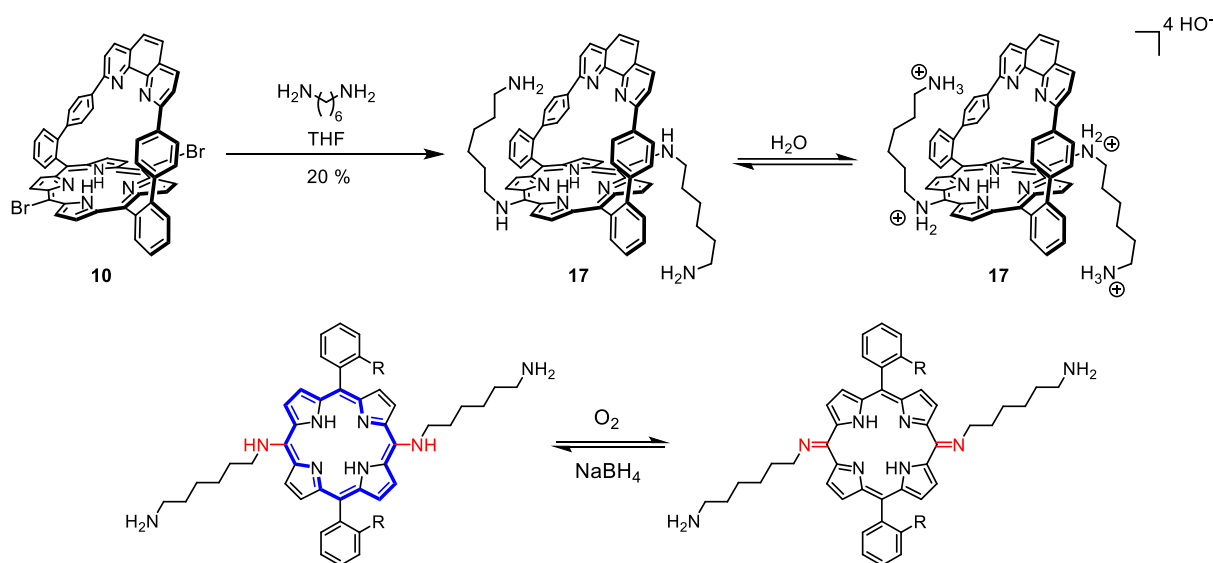


Schéma 35. (Haut) synthèse de **17** ; **(bas)** oxydation de **17** par l'oxygène ambiant et réduction par NaBH₄. L'anse phénanthroline est omise pas soucis de clarté.

Il est donc nécessaire de substituer la porphyrine avec des groupements n'étant pas sensibles aux réactions d'oxydoréduction. Bien que porteurs d'une réactivité rédox,^[275] les dérivés pyridiniums (**15** et **16**) synthétisés auparavant n'ont pas posé de problème de stabilité. De plus, des porphyrines de fer substituées par des pyridiniums ont déjà été décrites dans la littérature.^[276,277] Enfin, les pyridiniums, en réduisant la densité électronique sur les porphyrines, ont tendance à abaisser le potentiel de réduction du Fe^{III} en Fe^{II}, ce qui permet d'utiliser un potentiel électrochimique plus faible pour générer un état réactif du fer.

Pour éviter les problèmes d'oxydation, il semble par conséquent préférable de substituer la porphyrine avec des pyridiniums. Un cinquième composé (**Schéma 37, 21**) a été envisagé avec les positions *meso* 5,15 occupées par deux pyridiniums espacés par un xylène. Un espaceur xylène a été choisi en raison de la constante d'association élevée ($1,84 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ dans l'eau à 25°C) entre le *p*-xylènediamine et le CB[7].^[272] Les charges positives des deux pyridiniums devraient se positionner juste au niveau des deux portails d'oxygènes pour améliorer l'inclusion dans le CB.

Pour fonctionnaliser la Porphén avec ce substituant, le sel de pyridinium^[278] **18** a été synthétisé (**Schéma 36**). De la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) a été alkylée en présence de deux équivalents de 1,4-dibromoxylène pour former le sel de pyridinium correspondant. La fonction diméthylamine sur la pyridine a été choisie, car d'une part l'effet mésomère donneur de l'amine facilite la réaction d'alkylation et d'autre part permet une meilleure hydrosolubilité.

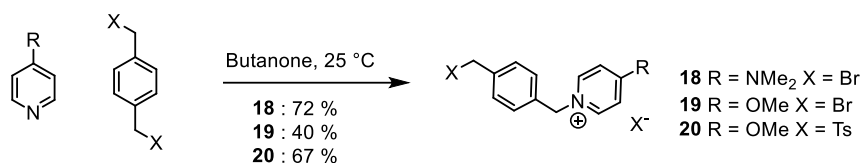


Schéma 36. Synthèse des composés **18**, **19** et **20**.

Le sel de pyridinium **18** a ensuite été utilisé pour alkyler **14** et former **21** avec un rendement de 20 % (**Schéma 37**). Le composé **21** n'a malheureusement pas pu être obtenu complètement pur, même après plusieurs précipitations, échanges de contre-ions et colonnes chromatographiques. Les purifications par colonnes chromatographiques sont en partie difficiles à cause de l'interaction des amines avec la silice. Pour faciliter les purifications, le groupement diméthylamine de **18** a été remplacé par un groupement méthoxyle. Celui-ci permet toujours de faciliter la réaction d'alkylation en étant mésomère donneur tout en augmentant la solubilité du produit sans compliquer les purifications. Le dérivé **19** (**Schéma 36**) a donc été synthétisé par alkylation de la 4-méthoxypyridine par du 1,4-dibromoxylène en utilisant les mêmes conditions qu'avec la synthèse de **18**. Par réaction de **19** avec **14** nous espérons former le composé correspondant **22** (**Schéma 37**).

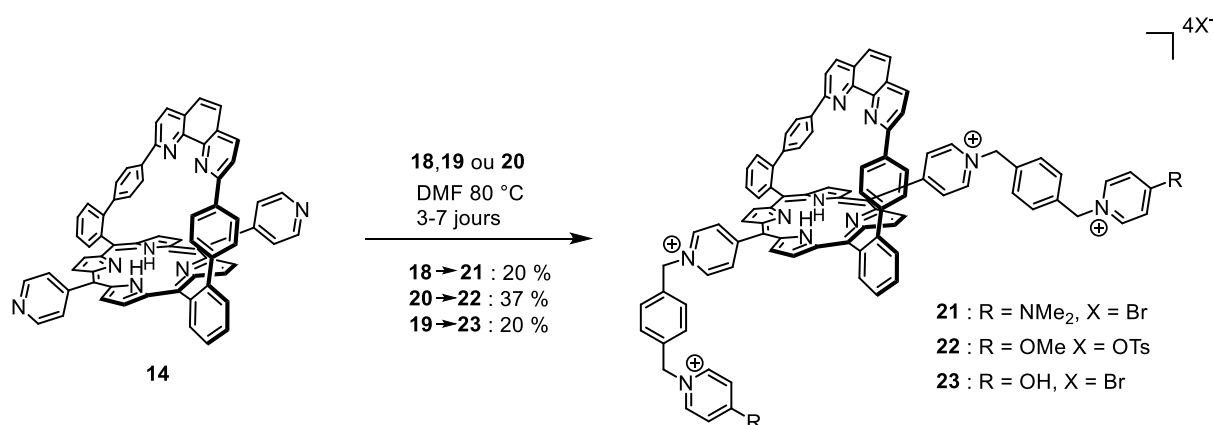


Schéma 37. Synthèse des composés **21**, **22** et **23**.

Par spectrométrie de masse et RMN, il a été remarqué que le substituant méthoxyle avait été converti en hydroxyle lors de la réaction, donnant le composé **23** avec un rendement de 20 % (**Schéma 37**). La réaction durant plusieurs jours, le milieu très polaire, la température élevée et la présence de Br⁻ nucléophile facilitent vraisemblablement la coupure de la liaison

O-Me (**Schéma 38**). Pour étayer cette hypothèse, le sel de pyridinium **20** (**Schéma 36**), avec un contre-ion et un groupe partant tosylé à la place des bromures, a été synthétisé. L'alkylation de **14** avec **20** a cette fois-ci bien donné le composé **22** avec un rendement de 37 % (**Schéma 37**).

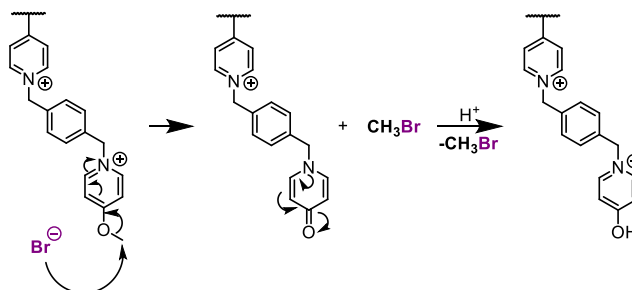


Schéma 38. Mécanisme présumé de déprotection du méthoxyle lors de la synthèse de **23**.

Le composé **23** s'est cependant révélé plus soluble dans les solvants aqueux que **22** et a donc été utilisé pour continuer l'étude. Une fois les contre-ions échangés par des chlorures, solubles en milieu aqueux,^[103] **23** a été solubilisé dans un mélange DMSO-d₆/D₂O 1/1 à une concentration de 1,3 mM pour vérifier l'association avec le CB[7]. L'ajout progressif de CB[7] est suivi par RMN ¹H (**Figure 54**). Les variations des déplacements chimiques sont rassemblées dans le **Tableau 8**.

La largeur des signaux rend difficile l'interprétation des spectres et une conclusion définitive, mais quelques tendances sont notables. En effet, l'encapsulation par des CB[7] provoque généralement un blindage des protons alors que ceux proches des portails d'oxygènes sont déblindés.

Lors de l'ajout de CB[7], les protons 10 (**Figure 54** jaune), issus du CH₂ le plus près de la porphyrine, sont blindés de 0,42 ppm. À 0,8 eq, le pic d'origine et un nouveau pic sont visibles. A 1,6 eq et plus, un seul pic, le plus blindé, est visible. Les protons aromatiques 11 (**Figure 54** rose) du xyle sont eux aussi blindés de 0,11 ppm. Le blindage de ces protons semble indiquer qu'ils sont encapsulés par le CB[7]. Enfin les protons 9 et 1 (**Figure 54** turquoise et gris) sont eux déblindés, respectivement de 0,36 et 0,12 ppm. Le déblindage de ces protons serait dû à leur proximité avec le portail d'oxygène du CB[7] ce qui va dans le sens d'un positionnement du CB[7] autour du xyle (**Schéma 39 droite**). Contrairement à ce qui est attendu, les protons aromatiques 12 (**Figure 54** vert) du xyle sont eux déblindés de 0,47 ppm alors que les protons 13 (**Figure 54** rouge) issus de l'autre CH₂ du xyle sont, à l'ajout de CB[7], blindés de 0,15 ppm.

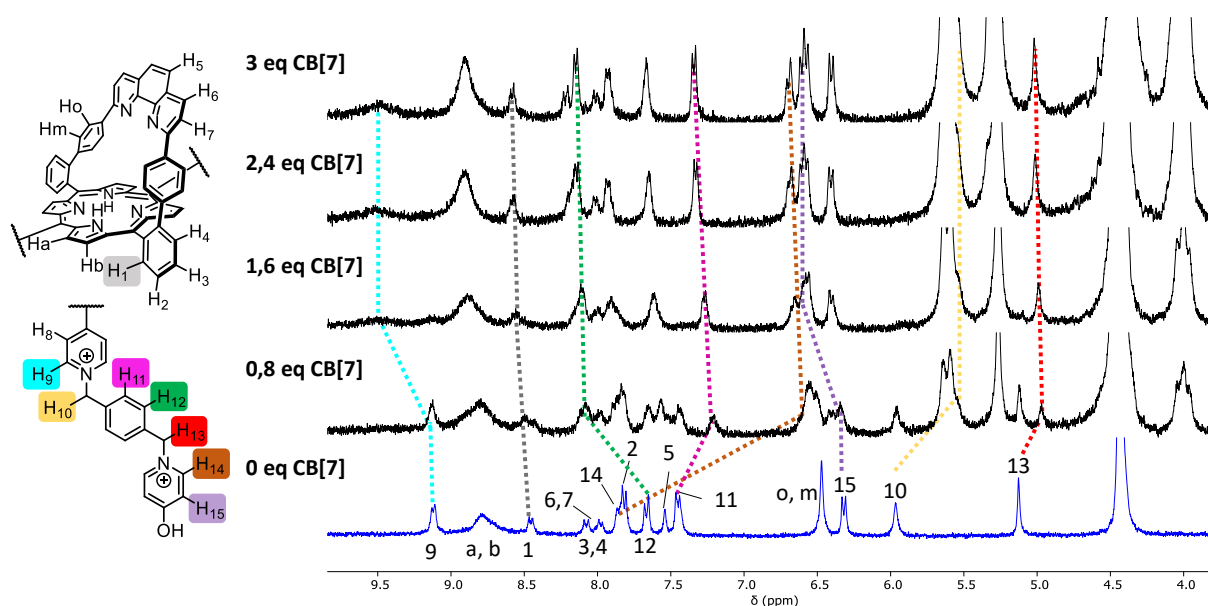


Figure 54. Dosage RMN ^1H (400 MHz) de **23** avec du CB[7] dans un mélange 1/1 DMSO- d_6 /D $_2$ O à 1,3 mM. Le proton 8 n'a pas pu être identifié.

Tableau 8. Déplacements chimiques des protons identifiables lors du dosage de **23** avec du CB[7] dans DMSO- d_6 /D $_2$ O 1/1, rouge = déblindage du proton ; bleu = blindage du proton.

| Composé | Protons et δ associés (ppm) | | | | | | | |
|---|------------------------------------|------|-------|-------|------|-------|-------|------|
| | 1 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| 23 | 8,46 | 9,12 | 5,96 | 7,45 | 7,67 | 5,12 | 7,86 | 6,32 |
| 23:CB[7]₁₋₂ | 8,58 | 9,48 | 5,54 | 7,34 | 8,14 | 4,97 | 6,68 | 6,58 |
| $\delta(\mathbf{23:CB[7]_{1-2}}) - \delta(\mathbf{23})$ | 0,12 | 0,36 | -0,42 | -0,11 | 0,47 | -0,15 | -1,18 | 0,26 |

Une hypothèse, pour expliquer cette contradiction, serait que l'hydroxypyridinium, lors de l'encapsulation du xylyle par le CB[7] passe d'une forme hydroxypyridinium à une forme de pyridone (**Schéma 39**).^[279] Le changement de géométrie et de charge de l'atome d'azote pourrait modifier le positionnement du cycle pyridinique par rapport au xylyle. Cette modification des cônes de blindages et de déblindage pourrait être la raison du déblindage des protons 12. En suivant les protons de l'hydroxypyridinium, on remarque deux tendances. D'une part, les protons 15 (**Figure 54** violet) sont déblindés de 0,26 ppm vraisemblablement à cause de l'effet électroattracteur de l'énone plus important que celui du phénol. D'autre part, les protons 14 (**Figure 54** marron) sont fortement blindés (1,18 ppm) car ils ne subissent plus l'effet électroattracteur du pyridinium. Ce blindage pourrait aussi être issu de l'encapsulation des protons par le CB[7], cependant le changement de déplacement chimique est si grand qu'il est sûrement dû au changement de forme de l'hydroxypyridinium (**Schéma 39**). Ces études RMN permettent de postuler que le CB[7] se place autour de **23** comme sur le **Schéma**

39 (droite). Cette encapsulation semble aussi favoriser la forme pyridone de l'hydroxypyridinium.

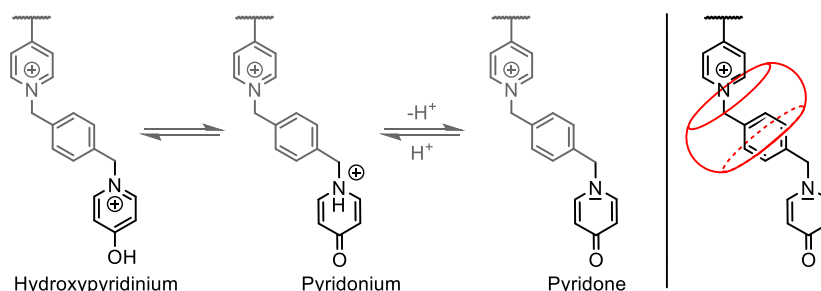


Schéma 39. (Gauche) formes tautomères du groupement 4-hydroxypyridinium de **23**; (droite) position supposée du CB[7] autour **23**.

Des études NOESY ont aussi permis de confirmer l'encapsulation de **23** par le CB[7]. Des corrélations très fortes se voient en RMN ^1H entre les protons du CB[7] et les protons 1, a, b, 12, 11, o, m et 13 de **23** (Annexe 101).

Des études RMN ont aussi été réalisées dans un mélange MeCN- $\text{d}_3/\text{D}_2\text{O}$ 1:1 avec **16**, **16-Zn**, **23** et **23-Zn**^{xxiii} et ont produit les mêmes résultats (Annexe 9). Pour s'assurer de l'encapsulation par le CB[7] des substituants de la porphyrine, une étude DOSY a été réalisée avec **16-Zn** et CB[7] (Annexe 10). Les deux composés diffusent partiellement ensemble, cependant l'échange entre le complexe et les deux composés séparés semble rapide.

Malgré les efforts synthétiques réalisés, ces composés ne sont toujours pas très solubles en milieu aqueux. L'utilisation de mélanges de solvants visqueux ainsi que de concentrations quasi saturées rend l'acquisition des spectres RMN compliquée. De plus, la largeur des signaux complique l'interprétation et ne permet donc pas de tirer des conclusions définitives sur la position du CB[7] et sur la stœchiométrie de l'assemblage. La forte absorption dans l'UV-visible des porphyrines permet de travailler avec des solutions beaucoup plus diluées en spectrophotométrie ($< 10^{-5}$ M). Cette méthode d'analyse a donc été choisie pour poursuivre l'étude de ces complexes d'inclusions.

Tout comme les complexes d'inclusion avec les CDs, la coordination de base imidazole au zinc de la porphyrine permettrait de mesurer l'impact des CBs sur l'environnement de la porphyrine. Les molécules **16** et **23** ont donc été métallées, par de l'acétate de zinc(II), avec des rendements de 94 % et 80 %, pour plus tard pouvoir réaliser ces études de coordination.

Les dosages de **16**, **16-Zn**, **23** et **23-Zn** avec du CB[7] ont été réalisés dans un mélange MeCN/ D_2O 1/1 et les constantes d'associations ainsi que les spectres électroniques (Figure

^{xxiii} Dans les mélanges MeCN/ H_2O 1/1, les contre-ions utilisés sont PF_6^-

56) de chaque complexe ont été calculés, en collaboration avec le Dr Mourad Elhabiri du laboratoire LIMA de Strasbourg. En calculant les constantes d'associations, il a été remarqué que les données des dosages UV-visible corrélaient avec la formation de complexes 1:1 et non 1:2 contrairement à ce que semblaient indiquer les modélisations réalisées auparavant (**Figure 55**).

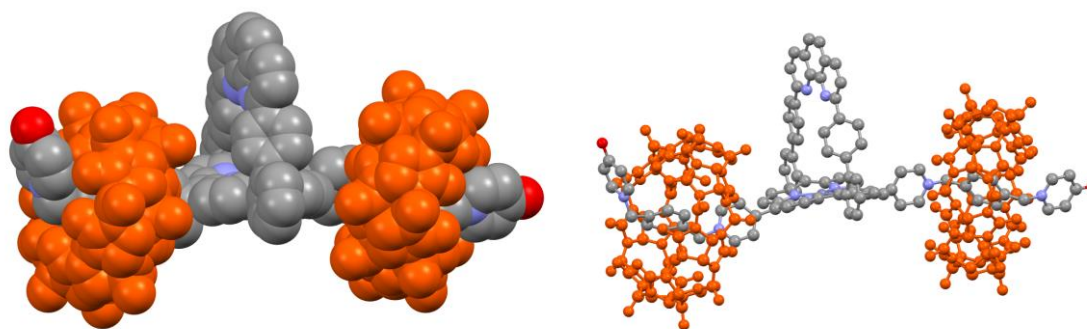


Figure 55. Modélisation de la structure de **23-Zn:(CB[7])₂** à partir de la structure radiocristallographique de **1-Zn**. Les CB[7] sont en orange; (**gauche**) modèle CPK ; (**droite**) modèle boules et bâtons.

Lors de l'ajout de CB[7] aux solutions de **16**, **16-Zn**, **23** et **23-Zn** la bande de Soret subit un fort effet hyperchrome ainsi qu'un léger déplacement hypsochrome (**Figure 56 a, b, c et d**). Les bandes Q de **16-Zn** et **23-Zn** subissent aussi un léger effet hyperchrome accompagné d'un déplacement hypsochrome, alors qu'aucune variation des bandes Q n'est observée pour les composés **16** et **23**.

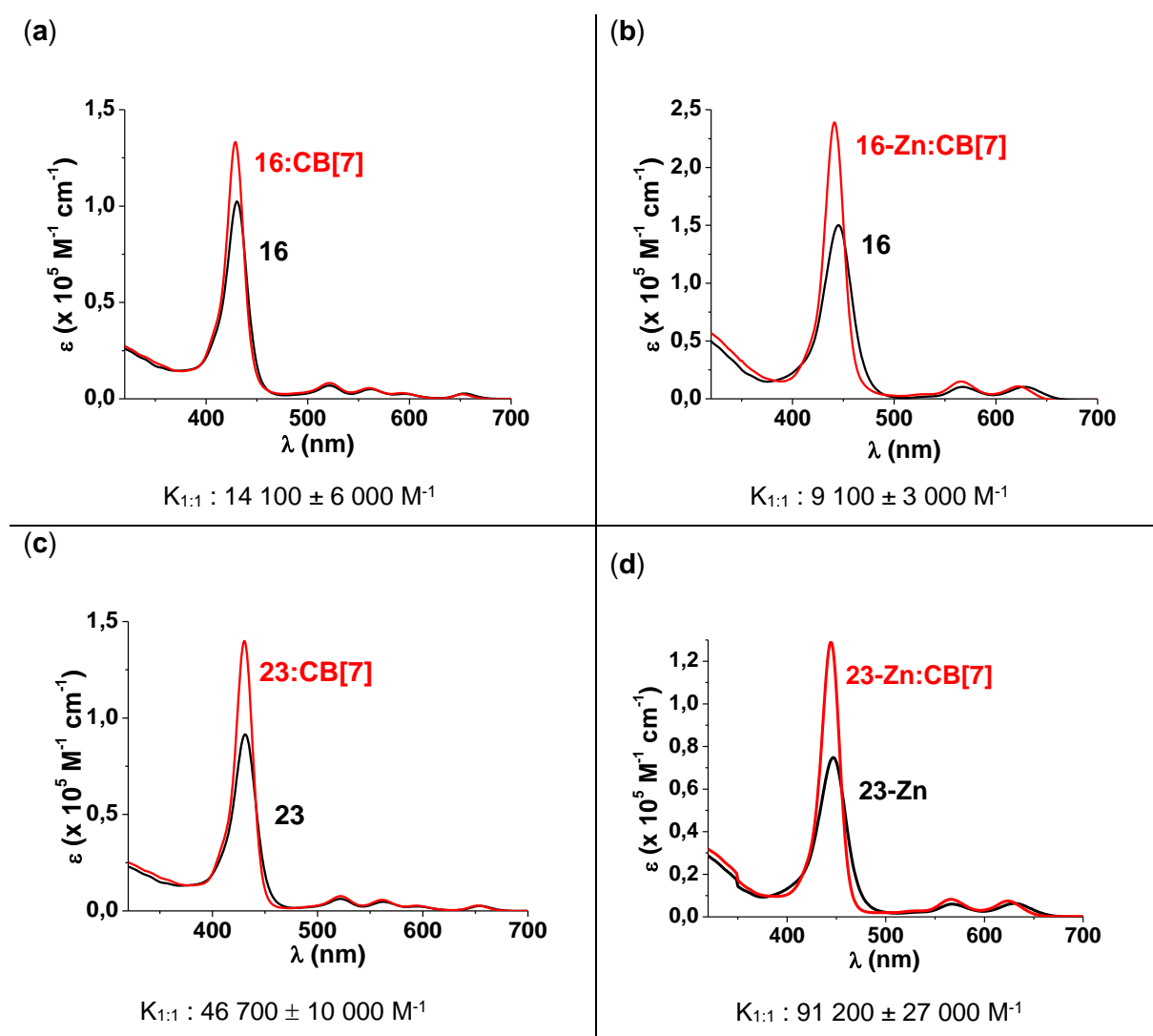


Figure 56. Spectres d'absorption électroniques calculés issus des dosages : (a et b) de **16** et **16-Zn** à 0,0134 mM et (c et d) de **23** et **23-Zn** à 0,016 et 0,065 mM avec du CB[7] dans MeCN/H₂O 1/1 à 25 °C et constantes d'associations calculées avec Spectfit.

Les constantes d'associations obtenues (**Figure 56**) montrent plusieurs tendances. (1) Les constantes d'association de **16** et **16-Zn** avec le CB[7] sont du même ordre de grandeur ($6,1 \times 10^3 < K < 2,1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$). Les composés **23** et **23-Zn** possèdent aussi une constante d'association pour le CB[7] comparable ($3,6 \times 10^4 < K < 1,2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$). Les constantes d'association de **16** et **23** ne semblent donc pas être affectées par la coordination de Zn^{II} mais plutôt par le nombre de charges sur les substituants des composés. Cet aspect est important, car dans le cadre du développement de modèles d'hémoprotéines, la présence ou non de charges positives sur le métal (par ex. Fe^{III}, Fe^{II}) semble avoir des effets sur les constantes d'associations, notamment avec les CDs.^[218] (2) Les constantes d'association de **23** et **23-Zn** avec les CB[7]s sont environ cinq à dix fois plus grandes que celle de **16** ou **16-Zn**. Cette augmentation de la constante d'association est très certainement due à la charge issue de l'hydroxypyridinium supplémentaire que porte **23**. Avec cette charge supplémentaire,

contrairement à **16**, **23** peut interagir avec les deux portails d'oxygènes des CB[7]s et donc augmenter la stabilité du complexe d'inclusion.^[246]

Pour s'assurer que l'absence de formation du complexe 1:2 ne résultait pas d'un défaut de CB[7], de nouveaux dosages ont été réalisés avec **23-Zn** puisque celui-ci possède une meilleure affinité avec les CB[7]s que **16-Zn**. La concentration ainsi que les équivalents de CB[7] (700 eq) ont été augmentés jusqu'au point de saturer la solution, mais même dans ces conditions, aucun complexe 1:2 ne semble se former. Les limitations dues à la faible solubilité des composés n'ont pas permis de concentrer davantage les solutions. Cependant, les constantes d'associations des porphyrines avec de multiples CB[7]s^[262,264,277] sont généralement suffisamment grandes, ce qui aurait dû nous permettre d'observer le complexe 1:2 dans nos conditions expérimentales. Il est donc possible que l'anse de la Porphén s'incline lors de la complexation d'un premier CB[7] ce qui empêche la complexation d'un CB[7] supplémentaire malgré les indications fournies par les modélisations théoriques réalisées au préalable (**Figure 55**).

Pour confirmer la stœchiométrie des complexes formés, un dosage par la méthode des variations continues^{xxiv} a été réalisé (**Figure 57 gauche**).^[280,281] Ce dosage donne un x_{\max} (point d'inflexion de la courbe) de 0,44. Cette valeur de x_{\max} plus proche de 0,5 semble confirmer la formation du complexe 1:1 uniquement. Cependant la forme caractéristique de la courbe pourrait indiquer un complexe 1:2. Enfin pour s'assurer que l'effet hyperchrome n'est pas induit par la destruction d'agrégats^[282-285] de porphyrines, l'absorbance à 447 nm de **23-Zn** a été suivie en fonction de la concentration (**Figure 57 droite**). L'absorbance de **23-Zn** croît linéairement avec la concentration confirmant bien qu'aucun agrégat de porphyrines ne se forme à ces concentrations.

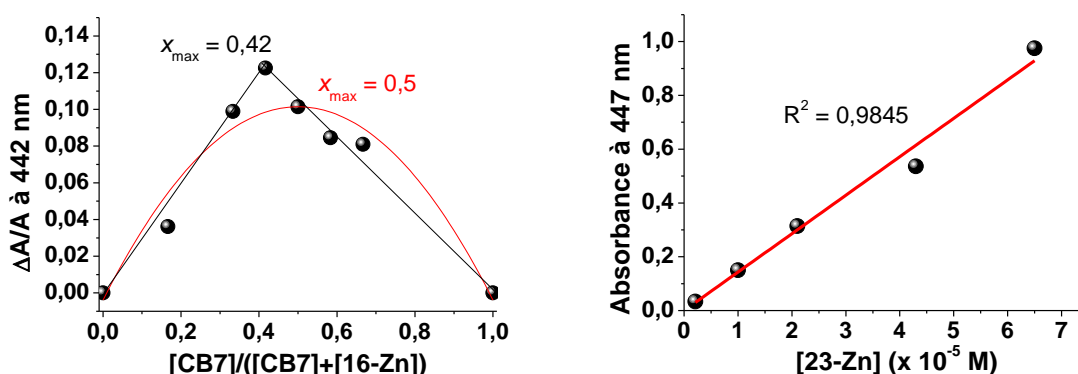


Figure 57. (gauche) Dosage de **23-Zn** avec CB[7] par la méthode des variations continues, $x_{\max} \approx 0,5$ dans le cas d'une stœchiométrie 1:1 et 0,66 dans le cas d'une stœchiométrie 1:2 ; **(droite)** suivi de l'absorbance à 447 nm de **23-Zn** en fonction de la concentration dans MeCN/H₂O à 25 °C.

^{xxiv} Job plot

Bien que nous souhaitions initialement former un complexe 1:2 pour encombrer au maximum le site distal (**Figure 58**, **Figure 59**), l'encombrement stérique global semble important et est peut-être suffisant pour influencer l'accès de ligands au cœur de la métalloporphyrine. Les complexes **16-Zn:CB[7]** et **23-Zn:CB[7]** ont donc été dosés dans un mélange MeCN/H₂O 1/1 avec du 2-méthylimidazole (2-Melm) et du *N*-méthylimidazole (*N*-Melm) pour mesurer l'influence du CB[7] sur la coordination de ligands axiaux au métal de la porphyrine.

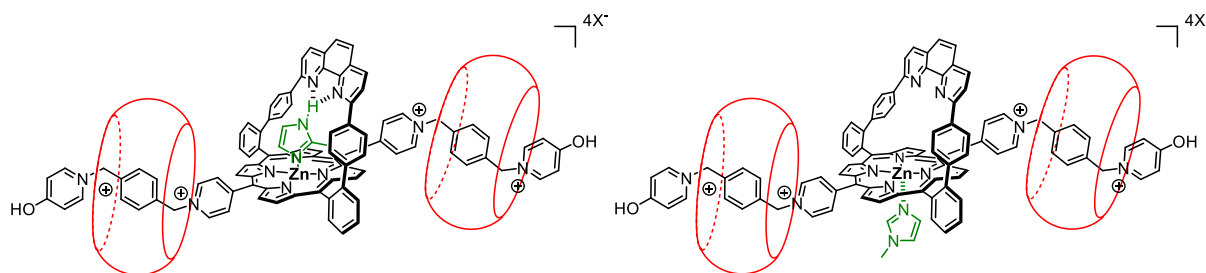


Figure 58. (**Gauche**) complexe cible **23-Zn:(CB[7])₂:2-méthylimidazole** ; (**droite**) complexe **23-Zn:(CB[7])₂:N-méthylimidazole**.

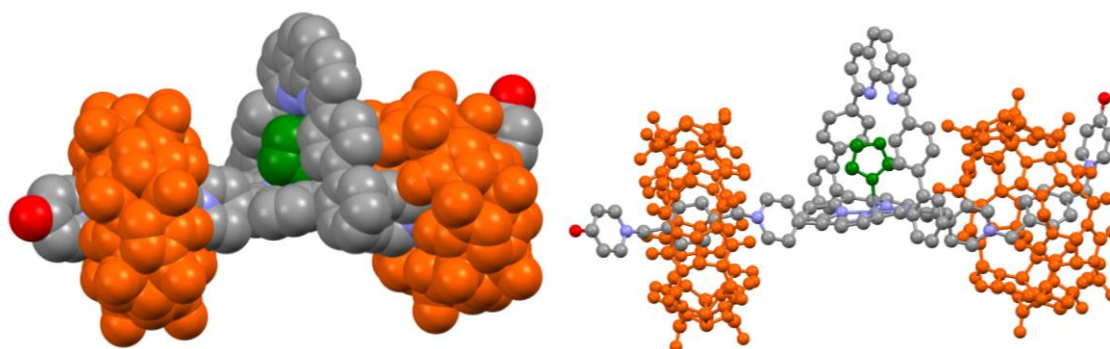


Figure 59. Modélisation de la structure de **23-Zn:(CB[7])₂:ImH** à partir de la structure radiocristallographique de **1-Zn**. L'imidazole est en vert et les CB[7] sont en orange ; (**gauche**) modèle CPK ; (**droite**) modèle boules et bâtons.

Lors de ces dosages, aucune modification des spectres n'a permis d'identifier de complexes ternaires **16-Zn:CB[7]:2-Melm** ou **16-Zn:CB[7]:N-Melm**. Ce résultat est vraisemblablement dû à la constante d'association trop faible entre **16-Zn** et le CB[7]. Trop peu de complexe **16-Zn:CB[7]** est présent en solution (à 0,0134 mM) et, de ce fait seul, des complexes binaires (**16-Zn:CB[7]**, **16-Zn:2-Melm** et **16-Zn:N-Melm:CB[7]**) sont observés. Les mesures se sont concentrées sur le composé **23-Zn**.

Lors de l'ajout de méthylimidazole (2- ou *N*-) au complexe **23-Zn:CB[7]** ou **23-Zn**, dans tous les cas, la bande de Soret subit un léger déplacement bathochrome (**Figure 60**), preuve de la coordination de la base au zinc.^[286] Ce type de déplacement de bande de Soret a déjà été observé par coordination d'imidazoles à des dérivés de Porphén en milieu organique.^[287] La coordination du 2-méthylimidazole à **23-Zn** provoque aussi un effet hyperchrome de la

bande de Soret (**Figure 60 a et b**). Dans tous les cas les bandes Q subissent un déplacement bathochrome, légèrement plus prononcé lors de la coordination de 2-Melm que dans le cas de *N*-Melm.

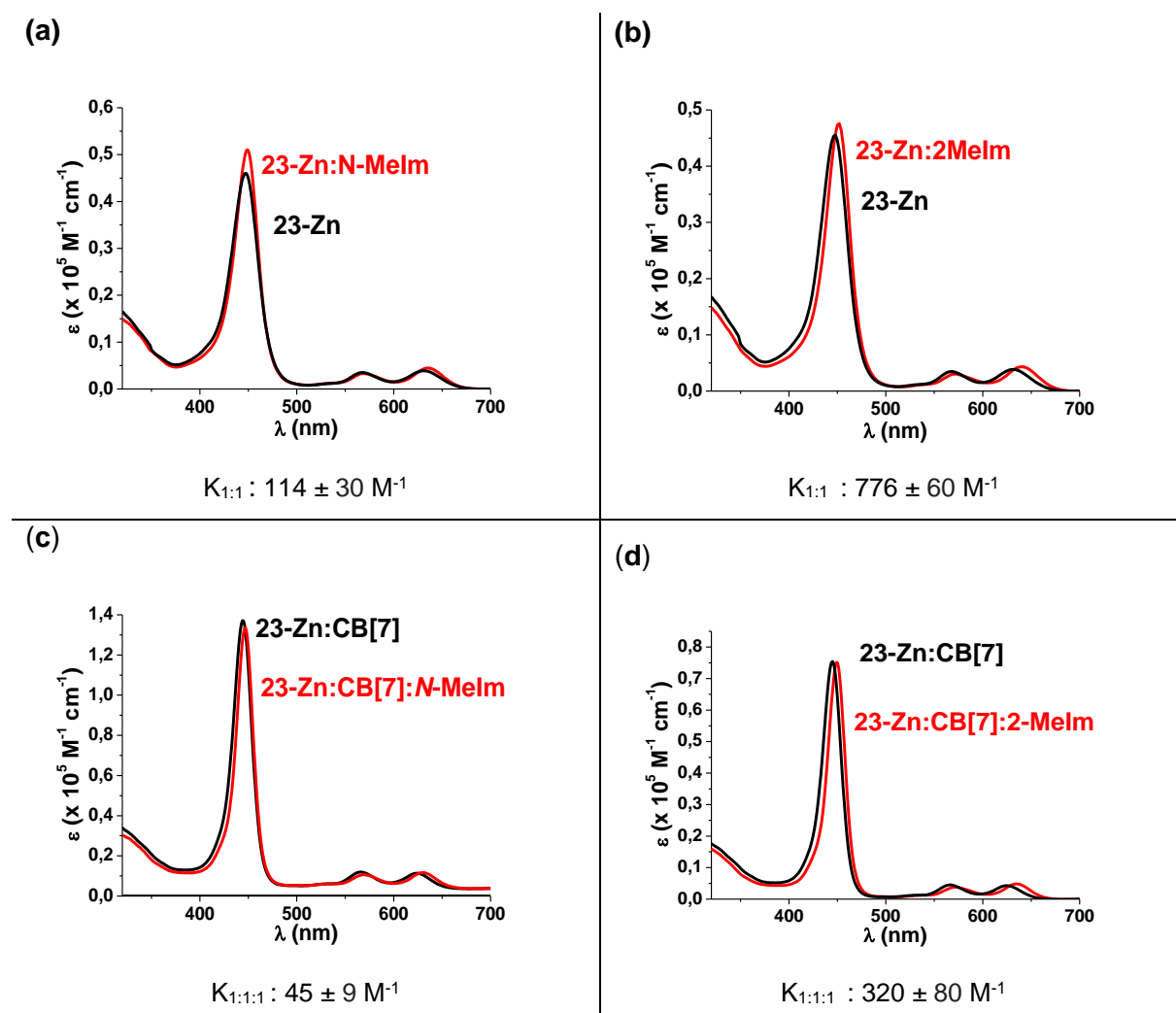


Figure 60. Spectres d'absorption électroniques calculés issus des dosages : (a) Dosage de **23-Zn** avec du *N*-Melm ; (b) avec 2-Melm ; (c) dosage de **23-Zn:CB[7]** avec du *N*-Melm (d) avec du 2-Melm dans MeCN/H₂O 1/1 à 25 °C (a, b et d : 0,023 mM, c : 0,065 mM) et constantes d'associations calculées avec Spectfit.

La base *N*-Melm a un K_a de 114 M^{-1} avec **23-Zn** et de 45 M^{-1} avec **23-Zn:CB[7]** tandis que le 2-Melm, avec les mêmes complexes, a respectivement un K_a de 776 M^{-1} et de 320 M^{-1} (**Figure 60**). Ainsi, comme dans tous les dérivés de Porphén, les imidazoles *N*-alkylés forment des complexes moins stables que les imidazoles *N*-H. On remarque aussi que les constantes d'associations des méthylimidazoles (*N*- et 2-) avec **23-Zn** (114 M^{-1} et 776 M^{-1}) sont plus de deux fois plus grandes que celles de la base correspondante avec **23-Zn:CB[7]** (45 M^{-1} et 320 M^{-1}). Il semblerait que quel que soit la base, le CB[7] gêne, par encombrement stérique, sa coordination au zinc dans la porphyrine.

Dans les précédentes études sur la coordination de bases imidazoles dans l'anse en milieu organique, le suivi des bandes de la phénanthroline permet d'attester de la complexation dans l'anse.^[287] Cependant dans le solvant utilisé ici (MeCN/H₂O), les dérivés d'imidazoles absorbent aux mêmes longueurs d'ondes (250-300 nm) que la phénanthroline rendant cette analyse inutilisable. De plus, les changements spectraux sont moins prononcés que ceux observés dans des solvants organiques chlorés.

Enfin, pour s'assurer que la constante d'association du complexe ternaire n'est pas due à une cinétique lente, un suivi cinétique a été réalisé. La coordination du 2-Melm a été suivie dans le temps, et celle-ci semble rapide (échelle de la seconde). Même après avoir chauffé la solution à 50 °C pendant 5 h, aucune évolution du spectre d'absorption UV-visible n'est observée.

À l'issue de ces résultats, plusieurs conclusions peuvent être tirées : (1) L'encapsulation d'un premier groupement de **23-Zn** dans un premier CB[7] empêche la formation d'un complexe d'inclusion 1:2 **23-Zn:CB[7]₂**. (2) La complexation d'un CB[7] déstabilise la coordination des bases imidazoles que ce soit sur la face ouverte (*N*-Melm) ou dans l'anse (2-Melm).

Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer ces observations :

- Le premier CB[7], en encapsulant le groupement de la porphyrine oblige l'anse à se pencher ce qui d'une part empêche l'approche d'un second CB[7] et d'autre part ne présente pas une géométrie adéquate à la coordination d'imidazole *N*-H.
- Le complexe 1:2 n'est pas observé, non pas à cause de gênes stériques comme évoquées ci-dessus, mais à cause d'une constante d'affinité trop faible ne permettant pas d'observer le complexe 1:2 dans nos conditions expérimentales.

Pour vérifier ces hypothèses et tenter d'améliorer ces systèmes, plusieurs modifications synthétiques peuvent être envisagées. Les groupements hydrophobes, encapsulés par les CB[7]s, peuvent être éloignés pour réduire la possible gêne stérique avec l'anse. La porphyrine pourrait être rendue plus hydrosoluble pour pouvoir travailler dans l'eau pure ou tamponnée et *in fine* augmenter la constante d'association avec les CB[7]s. Si la modification de ces paramètres permet d'observer la formation d'un complexe 1:2, alors il sera nécessaire de réévaluer l'influence des CB[7]s sur l'environnement de la porphyrine et possible de comparer les effets des CB[7]s avec ceux des T-Me- β -CDs dans ces assemblages.

3.3 CONCLUSION

Le complexe **12-Zn:CD₂** synthétisé a montré que l'anse phénanthroline de la Porphen peut diriger la complexation d'imidazole *via* une liaison hydrogène même en milieu aqueux. Les CDs génèrent un microenvironnement hydrophobe, augmentant la constante d'association du complexe ternaire d'un facteur 10.

Les complexes de **16:CB[7]**, **16-Zn:CB[7]**, **23-Zn** et **23-Zn:CB[7]** ont montré que les CB[7] semblent nécessiter plus de place que les CDs pour former un complexe 1:2. La possible inclinaison de l'anse induite par l'interaction avec un premier CB[7] pourrait empêcher la complexation d'un second CB[7]. Cependant, que ce soit avec **16:CB[7]**, **16-Zn:CB[7]**, **23-Zn** et **23-Zn:CB[7]** la coordination d'imidazole non *N*-substitué reste plus forte que celle du *N*-méthylimidazole grâce à la liaison hydrogène avec la phénanthroline, même en milieu aqueux.

L'étude de ces deux systèmes permet d'évaluer l'influence de l'environnement régulé par les cavitands sans modifier le site distal. Il serait maintenant nécessaire de synthétiser de nouveaux dérivés de Porphen permettant de complexer deux CBs[7] grâce à des substituants en *meso* plus éloignés de l'anse phénanthroline. La modification de la Porphen doit aussi apporter une meilleure hydrosolubilité au complexe pour pouvoir comparer les deux systèmes (CDs et CBs).

Les nombreuses études déjà publiées dans la littérature ont permis de rapidement sélectionner et synthétiser les substituants idéaux pour former des édifices porphyrines-CDs stables. Cependant, la faible quantité d'études alliant porphyrines et CB n'a pas encore permis de sélectionner le bon substrat, d'où la nature exploratoire des travaux réalisés.

Enfin, pour produire des mimes d'hémoprotéines auto-assemblés dans l'eau il faudrait remplacer le Zn^{II} dans ces complexes par du Fe^{II}. Une fois ces complexes synthétisés, leur réactivité vis-à-vis de l'oxygène permettra d'évaluer à quel point les CDs ou les CBs modifient l'environnement de la porphyrine.

4 CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse s'est intéressé à l'utilisation d'une porphyrine à anse phénanthroline pour la synthèse de chaînes de rotaxanes porphyriniques ainsi que de modèles d'hémoprotéines hydrosolubles. Ces deux sujets tirent parti de l'accessibilité synthétique, la rigidité, la présence de deux sites de coordination ainsi que la reconnaissance de bases azotées dans l'anse de la Porphyrine. Les propriétés d'auto-organisation ont été mises en avant par la stratégie d'active metal template pour la construction de rotaxane dans le premier projet, alors que des propriétés d'auto-assemblage inhérents aux CDs et CBs ont été utilisées pour aller vers la construction de modèles d'hémoprotéines hydrosolubles dans le second projet.

Le premier sujet a tout d'abord permis d'étudier une réaction de CuAAC pour former un rotaxane porphyrinique par une stratégie d'active metal template. Les différentes conditions réactionnelles testées ont mis en évidence l'utilité du métal dans la porphyrine ainsi que celle de la taille de la base. Malgré l'optimisation réalisée, cette réaction reste limitée par l'encombrement stérique de l'anse provoquant la décooordination du cuivre durant la réaction. Le rotaxane formé (**4-Zn**) a tout de même été étudié et la mobilité de l'axe, bien que restreinte par la coordination du triazole au métal dans la porphyrine, a été confirmée par RMN, UV et cristallographie. Il a été montré, en solution et à l'état fondamental, que l'axe peut être déplacé à l'intérieur de l'anneau par la coordination d'une base au zinc ou par la complexation de cuivre dans la phénanthroline. L'étude d'un rotaxane-C₆₀ (**8-Zn**) analogue a montré que le mouvement de l'axe pouvait être déclenché par des stimuli photochimiques assistés par le solvant ainsi que par l'ajout d'une base coordinante. Ce mouvement moléculaire permet d'augmenter la durée de vie de l'état à charges séparées et ouvre des perspectives dans le domaine des rotaxanes photo-commutables.

Cependant, pour réaliser les chaînes de rotaxanes cibles, capables de collecter et transférer l'énergie lumineuse à une électrode, plusieurs modifications de la synthèse sont nécessaires. Des essais préliminaires de synthèses de guirlandes de porphyrines ont montré que l'encombrement lors de la réaction était très fort, car aucun rotaxane ne s'est formé et seul le produit de CuAAC classique (hors de l'anse) a été obtenu. Une option serait de modifier la Porphen pour agrandir l'anse et ainsi éviter la décooordination du cuivre lors de la formation du triazole. Une autre alternative pourrait être de recourir à la synthèse sur support solide pour éviter les étapes de purifications contraignantes et ainsi pouvoir produire de longues chaînes de rotaxanes porphyriniques facilement. Enfin, pour donner suite à l'échec de la réalisation de chaîne de rotaxanes imbriqués les uns dans les autres, nous avons aussi songé à réaliser des

chaines de type collier de perles en oligomérisant des bases préalablement insérées dans l'anse.

La deuxième partie de ce travail a concerné la synthèse de systèmes auto-assemblés en milieu aqueux pour aller vers la formation de modèles d'hémoprotéines hydrosolubles. Ces assemblages doivent agrandir la famille des modèles d'hémoprotéines déjà synthétisés au laboratoire et permettre des études systématiques de l'influence de la structure sur l'activité du modèle sans modifier le site distal.

Dans un premier temps, en collaboration avec le laboratoire du Dr. Kitagishi (Doshisha, Kyoto), il a été possible de synthétiser des dérivés hydrosolubles de Porphén sulfonaté. Différentes conditions de métallation au zinc et au fer ont permis d'observer une désulfonation sélective. Le dérivé métallé au zinc (**12-Zn**), en milieu aqueux, forme des complexes 1:2 avec des TMe- β -CD. Par ajout d'imidazole, il est possible de former le complexe ternaire 1:2:1 **12-Zn**:(TMe- β -CD)₂:ImH. En milieu aqueux, la liaison hydrogène entre l'imidazole et la phénanthroline de l'anse est toujours opérationnelle et renforcée par le micro-environnement hydrophobe apporté par la proximité des CDs avec la porphyrine. Il reste donc à trouver des conditions de métallation au fer qui n'induiront pas de désulfonation de **12**. Une fois ce complexe (**12-Fe**) paramagnétique synthétisé, il sera alors nécessaire de réaliser le complexe ternaire avec les CDs et l'imidazole. Enfin, après réduction du Fe^{III} en Fe^{II} la coordination d'oxygène moléculaire au fer devra être étudiée pour évaluer la viabilité de cet assemblage comme modèle de myoglobine.

Les dérivés de Porphén cationiques synthétisés (**15-17**, **21-23**) ont permis d'élargir la famille des dérivés de Porphén du laboratoire en mettant l'accent sur l'aspect hydrosoluble de ces composés. Les dérivés de Porphén sulfonates synthétisés au préalable n'ont été hydrosolubles qu'avec quatre charges négatives issues des sulfonates. Les composés cationiques synthétisés ont été substitués avec quatre pyridiniums. Cependant, ces quatre charges positives (**21**, **22** et **23**) n'ont pas suffi pour rendre la molécule soluble dans l'eau pure. Ces composés ont pu être solubilisés dans des mélanges partiellement aqueux pour étudier la formation de complexes d'inclusion avec des CB[7]s.

Des études RMN ¹H et NOESY ont permis, dans le cas de **23**, d'évaluer la position du CB autour du xyle et des expériences DOSY ont montré que le CB et **16** diffusaient partiellement ensemble. L'échange entre la forme encapsulée ou non de **16** semble donc rapide. Les dosages UV-visible réalisés ont mis en évidence que **23**, avec deux charges supplémentaires, avait un K_a plus grand avec les CB[7]s que **16**. En effet, les charges positives peuvent interagir avec les deux portails d'oxygènes des CB[7]s. Cependant, seuls les assemblages binaires 1:1, **16**:CB[7] ou **23**:CB[7], ont pu être mis en évidence. Comme tous

les dérivés de Porphén, **16-Zn** et **23-Zn** ont une constante d'association plus forte pour les imidazoles *N*-H que pour le *N*-méthylimidazole, l'ajout de CB[7] ne change rien à cette tendance. Les complexes binaires avec des CB[7]s semblent même diminuer l'affinité des bases imidazoles avec l'assemblage d'un facteur d'environ deux.

Les complexes 1:1 Porphén:CB[7] n'ont pas augmenté les constantes d'association des bases pour les assemblages comme l'a fait le modèle 1:2 avec les CDs. Pour former le complexe 1:2 et ainsi réguler l'accès au site distal, les groupements hydrophobes doivent être plus éloignés de l'anse pour éviter que l'encapsulation par un premier CB[7] empêche celle d'un second. Il reste donc à synthétiser de nouveaux composés, avec des groupements hydrophobes plus éloignés de l'anse, pour diminuer la gêne stérique, et ainsi permettre à deux CB[7]s d'encapsuler la même molécule. De plus, il sera nécessaire d'augmenter l'hydrosolubilité des nouveaux dérivés pour pouvoir réaliser les études d'encapsulation dans l'eau comme avec les assemblages de CDs. Une fois ces complexes 1:2 formés, l'influence des CBs devra être constatée en mesurant les constantes d'associations des bases imidazoles pour le complexe de Zn^{II}. Enfin, les nouveaux modèles avec CBs devront aussi être déclinés en séries Fe^{II} pour étudier les variations qu'apportent ces deux différents cavitands sur la réactivité du complexe vis-à-vis de l'oxygène.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse permettent d'une part de mieux comprendre la synthèse d'un rotaxane par stratégie d'active metal template ainsi que le déplacement du fil par rapport à l'anneau. Le déplacement du fil par différents stimuli ainsi que les études sur le rotaxane-C₆₀ s'inscrivent dans le développement de machines moléculaires photoactives. Les recherches sur les assemblages de Porphén-CD participent au développement de synthèse accessible pour la formation de modèles d'hémoprotéines hydrosolubles. Enfin, le travail exploratoire autour des dérivés de Porphén cationiques et de CB[7] étend le nombre d'exemples et la compréhension des assemblages porphyrines-CB encore peu présents dans la littérature.

5 PARTIE EXPERIMENTALE

General methods

When necessary, solvents were distilled from sodium/benzophenone (THF, toluene, dioxane), KOH (Et₃N) or calcium hydride (dichloromethane). Other commercially available reagents and solvents were used without further purification. Column chromatography was performed with silica gel (silica gel 60, 0.04-0.063 mm or 0.063-0.100 mm) or alumina from Merck (aluminum oxide 60 standardized). Thin layer chromatography was performed with TLC silica gel 60 or aluminum oxide F254.

Compounds (**1**, **1-Zn**, **2**, **3**, **4** and **4-Zn**),^[62,146] (**7**, **8** and **8-Zn**),^[185] **9**,^[164] (**11**, **12**, **12-Zn** and **13-Zn**),^[288] **10**,^[73] **14**,^[75] **18**,^[278] and **20**^[289] were synthesized according to previously described procedures.

NMR spectra were recorded either on Bruker Avance 300, 400, 500 or 600 MHz spectrometers. Chemical shifts were referenced with residual solvent protons. DOSY experiments were conducted by Dr. Bruno Vincent on the Bruker Avance 600 MHz instrument. The following abbreviations are used in reporting NMR data: s, singlet; br s, broad singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; p, quintet; dd, doublet of doublets; m, multiplet. Mass spectra were obtained by ESI-TOF or MALDI-TOF (337 nm nitrogen laser for desorption, dithranol used as matrix) experiments. The ions (*m/z*) were analyzed on a Bruker daltonics microTOF for ESI and a Bruker Autoflex II TOF-TOF for MALDI. UV-vis spectra were recorded on a Cary 5000 UV/vis/NIR double-beam spectrometer.

X-ray analysis and solving were performed either by Lydia Karmazin or Corinne Bailly (Service de radiocristallographie, Fédération de Chimie "Le Bel", Strasbourg) using a Bruker APEX II DUO Kappa-CCD diffractometer using Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), by Nathalie Kyritsakas-Gruber (Laboratoire de tectonique moléculaire, UMR 7140, Strasbourg) using a Bruker APEX8 CCD diffractometer using Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), or by Dr. Philippe Ochsenbein at Soleil using synchrotron radiation ($\lambda = 0.7745 \text{ \AA}$).

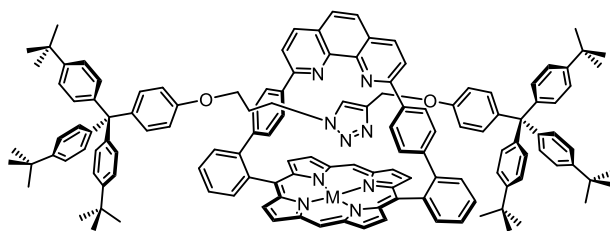
The absorption and the transient absorption spectroscopy of **8** and **8-Zn** was performed in the laboratory of Dr. Dirk Guldi (Erlangen-Nürnberg University). Details about these experiments can be found in the supporting information of reference ^[185]. The association constants of **12**:CD₂ with imidazoles were measured in the laboratory of Dr. Hiroaki Kitagishi (Doshisha University). Details about these experiments can be found in the supporting information of reference ^[288]. CB[7] was provided by the laboratory of Pr. Eric Masson (Ohio

State University). The association constants of **16**, **16-Zn**, and **23-Zn** with CB[7] and imidazoles were calculated by Dr. Mourad Elhabiri (ECPM, Strasbourg) using Spectfit.

All binding studies were carried out with HPLC grade MeCN ($\geq 99.9\%$). To prevent any photochemical degradation, all the solutions were protected from exposure to daylight. All stock solutions were prepared using an AB204-S Mettler Toledo balance (precision 0.1 mg), and complete dissolution was achieved using an ultrasonic bath. The concentrations of stock solutions of the receptors and substrates were calculated based on the quantitative dissolution of solid samples.

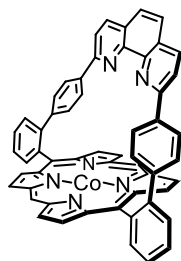
The spectrophotometric titrations were carried out in a 1 cm or 0.1 cm quartz optical cell by the addition of known microvolumes of stock solutions with Hamilton syringes. The corresponding UV-vis spectra were recorded from 300 to 800 nm on a Cary 5000 spectrophotometer.

The spectrophotometric data were analysed with the Spectfit^[290] program that adjusts the absorptivities and the stability constants of the species formed at equilibrium. Spectfit uses factor analysis to reduce the absorbance matrix and to extract the eigenvalues prior to the multiwavelength fit of the reduced data set according to the Marquardt^[291] algorithm.



General procedure for the optimization studies of 4-Zn

A solution of “1-[Zn]” and “copper salt” in degassed “solvent” was added to a sealable Schlenk, round bottom flask, high-pressure reactor or a flask for microwave synthesis, eventually sonicated for 20 sec and stirred at rt under argon for 10 min. **2**, **3** and “base” were added to the vessel which was eventually closed and heated. After cooling to rt, the solution was washed with a saturated aqueous solution of EDTA. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and filtered. To the organic layer was added trifluoroacetic acid (2.0 mL) and the solution was stirred at rt for 1 h. The solution was washed with 1 M NaOH_{aq} and then with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvents under vacuum, the product was purified by column chromatography on silica gel (DCM, then CH₂Cl₂ with 1% MeOH).



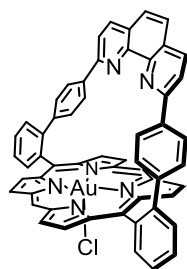
Synthesis of 1-Co

A solution of **1** (100 mg, 0.126 mmol) in CHCl₃ (50 mL) was degassed by bubbling argon for 10 min. The solution was heated at reflux and a saturated solution of Co(OAc)₂·5H₂O in MeOH (2 mL) was added and the solution was then refluxed for 1 day under argon. The solution was cooled to rt and concentrated to approximately 5 mL. Methanol (50 mL) was added to induce precipitation. The mixture was cooled to 0 °C and filtered. The solid was washed with cold MeOH (2 x 15 mL) and pentane (20 mL) to afford **1-Co** as a red powder (95 mg, 0.112 mmol, 89%).

¹H NMR: Paramagnetic compound

UV-vis: (THF/MeOH: 10/1) λ_{max}, nm (ε in M⁻¹.cm⁻¹): 284 (59,300), 310 (52,400), 423 (230,400), 537 (11,100).

ESI-MS: *m/z*: calculated for C₅₆H₃₂CoN₆: 847.20; found: 847.20 [M]⁺



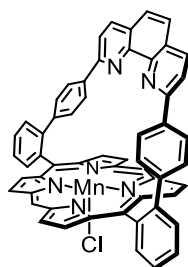
Synthesis of 1-AuCl

A solution of **1** (100 mg, 0.126 mmol), KAuCl₄·5H₂O (200 mg, 0.42 mmol) and NaOAc (60 mg, 0.73 mmol) in chlorobenzene (20 mL) was heated at reflux for 20 h. LiCl (5 g, 117 mmol) was added and the reflux was continued for 15 min. The mixture was cooled to rt and washed with water (30 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (50 mL). The organic phase was washed successively with water (3 x 70 mL) and brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and NaCl and filtered. Solvents were removed under vacuum and the crude product was purified by column chromatography on alumina (CH₂Cl₂ then CH₂Cl₂/MeOH: 99/1), to yield **1-AuCl** as an orange powder (35 mg, 0.034 mmol, 27%)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.32 (s, 2H), 9.99 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 9.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 8.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.21 – 8.07 (m, 6H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H).

UV-vis: (CH₂Cl₂) λ_{max}, nm (ε in M⁻¹.cm⁻¹): 242 (15,800), 282 (15,200), 405 (233,200), 520 (5,600) nm.

ESI-MS: *m/z*: calculated for C₅₆H₃₂AuN₆: 985.23; found: 985.24 [M]⁺



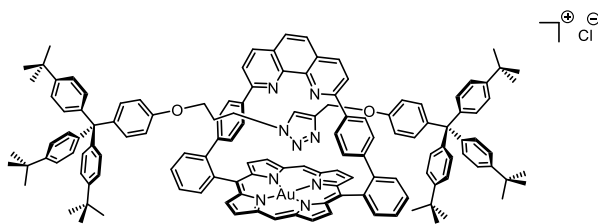
Synthesis of **1-MnCl**

A solution of **1** (200 mg, 0.252 mmol), NaOAc (2 g, 24 mmol) and MnCl₂·4H₂O (2 g, 10 mmol) in acetic acid (40 mL) was heated at reflux for 30 min and then cooled overnight to rt. The mixture was filtered and washed with distilled water (5 x 25 mL). The solid was dissolved in MeOH and filtered over alumina. The MeOH was removed under vacuum, CH₂Cl₂ (50 mL) was added and the solution was washed with a saturated aqueous solution of EDTA, dried over Na₂SO₄, filtered and dried to yield **1-MnCl** as a brown powder (50 mg, 0.056 mmol, 22%).

¹H NMR: Paramagnetic compound

UV-vis: (CH₂Cl₂) λ_{max}, nm (ε in M⁻¹.cm⁻¹): 239 (61,400), 283 (68,200), 474 (85,400), 574 (8,400), 604 (4,600)

ESI-MS: *m/z* calculated for C₅₆H₃₂N₆MnClH 879.18; found: 879.18 [M]⁺



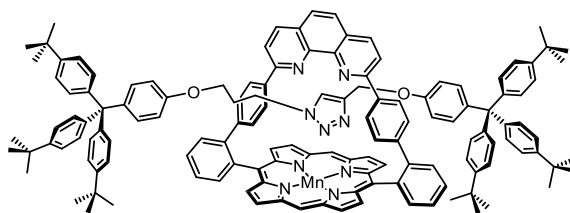
Synthesis of 4-AuCl

A mixture of **4-AuCl** (25 mg, 0.024 mmol) and $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (8.1 mg, 0.022 mmol) in degassed CH_2Cl_2 (3 mL) was added to a sealable Schlenk, sonicated for 20 sec and stirred at rt under argon for 10 min. **2** (17 mg, 0.03 mmol), **3** (21 mg, 0.03 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.26 ml of a 0.1 M solution in CH_2Cl_2) were added to the solution, then the Schlenk was sealed and heated at 42 °C for 20 h. After cooling to rt, the solution was washed with a saturated aqueous solution of EDTA and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 , then $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99/1). The product was solubilized in toluene and precipitation was induced using cyclohexane. The product was filtered and dried under vacuum to yield a slightly impure orange product (22 mg, 0.01 mmol, 42%). Further purification attempts were unsuccessful.

^1H NMR: (500 MHz, Dichloromethane- d_2) δ 10.90 (s, 2H), 9.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 9.48 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 8.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 8.18 – 8.11 (m, 4H), 8.09 – 8.01 (m, 6H), 7.64 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 12H), 7.16 – 7.12 (m, 12H), 6.87 – 6.81 (m, 4H), 6.78 – 6.71 (m, 8H), 6.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 5.13 (s, 2H), 4.56 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.36 (quint, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.29 (s, 27H), 1.29 (s, 27H).

UV-vis: (CH_2Cl_2) λ_{max} , nm (rel. abs.): 241 (0.241), 283 (0.354), 402 (1), 516 (0.079), 562 (0.032)

ESI-MS: m/z : calculated for $\text{C}_{136}\text{H}_{127}\text{AuN}_9\text{O}_2$: 2114.97; found: 2114.98 [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$



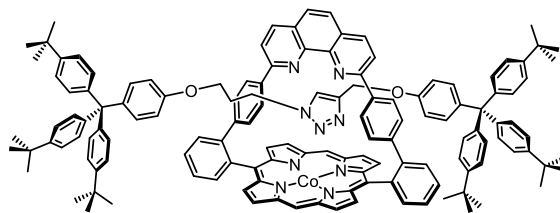
Synthesis of 4-MnCl

A mixture of **4-MnCl** (25 mg, 0.024 mmol) and $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (9 mg, 0.024 mmol) in degassed CH_2Cl_2 (5 mL) was added to a sealable Schlenk, sonicated for 20 sec and stirred at rt under argon for 10 min. **2** (25 mg, 0.044 mmol), **3** (25 mg, 0.035 mmol) and DIPEA (0.010 ml) were added to the solution before being sealed and heated at 42 °C for 20 h. After cooling to rt, the solution was washed with a saturated aqueous solution of EDTA and the organic phase extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under vacuum. The product was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 then $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99/1). Solvents were removed under vacuum to yield a violet powder (22 mg, 0.012 mmol, 40%).

$^1\text{H NMR}$: Paramagnetic compound

UV-vis: (CH_2Cl_2) λ_{max} , nm (rel. abs.): 380 (0.591), 397 (0.541), 472 (1), 566 (0.141), 603 (0.054)

ESI-MS: m/z calculated for $\text{C}_{136}\text{H}_{127}\text{MnN}_9\text{O}_2$ 1972.95; found: 1972.95 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$

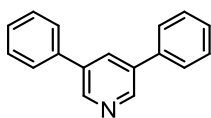


Synthesis of 4-Co

A mixture of **1-CoCl** (25 mg, 0.029 mmol) and $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (9.8 mg, 0.011 mmol) in degassed CH_2Cl_2 (6 mL) was added to a sealable Schlenk, sonicated for 20 sec and stirred at rt under argon for 10 min. **2** (19 mg, 0.032 mmol), **3** (25 mg, 0.033 mmol) and DIPEA (0.32 ml of a 0.1 M solution in CH_2Cl_2) were added to the solution before being sealed and heated to 42 °C for 20 h. After cooling at rt, the solution was washed with a saturated aqueous solution of EDTA (50 mL) and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under vacuum. The product was purified by column chromatography on alumina (CH_2Cl_2 then $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99/1) to yield a slightly impure red product (22 mg, 0.01 mmol, 38%). Further purification attempts were unsuccessful.

UV-vis: (CH_2Cl_2) λ_{max} , nm (ϵ in $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 241 (22,600), 282 (33,200), 402 (93,700), 516 (7,400), 547 (3,000)

ESI-MS: m/z : calculated for $\text{C}_{136}\text{H}_{127}\text{CoN}_9\text{O}_2$: 1976.94; found: 1976.94 $[\text{M}]^+$

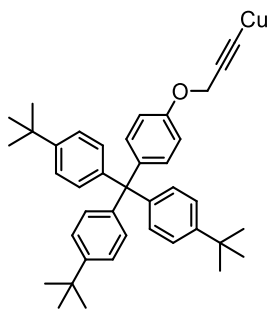


Synthesis of 3,5-diphenylpyridine

A biphasic solution of 3,5-dibromopyridine (1 g, 4.22 mmol) and phenylboronic acid (1.2 g, 10.55 mmol) in toluene (80 mL), MeOH (10 mL) and water (42 mL) was degassed by bubbling argon for 10 min. K_2CO_3 (11.7 g, 84.4 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (4.62 mg, 0.004 mmol) were added and the solution was heated at reflux under argon for 1 day. Degassed toluene (30 mL), water (15 mL), MeOH (3 mL) and $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0.0043 mmol) were added and refluxing was continued for 2 h. The solution was cooled to rt and transferred to a separatory funnel containing diethyl ether (50 mL) and aqueous ammonia (28%, 50 mL). The aqueous phase was discarded and the organic layer was washed with water (50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and solvents were removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford 3,5-diphenylpyridine (300 mg, 1.29 mmol, 30%) as a white powder.

Procedure adapted from ^[140]

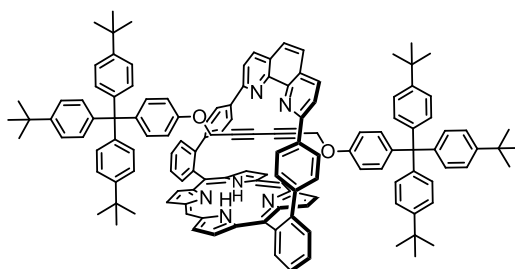
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 8.05 (t, $J = 2.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 4H), 7.55 – 7.37 (m, 6H).



Synthesis of the copper acetylide

2 (100 mg, 0.184 mmol) and $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (68 mg, 0.184 mmol) were dissolved in CH_2Cl_2 (4 mL) at rt under argon. Triethylamine (1 mL) was slowly added. After stirring at rt for 30 min, the mixture was dried under vacuum and the solid was triturated in CH_2Cl_2 , filtered, washed with CH_2Cl_2 (4 x 15 mL) and dried under vacuum to yield the copper acetylide as a yellow powder (90 mg, 0.148 mmol, 80%).

ESI-MS: m/z : 764.57 $[\text{M}+2\text{CH}_3\text{CN}+\text{DMSO}]^+$, calculated for $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{CuN}_2\text{O}_2\text{S}$: 764.34

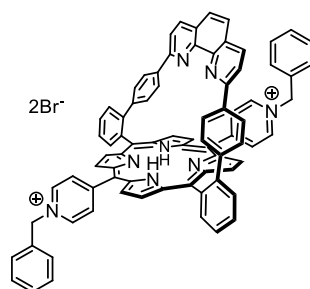


Synthesis of **6**

A solution of **1-Zn** (25 mg, 0.029 mmol) and CuI (4.9 mg, 0.026 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) and MeCN (1 mL) was stirred at rt under argon for 30 min. Solvents were removed under vacuum and the red powder was taken in toluene (1.5 mL) and THF (1.5 mL). This solution was transferred to a 5 mL solvothermal vial containing **2** (39.9 mg, 0.072 mmol) in toluene (1 mL). K₂CO₃ (14 mg, 0.10 mmol) and I₂ (11 mg, 0.043 mmol) were added. The vial was sealed under argon and heated at 100 °C for 48 h. The mixture was extracted with an aqueous saturated solution of EDTA (20% conc. ammonia), dried over Na₂SO₄ and filtered. Solvents were removed under vacuum. The resulting powder was dissolved with CH₂Cl₂ (5 mL) and TFA (2 mL) was added. After stirring at rt for 2 h, the solution was neutralized with 1 M NaOH. The layers were separated and CH₂Cl₂ was removed under vacuum to yield a red powder.

The product could not be obtained pure, but its presence was detected by Mass spectrometry.

ESI-MS: *m/z*: calculated for (C₁₃₆H₁₂₂D₂N₆O₂)H: 1876.00; found: 1876.00 [M+H]⁺

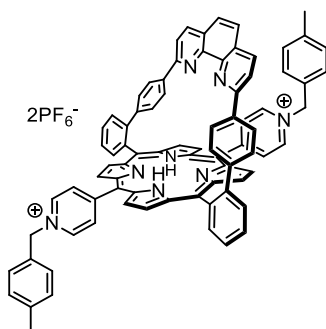


Synthesis of 15

A mixture of **14**^[75] (100 mg, 0.10 mmol) and benzyl bromide (1 mL, 8.4 mmol) in acetonitrile (60 mL) was heated at reflux for 18 h. The solution was cooled to rt and the solvent was removed under vacuum. The solid was taken in toluene (10 mL) and sonicated to produce a green suspension that was filtered and washed with toluene, cyclohexane, and hexane (20 mL each). The solid was purified by column chromatography on alumina (acetonitrile containing 1-10% MeOH) to yield **15** as a red-violet powder (60 mg, 0.044 mmol, 44%).

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 9.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 9.01 (br s, 4H), 8.93 (br s, 8H), 8.64 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.10 – 8.05 (td, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 4H), 7.88 - 7.75 (m, 4H), 7.68 (s, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 – 7.55 (m, 6H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.17 (s, 4H).

ESI-MS: *m/z*: calculated for C₈₀H₅₄N₈, 563.22; found: 563.22 [M]²⁺



Synthesis of **16**

A mixture of **14** (30 mg, 0.03 mmol) and 4-methylbenzyl bromide (300 mg, 1.62 mmol) in acetonitrile (15 mL) was refluxed for 18 h. The solution was cooled to rt and the solvent was removed under vacuum. The solid was recovered in toluene and sonicated. The resulting suspension was filtered and washed with toluene, cyclohexane, and hexane (20 mL each). The solid was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂ (250 mL) then acetonitrile containing 1% KPF_{6(aq)}). The solvents were removed, and water was added to the solid and sonicated. The resulting suspension was sonicated, filtered and rinsed with water. The solid was dried under vacuum yielding **16** as a red-violet powder (30 mg, 0.02 mmol, 65%).

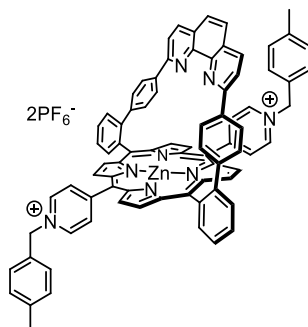
¹H NMR (300 MHz, Acetonitrile-d₃) δ 9.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 9.01 (d, *J* = 4.9 Hz, 4H), 8.85 (d, *J* = 4.9 Hz, 4H), 8.76 (br s, 4H), 8.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.23 (br s, 2H), 8.06 (td, *J* = 7.6, 7.6, 1.4 Hz, 2H), 8.00 – 7.84 (m, 4H), 7.69 (br s, 4H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 5.94 (s, 4H), 2.43 (s, 6H), -2.79 (s, 2H).

¹⁹F NMR (282 MHz, Acetonitrile-d₃) δ -72.96 (d, *J* = 706 Hz)

³¹P NMR (121 MHz, Acetonitrile-d₃) δ -144.6 (h, *J* = 706 Hz)

UV-vis: (MeCN/H₂O 1/1) λ_{max}, nm (rel. abs.): 273 (0.349), 430 (1), 521 (0.054), 562 (0.035), 594 (0.011), 654 (0.012).

ESI-MS: *m/z*: calculated for C₈₂H₅₈N₈: 577.24; found: 577.24 [M]²⁺



Synthesis of 16-Zn

A mixture of **16** (20 mg, 0.014 mmol) and $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (60 mg, 0.27 mmol) in MeOH (5 mL) and MeCN (5 mL) was refluxed for 1.5 h. The initially violet solution turned rapidly green. The heating was then stopped and a saturated aqueous solution of KPF_6 (20 mL) was added to the hot solution. The precipitate was filtered and washed successively with a saturated aqueous solution of KPF_6 (2 x 20 mL) and water (5 x 20 mL). The precipitate was dissolved in a minimum of acetone. The solvent was removed under vacuum to yield **16-Zn** as a green powder (20 mg, 0.013 mmol, 94%).

NMR of the PF_6^- salt.

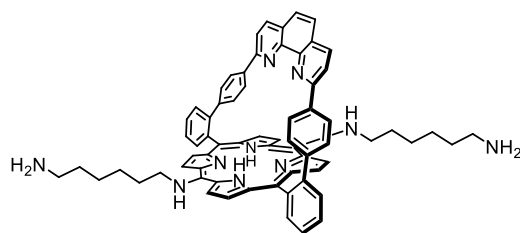
^1H NMR (300 MHz, Acetonitrile- d_3) δ 9.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 8.97 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 8.83 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 8.76 – 8.68 (m, 4H), 8.64 (m, 2H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.07 – 7.98 (m, 2H), 7.97 – 7.86 (m, 4H), 7.64 (s, 2H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H) 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 6.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 5.92 (s, 4H), 2.43 (s, 6H).

^{19}F NMR (292 MHz, Acetonitrile- d_3) δ -72.96 (d, $J = 706$ Hz)

^{31}P NMR (121 MHz, Acetonitrile- d_3) δ -144.6 (h, $J = 706$ Hz)

UV-vis: (MeCN/ H_2O 1/1) λ_{max} , nm (rel. abs.): 283 (0.397), 308 (0.380), 445 (1), 567 (0.069), 628 (0.069).

ESI-MS: m/z : calculated for $\text{C}_{82}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{Zn}$, 608.20; found: 608.20 $[\text{M}]^{2+}$

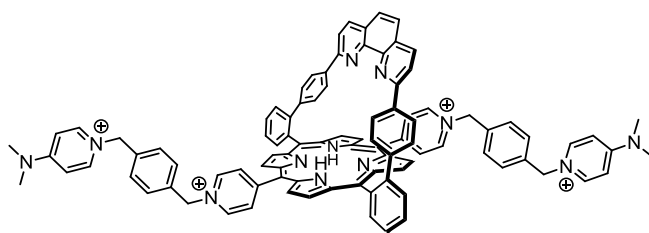


Synthesis of 17

A mixture of freshly sublimed 1,6-diaminohexane (1 g, 8.6 mmol) and **10** (50 mg, 0.05 mmol) in degassed THF (25 mL) was refluxed for 24 h. After cooling to rt, the solvent was removed, and the residue was recovered with water (50 mL) and sonicated. The solid precipitate was filtered and thoroughly washed with water. The solid was purified by column chromatography on alumina ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5). The green and brown bands (R_f 0.5) were recovered together to yield **17** as a green solid (10 mg, 0.01 mmol, 20%). The product is air-sensitive, and the oxidized product can be reduced with NaBH_4 in MeOH.

ESI-MS: m/z 1019.52 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculated for $\text{C}_{68}\text{H}_{63}\text{N}_{10}$, 1019.52.

R_f: 0.5 (Alumina, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95/5)



Synthesis of 21

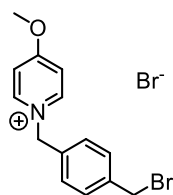
A mixture of **14** (70 mg, 0.07 mmol) and **18**^[292] (280 mg, 0.72 mmol) in degassed DMF (3 mL) was heated at 100°C for 3 days. After cooling to rt, toluene (50 mL) was added and the mixture was filtered. The solid was dissolved in methanol and the solvent was removed under vacuum. The solid was dissolved in a solution of water (15 mL) and methanol (5 mL), then a saturated aqueous solution of KPF₆ was added. The resulting precipitate was filtered and washed with water. The solid was purified by column chromatography on silica gel (acetonitrile 93%, saturated aqueous solution of KNO₃ 2%, and water 5%) to yield slightly impure **21**, as a green powder (15 mg, 0.01 mmol, 14%). To obtain the chloride salt, the PF₆ salt is solubilized in the minimum of MeCN and a saturated solution of Tetrabutylammonium chloride in MeCN is added until precipitation occurs. The precipitate is filtered and rinse with MeCN and water. The solid is then dried under vacuum.

Characterization of the Cl⁻ salt.

¹H NMR (500 MHz, Dimethylsulfoxide-d₆) δ 9.58 (br s, 4H), 9.39 (br s, 2H), 9.00 (br s, 4H), 8.91 (d, *J* = 5.0 Hz, 4H), 8.77 (br s, 2H), 8.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.75 (s, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 6.76 – 6.62 (m, 8H), 6.15 (s, 4H), 5.50 (s, 4H), 4.07 (s, 12H), -2.81 (s, 2H).

UV-vis: (MeOH) λ_{max}, nm (rel. abs.): 288 (0.781), 432 (1), 523 (0.071), 563 (0.050), 596 (0.021), 657 (0.0279)

ESI-MS: *m/z* calculated for (C₉₆H₇₆N₇₂): 349.16; found: 349.16[M]⁴⁺

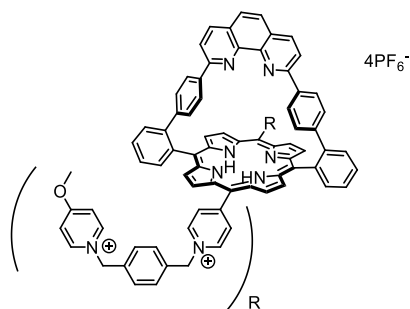


Synthesis of 19

A solution of α,α' -dibromoxylene (5.2 g, 19.2 mmol) in butanone (150 mL) was stirred for 10 min at rt. 4-methoxypyridine (1 mL, 9.8 mmol) in butanone (50 mL) was added dropwise. The solution was stirred at rt for 3 h. Diethyl ether (300 mL) was added and the resulting mixture was filtered and dried under vacuum. The solid was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 9/1) and then recrystallized from CH₂Cl₂/cyclohexane to yield the product as colorless crystals (1.5 g, 4.0 mmol, 40%).

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.82 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.15 (s, 3H).

ESI-MS: m/z calculated for C₁₄H₁₅NBrNO, 292.03; found: 292.03 [M]⁺



Synthesis of **22**

A mixture of **14** (43 mg, 0.045 mmol) and **20**^[289] (200 mg, 0.37 mmol) in acetonitrile (15 mL) was heated at reflux for 2 h. More acetonitrile (10 mL) was added, and the solution was refluxed for 18 h. The solution was cooled to rt and the solvent was removed under vacuum. A saturated solution of KPF₆ in water (5 mL) was added, then CH₂Cl₂ and water were added until complete dissolution. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). The combined organic layers were evaporated to give a greenish solid. The solid was dissolved in the minimum of acetone/H₂O (1/1) and saturated aqueous solution of KPF₆ was added until precipitation occurs. The resulting precipitate was filtered and washed with water to yield **22** (26 mg, 0.017 mmol, 38% yield) as a green solid.

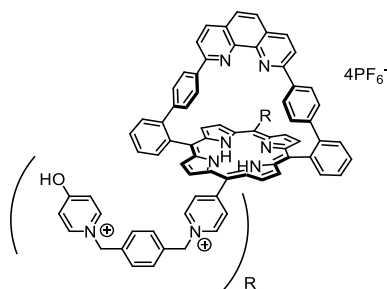
Characterization of the PF₆⁻ salt.

¹H NMR (500 MHz, Acetone-d₆) δ 9.59 (s, 4H), 9.31 – 9.12 (m, 4H), 9.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 9.00 – 8.95 (m, 8H), 8.72 – 8.64 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.10 – 8.06 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.99 – 7.95 (m, 4H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 6.82 – 6.71 (m, 8H), 6.38 (s, 4H), 5.97 (s, 4H), 4.22 (s, 6H), -2.65 (s, 2H).

¹⁹F NMR (292 MHz, Acetonitrile-d₃) δ -72.6 (d, *J* = 707.5 Hz)

³¹P NMR (121 MHz, Acetonitrile-d₃) δ -144.3 (h, *J* = 707.5 Hz)

ESI-MS: *m/z* 342.64 [M]⁴⁺, calculated for C₉₄H₇₀N₁₀O₂, 342.564



Synthesis of **23**

A mixture of **14** (100 mg, 0.10 mmol) and **19** (400 mg, 1.05 mmol) in degassed DMF (10 mL) was heated at 75 °C under argon. After 48 h, more **19** (200 mg, 0.52 mmol) and DMF (1 mL) were added and the solution was heated for 4 more days at 75 °C. After cooling to rt, the solvent was removed under vacuum and the solid was dissolved in acetonitrile. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (acetonitrile 78%, water 20%, and a saturated aqueous KNO₃ solution 2%). The solid was dissolved in a water/MeOH 1/1 solution and a saturated aqueous solution of KPF₆ was added. The resulting precipitate was filtered, washed with diethyl ether and water. To obtain de chloride salt, the solid was dissolved in acetonitrile and a saturated solution of tetraethylammonium chloride in acetonitrile was added. The resulting precipitate was filtered and washed with water to yield **23** as a green powder (30 mg, 0.02 mmol, 20%).

Characterization of the PF₆⁻ salt.

¹H NMR (500 MHz, Acetone-d₆) δ 9.69 (s, 4H), 9.22 (br s, 4H), 8.99 (br s, 4H), 8.95 (br s, 4H), 8.66 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.15 – 8.06 (m, 2H), 8.01 – 7.94 (m, 4H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 6.81 – 6.70 (m, 8H), 6.40 (s, 4H), 6.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 5.23 (s, 4H), -2.67 (s, 2H).

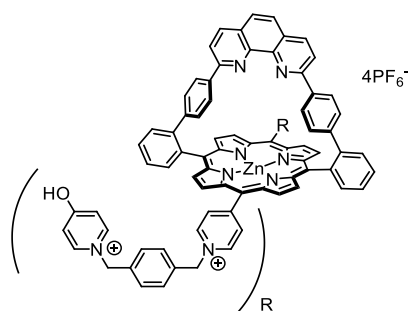
The OH protons are not visible due to exchange with water.

¹⁹F NMR (292 MHz, Acetonitrile-d₃) δ -72.5 (d, *J* = 707.3 Hz)

³¹P NMR (121 MHz, Acetonitrile-d₃) δ -144.1 (h, *J* = 707.3 Hz)

UV-vis: (MeCN/H₂O 1/1) λ_{max}, nm (rel. abs.): 268 (0.564), 431 (1), 521 (0.085), 562 (0.069), 693 (0.043), 654 (0.045).

ESI-MS: *m/z* calculated for C₉₂H₆₆N₁₀O₂(PF₆), 495.83; found: 495.83 [M+PF₆]¹³⁺



Synthesis of **23-Zn**

A mixture of **23** (12 mg, 0.006 mmol), Zn(OAc)₂·2H₂O (60 mg, 0.27 mmol) and K₂CO₃ (20 mg, 0.14 mmol) in MeOH (5 mL) and water (1 mL) was sonicated for 1 minute and stirred at rt for 2 h. Water (20 mL) and KPF₆ (100 mg) were added and the mixture was sonicated and then stirred overnight. The mixture was filtered and washed with water to yield **23-Zn** as a green powder (10 mg, 0.005 mmol, 80%). To obtain the chloride salt, the product was dissolved in a solution of acetone and MeOH (1/1) before addition of TBACl in MeOH. The mixture was filtered twice and washed with toluene/MeOH (97/3), diethyl ether and pentane (quantitative).

Characterization of the PF₆⁻ salt.

¹H NMR (500 MHz, Acetone-d₆) δ 9.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 8.95 – 8.88 (m, 4H) 8.95 (d, *J* = 4.7 Hz, 4H), 8.88 (d, *J* = 4.7 Hz, 4H), 8.73 – 8.59 (m, 2H), 8.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.12 – 8.01 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.76 (s, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.35 (s, 4H), 6.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 5.31 (s, 4H).

The OH protons are not visible due to exchange with water.

¹⁹F NMR (292 MHz, Acetonitrile-d₃) δ -72.5 (d, *J* = 707.3 Hz)

³¹P NMR (121 MHz, Acetonitrile-d₃) δ -144.2 (h, *J* = 707.3 Hz)

UV-vis: (MeCN/H₂O 1/1) λ_{max}, nm (rel. abs.): 267 (0.555), 308 (0.338), 446 (1), 566 (0.052), 629 (0.052).

ESI-MS: *m/z*: calculated for C₉₂H₆₄N₁₀O₂Zn: 1404.45; found: 1404.45 [M-4PF₆]⁴⁺

6 REFERENCES

- [1] A. R. Battersby, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 507–526.
- [2] M. K. Panda, K. Ladomenou, A. G. Coutsolelos, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 2601–2627.
- [3] M. Gouterman, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 1139–1161.
- [4] M. Gouterman, *J. Mol. Spectrosc.* **1961**, *6*, 138–163.
- [5] Y.-H. Zhang, W.-J. Ruan, Z.-Y. Li, Y. Wu, J.-Y. Zheng, *Chem. Phys.* **2005**, *315*, 201–213.
- [6] X. F. Wang, H. Tamiaki, *Energy Environ. Sci.* **2010**, *3*, 94–106.
- [7] J. Arnold, D. Y. Dawson, C. G. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2707–2713.
- [8] K. Tashiro, K. Konishi, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7921–7926.
- [9] B. Meunier, S. P. de Visser, S. Shaik, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3947–3980.
- [10] S. E. V. Phillips, B. P. Schoenborn, *Nature* **1981**, *292*, 81–82.
- [11] J. P. Collman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *10*, 265–272.
- [12] E. R. Henry, S. Bettati, J. Hofrichter, W. A. Eaton, *Biophys. Chem.* **2002**, *98*, 149–164.
- [13] L. Pauling, *Nature* **1964**, *203*, 182–183.
- [14] I. Blumenthal, *J. R. Soc. Med.* **2017**, *94*, 270–272.
- [15] J. P. Collman, J. I. Brauman, K. M. Doxsee, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1979**, *76*, 6035–6039.
- [16] S. Y. Park, T. Yokoyama, N. Shibayama, Y. Shiro, J. R. H. Tame, *J. Mol. Biol.* **2006**, *360*, 690–701.
- [17] J. A. Raub, M. Mathieu-Nolf, N. B. Hampson, S. R. Thom, *Toxicology* **2000**, *145*, 1–14.
- [18] S. Ferguson-Miller, G. T. Babcock, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2889–2907.
- [19] T. Tsukihara, H. Aoyama, E. Yamashita, T. Tomizaki, H. Yamaguchi, K. Shinzawa-Itoh, R. Nakashima, R. Yaono, S. Yoshikawa, *Science* **1995**, *269*, 1069–1074.
- [20] F. MacMillan, A. Kannt, J. Behr, T. Prisner, H. Michel, *Biochemistry* **1999**, *38*, 9179–9184.
- [21] J. L. Beard, H. Dawson, D. J. Piñero, *Nutr. Rev.* **2009**, *54*, 295–317.
- [22] S. Yoshikawa, A. Shimada, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1936–1989.
- [23] H. Michel, *Biochemistry* **1999**, *38*, 15129–15140.
- [24] M. T. Madigan, D. O. Jung, in *Purple Phototrophic Bacteria*, Springer Netherlands, Dordrecht, **2009**.
- [25] R. J. Cogdell, A. T. Gardiner, A. W. Roszak, C. J. Law, J. Southall, N. W. Isaacs, *Photosynth. Res.* **2004**, *81*, 207–214.
- [26] R. J. Cogdell, N. W. Isaacs, A. A. Freer, T. D. Howard, A. T. Gardiner, S. M. Prince, M. Z. Papiz, *FEBS Lett.* **2003**, *555*, 35–39.
- [27] D. L. Dexter, *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 836–850.
- [28] Th. Förster, *Ann. Phys.* **1948**, *437*, 55–75.
- [29] B. Robert, R. J. Cogdell, R. van Grondelle, in *Light-Harvesting Antennas in Photosynthesis*, Springer Netherlands, Dordrecht, **2003**.
- [30] P. D. Harvey, C. Stern, C. P. Gros, R. Guillard, *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 395–405.
- [31] A. Govorov, P. L. Hernández Martínez, H. V. Demir, *Understanding and Modeling Förster-Type Resonance Energy Transfer (FRET)*, Springer Singapore, Singapore, **2016**.
- [32] A. Forman, M. W. Renner, E. Fujita, K. M. Barkigia, M. C. W. Evans, K. M. Smith, J. Fajer, *Isr. J. Chem.* **1989**, *29*, 57–64.
- [33] B. Röder, M. Büchner, I. Rückmann, M. O. Senge, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 1152–1158.

- [34] S. M. Prince, M. Z. Papiz, A. A. Freer, G. McDermott, A. M. Hawthornthwaite-Lawless, R. J. Cogdell, N. W. Isaacs, *J. Mol. Biol.* **1997**, *268*, 412–423.
- [35] A. W. Roszak, *Science* **2003**, *302*, 1969–1972.
- [36] A. T. Gardiner, D. M. Niedzwiedzki, R. J. Cogdell, *Faraday Discuss.* **2018**, *207*, 471–489.
- [37] P. D. Harvey, *Can. J. Chem.* **2014**, *92*, 355–368.
- [38] A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.* **2002**, *32*, 476–476.
- [39] A. D. Adler, L. Sklar, F. R. Longo, J. D. Finarelli, M. G. Finarelli, *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 669–678.
- [40] J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 827–836.
- [41] C. H. Lee, J. S. Lindsey, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11427–11440.
- [42] D. M. Wallace, S. H. Leung, M. O. Senge, K. M. Smith, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7245–7257.
- [43] J. S. Manka, D. S. Lawrence, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6989–6992.
- [44] M. Momenteau, C. A. Reed, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 659–698.
- [45] D. Dolphin, *The Porphyrins*, Elsevier, Vancouver, **1978**.
- [46] A. B. Hoffman, D. M. Collins, V. W. Day, E. B. Fleischer, T. S. Srivastava, J. L. Hoard, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3620–3626.
- [47] J. P. Collman, R. R. Gagne, C. Reed, T. R. Halbert, G. Lang, W. T. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1427–1439.
- [48] T. G. Traylor, D. Campbell, S. Tsuchiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4748–4749.
- [49] A. R. Battersby, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 117–119.
- [50] J. Almog, J. E. Baldwin, M. J. Crossley, J. F. Debernardis, R. L. Dyer, J. R. Huff, M. K. Peters, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3589–3601.
- [51] E. Rose, A. Lecas, M. Quelquejeu, A. Kossanyi, B. Boitrel, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178–180*, 1407–1431.
- [52] P. Maillard, C. Schaeffer, C. Huel, J.-M. Lhoste, M. Momenteau, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1988**, 3285.
- [53] M. Momenteau, D. Lavalette, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 341.
- [54] J. P. Collman, S. Ghosh, A. Dey, R. A. Decréau, Y. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5034–5035.
- [55] J. P. Collman, R. A. Decréau, C. Zhang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3546–3549.
- [56] C. Ruzié, P. Even, D. Ricard, T. Roisnel, B. Boitrel, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 1338–1348.
- [57] J. P. Collman, L. Fu, P. C. Herrmann, Z. Wang, M. Rapta, M. Bröring, R. Schwenninger, B. Boitrel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *37*, 3397–3400.
- [58] D. Ricard, A. Didier, M. L’Her, B. Boitrel, *C. R. Chim.* **2002**, *5*, 33–36.
- [59] S. C. Lee, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11789–11798.
- [60] B. R. Serr, C. E. L. Headford, O. P. Anderson, C. M. Elliott, K. Spartalian, V. E. Fainzilberg, W. E. Hatfield, B. R. Rohrs, S. S. Eaton, G. R. Eaton, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 5450–5465.
- [61] S. C. Lee, R. H. Holm, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4745–4753.
- [62] J. A. Wytko, E. Graf, J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1015–1018.
- [63] C. Brückner, J. J. Posakony, C. K. Johnson, R. W. Boyle, B. R. James, D. Dolphin, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **1998**, *2*, 455–465.
- [64] P. Clezy, G. Smythe, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 239.
- [65] F. Melin, C. Boudon, M. Lo, K. J. Schenk, M. Bonin, P. Ochsenbein, M. Gross, J. Weiss, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2007**, *11*, 212–221.
- [66] S. Zong, M. Wu, J. Gu, T. Liu, R. Guo, M. Yang, *Cell Res.* **2018**, *28*, 1026–1034.

- [67] G. Henkel, A. Müller, S. Weissgräber, G. Buse, T. Soulimane, G. C. M. Steffens, H.-F. Nolting, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1488–1492.
- [68] M. Lo, D. Mahajan, J. A. Wytko, C. Boudon, J. Weiss, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2487–2490.
- [69] P. Vorburger, M. Lo, S. Choua, M. Bernard, F. Melin, N. Oueslati, C. Boudon, M. Elhabiri, J. A. Wytko, P. Hellwig, J. Weiss, *Inorganica Chim. Acta* **2017**, *468*, 232–238.
- [70] P. Vorburger, J. A. Wytko, J. Weiss, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2014**, *18*, 804–813.
- [71] J. Weiss, *J. Incl. Phenom.* **2001**, *40*, 1–22.
- [72] J. Froidevaux, P. Ochsenbein, M. Bonin, K. Schenk, P. Maltese, J.-P. Gisselbrecht, J. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12362–12363.
- [73] D. Paul, F. Melin, C. Hirtz, J. Wytko, P. Ochsenbein, M. Bonin, K. Schenk, P. Maltese, J. Weiss, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 3779–3787.
- [74] C. Kahlfuss, J. A. Wytko, J. Weiss, *ChemPlusChem* **2017**, *82*, 584–594.
- [75] V. Rauch, Y. Kikkawa, M. Koepf, I. Hijazi, J. A. Wytko, S. Campidelli, A. Goujon, M. Kanosato, J. Weiss, *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 13437–13444.
- [76] M. Koepf, A. Trabolsi, M. Elhabiri, J. A. Wytko, D. Paul, A. M. Albrecht-Gary, J. Weiss, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1279–1282.
- [77] R. W. Wagner, J. S. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9759–9760.
- [78] A. Osuka, H. Shimidzu, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 135–137.
- [79] M. Koepf, F. Chérioux, J. A. Wytko, J. Weiss, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 2872–2892.
- [80] I. Beletskaya, V. S. Tyurin, A. Yu. Tsivadze, R. Guilard, C. Stern, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1659–1713.
- [81] C. Zhang, P. Chen, H. Dong, Y. Zhen, M. Liu, W. Hu, *Adv. Mater.* **2015**, *27*, 5379–5387.
- [82] J. L. Sessler, B. Wang, A. Harriman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 704–714.
- [83] R. A. Haycock, C. A. Hunter, D. A. James, U. Michelsen, L. R. Sutton, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2435–2438.
- [84] K. Ogawa, Y. Kobuke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4070–4073.
- [85] M. Abdelhameed, A. Langlois, P.-L. Karsenti, S. Richeter, R. Ruppert, P. D. Harvey, *Chem Commun* **2014**, *50*, 14609–14612.
- [86] I. Leray, B. Valeur, D. Paul, E. Regnier, M. Koepf, J. A. Wytko, C. Boudon, J. Weiss, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, *4*, 280–286.
- [87] M. Koepf, J. A. Wytko, J.-P. Bucher, J. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9994–10001.
- [88] V. Rauch, J. A. Wytko, M. Takahashi, Y. Kikkawa, M. Kanosato, J. Weiss, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1998–2001.
- [89] C. Kahlfuss, Y. Kikkawa, J. A. Wytko, J. Weiss, *Helv. Chim. Acta* **2019**, *102*, e1900058.
- [90] S. W. Hewson, K. M. Mullen, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 3358–3370.
- [91] H. L. Frisch, E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3789–3795.
- [92] I. T. Harrison, S. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5723–5724.
- [93] G. Schill, H. Zollenkopf, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1969**, *721*, 53–74.
- [94] H. Ogino, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1303–1304.
- [95] R. Isnin, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8188–8190.
- [96] J. S. Manka, D. S. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2440–2442.
- [97] T. V. S. Rao, D. S. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3614–3615.
- [98] G. Wenz, B.-H. Han, A. Müller, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 782–817.
- [99] C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, J. P. Kintzinger, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5095–5098.
- [100] J. E. M. Lewis, P. D. Beer, S. J. Loeb, S. M. Goldup, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2577–2591.
- [101] C. Wu, P. R. Lecavalier, Y. X. Shen, H. W. Gibson, *Chem. Mater.* **1991**, *3*, 569–572.

- [102] J. C. Chambron, V. Heitz, J. P. Sauvage, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1131–1133.
- [103] B. Odell, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1547–1550.
- [104] P. R. Ashton, M. R. Johnston, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, J. W. Wheeler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1128–1131.
- [105] P. R. Ashton, M. C. T. Fyfe, C. Schiavo, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5455–5458.
- [106] M. Fathalla, N. L. Strutt, J. C. Barnes, C. L. Stern, C. Ke, J. F. Stoddart, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2873–2877.
- [107] D. A. Leigh, A. Murphy, J. P. Smart, A. M. Z. Slawin, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 728–732.
- [108] C. A. Schalley, T. Weilandt, J. Brüggemann, F. Vögtle, *Templates in Chemistry*, Springer Berlin Heidelberg, Heidelberg, **2004**.
- [109] V. Aucagne, K. D. Hänni, D. A. Leigh, P. J. Lusby, D. B. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2186–2187.
- [110] J. D. Crowley, S. M. Goldup, A.-L. Lee, D. A. Leigh, R. T. McBurney, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1530.
- [111] M. Denis, S. M. Goldup, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 1–18.
- [112] J. D. Crowley, K. D. Hänni, D. A. Leigh, A. M. Z. Slawin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5309–5314.
- [113] J. D. Crowley, S. M. Goldup, N. D. Gowans, D. A. Leigh, V. E. Ronaldson, A. M. Z. Slawin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6243–6248.
- [114] V. Aucagne, J. Berná, J. D. Crowley, S. M. Goldup, K. D. Hänni, D. A. Leigh, P. J. Lusby, V. E. Ronaldson, A. M. Z. Slawin, A. Viterisi, D. B. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11950–11963.
- [115] T. A. Barendt, L. Ferreira, I. Marques, V. Félix, P. D. Beer, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9026–9037.
- [116] P. T. Glink, A. I. Oliva, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1870–1875.
- [117] M. Holler, T. Stoerkler, A. Louis, F. Fischer, J.-F. Nierengarten, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 3401–3405.
- [118] C. Meschke, H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *Macromol. Rapid Commun.* **1998**, *19*, 59–63.
- [119] C. J. Bruns, J. F. Stoddart, *The Nature of the Mechanical Bond*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2016**.
- [120] B. L. Feringa, “Facts. NobelPrize.org. Nobel Media,” can be found under <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2016/feringa/lecture/>>, **2020**.
- [121] J. P. Sauvage, “Facts. NobelPrize.org. Nobel Media,” can be found under <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2016/sauvage/lecture/>>, **2020**.
- [122] J. F. Stoddart, “Facts. NobelPrize.org. Nobel Media,” can be found under <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2016/stoddart/lecture/>>, **2020**.
- [123] M. Linke, J.-C. Chambron, V. Heitz, J.-P. Sauvage, V. Semetey, *Chem. Commun.* **1998**, 2469–2470.
- [124] J. A. Faiz, V. Heitz, J.-P. Sauvage, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 422–442.
- [125] Y. Liu, P. Liang, Y. Chen, Y.-M. Zhang, J.-Y. Zheng, H. Yue, *Macromolecules* **2005**, *38*, 9095–9099.
- [126] L. Đorđević, T. Marangoni, F. De Leo, I. Papagiannouli, P. Aloukos, S. Couris, E. Pavoni, F. Monti, N. Armaroli, M. Prato, D. Bonifazi, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 11858–11868.

- [127] J.-S. Marois, J.-F. Morin, *Langmuir* **2008**, *24*, 10865–10873.
- [128] M. Yamazaki, Y. Araki, M. Fujitsuka, O. Ito, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 8615–8622.
- [129] H. Sasabe, A. S. D. Sandanayaka, N. Kihara, Y. Furusho, T. Takata, Y. Araki, O. Ito, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 10908–10915.
- [130] A. S. D. Sandanayaka, H. Sasabe, Y. Araki, N. Kihara, Y. Furusho, T. Takata, O. Ito, *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 5242–5250.
- [131] J.-S. Marois, K. Cantin, A. Desmarais, J.-F. Morin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 33–36.
- [132] J. Frey, C. Tock, J.-P. Collin, V. Heitz, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4592–4593.
- [133] S. W. Hewson, K. M. Mullen, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8569–8578.
- [134] K. M. Mullen, M. J. Gunter, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3336–3350.
- [135] R. A. Bissell, E. Córdova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature* **1994**, *369*, 133–137.
- [136] X. Ma, J. Zhang, J. Cao, X. Yao, T. Cao, Y. Gong, C. Zhao, H. Tian, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4582–4588.
- [137] Y. Takashima, Y. Hayashi, M. Osaki, F. Kaneko, H. Yamaguchi, A. Harada, *Macromolecules* **2018**, *51*, 4688–4693.
- [138] Z. Wang, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4356–4359.
- [139] M. Kathan, S. Hecht, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5536–5550.
- [140] A. F. P. Alcântara, L. A. Fontana, V. H. Rigolin, Y. F. S. Andrade, M. A. Ribeiro, W. P. Barros, C. Ornelas, J. D. Megiatto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 8979–8983.
- [141] R. G. E. Coumans, J. Elemans, P. Thordarson, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 650–654.
- [142] P. Thordarson, E. J. A. Bijsterveld, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Nature* **2003**, *424*, 915–918.
- [143] B. Delavaux-Nicot, H. Ben Aziza, I. Nierengarten, T. Minh Nguyet Trinh, E. Meichsner, M. Chessé, M. Holler, R. Abidi, E. Maisonhaute, J.-F. Nierengarten, *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 133–140.
- [144] M. Arunachalam, H. W. Gibson, *Prog. Polym. Sci.* **2014**, *39*, 1043–1073.
- [145] T. Takata, *Polym. J.* **2006**, *38*, 1–20.
- [146] Y. Miyazaki, C. Kahlfuss, A. Ogawa, T. Matsumoto, J. A. Wytko, K. Oohora, T. Hayashi, J. Weiss, *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 13579–13582.
- [147] A. Giraudeau, J. P. Gisselbrecht, M. Gross, J. Weiss, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1103–1105.
- [148] M. Meldal, C. W. Tomøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
- [149] A. Makarem, R. Berg, F. Rominger, B. F. Straub, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7431–7435.
- [150] H. Lahlali, K. Jobe, M. Watkinson, S. M. Goldup, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4151–4155.
- [151] J. F. Lutz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2182–2184.
- [152] K. M. Kadish, L. R. Shiue, R. K. Rhodes, L. A. Bottomley, *Inorg. Chem.* **2002**, *20*, 1274–1277.
- [153] V. O. Rodionov, S. I. Presolski, D. Díaz Díaz, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705–12712.
- [154] J. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4543–4546.
- [155] W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152–9153.
- [156] S. Neumann, M. Biewend, S. Rana, W. H. Binder, *Macromol. Rapid Commun.* **2020**, *41*, 1900359.
- [157] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853–2855.

- [158] P. L. Golas, N. V. Tsarevsky, B. S. Sumerlin, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6451–6457.
- [159] K. P. Kepp, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 9461–9470.
- [160] Y. Zhang, J. P. Donahue, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 627–630.
- [161] R. Casado, M. Contel, M. Laguna, P. Romero, S. Sanz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11925–11935.
- [162] Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729–3731.
- [163] A. Tron, P. J. Thornton, B. Kauffmann, J. H. R. Tucker, N. D. McClenaghan, *Supramol. Chem.* **2016**, *28*, 733–741.
- [164] J. Berná, S. M. Goldup, A. L. Lee, D. A. Leigh, M. D. Symes, G. Teobaldi, F. Zerbetto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4392–4396.
- [165] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.
- [166] H. Imahori, S. Fukuzumi, *Adv. Funct. Mater.* **2004**, *14*, 525–536.
- [167] C. Luo, D. M. Guldi, H. Imahori, K. Tamaki, Y. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6535–6551.
- [168] J. D. Megiatto, A. Antoniuk-Pablant, B. D. Sherman, G. Kodis, M. Gervaldo, T. A. Moore, A. L. Moore, D. Gust, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2012**, *109*, 15578–15583.
- [169] D. Kuciauskas, S. Lin, G. R. Seely, A. L. Moore, T. A. Moore, D. Gust, T. Drovetskaya, C. A. Reed, P. D. W. Boyd, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 15926–15932.
- [170] R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Venturi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 445–455.
- [171] K. Li, P. J. Bracher, D. M. Guldi, M. Ángeles Herranz, L. Echegoyen, D. I. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9156–9157.
- [172] A. S. D. Sandanayaka, N. Watanabe, K.-I. Ikeshita, Y. Araki, N. Kihara, Y. Furusho, O. Ito, T. Takata, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 2516–2525.
- [173] D. I. Schuster, K. Li, D. M. Guldi, *Comptes Rendus Chim.* **2006**, *9*, 892–908.
- [174] N. Watanabe, N. Kihara, Y. Furusho, T. Takata, Y. Araki, O. Ito, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 681–683.
- [175] M. Maes, H. Sasabe, N. Kihara, Y. Araki, Y. Furusho, K. Mizuno, T. Takata, O. Ito, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2005**, *09*, 724–734.
- [176] H. Sasabe, Y. Furusho, A. S. D. Sandanayaka, Y. Araki, N. Kihara, K. Mizuno, A. Ogawa, T. Takata, O. Ito, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2006**, *10*, 1346–1359.
- [177] S. Saha, A. H. Flood, J. F. Stoddart, S. Impellizzeri, S. Silvi, M. Venturi, A. Credi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12159–12171.
- [178] H. Sasabe, T. Takata, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2007**, *11*, 334–341.
- [179] A. Mateo-Alonso, M. Prato, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 1324–1332.
- [180] M. Jakob, A. Berg, H. Levanon, D. I. Schuster, J. D. Megiatto, *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 5044–5052.
- [181] J. D. Megiatto, D. I. Schuster, G. de Miguel, S. Wolfrum, D. M. Guldi, *Chem. Mater.* **2012**, *24*, 2472–2485.
- [182] S. V. Kirner, C. Henkel, D. M. Guldi, J. D. M. Jr, D. I. Schuster, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 7293–7304.
- [183] N. Watanabe, N. Kihara, Y. Furusho, T. Takata, Y. Araki, O. Ito, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 681–683.
- [184] D. I. Schuster, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6811–6841.
- [185] M. Wolf, A. Ogawa, M. Bechtold, M. Vonesch, J. A. Wytko, K. Oohora, S. Campidelli, T. Hayashi, D. M. Guldi, J. Weiss, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3846–3853.
- [186] J. Brandel, A. Trabolsi, F. Melin, M. Elhabiri, J. Weiss, A. M. Albrecht-Gary, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 9534–9536.
- [187] L. Szente, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1999**, *36*, 17–28.

- [188] P. Saokham, C. Muankaew, P. Jansook, T. Loftsson, *Molecules* **2018**, *23*, 1161
- [189] S. V. Kurkov, T. Loftsson, *Int. J. Pharm.* **2013**, *453*, 167–180.
- [190] G. L. Bas, G. Tsoucaris, *Supramol. Chem.* **1994**, *4*, 13–16.
- [191] J. Szejtli, *Starch - Stärke* **1984**, *36*, 429–432.
- [192] J. Frank, J. F. Holzwarth, W. Saenger, *Langmuir* **2002**, *18*, 5974–5976.
- [193] E. B. Starikov, K. Bräsicke, E. W. Knapp, W. Saenger, *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *336*, 504–510.
- [194] M. R. Caira, E. J. C. de Vries, L. R. Nassimbeni, *Chem. Commun.* **2003**, 2058.
- [195] J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1754.
- [196] K. Odashima, A. Itai, Y. Iitaka, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2504–2505.
- [197] J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844–4870.
- [198] N. Kobayashi, U. Akiba, K. Takatori, A. Ueno, T. Osa, *Heterocycles* **1982**, *19*, 2011.
- [199] M. C. Gonzalez, A. R. McIntosh, J. R. Bolton, A. C. Weedon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1138–1140.
- [200] M. C. Gonzalez, A. C. Weedon, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 602–608.
- [201] R. Breslow, Y. Huang, X. Zhang, J. Yang, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1997**, *94*, 11156–11158.
- [202] Q.-W. Zhang, J. A. A. W. Elemans, P. B. White, R. J. M. Nolte, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5586–5589.
- [203] V. Oliveri, A. Puglisi, G. Vecchio, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 2913.
- [204] R. R. French, P. Holzer, M. G. Leuenberger, W.-D. Woggon, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1267–1269.
- [205] R. R. French, J. Wirz, W.-D. Woggon, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1521–1527.
- [206] R. R. French, P. Holzer, M. Leuenberger, M. C. Nold, W.-D. Woggon, *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *88*, 295–304.
- [207] Y. Kuroda, T. Hiroshige, H. Ogoshi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1594.
- [208] K. Eshima, Y. Matsushita, M. Sekine, H. Nishid, E. Tsuchida, *Nippon Kagaku Kaishi* **1983**, 214–218.
- [209] D. L. Dick, T. V. S. Rao, D. Sukumaran, D. S. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2664–2669.
- [210] S. Mosseri, J. C. Mialocq, B. Perly, P. Hambright, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 4659–4663.
- [211] J. Mosinger, M. Deumié, K. Lang, P. Kubát, D. M. Wagnerová, *J. Photochem. Photobiol., A* **2000**, *130*, 13–20.
- [212] F. Venema, H. F. M. Nelissen, P. Berthault, N. Birlirakis, A. E. Rowan, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, *Chem. – Eur. J.* **1998**, *4*, 2237–2250.
- [213] F. Venema, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 257–258.
- [214] S. K. Sur, R. G. Bryant, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 4900–4905.
- [215] K. Kano, R. Nishiyabu, T. Asada, Y. Kuroda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9937–9944.
- [216] T. Carofiglio, R. Fornasier, V. Lucchini, C. Rosso, U. Tonellato, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8019–8022.
- [217] K. Kano, N. Tanaka, H. Minamizono, Y. Kawakita, *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 925–926.
- [218] K. Kano, H. Kitagishi, S. Tamura, A. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15202–15210.
- [219] B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9353–9354.
- [220] T. Jiang, M. Li, D. S. Lawrence, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7293–7297.
- [221] K. Sasaki, H. Nakagawa, X. Zhang, S. Sakurai, K. Kano, Y. Kuroda, *Chem Commun* **2004**, 408–409.
- [222] K. Kano, H. Kitagishi, M. Kodera, S. Hirota, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 435–438.
- [223] K. Shikama, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1357–1374.
- [224] K. Kano, *Colloid Polym. Sci.* **2008**, *286*, 79–84.

- [225] H. Kitagishi, M. Tamaki, T. Ueda, S. Hirota, T. Ohta, Y. Naruta, K. Kano, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16730–16732.
- [226] H. Kitagishi, D. Shimoji, T. Ohta, R. Kamiya, Y. Kudo, A. Onoda, T. Hayashi, J. Weiss, J. A. Wytko, K. Kano, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1989–1995.
- [227] J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5826–5828.
- [228] M. J. Hardie, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 516–527.
- [229] P. J. Cragg, K. Sharma, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 597–607.
- [230] K. Kobayashi, M. Yamanaka, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 449–466.
- [231] C. J. Pedersen, H. K. Frensdorff, *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **1972**, *11*, 16–25.
- [232] J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 338–345.
- [233] S. O. Kang, J. M. Llinares, V. W. Day, K. Bowman-James, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3980.
- [234] J. Rebek Jr., *Chem. Commun.* **2000**, 637–643.
- [235] R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *339*, 1–37.
- [236] W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367–7368.
- [237] S. Zhang, K. I. Assaf, C. Huang, A. Hennig, W. M. Nau, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 671–674.
- [238] M. Li, A. Lee, K. L. Kim, J. Murray, A. Shrinidhi, G. Sung, K. M. Park, K. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 2120–2125.
- [239] S. Zhang, Z. Domínguez, K. I. Assaf, M. Nilam, T. Thiele, U. Pischel, U. Schedler, W. M. Nau, A. Hennig, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8575–8581.
- [240] H. Chen, Z. Huang, H. Wu, J.-F. Xu, X. Zhang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 16575–16578.
- [241] J. A. McCune, E. Rosta, O. A. Scherman, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 998–1005.
- [242] W. Xue, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5561–5569.
- [243] E. Masson, X. Ling, R. Joseph, L. Kyeremeh-Mensah, X. Lu, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 1213–1247.
- [244] J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H.-J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 621–630.
- [245] D. Shetty, J. K. Khedkar, K. M. Park, K. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8747–8761.
- [246] S. J. Barrow, S. Kasera, M. J. Rowland, J. del Barrio, O. A. Scherman, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12320–12406.
- [247] L. Mei, Z.-N. Xie, K. Hu, L.-Y. Yuan, Z.-Q. Gao, Z.-F. Chai, W.-Q. Shi, *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 13995–14003.
- [248] K. Kim, N. Selvapalam, Y. H. Ko, K. M. Park, D. Kim, J. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 267–279.
- [249] M. M. Ayhan, H. Karoui, M. Hardy, A. Rockenbauer, L. Charles, R. Rosas, K. Udachin, P. Tordo, D. Bardelang, O. Ouari, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10238–10245.
- [250] Y. Ahn, Y. Jang, N. Selvapalam, G. Yun, K. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3140–3144.
- [251] M. Özkan, Y. Kumar, Y. Keser, S. E. Hadi, D. Tuncel, *ACS Appl. Bio Mater.* **2019**, *2*, 4693–4697.
- [252] M. Özkan, Y. Keser, A. Koc, D. Tuncel, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2019**, *23*, 1406–1413.
- [253] A. Koc, R. Khan, D. Tuncel, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 15550–15555.
- [254] Y. Kumar, B. Patil, A. Khaligh, S. E. Hadi, T. Uyar, D. Tuncel, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 2994–2999.
- [255] Y.-B. Lim, T. Kim, J. W. Lee, S.-M. Kim, H.-J. Kim, K. Kim, J.-S. Park, *Bioconjug. Chem.* **2002**, *13*, 1181–1185.

- [256] S. Liu, A. D. Shukla, S. Gadde, B. D. Wagner, A. E. Kaifer, L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2657–2660.
- [257] H. Barbero, N. A. Thompson, E. Masson, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 867–873.
- [258] R. Kubota, T. Takabe, K. Arima, H. Taniguchi, S. Asayama, H. Kawakami, *J. Mater. Chem. B* **2018**, *6*, 7050–7059.
- [259] X. Xiao, W. Li, J. Jiang, *Inorg. Chem. Commun.* **2013**, *35*, 156–159.
- [260] W. Lei, G. Jiang, Q. Zhou, Y. Hou, B. Zhang, X. Cheng, X. Wang, *ChemPhysChem* **2013**, *14*, 1003–1008.
- [261] L. M. Moreira, F. V. dos Santos, J. P. Lyon, M. Maftoum-Costa, C. Pacheco-Soares, N. S. da Silva, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 741–754.
- [262] M. J. Lee, M. K. Kim, N. K. Shee, J. Lee, M. Yoon, H.-J. Kim, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 256–261.
- [263] N. K. Shee, M. K. Kim, H.-J. Kim, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10575–10578.
- [264] S. Chowdhury, Y. Nassar, L. Guy, D. Frath, F. Chevallier, E. Dumont, A. P. Ramos, G. J.-F. Demets, C. Bucher, *Electrochimica Acta* **2019**, *316*, 79–92.
- [265] W. Lei, G. Jiang, Q. Zhou, B. Zhang, X. Wang, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 13255.
- [266] P. F. Spahr, J. T. Edsall, *J. Biol. Chem.* **1964**, *239*, 850–854.
- [267] Y. Liu, Z. Huang, K. Liu, H. Kelgtermans, W. Dehaen, Z. Wang, X. Zhang, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 53–56.
- [268] Z. Gao, J. Zhang, N. Sun, Y. Huang, Z. Tao, X. Xiao, J. Jiang, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1144–1148.
- [269] M. Alfonso-Prieto, X. Biarnés, P. Vidossich, C. Rovira, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11751–11761.
- [270] J. E. Erman, L. B. Vitello, M. A. Miller, J. Kraut, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6592–6593.
- [271] Y. Sueishi, M. Kasahara, M. Inoue, K. Matsueda, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2003**, *46*, 71–75.
- [272] S. Liu, C. Ruspic, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959–15967.
- [273] L. J. Esdaile, G. L. Simpkins, O. B. Locos, L. Rintoul, M. P. Duriska, P. Turner, J. C. McMurtrie, D. P. Arnold, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 517–532.
- [274] D.-M. Shen, C. Liu, X.-G. Chen, Q.-Y. Chen, *Synlett* **2009**, *2009*, 945–948.
- [275] S. L. Rössler, B. J. Jelier, E. Magnier, G. Dagousset, E. M. Carreira, A. Togni, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 9264–9280.
- [276] P. A. Forshey, T. Kuwana, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 693–700.
- [277] J. Mohanty, A. C. Bhasikuttan, S. D. Choudhury, H. Pal, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 10782–10785.
- [278] B. Rubio-Ruiz, A. Figuerola-Conchas, J. Ramos-Torrecillas, F. Capitán-Cañadas, P. Ríos-Marco, M. P. Carrasco, M. Á. Gallo, A. Espinosa, C. Marco, C. Ruiz, A. Entrena, R. Hurtado-Guerrero, A. Conejo-García, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 507–515.
- [279] J. M. Rawson, R. E. P. Winpenny, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *139*, 313–374.
- [280] P. Job, *Ann. Chim. Anal.* **1928**, *9*, 113–203.
- [281] J. S. Renny, L. L. Tomasevich, E. H. Tallmadge, D. B. Collum, *Angew. Chem., Int. Ed Engl.* **2013**, *52*, 11998–12013.
- [282] T. P. Causgrove, P. Cheng, D. C. Brune, R. E. Blankenship, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 5519–5524.
- [283] G.-R. Li, J.-J. Wu, W.-J. Jin, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2004**, *60*, 265–269.

- [284] J.-J. Wu, H.-L. Ma, H.-S. Mao, Y. Wang, W.-J. Jin, *J. Photochem. Photobiol. A* **2005**, *173*, 296–300.
- [285] S. Hamai, T. Ohshida, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2004**, *50*, 209–217.
- [286] K. M. Kadish, R. K. Rhodes, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 2961–2966.
- [287] J. Brandel, A. Trabolsi, H. Traboulsi, F. Melin, M. Koepf, J. A. Wytko, M. Elhabiri, J. Weiss, A.-M. Albrecht-Gary, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 3743–3754.
- [288] H. Kitagishi, K. Ohara, D. Shimoji, M. Vonesch, J. Weiss, J. A. Wytko, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2019**, *23*, 569–574.
- [289] P. K. Bhowmik, H. Han, J. J. Cebe, R. A. Burchett, A. M. Sarker, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2002**, *40*, 659–674.
- [290] H. Gampp, M. Maeder, C. J. Meyer, A. D. Zuberbühler, *Talanta* **1985**, *32*, 95–101.
- [291] D. W. Marquardt, *J. Soc. Ind. Appl. Math.* **1963**, *11*, 431–441.
- [292] B. Rubio-Ruíz, A. Conejo-García, P. Ríos-Marco, M. P. Carrasco-Jiménez, J. Segovia, C. Marco, M. A. Gallo, A. Espinosa, A. Entrena, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 154–162.

7 ANNEXE

Annexe 1 : Crystal data and structure refinement for 4-Zn.

Identification code **jwmv180212**

| | |
|-----------------------------------|--|
| Empirical formula | C137 H128 Cl3 N9 O2 Zn |
| Formula weight | 2104.20 |
| Temperature | 173(2) K |
| Wavelength | 1.54178 Å |
| Crystal system, space group | Triclinic, P -1 |
| Unit cell dimensions | a = 16.2073(6) Å alpha = 87.881(2) deg. b = 16.4367(5) Å beta = 87.409(2) deg. c = 24.5930(8) Å gamma = 77.762(2) deg. |
| Volume | 6393.5(4) Å ³ |
| Z, Calculated density | 2,1.093 Mg/m ³ |
| Absorption coefficient | 1.238 mm ⁻¹ |
| F(000) | 2220 |
| Crystal size | 0.420 x 0.300 x 0.180 mm |
| Theta range for data collection | 2.792 to 66.687 deg. |
| Limiting indices | -19 ≤ h ≤ 19, -19 ≤ k ≤ 19, -29 ≤ l ≤ 29 |
| Reflections collected / unique | 118314 / 22398 [R(int) = 0.0970] |
| Completeness to theta 66.687 | 98.8% |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents |
| Max. and min. transmission | 0.7528 and 0.6098 |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² |
| Data / restraints / parameters | 22398 / 0 / 1375 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.039 |
| Final R indices [I > 2sigma(I)] | R1 = 0.0784, wR2 = 0.2184 |
| R indices (all data) | R1 = 0.1155, wR2 = 0.2561 |
| Extinction coefficient | n/a |
| Largest diff. peak and hole | 0.913 and -0.884 e.Å ⁻³ |

Annexe 2 : Crystal data and structure refinement for **4-Cu**.Identification code **RotaxCu_Xia2**

| | |
|-----------------------------------|--|
| Empirical formula | C ₁₃₇ H ₁₂₇ CuN ₉ O ₃ |
| Formula weight | 2011.01 |
| Temperature | 100(1) K |
| Wavelength | 0.7745 Å |
| Crystal system, space group | Triclinic, P -1 |
| Unit cell dimensions | a = 15.661(3) Å alpha = 86.83(3) deg. b = 16.419(3) Å beta = 89.94(3) deg. c = 26.295(5) Å gamma = 80.35(3) deg. |
| Volume | 6393.5(4) Å ³ |
| Z, Calculated density | 1.004 Mg/m ³ |
| Absorption coefficient | 0.214 mm ⁻¹ |
| F(000) | 2130 |
| Crystal size | 0.320 x 0.120 x 0.012 mm |
| Theta range for data collection | 0.845 to 18.000 deg. |
| Limiting indices | -12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -20 ≤ l ≤ 20 |
| Reflections collected / unique | 24625 / 6864 [R(int) = 0.1380] |
| Completeness to theta max | 0.969 |
| Absorption correction | Multi-scan |
| Max. and min. transmission | - |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² |
| Data / restraints / parameters | 6864 / 6945 / 916 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.658 |
| Final R indices [I > 2σ(I)] | R1 = 0.1961, wR2 = 0.4583 |
| R indices (all data) | R1 = 0.2552, wR2 = 0.5007 |
| Extinction coefficient | 0.214 |
| Largest diff. peak and hole | 1.081 and -0.528 e.Å ⁻³ |

Crystal data and structure refinement for **1-Zn:(MeOH)₂**.

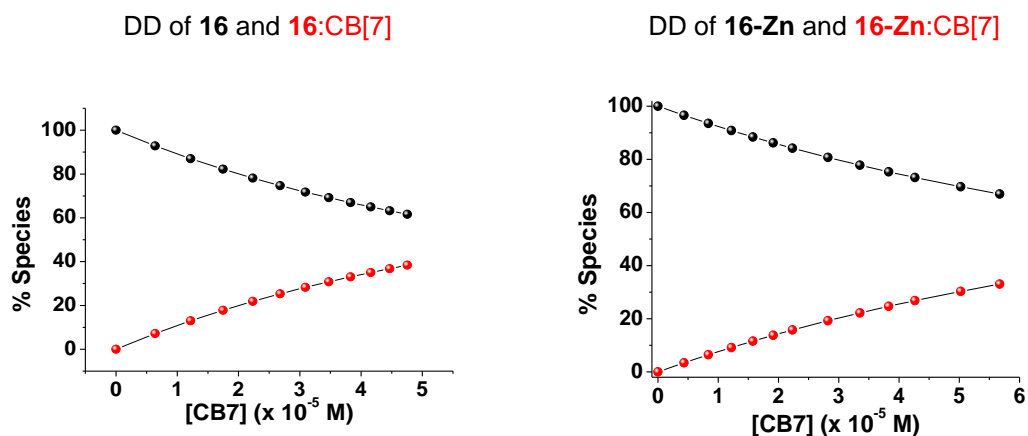
Identification code **jwmv202121**

| | |
|-----------------------------------|--|
| Empirical formula | C ₅₇ H ₃₆ N ₆ OZn,CH ₄ O |
| Formula weight | 918.33 |
| Temperature | 120(2) K |
| Wavelength | 0.7745 Å |
| Crystal system, space group | monoclinic |
| Unit cell dimensions | a = 13.0666(7) Å alpha = 90 deg. b = 23.5877(11) Å beta = 99.995(2) deg. c = 28.4708(13) Å gamma = 90 deg. |
| Volume | 6393.5(4) Å ³ |
| Z, Calculated density | 1.412 Mg/m ³ |
| Absorption coefficient | 0.623 mm ⁻¹ |
| F(000) | 3808 |
| Crystal size | 0.250 x 0.200 x 0.180 mm |
| Theta range for data collection | 2.136 to 27.921 deg. |
| Limiting indices | - |
| Reflections collected / unique | 20671 / 16807 |
| Completeness to theta max | 0.998 |
| Absorption correction | multi-scan |
| Max. and min. transmission | - |
| Refinement method | - |
| Data / restraints / parameters | - |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.046 |
| Final R indices [I > 2sigma(I)] | - |
| R indices (all data) | - |
| Extinction coefficient | - |
| Largest diff. peak and hole | 0.524 and -0.557 e.Å ⁻³ |

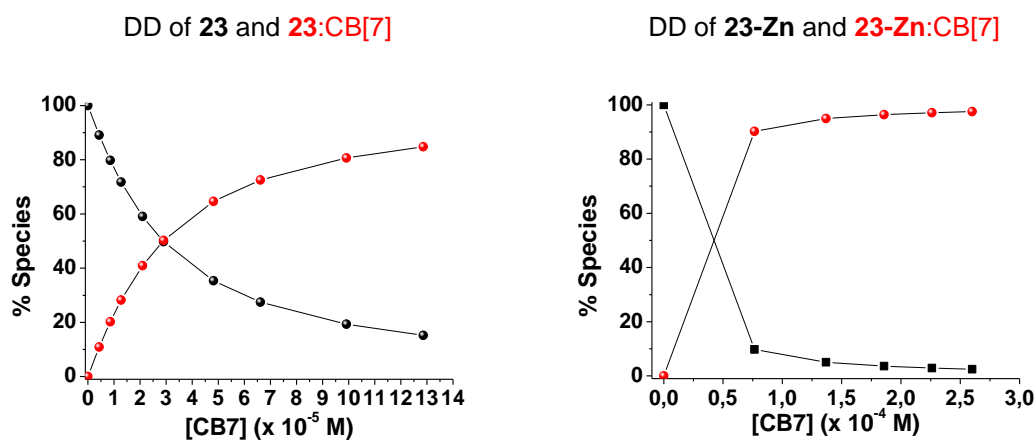
Annexe 3 : Crystal data and structure refinement for **1-Co-Cu:Toluene**.Identification code **e4228n_a**

| | |
|-----------------------------------|--|
| Empirical formula | C _{63.5} H _{40.5} N ₆ CuClPF ₆ Co |
| Formula weight | 1190.46 |
| Temperature | 173.15 K |
| Wavelength | 0.71073 Å |
| Crystal system, space group | Triclinic P-1 |
| Unit cell dimensions | a = 11.8665(3) Å alpha = 100.890(1) deg. b = 14.4059(3) Å beta = 92.759(1) deg. c = 18.1877(4) Å gamma = 108.980(1) deg. |
| Volume | 6393.5(4) Å ³ |
| Z, Calculated density | 1.379 Mg/m ³ |
| Absorption coefficient | 0.799 mm ⁻¹ |
| F(000) | 1213.5 |
| Crystal size | 0.08 × 0.07 × 0.07 mm |
| Theta range for data collection | 3.66 to 60.48 deg. |
| Limiting indices | -16 ≤ h ≤ 16, -19 ≤ k ≤ 17, -25 ≤ l ≤ 25 |
| Reflections collected / unique | 67416 / 15531 |
| Completeness to theta max | 0.998 |
| Absorption correction | - |
| Max. and min. transmission | - |
| Refinement method | - |
| Data / restraints / parameters | - |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.468 |
| Final R indices [I > 2σ(I)] | R ₁ = 0.1207, wR ₂ = 0.3613 |
| R indices (all data) | R ₁ = 0.1685, wR ₂ = 0.4016 |
| Extinction coefficient | - |
| Largest diff. peak and hole | 3.60 and -2.67 e.Å ⁻³ |

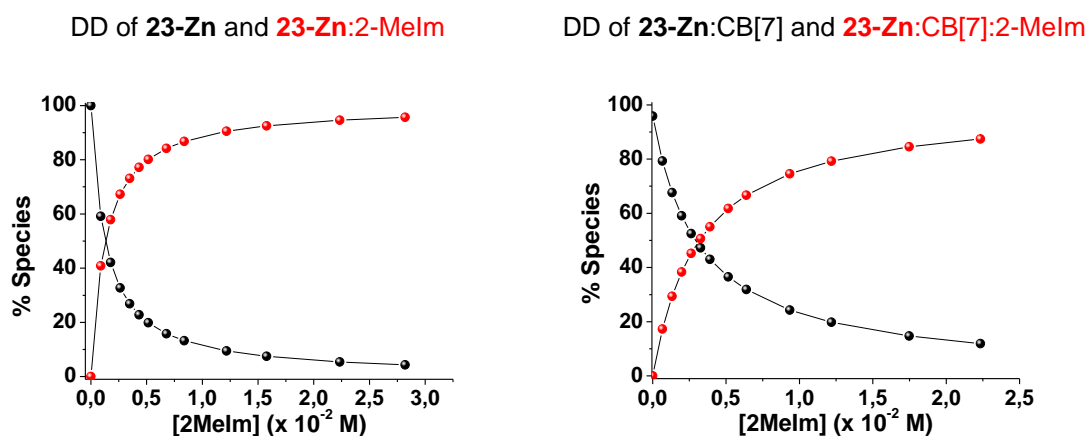
Annexe 4 : Distribution diagram (DD) of 16 and 16-Zn upon addition of CB[7]



Annexe 5 : Distribution diagram (DD) of 23 and 23-Zn upon addition of CB[7]

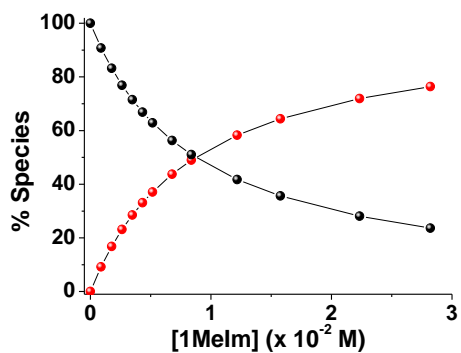


Annexe 6 : Distribution diagram (DD) of 23-Zn and 23-Zn:CB[7] upon addition of 2-Melm

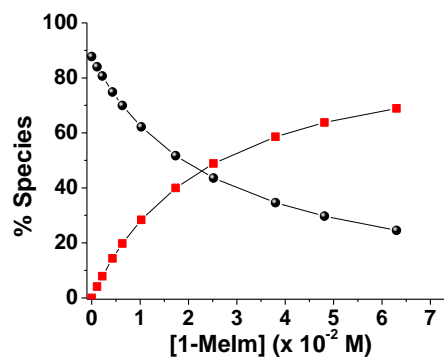


Annexe 7 : Distribution diagram (DD) of **23-Zn** and **23-Zn:CB7** upon addition of 2-Melm

DD of **23-Zn** and **23-Zn:1-Melm**

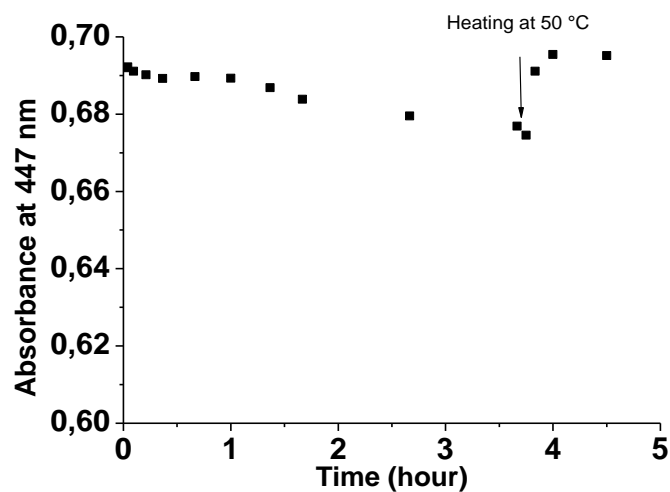


DD of **23-Zn:CB7** and **23-Zn:CB7:1-Melm**

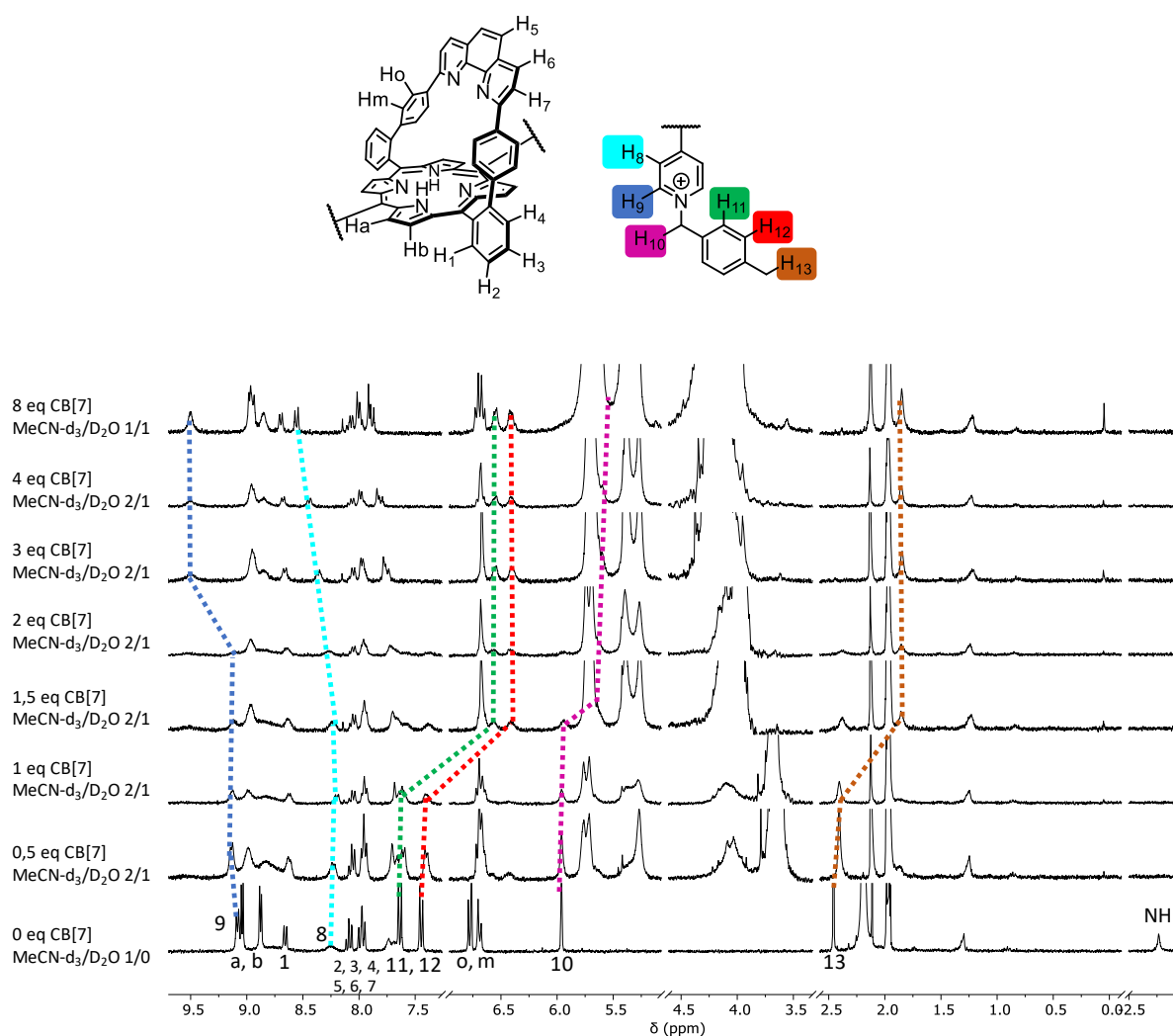


Annexe 8 : Kinetic of **23-Zn:CB7:2-Melm** formation

Kinetic of **23-Zn:CB7:2-Melm** formation



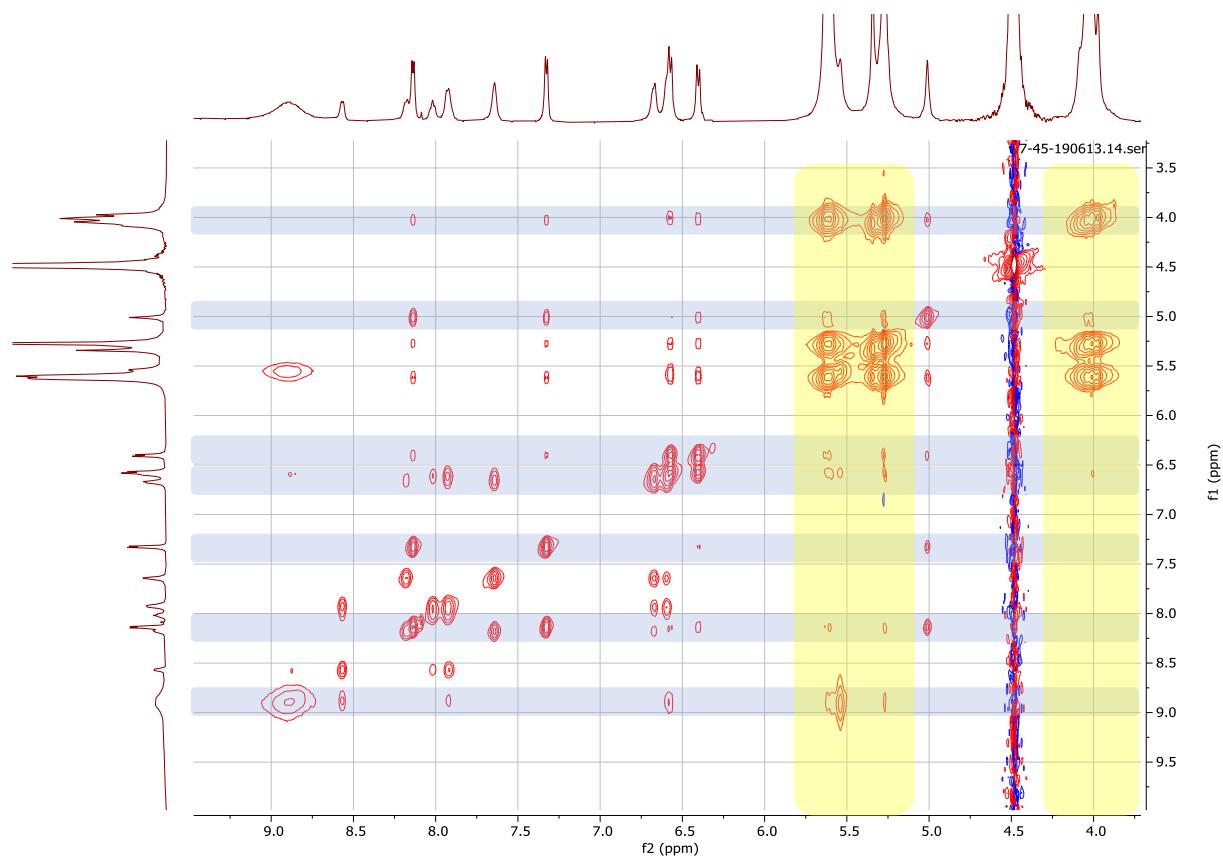
Annexe 9 : ^1H NMR titration (400 MHz) of **16** ($0,0017 \text{ mmol.L}^{-1}$ in MeCN-d_3) with $\text{CB}[7]$ ($0,0066 \text{ mmol.L}^{-1}$ in D_2O)



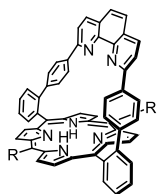
Annexe 10 : Data obtained for the diffusion of $\mathbf{16}\text{-Zn:CB}[7]_{1-2}$, **16-Zn**, and $\text{CB}[7]$ with ^1H DOSY (600 MHz) experiments.

| Sample | Postulated compound | T (K) | D ($\text{m}^2.\text{s}^{-1}$) | Viscosity (Pa.s) | Gamma | R H (m) | V molecule (\AA^3) |
|---|--|-------|----------------------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 16-Zn + 2 eq $\text{CB}[7]$ in $\text{MeCN}/\text{D}_2\text{O}$ 1/1 | 16-Zn:CB}[7]₂ | 298 | $1,87 \times 10^{10}$ | $9,646 \times 10^4$ | $2,28 \times 10^8$ | $1,21 \times 10^9$ | 7413 |
| | 16-Zn:CB}[7]₁ | 298 | $2,53 \times 10^{10}$ | $9,646 \times 10^4$ | $1,69 \times 10^8$ | $8,94 \times 10^{10}$ | 2993 |
| | MeCN | 298 | $1,74 \times 10^9$ | $9,646 \times 10^4$ | $2,45 \times 10^9$ | $1,30 \times 10^{10}$ | 9 |
| | D ₂ O | 298 | $1,84 \times 10^9$ | $9,646 \times 10^4$ | $2,32 \times 10^9$ | $1,23 \times 10^{10}$ | 8 |
| 16-Zn in $\text{MeCN}/\text{D}_2\text{O}$ 1/1 | 16-Zn ($\text{D}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 1/1) | 298 | $2,75 \times 10^{10}$ | $9,646 \times 10^4$ | $1,55 \times 10^8$ | $8,23 \times 10^{10}$ | 2331 |
| | $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ | 298 | $1,92 \times 10^9$ | $9,646 \times 10^4$ | $2,22 \times 10^9$ | $1,18 \times 10^{10}$ | 7 |
| CB[7] in $\text{MeCN}/\text{D}_2\text{O}$ 1/1 | CB[7] ($\text{D}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 1/1) | 298 | $3,15 \times 10^{10}$ | $9,646 \times 10^4$ | $1,35 \times 10^8$ | $7,18 \times 10^{10}$ | 1551 |
| | D ₂ O | 298 | $1,91 \times 10^9$ | $9,646 \times 10^4$ | $2,23 \times 10^9$ | $1,18 \times 10^{10}$ | 7 |
| | MeCN | 298 | $1,89 \times 10^9$ | $9,646 \times 10^4$ | $2,26 \times 10^9$ | $1,20 \times 10^{10}$ | 7 |

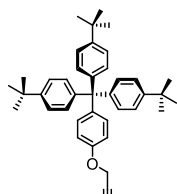
Annexe 11 : ^1H NMR NOESY NMR (600 MHz) of **23** with 2.3 eq CB[7] in DMSO- d_6 /D $_2$ O 1/1. Yellow: CB[7] protons. Blue: **23** protons that have correlation with CB[7]



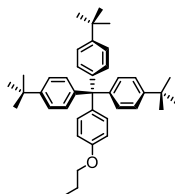
Compound list



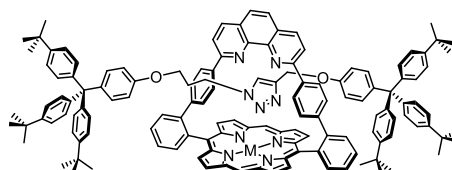
- 1** : R = H
10 : R = Br
11 : R = C₆H₅
14 : R = 4-pyridyl
17 : R = NH(CH₂)₆NH₂



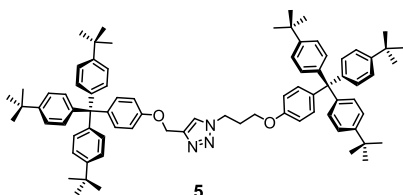
- 2** : R = H
9 : R = Br



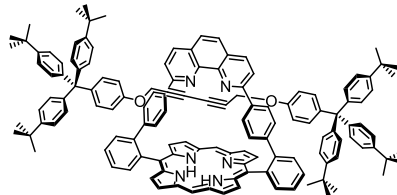
3



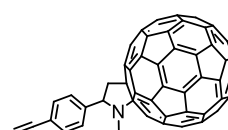
- 4-M**
 M = 2H, Zn^{II}, Co^{II}, Mn^{III}, Au^{III}



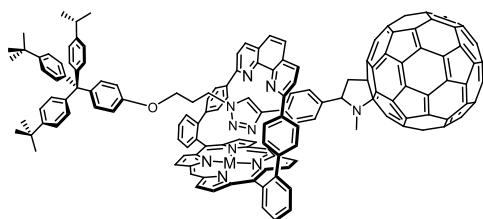
5



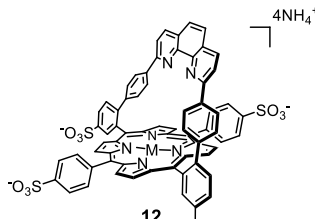
6



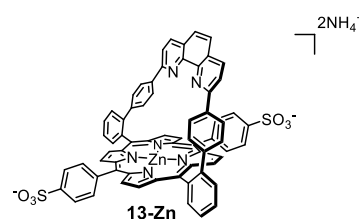
7



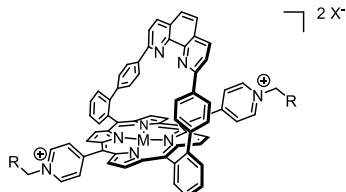
- 8-M**
 M = 2H, Zn^{II}



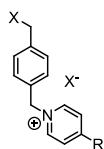
- 12**
 M = 2H, Zn^{II}



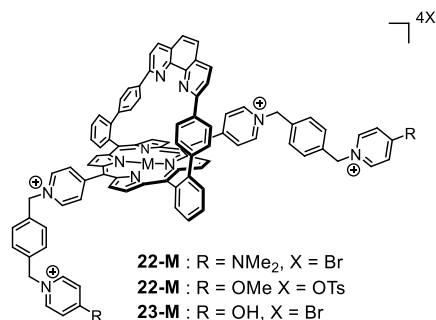
13-Zn



- 15-M** : R = phenyl
16-M : R = tolyl
 M = Zn^{II}, 2H
 X = Br⁻, PF₆⁻



- 18** R = NMe₂ X = Br
19 R = OMe X = Br
20 R = OMe X = Ts



- 22-M** : R = NMe₂, X = Br
22-M : R = OMe X = OTs
23-M : R = OH, X = Br
 M = Zn^{II}, 2H

Assemblages Supramoléculaires de Porphyrines à Anse Phénanthroline

Résumé

Ce travail décrit la synthèse et l'étude de composés issus d'une porphyrine à anse phénanthroline. Deux projets tirent parti de l'accessibilité synthétique de cette porphyrine superstructurée rigide. Dans un premier temps, la porphyrine à anse est utilisée dans une réaction de CuAAC pour former un rotaxane par une stratégie de gabarit métallique actif. Les différents paramètres de cette réaction sont étudiés avant de s'attarder sur le déplacement de l'axe en réponse à divers *stimuli*. Par la suite un rotaxane alliant la porphyrine à anse phénanthroline à un C₆₀ est étudié à l'état excité et fondamental. Dans un second temps, la porphyrine à anse phénanthroline est utilisée pour la synthèse de modèles d'hémoprotéines par assemblage avec des cavitands dans l'eau. Diverses porphyrines à anse anioniques et cationiques sont synthétisées et leurs interactions avec des cyclodextrines et des cucurbituriles sont étudiées par spectrophotométrie UV-visible et RMN.

Mots-clés : porphyrine, phénanthroline, hémoprotéine, fullerène, rotaxane, CuAAC, cyclodextrine, cucurbiturile

Abstract

This work describes the synthesis and study of compounds derived from a phenanthroline-strapped porphyrin. Two projects took advantage of the synthetic accessibility of this rigid superstructured porphyrin. Firstly, the phenanthroline-strapped porphyrin was used in a CuAAC reaction to synthesize a rotaxane by an active metal template strategy. The various parameters of this reaction were studied before focusing on the movement of the axle in response to various stimuli. A rotaxane combining the phenanthroline-strapped porphyrin with a C₆₀ was then studied in the fundamental and in the excited state in solution. Secondly, the phenanthroline-strapped porphyrin was used for the synthesis of hemoprotein models by assembly with hydro-soluble cavitands in water. Various anionic and cationic porphyrins were synthesized and their interactions with cyclodextrins and cucurbiturils were studied by UV-visible spectrophotometry and NMR.

Keywords: porphyrin, phenanthroline, hemoprotein, fullerene, rotaxane, CuAAC, cyclodextrin, cucurbituril