

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7140

THÈSE présentée par :

Bérangère GODDE

soutenue le : **19 septembre 2018**

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

Discipline/ Spécialité : Sciences Chimiques

Couplage mouvement et catalyse : développement de
systèmes moléculaires dynamiques contrôlés par des
effecteurs chimiques et lumineux

THÈSE dirigée par :

M. HOSSEINI Mir Wais

M. JOUAITI Abdelaziz

Professeur, Université de Strasbourg

Ingénieur de Recherches, CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. MARTINEZ Alexandre

M. VINCENT Stéphane

Professeur, École Centrale Marseille

Professeur, Université de Namur

AUTRES MEMBRES DU JURY :

M. BASSANI Dario

M. SAUVAGE Jean-Pierre

Directeur de Recherche, CNRS, Université de Bordeaux

Professeur, Université de Strasbourg

MEMBRE INVITÉ DU JURY :

M. MAURO Matteo

Maître de conférences, Université de Strasbourg

Table des matières

CHAPITRE I : INTRODUCTION	1
I. DES MOTEURS MOLECULAIRES DANS LES PROCESSUS BIOLOGIQUES	4
II. VERS LES MACHINES MOLECULAIRES ARTIFICIELLES	7
III. AUTOUR DES TOURNIQUETS MOLECULAIRES	25
CHAPITRE 2 : COUPLAGE MOUVEMENT/CATALYSE A L'ECHELLE MOLECULAIRE	33
I. PRESENTATION DU PROJET	35
A) CONTEXTE : CONCEPT DE CATALYSEUR COMMUTABLE	35
B) LE TOURNIQUET MOLECULAIRE : UN POSSIBLE CATALYSEUR COMMUTABLE ?	41
C) REACTION CIBLEE	43
II. GENESE ET MISE EN ŒUVRE COUPLAGE MOUVEMENT/CATALYSE	45
A) VALIDATION DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL	45
B) DE LA CONCEPTION A LA TRANSCRIPTION SYNTHETIQUE	48
1. CADRE GENERAL	48
a) Stratégies et voies de synthèse employées	48
b) Réactions choisies pour les essais cinétiques	52
2. SYNTHÈSE DE T1	52
3. ESSAIS CATALYTIQUES AVEC LE CYCLOHEXANOL COMME SUBSTRAT NUCLEOPHILE	55
4. APPORT DE LA SIMULATION NUMERIQUE SUR LES SYSTEMES ENVISAGES	56
C) DEVELOPPEMENT D'OBJETS TYPE TOURNIQUET : ROTOR DE NATURE SYMETRIQUE	58
1. ROTOR TYPE PHTALIMIDE : LE TOURNIQUET T2	58
2. ROTOR TYPE BENZIMIDAZOLE : LE TOURNIQUET T3	61
a) Objet ciblé	61
b) Stratégies de synthèse	61
c) Dynamique en solution de l'état ouvert T3 et de l'état fermé T3-Ag⁺	62
d) Étude spectroscopique UV-visible	65
e) Conclusion et perspectives	68

3. TOURNIQUET A ROTOR SYMETRIQUE : LE TOURNIQUET T4	68
a) Présentation de l'édifice	68
b) Stratégies de synthèse	68
c) État ouvert/état fermé : dynamique en solution	70
d) Essais catalytiques avec T4	74
4. NECESSITE D'INTRODUIRE UN GROUPEMENT DE TYPE DMAP SUR LE SITE CATALYTIQUE ?	75
a) Présentation de l'édifice T5	75
b) État ouvert/état fermé : dynamique en solution	75
c) Essais catalytiques avec T5	77
d) Plateforme de type DMAP sur le stator : site catalytique ?	77
5. QUELQUES PARAMETRES A DISCUTER	78
a) Effet stérique : du cyclohexanol vers le méthanol	78
b) Effet de flexibilité : composés modèles	80
c) Effet des substituants en positions 2 et 6 de la pyridine ou DMAP du stator	81
D) DEVELOPPEMENT D'UNE STRATEGIE DE SYNTHESE : INTRODUCTION D'UNE DISSYMETRIE DANS LE ROTOR	81
1. IMPORTANCE DU NOMBRE TOTAL DE PYRIDINE : ESSAIS CATALYTIQUES ET EFFET COOPERATIF NEGATIF ?	81
a) Tourniquets ciblés T7 et T8	82
b) Essais catalytiques	83
2. MODULATION DE L'EFFET INDUCTIF SUR LE ROTOR T9	84
a) Remarques préliminaires et problématique	84
b) Synthèse de T9 par cyclisation du rotor et du stator fonctionnalisés	85
c) Synthèse de T9 par fonctionnalisation du rotor du macrocycle	86
d) État ouvert et état fermé	87
e) Constante de complexation	88
f) Essais catalytiques	89

III. ÉTUDES PHOTO-PHYSIQUES : UNE DEMARCHE SYSTEMATIQUE	90
A) TOURNIQUETS ETUDIES	90
B) RESULTATS	91
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	102
 CHAPITRE 3 : PEGAZO UN SYSTEME PHOTO-COMMUTABLE	 107
I. MACHINES ET MOTEURS MOLECULAIRES ALIMENTES PAR LA LUMIERE	109
A) INTRODUCTION ET POSITIONNEMENT DU PROBLEME	109
B) SYSTEMES MOLECULAIRES BASES SUR LES PROCESSUS DE PHOTO-ISOMERISATION	111
1. PREAMBULE	111
2. ENFILAGE/DESENFILAGE : PSEUDO-ROTAXANE	114
3. ROTAXANE	115
4. MOTEURS MOLECULAIRES ROTATIONNELS	118
 II. UN TOURNIQUET PHOTO-COMMUTABLE : PEGAZO	 120
A) OBJET CIBLE	120
1. PRESENTATION	120
2. SYNTHÈSE DE PEGAZO	121
3. DYNAMIQUE EN SOLUTION PAR ETUDES ¹ H-RMN 1D ET 2D	122
B) PROCESSUS DE PHOTO-COMMUTATION	125
1. ETUDE PHOTO-PHYSIQUE	125
2. CINÉTIQUE D'ISOMERISATION Z-PEGazo → E-PEGazo	127
3. ETUDES ¹ H-RMN	128
C) INSPECTION THEORIQUE	131
1. DYNAMIQUE MOLECULAIRE	131
2. CALCULS DE STRUCTURES ELECTRONIQUES	134
 III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	 137
 CHAPITRE 4 : RESEAUX PHOTO-SENSIBLES A BASE DE TRIARYLAMINE	 141
I. INTRODUCTION	143
A) REMARQUES PRELIMINAIRES : INTERET DE TELS COMPOSES	143
B) PREPARATION DES LIGANDS TRIARYLAMINE	144

C) ÉTUDE DES TRIARYLAMINES	145
1. STRUCTURES	145
2. PROPRIETES REDOX	146
3. PROPRIETES PHOTO-PHYSIQUES	147
4. TRANSFERT DE CHARGE DANS LES SYSTEMES DE TYPE TRIARYLAMINE	148
D) AUTO-ASSEMBLAGE DE LIGANDS A BASE DE TRIARYLAMINE	151
1. POLYMERISATION A BASE DE TRIARYLAMINE	151
2. COMPOSES DE COORDINATION	152
 II. RESULTATS ET DISCUSSION	 153
A) RESEAUX DE COORDINATION DE LIGANDS TRIARYLAMINE AA_X , X = 1-4	153
1. SYNTHÈSE	154
2. STRUCTURES ET RESEAUX DE COORDINATION	155
a) Structure du ligand AA1	156
b) Structures obtenues pour le ligand AA2	157
c) Composés de coordination impliquant le ligand AA2	158
B) ALLONGEMENT DES BRAS DES LIGANDS TRIARYLAMINE	162
1. SYNTHÈSE	162
2. RESEAUX DE COORDINATION OBTENUS AVEC LE LIGAND AA7	164
a) AA7 combiné avec HgCl ₂	164
b) AA7 combiné avec CdI ₂	165
 III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	 167
 CONCLUSION ET PERSPECTIVES	 171
ANNEXES	177

Remerciements

Engagée pendant trois années dans ce travail de doctorat sous la direction conjointe de M. Mir Wais Hosseini et M. Aziz Jouaiti au laboratoire de Tectonique Moléculaire, je souhaite remercier mes encadrants pour leur présence et leurs conseils.

Une note particulière revient à Aziz pour son accompagnement au laboratoire, et son immense générosité à partager une incomparable expérience sur le chantier de la synthèse. Merci aussi pour ton amitié et ta gentillesse. On retournera au Maroc...

Je souhaite remercier les membres du Jury, le Directeur de Recherche M. Dario Bassani, le Maître de conférences M. Matteo Mauro et le Professeur M. Jean-Pierre Sauvage, ainsi que les rapporteurs le Professeur M. Alexandre Martinez et le Professeur M. Stéphane Vincent pour avoir accepté d'évaluer avec soin ce manuscrit.

Merci Matteo pour tes nombreux conseils, ta patience et ta générosité. On récolte ce que l'on sème, j'en suis certaine. Je tiens à remercier Sylvie, Nathalie, Audrey et Stéphane pour leur présence au quotidien. Merci Sylvie pour ta gentillesse et nos nombreuses discussions. Merci aussi pour ton implication dans ce manuscrit. A tous les collègues évidemment et leur bonne humeur.

Je remercie le Professeur Vincent Robert pour son soutien au cours de ces dernières années. Ta participation au projet PEGazo a éclairé ce manuscrit. Merci pour tout. Merci aussi à Alain Chaumont et Roberto Marquardt pour leur aide précieuse. Enfin, je remercie le Directeur de Recherche M. Jean Weiss d'avoir laissé la porte de son laboratoire toujours grande ouverte. Un grand merci à Maurice Coppe pour son soutien et sa disponibilité.

Je remercie Clarisse Huguenard de m'avoir fait découvrir la Maison pour la Science. On a partagé de superbes expériences « scientifiques ». Merci d'avoir changé mon regard sur mes pratiques pédagogiques et de m'avoir fait rencontrer ces charmants collègues.

A ma famille, mes amis, si proches, si prévenants et attentifs, qui n'ont jamais manqué de manifester leur soutien lorsque les turpitudes des synthèses occupaient une place bien trop importante dans le cours d'une vie de doctorant.

A mes parents et leur amour sans faille.

Chapitre I : Introduction

Notre conception du monde n'a cessé d'être bouleversée par des découvertes scientifiques qui ont ébranlé les dogmes. De l'héliocentrisme à l'expansion de l'univers, l'histoire des sciences a été écrite par des savants qui ont porté et défendu de nouvelles idées. Admettre que les espèces vivantes ont évolué pour s'adapter à leur environnement s'est fait progressivement non sans mal. De Jean-Baptiste Lamarck et sa théorie scientifique transformiste à Charles Darwin et sa publication en 1859 « De l'origine des espèces », la théorie de l'évolution du vivant créa polémiques et débats violents. Les avancées scientifiques résultent de questionnement, de controverses et sont souvent qualifiées de révolutions. C'est pourquoi des théories aujourd'hui bien établies, telle la relativité générale d'Einstein, pourront être remises en question demain par des données qui les réfuteront peut-être. De l'existence du vide à la physique quantique, en quelques siècles, les sciences de la matière aidées des mathématiques ont changé notre vision de l'infiniment petit. Depuis un siècle, les scientifiques se sont tournés vers le façonnement et la production d'objets nanométriques, munis d'outils résultant des progrès opérés en chimie et physique. Lors de son discours désormais célèbre, en 1959, « There's plenty of room at the bottom : an invitation to enter a new field of physics » Richard Feynman insistait sur le défi qu'était le contrôle du mouvement et de l'information dans un espace réduit. Nous entrons alors dans l'ère des nanotechnologies.¹ Les chimistes ont su utiliser les outils offerts par la chimie de synthèse moléculaire et supramoléculaire pour construire des objets nanométriques en adoptant une approche de type « bottom up ».² Cette dernière se base sur l'assemblage des constituants élémentaires de la matière pour obtenir l'objet nanométrique désiré. Afin de construire des machines à l'échelle moléculaire, le chimiste peut se reposer sur une source d'inspiration inépuisable que représente la Nature et ses années d'évolution rejetant les objets inopérants. Les machines moléculaires existent dans la nature et sans elles, point de vie.³⁻⁸ Notre énergie, notre influx nerveux, nos muscles, nos sens entre autres dépendent des moteurs moléculaires.

PREAMBULE : Dans un souci de clarté et pour mieux appréhender les capacités des objets auxquels nous nous intéressons, définissons dès à présent les termes de *machine moléculaire* et de *moteur moléculaire*. Une *machine moléculaire* est un système multi-composant dans lequel un signal provoque le mouvement d'un des composants par rapport aux autres. Dans nos systèmes, ce signal encore appelé stimulus peut être électrique, lumineux, ou contrôlé par le pH. Le mouvement peut être réversible, d'une amplitude suffisamment grande pour qu'il soit détectable et utilisable. Un *moteur* est quant à lui une *machine* qui de manière continue transforme un apport d'énergie approprié en un travail *via* un mouvement unidirectionnel contrôlé. L'apport d'énergie permet au système de quitter un

état d'équilibre momentanément. L'agitation (fluctuations liées au mouvement brownien), associée à une rectification (asymétrie) permet de produire alors un travail. Sous ces seules conditions, une *machine* peut alors être transformée en *moteur* dont le principe de fonctionnement repose sur le second principe de la thermodynamique (principe de Carnot).

I. Des moteurs moléculaires dans les processus biologiques

L'activité mécanique des cellules fait intervenir des moteurs moléculaires nanométriques. Rappelons qu'à l'échelle macroscopique, un moteur convertit différentes énergies (chimique, thermique, électrique) en travail. Certaines protéines de la cellule utilisent cette conversion pour se déplacer et transporter du matériel intracellulaire. Pour fonctionner, les protéines ont besoin de carburant dont l'approvisionnement dépend d'un autre moteur moléculaire, une enzyme appelée F_0 - F_1 -ATPase,⁸⁻¹³ la centrale énergétique de la cellule. Rappelons qu'une enzyme est une protéine capable de catalyser une réaction biochimique. La F_0 - F_1 -ATPase fabrique le carburant essentiel, l'ATP (adénosine triphosphate) qui alimente notamment les réactions biochimiques se déroulant au sein d'une cellule (Figure 1).

Cette enzyme réside dans la membrane des mitochondries. Ces dernières abritent une chaîne de réactions d'oxydoréduction qui consomme l'oxygène capté par la respiration. Le transfert d'électrons génère une force proton-motrice et aboutit à une différence de concentrations en protons de part et d'autre de la membrane des mitochondries. Ce gradient de pH constitue la source d'énergie de l'ATP synthase. Cette protéine convertit l'énergie électrique résultant de ce gradient en énergie chimique utilisable dans tous les processus biologiques. L'ATPase est composée de deux parties, F_0 et F_1 (Figure 1). Les sous-unités F_0 et F_1 sont connectées doublement non seulement par la tige centrale $\epsilon\gamma$ mais aussi par une colonne extérieure constituée des sous unités α , β et δ . La sous-unité F_0 est un segment hydrophobe qui traverse la membrane mitochondriale et contient la partie mobile ou rotor (canal à protons appelé c). Ce canal est constitué d'un anneau de dix à quatorze sous-unités protéiques. Une seule sous-unité se fixe à la partie externe de l'anneau. La sous-unité F_1 est constituée de cinq protéines (α_3 , β_3 , γ , δ , ϵ). Les sous-unités α et β sont disposées alternativement selon un anneau hexamérique. En dessous de ces deux dernières se trouve la tige centrale constituée des deux protéines γ et ϵ . La sous-unité γ s'étend jusque dans le centre de l'hexamère $\alpha_3\beta_3$ rompant ainsi la symétrie de ce dernier. Par conséquent, chacune des protéines β est distincte en raison de cette interaction avec une face différente de γ .

Quand un proton se fixe sur une des sous-unités c chargée négativement, celle-ci est neutralisée et préfère alors un environnement plus hydrophobe, celui de la membrane. Elle se tourne vers cette dernière en entraînant l'ensemble. Le cylindre c, ϵ et γ subissent alors un mouvement de rotation autour du grand axe de la protéine γ . La rotation de la sous-unité γ déclenche à son tour la synthèse d'ATP grâce au mécanisme de changement d'affinité. Notons qu'à chaque fois que l'ensemble c, ϵ et γ subit une rotation de 360° , trois molécules d'ATP sont produites. Cette enzyme peut fonctionner à l'envers, c'est-à-dire en consommant/hydrolysant de l'ATP pour pomper des protons contre le gradient de concentration. Cette réaction fait tourner l'axe de γ alors dans le sens inverse.

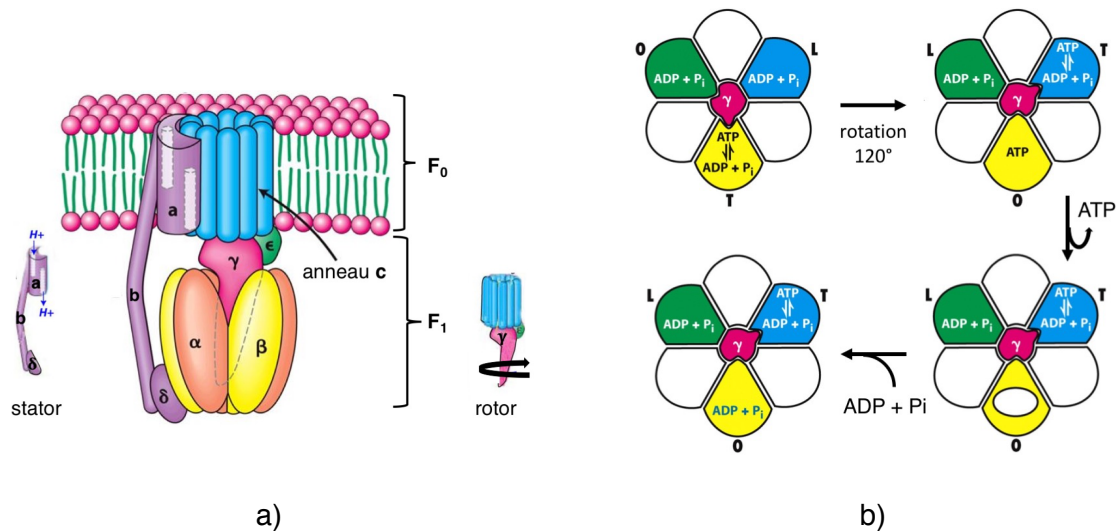


Figure 1 : a) Structure schématique de la F₀-F₁-ATPase. b) Mécanisme par changement de conformation et d'affinité de l'ATP. La rotation de la sous-unité γ change la conformation des trois sous-unités β . β dans la forme T échange l'ADP et le P_i (orthophosphate inorganique) mais ne peut pas la libérer. Quand γ tourne de 120° dans le sens anti-horaire, la forme T est convertie en forme O et l'ATP peut être libérée. L'ADP et le P_i peuvent alors se fixer sur la sous-unité en forme O (schémas adaptés de « Biochimie » J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer).

L'équipe du Pr. M. Yoshida a immobilisé des sous-unités protéiques $\alpha\beta$ et c sur une surface de verre en attachant un filament d'actine fluorescent à l'extrémité du rotor γ . En consommant de l'ATP, le système muni du filament subit un mouvement de rotation et ce dernier a pu être observé par microscopie optique.^{14,15} Signalons que le moteur F₀-F₁-ATPase, tourne aussi vite que celui d'une Formule 1 (10000 tours/min).

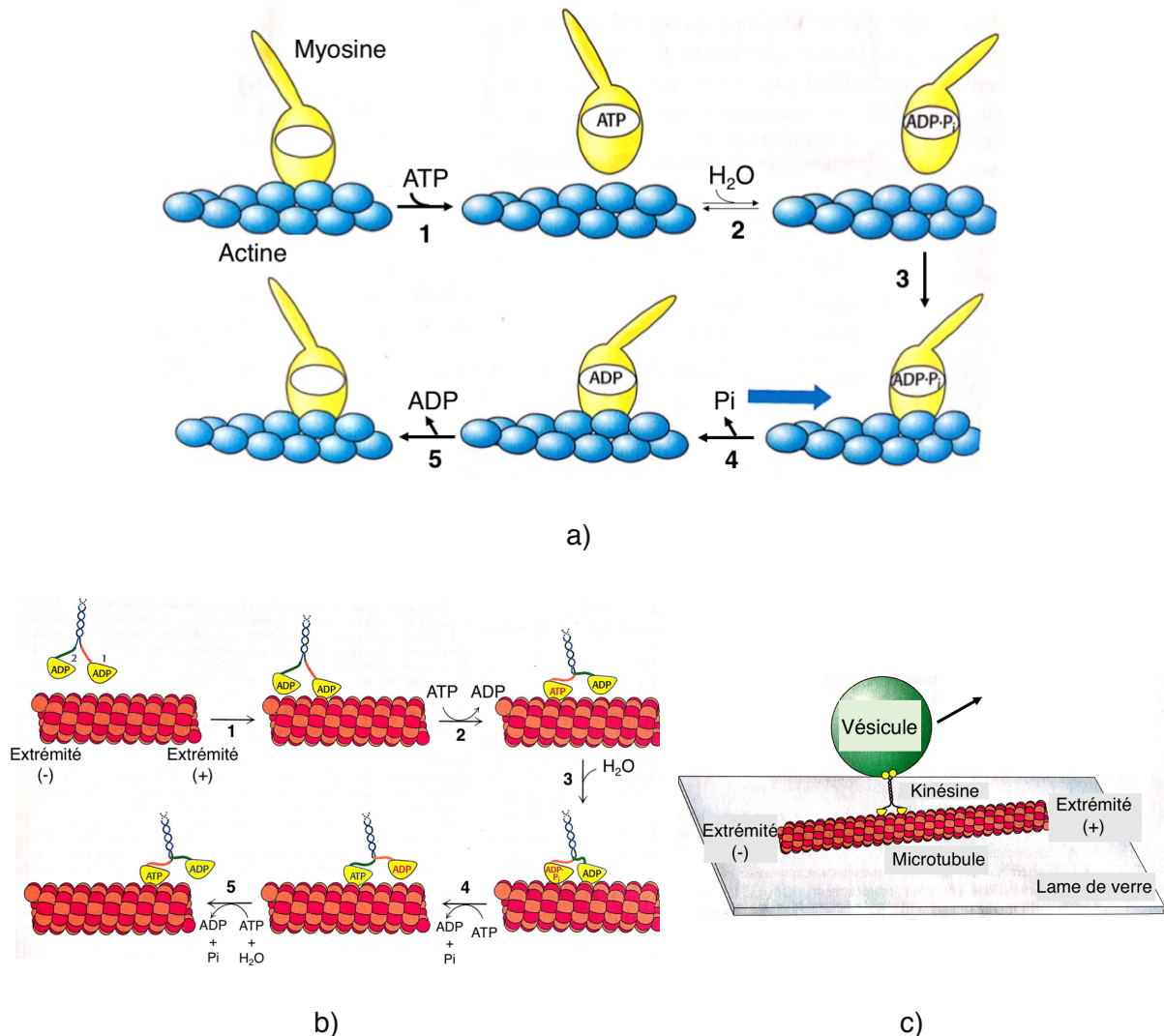


Figure 2 : a) Mouvement de la myosine le long de l'actine. La fixation de l'ATP sur l'actine **(1)** aboutit à la libération de la myosine. L'hydrolyse de l'ATP fixé à la myosine **(2)** provoque la réorientation du bras. La myosine peut alors se fixer à l'actine **(3)**, la libération de P_i **(4)** aboutit à la réorientation du bras et au mouvement de l'actine par rapport à la myosine. La libération de l'ADP **(5)** complète le cycle. b) Kinésine se déplaçant le long d'un microtubule. **(1)** une des deux têtes d'une molécule de kinésine se fixe à un microtubule. **(2)** la libération de l'ADP et la fixation de l'ATP aboutissent à un changement de conformation. **(3)** l'hydrolyse de l'ATP s'effectue alors que la deuxième tête interagit avec le microtubule. **(4)** l'échange de l'ATP contre de l'ADP tire la première tête hors du microtubule avec libération de P_i. **(5)** le cycle se répète. c) Observation du mouvement de vésicules transportées par des dimères individuels de kinésine le long d'un microtubule (schémas adaptés de « Biochimie » J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer).

A ce type de mouvements rotationnels s'ajoutent des mouvements translationnels. Par exemple, les kinésines ou leurs cousines un peu plus grandes, les myosines, se déplacent sur des "routes" : des microtubules rigides pour les premières et des filaments d'actine pour les secondes. (Figure 2 a) et b)) Elles possèdent « deux jambes » progressant alternativement sur leur rail cellulaire. La kinésine achemine des bouts de membranes, des bouts d'ARN, ou des vésicules parfois mille fois plus grosses qu'elle, éléments nécessaires à la vie cellulaire (Figure 2 c)). A chaque pas, une molécule d'ATP s'accroche à un pied pour lui donner l'énergie nécessaire à son mouvement. Le fonctionnement de nos muscles dépend d'un couple-moteur au niveau moléculaire, celui du coulisement de filaments d'actine tirés par des bâtonnets de myosine. Il est important de noter que les systèmes biologiques décrits précédemment sont des systèmes complexes multi-composants.

La synthèse organique de tels édifices n'est pas à la portée du chimiste. En se basant sur les recherches menées par les pionniers du domaine, les Pr. V. Balzani, B. Feringa, J.-P. Sauvage, F. Stoddart, les chimistes ont cependant développé ces dernières décennies une variété de systèmes abiotiques mobiles construits à partir de molécules. Le domaine a connu un développement très rapide ces vingt dernières années avec désormais des systèmes sophistiqués prometteurs. Il nous est donc impossible de décrire dans cette introduction tous les systèmes recensés dans la littérature. Le choix s'est donc tourné vers une approche dans un premier temps plutôt « historique ». Nous nous pencherons donc vers la description des premiers prototypes de machines moléculaires artificielles. Dans un second temps, les moteurs artificiels rotatifs seront mis en avant. Nous nous questionnerons ensuite sur les perspectives que nous offrent ces systèmes artificiels nanométriques. Enfin, le travail que j'ai pu mener ces trois années de thèse sera mis en perspective dans ce contexte aux contours définis.

II. Vers les machines moléculaires artificielles

Des moteurs biologiques aux machines artificielles...

Les moteurs moléculaires biologiques présentés précédemment sont certes source d'émerveillement par les prouesses réalisées mais sont d'une grande complexité. Les chimistes n'ont pas réalisé les systèmes sophistiqués rencontrés aujourd'hui hâtivement. La complexité de tels édifices requiert une mise au point progressive des éléments permettant

finalement les mouvements translationnels ou rotationnels.¹⁶ Ces molécules ont donc été créées par assemblage de briques moléculaires dont l'artisan est le chimiste. On distingue usuellement deux familles de machines, les machines qui fonctionnent de manière linéaire ou rotative. Rappelons ici que la F_0F_1 -ATPase est un moteur moléculaire rotatif de taille nanométrique. Les moteurs et machines moléculaires opèrent par réarrangement électronique et/ou nucléaire en utilisant les fluctuations thermiques.^{14,15} Détaillons ce dernier point. Dans une cellule, les moteurs moléculaires doivent faire face aux fluctuations thermiques qui à cette échelle viennent perturber les molécules. « Imaginez-vous au cœur de la station Chatelet les Halles à Paris un lundi matin à huit heures, bousculé de toutes parts toutes les secondes par d'autres usagers du métro. Vous n'êtes pas toujours sûr d'arriver à bon port et/ou en bon état ». Ainsi, les moteurs moléculaires doivent vaincre (et tirer profit) ces mouvements aléatoires appelés communément mouvements browniens. Une kinésine non motorisée soumise à une marche aléatoire mettrait plusieurs années à parcourir le mètre d'axone. Il lui faut en réalité moins d'une journée. Le mécanisme à cliquet permet d'expliquer comment les moteurs moléculaires avancent en gommant l'aspect aléatoire (*i.e.* rectification). Le Pr. R. Feynman en a fait une très élégante description dans son cours de physique (Figure 3) en étudiant le comportement d'une roue à rochet (température caractéristique T_1) solidaire d'une roue à aubes (température caractéristique T_2). La roue à aubes est soumise aux impacts des molécules de gaz (aucun sens de rotation privilégié), alors que la roue à rochet munie d'un cliquet permet la rectification du mouvement. Lorsque le cliquet est en place (asymétrie), un sens de rotation est défini par l'ensemble roue dentée-cliquet. En apparence contradiction avec le principe de Carnot, le dispositif devrait permettre de délivrer un travail sans aucune condition sur les températures T_1 et T_2 . Cependant, le retour du cliquet au contact de la roue à rochet passe par l'action mécanique d'un dernier élément mimé par un ressort. Dans le sens direct (flèche bleue, Figure 3), l'énergie apportée par les chocs sur les aubes doit vaincre l'énergie potentielle élastique du ressort que nous désignerons ϵ . La fréquence d'un tel événement est proportionnelle à $e^{-\epsilon/kT_1}$. D'autre part, les fluctuations thermiques font que le cliquet se soulève avec une fréquence proportionnelle à $e^{-\epsilon/kT_2}$, autorisant alors la progression dans le sens indirect (flèche rouge, Figure 3). Comme annoncé par Carnot, seule une différence de température ($T_1 \neq T_2$) permet à la machine de se comporter comme un moteur, avec des fréquences de rotations dans les sens directe et indirecte. L'apport d'énergie dans le compartiment de la roue à aubes permet au système de sortir de l'équilibre caractérisé par $T_1 = T_2$, alors que le cliquet permet de rectifier le mouvement. Remarquons que l'expansion du ressort produit de l'énergie dans le compartiment de la roue à rochet. Pour maintenir une différence de

températures, et permettre au moteur de fonctionner, l'apport d'énergie doit s'effectuer en continu, comme dans tout moteur macroscopique. Les moteurs moléculaires vont tirer profit de cette agitation aléatoire.

Par apport d'énergie, le système est momentanément écarté de son état équilibre thermodynamique, et lors de son retour à l'équilibre un comportement de type moteur est possible car du travail est généré.

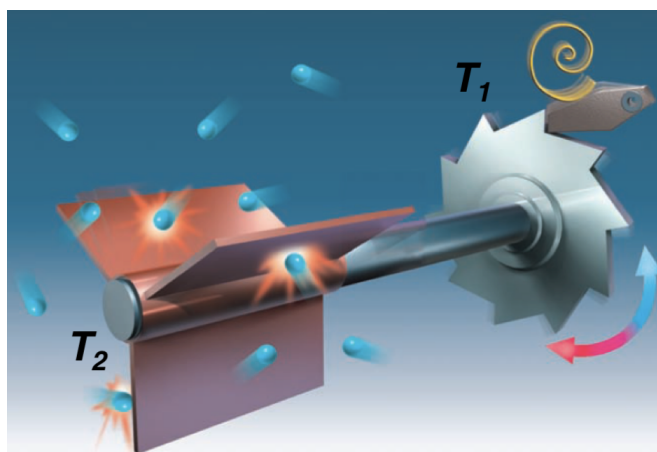


Figure 3 : *Rectification du mouvement brownien et genèse d'un moteur à partir d'une machine moléculaire (Image adaptée de l'article¹⁸).*

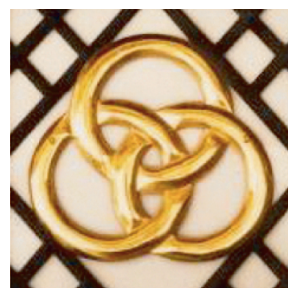
Le mouvement est donc au cœur de notre problématique. Nous allons donc commencer par citer quelques objets de nos civilisations ayant souvent été utilisés à des fins artistiques. La transcription de leur conception en molécules nous amènera progressivement vers le lien qui les unit à la notion de mouvement intramoléculaire. Le noeud de trèfle et le triquetra rencontrés dans l'art celtique ou encore les anneaux borroméens présents dans le Bouddhisme ont suscité chez les mathématiciens et chimistes curiosité et vif intérêt.¹⁹ Les Pr. G. B. Briggs et J. W. Alexander, mathématiciens, se sont notamment penchés sur les propriétés topologiques des nœuds en 1927.²⁰



a)



b)



c)

Figure 4 : *Triquetra, nœud de trèfle vu par a) les Celtes b) les Chrétiens c) anneaux borroméens.*¹⁹

D'un objet mathématique aux caténanes...

Les chimistes ont préféré tenter de synthétiser ce type d'objets à anneaux entrelacés (Figure 4). Un système consistant en deux anneaux interpénétrés appelé [2]caténane a été décrit en 1960 par le Pr. E. Wasserman (Figure 5).²¹ Les caténanes ont été initialement obtenus avec de faibles rendements du fait de l'origine statistique du processus synthétique utilisé. La première synthèse en neuf étapes d'un [2]caténane a été mise au point par les Pr. G. Shill et A. Luttringhaus en 1967 mais n'a malheureusement pas pu servir de modèle pour la préparation d'autres assemblages.²²

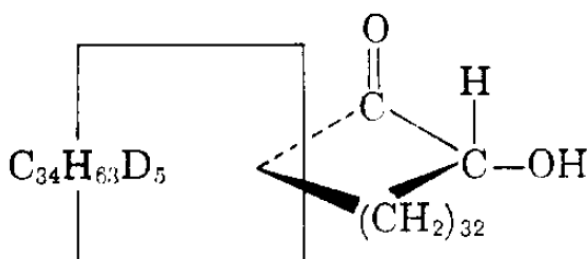


Figure 5 : Synthèse du premier [2]caténane (Image extraite de la publication originale²¹).

En 1983, l'équipe du Pr. J.-P. Sauvage propose une nouvelle approche synthétique d'un métallo[2]caténane (Figure 6).²³ Cette méthode consiste à orienter et à pré-organiser les ligands dans une géométrie désirée par effet de matrice par l'utilisation d'un métal de transition. La réaction entre la 2,9-bis-(*p*-hydroxylphényl)-1,10-phénantroline avec un macrocycle contenant une phénantroline en présence de cuivre(I) assure un complexe pré-organisé appelé pseudo-caténane qui peut être fermé après réaction de ce dernier avec le diiodopentaéthylène glycol dans des conditions basiques.

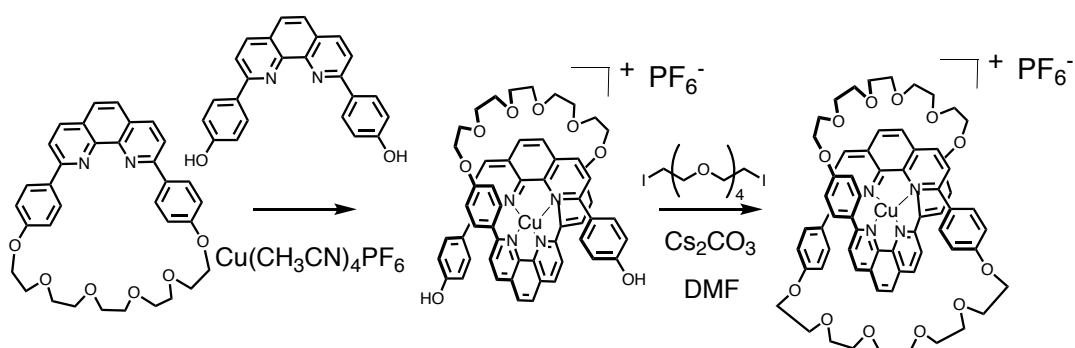


Figure 6 : Première synthèse d'un métallo[2]caténane utilisant une stratégie à effet de matrice.

Cette méthode de synthèse a permis alors l'obtention d'architectures plus complexes comme le nœud de trèfle présenté Figure 7. La même stratégie basée sur l'effet de matrice a également été entreprise avec des ligands polyphénantroline.²⁴

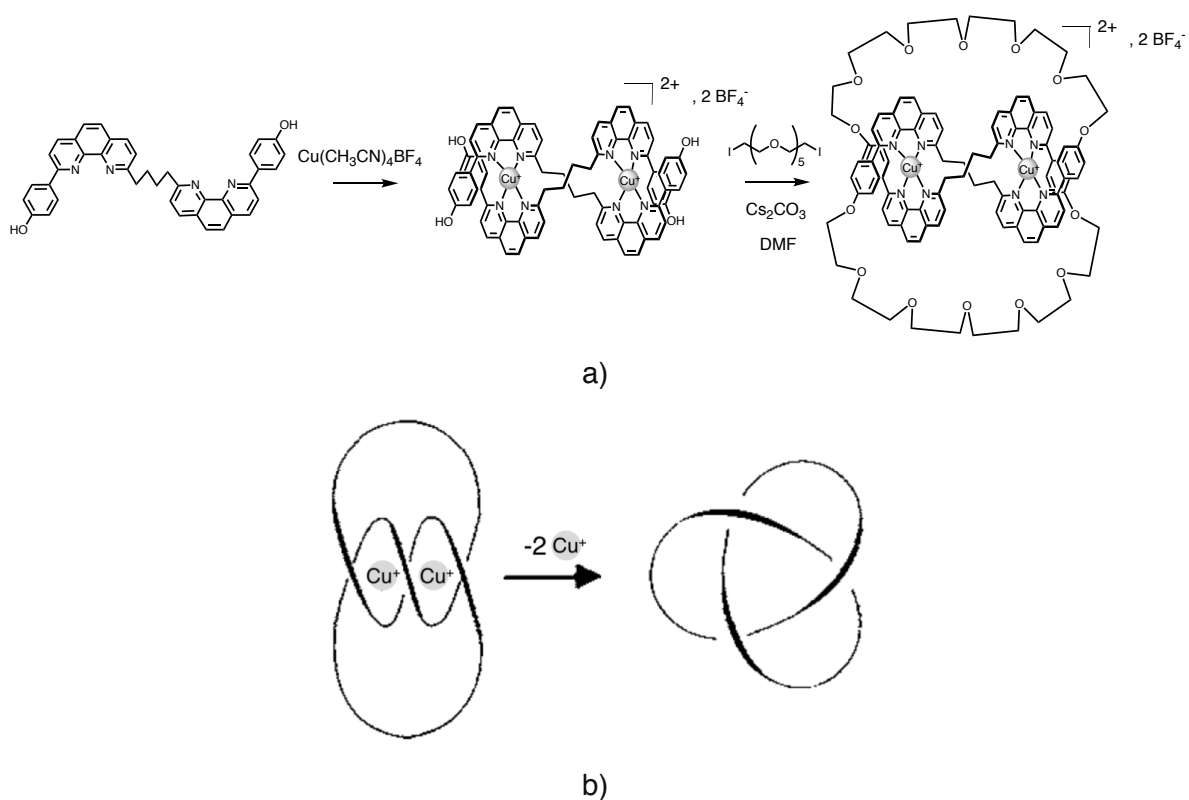


Figure 7 : a) Synthèse d'un nœud de trèfle utilisant une stratégie à effet de matrice. b) Représentation schématique de la synthèse du nœud de trèfle (Image adaptée de la publication du Pr. J.-P. Sauvage et ses collaborateurs ²⁴).

L'effet de matrice utilisé pour la construction d'édifices complexes a su en inspirer plus d'un. L'équipe du Pr. M. F. Hawthorne a utilisé l'anion chlorure pour effectuer la synthèse guidée par l'effet de matrice du macrocycle tétranucléaire [12]mercuracarborand-4 à partir de la réaction du 1,2- dilithiocarborane avec HgCl_2 .²⁵ L'effet de matrice avec des ions chlorures a aussi été utilisé par l'équipe du Pr. P. D. Beer. L'étape de cyclisation utilisant la réaction de méthathèse d'oléfines avec un catalyseur de Grubbs permet alors d'obtenir le caténane désiré.²⁶

L'équipe du Pr. F. Stoddart a développé une stratégie se basant sur l'effet de matrice visant à synthétiser un [2]caténane. Le composé bis-pyridinium peut complexer un macrocycle bis-hydroquinone riche en électrons par interactions électrostatiques induisant un pseudo-caténane (Figure 8). Les deux pyridines de ce dernier sont pré-organisées pour réagir alors avec le 1,4-bis(bromométhyl)benzène.²⁷

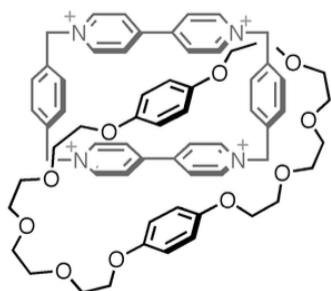


Figure 8 : [2]caténane synthétisé en utilisant les interactions électrostatiques afin de pré-organiser les composants.²⁷

Cette même équipe a ensuite décrit pour la première fois la synthèse d'anneaux borroméens impliquant une réaction en une seule étape.^{28,29} Cette dernière réunit dix-huit unités moléculaires : six ligands exobidentate bipyridine, six ligands endo-tridentate diiminopyridine dérivé de la 6-diformylpyridine et six ions zinc(II) par des liaisons de coordination avec des rendements quasi-quantitatifs (Figure 9).

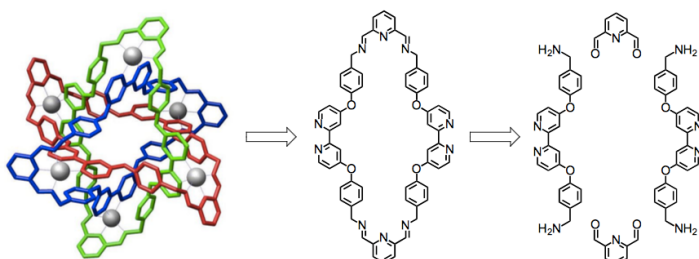
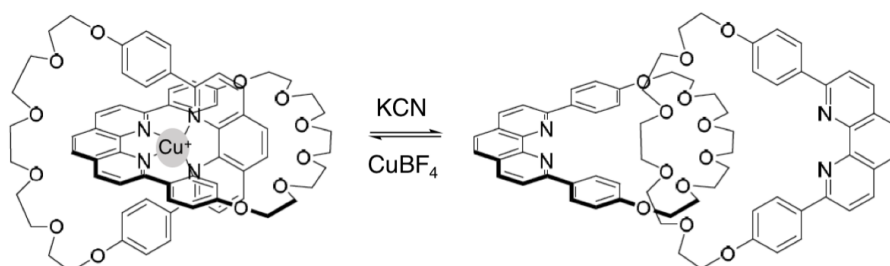


Figure 9 : Analyse rétrosynthétique anneaux borroméens synthétisés en une étape par l'équipe du Pr. F. Stoddart.^{28,29}

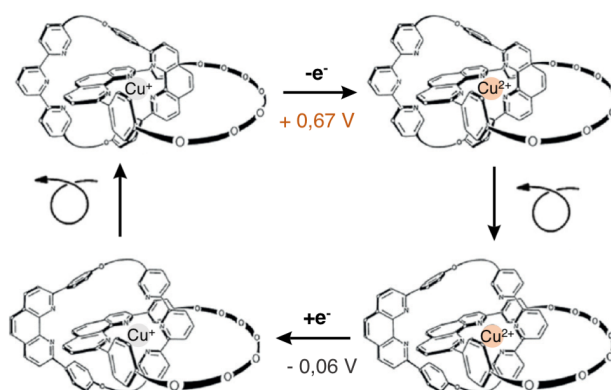
Génération d'un mouvement...

Jusqu'à présent, la structure statique des caténanes a été décrite. L'équipe du Pr. J.-P. Sauvage a pu mettre en évidence le réarrangement du système appelé *isomérisme translationnel*. Les structures complexées et libres ont été étudiées par diffraction des rayons X soulignant le déplacement du ligand phénantroline induit par le cuivre(I) (Figure 10 a)).³⁰ Le système Figure 10 b) présente deux macrocycles disposant chacun d'un ligand phénantroline, dont l'un deux est équipé d'un ligand terpyridine supplémentaire. Le contrôle du mouvement de rotation a pu être effectué par commutation électrochimique et en fait un des premiers prototypes de machines moléculaires.³¹ Le degré d'oxydation du cuivre détermine la géométrie du caténane. Dans son état d'oxydation (+I), le cuivre est coordonné selon une géométrie tétraédrique par les deux ligands phénantroline. En oxydant le métal à son degré d'oxydation (+II), ce dernier préfère une géométrie pentacoordinée qui permet aux ligands terpyridine et phénantroline de complexer le cuivre(II) simultanément. Les macrocycles effectuent un mouvement de rotation pour permettre la formation du complexe cuivre(II) pentacoordiné. La réduction du cuivre(II) en cuivre(I) permet au système de

retrouver sa conformation originelle. Le contrôle de la topologie moléculaire de ces assemblages est étroitement lié au contrôle du mouvement de ses constituants. L'anneau subit deux mouvements successifs de rotation de 180° plutôt qu'une unique rotation de 360° .



a)



b)

Figure 10 : a) Mouvement de pirouette induit par la démétallation d'un métallo[2]caténane b) Mouvements moléculaires contrôlés de façon électrochimique au sein d'un métallo[2]caténane (Image adaptée de la publication du Pr. J.-P. Sauvage³²).

Vers les mouvements alternatifs...

Précédemment, nous avons pu décrire le mouvement d'un macrocycle se déplaçant le long d'un second macrocycle. Ce dernier peut également effectuer un mouvement de va-et-vient contrôlé par un stimulus d'origine électrochimique le long d'un axe moléculaire : nous venons d'introduire le concept de navettes moléculaires. Rappelons brièvement que l'une des stratégies possibles pour synthétiser un caténane nécessite un ion cuivre exerçant un effet de matrice. En utilisant le même type de liaisons de coordination, cet ion va permettre par prédisposition préalable l'enfilage d'un anneau au travers d'un fil moléculaire tel un fil à travers le chas d'une aiguille (Figure 11). L'édifice moléculaire obtenu est un rotaxane.^{33,34} Le système repose sur le couple Cu(II)/Cu(I) et fonctionne de façon similaire au caténane. L'atome de cuivre(I) se trouve dans un environnement constitué de quatre atomes d'azote.

Après oxydation en cuivre(II), le macrocycle préfère la stabilisation apportée par un environnement de cinq atomes d'azote. Ce changement de mode de coordination entraîne ainsi sa translation. Ainsi, sous stimulus électrochimique l'anneau se translate dans un sens ou dans un autre réversiblement sur une longueur de 1 nm environ. Le même phénomène est observé en remplaçant l'ion cuivre(II) par l'ion zinc(II).

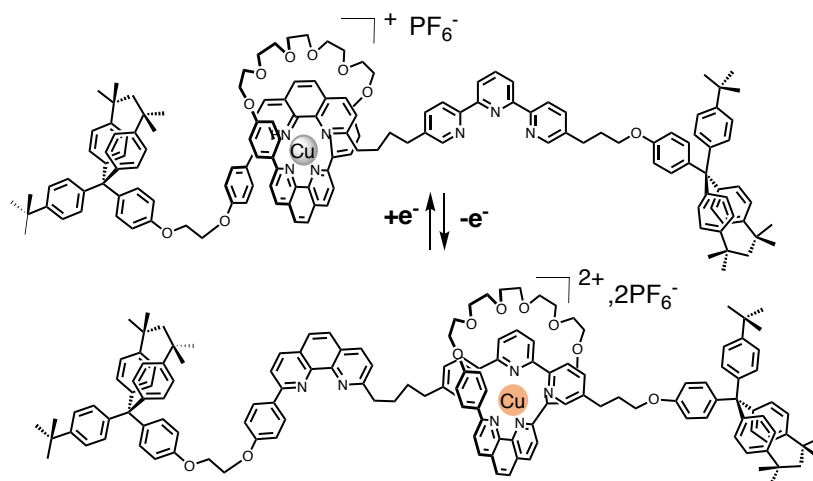


Figure 11 : Représentation schématique d'un rotaxane synthétisé par un effet de matrice.^{33,34}

Le groupe du Pr. F. Stoddart a également synthétisé ce type d'objet. Cette machine moléculaire comporte un macrocycle (Figure 12 a)) capable de se déplacer le long d'un axe moléculaire polyéther entre deux stations hydroquinone identiques.³⁵ Le fil moléculaire s'achève avec des bouchons tri-isopropyléther pour éviter le désenfilage de l'anneau. La spectroscopie ^1H -RMN montre que l'anneau navigue entre deux stations *iso*-énergétiques selon un mouvement brownien.

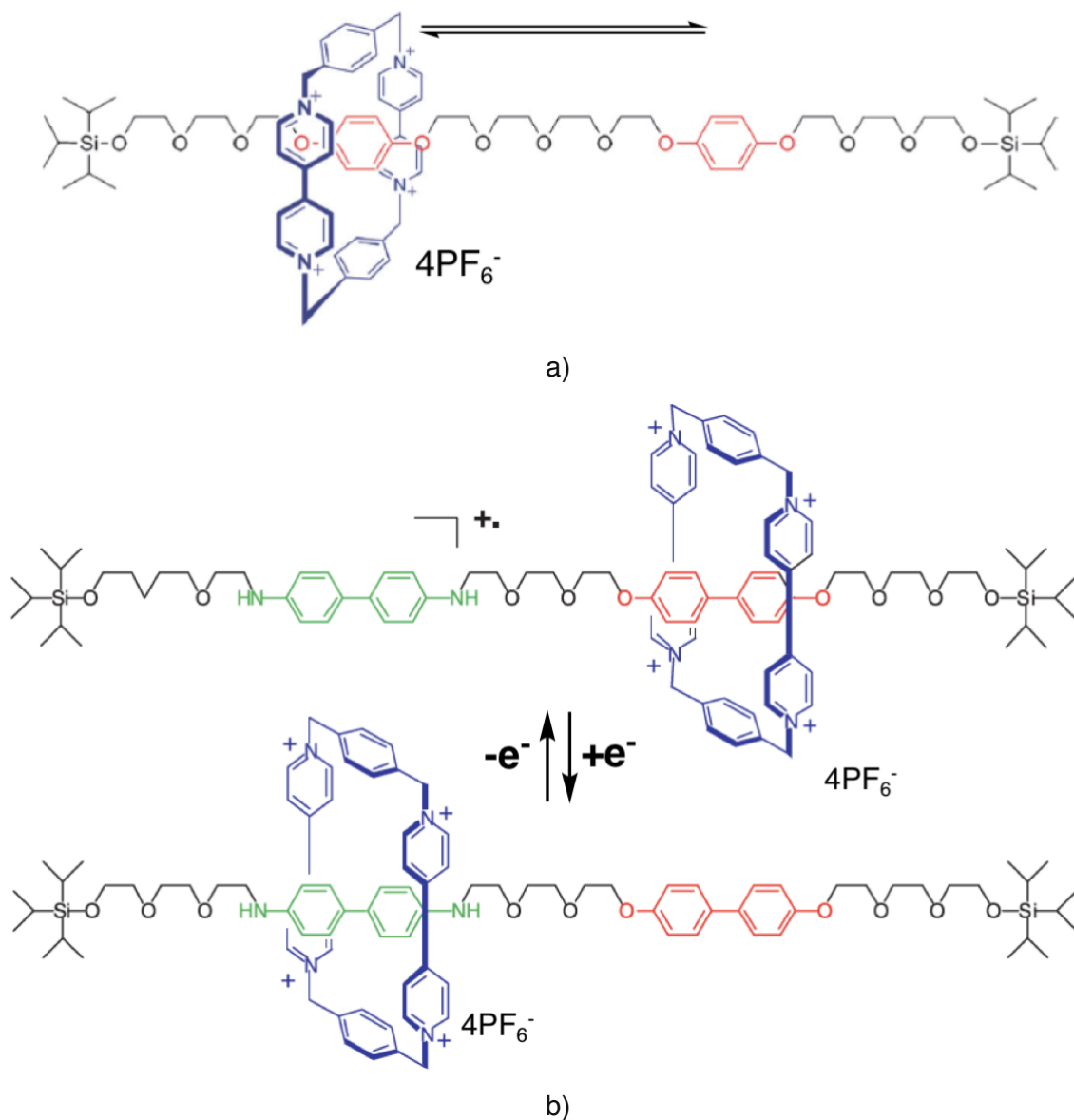


Figure 12 : a) [2]rotaxane symétrique décrit par l'équipe du Pr. J.-F. Stoddart.³⁵ b) Analogue [2]rotaxane asymétrique³⁶ (Image adaptée de la publication « les nanomachines moléculaires »³⁷).

Rectification et contrôle du mouvement...

En 1994, la même équipe décrit cette fois-ci un système non symétrique où l'anneau complexe de façon préférentielle une station de type benzidine (meilleur donneur que le bisphénol). Ainsi en brisant la symétrie du rotaxane précédent, l'analogue formé permet de favoriser la position de la navette sur une station par rapport à l'autre (Figure 12 b)).³⁶ Par oxydation de la station benzidine où le macrocycle chargé positivement est initialement positionné, la station se charge positivement. L'anneau se translate afin de minimiser les interactions électrostatiques répulsives. En réduisant la station préalablement oxydée,

l'anneau se déplace en sens contraire. Par cycles d'oxydations et réductions successives, un mouvement de navette peut être généré. Ce travail engagea le chemin vers le développement de navettes moléculaires sensibles à divers types de stimuli. La quête vers une meilleure différenciation des deux stations a été menée. Le mouvement translationnel peut être aussi induit par réactions acido-basiques. En s'inspirant de la complexation des ions ammonium par des éthers couronnes, une nouvelle série de rotaxanes avec des fils moléculaires disposant d'alkylammoniums secondaires et des macrocycles de type éther couronne a été développée (Figure 13).^{38,39} L'éther couronne est lié aux cations ammonium par liaisons hydrogène. En déprotonant le centre ammonium avec un léger excès de base (lutidine, diisopropyléthylamine), les interactions maintenant le macrocycle à cette station disparaissent et d'autres interactions électrostatiques l'amènent à résider sur la deuxième station bipyridinium.

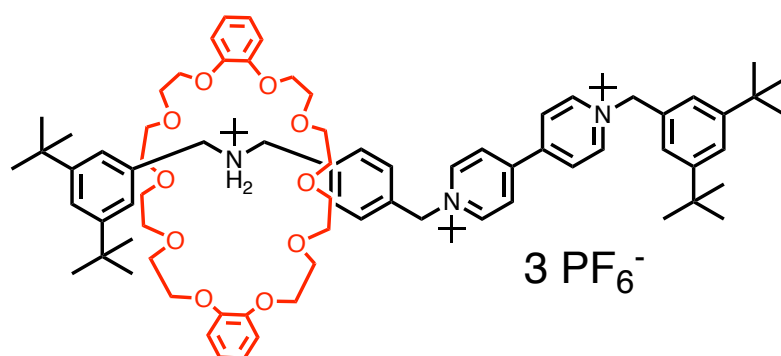


Schéma 13 : L'auto-assemblage permettant d'obtenir le [2]rotaxane à base d'éther couronne décrit par l'équipe du Pr. J. F. Stoddart.³⁹

Depuis la première navette moléculaire, de nombreux chimistes ont utilisé le concept de commutation avec des molécules artificielles entrelacées mécaniquement.^{32,40-42} Les caténanes et rotaxanes en tant qu'interrupteurs ont montré leur potentiel dans de nombreuses applications notamment dans le stockage d'informations. En 2001, les équipes des Pr. J. F. Stoddart et J. R. Heath décrivent la préparation d'un circuit à mémoire de 16 bits basé sur des rotaxanes placés à l'intersection de tubes en silicium et en titane. Dans chaque branche du circuit, les rotaxanes sont commutables entre deux états (0 ou 1).^{43,44} En 2007, les mêmes équipes présentent alors un circuit à mémoire 10000 fois supérieur en terme de capacité.⁴⁵

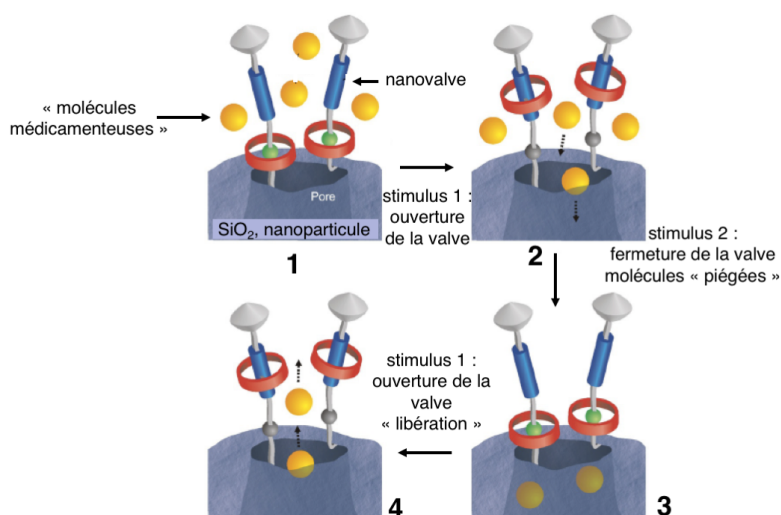


Image adaptée de la publication du Pr. A. Credi et ses collaborateurs.⁴¹

Figure 14 : Représentation schématique d'un système pouvant administrer des médicaments : nanoparticules (silicium) décorées par des rotaxanes jouant le rôle de nanovalve. **1)** Les nanovalves étant fermées, les molécules thérapeutiques ne peuvent accéder aux pores vides. **2)** Stimulus 1 : ouverture des nanopores alors accessibles. **3)** Stimulus 2 : Commutation des nanovalves dans leur état fermé et pénétration des molécules. **4)** Stimulus 1 : Libération possible des molécules.⁴¹

Les machines moléculaires organiques ont également leur place dans le domaine thérapeutique.^{46,47} En 2005, une nanovalve opérant réversiblement par stimulus rédox piège et libère des molécules. Cette machinerie moléculaire résulte en un réservoir dont l'ouverture est contrôlé par l'état du rotaxane attaché aux nanopores (Figure 14).⁴⁸ Une des fonctions les plus impressionnantes achevées par les machines moléculaires dans les systèmes biologiques réside dans la coopérativité et l'amplification des mouvements à l'échelle macroscopique. Le sarcomère, sous-unité la plus petite du muscle, est constituée de filaments épais (essentiellement de myosine) et minces (actine) assemblés en myofilaments. Les têtes de myosine peuvent glisser le long des filaments d'actine résultant en la contraction du sarcomère. Les têtes de myosines fonctionnent hors-équilibre et sont alimentées par l'ATP assurant un mouvement d'extension et de contraction continu. En s'inspirant du fonctionnement du muscle, le Pr. J.-P. Sauvage et son équipe ont envisagé la préparation d'une molécule capable de se contracter ou de s'allonger sous l'action d'un signal chimique (sarcomère artificiel, Figure 15 a)).⁴⁹

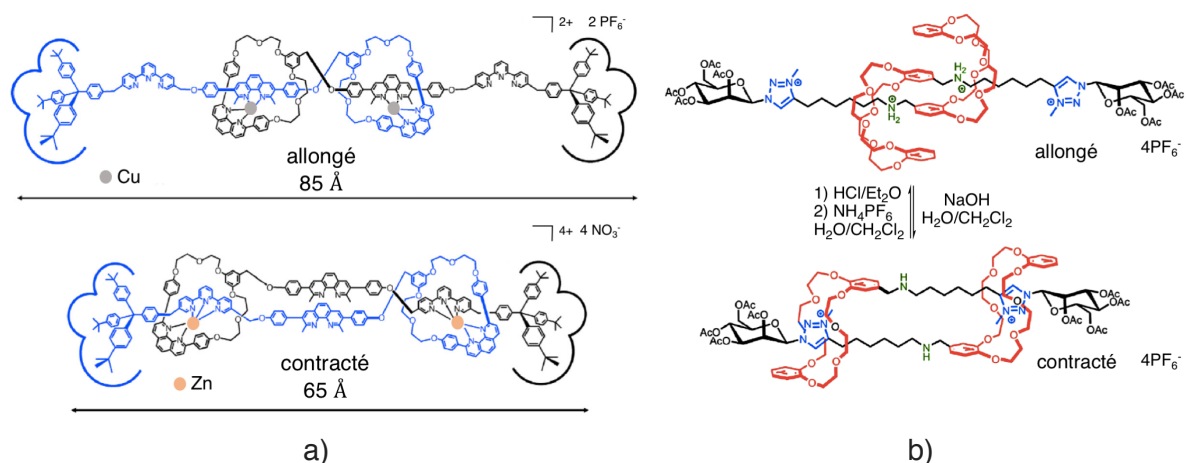


Figure 15 : a) Dimère de [2]rotaxane, modèle de muscle par l'équipe du Pr. J.-P. Sauvage b) Dimère de [2]rotaxane sensible au pH, développé par l'équipe du Pr. F. Coutrot (Images adaptées de la publication « Systèmes moléculaires contractiles et extensiles : vers des muscles moléculaires »⁵⁰).

Ce dimère de rotaxane présente deux ligands terpyridine et quatre ligands phénantroline. D'abord les ligands phénantroline complexent les ions cuivre(I) permettant au système d'être dans sa forme étendue. Après traitement avec du cyanure de potassium, des ions zinc(II) sont introduits et sont complexés à la fois par un ligand terpyridine et un ligand phénantroline. Ce changement de coordination provoque la conversion de la forme allongée vers la forme contractée. Les ions zinc(II) peuvent être ainsi remplacés par des ions cuivre(I) et le système retrouve alors sa forme allongée. La longueur système subit une variation de 8,5 à 6,5 nm. Cependant, la commutation par échange d'ions métalliques ne permet pas une réversibilité idéale. Ces machines moléculaires peuvent être également actionnées par l'ajout d'une base ou d'un acide (Figure 15 b)).^{51,52} De nombreux travaux ces dernières années attestent des progrès réalisés dans ce domaine où les mouvements de ces assemblages intégrés dans des matériaux type gels et films montrent une réponse à divers stimuli (lumière, type de solvant) à l'échelle macroscopique.⁵³⁻⁵⁵

Au travail ! Vers les moteurs artificiels...

Rappelons ici que ces assemblages peuvent être divisés en deux catégories : 1) les systèmes opérant à l'équilibre thermodynamique entre deux états, et 2) les moteurs moléculaires qui travaillent continuellement hors-équilibre et nécessitent un apport d'énergie. Consommer de l'énergie pour opérer des tâches complexes hors-équilibre est une propriété caractéristique de nombreux systèmes biologiques consommant de l'énergie sous forme d'ATP. Jusqu'à présent, nous avons rencontré des machines moléculaires artificielles

commutables entre deux stations (minima thermodynamiques). L'enjeu actuel consiste à développer des machines moléculaires artificielles pouvant accomplir des tâches plus complexes et se comporter comme des moteurs. La stratégie réside dans la connexion de machines moléculaires simples de manière à ce que l'activité d'une machine fournisse l'impulsion nécessaire à déclencher l'activité de la suivante.⁵⁶⁻⁵⁹ Un exemple décrit par l'équipe du Pr. D. Leigh combine la commutation entre deux positions thermodynamiquement stables (Figure 16) et le blocage du mouvement réversible de l'anneau.⁵⁹ En synchronisant ces deux processus, il est possible de diriger le macrocycle de sa position d'équilibre thermodynamique caractéristique d'une distribution de 85 : 15 (fumaramide : succinamide sur le fil moléculaire) vers une distribution hors-équilibre de l'ordre de 44 : 56 (fumaramide : succinamide sur le fil moléculaire).

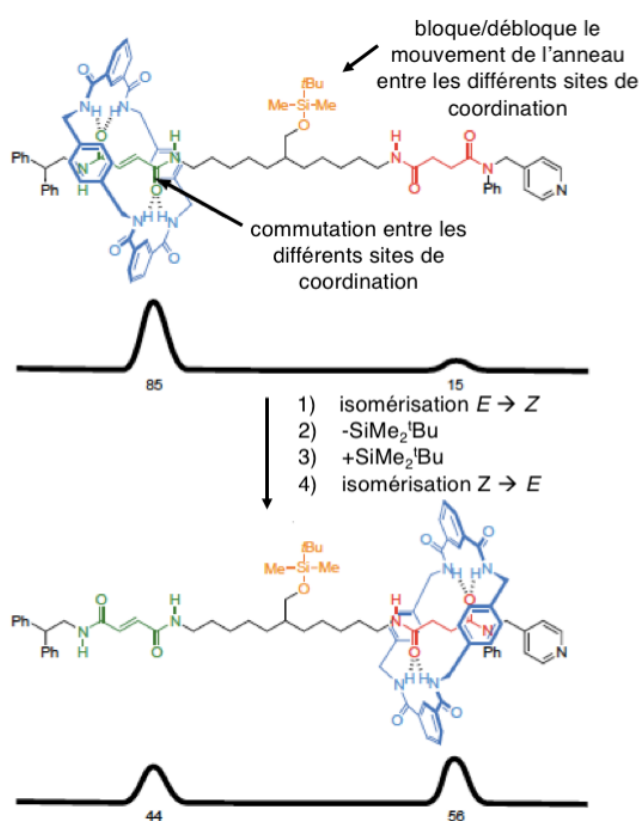


Figure 16 : Machine moléculaire décrite par le groupe du Pr. D. Leigh capable d'être dirigée hors-équilibre : vers la construction d'un moteur 1) isomérisation E→Z 2) déprotection des groupements éthers silylés 3) protection avec les groupements éthers silylés 4) isomérisation Z→E (Image adaptée de la publication du Pr. D. Leigh et ses collaborateurs⁶⁰).

En se basant sur ce dernier exemple, des caténanes et des rotaxanes alimentés par un carburant d'origine chimique présentent un fonctionnement autonome et une directionnalité du mouvement. Ces derniers exemples démontrent comment des processus de moteurs moléculaires simples peuvent travailler conjointement avec une seule source d'énergie apportée.^{61,62,63} Le moteur moléculaire présenté Figure 17 travaille de façon identique.⁶¹ Les composants sont guidés directionnellement par la catalyse de la décomposition du Fmoc-Cl

par le caténane. Cet exemple décrit par l'équipe du Pr. D. Leigh montre la mise en œuvre d'un mécanisme à cliquet afin de continuellement orienter le mouvement circulaire d'une machine moléculaire synthétique.

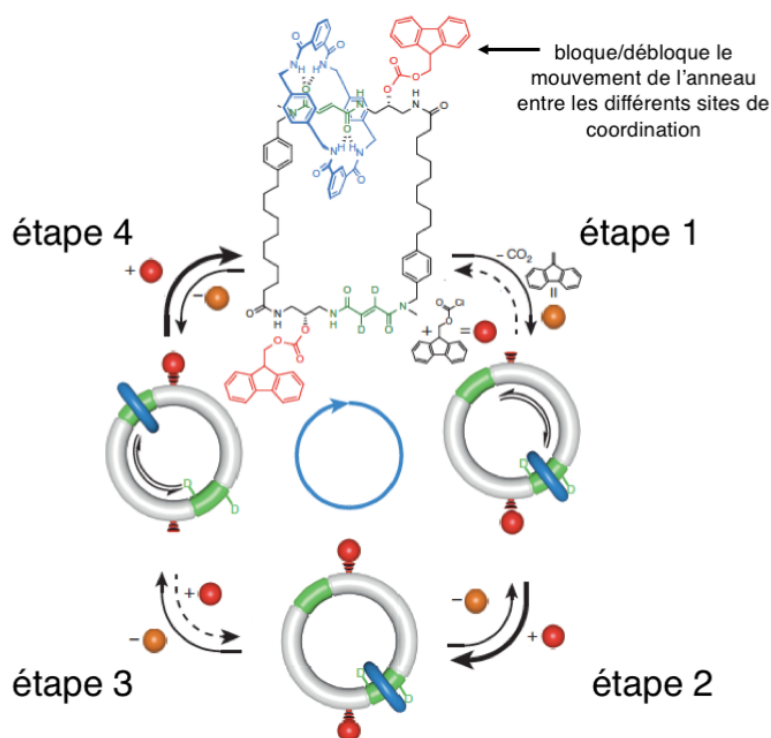


Figure 17 : *Mouvement unidirectionnel d'un macrocycle dans un [2]caténane hors-équilibre (Image adaptée de la publication du Pr. D. Leigh et ses collaborateurs⁶⁰).*

Le système consiste en un [2]caténane dans lequel une navette moléculaire (anneau bleu) peut initialement osciller entre deux stations identiques. Deux fonctions alcools protégées par les groupements Fmoc sont adjacentes aux deux stations (vertes) afin de bloquer l'anneau sur l'une des deux stations. L'introduction d'un mélange de réactifs (bicarbonate de potassium, Et₃N et Fmoc-Cl) joue le rôle de carburant et active le système. Une rotation unidirectionnelle de l'anneau le long du rail moléculaire peut être alors induite en jouant sur la différence de vitesse de réaction entre la protection et la déprotection des unités alcools. La vitesse de réaction de déprotection d'un alcool protégé par un groupement Fmoc est indépendante de la présence ou non de l'anneau. La réaction de protection catalysée par un catalyseur encombré se produit plus rapidement à côté d'une station inoccupée par le macrocycle. Après la première déprotection, la navette se déplace alors entre les deux stations disponibles par un mécanisme de mouvement brownien (étape 1, Figure 17). La présence des réactifs permet à l'alcool situé loin du macrocycle d'être protégé à nouveau, piégeant ainsi le macrocycle sur la deuxième station (étape 2, Figure 17). Le groupement Fmoc à côté de la station occupée est déprotégé et la navette oscille à nouveau entre les deux stations (étape 3, Figure 17). Finalement, la protection de l'alcool libre quand la navette est éloignée de ce dernier permet de compléter le cycle de rotation (étape 4). Le macrocycle

est contraint de glisser le long du rail moléculaire dans un sens imposé. Le mouvement brownien est rectifié par la différence des cinétiques de réaction de protection/déprotection. Ainsi les exemples présentés ont montré comment des mouvements de translation et de rotation ont pu être utilisés, maîtrisés et intégrés dans des dispositifs moléculaires, en jouant sur la combinaison d'interactions covalentes et non-covalentes.

Dans le domaine des moteurs moléculaires rotatifs s'inscrivait déjà en 1999 un système élégant basé sur un rotor moléculaire chiral subissant un mouvement directionnel alimenté par de l'énergie lumineuse. Celui-ci a été décrit par le groupe du Pr. B. Feringa et ses collaborateurs.⁶⁴ Nous y reviendrons en détail dans l'introduction du Chapitre III, ce dernier étant dédié aux machines moléculaires contrôlées par la lumière. En 1998, le groupe du Pr. R. Kelly a décrit un système reconstituant la roue à rochet (Figure 18 a)) décrit par le Pr. R. Feynman constitué d'une molécule de triptycène (en forme de Y symbolisant la roue à aubes) et d'une molécule d'hélicène coudée (le cliquet) (Figure 18 b)).⁶⁵

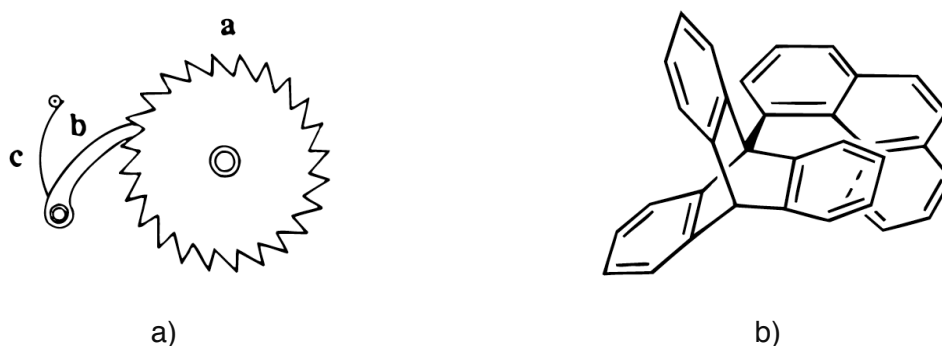


Figure 18 : a) Représentation schématique : roue à rochet (1) cliquet (2) ressort maintenant le cliquet contre la roue. b) Transcription chimique : Rotation directionnelle de 120° d'une unité triptycène contrôlée chimiquement (Images extraites de la publication du Pr. R. Kelly⁶⁵).

La liaison entre les deux unités autorise la rotation relative de l'une par rapport à l'autre mais cette dernière semble facilitée dans le sens des aiguilles d'une montre. Or, l'observation a montré que les mouvements sont aussi fréquents dans un sens que dans l'autre. Le système a été placé hors-équilibre en fixant un groupe hydroxyalkyle à l'extrémité d'une chaîne de l'hélicène et un groupement amino à une branche du triptycène.⁶⁶ En le faisant réagir avec du phosgène et de la Et₃N dans un premier temps, le groupement amine est transformé en isocyanate. Les mouvements browniens permettent alors à ce dernier et au groupement hydroxyalkyle de se rapprocher par rotation (Figure 19). La réaction entre ces deux derniers conduit alors à une rotation unidirectionnelle de 120° dans le sens des aiguilles d'une montre.

Ces observations ont démontré la validité du concept du mécanisme à cliquet transcrit à l'échelle moléculaire.

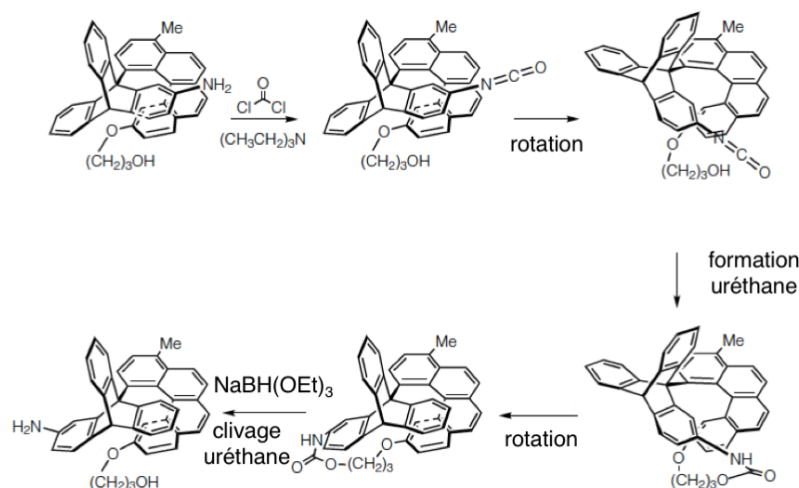


Figure 19 : Séquence d'événements dans le mécanisme de rotation de 120° (Image extraite de la publication du Pr. R. Kelly).⁶⁶

Aujourd'hui, l'objectif est de concevoir des dispositifs électroniques et mécaniques de plus en plus petits et économes. Cependant, la maîtrise du mouvement de rotation dans les machines moléculaires à l'échelle du nanomètre demeure un enjeu de taille.⁶⁷ En 1998, l'équipe du Pr. T. Aida a décrit la synthèse et l'étude par spectroscopie ¹H-RMN de complexes métalliques bis(porphyrinate) pour lesquels un métal est pris en sandwich entre deux porphyrines.⁶⁸ Elle a pu mettre en évidence le mouvement oscillatoire d'un complexe de cérium bis(6,15-diarylporphyrinate) dans lequel les ligands porphyrine oscillent autour du métal.

Aux systèmes dynamiques opérant en solution s'ajoutent des machines moléculaires à l'état solide.^{69,70} L'équipe de M. A. Garcia-Garibay a développé des rotors moléculaires pouvant tourner à température ambiante. Elles miment l'exemple concret d'une turbine tournant autour de son axe de rotation fixé à deux stators par ses deux extrémités (Figure 20 a)). Ces systèmes organiques sont appelés gyroscopes et disposent de contraintes architecturales, une partie mobile (le cœur du rotor), un axe de rotation rigide, les stators à chaque extrémité. Ces derniers vont générer un volume libre autour de la partie mobile pour faciliter la rotation.⁷¹⁻⁸⁶ Les stators permettent d'isoler le rotor en évitant les contacts avec les molécules voisines dans le cristal. (NB : Le Pr. J. Michl a suggéré que le terme rotor soit exclusivement utilisé pour l'assemblage moléculaire).⁸⁷ L'équipe du Pr. J.-A. Gladysz a développé des gyroscopes dont l'architecture est à base de métaux de transition (Figure 20 b)).⁸⁷⁻⁹¹

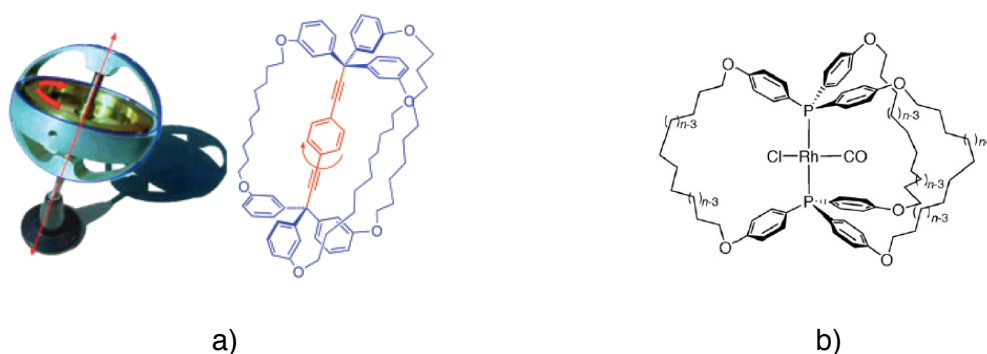
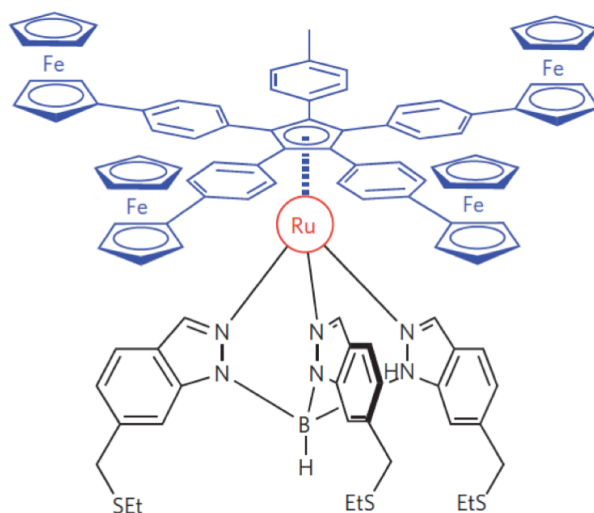


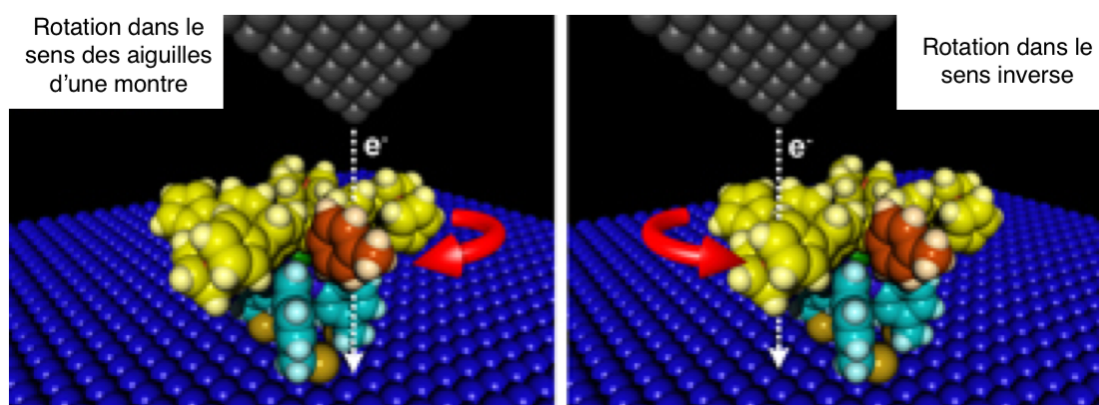
Figure 20 : a) Gyroscope moléculaire purement organique développé par l'équipe du Pr. M. A. Garcia-Garibay consistant en un rotator (groupement phénylène) lié par un axe moléculaire dialkyne au stator (groupement bistityl). b) Gyroscope organométallique développé par l'équipe du Pr. J. A. Gladysz (Images extraites des publications des Pr. M. A. Garcia-Garibay, J. A. Gladysz et collaborateurs ^{92,93}).

Vers les tourniquets moléculaires...

Parmi les édifices moléculaires dynamiques, les tourniquets moléculaires forment une classe d'entités également sujets aux mouvements rotationnels.^{94,95} L'équipe des Pr. G. Rapenne et J.-P. Launay a notamment travaillé sur cette classe d'objets. Le système organométallique est composé notamment d'un rotor cyclopentadiényle disposant de sites oxydables de type ferrocène. Ces groupements sont le siège de transferts d'électrons successifs qui induisent la rotation de la partie mobile dans un sens donné. Le stator consiste en un ligand tripode de type trisindazolylborate. Ce socle peut être ultérieurement déposé sur surface de manière covalente. Le ruthénium(II) jouant le rôle de rotule permet alors un mouvement de libre rotation d'un de ces édifices par rapport à l'autre. Le principe de fonctionnement repose sur la connexion de la molécule à deux nanoélectrodes servant de réservoirs d'électrons (Figure 21). Le groupement ferrocène à proximité de la cathode est réduit et ce dernier alors chargé négativement se rapproche (par répulsion électrostatique) de l'anode pour y céder un électron. Entre temps, un autre groupement ferrocène se place au voisinage de la cathode pour y être réduit et le cycle s'enchaîne. Une rotation de 360° de ce moteur électrostatique est effectuée avec cinq cycles successifs. Le moteur tourne en consommant l'énergie provenant du transport des électrons d'une zone de bas potentiel à une zone de haut potentiel. Le sens de cette rotation a été déterminé en plaçant la molécule sur une surface d'or en utilisant un microscope à effet tunnel.⁹⁶



a)



b)

Figure 21 : a) Structure chimique du moteur moléculaire b) Vue 3D du moteur moléculaire, le rotor constitué de cinq pâles (dont une raccourcie, en rouge, pour suivre le mouvement de rotation) tourne dans un sens ou dans l'autre, selon la position de la pointe du microscope (Images extraites et adaptées de la publication du Pr. G. Rapenne⁹⁶ et du numéro « les moteurs moléculaires »⁹⁷).

III. Autour des tourniquets moléculaires

Le travail que j'ai mené au cours de ces trois années s'inscrit autour du mouvement rotationnel, utilisant et développant des stratégies de synthèse pour la production de tourniquets moléculaires.^{98-102,102-104} L'architecture du tourniquet moléculaire développé au laboratoire est constituée de deux parties interconnectées, le rotor et le stator (Figure 22).

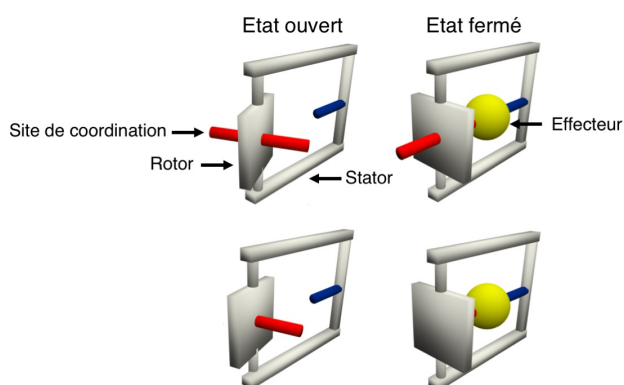
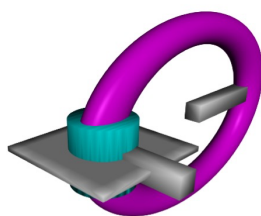


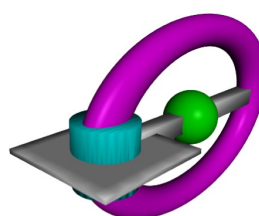
Figure 22 : Représentations schématiques de tourniquets moléculaires munis d'un ou deux sites de coordination sur le rotor dans leurs états ouverts et fermés.

Il est à noter que ces deux derniers sont interchangeables puisque le mouvement rotationnel intramoléculaire engage les deux parties. Afin d'établir deux états, l'un dit ouvert et l'autre fermé pour lequel le mouvement rotationnel est bloqué, le tourniquet est muni de sites d'interaction localisés à la fois sur le rotor et le stator. Ainsi une troisième pièce à cet assemblage, l'effecteur, capable d'interagir simultanément avec les sites d'interaction du tourniquet, doit être ajoutée (Figure 22). De telles molécules sont dites commutables étant donné que l'on peut contrôler le passage d'un état à l'autre.

Ces dernières années, l'équipe s'est tournée vers le développement, la préparation, et l'étude de nouvelles architectures qui se répartissent en trois classes. La première se construit autour d'un rotor de type porphyrine (Figure 23). Sur l'une des quatre positions *méso* se greffe un groupement pyridine comme groupement coordinant. L'étain(IV) oxophile joue le rôle de rotule. Le stator possède un groupement pyridine ainsi que deux groupements résorcinol terminaux connectés à l'étain. La synthèse de ce type de composés s'avère particulièrement délicate.



État ouvert



État fermé

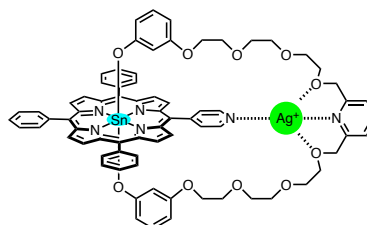
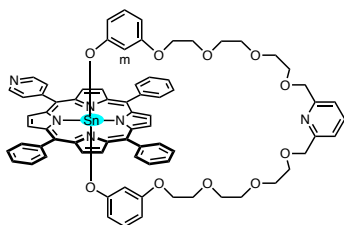
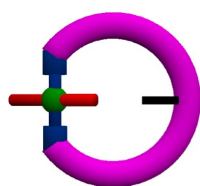
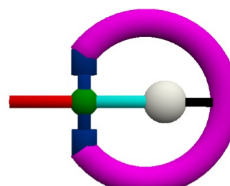


Figure 23 : État ouvert/ État fermé d'un tourniquet moléculaire à base de porphyrine d'étain.

Une seconde classe de tourniquets organométalliques a été développée. Ceux-ci sont composés d'un rotor basé sur un centre platine(II) utilisé comme rotule lié à des groupements pyridine en position *trans*. Ces derniers sont connectés au platine(II) au travers des connecteurs éthyne. Le stator est muni d'une unité centrale de type pyridine. Cette dernière est substituée par des chaînes tétraéthylène-glycols dont les extrémités disposent de groupements diphenylphosphine. La connexion entre le rotor et le stator est assurée par les liaisons P-Pt (Figure 24).



État ouvert



État fermé

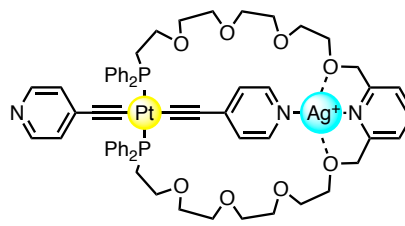
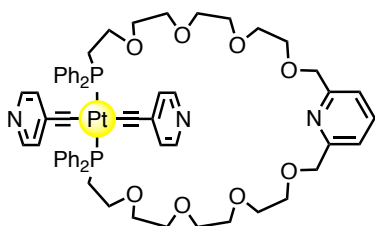


Figure 24 : État ouvert/ État fermé d'un tourniquet moléculaire à base de porphyrine d'étain.

Enfin, la troisième classe de tourniquets moléculaires est de nature purement organique. Le rotor est basé sur un groupement hydroquinone équipé de deux groupements pyridine (ou des groupements benzonitrile) comme sites de coordination. Le stator dispose d'une unité tridentate chélatante. Le groupement hydroquinone a été pensé pour jouer le rôle comme rotule. La fermeture peut être effectuée par ajout d'un cation métallique de type argent(I) ou palladium(II). L'ouverture du système est rétablie par un sel d'halogénure d'ammonium (Figure 25).

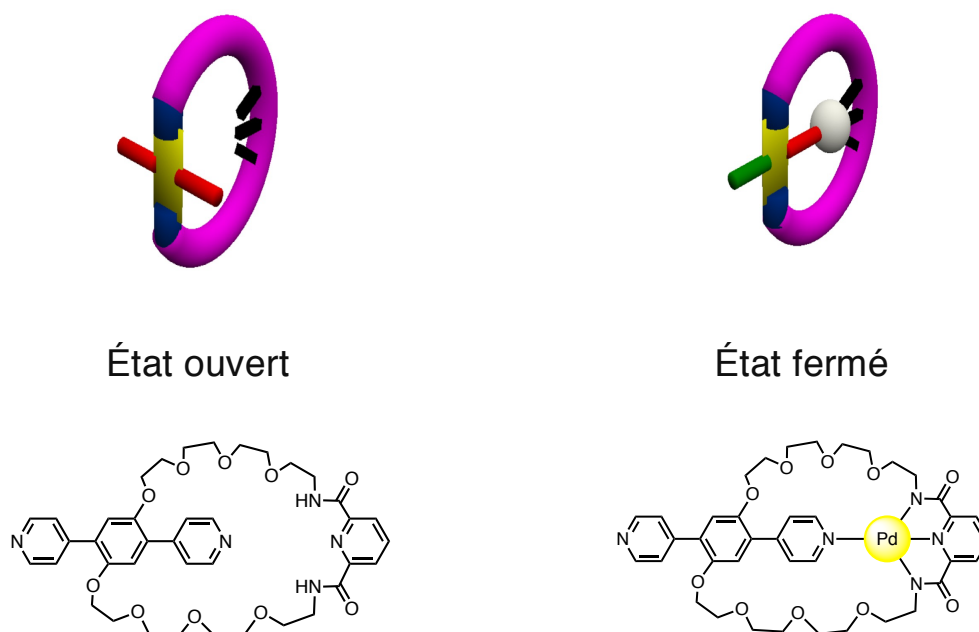


Figure 25 : Structures d'un tourniquet luminescent (formes ouverte et fermée).

La présentation de mon travail s'organise dans les trois Chapitres à venir. L'objectif initial était d'introduire un site catalytique dans ces objets et d'apprécier la modulation de l'activité en fonction de conditions contrôlables. Partant de synthèses multi-étapes dont les conditions opératoires ont dû être optimisées, plusieurs familles de composés ont tout d'abord été préparées, caractérisées (RMN, spectrométrie de masse et photo-physique) et leur performance catalytique a finalement été évaluée (Chapitre II). Nous nous sommes tournés vers la synthèse de tourniquets moléculaires purement organiques (classe 3) dont le nombre d'étapes s'est vu diminué d'un facteur deux par rapport aux synthèses de tourniquets organiques déjà décrites. Réduire le nombre d'étapes nous a paru judicieux dans l'objectif de préparer des objets destinés à être utilisés dans des essais catalytiques.

Dans un deuxième temps (Chapitre III), un intérêt particulier s'est porté sur une question fondamentale soulevée par la modulation de la cinétique de rotation dans de tels

objets. Ce travail a mobilisé une activité de synthèse pour la préparation d'un édifice photo-isomérisable appelé **PEGazo**, d'études RMN mono et bidimensionnelle, et a finalement été complété par des études photo-physiques et théoriques.

Enfin, partant de l'intérêt marqué pour les propriétés photo-physiques et souhaitant poursuivre le couplage de propriétés, nous avons finalement porté notre attention sur la chimie des réseaux de coordination, MOFs (Chapitre IV). Depuis une vingtaine d'années, cette chimie est un domaine d'étude en pleine expansion. Les MOFs ont montré des applications aussi diverses que la luminescence, le stockage, la catalyse ou encore la résolution de racémiques.¹⁰⁵ Ce Chapitre est dédié à l'étude du comportement de tels groupements à l'état solide. Les ligands synthétisés au laboratoire ont une architecture basée sur un cœur arylamine. Les réseaux ont été caractérisés par diffraction des rayons X et leur étude se poursuit actuellement par des mesures photo-physiques et électrochimiques en solution et à l'état solide.

- 1 R. P. Feynman, *Engineering and Science*, 1960, **23**, 22–36.
- 2 J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH Weinheim, Germany, 1995, 1995.
- 3 P. Serwer, *J. Struct. Biol.*, 2003, **141**, 179–188.
- 4 I. J. Molineux and D. Panja, *Nat. Rev. Microbiol.*, 2013, **11**, 194–204.
- 5 S. Sengupta, M. E. Ibele and A. Sen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 8434–8445.
- 6 D. A. Wilson, R. J. M. Nolte and J. C. M. van Hest, *Nat Chem*, 2012, **4**, 268–274.
- 7 C. Doering, B. Ermentrout and G. Oster, *Biophysical Journal*, 1995, **69**, 2256–2267.
- 8 H. Noji and M. Yoshida, *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 1665–1668.
- 9 J. E. Walker, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 2308–2319.
- 10 P. D. Boyer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 2296–2307.
- 11 M. Yoshida, E. Muneyuki and T. Hisabori, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2001, **2**, 669–677.
- 12 V. K. Rastogi and M. E. Girvin, *Nature*, 1999, **402**, 263–268.
- 13 T. Elston, H. Wang and G. Oster, *Nature*, 1998, **391**, 510–513.
- 14 H. Noji, R. Yasuda, M. Yoshida and K. Kinosita, *Nature*, 1997, **386**, 299–302.
- 15 Y. Sambongi, Y. Iko, M. Tanabe, H. Omote, A. Iwamoto-Kihara, I. Ueda, T. Yanagida, Y. Wada and M. Futai, *Science*, 1999, **286**, 1722–1724.
- 16 V. Balzani, A. Credi, T. Raymo and J.-F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2000, **39**, 3348–3391.
- 17 A. Credi, *Australian Journal of Chemistry*, 2006, **59**, 157.
- 18 Nanosciences, au coeur des molécules, *Pour la Science*, **290**, 2001.
- 19 R. S. Forgan, J.-P. Sauvage and J. F. Stoddart, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 5434–5464.
- 20 J. W. Alexander and G. B. Briggs, *The Annals of Mathematics*, 1926, **28**, 562.
- 21 E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 4433–4434.
- 22 G. Schill and A. Lüttringhaus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1964, **3**, 546–547.
- 23 C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage and J. P. Kintzinger, *Tetrahedron Letters*, 1983, **24**, 5095–5098.
- 24 C. O. Dietrich-Buchecker and J.-P. Sauvage, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1989, **28**, 189–192.
- 25 X. Yang, C. B. Knobler and M. F. Hawthorne, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1991, **30**, 1507–1508.
- 26 M. S. Vickers and P. D. Beer, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 211–225.
- 27 C. L. Brown, D. Philp and J. F. Stoddart, *Synlett*, 1991, **1991**, 459–461.
- 28 K. S. Chichak, S. J. Cantrill, A. R. Pease, S.-H. Chiu, G. W. V. Cave, J. L. Atwood and J. F. Stoddart, *Science*, 2004, **304**, 1308–1312.
- 29 J.F. Stoddart, C.J. Carson, *The Nature of the mechanical Bond: from Molecules to Machines*, Wiley, Hoboken, 2016.
- 30 M. Cesario, C. O. Dietrich-Buchecker, J. Guilhem, C. Pascard and J. P. Sauvage, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, **0**, 244–247.
- 31 A. Livoreil, C. O. Dietrich-Buchecker and J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 9399–9400.
- 32 J.-P. Sauvage, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2017, **56**, 11080–11093.
- 33 P. Gaviña and J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Letters*, 1997, **38**, 3521–3524.
- 34 N. Armaroli, V. Balzani, J.-P. Collin, P. Gaviña, J.-P. Sauvage and B. Ventura, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 4397–4408.
- 35 P. L. Anelli, N. Spencer and J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 5131–5133.
- 36 R. A. Bissell, E. Córdova, A. E. Kaifer and J. F. Stoddart, *Nature*, 1994, **369**, 133–137.
- 37 J.-P. Sauvage, Synthèse organique : acquis récents et perspectives, *L'Actualité Chimique*, **265**, 2003.
- 38 A. G. Kolchinski, *J. CHEM. SOC.*, 1995, **3**.
- 39 M.-V. Martínez-Díaz, N. Spencer and J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **36**, 1904–1907.
- 40 J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 11094–11125.
- 41 M. Baroncini, L. Casimiro, C. de Vet, J. Groppi, S. Silvi and A. Credi, *ChemistryOpen*, 2018, **7**, 169–179.
- 42 S. Erbas-Cakmak, D. A. Leigh, C. T. McTernan and A. L. Nussbaumer, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 10081–10206.
- 43 C. P. Collier, E. W. Wong, M. Belohradský, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, P. J. Kuekes, R. S. Williams and J. R. Heath, *Science*, 1999, **285**, 391.

- 44 R. F. Service, *Science*, 2001, **294**, 2442.
- 45 J. E. Green, J. W. Choi, A. Boukai, Y. Bunimovich, E. Johnston-Halperin, E. DeIonno, Y. Luo, B. A. Sheriff, K. Xu, Y. S. Shin, H.-R. Tseng, J. F. Stoddart and J. R. Heath, *Nature*, 2007, **445**, 414–417.
- 46 S. Muramatsu, K. Kinbara, H. Taguchi, N. Ishii and T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 3764–3769.
- 47 Y. Mao, D. Liu, S. Wang, S. Luo, W. Wang, Y. Yang, Q. Ouyang and L. Jiang, *Nucleic Acids Res*, 2007, **35**, e33.
- 48 T. D. Nguyen, H.-R. Tseng, P. C. Celestre, A. H. Flood, Y. Liu, J. F. Stoddart and J. I. Zink, *PNAS*, 2005, **102**, 10029–10034.
- 49 M. C. Jiménez, C. Dietrich-Buchecker and J.-P. Sauvage, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 3284–3287.
- 50 J.-P. Sauvage, V. Duplan, F. Niess, Systèmes moléculaires contractiles et extensibles : vers des muscles moléculaires, *L'actualité chimique*, **406**, 2016.
- 51 S. J. Cantrill, A. R. Pease and J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, **0**, 3715–3734.
- 52 F. Coutrot, C. Romuald and E. Busseron, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3741–3744.
- 53 L. Gao, Z. Zhang, B. Zheng and F. Huang, *Polym. Chem.*, 2014, **5**, 5734–5739.
- 54 K. Iwaso, Y. Takashima and A. Harada, *Nat Chem*, 2016, **8**, 625–632.
- 55 A. Goujon, T. Lang, G. Mariani, E. Moulin, G. Fuks, J. Raya, E. Buhler and N. Giuseppone, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 14825–14828.
- 56 D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, F. Dehez and F. Zerbetto, *Nature*, 2003, **424**, 174–179.
- 57 J. V. Hernández, E. R. Kay and D. A. Leigh, *Science*, 2004, **306**, 1532–1537.
- 58 J. S. Hannam, S. M. Lacy, D. A. Leigh, C. G. Saiz, A. M. Z. Slawin and S. G. Stitchell, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 3260–3264.
- 59 M. N. Chatterjee, E. R. Kay and D. A. Leigh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 4058–4073.
- 60 L. Zhang, V. Marcos and D. A. Leigh, *PNAS*, 2018, 201712788.
- 61 M. R. Wilson, J. Solà, A. Carlone, S. M. Goldup, N. Lebrasseur and D. A. Leigh, *Nature*, 2016, **534**, 235–240.
- 62 S. Erbas-Cakmak, S. D. P. Fielden, U. Karaca, D. A. Leigh, C. T. McTernan, D. J. Tetlow and M. R. Wilson, *Science*, 2017, **358**, 340–343.
- 63 R. D. Astumian, *Chem Sci*, 2017, **8**, 840–845.
- 64 N. Koumura, R. W. Zijlstra, R. A. van Delden, N. Harada and B. L. Feringa, *Nature*, 1999, **401**, 152–155.
- 65 T. R. Kelly, J. P. Sestelo and I. Tellitu, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 3655–3665.
- 66 T. R. Kelly, H. De Silva and R. A. Silva, *Nature*, 1999, **401**, 150–152.
- 67 E. W. Abel, N. J. Long, K. G. Orrell, A. G. Osborne, H. M. Pain and V. Šik, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, **0**, 303–304.
- 68 K. Tashiro, T. Fujiwara and K. Konishi, *Chem. Commun.*, 1998, **0**, 1121–1122.
- 69 H. Tanaka, T. Ikeda, M. Takeuchi, K. Sada, S. Shinkai and T. Kawai, *ACS Nano*, 2011, **5**, 9575–9582.
- 70 W. Li, C.-T. He, Y. Zeng, C.-M. Ji, Z.-Y. Du, W.-X. Zhang and X.-M. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 8086–8089.
- 71 B. Rodriguez-Molina, M. E. Ochoa, N. Farfán, R. Santillan and M. A. García-Garibay, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 8554–8565.
- 72 M. A. Garcia-Garibay and C. E. Godinez, *Crystal Growth & Design*, 2009, **9**, 3124–3128.
- 73 P. Commins, J. E. Nuñez and M. A. Garcia-Garibay, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 8355–8363.
- 74 E. Escalante-Sánchez, B. Rodríguez-Molina and M. A. Garcia-Garibay, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 7428–7434.
- 75 D. Czajkowska-Szczykowska, B. Rodríguez-Molina, N. E. Magaña-Vergara, R. Santillan, J. W. Morzycki and M. A. Garcia-Garibay, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 9970–9978.
- 76 R. Arcos-Ramos, B. Rodríguez-Molina, M. Romero, J. M. Méndez-Stivalet, M. E. Ochoa, P. I. Ramírez-Montes, R. Santillan, M. A. Garcia-Garibay and N. Farfán, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 6887–6894.
- 77 M. N. Gard, A. J. Zuccherro, G. Kuzmanich, C. Oelsner, D. Guldi, A. Dreuw, U. H. F. Bunz and M. A. Garcia-Garibay, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 1000–1003.

- 78 B. Rodríguez-Molina, M. E. Ochoa, M. Romero, S. I. Khan, N. Farfán, R. Santillan and M. A. Garcia-Garibay, *Crystal Growth & Design*, 2013, **13**, 5107–5115.
- 79 M. Hughs, M. Jimenez, S. Khan and M. A. Garcia-Garibay, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 5293–5302.
- 80 I. O. Staehle, B. Rodríguez-Molina, S. I. Khan and M. A. Garcia-Garibay, *Crystal Growth & Design*, 2014, **14**, 3667–3673.
- 81 R. Arcos-Ramos, B. Rodriguez-Molina, E. Gonzalez-Rodriguez, P. I. Ramirez-Montes, M. E. Ochoa, R. Santillan, N. Farfán and M. A. Garcia-Garibay, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 55201–55208.
- 82 L. Catalano, S. Pérez-Estrada, G. Terraneo, T. Pilati, G. Resnati, P. Metrangolo and M. A. Garcia-Garibay, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 15386–15389.
- 83 C. S. Vogelsberg, F. J. Uribe-Romo, A. S. Lipton, S. Yang, K. N. Houk, S. Brown and M. A. Garcia-Garibay, *PNAS*, 2017, 201708817.
- 84 L. Catalano, S. Perez-Estrada, H.-H. Wang, A. J.-L. Ayitou, S. I. Khan, G. Terraneo, P. Metrangolo, S. Brown and M. A. Garcia-Garibay, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 843–848.
- 85 S. Simonov, L. Zorina, P. Wzietek, A. Rodríguez-Forteza, E. Canadell, C. Mézière, G. Bastien, C. Lemouchi, M. A. Garcia-Garibay and P. Batail, *Nano Lett.*, 2018, **18**, 3780–3784.
- 86 X. Jiang, H.-B. Duan, S. I. Khan and M. A. Garcia-Garibay, *ACS Cent. Sci.*, 2016, **2**, 608–613.
- 87 G. S. Kottas, L. I. Clarke, D. Horinek and J. Michl, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 1281–1376.
- 88 A. J. Nawara, T. Shima, F. Hampel and J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 4962–4963.
- 89 G. D. Hess, F. Hampel and J. A. Gladysz, *Organometallics*, 2007, **26**, 5129–5131.
- 90 P. D. Zeits, G. P. Rachiero, F. Hampel, J. H. Reibenspies and J. A. Gladysz, *Organometallics*, 2012, **31**, 2854–2877.
- 91 G. M. Lang, T. Shima, L. Wang, K. J. Cluff, K. Skopek, F. Hampel, J. Blümel and J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 7649–7663.
- 92 L. Wang, T. Shima, F. Hampel and J. A. Gladysz, *Chem. Commun.*, 2006, **0**, 4075–4077.
- 93 J. E. Nuñez, A. Natarajan, S. I. Khan and M. A. Garcia-Garibay, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3559–3561.
- 94 T. C. Bedard and J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 10662–10671.
- 95 G. Wang, H. Xiao, J. He, J. Xiang, Y. Wang, X. Chen, Y. Che and H. Jiang, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 3364–3371.
- 96 U. G. E. Perera, F. Ample, H. Kersell, Y. Zhang, G. Vives, J. Echeverria, M. Grisolia, G. Rapenne, C. Joachim and S.-W. Hla, *Nature Nanotechnology*, 2013, **8**, 46–51.
- 97 A. M. Sirven, C. Kammerer, G. Rapenne, Les moteurs moléculaires, *L'Actualité Chimique*, **418**, 2017.
- 98 A. Guenet, E. Graf, N. Kyritsakas, L. Allouche and M. W. Hosseini, *Chem. Commun.*, 2007, **0**, 2935–2937.
- 99 A. Guenet, E. Graf, N. Kyritsakas and M. W. Hosseini, *Inorg. Chem.*, 2010, **49**, 1872–1883.
- 100 A. Guenet, E. Graf, N. Kyritsakas and M. W. Hosseini, *Chemistry – A European Journal*, **17**, 6443–6452.
- 101 T. Lang, A. Guenet, E. Graf, N. Kyritsakas and M. W. Hosseini, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 3508–3510.
- 102 N. Zigon, A. Guenet, E. Graf and M. W. Hosseini, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 3637–3639.
- 103 N. Zigon, P. Larpent, A. Jouaiti, N. Kyritsakas and M. W. Hosseini, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 15779–15784.
- 104 N. Zigon and M. W. Hosseini, *Chem. Commun. (Camb.)*, 2015, **51**, 12486–12489.
- 105 D. Asnaghi, R. Corso, P. Larpent, I. Bassanetti, A. Jouaiti, N. Kyritsakas, A. Comotti, P. Sozzani and M. W. Hosseini, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 5740–5743.

Chapitre II : Couplage mouvement/catalyse à l'échelle moléculaire

Résumé : La transformation d'unités moléculaires en molécules et matériaux à propriétés remarquables demeure un défi pour la catalyse. Les études dans le domaine ont permis la création et l'optimisation de nouveaux catalyseurs sélectifs. La Nature a cependant encore une fois montré l'exemple aux chimistes désireux alors de mimer son ingéniosité en matière de catalyseurs dont l'activité pourrait être déclenchée par des stimuli extérieurs et éteinte à la demande de l'expérimentateur. Contrôler la vitesse de réactions chimiques et la formation de produits préférentiels à partir de réactifs choisis parmi d'autres en jouant sur un type de stimulus et/ou son ordre d'application est devenu l'enjeu du développement des catalyseurs commutables. Dans ce chapitre, nous décrivons les synthèses, les caractérisations spectroscopiques et l'application de telles molécules commutables. L'objectif réside dans l'évaluation du potentiel catalytique contrôlé de ces édifices appelés tourniquets moléculaires dans la réaction de transfert d'acyle. Dans une première partie, le projet est présenté et contextualisé au travers d'exemples tirés de la littérature. Dans une seconde partie, un soin particulier est accordé à la genèse et à la mise en œuvre proposée pour réaliser une telle évaluation. Les tourniquets synthétisés, leurs intérêts et les résultats sont progressivement présentés. Enfin, une troisième partie à caractère comparatif illustre les propriétés photo-physiques de tels objets.

I. Présentation du projet

A) Contexte : Concept de catalyseur commutable

Toutes les fonctions des organismes vivants, telles absorber l'énergie et la convertir, la communication interne et externe, la croissance et la reproduction sont régies par une machinerie biologique grandement sophistiquée basée sur l'ingénierie moléculaire. En effet à l'échelle de la cellule du vivant, un nombre incalculable de réactions peuvent avoir lieu en parallèle. Afin que ces processus de transformation s'effectuent sans interférer les uns avec les autres, ceux-ci doivent être contrôlés et leurs fonctions doivent être commutables. Ces transformations sont donc contrôlées par des assemblages interconnectés d'unités fonctionnelles, souvent associées avec les protéines. Elles peuvent être régulées par des stimuli internes et externes. La fonctionnalité par commutation n'est pas seulement essentielle pour la vie mais l'est également pour les matériaux créés par l'homme. Dès lors, l'opérateur est amené à se demander quel stimulus serait le mieux adapté pour la commutation désirée et quel type de fonction en résulterait alors.

Contrôler et manipuler une entité ou bien un processus à l'échelle moléculaire et au-delà est indéniablement une démonstration de sa compréhension et permet d'exploiter son potentiel notamment dans la réalisation de nouveaux matériaux aux fonctions avancées. Ainsi, les unités moléculaires fonctionnelles synthétisées doivent être créées dans l'optique de posséder des fonctions qui peuvent être contrôlées par des stimuli appropriés. Du point de vue du chimiste, moduler la réactivité chimique temporellement et spatialement au moyen de l'activité et de la sélectivité du catalyseur constitue un enjeu de taille. Incorporer des caractéristiques sensibles aux stimuli dans des catalyseurs artificiels peut conférer un certain niveau de contrôle des transformations chimiques, copié du vivant.¹ C'est pourquoi, les chimistes ont récemment commencé à introduire des unités susceptibles d'être contrôlées dans la conception moléculaire du catalyseur. Les catalyseurs commutables peuvent être utilisés pour augmenter ou diminuer la vitesse d'une réaction ou changer l'issue stéréochimique de celle-ci.²⁻⁴ Ainsi, la recherche du meilleur contrôle possible

demande une analyse critique du stimulus choisi. Dans la Nature, les processus biologiques sont généralement régulés par des stimuli d'origine chimique. Le changement de pH en fait partie tant dans les processus naturels que dans les machines moléculaires artificielles.

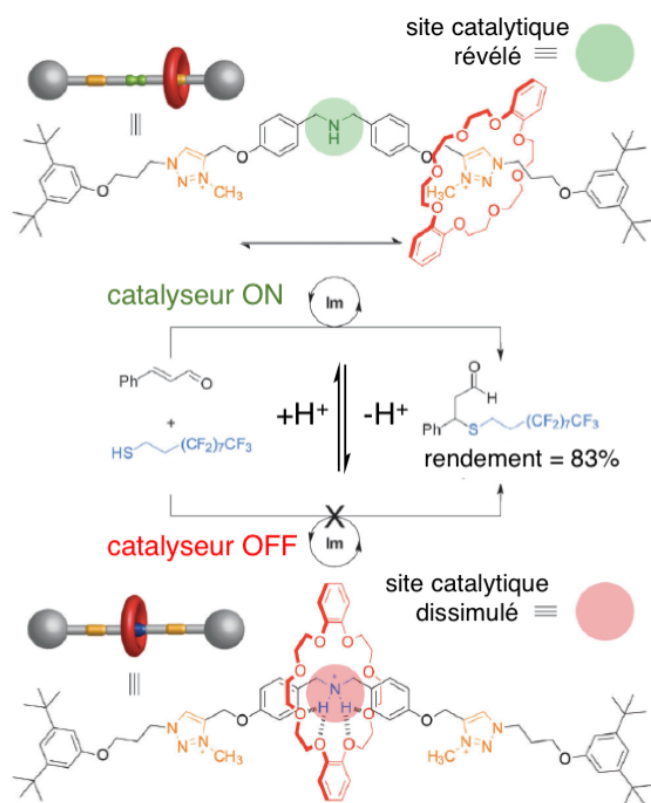


Figure 1 : Un rotaxane avec un groupement amine et deux ions triazolium peut être commuté par protonation⁵ (Image adaptée de la publication du Pr. D. Leigh et ses collaborateurs⁶).

Du côté des chimistes, l'équipe du Pr. D. Leigh a montré en 2014 qu'il était possible de synthétiser des rotaxanes jouant le rôle de catalyseur commutable.⁶ Son activité catalytique et l'issue de la réaction peuvent être contrôlées par le changement de pH. Le rotaxane consiste en un macrocycle, un éther couronne, et un fil moléculaire disposant d'une fonction de type dibenzylamine/ammonium (site catalytique) ainsi que deux cycles de type triazolium (sites de coordination pour le macrocycle). Le site organocatalytique peut être dissimulé ou bien révélé par translation du macrocycle entre les différents sites de coordination. Ce mouvement induit une activité catalytique du rotaxane « à l'arrêt (OFF) » ou bien « en marche (ON) ». Le rotaxane dans son état actif s'est vu être particulièrement efficace dans le contrôle de la vitesse de l'addition de Michael d'un thiol aliphatique sur le trans-cinnamaldéhyde (Figure 1). Ce catalyseur peut être activé *in situ* en déprotonant le site dibenzylammonium avec une efficacité tout aussi semblable. A pH = 7, le groupe triazolium est le site de coordination

préférentiel du macrocycle permettant au site dibenzylamine de jouer son rôle de catalyseur. Par ajout d'acide, le macrocycle vient par un mouvement de translation se coordonner alors au site dibenzylammonium commutant le catalyseur dans son état de repos. Des expériences de contrôle avec le fil moléculaire pris indépendamment ont montré que le blindage et la stabilisation de l'ammonium par le macrocycle se voyaient nécessaires pour la commutation du catalyseur. Cependant, les amines secondaires peuvent aussi catalyser des réactions en utilisant d'autres chemins d'activation. Un des objectifs des catalyseurs commutables est d'être capable de réagir sélectivement avec des fonctions particulières au sein de plusieurs réactifs. Soulignons que ce même rotaxane est capable de catalyser une variété de réactions par différentes voies d'activation.

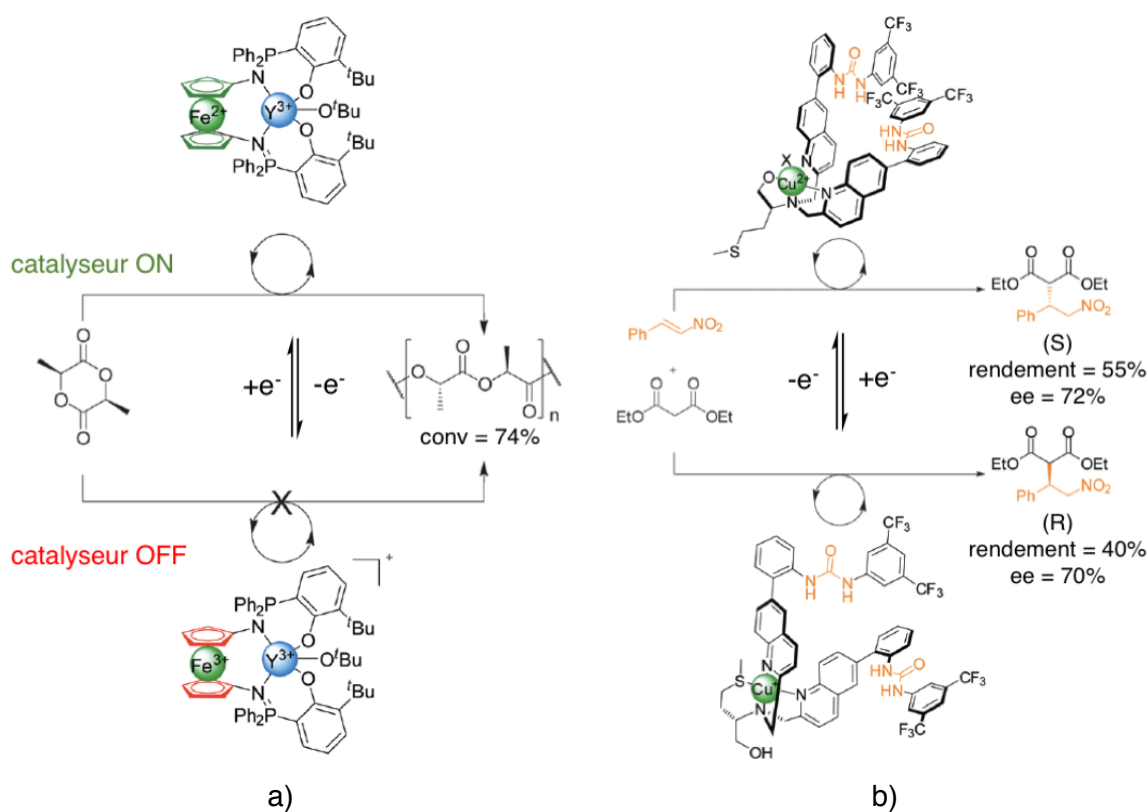


Figure 2 : a) Commutation du catalyseur basé sur un complexe d'yttrium(III) provoquée par des réactions rédox réversibles ferrocène / ferrocénium⁷. b) Contrôle de la stéréosélectivité de la réaction d'addition de Michael du malonate de diéthyle au β-nitrostyrène rendu possible par des réactions rédox commutables⁸ (Images adaptées de la publication du Pr. D. Leigh et ses collaborateurs⁶).

La littérature nous offre quelques exemples de mécanismes rédox qui influencent l'activité d'un catalyseur. L'incorporation des groupements type ferrocène dans le catalyseur est très exploitée. Le groupe du Pr. P. L. Diaconescu a développé un complexe d'yttrium(III) qui démontre une activité rédox contrôlable.⁷ La réduction ou l'oxydation du fer dans un ligand phosphimineferrocène est exploitée afin d'activer ou désactiver le centre métallique dans la polymérisation du L-lactide (Figure 2 a)). La commutation permet *in situ* un excellent contrôle de la vitesse de polymérisation avec un catalyseur sans activité catalytique dans son état de repos (OFF) et un rétablissement complet de celui-ci sous réduction ultérieure. L'équipe du Pr. J. W. Canary a proposé un catalyseur dont l'architecture moléculaire est basée sur un motif de type bis-urée incorporant également un dérivé de la L-méthionine.⁸ Une poche multidentate pouvant complexer le cuivre(I) ou le cuivre(II) est formée (Figure 2 b)). Les géométries de coordination dictées par les états d'oxydation du cuivre(+I) et cuivre(+II) induisent une sélectivité différente dans la réaction d'addition de Michael d'un malonate de diéthyle sur un trans- β -nitrostyrène.

Dans la famille des stimuli très couramment utilisés, la lumière semble séduisante car elle offre une excellente résolution spatiale et temporelle. De plus, en utilisant des longueurs d'onde déterminées, il est possible d'exciter sélectivement des groupements d'une molécule induisant une réactivité spécifique contrôlée. Dans la Nature, les nombreux processus photo-sensibles, tels la photo-synthèse ou la vision, illustrent la puissance que représente l'utilisation de la lumière pour initier ou réguler les complexes moléculaires et les processus biochimiques. Ces exemples montrent l'intérêt potentiel des catalyseurs artificiels capables de mimer de tels systèmes, sensibles à lumière et opérant avec une précision semblable. Ces catalyseurs photo-commutables artificiels sont généralement basés sur des unités photo-actives incorporées dans l'architecture moléculaire ou sur les interactions entre un adjuvant photochimique et le site actif du catalyseur. Ces systèmes catalytiques ont été conçus de manière à assurer le meilleur contrôle possible par effet coopératif², électronique⁹, stérique¹⁰ ou encore l'agrégation ou la dissociation du catalyseur¹¹. Penchons-nous désormais sur un exemple élégant de catalyseur photo-commutable possédant une unité azobenzène sujet au processus d'isomérisation $E \rightleftharpoons Z$, et dont les propriétés reposent sur des interactions coopératives décrit par l'équipe du Pr. L. Mandolini¹²

(Figure 3). En jouant sur l'isomérisation *Z/E* de ce complexe dinucléaire avec la lumière, il est possible de contrôler la vitesse de réaction de l'éthanolyle d'acétanilides.

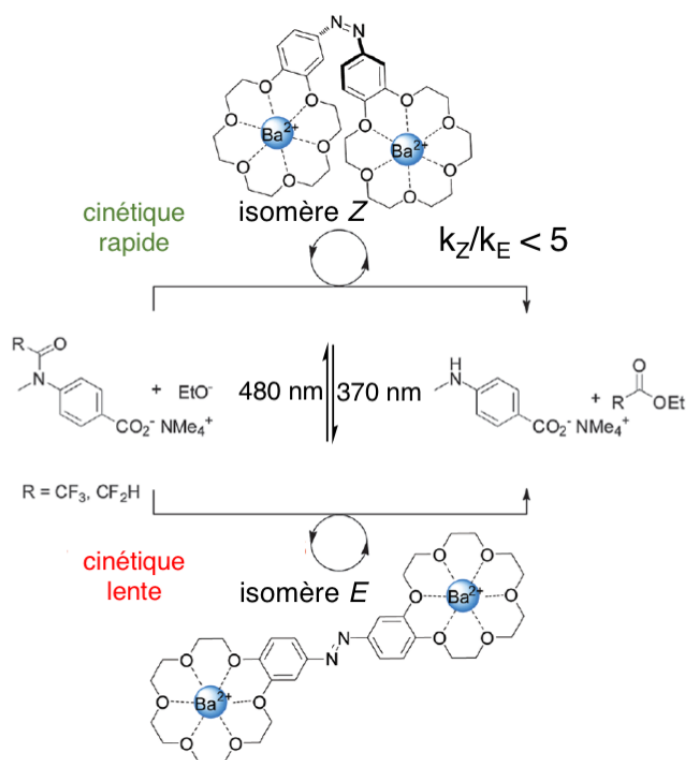


Figure 3 : Contrôle de la vitesse d'éthanolyle de l'anilide utilisant un catalyseur photo-commutable¹² (Images adaptées de la publication du Pr. D. Leigh et ses collaborateurs⁶).

Un autre exemple de stimulus chimique est l'utilisation de cations métalliques. Les éthers couronnes avaient déjà été utilisés dans le domaine des catalyseurs commutables. Une des premières utilisations de la coordination d'ions métalliques pour accroître la réactivité a été décrit par l'équipe du Pr. O. Manabe en 1983.¹³⁻¹⁵ Une flavine munie d'une unité éther couronne réagit de façon stœchiométrique avec un dérivé d'une NADH à une vitesse de 1,8 fois plus élevée lorsque celle-ci est complexée par des ions métalliques alcalins (Figure 4 a)).

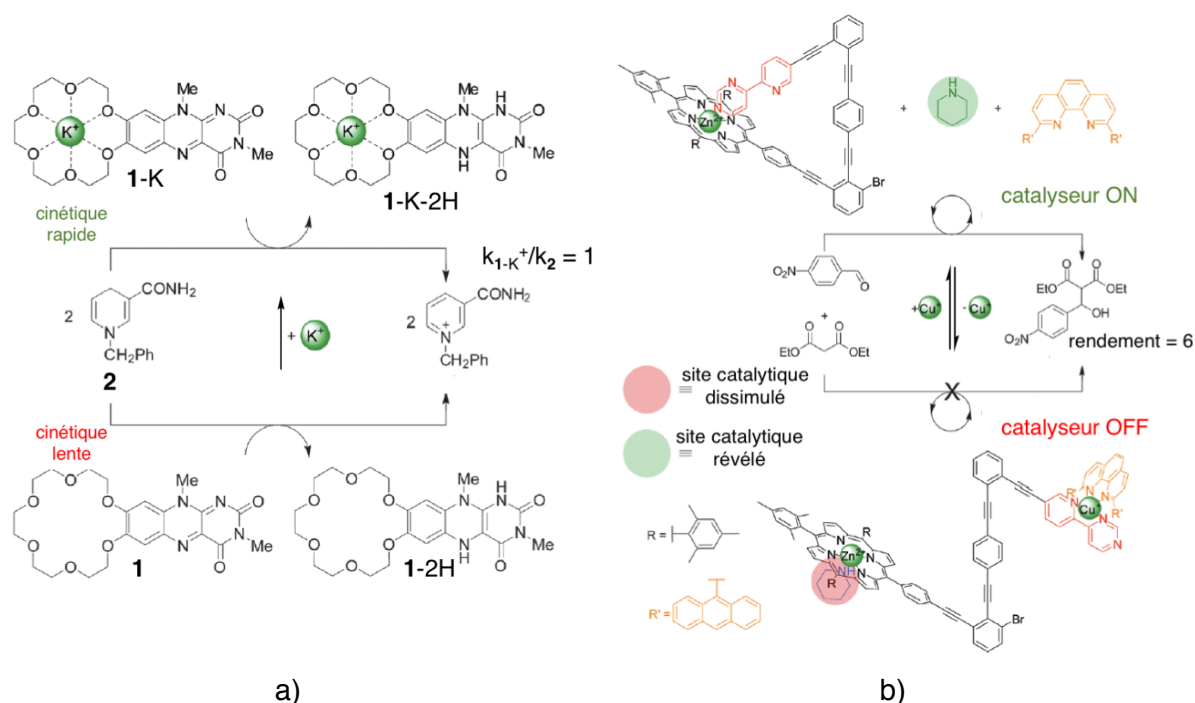


Figure 4 : a) Accélération de la réaction rédox entre **1** et **2** par coordination d'un métal alcalin à l'éther couronne **1**.¹³⁻¹⁵ b) La coordination et décoordination d'une 4-aza-2,2'-bipyridine à une porphyrine de zinc peut être contrôlée par addition ou soustraction au milieu d'ions cuivre(I)¹⁶ (Images adaptées de la publication du Pr. D. Leigh et ses collaborateurs⁶).

En 2012, l'équipe du Pr. M. Schmittel propose la catalyse commutable d'une réaction de Knoevenagel basée sur la capture/libération du catalyseur pipéridine (Figure 4 b)).¹⁶ Le système opérant dispose d'un complexe de porphyrine de zinc. Le stimulus cuivre(I) est coordonné à un ligand de type phénantroline. La présence de l'ion cuivre(I) contrôle la sphère de coordination de la porphyrine de zinc. Les auteurs ont utilisé la commutation de la cinquième position de coordination de la porphyrine afin de contrôler la coordination de la pipéridine sur cette dernière. Non coordonnée, la pipéridine catalyse la réaction entre un 4-nitrobenzaldéhyde et un malonate de diéthyle.

L'usage de cations pour contrôler un mouvement mécanique à l'échelle moléculaire et le coupler avec le contrôle de la réactivité chimique est une perspective qui nous a paru particulièrement séduisante. Développons désormais l'objectif du projet proposé.

B) Le tourniquet moléculaire : un possible catalyseur commutable ?

Bénéficiant de l'expertise développée avec les tourniquets moléculaires, un nouvel objectif au laboratoire a été l'étude d'un processus catalytique dont le contrôle mécanique serait assuré par le tourniquet commutable. Les études menées depuis quelques années au laboratoire ont permis de montrer que l'architecture moléculaire du tourniquet en fait un portail capable d'être contrôlé avec des stimuli externes de type protons ou cations métalliques.^{17,18} En adaptant l'architecture de celui-ci, il semblait possible de coupler les mouvements intramoléculaires de ce dernier avec une possible activité catalytique. La réaction ciblée est le transfert d'acyle entre un donneur d'acyle (chlorure d'acyle, acide carboxylique ou un anhydride d'acide) et un accepteur de type alcool ou amine. Ce type de réaction est généralement catalysée par une pyridine ou des dérivés de cette dernière.^{19–22} La para-diméthylaminopyridine (nous utiliserons dans la suite de ce manuscrit l'abréviation DMAP) en est un exemple très connu de la littérature.^{23–25} Il est à noter que la réaction est réalisée dans des conditions aprotique et anhydre.

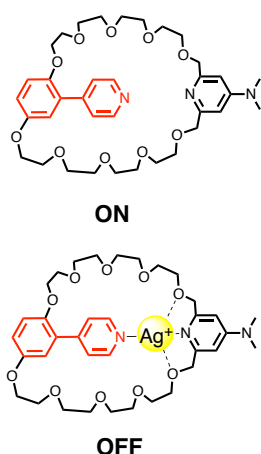


Schéma 1 : Architecture des tourniquets moléculaires catalytiques cibles.

Une des premières architectures de tourniquets imaginées pour répondre à l'objectif fixé est présenté Schéma 1. Dans un premier temps, il a été imaginé d'équiper le stator (en noir Schéma 1) avec un groupement de type DMAP (site catalytique). Celui-ci est alors connecté de façon symétrique au rotor (en rouge Schéma 1) en utilisant deux fragments tétraéthylèneglycols (PEGs). La présence d'un cation

métallique, de par sa coordination simultanée au fragment pyridine du rotor et au groupement DMAP du stator conduit à l'état fermé du tourniquet et devrait alors bloquer le mouvement. Il s'agit donc d'un effet catalytique induit par stimulus chimique. Un cycle catalytique pour le transfert d'acyle contrôlé par le tourniquet a été proposé (Schéma 2). L'état fermé du tourniquet moléculaire n'implique aucune catalyse. L'état ouvert peut alors être généré par ajout d'un sel de chlorure d'ammonium, permettant la décoordination des ions argent(I). La première étape du cycle catalytique devrait consister en l'addition nucléophile du chlorure d'acyle sur le catalyseur dont le site catalytique est *a priori* la DMAP du stator notamment par interactions attractives entre la double liaison C=O et les atomes d'oxygène des chaînes PEGs (**1**, Schéma 2). Cette étape serait suivie par le transfert d'acyle à la DMAP conduisant à l'activation de la double liaison C=O et à la formation du cation acylpyridinium (**2**, Schéma 2). L'étape suivante pourrait être l'interaction du nucléophile (NuH), alcool ou amine, avec la pyridine du rotor par liaison hydrogène N-H. S'en suivrait l'addition du nucléophile et le transfert d'acyle au cation acylpyridinium et la libération du produit désiré (**3**, Schéma 2). A ce stade, le tourniquet pourrait alors être dans son état fermé dû à une possible liaison hydrogène entre la pyridine et la DMAP (**4**, Schéma 2). L'état actif du catalyseur serait alors régénéré par la présence de la Et₃N, base auxiliaire (**5**, Schéma 2).

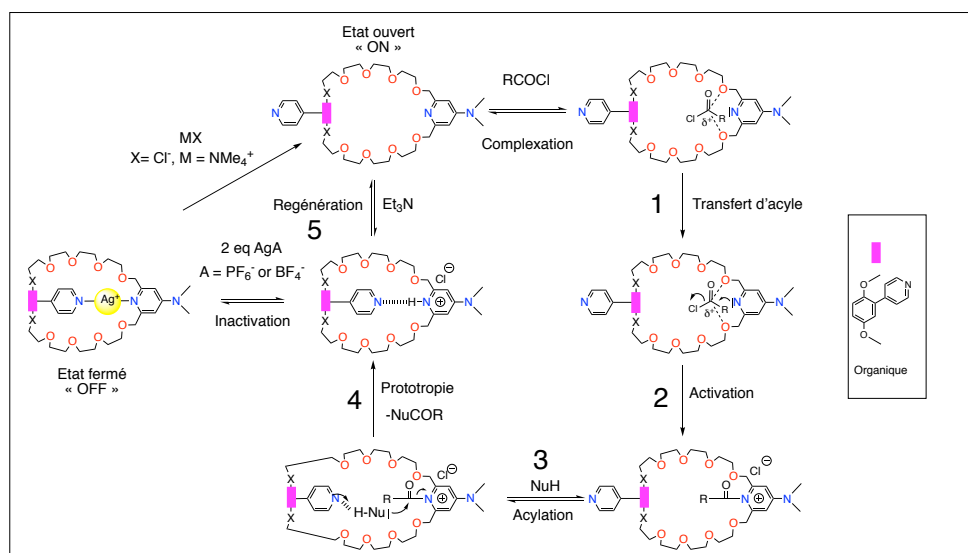


Schéma 2 : Cycle catalytique initialement proposé, couplé aux états ouverts et fermés du tourniquet moléculaire dans la réaction de transfert d'acyle (donneur : chlorure d'acyle).

C) Réaction ciblée

Le choix de la réaction étudiée était essentiel pour la mise en œuvre expérimentale. En effet, l'équipe du Pr. H. Zipse a largement étudié cette réaction en développant des études mécanistiques approfondies.²⁶⁻²⁹ En 2005, son équipe étudie en détail le transfert d'acyle entre l'anhydride acétique et divers types d'alcools en présence de DMAP.³⁰

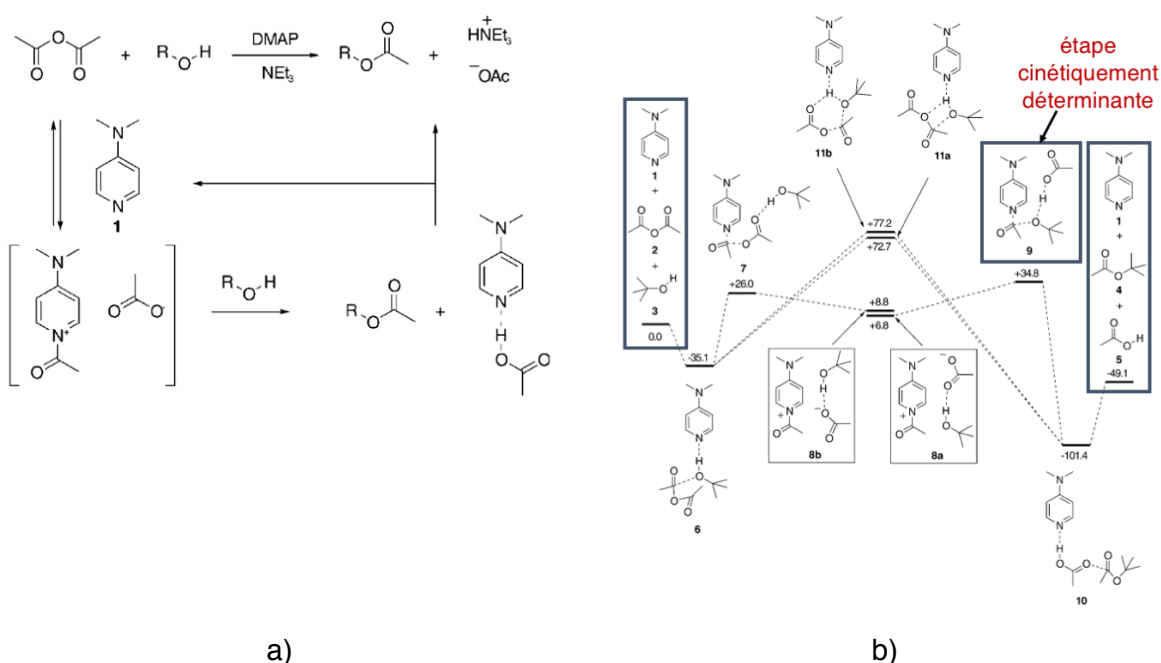
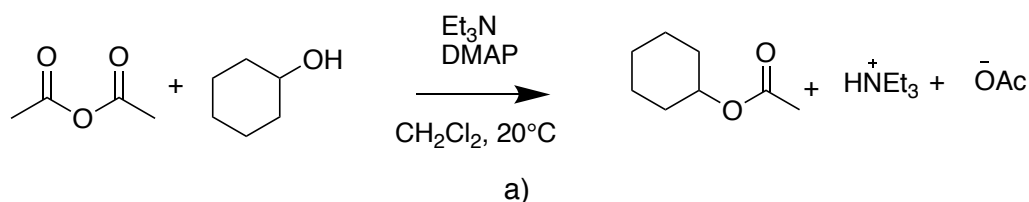


Schéma 3 : a) Mécanisme simplifié du transfert d'acyle entre l'anhydride acétique et divers types d'alcools. b) Profil enthalpique en phase gazeuse pour les mécanismes compétitifs catalysé et non catalysé dans la réaction de l'anhydride acétique avec le tert-butanol.³⁰

Le mécanisme (Schéma 3) a)) accepté pour ce type de réaction implique un premier équilibre de formation d'un cation acylpyridinium obtenu par réaction entre le donneur d'acyle et la DMAP. Dans la deuxième étape cinétiquement déterminante, l'alcool nucléophile réagit avec le catalyseur acylé. La régénération de ce dernier nécessite l'utilisation d'une base Et_3N . La nature de la base requise pour déprotoner l'alcool dans cette étape est discutée. L'implication du contre-ion acétate a été suggérée du fait de la faible réactivité des sels d'acylpyridinium contenant des anions moins basiques (chlorures, tosyloxy). L'équipe a alors étudié le mécanisme de la réaction entre le tert-butanol et l'anhydride acétique. La réaction catalysée par DMAP est initiée par la

formation d'un complexe entre ces trois composants (Schéma 3 b), intermédiaire 7) qui est commun au chemin réactionnel non catalysé et catalysé. L'atome d'azote (pyridine de DMAP) réagit *via* une addition nucléophile de ce dernier sur l'anhydride acétique dans un mécanisme concerté. Le groupement acétate se voit partir d'autant plus facilement qu'une liaison hydrogène est formée avec le groupement hydroxyle de l'alcool tertiaire. L'étape de transfert d'acyle est considérée comme l'étape cinétiquement déterminante. Une analyse détaillée nous a permis de comprendre avec précision les différentes étapes invoquées dans la réaction de transfert d'acyle décrite. L'équipe du Pr. H. Zipse a étudié la cinétique de la réaction de l'anhydride acétique avec le cyclohexanol dans CH₂Cl₂ à température ambiante en présence de Et₃N comme base auxiliaire (Figure 5 a)).³⁰ Pour toutes les concentrations en alcool étudiées, la loi de vitesse est basée sur deux chemins réactionnels (avec ou sans catalyseur). Elle combine donc deux termes, l'un pour le processus catalysé par la DMAP et l'autre pour le processus non catalysé (Équation (1), Figure 5 b)). Si l'un des deux réactifs (donneur d'acyle ou nucléophile) est ajouté en large excès par rapport à l'autre, et si DMAP est accompagnée d'un excès de base auxiliaire (Et₃N), la loi de vitesse (1) peut être approximée par la loi de vitesse (2) dans des conditions d'une réaction de pseudo premier ordre (Figure 5 b)). La concentration de l'anhydride est à peu près constante par dégénérescence d'ordre. Les mesures cinétiques effectuées ont montré la non-implication de la base auxiliaire (Et₃N) et la base catalytique (DMAP) dans la déprotonation de l'alcool lors du processus d'acylation. La base la plus probable au cours de ce processus est le contre-ion acétate de l'ion acylpyridinium.



$$-\frac{d[\text{cyclohexanol}]}{dt} = k_1[\text{Ac}_2\text{O}][\text{DMAP}][\text{cyclohexanol}] + k_2[\text{Ac}_2\text{O}][\text{cyclohexanol}] \quad (1)$$

$$-\frac{d[\text{cyclohexanol}]}{dt} = k_{\text{app}}[\text{cyclohexanol}] ; \quad k_{\text{app}} = k_1[\text{Ac}_2\text{O}]_0[\text{DMAP}]_0 + k_2[\text{Ac}_2\text{O}]_0 \quad (2)$$

b)

Figure 5 : a) Réaction choisie pour les études cinétiques par l'équipe du Pr. Pr. H. Zipse b) Équations menant à la détermination de la constante de vitesse.

Ce travail exhaustif constitue une très bonne base à la compréhension du mécanisme et à la réalisation expérimentale d'études cinétiques. De plus, il est utile de noter que les réactifs utilisés dans le cadre de cette étude (anhydride acétique, divers alcools, DMAP et Et₃N) sont disponibles commercialement et peu onéreux. Les conditions expérimentales mises en œuvre sont également douces. Ainsi toutes les conditions sont réunies pour valider dans un premier temps le modèle cinétique proposé en utilisant les tourniquets moléculaires comme catalyseur de la réaction de transfert d'acyle.

II. Génèse et mise en œuvre couplage mouvement/catalyse

A) Validation du protocole expérimental

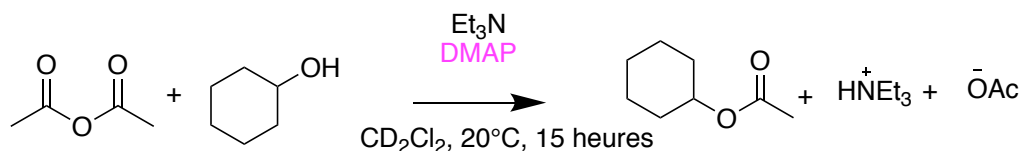


Schéma 4 : Réaction choisie pour les études cinétiques.

Une étude cinétique préliminaire basée sur les résultats décrits par l'équipe du Pr. H. Zipse présentés dans le paragraphe précédent a été menée.³⁰ Afin de valider le modèle cinétique proposé et les constantes de vitesse proposées, la spectroscopie ¹H-RMN monodimensionnelle a été choisie (Schéma 4). Les mélanges réactionnels ont été préparés en mélangeant dans le dichlorométhane deutéré, la DMAP, le cyclohexanol, l'anhydride acétique et Et₃N (voir Annexe IV. Mesures cinétiques). Le traitement des spectres puis l'intégration du pic caractéristique du cyclohexanol à 3,54 ppm permet de tracer la courbe représentative de la concentration en cyclohexanol du milieu réactionnel en fonction du temps pour chaque essai cinétique réalisé (Figure 6).

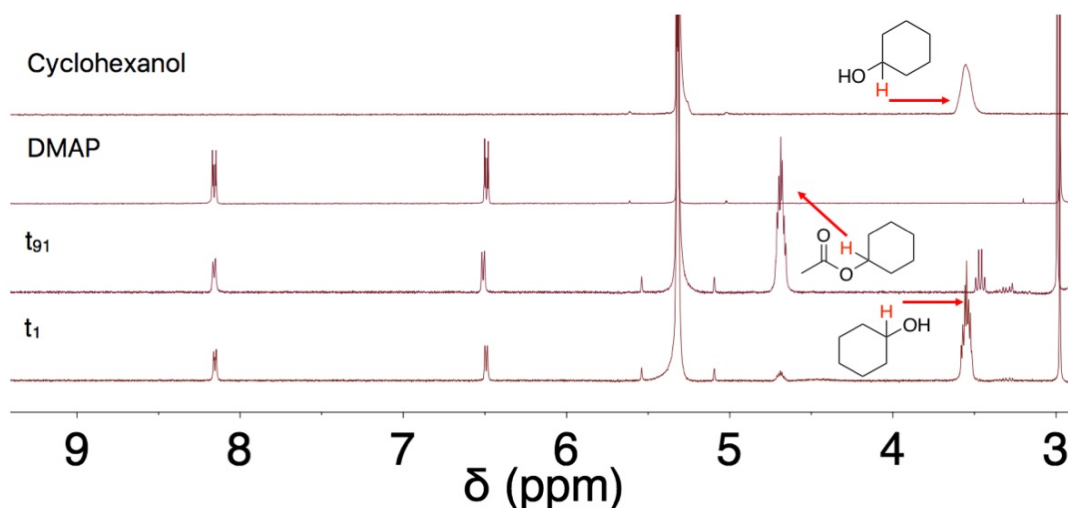


Figure 6 : Spectres ^1H -NMR (400 MHz) du cyclohexanol, de la DMAP, du mélange réactionnel en présence de DMAP (0,0016M) à $t = 2$ minutes (t_1) et $t = 15$ heures (t_{91}).

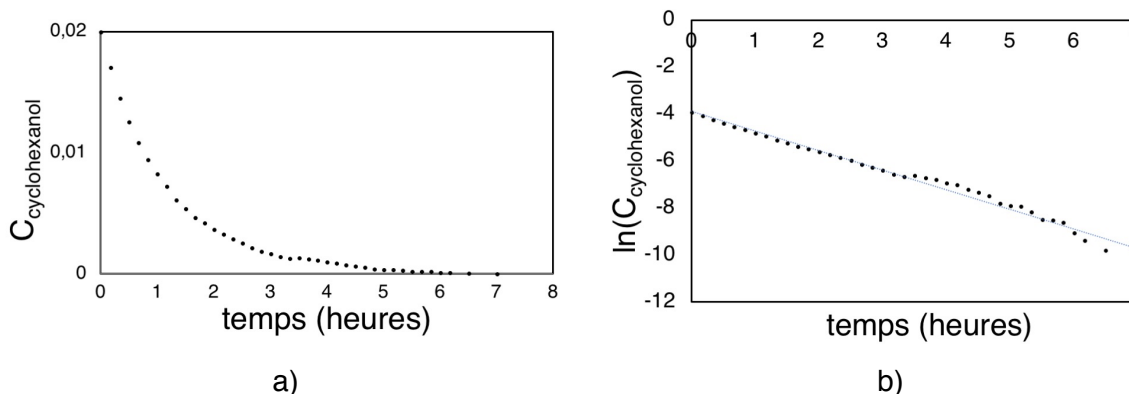


Figure 7 : a) Représentation graphique de la concentration en cyclohexanol en fonction du temps dans le mélange réactionnel en présence de DMAP (0,0016M) b) Représentation graphique du logarithme népérien de la concentration en cyclohexanol en fonction du temps.

Soit la loi de vitesse de premier ordre V (hypothèse):

$$V = - \frac{d[\text{cyclohexanol}]}{dt} = k_{\text{app}} \times [\text{cyclohexanol}] \text{ qui s'intègre simplement en}$$

$$\ln \frac{[\text{cyclohexanol}]_t}{[\text{cyclohexanol}]_0} = - k_{\text{app}} \times t \text{ ou encore } [\text{cyclohexanol}]_t = [\text{cyclohexanol}]_0 \times e^{-k_{\text{app}} \times t}.$$

En reportant $\ln([\text{cyclohexanol}]) = f(t)$, on obtient une droite de pente $-k_{\text{app}} [\text{h}^{-1}]$ (Figure 7).

[Ac ₂ O]/M	[cyclohexanol] /M	[NEt ₃] /M	DMAP /M	10 ⁵ ×k _{app} / s ⁻¹	10 ⁵ ×k _{app} / s ⁻¹ (littérature)	Erreur relative (%)
0,12	0,02	0,06	0,0005	6,18	9,61	32
0,12	0,02	0,06	0,0005	6,63		31
0,12	0,02	0,06	0,0008	12,6	14,7	14
0,12	0,02	0,06	0,0015	24,1	24,3	1
0,12	0,02	0,06	0,0016	23,3	25,9	10
0,12	0,02	0,06	0,0019	41,7	30,8	35

Tableau 1 : Résultats des constantes de vitesse k_{app} déterminées expérimentalement pour la réaction (Schéma 4) en fonction des différentes concentrations en DMAP.

Les résultats des constantes de vitesse k_{app} déterminées expérimentalement sont données dans le Tableau 1. Celles-ci sont à comparer directement avec les valeurs obtenues par l'équipe du Pr. H. Zipse appelée k_{app} littérature dans le Tableau 1.³⁰ Ces dernières ont été déterminées expérimentalement par GC. L'erreur relative entre les deux mesures s'échelonne entre 1 et 35% en considérant les valeurs obtenues par l'équipe comme celles de référence : $\frac{|Valeur\ Exp. - Valeur\ Ref. |}{Valeur\ Ref} \times 100$.

Compte tenu des différences expérimentales observées d'une méthode à l'autre, la méthode expérimentale par ¹H RMN comme méthode de suivi cinétique a été validée. L'objectif est désormais de synthétiser des tourniquets moléculaires et d'évaluer expérimentalement leur capacité à catalyser cette même réaction présentée Schéma 4. Bien évidemment, la base catalytique auxiliaire DMAP sera désormais substituée par le tourniquet désiré. Dans le but de répondre aux objectifs fixés, la première synthèse d'un tourniquet moléculaire **T1** dont l'architecture moléculaire reposait sur celle déjà rencontrée au laboratoire, a été notre point de départ. La première partie B) décrit les synthèses de **T2-T9**, puis celle de **T1** accompagnée des premiers essais catalytiques réalisés avec celui-ci. Basés sur ces premiers résultats, une étude de simulation numérique C) nous a menés vers une nouvelle voie de synthèse de tourniquets (**T2-T9**, Tableau 2) à rotors symétriques D) et dissymétriques E). La performance catalytique de ces derniers a également été évaluée.

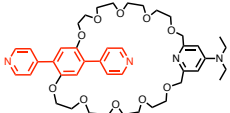
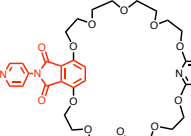
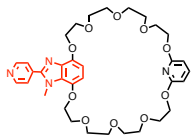
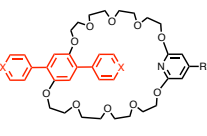
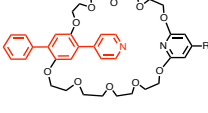
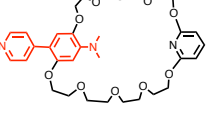
Rotor symétrique	 T1	 T2	 T3	 R = H X = N T4 R = NMe2 X = N T5 R = NMe2 X = CH T6
Rotor dissymétrique	 R = H T7 R = NMe2 T8	 T9		

Tableau 2 : Tourniquets à rotors symétriques et dissymétriques synthétisés pour des essais catalytiques **T1-T9**.

B) De la conception à la transcription synthétique

1. Cadre général

a) Stratégies et voies de synthèse employées

Afin de faciliter au mieux la lecture, nous présenterons dans cette sous-partie les analyses rétro-synthétiques pour **T1-T9** (Schéma 5). La synthèse de **T1** disposant d'une architecture différente sera décrite séparément.

Les voies de synthèse employées pour **T2-T9** sont présentées Schéma 6. Le stator est composé d'un site de coordination (pyridine ou DMAP) et de deux connecteurs PEGs permettant la connexion avec le rotor. Ces derniers sont connectés en positions 2 et 6 du site catalytique par des jonctions de type éther. La commutation entre l'état ouvert et l'état fermé d'un tel édifice est imaginée également avec un effecteur adapté résultant de la coordination simultanée de celui-ci sur les sites de coordination de type pyridine du rotor et du stator. Le choix de l'argent(I) s'est basé sur son affinité avec les unités pyridine ainsi que sa capacité à se coordonner linéairement et réversiblement. L'état ouvert peut être obtenu à nouveau en ajoutant des sels d'halogénures d'argent AgX (X = Cl or Br).³¹ La synthèse repose dans un premier temps sur la construction du stator (étapes i) et ii) Schéma 6). Dans un second temps, l'étape de cyclisation en présence de l'hydroquinone désirée (Schéma 5) permet d'obtenir directement le tourniquet final (**T2-T3**) ou bien un macrocycle (**32, 33**,

37, 38, 46) qui est fonctionnalisé ensuite par l'utilisation de la réaction de couplage de Suzuki (**T4-T5-T6-T7-T8-T9**).

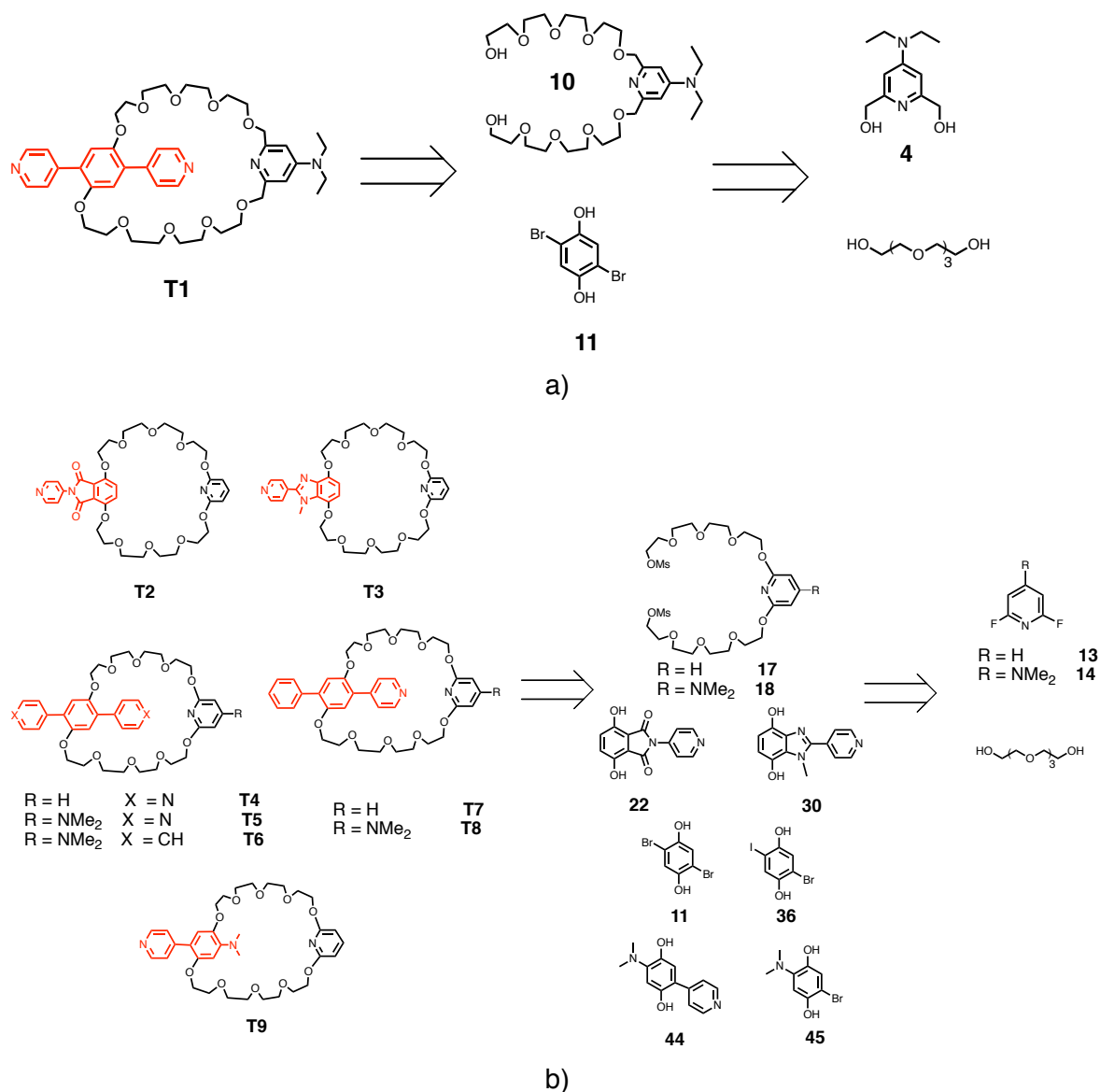


Schéma 5 : Analyses rétro-synthétiques a) du tourniquet **T1** b) des tourniquets **T2-T9**.

Présentons les étapes *i*) et *ii*) (Schéma 6) communes à **T2-T9**. Afin de synthétiser le stator (**15** ou **16**), le tétraéthylèneglycol a été monodéprotoné par l'action de NaH dans le THF sec puis engagé dans une réaction de substitution avec la 2,6-difluoropyridine **13** ou la 2,6-difluoro-4-diméthylaminopyridine **14**. Cette dernière a été synthétisée avec un rendement de 70% en une seule étape de condensation entre la 2,4,6-trifluoropyridine et la diméthylamine.³² Cette première étape *i*) permet d'obtenir l'anse désirée avec un rendement de 87% et de 81% pour **15** et **16**, respectivement. Ces deux derniers ont été ensuite activés sous leur forme mésylée en utilisant du chlorure

de mésyle (MsCl) dans le THF anhydre (étape *ii*), Schéma 6). L'anse mésylée (**17** ou **18**) est engagée dans la réaction de cyclisation avec la 2,6-dibromohydroquinone **11** ou la 2-bromo-6-iodo-hydroquinone **36** (Schéma 5 b)) dans le DMF en utilisant Cs₂CO₃ comme base afin d'obtenir les macrocycles **32**, **33**, **37**, **38** avec des rendements de 77%, 86%, 71%, et 26%, respectivement. La synthèse des tourniquets à rotor symétrique **T4-T6** est achevée par une réaction de couplage de Suzuki entre soit le macrocycle **32** ou **33** et l'acide 4-pyridinylboronique ou l'acide phénylboronique avec des rendements de 69%, 42% et 76%, respectivement. Pour les tourniquets à rotor non symétrique **T7-T8**, une fonctionnalisation sélective du rotor a été adoptée en jouant sur la différence de réactivité entre Ar-Br et Ar-I. Les macrocycles **37** et **38** disposant d'un atome de brome et d'un atome d'iode sur le rotor ont été engagés dans une réaction de couplage de Suzuki avec l'acide 4-pyridinylboronique permettant d'obtenir les intermédiaires bromés **39** et **40** avec des rendements de 63% and 55%. Les tourniquets **T7** et **T8** ont été obtenus lors d'une ultime de couplage entre **39**, **40** et l'acide phénylboronique avec un rendement de 64% et 80%, respectivement. Les synthèses relatives à **T2**, **T3** et **T9** seront détaillées ultérieurement.

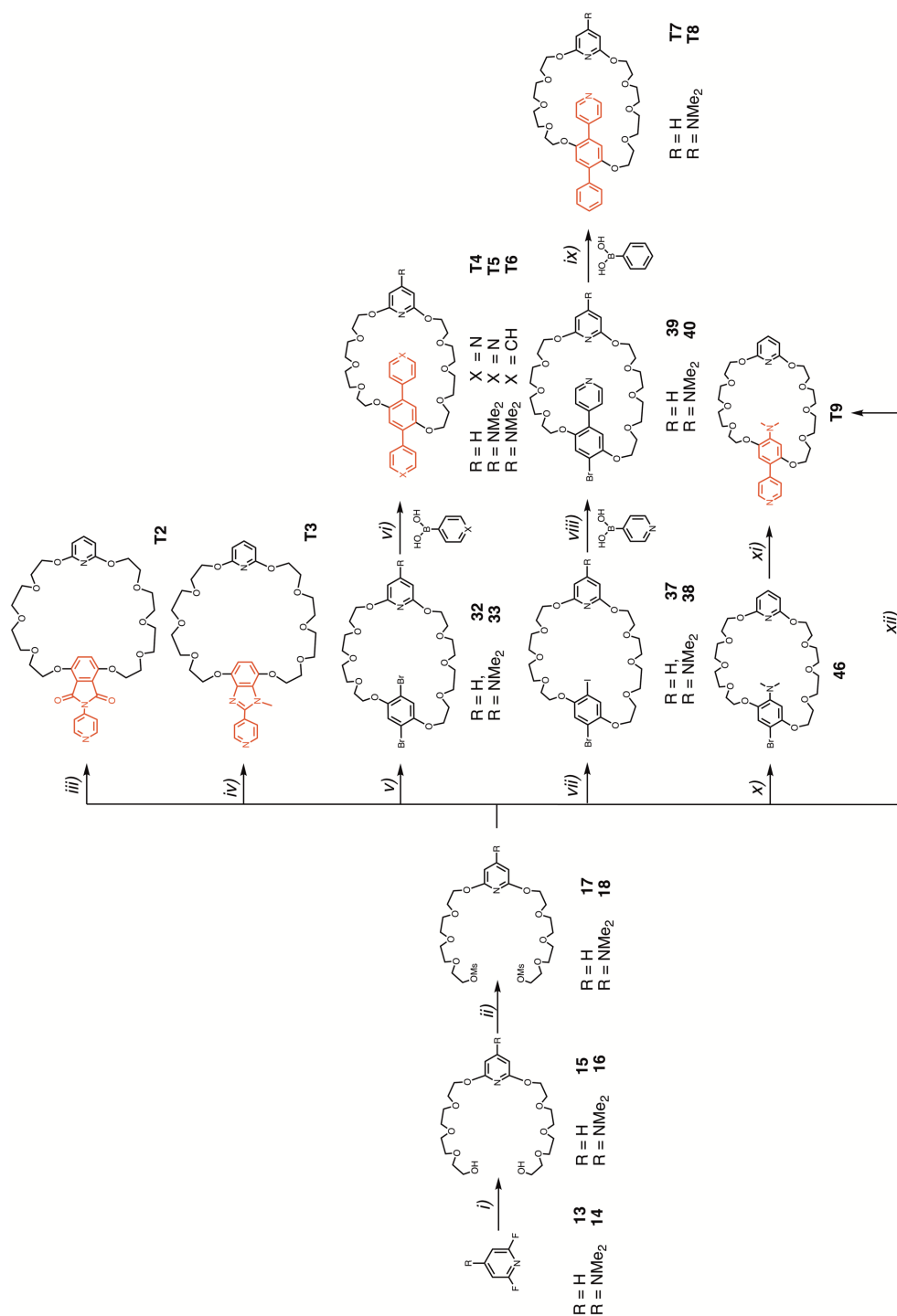
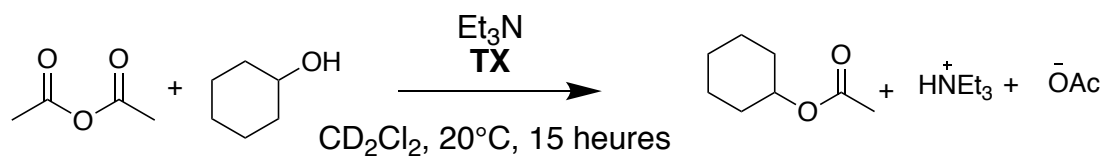
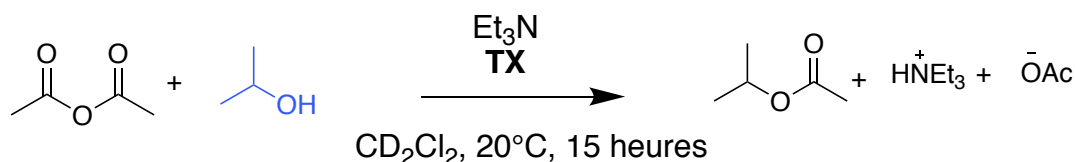


Schéma 6 : Schéma général de synthèse des tourniques **T2-T9** i) tétraéthylèneglycol, NaH, THF, reflux, 4 jours; ii) chlorure de mésyle (MsCl), Et₃N, THF, ta, 12 heures; iii) composé **22**, Cs₂CO₃, DMF, 90°C, 48 heures; iv) Composé **30**, Cs₂CO₃, DMF, 90°C, 48 heures; v) 2,5-dibromohydroquinone **11**, Cs₂CO₃, DMF, 90°C, 24 heures; vi) K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DMF, 100 °C, 48 heures; vii) 2-bromo-5-iodohydroquinone **36**, Cs₂CO₃, DMF, 90 °C, 24 heures; viii) K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DMF, 100 °C, 12 heures; ix) K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DMF, 100 °C, 18 heures; x) Composé **45**, Cs₂CO₃, acétone, 60°C, 4 jours; xi) acide 4-pyridinilboronique, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, THF/MeOH/H₂O (10/5/1), 65°C ; xii) composé **44**, Cs₂CO₃, DMF, 90°C, 48 heures.

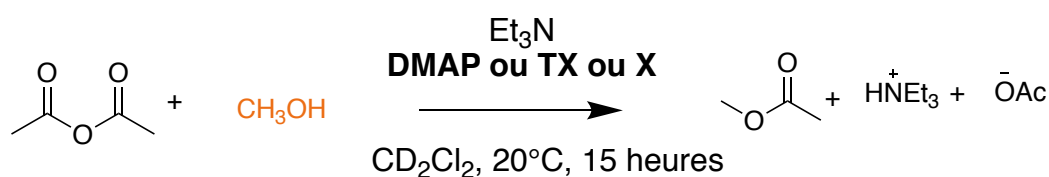
b) Réactions choisies pour les essais cinétiques



a)



b)



c)

Schéma 7 : Réactions choisies pour l'étude cinétique a) en présence de **T1**, **T4**, **T5** ou **T6**. b) en présence de **T4** ou **T5**. c) en présence des tourniquets **TX** (**X=1** ou **4-9**) et les composés **X = 34** ou **35**.

Les réactions ciblées dans les essais catalytiques sont rassemblées Schéma 7.

2. Synthèse de **T1**

Le tourniquet **T1** (Tableau 2) doit présenter un site de coordination de type DMAP sur le stator qui pourrait jouer alors potentiellement le rôle de site catalytique dans la réaction de transfert d'acyle. L'anse protégée (stator) peut être obtenue par réaction de l'alcoolate de la 2,6-bis-hydroxyméthylpyridine substitué en para de l'atome d'azote par un groupement DMAP. Cependant, les difficultés rencontrées lors de la synthèse de ce dernier, notamment l'introduction d'un groupement de type DMAP ont conduit dans un premier temps à l'abandon de son introduction sur le stator. Il était alors plus aisé d'introduire un site de coordination de type « diéthylaminopyridine » en para de l'atome d'azote, capable de reconnaître un cation métallique par liaison de coordination. En positions 2 et 6 de la para-diéthylamino-2,6-pyridinediméthanol se

greffent deux chaînes PEGs. La charnière est de type organique, un dérivé d'hydroquinone substitué par deux groupements pyridine pouvant reconnaître également un cation métallique. Pour obtenir un tel édifice moléculaire, la voie de synthèse envisagée consiste à synthétiser dans un premier temps la plateforme de type diéthylaminopyridine ainsi que l'anse fonctionnalisée par des groupements mésylate. La réaction de cyclisation avec le rotor se fait ensuite dans des conditions diluées.

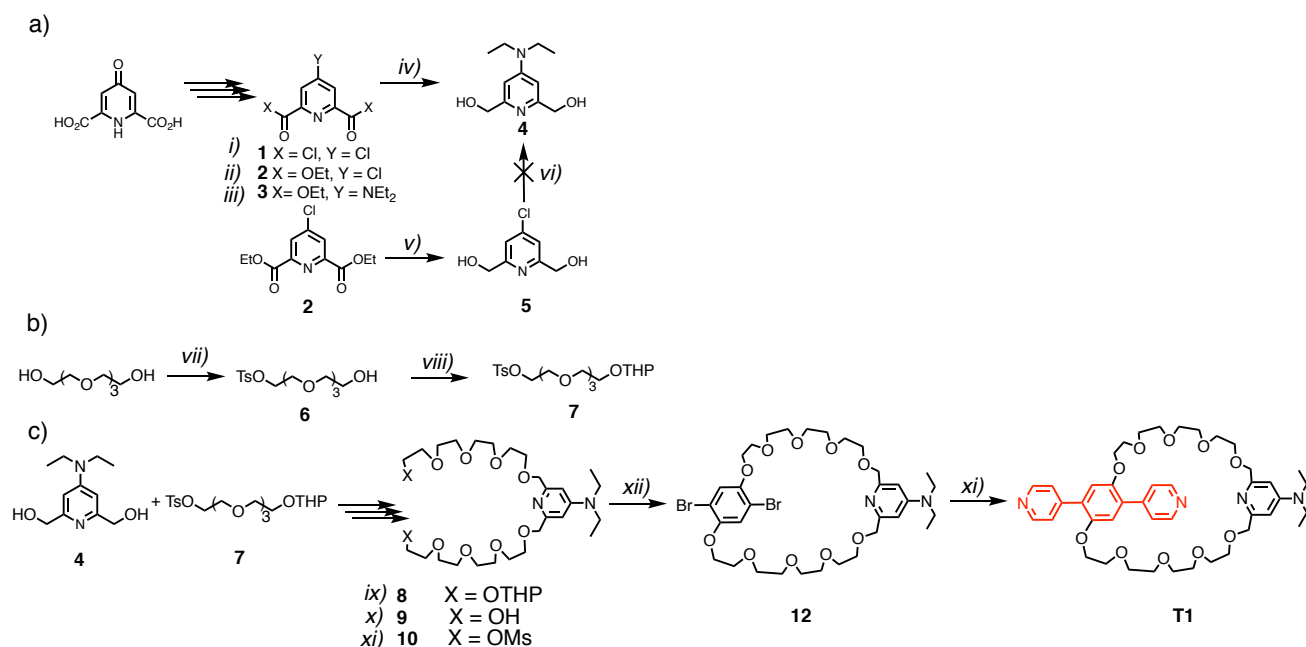


Schéma 8 : Voie de synthèse du tourniquet **T1** : a) Voie de synthèse de la plateforme diéthylaminopyridine 4 : i) SOCl_2 , DMF, 48 heures; ii) EtOH, Et_3N , 24 heures, 60% pour les deux étapes; iii) Et_2NH , K_2CO_3 , DMF, 4 jours, 74%; iv) NaBH_4 , EtOH 48 heures, 57%; v) NaBH_4 , MeOH, 18 heures, 99%; vi) Et_2NH , K_2CO_3 , DMF, 4 jours.
b) Voie de synthèse du composé 7 : vii) NaOH, H_2O , TsCl, THF 0°C , 4 heures, 95%; viii) DHP, PPTS, CH_2Cl_2 , ta, 48 heures, 90%.
c) Étape de cyclisation : ix) NaH, DMF, 90°C , 4 jours, 30%; x) HCl, MeOH, ta, 1 jour 87%; xi) MsCl, Et_3N , THF, ta, 12 heures, 60%; xii) composé 11, Cs_2CO_3 , DMF, 90°C , 72h, 30%; xiii) acide 4-pyridinylboronique, Na_2CO_3 , 80°C , Toluène/MeOH/ H_2O , 42 heures, 84%.

Dans un premier temps, la plateforme de type diéthylaminopyridine a été synthétisée en quatre étapes (Schéma 8 a)). L'acide chélidamique a été traité en présence de chlorure thionyle afin d'obtenir le composé **1** (non isolé). Le composé **2** est alors obtenu via une réaction d'estérification par l'éthanol en présence d' Et_3N avec un rendement

de 60%. Celui-ci a été engagé dans une réaction de substitution nucléophile aromatique par de la diéthylamine en présence de K_2CO_3 dans le DMF pour obtenir le composé **3** avec un rendement de 74%. Le composé **4** est finalement obtenu par une réduction du composé **3** par $NaBH_4$ dans l'éthanol avec un rendement de 57%. La réaction de réduction du composé **2** par $NaBH_4$ dans le méthanol conduisant au composé **5** a été menée parallèlement. Celui-ci a été également engagé dans une réaction de substitution nucléophile aromatique par de la diéthylamine en présence de K_2CO_3 dans le DMF pour obtenir le composé **4**. Cependant, il nous a été impossible d'isoler ce dernier par cette autre méthode.

Dans un second temps, la synthèse de l'anse a été menée en six étapes (Schéma 8 b)). Le composé **7** est obtenu en deux étapes, en partant du tétraéthylèneglycol : une monotosylation à froid en présence de $NaOH$ aboutit au tétraéthylèneglycol monotosylé **6**,³³ puis l'alcool restant est protégé par le DHP en présence de sel de pyridinium *p*-toluènesulfonate avec un rendement de 93 % pour les deux étapes.³⁴ L'anse protégée **8** peut alors être obtenue par réaction de l'alcoolate de la plateforme diéthylaminopyridine **4** (obtenue par l'action de NaH dans le DMF) sur le composé **7** avec un rendement de 30 %. La déprotection du diol se fait par un traitement acide (HCl à 37 %) dans le $MeOH$, avec un rendement de 87 % et conduit au composé **9**. Puis le diol est activé sous sa forme mésylée avec le chlorure de mésyle dans le THF pour aboutir au composé **10**.³⁵

L'anse activée sous sa forme mésylée **10** est condensée avec la 2,6-dibromohydroquinone **11** (Schéma 8 c)) dans le DMF à chaud en présence de Cs_2CO_3 dans des conditions diluées afin d'obtenir le macrocycle **12** avec un rendement de 40%. Le carbonate génère le phénolate alors que le césium joue le rôle de matrice, les chaînes glycol « s'enroulant » autour du cation Cs^+ . Afin d'obtenir le tourniquet moléculaire désiré, une dernière étape de couplage de Suzuki est nécessaire pour fonctionnaliser la charnière. Un mélange biphasique toluène/ $MeOH$ /eau avec le carbonate de sodium en tant que base et le $Pd^0(PPh_3)_4$ en tant que catalyseur ont formé les conditions employées permettant l'obtention du tourniquet **T1** avec un rendement de 84 % pour cette dernière étape.

Le tourniquet **T1** obtenu et caractérisé par spectroscopie ^1H -RMN monodimensionnelle et par spectrométrie de masse a ensuite été engagé dans les premiers essais catalytiques.

3. Essais catalytiques de **T1** avec le cyclohexanol comme substrat nucléophile

La réaction choisie pour l'étude cinétique est présentée Schéma 7 a). Il est important de noter que cette réaction est réalisée non plus comme présentée Schéma 4, c'est-à-dire en présence de DMAP mais cette fois avec **T1** comme base catalytique. On rappelle également ici que le modèle cinétique a été validé par spectroscopie ^1H -RMN pour déterminer les constantes k_{app} . **T1** synthétisé et caractérisé, il est possible d'évaluer ce dernier en tant que catalyseur dans la réaction de transfert d'acyle entre le cyclohexanol et l'anhydride acétique (voir Annexe IV. Mesures cinétiques). Pour ce faire un même suivi par spectroscopie ^1H RMN a été entrepris toutes les 10 minutes pendant 15 heures (Figure 8). Au vu du résultat obtenu, il nous est impossible de représenter graphiquement la concentration en cyclohexanol en fonction du temps. En effet au bout de 15 heures, une quantité insignifiante d'ester s'est formée.

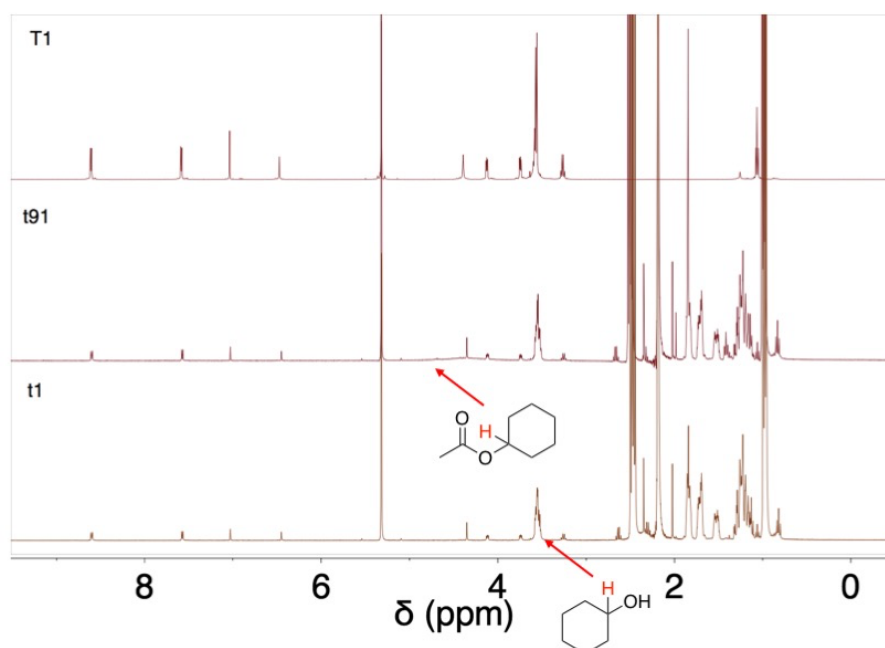


Figure 8 : Spectres ^1H -NMR (400 MHz) de **T1**, du mélange réactionnel à $t = 2$ minutes (t_1) et $t = 15$ heures (t_{91}) pour lequel la concentration de **T1** dans celui-ci est de 0,0005 M.

Ces premiers essais catalytiques en présence de T1 s'avèrent décevants concernant la formation de l'ester par rapport à l'utilisation de DMAP. Pour remédier à cela, nous nous focaliserons dans un premier temps sur le caractère nucléophile de l'azote de la plateforme pyridine. C'est pourquoi il a été jugé utile de se tourner vers l'éclairage que peut apporter la simulation numérique.

4. Apport de la simulation numérique sur les systèmes envisagés

Les calculs de chimie quantique (énergies et optimisations de géométrie) ont été effectués par le Pr. R. Schurhammer du Laboratoire de Chimie moléculaire à l'état solide, en utilisant la méthode basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT avec une fonctionnelle B3LYP) implémentée dans le logiciel Gaussian09³⁶ (voir Annexe VI. Calculs *ab initio* et simulations).

Le but de l'étude étant de comparer les évolutions de propriétés physico-chimiques au sein d'une famille de pyridine substituées, nous avons choisi les méthodologies suivantes afin de rendre compte de la nucléophilie et du pouvoir coordinant. Il existe de nombreux indices de nucléophilie³⁷ mais celui qui semble le plus adapté pour les molécules organiques est le suivant : $N = E_{\text{HOMO}}(\text{Nuc}) - E_{\text{HOMO}}(\text{TCE})$. La molécule TCE (trichloroéthylène) est une espèce neutre utilisée comme référence pour sa très grande électrophilie. Plus l'indice est grand et plus le composé est nucléophile. Enfin la longueur de liaison Ag-N n'est pas assez sensible pour décrire le pouvoir coordinant des ligands. On utilisera donc l'énergie de complexation $\Delta E_{\text{comp}} = E(\text{Complexe}) - 2E(\text{L}) - E(\text{Ag})$ à partir de la réaction : $\text{Ag} + 2\text{L} \rightarrow \text{Ag}(\text{L})_2$. Les valeurs de ΔE_{comp} et N sont regroupées dans le Tableau 3 présenté ci-après. On notera les valeurs calculées ΔE_{comp} pour la complexation de l'argent avec deux ligands similaires (numérotés suivant deux séries **1-5**, **2'-5'** dans le Tableau 3) et $\Delta E'_{\text{comp}}$ pour la complexation de l'argent avec une pyridine (rotor) et une pyridine fonctionnalisée (stator).

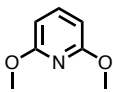
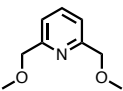
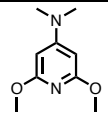
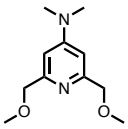
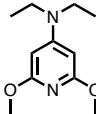
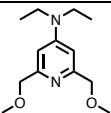
	molécules étudiées	ΔE_{comp} (kcal.mol ⁻¹)	$\Delta E^{\text{I}}_{\text{comp}}$ (kcal.mol ⁻¹)	N (eV)
1	pyridine 	-106,6	-106,6	2,28
2	OCH ₃ -pyridine 	-125,9	-116,9	3,16
2'	CH ₂ -OCH ₃ 	-105,8	-108,6	2,64
3	NMe ₂ -pyridine 	-127,6	-117,3	3,54
3'	NEt ₂ -pyridine 	-130,5	-119,2	3,60
4	NMe ₂ -OCH ₃ -pyridine 	-140,6	-125,7	3,62
4'	NMe ₂ -CH ₃ -OCH ₃ 	-125,3	-118,4	3,78
5	NEt ₂ -pyridine-OCH ₃ 	-143,6	-127,1	3,66
5'	NEt ₂ -pyridine-CH ₂ -OCH ₃ 	-132,5	-119,8	3,84

Tableau 3 : Étude du pouvoir coordinant et de l'indice de nucléophilie des composés **1-5**, **2'-5'**. La série des composés **2'-5'** se déduit de la série **2-5** par introduction d'un groupement méthylène. 1 kcal.mol⁻¹ $\approx$ 4,2 kJ.mol⁻¹

Notons d'après les calculs que toutes les pyridines substituées en para, par un groupement diéthylamine ou diméthylamine (composés **3-5**, **3'-5'**) montrent un indice de nucléophilie compris entre 3,5 et 3,8 eV. Par conséquent, la nature du substituant alkylamine en para de l'atome d'azote de la pyridine a peu d'effet sur la nucléophilie. Notons que l'indice du composé **2** (non substitué en para) est de 3,16 eV en fait un

candidat aux propriétés nucléophiles comparables aux analogues substitués. Soulignons également que la nature du substituant alkylamine en position para influe peu sur la constante de complexation $\Delta E'_{\text{comp}}$ (diméthylamine : -125,7 kcal.mol⁻¹ et diéthylamine -127,1 kcal.mol⁻¹) et les mêmes observations sont à noter pour ΔE_{comp} . Enfin, la nature des substituants en positions 2 et 6 influence significativement la valeur de $\Delta E'_{\text{comp}}$ et ΔE_{comp} . Les composés **4** et **4'** présentent une différence de 7,3 eV et 15,3 eV pour $\Delta E'_{\text{comp}}$ et ΔE_{comp} , respectivement. Une même tendance se dégage pour les composés **5** et **5'**.

Ainsi, les composés **4** et **5** substitués en positions 2 et 6 par des groupements méthoxy (-O-CH₃) possèdent un pouvoir coordinant plus fort que leurs analogues **4'** et **5'**. Avec l'objectif de moduler la catalyse par commutation, les composés **4** et **5** apparaissent comme les candidats les plus adaptés à la préparation du stator.

*La synthèse du tourniquet **T1** utilisé dans la réaction de transfert d'acyle implique plus de dix étapes de synthèse. L'approche théorique nous a apporté un nouveau regard sur l'architecture optimale du tourniquet. Deux chaînes PEGs greffées sans pont méthylène à la plateforme pyridine devraient permettre une coordination de l'ion argent(I) plus forte. Ainsi, nous nous sommes tournés vers une nouvelle stratégie de synthèse impliquant moins d'étapes.*

C) Développement d'objets type tourniquet : rotor de nature symétrique

Dans cette partie et la partie E), l'architecture des tourniquets présente une modification au niveau du rotor.

1. Rotor type phthalimide : le tourniquet **T2**

Le tourniquet **T2** dispose d'un rotor basé sur une unité phthalimide connectée au stator en positions 1 et 4 (Tableau 2, Schéma 5). Ce dernier est équipé d'une pyridine terminale comme site d'interaction. Le choix de cette unité est justifiée par sa nature

luminescente qui permettra éventuellement de contrôler optiquement la commutation entre l'état ouvert et l'état fermé.³⁸

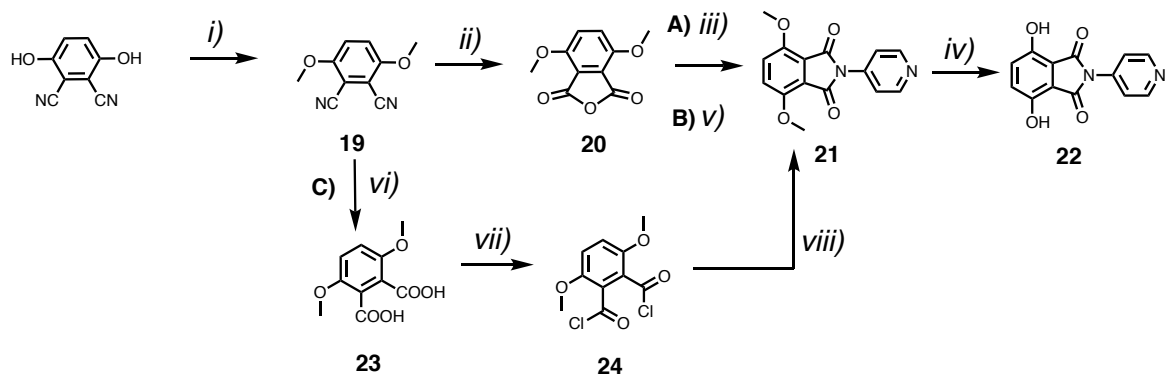


Schéma 9 : Synthèse du rotor **22** : i) K_2CO_3 , diméthylsulfate, CH_3CN , ta, 24 heures, 98%; ii) acide sulfurique $100^\circ C$, 2 heures, 95%; Voie A : iii) 4-aminopyridine, anhydride acétique, CH_3CO_2H , 48 heures, 7%; iv) BBR_3 , CH_2Cl_2 sec, $-78^\circ C \rightarrow 0^\circ C$, 48 heures, 70%. Voie B : v) 4-aminopyridine, acide paratoluènesulfonique, acétamide, $190^\circ C$, 48 heures, 20%. Voie C : vi) $NaOH$, $MeOH/H_2O$ (6 :1), 48 heures, quantitatif; vii) $SOCl_2$, quelques gouttes de DMF, 12 heures, quantitatif; viii) 4-aminopyridine, Et_3N , $CHCl_3$, $60^\circ C$, 20 heures, 60%.

Le rotor **22** est synthétisé à partir du 2,3-dicyanohydroquinone (Schéma 9). Tout d'abord, ce dernier est protégé par action du diméthylsulfate dans l'acétonitrile avec un rendement de 98% menant au composé **19**. Celui-ci est engagé avec l'acide sulfurique concentré pour donner **20** avec un rendement de 95%.³⁹ A partir de ce dernier, trois voies de synthèse ont été expérimentées, pour conduire au composé **22**.⁴⁰ Le composé **20** en présence de la 4-aminopyridine et d'anhydride acétique dans l'acide acétique conduit au composé **21** avec un rendement de 7% voie (**A**). C'est pourquoi une autre stratégie (voie **B**) mettant en jeu **20** avec la 4-aminopyridine et l'acide *para*-toluènesulfonique dans l'acétamide permet d'obtenir un meilleur rendement (20%). Insatisfaits des conditions opératoires utilisées pour la synthèse de **21**, nous avons adopté une troisième voie (**C**). Celle-ci consiste d'abord en une étape de saponification de **19** en présence de soude dans un mélange eau-méthanol. Le composé **23** di-carboxylé est alors engagé dans une réaction de chloration en présence de $SOCl_2$. Le composé **24** obtenu, non isolé, est engagé dans une réaction de transfert d'acyle avec la 4-aminopyridine dans le chloroforme. Le composé **21** est alors obtenu avec un rendement de 60%. L'ultime étape de déprotection des alcools

se fait en présence de BBr_3 dans CH_2Cl_2 sec. Le rotor **22** est obtenu avec un rendement appréciable de 73%.

Des monocristaux ont été obtenus pour le rotor **21** et une étude par diffraction des rayons X a permis de confirmer la structure (voir Annexe VII. Données cristallographiques). A l'état solide, le groupement pyridine terminale est légèrement éclipsé par rapport à l'unité phthalimide avec un angle N (phthalimide)-C(pyridine)-C(pyridine) de $119,28^\circ$ (Figure 9).

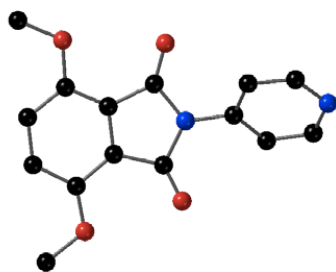


Figure 9 : *Structure cristalline du rotor 21 protégé. Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté.*

L'étape de cyclisation menant au tourniquet **T2** s'est avérée délicate (Schéma 6). Celle-ci a été menée par condensation du rotor **22** avec l'anse mésylée **17** dans le DMF en ajoutant du carbonate de césium (Cs_2CO_3) comme base. Le premier essai en condition très diluée s'est révélé être un échec. Un deuxième essai dans des conditions moins diluées a permis après deux colonnes de chromatographie et une plaque préparative d'isoler 3 mg de produit. **T2** a été caractérisé par RMN (^1H et ^{13}C) et par spectrométrie de masse (voir Annexe II. Synthèses). Étant donné la faible quantité de produit obtenu **T2** et les diverses difficultés pour mettre au point la synthèse, il a semblé peu judicieux de synthétiser l'état fermé ni de le caractériser par ajout d'ions argent(I). L'application visée d'un tel édifice étant la catalyse, il s'agit de mettre au point une synthèse reproductible qui permet l'obtention d'une quantité de produit raisonnable pour ce faire. C'est pourquoi l'objectif a été d'envisager la synthèse d'un tourniquet répondant aux critères précédents.

Le choix s'est tourné vers une synthèse qui permettrait également d'obtenir l'édifice désiré en une seule étape finale de cyclisation entre un rotor et un stator déjà fonctionnalisés avec de bons rendements.

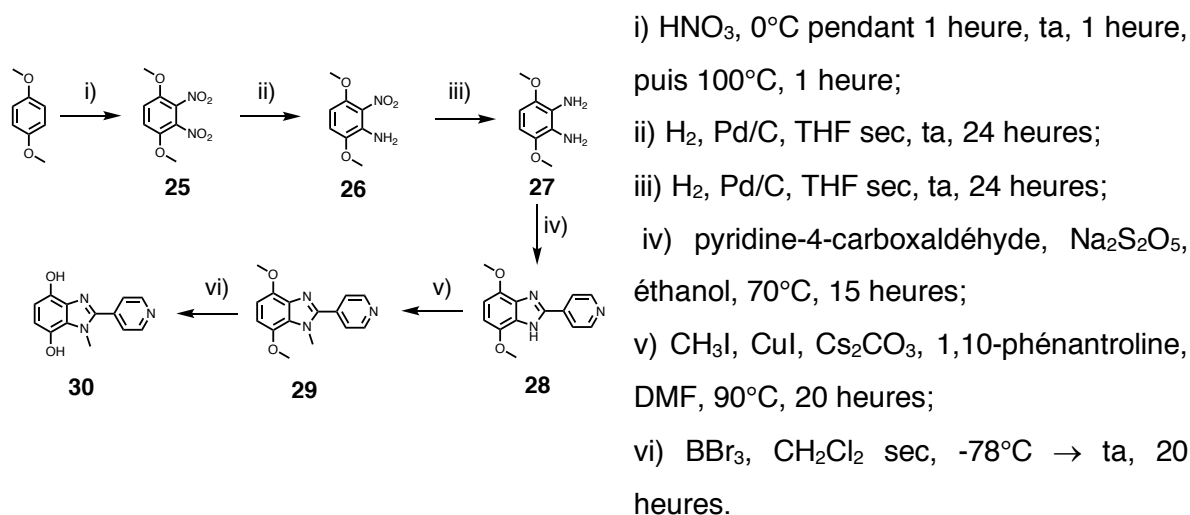
2. Rotor type benzimidazole : le tourniquet **T3**

a) Objet cible

L'architecture du tourniquet moléculaire **T3** repose sur l'introduction d'un groupement benzimidazole qui remplace l'unité phthalimide utilisée pour **T2** (Tableau 2, Schéma 5).

b) Stratégie de synthèse

La stratégie adoptée pour la synthèse de **T3** est analogue à celle présentée pour **T2**. Nous ne présenterons ci-dessous que la synthèse du rotor **30** engagé dans la synthèse de **T3** (Schéma 10).



a)

b)

Schéma 10 : a) Voie de synthèse pour la préparation du rotor **30**. b) Conditions réactionnelles.

La synthèse du rotor a nécessité six étapes (Schéma 10). La première étape consiste en une nitration du 1,4-diméthoxybenzène en présence d'acide nitrique selon une procédure déjà décrite.⁴¹ Un mélange de **25** et de son isomère, le 1,4-diméthoxy-2,5-dinitrobenzène est obtenu. Afin de séparer ces isomères, le mélange est directement réduit avec H_2 (3 bars) en présence de Pd/C dans du THF anhydre. Le composé **26** est isolé et réduit quantitativement afin d'obtenir le produit désiré **27**.⁴² Une condensation entre ce dernier (non isolé car sensible à l'air) et le 4-pyridinecarboxaldéhyde commercial dans l'éthanol en présence de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ permet l'obtention de **28**.⁴³ Afin d'empêcher une possible déprotonation de **28** lors de l'étape finale de cyclisation, le groupement $-\text{NH}$ du groupement benzimidazole a été protégé

par méthylation afin d'obtenir **29** (iodométhane, iodure de cuivre, phénanthroline et carbonate de césium). La phénanthroline se coordonne au cuivre et catalyse la réaction. L'hydroquinone **30** est obtenue après déprotection en utilisant BBr_3 dans le dichlorométhane sec avec un rendement de 82%.⁴⁴ Des monocristaux ont été obtenus pour **29**. Une caractérisation par diffraction des rayons X a pu être menée. A l'état solide, le groupement pyridine terminal est légèrement éclipsée par rapport au groupement imidazole avec un angle N (imidazole)-C(pyridine)-C(pyridine) de $125,81^\circ$ (Figure 10).

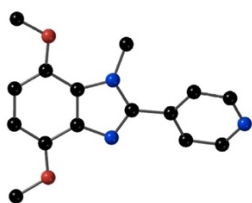


Figure 10 : *Structure cristalline de 29 protégé. Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté.*

Ensuite, l'anse mésylée **17** déjà décrite précédemment pour l'obtention de **T2** a été synthétisée puis engagée dans l'étape finale de cyclisation en présence de Cs_2CO_3 comme base, du rotor **30** et du DMF comme solvant. Cette étape finale mène à **T3** avec un rendement de 33%.

c) Dynamique en solution de l'état ouvert **T3** et de l'état fermé **T3-Ag⁺**

Comme montré sur le Schéma 11, **T3** peut être dans son état ouvert sujet alors à un mouvement libre de rotation ou bien dans son état fermé **T3-Ag⁺** pour lequel ce mouvement est bloqué. L'état fermé **T3-Ag⁺** est préparé quantitativement sous forme de solide jaune par ajout d' AgCF_3SO_3 dans CH_3CN . Les comportements dynamiques en solution de **T3** et **T3-Ag⁺** ont été étudiés en solution par ^1H -RMN mono et bi-dimensionnelle. Pour l'état ouvert **T3** et l'état fermé **T3-Ag⁺**, tous les protons ont été attribués par les moyens que sont la RMN ^1H et ^{13}C (Annexe II. Synthèses).

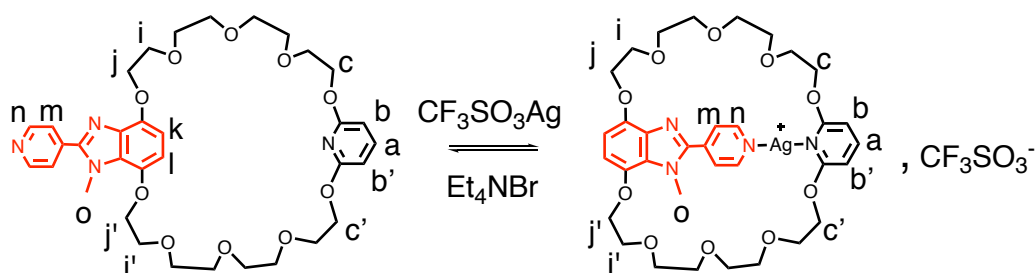


Schéma 11 : Structures du tourniquet moléculaire **T3** dans son état ouvert et dans son **T3- Ag^+** état fermé et nomenclature des atomes d'hydrogène.

Pour **T3**, le spectre ^1H -RMN (Figure 11, trace 1) a été enregistré à température ambiante dans CD_3CN et présente une certaine symétrie. Dans la région des protons aromatiques, deux doublets à 8,71 ppm et 7,73 ppm correspondent aux pics caractéristiques des protons H_n et H_m de l'unité pyridine (Schéma 11). Les signaux caractéristiques des protons H_k et H_l , deux doublets caractérisés par un effet de toit apparaissent à 6,57 et 6,67 ppm. Les signaux correspondant aux protons du groupement pyridine du stator apparaissent sous forme de doublet (H_b and $\text{H}_{b'}$) ainsi qu'un triplet (H_a) à 6,20 ppm et à 7,45 ppm, respectivement. Par ajout d'ions Ag^+ les signaux correspondant au groupement pyridine du rotor (H_m et H_n) et H_k et H_l sont déplacés vers les champs faibles de 0,05 ppm et 0,18 ppm respectivement (Figure 11, trace 2). Pour le groupement pyridine du stator les protons H_a , H_b and $\text{H}_{b'}$ subissent un déplacement chimique vers les champs forts de 0,07 ppm et 0,04 ppm, respectivement (Figure 11, trace 2). Ces observations laissent penser que le système est dans son état OFF **T3- Ag^+** .

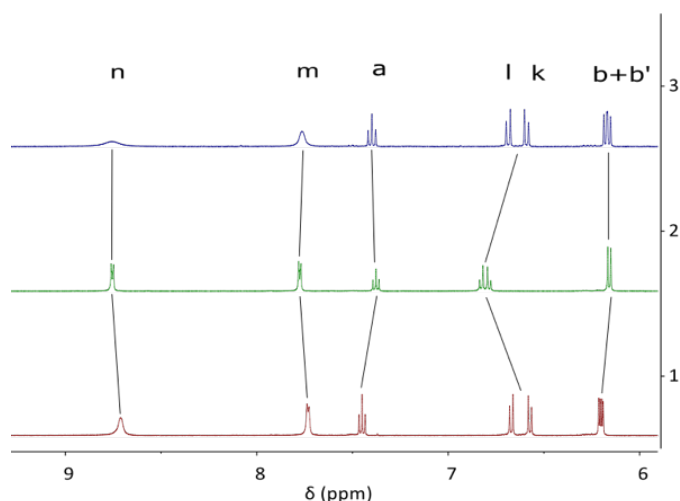


Figure 11 : Région des déplacements chimiques des protons aromatiques du spectre ^1H -NMR (CD_3CN , 400 MHz, 298K) de **T3**, (trace 1), **T3- Ag^+** , (trace 2) et **T3**, après addition d'un équivalent de Et_4NBr (trace 3).

Le processus de commutation entre l'état ouvert **T3** et l'état fermé **T3-Ag⁺** après ajout de cations Ag⁺ a été étudié par spectroscopie ¹H-RMN 2D ¹H-¹H NOESY. Les corrélations spatiales entre les protons au sein du tourniquet dans son état ouvert et fermé sont représentées Figure 12.

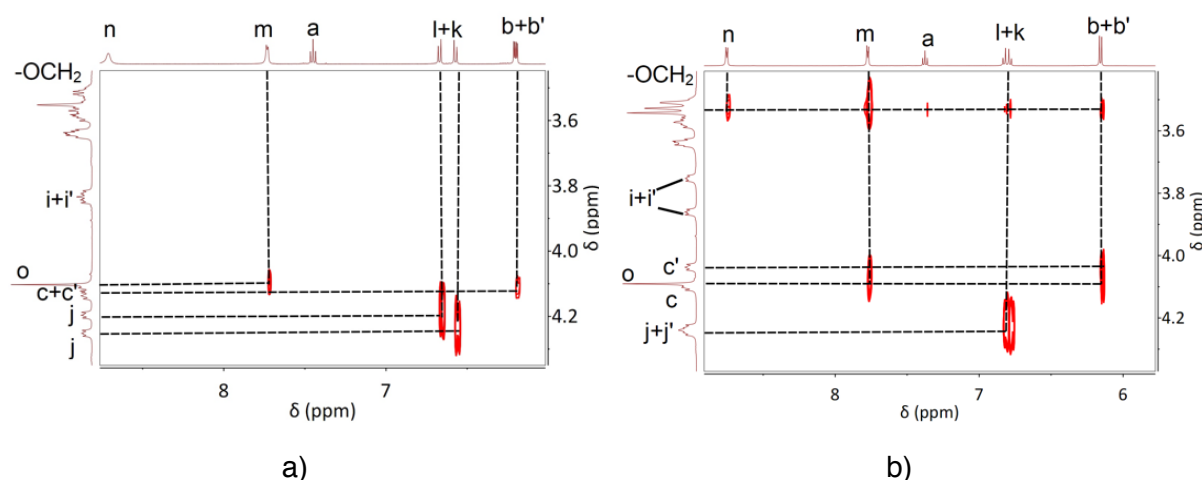


Figure 12 : Région des déplacements chimiques des protons aromatiques du spectre ¹H-RMN 2D ROESY (¹H-¹H NMR, 400 MHz) à température ambiante a) **T3** dans CD₃CN b) **T3-Ag⁺** dans CD₃CN.

Pour **T3**, le spectre ¹H RMN 2D ¹H-¹H NOESY (Figure 12 a)) montre les corrélations attendues entre les protons proches spatialement, notamment celles entre H_m et H_o, H_i et H_j, tout comme celles entre H_k et H_j du rotor. Aucune corrélation spatiale entre les protons de la pyridine du rotor et les protons des chaînes PEGs n'est observée. Une rotation rapide du rotor autour du stator à température ambiante à l'échelle de temps de la spectroscopie RMN est probablement responsable de cette observation.

Le blocage du mouvement rotationnel menant à l'état fermé **T3-Ag⁺** a également pu être étudié par RMN bi-dimensionnelle à température ambiante (Figure 12 b)). À la suite de la coordination des cations Ag⁺ par les unités pyridine du rotor et du stator, de nouvelles corrélations sont effectivement observées. Des corrélations spatiales entre H_n, H_m et les protons des chaînes PEGs suggèrent la potentielle localisation du rotor dans la cavité du macrocycle. De plus, une corrélation de forte intensité entre H_o (groupement méthyle de l'unité benzimidazole) et les protons de la chaîne PEG est observée. D'autres corrélations spatiales entre H_m et H_c, H_{c'} viennent confirmer les observations précédentes.

d) Etude spectroscopique UV-visible

Les propriétés photo-physiques d'un tourniquet dont l'architecture repose sur un rotor de type benzimidazole n'ont jamais été étudiées et permettent de compléter l'étude par spectroscopie ^1H -RMN. Dans un premier temps, nous avons caractérisé ce nouvel assemblage par spectroscopie d'absorption. Les propriétés d'absorption du tourniquet dans son état ouvert **T3** et fermé **T3-Ag⁺** ont été étudiées dans l'acétonitrile ($1,0 \times 10^{-5}$ M) à température ambiante.

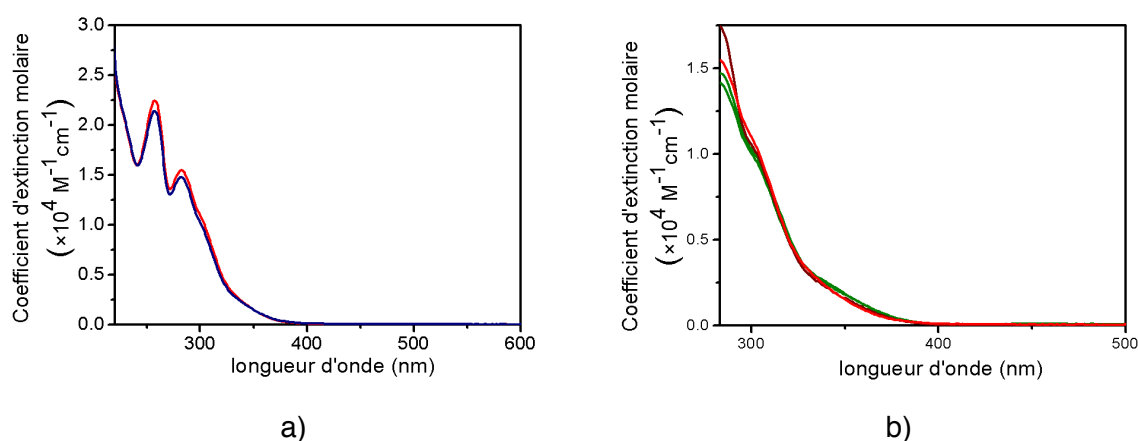


Figure 13 : a) Spectres d'absorption UV-visible des tourniquets **T3** (trace rouge) et **T3-Ag⁺** (trace bleue) dans l'acétonitrile ($1,0 \times 10^{-5}$ M) à température ambiante. b) Effet du solvant pour **T3**, spectres d'absorption UV-visible de **T3** dans le toluène (trace rouge vin), CH_2Cl_2 (trace noire), CH_3CN (trace rouge) et DMF (trace verte).

Pour **T3**, le spectre d'absorption UV-visible présente trois bandes d'absorption (Figure 13 a) trace rouge). Dans la région des longueurs d'onde les plus courtes, une bande étroite ($\lambda_{\text{abs,max}} = 257 \text{ nm}$) et intense ($\epsilon = 2,2 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) peut être attribuée à une transition autorisée de spin centrée sur le ligand (^1LC). Aux longueurs d'ondes plus élevées, deux autres bandes d'absorption à 283 et 303 nm d'intensités plus faibles ($\epsilon = 1,5 \times 10^4$ et $1,0 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, respectivement) sont observées. Ces bandes peuvent également être attribuées à une transition centrée sur le ligand ^1LC . En effet, aucun effet solvatochrome n'est observé par modification de la polarité du solvant (Figure 13 b)). Cependant, aux énergies plus faibles, un déplacement bathochrome des maxima d'absorption allant du toluène au CH_2Cl_2 , CH_3CN et finalement DMF est observé. Une explication possible est la présence d'une bande superposée, à caractère partiel de

transfert de charge ($^1\text{ILCT}$) impliquant le chromophore π -conjugué pyridyl-benzimidazole.

Étonnamment, la présence d'ions Ag^+ menant à l'état fermé **T3-Ag⁺**, n'a pas provoqué de changement dans les spectres d'absorption (Figure 14 a), trace bleue). En effet, la concentration des échantillons étudiés ($1,0 \times 10^{-5}$ M) peut être mise en cause. Pour évaluer la pertinence de cette hypothèse, les mesures d'absorption et d'émission de **T3-Ag⁺** ont été menées avec des échantillons de concentration à $1,0 \times 10^{-4}$ M et $1,0 \times 10^{-3}$ M. La bande d'absorption proche de 300 nm présente un déplacement hypsochrome lorsque l'on augmente la concentration de l'échantillon **T3-Ag⁺** (Figure 14 a)). Simultanément, une baisse du coefficient d'extinction molaire est enregistrée pour les deux bandes aux alentours de 260 nm et 280 nm (Figure 14 a)). La région étendue du spectre comprise entre 340 et 370 nm (Figure 14 b)) montre une légère augmentation de la bande d'absorption la plus basse pouvant être attribuée à un transfert de charge de l'espèce **T3-Ag⁺**.

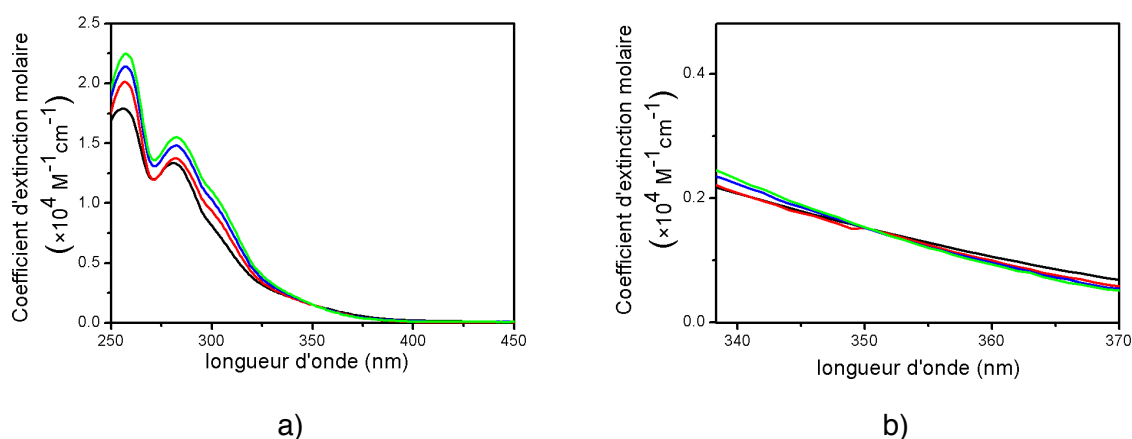


Figure 14 : a) Spectres d'absorption UV-visible des tourniquets **T3** ($1,0 \times 10^{-5}$ M) (trace rouge), **T3-Ag⁺** ($1,0 \times 10^{-5}$ M) (trace bleue), **T3-Ag⁺** $1,0 \times 10^{-4}$ M (trace verte), **T3-Ag⁺** $1,0 \times 10^{-3}$ M (trace noire) dans l'acétonitrile à température ambiante. b) zoom des spectres d'absorption UV-visible de **T3** et **T3-Ag⁺** ($1,0 \times 10^{-5}$ M) compris dans la région entre 340 et 370 nm (droite).

Afin d'évaluer l'affinité de **T3** pour le cation Ag^+ , une expérience de titrage de **T3** avec une solution mère de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ (0–25 eq.) a été menée par spectroscopie monodimensionnelle $^1\text{H-NMR}$ en observant les déplacements chimiques correspondant aux protons H_n (Figure 15 a)) et H_i/H_i' (Figure 15b)). En simulant les courbes de titration par un logiciel d'analyse de données Hypspec les constantes de

stabilité $K_{1:1} = 4,0 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ et $K_{2:1} = 1,6 \times 10^6 \text{ M}^{-2}$ ont pu être calculées (voir Annexe III. Dosages par RMN). Ces deux constantes de complexation correspondent aux complexes 1:1 et 2:1 $\text{Ag}^+/\mathbf{T3}$ respectivement. La formation des complexes 1:1 et 2:1 $\text{Ag}^+/\mathbf{T3}$ a été confirmée par spectrométrie de masse de l'échantillon **T3** après addition de 25 équivalents de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ pendant le titrage. Les spectres de masse affichent deux pics à 777,21 et 1033,05 (unités : m/e) correspondant aux complexes 1:1 et 2:1 $\text{Ag}^+/\mathbf{T3}$ (ie $[\mathbf{T3}+\text{Ag}]^+$ and $[\mathbf{T3}+2\text{Ag}+\text{CF}_3\text{SO}_3]^+$) (Annexe I. Figures C1 et C2). Le complexe 2:1 peut correspondre à la coordination d'un premier cation Ag^+ par les deux groupements pyridine du rotor et du stator et d'un second cation Ag^+ au groupement benzimidazole. Cette hypothèse n'a pas été confirmée par d'autres techniques.

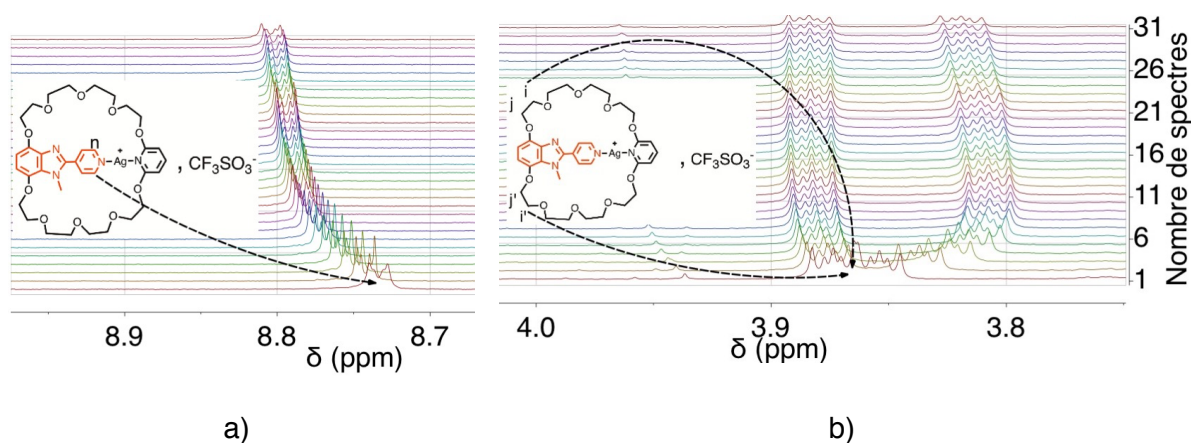


Figure 15 : a) Spectres ^1H -RMN (CD_3CN , 500 MHz, 298 K) de la région des protons aromatiques ($8,6 \leq \delta \leq 8,9 \text{ ppm}$) de **T3** après addition de 0 à 25 équivalents d'une solution de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$. b) Spectres ^1H -RMN (CD_3CN , 500 MHz, 298 K) de la région des protons aliphatiques ($3,75 \leq \delta \leq 4 \text{ ppm}$) de **T3** après addition de 0 à 25 équivalents d'une solution de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$.

En considérant une concentration de $1,0 \times 10^{-3} \text{ M}$ pour **T3**, une distribution de 43%, 50% and 7% pour les espèces **T3**, **T3-Ag⁺** et **[T3-Ag₂]²⁺** a pu être déterminée. (Annexe, I. Figure C3). En considérant une concentration de $1,0 \times 10^{-5} \text{ M}$ pour **T3**, pour un mélange équimolaire de **T3** et $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$, la distribution simulée montre cette fois-ci la présence de 96,3%, et de 3,7% de **T3** et **T3-Ag⁺**, respectivement. Cette dernière étant celle employée pour les mesures photo-physiques, cette distribution explique donc la superposition des spectres d'absorption pour **T3** et **T3-Ag⁺** (voir Figure 13).

e) Conclusion et perspectives

La commutation entre l'état ouvert **T3** et l'état fermé **T3-Ag⁺** a été étudiée en utilisant la ¹H-RMN mono- et bi-dimensionnelle et la spectroscopie d'absorption en solution. Ces études ont révélé que deux sites de coordination pour l'argent étaient possibles sur le rotor menant à deux complexes de stœchiométrie 1:1 et 2:1 Ag⁺/ **T3** avec une affinité moins forte pour l'argent que dans les complexes à base de tourniquets décrits précédemment au laboratoire.³¹

En conclusion, avec une concentration de 1,0x10⁻³ M pour le tourniquet **T3**, 43% de la forme ouverte est présente en solution. Or ce type de concentration est celui utilisé dans les essais catalytiques mis au point. Aucune conclusion ne pourrait donc être apportée sur des essais catalytiques en présence de **T3-Ag⁺**, **T3** libre étant aussi présent. **T3** n'a pas été retenu dans les essais catalytiques tant le contrôle des formes ouverte et fermée semble difficile à réaliser.

*Dès lors, la synthèse d'un tourniquet à rotor symétrique basé sur les objets synthétisés au laboratoire précédemment a été préférée. L'architecture des objets à venir restent cependant construits sur le stator décrit pour **T2** et **T3**.*

3. Tourniquet à rotor symétrique : le tourniquet **T4**

a) Présentation de l'édifice

L'architecture de **T4** présente le même rotor symétrique que celui impliqué dans **T1**, un squelette hydroquinone substitué en positions 2 et 5 par deux groupements pyridine (Tableau 2). Un mouvement oscillant entre deux états fermés symétriques est donc attendu pour **T4**.

b) Stratégies de synthèse

Deux stratégies de synthèse multi-étapes ont été adoptées afin d'obtenir l'objet désiré **T4**. La première stratégie a été décrite précédemment (voir Schéma 6). La deuxième stratégie consiste à utiliser le tétraéthylèneglycol commercial (Schéma 12). Ce dernier a été mono-activé avec le chlorure de tosyloxy (TsCl) en utilisant un ratio de 10:1 tétraéthylèneglycol/TsCl dans le THF à 0 °C.³³ Le composé **6** ainsi obtenu est transformé en **31** par condensation avec la 2,5-dibromohydroquinone en présence de

K_2CO_3 dans l'acétonitrile à reflux avec un rendement de 85%. Le composé **31** est alors traité avec un excès de NaH dans le THF sec pendant une heure avant addition de la 2,6-difluoropyridine. Cette étape de cyclisation a été menée dans des conditions diluées à reflux. Le macrocycle **32** équipé de deux atomes de brome a été obtenu avec un rendement peu satisfaisant de 12%. L'étape suivante a permis d'introduire les deux groupements pyridine par une réaction de couplage de type Suzuki entre le macrocycle di-bromé et l'acide 4-pyridyl boronique en présence de $Pd(PPh_3)_4$ et Na_2CO_3 jouant simultanément le rôle de catalyseur et de base. Cette dernière réaction a été menée dans un mélange toluène/méthanol/ H_2O à $80^\circ C$ permettant l'obtention de **T4** avec un rendement de 69% pour cette dernière étape. L'étape limitante semble être la macrocyclisation dont le rendement est de 12%. Cette dernière fait appel dans un premier temps à la fonctionnalisation de la 2,6-dibromohydroquinone comme précurseur du rotor, puis dans un second temps l'étape de cyclisation utilisant la 2,6-difluoropyridine. Cette voie apparaît moins efficace puisqu'elle propose un rendement total de 6,5% alors que celui de la voie générale proposé Schéma 6 est de 23%.

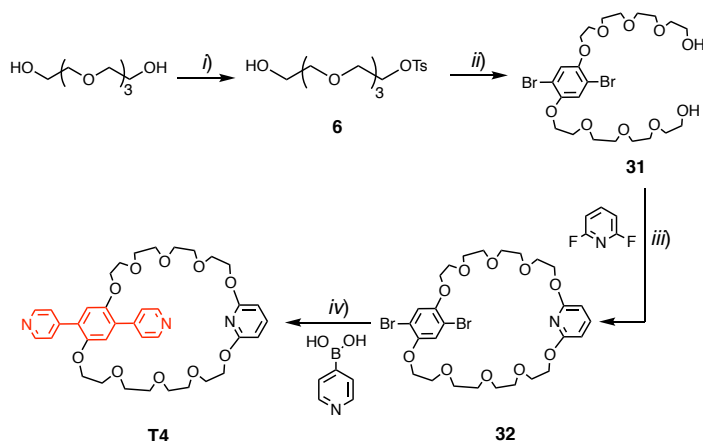


Schéma 12 : *Stratégie synthétique pour la préparation de T4.*
Conditions de réaction : i) NaOH, H_2O , chlorure de tosylate, THF, $0^\circ C$, 4 heures; ii) K_2CO_3 , CH_3CN , reflux, 5 jours; iii) **17**, NaH, THF, reflux, 12 heures; iv) Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, toluène/MeOH/ H_2O , $80^\circ C$, 3 jours.

Des monocristaux adaptés pour la diffraction des rayons X ont été obtenus par évaporation lente d'une solution de **T4** à température ambiante. A l'état solide, les distances C–C, C–O et C–N sont dans la gamme attendue pour de telles liaisons covalentes (1,341–1,508 Å). Les deux groupements $-CH_2O-$ connectés aux positions 2 et 6 du groupement pyridine du stator sont quasiment coplanaires (Figure 16) avec cette dernière (angles dièdres de $1,12$ and $-5,34^\circ$). Les deux groupements pyridine connectés au rotor ne sont pas coplanaires avec l'hydroquinone centrale mais inclinés de 42.46° et -55.87° .

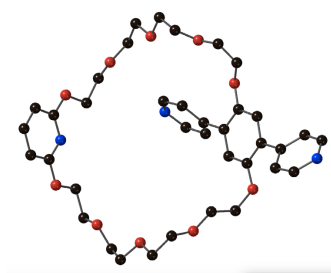


Figure 16 : *Structure cristalline du tourniquet T4. Les atomes d'hydrogènes ont été omis par souci de clarté.*

c) État ouvert/état fermé : dynamique en solution

Les ions argent(I) et palladium(II) ont été utilisés comme cations métalliques afin de jouer le rôle d'effecteur. L'utilisation du trans-PdCl₂(CH₃CN)₂ comme effecteur est justifié par son affinité plus grande à former des complexes avec les groupements pyridine. **T4-Ag⁺**, un solide jaune, a été préparé dans l'acétonitrile par complexation de AgCF₃SO₃ à l'abri de la lumière à température ambiante. Pour écarter un éventuel rôle du contre-anion lors du processus de fermeture dans le cas de **T4-Ag⁺**, le contre anion CF₃SO₃⁻, légèrement coordonnant a été remplacé par le contre-anion SbF₆⁻ non coordonnant. Les études ¹H-RMN (décrites ultérieurement) n'ont révélé aucun changement dans le déplacement des signaux lors du passage de CF₃SO₃⁻ à SbF₆⁻.

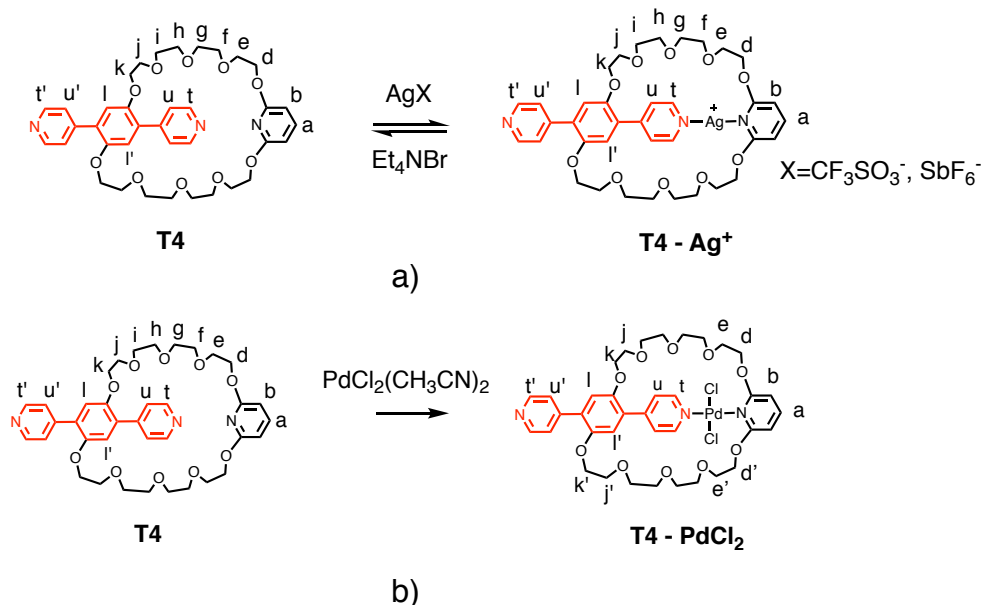


Schéma 13 : *Réactions menant aux tourniquets moléculaires a) **T4-Ag⁺** et b) **T4-PdCl₂** ainsi que le marquage des atomes utilisé pour les spectres ¹H-RMN.*

Le comportement dynamique de **T4**, **T4-Ag⁺** et **T4-PdCl₂** a été étudié en solution au moyen de la spectroscopie ¹H-RMN mono et bidimensionnelle. Le choix des solvants, CD₃CN, CD₃CN:CH₂Cl₂ 9:1 et CD₂Cl₂, s'est avéré nécessaire du fait de la différence

de solubilité du tourniquet dans son état ouvert et état fermé. Concernant **T4**, **T4-Ag⁺** et **T4-PdCl₂**, tous les noyaux ont été attribués aux moyens de la spectroscopie ¹H- et ¹³C-RMN (Schéma 13 et Annexe. II Synthèses). Le spectre 1D ¹H-NMR de **T4** enregistré dans CD₂Cl₂ à température ambiante présente une haute symétrie des signaux caractéristiques. En effet un singulet pour les deux protons H_t et H_{t'} ainsi qu'un triplet attribué à H_a sont à noter dans la région des aromatiques. Les deux doublets observables dans cette même région peuvent être attribués à H_u, H_{u'} et H_v, H_{v'} (Figure 17).

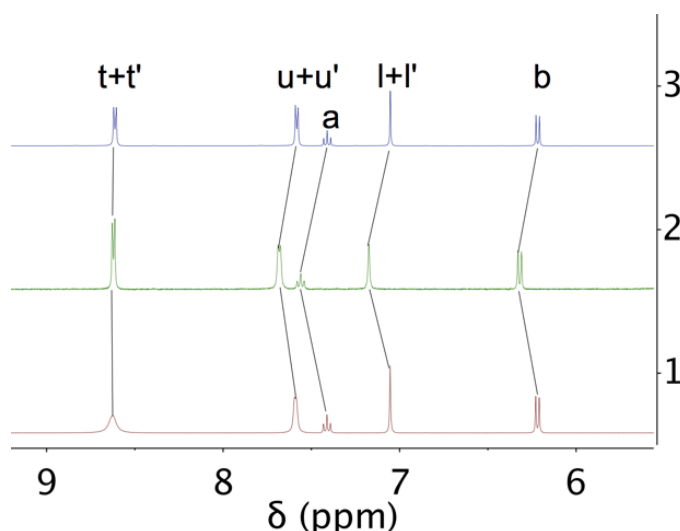


Figure 17 : Région des déplacements chimiques des protons aromatiques du spectre ¹H-NMR (400 MHz, 298 K) enregistré dans CD₂Cl₂ de **T4** (trace 1), **T4-Ag⁺** (9:1 CD₂Cl₂:CD₃CN, (trace 2) et **T4** CD₂Cl₂ après addition d'un équivalent de Et₄NBr (trace 3). Le numéro des traces est indiqué le long de l'axe des ordonnées.

Le spectre ¹H -RMN 2D ¹H-¹H NOESY de **T4** est représenté Figure 18 a). Des corrélations entre H_u (H_{u'}) des groupements pyridine du rotor et les protons de la chaîne PEG sont observés. Aucune corrélation entre H_t (H_{t'}) et les protons de la chaîne PEG n'est observée, ce qui peut être expliqué par un mouvement rotationnel suffisamment rapide du rotor autour du stator comparé à l'échelle de temps de la RMN. Ce mouvement a été bloqué par addition de cations Ag⁺ menant à l'espèce **T4-Ag⁺**. On s'attend à un abaissement de symétrie concernant l'état fermé résultant d'une différenciation possible des deux unités pyridine. Seule une pyridine serait alors coordonnée au cation Ag⁺. La coordination aux cations Ag⁺ cause en effet un déplacement des signaux de 0,10 ppm pour H_u(H_{u'}) et de 0,12 ppm H_t (H_{t'}) vers les champs faibles. Cependant aucune différenciation des deux unités pyridine n'est observée puisque pour H_u et H_{u'}, H_t et H_{t'} seulement deux doublets apparaissent. La même remarque peut être faite pour les protons H_l et H_{l'}. Cette équivalence des deux

unités pyridine peut être expliquée par une oscillation rapide entre les deux positions fermées isoénergétiques.

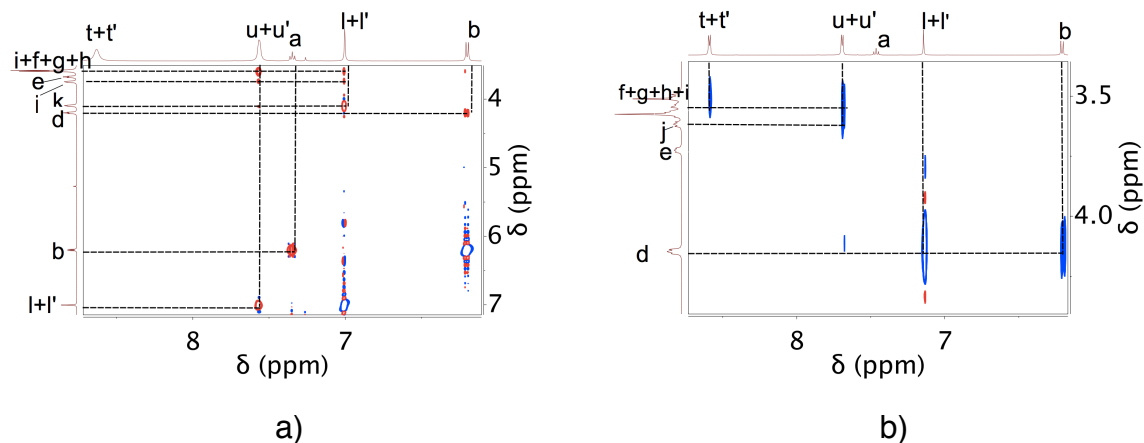


Figure 18 : Région des déplacements chimiques des protons aromatiques du spectre ^1H -RMN 2D NOESY (^1H - ^1H NMR, 400 MHz) pour (a) **T4** dans CDCl_3 et pour (b) **T4-Ag⁺** dans CD_3CN à 298 K.

Afin de préciser ce processus dynamique, une étude par spectroscopie ^1H -RMN a été effectuée à différentes températures entre -90°C et $+25^\circ\text{C}$ dans un mélange au ratio 9:1 $\text{CD}_2\text{Cl}_2:\text{CD}_3\text{CN}$ (Figure 19). A température ambiante, les signaux correspondant à H_u ($\text{H}_{u'}$) et H_t (H_t') apparaissent comme deux doublets bien marqués.

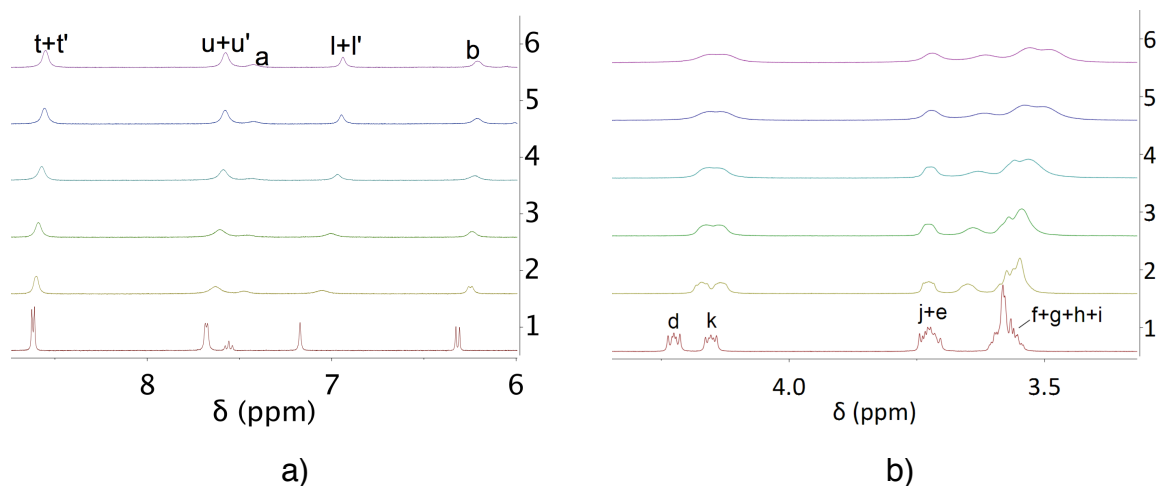


Figure 19 : Spectres ^1H -RMN de **T4-Ag⁺** enregistrés à -90°C (trace 6), -80°C (trace 5), -60°C (trace 4), -40°C (trace 3), -20°C (trace 2) et 25°C (trace 1). a) Région des déplacements chimiques des protons aromatiques b) Région des protons aliphatiques.

En diminuant la température jusqu'à -90°C , on observe un élargissement des signaux sans atteindre la coalescence. La température n'a pu être abaissée davantage avec le spectromètre à notre disposition.

Le mouvement oscillatoire a également été étudié par spectroscopie ^1H -RMN bi-dimensionnelle à température ambiante (Figure 18 b)). Aux corrélations observées sur **T4** dans son état ouvert, s'ajoute sur le spectre ^1H -RMN 2D de **T4-Ag⁺** un nouvel ensemble de corrélations démontrant un possible blocage du mouvement. En effet, des corrélations spatiales entre H_t , H_u localisées sur le rotor et les protons localisés sur le stator (H_f , H_g , H_h , H_i , H_j) montrent clairement une proximité des unités pyridine avec les espaceurs PEG du stator pour les deux états de **T4-Ag⁺** oscillants.

La réversibilité du processus d'ouverture et de fermeture a été démontrée par addition d'un équivalent de Et_4NBr dans CH_3CN à une solution de **T4-Ag⁺** dissout dans CH_2Cl_2 menant à la précipitation de AgBr . Le processus de réouverture a été contrôlé par spectroscopie ^1H -RMN qui confirme l'obtention à nouveau de l'état ouvert **T4** (trace 3, Figure 17). Comme décrit précédemment,³¹ la fermeture du tourniquet symétrique **T4** conduit à un phénomène d'oscillation entre deux états fermés équivalents du fait de la faible liaison Ag -pyridine.

Afin d'éviter un tel processus dynamique, il a été tenté de bloquer le mouvement en utilisant $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ comme effecteur externe. **T4-PdCl₂** a quant à lui été préparé à température ambiante à partir de **T4** en ajoutant un équivalent de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ dans un solvant chloré (Schéma 13 b)). Par opposition avec ce qui a été observé pour **T4-Ag⁺**, le spectre ^1H -RMN 1D de **T4-PdCl₂** montre clairement la différenciation entre le groupement pyridine libre et celui coordonné au palladium(II). En effet, quatre signaux distincts dans la région des aromatiques compris entre 7,5 et 9 ppm, appartenant aux groupements pyridine du rotor (H_t , H_u , H_t' et H_u') sont désormais observés à température ambiante comme attendu pour un système non-dynamique (Annexe I. Figure C4). L'étude ^1H -RMN 2D ROESY confirme sans ambiguïté la nature non oscillante à température ambiante de l'état fermé **T4-PdCl₂** (Figure 20). En effet des corrélations entre les protons H_t , H_u du rotor et les protons du stator sont observées. De plus, aucune corrélation n'est à souligner entre H_t' et les protons du stator. La différenciation des deux protons H_i et H_i' de l'hydroquinone fonctionnalisée est désormais observée. Toutes ces nouvelles observations

convergent vers l'idée qu'une seule des deux pyridines du rotor est engagée dans la coordination avec le palladium (II).

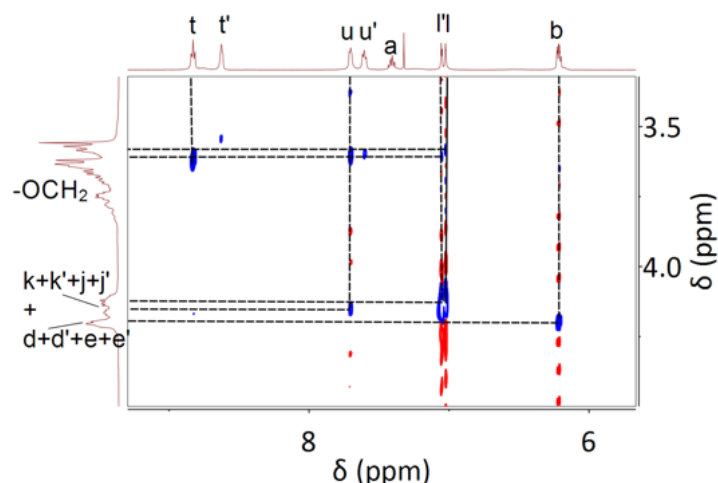


Figure 20 : Région des déplacements chimiques des protons aromatiques du spectre ^1H -RMN 2D ROESY pour T4- PdCl_2 dans CD_2Cl_2 à température ambiante.

d) Essais catalytiques avec **T4**

En opérant dans les mêmes conditions que celles adoptées pour les essais catalytiques avec la DMAP et **T1**, un essai avec le tourniquet potentiellement catalyseur **T4** a été mené (Schéma 7 a)). Au vu des résultats obtenus par suivi ^1H -RMN, il nous est impossible de représenter graphiquement la concentration en cyclohexanol en fonction du temps en raison des quantités insuffisantes d'ester formé (Annexe I. Figure C5). En augmentant la concentration de **T4** de 0,0005 M à 0,0016 M, aucun changement significatif n'est observé et aucune constante cinétique n'a pu être évaluée.

En revenant sur les travaux de l'équipe du Pr. H. Zipse présentés précédemment, l'idée a été d'étudier l'effet de substituant en position 4 sur le site « présumé catalytique » de type pyridine sur le stator ($N = 3,16$ eV, voir Tableau 3). L'atome d'hydrogène a donc été substitué par un groupement de type diméthylamine. En introduisant un site catalytique de type DMAP dans le stator, l'idée est d'augmenter la nucléophilie sur l'atome d'azote de l'unité pyridine par effet inductif donneur ($N = 3,62$ eV, voir Tableau 3). Ceci nous a donc conduit vers l'architecture de **T5** (voir Tableau 2).

4. Nécessité d'introduire un groupement de type DMAP sur le site catalytique ?

a) Présentation de l'édifice **T5**

La différence entre **T4** et **T5** réside dans l'introduction d'un groupement de type DMAP dans le stator pour **T5** (Tableau 2). La réaction menant à **16** a permis l'isolement du sous-produit correspondant au macrocycle **16 bis** issu de la substitution intramoléculaire (Schéma 6). Des monocristaux adaptés pour la diffraction des rayons X ont confirmé l'introduction du groupement diméthylamine sur la pyridine du stator (Figure 21).

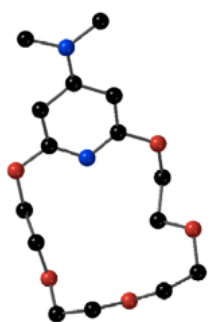


Figure 21 : *Structure cristalline du sous-produit 16 bis obtenu. Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté.*

b) État ouvert/état fermé : dynamique en solution

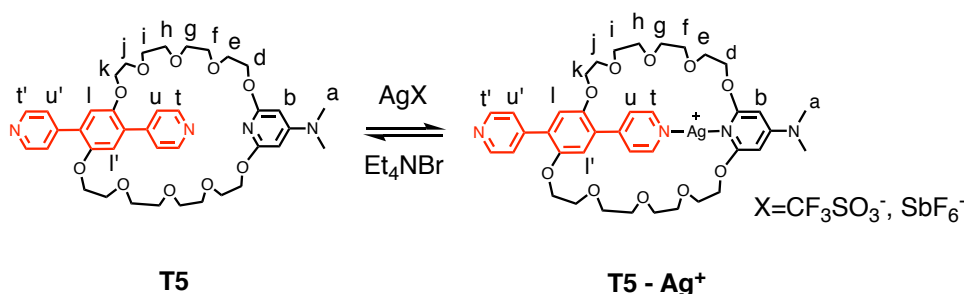


Schéma 14 : *Réactions menant aux tourniquets moléculaires **T5-Ag⁺** ainsi que le marquage des atomes utilisé pour les spectres ¹H-RMN.*

La réaction menant à l'état fermé **T5-Ag⁺** est présentée Schéma 14. L'étude du comportement dynamique est identique avec celle menée pour **T4** mais seuls des sels (CF₃SO₃Ag et AgSbF₆) d'argent ont été employés. La ¹H-RMN mono et bidimensionnelle a été mise en œuvre afin d'étudier le comportement de **T5** et de **T5-Ag⁺**. Le spectre ¹H-RMN de **T5** (ON) dans CD₃CN hautement symétrique est composé

d'un singulet dans la région des protons aromatiques correspondant aux protons H_l et $H_{l'}$ ainsi que d'un autre singulet à 5,5 ppm attribué à H_b . Les deux autres doublets bien définis dans la région des protons aromatiques correspondent quant à eux aux noyaux H_u , $H_{u'}$ et H_t , $H_{t'}$ des groupements pyridine (Figure 22, trace 1).

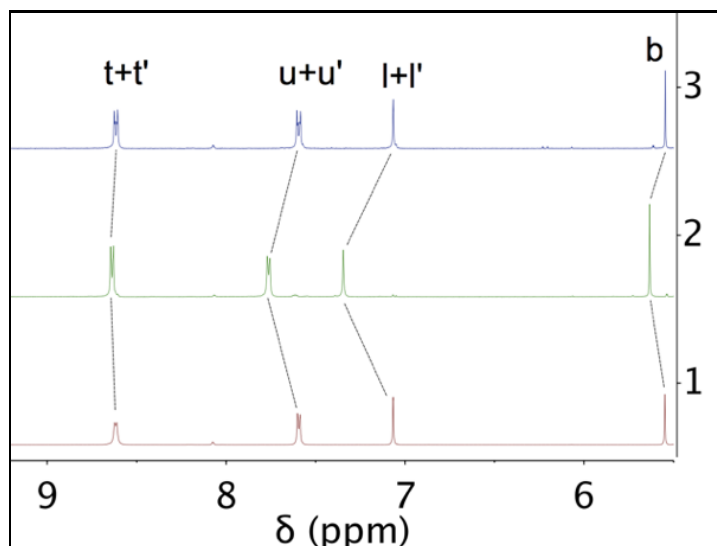


Figure 22 : Région des déplacements chimiques des protons aromatiques du spectre $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 298 K) enregistré dans CD_3CN . **T5** (trace 1), **T5-Ag⁺** (trace 2) et **T5** (trace 3) après addition d'un équivalent de Et_4NBr (trace 3). Le numéro de la trace est indiqué le long de l'axe des ordonnées.

Comme pour **T4**, le spectre $^1\text{H-RMN}$ bi-dimensionnelle de **T5** (Annexe I. Figure C6 a)) montre des corrélations entre H_u ($H_{u'}$) et les protons des chaînes PEG. Signalons l'absence de corrélation entre ces derniers et H_t ($H_{t'}$).

La complexation du cation argent(I) cause également un déplacement vers les champs faibles de 0,16 ppm pour H_u ($H_{u'}$) et de 0,28 ppm pour H_l ($H_{l'}$) (Figure 22, trace 2). L'oscillation rapide du système fermé à l'échelle de temps de la RMN empêche à nouveau une différenciation des protons des pyridines et des protons H_l , $H_{l'}$. Comme pour **T4**, le processus dynamique a été étudié en effectuant des acquisitions de spectres 1D $^1\text{H-RMN}$ à différentes températures comprises entre $-90\text{ }^\circ\text{C}$ et $+25\text{ }^\circ\text{C}$ dans un mélange de solvant $\text{CD}_2\text{Cl}_2:\text{CD}_3\text{CN}$ 9:1 afin de vérifier si un possible blocage du système à basse température était possible (Annexe I. Figure C7). Comme pour **T4-Ag⁺**, il a été malheureusement impossible d'atteindre la température de coalescence de ce système.

Le spectre 2D $^1\text{H-RMN}$ de **T5-Ag⁺** présente un nouvel ensemble de corrélations comparé à celui de la forme ouverte. Désormais, des corrélations spatiales entre les protons de la pyridine du rotor et ceux des chaînes PEGs sont observables,

démontrant la proximité des unités pyridine avec le stator (Annexe I. Figure C6 b)). La réversibilité du processus d'ouverture et de fermeture pour **T5-Ag⁺** a été démontrée de la même façon que pour **T4-Ag⁺** en ajoutant un équivalent de Et₄NBr dans CH₃CN à une solution de **T5-Ag⁺** dans CH₂Cl₂ (Figure 22, trace 3).

c) Essais catalytiques avec **T5**

La réaction envisagée pour l'essai catalytique est la même présentée pour **T1** et **T4** et est rappelée Schéma 7a). Les conditions opératoires sont données dans l'Annexe IV. Mesures cinétiques. Au bout de quinze heures, une quantité non significative d'ester est formée ne permettant pas l'extraction d'une constante de vitesse (Annexe I. Figure C8). En augmentant la concentration de **T5** de 0,0005 M à 0,0016 M aucun changement significatif n'est observé.

Avec l'objectif de contrôler la vitesse de la réaction de transfert d'acyle par un tourniquet catalyseur commutable, un groupement coordinant s'avère nécessaire sur le rotor. C'est pourquoi, l'architecture des deux derniers tourniquets présentés **T4** et **T5** générant les états fermés **T4-Ag⁺** et **T5-Ag⁺** avait été choisie pour répondre à ce critère de commutation. Les résultats obtenus lors des premiers essais catalytiques menés en présence des tourniquets dans leur état actif n'ont cependant pas été concluants.

*Afin d'écarter un éventuel effet des groupements pyridine du rotor sur la vitesse de réaction, un nouveau tourniquet **T6** dit modèle, analogue à **T5**, a été synthétisé. Nous souhaitons également vérifier que l'engagement de la DMAP dans le stator n'inhibe en rien son activité catalytique.*

d) Plateforme de type DMAP sur le stator : site catalytique?

Ce dernier dispose alors de groupements phényle sur le rotor. La dernière étape de la synthèse de **T6**, Schéma 6, consiste en une réaction de Suzuki entre le macrocyle dibromé **33** et l'acide phénylboronique avec un rendement de 76%. Il est à noter que dans le cas de **T6** le mouvement rotationnel ne peut être « bloqué » étant donné l'absence de sites de coordination sur le rotor.

[Ac ₂ O] /M	[cyclohexanol] /M	[NEt ₃] /M	T1 /M	T4 /M	T5 /M	T6 /M	k _{app} / s ⁻¹
0,12	0,02	0,06	0,0005				x
0,12	0,02	0,06	0.0016				x
0,12	0,02	0,06		0,0005			x
0,12	0,02	0,06		0.0016			x
0,12	0,02	0,06			0,0005		x
0,12	0,02	0,06			0.0016		x
0,12	0,02	0,06				0,0016	x
0,12	0,02	0,06				0,0016	x

Tableau 4 : Résultats des constantes de vitesse k_{app} déterminées expérimentalement (réaction présentée Schéma 7 a)) en fonction de la concentration en **T4**, **T5** et **T6**. Dans les tableaux résumant les essais catalytiques menées, lorsque qu'une croix apparaît dans la colonne « k_{app} / s⁻¹ », la constante de vitesse n'a pu être calculée dans les conditions réactionnelles associées.

Étant donné les résultats peu concluants obtenus dans le cadre des essais catalytiques avec **T4**, **T5** et **T6**, nous avons essayé de rationaliser les résultats en établissant une corrélation structure-réactivité (Tableau 4).

Nous étudierons dans un premier temps l'effet de l'encombrement stérique et de la classe de l'alcool en tant que substrat nucléophile. Puis nous évaluerons l'influence possible des chaînes PEG et l'effet des substituants en positions 2 et 6 de la pyridine du stator.

5. Quelques paramètres à considérer

a) Effet stérique : du cyclohexanol vers le méthanol

En analysant l'étape de transfert d'acyle du cycle catalytique proposé précédemment, celle-ci laisse supposer que la gêne stérique entre le substrat nucléophile et le tourniquet peut s'avérer limitante (Schéma 2, étape 3). En effet, la taille du cycle à six chaînons du cyclohexanol peut s'avérer gênante. L'addition

nucléophile de celui-ci sur le cation acylpyridinium serait limitée par l'encombrement stérique des chaînes PEGs. C'est pourquoi des essais catalytiques utilisant l'isopropanol comme substrat, alcool secondaire acyclique, ont été menés (Schéma 7 b)). Le mélange en présence de DMAP comme catalyseur révèle une constante de vitesse apparente du même ordre de grandeur ($4,77 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$) que celle obtenue pour le mélange réactionnel en présence de cyclohexanol ($6,18 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$). En présence des tourniquets **T4** et **T5** ou en l'absence de catalyseur, aucune constante n'a pu être déterminée. Ces résultats montrent que le cycle du cyclohexanol n'est probablement pas à l'origine d'interactions stériques avec les chaînes PEGs contrariant la catalyse (Tableau 5).

[Ac ₂ O] /M	[isopropanol] /M	[NEt ₃] /M	DMAP /M	T4 /M	T5 /M	10 ⁵ ×k _{app} / s ⁻¹
0,12	0,02	0,06	0,0005			4,77
0,12	0,02	0,06		0,0005		x
0,12	0,02	0,06			0,0005	x
0,12	0,02	0,06				x

Tableau 5 : Conditions de réaction des essais catalytiques en présence d'isopropanol comme substrat nucléophile et constantes de vitesse associées k_{app}.

Afin de s'assurer que la gêne stérique occasionnée entre les alcools secondaires précédents et le macrocycle du tourniquet n'est pas à l'origine d'une diminution de la vitesse de réaction, les mêmes essais ont été conduits avec le méthanol comme substrat. Les constantes de vitesse k_{app} obtenues (Tableau 6) sont comprises entre $1,11 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ et $3,52 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ en présence de DMAP (0.0005 et 0,0016 M). Les valeurs sont comprises entre $5,79 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ et $6,62 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ pour les essais réalisés en présence de **T4**, **T5**, **T6** ou bien sans catalyseur. Il est donc désormais utile d'évaluer les effets des chaînes PEGs sur la catalyse.

[Ac ₂ O] /M	[CH ₃ OH] /M	[NEt ₃] /M	DMAP /M	T4 /M	T5 /M	T6 /M	34 /M	35 /M	T1 /M	sans cat.	10 ⁵ ×K _{app} / s ⁻¹
0,12	0,02	0,06				0,0005					6,48
0,12	0,02	0,06		0,0005							6,56
0,12	0,02	0,06			0,0005						6,62
0,12	0,02	0,06	0,0005								3520
0,12	0,02	0,06	0,0016								1110
0,12	0,02	0,06								Essai 1	6,21
0,12	0,02	0,06								Essai 2	5,79
0,12	0,02	0,06					0,0005				9,81
0,12	0,02	0,06					0,0005				6,91
0,12	0,02	0,06						0,0005			6,38
0,12	0,02	0,06							0,0005		6,33
0,12	0,02	0,06							0,0005		7,84

Tableau 6 : Conditions de réaction des essais catalytiques en présence de méthanol et constantes de vitesse associées.

b) Effet de la flexibilité : composés modèles

Afin d'évaluer l'effet des chaînes PEGs sur la catalyse de transfert d'acyle, les composés modèles **34** (Schéma 15) et **35** (disponible commercialement), ont été engagés dans les essais catalytiques afin d'évaluer l'influence du groupement diméthylamine. Les essais catalytiques ont été réalisés avec le méthanol comme substrat nucléophile (Schéma 7) c)). Les constantes de vitesse calculées sont de l'ordre de 10⁻⁵ s⁻¹ (Tableau 6). Il est possible de conclure que les chaînes PEGs ne sont pas responsables de l'absence d'effet catalytique observé jusqu'à présent.

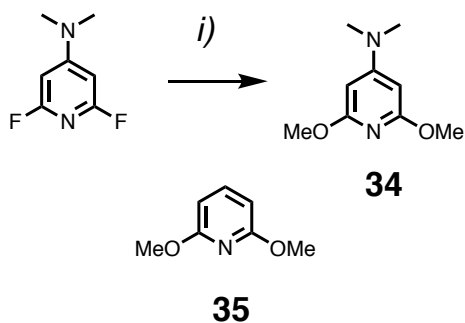


Schéma 15 : Conditions de réaction : *i)* CH₃OH, NaH, THF sec, ta, 96 heures. Composé **35** disponible de façon commerciale

c) Effet des substituants en positions 2 et 6 de la pyridine ou DMAP du stator

Le tourniquet **T1**, déjà évalué avec le cyclohexanol comme substrat, a également été engagé avec le méthanol (Schéma 7c)). L'objectif est d'apprécier une possible différence d'activité avec des tourniquets de type **T4** et **T5**. Les résultats des calculs de constantes de vitesse sont de l'ordre de 10^{-5} s^{-1} également (Tableau 6). En conclusion, que le tourniquet dispose d'une plateforme pyridinique appartenant au stator reliée aux chaînes PEGs par un groupement $-\text{CH}_2\text{O}$ ou par un atome d'oxygène est indifférent d'un point de vue catalytique pour la réaction de transfert d'acyle.

Ces résultats préliminaires questionnent l'efficacité d'une famille de tourniquets en tant que catalyseur d'une réaction de transfert d'acyle. En considérant la plateforme de type DMAP sur le stator comme site catalytique, il a été vu précédemment que l'efficacité catalytique du tourniquet n'est pas accrue que le rotor symétrique impliqué soit porteur ou dénué de deux pyridines.

*Ceci nous amène à remettre en question notamment la plateforme de type DMAP du stator comme site catalytique et à sonder des effets éventuels coopératifs négatifs de deux pyridines sur le rotor du tourniquet. Dans un premier temps, nous nous sommes tournés vers la synthèse des tourniquets **T7** et **T8** présentant une dissymétrie au niveau du rotor.*

D) Développement d'une stratégie de synthèse : introduction d'une dissymétrie dans le rotor

1. Importance du nombre total de pyridine : essais catalytiques et effet coopératif négatif ?

L'intérêt de la synthèse de tourniquets dont le rotor présente une seule pyridine est double. On pourra vérifier tout d'abord si la présence de deux pyridines sur le rotor n'est pas à l'origine d'un effet coopératif négatif. Avec cet objectif, deux nouveaux tourniquets **T7** et **T8** ont été synthétisés et caractérisés (voir Tableau 2).

a) Tourniquets ciblés : **T7** et **T8**

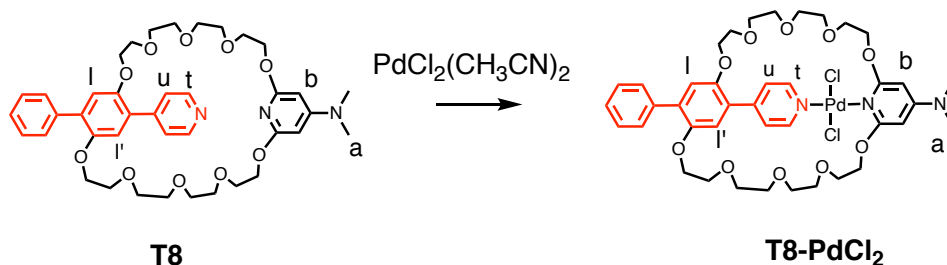
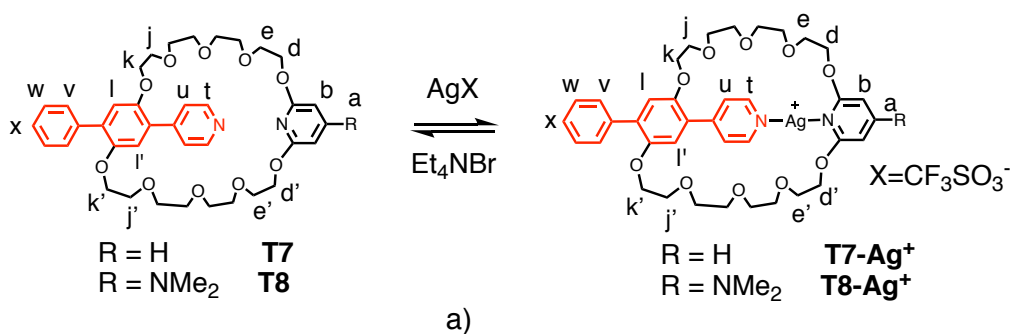


Schéma 16 : Réactions menant aux tourniquets moléculaires a) **T7-Ag⁺** et **T8-Ag⁺** b) **T8-PdCl₂** ainsi que le marquage des atomes utilisé pour les spectres ¹H-RMN.

Les tourniquets **T7** et **T8** présentent un groupement phényle et un site d'interaction de type pyridine sur le rotor (Schéma 16 a)). Dans la mesure où celui-ci est unique dans les architectures présentées, un seul état fermé est attendu pour chacune d'entre elles.

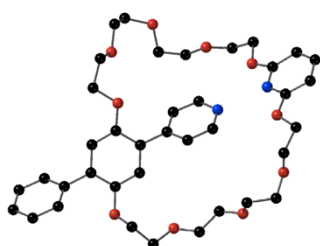


Figure 23 : Structure cristalline du tourniquet **T7** obtenu. Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté.

Des monocristaux adaptés de **T7** pour la diffraction des rayons X ont été obtenus à température ambiante. Les distances C–C, C–O et C–N sont dans la gamme attendues pour de telles liaisons covalentes (1,31–1,49 Å). Les deux groupements –CH₂O– connectés aux positions 2 et 6 du groupement pyridine du stator sont quasiment coplanaires avec ce dernier (Figure 23).

L'oscillation que l'on notait chez les tourniquets **T4-Ag⁺** et **T5-Ag⁺** entre deux états possibles dégénérés n'existe plus pour les deux tourniquets dissymétriques **T7-Ag⁺** et **T8-Ag⁺**. Ces deux derniers ont été étudiés en solution (CD₃CN) à température

ambiante par spectroscopie ^1H -NMR 1D. Pour le tourniquet **T7**, (Schéma 16 pour l'attribution des protons) les signaux correspondant aux protons du rotor (pyridine H_t , H_u et groupement phényle H_v , H_w , H_x) apparaissent dans la région comprise entre 7,33 ppm et 8,58 ppm. Les déplacements chimiques similaires sont observés pour le tourniquet **T8**. Les études par spectroscopie ^1H -RMN 2D menées dans le cas des tourniquets **T7** et **T8** (Annexe, Figure C9) dans leurs états ouverts révèlent la présence de corrélations entre les protons des groupements pyridine, de H_v et les protons des chaînes PEGs. Ces corrélations seront à comparer avec les spectres NOESY ^1H - ^1H RMN des états fermés correspondants. Comme pour **T4** et **T5**, l'ajout d'un équivalent de AgCF_3SO_3 aux espèces **T7** et **T8** a été étudié par spectroscopie ^1H -RMN mono- et bidimensionnelle (Schéma 16 a)). L'analyse par spectroscopies ^1H -RMN 2D révèle pour **T7-Ag⁺** et **T8-Ag⁺** des corrélations intenses entre protons du groupement pyridine et ceux du stator (Annexe I. Figure C10). Soulignons que H_u corrèle avec H_k alors que H_v corrèle avec H_k de façon dissymétrique. Ces observations laissent penser que sous l'effet de la complexation du cation argent par les deux pyridines du stator et du rotor, ce dernier semble localisé à l'intérieur du macrocycle. L'état fermé **T8-PdCl₂** (Schéma 16 b)) a été également obtenu en ajoutant à **T8** un équivalent de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ dans le chloroforme à température ambiante. L'analyse par spectroscopie ^1H -RMN 1D et 2D (Annexe I. Figure C11) laisse bien supposer que la pyridine appartenant au rotor se positionne à l'intérieur du macrocyle. La région des signaux correspondant aux protons des chaînes PEGs se dissymétrise et de nouvelles corrélations entre H_i et H_u et ces derniers apparaissent.

b) Essais catalytiques

Les constantes de vitesse calculées avec **T7** et **T8** (Schéma 7c)) sont de l'ordre de 10^{-5} s^{-1} comparables à celle en l'absence de catalyseur (Tableau 7).

$[\text{Ac}_2\text{O}]$ /M	$[\text{CH}_3\text{OH}]$ /M	$[\text{NEt}_3]$ /M	T7 /M	T8 /M	$10^5 \times k_{\text{app}}$ /s ⁻¹
0,12	0,02	0,06	0,0005		6,62
0,12	0,02	0,06		0,0005M	5,48

Tableau 7 : Conditions de réaction des essais catalytiques en présence de méthanol et du tourniquet **T7** ou **T8**.

Ainsi, Il est possible de conclure que le nombre de pyridines sur le rotor du tourniquet n'a aucune influence sur la constante de vitesse dans la réaction de transfert d'acyle.

*Après ces résultats décevants concernant la catalyse, l'architecture d'un dernier tourniquet **T9** a été mise au point.*

2. Modulation de l'effet inductif sur le rotor **T9**

a) Remarques préliminaires et problématique

En revenant sur le mécanisme catalytique de transfert d'acyle par la DMAP (voir Schéma 3 a)), la première étape est l'addition de la DMAP sur l'anhydride acétique pour former l'intermédiaire associant le cation 4-diméthylamino-N-acylpyridinium et l'anion acétate. La formation de cette paire d'ions est habituellement considérée comme étant rapide et réversible. L'équipe du Pr. H. Zipse a montré que la stabilité relative des paires d'ions est un critère pour rationaliser la performance catalytique des dérivés de la DMAP et pour développer des catalyseurs nucléophiles dans la réaction de transfert d'acyle.⁴⁵ Les systèmes dérivés de la DMAP étudiés ont été divisés en deux groupes : ceux substitués en positions 2 et 6 et ceux qui ne le sont pas.

Les effets discutés précédemment sont essentiellement d'origine électroniques, sans prise en compte explicite de la géométrie locale du groupe acyle présent dans le cation acylpyridinium. Pourtant, l'orientation relative du groupement acyle et de la pyridine conditionne la stabilité du cation acylpyridinium. En l'absence de substitution des positions 2 et 6, l'angle dièdre décrivant l'orientation de la double liaison C=O et de la liaison C-N adjacente de la pyridine est proche de 0° (indiquant un alignement parfait du système π du groupement acyle et de la pyridine). Cette planéité est perdue sitôt l'introduction de substituants en positions 2 et/ou 6. Quantitativement, cette perturbation structurale est accompagnée d'une diminution de la stabilité du cation acylpyridinium de 16 kJ/mol. D'un point de vue cinétique, l'absence de substituants permet la formation de liaisons hydrogène entre le catalyseur dérivé de la pyridine et les réactifs dans l'état de transition de l'étape cinétiquement déterminante.²⁹ Rappelons que la présence d'un substituant exerçant un effet inductif donneur en position 4 stabilise le cation acylpyridinium (Figure 24).

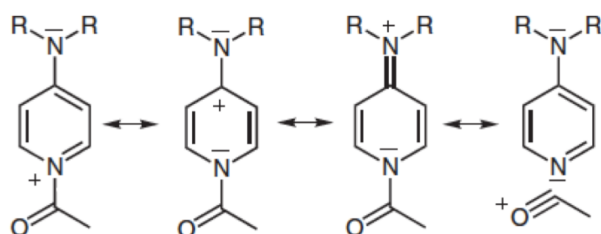


Figure 24 : Formes mésomères du cation acylpyridinium muni d'un groupement alkylamine.³⁰

Les observations précédentes ont motivé la préparation du tourniquet **T9** libérant les positions 2 et 6 (Schéma 17). Les pyridines du rotor n'ont pas non plus jusqu'à présent démontré une activité catalytique significative. L'idée a donc été d'ajouter un groupement donneur sur le rotor en para de la pyridine.

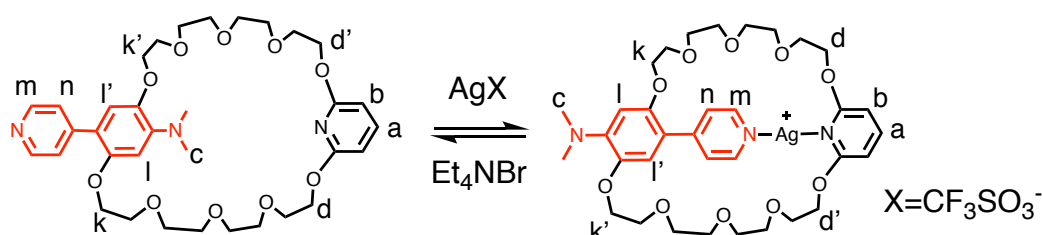


Schéma 17 : Réactions menant aux tourniquets moléculaires **T9-Ag⁺** ainsi que le marquage des atomes utilisé pour les spectres ¹H-RMN.

Deux voies de synthèse ont été menées en parallèle. L'une consiste d'abord à fonctionnaliser le rotor et le stator avant de les engager dans la réaction de cyclisation. L'autre voie consiste à préparer le macrocycle bromé **46** dans un premier temps puis de le fonctionnaliser par la suite (Schéma 6).

b) Synthèse de **T9** par cyclisation du rotor et du stator fonctionnalisés

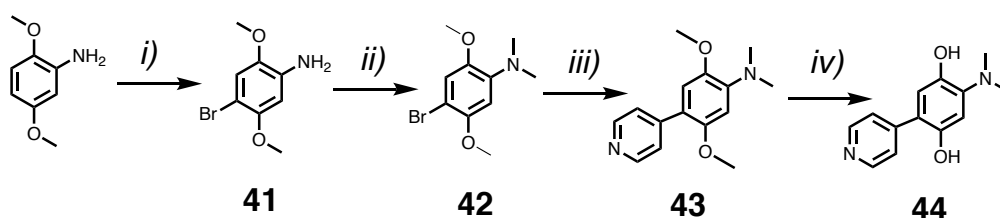


Schéma 18 : Stratégie synthétique pour la préparation de **44**: i) Br₂, CH₂Cl₂, 0 °C à ta, 12 heures; ii) NaBH₄, CH₂O, THF, 0°C à ta, 12 heures; iii) acide 4-pyridinilboronique, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, THF/MeOH/H₂O, 65°C, 4 jours; iv) BBr₃, CH₂Cl₂ sec, -78°C à ta, 24 heures.

Cette voie engage le 1-amino-2,5-diméthoxybenzène dans une réaction de bromation en présence de Br₂ dans le dichlorométhane pendant douze heures et permet l'obtention du composé **41** avec un rendement de 53% (Schéma 18). Ce dernier est alors engagé avec le tétrahydruroborate de sodium et le formaldéhyde dans le THF à 0°C. Le composé **42** attendu est obtenu avec un rendement de 50%. La réaction de couplage de Suzuki entre l'acide 4-pyridinilboronique et **42** permet l'obtention du rotor protégé **43**. Des monocristaux de **41** adaptés pour la diffraction des rayons X montrent l'introduction du groupement diméthylamine sur le rotor (Figure 25). L'étape de déprotection est réalisée en présence de BBr₃ afin d'obtenir l'hydroquinone désirée **44** peu stable. La réaction de cyclisation est tout de même entreprise dans les conditions habituelles mais seuls 9 mg de tourniquet sont obtenus soit un rendement inférieur à 2% (Schéma 6). Le rendement est insuffisant dans un objectif d'effectuer la réaction de fermeture de ce tourniquet et des essais catalytiques.

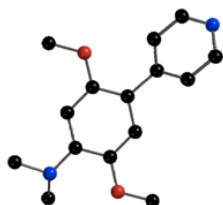


Figure 25 : *Structure cristalline du composé **43** obtenu. Les hydrogènes ont été omis par souci de clarté.*

c) Synthèse de **T9** par fonctionnalisation du rotor du macrocycle

La deuxième tentative repose sur la synthèse du composé **45** (Schéma 19) puis dans une seconde étape la cyclisation avec ce dernier et le stator mésylé (Schéma 6). Enfin l'ultime étape de fonctionnalisation du rotor permet d'introduire le groupement coordinant pyridine par un couplage de Suzuki.

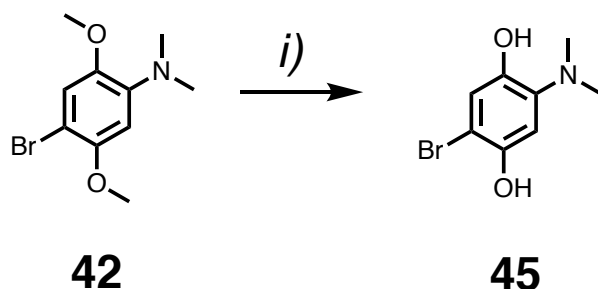


Schéma 19 : *Stratégie synthétique pour la préparation de **45**: i) BBr₃, CH₂Cl₂ sec, -78°C à ta, 24 heures.*

Le composé **42** est alors déprotégé en présence de BBr₃ dans le dichlorométhane sec à -78°C avant d'être laissé à température ambiante pendant vingt-quatre heures.

L'hydroquinone désirée **45** obtenue avec un rendement de 95% est alors engagée dans la réaction de cyclisation (Schéma 6). Lors du traitement de la réaction, seules quatre fractions sont isolées et caractérisées et correspondent respectivement aux stators dimésylé **17**, monomésylé, dihydroxylé **15** ainsi qu'au composé **47** présenté Figure 26. Des monocristaux adaptés pour la diffraction des rayons X ont été préparés. La structure cristalline du composé **47** montre la présence de deux groupements diméthylamine. Dans ces conditions de cyclisation qui mettent en jeu comme solvant le DMF à 90°C, il est fort probable que ce dernier ait subi une décomposition partielle dont l'ion amidure formé aurait substitué le brome. Cette substitution d'autant plus facilitée dans ce cas-ci est dû à l'effet inductif donneur du groupe diméthylamine en para du brome.

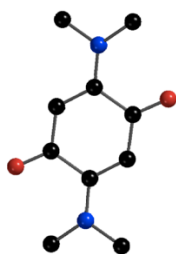


Figure 26 : *Structure cristalline présentée du sous-produit 47. Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté.*

Nous avons choisi l'acétone pour réitérer l'expérience de cyclisation, pendant quatre jours avec un rendement de 25%. Le macrocycle bromé **46** est donc ensuite engagé dans une réaction de couplage de Suzuki avec l'acide 4-pyridinilboronique et cette fois-ci un mélange THF/MeOH/H₂O (10/5/1) à 65°C. Cette dernière étape permet alors l'obtention du tourniquet **T9** avec un rendement de 45%.

d) État ouvert et état fermé

Les mêmes conditions réactionnelles décrites précédemment avec l'argent ont été employées afin d'obtenir l'état fermé **T9-Ag⁺** (Schéma 17). **T9** et **T9-Ag⁺** ont été caractérisés par spectroscopies ¹H-RMN mono et bi-dimensionnelle dans CD₃CN à température ambiante.

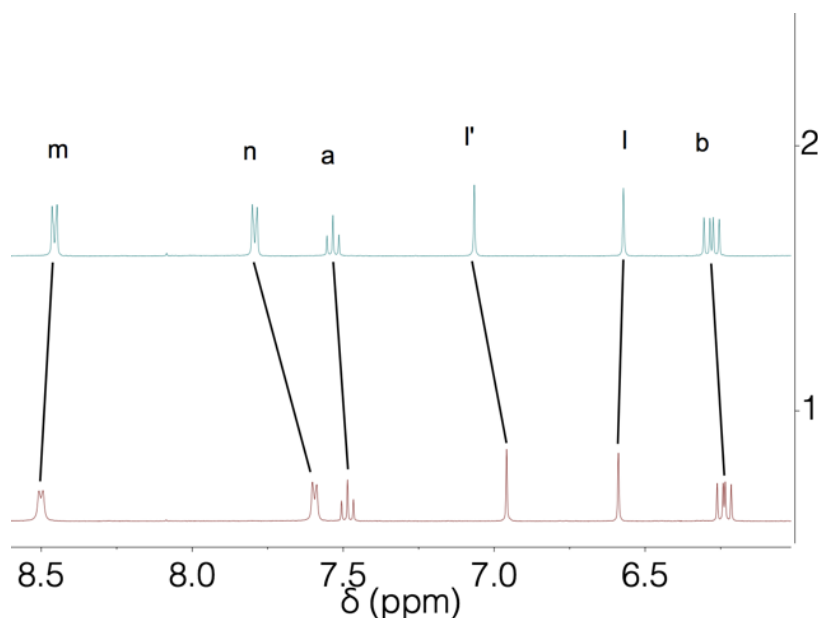


Figure 27 : Spectres ^1H -RMN (400 MHz) de **T9** (trace 1), et de **T9-Ag⁺** (trace 2) à température ambiante. (Le numéro de la trace est affiché le long de l'axe des ordonnées).

Par ajout de cations Ag^+ , les signaux des protons aromatiques subissent des déplacements chimiques compris entre 0,02 ppm et 0,19 ppm. (Figure 27) suggérant la formation de **T9-Ag⁺**. Le spectre ^1H -RMN 2D de l'édifice **T9** présente des corrélations attendues entre les atomes proches spatialement (Annexe I. Figure C12 a)). Cependant aucune corrélation n'apparaît sur le spectre entre les protons des groupements pyridine du rotor et les protons des chaînes PEGs, laissant supposer à nouveau une rotation suffisamment rapide à l'échelle de temps de la RMN du rotor autour du stator. Celles-ci font cependant leur apparition sur le spectre ^1H -RMN 2D de l'édifice **T9-Ag⁺** suggérant la présence de la pyridine du rotor dans la cavité du macrocycle (Annexe I. Figure C12 b)).

e) Constante de complexation

Afin de compléter l'étude de **T9** dans son état fermé et d'évaluer l'éventuel effet d'un groupement donneur en para du groupement pyridine, un titrage de **T9** a été effectué par spectroscopie ^1H -RMN (Annexe III. Dosages par RMN). Le déplacement chimique correspondant au proton H_n a été suivi (Annexe II. Figure C13).

En simulant les courbes de titration par le logiciel d'analyse de données Hypspec une constante de stabilité $K_{1:1} = 1,35 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ a pu être calculée. Cette constante de complexation correspond au complexe 1:1 $\text{Ag}^+/\text{T9}$. Cette constante de complexation calculée est 30 fois inférieure à celle pour **T3** (rotor benzimidazole). Ces mesures confirment l'existence d'une interaction globalement stabilisante entre le

cation argent et le groupement pyridine du rotor pour **T9**. Nous avons alors essayé de rationaliser la stabilité relative de **T9-Ag⁺** et **T3-Ag⁺**. Rappelons que ces formes ont été identifiées par RMN et spectrométrie de masse, et que d'autres signatures spectroscopiques seront considérées ultérieurement. Suivant un découpage proposé par Klopman et Salem et très populaire en chimie organique, toute interaction entre deux partenaires peut être décrite en une contribution dite orbitale (associée aux recouvrements entre les orbitales des unités) et une partie dite de charge (associée aux charges portées par les unités). Un examen des orbitales frontalières fait apparaître une interaction entre un ion argent de configuration d¹⁰ et un doublet non liant sur l'azote. Cette interaction est une interaction à "quatre électrons" (d_{z²} et p_z doublement occupées, z représentant l'axe inter-atomique). Une telle situation est connue pour être déstabilisante. L'observation d'un état fermé souligne donc le rôle déterminant des interactions de charge. Partant de calculs *ab initio* de type DFT, une analyse de la charge de Mulliken portée par l'atome d'azote ne révèle cependant aucune différence quantitative entre **T3-Ag⁺** et **T9-Ag⁺** ($0,56 \pm 5 \times 10^{-3}$). En conclusion, la stabilité relative des complexes formés est à rechercher dans l'intensité de l'interaction à quatre électrons. La présence du groupement diméthylamine en para de la pyridine exalte l'interaction déstabilisante, et fragilise le complexe formé. Bien évidemment, un recouvrement plus marqué entre les orbitales frontalières doit trouver un écho en spectroscopie UV-visible que nous allons examiner au paragraphe suivant. Nous envisageons de confirmer cette analyse en évaluant les constantes de complexation par dosage ¹H-RMN pour **T4** et **T5**.

f) Essais catalytiques

[Ac ₂ O] /M	[CH ₃ OH] /M	[NEt ₃] /M	T9 /M	10 ⁵ × k _{app} / s ⁻¹
0,12	0,02	0,06	0,0005	7,22
0,12	0,02	0,06	0,0005	7,76

Tableau 8 : Essais catalytiques en présence de *méthanol* et de **T9**.

Les mêmes conditions que celles utilisées précédemment ont été appliquées pour cette étude (Schéma 7c)). Les constantes de vitesse sont de l'ordre de 10⁻⁵ s⁻¹ tout

comme celles obtenues en l'absence de catalyseur (Tableau 8). Plusieurs raisons peuvent éventuellement être invoquées afin d'expliquer de telles observations. La présence d'un groupement aromatique en position 4 de la pyridine peut conduire à une torsion entre les deux cycles aromatiques impliquant une diminution de la conjugaison du cation acylpyridinium.

Cette partie sur l'étude des propriétés catalytiques de tels assemblages a été complétée par une étude photo-physique.

III. Études photo-physiques : une démarche systématique

A) Tourniquets étudiés

Nous avons décidé d'effectuer une étude photo-physique systématique des tourniquets synthétisés dans leurs états ouvert et fermé. La sensibilité d'un spectrophotomètre UV-visible rend ce protocole particulièrement attractif.

Les propriétés photo-physiques des tourniquets **T3-T9** et **T3-Ag⁺-T9-Ag⁺**, **T4-PdCl₂** ont été étudiées en solution à température ambiante. A ces édifices s'ajoutent deux nouveaux tourniquets **T10** et **T11** (Schéma 20). Ces derniers présentent un rotor substitué par un groupement pyridine et cyanobenzène. L'intérêt réside dans l'étude comparative de l'influence des substituants en para de la pyridine du rotor sur les propriétés photo-physiques. Les dérivés macrocycliques **39** et **40** permettent de synthétiser **T10** et **T11**. Ces derniers sont ensuite engagés dans une dernière étape de couplage de Suzuki avec l'acide 4-cyanophényl boronique permettant d'obtenir les édifices désirés avec des rendements de 68% et 50% pour cette dernière étape. Cependant sur la base de résultats obtenus pour **T4-T9**, aucune étude cinétique n'a pour l'instant été entreprise pour ces deux derniers tourniquets.

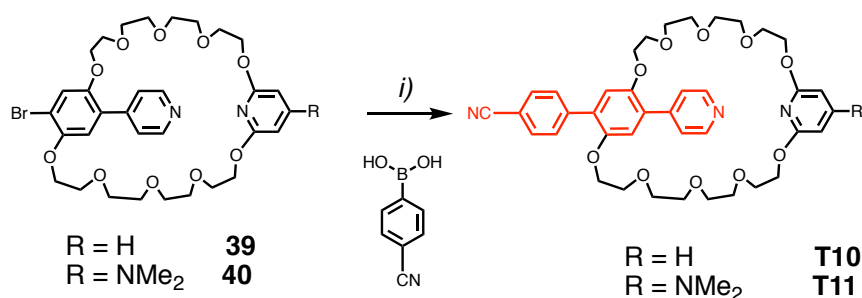


Schéma 20 : Stratégies synthétiques pour la préparation de **T10** et **T11**. Conditions de réaction: i) K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, 100 °C, 18 heures.

B) Résultats

Les données photo-physiques relatives aux tourniquets dotés de rotors symétriques **TX**, **TX-Ag⁺** (où **X** = **4-6**) et dissymétriques **TX-Ag⁺** (où **X** = **7-11**) sont résumées dans le tableau 9. Les grandeurs présentées sont l'absorbance, la longueur d'onde d'émission, le temps de vie et le rendement quantique.

TX	λ_{abs} et ε [nm, ($10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)]	λ_{em} [nm]	temps de vie τ [ns]	rendement quantique (%)
T3	257 (22,5), 303sh (10,3), 283 (15,5),	521^f	8,3 ^f	10
T4	275 (23,1), 334 (8,7)	415	4,1 ^a	57
T5	267 (18,4), 334 (8,1)	415	4,8 ^a	36
T6	269 sh (19,8), 319 (10,1)	384	1,8 ^a	31
T7	275 (22,1), 327 (9,6)	405	3,3 ^a	67
T8	269 sh (17,7), 327 (9,4)	405	3,3 ^a	42
T9	281 (12,6), 330 (11,3)	433	2,8 ^a	66
T10	278 (25,4), 338 (9,8)	427	3,9 ^c	55
T11	274 (19,3), 337 (9,4)	429	4,9 ^c	42

T3-Ag⁺	257 (21,4), 283(14,8), 303sh (9,6)	521^f	8,5 ^f	8,5(air)
T4-Ag⁺	275 (19,2), 335 (6,8), 400sh (0,5)	415^a 546^b	4,2 $\lambda_{em} = 415$ (air) ^a 1,6 $\lambda_{em} = 532$ (air) ^c 4,9 $\lambda_{em} = 415$ (deg) ^a 1,9 $\lambda_{em} = 545$ (deg) ^c	12 (air) ^a
T5-Ag⁺	266 (15,3), 344 (4,2), 385sh (2,2)	415, 535sh^a 534^b	4,7 (75%), 1,0 (25%) $\lambda_{em} = 415$ (air) ^a 2,7 $\lambda_{em} = 532$ (air) ^c 1,2 (31%) $\lambda_{em} = 415^a$ (deg) 6,0 (69%) $\lambda_{em} = 415^a$ (deg) 1,6 (17%), 3,0 (83%) $\lambda_{em} = 532^c$ (deg)	6 (air) ^a
T6-Ag⁺	269 sh (10,05), 319 (7,5)	383^d	1,7 ^a	28 ^d
T7-Ag⁺	275 (22,8), 325 (9,5), 380 sh (1,8)	404, 533 sh^d, 550^b	3,3 $\lambda_{em} = 405$ (air) ^a 1,2 $\lambda_{em} = 550$ (air) ^c	41 ^d
T8-Ag⁺	269 sh (21,8), 306 (9,05), 376 sh (4,8)	405, 528 sh^d, 539^b	3,4 $\lambda_{em} = 405$ (air) ^a 2,1 (69%) $\lambda_{em} = 550$ (air) ^c 1,3 (31%) $\lambda_{em} = 550$ (air) ^c	28 ^d
T9-Ag⁺	279 (11,2), 330 (5,17), 414 (8,8)	433, 559^e	2,9 (85%) $\lambda_{em} = 433$ (air) ^a 1,7 (15%) $\lambda_{em} = 433$ (air) ^a 0,87 (38%) $\lambda_{em} = 559$ (air) ^c	0,91

			2,9 (62%) $\lambda_{em} = 559$ (air) ^c	
T4-PdCl₂	275 (10,6), 335 (4,4), 400sh (1,1)	—	—	—

sh indique un épaulement, deg indique des conditions dégazées, *i.e* absence de dioxygène; ^a $\lambda_{exc} = 340$ nm; ^b $\lambda_{exc} = 400$ nm; ^c $\lambda_{exc} = 370$ nm, ^d $\lambda_{exc} = 320$ nm, ^e $\lambda_{exc} = 420$ nm, ^f $\lambda_{exc} = 350$ nm

Tableau 9 : *Données photo-physiques enregistrées à température ambiante pour TX, TX-Ag⁺ (où X = 3-11) et T4-PdCl₂ dans CH₃CN à 1,0×10⁻⁵ M.*

Les spectres d'absorption électroniques des tourniquets **T4-T11** dans l'acétonitrile sont présentés Figure 28. Aux faibles longueurs d'onde, les échantillons étudiés **T4-T11** présentent une bande d'absorption étroite et intense ($\varepsilon = 1,2-2,5 \times 10^4$ M⁻¹ cm⁻¹) centrée à $\lambda_{abs} \sim 270$ nm qui peut être attribuée à une transition autorisée de spin centrée sur le ligand (¹LC). Aux longueurs d'ondes plus élevées 320 et 340 nm, les spectres montrent une bande d'absorption d'intensité plus faible ($\varepsilon = 0,8-1,1 \times 10^4$ M⁻¹ cm⁻¹) qui peut être attribuée à une transition intra-ligand (¹ILCT) impliquant le système conjugué localisé sur le rotor. En observant les maxima d'absorption aux environs de 300 nm, celui de **T6** se trouve à 319 nm alors que ceux de **T10** et **T11** subissent un déplacement bathochrome 20 nm. Le rotor de **T6** constitué de deux fragments benzène est riche en électrons. L'orbitale moléculaire basse vacante (OM-BV) est par conséquent déstabilisée. L'écart énergétique entre l'OM-BV et l'OM haute occupée (OM-HO) augmente et la longueur d'absorption de ce fait diminue. Au contraire, les tourniquets **10** et **11** présentent une OM-BV stabilisée du fait du groupement -CN substitué sur le benzène à caractère accepteur. Cette fois-ci l'écart énergétique entre la OM-HO et la OM-BV diminue, et la longueur d'onde d'absorption augmente.

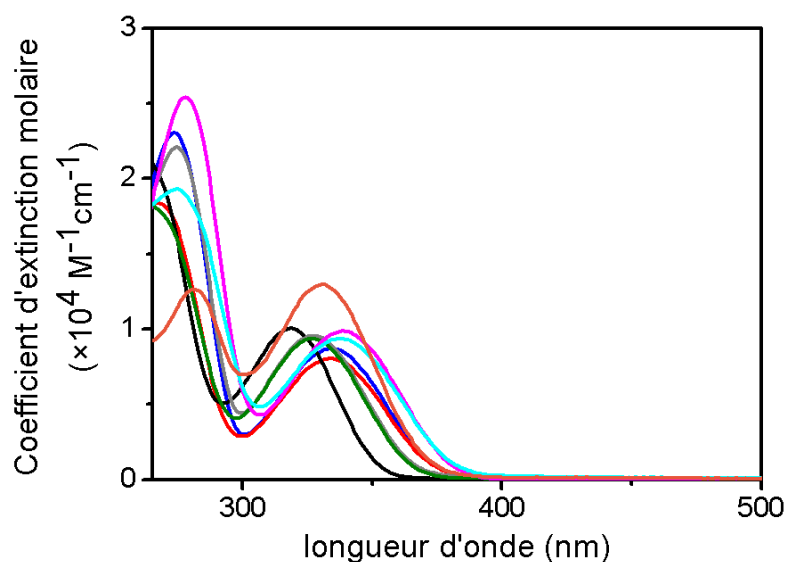
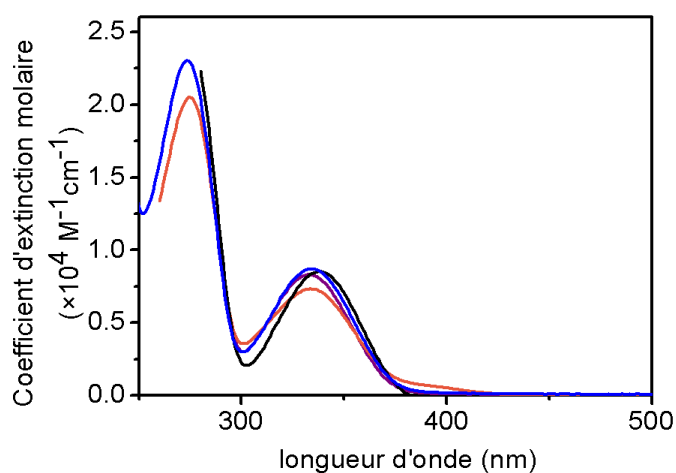


Figure 28 : Spectres d'absorption UV-visible des échantillons **T4** (bleue), **T5** (rouge), **T6** (noire), **T7** (grise), **T8** (verte), et **T9** (orange) **T10** (magenta), **T11** (cyan) à une concentration de $1,0 \times 10^{-5}$ M dans l'acétonitrile à température ambiante.

Le caractère partiel de transfert de charge de la transition électronique la plus basse a été confirmé par une étude de solvant dans le cas de **T4**. Celle-ci montre un léger déplacement bathochrome du maximum d'absorption lorsque la polarité du solvant augmente (Figure 29 a)).

solvant	λ_{abs} et ϵ [nm, ($10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)]
toluène	332 (8,32)
CH_2Cl_2	334 (7,34)
CH_3CN	335 (8,7)
DMF	338 (8,53)

a)



b)

Figure 29 : a) Données d'absorption enregistrées pour **T4** dans différents solvants. Les spectres enregistrés dans le toluène, CH_2Cl_2 , CH_3CN et le DMF dans des conditions identiques de dilution ($1,0 \times 10^{-5}$ M) sont présentés. b) Effet du solvant pour **T4**. Spectres d'absorption pour les échantillons de **T4** dans le toluène (trace violette), CH_2Cl_2 (trace orange), CH_3CN (trace bleue) et DMF (trace noire).

Sous excitation à $\lambda_{\text{exc}} = 350 \text{ nm}$, **T3** et **T3-Ag⁺** dans l'acétonitrile présentent à température ambiante deux bandes d'émission dans le jaune, large et sans caractéristique particulière. Les maxima d'émission sont centrés sur 521 nm et des rendements quantiques de luminescence modestes de 10% et 8,5%, respectivement sont enregistrés (Tableau 9). Le profil du spectre d'émission ne semble pas être affecté par la présence d'un équivalent de cation Ag⁺ (Figure 30) alors que le rendement quantique de luminescence est légèrement diminué.

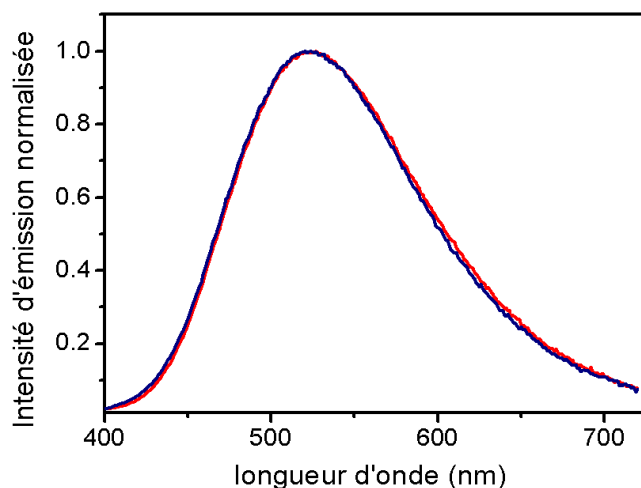


Figure 30 : Spectres d'émission normalisés ($\lambda_{\text{exc}} = 350 \text{ nm}$) de **T3** (trace rouge) et **T3-Ag⁺** (trace bleue) dans CH_3CN ($1,0 \times 10^{-5} \text{ M}$) à température ambiante.

Les temps de vie des états excités ont montré une cinétique de désintégration mono-exponentielle avec $\tau = 8,3$ and $8,5 \text{ ns}$ pour **T3** et **T3-Ag⁺** respectivement indiquant que dans des conditions de concentration ($1,0 \times 10^{-5} \text{ M}$), le tourniquet est dans son état ouvert **T3**. Cette observation est étayée par la détermination précédente des constantes de complexation $K_{1:1} = 4,0 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ et $K_{2:1} = 1,6 \times 10^6 \text{ M}^{-2}$ par spectroscopie ^1H -RMN. Pour le complexe **T3-Ag⁺** dans CH_3CN , les spectres d'émission ont été enregistrés à différentes concentrations (Figure 31 a)). En augmentant la concentration de **T3-Ag⁺** de $1,0 \times 10^{-4}$ à $1,0 \times 10^{-3} \text{ M}$, un léger effet bathochrome avec des maxima d'émission se déplaçant de 525 à 527 nm est observé (Figure 31 a)). De telles variations, aussi légères soient-elles, sont en accord avec l'hypothèse émise précédemment de la faible propension des cations Ag⁺ à se coordonner au tourniquet **T3**. Cette observation confirme les résultats obtenus par spectroscopie UV-visible (voir Figure 13 a)). En vue d'évaluer la nature de l'état excité émissif, une étude de l'effet de la polarité du solvant a finalement été menée pour **T3** (Figure 31 b)) en utilisant le toluène ($\lambda_{\text{em}} = 478 \text{ nm}$), CH_2Cl_2 ($\lambda_{\text{em}} = 508 \text{ nm}$), CH_3CN ($\lambda_{\text{em}} = 521 \text{ nm}$) et le DMF ($\lambda_{\text{em}} = 522 \text{ nm}$) avec une longueur d'onde d'excitation de 350 nm. Cette étude a mis en

lumière le caractère partiel de transfert de charge de la transition radiative. En effet, les spectres d'émission enregistrés à $1,0 \times 10^{-5}$ M présente un déplacement bathochrome de son maximum d'émission en augmentant la polarité du solvant.

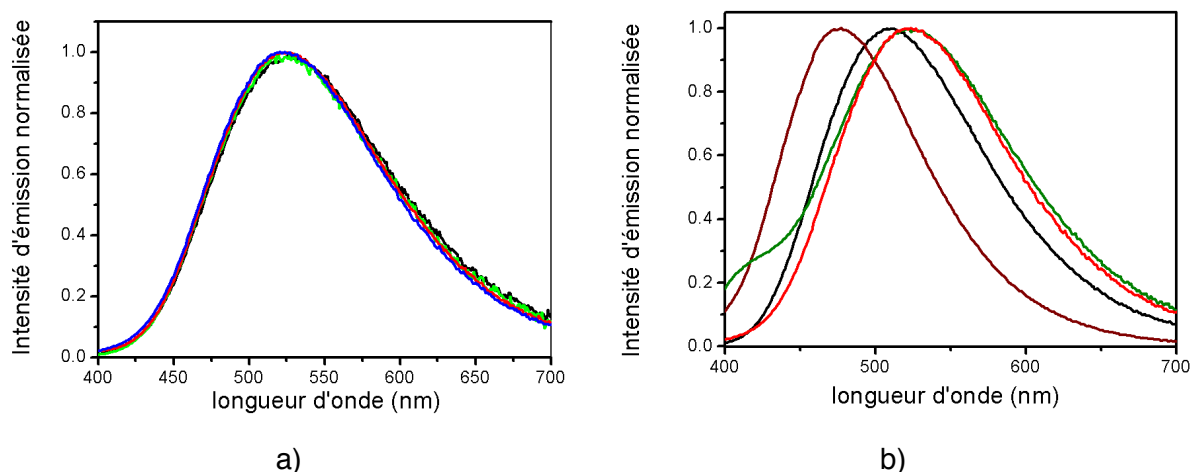


Figure 31: a) Spectres d'émission normalisés ($\lambda_{exc} = 350$ nm) de **T3** (trace rouge) et **T3-Ag⁺** à différentes concentrations : $1,0 \times 10^{-5}$ M (trace bleue), $1,0 \times 10^{-4}$ M (trace verte), $1,0 \times 10^{-3}$ M (trace noire) dans CH_3CN à température ambiante. b) Effet du solvant pour **T3**. Spectres d'émission normalisés de **T3** ($1,0 \times 10^{-5}$ M) dans le toluène (trace rouge vin), dans CH_2Cl_2 (trace noire), dans CH_3CN (trace rouge) et dans DMF (trace verte) à température ambiante ($\lambda_{ex} = 350$ nm).

Comme montré Figure 32, une bande d'émission intense et étroite dans la région violet/bleu (rendements quantiques = 31-67%) est observée sous excitation ($\lambda_{exc} = 320$ nm) des échantillons **T4-T11** dans l'acétonitrile ($1,0 \times 10^{-5}$ M) à température ambiante. Les temps de vie des états excités montrent une cinétique de désintégration mono-exponentielle avec $\tau = 1,8-4,9$ ns. Les maxima d'émission varient selon un déplacement bathochrome significatif allant de **T6** à **T7-T8** à **T4-T5** à **T10-T11** à **T9** (Figure 32). Cette observation peut être à nouveau expliquée par l'augmentation du caractère π -accepteur des fragments cyanobenzène du rotor (**T10-T11**) par rapport à ceux des pyridines (**T4-T5**) et des groupements phényle (**T7-T8**), l'état excité émettant étant localisé sur le rotor. De tels effets de substituants font écho à la variation des maxima d'absorption observée Figures 28. Sur la base de ces observations, l'émission peut être décrite comme résultant d'un état excité avec un caractère de transfert de charge intra-ligand (¹ILCT).

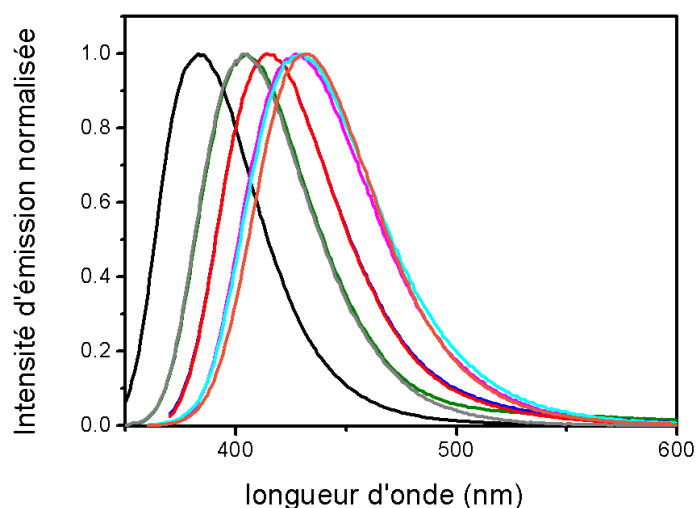


Figure 32 : Spectres d'émission normalisés des échantillons **T4** (bleue), **T5** (rouge), **T6** (noire), **T7** (trace grise), **T8** (verte), et **T9** (orange) **T11** (magenta), **T12** (cyan) à une concentration de 1.0×10^{-5} M dans l'acétonitrile à température ambiante sous excitation à $\lambda_{exc} = 320$ nm.

Les propriétés photo-physiques des tourniquets dans leurs états fermés **TX-Ag⁺** (où **X = 4-11**) et **T4-PdCl₂** ont été également étudiées dans l'acétonitrile à température ambiante. Les spectres correspondant sont présentés Figure 33 pour **T4-Ag⁺**, **T5-Ag⁺** et **T4-PdCl₂**, Figure 34 pour **T6-Ag⁺**, Figure 35 pour **T7-Ag⁺** et **T8-Ag⁺** et Figure 36 pour **T9-Ag⁺**.

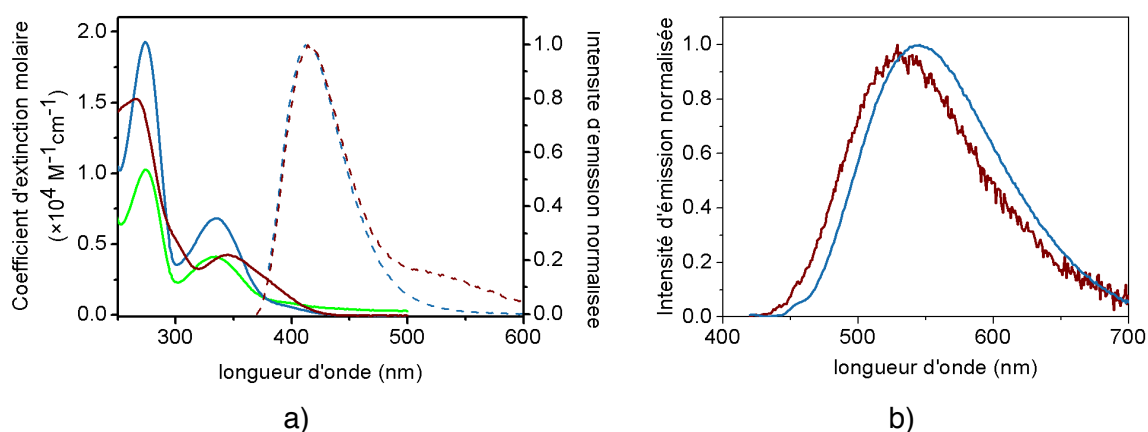


Figure 33 : a) Spectres d'absorption UV-visible (trait plein) et d'émission (en tiret) des échantillons **T4-Ag⁺** (bleu clair), **T5-Ag⁺** (bordeaux) et **T4-PdCl₂** (vert clair) à la concentration de $1,0 \times 10^{-5}$ M dans CH_3CN à température ambiante. Les spectres d'émission ont été enregistrés sous irradiation à $\lambda_{exc} = 340$ nm dans des conditions dégazées. b) Spectres d'émission des échantillons des tourniquets **T4-Ag⁺** (bleu clair), **T5-Ag⁺** (bordeaux) à la concentration de $1,0 \times 10^{-5}$ M dans l'acétonitrile dans des conditions dégazées à température ambiante enregistrées sous irradiation pour $\lambda_{exc} = 400$ nm.

Pour les tourniquets **T4** et **T5** en présence d'argent, une nouvelle bande d'absorption moins intense apparaît autour de 400 nm. Celle-ci peut être attribuée à un processus de perturbation $^1\text{ILCT}$ dû au métal clairement visible comme un épaulement. Celle-ci résulterait de la coordination de l'argent par les deux groupements pyridine localisés sur à la fois le rotor et le stator. Une telle bande de basse énergie est plus intense pour **T4-Ag⁺** que pour **T5-Ag⁺** probablement dû au caractère plus donneur de la pyridine du stator portant un groupement diméthylamine en position para.

Le spectre d'un échantillon de **T4-PdCl₂** dans CH₃CN présente également une nouvelle bande d'absorption autour de 400 nm. Cette dernière est probablement attribuable à une transition de transfert de charge ligand vers le métal ($^1\text{LMCT}$), i.e. π (pyridine) $\rightarrow d\pi^*$ (Pd) sur la base de ce qui a été décrit précédemment sur les complexes de Pd(II).⁴⁶

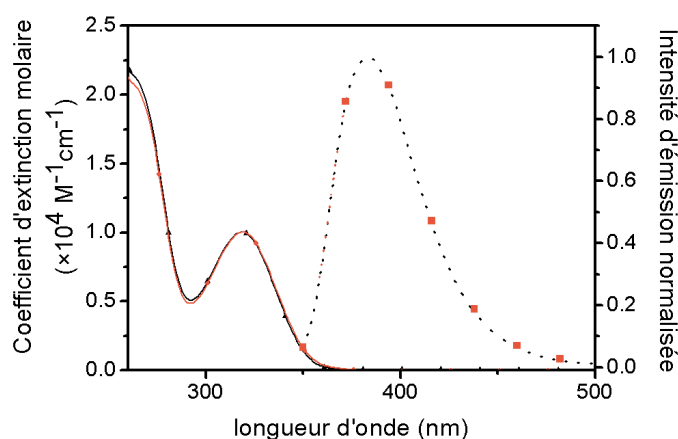


Figure 34 : Spectres d'absorption UV-visible (trace avec les symboles) et d'émission (trace en pointillés et carrés) des échantillons du tourniquet **T6** (noir) et **T6-Ag⁺** (orange) à la concentration de $1,0 \times 10^{-5}$ M dans CH₃CN à température ambiante. Les spectres d'émission ont été enregistrés sous irradiation pour $\lambda_{\text{exc}} = 320$ nm.

Sous excitation ($\lambda_{\text{exc}} = 340\text{-}400$ nm), le tourniquet **T6** en présence de cations Ag⁺ montre des caractéristiques de photo-luminescence semblables à celles qui ont été observées pour son état ouvert **T6** (Figure 34 et Tableau 9). L'absence de sites de coordination sur le rotor de **T6** empêche la commutation vers son état fermé. La situation est différente pour les tourniquets **T4** et **T5** en présence d'argent(I). En effet, leurs spectres d'émission présentent deux bandes avec un premier maximum centré à 415 nm correspondant à celui observé pour les tourniquets dans leurs états ouverts.

La seconde bande d'émission, moins intense, est centrée à 546 et 534 nm pour **T4-Ag⁺** et **T5-Ag⁺**, respectivement. Ces bandes peuvent être attribuées au transfert de charge intra-ligand ¹ILCT perturbé.^{47,48} En effet, cette bande d'émission d'énergie plus basse apparaît plus prononcée quand les échantillons sont excités à 400 nm, *i.e.* quand la bande d'absorption la plus basse de la forme fermée du tourniquet est préférentiellement excitée (Figure 33). Sous excitation à 340 nm, l'intensité d'émission globale est modérée, les rendements quantiques de photo-luminescence étant de 12% et 6% pour **T4** et **T5** en présence de cations Ag⁺, respectivement. L'origine de cette double émission résulte du fait qu'en solution au minimum deux espèces luminescentes, **T4** ou **T5** et **T4-Ag⁺** ou **T5-Ag⁺**, peuvent coexister suivant un équilibre dynamique résultant de constantes de coordination assez faibles pour la complexation des cations argent. Cette observation devra être confirmée par une évaluation des constantes de complexation.

De surcroît, le caractère de transfert de charge d'un tel processus radiatif est confirmé par l'effet de substituant démontré par le déplacement hypsochrome observé sur les spectres d'émission de **T5-Ag⁺** comparé à **T4-Ag⁺**. L'état excité à transfert de charge est stabilisé par la présence du groupement donneur pour **T5-Ag⁺**. Par conséquent, le transfert d'électron inverse permettant le retour à l'état fondamental est plus énergétique. La double nature de ce profil d'émission est confirmée par les mesures résolues en temps suggérant une décroissance bi-exponentielle. Malgré la présence du métal lourd, aucun croisement inter-système n'est observé. En effet, les durées de vie sont insensibles à la présence de dioxygène susceptible d'éteindre la luminescence (voir Tableau 9, conditions aérées « air » et dégazées « deg »). De telles conclusions ont été également tirées pour les édifices **T7-Ag⁺** et **T8-Ag⁺** (Figure 35).

Au contraire sous excitation, en présence de palladium(II) la luminescence de **T4** est éteinte par effet d'atome lourd. Ce dernier cas est intéressant puisqu'il a déjà été exploité auparavant, il démontre notamment la possibilité d'une lecture optique entre la forme ouverte (**T4**) et la forme fermée (**T4-PdCl₂**) du tourniquet.³⁸

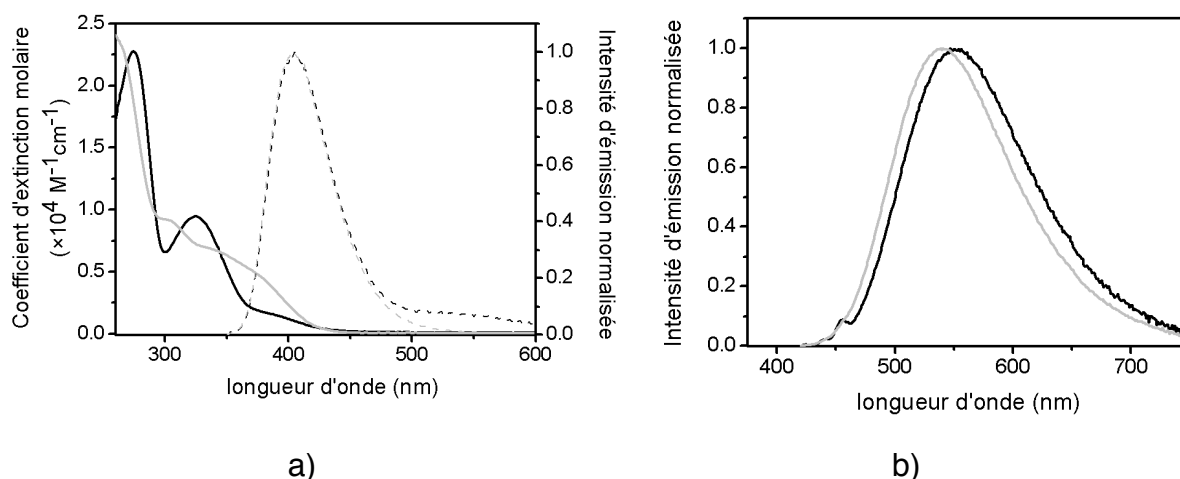


Figure 35 : Spectres UV-visible (trait plein) et spectres d'émission (tirets) des échantillons des tourniquets a) **T7-Ag⁺** (noir) et **T8-Ag⁺** (gris) à la concentration de $1,0 \times 10^{-5}$ M dans CH_3CN à température ambiante. Les spectres d'émission ont été enregistrés sous irradiation ($\lambda_{\text{exc}} = 320$ nm). b) Spectres d'émission des échantillons des tourniquets **T7-Ag⁺** (noir), **T8-Ag⁺** (gris) à la concentration de $1,0 \times 10^{-5}$ M dans CH_3CN à température ambiante et enregistrés sous irradiation ($\lambda_{\text{exc}} = 400$ nm).

Le spectre d'absorption de **T9** en présence de cations Ag^+ présente une bande d'absorption à 330 nm ($\epsilon = 5,17 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, Figure 36 a)) d'intensité plus faible que celle observée pour **T9**, forme ouverte ($\epsilon = 11,3 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Une troisième bande apparaît à 414 nm ($\epsilon = 8,80 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Cette nouvelle bande d'absorption plus intense peut être attribuée à la présence du métal. Celle-ci résulte de la coordination de l'argent par les deux groupements pyridine localisés sur à la fois le rotor et le stator. Une étude des constantes de complexation des tourniquets **T3** et **T9** a montré que leurs valeurs étaient estimées à $4,00 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ et $1,35 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$, respectivement pour le complexe de stœchiométrie 1:1. A partir des calculs DFT, nous avons conclu à une plus forte interaction répulsive à quatre électrons dans le cas de **T9-Ag⁺** fragilisant davantage ce complexe. L'empreinte spectrale observée pour **T9** en présence de cations Ag^+ est bien en accord avec un recouvrement orbitalaire plus marqué que dans le cas de **T3**. Rappelons que pour ce dernier les spectres d'émission et d'absorption sont insensibles à l'ajout de cations Ag^+ .

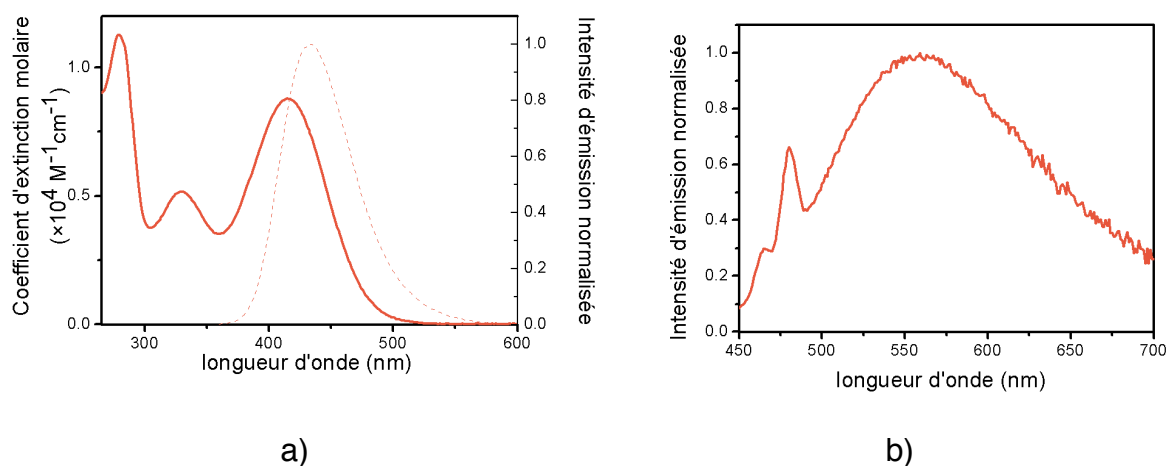


Figure 36 : a) Spectre UV-visible (trait plein) et spectre d'émission (tirets) de l'échantillon du tourniquet **T9-Ag⁺** (orange) à la concentration de $1,0 \times 10^{-5} \text{ M}$ dans CH_3CN à température ambiante. Le spectre d'émission a été enregistré sous irradiation ($\lambda_{\text{exc}} = 320 \text{ nm}$). b) Spectre d'émission de l'échantillon du tourniquet **T9-Ag⁺** (orange) à la concentration de $1,0 \times 10^{-5} \text{ M}$ dans CH_3CN à température ambiante et enregistré sous irradiation ($\lambda_{\text{exc}} = 420 \text{ nm}$).

IV. Conclusion et perspectives

La synthèse d'une nouvelle famille de tourniquets moléculaires a été menée. Leur architecture est définie par un rotor symétrique ou dissymétrique équipé de groupements pyridine et un stator disposant d'un fragment pyridine ou DMAP.

Le processus de commutation entre les états ouvert et fermé des tourniquets par des cations métalliques de type Ag^+ ou Pd^{2+} a été étudié en solution par spectroscopie ^1H -RMN mono et bi-dimensionnelle. Pour l'effecteur Ag^+ , nous avons mis en évidence le caractère réversible de ce processus de fermeture par addition de sels d'halogénure d'ammonium. L'objectif de la synthèse de tels objets a été d'évaluer leur potentiel catalytique dans la réaction de transfert d'acyle. Le tourniquet **T1** a été synthétisé à partir de résultats obtenus auparavant au laboratoire, mais non concluant pour en faire un catalyseur. Les tourniquets **T2** (rotor basé sur une unité phthalimide) et **T3** (rotor basé sur une unité benzimidazole) à l'architecture se démarquant de toute autre assemblage connu au laboratoire, ont démontré des difficultés notamment synthétiques (cyclisation délicate entre un stator et un rotor déjà fonctionnalisés au préalable). Nous avons donc écarté leur utilisation dans les essais catalytiques. Cependant, leurs synthèses nous ont conduit à imaginer une nouvelle famille **T4** et **T5** de tourniquets. En revanche, le processus d'oscillation a été modifié en bloquant le mouvement rotationnel en utilisant PdCl_2 .

Finalement, les états ouverts des tourniquets **T3-T11** équipés d'un rotor photo-sensible ont été étudiés par spectroscopies UV-visible et d'émission. Les tourniquets dans leurs états ouverts émettent dans le proche UV avec des états excités de courte durée de vie à caractère de transfert de charge intra-ligand ($^1\text{ILCT}$). Par coordination même peu quantitative aux cations Ag^+ , des nouvelles bandes apparaissent et une diminution des rendements quantiques sont observés. De manière intéressante, la coordination de Pd^{2+} désactive complètement la photo-luminescence offrant ainsi un processus de commutation efficace.

Les propriétés catalytiques ont été évaluées, sans succès. Une autre réaction doit impérativement être envisagée pour s'assurer des performances des tourniquets

et de la stratégie initialement considérée. À la vue de cette étude, l'importance du cation mobilisé pour le blocage de la rotation est apparente. Le processus est bien évidemment à rapprocher de l'effet de matrice (template) dont nous avons débattu précédemment. La culture acquise dans ce domaine permettra de compléter notre travail. En particulier, nous envisageons d'utiliser l'argent comme agent structurant dans la synthèse de tels édifices pour lui préférer d'autres métaux comme effecteurs. Tirant profit de la variabilité des degrés d'oxydation de métaux tel que le cuivre, la modulation du blocage peut être envisagée par voie électrochimique.

- 1 T. W. Traut, *Allosteric Regulatory Enzymes*, Springer US, 2008.
- 2 F. Würthner and J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1995, **34**, 446–448.
- 3 H. J. Yoon, J. Kuwabara, J.-H. Kim and C. A. Mirkin, *Science*, 2010, **330**, 66–69.
- 4 Y. Sohtome, S. Tanaka, K. Takada, T. Yamaguchi and K. Nagasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 9254–9257.
- 5 V. Blanco, A. Carlone, K. D. Hänni, D. A. Leigh and B. Lewandowski, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 5166–5169.
- 6 V. Blanco, D. A. Leigh and V. Marcos, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 5341–5370.
- 7 E. M. Broderick, N. Guo, C. S. Vogel, C. Xu, J. Sutter, J. T. Miller, K. Meyer, P. Mehrkhodavandi and P. L. Diaconescu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 9278–9281.
- 8 S. Mortezaei, N. R. Catarineu and J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 8054–8057.
- 9 D. Wilson and N. R. Branda, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2012, **51**, 5431–5434.
- 10 A. Ueno, K. Takahashi and T. Osa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, **0**, 94–96.
- 11 Y. Wei, S. Han, J. Kim, S. Soh and B. A. Grzybowski, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 11018–11020.
- 12 R. Cacciapaglia, S. Di Stefano and L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 2224–2227.
- 13 S. Shinkai, T. Nakaji, T. Ogawa, K. Shigematsu and O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 111–115.
- 14 S. Shinkai, Y. Ishikawa, H. Shinkai, T. Tsuno, H. Makishima, K. Ueda and O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 1801–1808.
- 15 S. Shinkai, K. Kameoka, K. Ueda and O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 923–924.
- 16 M. Schmittel, S. De and S. Pramanik, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 2012, 3832–3836.
- 17 N. Zigon, P. Larpent, A. Jouaiti, N. Kyritsakas and M. W. Hosseini, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 15779–15784.
- 18 N. Zigon and M. W. Hosseini, *Chem. Commun. (Camb.)*, 2015, **51**, 12486–12489.
- 19 F. Brotzel, B. Kempf, T. Singer, H. Zipse and H. Mayr, *Chem. Eur. J.*, **13**, 336–345.
- 20 I. Held, S. Xu and H. Zipse, *Synthesis*, 2007, 1185–1196.
- 21 I. Held, E. Larionov, C. Bozler, F. Wagner and H. Zipse, *Synthesis*, 2009, 2267–2277.
- 22 R. Tandon, T. Unzner, T. A. Nigst, N. De Rycke, P. Mayer, B. Wendt, O. R. P. David and H. Zipse, *Chem. Eur. J.*, **19**, 6435–6442.
- 23 S. Singh, G. Das, O. V. Singh and H. Han, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 401–404.
- 24 N. D. Rycke, G. Berionni, F. Couty, H. Mayr, R. Goumont and O. R. P. David, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 530–533.
- 25 C. B. Fischer, S. Xu and H. Zipse, *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 5779–5784.
- 26 M. R. Heinrich, H. S. Klisa, H. Mayr, W. Steglich and H. Zipse, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 4826–4828.
- 27 Y. Wei, I. Held and H. Zipse, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 4223–4230.
- 28 E. Larionov, F. Achraier, J. Humin and H. Zipse, *ChemCatChem*, 2012, **4**, 559–566.
- 29 E. Larionov, M. Mahesh, A. C. Spivey, Y. Wei and H. Zipse, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 9390–9399.
- 30 S. Xu, I. Held, B. Kempf, H. Mayr, W. Steglich and H. Zipse, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 4751–4757.
- 31 N. Zigon, A. Guenet, E. Graf and M. W. Hosseini, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 3637–3639.
- 32 L. J. Kershaw Cook, R. Kulmaczewski, R. Mohammed, S. Dudley, S. A. Barrett, M. A. Little, R. J. Deeth and M. A. Halcrow, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 4327–4331.
- 33 K. D. Park, R. Liu and H. Kohn, *Chem. Biol.*, 2009, **16**, 763–772.

- 34 M. Asakawa, P. R. Ashton, V. Balzani, S. E. Boyd, A. Credi, G. Mattersteig, S. Menzer, M. Montalti, F. M. Raymo, C. Ruffilli, J. F. Stoddart, M. Venturi and D. J. Williams, *European J. Org. Chem.*, 1999, **5**, 985–994.
- 35 T. Lang, E. Graf, N. Kyritsakas and M. W. Hosseini, *New J. Chem.*, 2012, **37**, 112–118.
- 36 Gaussian 09 Citation | Gaussian.com, <http://gaussian.com/g09citation/>.
- 37 L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez and P. Pérez, *Molecules*, 2016, **21**, 748.
- 38 N. Zigon, P. Larpent, A. Jouaiti, N. Kyritsakas and M. W. Hosseini, *Chem. Commun. (Camb.)*, 2014, **50**, 5040–5042.
- 39 G. D. Graves and R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, 1923, **45**, 2439–2455.
- 40 US 6159673 A 20001212., .
- 41 K. Shopsowitz, F. Lelj and M. J. MacLachlan, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 1285–1294.
- 42 C. Morin, T. Besset, J.-C. Moutet, M. Fayolle, M. Brückner, D. Limosin, K. Becker and E. Davioud-Charvet, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 2731–2742.
- 43 C.-K. -Ryu, E. H. Song, J.-Y. Shim, H.-J. You, K. U. Choi, I. H. Choi, E. Y. Lee and M. J. Chae, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 17–20.
- 44 Y.-H. Wang and P. Wan, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2013, **12**, 1571–1588.
- 45 I. Held, A. Villinger and H. Zipse, *Synthesis*, 2005, **2005**, 1425–1430.
- 46 S. Zhang, R. Pattacini, P. Braunstein, L. De Cola, E. Plummer, M. Mauro, C. Gourlaouen and C. Daniel, *Inorg. Chem.*, 2014, **53**, 12739–12756.
- 47 C.-W. Hsu, C.-C. Lin, M.-W. Chung, Y. Chi, G.-H. Lee, P.-T. Chou, C.-H. Chang and P.-Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 12085–12099.
- 48 A. Barbieri, G. Accorsi and N. Armaroli, *Chem. Commun.*, 2008, **0**, 2185–2193.

Chapitre III : PEGazo : un système photo-commutable

« Les hommes cherchent la lumière dans un jardin fragile où frissonnent les couleurs » Jean Tardieu

Résumé : Avec la volonté d'utiliser la lumière comme stimulus dans le contrôle du mouvement, nous proposons un tourniquet combinant un groupement azobenzène (azo) et des chaînes PEG : **PEGazo**. L'objectif est de montrer que la cinétique de rotation peut être contrôlée par la photo-isomérisation Z/E. Cette stratégie complète avantageusement la démarche envisagée précédemment basée sur l'utilisation d'un effecteur chimique (cation métallique). L'approche expérimentale est complétée par une étude théorique recherchant la multistabilité dans cet objet. Dans ce chapitre, nous décrivons notamment la synthèse de **PEGazo**. Une étude expérimentale associant spectroscopies RMN mono et bidimensionnelle et UV-visible est menée afin de caractériser l'édifice moléculaire. Nous questionnons ainsi non seulement la modulation de la cinétique rotationnelle en fonction de l'isomérisation Z/E mais également les mouvements relatifs du stator et du rotor. L'étude théorique permet de souligner à nouveau la flexibilité des chaînes PEGs. Un suivi microscopique de l'évolution du système par le calcul DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) et la simulation numérique (dynamique moléculaire) permet d'appréhender et de comprendre la notion de rotation à l'échelle moléculaire et de proposer l'utilisation de la lumière dans le blocage conformationnel (effecteur "photo-physique").

I. Machines et moteurs moléculaires alimentés par la lumière

A) Introduction et positionnement du problème

Il serait inconcevable de commencer cette partie sans énoncer quelques mots à propos de la lumière. Louis de Broglie évoquait déjà en 1941 le rôle essentiel de la lumière dans les activités humaines et la conscience de celui-ci par les Grecs puisque pour eux « mourir » était synonyme de « perdre la lumière ». Il a fallu presque deux millénaires pour en connaître un rayon sur la lumière ! La lumière joue un rôle fondamental dans les sciences. Alors que pour l'astrophysicien, elle constitue un messenger de l'Univers lui permettant de recueillir des informations sur son âge, sa composition, la distance entre les galaxies, la température des étoiles, pour le physicien elle sera plutôt source de questionnement quant à sa nature. N'oublions pas les débats houleux au 17^{ième} siècle quant à sa double nature, ondulatoire ou corpusculaire ? Il aura fallu attendre le 20^{ième} siècle et l'avènement de la mécanique quantique pour réconcilier les uns et les autres. Albert Einstein dira du reste de la proposition de Louis de Broglie que ce dernier avait « soulevé un coin du grand-voile ». Alors que pour le neurologue la lumière questionne les voies de transmission de l'information visuelle de l'œil vers le cerveau, le biologiste et le chimiste démystifient le processus de la photo-synthèse à l'origine de la vie sur terre. Les êtres vivants utilisent une part infime des 4×10^{26} Watts rayonnée par le Soleil pour synthétiser des molécules organiques complexes à partir de molécules abondantes. Différents types de photo-synthèse dans le monde du vivant existent et diffèrent par les molécules puisées dans l'environnement et par les transformations chimiques. La plus connue est celle des arbres et des algues qui permet la production du dioxygène à partir du méthane, de l'eau ou encore du dioxyde carbone. Les organismes captent les photons et initient le transfert d'énergie nécessaire au processus. Ainsi la lumière est indéniablement source d'énergie prédominante dans les opérations de machinerie biochimique dans la nature. Elle peut causer à la fois le changement du système objet

(« écrire ») et retranscrire l'état de ce système par empreinte spectroscopique (« lire »). On retrouve ce double rôle des photons dans leur interaction avec la matière vivante. Ces derniers peuvent être utilisés comme source d'énergie et comme éléments d'informations dans certains processus comme celui de la vision. Lorsque le rétinale, molécule photo-sensible de type polyène et liée à la protéine opsine, absorbe un photon, l'énergie ainsi acquise lui permet de changer de configuration. A l'échelle de la picoseconde, cette molécule est photo-isomérisée et passe de la forme *Z* à la forme *E* : c'est le premier acte d'une chaîne de réactions biochimiques menant au potentiel d'action. Les signaux représentant ces derniers vont ensuite passer par des neurones rétiniens assurant un prétraitement avant la transmission au cerveau *via* le nerf optique.

Finalement, l'utilisation de la lumière comme source d'énergie permet de travailler sans production de déchets contrairement à l'énergie chimique. La nécessité d'éliminer les déchets implique des limitations dans l'architecture et la construction des moteurs artificiels. En veillant à respecter des accords visant à diminuer les gaz à effet de serre (COP 21), les énergies renouvelables sont à promouvoir. Dans ce contexte, la construction de dispositifs nanométriques exploitant l'énergie solaire devient une urgente priorité.

Un système artificiel collecteur de lumière mimant une membrane liquide polymérique associée à une unité spiropyrane a pour la première fois été synthétisé en 2014 par l'équipe du Pr. E. Bakker.¹ En irradiant cette dernière avec de la lumière UV, une réaction d'ouverture du spiropyrane formant une mérocyanine est induite. Avec de la lumière visible, la réaction de cyclisation inverse est observée. La mérocyanine peut alors transporter des protons à travers la membrane. En utilisant une longueur d'onde adaptée, ce système agit telle une pompe à protons capable de créer un gradient de pH. Un courant alternatif est alors produit en irradiant successivement par de la lumière UV puis visible. Son évolution a été décrite par une simulation théorique et ses caractéristiques ont été étudiées par électrochimie et spectroscopie optique. Dans le contexte des moteurs nanométriques artificiels, une stimulation induite par la lumière possède des avantages comparés aux stimuli chimiques ou électrochimiques. D'une part, la nature et la quantité d'énergie fournie par la source lumineuse peuvent être contrôlées en utilisant la longueur adaptée et l'intensité adéquate. D'autre part, cette

énergie est transmise sans nécessité de connexion physique entre la source émettrice et la molécule. Les mouvements de rotation et de translation au sein d'assemblages moléculaire peuvent être induits par la lumière. De nombreux exemples illustrent des systèmes basés sur les réactions de photo-dissociation de ligand,^{2,3} le transfert d'électrons photo-induit,⁴⁻⁷ ou encore sur les processus de photo-isomérisation. Ces derniers ont particulièrement attiré notre attention.

Après un paragraphe introductif, quelques exemples de mouvements induits par photo-isomérisation seront présentés. Cette contextualisation nous permettra une meilleure appréhension du travail mené au laboratoire, présenté dans un second temps.

B) Systèmes moléculaires basés sur les processus de photo-isomérisation

1. Préambule

Les processus de photo-isomérisation *E/Z* impliquant les doubles liaisons type N=N, C=N ou C=C sont connus pour être réversibles, rapides et propres. Incorporées dans des entités photo-chromiques, ces dernières peuvent alors subir de profonds changements dans leur structure chimique et électronique sous excitation lumineuse mais sans rupture de liaisons. Les deux isomères *Z* et *E* vont se distinguer du point de vue de leurs propriétés photo-physiques, rédox ou encore acido-basiques. L'excitation lumineuse permet une commutation entre différents isomères séparés par une barrière énergétique (aspect thermodynamique). Après la conversion photo-chimique ultra-rapide (quelques ns), une réaction retour spontanée est possible (aspect cinétique). Cette réaction est cependant d'une durée non déterminée car elle dépend de l'énergie d'activation. Des fois, le produit est inerte et le processus inverse est déclenché seulement sous l'effet d'un stimulus lumineux à une longueur d'onde déterminée. En fonction de la stabilité thermique de l'isomère photo-généré, les systèmes photo-chromiques peuvent être classés suivant deux types :

- (i) Le type (T) réversible thermiquement, quand l'isomère photo-généré est capable de se transformer en l'isomère initial à l'abri de la lumière.
- (ii) Le type (P) réversible photo-chimiquement, quand le système photo-généré n'est pas converti en l'isomère initial dans le noir même à température élevée.

Un prototype très connu de type T est la photo-isomérisation $E \rightarrow Z$ de la double liaison de l'azobenzène (Figure 1). Ce dernier a été pour la première fois décrit en 1834 par l'équipe du Pr. E. Mitscherlich.⁸ La réaction de photo-isomérisation a, quant à elle, été identifiée en 1947 par l'équipe du Pr. G. S Hartley.⁹

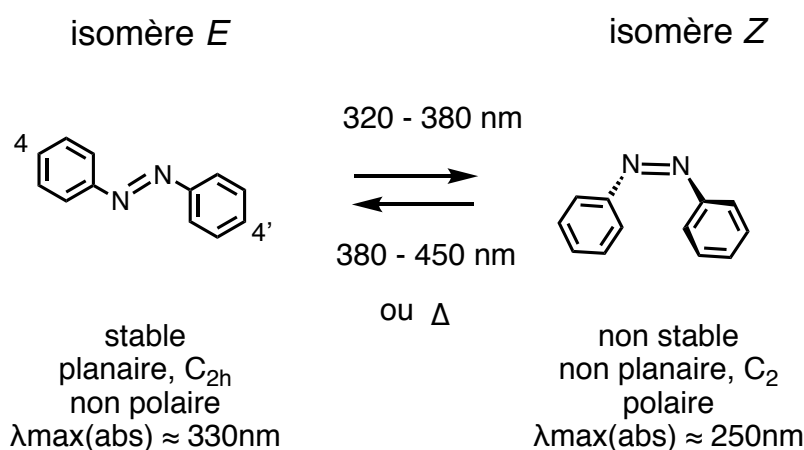


Figure 1 : Les isomères *E* et *Z* de l'azobenzène et leur interconversion photo- ou thermiquement induite.

La réaction de photo-isomérisation de l'azobenzène induit un mouvement moléculaire. On observe notamment une diminution de la distance entre les deux atomes de carbone 4,4' de 9 Å pour l'isomère *E* à 5,5 Å pour l'isomère *Z*. L'isomère *E* centro-symétrique ne présente pas de moment dipolaire alors que l'isomère *Z* présente une géométrie coudée et un moment dipolaire de 3,0 D. Thermodynamiquement, les noyaux aromatiques imposent une configuration *E* minimisant les répulsions stériques attribuables aux nuages électroniques.

L'azobenzène est un excellent candidat pour le chimiste désireux de construire des dispositifs moléculaires, des machines ou encore des matériaux photo-contrôlables. Bien que l'amplitude du mouvement soit trop faible pour être exploitée directement comme une machine, ce groupement peut fournir un contrôle photo-commutable très utile pour des systèmes plus complexes. L'équipe du Pr. T. Aida a su tirer profit de la

photo-isomérisation du groupement azobenzène en l'incorporant dans des complexes de type métallocène.^{10,11} En 2007, elle a créé une paire de ciseaux moléculaires avec une unité ferrocène. Le changement de configuration de la double liaison déclenché par irradiation engendre un mouvement de rotation de 49° du pivot ferrocène et résulte en une fermeture/ouverture des lames du ciseau moléculaire de type phényle (Figure 2).

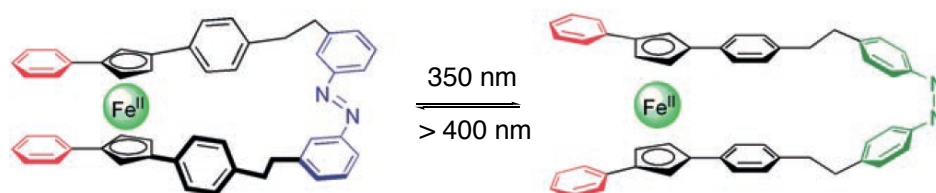


Figure 2 : Ciseaux moléculaires développés par l'équipe du Pr. T. Aida¹⁰ (Image adaptée de l'article du Pr. D. Leigh et ses collaborateurs¹²).

Examinons maintenant le contrôle du mouvement dans les systèmes supramoléculaires. Utiliser un stimulus externe pour moduler l'affinité d'un hôte pour son invité est la plus simple des expressions de reconnaissance moléculaire « contrôlable ». L'équipe du Pr. S. Shinkai a décrit l'exemple de systèmes « hôte-invité » photo-commutable par introduction d'un motif azobenzène assimilable à une pince moléculaire.^{13,14} Ce dernier fut un des premiers exemples de machines moléculaires décrits dans la littérature dont le contrôle du mouvement se fait par la lumière. Ces derniers montrent une haute sélectivité pour coordonner des cations de grande taille dans la forme Z (Figure 3). La sélectivité pour des cations de petites tailles comme Na⁺ est plus grande quand l'azobenzène est dans sa forme E. De plus, la présence d'ions Rb⁺ en solution augmente la population de la forme Z à l'état photo-stationnaire et diminue la vitesse de l'isomérisation thermique Z→E.

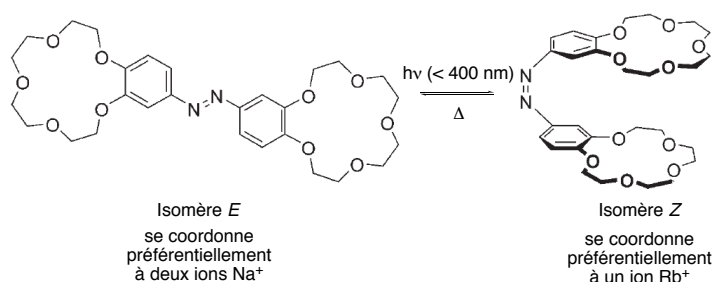


Figure 3 : Pince moléculaire développée par l'équipe du Pr. S. Shinkai¹³ (Image adaptée de l'article du Pr. D. Leigh et ses collaborateurs¹²).

Précédemment, nous avons rencontré des systèmes photo-isomérisables dont les unités sont liées de façon covalente. Examinons à présent le contrôle du mouvement par un processus de photo-isomérisation dans des assemblages moléculaires liés mécaniquement.

2. Enfilage/Désenfilage : pseudo-rotaxane

Un exemple de pseudo-rotaxane décrit en 2001 par l'équipe du Pr. F. Stoddart montre un mouvement d'enfilage et de désenfilage déclenché par photo-isomérisation d'un groupement azobenzène introduit dans le système.¹⁵ Rappelons ici que le macrocycle est l'hôte et que le fil moléculaire joue le rôle d'invité. Le système peut rappeler le mouvement d'un piston dans un cylindre. Le pseudo-rotaxane est ici constitué d'un fil moléculaire disposant d'une unité riche en électrons de type azobiphénoxy **1** et du macrocycle de type cyclophane contenant deux unités 2,7-diazapyrénium accepteur d'électrons **2⁴⁺** (Figure 3).

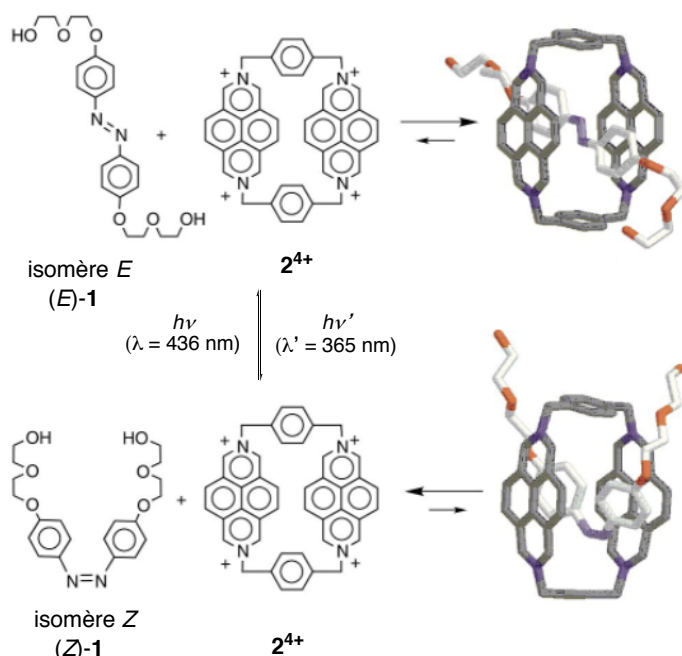


Figure 3 : *Processus d'enfilage/désenfilage contrôlé par photo-isomérisation¹⁵ (Image adaptée de l'article du Pr. F. Stoddart et ses collaborateurs).*

Ces deux derniers s'auto-assemblent efficacement en solution dans l'acétonitrile par interactions donneur/accepteur. Le cycle montre une intense fluorescence à une longueur d'onde $\lambda = 436 \text{ nm}$ et cette dernière est complètement éteinte par les interactions donneur/accepteur. Lorsqu'une solution contenant le fil moléculaire et le macrocycle est irradiée à une longueur d'onde $\lambda' = 365 \text{ nm}$, la photo-isomérisation de

l'unité azobenzène de sa forme *E* à sa forme *Z* est induite. Étant donné que l'affinité du macrocycle pour le fil moléculaire disposant de l'unité azobenzène dans sa forme *Z* est moins élevée que lorsque ce dernier est dans sa forme *E*, l'excitation provoque le processus de désenfilage. Ce système est à nouveau particulièrement intéressant étant donné la réversibilité du processus de photo-isomérisation. En effet, l'enfilage du macrocycle autour du fil moléculaire et le désenfilage peuvent être répétés à souhait, quasiment sans fatigue.

Dans cette même idée de mouvement translationnel, les rotaxanes sont des complexes supramoléculaires composés également d'un anneau (hôte) entourant un fil moléculaire (invité). L'auto-assemblage de l'édifice est basé également sur la reconnaissance moléculaire de ces deux dernières pièces dont l'origine se trouve dans des interactions non-covalentes. Cet assemblage est rendu cinétiquement inerte par ajout de groupes suffisamment volumineux aux extrémités du fil afin d'empêcher le désenfilage.

3. Rotaxane

Dans certains systèmes, le contrôle de la position d'une cyclodextrine (CD) faisant office de macrocycle sur des fils moléculaires disposant d'une unité azobenzène, a été rendu possible.^{16,17}

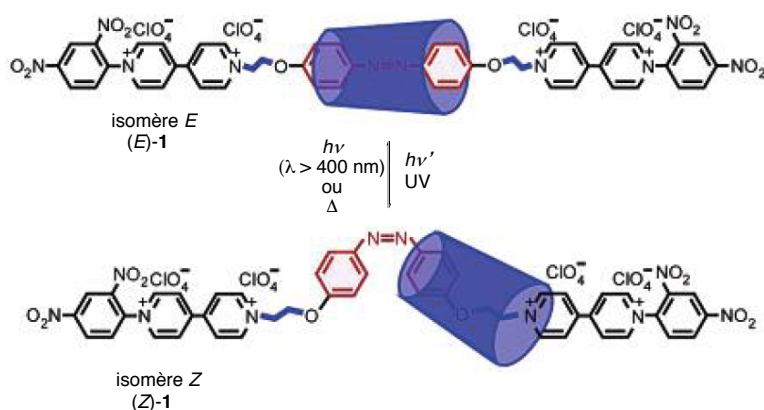


Figure 4 : Représentation schématique du processus de navette du système 1 guidé par la photo-isomérisation du groupement azobenzène¹⁶ (Image adaptée de l'article du Pr. N. Nakashima et ses collaborateurs).

L'irradiation à une longueur d'onde appropriée permet la photo-isomérisation de la double liaison N=N du système (*E*)-1 menant alors à (*Z*)-1 (Figure 4). La demande stérique du fil coudé oblige la cyclodextrine pour (*Z*)-1 à être positionnée loin de l'unité centrale. Pour (*E*)-1, la cyclodextrine ne réside pas toujours sur l'unité centrale. Ce

dernier point est important pour permettre la photo-isomérisation. Un analogue du système **1** qui ne comporte pas de connecteurs de type éthylène entre l'azobenzène et les unités viologène ne subit pas de photo-isomérisation quand le chromophore de *E* est complètement encapsulé par l'anneau. L'insertion d'un connecteur au-delà du groupement viologène permet de restaurer la photo-isomérisation $Z \rightarrow E$ de façon concomitante avec la translation de l'anneau au site central.

Un système pouvant être photo-commuté de façon réversible entre un état thermodynamiquement stable (pseudorotaxane) et cinétiquement inerte (rotaxane) a été conçu par l'équipe du Pr. A. Credi.¹⁸

Cet assemblage est constitué d'un anneau de type dibenzo[24]couronne-8 et d'un axe moléculaire disposant d'un site de reconnaissance de type dibenzylammonium et deux groupements azobenzène terminaux (Figure 5 a)).

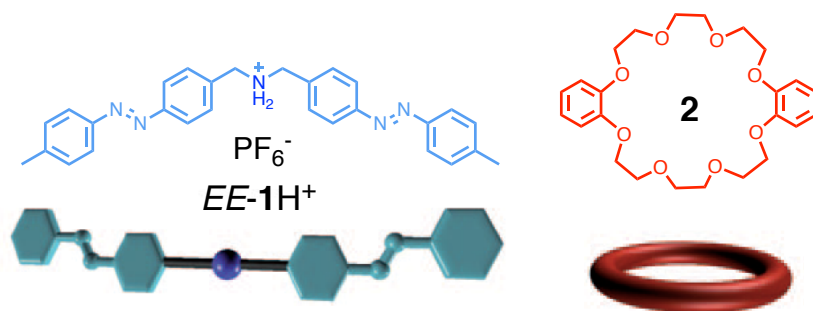


Figure 5 a) : Structures de l'anneau **2** et de l'axe moléculaire *EE-1H*⁺.¹⁸

En solution (CH₃CN), le macrocycle **2** et le fil *EE-1H*⁺ s'autoassemblent pour former le rotaxane par liaisons hydrogène entre le site ammonium et les atomes d'oxygène de l'éther couronne. Le processus d'enfilage et de désenfilage de l'anneau est ralenti d'un facteur quatre sous photo-isomérisation $E \rightarrow Z$ des groupements azobenzène. Il est également à noter que la stabilité thermodynamique du complexe est affectée par la lumière étant donné que la constante d'association du fil moléculaire avec l'anneau chute d'un facteur deux lorsque que l'on passe de l'isomère *EE* à l'isomère *ZZ* (Figure 5 b)). Le complexe hôte-invité peut être désassemblé chimiquement en déprotonant le site ammonium avec une base ou bien en ajoutant un invité compétitif tel que le cation potassium. Le désenfilage est également gouverné par une séquence logique. En partant du pseudo-rotaxane [*EE-1H*⋯**2**]⁺ (Figure 5 b)), l'addition d'ions potassium suivi d'une irradiation dans le domaine UV (sens horaire Figure 5 b)) génère les composants alors séparés, fil moléculaire (*ZZ-1H*⁺) et un

complexe anneau ($K^+ \subset 2$). Au contraire, une irradiation UV suivie de l'addition d'ions potassium K^+ (sens anti-horaire Figure 5 b)) ne produit pas l'équilibre entre les espèces $ZZ-1H^+$ et $K^+ \subset 2$ sur un temps court. Le désassemblage du complexe $[ZZ-1H \subset 2]^+$ (Figure 5 b)) se fait manifestement de façon extrêmement lente (forme rotaxane).

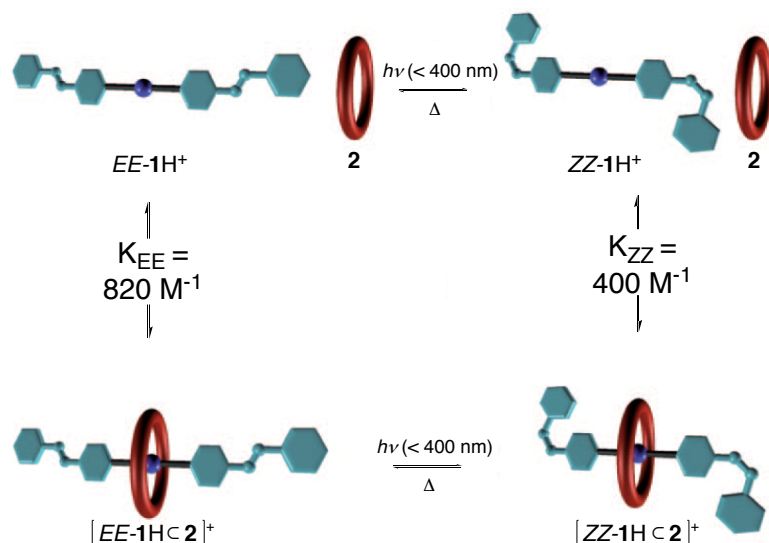


Figure 5 b) : Représentations schématiques des équilibres chimiques et des réactions photo-chimiques impliquant les composés 1 et 2.¹⁸

La même équipe a décrit en 2012¹⁹ un système similaire reposant sur un contrôle des propriétés thermodynamiques et cinétiques selon un mécanisme à cliquet : un axe moléculaire non symétrique file au travers d'un anneau éther couronne pour ensuite être expulsé selon la même direction de l'enfilage par application de stimuli chimiques et photochimiques. Le système est basé sur la réaction de photo-isomérisation d'un groupement azobenzène introduit dans le fil moléculaire. C'est en 2014 que l'équipe décrit un moteur moléculaire opérant hors-équilibre. L'équipe du Pr. A. Credi et ses collaborateurs décrivent alors le transit unidirectionnel d'un axe moléculaire non symétrique en utilisant la lumière comme seul stimulus.²⁰ Le moteur peut répéter indéfiniment ce cycle de fonctionnement.

La mise en place d'une directionnalité du mouvement est évidemment un enjeu conceptuel et synthétique. En 1999, l'équipe du Pr. B. Feringa a décrit la synthèse d'un moteur moléculaire capable de décrire une rotation unidirectionnelle quand il est alimenté par de l'énergie lumineuse.

4. Moteurs moléculaires rotationnels

Le premier moteur moléculaire unidirectionnel capable de subir une rotation de 360° a été décrit par l'équipe du Pr. B. Feringa.²¹ Cette classe de moteurs, appelée première génération et caractérisée par leur structure symétrique, est basée sur la photo-isomérisation d'une double liaison carbone-carbone encombrée. Ces moteurs moléculaires peuvent effectuer un mouvement continu lors d'un apport d'énergie constant. L'origine du caractère unidirectionnel de la rotation provient de la présence de centres stéréogènes (Figure 6). Des groupements méthyle adoptent une orientation axiale réduisant l'encombrement stérique. Ces composés incorporent deux sous-unités hélicoïdales liées par une double liaison et peuvent adopter une hélicité droite (P) ou gauche (M).

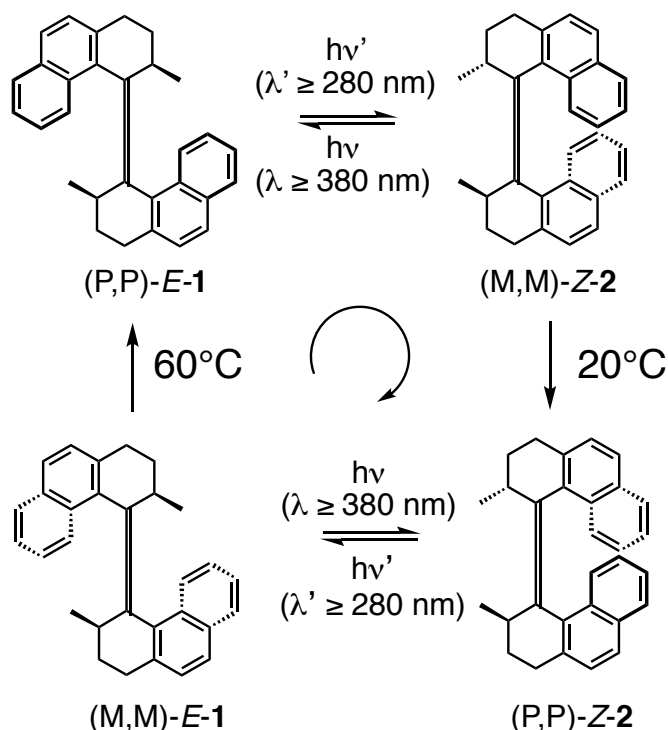


Figure 6 : Première génération des moteurs moléculaires unidirectionnels rotatifs (360°) dirigés par la lumière mis au point par l'équipe du Pr. B. Feringa.²¹

Sous irradiation ($\lambda \geq 280$ nm) d'une solution de (P,P)-E-1, un mélange de (P,P)-E-1 et (M,M)-Z-2 (5:95) est obtenu. En chauffant la solution à 20°C , (M,M)-Z-2 est transformé irréversiblement en (P,P)-Z-2. Une irradiation successive ($\lambda \geq 280$ nm) de la solution produit un mélange de (P,P)-Z-2 et (M,M)-E-1 (10:90). En augmentant la température à 60°C , (M,M)-E-1 est alors isomérisé irréversiblement en (P,P)-E-1. Ainsi pour

effectuer une rotation de 360° unidirectionnelle d'une sous-unité par rapport à l'autre, quatre étapes sont nécessaires : deux processus de photo-isomérisation rapides et deux processus thermiques d'inversion d'hélicité dont l'efficacité est limitée par l'encombrement stérique des groupements méthyle.

Une deuxième génération de moteurs caractérisée par une fonctionnalisation asymétrique autour de la double liaison centrale a été établie afin d'augmenter leur performance. En diminuant l'encombrement stérique autour de la région appelée fjord (Figure 7) permet de réduire la barrière d'énergie associée à l'étape l'inversion d'hélicité (ECD) et donc l'augmentation de la vitesse de rotation.²²⁻²⁵ Il a été établi que la rotation unidirectionnelle peut se faire avec un seul centre stéréogène et que l'augmentation de la taille des atomes X et Y augmente l'encombrement stérique (Figure 7). En changeant le cycle à six par un cycle à cinq dans la sous-unité inférieure, la vitesse de rotation est augmentée d'un facteur huit. Depuis, cette même équipe développe des moteurs moléculaires rotatifs dont l'objectif est d'augmenter vitesse de rotation. Ces dernières années, deux groupes ont développé des moteurs moléculaires rotationnels inspirés par le travail de l'équipe de Pr. B. Feringa.^{26,27}

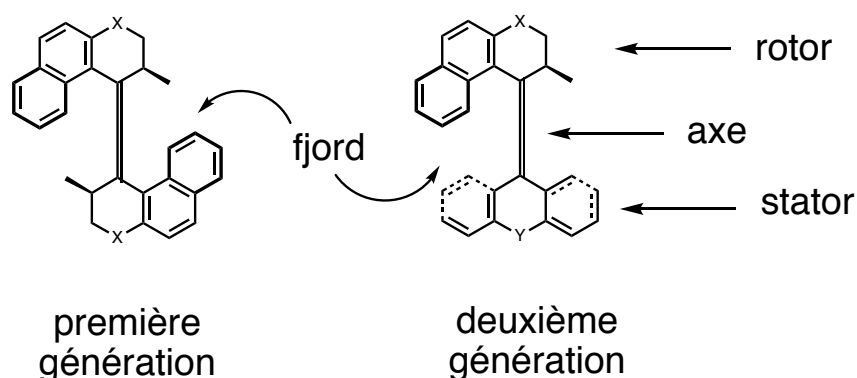


Figure 7 : Structures générales pour les moteurs moléculaires rotatifs de première et seconde génération.

²²⁻²⁵

D'autres exemples basés sur le processus de photo-isomérisation ont été récemment décrits.^{28,29} L'équipe du Pr. N. Giuseppone a décrit en 2015 un système utilisant les moteurs moléculaires inspirés des travaux de l'équipe du Pr. B. Feringa.³⁰ En intégrant ces derniers en tant que nœuds de réticulation dans un gel de polymères, il a été montré qu'il était possible d'amplifier les mouvements individuels de chaque moteur moléculaire pour effectuer la contraction du gel à l'échelle macroscopique. La rotation individuelle de chaque moteur moléculaire emmêle progressivement les chaînes de polymères contribuant ainsi à la diminution de la taille du gel. Lorsque celui-ci est irradié sous lumière UV, il peut se contracter de 20% après deux heures.

*Dans le chapitre précédent, nous avons constaté que le mouvement pouvait être modifié chimiquement par ajout ou élimination d'un cation métallique. En mettant à profit la conception puis la synthèse effectuée ces deux dernières années, un système type tourniquet photo-commutable appelé **PEGazo** a vu le jour. Nous avons questionné la possibilité de moduler la cinétique de rotation en utilisant le stimulus lumière. Est-il possible de modifier le mouvement d'un tourniquet dont l'architecture serait photo-sensible? Partant d'une plateforme combinant un groupement azobenzène et des chaînes PEGs, l'idée est d'élaborer un tourniquet dont la rotation pourrait être contrôlée par l'isomérisation E/Z du groupement azobenzène. L'analyse RMN et la quantification des barrières rotationnelles séparant les différents minima locaux doivent permettre de prévoir s'il existe une préférence de l'un des composés Z/E à la rotation dans des conditions opératoires à préciser.*

II. Un tourniquet photo-commutable : PEGazo

A) Objet cible

1. Présentation

PEGazo dispose d'un rotor (azobenzène, en rouge Schéma 1) et d'un stator (chaînes PEG, en noir Schéma 1). Nous avons pu noter que les deux formes *E* et *Z* de l'unité azobenzène pouvaient s'interconvertir photo-chimiquement et thermiquement offrant ainsi à **PEGazo** la possibilité d'être un système potentiellement commutable. Dans la discussion qui suivra, *E-PEGazo* et *Z-PEGazo* feront référence au système **PEGazo** pour lequel le groupement azobenzène est dans la configuration *E* et *Z*, respectivement.³¹ L'introduction d'un groupement pyridine sur le rotor permet d'étudier le comportement dynamique du macrocycle par suivi des déplacements chimiques des protons associés en spectroscopie ¹H-RMN.

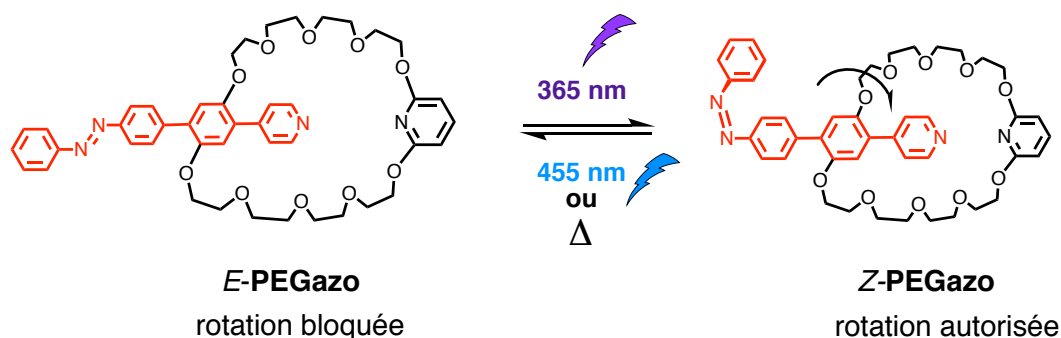


Schéma 1 : Structures chimiques **E-PEGazo** et **Z-PEGazo**.

2. Synthèse de **PEGazo**

La synthèse de **PEGazo** nous a menés vers deux stratégies multi-étapes, (Schéma 2).

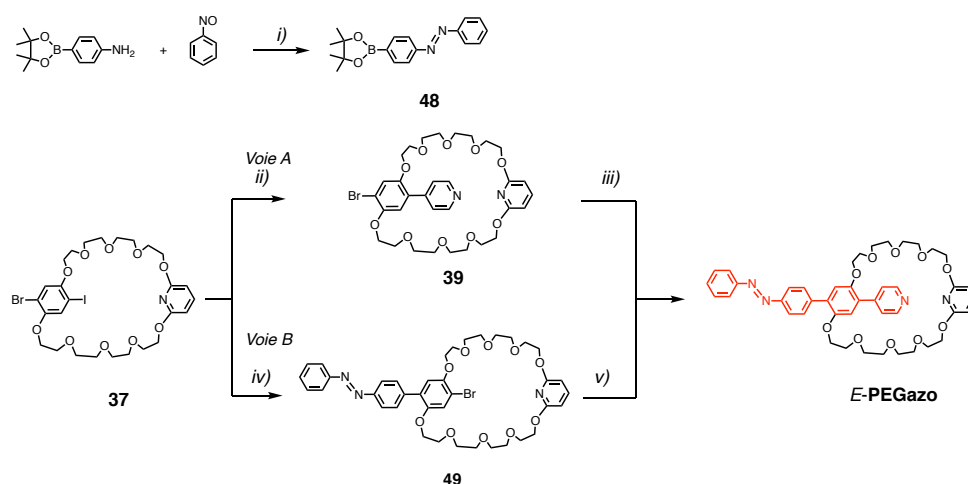


Schéma 2 : Stratégie synthétique pour **PEGazo**, conditions réactionnelles: i) 90°C, 6 heures; ii) acide 4-pyridinylboronique, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DMF, 100°C, 12 heures; iii) composé **48**, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DMF, 100°C, 24 heures; iv) composé **48**, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DMF, 90°C, 12 heures; v) acide 4-pyridinylboronique, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DMF, 100°C, 24 heures.

Les étapes menant au composé **37** sont basées sur des procédures expérimentales déjà décrites (Chapitre I : Schéma 6). Les composés **39** et **49** diffèrent par la présence d'une pyridine ou d'un groupement azobenzène sur le rotor. Ces deux groupements ont été introduits par utilisation d'un couplage de Suzuki en présence de l'acide 4-pyridinyl boronique ou du composé **48** (pour **49** et **39** respectivement), de K_2CO_3 comme base, de $Pd(PPh_3)_4$ comme catalyseur (62% et 52%). Le composé **48** est synthétisé en une étape par condensation du nitrosobenzène avec l'ester pinacolique

de l'acide *p*-aminophénylboronique. Les composés **39** et **49** sont par la suite engagés dans un ultime couplage de Suzuki dans les mêmes conditions expérimentales avec des rendements de 90% et de 75% pour cette dernière étape. La synthèse du composé **49** facilite l'attribution des signaux des spectres ^1H et ^{13}C RMN du système **PEGazo**.

*Le comportement dynamique de **PEGazo** a été étudié dans un premier temps par spectroscopies ^1H -RMN mono- et bi-dimensionnelle. Le spectre ^1H -RMN 1D nous permet d'identifier les protons alors que le spectre ^1H -RMN 2D nous permet d'émettre une hypothèse sur la localisation des groupements azobenzène et pyridine par rapport au macrocycle.*

3. Dynamique en solution par études ^1H -RMN 1D et 2D

Des études antérieures³² ont montré que l'isomère *E* d'un groupement azobenzène est plus stable d'environ 50 kJ/mol que l'isomère *Z*. De plus, la barrière énergétique de l'état photo-excité est de 96 kJ/mol faisant de l'isomère *E* l'espèce prédominante dans le noir à température ambiante. Le spectre ^1H -RMN a été enregistré après solubilisation de **PEGazo** dans CD_3CN à l'abri de la lumière et à température ambiante (Annexe I. Figure C14). Le Schéma 3 correspond aux structures chimiques de *E*-**PEGazo** et *Z*-**PEGazo** munies de l'attribution des protons. Le composé **PEGazo** s'avère être un mélange des isomères *E*- et *Z*-, le premier étant le composé majoritaire d'après la spectroscopie ^1H -RMN. Cette observation est due à la photo-isomérisation sous lumière ambiante. Examinons dans un premier temps les signaux obtenus. L'attribution des protons a été menée sur la base de dérivés d'azobenzène, précédemment décrits dans la littérature.^{33,34} Dans la région des aromatiques, le spectre ^1H -RMN de *E*-**PEGazo** (Annexe I. Figure C14) présente un seul ensemble de signaux. En particulier, les deux doublets doublet à 8,6 ppm ($J = 5,1$ Hz) et 7,96 ppm ($J = 8,5$ Hz) correspondent aux protons H_t et H_i . Les deux doublets à 7,93 ppm ($J = 6,9$ Hz) et 7,87 ppm ($J = 8,5$ Hz) peuvent être attribués à H_o et H_k de l'isomère *E* de l'azobenzène. Le doublet à 7,66 ppm ayant une constante de 5,1 Hz correspond à H_s . Enfin, le multiplet entre 7,62-7,52 ppm est attribué aux deux protons H_p et H_q .

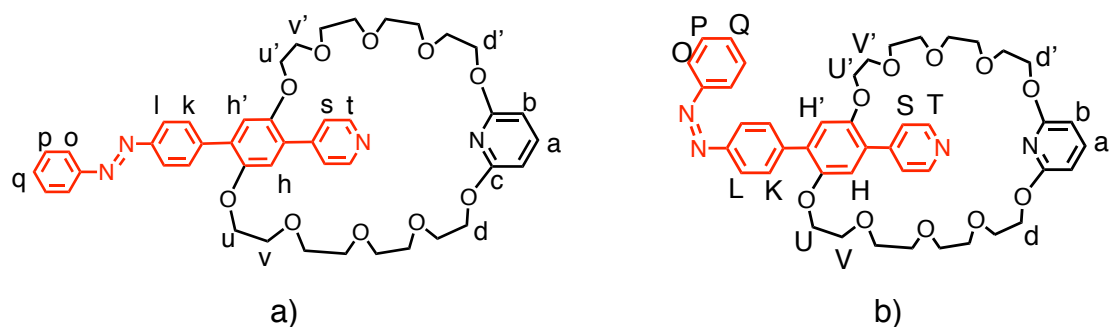


Schéma 3 : Structures chimiques et attribution des protons de a) **E-PEGazo** et b) **Z-PEGazo**.

En effectuant un agrandissement significatif sur la partie des déplacements chimiques des protons aromatiques aux alentours de 7,0 ppm on observe trois signaux non significatifs par rapport à ceux attribués pour **E-PEGazo** (Annexe I. Figure C15). Ces derniers sont très probablement caractéristiques de **Z-PEGazo** en proportion bien évidemment infime par rapport à **E-PEGazo**. Afin d'obtenir confirmation, une étude à température variable a été effectuée dans CD_3CN . Des acquisitions de spectres ^1H - RMN d'un échantillon de **PEGazo** conservé préalablement à température ambiante ont été effectuées à différentes températures : 25°C, 40°C, 60°C et 80°C (Figure 8).

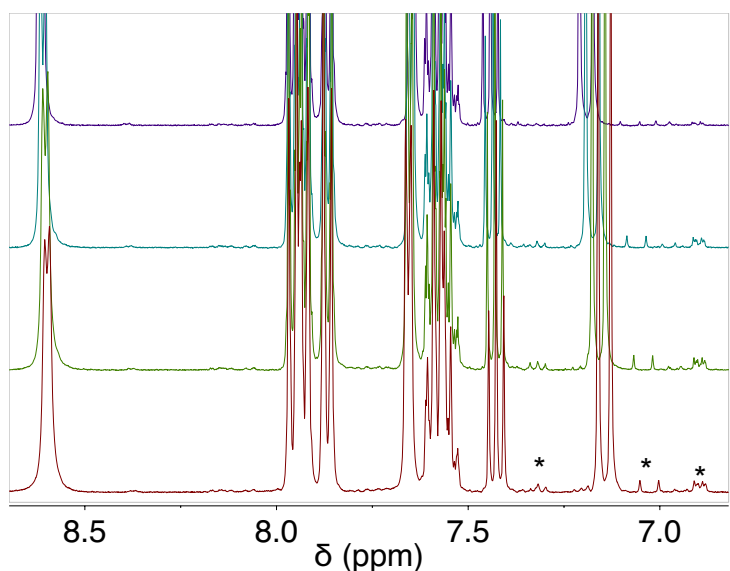


Figure 8 : Spectres d'un échantillon ^1H -NMR (région des déplacements chimiques des protons aromatiques) de **PEGazo** à température ambiante (trace 1), à 40°C (trace 2), à 60°C (trace 3), à 80°C (trace 4).

Lorsque la température augmente progressivement, ces signaux disparaissent complètement aux alentours 7,0 ppm. Ainsi, il est fort probable qu'en chauffant, l'infime proportion de **Z-PEGazo** présente dans l'échantillon analysé se soit isomérisée thermiquement en **E-PEGazo**. Chaque échantillon examiné par spectroscopie ^1H -RMN ou optique a été chauffé au préalable avant toute étude. Par souci de

simplification, nous nous permettrons dans la suite du propos d'assimiler l'isomérisation du groupe azobenzène à celle de l'ensemble du système **PEGazo**.

Le spectre ^1H - ^1H RMN NOESY de *E*-**PEGazo** a été enregistré dans CD_3CN à l'abri de la lumière à température ambiante (Figure 9). Les corrélations entre les protons du rotor et du stator sont limitées à celles entre H_s , H_t (groupement pyridine), H_k , H_l (groupement azobenzène) et les protons des chaînes PEGs tels que H_u ($\text{H}_{u'}$) et H_v ($\text{H}_{v'}$). Les protons H_q , H_p et H_o du benzène terminal du groupement azobenzène ne présentent aucune corrélation avec les chaînes PEGs indiquant une distance à ces dernières plus importante. Cette première lecture suggère que l'isomère *E* du groupement azobenzène sur le rotor est à l'extérieur de la boucle (Figure 9).

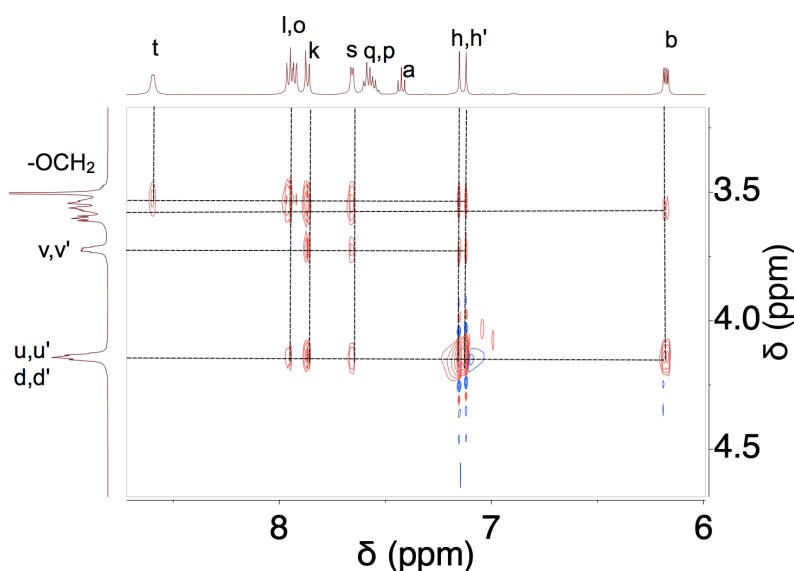


Figure 9 : Spectre 2D ^1H - ^1H -RMN NOESY de *E*-**PEGazo** à température ambiante.

Après cette première étude ^1H -RMN, nous pouvons affirmer qu'un échantillon de **PEGazo** préparé à l'abri de lumière, préalablement chauffé puis ramené à température ambiante, contient 100% de *E*-**PEGazo**. Afin de compléter l'étude du processus, nous avons donc été amenés à étudier la photo-commutation entre *E*-**PEGazo** et *Z*-**PEGazo** par spectroscopies optique et RMN.

B) Processus de photo-commutation

1. Étude photo-physique

Afin d'étudier les propriétés optiques et de photo-commutation de **PEGazo**, les spectres d'absorption ont été enregistrés dans l'acétonitrile ($1,0 \times 10^{-5}$ M) à température ambiante, avant et après irradiation. La Figure 10 b) présente l'évolution de l'absorbance de *E*-**PEGazo** en fonction du temps d'irradiation avec une lampe à 365 nm jusqu'à atteindre l'état photo-stationnaire. Il s'agit du processus de photo-isomérisation *E*-**PEGazo** $\rightarrow$ *Z*-**PEGazo** (Figure 10 a)).

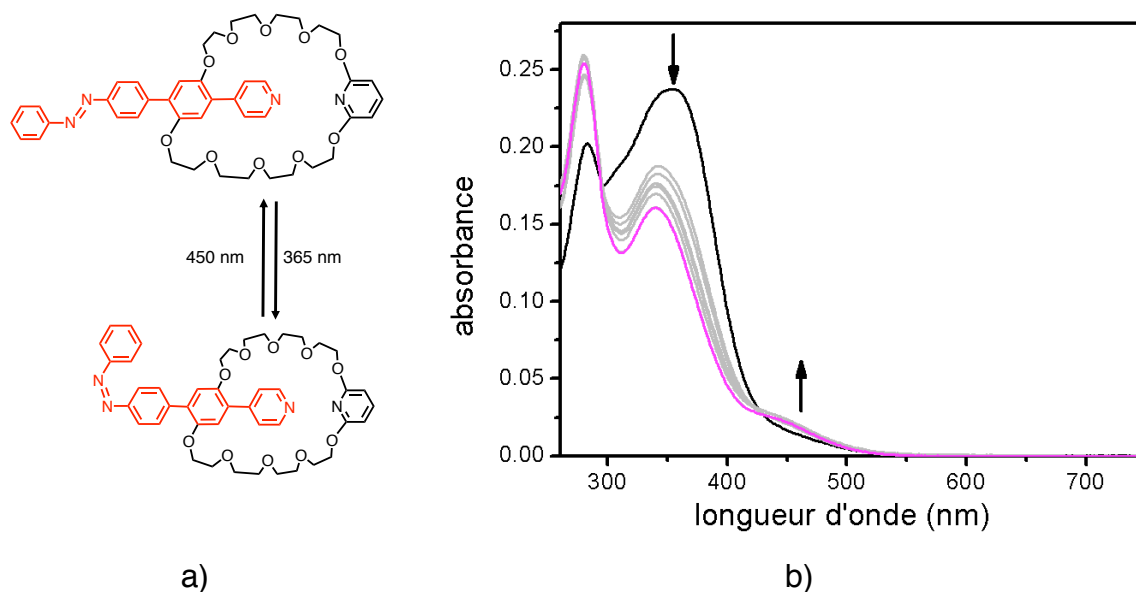


Figure 10 : a) Processus de photo-isomérisation de **PEGazo** b) Spectres d'absorption UV-visible d'un échantillon de *E*-**PEGazo** ($1,0 \times 10^{-5}$ M) dans CH_3CN avant irradiation (trace noire) et après 30 s d'irradiation ($\lambda_{\text{exc}} = 365$ nm, trace magenta) à température ambiante. Cette dernière correspond à l'état photo-stationnaire (PSS_{365}). Les traces grises correspondent aux temps d'irradiation intermédiaires. Les flèches noires indiquent la variation de l'absorbance au cours de l'irradiation.

Les spectres d'absorption de **PEGazo** présentent trois bandes d'absorption (Figure 10 b)). Aux longueurs d'onde les plus courtes, la bande étroite et intense ($\epsilon = 2,0 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) centrée à $\lambda_{\text{abs}} = 283$ nm peut être attribuée à une transition autorisée de spin $\pi \rightarrow \pi^*$ centrée sur le ligand. A $\lambda_{\text{abs}} = 352$ nm, une bande avec une intensité plus élevée ($\epsilon = 2,4 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) est présente et peut être attribuée à une transition $\pi \rightarrow \pi^*$ centrée sur

le fragment azobenzène. La bande d'absorption la moins intense ($\varepsilon = 400 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) centrée à $\lambda_{\text{abs}} \approx 450 \text{ nm}$ correspond à la transition interdite par symétrie $n \rightarrow \pi^*$. Ces attributions ont été effectuées sur la base de résultats décrits précédemment.³⁴ En irradiant de façon continue l'échantillon **E-PEGazo** ($\lambda_{\text{exc}} = 365 \text{ nm}$ permettant l'isomérisation) on observe une diminution de l'absorbance autour de $\lambda_{\text{abs}} = 352 \text{ nm}$ (bande $\pi \rightarrow \pi^*$) et une augmentation de celle-ci autour de $\lambda_{\text{abs}} = 450 \text{ nm}$ (bande $n \rightarrow \pi^*$, traces grises, Figure 10 b)). Ces caractéristiques observées indiquent la photo-isomérisation **E-PEGazo** $\rightarrow$ **Z-PEGazo** jusqu'à ce que l'état photo-stationnaire stable (PSS₃₆₅) soit atteint (trace magenta, Figure 10 b)).

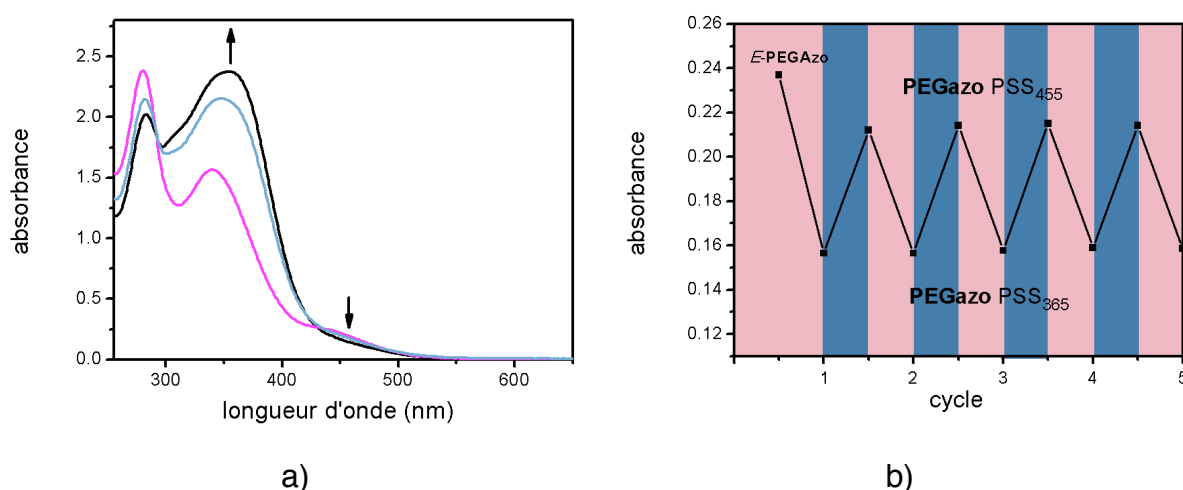


Figure 11 : a) Spectres d'absorption UV-visible d'un échantillon de **PEGazo** ($1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$) dans CH_3CN au PSS₃₆₅, (trace violette) et après irradiation $\lambda_{\text{exc}} = 455 \text{ nm}$ (trace turquoise) jusqu'à ce que le PSS₄₅₅ est atteint. Afin de comparer, le spectre **E-PEGazo** est présenté (trace noire). L'irradiation est effectuée à température ambiante. Les flèches noires indiquent la variation de l'absorbance au cours de l'irradiation. b) Variation de l'absorbance à $\lambda_{\text{abs}} = 340 \text{ nm}$ en fonction du cycle d'irradiation de nature UV ($\lambda_{\text{exc}} = 365 \text{ nm}$) et visible ($\lambda_{\text{exc}} = 455 \text{ nm}$) démontrant la réversibilité du processus de photo-commutation.

Afin de s'assurer de la photo-commutation du système **PEGazo**, une expérience d'irradiations successives et alternées aux longueurs d'onde d'excitation $\lambda_{\text{exc}} = 365 \text{ nm}$ et $\lambda_{\text{exc}} = 455 \text{ nm}$ a été menée. Un premier spectre UV-visible d'un échantillon **E-PEGazo** dans CH_3CN ($1,0 \times 10^{-5} \text{ M}$) dans une cuvette en quartz a été enregistré (trace noire, Figure 11 a)). Ce même échantillon a ensuite été irradié une première fois avec une lampe de longueur d'onde $\lambda_{\text{exc}} = 365 \text{ nm}$ sous agitation jusqu'à atteindre l'état photo-stationnaire stable à 365 nm (Figure 11 a), trace violette). Celui-ci échantillon a

ensuite subi une deuxième irradiation, avec une lampe de longueur d'onde $\lambda_{\text{exc}} = 455$ nm sous agitation jusqu'à atteindre l'état photo-stationnaire stable à 455 nm (PSS₄₅₅, Figure 11 a), trace turquoise). Ce processus d'irradiation alternée a été réitéré sept fois. De façon remarquable, la commutation entre les PSS₃₆₅ et PSS₄₅₅ peut être répétée avec fiabilité, un prérequis pour fabriquer un système rotatif contrôlé par la lumière (Figure 11 b)).

*Afin d'évaluer les corrélations du groupement azobenzène dans sa forme E avec les protons des chaînes PEGs notamment, il s'est avéré judicieux de mener une expérience de cinétique d'isomérisation **Z-PEGazo** → **E-PEGazo**. Ainsi, en calculant la vitesse du processus nous pourrions nous assurer que **Z-PEGazo** est présent en quantité suffisante sur l'échelle de temps d'une expérience ¹H-RMN bi-dimensionnelle.*

2. Cinétique d'isomérisation **Z-PEGazo** → **E-PEGazo**

Afin d'évaluer la cinétique d'isomérisation **Z-PEGazo** → **E-PEGazo**, un échantillon de ce dernier dissout dans l'acétonitrile ($1,0 \times 10^{-5}$ M) à température ambiante sous agitation magnétique a été irradié avec une lampe de longueur d'onde $\lambda_{\text{exc}} = 365$ nm jusqu'à atteindre l'état photo-stationnaire stable (Figure 12 a), trace magenta). Un spectre d'absorption a ensuite été enregistré toutes les deux heures jusqu'à ce que l'absorption cesse de varier, indiquant la relaxation thermique complète de **Z-PEGazo** en **E-PEGazo** (Figure 12 a), trace noire). La constante de vitesse $k_{Z \rightarrow E}$ de premier ordre peut être calculée en suivant l'évolution de l'absorbance à une longueur d'onde donnée en utilisant l'expression suivante³⁵:

$$k_{Z \rightarrow E} \times t = \ln \frac{A_0 - A_\infty}{A_t - A_\infty}$$

avec $k_{Z \rightarrow E}$ la constante de vitesse de relaxation thermique en h^{-1} et t le temps en heures. A_0 , A_∞ , et A_t sont les absorbances de la solution à l'instant initial, à la fin de la relaxation thermique et à l'instant t respectivement. D'après les valeurs du coefficient d'extinction molaire à $\lambda_{\text{abs}} = 340$ nm, un mécanisme mono-moléculaire pour le processus de relaxation thermique de **Z-PEGazo** en **E-PEGazo** est confirmé (Figure 12 b). La constante de vitesse calculée est de $1,1 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$.

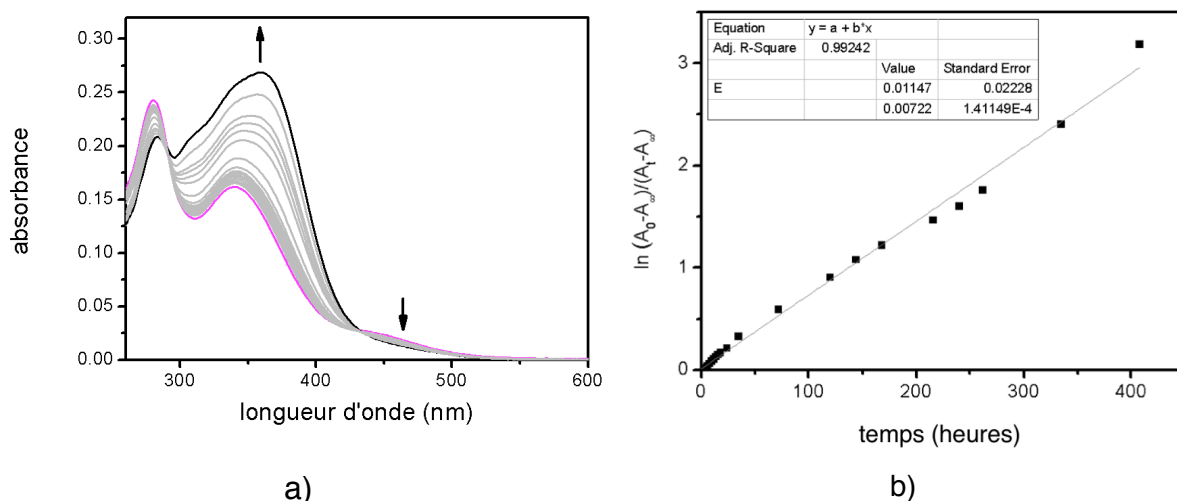


Figure 12 : a) Évolution de l'absorbance de **PEGazo** (1.0×10^{-5} M, CH_3CN) en fonction du temps. Spectres d'absorption UV-visible de **PEGazo** (1.0×10^{-5} M, CH_3CN) au PSS_{365} (trace magenta) et de **E-PEGazo** ayant relaxé thermiquement (trace noire). L'échantillon a d'abord été irradié jusqu'à ce que le PSS_{365} ait été atteint puis gardé à l'abri de la lumière. Les flèches noires indiquent la variation de l'absorbance au cours de l'irradiation. b) Régression linéaire de l'équation cinétique utilisant les données d'absorption à 340 nm.

Étant donnée la cinétique lente d'isomérisation $Z \rightarrow E$ d'un échantillon **PEGazo** avec un temps de demi-vie estimé à 96 heures, les expériences RMN mono et bidimensionnelle d'un échantillon de **PEGazo** après irradiation jusqu'au PSS_{365} sont parfaitement justifiées.

3. Etudes ^1H -RMN

Afin de confirmer le processus de commutation photo-induit $E \rightarrow Z$ et de caractériser la composition des états photo-stationnaires stable à 365 nm et 455 nm, un échantillon de **E-PEGazo** dans CD_3CN de concentration 10^{-3} M, puis ajout de 1 μL de pentafluorotoluène comme référence (Figure 13, trace 1), a été irradié avec une lampe de longueur d'onde $\lambda_{\text{exc}} = 365$ nm jusqu'au PSS_{365} . L'intégration des signaux du spectre ^1H -RMN fournit un ratio de 36 : 64 de **E-PEGazo** : **Z-PEGazo** pour la composition du PSS_{365} (Figure 13, trace 2).

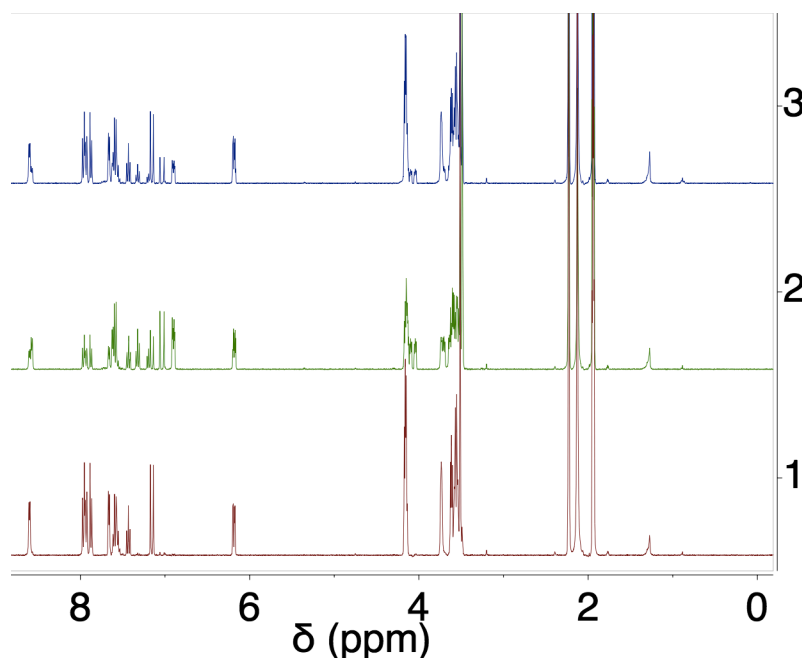


Figure 13 : Spectres ^1H -RMN d'un échantillon de **E-PEGazo** (10^{-3} M, 1 μL de pentafluorotoluène, CD_3CN , température ambiante) (trace 1), à l'état photo-stationnaire stable $\lambda_{\text{exc}} = 365$ nm (trace 2), à l'état photo-stationnaire stable $\lambda_{\text{exc}} = 455$ nm (trace 3).

Le même échantillon a ensuite été irradié avec une lampe de longueur d'onde $\lambda_{\text{exc}} = 455$ nm jusqu'au PSS₄₅₅ (Figure 13, trace 3). L'intégration des signaux du spectre ^1H -RMN fournit un ratio de 73 : 27 de **E-PEGazo** : **Z-PEGazo** pour la composition de cet état. Nous avons donc cherché ensuite à étudier la modification de la barrière rotationnelle après irradiation d'un échantillon de **E-PEGazo** ($\lambda_{\text{exc}} = 365$ nm) jusqu'au PSS₃₆₅ par spectroscopie ^1H -RMN bidimensionnelle dans un premier temps. Le spectre ^1H - ^1H RMN NOESY d'un échantillon de **PEGazo** au PSS₃₆₅ dans CD_3CN est présenté Figure 14. Comme attendu, des signaux caractéristiques de **Z-PEGazo** apparaissent au PSS₃₆₅ suite à la photo-isomérisation alors que ceux caractéristiques de **E-PEGazo** diminuent. En effet, des corrélations entre les protons de **E-PEGazo** peuvent être notées en comparaison avec le spectre 2D ^1H - ^1H -RMN NOESY présenté Figure 9. Cependant, les corrélations caractéristiques de **Z-PEGazo** sont prédominantes par rapport à son isomère *E* thermodynamiquement plus stable.

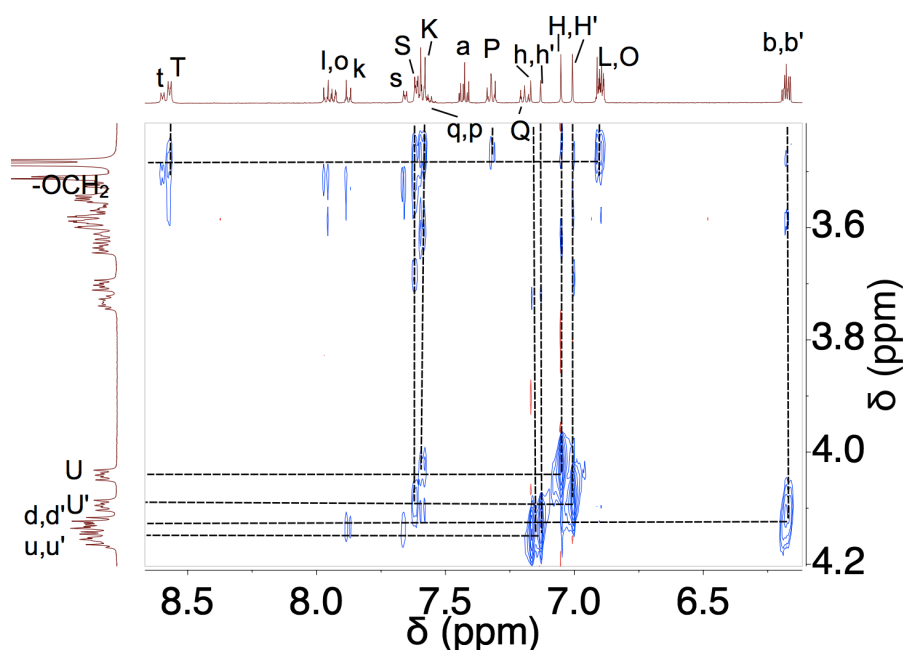


Figure 14 : Spectre
2D ^1H - ^1H -RMN
NOESY de
PEGazo à l'état
photo-stationnaire
stable, $\lambda_{\text{exc}} = 365$, à
température
ambiante.

Pour *E*-**PEGazo**, les corrélations intenses entre les protons des groupements aromatiques du rotor et ceux du stator précédemment observées (Figure 9) le sont toujours (Figure 14). Cependant pour *Z*-**PEGazo** des tâches de corrélations distinctes, également intenses, à des déplacements chimiques différents sont désormais à noter entre $\text{H}_{\text{H}'}$ et $\text{H}_{\text{U}'}$ (7,01 et 4,09 ppm) et entre H_{H} et H_{U} (7,05, 4,04 ppm). A cela s'ajoutent, de nouvelles corrélations entre H_{O} , H_{P} et les protons des chaînes PEGs par rapport à *E*-**PEGazo**. Ces nouveaux faits expérimentaux viennent confirmer que le groupement azobenzène dans sa forme *Z* se rapproche de façon significative des protons des chaînes PEGs. De plus, une dissymétrie des corrélations entre les protons $\text{H}_{\text{U}'}$, H_{U} et H_{K} , H_{S} des fragments laissent fortement penser à un enroulement particulier des chaînes PEGs autour du rotor. Une telle observation vient soutenir l'idée d'une possible rotation du rotor dans sa forme *Z* au travers du macrocycle de *Z*-**PEGazo**.

*Afin de consolider cette idée, nous nous sommes tournés vers une inspection théorique offrant un point de vue microscopique susceptible de compléter l'étude expérimentale menée. La flexibilité des chaînes PEGs les rend intéressante d'un point de vue synthétique mais rend leur étude théorique particulièrement délicate. Elles sont donc à ce titre des cibles attirantes. Partant de la structure cristalline du tourniquet **T4** (Chapitre 1) et en y apportant les modifications chimiques judicieuses, des études de*

dynamique moléculaire et des calculs DFT de structures électroniques ont été menés par les Pr. A. Chaumont, R. Marquardt et V. Robert.

C) Inspection théorique

1. Dynamique moléculaire

En vue d'étudier la dynamique des deux isomères *E*-PEGazo et *Z*-PEGazo dans CH₃CN, le Pr. A. Chaumont a effectué des simulations de dynamiques moléculaires (MD) classiques (par opposition à quantiques, Annexe VI.). Chaque système consiste en une molécule unique **PEGazo** dans sa configuration *E* ou *Z* baignant dans 1000 molécules de CH₃CN. Le temps de la dynamique a été fixé à 20 μ s. En utilisant la statistique de Boltzmann, les surfaces d'énergie libre ont été dérivées (Figure 15 a)) de ces trajectoires.

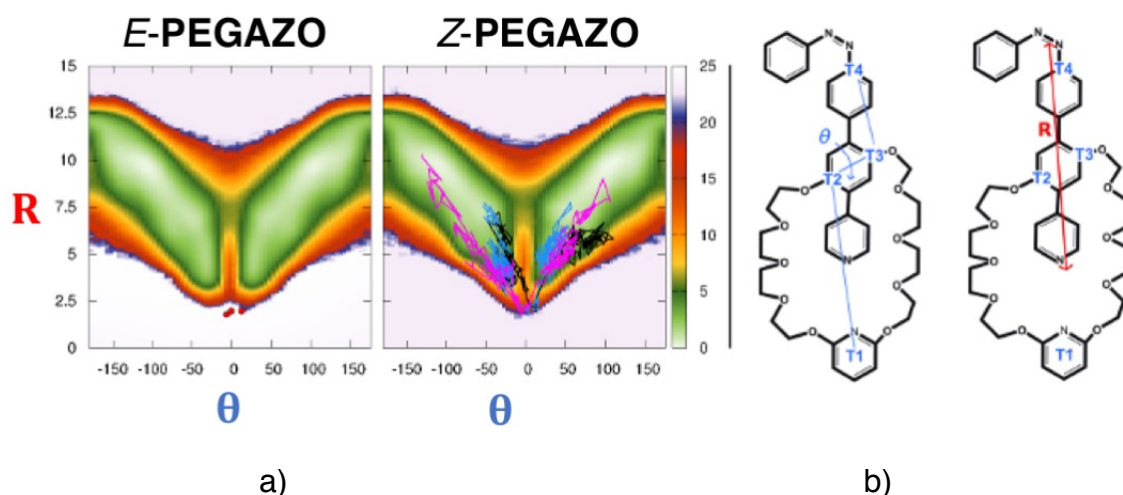


Figure 15 : a) Surface d'énergie libre (kJ/mol) en fonction de la distance *R* (Å) et de l'angle θ (°) pour *E*-PEGazo et *Z*-PEGazo. Les chemins empruntés par *Z*-PEGazo pendant le passage du rotor au travers de la boucle PEG via le groupement azobenzène dans sa forme *Z* (IN) sont reportés en noir (passage 1, 1,5 μ s), bleu (passage 2, 13,7 μ s) et violet (passage 3, 16,2 μ s) durant les 20 μ s de simulation. Chaque chemin emprunté débute 50 ps avant et finit 50 ps après chaque traversée. b) Définitions de l'angle dièdre θ et de la distance *R*.

Les deux coordonnées utilisées sont les distances entre le centre du groupement azobenzène et le centre de masse du stator (distance *R*, Figure 15 b)) et l'angle dièdre

θ (Figure 15 b)). Ce dernier peut être vu comme l'angle entre le plan du stator et le plan du rotor (défini par $\angle(T1-T2-T3-T4)$). Les valeurs pour lesquelles $\theta = 0^\circ$ et $\theta = 180^\circ$ correspondent au rotor traversant la boucle PEG via les groupements azobenzène et pyridine, respectivement. Le minimum de la surface d'énergie libre (appelé **MIN**) est le même pour les deux isomères *E*-**PEGazo** et *Z*-**PEGazo** (région verte, Figure 15a)). Il correspond à la situation où le rotor est perpendiculaire au stator. *E*-**PEGazo** et *Z*-**PEGazo** sont caractérisés par des angles dièdres dont les valeurs sont d'environ 100° . La grande flexibilité des chaînes PEGs du stator mène à une région autour de ce minimum correspondant à des conformations quasi-isoénergétiques des chaînes PEGs (moins de 1 kJ/mol de différence énergétique pour $\theta \in [75^\circ, 125^\circ]$ avec différentes valeurs de **R**). A partir de ce minimum (**MIN**), le passage du groupement pyridine du rotor au travers de la boucle PEG (appelée configuration **OUT**) est caractérisé par un angle $\theta = 180^\circ$ et une distance **R** = 12 Å. La barrière d'énergie associée à cet événement est estimée à 2-3 kJ/mol, accessible à température ambiante. Au contraire, le passage du groupement azobenzène au travers de la boucle PEG ne semble possible que lorsque ce dernier est en configuration *Z* (appelée configuration **IN**, Figure 16). La structure associée est alors caractérisée par un angle $\theta = 0^\circ$ et une distance **R** = 2 Å. Cette région est échantillonnée dans le cas de *Z*-**PEGazo** alors qu'elle ne l'est pas dans le cas de *E*-**PEGazo**. Le groupement azobenzène en configuration *E* bloque le rotor dans une conformation faciale (**IN**, Figure 16). Ces répulsions sont inexistantes dans la configuration *Z*. Il est cependant surprenant de noter que la différence d'énergie libre entre les configurations **MIN** et **IN** pour un isomère donné est plus importante pour l'isomère *Z* que pour l'isomère *E* ($\Delta G = 4-5$ kJ/mol vs. 1-2 kJ/mol). Il est vraisemblable que dans la configuration *E*, les interactions π - π entre le groupement benzyle connecté au fragment azobenzène et le groupement pyridine du stator soient à l'origine de cette différence d'énergies relatives.

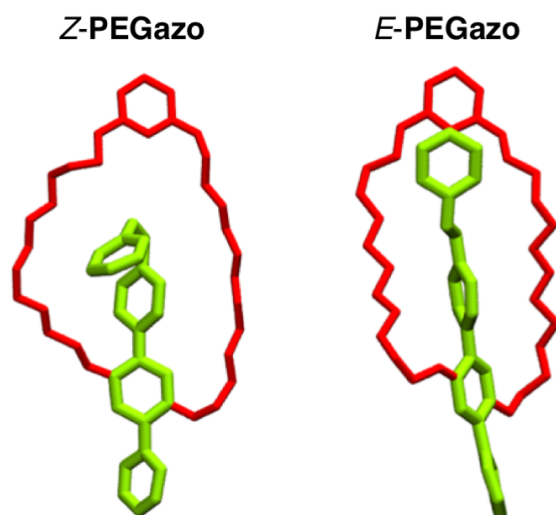


Figure 16 : Vues du dessus tirées de la simulation de dynamique moléculaire de la configuration **IN** pour les deux isomères **Z-PEGazo** (gauche) et **E-PEGazo** (droite).

La trajectoire révèle que le rotor traverse la boucle PEG via le groupement azobenzène dans sa configuration *Z* trois fois durant la vingtaine de μs de simulation (Figure 17). A partir de ces trajectoires, la barrière d'énergie libre de rotation pour **Z-PEGazo** est estimée à 20 kJ/mol. Il est intéressant de noter que pour **E-PEGazo** les coordonnées des états de transition résident à l'extérieur des régions échantillonnées (Figure 15 a), points rouges) soulignant un mouvement de rotation interdit.

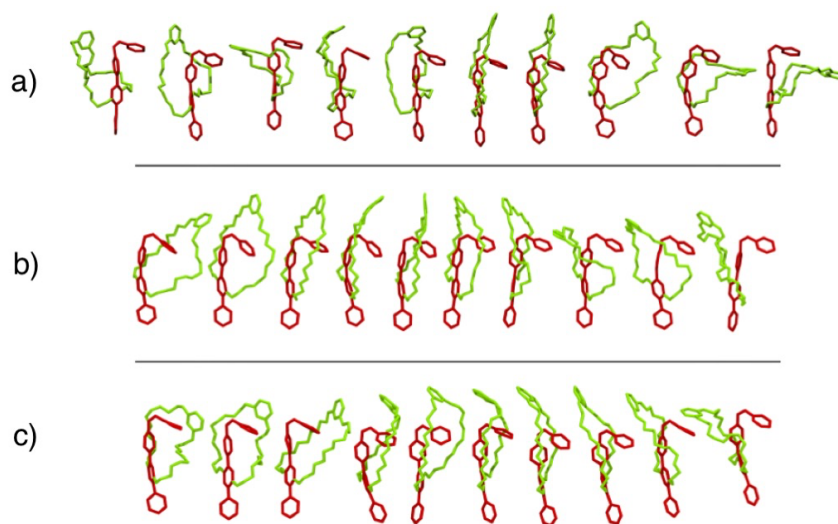


Figure 17 : Images instantanées tirées de la simulation MD montrant le passage de la boucle PEG via le groupement azobenzène *Z* après 1,5 μs a), 13,7 μs b) et 16,2 μs c).

Afin de s'assurer de la validité des approches paramétrées, nous nous sommes tournés vers des calculs *ab initio* types DFT menés par les Pr. V. Robert et R. Marquardt.

2. Calculs de structures électroniques

Afin de valider les conclusions obtenues en dynamique classique moléculaire, des calculs *ab initio* DFT (Annexe VI.) ont été effectués par le Pr. V. Robert en utilisant comme points de départ les structures géométriques extraites des simulations dynamiques (**MIN**, **IN** et **OUT**). Signalons dès à présent que ces structures ont été optimisées sans aucune contrainte géométrique et révèlent comme attendu la présence de trois minima. L'optimisation DFT conduit à des structures d'énergies comparables (différences inférieures à 0,2 eV, ou 20 kJ/mol, Tableau 1) pour chacun des isomères *E*-PEGazo et *Z*-PEGazo. L'identification des stations **IN** ($\theta = 0^\circ$), **OUT** ($\theta = 180^\circ$) et **MIN** ($\theta = 130^\circ$) soulignent la multistabilité du système en accord avec les simulations classiques (Figure 18).

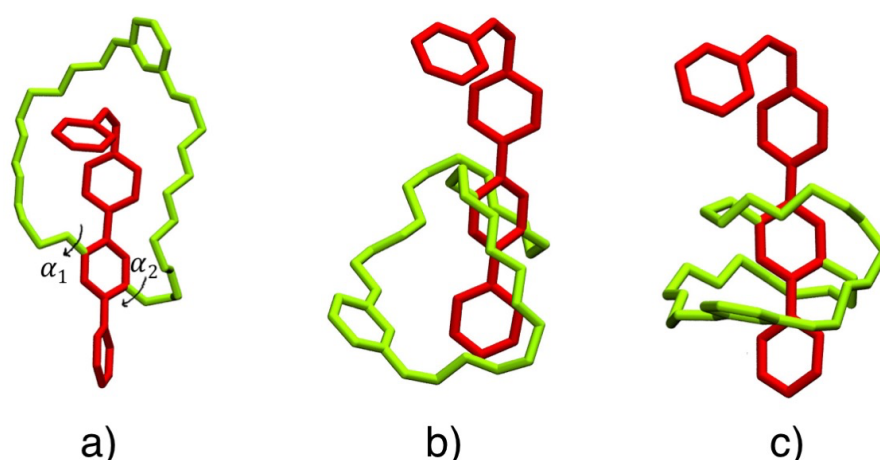


Figure 18 : Structures géométriques a) **IN** b) **OUT** et c) **MIN** optimisées pour *Z*-PEGazo. En annexe, les structures géométriques pour *E*-PEGazo sont disponibles (Annexe I. Figure C16).

Tous les calculs ont été menés en incorporant une correction pour tenir compte des interactions faibles (van der Waals) alors que le solvant (CH_3CN) est introduit sous forme d'un continuum polarisable (PCM). Le passage d'une station à l'autre peut être vu comme la modulation concertée des deux angles dièdres le long des liaisons C-O. Ces angles seront désormais notés α_1 et α_2 (Figure 18 a)). L'évolution des angles dièdres (Tableau 1) indique un mouvement conrotatoire de la station **IN** vers la station **OUT** (Figure 18 b)). Alors que les structures géométriques **IN** révèlent une allure d'anneau pour les chaînes PEGs, les structures géométriques **OUT** sont plus

compactes. Une torsion significative est observée avec une organisation hélicoïdale des chaînes PEG forçant finalement le groupement azobenzène à se positionner en dehors de la boucle pour la structure géométrique **MIN**. Cette géométrie est caractérisée par une quasi perpendicularité entre le plan moyen de la boucle PEG et le bras pyridine-azobenzène (Figure 18 c)). Ces observations tirées des calculs sont en accord avec les corrélations soulignées précédemment par spectroscopie ^1H -RMN bidimensionnelle. Signalons que l'évolution de la station **OUT** vers la station **MIN** laisse l'angle α_2 quasiment inchangé (Tableau 1, ligne 3).

	IN	OUT	MIN
énergies Z/E (eV)	0,64/0,02	0,59/0,15	0,43/0
Z/E α_1 (°)	-26/-29	111/109	30/27
Z/E α_2 (°)	60/6	-105/-106	-115/-116
Z/E θ (°)	6/16	175/172	131/139

Tableau 1 : *Energies calculées DFT (eV) et valeurs des angles dièdres (°) correspondant α_1 et α_2 pour E-PEGazo et Z-PEGazo. L'énergie de la structure MIN de E-PEGazo est prise comme référence. Les structures IN, OUT et MIN correspondent aux différentes stations identifiées au cours du processus. Rappel : 1eV = 96,5 kJ/mol*

Ces calculs soulignent le rôle majeur joué par les interactions faibles qui sont à l'origine d'un repliement progressif des chaînes PEGs. Comme attendu, les énergies de **E-PEGazo** sont inférieures à celles de **Z-PEGazo** (Tableau 1, ligne 1). Remarquons d'abord que la différence d'énergie entre les stations **OUT** et **MIN** est indépendante de l'isomérisation Z/E ($0,59 - 0,43 = 0,16$ eV et $0,15$ eV, Tableau 1, ligne 1). Le mouvement du rotor est donc bien contrôlé par l'entrée du groupement azobenzène dans la boucle des chaînes PEG.

Pour **E-PEGazo**, les stations **IN** et **MIN** sont quasi-dégénérées (différence d'énergie inférieure à 25 meV ce qui correspond à la température ambiante 300K). Le blocage observé par dynamique classique doit se traduire par une barrière d'activation rotationnelle liée à l'entrée du groupement azobenzène dans la boucle.

Aussi, partant de la station **IN** avons-nous cherché à forcer cette entrée pour extraire une estimation de la barrière d'activation. En contraignant les valeurs des angles α_1 et α_2 , des optimisations de géométrie ont été menées. Une barrière d'énergie rotationnelle a été estimée à 0,51 eV (50 kJ/mol). Cette valeur vient confirmer un blocage de la rotation entre les deux stations **IN** et **MIN** quasi-isoénergétiques. Pour compléter cette analyse et tenir compte de la nature quantique des objets étudiés, un examen d'un possible effet tunnel a été mené. Ce travail est à ce jour exploratoire.

La situation est différente pour **Z-PEGazo** pour lequel la station **IN** est décalée de 0,19 eV (18,3 kJ/mol) au-dessus de la station **MIN**. Cette valeur issue des calculs de structures électroniques nous indique par conséquent que la cinétique est essentiellement gouvernée par la thermodynamique réduite aux effets enthalpiques. Rappelons ici que la barrière d'activation rotationnelle a été évaluée à 20 kJ/mol à partir des simulations classiques (valeur très proche 18,3 kJ/mol). La Figure 19 regroupe les informations combinant les approches classique et quantique suggérant une rotation de **Z-PEGazo**.

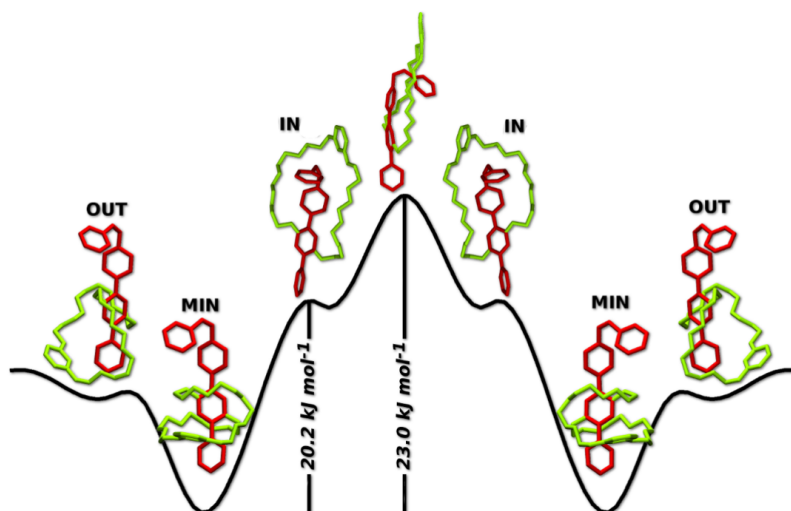


Figure 19 : Représentation schématique de la *variation d'énergie potentielle* pour **Z-PEGazo**, avec les *structures géométriques* et les *barrières d'énergie* correspondantes. Une Figure similaire est donnée en Annexe I. Figure C16) pour **E-PEGazo**.

III. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, la modulation de la cinétique de rotation a été étudiée à partir d'un système composé d'une partie flexible (chaînes PEGs) et d'un groupement photo-isomérisable (azobenzène). La description globale du mouvement restreinte à une rotation interne entre deux minima a été revisitée par l'utilisation de méthodes spectroscopiques (^1H -RMN mono et bidimensionnelle, UV-visible) et théoriques (simulations de dynamique moléculaire et calculs *ab initio*). Le processus d'interconversion entre différentes stations de ce système photo-commutable a pu ainsi être étudié à l'échelle microscopique. Deux minima locaux **IN** et **OUT** ont été mis en évidence. Le passage de l'un à l'autre a montré l'existence sur la surface d'énergie potentielle d'un minimum absolue **MIN**. De manière inattendue, l'étude numérique montre que la cinétique du processus est dictée par le passage du groupement azobenzène dans la boucle PEG depuis les stations quasi-dégénérées **MIN** et **IN**. La dynamique classique suggère que la rotation est bloquée cinétiquement pour l'isomère **E-PEGazo**. La barrière cinétique rotationnelle entre les deux stations a été estimée à 0,51 eV, piégeant ainsi l'isomère **E-PEGazo**. Dans le cas de **Z-PEGazo**, la dégénérescence **IN/MIN** est levée (0,19 eV) et le phénomène de rotation semble alors contrôlé par la thermodynamique avec une barrière d'énergie de rotation estimée à 0,20 eV. Ce type de dispositif peut être ainsi considéré comme un prototype dont la rotation interne est modulée par la lumière. Microscopiquement, cette dernière permet (i) l'isomérisation **Z/E** du groupement azobenzène, et (ii) la modulation les énergies relatives des stations pertinentes au mouvement de rotation (aspect thermodynamique) tout en modifiant les passages des unes autres (aspect cinétique).

- 1 X. Xie, G. A. Crespo, G. Mistlberger and E. Bakker, *Nature chemistry*, 2014, **6**, 202–207.
- 2 J.-P. Collin, D. Jouvenot, M. Koizumi and J.-P. Sauvage, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, 1850–1855.
- 3 P. Mobian, J.-M. Kern and J.-P. Sauvage, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 2392–2395.
- 4 V. Balzani, *Electron Transfer in Chemistry: Molecules-level electronics, imaging and information, energy and the environment*, Wiley-VCH, 2001.
- 5 A. Livoreil, J.-P. Sauvage, N. Armaroli, V. Balzani, L. Flamigni and B. Ventura, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 12114–12124.
- 6 V. Balzani, M. Clemente-León, A. Credi, B. Ferrer, M. Venturi, A. H. Flood and J. F. Stoddart, *PNAS*, 2006, **103**, 1178–1183.
- 7 H. Li, C. Cheng, P. R. McGonigal, A. C. Fahrenbach, M. Frasconi, W.-G. Liu, Z. Zhu, Y. Zhao, C. Ke, J. Lei, R. M. Young, S. M. Dyar, D. T. Co, Y.-W. Yang, Y. Y. Botros, W. A. Goddard, M. R. Wasielewski, R. D. Astumian and J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 18609–18620.
- 8 Demselben, *Annalen der Pharmacie*, **12**, 311–314.
- 9 G. S. Hartley, *Nature*, 1937, **140**, 281
- 10 T. Muraoka, K. Kinbara, Y. Kobayashi and T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 5612–5613.
- 11 T. Muraoka, K. Kinbara and T. Aida, *Chem. Commun.*, 2007, **0**, 1441–1443.
- 12 E. R. Kay, D. A. Leigh and F. Zerbetto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **46**, 72–191.
- 13 S. Shinkai, T. Nakaji, T. Ogawa, K. Shigematsu and O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 111–115.
- 14 S. Shinkai, M. Ishihara, K. Ueda and O. Manabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1985, **0**, 511–518.
- 15 V. Balzani, A. Credi, F. Marchioni and J. F. Stoddart, *Chem. Commun.*, 2001, **0**, 1860–1861.
- 16 H. Murakami, A. Kawabuchi, R. Matsumoto, T. Ido and N. Nakashima, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 15891–15899.
- 17 D.-H. Qu, Q.-C. Wang, J. Ren and H. Tian, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2085–2088.
- 18 M. Baroncini, S. Silvi, M. Venturi and A. Credi, *Chem. Eur. J.*, **16**, 11580–11587.

- 19 M. Baroncini, S. Silvi, M. Venturi and A. Credi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 4223–4226.
- 20 G. Ragazzon, M. Baroncini, S. Silvi, M. Venturi and A. Credi, *Nature Nanotech.*, 2015, **10**, 70–75.
- 21 N. Koumura, R. W. Zijlstra, R. A. van Delden, N. Harada and B. L. Feringa, *Nature*, 1999, **401**, 152–155.
- 22 J. Vicario, A. Meetsma and B. L. Feringa, *Chem. Comm.*, 2005, **0**, 5910.
- 23 M. Klok, N. Boyle, M. T. Pryce, A. Meetsma, W. R. Browne and B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 10484–10485.
- 24 J. Vachon, G. T. Carroll, M. M. Pollard, E. M. Mes, A. M. Brouwer and B. L. Feringa, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2014, **13**, 241–246.
- 25 M. M. Pollard, M. Klok, D. Pijper and B. L. Feringa, *Advanced Functional Materials*, 2007, **17**, 718–729.
- 26 L. Greb and J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 13114–13117.
- 27 M. Guentner, M. Schildhauer, S. Thumser, P. Mayer, D. Stephenson, P. J. Mayer and H. Dube, *Nature Communications*, 2015, **6**, 8406.
- 28 Y.-J. Choi, J.-T. Kim, W.-J. Yoon, D.-G. Kang, M. Park, D.-Y. Kim, M.-H. Lee, S. Ahn and K.-U. Jeong, *ACS Macro Lett.*, 2018, **7**, 576–581.
- 29 P. Commins and M. A. Garcia-Garibay, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 1611–1619.
- 30 Q. Li, G. Fuks, E. Moulin, M. Maaloum, M. Rawiso, I. Kulic, J. T. Foy and N. Giuseppone, *Nature Nanotech.*, 2015, **10**, 161–165.
- 31 H. M. D. Bandara and S. C. Burdette, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 1809–1825.
- 32 E. Merino and M. Ribagorda, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2012, **8**, 1071–1090.
- 33 K. M. Tait, J. A. Parkinson, A. C. Jones, W. J. Ebenezer and S. P. Bates, *Chemical Physics Letters*, 2003, **374**, 372–380.
- 34 G. Zimmerman, L.-Y. Chow and U.-J. Paik, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 3528–3531.
- 35 P. Sierocki, H. Maas, P. Dragut, G. Richardt, F. Vögtle, L. De Cola, F. Brouwer and J. I. Zink, *J. Phys. Chem. B*, 2006, **110**, 24390–24398.

Chapitre IV : Réseaux photo-sensibles à base de triarylamine

Résumé : Dans ce chapitre, nous nous intéressons à la préparation de réseaux de coordination basés sur des ligands arylamines. La motivation est le couplage de propriétés photo-physiques à des propriétés électrochimiques. Depuis une vingtaine d'années, ce domaine en pleine expansion a permis de produire des systèmes étendus aux applications aussi diverses que la luminescence, le stockage de gaz, la catalyse ou encore la séparation de petites molécules. Dans cette perspective, plusieurs ligands basés sur la plateforme arylamine ont d'abord été synthétisés. Les composés de coordination préparés ont alors été cristallisés en associant différents sels métalliques aux dérivés arylamines. Les cristaux obtenus ont ensuite été caractérisés par diffraction des rayons X sur monocristaux. Cette étude doit se poursuivre par des mesures photo-physiques et électrochimiques en solution et à l'état solide.

I. Introduction

A) Remarques préliminaires : intérêt de tels composés

Les triarylamine, colorants très largement utilisés dans le domaine de l'électronique organique, révèlent d'excellentes propriétés électroniques, une stabilité chimique et l'existence d'états photo-excités stabilisés par la délocalisation électronique sur les noyaux aromatiques.¹ Il est intéressant de noter que les triarylamine appartiennent à une classe de composés organiques photo-générateurs et conducteurs qui ont notamment permis de remplacer les photo-récepteurs inorganiques toxiques tels que les dérivés de sélénium et ses alliages, ou encore les oxydes de zinc.² Les polymères et molécules basés sur des unités triarylamine ont montré leur intérêt en tant que transporteurs dans les diodes électroluminescentes organiques (OLEDs).³ Leur rôle majeur est de transférer les trous générés à l'anode vers la couche émissive où ils peuvent se recombinaison avec des électrons pour finalement émettre de la lumière. Les composés de type triarylamine sont également utilisés dans les cellules solaires organiques (OSCs). L'équipe du Pr. M. Grätzel a récemment décrit une cellule solaire à pigments photosensibles (DSC) d'efficacité chiffrée à 13 %. Dans ce travail, une structure photo-active de type *donneur* - π - *accepteur* est associée à un fragment de type arylamine (donneur d'électrons) connecté à une porphyrine de zinc (acceptrice d'électrons).⁴

Même si la structure, les propriétés optiques et électroniques des dérivés triarylamine ont été abondamment décrites dans la littérature, nous avons cherché à les mettre en forme dans des réseaux de coordination étendus. Dans un premier temps, nous nous intéresserons à leur préparation et à la mise en évidence de relations structure-propriétés. L'objectif à plus long terme est l'étude électrochimique et photo-physique de cette nouvelle classe de composés.

B) Préparation des ligands triarylamine

L'histoire des ligands de type triarylamine débute en 1873 avec la synthèse de la pristine, triphénylamine (TPA) non substituée. Celle-ci a été obtenue par réaction du potassium avec l'aniline et/ou la diphenylamine suivie de l'addition de bromobenzène à 300 °C (Voie A, Schéma 1).⁵ En 1907, les équipes des Pr. I. Goldberg et M. Nimerovsky préparent cette même molécule avec un rendement bien plus élevé en adoptant des conditions réactionnelles plus douces.⁶ Dans un premier temps, un dérivé d'acide anthranilique est synthétisé quantitativement par un couplage d'Ullmann utilisant le bromobenzène, le sel de potassium de l'acide anthranilique, et un sel de cuivre introduits en proportions stœchiométriques. Celui-ci est alors engagé dans un second couplage d'Ullmann avec l'iodobenzène en excès. Enfin, la dernière étape de décarboxylation permet d'obtenir la triphénylamine (TPA) avec un rendement total de 8% (Voie B, Schéma 1).

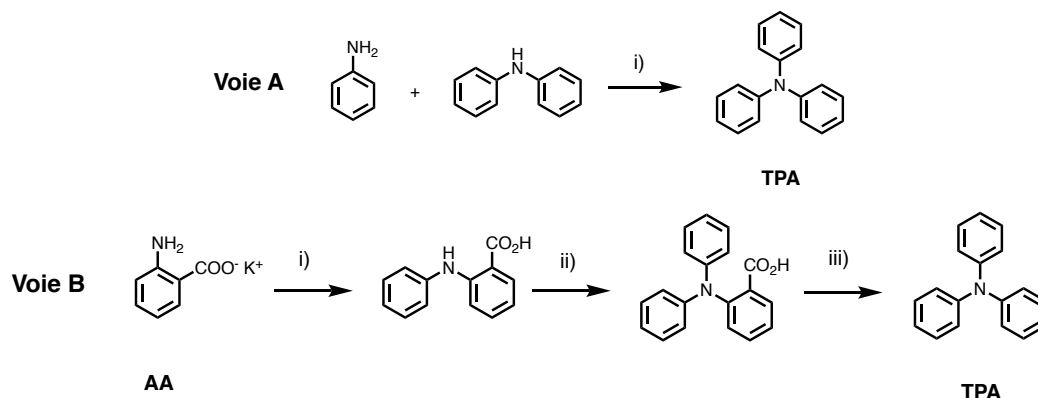


Schéma 1 : Synthèse de la triphénylamine (TPA) Voie A : i) bromobenzène, potassium, 300°C.⁵ Voie B : i) bromobenzène, cuivre, nitrobenzène; ii) iodobenzène, cuivre; iii) $\Delta > 200^\circ\text{C}$.⁶

Cette dernière stratégie a mené au développement de méthodes synthétiques où le cuivre intervient de façon catalytique. Des conditions réactionnelles plus douces ont été notamment employées par l'équipe du Pr. H. Zhang,⁷ afin de synthétiser des N-arylamines ou N,N-diarylamines avec de bons rendements (> 50%).

Dans les années 1990, les équipes des Pr. S. L. Buchwald⁸ et J. F. Hartwig⁹ ont développé simultanément des méthodes pour construire la liaison carbone-azote des

arylamines. Des N-arylations catalysées au Pd ont permis d'agrandir la famille des amines aromatiques. Plus récemment, le groupe du Pr. W. Song¹⁰ a proposé une amination des imidazolysulfonates pallado-catalysée avec le rac-BINAP comme ligand, ou un complexe de nickel pouvant défier le palladium. La synthèse des triarylamines a donc été optimisée avec des rendements satisfaisants leur conférant un caractère attractif supplémentaire.

C) Études des triarylamines

1. Structures

Les structures décrites ont été souvent étudiées par différentes techniques spectroscopiques. Les équipes des Pr. T. Kimura et M. Kubo ont déterminé en 1959¹¹ la structure moléculaire de la TPA à l'état gazeux au moyen de la diffraction d'électrons. Des informations structurales telles que les longueurs de liaison et des angles de valence (C-N-C de $116 \pm 2^\circ$) ont été obtenues par cette technique. Les auteurs ont précisé alors que les valeurs obtenues pouvaient être interprétées en utilisant un modèle d'atome azote trigonal plan (symétrie D_3), mais lui ont ensuite préféré une structure pyramidale (symétrie C_3) rendant compte des mouvements de torsions induits thermiquement. Les travaux du Pr. K. M. Kemmitt¹² sur la TPA et la tri-*p*-tolylamine ont fait appel à la spectroscopie infrarouge et ont confirmé la variabilité de l'arrangement autour de l'atome d'azote, invoquant des raisons stériques à l'état solide tout en soulignant la présence d'une géométrie hélicoïdale. Plus tard, le Pr. A. N. Sobolev et ses collaborateurs¹³ ont identifié par diffraction des rayons X une valeur de l'angle de valence C-N-C de $119,6^\circ$ pour la TPA et $119,0^\circ$ pour la tri-*p*-tolylamine. Des analogues de type Ar_3X ($X=P, As, P, Sb$) révèlent également une symétrie C_3 . Ces valeurs angulaires proches de 120° signalent une hybridation sp^2 de l'atome d'azote. En 2005, le Pr. H. V. Volden et ses collaborateurs étudient par diffraction des électrons en phase gazeuse et par des calculs *ab initio* la structure moléculaire de la TPA.¹⁴ En phase gazeuse, la molécule possède bien un axe C_3 .

Une connaissance détaillée de la structure des triarylamines nous permet à présent de décrire certaines des propriétés remarquables de cette famille. Ces dernières justifient le choix de ces dérivés pour la préparation de réseaux à l'état solide.

2. Propriétés rédox

Deux propriétés importantes des triarylamines sont l'oxydation aisée de l'atome d'azote central d'une part, et sa capacité à transporter des charges positives à partir d'espèces radicalaires et cationiques d'autre part.¹⁵ L'oxydation du TPA en TPA⁺ mène à une réaction en cascade, et notamment à la formation d'un dimère dicationique puis à l'élimination ultérieure de deux protons donnant l'espèce neutre N,N,N',N'-tétraphénylbenzidine (TBD) (Schéma 2).

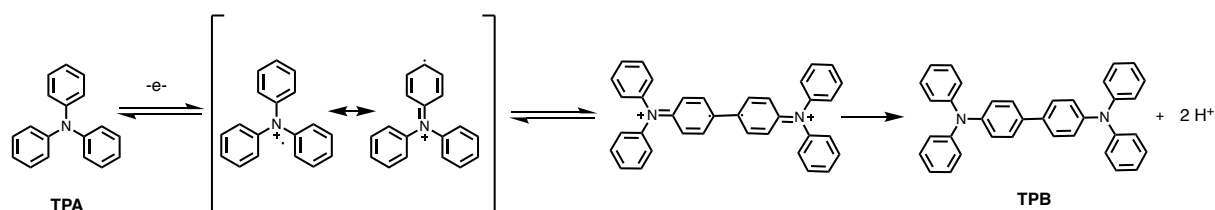


Schéma 2 : Réaction d'oxydation de la triphénylamine (TPA) et les réactions successives menant au N, N, N', N'-tétraphénylbenzidine (TBD).

Le Pr. C. Lambert et ses collaborateurs¹⁶ ont étudié par spectroscopie d'absorption et électrochimie des composés de type arylamine, substitués en para par des groupements méthyl, chloro et/ou méthoxy. L'utilisation de la voltamétrie cyclique (VC) a révélé l'existence d'un processus réversible d'oxydation correspondant à l'oxydation de l'espèce neutre Ar_3N en son radical cation. Les premiers potentiels d'oxydation sont de l'ordre de 100 à 700 mV. L'espèce triarylamine substituée par trois groupements méthoxy a pu être oxydée deux fois menant à l'espèce di-cationique. Les potentiels rédox de première vague d'oxydation sont résumés dans le Tableau 1. En fonction de la nature des substituants présents sur les cœurs arylamine, le comportement face à la réaction d'oxydation peut être différent. En effet, la présence de groupements type méthoxy facilite l'oxydation du cœur arylamine avec un potentiel de l'ordre de 109 mV.

Au contraire, les arylamines substituées par trois atomes de chlore mènent à des potentiels d'oxydation plus élevés, de l'ordre de 690 mV. Comme attendu, l'effet attracteur des atomes de chlore rend l'oxydation plus difficile.

	R ¹	R ²	R ³	E _{1/2} ^{ox} , mV
1	OMe	OMe	OMe	109
2	Me	Me	Me	322
3	Me	OMe	OMe	180
4	Me	Cl	Cl	576
5	OMe	Me	Me	250
6	OMe	Cl	Cl	463
7	Cl	Me	Me	460
8	Cl	OMe	OMe	290
9	Cl	Cl	Cl	691
10	Cl	OMe	Me	359

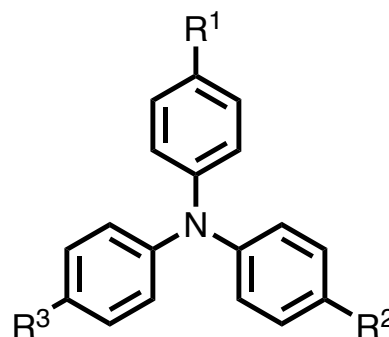


Tableau 1 : Effet des substituants Cl, OMe ou Me en position para sur des triarylamines et potentiels (mV) rédox de demi vague associés (référence ferrocène (Fc/Fc+) dans CH₂Cl₂).¹⁶

L'objectif de ce projet réside également dans l'étude des propriétés photo-physiques des dérivés de triarylamine. Une connaissance approfondie des études existantes dans la littérature est donc nécessaire pour mieux concevoir et caractériser dans un second temps les cibles synthétiques employés dans les réseaux moléculaires.

3. Propriétés photo-physiques

Le Pr. C. Lambert et ses collaborateurs ont également étudié les propriétés photo-physiques des édifices à base de triarylamines substitués.¹⁶ Ces derniers présentent une bande d'absorption dans le dichlorométhane voisine de 300 nm. Le composé **9** (Tableau 1) présente un déplacement bathochrome de son maximum d'absorption dû à l'effet accepteur des atomes de chlore stabilisant l'orbitale moléculaire (OM) basse vacante. Au contraire, le composé **1** (Tableau 1) substitué par trois groupements donneurs de type méthoxy mène à un déplacement hypsochrome. Pour les arylamines neutres de symétrie D₃ (*i.e.*, triangle équilatéral) l'excitation est attribuée à une transition de l'OM haute occupée vers l'OM basse (vacante dégénérée). Un effet Jahn-Teller est attendu, levant la dégénérescence (*i.e.*, triangle

isocèle) et signalé par deux transitions proches en énergie. Tout comme pour les analogues neutres, la spectroscopie des radicaux cations fait apparaître deux transitions vers les états excités actifs Jahn-Teller (composés C_3), ou non-dégénérés par substitution chimique (absence d'axe C_3). Dans les deux cas, deux états excités quasi-dégénérés sont attendus.

Le Pr. C. Lambert et ses collaborateurs ont également synthétisé une série de composés bis(triarylamine) pour lesquels les centres rédox sont caractérisés par différents potentiels, essentiellement modulés par le choix des substituants en para.¹⁷ Les radicaux cations dits à valence mixte de ces composés ont été préparés et étudiés in situ par spectroscopie UV/Vis/NIR couplée à l'électrochimie. Les radicaux cations révèlent une bande d'intervalence de transfert de charge (IVTC) dans la région proche infrarouge. En conséquence, les arylamines sont intéressantes comme briques pour la préparation de systèmes sièges de transfert électronique intramoléculaire ou d'interaction d'échange magnétique. Le Pr. R. A. Marcus (prix Nobel de chimie 1992) est l'initiateur des études théoriques visant à rationaliser les phénomènes de transfert d'électrons, notamment dans les systèmes inorganiques.¹⁸ Nous en rappelons les ingrédients physiques dictant le comportement des composés à valence mixte.

4. Transfert de charge dans les systèmes de type triarylamine

Les processus de transfert d'électron permettent d'assurer la transmission d'informations dans les architectures complexes. Ils sont souvent associés à des réactions de transfert de proton et de coupure de liaison. La respiration¹⁹ et la photosynthèse²⁰ impliquent une chaîne organisée de transferts électroniques à travers des protéines trans-membranaires de la cellule. Les systèmes associant plusieurs triarylamine peuvent être vus comme les équivalents organiques des composés à valence mixte inorganiques. Pour rappel, partons d'un système modèle symétrique formés de deux sites A et B (e.g. le célèbre complexe de Creutz-Taube²¹, Figure 1). La présence d'un électron excédentaire sur l'un des sites s'accompagne d'une respiration de la sphère de coordination, associée à une énergie dite de réorganisation

λ . D'autre part, un transfert d'électron n'est possible entre les sites A et B que s'il existe un recouvrement orbitalaire gouvernant un terme d'interaction V_{ab} .

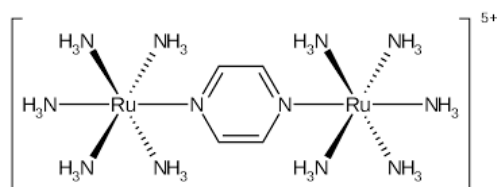


Figure 1 : *Complexe à valence mixte de Creutz-Taube impliquant formellement deux ions ruthénium au degré III et un électron excédentaire.*

Le modèle PKS (Piepho, Krausz et Schatz)²² a été développé en suivant la structure proposée par le Pr. R. A. Marcus. Les états électroniques résultent de la compétition entre l'énergie de réorganisation λ (modulation des sphères de coordination en fonction de l'état rédox du site) et l'énergie de transfert électronique V_{ab} . Alors que l'énergie de réorganisation favorise une localisation électronique (valence dite piégée), le couplage électronique tend à délocaliser l'électron excédentaire. Trois situations issues de la résolution analytique du modèle PKS sont résumées ci-après :

- $V_{ab} = 0$, les deux états A et B ne sont pas couplés : aucun transfert électronique n'est possible.
- $V_{ab} < \lambda / 4$: l'électron excédentaire est piégé sur l'un des deux sites, A ou B. On parle de couplage faiblement adiabatique.
- $V_{ab} > \lambda / 4$: l'électron excédentaire est délocalisé entre les deux sites A et B. On parle alors de couplage fortement adiabatique.

Ces trois situations ont donné naissance alors à la classification de Robin et Day des composés à valence mixte.²³ Le groupe du Pr. C. Lambert a étudié par spectroscopie infrarouge les processus de transfert de charge dans des radicaux cations organiques de type bis-triarylamine.²⁴ La stabilité attachée à la délocalisation de la charge positive sur tout le fragment arylamine rend ces composés particulièrement intéressants pour la fabrication de composés à valence mixte.²⁵ La distance entre les blocs arylamine peut être facilement modulée par l'introduction de différents connecteurs. Comme souvent, la bande IVTC associée au transfert d'un « trou » d'un triarylamine vers l'autre est généralement très intense et bien séparée des autres bandes d'absorption. Enfin, les potentiels rédox des triarylamine peuvent être modulés en modifiant la nature des substituants en position *para*. Dans ce travail, les auteurs ont étudié trois

analogues cations radicalaires bis-triarylamine construits sur des connecteurs de type benzidine $1^{\bullet+}$, butadiyne $2^{\bullet+}$, et dicyanophénylène diacétylène $3^{\bullet+}$ (Schéma 3).

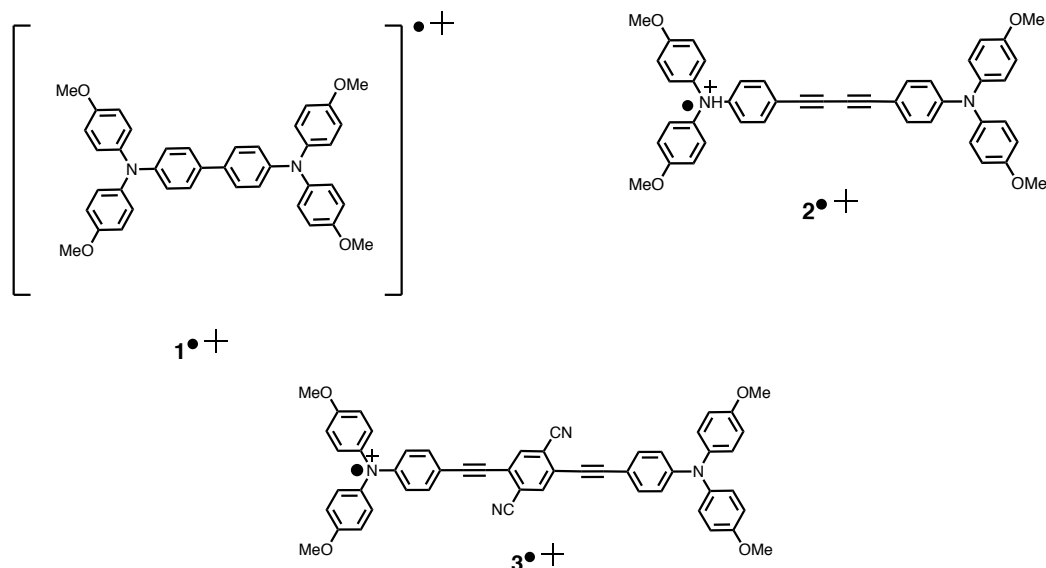


Schéma 3 : Structures des composés $1^{\bullet+}$, $2^{\bullet+}$ et $3^{\bullet+}$, bis-triarylamines à valence mixte.

La bande IVTC est associée à une profonde modification du moment dipolaire électrique. Sa position est donc sensible à la polarité du solvant. Pour les composés $2^{\bullet+}$ et $3^{\bullet+}$, il est possible de conclure que l'électron excédentaire est localisé (classe II dans la classification de Robin et Day). Au contraire, le composé $1^{\bullet+}$ présente une bande de transfert de charge insensible à la nature du solvant, attestant d'un système délocalisé (classe III dans la classification de Robin et Day). Comme attendu, l'augmentation de la longueur du connecteur diminue le couplage V_{ab} entre les deux sites, et d'un composé à valence délocalisé, on passe à des composés à valence piégée.

Dans l'optique de développer des réseaux de coordination métalliques sièges de transfert d'électron ou d'énergie, les ligands utilisant le motif triarylamine apparaissent donc comme des candidats privilégiés. Ils occupent une place de choix dans les systèmes auto-assemblés et le développement des matériaux multifonctionnels. Dans la perspective de préparer et d'étudier le comportement de tels groupements à l'état solide, il nous a semblé intéressant de dédier une rubrique aux composés de coordination incluant des fragments triarylamine, ainsi qu'aux polymères basés sur leur empilement.

D) Auto-assemblage de ligands à base de triarylamine

1. Polymères à base de triarylamine

L'engouement suscité porté par les motifs triarylamine dans le domaine des matériaux moléculaires et plus particulièrement dans le domaine des polymères de coordination est à signaler. Le groupe du Pr. N. Giuseppone s'est particulièrement intéressé aux propriétés des polymères supramoléculaires dynamiques à base de cœurs triarylamine fonctionnalisés pour l'ingénierie des matériaux.²⁶ Sous irradiation, les triarylamine ont la capacité à s'auto-assembler et à former des structures fibrillaires.²⁷ Le compactage de ces dernières a mis en évidence un transfert d'électron le long du nano-fil.²⁸ Ces nano-fils ont ensuite été introduits dans des électrodes hybrides bio-compatibles. Les fibres aux propriétés conductrices ont été auto-assemblées directement dans du silicium mésoporeux (lui-même isolant) apportant au système un caractère conducteur. L'électrode bio-compatible a été utilisée comme cathode dans l'oxydation de l'eau en dioxygène.²⁹

Le groupe du Pr. A. B. Holmes a également montré qu'il était possible par auto-assemblage sous irradiation lumineuse d'augmenter l'efficacité de photo-conversion d'une cellule organique solaire de 0,65% à 0,90% à partir d'une triarylamine substituée par deux groupements amide et un fragment thiophène.³⁰ Enfin, un exemple décrit par l'équipe du Pr. M. Barboiu trouve son application dans l'ingénierie biomédicale. L'auto-assemblage d'un hybride triarylamine-ADN stable a été démontré et un dosage par spectroscopie optique (dichroïsme circulaire) permet de déterminer la longueur de brins d'ADN. Les molécules d'arylamine sont substituées par des groupements hydrazone assurant les liaisons hydrogène entre les molécules et fournit la solubilité adéquate dans le milieu physiologique.³¹

2. Composés de coordination

En 2001, le Pr. M. Yaghi et ses collaborateurs ont décrit la synthèse, la structure cristalline et les propriétés de chimisorption d'un MODF (réseau de coordination métallique basé sur des dendrimères) contenant des motifs triarylamine.³² Ce dernier présente des cations zinc(II) liés à des groupements carboxylate en position *para* des groupements phényle des triarylamine. La structure cristalline de ce MODF consiste en un réseau 3D assuré par des fragments organiques, les cations zinc(II) étant coordonnés à chacun des six groupes carboxylate. Portée par le potentiel applicatif, l'équipe du Pr. C. Duan a utilisé la TPA pour fabriquer un polyèdre associant des ions cérium(IV), détecteur de radicaux nitronyl nitroxyde.³³

En 2015, l'équipe du Pr. L. Jinga a décrit une nouvelle approche pour construire des systèmes supramoléculaires métalliques pour la réduction de l'eau en dihydrogène.³⁴ Ces systèmes peuvent encapsuler des colorants organiques dans la cavité d'un assemblage tétraédrique. Les ions cobalt(II) sont coordonnés à trois thiosemicarbazone chélatants et les complexes possèdent un potentiel rédox adapté à la réduction électrochimique des protons. La proximité spatiale entre le site rédox et le photo-sensibilisateur encapsulé dans la poche permet un transfert d'électron. Deux autres exemples décrits par l'équipe du Pr. D. D'Alessandro ont particulièrement attiré mon attention. En effet, ces réseaux présentés sont construits à partir de la tris(4-(pyridin-4-yl)phényle)amine (Npy₃), molécule que nous avons utilisée dans notre étude. En 2013, les auteurs ont décrit la synthèse du Npy₃ et son incorporation dans des réseaux de coordination [Cu(Npy₃)Cl₂].DMF et [Mn(Npy)₃Cl₃.MeOH.DMF]_n.^{35,36} Les études photo-physiques et électrochimiques de ces réseaux ont souligné l'intérêt offert par l'insertion de Npy₃ pour la préparation de composés multifonctionnels.

Dans la suite, nous présentons les résultats préliminaires de ce projet utilisant les triarylamine non oxydées et fonctionnalisées par des groupements coordinants. La première étape de ce projet a consisté à synthétiser les ligands pour ensuite les engager dans des réactions de cristallisation avec différents sels de métaux. Leurs structures à l'état solide ont été étudiées par diffraction des rayons X.

II. Résultats et discussion

Nous commencerons par présenter la synthèse des ligands **AAX** (X =1-4 et 7, voir Tableau 2) et des intermédiaires **AA5** et **AA6**. Ensuite, nous décrirons les réseaux obtenus avec ces ligands.

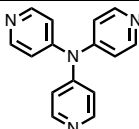
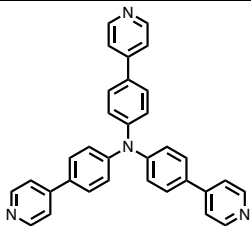
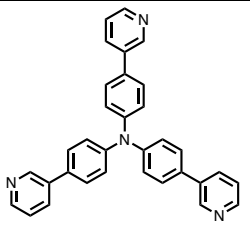
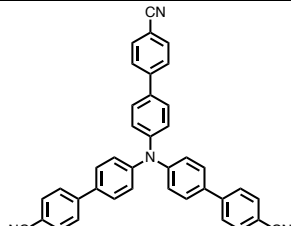
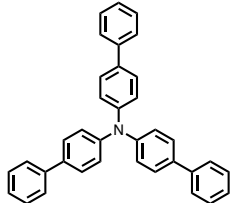
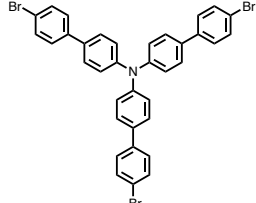
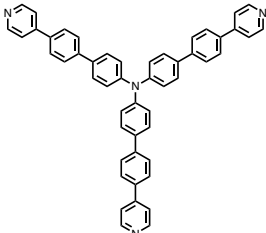
	AAX			
X=1				
X=2,3,4				
X=5,6				
X=7				

Tableau 2 : Structures des ligands et intermédiaires à base d'arylamine synthétisés, classés suivant la taille des chaînes utilisées.

A) Réseaux de coordination de ligands triarylamine

AAX, X = 1-4

Le premier ligand ciblé **AA1** a été très récemment décrit dans la littérature (Schéma 4).³⁷ Ces composés organiques préparés par l'équipe du Pr. F. Bures sont basés sur les aminopyridines *push-pull* et doivent être intercalés dans des couches de

matériaux inorganiques. Les performances de ces matériaux hybrides (organiques et inorganiques) ont ensuite été évaluées pour une application en optique non-linéaire. Une synthèse a été développée afin d'obtenir la tris(pyridin-4-yl)amine (**AA1**). Les propriétés fondamentales de ces aminopyridines ont été étudiées par électrochimie, spectroscopie UV/visible et par des calculs DFT.

1. Synthèse

La préparation a été effectuée en utilisant le schéma de synthèse suivant :

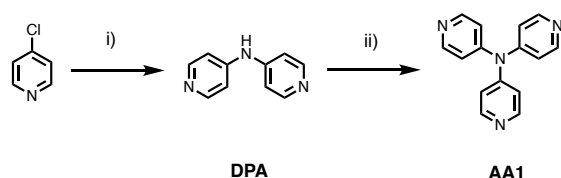


Schéma 4 : Synthèse du ligand **AA1** ; i) 4-aminopyridine, HCl 37%, 230°C, 3 heures, 40%. ; ii) 4-bromopyridine, CuBr, Cs₂CO₃, NMP, 180°C à ta, 48 heures, 20%.

Afin de synthétiser le dérivé 4,4'-dipyridylamine (DPA), nous avons adopté la stratégie décrite par l'équipe du Pr. M. A. Yurovskaya et ses collaborateurs.³⁸ Par diffusion de vapeurs d'éther dans une solution de DPA dissoute dans le DMF, des monocristaux de DPA ont été obtenus (Annexe II. synthèses). Cet intermédiaire cristallise dans le groupe d'espace Pca2₁ (Figure 2).

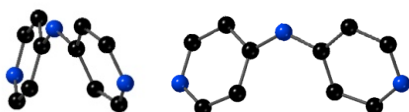


Figure 2 : Structure cristalline de l'intermédiaire DPA.

Une première tentative pour introduire la troisième branche conduisant à **AA1** a été effectuée par l'équipe du Pr F. Bures (réaction de Buchwald-Hartwig mobilisant la 4-iodopyridine). C'est pourquoi, la stratégie de l'équipe du Pr. R. Sarges³⁹ utilisant une catalyse au cuivre(I) en présence de la 4-iodopyridine a été adoptée. **AA1** a pu être obtenu avec un rendement de 30%. En optimisant cette réaction, l'équipe du Pr. R. Sarges a pu obtenir **AA1** avec un rendement de 47 %, synthèse que nous avons répétée avec un rendement de 30%.

À partir du composé tris(4-bromophényl)amine commercial et de l'acide boronique correspondant dans DMF à 100°C en présence d'une base (couplage de Suzuki), les

composés présentés Schéma 5 ont ensuite pu être obtenus avec des rendements satisfaisants de 60%, 92% et 91% et 76% pour **AA2**, **AA3**, **AA4** et **AA5**, respectivement.

Les ligands **AA1**, **AA2**, **AA3** et **AA4** ont été conçus pour être engagés dans des essais de cristallisation. En effet, ces derniers disposent de fragments terminaux de type pyridine capables de se coordonner à un métal sans nécessité de fonctionnalisation supplémentaire. L'intermédiaire **AA5** a quant à lui été synthétisé dans l'optique de fonctionnaliser les cycles aromatiques terminaux en *para* du groupement aminobenzène.

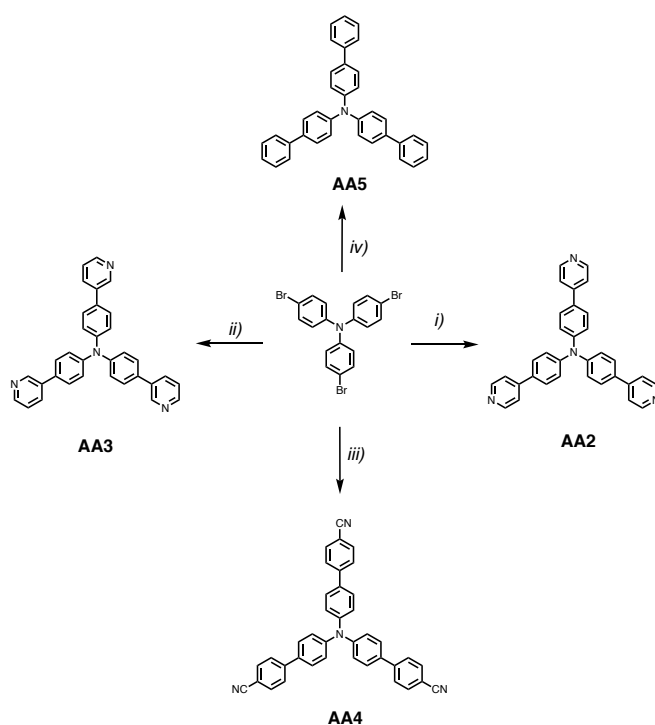


Schéma 5 : Synthèse des ligands **AA2**, **AA3**, **AA4** et **AA5** :

i) acide 4-pyridinilboronique, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DMF, $100^\circ C$, 4 jours, 60% ;

ii) acide métapyridinilboronique, Cs_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DMF, $100^\circ C$, 4 jours, 92% ;

iii) acide 4-cyanobenzèneboronique, Cs_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DMF, $100^\circ C$, 4 jours, 91% ;

iv) acide phénylboronique, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DMF, $100^\circ C$, 3 jours, 76% ;

2. Structures et réseaux de coordination

Pour tous les réseaux de coordination décrits dans ce qui suit, la caractérisation sera limitée à la diffraction des rayons X sur monocristaux. Les quantités obtenues des divers composés ne nous permettent pas pour l'instant d'effectuer des caractérisations supplémentaires telles que l'analyse élémentaire, la spectroscopie infrarouge et la diffraction des rayons sur poudre.

a) Structure du ligand **AA1**

Dans un premier temps, le ligand **AA1** a été engagé dans des essais de cristallisation avec des sels métalliques (*mercure(II)*, *manganèse(II)*, *cuivre(II)*, *cobalt(II)*, *cadmium(II)*). Des monocristaux ont été obtenus en laissant diffuser des sels de cadmium (typiquement $\text{Cd}(\text{Br})_2$) dans une solution de **AA1** dissout dans CHCl_3 (Annexe VII. Données cristallographiques). Par diffraction des rayons X sur monocristaux, la structure cristallographique de **AA1** a été obtenue (Figure 3). En effet, l'analyse a mis en évidence l'absence du métal et la formation d'un réseau 1D de formule brute $[\text{AA1}, \text{H}_3]^{3+} 3\text{Cl}^-$. Les conditions de cristallisation ont en fait permis la protonation des groupements pyridine terminaux et ont privilégié les interactions des ions pyridinium avec les ions Cl^- . La distance séparant l'atome de chlore de l'atome d'azote est de 2,96 Å, valeur nettement supérieure à la somme des longueurs de liaison N-H (1,26 Å) et Cl-H (1,01 Å).

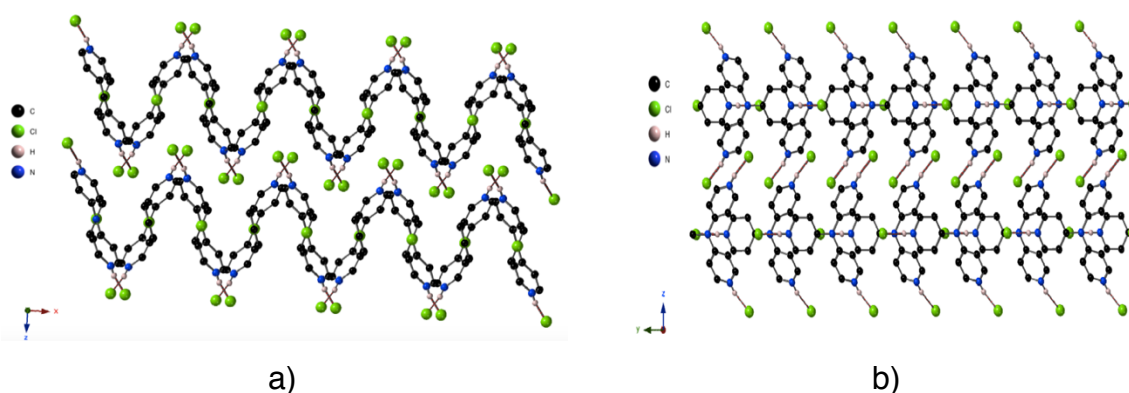


Figure 3 : Réseau compact $[\text{AA1}, \text{H}_3]^{3+} 3\text{Cl}^-$ composé de chaînes s'étendant selon l'axe *a*.
a) représentation de la structure en vague et b) en fourchette.

Malgré le nombre répété de cristallisations, aucun composé impliquant le ligand **AA1** non-protoné n'a pu être mis en évidence.

*En parallèle au travail mené avec le ligand **AA1**, l'association des ligands **AA2**, **AA3** et **AA4** à des sels métalliques a été envisagée. Le ligand **AA2** largement décrit dans la littérature constitue le ligand de choix dans de nombreux réseaux décrits avec des sels métalliques de type manganèse(II), cuivre(II), cobalt(II), cadmium(II), nickel(II).^{40–42} Il nous a semblé alors judicieux d'engager **AA2** avec des sels de mercure(II) et zinc(II) qui n'ont jamais été préparés à ce jour.*

b) Structures obtenues pour le ligand **AA2**

Utilisant la même technique, des monocristaux ont été préparés à partir du sel métallique ZnSiF_6 dans une solution de **AA2** dissout dans CHCl_3 (Annexe VII. Données cristallographiques). Le composé cristallise dans un système trigonal $P\bar{3}1c$. Un composé partiellement protoné de formule $[(\mathbf{AA2})_3\text{H}_4]^{4+}([\text{SiF}_6]^{2-})_2$ est finalement identifié. Une nouvelle fois, le cation métallique n'est pas coordonné aux groupements pyridine de **AA2**, eux-mêmes partiellement protonés. L'arrangement tridimensionnel observé laisse penser que la liaison halogène entre les atomes de fluor (contre-anion SiF_6^-) et les groupements pyridinium (ligands arylamine) gouverne le processus d'auto-assemblage avec des distances N-F = 2,67 Å (Figure 4 b). La valeur de l'angle C-N-C observé est de l'ordre de 119,5°, en accord avec les valeurs décrites.¹³ La structure présente des canaux hexagonaux, peuplés par des espèces protonées. Au sein du cristal, des molécules de solvant désordonnées sont présentes. Afin de prendre en compte la densité électronique correspondante, la commande Squeeze a été utilisée pour finaliser l'affinement des données et la résolution structurale.⁴³

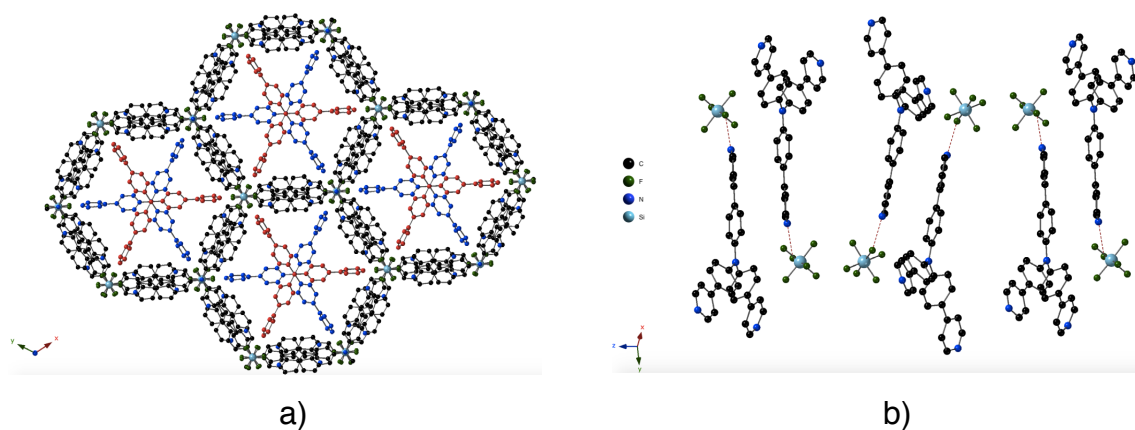


Figure 4 : Réseau compact formé par le réseau $[(\mathbf{AA2})_3\text{H}_4]^{4+}([\text{SiF}_6]^{2-})_2$. a) visualisation des canaux b) empilement des ligands **AA2**.

c) Composés de coordination impliquant le ligand **AA2**

Après avoir placé **AA2** au contact d'une solution éthanolique contenant HgCl_2 , l'analyse par diffraction des rayons X a montré la formation de chaînes et un cristal appartenant à un système triclinique du groupe $P-1$ de formule $[\text{HgCl}_2]_2[\text{AA2}]_2 \cdot (\text{CHCl}_3)_{2,5}$ (Annexe VII. Données cristallographiques). Les molécules de solvant ne présentent pas d'interactions spécifiques avec les chaînes formées. Dans ce composé, les trois groupements pyridines de **AA2** sont coordonnés à trois cations métalliques mercure(II) construisant une chaîne de type *échelle arc-boutée* de stoechiométrie 1/1 (Figures 5a) et b)). Deux cations mercure(II) d'une même chaîne sont séparés de 20,47 Å.

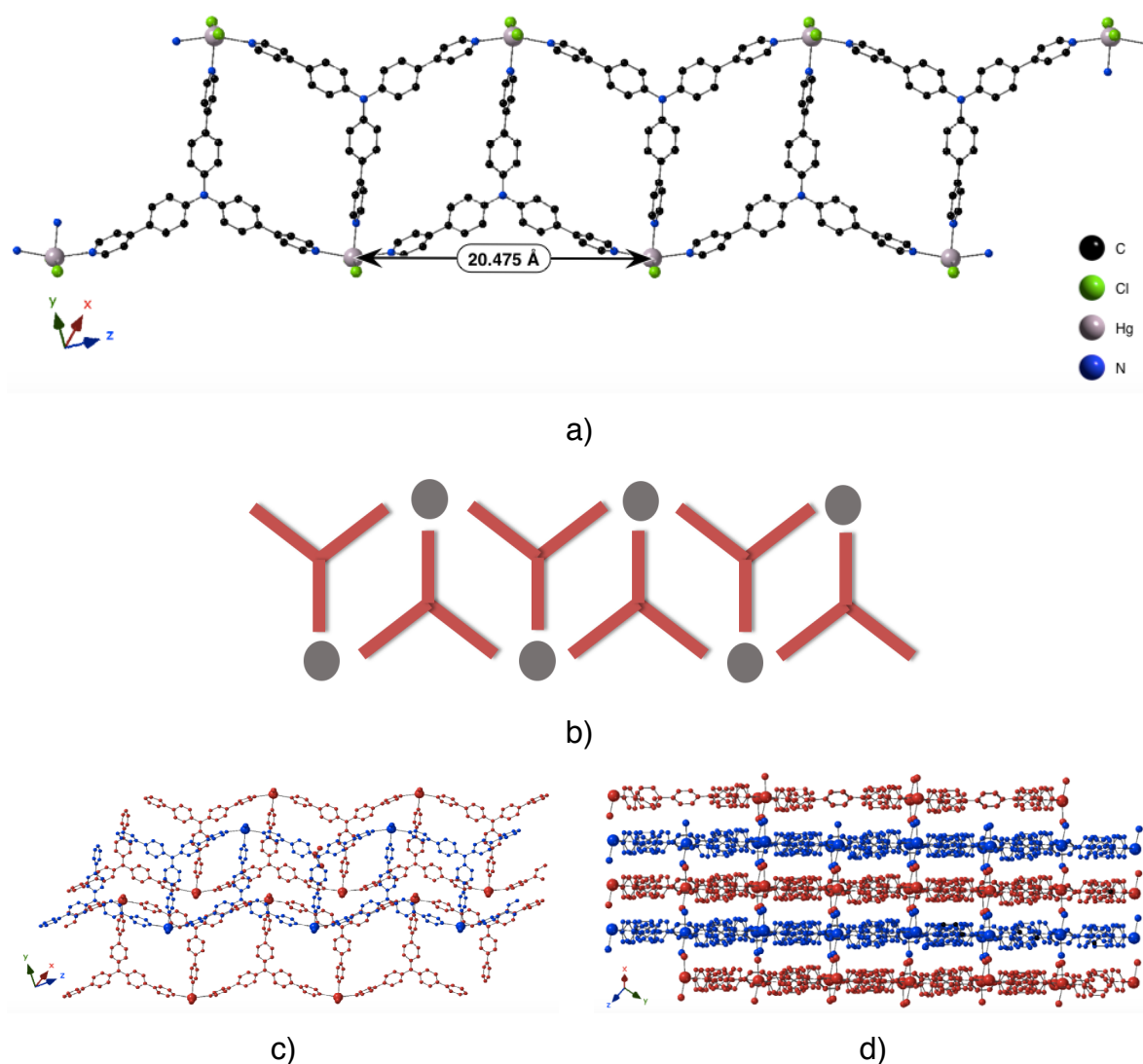


Figure 5 : Structure cristalline du composé monodimensionnel $[\text{HgCl}_2]_2[\text{AA2}]_2 \cdot (\text{CHCl}_3)_{2,5}$. Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté. a) chaîne b) représentation schématique

de la connectivité (cation métallique en gris, ligand **AAA** en rouge) c) et d) empilement des chaînes selon différents plans.

Les cations mercure(II) présentent une géométrie pyramide à base carrée déformée avec trois pyridines et deux ions chlorures (Figure 6). Les distances Hg-Cl et Hg-N_{pyr} sont 2,38 Å et 2,64 Å, respectivement. Les valeurs des angles N-Hg-N sont peu différentes, 79,17° et 82,74°.

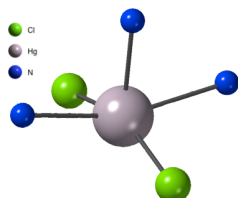
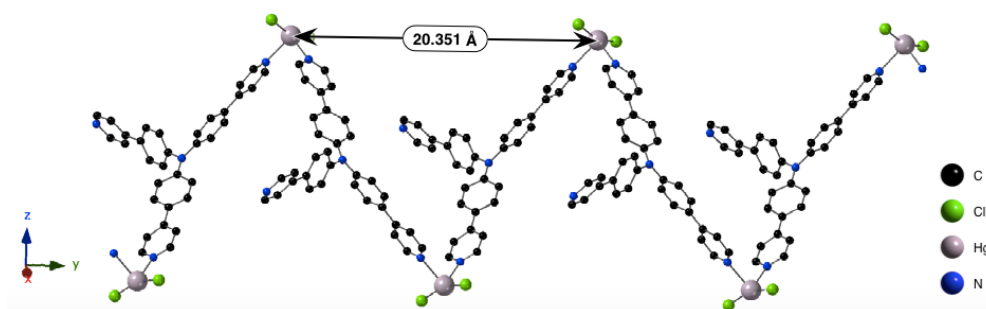
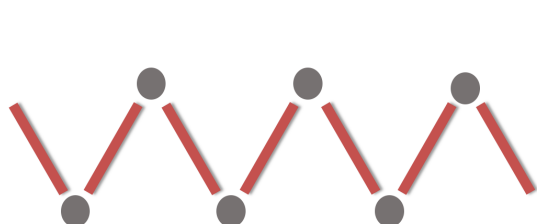


Figure 6 : Environnement local des cations métalliques mercure(II) dans le composé monodimensionnel $[\text{HgCl}_2]_2[\text{AA2}]_2 (\text{CHCl}_3)_{2,5}$.

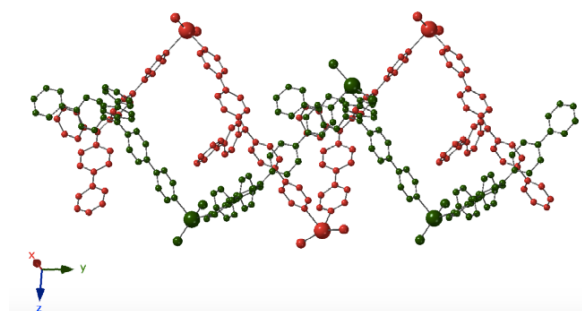
Un fait surprenant a été observé lorsque d'autres monocristaux ont été préparés, soulignant la présence de variétés allotropiques. L'analyse par diffraction des rayons X d'un autre cristal présent dans le tube de préparation signale la présence d'un composé de formule $[\text{HgCl}_2][\text{AA2}]$ (Annexe VII. Données cristallographiques), présentant la même stœchiométrie que le composé décrit précédemment. Le composé cristallise dans le système orthorhombique *Pbca* (Figure 7).



a)



b)



c)

Figure 7 : Structure cristalline $[\text{HgCl}_2][\text{AA2}]$ Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté. a) chaîne b) représentation schématique de la connectivité (cation métallique en gris, ligand **AA** en rouge) c) empilement des chaînes. Les chaînes rouge et verte s'entrelacent pour former une double hélice.

Dans ce système, seuls deux groupements pyridine de **AA2** sont engagés dans la coordination avec les ions mercure(II) et **AA2** se comporte finalement comme un ligand quasi-linéaire, *a contrario* de la structure précédemment présentée $[\text{HgCl}_2][\text{AA2}]_2 \cdot (\text{CHCl}_3)_{2,5}$. Chaque ligand **AA2** est connecté à deux cations métalliques conduisant à la formation de chaînes en ziz-zag (Figures 7 a) et b)). Deux chaînes ziz-zag s'enroulent en formant une double hélice (Figure 7 c)). Les ions métalliques mercure(II) adoptent dans $[\text{HgCl}_2][\text{AA2}]$ une géométrie pyramidale à base triangulaire impliquant deux pyridines et deux ions chlorures (Figure 8). Les distances Hg-N_{pyr} sont comprises entre 2,43 et 2,48 Å, et la valeur de l'angle N-Hg-N est de 87,06°. Enfin, les ions mercure(II) plus proches voisins sont séparés de 20,35 Å.

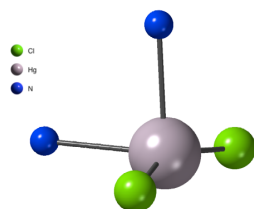


Figure 8 : Environnement du cation métallique mercure(II) dans $[\text{HgCl}_2][\text{AA2}]$.

Des essais de cristallisation par diffusion de solutions éthanoliques de différents sels métalliques (ZnF_2 , ZnCl_2 , ZnI_2 , $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Co}(\text{NCS})_2$, $\text{Co}(\text{Cl}_2)$, $\text{Co}(\text{BF}_4)$, $\text{Cu}(\text{Cl}_2)$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{SO}_4)$, $\text{Cd}(\text{NCS})_2$, CdF_2 , CdCl_2 , CdI_2 , HgF_2 , HgCl_2 , HgI_2) dans une solution des ligands **AA3** ou **AA4** dans CHCl_3 ont été menés. À ce jour, aucun réseau n'a pu être caractérisé par diffraction des rayons X. Seule la structure de **AA4** a pu être déterminée comme sous-produit de cristallisation. Des cristaux ont été obtenus à partir de sels de zinc(II) et la diffraction des rayons X révèle la structure cristalline du ligand **AA4** de formule $(\text{C}_{39}\text{H}_{24}\text{N}_4)$. Ce dernier cristallise dans un système monoclique $P2_1/n$ (Figure 9). Pour ce composé, les valeurs des angles C-N-C sont comprises entre 118,34° et 122,82°.

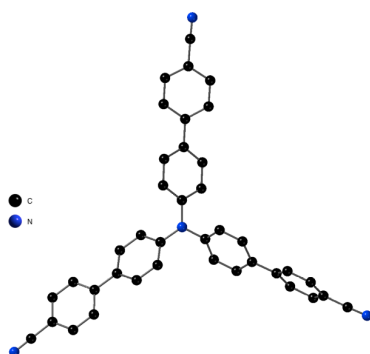


Figure 9 : *Structure cristalline de **AA4**. Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté.*

L'enchevêtrement dans les réseaux est une caractéristique recherchée. L'équipe du Pr. L. Zhang a notamment synthétisé un réseau de coordination organométallique tridimensionnel à partir du ligand tétra-acide-phénylène-bis(pyridine-4,2,6-triyl)-benzoïque et le cation In^{3+} .⁴⁴ Le réseau interpénétré deux fois montre une conductivité protonique accrue par rapport au réseau interpénétré quatre fois. En effet, le réseau présente alors de l'espace disponible dans ses mailles permettant de confiner des ions $[(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2]^+$ assurant la migration des protons. Le groupe du Pr. Y. Ma a décrit un polymère de coordination à partir de la tri(4-imidazolylphényl)amine et des ions argent.⁴⁵ Celui-ci détient un record de 54 réseaux interpénétrés! Très récemment, une nouvelle approche de la β - fonctionnalisation des aldéhydes et des cétones sous irradiation lumineuse a vu le jour.⁴⁶ Elle a notamment montré que l'interpénétration de réseaux organométalliques contenant à la fois des unités catalytiques asymétriques et photo-rédox pouvait modifier le transfert d'électrons entre les centres catalytiques. La proximité entre les sites photo-rédox (triarylamines substituées par trois groupements carboxyles) et les sites organo-catalytiques résultant de l'interpénétration augmente la propension à oxyder l'énamine. Des contraintes spatiales supplémentaires génèrent une régiosélectivité et une énantiosélectivité sans pour autant introduire des sources chirales comme le montre la Figure 10. Les structures observées avec le ligand **AA2** ne présentent cependant pas de degré d'interpénétration.

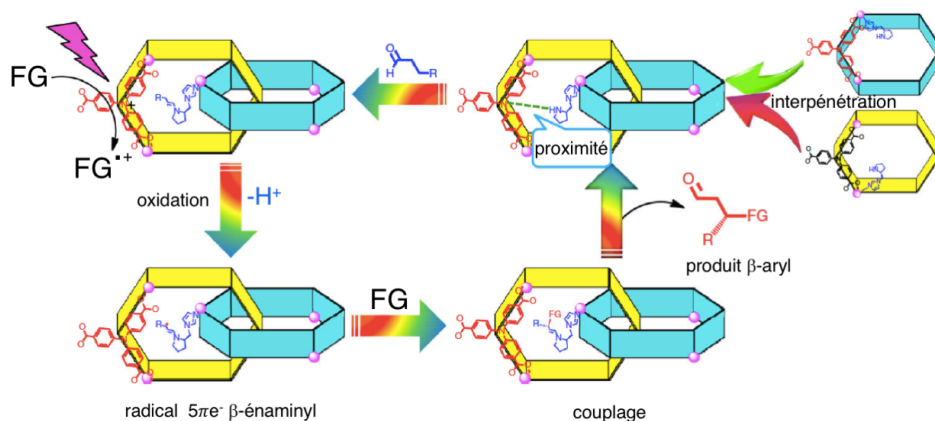


Figure 10 : Mécanisme proposé pour les MOFs interpénétrés dans l'activation photocatalytique des composés β carbonylés. Représentation schématique du transfert d'électron aux unités photo-rédox et organo-catalytiques via l'intrepénétration des réseaux. FG : groupe fonctionnel. (Image adaptée de la publication ⁴⁶)

Nous avons finalement préparé un dernier ligand **AA7** dont les groupements terminaux sont également des ligands coordinants de type pyridine (Tableau 2). L'objectif était d'exalter l'interpénétration et d'apprécier la genèse de nouvelles propriétés.^{44,46,47}

B) Allongement des bras des ligands triarylamine

1. Synthèse

Afin d'augmenter la longueur des bras de ce type de ligand tripode, un connecteur supplémentaire entre le site de coordination et le cœur azoté a été introduit. La stratégie de synthèse présentée sur le Schéma 6 consiste en une première étape de bromation en position *para* du phényle terminal en partant du composé **AA5** dont la synthèse a été décrite précédemment. Une fois le composé **AA6** obtenu, la seconde étape réside en une fonctionnalisation de cette même position par un couplage de Suzuki. Deux voies (A et B, Schéma 6) ont été engagées mais n'ont pas permis d'isoler **AA6**. L'hypothèse de bromation des autres positions du composé **AA5** a été émise, conduisant à un mélange de produits non séparables sur colonne SiO₂ étant donné une trop forte polarité de ces derniers.

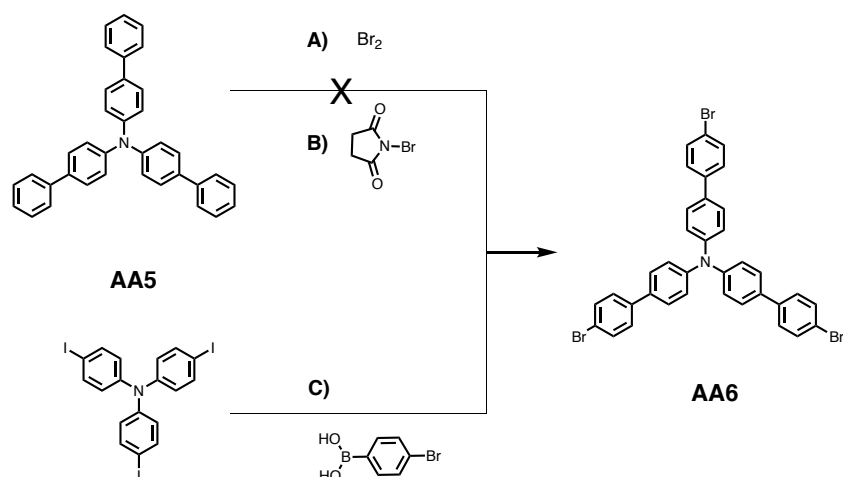


Schéma 6 : Synthèse du ligand **AA6** ; A) CHCl_3 , 0°C $\rightarrow$ ta B) DMF, ta, 12 heures C) K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, 90°C , 12 heures, 11%.

La troisième stratégie de synthèse (voie C, Schéma 6) repose sur le couplage différencié utilisé lors de la synthèse des tourniquets **T7-T11** du Chapitre I. En jouant sur la différence de réactivité du brome et de l'iode, le composé tris(4-iodophényl)amine a été engagé dans une réaction de couplage de Suzuki en présence d'acide 4-bromobenzèneboronique (Schéma 6).⁴⁸ Les réactions de polymérisation secondaires n'ont cependant pas pu être empêchées et les séparations ont été difficiles. Le composé **AA6** a donc été obtenu avec un rendement de 11% seulement. Par diffusion de vapeurs d'éther dans une solution du composé **AA6** dans CHCl_3 , le composé **AA6** cristallise dans un système monoclinique $P2_1/n$ (Figure 11) (Annexe VII. Données cristallographiques). Pour ce composé, les valeurs des angles C-N-C sont comprises entre $119,60^\circ$ et $119,74^\circ$.

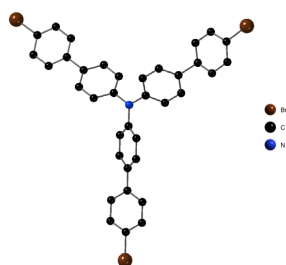


Figure 11 : Structure cristalline de **AA6**. Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté.

Une fois l'intermédiaire **AA6** synthétisé, ce dernier a été engagé dans l'ultime étape de fonctionnalisation par couplage de Suzuki en présence de l'acide 4-pyridinylboronique. La réaction a été menée à la fois dans un mélange THF/ H_2O /MeOH

à 60°C pendant cinq jours avec un rendement de 60%, et dans DMF à 90°C pendant cinq jours avec un rendement légèrement plus faible de 50% (Schéma 7).

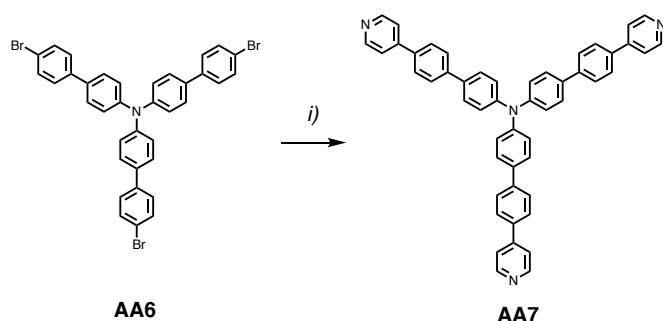


Schéma 7 : Synthèse du ligand **AA7**;
i) acide 4- pyridinilboronique, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, THF/ H_2O /MeOH, 60°C, 5 jours, 60%.

Des réseaux de coordination ont ensuite été préparés avec le ligand **AA7**. En l'absence de données dans la littérature, il nous a semblé préférable d'engager ce dernier dans des essais de cristallisation avec des sels métalliques de type manganèse(II), cuivre(II), cobalt(II), cadmium(II), nickel(II), et mercure(II) afin de garantir l'obtention de cristaux pour lesquels la diffraction des rayons X est possible. À ce jour, seuls deux réseaux de coordination ont été obtenus.

2. Réseaux de coordination obtenus avec le ligand **AA7**

a) **AA7** combiné avec $HgCl_2$

La diffraction des rayons X montre que le système préparé (Annexe VII. Données cristallographiques) cristallise dans un système monoclinique $P2/c$ avec pour formule $[HgCl_2]_2[AA7]_2 (CHCl_3)_2$. La sphère de coordination (pyramide à base carrée déformée) du cation mercure(II) est composée de trois atomes d'azote provenant de trois différents ligands **AA7** et de deux atomes de chlore (Figure 12). Les longueurs de liaison Hg-N sont comprises entre 2,54 et 2,57 Å alors que Hg-Cl est de 2,38 Å. Les angles N-Hg-N varient de 78,54° à 157,09°. La commande Squeeze a été utilisée pour finaliser l'affinement des données et la résolution structurale.⁴³

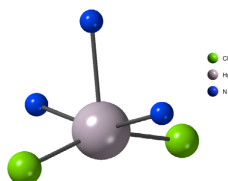


Figure 12 : Environnement du cation métallique $Hg(II)$ dans $[HgCl_2]_2[AA7]_2 (CHCl_3)_2$.

La connectivité et la topologie sont les mêmes que celles décrites pour $[\text{HgCl}_2]_2[\mathbf{AA2}]_2(\text{CHCl}_3)_2$. Cependant, au vu de la métrique du ligand, les distances Hg-Hg sont plus importantes (Figure 13). En effet, la distance entre deux atomes de mercure(II) est de 27,17 Å (vs. 20,35 Å) alors que les valeurs des angles C-N-C sont communes et comprises entre 119,16° et 120,42°.

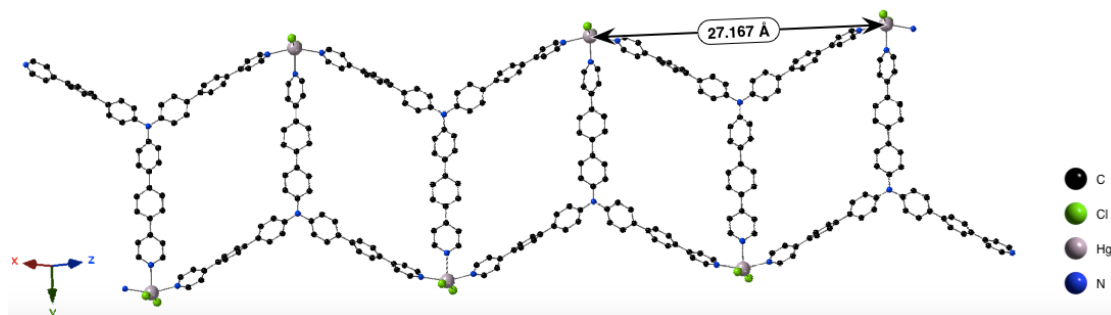


Figure 13 : *Structure cristalline de $[\text{HgCl}_2]_2[\mathbf{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$. Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté.*

L'empilement des chaînes dans le cristal est présenté Figure 14. Les chaînes ne présentent pas d'interactions spécifiques entre elles. Les chaînes bleues sur la Figure 15 sont dans un même plan (plan n°1) et décalées par rapport aux chaînes rouges elles-mêmes situées dans un autre plan (plan n°2). Ces deux plans n°1 et n°2 sont parallèles et distants de 4 Å environ.

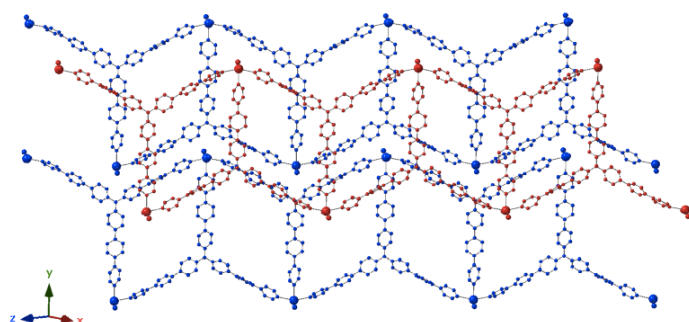


Figure 14 : *Empilement des chaînes pour $[\text{HgCl}_2]_2[\mathbf{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$. Le plan constitué des chaînes bleues est parallèle, décalé et distant de 4 Å environ du plan formé par les chaînes rouges. Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté.*

b) **AA7** combiné avec CdI_2

Finalement, des cristaux ont pu être obtenus et ont été analysés par diffraction des rayons X et affinement Squeeze⁴³ lorsque **AA7** est combiné avec CdI_2 (Annexe VII. Données cristallographiques). La structure obtenue a révélé la formation à nouveau d'une chaîne de type *échelle arc-boutée* avec la topologie déjà observée à

deux reprises, où les trois groupements pyridine sont engagés dans la coordination avec CdI_2 . Le système cristallin est triclinique de groupe d'espace $P\bar{1}$ avec pour formule $[\text{CdI}_2]_2[\mathbf{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$ (Figure 15). Pour ce composé, les valeurs des angles C-N-C sont comprises entre $117,30^\circ$ et $121,76^\circ$.

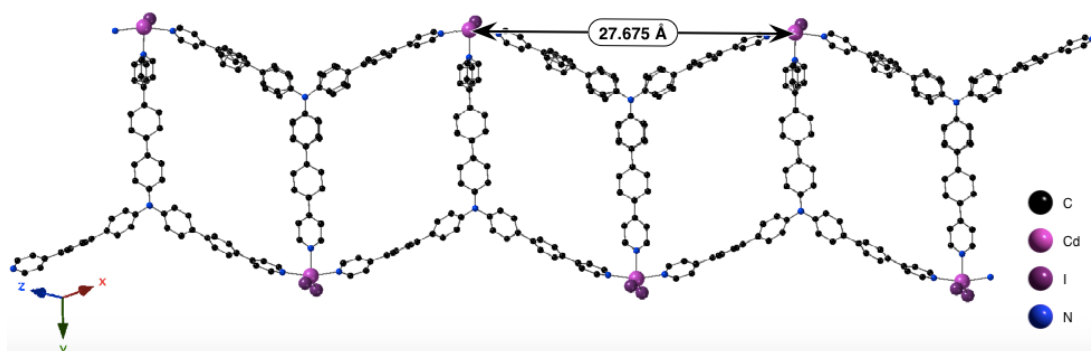


Figure 15 : Structure cristalline de $[\text{CdI}_2]_2[\mathbf{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$. Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté.

Le centre métallique cadmium(II) adopte une géométrie pyramidale déformée avec trois atomes d'azote provenant des groupements pyridine et deux atomes d'iode dans sa sphère de coordination (Figure 16). Les distances Cd-I sont comprises entre 2,74 et 2,76 Å et les distances Cd-N de 2,36 et 2,47 Å. Les valeurs des deux angles N-Cd-N impliquant l'atome d'azote axial sont comprises entre $81,39^\circ$ et $82,7^\circ$. La valeur du troisième angle N-Cd-N impliquant les deux atomes d'azote équatoriaux est $163,9^\circ$. L'angle I-Cd-I est quant à lui $141,4^\circ$. La distance entre deux ions cadmium (II) est de 27,7 Å.

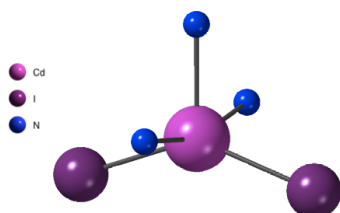


Figure 16 : Environnement du cation métallique Cd(II) dans $[\text{CdI}_2]_2[\mathbf{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$.

Tout comme pour l'analogue au mercure $[\text{HgCl}_2]_2[\mathbf{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$, et bien que ces deux composés ($[\text{HgCl}_2]_2[\mathbf{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$ et $[\text{CdI}_2]_2[\mathbf{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$) présentent la même formule mais ne sont pas isomorphes, l'empilement dans le cristal présenté Figure 17 montre que toutes les chaînes suivent la même direction et ne présentent pas

d'interactions spécifiques entre elles. Les chaînes bleues sur la Figure 17 sont dans un même plan (plan n°1) et décalé par rapport aux chaînes rouges elles-mêmes situées sur un autre plan (plan n°2) comme remarqué pour le compactage précédent pour $[\text{HgCl}_2]_2[\text{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$. Ces deux plans n°1 et n°2 sont également parallèles et distants de 4 Å environ.

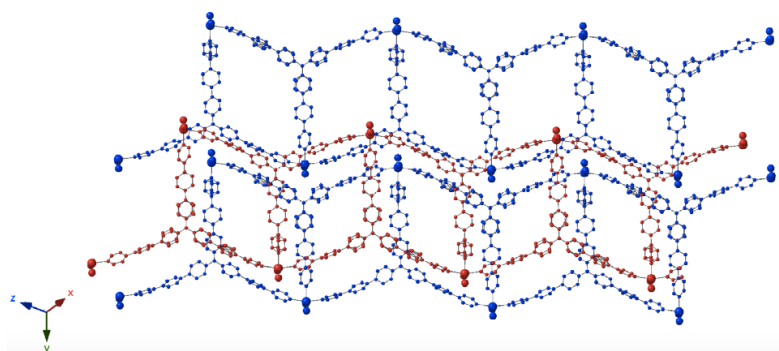


Figure 17 : Empilement des chaînes dans $[\text{CdI}_2]_2[\text{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$. Le plan constitué des chaînes bleues est distant de 4 Å environ du plan formé par les chaînes rouges. Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté.

III. Conclusion et perspectives

	$[\text{HgCl}_2]_2[\text{AA2}]_2(\text{CHCl}_3)_{2,5}$	$[\text{HgCl}_2][\text{AA2}]$	$[\text{HgCl}_2]_2[\text{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$	$[\text{CdI}_2]_2[\text{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$
Formule	$\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{HgN}_4, \text{CHCl}_3, \text{C}_{0.25}\text{H}_{0.25}\text{Cl}_{0.75}$	$\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{HgN}_4$	$2(\text{C}_5\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{HgN}_4), 4(\text{C}_{0.5}\text{H}_{0.5}\text{Cl}_{1.5})$	$\text{C}_{104}\text{H}_{74}\text{Cd}_2\text{Cl}_6\text{I}_4\text{N}_8$
Groupe d'espace	<i>P</i> -1	<i>Pbca</i>	<i>P</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> -1
Réseau cristallin	triclinique	orthorhombique	monoclinique	triclinique
Connectivité 1D				

Tableau 3 : Récapitulatif des réseaux de coordination obtenus basés sur deux dérivés d'arylamine **AA2** et **AA7**.

Dans ce chapitre, plusieurs ligands **AA1-AA7** dérivés de la triarylamine, molécule organique versatile électroniquement, ont été synthétisés puis engagés dans la

préparation de cristaux par diffusion de sels métalliques divalents. Les structures obtenues ont été caractérisées par diffraction des rayons X à l'état solide (Tableau 3) et révèlent la formation de réseaux monodimensionnels. Signalons que les conditions de cristallisation conditionnent grandement la structure obtenue à l'état solide. Cette observation nous invitera donc à évaluer la stabilité thermique de ces cristaux. L'atome d'azote central présente une hybridation sp^2 , avec des valeurs d'angles C-N-C proches de 120° , en accord avec des études plus anciennes. Malgré l'allongement des chaînes des arylamines, aucune interpénétration n'a été observée à l'état solide, un objectif recherché pour améliorer les propriétés de conduction. Ce travail doit impérativement se poursuivre en réalisant d'autres cristallisations dont l'analyse des produits sera complétée par une étude de diffraction sur poudre. À plus long terme, des mesures électrochimiques et photo-physiques viendront étoffer la caractérisation de ces composés dont le potentiel multifonctionnel reste à démontrer.

- 1 L. Zhou, C. Jia, Z. Wan, Z. Li, J. Bai, L. Zhang, J. Zhang and X. Yao, *Dyes Pigments*, 2012, **95**, 743–750.
- 2 R. O. Loutfy, A.-M. Hor, C.-K. Hsiao, G. Baranyi and P. Kazmaier, *Pure Appl. Chem.*, 1988, **60**, 1047–1054.
- 3 M. Thelakkat, *Macromol. Mater. Eng.*, **287**, 442–461.
- 4 S. Mathew, A. Yella, P. Gao, R. Humphry-Baker, B. F. E. Curchod, N. Ashari-Astani, I. Tavernelli, U. Rothlisberger, M. K. Nazeeruddin and M. Grätzel, *Nat. Chem.*, 2014, **6**, 242–247.
- 5 V. Merz and W. Weith, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **6**, 1511–1520.
- 6 I. Goldberg and M. Nimerovsky, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **40**, 2448–2452.
- 7 D. Ma, Q. Cai and H. Zhang, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 2453–2455.
- 8 A. S. Guram and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 7901–7902.
- 9 F. Paul, J. Patt and J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 5969–5970.
- 10 L. Ackermann, R. Sandmann and W. Song, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 1784–1786.
- 11 Y. Sasaki, K. Kimura and M. Kubo, *J. Chem. Phys.*, 1959, **31**, 477–481.
- 12 R. D. W. Kemmitt, R. H. Nuttall and D. W. A. Sharp, *J. Chem. Soc. Resumed*, 1960, 46–50.
- 13 A. N. Sobolev, V. K. Belsky, I. P. Romm, N. Y. Chernikova and E. N. Guryanova, *Acta Crystallogr. C*, 1985, **41**, 967–971.
- 14 V. A. Naumov, S. Samdal, A. V. Naumov, S. Gundersen and H. V. Volden, *Russ. J. Gen. Chem.*, 2005, **75**, 1956–1961.
- 15 E. T. Seo, R. F. Nelson, J. M. Fritsch, L. S. Marcoux, D. W. Leedy and R. N. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 3498–3503.
- 16 S. Amthor, B. Noller and C. Lambert, *Chem. Phys.*, 2005, **316**, 141–152.
- 17 C. Lambert and G. Nöll, *J Chem Soc Perkin Trans 2*, 2002, 2039–2043.
- 18 R. A. Marcus, *Rev. Mod. Phys.*, 1993, **65**, 599–610.
- 19 P. Mitchell, *Science*, 1979, **206**, 1148–1159.
- 20 J. F. Allen, *Cell*, 2002, **110**, 273–276.
- 21 L. T. Zhang, J. Ko and M. J. Ondrechen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 1666–1671.
- 22 S. B. Piepho, E. R. Krausz and P. N. Schatz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 2996–3005.
- 23 M. B. Robin and P. Day, in *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry*, eds. H. J. Emeléus and A. G. Sharpe, Academic Press, 1968, vol. 10, pp. 247–422.
- 24 C. Lambert, M. Moos, A. Schmiedel, M. Holzapfel, J. Schäfer, M. Kess and V. Engel, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, **18**, 19405–19411.
- 25 V. Coropceanu, M. Malagoli, J. M. André and J. L. Brédas, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 10519–10530.
- 26 E. Moulin, F. Niess, M. Maaloum, E. Buhler, I. Nyrkova and N. Giuseppone, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 6974–6978.
- 27 I. Nyrkova, E. Moulin, J. J. Armao, M. Maaloum, B. Heinrich, M. Rawiso, F. Niess, J.-J. Cid, N. Jouault, E. Buhler, A. N. Semenov and N. Giuseppone, *ACS Nano*, 2014, **8**, 10111–10124.
- 28 V. Faramarzi, F. Niess, E. Moulin, M. Maaloum, J.-F. Dayen, J.-B. Beaufrand, S. Zanettini, B. Doudin and N. Giuseppone, *Nat. Chem.*, 2012, **4**, 485–490.
- 29 E.-D. Licsandru, S. Schneider, S. Tingry, T. Ellis, E. Moulin, M. Maaloum, J.-M. Lehn, M. Barboiu and N. Giuseppone, *Nanoscale*, 2016, **8**, 5605–5611.
- 30 R. J. Kumar, Q. I. Churches, J. Subbiah, A. Gupta, A. Ali, R. A. Evans and A. B. Holmes, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 6552–6554.
- 31 I. Kocsis, A. Rotaru, Y.-M. Legrand, I. Grosu and M. Barboiu, *Chem. Commun.*, 2015, **52**, 386–389.

- 32 H. K. Chae, M. Eddaoudi, J. Kim, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, M. O’Keeffe and O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 11482–11483.
- 33 J. Wang, C. He, P. Wu, J. Wang and C. Duan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 12402–12405.
- 34 X. Jing, C. He, Y. Yang and C. Duan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 3967–3974.
- 35 C. Hua, P. Turner and D. M. D’Alessandro, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 6310–6313.
- 36 C. Hua and D. M. D’Alessandro, *CrystEngComm*, 2014, **16**, 6331–6334.
- 37 F. Bureš, D. Cvejn, K. Melánová, L. Beneš, J. Svoboda, V. Zima, O. Pytela, T. Mikysek, Z. Růžicková, I. V. Kityk, A. Wojciechowski and N. AlZayed, *J. Mater. Chem. C*, 2016, **4**, 468–478.
- 38 R. S. Alekseev, A. V. Kurkin and M. A. Yurovskaya, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2012, **48**, 1235–1250.
- 39 R. Sarges, H. R. Howard, K. M. Donahue, W. M. Welch, B. W. Dominy, A. Weissman, B. K. Koe and J. Bordner, *J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 8–19.
- 40 M.-D. Zhang, C.-M. Di, L. Qin, X.-Q. Yao, Y.-Z. Li, Z.-J. Guo and H.-G. Zheng, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 3957–3963.
- 41 M.-D. Zhang, L. Qin, H.-T. Yang, Y.-Z. Li, Z.-J. Guo and H.-G. Zheng, *Cryst. Growth Des.*, 2013, **13**, 1961–1969.
- 42 F. Meng, L. Qin, M. Zhang and H. Zheng, *CrystEngComm*, 2013, **16**, 698–706.
- 43 A. L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.*, 2003, **36**, 7–13.
- 44 L. Liu, Z. Yao, Y. Ye, Q. Lin, S. Chen, Z. Zhang and S. Xiang, *Cryst. Growth Des.*, 2018, **18**, 3724–3728.
- 45 H. Wu, J. Yang, Z.-M. Su, S. R. Batten and J.-F. Ma, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 11406–11409.
- 46 Z. Xia, C. He, X. Wang and C. Duan, *Nat. Commun.*, 2017, **8**, 361.
- 47 J. H. Park, W. R. Lee, Y. Kim, H. J. Lee, D. W. Ryu, W. J. Phang and C. S. Hong, *Cryst. Growth Des.*, 2014, **14**, 699–704.
- 48 US 2011/0049484 A1, 2011.

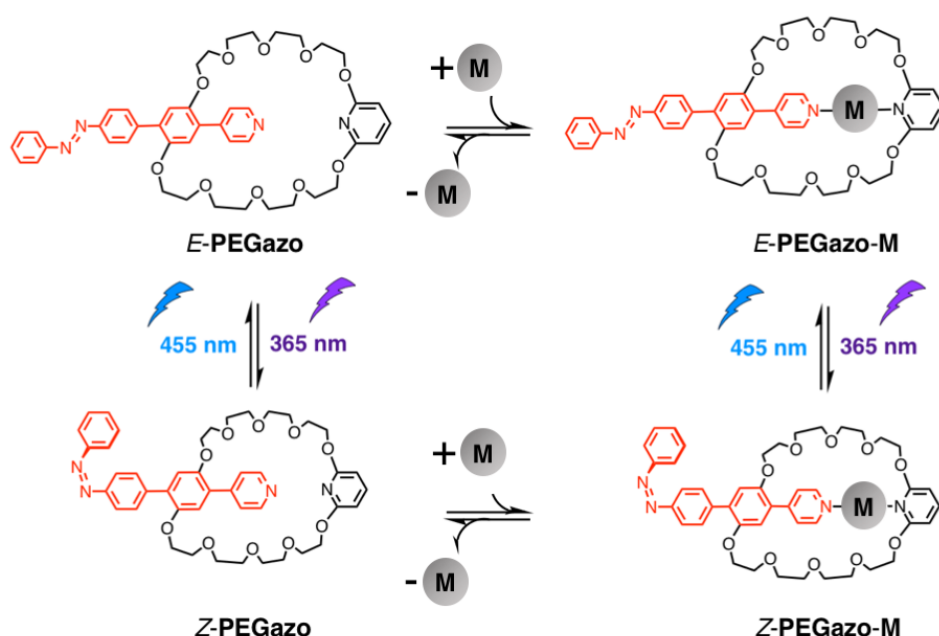
Conclusion et Perspectives

Le travail mené au cours de cette thèse s'articule dans un premier temps autour de la synthèse de tourniquets moléculaires commutables. La commutation a été réalisée par l'utilisation non seulement de cations métalliques mais aussi de la lumière. L'effecteur métallique a conduit à l'étude des processus d'ouverture et de fermeture de tels objets par spectroscopies ^1H -RMN mono- et bi-dimensionnelle, UV-visible et d'émission. L'objectif de la synthèse de tels objets a été d'évaluer leur potentiel catalytique dans la réaction de transfert d'acyle afin de réaliser une catalyse commutable.

Cependant, les études cinétiques menées avec les tourniquets moléculaires dans leur état ouvert n'ont pas démontré d'activité catalytique. De plus, des premiers calculs de constantes de complexation ont montré qu'aux concentrations travaillées le tourniquet moléculaire est principalement dans son état ouvert et ne présente pas de caractère commutable. Ces observations suggèrent l'utilisation d'une nouvelle réaction cible et de nouveaux effecteurs métalliques. Par extraction des constantes de complexation associées, l'étude pourra être complétée afin d'évaluer une commutation des plus efficaces.

Conscients que la lumière est à même de réaliser des commutations, nous avons envisagé l'utilisation de celle-ci en tant qu'effecteur. Le tourniquet moléculaire **PEGazo** muni d'un groupement azobenzène a été synthétisé et caractérisé par des méthodes spectroscopiques (^1H -RMN mono- et bi-dimensionnelle, UV-visible) et théoriques (simulations de dynamique moléculaire et calculs *ab initio*). Ce type de dispositif peut être ainsi considéré comme un prototype dont la rotation interne est contrôlée par la lumière. Microscopiquement, cette dernière permet à la fois la modulation des énergies relatives des stations (aspect thermodynamique) et celles des énergies d'activation (aspect cinétique). Il est donc apparent que les cinétiques de rotation sont modulées par la lumière, démontrant ainsi sa capacité à se substituer aux cations métalliques.

De manière intéressante, **PEGazo** dispose dans sa structure de sites de coordination localisés sur le stator et le rotor. L'objet est par conséquent susceptible de répondre à plusieurs stimuli orthogonaux (*i.e.* non interférents, voir Schéma ci-dessous) ouvrant ainsi la voie à des architectures multi-commutables.

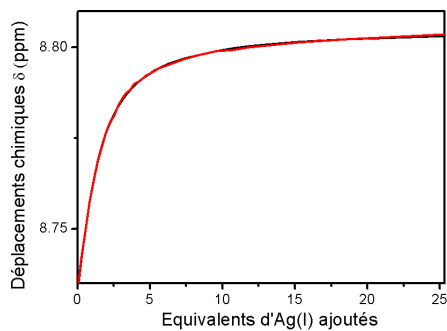


La mise en forme d'objets est souvent un prérequis pour en contrôler les propriétés de commutation. Aussi, avons-nous engagé la préparation de plusieurs ligands dérivés de triarylamine en vue de les associer à des ions métalliques dans des réseaux de coordination aussi appelés MOFs. La diffusion de solutions de sels métalliques divalents a permis de préparer une série de structures cristallines caractérisées par diffraction des rayons X. Non seulement les unités organiques de type triarylamine sont versatiles électroniquement mais les réseaux préparés sont très sensibles aux conditions de cristallisation. La stabilité thermique des cristaux obtenus devra impérativement être appréciée avant d'en évaluer le potentiel multi-fonctionnel par mesures électrochimiques et photo-physiques.

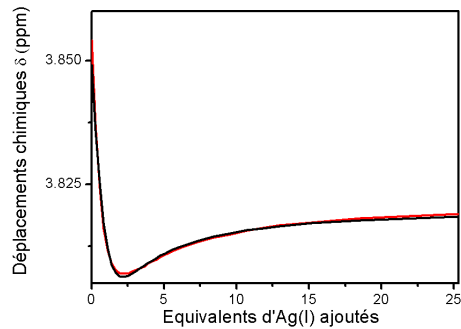
Toute cette étude s'inscrit dans une démarche visant à concevoir de nouveaux objets, d'en raisonner les stratégies de synthèse, pour élargir les fonctionnalités et les potentielles applications.

Annexes

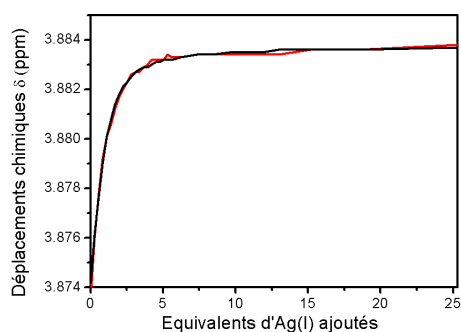
I. Figures complémentaires



a)



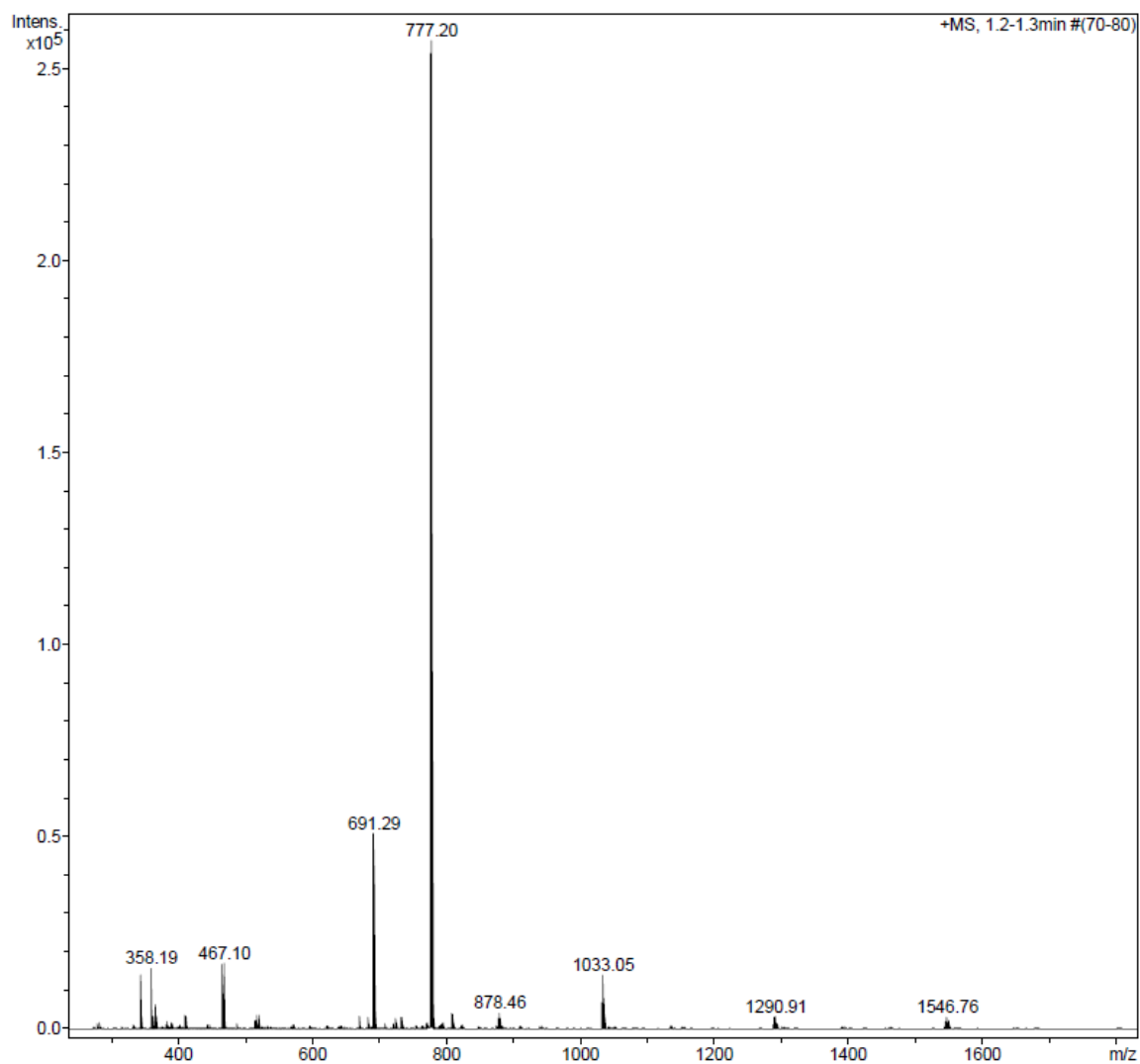
b)



c)

Figure C1 : Représentations graphiques de la variation des déplacements chimiques expérimentale (trace rouge) et simulée numériquement (trace noire) en fonction du nombre d'équivalents de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ ajoutés a) Hn b) Hi c) Hi'.

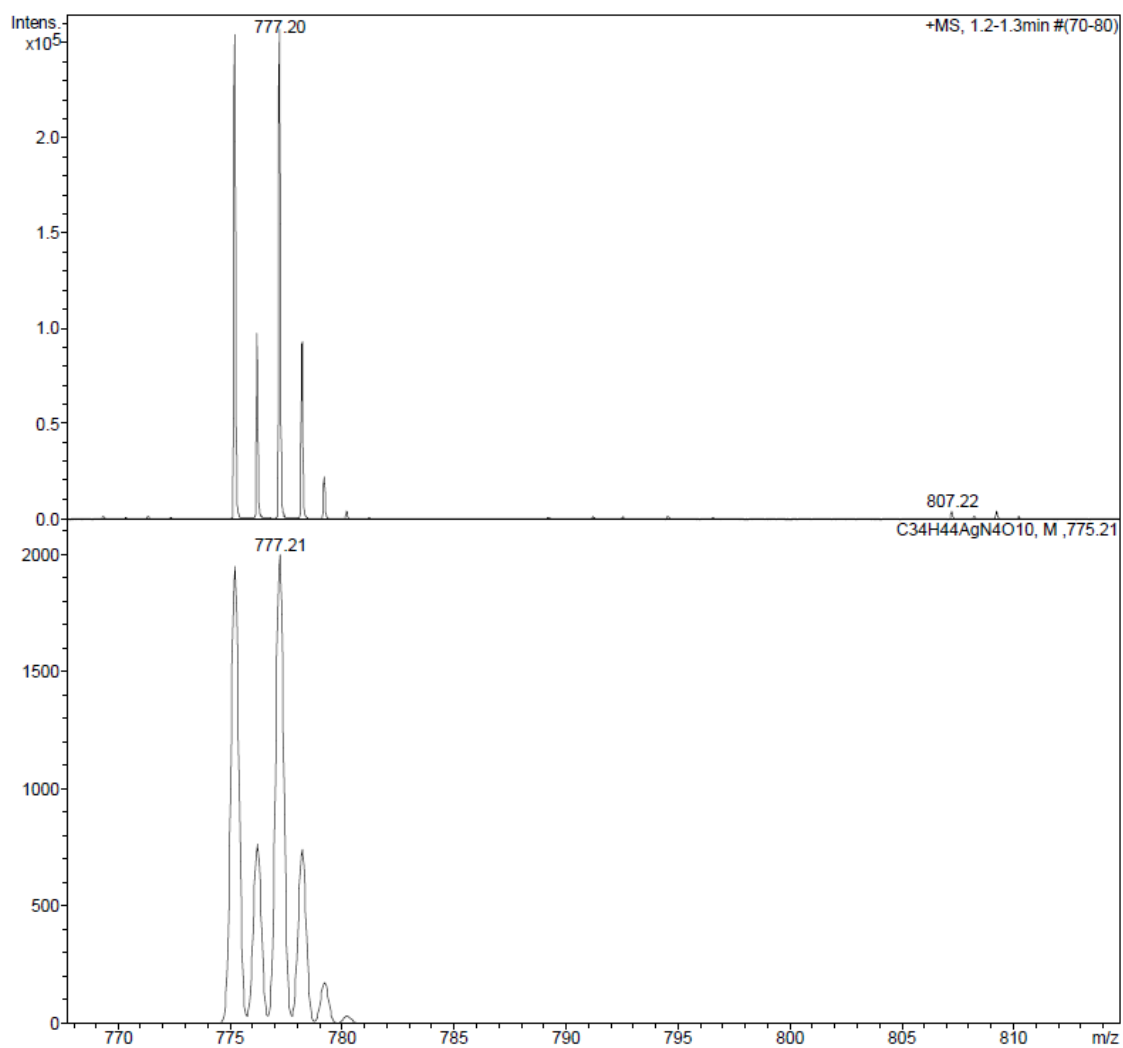
Acquisition Parameter				Set Ion Energy (MS only)	5.0 eV
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Isolation Mass (MS only)	300.00 m/z
Focus	Not active	Set Capillary	3500 V	Set Collision Energy (MS only)	10.0 eV
Scan Begin	50 m/z	Set Dry Gas	4.0 l/min	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp
Scan End	3000 m/z	Set Dry Heater	180 °C	Set Transfer Time	160.0 µs
		Set ISCID Energy (MS only)	0.0 eV	Set PrePulseStorage Time	12.0 µs



a)

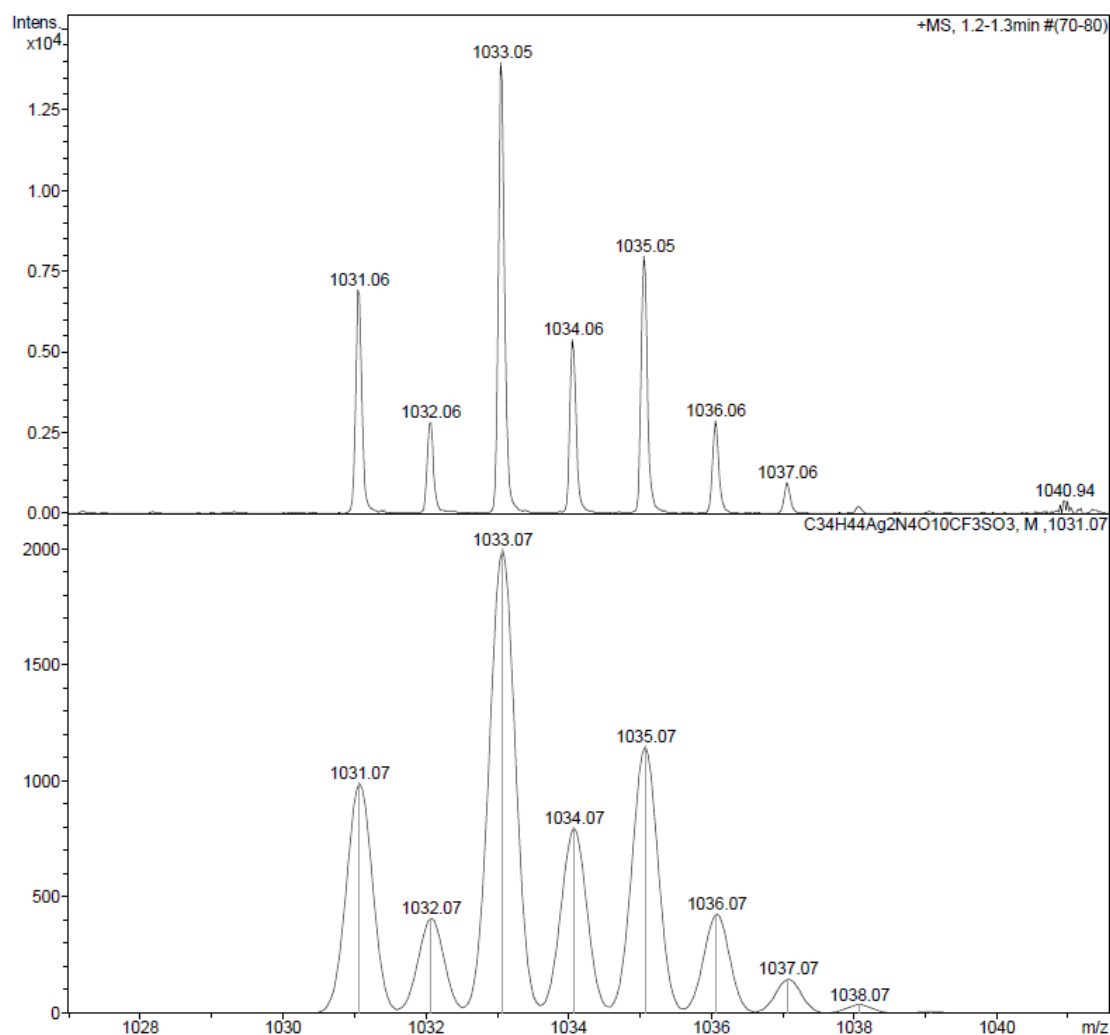
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Ion Energy (MS only)	5.0 eV
Focus	Not active	Set Capillary	3500 V	Set Isolation Mass (MS only)	300.00 m/z
Scan Begin	50 m/z	Set Dry Gas	4.0 l/min	Set Collision Energy (MS only)	10.0 eV
Scan End	3000 m/z	Set Dry Heater	180 °C	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp
		Set ISCID Energy (MS only)	0.0 eV	Set Transfer Time	160.0 µs
				Set PrePulseStorage Time	12.0 µs



b)

Acquisition Parameter					
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Ion Energy (MS only)	5.0 eV
Focus	Not active	Set Capillary	3500 V	Set Isolation Mass (MS only)	300.00 m/z
Scan Begin	50 m/z	Set Dry Gas	4.0 l/min	Set Collision Energy (MS only)	10.0 eV
Scan End	3000 m/z	Set Dry Heater	180 °C	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp
		Set ISCID Energy (MS only)	0.0 eV	Set Transfer Time	160.0 µs
				Set PrePulseStorage Time	12.0 µs

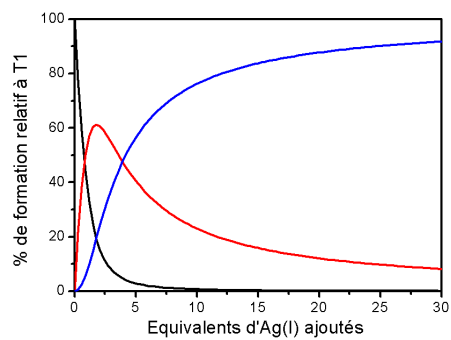


c)

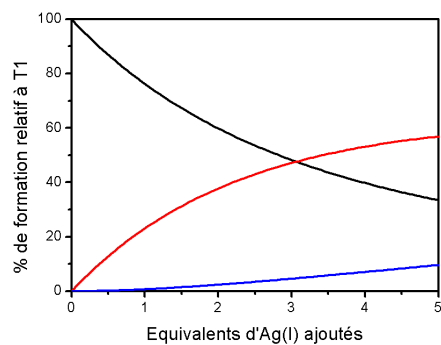
Figure C2 : a) Spectre de masse de l'échantillon **T3** obtenu après addition de 25 équivalents de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ à une solution de **T3** ($1,10^{-3} \text{ M}$)

b) Zoom et simulation du spectre présenté en a) correspondant au complexe 1:1 (ie [**T3** + Ag^+])

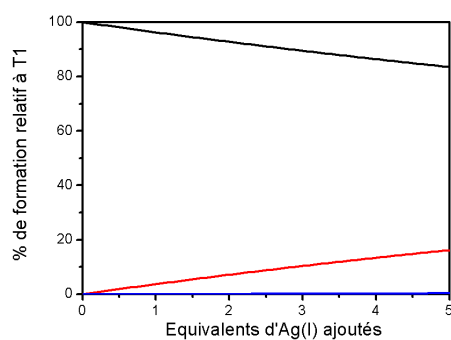
c) Zoom et simulation du spectre présenté en a) correspondant au complexe 2:1 $\text{Ag}^+/\text{T3}$ (ie [**T3** + $2\text{Ag} + \text{CF}_3\text{SO}_3$]).



a)



b)



c)

Figure C3 : Courbes de distribution simulées pour le titrage de **T3** à des concentrations différentes par $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ représentant la proportion de **T3** (trace noire), le complexe 1:1 $\text{Ag}^+/\text{T3}$ (trace rouge) et le complexe 2:1 $\text{Ag}^+/\text{T3}$ (trace bleue), en fonction du nombre d'équivalents de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ ajoutés.

a) $[\text{T3}] = 1,0 \times 10^{-3} \text{ M}$.

b) $[\text{T3}] = 1,0 \times 10^{-4} \text{ M}$.

c) $[\text{T3}] = 1,0 \times 10^{-5} \text{ M}$.

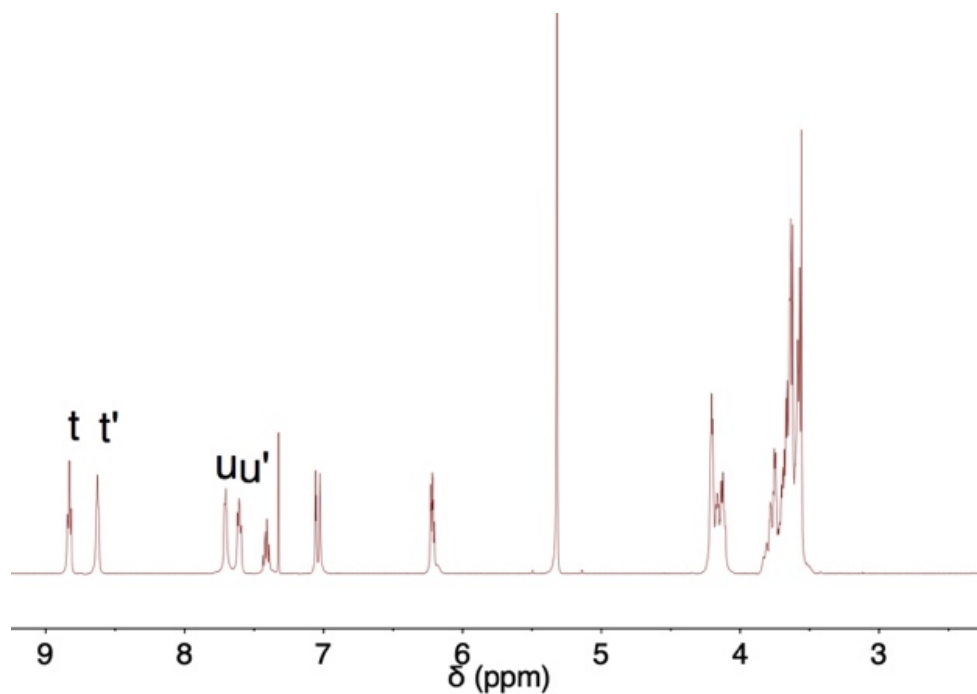


Figure C4 : Spectre ^1H -RMN de **T4-PdCl₂** dans CD_2Cl_2 à température ambiante.

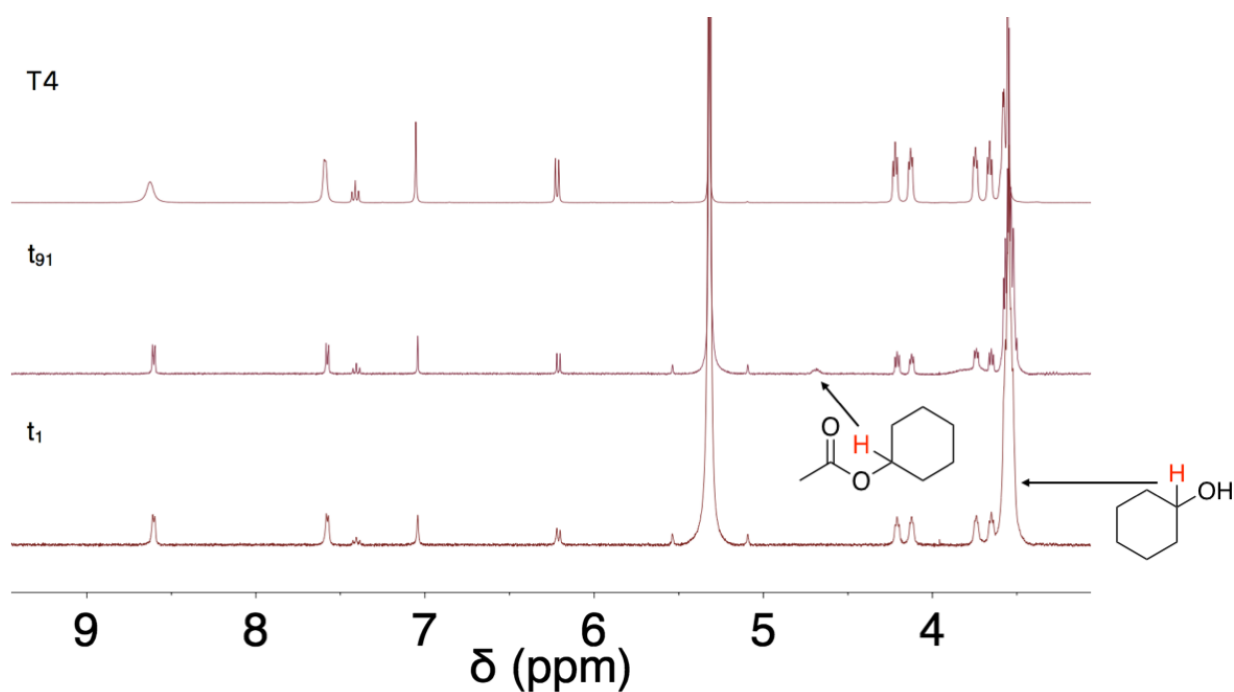


Figure C5 : Spectres ^1H -RMN (400 MHz) de **T4**, du mélange réactionnel à $t = 2$ minutes (t_1) et $t = 15$ heures (t_{91}) pour lequel la concentration de **T4** dans celui-ci est de 0,0005 M.

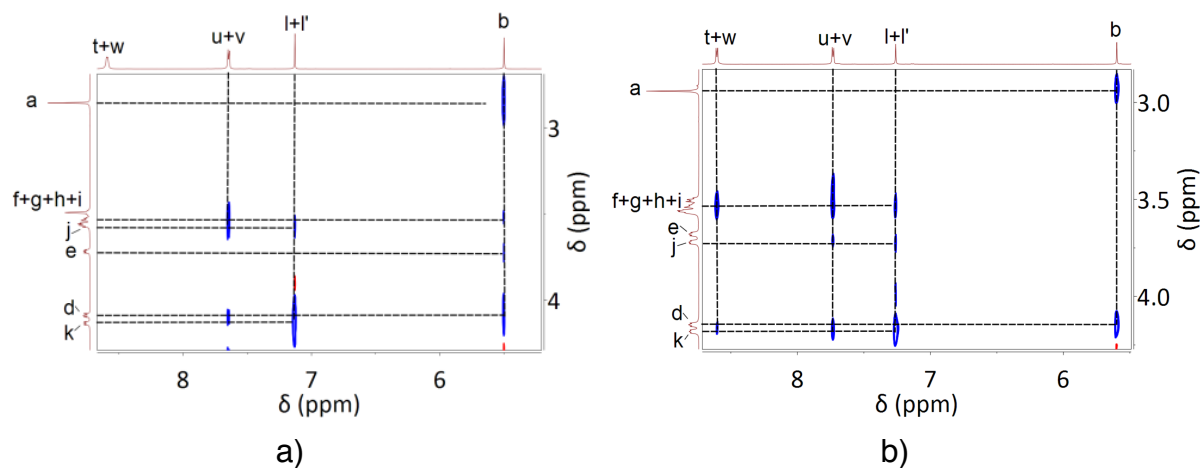


Figure C6 : Région des déplacements chimiques des protons aromatiques du spectre 2D ROESY (^1H - ^1H RMN, 400 MHz) pour a) **T5** dans CD_3CN et pour b) **T5-Ag⁺** dans CD_3CN à 298 K.

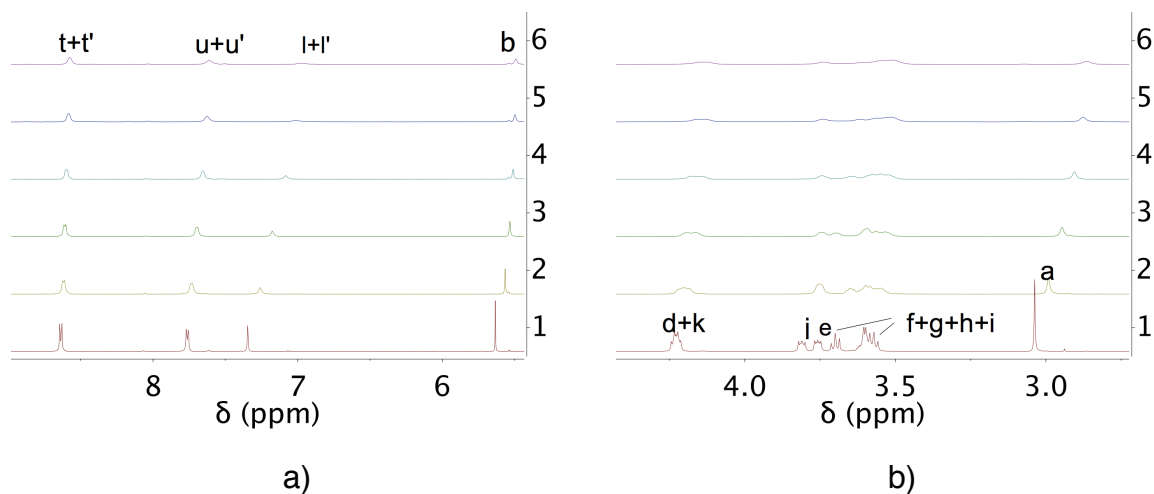


Figure C7 : Spectres ^1H -RMN de **T5-Ag⁺** enregistrés à -90°C (trace 6), -80°C (trace 5), -60°C (trace 4), -40°C (trace 3), -20°C (trace 2) and 25°C (trace 1) régions des déplacements chimiques a) des protons aromatiques b) régions des protons aliphatiques.

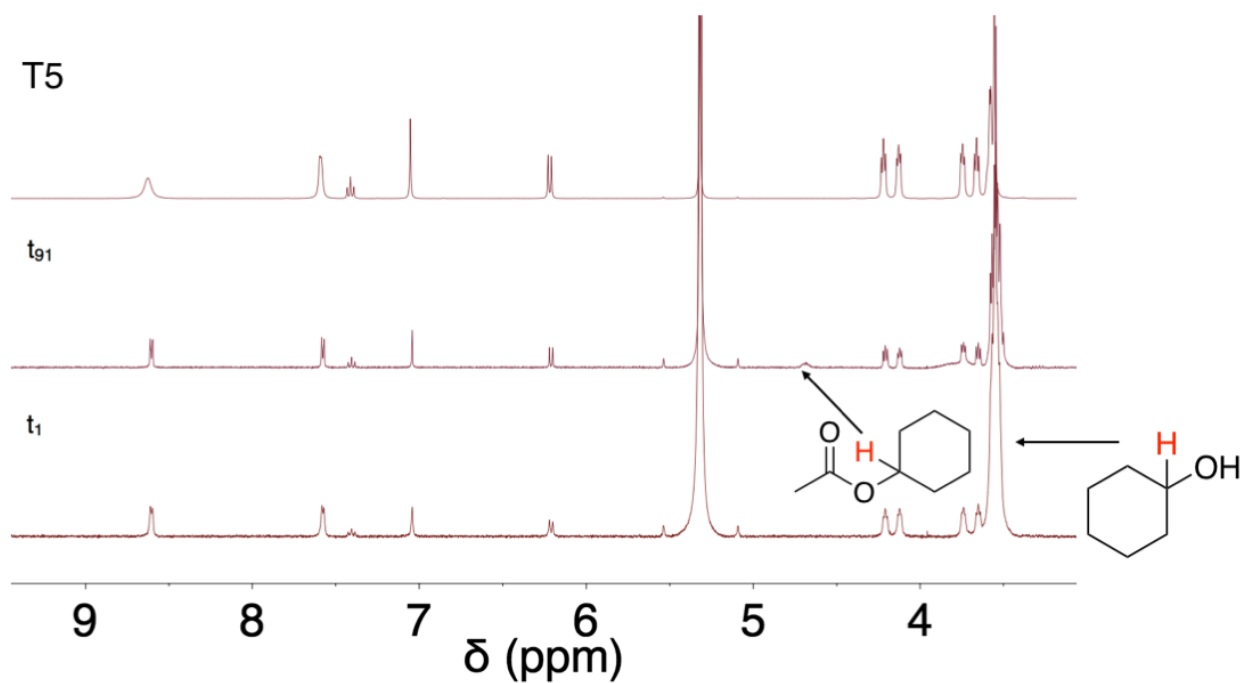


Figure C8 : Spectres ^1H -RMN (400 MHz) de **T5**, du mélange réactionnel à $t = 2$ minutes (t_1) et $t = 15$ heures (t_{91}) pour lequel la concentration de **T5** dans celui-ci est de 0,0005 M.

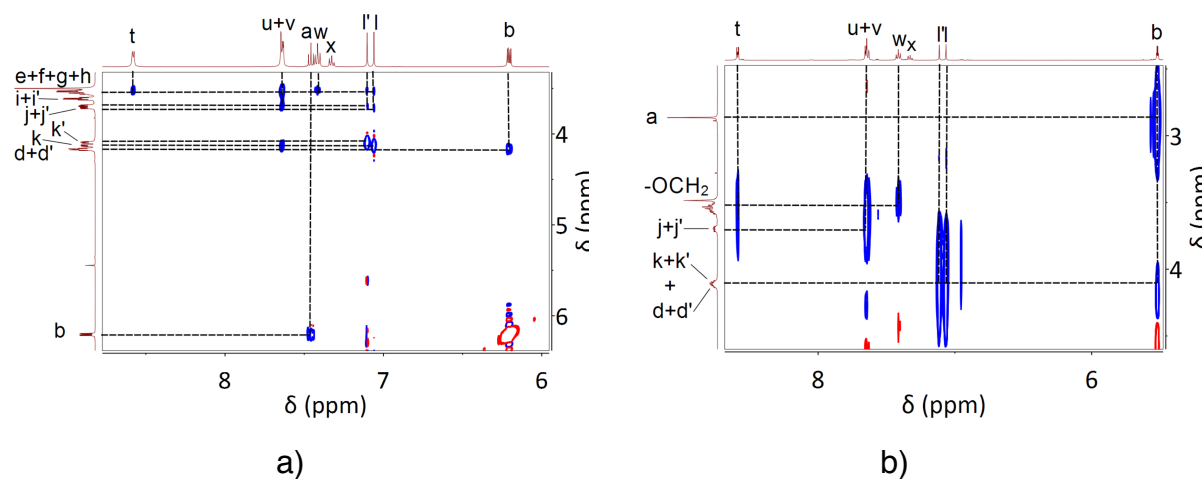


Figure C9 : Spectres NOESY ^1H - ^1H RMN présentés à gauche pour a) **T7** et b) **T8** dans CD_3CN à température ambiante. Pour des raisons de clarté, seule la région des protons aromatiques est représentée.

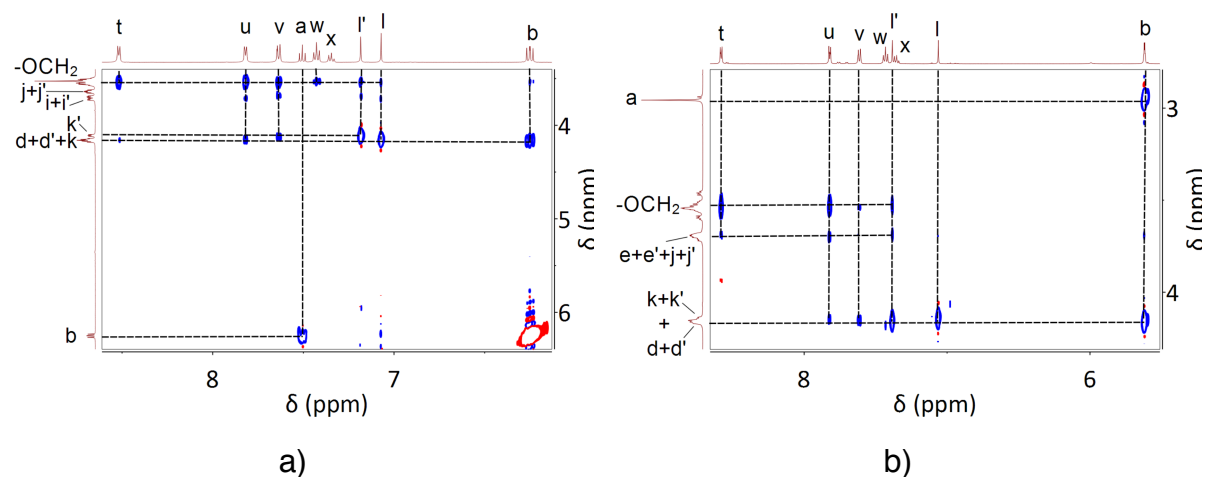


Figure C10 : Spectres NOESY ^1H - ^1H RMN pour a) **T7-Ag⁺** et b) **T8-Ag⁺** dans CD_3CN à température ambiante. Pour des raisons de clarté, seule la région des protons aromatiques est représentée.

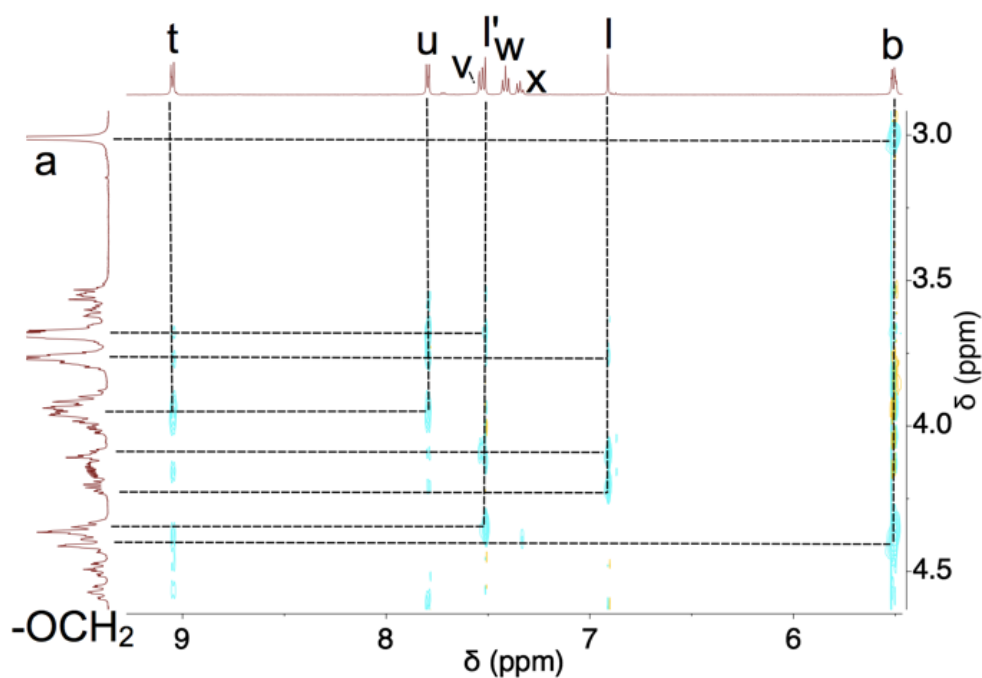


Figure C11 : Spectre NOESY ^1H - ^1H RMN pour **T8-PdCl₂** dans CD_2Cl_2 à température ambiante. Pour des raisons de clarté, seule la région des protons aromatiques est représentée.

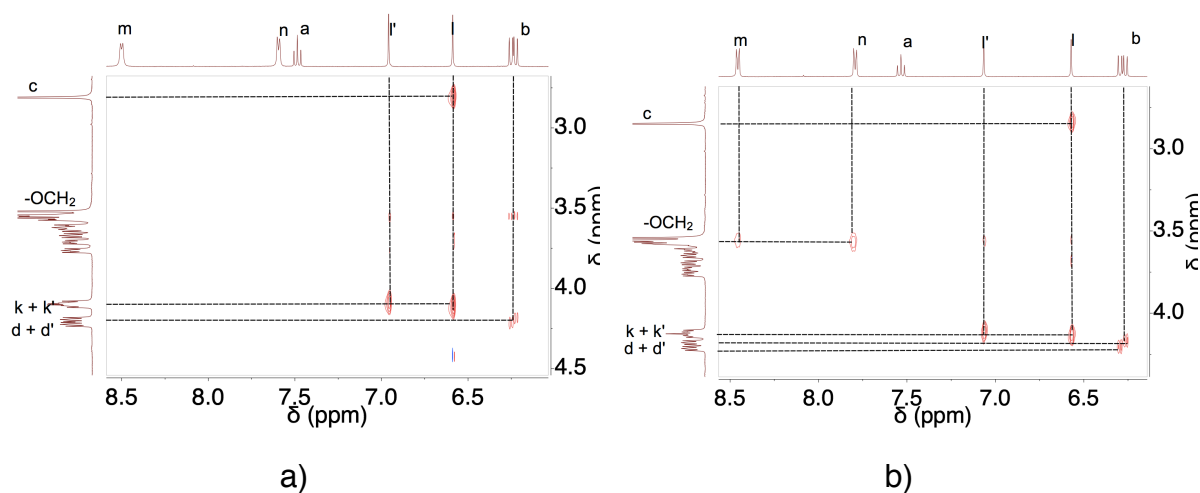


Figure C12 : Région des protons aromatiques du spectre 2D NOESY (^1H - ^1H RMN, 400 MHz) pour a) **T9** dans CD_3CN et b) **T9-Ag⁺** dans CD_3CN à 298 K.

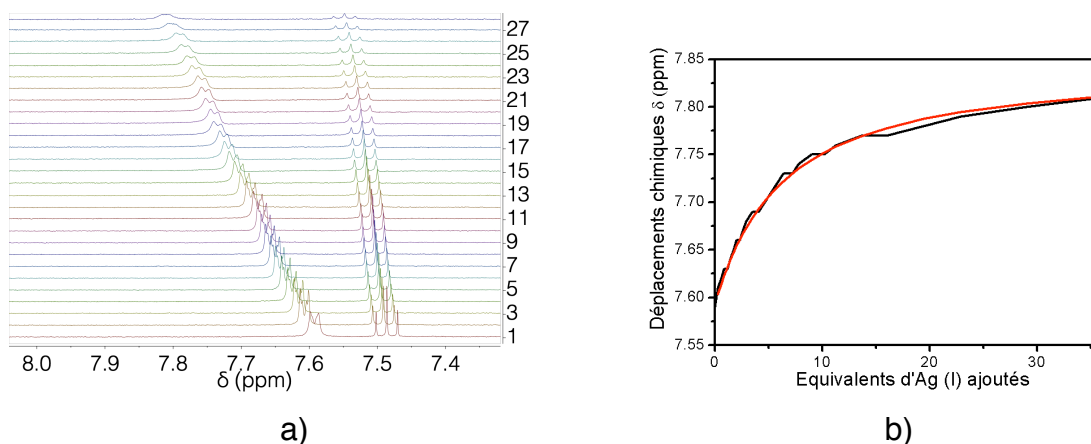


Figure C13 : a) Spectres ^1H RMN (CD_3CN , 500 MHz, 298 K) de la région des protons aromatiques ($7,4 \leq \delta \leq 8,0$ ppm) **T9** après addition de 0 à 36 équivalents d'une solution de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$. b) Représentations graphiques de la variation du déplacement chimique de H_n expérimentale (trace rouge) et simulée numériquement (trace noire) en fonction du nombre d'équivalents de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ ajoutés.

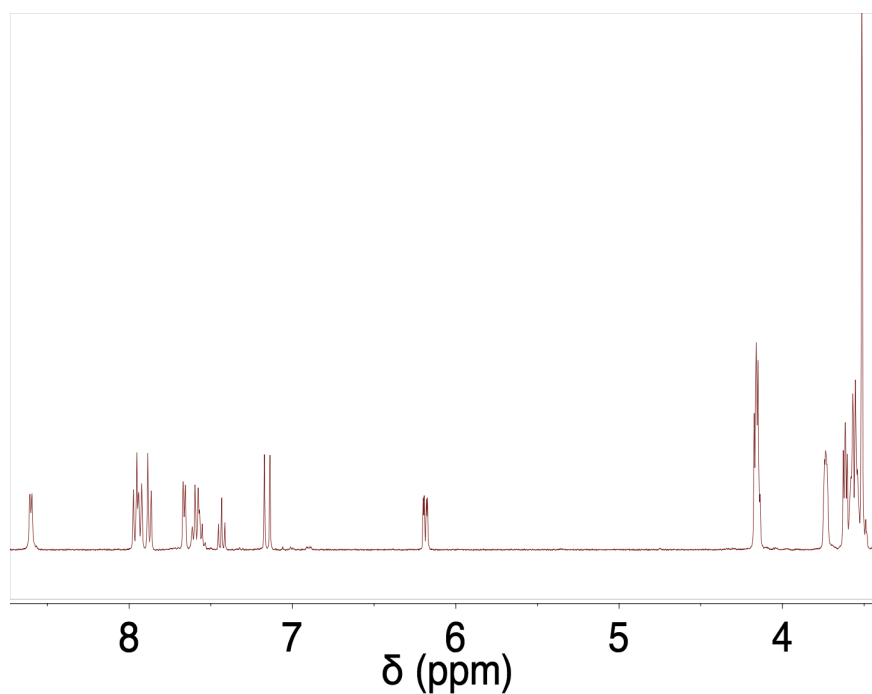


Figure C14 : Spectre ^1H -RMN du composé **PEGazo** entre 3,5 et 8,7 ppm conservé à température ambiante et à l'abri de la lumière dans CD_3CN en présence de 1 μL de pentafluorotoluène.

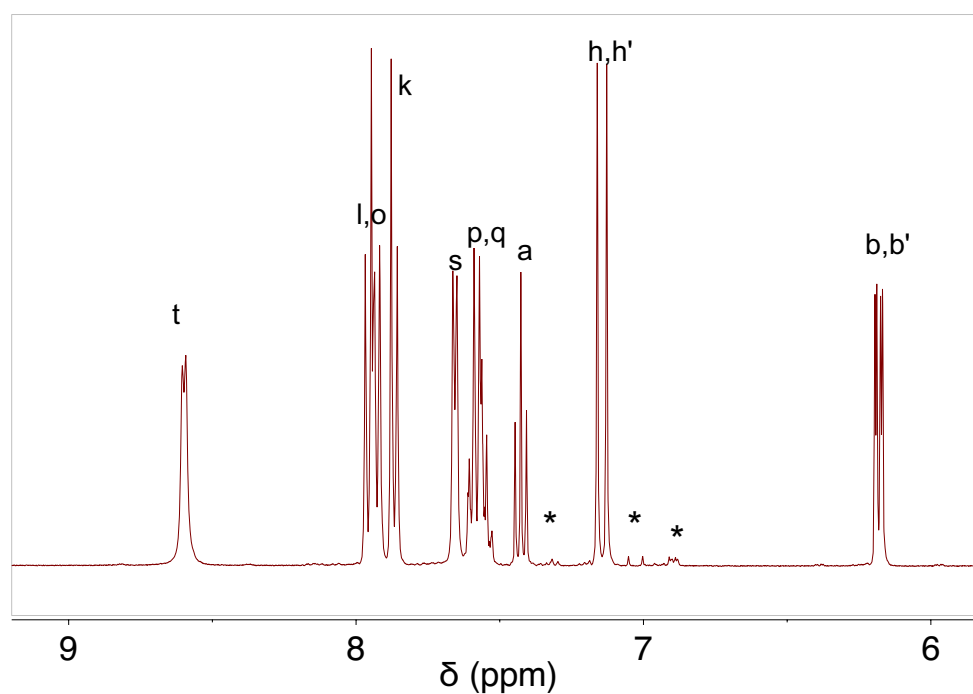


Figure C15 : Région des déplacements chimiques des protons aromatiques du spectre ^1H -RMN du composé **PEGazo**. Les signaux caractéristiques de **Z-PEGazo** sont munis d'une *.

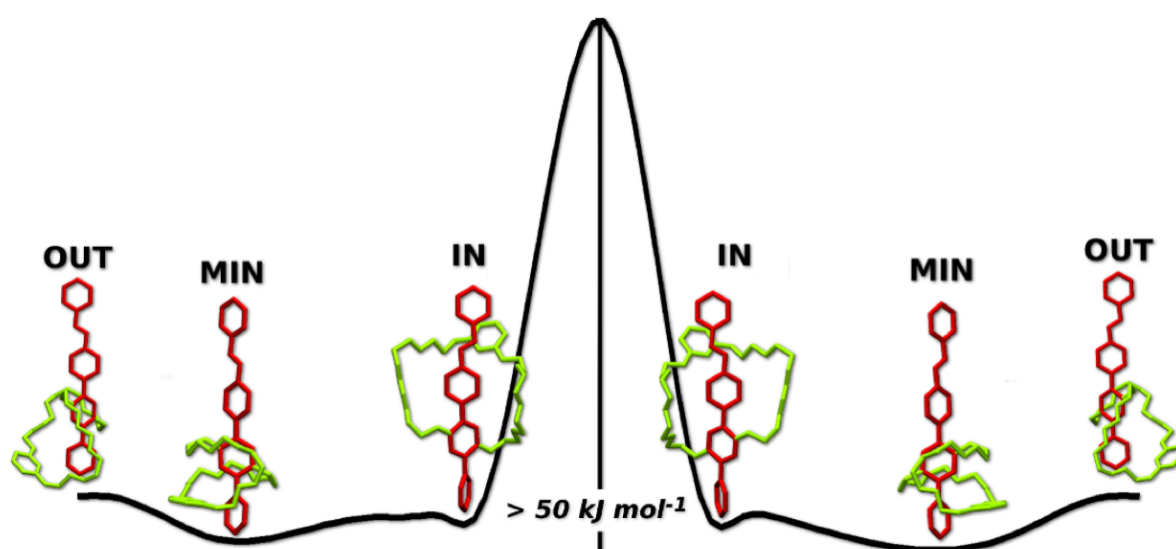


Figure C16 : Représentation schématique de la *variation d'énergie potentielle* pour *E-PEGazo*, avec les *structures géométriques* et les *barrières d'énergie* correspondantes.

II. Synthèses

Reagents and solvents were used as received unless differently stated. Solvent were dried, if needed, by distillation under argon using the following drying agents:

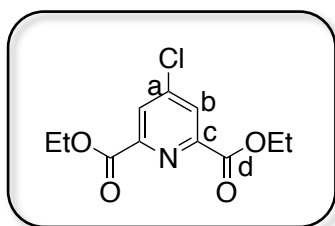
- Dichloromethane was dried over CaH_2
- Tetrahydrofuran was dried over Na
- Triethylamine was dried over KOH
- Methanol and dimethylformamide of analytical grade were stored over molecular sieve under argon.

Column chromatography was performed using either silica gel provided by Merck, Type 60 (0.040-0.063 mm) or alumina oxide provided by *Merck*, type 90 (0.063-0.2 mm). Thin layer chromatography was carried out on thin layer plates provided by *Merck Millipore*.

^1H - and ^{13}C -NMR spectra were recorded at 298 K on either Bruker AV300, Bruker AV400 or Bruker AV500 spectrometers in deuterated solvents and the residual solvent peak was used as the internal reference. All the chemical shifts (δ) are reported in ppm. For ^1H signal chemical shifts values are followed by the multiplicity of the signal (s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, dd: doublet of doublets and m: multiplet) and coupling constants are given in Hertz.

Mass spectrometry was performed by the “Service Spectrométrie de Masse” at the Chemistry Department of the University of Strasbourg. Mass spectra (ESI-MS) were obtained on a microTOF LC spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen). High Resolution Mass (HRM) spectra were measured and fitted with calculated data.

Compound 2

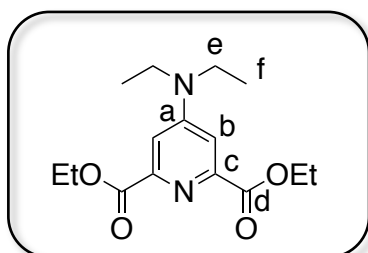


To 25 mL of thionyl chloride, chelidamic acid is added (4.0 g, 22 mmol, 1 eq) followed by few drops of DMF. The mixture is heated during 48 hours at 80°C and then evaporated to dryness. The residue is poured back in ethanol for 30 minutes and then 3 mL of Et₃N are added. The mixture is stirred at room temperature for 24 hours. After evaporation to dryness the residue is poured back in NaHCO₃ (5% in water). The product is extracted three times with dichloromethane. The organic phases are collected and evaporated. The white solid obtained is washed with ethanol before being purified by column chromatography to obtain **2** (SiO₂, CH₂Cl₂ – MeOH 99/1, 3.2 g, 60%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) = 8.25 (s, 2H, H_b), 4.49 (q, 4H, CH₂, J = 7.2 Hz, -CH₂) 1.45 (t, 6H, CH₃, J = 7.1 Hz, -CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ (ppm) = 163.6 (C_d), 149.6 (C_a), 146.2 (C_c), 128.2 (C_b), 64.4 (C_{CH3}), 14.4 (C_{CH2}).

Compound 3



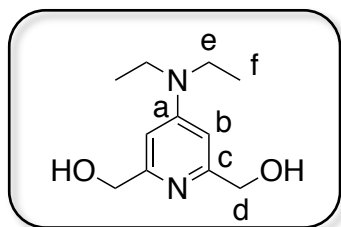
Under argon, compound **2** (3.0 g, 12 mmol, 1 eq) potassium carbonate (1.8 g, 13 mmol, 1.1 eq) and Et₂NH (9.0 mL, 87 mmol, 7 eq) are added in 30 mL of DMF. The reaction is heated 48 hours at 80°C. The mixture is evaporated to dryness. The residue is poured back in CH₂Cl₂. And the organic phase is washed twice with water. Compound **3** is obtained as a brown oil (2.5 g, 74%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) = 7.23 (s, 2H, H_b), 4.23 (q, 4H, CH₂, J = 7.2 Hz), 3.26 (q, 4H, CH₂, J = 7.2 Hz), 1.24 (t, 6H, CH₃, J = 7.2 Hz), 1.03 (t, 6H, CH₃, J = 7.2 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ (ppm) = 166.0 (C_d), 153.6 (C_a), 149.1 (C_c), 109.9 (C_b), 62.1 (C_{CH3}), 44.0 (C_{CH3}), 14.2 (C_{CH2}), 12.2 (C_{CH2}).

IR: $\hat{\nu}$ = 1744 cm⁻¹ (C=O).

Compound **4**¹

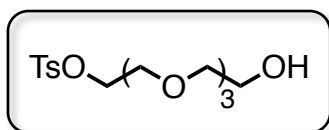


At 0°C NaBH₄ (1.4 g, 37 mmol, 5 eq) is added to compound **3** (2.3 g, 7.9 mmol, 1 eq), dissolved in EtOH. The mixture when allowing to reach room temperature, is refluxed. After 24 hours, NaHCO₃ (5 mL, 5% in water) is added before the mixture is evaporated to dryness. The crude is poured back in a mixture of CH₂Cl₂/MeOH. Compound **4**, a brown solid, is obtained by filtration on a sinter glass filter (0.96 g, 57%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) = 6.33 (s, 2H, H_b), 4.60 (s, 4H, H_d), 3.77 (s, 2H, OH), 3.35 (q, 4H, CH₂, J = 7.1 Hz), 1.16 (t, 6H, CH₃, J = 7.1 Hz).

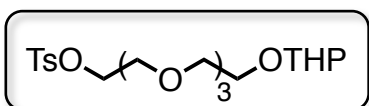
¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ (ppm) = 158.2 (C_a), 153.8 (C_c), 101.8 (C_b), 64.3 (C_d), 43.8 (H_e), 12.4 (C_f).

Compound 6



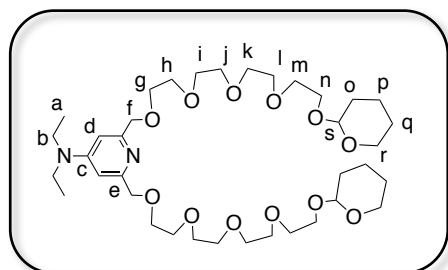
The synthesis was achieved according to the described procedure.²

Compound 7



The synthesis was achieved according to the described procedure.³

Compound 8



In a dry flask, NaH (60 % in oil, 0.31 g, 7.9 mmol, 2.5 eq.) was suspended in DMF (100 mL) and the flask was placed in an ice bath. A solution of compound **4** (0.70 g, 3.2 mmol, 1 eq.) in DMF (25 mL) was added dropwise and the solution was allowed to reach room temperature. After 30 min, a solution of compound **7** (2.8 g, 6.4 mmol, 2.0 eq.) in DMF (40 mL) was added dropwise and the mixture was refluxed for 3 days. After quenching of the reaction with H₂O, the mixture was evaporated to dryness, poured back in CH₂Cl₂ (100 mL), washed with 2 x 50 mL of H₂O, 50 mL of brine, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. Column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 80/20) afforded compound **8** as a yellow oil (0.7, 30 %).

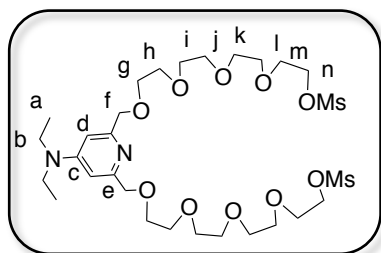
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 6.56 (s, 2H, H_d), 4.60 (t, J = 3.6 Hz, 2H, H_g), 4.55 (s, 4H, H_f), 3.84 (m, 4H, H_r), 3.79-3.53 (m, 32H), 3.37 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H_b), 1.96 – 1.39 (m, 12H, H_{o,p,q}), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 6H, H_a).

Compound 9

Compound **8** (0.30 g, 0.41 mmol, 1 eq.) was dissolved in MeOH (50 mL) and HCl (37 %, 1.0 mL) was added. After 1 day at room temperature, saturated NaHCO₃ was added until pH = 7 and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting solid was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂/H₂O. The aqueous phase was extracted three times with CH₂Cl₂. The organic phases were collected, washed once with water and evaporated to dryness. A simple filtration on column (SiO₂, CHCl₃/MeOH, 100% to 80/20) affords compound to yield compound as a pale-yellow oil (0.2 g, 87%).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : δ (ppm) = 157.80 (C_c), 153.76 (C_e), 102.43 (C_d), 74 (C_f), 72.75, 72.73, 70.74, 70.72, 70.69, 70.68, 70.66, 70.65, 70.41, 70.6, 70.43, 70.38, 70.11, 61.73 (C_n), 44.04 (C_b), 12.56 (C_a).

Compound 10

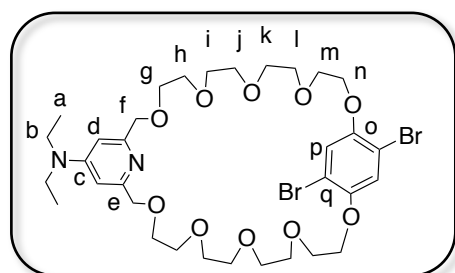


To a solution of compound **9** (0.20 g, 0.36 mmol, 1 eq.) in dry THF (40 mL) were added successively freshly distilled NEt₃ (0.25 mL, 1.8 mmol, 5 eq.) and MsCl (0.15 mL, 1.8 mmol, 5eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours. After evaporation under reduced pressure, the white solid was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL), washed with water (1 x 25 mL) and a 5% aqueous NaHCO₃ solution (1 x 25 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. Compound **10** (0.15 g, 60%) is obtained as a slightly yellow oil after column chromatography. (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100 % to 90/10).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ (ppm) = 6.71 (s, 2H, H_d), 4.86 (s, 4H, H_i), 4.45-4.31 (m, 4H), 3.92-3.56 (m, 28 H), 3.50 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H_b), 3.07 (s, 6H, -OMs), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_a).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) : δ (ppm) = 156.09 (C_c), 152.25, (C_e) 102.58 (C_d), 70.87, 70.73, 70.67, 70.65, 70.60, 70.36, 69.48, 69.12, 45.23 (C_b), 37.86 (C_{-OMs}), 12.31 (C_a).

Compound 12



Compound **10** (0.14 g, 1.8 mmol, 1 eq.) was dissolved in degassed DMF (100 mL), 2,6-dibromohydroquinone **11** (0.052 g, 0.19 mmol, 1 eq.) and Cs₂CO₃ (0.32 g, 0.97

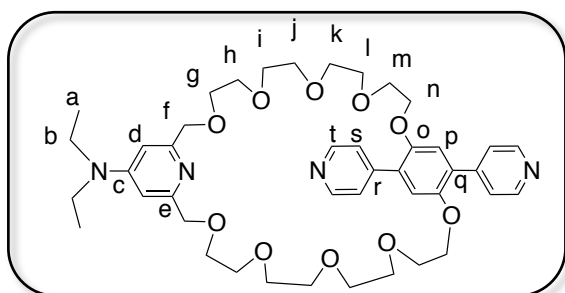
mmol, 5 eq.) were successively added. The reaction mixture was heated at 90 °C for 72 h, the solvent was removed and the solid was suspended in CH₂Cl₂ (60 mL). The organic phase was washed with 10 % NH₄Cl (2 x 20 mL), dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. Filtration column (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100% to 90/10) afforded compound **12** as a pale yellow oil (0.060 g, 0.075 mmol, 40 %).

¹H NMR (CD₂Cl₂, 500 MHz) : δ (ppm) = 7.14 (s, 2H, H_p), 6.55 (s, 2H, H_d), 4.51 (s, 4H, H_f), 4.12-4.05 (m, 4H, H_n), 3.85-3.77 (m, 4H, H_g), 3.75-3.48 (m, 24H), 3.33 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H_b), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_a).

¹³C NMR (CD₂Cl₂, 125 MHz) : δ (ppm) = 157.04 (C_e), 154.29 (C_c), 150.52 (C_o), 119.18 (C_p), 111.42 (C_q), 102.65 (C_d), 71.41 (C_i), 71.06, 71.04, 71.02, 70.88, 70.64, 70.47, 69.83, 44.54 (C_b) 12.57 (C_a).

MS (ESI⁺): m/z calculated for [C₃₃H₅₁Br₂N₂O₁₀]⁺ [M⁺] =793.19, found =793.19.

Compound T1



Compound **12** (0.060 mg, 0.075 mmol, 1 eq.) was dissolved in toluene (10 mL), 4-pyridylboronic acid (0.04 mg, 0.30 mmol, 4 eq.) in MeOH (6 mL) was added, an aqueous solution of Na₂CO₃ (2 M, 2 mL) was added and the mixture was degassed before addition of Pd(PPh₃)₄ (0.020 mg, 0.015 mmol, 0.2 eq.). The biphasic mixture was heated at 80 °C for 42 h. The solvents were removed, the resulting solid was partitioned between CH₂Cl₂ (40 mL) and a 10 % NaHCO₃ solution (10 mL). The aqueous phase was twice extracted (50 mL). The organic phases were collected and then washed with a 5 % NaHCO₃ solution (3 x 20 mL), dried over MgSO₄ and

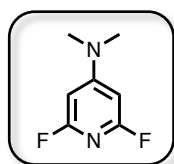
evaporated to dryness. Column chromatography (SiO₂, CHCl₃/MeOH 100 to 85/15) afforded **T1** as a pale solid (0.049 mg, 0.063 mmol, 84%).

¹H NMR (CD₂Cl₂, 500 MHz) : δ (ppm) = 8.61 (d, J = 6.2 Hz, 4H, H_s), 7.58 (d, J = 6.2 Hz, 4H, H_r), 7.04 (s, 2H, H_p), 6.47 (s, 2H, H_d), 4.39 (s, 4H, H_f), 4.27-3.96 (m, 4H, H_n), 3.98-3.64 (m, 4H, H_g), 3.67-3.52 (m, 24H), 3.27 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H_b), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_a).

¹³C NMR (CD₂Cl₂, 125 MHz) : δ (ppm) = 157.75 (C_e), 153.97 (C_c), 150.81 (C_o), 149.95 (C_i), 145.74 (C_q), 129.32 (C_r), 124.59 (C_s), 115.93 (C_p), 102.58 (C_d), 78.85-65.11 (m), 44.35, 12.54.

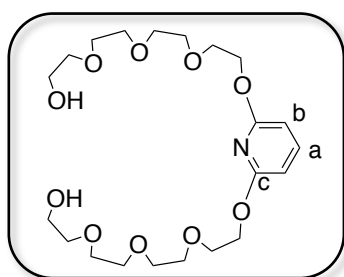
HRMS (ESI⁺): m/z calculated for [C₄₃H₅₉N₄O₁₀]⁺ [M+H⁺] = 791.42, found = 791.42.

Compound 14



The synthesis was achieved according to the described procedure.⁴

Compound 15



In a dry flask under an argon atmosphere tetraethylene glycol (20.3 g, 104.3 mmol, 4 eq.) was dissolved in dry THF (200 mL) and NaH (60% in mineral oil, 4.1 g, 104.3 mmol, 4 eq.) was added in small portions at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to reach room temperature. After stirring for one hour, 2,6-difluoropyridine (3 g, 26.1 mmol, 1 eq.) was added and the reaction mixture kept reacting for four days, then quenched with water. Upon evaporation to dryness, the resulting brown oil was

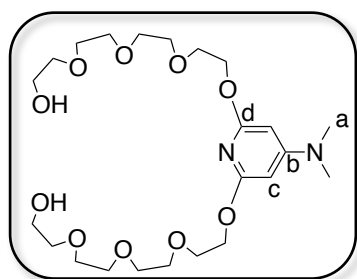
poured into 300 mL of a 1:1 mixture of CH₂Cl₂ and water. The two phases were separated, and the aqueous phase was then extracted with CH₂Cl₂. The organic phases were washed with water (150 mL), brine (2×150 mL), dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. Column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100 to 95/5) afforded **15** as a yellow oil (10.5 g, 22.7 mmol, 87%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_a), 6.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_b), 4.46-4.36 (m, 4H), 3.86-3.80 (m, 4H), 3.75-3.63 (m, 20H), 3.63-3.56 (m, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) : δ = 162.29 (C_c), 141.2 (C_a), 101.93 (C_b), 95.65, 72.72, 70.77, 70.70, 70.66, 70.57, 70.40, 69.81, 65.15, 61.85.

MS (ESI): m/z Calcd. for C₂₁H₃₈NO₁₀ [M+H⁺] 464.25; found 464.25.

Compound 16



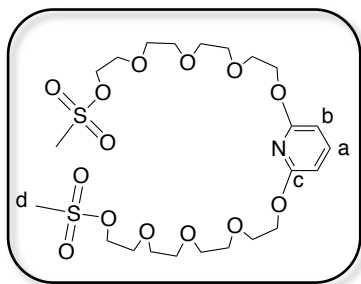
Compound **16** was prepared in 81% reaction yield by using a similar procedure described for the preparation of compound **15** where compound **14** was used as reagent.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 5.65 (s, 2H, H_c), 4.43-4.36 (m, 4H), 3.84-3.78 (m, 4H), 3.74-3.63 (m, 20H), 3.64-3.57 (m, 4H), 2.92 (s, 6H, H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) : δ = 163.30 (C_d), 159.38 (C_b), 85.35 (C_c), 72.71, 70.80, 70.75, 70.72, 70.47, 70.09, 64.85, 61.89, 39.71 (C_a).

MS (ESI): m/z Calcd. for C₂₃H₄₃N₂O₁₀ [M+H⁺] 507.29; found 507.29.

Compound 17

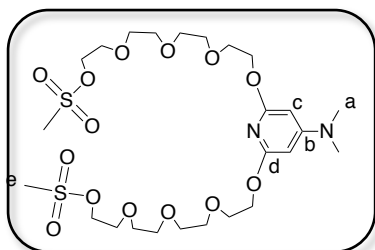


A solution of compound **15** (2.1 g, 4.6 mmol, 1 eq.) in dry THF (100 mL) was degassed fivefold by vacuum/argon cycles. Distilled NEt_3 (2.2 mL, 16 mmol, 3.5 eq.) and mesityl chloride (MsCl) (1.2 mL, 16 mmol, 3.5 eq.) were successively added under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After evaporation under reduced pressure, the white solid was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL), washed with water (50 mL) and a 5% aqueous NaHCO_3 solution (2×50 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated to dryness. Purification through a short column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100 to 97/3) afforded **17** (2.1 g, 3.4 mmol, 65%) as a yellowish oil.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ = 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_a), 6.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_b), 4.43-4.39 (m, 4H), 4.39-4.36 (m, 4H), 3.84-3.80 (m, 4H), 3.78-3.74 (m, 4H), 3.72-3.63 (m, 18H), 3.08 (s, 6H, H_d).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ = 162.36 (Cc), 141.23 (Ca), 101.91 (Cb), 70.82, 70.77, 70.74, 70.68, 69.85, 69.45, 69.15, 65.20, 37.87 (C_d).

Compound 18

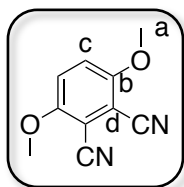


Compound **18** was prepared in 60% reaction yield by using a similar procedure described for the preparation of compound **17** where compound **16** was used as reagent.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ = 5.64 (s, 2H, H_c), 4.52-4.17 (m, 8H), 3.89-3.72 (m, 8H), 3.73-3.59 (m, 16H), 3.08 (s, 6H, H_e), 2.92 (s, 6H, H_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ = 163.33 (C_d), 159.37 (C_b), 85.30 (C_c), 70.77, 70.75, 70.69, 70.10, 69.49, 69.15, 64.87, 39.71 (C_a), 37.87 (C_e).

Compound 19

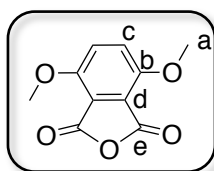


K_2CO_3 (56g, 0.40 mol, 8.4 eq.) is dissolved in CH_3CN (100 mL), dimethylsulfate (35 mL, 0.37 mol, 8.4 eq.) is then added. The mixture is degassed by bubbling argon during 10 minutes. 2,3-dicyanohydroquinone (7 g, 0.044 mol, 1 eq.) is then added. After 24 hours at 80°C , the mixture was allowed to reach room temperature. Distilled water was then added in order to dissolve K_2CO_3 which had not reacted. Compound **19** is obtained after filtration on a sintered glass funnel as a beige solid (8.1 g, 98%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 300 MHz) : δ (ppm) = 7.63 (s, 2H, H_c), 3.93 (s, 6H, H_a).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO, 125 MHz) : δ (ppm) = 155.8 (C_b), 120.2 (C_d), 113.9 (C_{CN}), 102.8 (C_c), 57.61 (C_a).

Compound 20⁵

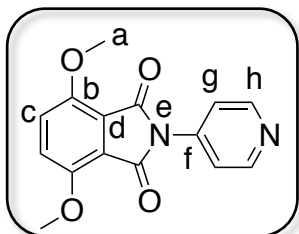


Compound **19** (1.0 g, 5.3 mmol, 1 eq.) is added to sulfuric acid (98%) (5 mL, 94 mmol, 18 eq.). The mixture is heated on a water bath at 100°C during 1h30 before stirring at room temperature during 16h. Distilled water is then added (20 mL). A yellow solid precipitates, and the mixture is left 3 hours in on an ice-water bath. Compound **20** is collected by centrifugation (1.1 g, 99%).

^1H -RMN (DMSO, 300 MHz) : δ (ppm) = 7.60 (s, 2H, H_c), 3.93 (s, 6H, H_a).

^{13}C -RMN (DMSO, 125 MHz) : δ (ppm) = 161 (C_e), 151.6 (C_b), 123 (C_d), 117.3 (C_c)
56.9 (C_a).

Compound **21**⁶



Method a: Under argon, compound **20** (1.1 g, 5.3 mmol, 1 eq.) was dissolved in acetic acid (4 mL). 4-aminopyridine (0.50 g, 5.3 mmol, 1 eq.) was added and the mixture was heated during 15 minutes at 60°C. Acetic anhydride was then added (1 mL, 11 mmol, eq.) and the mixture was heated à 120°C. After 12 hours and evaporation to dryness the residue is washed with water and MeOH (0.1 g, 0.35 mmol, 7%).

Method b: Under argon, compound **20** (2.1 g, 10 mmol, 1 eq.) is dissolved in acetamide (20 mL). 4-aminopyridine, (0.95 g, 10 mmol, 1 eq.) TsOH (APTS) (0.19 g, 1.1 mmol) were added before the mixture was refluxed at 190 °C by using a Dean Stark for 8 hours. The mixture was filtrated and the solid collected was washed with water (few mL) and MeOH (ca. 10 mL). Compound **21** a yellow, was purified by column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 100% to CH_2Cl_2 -MeOH 90%-10%), (0.050 mg, 17 %).

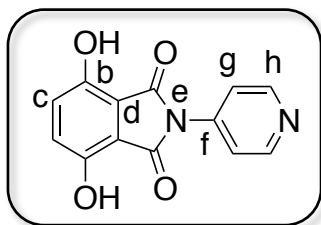
Method c: 4-aminopyridine (0.38 g, 3.9 mmol, 1 eq) was dissolved in chloroform (20 mL) under argon. Et_3N freshly distilled (2.2 mL, 16 mmol, 4 eq) was added. Compound **20** (1.0 g, 3.9 mmol) was added slowly by using a dropping funnel. The mixture, yellow, was refluxed for 20 hours. After evaporation to dryness, the residue was washed with MeOH and water (few mL). Compound **21** was obtained as a yellow solid (0.7, 62%).

^1H NMR (CD_2Cl_2 , 500 MHz) : δ = 8.69 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H_g), 7.51 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H_f), 7.31 (s, 2H, H_c), 3.99 (s, 6H, H_a).

^{13}C -RMN (CD_2Cl_2 , 125 MHz) : δ = 164.61 (C_e), 151.59 (C_b), 150.97 (C_f), 140.02 (C_d), 121.09 (C_h), 120.24 (C_g), 117.86 (C_c), 56.99 (C_a).

ESI-MS (ESI^+): m/z calculated for $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4]^+ [\text{M}+\text{H}^+] = 285.09$, found = 285.09.

Compound 22



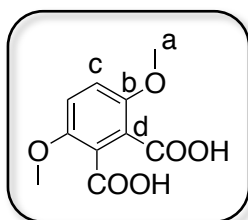
Compound **21** (0.21 g, 0.75 mmol, 1 eq.) was dissolved under argon in dry CH_2Cl_2 (15 mL). BBr_3 dissolved in CH_2Cl_2 (7.5 mL, 7.5 mmol, 10 eq.) was added drop to drop for 20 minutes to the mixture at -78°C . The mixture, orange colored, was allowed to reach room temperature. After 12 hours, MeOH was added and $\text{B}(\text{OMe})_3$ was taken off by using rotary evaporator. The residue was washed with dichloromethane. Compound **22**, a yellow solid, was collected by filtration with a sintered glass funnel (0.14 g, 73%).

^1H NMR (DMF, 500 MHz) : δ = 10.97 (s, 2H, OH), 9.20 (d, J = 6.4 Hz, 2H, H_h), 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H_g), 7.44 (s, 2H, H_c).

^{13}C -RMN (DMF, 125 MHz) : δ = 164.41 (C_e), 150.45 (C_b), 148.16 (C_f), 143.88 (C_d), 127.44 (C_h), 121.25 (C_g), 113.80 (C_c).

MS (ESI^+): m/z calculated for $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4]^+ [\text{M}+\text{H}^+] = 257.06$, found = 257.06.

Compound 23

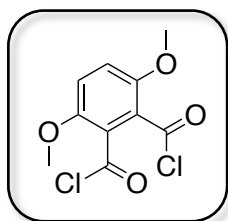


Compound **19** (1.0 g, 5.3 mmol, 1 eq.) was dissolved in THF (40 mL). NaOH (4.3 g, 106 mmol, 20 eq.) dissolved in water (6 mL) was then added. After 12 hours at 100°C, NaOH (2.0 g, 50.0 mmol, 9.8 eq.) and MeOH (40 mL) were added. After 24 hours more, MeOH was evaporated and water was added. HCl (37 %) was added until pH reached 7 and precipitation occurs. Compound **23** was obtained after filtration on a sintered glass funnel (1.00g, 4.4 mmol, 83%).

^1H NMR (DMSO, 500 MHz) : δ (ppm) = 12.99 (s wide, 2H, OH), 7.12 (s, 2H, H_c), 3.74 (s, H, H_a).

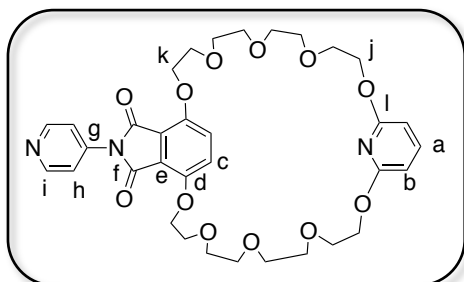
^{13}C NMR (DMSO, 500 MHz) : δ (ppm) = 167.00 (C_{COOH}), 149.68 (C_b), 123.66 (C_d), 114.20 (C_c), 56.46 (C_a).

Compound 24



Compound **23** was dissolved in SOCl₂. Few drops of DMF were added before the mixture was refluxed for 24 hours. After evaporation to dryness, compound was engaged in the next step without further purification and characterization.

Compound T2



Compound **17** (0.4 g, 0.65 mmol, 1 eq.) was dissolved in DMF (400 mL) and the resulting solution degassed by vacuum argon cycles 5 times before addition of Cs₂CO₃ (0.9 g, 2.6 mmol, 4 eq.) under argon. The mixture was degassed again for 30 minutes

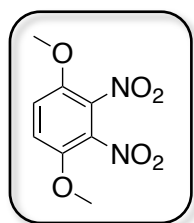
before adding compound **22** (0.17 g, 0.65 mmol, 1 eq.) under argon. The mixture was heated to 90°C for 48 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂ (100 mL) and water (50 mL). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with a solution of NH₄Cl (10%) (2x50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. The crude was purified by two columns chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100 to 95/5) and PLC (SiO₂, AcOEt/MeOH/ CH₂Cl₂ 7/2/1) to give **T2** as a pale yellow oil (0.003 g, 0.4 mmol, <1%).

¹H NMR (CD₂Cl₂, 500 MHz) : δ = 8.67 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H_i), 7.52 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H_h), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_a), 7.31 (s, 2H, H_c), 6.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_b), 4.34-4.28 (m, 4H), 3.90-3.83 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 4H), 3.73-3.67 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 16H).

¹³C NMR (CD₂Cl₂, 500 MHz) : δ = 164.18 (C_f), 162.39 (C_i), 150.92 (C_d), 150.54 (C_g), 141.05 (C_e), 139.72 (C_j), 123.12 (C_h), 119.85 (C_c), 117.79 (C_a), 101.37 (C_b), 70.87, 70.63, 70.57, 70.54, 69.86, 69.60, 69.47, 65.23.

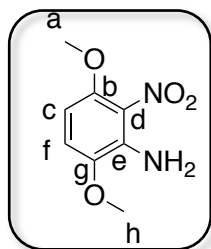
HRMS (ESI⁺): m/z calculated for [C₃₄H₄₁N₃O₁₂Na]⁺ [M+Na⁺] =706.26, found=706.26. m/z calculated for [C₃₄H₄₃N₃O₁₂]²⁺, [M + 2H]²⁺= 342.64, found 342.64.

Compound 25



The synthesis was achieved according to the described procedure.⁷

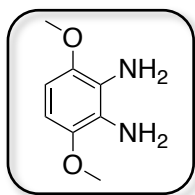
Compound **26**⁸



Compound **25** and its isomer were dissolved in distilled and degassed THF. Pd/C was added and O₂ was removed by bubbling argon for 15 minutes. H₂ was then added (0.6 bar) by using a hydrogenation reactor until a balloon connected on the assembly was filled with gas. After two days the mixture was filtrated on celite and evaporated. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/Cyclohexane 50/50 to 75/25) to give **26** (1.7 g, 8.6 mmol, 40% for the two steps nitration and monohydrogenation).

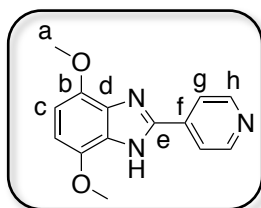
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_f), 6.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H_c), 5.37 (s, 2H, -NH₂), 3.83-3.85 (d, J = 3.7 Hz, 6H, H_{a,h}).

Compound **27**⁸



Compound **26** (0.7g, 3.6 mmol, 1 eq.) was dissolved in distilled and degassed THF (30 mL). Pd/C was added and O₂ was removed by bubbling argon for 15 minutes. H₂ was then added (0.6 bar) by using a hydrogenation reactor until a balloon connected on the assembly was filled with gas. After 18 hours a TLC revealed with ninhydrin shows the completion of the reaction. After evaporation to dryness the residue was engaged in the next step without further purification and characterization because of the instability of the product in presence of O₂.

Compound **28**⁹



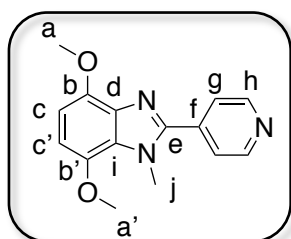
Compound **27** (2.5 g, 15 mmol, 1 eq.) and Na₂S₂O₅ (4.3g, 23 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in 300 mL of ethanol under argon atmosphere. 4-pyridinecarboxaldehyde (1.4 mL, 15 mmol, 1 eq.) was slowly added under argon. The mixture was refluxed during 15 hours. Ice was then added. A pale yellow solid was obtained and filtrated over a glass frit and washed with water. Compound **28** was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH: 100 to 95/5) (2.7 g, 11 mmol, 70%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ = 13.37 (s, 1H, -NH), 8.69 (d, J = 6.2 Hz, 2H, H_i), 8.15 (d, J = 6.2 Hz, 2H, H_k), 6.64 (s, 2H, H_{c,f}), 3.90 (s, 6H, H_{a,h}).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO) : δ = 150.40, 150.38, 150.35, 147.41, 137.19, 120.43, 55.67.

MS (ESI⁺): m/z calculated for [C₁₄H₁₄N₃O₂]⁺ [M+H⁺] = 256.11, found = 256.10.

Compound **29**



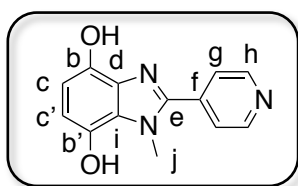
Compound **28** (1.0 g, 3.9 mmol, 1 eq.) was dissolved in degassed DMF (100 mL). Copper iodide (0.12 g, 0.59 mmol, 0.15 eq.), Cs₂CO₃ (3.2 g, 9.8 mmol, 2.5 eq.), 1,10-phenanthroline (0.18 g, 0.98 mmol, 0.25 eq.) and iodomethane (0.4 mL, 6.27 mmol, 1.6 eq.) were then added under argon. The mixture was heated at 100 °C during 20 hours. The solvent was then removed, and the resulting crude was poured in CH₂Cl₂ (100 mL). The organic phase was washed twice with water before being dried with MgSO₄ and evaporated to dryness. Column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100 to 97/3) afforded **29** as an orange/red solid (0.61 g, 2.3 mmol, 58%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ = 8.77 (d, J = 6.1 Hz, 2H, H_h), 7.71 (d, J = 6.1 Hz, 2H, H_g), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H, $\text{H}_{c'}$), 6.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_c), 4.13 (s, 3H, H_j), 3.99 (s, 3H, $\text{H}_{a'}$), 3.93 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) : δ = 150.25 (C_h), 150.13 (C_e), 146.34 (C_i), 141.99 (C_f), 137.91, 135.19 ($\text{C}_{b,b'}$), 127.62 (C_d), 123.92 (C_g), 104.15;101.95 ($\text{C}_{c,c'}$), 56.12 (C_a), 56.01 ($\text{C}_{a'}$), 34.52 (C_j).

MS (ESI $^+$): m/z calculated for $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2]^+ [\text{M}+\text{H}^+] = 270.12$, found = 270.12.

Compound 30



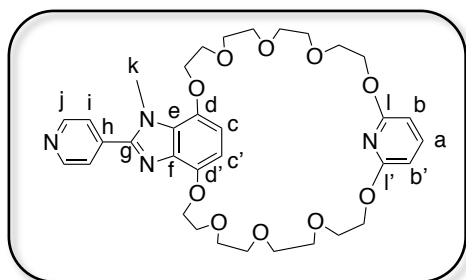
Compound **29** (0.19 g, 0.705 mmol, 1eq.) was dissolved in 35 mL of dry CH_2Cl_2 under argon. Then 8 mL of BBr_3 (1M in CH_2Cl_2 , 10 eq.) were dropwise added at -78°C . The reaction was then allowed to reach room temperature. After 20 hours ice was added, the precipitate was filtrated over a glass frit, washed with cold water and dried under vacuum affording compound **30** as a yellow solid (0.170g, 82%).

NMR ^1H (DMSO, 500 MHz) : δ = 10.13 (s, 2H, -OH), 8.98 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H_h), 8.02 (d, J = 5.3 Hz, 2H, H_g), 6.78-6.69 (m, 2H, $\text{H}_{c,c'}$), 4.13 (s, 3H, H_j).

RMN ^{13}C (DMSO, 125 MHz): δ = 151.94, 148.88, 146.66, 138.40, 138.03, 133.24, 124.80, 116.83, 111.01, 34.71.

MS (ESI $^+$): m/z calculated for $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2]^+ [\text{M}+\text{H}^+] = 242.09$, found = 242.09.

Compound T3



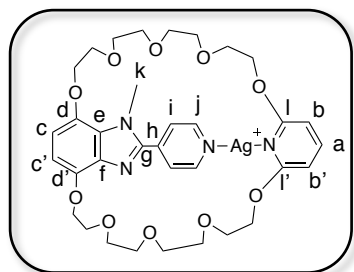
Compound **17** (0.36 g, 0.58 mmol, 1 eq.) was dissolved in DMF (400 mL) and the resulting solution degassed by vacuum argon cycles 5 times before addition of Cs₂CO₃ (0.76 g, 2.3 mmol, 4 eq.) under argon. The mixture was degassed again before adding compound **30** (0.14 g, 0.58 mmol, 1 eq.) under argon. The mixture was heated to 90°C for 48 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂ (50 mL) and water (50 mL). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with water (50 mL) and with a solution of NH₄Cl (10%) (50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100 to 95/5) to give **T3** as a yellow oil (0.13 g, 0.31 mmol, 33%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) : δ = 8.71 (m, 2H, H_j), 7.73 (d, J = 5.2 Hz, 2H, H_i), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_a), 6.67 (d, J = 8.5, 1H, H_c), 6.57 (d, J = 8.5, 1H, H_{c'}), 6.20 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 2H, H_b), 4.29-4.23 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 2H), 4.16-4.01 (m, 4H), 4.10 (s, 3H, H_k), 3.92-3.76 (m, 4H), 3.68-3.61 (m, 6H), 3.61-3.49 (m, 14H).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃CN) : δ = 163.29 (C_i), 163.27 (C_{i'}), 150.72 (C_g), 150.63 (C_j), 146.08 (C_e), 142.26 (C_a), 142.13 (C_f), 138.92 (C_d), 135.80 (C_{d'}), 129.01 (C_h), 124.65(C_i), 107.32 (C_{c'}), 105.04 (C_c), 102.05 (C_{b'}), 101.95 (C_b), 71.35, 71.28, 71.26, 71.24, 71.22, 71.19, 71.11, 70.31, 70.22, 70.14, 70.02, 69.96, 69.27, 66.12, 66.07, 35.04(C_k).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for [C₃₄H₄₅N₄O₁₀]⁺ [M+H⁺] = 669.31, found = 669.31.

Compound **T3-Ag⁺**



T3 (27.1 mg, 40.5 μmol, 1 eq.) was dissolved in degassed CH₃CN (2 mL). To this solution, AgCF₃SO₃ (10.4 mg, 40.5 μmol, 1 eq.) dissolved in CH₃CN (696 μL) was added with an eppendorf pipette and the reaction mixture was stirred at room

temperature for 2 hours in the dark under argon. After removal of the solvent, **T3-Ag⁺** was obtained quantitatively as a yellow solid.

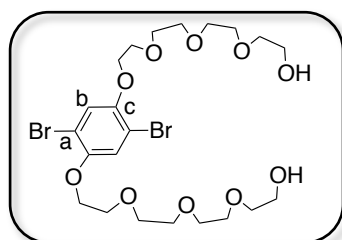
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) : δ = 8.73 (d, J = 6.1 Hz, 2H, H_i), 7.70 (d, J = 6.1 Hz, 2H, H_i), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_a), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_c), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_c), 6.18 (dd, J = 7.9, 3.5 Hz, 2H, H_{b,b'}), 4.27-4.19 (m, 4H), 4.16-4.10 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 4.08 (s, 3H, H_k), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 4H), 3.60-3.54 (m, 5H), 3.60-3.47 (m, 11H).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃CN) : δ = 163.28 (C_l), 163.21 (C_{l'}), 151.33 (C_g), 151.21 (C_j), 144.44 (C_e), 142.56 (C_a), 142.34 (C_d), 141.57 (C_{d'}), 138.06 (C_i), 128.05 (C_h), 124.83 (C_i), 108.18 (C_c), 106.91 (C_{c'}), 102.00 (C_b), 101.84 (C_{b'}), 71.41, 71.25, 71.22, 71.14, 71.10, 71.00, 70.40, 70.19, 70.11, 70.02, 69.99, 69.94, 66.34, 66.17, 35.48 (C_k).

MS (ESI⁺): m/z calculated for [C₃₄H₄₄N₄O₁₀Ag]⁺ [M]⁺ = 775.21, found = 775.21.

MALDI-TOF: 774.240.

Compound **31**¹⁰

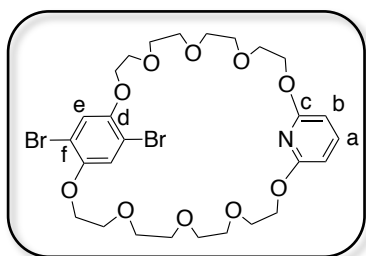


The synthesis of compound **31** was carried out under inert atmosphere by following the procedure reported elsewhere with some minor modification.¹⁰ Compound **6** (7.15 g, 20.53 mmol, 2.2 eq.) was dissolved in acetonitrile (150 mL). Potassium carbonate (5 g, 37 mmol, 4 eq.) was then added and oxygen was removed from the solution by argon bubbling. 2,5-dibromohydroquinone **11** (2.5 g, 9.33 mmol, 1 eq.) was added. The reaction mixture was heated at 85°C for 5 days. After evaporation to dryness, the mixture was poured back in CH₂Cl₂ (500 mL) and sonicated for 30 minutes. After filtration over a glass frit and evaporation to dryness of the filtrate, the product was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH: 0.5/99.5 to 3/97) to yield compound **31** (4 g, 85%) as a yellow oil.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ = 7.16 (s, 2H, H_b), 4.21-4.06 (m, 4H), 3.91-3.84 (m, 4H), 3.82–3.74 (m, 4H), 3.74-3.65 (m, 16H), 3.64-3.58 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ = 150.41 (C_c), 119.25 (C_b), 111.47 (C_a), 72.62, 71.23, 70.81, 70.50, 70.32, 69.72, 61.90.

Compound 32



Method A: Compound **31** (1.5 g, 2.4 mmol, 1 eq.) was dissolved in THF (200 mL), NaH in mineral oil (60%) (0.42 g, 10.5 mmol, 4.4 eq.) was added under argon and the mixture was stirred at room temperature. After one hour 2,6-difluoropyridine (0.27 g, 2.4 mmol, 1 eq.) was added and the mixture was refluxed during 16 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL) and a saturated aqueous solution (100 mL) of NH_4Cl was added. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated to dryness. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100 to 97/3) to give **32** (0.2 g, 0.29 mmol, 12%) a colorless oil.

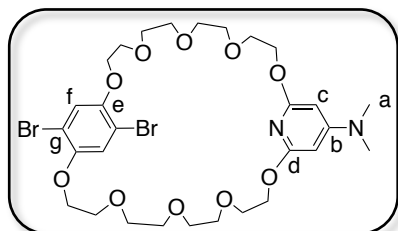
Method B: Compound **17** (0.58 g, 1.25 mmol, 1 eq.) was dissolved in DMF (300 mL) and the resulting solution degassed by vacuum argon cycles 5 times before addition of 2,3-dibromohydroquinone **11** (0.33 g, 1.25 mmol, 1 eq.) under argon. The mixture was degassed again before adding Cs_2CO_3 (1.6 g, 5 mmol, 4 eq.) under argon. The mixture was heated to 90 °C for 24 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in a mixture of CH_2Cl_2 (100 mL) and water (100 mL). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were washed with water (50 mL) and twice with a solution of NH_4Cl (10%). The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated to dryness. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100 to 97/3) to give **32** as a colorless oil (0.5 g, 0.72 mmol, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ = 7.43 (t, J = 7,9 Hz, 1H, H_a), 7.16 (s, 2H, H_e), 6.29 (d, J = 7,9 Hz, 2H, H_b), 4.46-4.27 (m, 4H), 4.18–4.03 (m, 4H), 3.9-3.78 (m, 8H), 3.77-3.54 (m, 16H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ = 162.38 (H_c), 150.53 (C_d), 141.03 (C_a), 119.62 (C_e), 111.60 (C_f), 101.85 (C_b), 71.31, 70.98, 70.94, 70.83, 70.59, 69.82, 69.79, 65.17.

MS (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{NO}_{10}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 696.09; found 696.08.

Compound 33



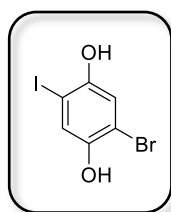
Method B was employed starting from compound **18** to give compound **33** in 86% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ = 7.16 (s, 2H, H_f), 5.62 (s, 2H, H_c), 4.38-2.29 (m, 4H), 4.20-4.06 (m, 4H), 3.90-3.81 (m, 4H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.70-3.56 (m, 12H), 2.90 (s, 6H, H_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ = 163.28 (C_d), 159.24 (C_b), 150.48 (C_e), 119.55 (C_f), 111.55 (C_g), 85.30 (C_b), 71.28, 70.96, 70.89, 70.72, 70.55, 69.98, 69.80, 64.76, 39.66 (C_a).

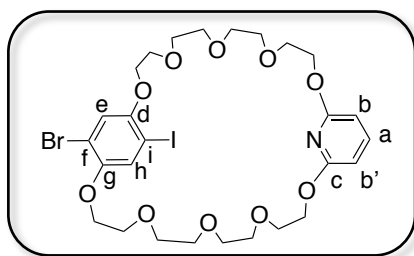
MS (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_{10}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 739.13; found 739.12.

Compound 36



Compound **36** was synthesized in three steps from dimethoxybenzene according to the described procedures.^{11–13}

Compound 37



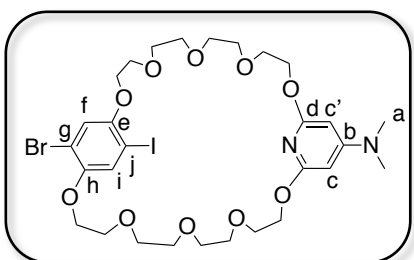
Dimesylate **17** (0.7 g, 1.13 mmol, 1 eq.) was dissolved in degassed DMF (350 mL). The solution was degassed by vacuum argon cycles 5 times before p-bromoiodohydroquinone **36** (0.36 g, 1.13 mmol, 1 eq.) was added under argon. The mixture was degassed again before adding Cs₂CO₃ (1.47 g, 4.52 mmol, 4 eq.) under argon. The mixture was heated to 90°C for 18 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂ (100 mL) and water (100 mL). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with water (100 mL) and twice with a 10% aqueous solution of NH₄Cl (100 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100 to 97/3) to give **37** as a colorless oil (0.6 g, 0.8 mmol, 71%).

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_a), 7.36 (s, 1H, H_e), 7.08 (s, 1H, H_h), 6.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_b), 4.36-4.32 (m, 4H), 4.12-4.07 (m, 4H), 3.84-3.78 (m, 4H), 3.78-3.74 (m, 4H), 3.71-3.66 (m, 4H), 3.64-3.59 (m, 12H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 162.77 (C_c), 153.28 (C_d), 150.98 (C_g), 141.38 (C_a), 125.43 (C_h), 118.34 (C_e), 112.95 (C_f), 101.78-101.77 (C_{b,b'}), 85.28 (C_i), 71.46, 71.40, 71.11, 71.08, 71.04, 71.00, 70.99, 70.86, 70.74, 69.97, 69.92, 65.57.

MS (ESI): m/z Calcd. for C₂₇H₃₇BrINO₁₀K [M+K⁺] 782.03; found 782.02.

Compound 38



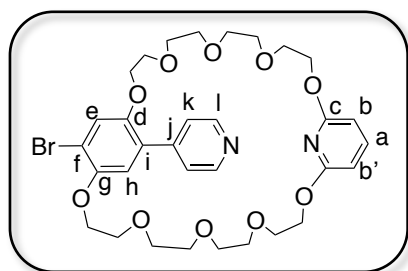
The same procedure starting from compound **18** was applied affording compound **38** in 26% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ = 7.37 (s, 1H, H_e), 7.07 (s, 1H, H_h), 5.63 (s, 2H, H_b), 4.38-4.32 (m, 4H), 4.16-4.09 (m, 4 H), 3.89-3.82 (m, 4H), 3.82-3.77 (m, 4H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.70-3.65 (s, 12H), 2.91 (s, 6H, H_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ = 163.36 (C_c), 159.32 (C_b), 153.11 (C_e), 150.85 (C_h), 125.48 (C_j), 118.21(C_i), 113.01 (C_g), 85.40-85.38 ($\text{C}_{c,c'}$), 85.24 (C_j), 71.41, 71.36, 71.06, 71.03, 70.97, 70.82, 70.80, 70.69, 70.05, 69.91, 69.88, 64.86, 39.72.

MS (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{BrIN}_2\text{O}_{10}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 785.11; found 785.11.

Compound **39**



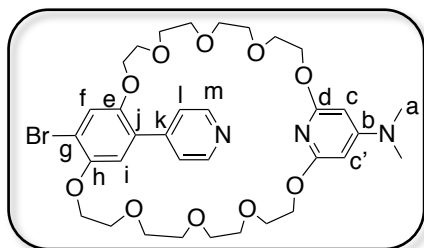
Compound **37** (0.44 g, 0.6 mmol, 1 eq.) was dissolved in degassed DMF (60 mL). 4-pyridylboronic acid (0.07 g, 0.6 mmol, 1 eq.) and K_2CO_3 (0.5 g, 3.6 mmol, 6 eq.) were then added. The mixture was degassed for 20 minutes before adding $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.034 g, 0.03 mmol, 5 mol.% eq.) and was heated at 100°C overnight. After 12 hours of reaction, the solvent was removed and the resulting solid crude was poured back in CH_2Cl_2 (100 mL). The organic phase was washed with a 5% aqueous solution of NaHCO_3 and twice with 10% aqueous solution of NH_4Cl . before being dried with MgSO_4 and evaporated to dryness. Column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100 to 98/2) afforded **39** as a yellow oil (0.26 g, 0.37 mmol, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ = 8.61 (d, J = 5.3 Hz, 2H, H_l), 7.50 (d, J = 5.3 Hz, 2H, H_k), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_a), 7.20 (s, 1H, H_e), 6.97 (s, 1H, H_i), 6.25 (dd, J = 12.1, 7.9 Hz, 2H, $\text{H}_{b,b'}$), 4.34-4.23 (m, 4H), 4.21-4.13 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.81-3.46 (m, 22H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) : δ = 162.37 (C_c), 150.78 (C_d), 150.44 (C_g), 149.77 (C_l), 145.46 (C_j), 141.00 (C_a), 128.13 (C_i), 124.30 (C_k), 119.16 (C_e), 116.86 (C_h), 113.58 (C_f), 101.76-74 ($\text{C}_{b,b'}$), 77.36, 71.25, 71.07, 71.01, 70.99, 70.97, 70.92, 70.81, 70.62, 69.97, 69.74, 69.65.

MS (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{BrN}_2\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 693.20; Found 693.20.

Compound 40



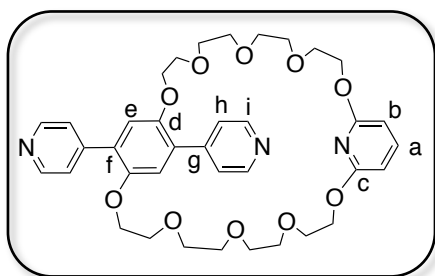
The same procedure starting from compound **38** was employed affording compound **40** in 55% yield.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 8.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H, H_m), 7.50 (d, J = 6.1 Hz, 2H, H_l), 7.21 (s, 1H, H_i), 6.99 (s, 1H, H_j), 5.58 (d, J = 6.7 Hz, 2H, $\text{H}_{c,c'}$), 4.22-4.30 (m, 4H), 4.21-4.14 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 8H), 3.67-3.38 (m, 14H), 2.88 (s, 6H, H_a).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 163.28 (C_d), 159.25 (C_b), 150.75 (C_e), 150.41 (C_h), 149.66 (C_m), 145.5 (C_k), 128.09 (C_j), 124.31 (C_i), 119.14 (C_f), 116.84 (C_l), 113.55 (C_g), 85.27-85.24 ($\text{C}_{c,c'}$), 71.21, 71.03, 70.96, 70.91, 70.86, 70.70, 70.58, 69.94, 69.72, 69.63, 64.78, 39.64 (C_a).

MS (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{BrN}_3\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 736.24; found 736.25.

Compound T4



Compound **32** (0.44 g, 0.59 mmol, 1 eq.) was dissolved in toluene (20 mL) and a suspension of 4-pyridylboronic acid (305 mg, 2.48 mmol, 4 eq.) in MeOH (10 mL) was

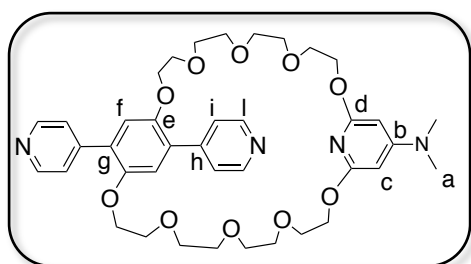
added. The solution is degassed by bubbling argon during 10 minutes. An aqueous solution of Na_2CO_3 (2 M, 12 mL) was added and the mixture was degassed before addition of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36 mg, 0.031 mmol, 5 mol%). The biphasic mixture was heated at 80°C for 3 days. The solvents were removed, the resulting solid was partitioned between CH_2Cl_2 (100 mL) and a 10% NaHCO_3 aqueous solution (100 mL) and the organic phase was washed with a 10% NaHCO_3 aqueous solution (2×100 mL), dried over MgSO_4 and evaporated to dryness. Column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100 to 95/5) afforded **T4** as a yellow oil (0.29 g, 0.42 mmol, 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3CN) : δ = 8.59 (d, J = 4.6 Hz, 4H, H_i), 7.63 (d, J = 4.6 Hz, 4H, H_h), 7.44 (t, 7.9Hz, 1H, H_a), 7.12 (s, 2H, H_e), 6.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_b), 4.18-4.10 (m, 8H), 3.75-3.68 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 4H), 3.59-3.48 (m, 16H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3CN) : δ = 163.35 (C_c), 151.37 (C_d), 150.47 (C_h), 146.29 (C_g), 142.31 (C_a), 129.78 (C_i), 125.30 (C_j), 116.85 (C_e), 102.11 (C_b), 71.42, 71.35, 71.28, 71.21, 70.31, 70.18, 70.07, 66.11.

MS (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 692.32; found 692.32.

Compound T5



Compound **33** (0.84 g, 1.14 mmol, 1 eq.) was dissolved in degassed DMF (75 mL), then 4-pyridylboronic acid (0.6 g, 5.37 mmol, 4 eq.) and K_2CO_3 (1.00 g, 7.24 mmol, 6.3 eq.) were successively added. The mixture was degassed again before addition of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (70 mg, 0.06 mmol, 5 mol.%) and heated at 100°C for 48 hours. After evaporation under reduced pressure, the residue was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL). The organic phase was successively washed with water (100 mL), a 5% NaHCO_3 solution (100 mL) and twice with a 10% aqueous solution of NH_4Cl (100 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated to dryness. The crude was

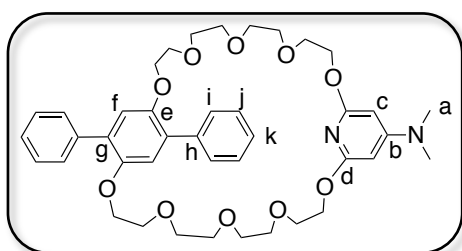
purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100 to 95/5) to give **T5** (0.35 g, 0.48 mmol, 42%) a yellow oil.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN) : δ = 8.59 (d, J = 4.6 Hz, 4H, H_i), 7.64 (d, J = 4.6 Hz, 4H, H_i), 7.13 (s, 2H, H_f), 5.50 (s, 2H, H_c), 4.19–4.12 (m, 4H), 4.12–4.06 (m, 4H), 3.76–3.69 (m, 4H), 3.64–3.46 (m, 20H), 2.86 (6H, H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃CN) : 164.26 (C_d), 160.46 (C_b), 151.39 (C_e), 150.38 (C_i), 146.40 (C_h), 129.78 (C_g), 125.35 (C_i), 116.90 (C_f), 85.42 (C_c), 71.42, 71.34, 71.28, 71.17, 70.35, 70.32, 70.20, 65.72, 39.82 (C_a).

MS (ESI): m/z Calcd. for C₃₉H₅₁N₄O₁₀ [M+H]⁺ 735.37; found 735.36.

Compound T6



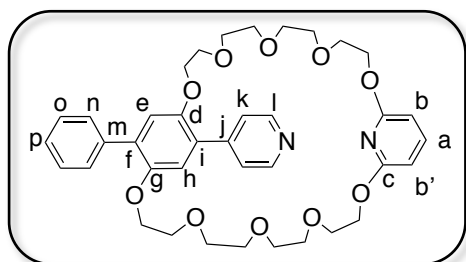
The same procedure used for **T5** was employed with phenylboronic acid as reagent to afford compound **T6** in 76% yield upon purification on column chromatography (Al₂O₃, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.1 Hz (d, J = 7.7 Hz 4H, H_i), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 4H, H_j), 7.32–7.30 (m, 2H, H_k), 7.03 (s, 2H, H_f), 5.62 (s, 2H, H_c), 4.29–4.23 (m, 4H), 4.11–4.05 (m, 4H), 3.78–3.71 (m, 4H), 3.71–3.65 (m, 4H), 3.63–3.51 (m, 16H), 2.89 (s, 6H, H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) : δ = 163.27 (C_d), 159.23 (C_b), 150.44 (C_e), 138.26 (C_h), 131.15 (C_g), 129.67 (C_i), 128.11 (C_j), 127.10 (C_k), 117.10 (C_f), 85.30 (C_c), 70.97, 70.92, 70.80, 70.61, 69.93, 69.88, 69.72, 64.69, 39.65 (C_a).

MS (ESI): m/z Calcd. for C₄₁H₅₃N₂O₁₀ [M+H]⁺ 733.37; Found 733.37.

Compound T7



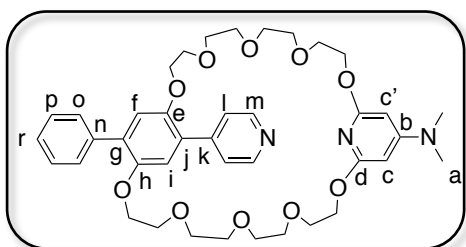
Compound **39** (0.070 g, 0.1 mmol, 1 eq.) was dissolved in degassed DMF (45 mL) and phenylboronic acid (0.04 g, 0.3 mmol, 3 eq.) and K_2CO_3 (0.09 g, 0.6 mmol, 6 eq.) were then added. The mixture was degassed for 30 minutes before adding $Pd(PPh_3)_4$ (0.006 g, 0.005 mmol) and subsequently heated at $100^\circ C$ for 18 hours. The solvent was removed and the resulting crude solid poured back into dichloromethane. The organic phase was washed with water and with a 5% aqueous solution of $NaHCO_3$ and twice with a 10% aqueous solution of NH_4Cl before being dried with $MgSO_4$ and evaporated to dryness. Column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 to $CH_2Cl_2/MeOH$ 95/5) afforded **T7** as a pale yellow oil (0.045 g, 0.1 mmol, 64%).

1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 8.59 (d, J = 6.2 Hz, 2H, H_l), 7.63–7.58 (m, 4H, H_k , H_n), 7.44–7.38 (m, 3H, H_a , H_o), 7.34–7.29 (m, 1H, H_p), 7.05 (s, 1H, H_d), 7.02 (s, 1H, H_g), 6.23 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 2H, H_b), 4.25–4.20 (m, 4H), 4.15–4.11 (m, 2H), 4.10–4.06 (m, 2H), 3.76–3.69 (m, 4H), 3.68–3.63 (m, 4H), 3.60–3.50 (m, 16H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 162.70 (C_c), 150.80 (C_d), 150.72 (C_g), 149.90 (C_l), 146.07 (C_j), 141.31 (C_a), 138.35 (C_i), 132.74 (C_f), 129.93 (C_n), 128.37 (C_o), 127.84 (C_m), 127.55 (C_p), 124.62 (C_k), 116.70 (C_h), 116.48 (C_e), 101.70–101.67 ($C_{b,b'}$), 71.12, 71.09, 71.07, 71.00, 70.95, 70.90, 70.89, 70.00, 69.99, 69.84, 69.82, 69.80, 69.60, 69.46.

MS (ESI): m/z Calcd. for $C_{38}H_{47}N_2O_{10}$ $[M+H]^+$ 691.33; Found 691.32.

Compound T8



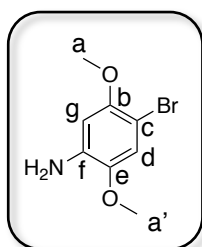
The same procedure starting from compound **40** was employed affording compound **T8** in 80% yield. Column chromatography (SiO₂, Et₂O/CH₂Cl₂ 50/50 to CH₂Cl₂/MeOH 98/2).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN) : δ = 8.58 (d, J = 6.1 Hz, 2H, H_m), 7.67–7.60 (m, 4H, H_{l,o}), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_p), 7.36-7.29 (m, 1H, H_r), 7.11 (s, 1H, H_i), 7.07 (s, 1H, H_f), 5.52 (d, J = 2.3 Hz, 2H, H_{c,c'}), 4.16-4.06 (m, 8H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.64-3.40 (m, 20H), 2.86 (s, 6H, H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃CN) : δ = 164.00 (C_d), 161.14 (C_b), 151.73 (C_e), 151.55 (C_h), 151.30 (C_m), 148.20 (C_k), 138.85 (C_j), 133.96 (C_g), 130.49 (C_o), 129.08 (C_p), 128.37 (C_r), 127.42 (C_n), 126.03 (C_i), 118.52 (C_l), 117.21 (C_t), 84.63-84.47 (C_{c,c'}), 71.49, 71.46, 71.45, 71.42, 71.35, 71.26, 71.11, 70.90, 70.31, 70.26 (d, J = 1.2 Hz), 40.08 (C_a).

MS (ESI): m/z Calcd. for C₄₀H₅₂N₃O₁₀ [M+H]⁺ 734.36; Found 734.36.

Compound **41**¹⁴

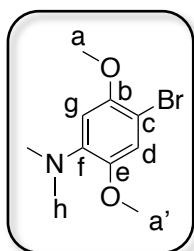


2,5-dimethoxyaniline (5.00 g, 32.7 mmol, 1 eq) was dissolved in dry dichloromethane (50 mL). Br₂ (1.9 mL, 36 mmol, 1.1 eq) dissolved in 12 mL of dichloromethane was added drop to drop at 0°C. The mixture was stirred for 12 hours. The organic phase was washed with a solution of Na₂S₂O₃. After evaporation of the organic phase, a column chromatography (SiO₂, petroleum ether 100% to petroleum ether/AcOEt 80/20) afforded compound **41** as a grey solid (3.2g, 33 mmol, 50%).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 6.91 (s, 1H, H_d), 6.37 (s, 1H, H_g), 3.78 (s, 3H, H_a), 3.77 (s, 3H, H_{a'}).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 150.80 (C_b), 141.99 (C_e), 137.16 (C_f), 115.81 (C_d), 100.37 (C_g), 97.33 (C_c), 56.95(C_{a'}), 56.61 (C_a).

Compound 42¹⁵



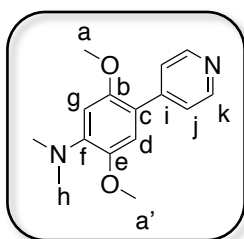
Compound **41** (0.30 g, 1.3 mmol, 1eq) and NaBH₄ (1.5 g, 39 mmol, 30 eq.) were dissolved in dry THF (60 mL) and stirred for 20 minutes. This previous solution will be called solution **A**. In parallel, formaldehyde (40% in water, 6.5 mL) and sulfuric acid (3 M, 6.5 mL) were dissolved in dry THF (60 mL) at 0°C. This latter will be called solution **B**. Solution **A** (30 mL) was added dropwise to solution **B**. Sulfuric acid (3M, 6.5 mL) and the rest of solution **A** (30 mL) were added to solution **B**. The mixture was stirred for 12 hours. A solution of KOH (25%) was then added in order to reach pH 7. After evaporation to dryness, the resulting solid was partitioned between CH₂Cl₂ (100 mL) and H₂O (75 mL). The aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂ (2x 100 mL). The organic phases were reunited, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. A brown oil was obtained as compound. (0.17g, 0.65 mmol, 50%).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 6.97 (s, 1H, H_d), 6.52 (s, 1H, H_g), 3.82 (s, 3H, H_a), 3.78 (s, 3H, H_{a'}), 2.76 (s, 6H, H_h).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 150.58 (C_b), 147.08 (C_f), 143.30 (C_e), 116.82 (C_d), 104.11 (C_g), 101.87 (C_c), 57.23 (C_{a'}), 56.44 (C_a), 42.93 (C_h).

MS (ESI): m/z Calcd. for C₁₀H₁₅BrNO₂, [M+ H]⁺ = 260.03; Found 260.03.

Compound 43



Compound **42** (0.68g, 2.6 mmol, 1 eq), NaHCO₃ (2.2g, 0.83 mmol, 10 eq) and 4-pyridylboronic acid (1.6 g, 13 mmol, 5 eq) were dissolved in 50 mL of a mixture

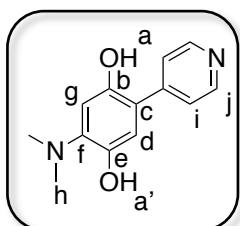
THF/MeOH/H₂O (30/15/5). The solution was degassed by bubbling argon for 20 minutes, Pd(PPh₃)₄ (0.31 mg, 0.017 mmol, 0.10 eq) was added and the mixture was stirred and heated at 60°C for 72 hours. Solvents were removed under vacuum and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and washed twice with water (20 mL). The organic phase was dried with MgSO₄ and solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/Acetone 100 to 85/15) afforded a yellow oil. Petroleum ether dissolved compound **43**, obtained after evaporation as white solid which is preserved under argon (0.2 g, 30%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 8.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H, H_k), 7.55 (d, J = 6.4 Hz, 2H, H_j), 6.87 (s, 1H, H_d), 6.61 (s, 1H, H_g), 3.89 (s, 3H, H_{a'}), 3.82 (s, 3H, H_a), 2.90 (s, 6H, H_h).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) : δ = 151.55 (C_b), 148.46 (C_k), 147.41 (C_i), 146.61 (C_f), 132.12 (C_e), 128.52 (C_c), 124.21 (C_j), 113.61 (C_d), 103.38 (C_g), 56.54 (C_{a'}), 56.25 (C_a), 43.13 (C_h).

MS (ESI): m/z Calcd. for C₁₅H₁₉N₂O₂, [M+ H]⁺ = 259.14 ; Found 259.14.

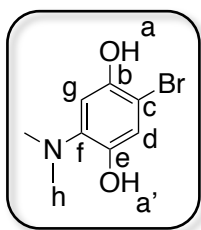
Compound 44



Compound **43** (0.16 g, 0.62 mmol, 1eq.) was dissolved in 15 mL of dry CH₂Cl₂ under argon. Then 9 mL of BBr₃ (1M in CH₂Cl₂, 12 eq.) were dropwise added at -78°C. The reaction was then allowed to reach room temperature. After 36 hours ice and petroleum ether (few drops) were added. The precipitate was filtrated over a glass frit and dried under vacuum affording compound **44** as a white solid (0.14g). Due to its very low solubility in organic solvent, this compound was used in the next step without further purification.

MS (ESI): m/z Calcd. for C₁₃H₁₄N₂O₂, [M]⁺ = 230.11; Found 230.11; m/z Calcd. for C₁₃H₁₅N₂O₂, [M+H]⁺ = 231.11; Found 231.11.

Compound 45



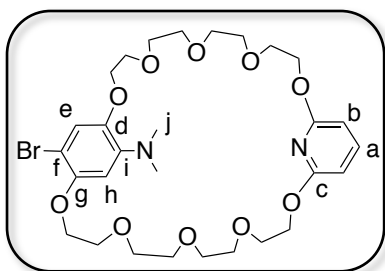
Compound **42** (0.35 g, 1.4 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry and degassed CH_2Cl_2 (40 mL) at -78°C and BBr_3 (1M in CH_2Cl_2 , 14 mL, 14 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to reach room temperature and stirred 24 hours. Ice was added to quench the reaction, and petroleum ether was added in order to make compound precipitate. The precipitate was filtrated and washed with small amount of CH_2Cl_2 to yield compound **45** as grey solid (0.24 g, 1.9 mmol, 54 %).

^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) : δ = 9.89 (s, 1H, OH), 9.33 (s, 1H, OH), 7.74 (s, 1H, H_d), 7.37 (s, 1H, H_g), 3.27 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) : δ = 148.37 (C_b), 144.31 (C_f), 129.98 (C_e), 122.93 (C_d), 111.87 (C_c), 110.82 (C_g), 44.94 (C_h).

MS (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NBrO}_2$, $[\text{M}]^+ = 232.00$; Found 232.00.

Compound 46



Dimesylate **17** (0.45 g, 0.73 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry and degassed acetone (550 mL). The mixture was degassed again before adding Cs_2CO_3 (1.0 g, 3.1 mmol, 4 eq.) under argon. The solution was degassed by vacuum argon cycles 5 times before compound **44** (0.24 g, 1.0 mmol, 1.4 eq.) was added under argon. The mixture was heated to 60°C for 72 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in a mixture of CH_2Cl_2 (100 mL) and water (100 mL). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2 . The

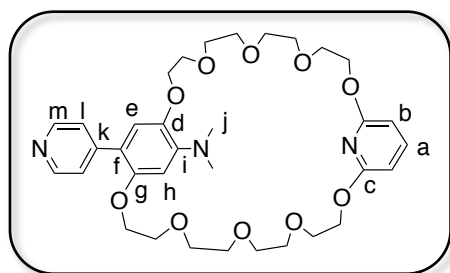
combined organic phases were washed twice with a 10% aqueous solution of NH_4Cl (100 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated to dryness. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100 to 97/3) to give **46** as a colorless oil (0.058 g, 0.087 mmol, 12%).

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_a), 6.98 (s, 1H, H_e), 6.55 (s, 1H, H_h), 6.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_b), 4.37-4.29 (m, 4H), 4.19-4.10 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.82-3.57 (m, 26H), 2.73 (s, 6H, H_j).

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 162.76 (C_c), 150.37 (C_i), 146.47 (C_d), 143.74 (C_g), 141.38 (C_a), 118.80 (C_e), 106.60 (C_h), 102.69 (C_f), 101.82-101.75 ($\text{C}_{b,b'}$), 71.31, 71.09, 71.07, 71.03, 70.98, 70.96, 70.89, 70.79, 70.64, 70.13, 70.05, 69.96, 69.90, 69.88, 69.32, 69.09, 65.56, 42.92 (C_j).

MS (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{BrN}_2\text{O}_{10}\text{Na}$, $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 681.20$; Found 681.20.

Compound T9



Method A : Dimesylate **17** (0.40 g, 0.64 mmol, 1 eq.) was dissolved in degassed DMF (400 mL). The mixture was degassed again before adding Cs_2CO_3 (0.09 g, 3.1 mmol, 4 eq.) under argon. The solution was degassed by vacuum argon cycles 5 times before compound **44** (0.14 g, 0.64 mmol, 1 eq.) was added under argon. The mixture was heated at 90°C for 36 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in a mixture of CH_2Cl_2 (100 mL) and water (50 mL). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were washed twice with a 10% aqueous solution of NH_4Cl (50 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated to dryness. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100 to 97/3) and

a PLC (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95/35) to give compound **T9** as a yellow oil (0.009 g, 0.087 mmol, 2.1%).

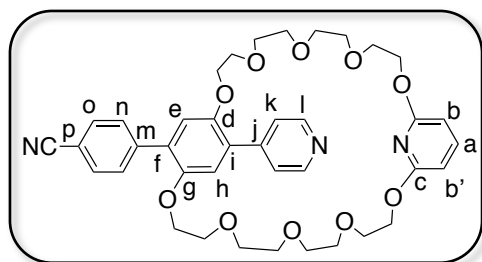
Method B : Compound **46** (0.058g, 0.083 mmol, 1 eq.), K₂CO₃ (0.12g, 0.83 mmol, 10 eq) and 4-pyridylboronic acid (0.11g, 0.83 mmol, 10 eq.) were dissolved in 16 mL of a mixture THF/MeOH/H₂O (10/5/1). The solution was degassed by bubbling argon for 20 minutes, Pd(PPh₃)₄ (0.020 mg, 0.017 mmol, 0.20 eq.) was added and the mixture was stirred and heated at 60°C for 72 hours. Solvents were removed under vacuum and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and washed twice with water (20 mL). The organic phase was dried with MgSO₄ and solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100 to 95/5) to afford **T9** as a yellow oil. (0.05 g, 85%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) : δ = 8.50 (d, J = 6.5 Hz, 2H, H_m), 7.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H, H_l), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_a), 6.96 (s, 1H, H_e), 6.59 (s, 1H, H_n), 6.24 (dd, J = 16.1, 7.9 Hz, 2H, H_b), 4.24-4.19 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.15-4.08 (m, 4H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 14H), 2.81 (s, 6H, H_j).

¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN) : δ = 164.00 (C_c), 152.66 (C_i), 150.77 (C_m), 147.75 (C_k), 146.96 (C_g), 146.33 (C_d), 143.02 (C_a), 120.08 (C_l), 117.84 (C_e), 105.03 (C_n), 101.99 (C_b), 71.42, 71.39, 71.35, 71.32, 71.30, 71.27, 71.25, 71.24, 70.76, 70.34, 70.13, 70.09, 69.96, 66.60, 42.90 (C_j).

HRMS (ESI): m/z Calcd. for C₃₄H₄₈N₃O₁₀, [M+ H]⁺ = 658.33; Found 658.33.

Compound **T10**



Under inert atmosphere, compound **17** (0.34 mg, 0.49 mmol) was dissolved in DMF (120 mL). Potassium carbonate (0.41 g, 2.9 mmol, 6 eq.) and 4-benzonitrileboronic acid (0.072 mg, 0.49 mmol, 1 eq.) were added and the mixture was degassed by

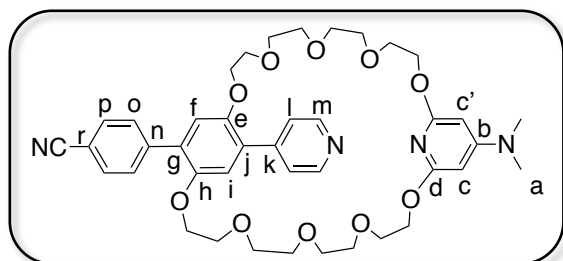
bubbling argon for 15 minutes. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.028 g, 0.025 mmol) was then added and the mixture was heated at 100°C for 12 hours. After evaporating to dryness, the residue was poured back in dichloromethane, washed once with water, and once with NH_4Cl (10%). Column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3) afforded **T10** as a yellow oil. (620 mg, 70%).

RMN ^1H (CD_3CN , 300 MHz) : δ = 8,59 (d, 2H, H_l), 7,85-7,74 (m, 4H, $\text{H}_{\text{o,n}}$), 7,64 (d, 2H, H_k), 7,44 (t, 1H, H_a), 7,11 (s, 1H, H_e), 7,08 (s, 1H, H_h), 6,19 (d, 2H, $\text{H}_{\text{b,b'}}$), 4,17-4,10 (m, 8H), 3,74-3,67 (m, 4H), 3,63-3,59 (m, 4H), 3,58-3,46 (m, 16H).

RMN ^{13}C (CD_3CN , 125 MHz) : δ = 163.32 (C_c), 151.35 (C_d), 151,16 (C_g), 150.46 (C_l), 146,34 (C_j), 143,54 (C_m), 130,82 (C_i), 129,48 (C_f), 142.33 (C_a), 132.87 (C_o), 131.50 (C_n), 125.32 (C_k), 119.93 (-CN), 117,11(C_e), 117.04 (C_h), 111,33 (C_p), 102.10-102.09 ($\text{C}_{\text{b,b'}}$), 71.41, 71.40, 71.32, 71.27, 71.26, 71.21, 71.19, 70.29, 70.27, 70.16, 70.13, 70.06, 70.05, 66.11, 1.82, 1.65.

HRMS (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 716,31$; Found 716,31.

Compound T11



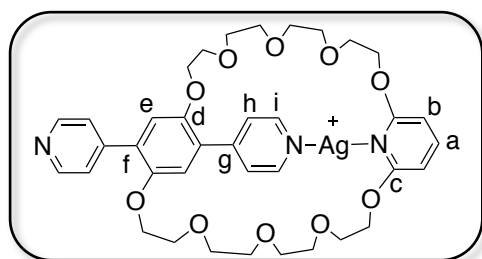
Compound **18** (0.16g, 0.22 mmol) was dissolved in DMF (60 mL), 4-benzonitrileboronic acid (0.032g, 0.22 mmol) and potassium carbonate (0.18g, 1.3 mmol) were added and the mixture was degassed before addition of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.012 g, 0.001 mmol). The mixture was heated at 100°C for 12 hours. The solvent was removed and the resulting solid was partitioned between CH_2Cl_2 (100 mL) and a 10% NH_4Cl solution (50 mL). The organic phase was washed with a 10 % NH_4Cl solution (2x50 mL). Column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3) afforded **T11** as a yellow oil. (0.082 mg, 50%).

RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz) : δ = 8,64 (br, 2H, H_m), 7,84-7,74 (m, 2H, $\text{H}_{\text{o,p}}$), 7,70 (br, 2H, H_l), 7,21 (s, 1H, H_f), 7,14 (s, 1H, H_i), 5,56 (s, 2H, H_b), 4,22-4,09 (m, 8H), 3,81-3,69 (m, 4H), 3,66-3,61 (m, 4H), 3,60-3,51 (m, 16H), 2,90 (s, 6H, H_a).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) : δ = 164.16 (C_d), 160.55 (C_b), 151.41 (C_e), 151.24 (C_h), 149.76 (C_h), 147.02 (C_k), 143.53 (C_n), 132.86 (C_p), 131.49 (C_o), 131.10 (C_j), 129.19 (C_g), 125.63 (C_l), 119.94 (-CN), 117.12 (C_i), 116.99 (C_f), 111.36 (C_r), 85.25 ($\text{C}_{c,c'}$), 71.42, 71.39, 71.31, 71.28, 71.23, 71.19, 71.12, 70.48, 70.30, 70.11, 65.90, 39.86 (C_a).

MS (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 759.36$; Found 759.36.

Compound **T4-Ag⁺**



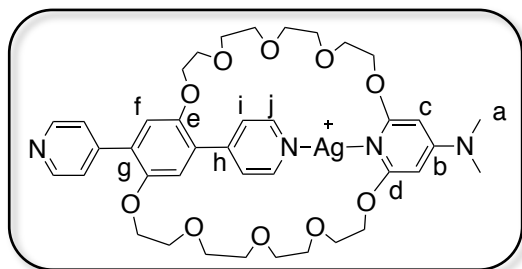
Compound **T4** (10 mg, 14 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry and degassed CH_2Cl_2 (1 mL) in a dry 10 mL round-bottom flask. To this solution, AgSbF_6 (4.97 mg, 14.5 mmol, 1 eq.) dissolved in CH_3CN (1 mL) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours in the dark. After removal of the solvent, **T4-Ag⁺** was obtained quantitatively as a yellow solid.

^1H -NMR (400 MHz, CD_3CN) : δ = 8.60 (d, J = 6.2 Hz, 4H, H_i), 7.69 (d, J = 6.2 Hz, 4H, H_h), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_a), 7.14 (s, 2H, H_e), 6.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_b), 4.19-4.12 (m, 8H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.65-3.60 (m, 8H), 3.59-3.49 (m, 12H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3CN) : δ = 163.37 (C_c), 151.51 (C_g), 150.36 (C_i), 146.79 (C_d), 142.59 (C_a), 129.74 (C_f), 125.54 (C_h), 116.94 (C_e), 101.97 (C_b), 71.41, 71.31, 71.25, 71.19, 70.35, 70.21, 70.03.

MS (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Ag}$ $[\text{M}]^+ 798.21$; Found 798.22; m/z Calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_{10}$ $[\text{M}-\text{Ag}+\text{H}]^+ 692.31$; found 692.32.

Compound **T5-Ag⁺**



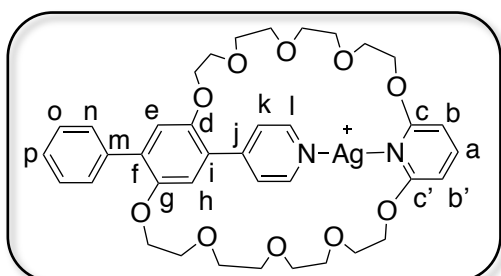
The same procedure used for **T4** starting from compound **T5** was employed affording compound **T5-Ag⁺** quantitatively.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN) : δ = 8.62 (d, J = 6,3 Hz, 4H, H_i), 7.74 (d, J = 6,3 Hz, 4H, H_i), 7.27 (s, 2H, H_f), 5.61 (s, 2H, H_b), 4.22-4.17 (m, 4H), 4.17-4.10 (m, 4H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.70-3.64 (m, 4H), 3.61-3.49 (m, 16H), 2.94 (s, 6H, H_a).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃CN) : δ =163.92 (C_d), 161.11 (C_b), 151.70 (C_e), 150.47 (C_j), 147.27 (C_h), 129.70 (C_g), 125.85 (C_i), 117.53 (C_f), 84.50 (C_c), 71.40, 71.39, 71.32, 71.20, 71.17, 70.78, 70.54, 70.20, 67.30, 40.08 (C_a).

MS (ESI): m/z Calcd. for C₃₉H₅₀N₄O₁₀Ag [M]⁺ 841.26; Found 841.26; m/z Calcd. for C₃₉H₅₁N₄O₁₀ [M-Ag+H]⁺ 735.37; Found 735.36.

Compound **T7-Ag⁺**



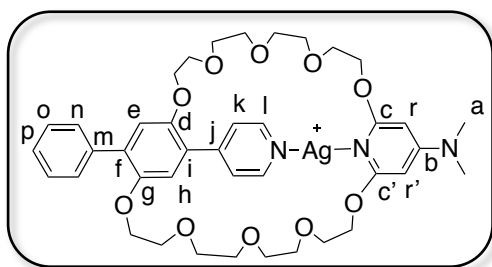
T7 (5.5 mg, 7.96 μmol, 1 eq.) was dissolved in dry and degassed CH₃CN (1.5 mL) in a dry 10 mL round bottom flask. To this solution, CF₃SO₃Ag (2.05 mg, 7.96 μmol, 1 eq.) dissolved in CH₃CN was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours in the dark. After removal of the solvent, **T7-Ag⁺** was obtained quantitatively as a yellow solid.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3CN) : 8.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_l), 7.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_k), 7.64 (d, 2H), 7.51 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_o), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_a), 7.38-7.30 (m, 1H, H_p), 7.18 (s, 1H, H_h), 7.07 (s, 1H, H_e), 6.25 (dd, $J = 9.6, 7.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{b,b'}}$), 4.21-4.13 (m, 6H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.66-3.61 (m, 4H), 3.60-3.48 (m, 16H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3CN) : $\delta = 163.34$ ($\text{C}_{\text{c,c'}}$), 151.47 (C_d), 151.37 (C_g), 151.04 (C_l), 148.63 (C_j), 142.73 (C_a), 138.72 (C_i), 134.92 (C_f), 133.94 (C_m), 130.57 (C_n), 129.06 (C_o), 128.39 (C_p), 126.28 (C_k), 117.24 (C_h), 117.14 (C_e), 101.97 ($\text{C}_{\text{b,b'}}$), 71.40, 71.39, 71.35, 71.32, 71.29, 71.24, 71.22, 71.19, 70.61, 70.38, 70.23, 70.05, 70.03, 70.01, 66.51, 66.48.

MS (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Ag}^+ [\text{M}]^+$ 797.21; Found 797.22; m/z Calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_{10} [\text{M}-\text{Ag}+\text{H}]^+$ 691.32; Found 691.32.

Compound **T8-Ag⁺**



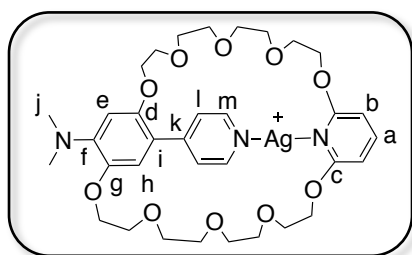
The same procedure used for **T7-Ag⁺** starting from compound **T8** was applied affording compound **T8-Ag⁺** quantitatively.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3CN) : $\delta = 8.58$ (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_l), 7.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_k), 7.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, H_n), 7.43 (m, 2H, H_o), 7.38 (s, 1H, H_h), 7.37-7.33 (m, 1H, H_p), 7.06 (s, 1H, H_e), 5.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H_b), 4.19-4.11 (m, 8H), 3.75-3.66 (m, 8H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 12H), 3.49-3.43 (m, 2H), 2.96 (s, 6H, H_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3CN) : $\delta = 163.93$ ($\text{C}_{\text{c,c'}}$), 161.23 (C_b), 151.77 (C_d), 151.58 (C_g), 150.95 (C_l), 148.20 (C_j), 138.82 (C_i), 134.9 (C_f), 134.1 (C_m), 130.48 (C_n), 129.09 (C_o), 128.40 (C_p), 126.15 (C_k), 118.75 (C_h), 117.11 (C_e), 84.43 -84.26 ($\text{C}_{\text{r,r'}}$), 71.59, 71.48, 71.40, 71.31, 71.24, 71.09, 71.07, 70.98, 70.26, 70.21, 67.92, 67.56, 40.11 (C_a).

MS (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Ag}^+ [\text{M}]^+$ 842.26; Found 840.26; m/z Calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_{10} [\text{M}-\text{Ag}+\text{H}]^+$ 734.3; Found 734.36.

Compound **T9-Ag⁺**



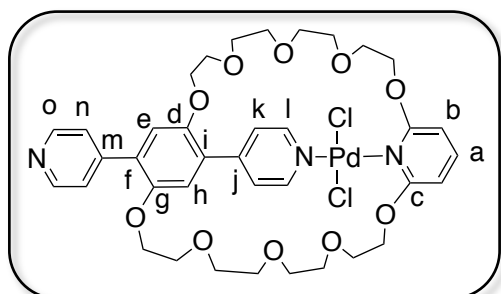
The same procedure used for **T7-Ag⁺** starting from compound **T9** was applied affording compound **T9-Ag⁺** quantitatively.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN) : δ = 8.45 (d, J = 6.5 Hz, 2H, H_m), 7.80 (d, J = 6.5 Hz, 2H, H_l), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_a), 7.06 (s, 1H, H_e), 6.57 (s, 1H, H_h), 6.28 (dd, J = 16.1, 7.9, 2H, H_b), 4.23-4.19 (m, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.66-3.49 (m, 18H), 2.84 (s, 6H, H_j).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃CN) : δ = 163.41 (C_c), 152.66 (C_f), 150.27 (C_m), 149.28 (C_k), 146.63 (C_d), 146.31 (C_g), 142.86 (C_a), 125.64 (C_l), 117.76 (C_h), 105.03 (C_e), 101.99 (C_b), 71.42, 71.39, 71.35, 71.32, 71.30, 71.27, 71.25, 71.24, 70.76, 70.34, 70.13, 70.09, 69.96, 66.60, 42.90 (C_j).

MS (ESI): m/z Calcd. for C₃₄H₄₇N₃O₁₀Ag⁺ [M]⁺ 764.2307; Found 764.2316;

Compound **T4-PdCl₂**



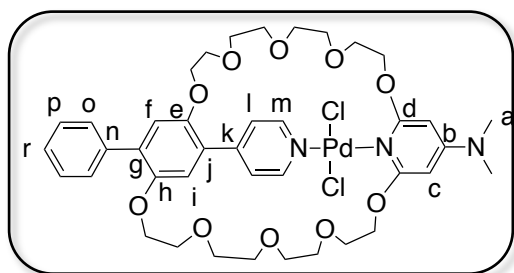
T4 (17 mg, 24.6 μ mol, 1 eq.) was dissolved in CHCl₃ (2 mL) in a 25 mL round bottom flask. To this solution, PdCl₂(CH₃CN)₂ (6.4 mg, 16.4 μ mol, 1 eq.) dissolved in CHCl₃ (11.6 mL) was added and the reaction mixture that was stirred at room temperature under argon during 2 hours. After removal of the solvent the yellow solid was washed with cyclohexane (4 mL), pentane (2 mL) and toluene (2 mL) and **T1-PdCl₂** was obtained as a yellow solid in an almost quantitative yield.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 8.83 (td, J = 6.1, 5.1, 3.4 Hz, 2H, H_l), 8.63 (dd, J = 5.8, 3.5 Hz, 2H, H_k), 7.76-7.68 (m, 2H, H_n), 7.63-7.57 (m, 2H, H_o), 7.45-7.37 (m, 1H, H_a), 7.06 (s, 1H, H_e), 7.03 (s, 1H, H_h), 6.22 (dd, J = 7.8, 4.7, 2H, H_b), 4.26-4.08 (m, 8H), 3.86-3.51 (m, 24H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 162.68 (C_c), 152.97 (C_i), 151.09 ($\text{C}_{\text{d,g}}$), 149.75-149.59 (C_k), 141.36 (C_a), 130.54 (C_j), 129.41 (C_i), 128.34 (C_f), 127.17 (C_m), 125.89 (C_n), 124.74 (C_o), 116.30-116.12 ($\text{C}_{\text{e,h}}$), 101.64 (C_b), 77.93, 71.17, 71.09, 71.07, 71.02, 71.01, 70.96, 70.92, 70.01, 69.91, 69.88, 69.82, 69.77, 69.69, 69.64, 65.60, 65.58, 65.54.

MS (ESI): m/z Calcd. For ($\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Pd}$) $[\text{M}-2\text{Cl}]^{2+}$ 797.21; Found 398.62; m/z Calcd. For ($\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{10}$) 2PdClH $[\text{2M}-\text{Cl} + \text{H}]^{2+}$ 1524.50; Found 763.25.

Compound **T8-PdCl₂**



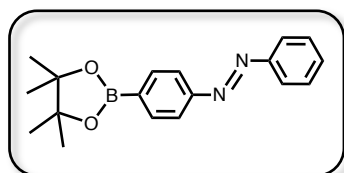
T8 (29.8 mg, 40.6 μmol , 1 eq.) was dissolved in dry degassed CH_2Cl_2 (1 mL) in a 25 mL round bottom flask. To this solution, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (29.8 mg, 40.6 μmol , 1 eq.) dissolved in CH_2Cl_2 (16.1 mL) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature under argon during 2 hours. After removal of the solvent and column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/1) **T8-PdCl₂** was obtained as a yellow solid in fair yield.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 9.05 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H_m), 7.80 (d, J = 6.9 Hz, 2H, H_l), 7.57-7.50 (m, 3H, $\text{H}_{\text{o,i}}$), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_p), 7.36-7.32 (m, 1H, H_r), 6.91 (s, 1H, H_f), 5.51 (s, 2H, H_c), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.45-4.31 (m, 5H), 4.25-4.07 (m, 4H), 4.04-3.87 (m, 8H), 3.82-3.51 (m, 15H), 3.01 (s, 6H, H_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) : δ = 163.49-163.21 ($\text{C}_{\text{d,d'}}$), 160.25 (C_b), 153.42 (C_m), 150.98 (C_e), 150.86 (C_h), 147.77 (C_k), 138.42 (C_j), 133.54 (C_g), 129.77 (C_o), 128.47 (C_p), 127.77 (C_r), 125.47 (C_i), 124.86 (C_n), 118.18 (C_i), 115.58 (C_f), 83.54-83.29 ($\text{C}_{\text{c,c'}}$), 72.91, 71.85, 71.70, 71.61, 71.47, 71.45, 71.42, 71.33, 71.15, 70.11, 69.91, 69.52, 69.46, 69.26, 68.93, 68.85, 40.20 (C_a).

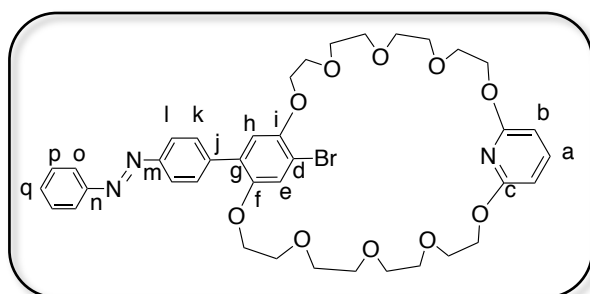
MS (ESI): m/z Calcd. For $(C_{40}H_{51}N_3O_{10}PdCl)CH_3CN$ $[M-Cl+CH_3CN]$ 915.26; Found 915.25; m/z Calcd. for $(C_{40}H_{51}N_3O_{10}PdCl_2)K$ $[M+K]^+$ 948.16; Found 948.15. Calcd. for $(C_{40}H_{51}N_3O_{10}PdCl)$ $[M-Cl]^+$ 874.23; Found 874.22.

Compound 48



The synthesis of **48** was achieved according to the described procedure.¹⁶

Compound 49



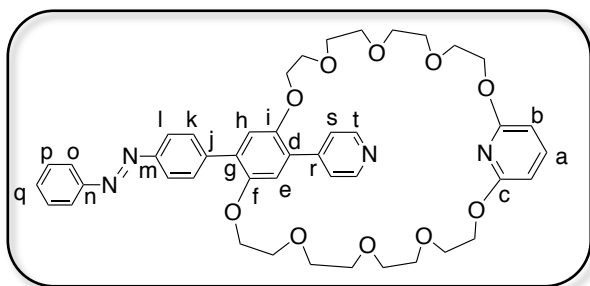
Compound **37** (0.68 g, 0.91 mmol, 1 eq.) was dissolved in degassed DMF (75 mL), then compound **48** (0.3 g, 0.97 mmol, 1 eq.) and K_2CO_3 (1.4 g, 9.8 mmol, 10 eq.) were successively added. The mixture was degassed again before addition of $Pd(PPh_3)_4$ (55 mg, 0.049 mmol, 0.05 eq.) and heated at 90°C for 12 hours. After evaporation under reduced pressure, the residue was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL). The organic phase was successively washed with water (100 mL) and twice with a 10% aqueous solution of NH_4Cl (100 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated to dryness. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ 100 to 95/5) to give **49** (0.4 g, 0.4 mmol, 60%) an orange oil.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_l), 7.92 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H_o), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_k), 7.57-7.46 (m, 3H, $H_{p,q}$), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_a), 7.22 (s, 1H, H_e), 7.03 (s, 1H, H_h), 6.26 (dd, J = 9.5, 7.8 Hz, 2H), 4.35-4.27 (m, 5H), 4.21-4.18 (m, 2H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 10H), 3.70-3.58 (m, 18H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) : δ = 162.32 (C_c), 152.83 (C_n), 151.62 (C_m), 150.79 (C_f), 150.32 (C_i), 140.98 (C_a), 140.59 (C_j), 137.00 (C_g), 131.13 (C_k), 130.37, 129.24 ($\text{C}_\text{p,q}$), 122.95, 122.76 ($\text{C}_\text{l,o}$), 119.32 (C_e), 117.11 (C_h), 112.36 (C_d), 101.80 (C_b), 71.30, 71.27, 71.22, 71.03, 71.01, 70.97, 70.94, 70.91, 70.81, 70.76, 70.53, 70.42, 69.92, 69.79, 69.76, 69.72.

MS (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{BrN}_3\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 798.24; Found 798.25;

PEGazo



Method A : Compound either **39** (0.081 g, 0.12 mmol, 1 eq.) was dissolved in degassed DMF (20 mL), then compound **48** (0.11 g, 0.36 mmol, 3 eq.) and K_2CO_3 (0.18 g, 1.2 mmol, 10 eq.) were successively added. The mixture was degassed again before addition of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg, 0.0086 mmol, 0.05 eq.) and heated at 100°C for 24 hours. After evaporation under reduced pressure, the residue was dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL). The organic phase was successively washed twice with water (20 mL) and twice with a 10% aqueous solution of NH_4Cl (20 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated to dryness. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100 to 95/5) to give **PEGazo** (0.085 g, 0.11 mmol, 90%) an orange oil.

Method B : Compound **49** (0.54 g, 0.68 mmol, 1 eq.) was dissolved in degassed DMF (80 mL), then 4-pyridylboronic acid (0.25, 2.0 mmol, 3 eq.) and K_2CO_3 (0.55 g, 4.1 mmol, 6 eq.) were successively added. The mixture was degassed again before addition of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg, 0.035 mmol, 0.05 eq.) and heated at 100°C for 24 hours. After evaporation under reduced pressure, the residue was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL). The organic phase was successively washed twice with water (80 mL) and twice with a 10% aqueous solution of NH_4Cl (80 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated to dryness. The crude was purified by column chromatography

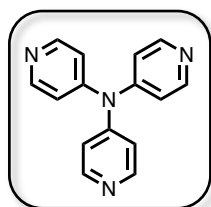
(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100 to 95/5) to give **PEGazo** (0.4 g, 0.4 mmol, 75%) an orange oil.

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) : δ = 8.60 (d, J = 5.0 Hz, 2H, H_t), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_o), 7.93 (d, J = 6.9 Hz, 2H, H_i), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_k), 7.66 (d, J = 6.1 Hz, 2H, H_s), 7.62-7.52 (m, 3H, H_{p,q}), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H_a), 7.15 (s, 1H, H_e), 7.12 (1H, H_h), 6.18 (dd, J = 7.9, 3.5 Hz, 2H, H_b), 4.19-4.10 (m, 8H), 3.77-3.69 (m, 4H), 3.63-3.47 (m, 20H).

¹³C NMR (126 MHz, CD₃CN) : δ = 163.30 (C_c), 153.57 (C_n), 152.31 (C_m), 151.34 (C_{i,f}), 150.41 (C_t), 146.46 (C_r), 142.29 (C_j), 141.91 (C_a), 132.25 (C_k), 131.73 (C_g), 131.65, 130.35 (C_{p,q}), 128.86 (C_d), 125.30 (C_s), 123.57, 123.32 (C_{l,o}), 117.10 (C_e), 116.74 (C_h), 102.07 (C_b), 71.41, 71.36, 71.34, 71.26, 71.18, 70.35, 70.33, 70.12, 70.04, 70.01, 66.08, 66.06.

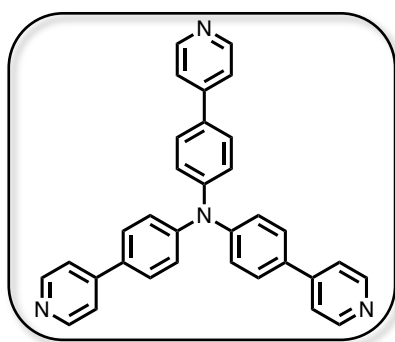
MS (ESI): m/z Calcd. for C₄₄H₅₁N₄O₁₀ [M+H]⁺ 795.36; Found 795.36;

Compound **AA1**



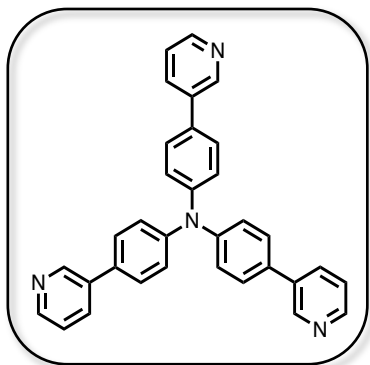
The synthesis was achieved according to the described procedure.¹⁷

Compound **AA2**



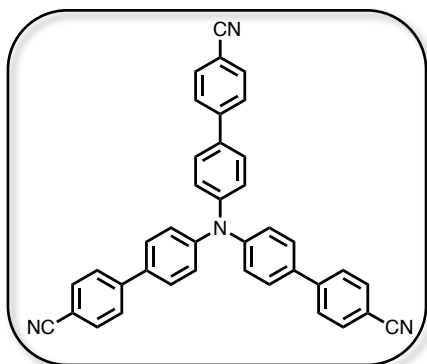
The synthesis was achieved according to the described procedure using DMF instead of dimethylacetamide (DMAC).¹⁸

Compound **AA3**



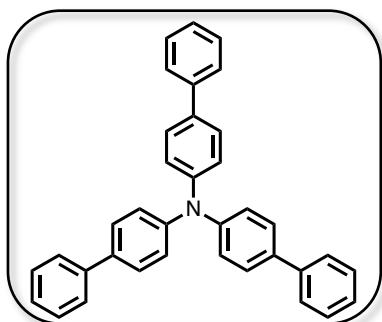
The synthesis was achieved according to the described procedure using DMF instead of DMAC.¹⁸

Compound **AA4**



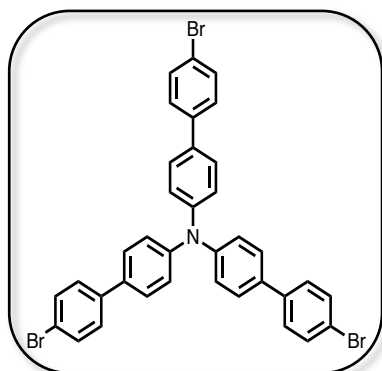
The synthesis was achieved according to the described procedure.¹⁹

Compound **AA5**



The synthesis was achieved according to the described procedure without microwave conditions.²⁰

Compound **AA6**



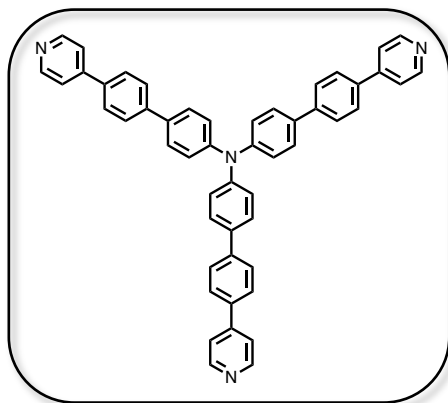
The synthesis was achieved according to the described procedure using DMF instead of THF/H₂O.²¹

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 7.62-7.42 (m, 18H), 7.25-7.13 (d, 8.7Hz 6H).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 154.27, 154.06, 153.84, 153.62, 153.41, 149.72, 149.55, 149.38, 149.21, 149.04.

MS (ESI): m/z Calcd. for C₃₆H₂₄Br₃N [M]⁺ 706.95; Found 706.95;

Compound **AA7**



Compound **AA6** (0.1g, 0,14 mmol, 1 eq.), K₂CO₃ (0,3g, 2,1 mmol, 15 eq.) and pyridine-4-ylboronic acid (0,30 g, 2,1 mmol, 15 eq.) were dissolved in 16 mL of a mixture THF/MeOH/H₂O (10/5/1). The solution was degassed by bubbling argon for 20 minutes, Pd(PPh₃)₄ (0,01 g, 0.009 mmol, 0,05 eq.) was added and the mixture was stirred and heated at 60°C for 5 days. Solvents were removed under vacuum and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and washed three times with water (20 mL). The organic phase was dried with MgSO₄ and solvent was removed under reduced pressure.

Column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100 to 85/15) afforded **AA7** a yellow solid (0.06, 0.085 mmol, 60%).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 8.64 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 7.74 (s, 12H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 6H), 7.56 (d, J = 5.3 Hz, 6H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 150.67, 147.83, 147.46, 141.46, 136.87, 135.02, 128.23, 127.76, 127.55, 124.92, 121.61.

MS (ESI): m/z Calcd. for C₅₁H₃₇N₄ [M+H]⁺ 705.30; Found 706.95; C₅₁H₃₈N₄ [M+2H]²⁺ 353.15; Found 353.15; C₅₁H₃₉N₄ [M+3H]³⁺ 235.77;

III. Dosages par RMN

NMR spectra were recorded at 298 K on a Bruker AV 400 spectrometer

Titration of T3 with AgOTf: Titration experiment was performed in CD₃CN by incremental addition to a solution of **T3** (1.4×10^{-3} M) of a stock solution of AgOTf (4.9×10^{-2} M). Successive additions of this latter were done using a 50 μ L microsyringe. Titration experiment was conducted while avoiding light exposure of the solutions. NMR titration was analysed by fitting the selected chemical shifts. The data were then compiled in a file and analysed with a titration software, Hypspec (<http://www.hyperquad.co.uk/HypSpec.htm>) which uses multivariate factor analysis to obtain globally optimized parameters. The mathematical analysis of the titration data was done with a titration software, Hypspec (<http://www.hyperquad.co.uk/HypSpec.htm>) which uses multivariate factor analysis to obtain globally optimized parameters.

Titration of T9 with AgOTf: Titration experiment was performed following the same procedure used for titration of **T3** (solution of **T9** (1.1×10^{-3} M), stock solution of AgOTf (3.9×10^{-2} M)).

IV. Mesures cinétiques

Deuterated dichloromethane was purchased from Sigma-Aldrich company and was stored over molecular sieve. Anhydrous alcohols (cyclohexanol, methanol and isopropanol) and acetic anhydride were purchased from Sigma-Aldrich corporation without further purification and stored under argon. Triethylamine was distilled over KOH. 4-dimethylaminopyridine (DMAP) and all the synthesized turnstiles were dried under vacuum before being stored under argon.

Reaction solutions were prepared through mixing stock solution of the catalyst (DMAP or synthesized products, 0,0005 or 0,0016 M) with a calibrated solution (CD_2Cl_2) containing acetic anhydride (0,12 M), triethylamine (0,06 M) and the desired alcohol (cyclohexanol, methanol or isopropanol, 0,02 M). Each reagent was added in a volumetric flask (2 mL) by using an Eppendorf pipette. All kinetic measurements have been performed at 20°C using ^1H -NMR spectroscopy (Bruker AV400). The chemical reaction was monitored by recording a ^1H -NMR spectrum each 15 minutes during 15 hours with TOPSpin software. Rate measurements have been performed through following the disappearance of the alcohol under pseudo-first order conditions. 91 spectra were obtained and analyzed by using MestReNova software for each kinetic test.

V. Mesures photo-physiques

Electronic absorption spectra of samples in solution at room temperature were recorded on a double-beam Perkin-Elmer Lambda 650 S spectrophotometer and baseline corrected. Steady-state emission spectra were recorded on a HORIBA Jobin-Yvon IBH FL-322 Fluorolog 3 spectrometer equipped with a 450 W xenon arc lamp, double grating excitation and emission monochromators (2.1 nm mm^{-1} ; $1200 \text{ grooves mm}^{-1}$) and a PPD850 photomultiplier tube. Emission and excitation spectra were corrected for source intensity (lamp and grating) and emission spectral response (detector and grating) by standard correction curves. Time-resolved measurements were performed using the time-correlated single-photon-counting (TCSPC) option on the Fluorolog 3. NanoLEDs ($\lambda_{\text{exc}} = 340 \text{ or } 370 \text{ nm}$; $\text{FWHM} < 1 \text{ ns}$) with repetition rates between 10 kHz and 1 MHz used to excite the sample. The excitation source was

mounted on the sample chamber at 90° to a double grating emission monochromator (2.1 nm mm⁻¹ dispersion; 1200 grooves mm⁻¹) and collected by a PPD850 single-photon-counting detector. The photons collected at the detector were correlated by a time-to-amplitude converter (TAC) to the excitation pulse. Signals were collected using an IBH DataStation Hub photon counting module and data analysis was performed using the commercially available DAS6 software (HORIBA Jobin Yvon IBH). The goodness of fit was assessed by minimizing the reduced chi-square function (χ^2) and visual inspection of the weighted residuals. Photo-luminescence quantum yields (PLQY) were measured in optically dilute solution (optical density < 0.1 at the excitation wavelength) and compared to reference emitters by the method of Demas and Crosby.²²

Quinine sulfate in 0.05 M H₂SO₄ was used as reference at room temperature (PLQY = 0.53).²³ All the solvents were spectrophotometric grade. Deaerated samples were prepared by the freeze-pump-thaw technique. Irradiation of the samples was carried out by using LED lamps with emission at either 365 or 455 nm purchased from ThorLabs.

VI. Calculs *ab initio* et simulations

Classical molecular dynamics simulations

The different systems were simulated by classical molecular dynamics (cMD) using the AMBER.16 GPU software²⁴ in which the potential energy U is empirically described by a sum of bond, angle and dihedral deformation energies and a pair wise additive 1-6-12 (electrostatic + van der Waals) interactions between non-bonded atoms.

$$U = \sum_{bonds} k_b (r - r_0)^2 + \sum_{angles} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{dihedrals} \sum_n V_n (1 + \cos(n\phi - \gamma)) + \sum_{i < j} \left[\frac{q_i q_j}{R_{ij}} - 2\varepsilon_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right)^6 + \varepsilon_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right)^{12} \right] \quad [1]$$

Each simulated system is composed of one PEGazo molecule and 1000 CH₃CN molecules. Force field parameters for the PEGazo molecule are taken from the GAFF2 Force Field²⁵ and atomic charges are obtained by the AM1-BCC method. In the case of the isomer the N-C-C-N dimer of the azo group was constrained to its *Z* configuration to avoid thermal *Z* to *E* isomerisation. For CH₂Cl₂ we used the 6-point model of Kollmann et al.²⁶ Cross terms in van der Waals interactions were constructed using the Lorentz-Berthelot rules. 1-4 van der Waals and 1-4 electrostatic interactions were scaled by a factor of 2. The MD simulations were performed at 300 K starting with random velocities. The different systems were first equilibrated by 500 ps of dynamics in the NVT ensemble, followed by 500 ps of dynamics in the NPT ensemble. Finally, production runs of 20 ms in the NVT ensemble were then simulated for each isomer. The system temperature was controlled using a Berendsen thermostat. A time step of 2 fs was used to integrate the equations of motion via the Verlet leapfrog algorithm. Trajectories were saved every 2.5 ps. Analysis of the systems was done using the cpptraj software²⁷ and snapshots along the trajectory were taken using the VMD software.²⁸

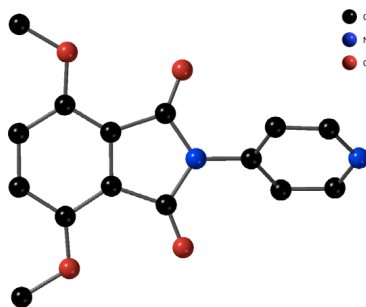
Theoretical details: ab initio calculations

All electronic structure calculations were carried out within density functional theory (DFT) framework. Since the inspected systems are particularly flexible, intramolecular interactions are likely to dictate their shape with multiple quasi-isoenergetic minima. Therefore, weak interactions corrections were included by means of a nowadays current procedure. The energy contributions arising from atoms polarizabilities is added on top of the DFT electronic energy.²⁹ To make contact with actual experimental conditions, the solvent influence was described using a polarizable continuum model (PCM). Full geometry optimizations were performed using the B3LYP functional and 6-31G* a basis set in the Gaussian G09 suite of programs³⁰ The *Z* and *E* geometries were systematically compared and the local minimum of a given isomer was used as a starting point to investigate the local stability of the other one.

VII. Données cristallographiques

Data were collected at 173(2) K on a Bruker APEX8 CCD Diffractometer equipped with an Oxford Cryosystem liquid N₂ device using graphite-monochromated Mo-K α ($\lambda = 0.71073$ Å) radiation. The diffraction data were corrected for absorption. The structure was solved using SHELXS-97 and refined by full matrix least-squares on F^2 using SHELXL-2014. The hydrogen atoms were introduced at calculated positions and not refined (riding model).³¹ X-Ray diffraction studies on single crystals were performed in our laboratory by Nathalie Kyritsakas.

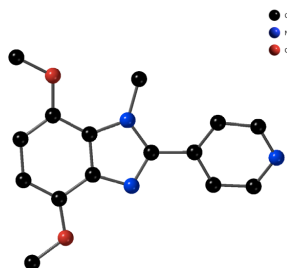
Compound 21



Crystallization Conditions: Diffusion of Et₂O vapors into a solution of **21** in CH₂Cl₂.

Identification code	e3824
Chemical formula	C ₃₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₈ '2(C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₄), C H ₂ Cl ₂ '
Formula weight	653.46 g/mol
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.050 x 0.050 x 0.060 mm
Crystal system	orthorhombic
Space group	F d d 2
Unit cell dimensions	a = 31.306(6) Å α = 90° b = 46.679(9) Å β = 90° c = 3.8370(6) Å γ = 90°
Volume	5607.1(17) Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.548 g/cm ³
Absorption coefficient	0.295 mm ⁻¹
F(000)	2704
Theta range for data collection	1.57 to 30.03°
Index ranges	-44 ≤ h ≤ 44, -64 ≤ k ≤ 64, -4 ≤ l ≤ 3
Reflections collected	13885
Independent reflections	3163 [R(int) = 0.1487]
Max. and min. transmission	0.9900 and 0.9800
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3163 / 1 / 210
Goodness-of-fit on F ²	1.094
Final R indices	2167 data; I > 2σ(I) R1 = 0.0928, wR2 = 0.2392 all data R1 = 0.1318, wR2 = 0.2614
Largest diff. peak and hole	0.626 and -0.884 eÅ ⁻³

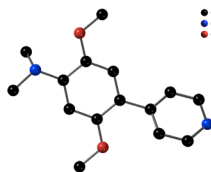
Compound 29



Crystallization Conditions: Diffusion of Et₂O vapors into a solution of **29** in CHCl₃.

Identification code	e4294
Chemical formula	C ₃₀ H ₃₀ N ₆ O ₄
Formula weight	538.60 g/mol
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.100 x 0.100 x 0.110 mm
Crystal system	triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 7.4787(12) Å α = 107.676(4)° b = 8.8256(12) Å β = 102.162(4)° c = 10.8672(12) Å γ = 99.714(4)°
Volume	646.89(15) Å ³
Z	1
Density (calculated)	1.383 g/cm ³
Absorption coefficient	0.095 mm ⁻¹
F(000)	284
Theta range for data collection	2.05 to 30.13°
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 9, -12 ≤ k ≤ 12, -13 ≤ l ≤ 15
Reflections collected	6705
Independent reflections	3487 [R(int) = 0.0332]
Max. and min. transmission	0.9950 and 0.9900
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3487 / 0 / 184
Goodness-of-fit on F ²	1.005
Final R indices	2380 data; I > 2σ(I) R1 = 0.0517, wR2 = 0.1186 all data R1 = 0.0842, wR2 = 0.1383
Largest diff. peak and hole	0.252 and -0.272 eÅ ⁻³

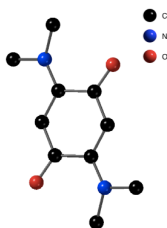
Compound 43



Crystallization Conditions: Diffusion of Et₂O vapors into a solution of **43** in CHCl₃.

Identification code	e4232
Chemical formula	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂
Formula weight	258.31 g/mol
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.080 x 0.080 x 0.090 mm
Crystal system	monoclinic
Space group	P 1 21/c 1
Unit cell dimensions	a = 15.753(3) Å α = 90° b = 11.109(3) Å β = 100.812(8)° c = 7.797(2) Å γ = 90°
Volume	1340.3(5) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.280 g/cm ³
Absorption coefficient	0.086 mm ⁻¹
F(000)	552
Theta range for data collection	1.83 to 27.52°
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 19, -14 ≤ k ≤ 8, -10 ≤ l ≤ 10
Reflections collected	6498
Independent reflections	2893 [R(int) = 0.0389]
Max. and min. transmission	0.9940 and 0.9910
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2893 / 6 / 191
Goodness-of-fit on F ²	1.064
Final R indices	2168 data; I > 2σ(I) R1 = 0.1086, wR2 = 0.3158 all data R1 = 0.1299, wR2 = 0.3294
Largest diff. peak and hole	0.473 and -0.763 eÅ ⁻³

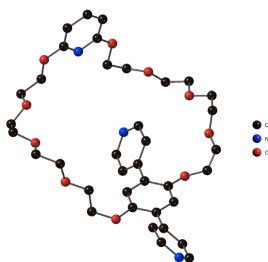
Compound 47



Crystallization Conditions: Diffusion of Et₂O vapors into a solution of **47** in CHCl₃.

Identification code	e4212
Chemical formula	C ₅ H ₇ NO
Formula weight	97.12 g/mol
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group	P 1 21/c 1
Unit cell dimensions	a = 6.4220(7) Å α = 90° b = 14.0188(19) Å β = 114.562(5)° c = 6.0394(8) Å γ = 90°
Volume	494.52(11) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.304 g/cm ³
Absorption coefficient	0.092 mm ⁻¹
F(000)	208
Theta range for data collection	2.91 to 30.20°
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 4, -19 ≤ k ≤ 12, -1 ≤ l ≤ 8
Reflections collected	1477
Independent reflections	1122 [R(int) = 0.0283]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1122 / 0 / 66
Goodness-of-fit on F ²	1.119
Final R indices	905 data; >2σ(I) R1 = 0.0515, wR2 = 0.1502 all data R1 = 0.0622, wR2 = 0.1595
Largest diff. peak and hole	0.310 and -0.193 eÅ ⁻³
R.M.S. deviation from mean	0.049 eÅ ⁻³

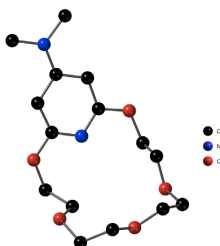
Compound **T4**



Crystallization Conditions: Slow evaporation of a solution of **T4** in CHCl₃.

Identification code	e3970
Chemical formula	C ₃₇ H ₄₅ N ₃ O ₁₀
Formula weight	691.76 g/mol
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.080 x 0.080 x 0.100 mm
Crystal system	monoclinic
Space group	P 1 21/c 1
Unit cell dimensions	a = 13.2725(4) Å α = 90° b = 32.2079(10) Å β = 103.620(2)° c = 8.3689(4) Å γ = 90°
Volume	3476.9(2) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.322 g/cm ³
Absorption coefficient	0.096 mm ⁻¹
F(000)	1472
Theta range for data collection	1.58 to 30.21°
Index ranges	-18 ≤ h ≤ 18, -43 ≤ k ≤ 29, -4 ≤ l ≤ 11
Reflections collected	26902
Independent reflections	10063 [R(int) = 0.0330]
Max. and min. transmission	0.9920 and 0.9900
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	10063 / 2 / 445
Goodness-of-fit on F ²	1.080
Final R indices	7498 data; I > 2σ(I) R1 = 0.0922, wR2 = 0.2387 all data R1 = 0.1169, wR2 = 0.2573
Largest diff. peak and hole	1.486 and -1.596 eÅ ⁻³

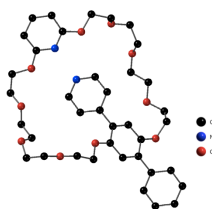
Compound 16



Crystallization Conditions: Slow evaporation of a solution of **16** in CH₂Cl₂.

Identification code	e4289
Chemical formula	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₅
Formula weight	312.36 g/mol
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.090 x 0.090 x 0.110 mm
Crystal system	monoclinic
Space group	P 1 21/c 1
Unit cell dimensions	a = 8.1937(11) Å α = 90° b = 7.2067(8) Å β = 95.341(7)° c = 27.026(4) Å γ = 90°
Volume	1588.9(4) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.306 g/cm ³
Absorption coefficient	0.098 mm ⁻¹
F(000)	672
Theta range for data collection	2.50 to 29.59°
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 10, -10 ≤ k ≤ 10, -37 ≤ l ≤ 29
Reflections collected	12370
Independent reflections	4108 [R(int) = 0.0380]
Max. and min. transmission	0.9910 and 0.9890
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4108 / 0 / 201
Goodness-of-fit on F ²	1.030
Final R indices	3143 data; I > 2σ(I) R1 = 0.0449, wR2 = 0.1191 all data R1 = 0.0619, wR2 = 0.1305
Largest diff. peak and hole	0.441 and -0.188 eÅ ⁻³

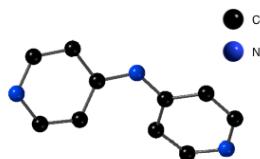
Compound T8



Crystallization Conditions: Diffusion of Et₂O vapors into a solution of **T8** in CHCl₃.

Identification code	e4271
Chemical formula	C ₃₉ H ₄₇ F ₃ N ₂ O ₁₃ S C38 H47 N2 O10, C F3 O3 S
Formula weight	840.84 g/mol
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.070 x 0.070 x 0.080 mm
Crystal system	triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 10.2421(10) Å α = 94.178(3)° b = 13.6875(13) Å β = 94.937(3)° c = 14.7083(9) Å γ = 106.351(2)°
Volume	1961.0(3) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.424 g/cm ³
Absorption coefficient	0.166 mm ⁻¹
F(000)	884
Theta range for data collection	1.99 to 30.20°
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -19 ≤ k ≤ 19, -17 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	70866
Independent reflections	10628 [R(int) = 0.0463]
Max. and min. transmission	0.9820 and 0.9810
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	10628 / 3 / 523
Goodness-of-fit on F ²	1.054
Final R indices	6794 data; I > 2σ(I) R1 = 0.0755, wR2 = 0.1903 all data R1 = 0.1231, wR2 = 0.2217
Largest diff. peak and hole	2.195 and -0.657 eÅ ⁻³

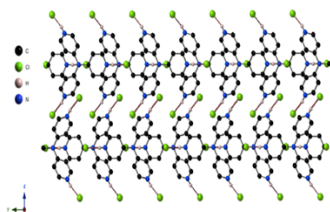
Compound **DPA**



Crystallization Conditions: Diffusion of Et₂O vapors into a solution of **DPA** in DMF.

Identification code	e4063	
Chemical formula	C ₁₀ H ₉ N ₃	
Formula weight	171.20 g/mol	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.090 x 0.090 x 0.110 mm	
Crystal system	orthorhombic	
Space group	P c a 2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 11.9027(5) Å	α = 90°
	b = 9.7288(4) Å	β = 90°
	c = 7.3905(3) Å	γ = 90°
Volume	855.81(6) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.329 g/cm ³	
Absorption coefficient	0.084 mm ⁻¹	
F(000)	360	
Theta range for data collection	2.70 to 30.20°	
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -13 ≤ k ≤ 13, -10 ≤ l ≤ 10	
Reflections collected	15774	
Independent reflections	2519 [R(int) = 0.0333]	
Max. and min. transmission	0.9930 and 0.9900	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2519 / 1 / 118	
Goodness-of-fit on F ²	1.030	
Final R indices	2347 data; I > 2σ(I)	R1 = 0.0389, wR2 = 0.1123
	all data	R1 = 0.0427, wR2 = 0.1155
R.M.S. deviation from mean	0.042 eÅ ⁻³	

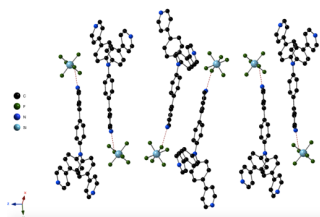
1D structure of [AA1, H₃]³⁺ 3Cl⁻



Crystallization Conditions: Diffusion of Cd(Br)₂ a solution in EtOH (5 mg/mL) into a solution of **AA1** in CHCl₃. (0,5 mg/mL).

Identification code	e4080	
Chemical formula	C ₁₅ H ₁₅ Cl ₃ N ₄	
Formula weight	357.66 g/mol	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.080 x 0.080 x 0.090 mm	
Crystal system	orthorhombic	
Space group	P b c n	
Unit cell dimensions	a = 7.6803(6) Å	α = 90°
	b = 11.8645(11) Å	β = 90°
	c = 17.807(3) Å	γ = 90°
Volume	1622.6(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.464 g/cm ³	
Absorption coefficient	0.566 mm ⁻¹	
F(000)	736	
Theta range for data collection	2.29 to 30.00°	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 9, -14 ≤ k ≤ 16, -24 ≤ l ≤ 25	
Reflections collected	12661	
Independent reflections	2359 [R(int) = 0.0395]	
Max. and min. transmission	0.9570 and 0.9510	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2359 / 0 / 102	
Goodness-of-fit on F ²	1.037	
Final R indices	1866 data; I > 2σ(I)	R1 = 0.0347, wR2 = 0.0876
	all data	R1 = 0.0500, wR2 = 0.0956
Largest diff. peak and hole	0.333 and -0.309 eÅ ⁻³	

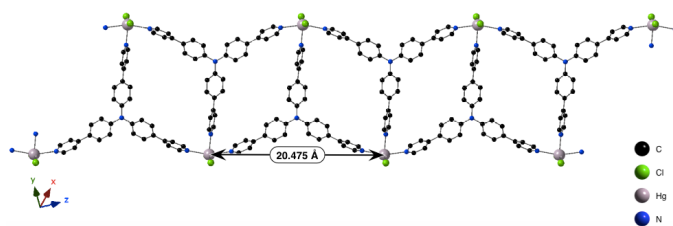
1D structure of $[(\mathbf{AA2})_3\text{H}_4]^{4+}([\text{SiF}_6]^{2-})_2$



Crystallization Conditions: Diffusion of ZnSiF_6 a solution in EtOH (5 mg/mL) into a solution of **AA2** in CHCl_3 . (0,5 mg/mL).

Identification code	e4260
Chemical formula	$\text{C}_{99}\text{H}_{72}\text{F}_{12}\text{N}_{12}\text{Si}_2$ $3(\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{N}_4)$, $2(\text{SiF}_6)$ [+ solvent] $[(\mathbf{AA2})_3\text{H}_4]^{4+}([\text{SiF}_6]^{2-})_2$
Formula weight	1713.86 g/mol
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.060 x 0.080 x 0.110 mm
Crystal system	trigonal
Space group	$P\bar{3}1c$
Unit cell dimensions	$a = 19.8787(3)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 19.8787(3)$ Å $\beta = 90^\circ$ $c = 24.1934(8)$ Å $\gamma = 120^\circ$
Volume	8279.5(4) Å ³
Z	2
Density (calculated)	0.687 g/cm ³
Absorption coefficient	0.064 mm ⁻¹
F(000)	1772
Theta range for data collection	1.45 to 27.52°
Reflections collected	11300
Independent reflections	5931 [R(int) = 0.0765]
Max. and min. transmission	0.9960 and 0.9930
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5931 / 0 / 161
Goodness-of-fit on F ²	1.021
Final R indices	3208 data; $I > 2\sigma(I)$ R1 = 0.1162, wR2 = 0.2921 all data R1 = 0.1480, wR2 = 0.3107
Largest diff. peak and hole	0.631 and -0.399 eÅ ⁻³

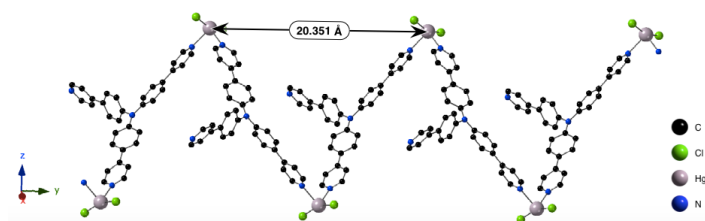
1D structure of $[\text{HgCl}_2]_2[\text{AA2}]_2(\text{CHCl}_3)_{2.5}$



Crystallization Conditions: Diffusion of HgCl_2 a solution in EtOH (5 mg/mL) into a solution of **AA2** in CHCl_3 . (0,5 mg/mL).

Identification code	e4261	
Chemical formula	$\text{C}_{34.25}\text{H}_{25.2}\text{N}_{45}\text{Cl}_{5.75}\text{Hg}$ $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{HgN}_4, (\text{CHCl}_3)_{1.25}$ $[\text{HgCl}_2]_2[\text{AA2}]_2(\text{CHCl}_3)_{2.5}$	
Formula weight	897.26 g/mol	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.100 x 0.120 x 0.140 mm	
Crystal system	triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	$a = 8.6923(8)$ Å $b = 12.1251(11)$ Å $c = 17.5157(18)$ Å	$\alpha = 73.766(4)^\circ$ $\beta = 80.338(4)^\circ$ $\gamma = 77.144(4)^\circ$
Volume	1717.0(3) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.735 g/cm ³	
Absorption coefficient	4.961 mm ⁻¹	
F(000)	873	
Theta range for data collection	1.78 to 30.08°	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -17 ≤ k ≤ 17, -21 ≤ l ≤ 24	
Reflections collected	18336	
Independent reflections	9268 [R(int) = 0.0538]	
Max. and min. transmission	0.6380 and 0.5450	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	9268 / 2 / 412	
Goodness-of-fit on F ²	1.049	
Final R indices	6392 data; $I > 2\sigma(I)$ all data	R1 = 0.0482, wR2 = 0.0981 R1 = 0.0836, wR2 = 0.1065
Largest diff. peak and hole	1.436 and -1.439 eÅ ⁻³	

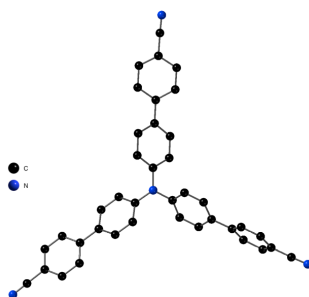
1D structure of [HgCl₂][**AA2**]



Crystallization Conditions: Diffusion of HgCl₂ a solution in EtOH (5 mg/mL) into a solution of **AA2** in CHCl₃. (0,5 mg/mL).

Identification code	e4259
Chemical formula	C ₃₃ H ₂₄ N ₄ HgCl ₂ [HgCl ₂][AA2]
Formula weight	748.05 g/mol
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.090 x 0.090 x 0.110 mm
Crystal system	orthorhombic
Space group	P b c a
Unit cell dimensions	a = 11.8079(13) Å α = 90° b = 20.3210(16) Å β = 90° c = 23.0739(14) Å γ = 90°
Volume	5536.5(8) Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.795 g/cm ³
Absorption coefficient	5.784 mm ⁻¹
F(000)	2912
Theta range for data collection	2.00 to 27.54°
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 15, -26 ≤ k ≤ 26, -29 ≤ l ≤ 27
Reflections collected	29129
Independent reflections	6323 [R(int) = 0.0674]
Max. and min. transmission	0.6240 and 0.5690
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6323 / 0 / 361
Goodness-of-fit on F ²	1.305
Final R indices	4838 data; I > 2σ(I) R1 = 0.0772, wR2 = 0.1160 all data R1 = 0.1044, wR2 = 0.1236
Largest diff. peak and hole	1.939 and -1.622 eÅ ⁻³

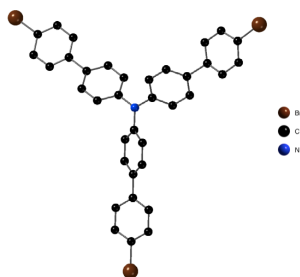
Compound **AA4**



Crystallization Conditions: Diffusion of ZnCl_2 a solution in EtOH (5 mg/mL) into a solution of **AA4** in CHCl_3 (0,5 mg/mL).

Identification code	e4302
Chemical formula	$\text{C}_{39}\text{H}_{24}\text{N}_4$
Formula weight	548.62 g/mol
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.080 x 0.080 x 0.100 mm
Crystal system	monoclinic
Space group	P 1 21/n 1
Unit cell dimensions	$a = 10.1024(13)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 11.3428(13)$ Å $\beta = 94.666(6)^\circ$ $c = 26.437(3)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	$3019.4(6)$ Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.207 g/cm^3
Absorption coefficient	0.072 mm^{-1}
F(000)	1144
Theta range for data collection	1.96 to 30.22°
Index ranges	$-8 \leq h \leq 13$, $-12 \leq k \leq 10$, $-37 \leq l \leq 36$
Reflections collected	18541
Independent reflections	7623 [R(int) = 0.1271]
Max. and min. transmission	0.9980 and 0.9910
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	7623 / 0 / 389
Goodness-of-fit on F^2	1.051
Final R indices	2257 data; $I > 2\sigma(I)$ $R1 = 0.0790$, $wR2 = 0.0929$ all data $R1 = 0.2900$, $wR2 = 0.1233$
Largest diff. peak and hole	0.189 and -0.198 eÅ^{-3}

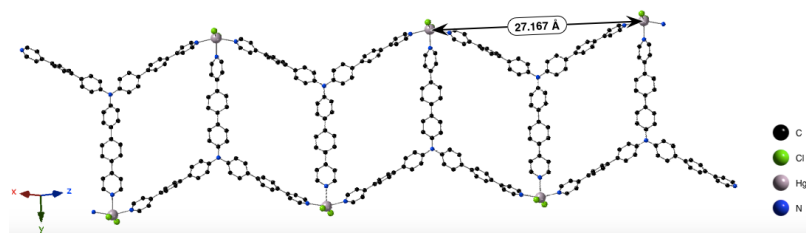
Compound **AA6**



Crystallization Conditions: Diffusion of Et₂O vapors into a solution of **AA6** in CHCl₃.

Identification code	e4204	
Chemical formula	C ₁₈ H ₁₂ Br _{1.50} N	
Formula weight	362.15 g/mol	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	monoclinic	
Space group	P 2/n	
Unit cell dimensions	a = 9.9223(5) Å	α = 90°
	b = 25.1142(12) Å	β = 102.153(2)°
	c = 11.5853(6) Å	γ = 90°
Volume	2822.2(2) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.705 g/cm ³	
Absorption coefficient	4.318 mm ⁻¹	
F(000)	1436	
Theta range for data collection	1.97 to 30.18°	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 14, -35 ≤ k ≤ 35, -15 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	83443	
Independent reflections	7971 [R(int) = 0.0458]	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	7971 / 0 / 361	
Goodness-of-fit on F ²	0.933	
Δ/σ _{max}	0.003	
Final R indices	6014 data; I > 2σ(I) R1 = 0.0596, wR2 = 0.1710	
	all data R1 = 0.0832, wR2 = 0.1883	
Largest diff. peak and hole	2.549 and -1.264 eÅ ⁻³	

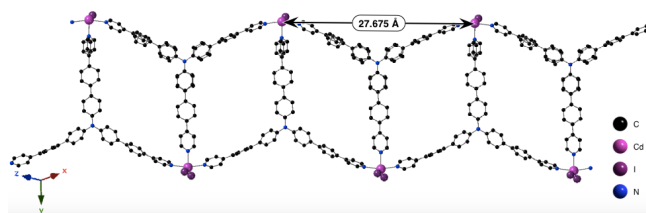
1D structure of $[\text{HgCl}_2]_2[\text{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$



Crystallization Conditions: Diffusion of HgCl_2 a solution in EtOH (5 mg/mL) into a solution of **AA7** in CHCl_3 . (0,5 mg/mL)

Identification code	e4297
Chemical formula	$\text{C}_{105}\text{H}_{75}\text{Cl}_{13}\text{Hg}_2\text{N}_8$ $2(\text{C}_{51}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{HgCl}_2), 2(\text{CHCl}_3)$ [+ solvent] $[\text{HgCl}_2]_2[\text{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$
Formula weight	2310.76 g/mol
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.090 x 0.100 x 0.100 mm
Crystal system	monoclinic
Space group	P 1 2/c 1
Unit cell dimensions	$a = 12.669(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 20.792(3)$ Å $\beta = 104.749(5)^\circ$ $c = 21.234(3)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	5409.0(15) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.419 g/cm ³
Absorption coefficient	3.203 mm ⁻¹
F(000)	2284
Theta range for data collection	1.93 to 30.17°
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 16, -28 ≤ k ≤ 29, -30 ≤ l ≤ 29
Reflections collected	65004
Independent reflections	15802 [R(int) = 0.1567]
Max. and min. transmission	0.7610 and 0.7400
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	15802 / 12 / 598
Goodness-of-fit on F ²	1.096
Final R indices	7162 data; $ >2\sigma(I) $ R1 = 0.0868, wR2 = 0.2100 all data R1 = 0.1990, wR2 = 0.2608
Largest diff. peak and hole	3.521 and -1.957 eÅ ⁻³

1D structure of $[\text{CdI}_2]_2[\text{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$



Crystallization Conditions: Diffusion of HgCl_2 a solution in EtOH (5 mg/mL) into a solution of **AA7** in CHCl_3 . (0,5 mg/mL)

Identification code	e4288
Chemical formula	$\text{C}_{104}\text{H}_{74}\text{N}_8\text{Cd}_2\text{I}_4\text{Cl}_6$ $2(\text{C}_{51}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{CdI}_2), 2(\text{CHCl}_3)$ [+ solvent] $[\text{CdI}_2]_2[\text{AA7}]_2(\text{CHCl}_3)_2$
Formula weight	2380.81 g/mol
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size	0.080 x 0.080 x 0.100 mm
Crystal system	triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	$a = 13.7385(13)$ Å $\alpha = 104.522(5)^\circ$ $b = 21.0792(15)$ Å $\beta = 99.993(4)^\circ$ $c = 22.1930(17)$ Å $\gamma = 108.605(4)^\circ$
Volume	5666.9(8) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.395 g/cm ³
Absorption coefficient	1.650 mm ⁻¹
F(000)	2328
Theta range for data collection	1.68 to 30.20°
Index ranges	-19 ≤ h ≤ 19, -29 ≤ k ≤ 28, -31 ≤ l ≤ 30
Reflections collected	154884
Independent reflections	30086 [R(int) = 0.0504]
Max. and min. transmission	0.8810 and 0.8490
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	30086 / 82 / 927
Goodness-of-fit on F ²	1.058
Final R indices	18676 data; $l > 2\sigma(l)$ R1 = 0.0952, wR2 = 0.2288 all data R1 = 0.1453, wR2 = 0.2586
Largest diff. peak and hole	2.161 d -1.598 e Å ⁻³

VIII. Bibliographie

- 1 D. Sellmann, S. Y. Shaban and F. W. Heinemann, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2004, **2004**, 4591–4601.
- 2 K. D. Park, R. Liu and H. Kohn, *Chem. Biol.*, 2009, **16**, 763–772.
- 3 M. Asakawa, P. R. Ashton, V. Balzani, S. E. Boyd, A. Credi, G. Mattersteig, S. Menzer, M. Montalti, F. M. Raymo, C. Ruffilli, J. F. Stoddart, M. Venturi and D. J. Williams, *European Journal of Organic Chemistry*, **1999**, 985–994.
- 4 L. J. Kershaw Cook, R. Kulmaczewski, R. Mohammed, S. Dudley, S. A. Barrett, M. A. Little, R. J. Deeth and M. A. Halcrow, *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, **55**, 4327–4331.
- 5 G. D. Graves and R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, 1923, **45**, 2439–2455.
- 6 US 6159673 A 20001212., .
- 7 K. Shopsowitz, F. Lelj and M. J. MacLachlan, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 1285–1294.
- 8 C. Morin, T. Besset, J.-C. Moutet, M. Fayolle, M. Brückner, D. Limosin, K. Becker and E. Davioud-Charvet, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 2731–2742.
- 9 C.-K. -Ryu, E. H. Song, J.-Y. Shim, H.-J. You, K. U. Choi, I. H. Choi, E. Y. Lee and M. J. Chae, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 17–20.
- 10 Q. Li, W. Zhang, O. Š. Miljanić, C.-H. Sue, Y.-L. Zhao, L. Liu, C. B. Knobler, J. F. Stoddart and O. M. Yaghi, *Science*, 2009, **325**, 855.
- 11 S. Étienne, M. Matt, T. Oster, M. Samadi and M. Beley, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 9619–9624.
- 12 H. Meier, D. Ickenroth, U. Stalmach, K. Koynov, A. Bahtiar and C. Bubeck, *European Journal of Organic Chemistry*, 2001, **2001**, 4431–4443.
- 13 M. Lehmann, S.-W. Kang, C. Köhn, S. Haseloh, U. Kolb, D. Schollmeyer, Q. Wang and S. Kumar, *J. Mater. Chem.*, 2006, **16**, 4326–4334.
- 14 J. Guo, I. N. C. Kiran, J. Gao, R. S. Reddy and Y. He, *Tetrahedron Letters*, 2016, **57**, 3481–3484.
- 15 Chiavari, G.; Giumanini, A. G.; Rossi, P., 1978, 336–338.
- 16 J. H. Harvey, B. K. Butler and D. Trauner, *Tetrahedron Letters*, 2007, **48**, 1661–1664.
- 17 F. Bureš, D. Cvejn, K. Melánová, L. Beneš, J. Svoboda, V. Zima, O. Pytela, T. Mikysek, Z. Růžicková, I. V. Kityk, A. Wojciechowski and N. AlZayed, *Journal of Materials Chemistry C*, 2016, **4**, 468–478.
- 18 B. Hu, X. Chen, Y. Wang, P. Lu and Y. Wang, *Chemistry – An Asian Journal*, 2013, **8**, 1144–1151.
- 19 D. Cvejn, E. Michail, I. Polyzos, N. Almonasy, O. Pytela, M. Klikar, T. Mikysek, V.

- Giannetas, M. Fakis and F. Bureš, *J. Mater. Chem. C*, 2015, **3**, 7345–7355.
- 20 J. P. Barham, M. P. John and J. A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 15482–15487.
- 21 US 2011/0049484 A1, 2011.
- 22 G. A. Crosby and J. N. Demas, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 7262–7270.
- 23 Handbook of Photochemistry.
- 24 A. W. Götz, M. J. Williamson, D. Xu, D. Poole, S. Le Grand and R. C. Walker, *J. Chem. Theory Comput.*, 2012, **8**, 1542–1555.
- 25 J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman and D. A. Case, *J Comput Chem*, 2004, **25**, 1157–1174.
- 26 X. Grabuleda, C. Jaime and P. A. Kollman, *Journal of Computational Chemistry*, 2000, **21**, 901–908.
- 27 D. R. Roe and T. E. Cheatham, *J. Chem. Theory Comput.*, 2013, **9**, 3084–3095.
- 28 W. Humphrey, A. Dalke and K. Schulten, *Journal of Molecular Graphics*, 1996, **14**, 33–38.
- 29 S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich and H. Krieg, *The Journal of Chemical Physics*, 2010, **132**, 154104.
- 30 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, *Gaussian 09 Revision D.01 Wallingford CT*, 2009.
- 31 G. M. Sheldrick, *Acta Cryst C, Acta Cryst Sect C, Acta Crystallogr C, Acta Crystallogr Sect C, Acta Crystallogr C Cryst Struct Commun, Acta Crystallogr Sect C Cryst Struct Commun*, 2015, **71**, 3–8.