

UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG
INSTITUT DE SCIENCE ET D'INGÉNIERIE
SUPRAMOLÉCULAIRES

THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR
de STRASBOURG

par

Sébastien ULRICH

COMMUTATION MORPHOLOGIQUE

ET

DYNAMIQUE CONSTITUTIONNELLE

Soutenue publiquement le 22 novembre 2008 devant la commission d'examen constituée de :

Professeur Jean-Marie LEHN
Professeur Jean-François NIERENGARTEN
Professeur Lutz H. GADE
Docteur Mihail BARBOIU

Directeur de thèse
Rapporteur interne, Président du jury
Rapporteur externe
Rapporteur externe

UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG
INSTITUT DE SCIENCE ET D'INGÉNIERIE
SUPRAMOLÉCULAIRES

THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR
de STRASBOURG

par

Sébastien ULRICH

COMMUTATION MORPHOLOGIQUE

ET

DYNAMIQUE CONSTITUTIONNELLE

Soutenue publiquement le 22 novembre 2008 devant la commission d'examen constituée de :

Professeur Jean-Marie LEHN
Professeur Jean-François NIERENGARTEN
Professeur Lutz H. GADE
Docteur Mihail BARBOIU

Directeur de thèse
Rapporteur interne, Président du jury
Rapporteur externe
Rapporteur externe

« La chimie crée son propre objet »
Marcellin Berthelot

« On fait la science avec des faits, comme on fait
une maison avec des pierres : mais une accumulation
de faits n'est pas plus une science qu'un tas de
pierres n'est une maison. »

Henri Poincaré

RESUME

Les sciences supramoléculaires ont démontré au cours du XX^{ème} siècle que la matière moléculaire est un support d'information fonctionnelle. L'image de la « clé et de la serrure » énoncée par Emil Fischer en 1894 illustre bien le fait que la morphologie moléculaire est une part très importante de cette information. Son rôle est déterminant dans d'innombrables processus de reconnaissance et d'auto-organisation, qu'ils soient biologiques ou synthétiques.

La chimie supramoléculaire a conduit, en développant les notions de dynamique, à l'émergence de la chimie dynamique constitutionnelle, qui étudie la variable constitutionnelle, jusque là peu étudiée en chimie, de systèmes adaptatifs. Les recherches menées dans ce domaine portent sur l'étude d'ensembles complexes de molécules en interaction les unes avec les autres. Elles permettent ainsi d'apporter des éléments de réponse quant aux mécanismes qui conduisent à l'auto-organisation de la matière. Il s'agit donc d'une chimie adaptative cherchant à comprendre et à utiliser les processus d'évolution chimique.

La thèse présentée étudie la relation entre morphologie moléculaire et auto-organisation et part de l'hypothèse que les phénomènes d'auto-organisation trouvent une origine dans la morphologie des molécules présentes dans le milieu.

Afin de vérifier cette hypothèse, des commutateurs morphologiques répondant à des influx d'ions métalliques, ont été conçus et synthétisés. Ces molécules adoptent des conformations différentes selon qu'un cation métallique est présent ou pas. Des processus de complexation et de décomplexation permettent ainsi de réaliser une commutation morphologique.

La formation, à partir de ces outils, de systèmes dynamiques a permis de démontrer que la nature constitutionnelle de l'état thermodynamique généré est dépendante de la morphologie de ces commutateurs. Cela démontre ainsi que l'information morphologique détermine l'expression des assemblages les plus favorables. L'utilisation des processus métallo-induits de changement de forme a permis d'observer une commutation constitutionnelle, démontrant ainsi un comportement adaptatif du système afin de répondre aux contraintes morphologiques imposées. Des commutations réversibles entre polymères et macrocycles ont, par exemple, pu être réalisées.

L'étude de bibliothèques combinatoires dynamiques permet également d'étudier les mécanismes d'auto-organisation par sélection. Il a ainsi été démontré qu'une morphologie définit des règles qui conduisent à la sélection des espèces moléculaires les plus adaptées. Il a ensuite été observé que la commutation morphologique est capable de modifier la sélectivité, ce qui démontre qu'une adaptation constitutionnelle se produit en réponse à des changements morphologiques.

Des systèmes fonctionnels ont été conçus et il a été démontré que l'utilisation des commutateurs morphologiques permet de contrôler la fonction exprimée par le système au travers de réseaux constitutionnels. Ceci souligne ainsi l'immense potentiel de cette démarche de développement des relations constitution-fonction et démontre l'intérêt de développer des méthodologies permettant le contrôle de la constitution de systèmes dynamiques.

Ce travail démontre que la morphologie moléculaire est une information utilisable qui est capable de diriger l'auto-organisation de systèmes dynamiques. Ceci révèle ainsi un mécanisme par lequel la matière s'organise, à l'échelle moléculaire et supramoléculaire, afin d'exprimer les espèces les plus adaptées aux contraintes imposées. L'information morphologique est ainsi un moyen de contrôler l'évolution chimique de systèmes dynamiques fonctionnels.

ABSTRACT

Supramolecular science has demonstrated during the XXth century that molecular matter is a form of functional information. The illustration provided by the “lock and the key” principle stated by Emil Fischer in 1894 nicely shows that molecular morphology is an essential part of such information. Its role is crucial in many processes, biological or synthetic, involving recognition and self-organization.

Supramolecular chemistry has led, by the development of the ideas of dynamicity, to the rise of constitutional dynamic chemistry, concerning the constitutional dimension, seldom studied up to now in chemistry, of adaptive systems. Complex systems in which molecules interact with each other are the particular subject of this field. The studies carried out are intended to provide information about the mechanisms leading to self-organization of matter. These are the basis of an adaptive chemistry concerning the understanding and use of chemical evolution processes.

The present thesis concerns the relationship between molecular morphology and self-organization and puts the hypothesis that self-organization behavior is determined by the molecular morphology of the molecules from the medium.

In order to check this hypothesis, metallo-controlled morphological switches were designed and synthesized. These molecules have different conformations, depending on whether or not a metal ion is present. Complexation and decomplexation processes thus give rise to a morphological switching.

The formation, from these tools, of dynamic systems was used to demonstrate that the constitution of a self-assembled system at thermodynamic equilibrium depends on the morphological state of these molecules. It thus demonstrated that molecular morphology determined the assemblies expressed by the system. The use of morphological switching processes makes it possible to reversibly switch a whole system between different constitutional states, thus demonstrating an adaptive behavior of the system which reacts to morphological constraints. Reversible polymer-macrocyclic switching could be performed.

The study of dynamic combinatorial libraries allows investigation of the mechanism of self-organization operating through selection. It was thus demonstrated that morphology entails specific rules leading to the selection of molecules which fit best. It was then observed that morphological switching can change the selectivity, demonstrating that constitutional adaptation occurred in response to shape changes.

Functional systems were designed and it was demonstrated that the use of morphological switches could control, through specific constitutional networks, the function expressed by the system. It thus showed the tremendous potential of this methodology of developing constitution-function relationships and demonstrated the need to develop such novel ways to control the constitution of dynamic systems.

This work demonstrates that molecular morphology is an information which can be used to control the dynamic system giving a particular constitution. This reveals a mechanism through which matter can organize itself, at the molecular and supramolecular scales, in order to express the species which fit best with the applied constraints. Morphological information is thus a way to control the chemical evolution of functional dynamic systems.

PREAMBULE

Ce manuscrit décrit les principaux résultats obtenus lors de ma thèse de doctorat qui a été réalisée au sein du laboratoire de chimie supramoléculaire (I.S.I.S., Strasbourg) sous la direction du professeur Jean-Marie Lehn. Il est organisé de façon à ce que le lecteur puisse y trouver, dans l'introduction générale, le contexte scientifique actuel dans lequel ce travail s'inscrit. Les chapitres comportent chacun une introduction plus focalisée sur le thème traité, une discussion détaillée des résultats obtenus et enfin une conclusion qui souligne les principaux résultats. Bien que cette organisation rende les chapitres relativement indépendants, la lecture de l'ensemble du manuscrit est recommandée afin de mieux cerner l'approche globale de ces travaux. Les références notées peuvent aider le lecteur à approfondir la discussion.

Les détails expérimentaux sont reportés dans la partie expérimentale. Le domaine de la chimie étant très largement international, cette section est rédigée en anglais afin que les protocoles expérimentaux puissent être utilisables par le plus grand nombre. Certaines figures du manuscrit étant tirées de publications scientifiques, des annotations y figurent également en anglais.

Afin de simplifier la lecture, un résumé des structures principales utilisées se trouve à la fin de ce manuscrit.

Je vous souhaite une très bonne lecture !

SOMMAIRE

CHAPITRE I : INTRODUCTION	1
I. La chimie supramoléculaire, une science de l'information	2
A. La reconnaissance moléculaire	2
B. L'information morphologique moléculaire	5
1. La morphologie des biomolécules	5
2. L'information morphologique dans les systèmes synthétiques	8
3. Considérations esthétiques et applications techniques	10
II. Auto-assemblages moléculaires et supramoléculaires	13
A. Synthèse supramoléculaire	13
1. Synthèse de composés définis	13
a. Processus d'auto-assemblage	13
b. Assistance supramoléculaire à la synthèse	14
2. Formation de systèmes polydispersés auto-organisés	15
3. Les processus d'auto-assemblage de biomolécules	17
4. Extension de la dynamique à la chimie moléculaire	18
a. Présentation et applications	18
b. Les imines	19
B. Catalyse supramoléculaire	22
1. Catalyse enzymatique	22
2. Systèmes synthétiques à fonction catalytique	24
III. Les commutateurs moléculaires	26
A. Exemples de commutateurs moléculaires	26
1. Commutation électrochimique	26
2. Commutation métallo-contrôlée	28
3. Commutation photo-contrôlée	28
a. Diaryléthènes, fulgides et composés spiro	29
b. Alcènes, azo et imines	29
c. Caténanes et rotaxanes	30
4. Autres stimuli permettant d'induire une commutation	32
B. Applications de la commutation moléculaire	33
1. Commutation structurale induite par une commutation moléculaire	33
2. Commutation de propriétés physiques	34
3. Mouvements moléculaires et macroscopiques	37
4. Commutation constitutionnelle	40
5. Vers des machines moléculaires	43
IV. La chimie dynamique constitutionnelle	43
A. La constitution comme caractéristique de l'état d'un système dynamique	43
B. La chimie combinatoire dynamique	44
C. Systèmes synthétiques constitutionnellement dynamiques	47
1. Les facteurs physico-chimiques influençant la constitution d'un système	47
2. Applications des systèmes constitutionnellement dynamiques	48
D. Vers la chimie des systèmes complexes et adaptatifs	49
V. Positionnement du projet de recherche	50
VI. Références	51
CHAPITRE II : COMMUTATEURS MORPHOLOGIQUES	72
I. Introduction	73
A. Les commutateurs moléculaires	73
B. Intégration de commutateurs moléculaires au sein de systèmes supramoléculaires	73
C. Positionnement du projet	74
II. Conception des commutateurs morphologiques	74
III. Synthèse	77
IV. Caractérisation des états morphologiques et des processus de commutations	81

A. Caractérisation des états morphologiques à l'état solide	81
1. Les ligands	81
2. Les complexes métalliques	83
B. Caractérisation des états morphologiques en solution	86
C. Caractérisation des processus de commutation	88
1. Analyses qualitatives par spectroscopie RMN	88
2. Analyses quantitatives par spectroscopie UV-Visible des processus de complexation et description des processus de décomplexation	95
V. Analyses thermodynamiques et cinétiques de l'assemblage covalent par formation d'imine	98
VI. Conclusion	103
VII. Références	104
CHAPITRE III : COMMUTATION DE SYSTEMES AUTO-ASSEMBLES	109
I. Introduction	110
A. Auto-assemblage d'édifices dynamiques	110
B. Programmation moléculaire	110
C. Programmes moléculaires commutables	112
D. Assemblages cycliques et linéaires	113
E. Positionnement du projet	114
II. Structures macrocycliques auto-assemblées	115
A. Formation de macrocycles à partir de 9 par la formation de liaisons imines	115
B. Formation de macrocycles à partir de M.4 par la formation de liaisons imines	120
1. Métallo-macrocycles de zinc	120
2. Métallo-macrocycles de mercure	125
3. Métallo-macrocycles de plomb	126
C. Applications envisagées de ces macrocycles	129
III. Structures polymériques auto-assemblées	130
A. Polymères dynamiques polyimines	131
1. Auto-assemblage entre dialdéhydes en « W » et diverses diamines	131
2. Analyses par spectroscopie RMN DOSY	134
3. Analyses par diffusion de neutrons aux petits angles (SANS)	134
IV. Commutation constitutionnelle entre différentes structures macrocycliques	138
V. Commutations constitutionnelles entre polymères et macrocycles	139
A. Commutation entre métallo-macrocycle et polymère organique	142
B. Commutation entre macrocycle organique et métallo-polymère réticulé	144
VI. Commutations constitutionnelles dans des structures auto-assemblées par réaction réversible Diels-Alder	146
A. Système modèle	148
B. Polymères	148
C. Macrocycles	150
VII. Conclusion	151
VIII. Références	152
CHAPITRE IV : EVOLUTION CONSTITUTIONNELLE SELECTIVE DIRIGEE PAR DES COMMUTATEURS MORPHOLOGIQUES	158
I. Introduction	159
A. Auto-organisation sélective par dessein	159
B. Auto-organisation par sélection	161
C. Positionnement du projet	162
II. Sélection géométrique de diamines	162
A. Sélection géométrique opérée par les complexes métalliques Zn.4-Me	163
B. Sélection géométrique opérée par les complexes métalliques Hg.4-Me	168
C. Sélection géométrique opérée par les complexes métalliques Pb.4-Me	168
III. Sélection de diamines par coordination	169
IV. Sélection d'ions métalliques	174

V.	Co-évolution constitutionnelle	181
VI.	Adaptation constitutionnelle	184
VII.	Conclusion	195
VIII.	Références	197

CHAPITRE V : VERS DES CATALYSEURS COMMUTABLES CONTROLES MORPHOLOGIQUEMENT 202

I.	Introduction	203
	A. Le principe de catalyse supramoléculaire	203
	B. Exemples de catalyse supramoléculaire	203
	C. Les limitations de la catalyse supramoléculaire	205
	D. Positionnement du projet	206
II.	Des catalyseurs contrôlés morphologiquement ?	207
	A. Catalyse d'une réaction par un contrôle morphologique dans un système constitutionnellement dynamique	207
	B. Vers des cycles catalytiques alimentés par une commutation morphologique	208
	C. Systèmes envisagés	209
III.	Conclusion	209
IV.	Références	211

CHAPITRE VI : PINCES MOLECULAIRES COMMUTABLES 215

I.	Introduction	216
	A. La reconnaissance en chimie	216
	B. Les molécules utilisées comme agent de reconnaissance	216
	1. Présentation générale	216
	2. Les pinces moléculaires	216
	C. Les applications des outils de reconnaissance	218
	D. Positionnement du projet	218
II.	1^{ère} génération de pinces moléculaires commutables	219
	A. Conception et synthèse	219
	1. Conception	219
	2. Synthèse	220
	a. Analyse rétrosynthétique	220
	b. Synthèse des précurseurs de naphtalène diimide	221
	c. Préparation des précurseurs dérivés de pyridines	223
	d. Synthèse des pinces de 1 ^{ère} génération	224
	e. Vers des pinces multifonctionnalisées	227
	B. Commutation morphologique induite par la complexation d'ions métalliques	230
	1. Etude de la conformation des ligands	230
	2. Complexes de zinc – Formation coopérative de complexes ML ₂	230
	3. Autres types de complexes métalliques	237
	C. Reconnaissance de substrats	238
	1. Substrats coordinants	238
	2. Substrats non coordinants	241
	D. Bilan du développement des pinces de 1^{ère} génération	243
III.	2nde génération de pinces moléculaires commutables	243
	A. Conception et synthèse	243
	1. Enoncé du problème posé et définition des cibles stratégiques	243
	a. Stratégie 1 : enlever le cation métallique	243
	b. Stratégie 2 : rajouter des sites de coordination et éloigner les groupes NDI du centre métallique	244
	2. Synthèse des différentes cibles	246
	a. Molécules cibles 38 et 39	246
	b. Molécules cibles 40-43	247
	c. Molécules cibles 44 et 45	251

B. Commutation métallo-induite des cibles obtenues	253
1. Etude de la conformation des ligands	253
2. Formation et étude des complexes métalliques	253
C. Reconnaissance de substrats non-coordinants	255
IV. Vers des pinces moléculaires commutables de 3^{ème} génération ?	260
A. Des pinces solubles en milieu aqueux ?	260
B. Des pinces à activité catalytique ?	261
C. Des pinces auto-assemblées et/ou dynamiques ?	262
D. Des pinces basées sur d'autres modes de reconnaissance ?	263
V. Conclusion	264
VI. Références	265
CHAPITRE VII : VERS LA COMMUTATION FONCTIONNELLE PAR LE CONTROLE DE RESEAUX CONSTITUTIONNELS	272
I. Introduction	273
A. De la chimie supramoléculaire à la chimie des systèmes	273
B. Positionnement du projet	276
II. Réseaux constitutionnels dynamiques de commutateurs métallo-contrôlés	276
A. Etude thermodynamique du système	277
B. Effet de la présence d'un substrat aromatique	279
C. Régulation de la constitution du système par l'utilisation de réseaux sélectifs	281
D. Vers un contrôle réversible d'une fonction par la manipulation de réseaux constitutionnels	284
III. Conclusion	286
IV. Références	287
CHAPITRE VIII : PARTIE EXPERIMENTALE – EXPERIMENTAL PART	290
I. General	291
A. Solvent and chemical reagents	291
B. Chromatographic methods	291
C. Analytical methods and instruments	291
II. Synthetic procedures and characterisations	293
A. Morphological switches	293
1. Ligands	293
2. Metal complexes formation and characterization	308
3. Determination of complexation equilibrium constants by UV-Visible spectroscopy	334
4. Kinetic analyses of imine formation	337
5. Self-assembled imine acyclic compounds	342
B. Cyclic compounds self-assembled through imine formation	344
1. Organic macrocycles	344
2. Metallo-macrocycles	350
a. Zinc metallo-macrocycles	350
b. Mercury metallo-macrocycles	358
c. Lead metallo-macrocycles	361
C. Polymeric compounds self-assembled through imine formation	369
1. ¹ H NMR and MALDI-TOF mass spectrometry studies	369
2. Characteristics of the films	378
3. DOSY NMR studies	379
4. Small Angle Neutrons Scattering (SANS) studies	382
D. NMR studies on the system self-assembled through Diels-Alder reaction	383

E. Switchable Molecular Tweezers	389
1. Ligands	389
a. Preparation of naphthalene monoimides	389
b. Preparation of NDI	392
c. Preparation of pyridine derivatives	397
d. 1 st generation switchable molecular tweezer	401
e. Derivatives fonctionalized at the hydrazone site	402
f. TPY-based derivatives	406
g. 2 nd generation switchable molecular tweezer	407
2. Metal complexes	429
a. 1 st generation switchable molecular tweezer and derivatives	429
b. 2 nd generation switchable molecular tweezer	440
3. Inclusion complexes	446
III. References	453
CONCLUSION	455
ABREVIATIONS ET ACRONYMES	456
RESUME DES PRINCIPALES STRUCTURES	458
COMMUNICATIONS PORTANT SUR CES TRAVAUX	462
REMERCIEMENTS	463

CHAPITRE I : INTRODUCTION

I. LA CHIMIE SUPRAMOLECULAIRE, UNE SCIENCE DE L'INFORMATION.....	2
A. LA RECONNAISSANCE MOLECULAIRE.....	2
B. L'INFORMATION MORPHOLOGIQUE MOLECULAIRE	5
1. <i>La morphologie des biomolécules</i>	5
2. <i>L'information morphologique dans les systèmes synthétiques</i>	8
3. <i>Considérations esthétiques et applications techniques</i>	10
II. AUTO-ASSEMBLAGES MOLECULAIRES ET SUPRAMOLECULAIRES.....	13
A. SYNTHÈSE SUPRAMOLECULAIRE.....	13
1. <i>Synthèse de composés définis</i>	13
a. Processus d'auto-assemblage.....	13
b. Assistance supramoléculaire à la synthèse.....	14
2. <i>Formation de systèmes polydispersés auto-organisés</i>	15
3. <i>Les processus d'auto-assemblage de biomolécules</i>	17
4. <i>Extension de la dynamique à la chimie moléculaire</i>	18
a. Présentation et applications	18
b. Les imines.....	19
B. CATALYSE SUPRAMOLECULAIRE	22
1. <i>Catalyse enzymatique</i>	22
2. <i>Systèmes synthétiques à fonction catalytique</i>	24
III. LES COMMUTATEURS MOLECULAIRES.....	26
A. EXEMPLES DE COMMUTATEURS MOLECULAIRES.....	26
1. <i>Commutation électrochimique</i>	26
2. <i>Commutation métallo-contrôlée</i>	28
3. <i>Commutation photo-contrôlée</i>	28
a. Diaryléthènes, fulgides et composés spiro	29
b. Alcènes, azo et imines	29
c. Caténanes et rotaxanes.....	30
4. <i>Autres stimuli permettant d'induire une commutation</i>	32
B. APPLICATIONS DE LA COMMUTATION MOLECULAIRE.....	33
1. <i>Commutation structurale induite par une commutation moléculaire</i>	33
2. <i>Commutation de propriétés physiques</i>	34
3. <i>Mouvements moléculaires et macroscopiques</i>	37
4. <i>Commutation constitutionnelle</i>	40
5. <i>Vers des machines moléculaires</i>	43
IV. LA CHIMIE DYNAMIQUE CONSTITUTIONNELLE	43
A. LA CONSTITUTION COMME CARACTERISTIQUE DE L'ETAT D'UN SYSTEME DYNAMIQUE.....	43
B. LA CHIMIE COMBINATOIRE DYNAMIQUE	44
C. SYSTEMES SYNTHETIQUES CONSTITUTIONNELLEMENT DYNAMIQUES	47
1. <i>Les facteurs physico-chimiques influençant la constitution d'un système</i>	47
2. <i>Applications des systèmes constitutionnellement dynamiques</i>	48
D. VERS LA CHIMIE DES SYSTEMES COMPLEXES ET ADAPTATIFS	49
V. POSITIONNEMENT DU PROJET DE RECHERCHE.....	50
VI. REFERENCES	51

I. La chimie supramoléculaire, une science de l'information

La chimie supramoléculaire, définie comme étant « la chimie au-delà de la molécule »,¹⁻³ est une branche de la chimie qui s'est rapidement développée au cours de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle.⁴ L'importance de ce domaine se reflète dans l'étendue conceptuelle dont il a fait et continu de faire preuve. De la chimie prébiotique à la chimie des matériaux synthétiques en passant par la synthèse organique, la biologie moléculaire ou encore la physique de la matière molle, les notions ayant émergées grâce à la chimie supramoléculaire sont universelles car elles touchent à un aspect fondamental de la science moderne qui est l'auto-organisation de la matière.^{1,5-9} Ceci permet de définir une science supramoléculaire qui, de façon imagée, peut être vue comme une sociologie moléculaire.¹

A. La reconnaissance moléculaire

Le socle le plus fondamental à l'origine du développement de la chimie supramoléculaire est sans aucun doute la notion de reconnaissance moléculaire. Ce phénomène est effectivement le mécanisme moléculaire par lequel la matière s'organise, en formant des agrégats, ou complexes, définis et fonctionnels. Emil Fischer est ainsi souvent crédité pour avoir compris l'importance de la reconnaissance moléculaire en énonçant l'image très évocatrice de la Clé et de la Serrure¹⁰ afin d'expliquer la reconnaissance spécifique d'un substrat par un récepteur. Paul Ehrlich utilisera très rapidement cette idée à des visées médicales. En effet, si une cible biologique, un agent pathogène par exemple, peut être sélectivement ciblé, son activité peut ainsi être affectée, voire annihilée.¹¹ De façon générale, la chimie pharmaceutique s'efforce de trouver, en utilisant les principes de reconnaissance et de biologie moléculaire, des molécules pouvant interagir sélectivement avec des cibles biologiques afin d'en modifier l'activité.¹² Ce domaine de recherche constitue ainsi une application directe des notions de reconnaissance moléculaire.

Les phénomènes de reconnaissance moléculaire sont observables dans de très nombreux processus biologiques. Les anticorps sont, par exemple, une classe importante de biomolécules utilisant des processus de reconnaissance spécifique dans le but d'affecter l'activité d'antigènes.^{13, 14} Les enzymes sont une autre classe de biomolécules utilisant des processus de reconnaissance dans le but de générer un complexe associant substrat et enzyme qui subit ensuite une transformation chimique. La reconnaissance a dans ce cas le rôle d'accélérer la réaction chimique convertissant le substrat en produit. La communication par signaux physico-chimiques ou le transport moléculaire sont d'autres exemples de processus impliquant des étapes de reconnaissance moléculaire mettant en jeu différentes familles de molécules telles que les sucres¹⁵ ou les protéines.¹⁶ Tous ces processus biologiques nécessitent une étape initiale de reconnaissance chimique. Sur un plan plus physiologique, on peut remarquer que le goût et l'odorat sont, par exemple, des sens basés sur des processus de reconnaissance moléculaire.

Il est à noter que la notion de complémentarité géométrique illustrée par l'image de la Clé et de la Serrure proposée par Emil Fischer a été affinée par Daniel E. Koshland qui a démontré que la reconnaissance moléculaire pouvait également opérer par ajustement induit.^{17, 18} Selon ce modèle, la reconnaissance entre enzyme et substrat serait plutôt à comparer à l'image de l'enfilage d'un gant sur une main. Dans ce cas, le récepteur n'est pas parfaitement complémentaire au substrat mais peut s'adapter afin de former un complexe d'association stable.

La compréhension de ces phénomènes de reconnaissance moléculaire s'est faite graduellement. Différentes contributions significatives sont à souligner. La première est celle apportée par Alfred Werner sur la chimie de coordination qui explique la nature de

l'interaction entre ligand et cation métallique.^{19, 20} Faisant suite à la description du carbone tétraédrique par Jacobus E. Van't Hoff et Joseph Le Bel, ceci permet d'expliquer, par les interactions de coordination, la formation d'un assemblage moléculaire tridimensionnel avec une géométrie (de coordination) définie. Linus C. Pauling²¹ a apporté une contribution majeure à la compréhension de la nature de la liaison chimique,²² ce qui a permis l'essor de l'approche moléculaire des phénomènes de reconnaissance faisant intervenir des biomolécules.²³ Il a ainsi rapidement été reconnu que les interactions non-covalentes jouent un rôle clé dans les processus de reconnaissance moléculaire entre biomolécules. Jean-Marie Lehn^{24, 25} a compris l'importance de ces interactions non-covalentes dans les processus de reconnaissance et a démontré qu'il est possible de les utiliser dans des systèmes synthétiques afin de conduire à l'assemblage spontané et sélectif d'agrégats définis. La conception de molécules synthétiques capables de reconnaître sélectivement des substrats d'intérêt biologique, des cations alcalins en l'occurrence, constitue ainsi un tournant majeur et signe le début de la chimie supramoléculaire.^{1, 3}

La compréhension des principes de reconnaissance moléculaire s'améliorant, il a, au fur et à mesure, été possible de concevoir des systèmes synthétiques qui peuvent conduire à des agrégats définis.²⁶ Ces processus d'auto-organisation sont opérés par des mécanismes de reconnaissance qui consistent donc en une lecture, par des algorithmes d'interactions supramoléculaires, de l'information moléculaire stockée dans la structure des molécules.

L'utilisation simultanée de plusieurs interactions supramoléculaires permet d'augmenter la stabilité des édifices résultants, à conditions que les sites soient convenablement placés sur les molécules étudiées.^{1, 27} On voit déjà à ce stade que la notion d'information moléculaire peut se diviser en deux catégories, une de type géométrique et une de type interactionnelle. Dans le cas des liaisons hydrogène, il a été démontré que la stabilité des interactions supramoléculaires dépendait, non seulement du nombre de sites capables de former une liaison de ce type mais également de l'arrangement de ces sites sur la plate-forme moléculaire utilisée.^{28, 29} Ce principe d'additivité³⁰ ou de multivalence permet ainsi de créer des systèmes ayants de fortes et spécifiques interactions. La reconnaissance entre biomolécules utilise également très fréquemment ce mode complexe de liaison.³¹

La possibilité de manipuler les structures moléculaires afin de modifier les processus de reconnaissance et ainsi d'influencer l'auto-organisation de la matière fait de ce domaine une réelle science de la matière informée.¹ La synthèse de molécules informées est l'étape de programmation où l'information est stockée au sein de la structure moléculaire et l'étape de lecture est précisément celle de la reconnaissance de ces hypersurfaces donnant ainsi lieu à la formation d'agrégats, formés de molécules reliées entre elles par des interactions supramoléculaires. Tandis qu'une programmation différente peut ainsi modifier profondément la nature des agrégats formés, la lecture d'un programme moléculaire peut également se faire selon des algorithmes différents conduisant, là encore, à la formation de différents agrégats (Figure I, 1 et I, 2).³²⁻³⁴

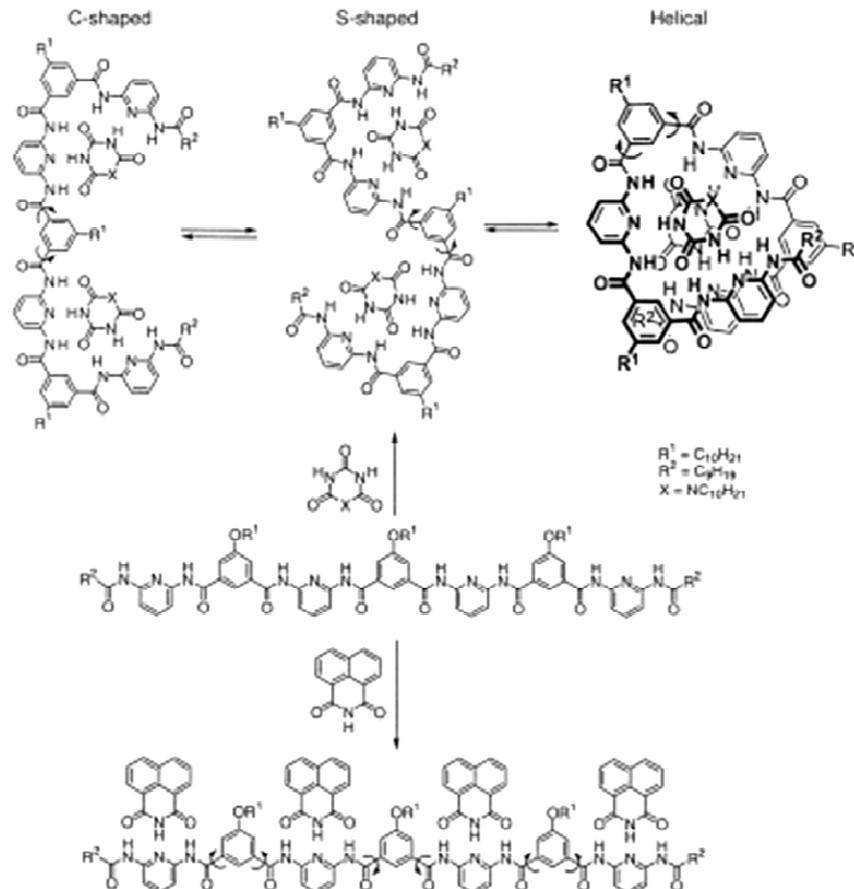


Figure I, 1 : Exemple de programme moléculaire lu selon différents algorithmes basés sur des liaisons hydrogène.³³

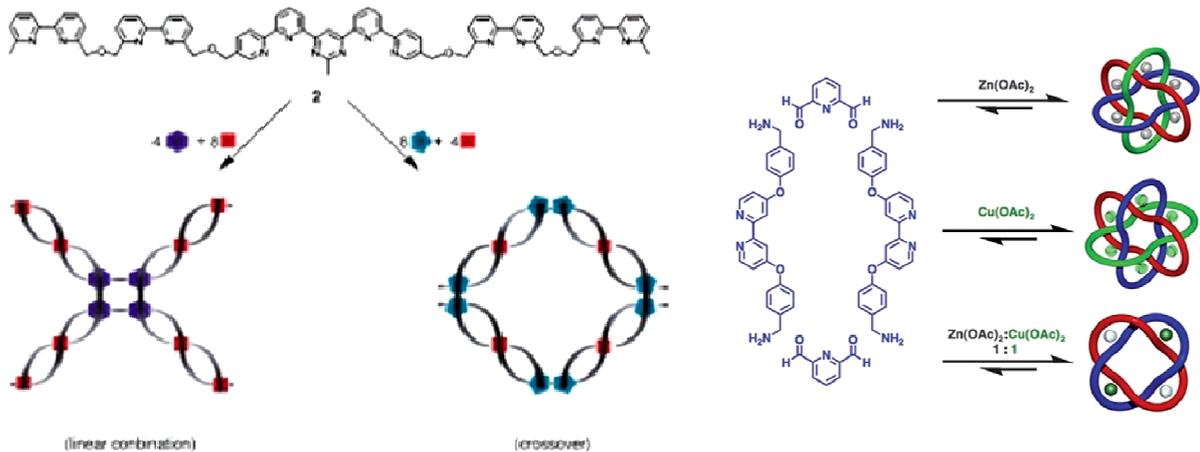


Figure I, 2 : Exemples de programme moléculaire lu selon différents algorithmes basés sur des liaisons de coordination.^{34, 35}

La transcription de l'ADN en ARN constitue un exemple probant de programmation à lecture multiple ; un gène pouvant, en effet, coder pour différentes séquences peptidiques.³⁶

Les processus de reconnaissance peuvent également être affectés de manière plus complexe. Il est en effet possible que l'information moléculaire soit modifiée par un phénomène de reconnaissance ayant lieu sur un autre site et dont les perturbations induites sont transmises à travers la structure covalente du récepteur³⁷ et modifient ainsi les propriétés du système.³⁸ Ce phénomène,³⁹⁻⁴² nommé allostérie,⁴³ qui très répandu dans les systèmes biologiques, représente ainsi une manière indirecte d'affecter des processus de reconnaissance

moléculaire. Ce mode de régulation a été très élégamment appliqué dans des systèmes synthétiques dont la conformation du récepteur, et donc sa capacité à reconnaître un substrat, a été rendue dépendante d'une interaction allostérique.⁴⁴⁻⁴⁶ Dans les processus multi-étapes en cascade, les phénomènes coopératifs⁴⁷⁻⁵⁰ sont également particulièrement intéressants car ils sont caractérisés par une relation non-linéaire entre le stimulus et le processus de reconnaissance.⁵¹⁻⁵⁵ Ces notions démontrent donc l'importance de la géométrie d'un site sur le processus de reconnaissance. Comme l'illustre très bien l'image de la Clé et de la Serrure, un processus de reconnaissance dépend des interactions entre récepteur et substrat et également de la complémentarité géométrique entre ces deux objets. Au même titre que les interactions supramoléculaires, la morphologie moléculaire constitue donc une information qui joue un rôle capital dans les processus de reconnaissance.

B. L'information morphologique moléculaire

La conformation d'une molécule est un aspect primordial qui affecte tous les processus supramoléculaires opérant à partir de sa structure.

1. La morphologie des biomolécules

Les biomolécules présentent une forte dépendance de leur fonction par rapport à la morphologie de la molécule.⁵⁶ L'activité catalytique d'enzymes est ainsi liée pour partie à la structure tertiaire qu'ils adoptent. Les propriétés physiques de biopolymères tels que les kératines α et β (Figure I, 3), la chitine, le collagène, la cellulose et l'amidon sont également liées à la morphologie de la molécule.

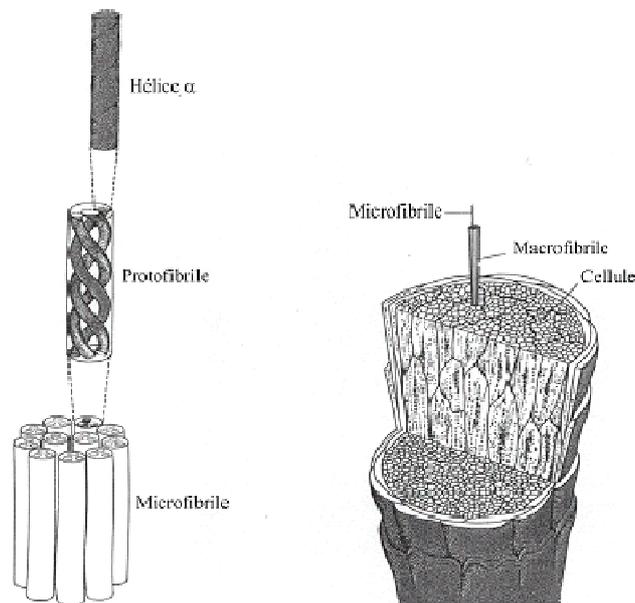


Figure I, 3 : Exemple de formation hiérarchique des fibres de kératines à partir de l' α -kératine.

Il est donc essentiel de comprendre comment ces molécules adoptent une structure tertiaire bien définie qui leur permet d'avoir leur propriété/fonction propre.

Il a ainsi été démontré par Christian B. Anfinsen⁵⁷ que la fonction de certains enzymes est directement corrélée à leur structure tertiaire, c'est-à-dire à leurs morphologies, et que la structure tertiaire est une conséquence directe de la structure primaire d'acides aminés. Ceci démontre que la structure primaire de la séquence d'acides aminés est seule responsable de la morphologie de la protéine et que cette dernière est donc propre et unique à chaque protéine dans les conditions physiologiques. Toute modification portant sur les acides aminés peut

ainsi affecter la structure tertiaire et ainsi la fonction de la protéine. En ce sens, il est à noter que la chiralité moléculaire des acides aminés est un paramètre essentiel dans la génération des structures secondaires et tertiaires.⁵⁸ Il a également été montré que le contrôle de l'information moléculaire contenue dans la structure des acides aminés permet de programmer des macromolécules afin qu'elles adoptent une morphologie bien définie.⁵⁹

Le processus de repliement des protéines afin qu'elles adoptent leur structure tertiaire propre après leur synthèse par le ribosome a été le centre de beaucoup de recherche.⁶⁰ Cyrus Levinthal a calculé qu'une chaîne polypeptidique de 100 acides aminés a besoin de 10^{27} ans, une durée plus grande que l'âge de l'univers, afin d'explorer toutes les possibilités de repliement et finalement d'adopter la structure tertiaire la plus stable.⁶⁰ L'observation a pourtant montré que ce processus dure quelques millisecondes. Ceci constitue le « paradoxe de Levinthal ». Il est aujourd'hui globalement accepté que les processus de repliement des protéines ne consistent en fait pas en une exploration statistique des conformations locales mais plutôt en un processus guidé par un mécanisme coopératif ou par l'assistance d'agents extérieurs. Le mécanisme coopératif stipule qu'un repliement local favorise le repliement adjacent, le processus global étant ainsi catalysé par ces assistances intramoléculaires. L'assistance par des agents extérieurs est réalisée par les molécules chaperons⁶¹ qui peuvent être vues, de façon simplifiée, comme des récepteurs dans lesquels les protéines se logent forçant ainsi la protéine à adopter une conformation tridimensionnelle particulière (Figure I, 4). On peut noter au passage que les molécules chaperons sont elles-mêmes sujettes à une régulation complexe de leur morphologie.⁶²

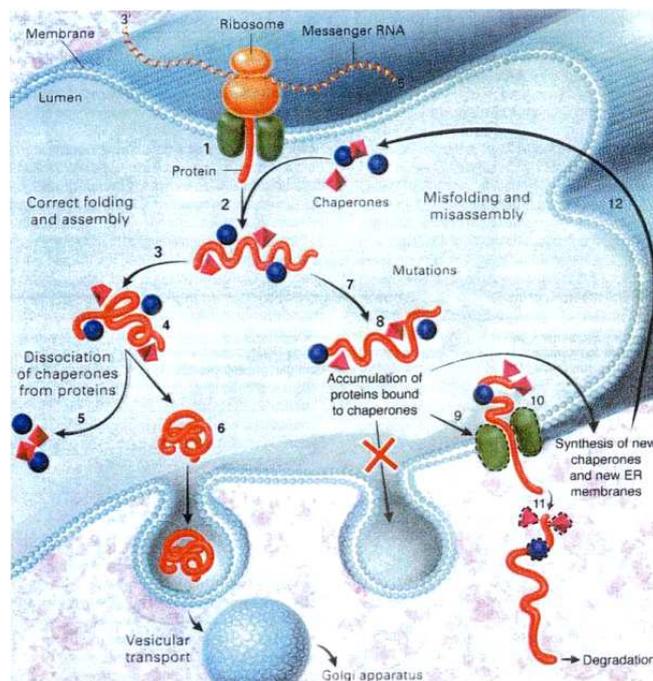


Figure I, 4 : Représentation des processus de repliement des protéines assistés par les molécules chaperons.

Ces molécules sont particulièrement importantes chez les espèces extrémophiles, et en particulier les thermophiles puisqu'elles leur permettent de maintenir l'intégrité structurale des protéines, et donc leurs activités propres, dans des conditions extrêmes induisant normalement une dégradation des protéines.⁶³ Les protéines sont effectivement sujettes à un certain dynamisme et un stimulus physico-chimique peut induire un changement dans le mode de repliement. Certaines pathologies telles que la maladie d'Alzheimer ou celles liées au prion résultent de l'altération de la morphologie de protéines. La maladie d'Alzheimer est ainsi la conséquence de l'agrégation irréversible de protéines amyloïde $A\beta$, issues de la dégradation

de la protéine APP (« Amyloïd Peptide Precursor ») par des enzymes sécrétases, qui perturbe les cellules nerveuses et induit la dégénérescence du sujet.⁶⁴ Il est intéressant de noter qu'il est maintenant admis que les protéines A β forment des complexes avec des ions métalliques. Ces complexations induisent un changement morphologique, ce qui génère des propriétés particulières dont la possibilité de générer un stress oxydatif.⁶⁵ Le cas des maladies basées sur les prions est tout à fait significatif de l'importance de l'information morphologique dans les biomolécules et plus généralement dans les processus biologiques. La pathologie est liée au changement conformationnel de la protéine PrP^C en une forme PrP^{Sc}.^{66, 67} Le principe le plus stupéfiant découvert grâce aux prions est qu'une protéine peut être un agent infectieux. Il a en effet été démontré que la protéine PrP^{Sc} est capable d'induire un changement morphologique de la protéine de sa conformation normale PrP^C à sa conformation pathogène PrP^{Sc}. Cela démontre que la morphologie moléculaire est une information qui peut être transmise et qui altère ainsi la fonction de protéines.

Les polymères d'acides nucléiques, ADN et ARN, adoptent également des structures complexes qui ont un rôle primordial dans tous les processus de lecture de l'information génétique (transcription de l'ADN en ARN et traduction de ce dernier en chaînes polypeptidiques). La détermination de la structure en double hélice (Figure I, 5) a été l'une des découvertes les plus significatives du XX^{ème} siècle marquant un tournant significatif dans le développement de la biologie moléculaire et de la génétique.⁶⁸ La structure hélicoïdale droite nommée structure B de l'ADN est la plus courante, mais un changement de conditions environnementales peut induire un changement vers la structure hélicoïdale gauche nommée Z (Figure I, 5). Les histones sont des protéines autour desquelles la chaîne polymère de l'ADN vient s'enrouler et permet ainsi à l'information génétique d'être stockée sous la forme de chromosomes (Figure I, 6).

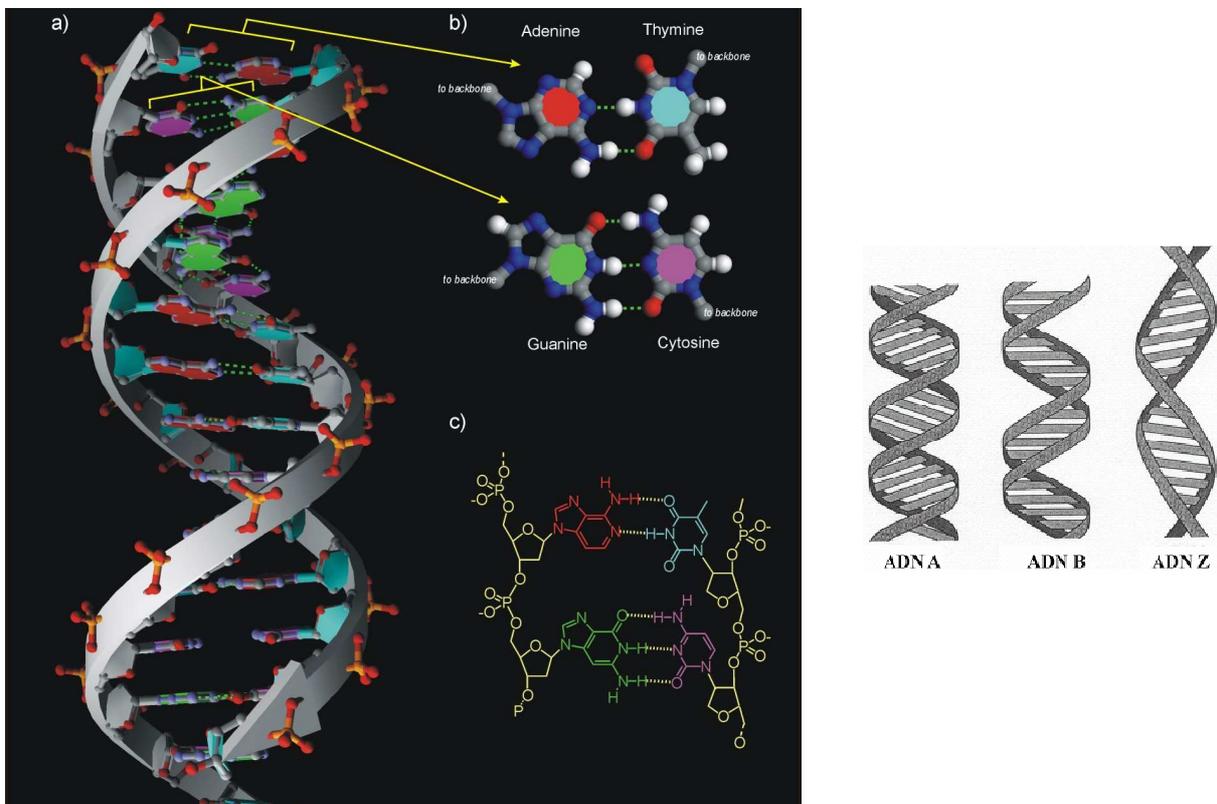


Figure I, 5 : Représentation schématique de la structure en double hélice de l'ADN. Gauche : a) représentation schématique de la structure hélicoïdale, b) représentation des paires complémentaires de bases nucléiques, c) représentation du squelette composé de bases nucléiques et de sucres ; droite : structures A, B et Z de l'ADN.

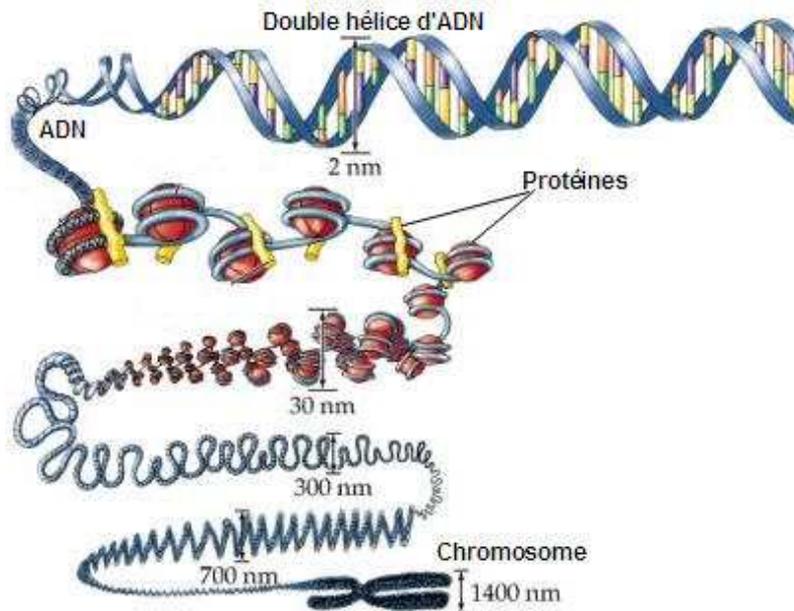


Figure I, 6 : Repliement de la double hélice d'ADN afin de former des chromosomes.

La structure de l'ADN peut être affectée par la présence de molécules pouvant interagir, par des interactions supramoléculaires, avec l'ADN. Ceci permet, par la modification morphologique induite, de moduler la fonction et ainsi de réguler l'information génétique et son expression.⁶⁹ Les riboswitches sont une classe d'ARN messager (ARN_m) dont l'activité peut être régulée par un processus de reconnaissance avec certaines molécules (adénine, guanine, lysine, flavine, coenzyme B12, *etc*) au travers d'un changement induit de la structure de cet ARN.⁷⁰ L'enzyme topoisomérase a pour fonction de déplier la structure compacte de l'ADN afin que l'information puisse être lue, par des algorithmes supramoléculaires basés sur les liaisons hydrogène, et que le processus de réplication puisse avoir lieu.

Tous ces exemples montrent donc que la morphologie des biomolécules est une information capitale dans de nombreux processus biologiques.

2. L'information morphologique dans les systèmes synthétiques

De la même façon, la morphologie de molécules synthétiques dépend fortement de la séquence atomique. Alors que les polymères ne comprenant pas d'éléments structurants se présentent sous la forme de pelotes désordonnées,⁷¹ l'existence de préférences conformationnelles⁷² peut conduire à l'obtention de polymères hélicoïdaux⁷³⁻⁷⁵ et cette information morphologique peut conduire à diverses applications dont la détection de la chiralité de molécules.⁷⁶ Comme il sera montré plus tard dans ce chapitre, un processus d'auto-assemblage peut également générer des objets de morphologies bien définies.

Au même titre que certaines séquences d'acides aminés génèrent des structures secondaires particulières telles que les coudes α ou les feuilletts β , des codons de linéarité et d'hélicité ont été définis et il a été démontré que la morphologie moléculaire pouvait être contrôlée par une conception rationnelle en synthétisant des oligomères incorporant ces codons morphologiques. Des structures secondaires particulières telles que des hélices, monodisperses⁷⁷⁻⁹⁴ ou polymères,^{95, 96} ont ainsi été obtenues (Figure I, 7).

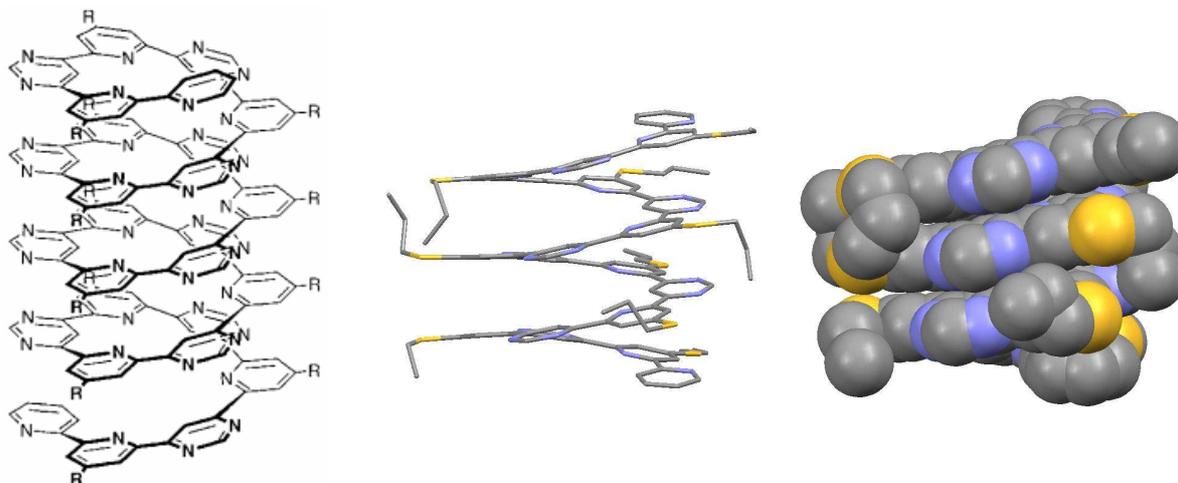


Figure I, 7 : Oligomère hélicoïdal obtenu par l'utilisation de codons d'hélicité (séquence alternée pyridine-pyrimidine).⁹² Représentation (gauche) et structure cristalline (milieu et droite).

Dans le cas des systèmes synthétiques, il a également été démontré qu'un contrôle de la conformation d'une molécule permettait d'activer et de désactiver la reconnaissance supramoléculaire d'un substrat⁹⁷⁻⁹⁹ selon le principe de la Clé et de la Serrure (Figure I, 8).

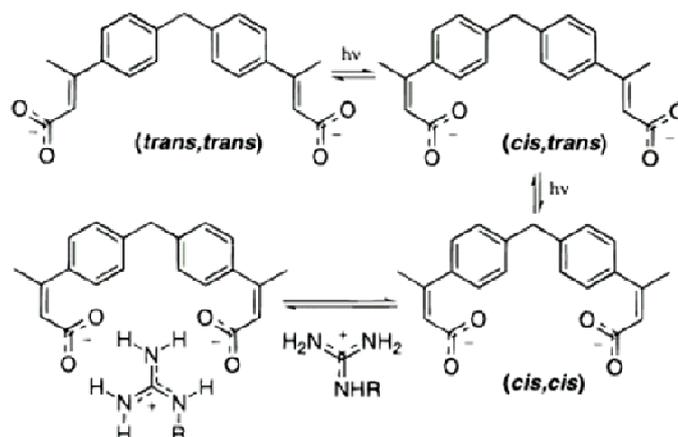


Figure I, 8 : Exemple d'influence de la morphologie moléculaire d'un récepteur sur les processus de reconnaissance supramoléculaire.⁹⁹ L'interaction entre le récepteur (cis,cis) et le guanidinium est 100 fois plus forte que celle entre le récepteur (trans,trans) et le guanidinium. L'irradiation permet de modifier la morphologie du récepteur et ainsi d'affecter le processus de reconnaissance supramoléculaire.

D'un autre côté, il a été démontré que la reconnaissance d'un substrat induit l'ajustement du récepteur dans la conformation la plus adaptée (Figure I, 9).^{100, 101}

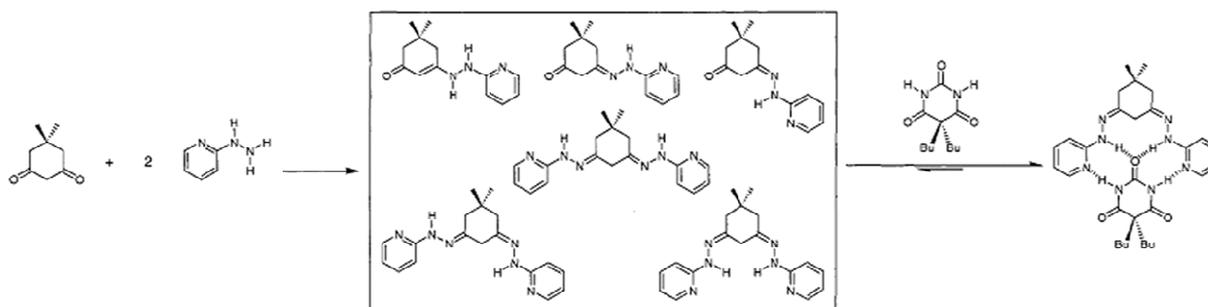
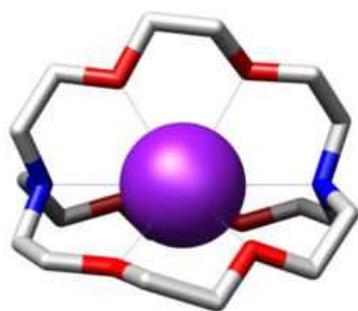


Figure I, 9 : Exemple d'ajustement de la forme du récepteur à la présence d'un substrat.¹⁰¹

Ces exemples démontrent donc que la morphologie moléculaire est une information manipulable et qu'il existe un lien réciproque entre les processus de reconnaissance supramoléculaire et la conformation d'une molécule, illustrant ainsi l'importance de la morphologie dans la notion d'information moléculaire.

3. Considérations esthétiques et applications techniques

La conformation adoptée par une molécule ou un agrégat défini confère donc une morphologie bien particulière à cet objet. Depuis la synthèse de l'urée réalisée par Friedrich Wöhler en 1828,¹⁰² le domaine de la synthèse organique a fait d'immenses progrès et permet aujourd'hui de préparer des molécules synthétiques de grande complexité, tel que la vitamine B12 ou encore le Taxol, et ainsi d'obtenir des morphologies très variées. Comme il sera montré dans la suite de cette introduction, la chimie supramoléculaire permet, par l'utilisation de processus d'auto-assemblage, d'étendre considérablement la variété des structures pouvant être préparées. Il est donc maintenant possible de concevoir des objets moléculaires de diverses formes, stimulant ainsi le sens artistique des chimistes (Figure I, 10).^{103, 104}



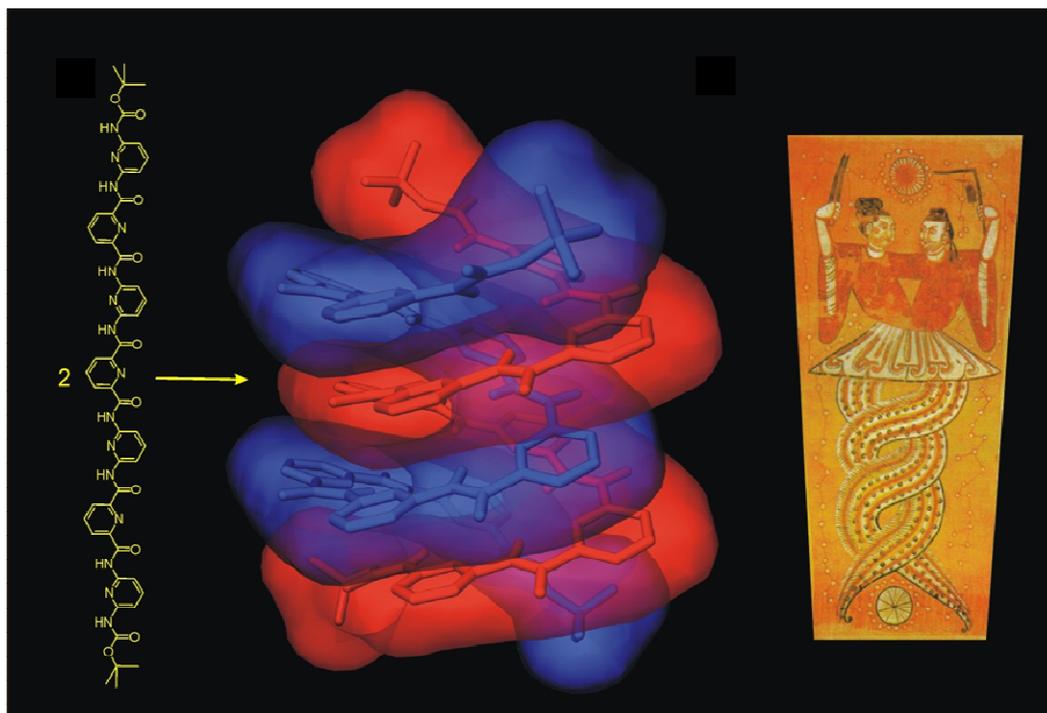


Figure I, 10 : Représentations de structures moléculaires et analogies macroscopiques.^{103, 105} De haut en bas : structure d'un cryptate et sculpture de Vízi Béla ; Buckminsterfullerene C_{60} et ballon de football ; formation d'une double hélice synthétique et peinture ancienne chinoise ; noeud moléculaire et sa représentation artistique réalisée par M. C. Escher ; structure cristalline de macrocycles entrelacés (« Olympiadane ») et les anneaux Olympiques.

En effet, outre le fait d'être une science de la matière, la chimie est également un art matérialiste au même titre que l'architecture ou la sculpture.¹ Le chimiste peut créer des objets moléculaires dans un but artistique et/ou fonctionnel. Marcellin Berthelot disait à ce titre que « la chimie crée son propre objet ».¹⁰⁶ Ceci peut s'illustrer par la sculpture d'Auguste Rodin, « la main de Dieu » qui présente une main émergeant d'une pierre sans forme particulière (Figure I, 11).



Figure I, 11 : Sculpture d'Auguste Rodin, « la main de Dieu ».

L'intervention de l'artiste a permis de créer, à partir de matière non définie, un objet possédant une telle forme et ayant la fonction d'activer nos sens artistiques. Le chimiste peut ainsi également modeler la matière et créer des espèces totalement artificielles. Cette créativité permet ainsi d'explorer des chemins non utilisés lors de l'évolution de la matière de l'univers. Léonard de Vinci a ainsi dit que « Là où la nature cesse de produire ses propres espèces, l'homme commence, en utilisant les choses naturelles et avec l'aide de cette nature même, à créer une infinité d'espèces... ».¹

Outre les caractéristiques esthétiques, la morphologie impacte également grandement les propriétés de la matière. Alors que le physicien sculpte la matière afin d'obtenir la morphologie et la taille adéquate,¹⁰⁷⁻¹¹¹ le chimiste construit des molécules informées afin que ces dernières s'assemblent en un agrégat de morphologie et de taille adaptée à la fonction souhaitée.¹⁰⁵ Ces deux approches (respectivement « top-down » et « bottom-up » en anglais) sont certainement complémentaires et participent toutes deux à l'essor des nanotechnologies (Figure I, 12).¹¹²

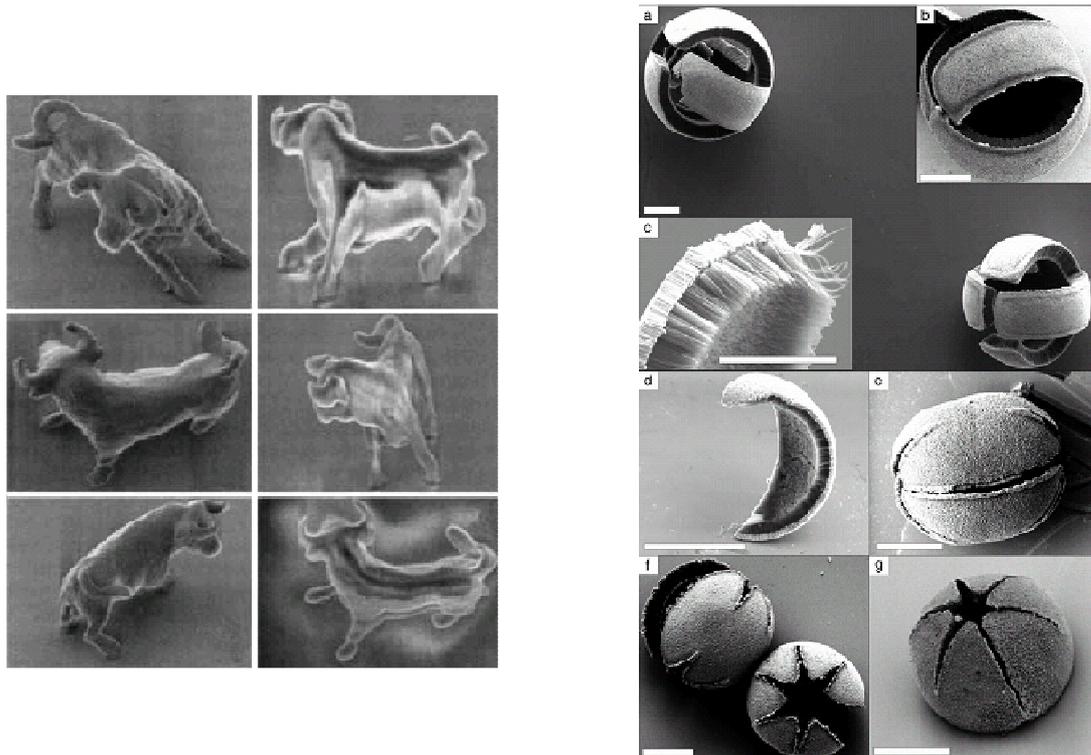


Figure I, 12 : Exemple d'objets obtenus par l'approche « top-down » (gauche)¹⁰⁵ et « bottom-up » (droite).¹¹³ Les objets de gauche ont une longueur de 10 μm et une hauteur de 7 μm , les objets sphériques de droite ont un diamètre d'environ 200 μm .

On peut toutefois noter un avantage majeur de l'approche « bottom-up ». Les « nano-matériaux » formés sont générés spontanément à partir de composants par des processus de reconnaissance moléculaire opérant par des algorithmes supramoléculaires qui traduisent le programme moléculaire introduit dans la structure des briques de base par le chimiste. Ceci permet ainsi d'entrevoir le passage ultime de la fabrication à l'auto-fabrication de matériaux. Cette transition représente ainsi une source d'innovation technique qui pourrait révolutionner nos sociétés sur un plan technique et économique.

II. Auto-assemblages moléculaires et supramoléculaires

Le concept principal ayant émergé de la chimie supramoléculaire est sans aucun doute celui de la formation spontanée, à partir de composants moléculaires informés, d'assemblages définis. Ce processus est ainsi qualifié d'auto-assemblage.^{1, 114}

Le terme « auto-assemblage » est aujourd'hui très largement employé,¹¹⁴ au point où il peut avoir perdu de son sens.¹¹⁵ Il sera utilisé dans ce manuscrit avec le sens de « génération spontanée d'espèces moléculaires et/ou supramoléculaires, par jonction de sous-unités moléculaires, possédant des caractéristiques/fonctions propres ».

A. Synthèse supramoléculaire

1. Synthèse de composés définis

a. Processus d'auto-assemblage

Lorsqu'un objet auto-assemblé peut être détecté et isolé, le processus d'auto-assemblage peut être qualifié de synthèse supramoléculaire.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Cette méthode permet ainsi de concevoir

de façon rationnelle¹¹⁹ des objets dont la complexité structurale peut dépasser la complexité moléculaire atteignable par les méthodes de synthèse organique.¹²⁰ De plus, les assemblages supramoléculaires étant dynamiques compte tenu de la labilité des interactions non-covalentes,¹²¹ la synthèse se fait par contrôle thermodynamique, ce qui permet d'obtenir des produits stables et de façon souvent quantitative puisque les produits cinétiques sont progressivement détruits au profit de la formation du produit thermodynamique. Le puit thermodynamique corrige ainsi toutes les erreurs cinétiques se produisant lors du processus d'auto-assemblage. La chimie de coordination,¹²² par la variété et la forte directionnalité des modes d'interaction qu'elle offre,¹²³ a été, avec succès, mise à profit afin de construire des complexes métalliques auto-assemblés à partir de ligands et de sels métalliques. Des objets définis tels que des hélices multibrins cationiques^{32, 124-128} ou anioniques,¹²⁹ des hélices circulaires,^{125, 130} des grilles,¹³¹ des oligonucléotides artificiels,^{132, 133} des tonneaux ou barriques moléculaires pouvant avoir la fonction de canal ionique¹³⁴⁻¹³⁶ et bien d'autres types de structures ont ainsi été préparés.^{119, 137-141} D'autres types d'interactions telles que les liaisons hydrogène peuvent également être mise à profit dans des processus d'auto-assemblage afin de former, par exemple, des rosettes.^{118, 142, 143} Ces complexes supramoléculaires auto-assemblés¹⁴⁴ peuvent également posséder une fonction propre qui confère encore plus d'intérêt à la synthèse supramoléculaire.¹⁴⁵ Les structures de type grille possèdent ainsi des propriétés magnétiques qui en font de bons candidats pour d'éventuelles applications de stockage d'information.^{131, 146} De plus, l'usage de techniques modernes de microscopies^{147, 148} permet d'adresser spécifiquement un des sites métalliques de ces édifices,¹⁴⁹ qui peut ainsi représenter un bit d'information.

Le succès de ces diverses synthèses supramoléculaires par dessein repose sur la conception des molécules prenant part au processus. La compréhension des phénomènes de reconnaissance moléculaire a permis de considérablement développer ce domaine. L'information moléculaire doit conférer à la structure finale souhaitée une enthalpie libre de formation plus favorable que toutes les autres possibilités d'auto-assemblage. Dans ce but, il est ainsi crucial de concevoir les molécules adaptées possédant les informations morphologiques et interactionnelles favorisant le processus d'auto-assemblage souhaité. On parle ainsi de préorganisation d'une molécule pour décrire son aptitude à générer par un processus d'auto-assemblage un objet discret et non une distribution statistique de diverses possibilités. Il va sans dire qu'il est également important de s'assurer que le mode de lecture choisi est univoque et conduit à l'objet désiré.

b. Assistance supramoléculaire à la synthèse

La compréhension des interactions supramoléculaires a également permis de développer l'assistance à la synthèse. Selon cette approche, les processus de reconnaissance servent à organiser les réactifs et à les placer dans une conformation favorisant une réaction. Autrement dit, la préorganisation par interactions supramoléculaires sert à placer les réactifs dans une géométrie à partir de laquelle ils vont évoluer par réaction vers la formation de la structure désirée qu'ils n'auraient pas pu former s'ils n'avaient pas été dans cette configuration particulière. Jean-Pierre Sauvage a ainsi utilisé la chimie de coordination comme assistance afin de préparer des structures topologiquement non triviales telles que des caténanes et des rotaxanes.¹⁵⁰⁻¹⁵⁵ D'autres méthodes¹⁵⁶ utilisant les interactions d'empilement,^{139, 157, 158} les liaisons hydrogène¹⁵⁹ ou encore l'effet hydrophobe¹³⁹ permettent aujourd'hui d'obtenir ces caténanes et rotaxanes qui sont des espèces moléculaires mécaniquement liées¹⁶⁰ particulièrement intéressantes car elles sont souvent vues comme des précurseurs de machines moléculaires.^{150, 153, 161-167}

Outre les structures topologiques, des structures plus simples ont également pu être obtenues par assistance. C'est le cas de certains macrocycles qui sont formés par l'assistance d'un cation métallique qui préorganise les réactifs dans une conformation qui privilégie la formation d'espèces cycliques.¹⁶⁸⁻¹⁷³

La synthèse supramoléculaire a ainsi permis de préparer des molécules d'une complexité remarquable allant jusqu'à la préparation de l'olympiadane¹⁷⁴ ou encore de nœuds moléculaires (Figure I, 10).^{35, 175} La beauté de ces structures est là encore à souligner et l'apport de la chimie supramoléculaire est déterminant puisqu'il est difficile d'envisager la préparation de tels objets par des méthodes conventionnelles de la chimie de synthèse.

2. Formation de systèmes polydispersés auto-organisés

Les interactions supramoléculaires peuvent également être mises à profit afin de créer un système auto-organisé fonctionnel mais n'étant pas forcément constitué d'objets définis. On parlera dans ce cas d'auto-organisation plutôt que d'auto-assemblage. Alors que les processus d'auto-assemblage se rapportent souvent à des objets moléculaires, les processus d'auto-organisation peuvent s'étendre à différentes échelles, de la molécule au système supramoléculaire.¹⁷⁶

Des milieux organisés tels que des gels¹⁷⁷⁻¹⁸¹ ou des cristaux liquides¹⁸²⁻¹⁸⁴ peuvent ainsi être générés par organisation de molécules informées selon des processus de reconnaissance supramoléculaire définis^{114, 176, 185} qui peuvent également être sélectifs.^{186, 187} L'auto-organisation hiérarchique de molécules en phase gel^{178, 180, 188, 189} ou cristal liquide¹⁹⁰ démontre ainsi la possibilité de concevoir de façon rationnelle des molécules qui génèrent des systèmes auto-organisés à des échelles bien au-delà de celles de la molécule.^{176, 191} On peut également noter que la structure de ces systèmes organisés peut être affectée par un changement des conditions environnementales ; des gels thermosensibles ont ainsi été préparés.¹⁹² L'obtention de réseaux poreux¹⁹³ est également très attractive car cela permet de développer des matériaux fonctionnels qui, en utilisant la reconnaissance sélective de molécules d'intérêt, permettent de dépolluer¹⁹⁴ ou encore de libérer de façon contrôlée un médicament.^{195, 196}

La formation, à partir de polymères à blocs, de différentes phases en fonction de la nature et de la séquence des blocs est un autre exemple d'auto-organisation d'un système (Figure I, 13).¹⁹⁷

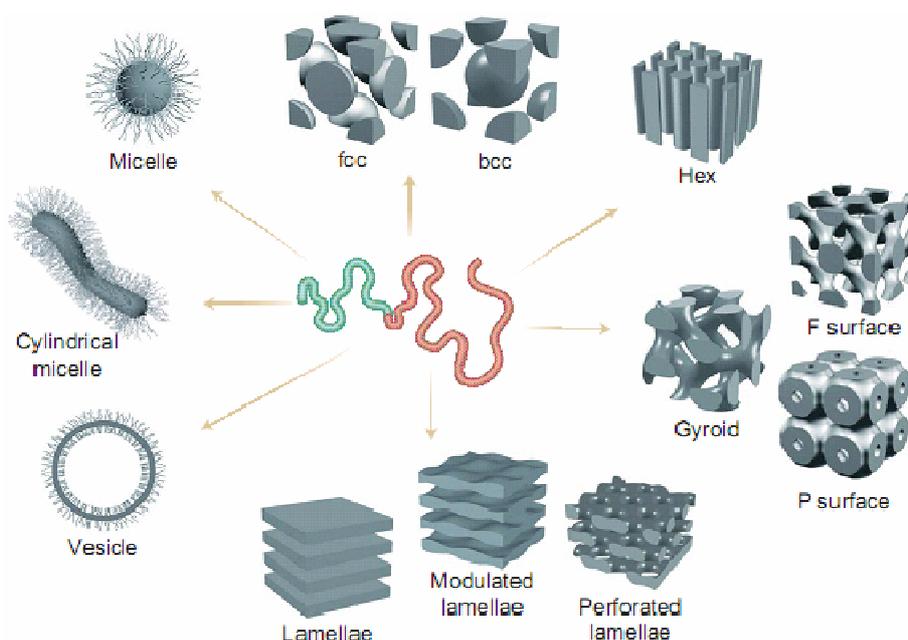


Figure I, 13 : Exemple d'auto-organisation de polymères à blocs en phases définies.¹⁹⁷

Les polymères supramoléculaires¹⁹⁸⁻²⁰² sont une classe particulièrement intéressante d'objets polydispersés auto-assemblés (Figure I, 14). Leurs caractéristiques primaires (degré de polymérisation et polydispersité) dépendent fortement de la nature des monomères, de la nature des interactions supramoléculaires liant les monomères ainsi que des conditions environnementales. On peut noter que des structures secondaires et tertiaires particulières peuvent également être générées par ces assemblages supramoléculaires.²⁰³

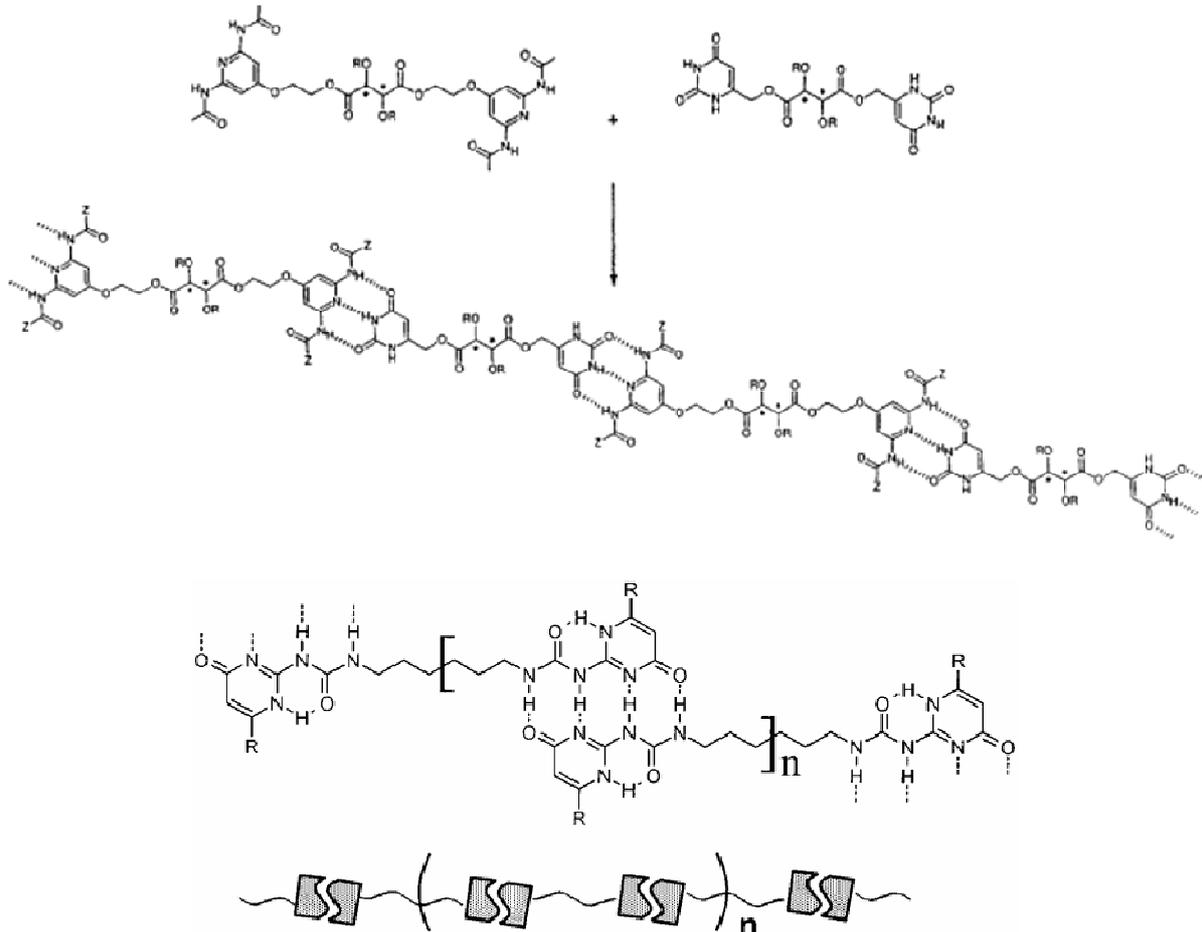


Figure I, 14 : Exemples de polymères supramoléculaires assemblés par liaisons hydrogène.^{200, 201}

Des modèles mathématiques ont été élaborés afin de permettre de relier les caractéristiques du polymère supramoléculaire à la nature de l'interaction non-covalente liant les monomères.^{204, 205} Différents types de polymères supramoléculaires ont été développés à partir de molécules hétéro- ou homoditopiques : polymères à liaison hydrogène,^{96, 203, 206, 207} polymères de coordination, ioniques²⁰⁸ ou neutres,^{209, 210} ou encore des polymères d'encapsulation.^{211, 212} Il est également possible d'observer une auto-organisation hiérarchique de ces polymères supramoléculaires conduisant à des phases polydispersées ordonnées et définissant un état cristal liquide.²⁰³ L'auto-organisation de polymères supramoléculaires peut conduire à l'obtention de matériaux fonctionnels.²¹³ L'aspect dynamique, qui a pu, à première vue, paraître comme un défaut majeur à l'obtention de propriétés physiques exploitables, s'est avéré en fait être un avantage majeur permettant le développement de matériaux auto-réparables²¹⁴⁻²¹⁸ et plus généralement adaptables aux conditions environnementales.^{199, 219}

3. Les processus d'auto-assemblage de biomolécules

Les phénomènes d'auto-assemblage sont particulièrement attirants car ils permettent d'accéder spontanément à des édifices structurellement beaucoup plus complexes que les composants initiaux. Dans cette recherche de complexité, les processus d'auto-assemblage de biomolécules^{220, 221} sont tout à fait uniques et il est important de rapporter ici quelques exemples fascinants.

Le virus de la mosaïque du tabac, qui a été beaucoup étudié,²²² est une protéine hélicoïdale constituée de 2130 unités protéiniques (comprenant chacune 158 acides aminés). L'auto-assemblage de ces unités s'opère, par un processus contenant certaines étapes coopératives, de façon hiérarchique, par l'assistance d'un brin d'ARN.^{220, 221} Ceci illustre parfaitement la formation d'un objet fonctionnel par l'utilisation des principes de reconnaissance moléculaire basés sur des interactions supramoléculaires. Des systèmes synthétiques imitant, avec toutefois une complexité plus limitée, ce processus d'auto-assemblage assisté ont également été reportés.^{223, 224} L'auto-assemblage du bactériophage T4 constitue un autre exemple fascinant d'auto-assemblage d'objet fonctionnel à partir de ses composants (Figure I, 15).

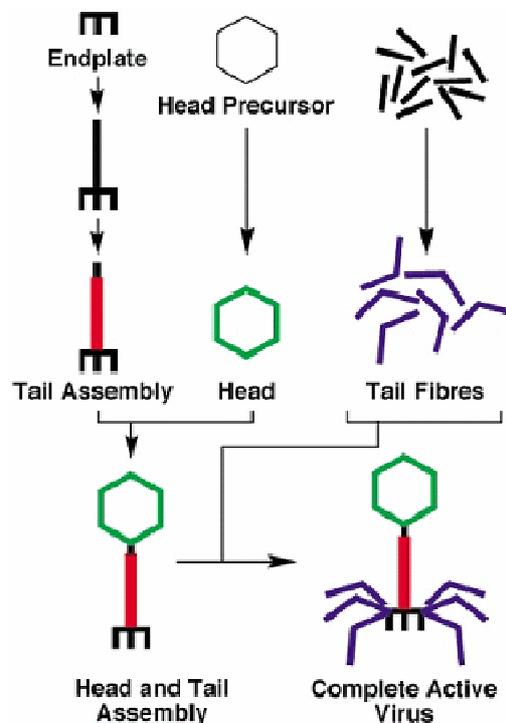


Figure I, 15 : Processus d'auto-assemblage du bactériophage T4.²²⁰

La formation de la double hélice d'ADN est également un processus d'auto-assemblage. Les interactions supramoléculaires de liaisons hydrogène, obéissant aux règles établies par Erwin Chargaff, et d'empilement d'unités aromatiques conduisent à la formation séquentielle (nucléation et propagation coopérative) des duplexes hélicoïdaux d'ADN.²²¹ La formation coopérative d'hélices synthétiques a également été reportée.^{54, 55}

Les microtubules sont des polymères dynamiques composés de monomères α et β -tubulines jouant un rôle important dans les processus de transport de vésicules et également dans certaines étapes de la division chromosomique. La polymérisation est activée par une modification covalente des monomères, opérée par la fixation de GTP (Guanosine-5'-triphosphate).²²¹ On peut finalement noter qu'un objet aussi complexe et fonctionnel que le ribosome résulte également d'un processus d'auto-assemblage.²²¹

4. Extension de la dynamique à la chimie moléculaire

a. Présentation et applications

Le caractère dynamique des auto-assemblages supramoléculaires¹²¹ est récemment apparu particulièrement attractif pour le développement de systèmes adaptatifs. Ce paramètre a ainsi été étendu aux systèmes covalents par l'utilisation de liaisons covalentes réversibles^{225, 226} (Figure I, 16).

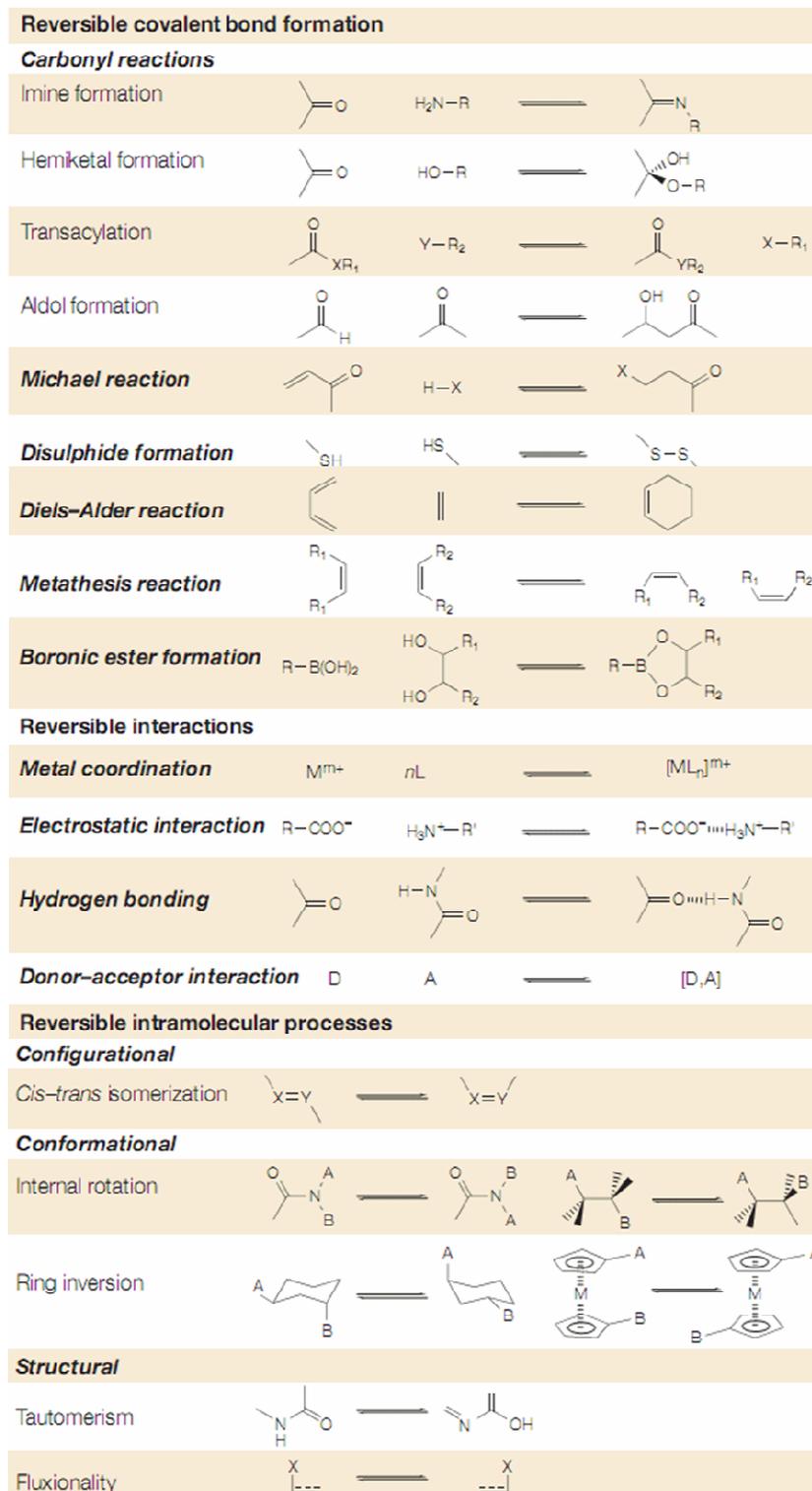


Figure I, 16 : Liaisons covalentes, interactions et processus réversibles.²²⁷

L'utilisation de liaisons covalentes réversibles permet donc d'obtenir des auto-assemblages covalents formés sous contrôle thermodynamique. Il est important de noter à ce stade la singularité majeure de ce type d'auto-assemblage. L'algorithme d'auto-assemblage ne se fait pas, dans ce cas, par complémentarité entre les hypersurfaces de différentes molécules mais par réaction chimique. Ceci ajoute ainsi un degré de liberté supplémentaire. En effet, il ne suffit pas d'avoir des réactifs possédant l'information moléculaire adéquate, il faut également que les conditions permettent à la réaction d'avoir lieu et de favoriser le produit. Ceci permet par exemple de pouvoir contrôler la dynamique d'auto-assemblages covalents, voire de les bloquer.²²⁸

Différentes réactions permettent à ce jour l'utilisation de liaison covalente réversible telles que la métathèse d'alcènes²²⁹ ou la formation d'ester boroniques (Figure I, 16).²³⁰ La formation de ponts disulfure à partir de thiols est également une réaction réversible dont la dynamique peut être modulée par le pH et dont la position de l'équilibre thermodynamique peut notamment être affectée par la lumière. Les propriétés de polyuréthanes comprenant des pont disulfures réticulant peuvent ainsi être modulées par irradiation.^{231, 232} La réaction de Diels-Alder²³³ a également été mise à profit afin de générer des polymères dynamiques covalents auto-réparables.²¹⁸ D'autres systèmes utilisant la réversibilité de la réaction de Diels-Alder démontrent qu'il est possible de diminuer, par augmentation de la température, la réticulation de polymères dynamiques covalents qui s'organisent en gel.^{234, 235} Il est ainsi possible d'utiliser la température comme stimulus afin d'induire un changement d'état (solution-gel), grâce à l'utilisation de liaisons covalentes réversibles.

On peut remarquer que les esters peuvent également servir de liaison covalente réversible. L'utilisation de polyesters en tant que polymères biodégradables est d'ailleurs courante dans le domaine médical.²³⁶ Les acétals sont également utilisés comme liaison covalente réversible. Des applications de relargage de molécules biologiquement actives sont ainsi rendues possible par l'utilisation de dendrimères^{237, 238} incorporant des groupes cétals, sensibles au pH du milieu.²³⁹ Le relargage de substances odorantes peut également être réalisé par l'utilisation du caractère labile de liaisons covalentes réversibles, et en particulier des imines.²⁴⁰ L'utilisation de liaisons covalentes réversibles présente ici un avantage majeur. Il est en effet possible de contrôler, en fixant les conditions environnementales, la dynamique réactionnelle, ce qui permet ainsi de contrôler les paramètres cinétiques et thermodynamiques du relargage, ce qui est essentiel pour ce type d'applications.^{241, 242} De plus, beaucoup de molécules odorantes possèdent des groupements carbonyles et peuvent ainsi former des imines par des réactions réversibles.^{240, 243}

b. Les imines

La formation d'imines, également couramment appelées bases de Schiff en référence à Hugo Schiff qui a découvert cette réaction en 1864,²⁴⁴ qui sera largement utilisée dans ce manuscrit, est ici discutée plus en détail. Diverses transformations chimiques telles que la réaction de Mannich, la synthèse ou la dégradation de Strecker des acides aminés impliquent des imines. La réaction entre un carbonyle et une amine pour former l'imine correspondante a été beaucoup étudiée, et notamment en milieu aqueux.²⁴⁵⁻²⁴⁸ Pour résumer, il a ainsi été montré que la cinétique de formation d'imine est maximale à un pH légèrement acide (4-5). Un pH significativement plus acide réduit la cinétique d'addition de l'amine sur le carbonyle alors qu'un pH basique réduit la cinétique de déshydratation de l'hémiaminal intermédiaire. La situation réelle est toutefois plus complexe étant donné que d'autres espèces, notamment des zwitterions, peuvent également être présent et jouer un rôle non négligeable dans les équilibres mis en jeu (Figure I, 17).

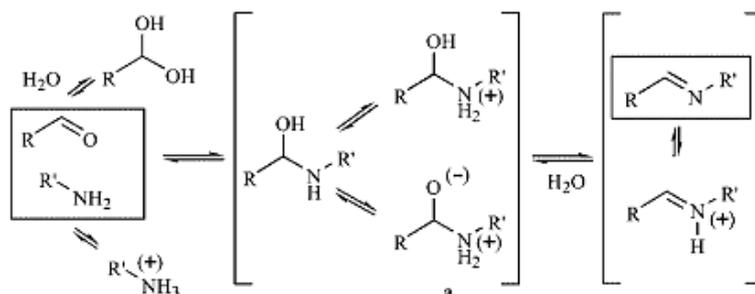


Figure I, 17 : Exemples de quelques équilibres impliqués dans les réaction de formation/hydrolyse d'imine.²⁴⁹

On peut également noter que, bien évidemment, les paramètres cinétiques dépendent fortement de la nature de l'aldéhyde et de l'amine. Certains cations métalliques peuvent influencer les cinétiques de transamination²⁵⁰ et l'équilibre de formation d'imine.^{251, 252} Certains catalyseurs rendent possible la métathèse d'imines.²⁵³ Outre les études en solution, des imines ont également pu être formées par diffusion des réactifs à l'état solide cristallin.²⁵⁴ La jonction imine est aujourd'hui couramment utilisée et a ainsi permis de préparer, par auto-assemblage covalent, une très grande variété de structures comme des rotaxanes²⁵⁵⁻²⁵⁷ et beaucoup d'autres.²⁵⁸

Il est également intéressant de remarquer que les imines ont un rôle biologique important. Une de leurs fonctions est notamment de servir de lien covalent réversible. Ainsi, différentes enzymes utilisent cette jonction afin de fixer leur substrat.²⁵⁹ Le complexe rétinale-opsin, responsable de la vision, est par exemple auto-assemblé par la formation d'une imine entre l'aldéhyde du rétinale et une lysine de l'opsine.²⁶⁰⁻²⁶² Les amines sont une classe importante de biomolécules et des systèmes de contrôle de leur distribution au sein du milieu vivant ont été découverts. Les monoamines oxydases sont ainsi une classe d'enzyme qui permet de convertir des amines en aldéhydes en passant par un intermédiaire imine qui est ensuite hydrolysé. Un système synthétique imitant le processus biologique a également permis une déamination oxydative d'amine en aldéhyde.²⁶³ La formation d'une imine peut également modifier la distribution électronique et ainsi activer certains processus. Des processus enzymatiques, tel que la racémisation de l'alanine, sont, par exemple, rendus possible par la présence d'une imine.²⁶⁴ Les transaminases sont des enzymes réalisant des réactions de transamination dont le mécanisme met en jeu la formation d'imines formées à partir du co-facteur pyridoxal-phosphate (Figure I, 18).

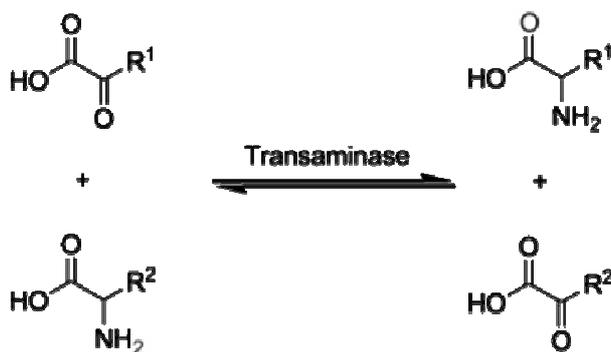


Figure I, 18 : Réaction de transamination catalysée par les transaminases.

On peut également noter l'existence d'un autre type de transamination opérant une N-déalkylation.²⁶⁵ L'observation d'une utilisation très vaste de la liaison imine dans le vivant est probablement due au fait que l'imine est facilement protonée dans les conditions physiologiques et que l'iminium résultant est un groupe plus électrophile que le carbonyle correspondant.

Les imines sont un des représentants d'une famille plus vaste comprenant divers dérivés tels que les oximes, hydrazones et acylhydrazones notamment. L'effet α des hétéroatomes influence grandement les paramètres cinétiques et thermodynamiques de formation du produit de condensation correspondant.²⁶⁶⁻²⁶⁸ Il a récemment été reporté que la formation des nitrones est également une réaction réversible.²⁶⁹ Toutes ces liaisons covalentes réversibles de types imine ont été appliquées dans divers systèmes tels que des polymères dynamiques covalents^{199, 270, 271} ou des « dynamères »¹⁹⁹ à double dynamique, covalente et supramoléculaire.²⁷² Il a ainsi été démontré que l'incorporation et la décorporation²⁷³ de monomères, ou l'échange de monomères entre deux polymères, pouvait modifier considérablement les propriétés mécaniques²⁷⁴ ou optiques^{209, 275-277} de polymères (Figure I, 19).

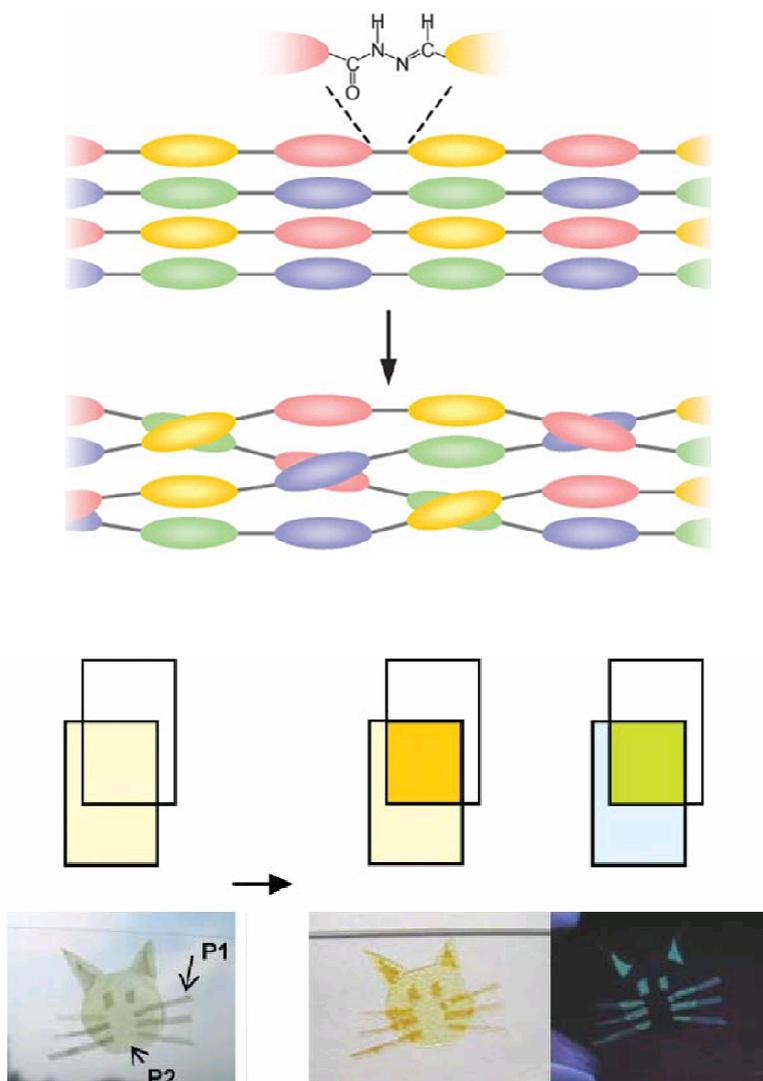


Figure I, 19 : Représentation schématique de l'échange de monomères par l'utilisation de la dynamique covalente des liaisons acylhydrazone (haut)²⁷³ et illustration démontrant l'émergence de nouvelles propriétés optiques suite à un échange covalent entre deux films superposés (bas).²⁷⁵

Ces exemples montrent donc que la constitution de systèmes dynamiques covalents peut être modifiée et que de nouvelles propriétés peuvent ainsi émerger. Cette approche sera développée plus en détail dans la partie concernant la chimie dynamique constitutionnelle.

Les liaisons covalentes réversibles constituent donc une possibilité supplémentaire d'auto-assemblage moléculaire fonctionnant sur des algorithmes de réaction bien distincts, mais complémentaires, des processus de reconnaissance supramoléculaire. Elles représentent un

outil supplémentaire à la disposition du chimiste afin de connecter des molécules les unes aux autres dans le but de former des assemblages complexes et fonctionnels.

B. Catalyse supramoléculaire

Au même titre qu'une molécule, un objet auto-assemblé peut être fonctionnel.^{1, 145} On peut citer, par exemple, les applications en recherche pharmaceutique de systèmes permettant le diagnostique³ ou le relargage d'agents thérapeutiques.²⁷⁸ Ces systèmes ont en commun le principe de combiner un agent de transport et un agent actif, tous deux auto-assemblés. Parmi la grande diversité de fonctions, la possibilité de catalyser une transformation chimique est tout à fait intéressante et illustre justement le propos de ce manuscrit. Cet exemple est donc discuté de façon plus détaillée.

1. Catalyse enzymatique

La catalyse enzymatique²⁷⁹ est un processus vital qui permet de rendre certaines réactions favorables dans les conditions physiologiques. Par exemple, à pH neutre, la liaison peptidique a un temps de demi-vie d'approximativement 500 ans alors que dans le site actif d'une protéase, ce temps peut être ramené en dessous de la seconde!²⁸⁰⁻²⁸³ Ceci permet aux organismes vivants de transformer certaines molécules afin de produire les structures ayant les fonctions souhaitées. L'origine de la catalyse enzymatique est un problème très important pour les sciences supramoléculaires. La compréhension de ces phénomènes permettrait d'utiliser ces connaissances afin de concevoir des catalyseurs synthétiques permettant de catalyser une transformation chimique dans des conditions douces. Ce problème est fondamentalement supramoléculaire car la première étape du processus catalytique est une étape de reconnaissance spécifique d'un substrat par un enzyme (Figure I, 20). Cette reconnaissance peut se faire par interactions supramoléculaires ou par formation de liaisons covalentes.²⁵⁹ Il est également à noter que la multivalence est souvent utilisée afin d'augmenter la stabilité de ces complexes enzyme-substrat. La question principale soulevée porte sur la compréhension de l'origine des formidables effets catalytiques observés et en particulier sur le lien entre la géométrie du complexe enzyme-substrat et le profil cinétique de la réaction catalysée.⁵⁶ Il s'agit en fait ni plus ni moins d'étudier le lien entre la morphologie d'un complexe auto-assemblé et le profil cinétique d'une transformation chimique. Linus C. Pauling a proposé l'idée de stabilisation de l'état de transition par reconnaissance entre le substrat et l'enzyme afin d'expliquer l'augmentation des vitesses de réaction.²³

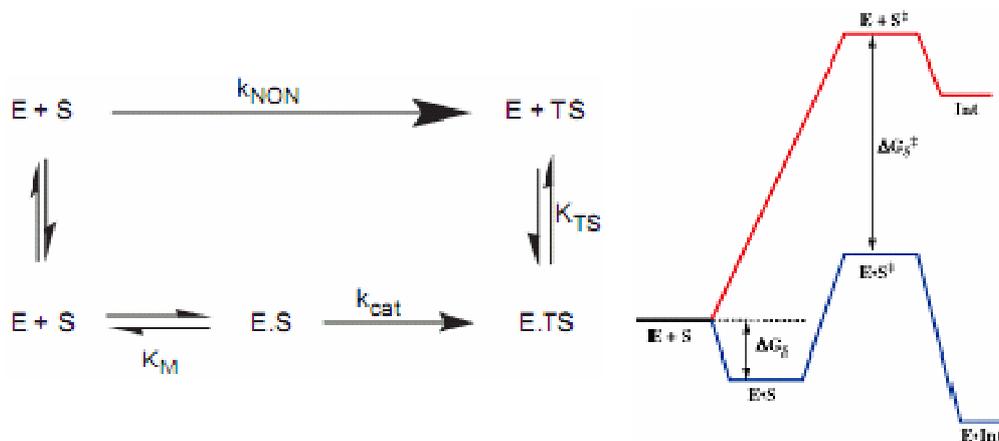


Figure I, 20 : Représentation des différentes étapes de catalyse entre un enzyme (E) et un substrat (S) (gauche) et profil énergétique de la réaction non catalysée (rouge) et catalysée (bleu) (droite).

Différentes idées, toujours très débattues, ont été développées afin d'expliquer l'origine détaillée de ce lien entre reconnaissance et activité catalytique. L'hypothèse la plus immédiate proposée par Michael I. Page et William P. Jencks²⁸⁴ consiste en une activation par la préorganisation des réactifs.²⁸⁵ Etant donné que la reconnaissance du substrat par l'enzyme préorganise le substrat au sein de l'enzyme et place ainsi les groupes réactifs à proximité les uns des autres, la réaction chimique voit sa variation d'entropie être moins défavorable, résultant ainsi en une augmentation des cinétiques correspondantes pouvant aller jusqu'à un facteur 10^8 , ce qui correspond à une stabilisation de l'état de transition de $\Delta(\Delta G^\ddagger) = 10,5$ kcal.mol⁻¹. Outre cet effet de « piège entropique »,²⁸⁵ des effets de solvant accompagnant le processus de reconnaissance peuvent également affecter la cinétique de la transformation chimique catalysée.²⁸⁶ Cependant, les effets cinétiques observés sont bien trop grands pour être expliqués entièrement par cette hypothèse. En effet, la capacité catalytique ($(k_{\text{cat}}/K_M) / k_{\text{NON}}$),²⁸³ qui reflète la force de l'interaction entre l'enzyme et le substrat dans l'état de transition de la réaction, peut atteindre des valeurs de 10^{24} pour certaines enzymes.

Afin d'éliminer le facteur lié à la préorganisation due au processus de reconnaissance, les études se sont ensuite portées sur les réactions intramoléculaires, qui représentent le cas extrême où le complexe enzyme-substrat a une durée de vie infinie. Des exemples récents montrent par exemple que la conformation d'une molécule, et donc le positionnement relatif des groupes fonctionnels, influe grandement sur la cinétique d'une réaction intramoléculaire.²⁸⁷ Les concentrations effectives, qui correspondent au rapport entre la constante de vitesse d'une réaction intramoléculaire et la constante de vitesse de la réaction intermoléculaire analogue, constituent un paramètre intéressant car elles reflètent la préorganisation des groupes fonctionnels dans l'espace à quatre dimensions, spatiales et temporelle.^{288, 289} Les hypothèses ont ainsi été formulées postulant que la disposition spatiale des réactifs influence grandement les cinétiques en favorisant énergétiquement la présence de « conformères proches de l'addition » qui abaissent l'enthalpie de formation de l'état de transition.²⁹⁰ Daniel E. Koshland a proposé la théorie d'« orbital steering » qui postule que le positionnement des atomes, en faisant en sorte que les orbitales frontières soient dans une géométrie induisant par la suite de la réaction un recouvrement maximal, est à l'origine de l'effet catalytique observé.²⁹¹⁻²⁹⁴ Cette explication ne peut toutefois expliquer entièrement l'origine des effets catalytiques observés étant donné la faible augmentation de cinétique engendrée.²⁹⁵ Les états initiaux et de transition sont en effet souvent géométriquement flexibles et les positions relatives des groupes fonctionnels doivent être considérés comme des moyennes dans le temps. Fredric M. Menger a proposé la théorie spatiotemporelle qui prétend que l'effet catalytique est maximal lorsque la structure du réactif permet de placer pendant assez longtemps les groupes réactifs à une certaine proximité l'un de l'autre.²⁹⁶ Bien que tous ces effets ont probablement chacun un effet sur la cinétique de la réaction catalysée comme le démontrent les résultats expérimentaux reportés, des études théoriques ont montré que l'effet entropique dû à la préorganisation des groupes fonctionnels est l'effet prépondérant.²⁹⁷

Pour résumer une discussion qui est toujours vive, on peut dire que l'accélération cinétique exercée par les enzymes provient d'une stabilisation du complexe enzyme-substrat qui affecte la variation d'entropie de la réaction ainsi que d'une stabilisation de ce complexe dans l'état de transition de la réaction. Le processus de reconnaissance du substrat par l'enzyme joue donc un rôle prépondérant car il doit procurer une grande stabilité au complexe formé tout au long de la réaction. L'information géométrique joue un rôle très important dans ce processus de reconnaissance et se reflète également dans l'orientation relative des groupes fonctionnels afin de favoriser la réaction.²⁹⁸ Il est ainsi important de remarquer que la capacité catalytique des enzymes est due à leur souplesse morphologique qui leur permet d'interagir fortement avec le substrat tout au long du chemin réactionnel.²⁹⁹

Il est toutefois à noter que seules les interactions supramoléculaires ne suffisent pas à expliquer certaines activités enzymatiques. Il a ainsi été proposé que les enzymes peuvent également rentrer de façon plus active dans le cycle catalytique en s'associant de façon covalente avec le substrat.³⁰⁰ Afin d'être complet, on peut mentionner le fait qu'un processus de reconnaissance, supramoléculaire ou covalent, permet également de modifier la réactivité du substrat³⁰¹ et/ou du récepteur en altérant la distribution de charges. Ces effets électrostatiques³⁰² peuvent ainsi conduire à un comportement suicidaire du substrat où le processus de reconnaissance facilite la consommation de ce dernier.³⁰³

2. Systèmes synthétiques à fonction catalytique

La conception de systèmes synthétiques capables de catalyser des réactions chimiques avec l'efficacité des enzymes est d'un intérêt considérable, tant d'un point de vue intellectuel qu'en terme d'applications industrielles.³⁰⁴

Divers systèmes, qui seront discutés plus en détail dans un chapitre dédié à la catalyse supramoléculaire, ont été développés. En guise d'illustration, on peut d'ores et déjà mentionner l'exemple de la catalyse d'une réaction de Diels-Alder par inclusion des réactifs au sein d'une « balle de tennis » (Figure I, 21).³⁰⁵

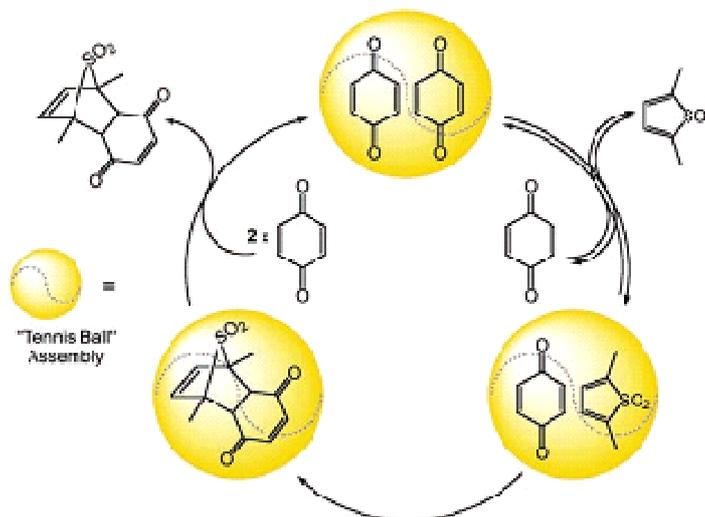
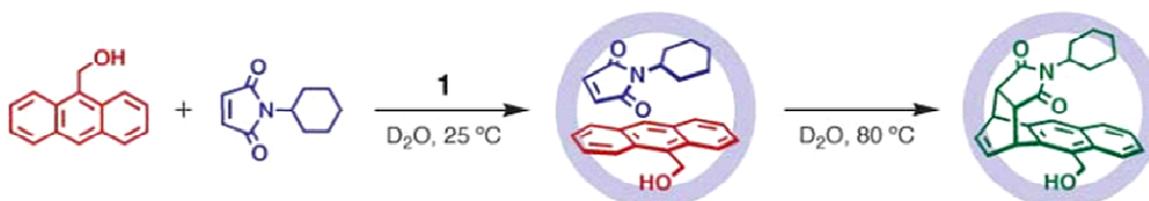


Figure I, 21 : Catalyse d'une réaction de Diels-Alder par inclusion des réactifs.^{121, 305}

Cet exemple illustre bien l'utilisation du processus de reconnaissance en tant que « piège entropique » afin de catalyser une transformation chimique.

Il a également été démontré, par le même principe, qu'une réaction de Diels-Alder peut être catalysée par inclusion, mais que la nature du produit formé peut également être influencée par ce processus de reconnaissance (Figure I, 22).³⁰⁶



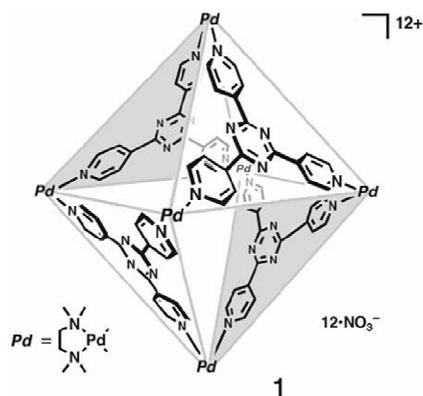
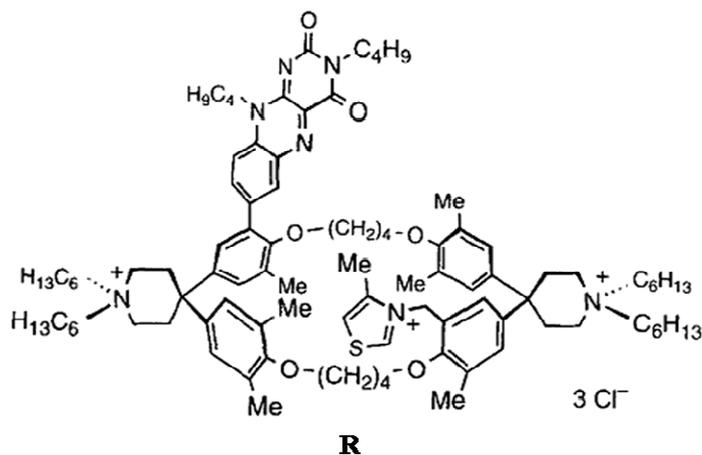


Figure I, 22 : Réaction de Diels-Alder catalysée par inclusion avec formation d'un isomère particulier.³⁰⁶

Cet exemple montre parfaitement comment le processus de reconnaissance peut contraindre les réactifs à adopter certaines conformations bien particulières qui influencent la cinétique de réaction concernée. Un système similaire permet également d'atteindre un *turnover* permettant ainsi d'éviter l'inhibition par le produit qui est un problème couramment rencontré.³⁰⁶ François Diederich a reporté un exemple d'un système synthétique capable d'oxyder de façon catalytique des aldéhydes en esters (Figure I, 23).³⁰⁷ Là encore, le processus de reconnaissance est primordial. Le cycle catalytique est rendu possible par la réduction électrochimique qui sert à régénérer le récepteur actif (Figure I, 23).



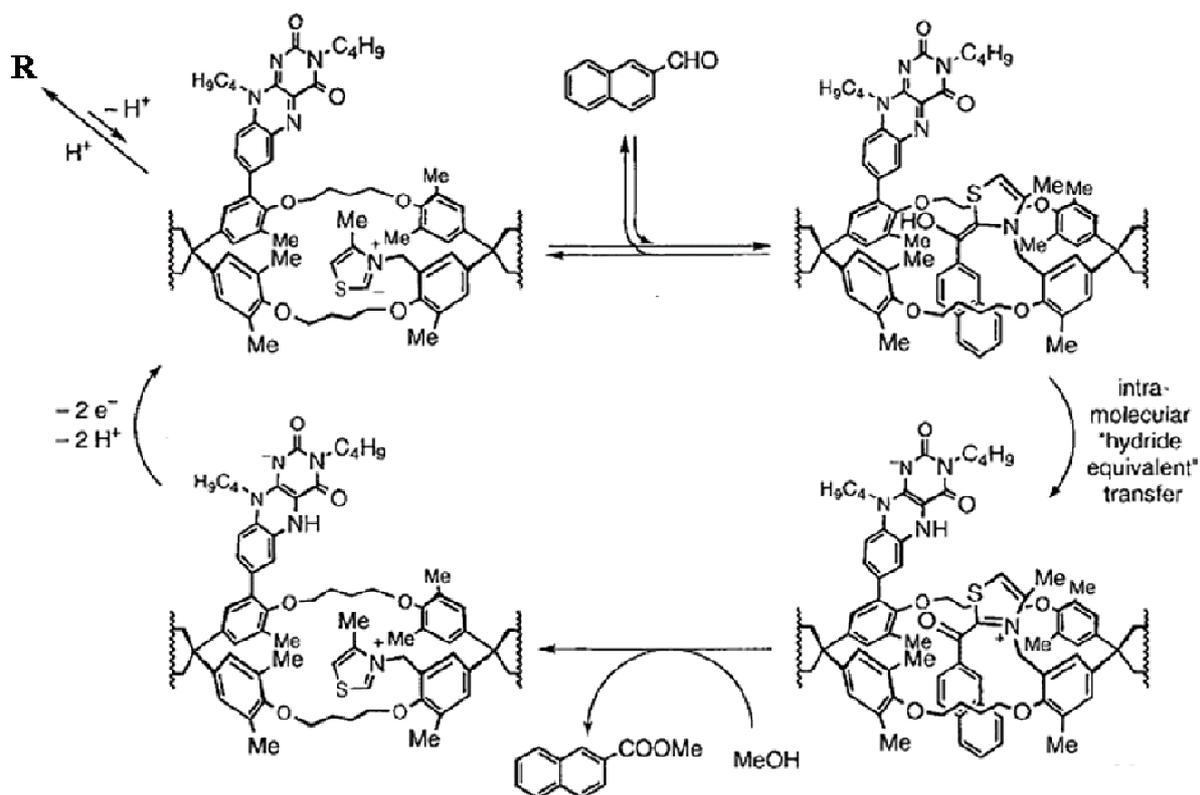


Figure I, 23 : Structure du récepteur (R) et cycle catalytique permettant la catalyse biomimétique d'oxydation d'aldéhydes en esters.³⁰⁷

D'autres exemples présentés dans le chapitre V montrent comment la reconnaissance peut être régulée par voie allostérique afin de moduler l'activité catalytique.^{45, 308-310}

III. Les commutateurs moléculaires

Les propriétés moléculaires sont principalement liées à leurs structures, définissant ainsi des relations structure-propriété. Afin de pouvoir accéder à différentes propriétés à partir d'une seule structure, il serait intéressant de concevoir des molécules présentant une dynamique de leur structure contrôlable par un stimulus. Les commutateurs moléculaires,³¹¹ sont décrits ci-après, de façon non exhaustive, afin d'étayer ce propos et de montrer de quelle façon il est possible d'accéder à différents états à partir d'une seule structure et d'un processus contrôlé de commutation.

A. Exemples de commutateurs moléculaires

1. Commutation électrochimique

Les structures topologiquement non triviales comportant plusieurs stations, de nature différente, et dont l'état co-conformationnel est contrôlable, sont un exemple de commutateurs moléculaires. Des rotaxanes dont la co-conformation de l'anneau sur le filament est contrôlable par voie électrochimique ont ainsi été conçus (Figure I, 24).³¹²⁻³¹⁵

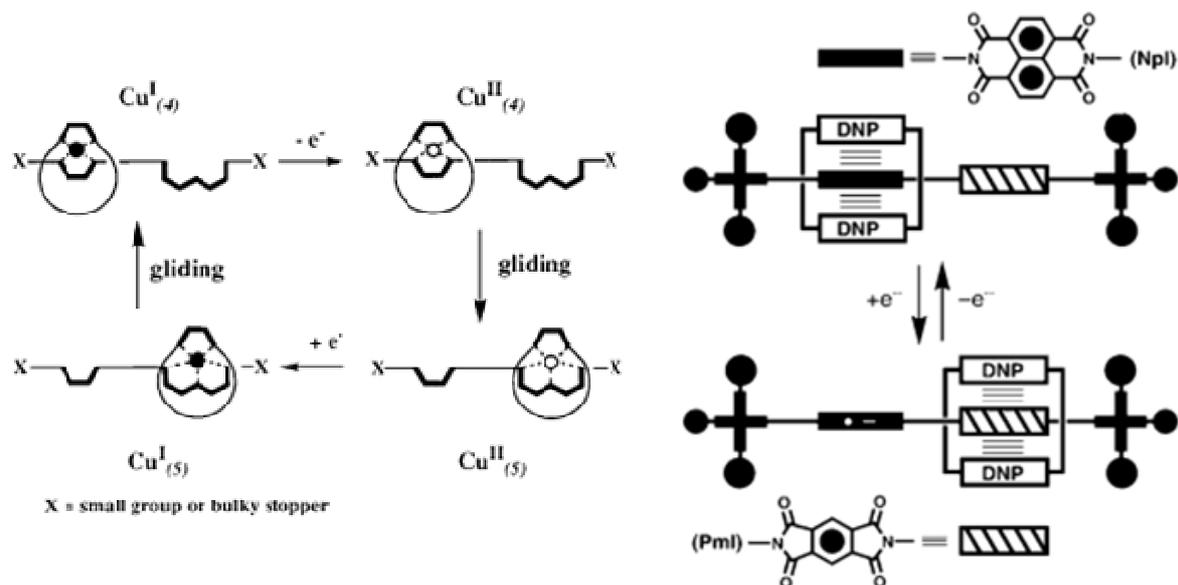


Figure I, 24 : Exemples de rotaxanes avec un contrôle électrochimique du mouvement de navette de l'anneau.^{314, 315}

Selon la même logique, des caténanes dont la co-conformation est contrôlable par voie électrochimique ont également été reportés (Figure I, 25).³¹⁶

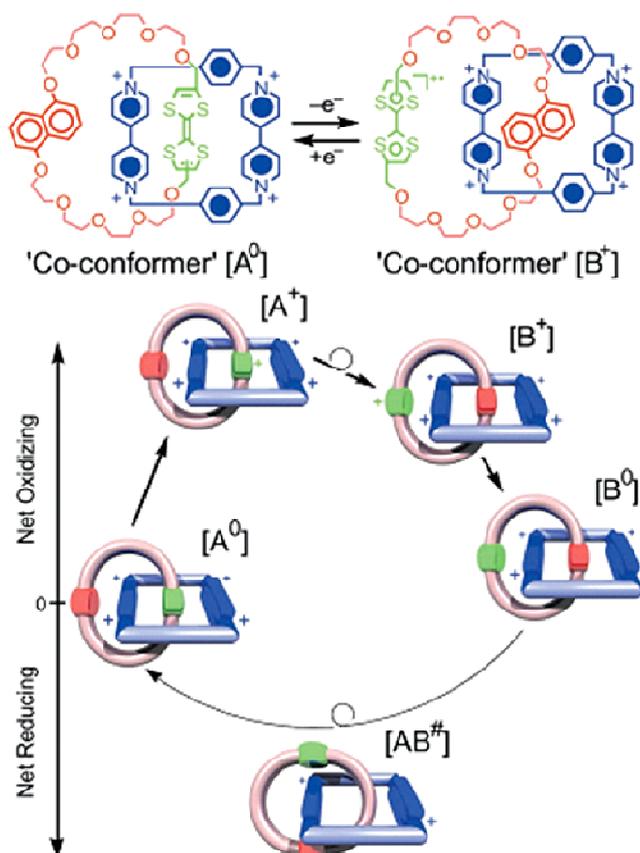


Figure I, 25 : Exemple de caténane dont la co-conformation est contrôlée par voie électrochimique.³¹⁶

2. Commutation métallos-contrôlée

La conception de commutateurs métallos-contrôlés est basée sur le principe de changement de conformation d'un ligand par un processus de complexation. Cette discussion sera approfondie dans les chapitres II et V. A titre d'exemple, il a été montré que la co-conformation de rotaxanes peut être contrôlée de façon directe³¹⁴ ou allostérique³¹⁷ par l'addition et le retrait d'un ion métallique (Figure I, 26).

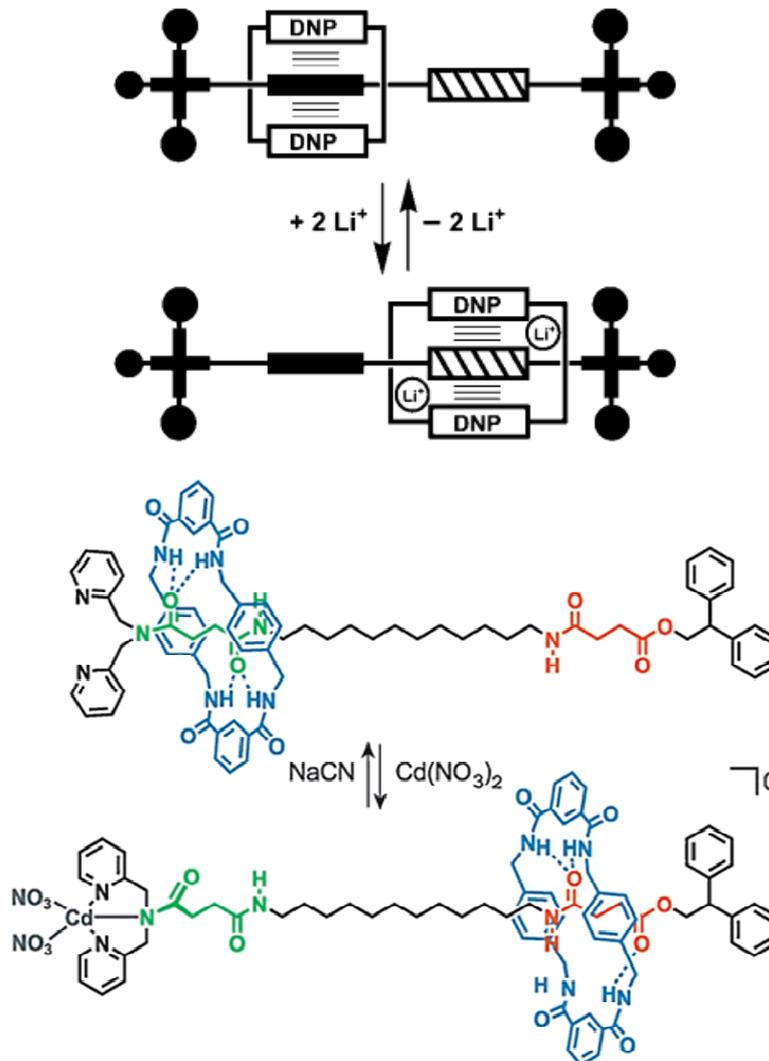


Figure I, 26 : Exemple de rotaxane où la co-conformation est contrôlée de façon directe³¹⁴ (haut) ou allostérique³¹⁷ (bas) par un ion métallique.

3. Commutation photo-contrôlée

L'utilisation de la lumière comme stimulus afin de commuter l'état d'une molécule est particulièrement attractif étant donné que la lumière est un stimulus pouvant être parfaitement localisé dans l'espace et dans le temps. De plus, il s'agit également d'un stimulus parfaitement « écologique » au contraire des stimuli chimiques qui nécessitent l'ajout de matière au système. Bien que ces derniers soient très largement utilisés dans tous les processus biologiques, il est plus intéressant, dans le cadre de la chimie des matériaux, d'utiliser des stimuli physiques procédant sans manipulation de matière.

a. Diaryléthènes, fulgides et composés spiro

Les exemples de commutation photo-induite utilisant les diaryléthènes,³¹⁸ les fulgides³¹⁹ et les spiropyranes/spirooxazines³²⁰ ont déjà été très bien résumés et le lecteur est ainsi invité à s'y reporter.³¹¹ Les principes de ces commutations sont néanmoins reportés dans la figure I, 27.

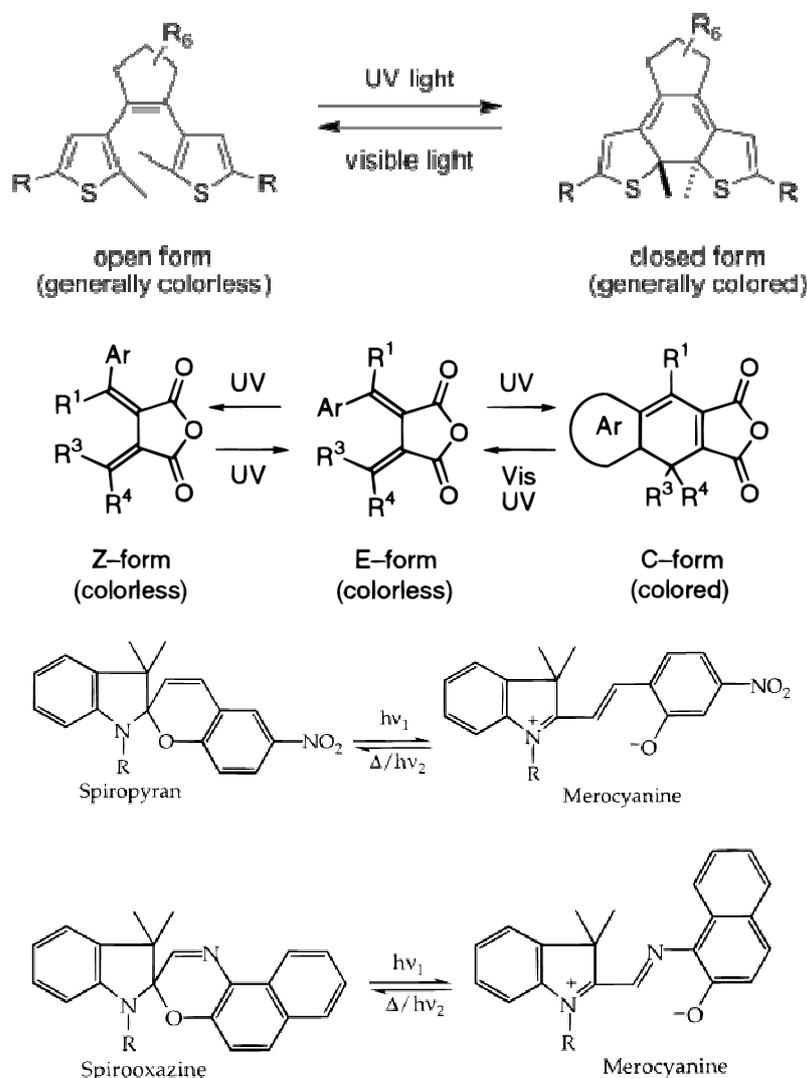


Figure I, 27 : Processus de commutation photo-contrôlée. De haut en bas : diaryléthènes (dithiényléthène représenté), fulgides, spiropyranes et spirooxazines.

b. Alcènes, azo et imines

Les groupes tels que les alcènes, azo et imines³²¹ présentent chacun une isomérie E/Z qui peut être affectée par l'irradiation à une longueur d'onde spécifique. Les stilbènes³²² et les azo sont ainsi couramment utilisés comme commutateurs morphologiques (Figure I, 28).

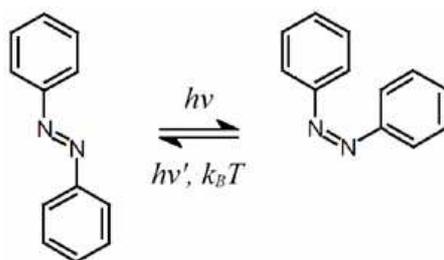


Figure I, 28 : Processus de commutation photo-contrôlée du groupe azo.

On peut remarquer que ce type de commutation est particulièrement important d'un point de vue biologique puisque la vision est déclenchée à partir de la commutation d'une double liaison du rétinale de sa configuration Z à E.³²³ Cet exemple montre ainsi qu'une commutation moléculaire peut être à l'origine d'un signal.

Ben L. Feringa a développé des commutateurs chiroptiques en utilisant des alcènes encombrés.³²⁴ Dans ce cas, la lumière induit l'isomérisation de la double liaison et la molécule voit sa chiralité modifiée. La conception d'un système possédant des barrières énergétiques adaptées^{325, 326} permet également d'induire un mouvement circulaire unidirectionnel (Figure I, 29).³²⁷

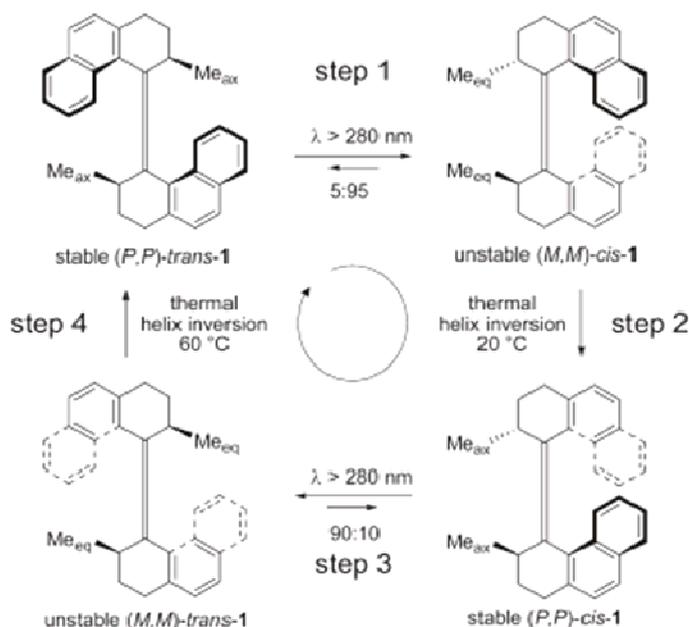


Figure I, 29 : Mouvement circulaire unidirectionnel induit par irradiation sur un alcène encombré.^{325, 327}

c. Caténanes et rotaxanes

Comme il a été précédemment mentionné, ces structures topologiques sont des prototypes de machines moléculaires. L'obtention de dispositifs moléculaires photo-contrôlés est un domaine de recherche particulièrement actif.³²⁸

David A. Leigh a développé des rotaxanes dont l'état co-conformationnel est contrôlable directement par des influx de lumière, au travers d'une photoisomérisation d'alcène.^{329, 330} La photoisomérisation de rotaxanes contenant des groupes azo permet également d'induire une commutation de l'état co-conformationnel.³³¹

Vincenzo Balzani a conçu des systèmes utilisant un transfert électronique photoinduit.³³² Ces exemples démontrent ainsi qu'il est possible de contrôler les processus d'assemblages et de désassemblages d'espèces supramoléculaires par des influx lumineux (Figure I, 30).³³³

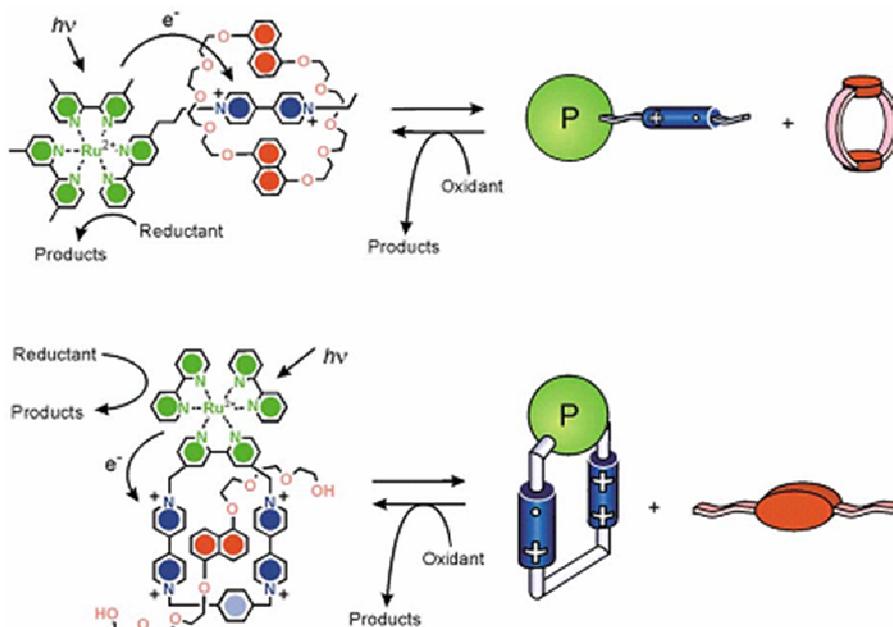
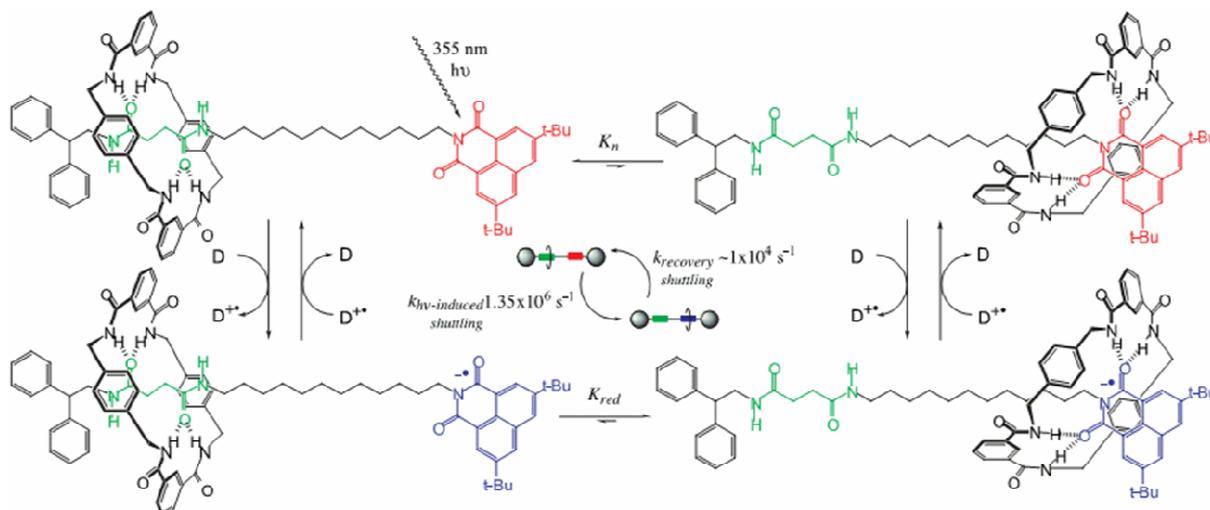


Figure I, 30 : Assemblage et désassemblage d'un complexe supramoléculaire par transfert électronique photoinduit.

Ce principe de transfert électronique photo-induit a également été utilisé afin d'induire un mouvement de translation de l'anneau d'un rotaxane (Figure I, 31), convertissant ainsi l'influx lumineux en mouvement moléculaire.³³⁴⁻³³⁷



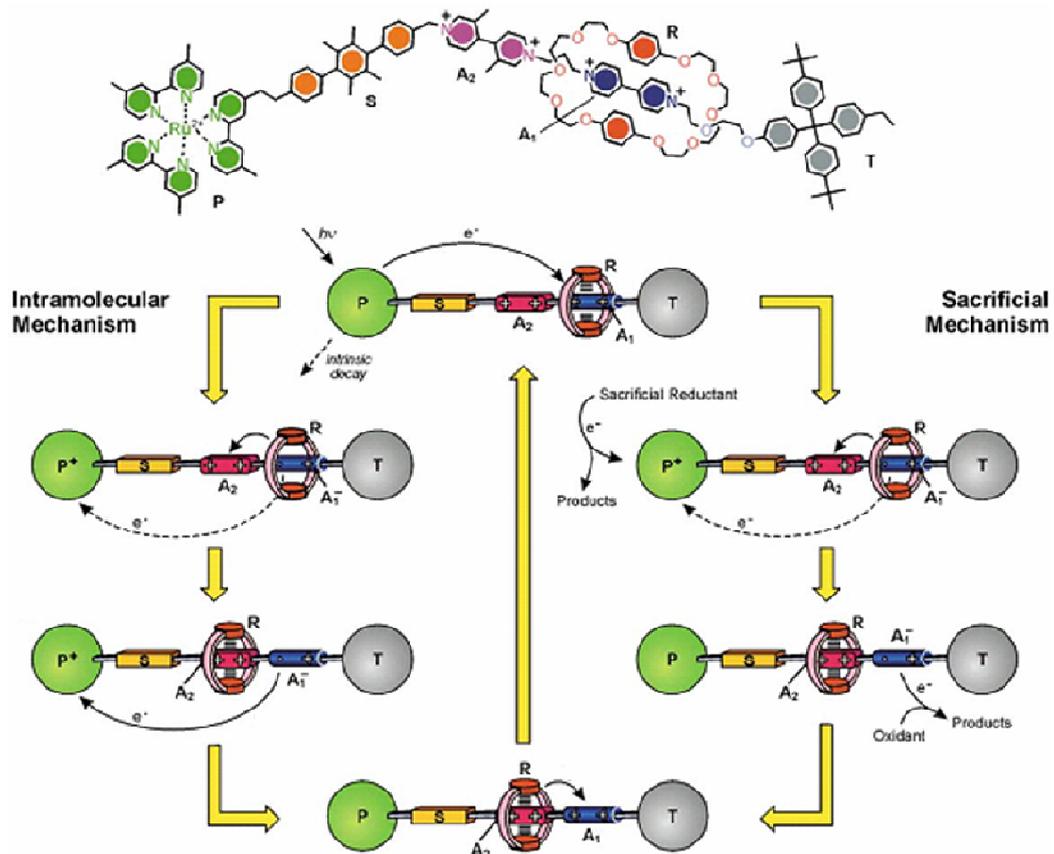


Figure I, 31 : Mouvements de translation de l'anneau d'un rotaxane induit par un transfert électronique photoinduit.^{334, 335}

4. Autres stimuli permettant d'induire une commutation

Il existe des molécules qui sont sensibles à une stimulation mécanique, c'est-à-dire à des variations de pression. Il a ainsi été reporté des exemples de mécanochromisme,³³⁸ et récemment, des commutateurs activés par une stimulation mécanique ont été incorporés au sein de polymères.³³⁹

La température représente également un stimulus pouvant servir à commuter une structure moléculaire. Un exemple de rotaxane où l'état co-conformationnel est contrôlé par la température a été reporté.³⁴⁰

Le solvant peut bien entendu avoir une grande influence sur la structure de molécules. En particulier, des commutateurs basés sur une structure rotaxane analogue de peptides montrent une dépendance de l'état co-conformationnel vis-à-vis de la nature du solvant.³⁴¹

Le pH peut également être utilisé afin de contrôler la co-conformation de rotaxanes (Figure I, 32).^{333, 342-345}

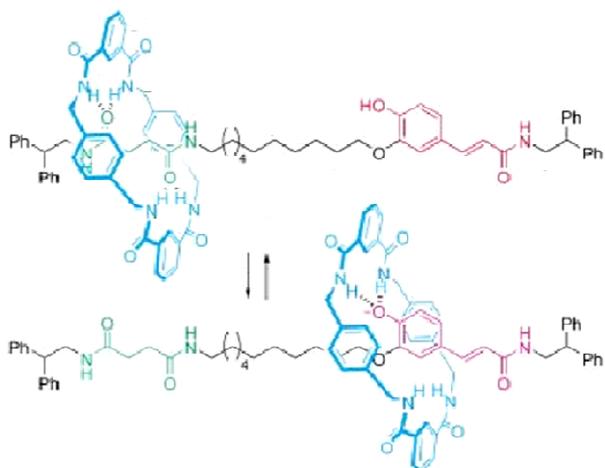


Figure I, 32 : Exemple de rotaxane avec un contrôle acido-basique de la co-conformation.³⁴²

L'utilisation d'une réaction réversible peut également servir à bloquer une station et ainsi à pousser le rotaxane dans une co-conformation particulière (Figure I, 33).³⁴⁶

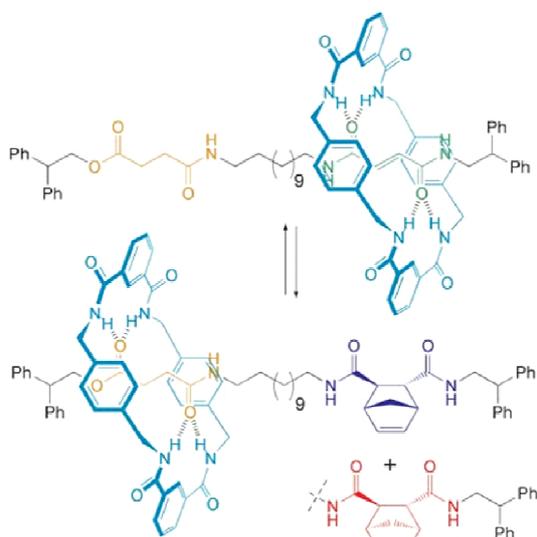


Figure I, 33 : Utilisation de réaction réversible, en l'occurrence une réaction de Diels-Alder avec le cyclopentadiène, afin de contrôler la co-conformation d'un rotaxane.³⁴⁶

On peut également mentionner le fait que la dynamique d'assemblage et de désassemblage des imines, contrôlée par le pH, la température et la présence ou l'absence d'eau, a également été récemment utilisée afin d'opérer ce type de commutation.^{347, 348}

B. Applications de la commutation moléculaire

1. Commutation structurale induite par une commutation moléculaire

Il est intéressant de se poser la question de l'impact d'une commutation moléculaire locale sur la structure globale d'une molécule adoptant une morphologie bien particulière en conséquence de sa structure primaire.

Des molécules amphiphiles ont été modifiées en y attachant des commutateurs moléculaires photocontrôlables et il a ainsi été reporté que l'auto-organisation de ces molécules est affectée par l'état du commutateur.³⁴⁹⁻³⁵²

Des exemples d'incorporation de commutateurs dans des vésicules bicouches ont été reportés et démontrent qu'une commutation moléculaire peut se transmettre par interactions

supramoléculaires et modifier l'organisation de tout le système et en l'occurrence les propriétés des vésicules.³⁵³

La fonctionnalisation de polymères avec des commutateurs moléculaires permet également de modifier leur structure et ainsi d'affecter leurs propriétés physico-chimiques.³⁵⁴ L'hydratation de biopolymères tels que l'ADN peut ainsi être affectée par une commutation moléculaire.³⁵⁵ Les coudes β sont un type de codon peptidique générant une structure secondaire définie. Il a été montré que des commutateurs moléculaires peuvent servir à commuter cette structure secondaire.³⁵⁶ Des modifications structurales induites par un processus de commutation moléculaire sur des protéines fonctionnalisées par des commutateurs synthétiques peuvent conduire à des applications dans le domaine de l'optobioélectronique,³¹¹ ou encore permettre de moduler une fonction biologique, comme par exemple le contrôle de l'ouverture et de la fermeture de pores cellulaires (Figure I, 34).³⁵⁷

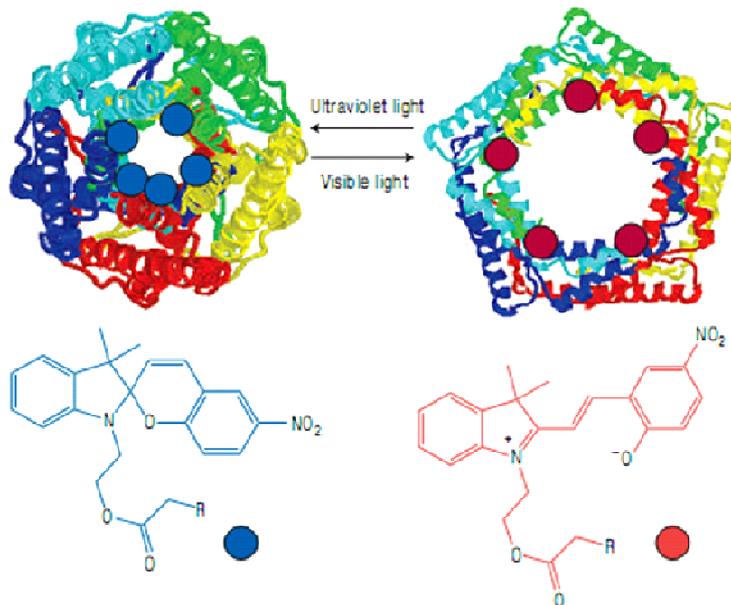


Figure I, 34 : Exemple de l'utilisation de commutateurs moléculaires afin de contrôler la taille de pores définis par une protéine.¹⁶¹

L'activité enzymatique peut également être modulée grâce à l'utilisation d'analogues de substrats possédant un groupe commutable.³⁵⁸⁻³⁶² Il est également possible de moduler l'adhésion de protéines sur une surface.³⁶³ Ces stratégies peuvent ainsi conduire à l'obtention de biomatériaux possédant une fonction contrôlable.³⁶⁴

La modification d'une structure secondaire par une commutation électrochimique a également été reportée dans le cas de systèmes abiotiques.³⁶⁵

2. Commutation de propriétés physiques

Les propriétés physiques d'un matériau dépendent en partie de l'état moléculaire de ses composants. Il est ainsi envisageable d'obtenir une modification des propriétés physiques par l'utilisation de commutateurs moléculaires. Cette démarche est particulièrement attrayante car elle permet d'imaginer le contrôle de fonction à l'échelle macroscopique par une manipulation de la matière à l'échelle moléculaire.

Des systèmes permettant une commutation solution-gel ont ainsi été reportés (Figure I, 35).³⁶⁶⁻³⁶⁸ On peut noter qu'une telle commutation de l'état physique d'un système peut être utilisée afin de contrôler le relargage d'un médicament.³⁶⁹ Des surfactants commutables ont également été conçus.³⁷⁰

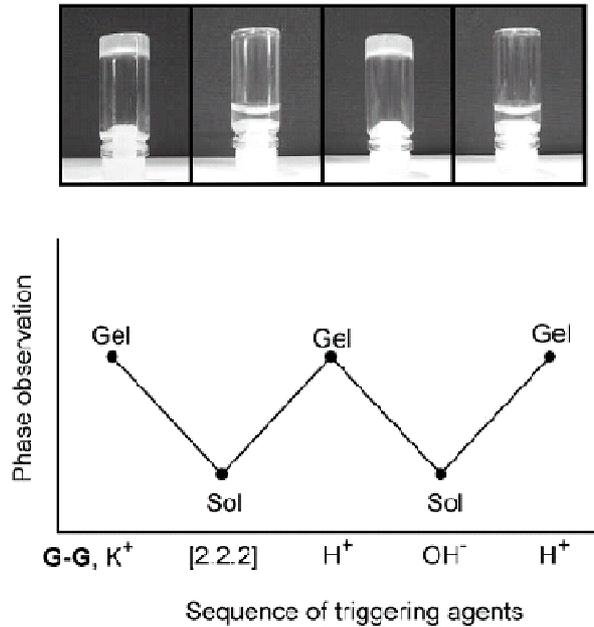


Figure I, 35 : Exemple de commutation solution-gel d'un système comprenant un dimère de guanine (G-G) et du potassium. La commutation est réalisée par des séquences d'ajout d'acide et de base après l'ajout initial de cryptand [2.2.2].³⁶⁶

La conductivité électrique de polymères peut également être modulée par un commutateur moléculaire. La conductivité du polymère polyaniline dépend de son degré d'oxydation mais également de son degré de protonation. Le commutateur spiropyrane permet justement d'obtenir des séquences de libération et de piégeage de protons en réponse à des séquences d'influx lumineux de différentes longueurs d'onde. La combinaison de ces deux systèmes permet ainsi d'obtenir un matériau dont la conductivité électrique est fonction des influx lumineux (Figure I, 36).^{371, 372}

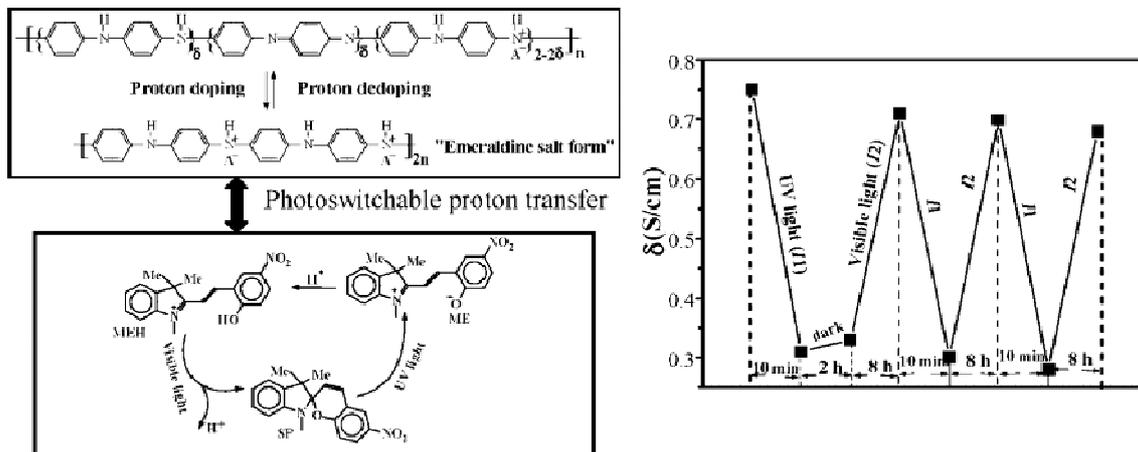


Figure I, 36 : Exemple de l'utilisation de commutateur moléculaire photo-contrôlé afin de moduler la conductivité électrique d'un polymère.³⁷¹

D'autres types de commutateurs ont également été développés afin de moduler, par des influx lumineux, les propriétés acido-basiques d'une molécule.^{373, 374} On peut noter l'importance particulière de la morphologie illustrée par l'exemple décrit dans la Figure I, 37.

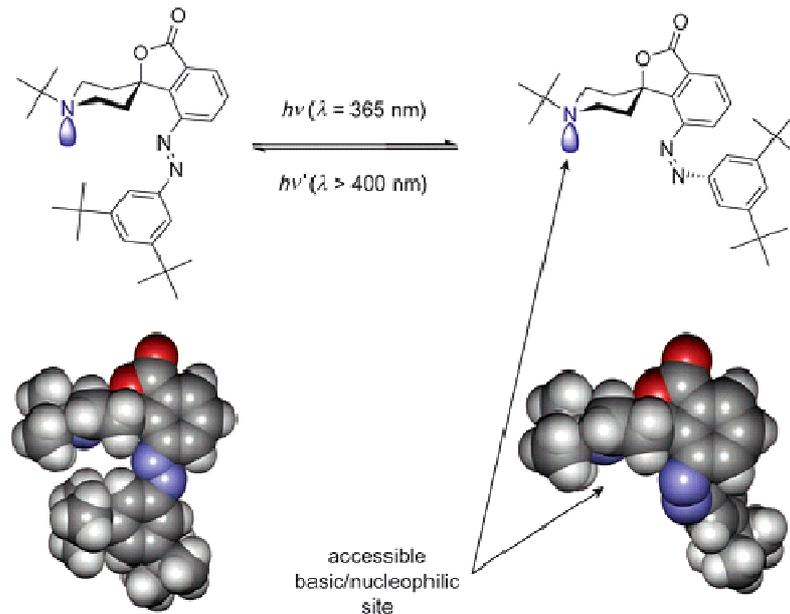


Figure I, 37 : Exemple d'un commutateur utilisant une commutation morphologique afin de moduler la basicité d'une molécule.³⁷³

Divers systèmes ont également été conçus afin d'obtenir, par l'utilisation de commutateurs moléculaires, une modification de l'indice de réfraction,³⁷⁵ des propriétés optiques (Figure I, 38)^{313, 376-378} ou encore des propriétés de fluorescence.³⁷⁹⁻³⁸¹

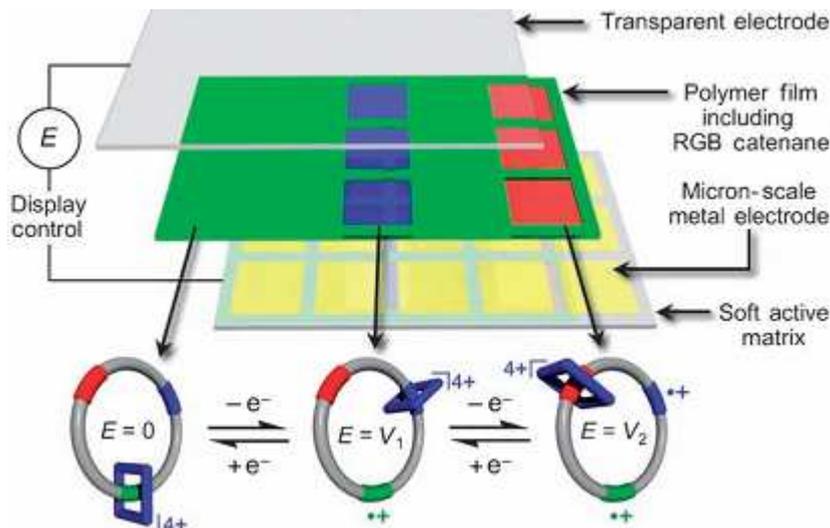


Figure I, 38 : Principe proposé de l'application de commutateurs moléculaires présentant une réponse optique contrôlable par voie électrochimique pour la réalisation de papier électronique en couleur.³¹³

La manifestation de changements moléculaires par des propriétés optiques est d'un grand intérêt pour la conception de systèmes permettant de détecter, voire de doser, des éléments.³⁸² Cela permet également de construire, à partir de telles molécules, des systèmes logiques traduisant l'information moléculaire de manière digitale.³⁸³ Des applications ont déjà vu le jour.³⁸⁴ On peut notamment citer comme exemple les T-shirts dont la couleur change avec la température (thermochromisme). Le principe utilisé est celui d'une commutation structurale contrôlée par le pH. Un colorant (lactone Crystal violet) est placé dans une microcapsule avec un acide faible et un solvant. A basse température, le solvant est sous forme solide et le colorant et l'acide forme un sel qui présente une certaine propriété optique. L'augmentation

de la température provoque la fusion du solvant, ce qui induit la dissociation du complexe et la commutation structurale qui se manifeste par le changement de couleur observé.

Les propriétés d'une surface peuvent également être affectées par un commutateur moléculaire. Ceci peut conduire à des applications très intéressantes de transport macroscopique (voir ci-dessous).

3. Mouvements moléculaires et macroscopiques

Comme il a déjà été montré dans les précédents exemples, le contrôle de l'état de commutateurs peut conduire à des applications intéressantes. L'étape supplémentaire consiste à contrôler les mouvements moléculaires entre différents états. Des commutateurs métallo-contrôlés permettent ainsi de réaliser des mouvements de contraction/extension d'un ligand suite à des processus de complexation/décomplexation (Figure I, 39).³⁸⁵⁻³⁸⁹

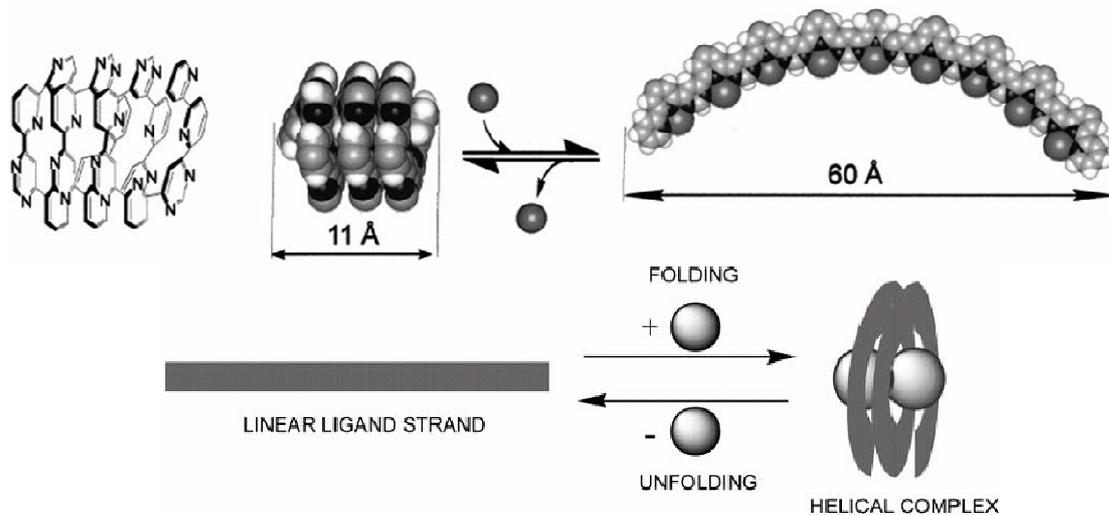


Figure I, 39 : Exemple de mouvement d'extension induit par la complexation d'un ion métallique (haut)³⁸⁹ et représentation schématique d'un mouvement d'enroulement induit par la complexation d'un ion métallique (bas).³⁸⁶

Un exemple combinant ce type de mouvement moléculaire métallo-contrôlée à la génération d'un signal de fluorescence a également été reporté.³⁸¹ D'autres systèmes utilisent un contrôle acido-basique afin d'opérer les mouvements moléculaires de contraction et d'extension.³⁹⁰⁻³⁹²

La translation verticale à l'image d'un ascenseur,^{344, 345} ou encore des mouvements linéaires pouvant s'apparenter à des muscles moléculaires constituent d'autres exemples de mouvement, opérant à l'échelle moléculaire, qui ont été reportés dans la littérature.^{393, 394}

Il a été démontré que l'utilisation de commutateurs moléculaires permet de modifier les propriétés de surface, ce qui rend possible le transport d'objets macroscopiques se trouvant en contact avec cette dernière (Figure I, 40).^{395, 396}

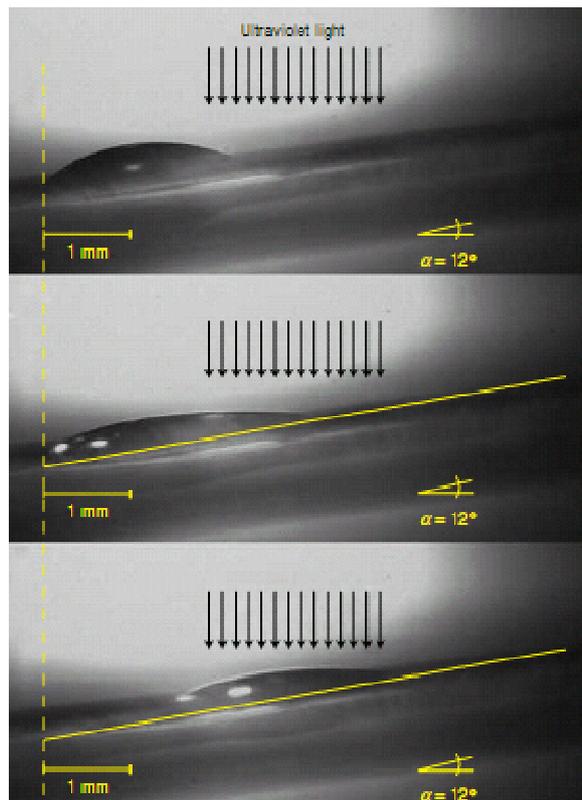
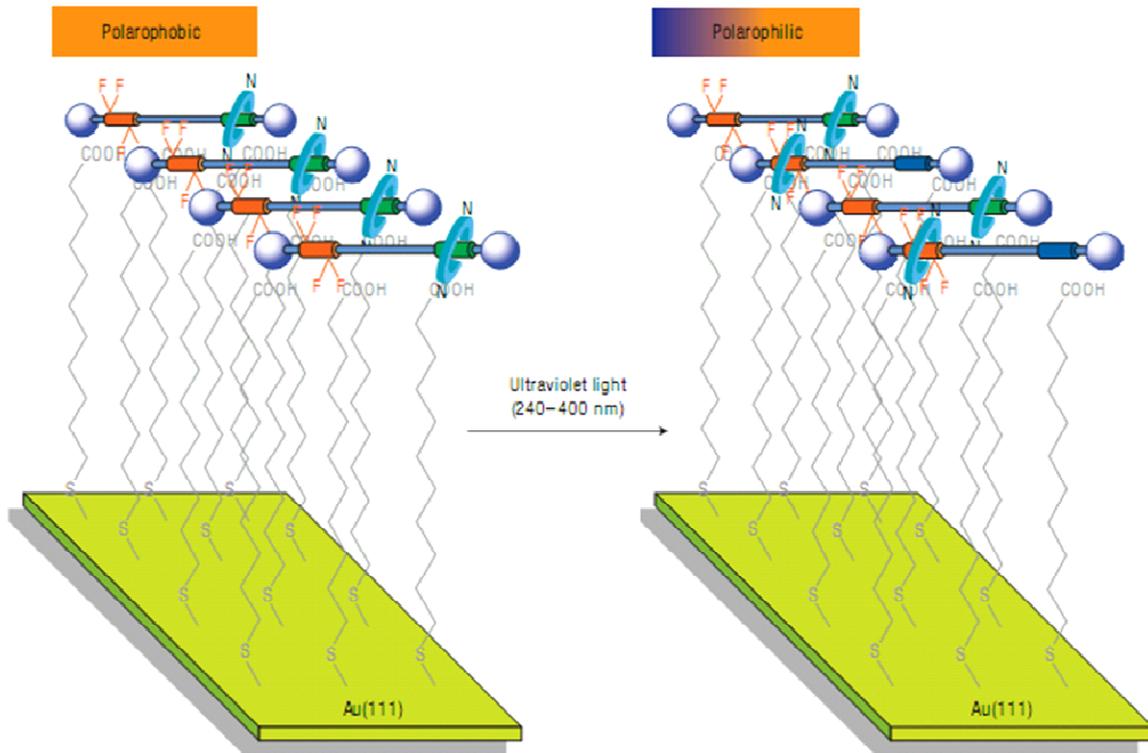


Figure I, 40 : Exemple de mouvement macroscopique d'ascension d'une goutte sur un plan incliné mis en œuvre par l'utilisation de rotaxanes dont la co-conformation est contrôlable par la lumière qui permettent de modifier les propriétés de la surface.³⁹⁵

Un mouvement de contraction moléculaire peut également se traduire par l'observation d'effets mécaniques tels que la courbure induite d'une surface (Figure I, 41).³⁹⁷

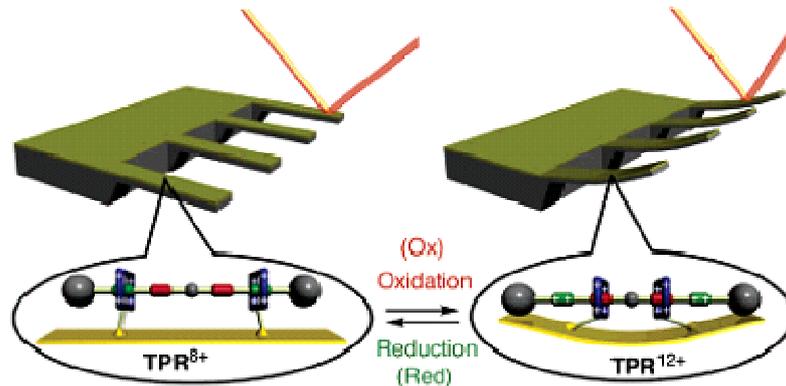


Figure I, 41 : Exemple de la traduction d'une commutation moléculaire en mouvement mécanique.³⁹⁷

L'incorporation de groupes commutables au sein de systèmes organisés est très intéressante car il est alors envisageable de pouvoir affecter l'état macroscopique du système par un processus de commutation moléculaire. Il est ainsi possible d'obtenir le mouvement macroscopique d'un matériau suite à une irradiation lumineuse qui induit une commutation moléculaire.³⁹⁸ En particulier, l'incorporation de groupes photocontrôlables au sein de polymère cristal liquide permet d'obtenir un matériau pouvant se replier selon une direction particulière qui est fonction de la polarisation de la lumière incidente (Figure I, 42).^{399, 400}

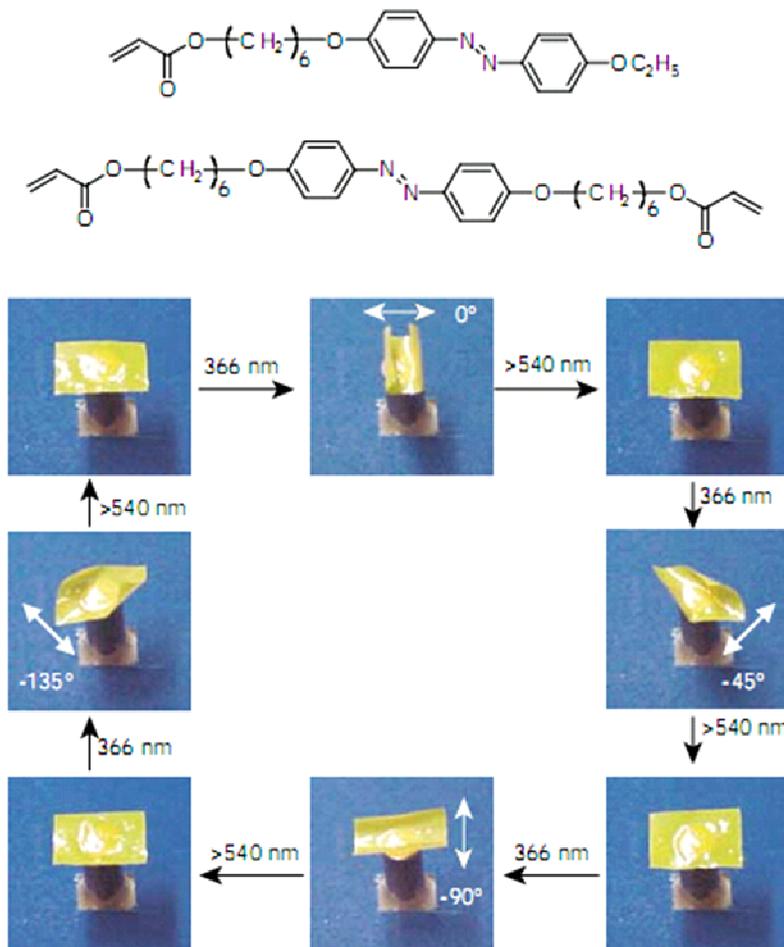


Figure I, 42 : Repliement macroscopique d'un film polymère incorporant un commutateur répondant à des influx lumineux.⁴⁰⁰

L'intégration de commutateurs de type alcène encombrés dans un milieu ordonné cristal liquide a également été utilisée afin de permettre le transport d'un objet macroscopique.⁴⁰¹

4. Commutation constitutionnelle

Comme il a été précédemment expliqué, les structures auto-assemblées par interactions supramoléculaires ou par liaisons covalentes réversibles sont constitutionnellement dynamiques. Ce caractère dynamique permet d'envisager la possibilité de désassembler et de réassembler un objet, et ainsi peut-être d'activer ou de désactiver la fonction associée à la structure des molécules mises en jeu.³³³ Ceci constitue donc une commutation constitutionnelle.

L'interaction entre une amine et un éther-couronne peut par exemple être modulée par le pH. Ceci a permis, par exemple, d'obtenir un système dont les propriétés optiques sont corrélées à ces processus de commutation constitutionnelle (Figure I, 43).³³³

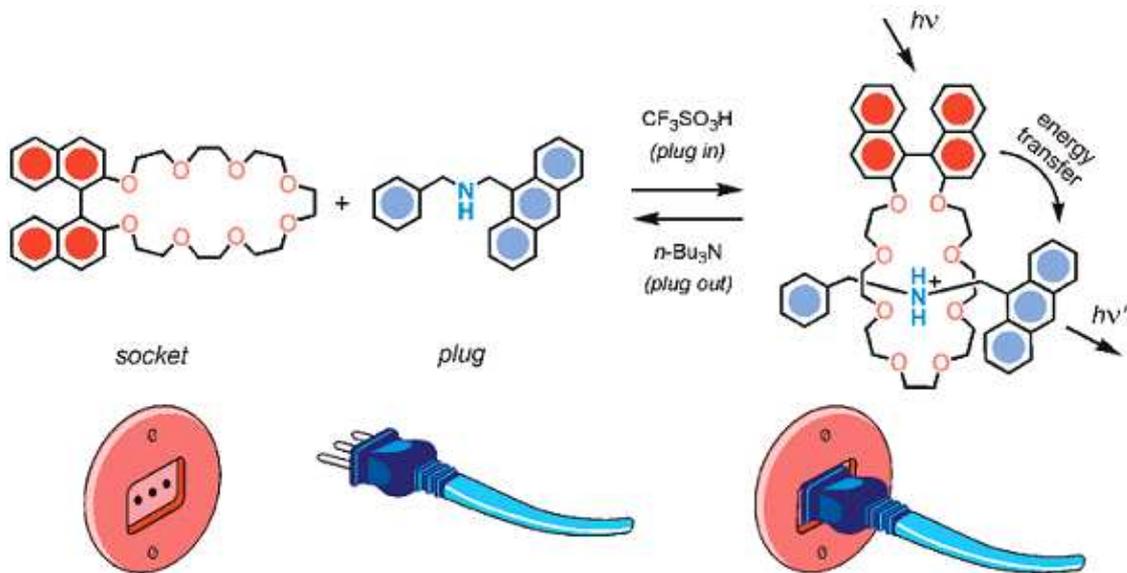


Figure I, 43 : Exemple d'un processus d'assemblage et de désassemblage contrôlé par le pH avec une commutation fonctionnelle.³³²

Il est également possible d'effectuer ces opérations d'assemblage et de désassemblage par voie électrochimique (Figure I, 44).³³³

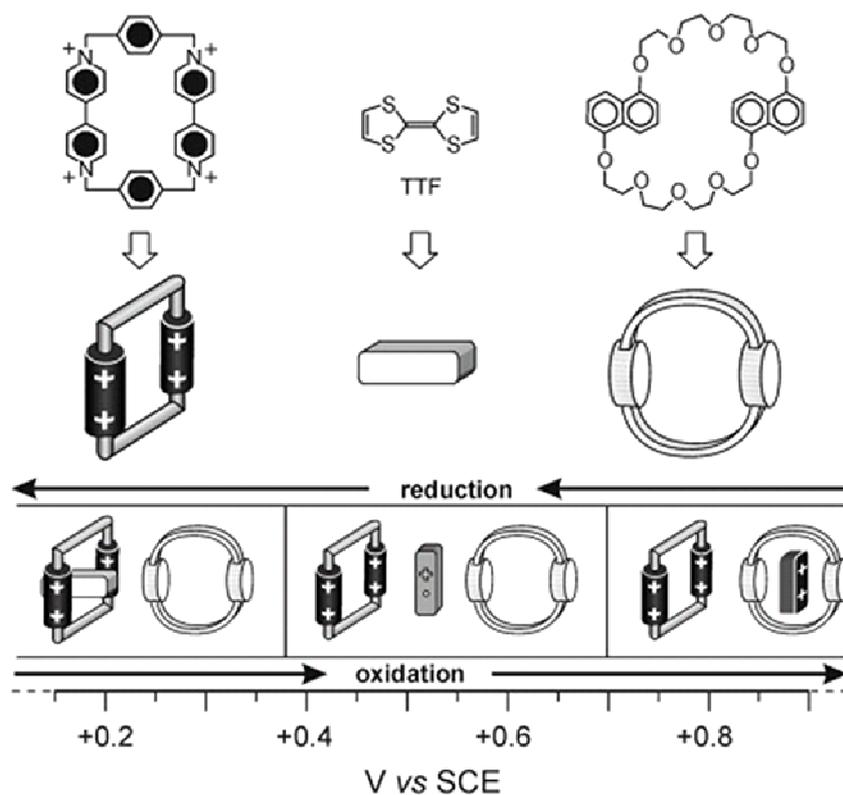


Figure I, 44 : Exemple de processus d'assemblage et de désassemblage contrôlé par voie électrochimique.³³³

La lumière permet également, de façon indirecte, par transfert électronique photoinduit (voir figure plus haut), ou de façon directe par commutation morphologique (Figure I, 45), de contrôler des processus d'assemblage et de désassemblage.^{333, 402, 403}

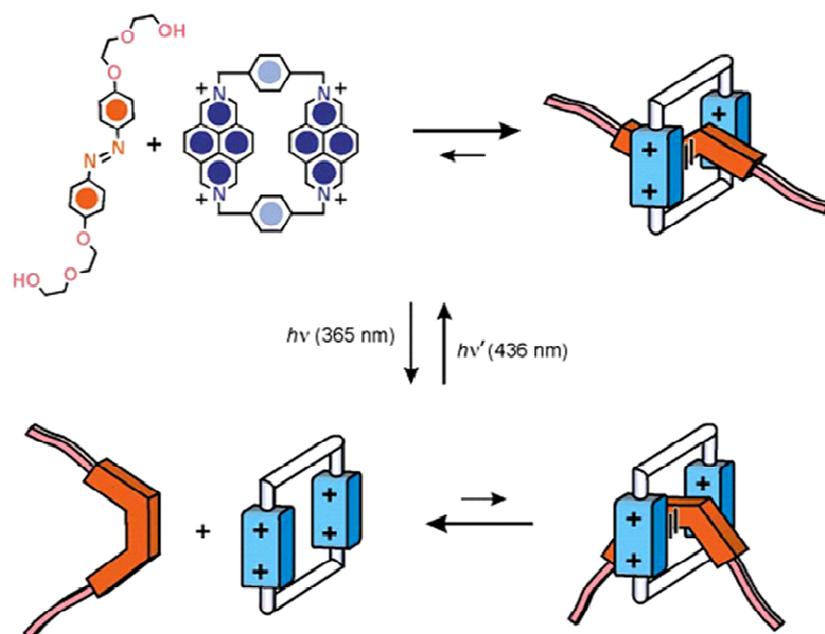


Figure I, 45 : Exemple de commutation morphologique induisant un processus d'assemblage/désassemblage d'un objet supramoléculaire.³³⁵

L'utilisation de diaryléthènes permet également de commuter la reconnaissance de sucres.³¹¹

Le désassemblage d'un système supramoléculaire par l'utilisation d'un substrat induisant, par voie allostérique, une modification morphologique d'un des éléments du système a été reporté (Figure I, 46).^{404, 405}

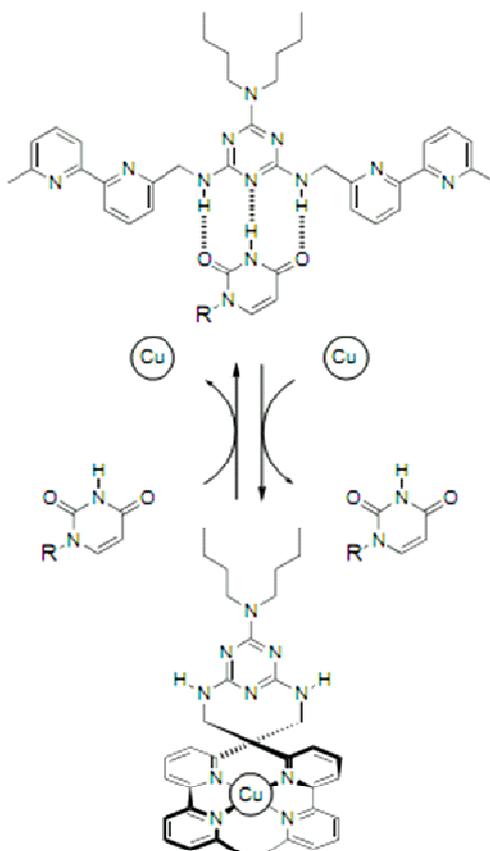


Figure I, 46 : Exemple de désassemblage induit de façon allostérique.⁴⁰⁵ L'ion métallique exerce un effet allostérique négatif par rapport au processus de reconnaissance par liaisons hydrogène.

Makoto Fujita a récemment montré qu'un système auto-assemblé par encapsulation d'une molécule « invitée » au sein d'une cage peut être désassemblé, par éjection de la molécule « invitée », suite à une commutation moléculaire qui modifie l'hydrophobicité de la cavité du récepteur.⁴⁰⁶ Une autre stratégie consiste en l'utilisation d'une cage qui peut elle-même être, de façon réversible, désassemblée et ainsi libérer la molécule « invitée ».⁴⁰⁷

On peut rappeler à ce stade que l'assemblage et le désassemblage d'adduits de Diels-Alder peut être contrôlé par la température et qu'une commutation solution-gel peut ainsi être réalisée par cette commutation covalente.^{234, 235}

Ces exemples démontrent donc que des processus de commutation moléculaire peuvent servir à contrôler l'assemblage et le désassemblage d'auto-assemblages supramoléculaires et covalents. Afin d'élargir le domaine de la commutation constitutionnelle, il serait également intéressant de concevoir des systèmes permettant une commutation entre différents états constitutionnels correspondant tous à des systèmes auto-assemblés mais étant tous de nature constitutionnelle différente. Cette partie sera traitée dans le chapitre III.

On peut remarquer que, là encore, le phénomène de la vision illustre très bien le propos. Comme il a déjà été expliqué, le complexe rétinale-opsine est un auto-assemblage par formation d'imine. Le signal généré qui est à l'origine moléculaire de la vision est dû à plusieurs étapes dont la première, l'isomérisation d'un groupe alcène, qui fait suite à l'irradiation, a été précédemment mentionnée. Il est très intéressant de noter à ce stade qu'une autre étape consiste en la dissociation de l'imine suite à la commutation de l'alcène en une

configuration dont la complémentarité avec l'opsine est moindre.^{323, 408, 409} Cet exemple illustre ainsi parfaitement la combinaison d'étapes de commutation morphologique moléculaire et de dynamique constitutionnelle covalente afin de générer un signal.

5. Vers des machines moléculaires

Depuis la révolution industrielle, les machines macroscopiques ont été, de façon indéniable, un des facteurs provoquant les bouleversements les plus significatifs sur nos sociétés. Inspirés par l'appel de Richard Feynman, les chimistes se sont intéressés au développement de machines moléculaires.^{150, 153, 161-167} Une machine a pour but de produire un travail par l'utilisation d'un processus cyclique. Or, afin qu'un travail soit productif lors d'un processus cyclique, il faut nécessairement que le chemin emprunté de l'état final à l'état initial, permettant ainsi de réactiver le dispositif, soit différent du chemin ayant été emprunté de l'état initial à l'état final (Equation I, 1). Ceci constitue donc une différence fondamentale entre commutateurs et machines. Alors que la fonction de commutateur est une fonction d'état, le travail produit par une machine est une fonction des mécanismes empruntés entre les états.¹⁶⁷

$$W = \int_i^f F.dr \qquad W = q \int_i^f E.dr$$

Equation I, 1 : Equations définissant le travail mécanique (gauche) et le travail électrique (droite) produits par, respectivement, une force mécanique F ou le déplacement d'une charge électrique q au sein d'un champ électrique E, sur une distance r entre l'état initial i et l'état final f.

Le mouvement de rotation unidirectionnel est ainsi particulièrement attirant puisqu'il constitue un mouvement cyclique permettant la transition entre deux états initiaux et finaux par deux chemins différents. Différents systèmes, récemment développés, permettent ainsi la rotation unidirectionnelle autour d'une liaison chimique.^{321, 327, 410-412} La rotation unidirectionnelle d'une molécule par rapport à l'autre est rendue possible par l'utilisation de caténanes et de séquences particulières afin d'induire l'unidirectionnalité de la rotation.⁴¹³

De nombreux systèmes biologiques s'apparentent à des machines moléculaires.^{167, 414} La pompe Ca^{2+} -ATPase utilise l'énergie d'hydrolyse de l'ATP afin de réaliser un transport vectoriel d'ions Ca^{2+} . L'ATP-synthase est une protéine transmembranaire qui utilise un gradient de protons afin de produire de l'ATP à partir d'ADP. Il est intéressant de remarquer que cette machine comprend un domaine qui effectue une rotation unidirectionnelle lors de cette étape. D'autres types de machines peuvent également réaliser la fonction de cargo en transportant des objets volumineux, tels que des vésicules par exemple, qui diffusent très lentement dans le milieu, en utilisant des polymères polarisés comme « rail » directionnel et l'hydrolyse de l'ATP comme « carburant ». Ces exemples comprennent les protéines kinésine et dynéine qui se servent des microtubules comme « rail » et également le couple actine-myosine qui permet d'obtenir un mouvement de contraction et d'extension qui est utilisé dans les muscles.

IV. La chimie dynamique constitutionnelle

A. La constitution comme caractéristique de l'état d'un système dynamique

Alors que la constitution a été rarement, jusqu'à présent, un paramètre utile en chimie car nécessairement associé à l'idée de mélange qui est souvent peu attractive, les organismes vivants utilisent la constitution comme variable leur permettant de s'adapter à différentes conditions. Le principe d'adaptation homeovisqueuse a ainsi été découvert chez des bactéries telles que *Escherichia coli*⁴¹⁵ ou chez des poissons.⁴¹⁶⁻⁴¹⁸ Il montre que la composition

membranaire en lipides peut être altérée par des facteurs environnementaux, tels que la température ou la pression, de façon à maintenir une fluidité constante. La fluidité d'une membrane est en effet un paramètre important à sa survie car de là dépend notamment tous les processus de communication et d'échange de matière. Il a ainsi été démontré qu'un changement environnemental induisant une diminution de la fluidité de la membrane, comme un abaissement de la température ou une augmentation de la pression, provoquait une réponse constitutionnelle consistant en l'incorporation de lipides insaturés qui permettent de rétablir une fluidité normale permettant de maintenir les fonctions vitales associées. Cet exemple montre très clairement comment les organismes vivants utilisent la constitution afin de réguler certaines fonctions. Ceci appelle donc le chimiste à explorer, non plus uniquement des molécules isolées, mais également des systèmes constitutionnellement complexes afin d'établir des relations constitution-fonction.

La chimie dynamique constitutionnelle⁴¹⁹ est un domaine récent, en plein développement, qui étudie en particulier l'évolution de la constitution de systèmes dynamiques, supramoléculaires ou covalents, suite à l'application d'une pression informative, interne et/ou externe, de nature physique et/ou chimique, sur le système, synthétique ou biologique. En ce sens, elle touche à un des aspects les plus essentiels de la science qui est le phénomène d'auto-organisation de la matière qui a, par étapes, conduit à l'émergence de la vie sur Terre.^{5, 6, 420} Cette chimie étudie ainsi l'évolution de la matière moléculaire et supramoléculaire, domaine qui peut ainsi être qualifié d'évolution pré-Darwinienne. Alors que la physique s'efforce d'expliquer l'apparition, suite au *Big Bang*, des particules élémentaires puis des atomes, la chimie dynamique constitutionnelle peut apporter des indices sur les mécanismes de l'auto-organisation des molécules en agrégats fonctionnels d'où la vie a émergé.^{7, 419} Ce domaine de l'évolution de l'univers est un point crucial puisque c'est précisément à cette échelle que la matière a subi une transition de l'inerte au vivant.

Les connaissances produites par les études menées dans ce domaine peuvent bien entendu conduire au développement de matériaux adaptables, dits « intelligents », mais permettront peut-être également de développer des systèmes synthétiques capables de se reproduire et de traiter de l'information comme nous le faisons par la mémorisation, l'apprentissage et la communication.⁴²¹

B. La chimie combinatoire dynamique

Comme cela a précédemment été expliqué, la conception de molécules biologiquement actives repose sur la conception de molécules pouvant reconnaître spécifiquement un site biologique afin d'en altérer l'activité par formation d'un complexe. Outre les découvertes fortuites qui ont trouvé d'innombrables applications pharmaceutiques, les approches initiales ont consistées en une conception rationnelle de molécules pouvant interagir spécifiquement avec certaines cibles biologiques. Bien qu'intellectuellement très stimulante et très innovante, cette tâche n'est pas aisée⁴²² et peut être productive. Elle a ainsi été en partie supplantée par des méthodes plus productives de chimie combinatoire.⁴²³⁻⁴²⁷ Tirant bénéfice d'avancées techniques dans le domaine de l'analyse à haut débit, la chimie combinatoire permet le criblage efficace d'un grand nombre de molécules en un temps relativement court. On peut toutefois noter que la conception rationnelle reste un facteur très important d'innovation thérapeutique par rapport à la chimie combinatoire qui n'explore qu'un domaine restreint de variations chimiques. La chimie dynamique combinatoire consiste en l'application de la chimie dynamique constitutionnelle dans le criblage.^{225-227, 428-430} Selon ce procédé, la cible biologique est ajoutée à une bibliothèque de composés pouvant s'assembler par liaisons covalentes réversibles. Par le principe de Le Chatelier,⁴³¹ l'assemblage qui présente le plus d'affinité pour la cible se retrouve ainsi amplifié au sein de la bibliothèque (Figure I, 47).

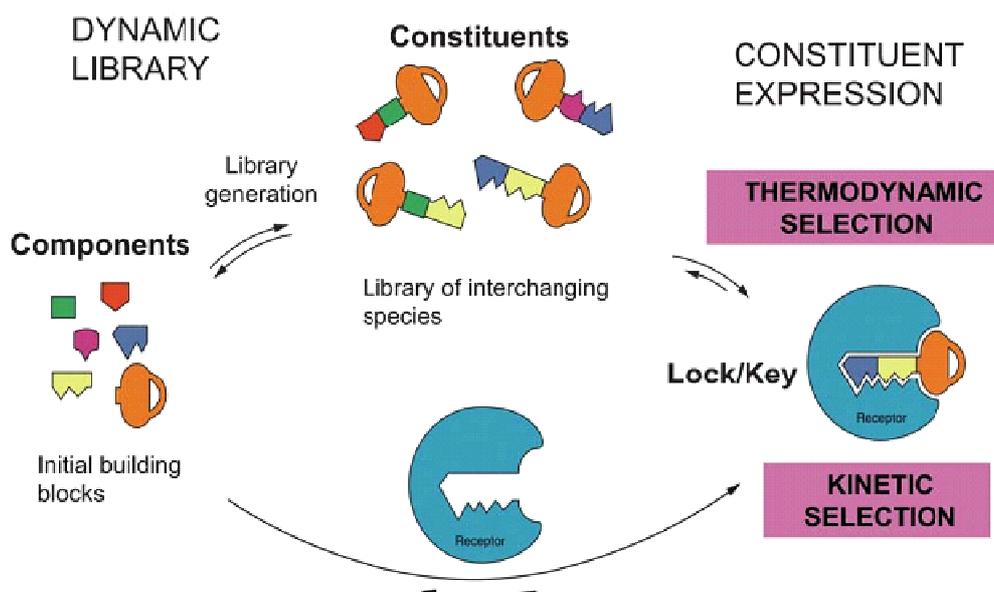


Figure I, 47 : Principe de la chimie dynamique combinatoire où la présence d'une cible biologique amplifie la combinaison ayant la plus grande affinité.⁴¹⁹

Au lieu de concevoir et de préparer une molécule pouvant avoir des propriétés biologiques, c'est ici le système qui trouve lui-même, par évolution constitutionnelle, la combinaison biologiquement la plus active !

L'avantage principal de cette méthode par rapport à la chimie combinatoire « classique » est la plus grande diversité qui est potentiellement atteignable. De plus, cette méthode laisse toute sa place à la découverte fortuite. Les limites théoriques⁴³² sont largement satisfaisantes puisqu'il a été montré qu'une amplification au sein d'un système d'un million de combinaisons est toujours détectable.⁴³³ La limitation principale repose sur les difficultés techniques d'analyser des bibliothèques de grandes tailles. Il est en effet nécessaire, afin que l'analyse reflète la composition à l'équilibre, que les méthodes d'analyse employées soient non invasives. La réduction d'imines⁴³⁴ ou encore le changement de pH²⁴⁹ sont des exemples parmi d'autres²²⁵ de méthodes couramment utilisés afin d'analyser une bibliothèque combinatoire dynamique. Des progrès considérables sont réalisés dans l'analyse de grandes bibliothèques.⁴³⁵ La méthode de déconvolution dynamique permet par exemple d'identifier de façon relativement simple la combinaison active.⁴³⁶ Il est également nécessaire de pouvoir relier l'amplification d'une espèce à l'affinité qu'elle a pour la cible biologique. Des effets complexes ont été mis à jour qui montrent que dans certains cas, l'espèce amplifiée n'est pas toujours celle qui se lie le plus fortement à la cible.⁴³⁷⁻⁴⁴⁰ Ces phénomènes génèrent ainsi des faux positifs qu'il est nécessaire d'éviter. La situation idéale est donc celle d'un système isoénergétique, où toutes les combinaisons possibles ont la même stabilité en l'absence de cible biologique mais restent présentes de façon virtuelle.⁴⁴¹ De cette façon, l'ajout d'une cible biologique permettra d'amplifier uniquement la combinaison ayant l'affinité la plus grande.

L'utilisation de bibliothèques « pseudo-dynamiques » utilisant une destruction cinétique des assemblages non productifs, c'est-à-dire n'interagissant pas avec la cible et pouvant conduire à des faux positifs, permet d'augmenter la sélectivité et donc de faciliter l'identification de combinaisons biologiquement actives (Figure I, 48).^{442, 443}

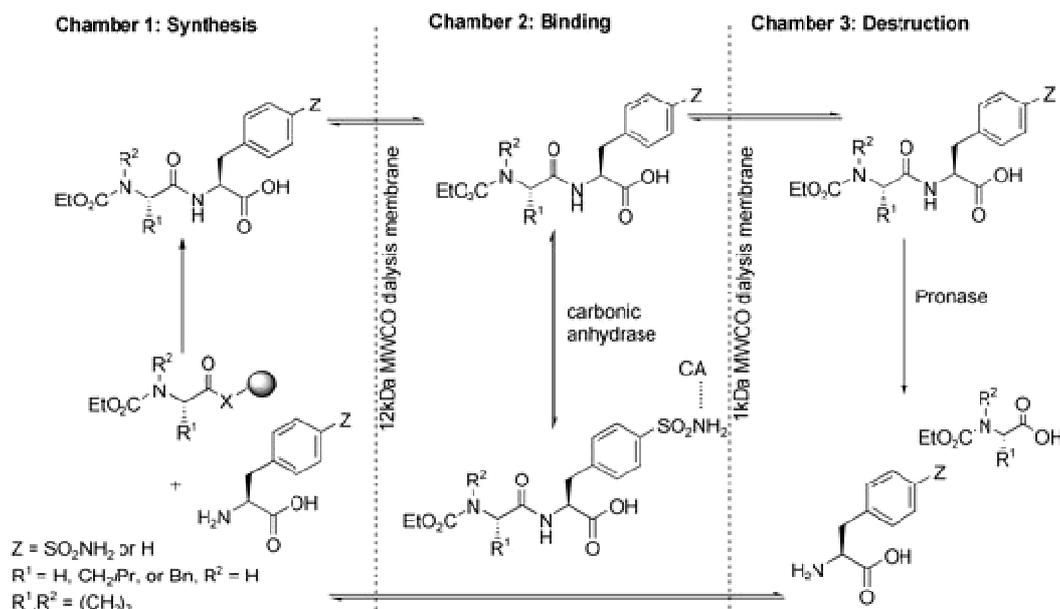


Figure I, 48 : Illustration du concept de l'utilisation de bibliothèques pseudo-dynamiques afin de détecter une combinaison biologiquement active.⁴⁴²

La chimie dynamique combinatoire a déjà été, avec succès, appliquée et plusieurs exemples démontrent ainsi le potentiel de cette méthode.^{225-227, 428-430} Des inhibiteurs du métalloenzyme anhydrase carbonique ont ainsi été obtenus par cette méthode.^{436, 444} D'autres substrats interagissant avec un enzyme ont également été identifiés par cette méthode (Figure I, 49).⁴⁴⁵

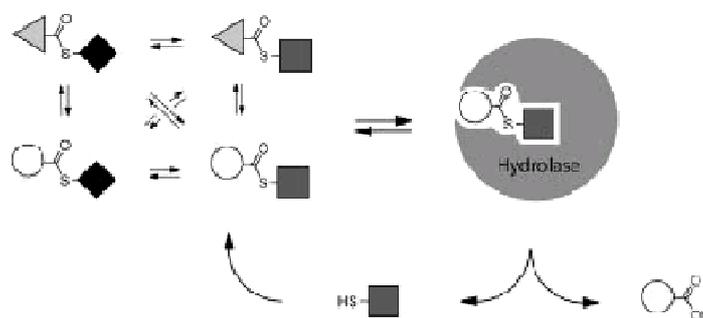


Figure I, 49 : Principe de l'utilisation de bibliothèque combinatoire dynamique pour l'identification de substrat d'enzyme.⁴⁴⁵

L'utilisation d'une bibliothèque combinatoire dynamique de dérivés de sucres a permis l'identification d'une molécule se liant à la concanavine A avec un IC_{50} de $22 \mu\text{M}$.^{446, 447} Des glycodynamères ont été récemment développés et pourraient en principe se lier spécifiquement à des protéines d'intérêt en tirant profit de la multivalence.^{271, 276, 448} Des analogues dynamiques d'acides nucléiques ont également été conçus^{449, 450} et il a été démontré qu'ils peuvent interagir avec des biomolécules polyanioniques.⁴⁵⁰ Le caractère innovant de cette méthode est illustré par l'identification d'un caténane, espèce rarement vue comme un potentiel agent thérapeutique, comme récepteur du neurotransmetteur acétylcholine à partir d'une bibliothèque combinatoire dynamique.⁴⁵¹ D'autres études ont permis l'identification de récepteurs synthétiques de substrats biologiques tels que la spermine⁴⁵² ou l'adénosine.⁴⁵³ Il a également été démontré qu'une bibliothèque combinatoire dynamique de composés optiquement actifs permettait l'identification de l'énantiomère présentant la plus grande affinité pour une lectine.⁴⁵⁴

Ces exemples démontrent ainsi que cette méthodologie peut conduire à la découverte de substrats mais également de récepteurs ayant des propriétés biologiques.²²⁶

C. Systèmes synthétiques constitutionnellement dynamiques

Outre les applications en recherche de molécules biologiquement actives, la chimie dynamique constitutionnelle permet également d'envisager d'autres applications telles que la conception de matériaux adaptables.

1. Les facteurs physico-chimiques influençant la constitution d'un système

Des substrats non biologiques peuvent également affecter la constitution d'un système en amplifiant le récepteur le plus adapté.^{168, 172} Un des premiers cas observé est celui des hélicates circulaires¹³⁰ qui forment une bibliothèque virtuelle, dynamique sous certaines conditions, de complexes métalliques de différentes tailles. Il a été démontré que la présence d'un anion particulier induisait l'amplification de l'hélicate circulaire dont la taille est la plus adaptée à générer une interaction stable avec cet anion (Figure I, 50).⁴⁵⁵

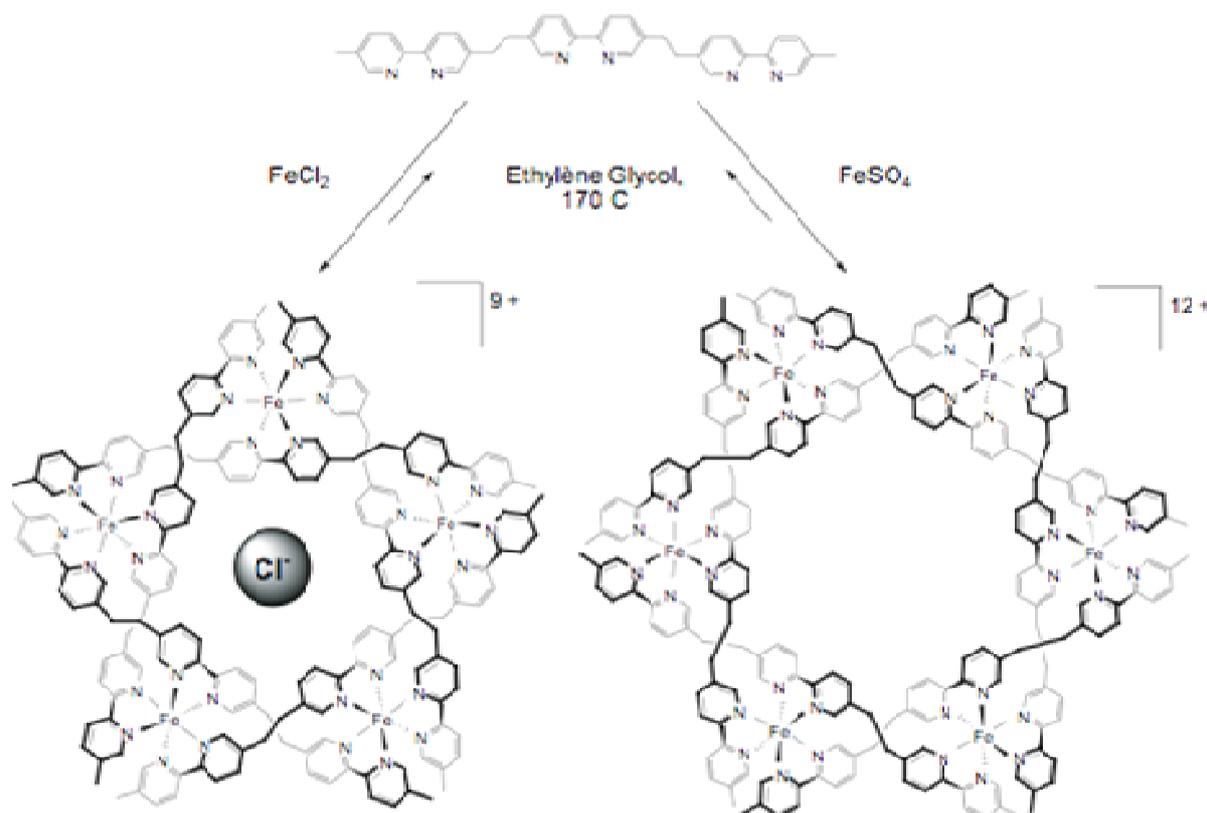


Figure I, 50 : Amplification d'un hélicate circulaire induit par la présence d'un anion.

On peut noter qu'un exemple de systèmes supramoléculaires présentant une adaptation constitutionnelle à la nature du solvant avait déjà été reporté.⁴⁵⁶

D'autres exemples ont également été reportés où l'ajout de cation métallique,^{170, 457-463} d'une molécule chargée positivement^{462, 464-467} ou encore de molécules organiques neutres⁴⁶⁸⁻⁴⁷⁰ induit un changement dans l'état constitutionnel d'un système dynamique. Tous ces exemples utilisent différentes dynamiques au niveau du récepteur : coordination,^{457-461, 468, 470} imine,^{170, 467, 471, 472} disulfure,⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁶ acétals^{462, 463} et liaisons hydrogène.⁴⁶⁹ Il est également possible de concevoir des bibliothèques utilisant une double dynamique, les dynamiques pouvant être orthogonales entre elles^{473, 474} ou liées.⁴⁷⁵ Ceci permet d'augmenter

considérablement la complexité et la diversité des espèces présentes au sein d'un système constitutionnellement dynamique.⁴⁷⁶

Outre ces effets de reconnaissance modifiant l'état constitutionnel d'un système dynamique, des effecteurs physiques peuvent également affecter un système dynamique. Ainsi, des effets de milieu,^{139, 477-482} de changement de phase (formation de gel,⁴⁸³ cristallisation^{35, 467, 484-489}), de température,⁴⁷¹ de pH,⁴⁷¹ l'application d'un champ électrique⁴⁹⁰ ou encore la pression hydrostatique⁴⁹¹ peuvent induire un changement d'état constitutionnel d'un système dynamique.

La concentration peut également affecter la constitution d'un système dynamique.^{139, 482, 492, 493} A titre d'illustration, on peut citer le cas de l'auto-organisation de molécules amphiphiles qui génère des micelles au-delà d'une certaine concentration, la concentration micellaire critique. La dépendance constitutionnelle vis-à-vis de la concentration est le reflet direct de la morphologie des molécules. La morphologie des molécules confère une concentration effective et plus généralement un profil constitution-concentration. On peut noter que la nature, et donc la stabilité, des liaisons supramoléculaires ou des réactions covalentes réversibles ainsi que le nombre de sous-éléments constituant la structure auto-assemblée sont des composantes ayant un rôle important dans la définition du profil constitution-concentration.^{494, 495} Ces notions seront illustrées par les résultats expérimentaux décrits dans le chapitre III.

Outre l'amplification d'espèces qui se produit en réponse à l'application d'une pression informative sur un système dynamique, il est également possible de générer une évolution constitutionnelle dirigée opérant par sélection des sous-éléments les plus aptes à interagir avec la pression informative appliquée (Figure I, 51).^{8, 9} Il a ainsi été démontré qu'une bibliothèque dynamique pouvait, suite à l'addition d'un cation métallique, évoluer sélectivement en générant une structure de type grille.⁴⁹⁶⁻⁴⁹⁸ Les caractéristiques de l'auto-assemblage de la grille induisent la discrimination observée entre les sous-éléments de la bibliothèque en faveur de ceux qui portent la programmation conduisant à la grille.

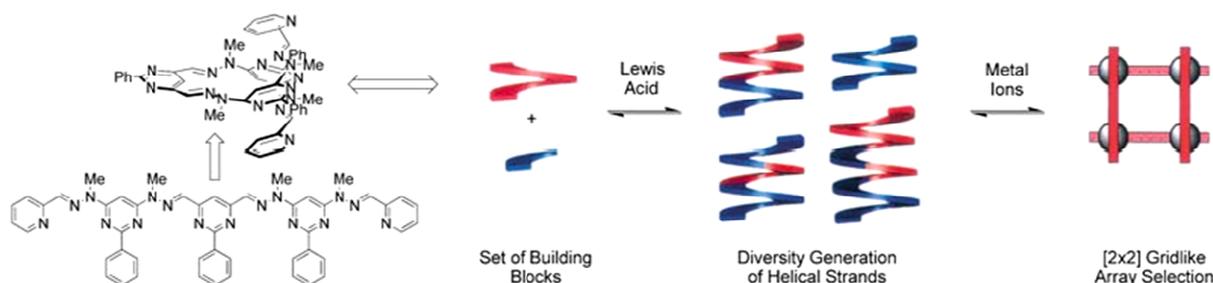


Figure I, 51 : Exemple de perturbation d'une bibliothèque dynamique résultant en une évolution constitutionnelle opérant par sélection.⁴⁹⁷

D'autres exemples témoignent une fois de plus de l'importance de la morphologie moléculaire. Il a ainsi été démontré que des effets de solvant pouvaient induire la formation de structure hélicoïdale⁴⁹⁹⁻⁵⁰² et que, étant donné la capacité de ces structures à reconnaître des substrats,^{499, 503-507} l'ajout d'un substrat à une bibliothèque dynamique d'hélices pouvait induire l'amplification de l'hélice la plus adaptée.⁵⁰⁸

2. Applications des systèmes constitutionnellement dynamiques

La chimie combinatoire dynamique a déjà révélé l'immense potentiel des systèmes constitutionnellement dynamiques. D'autres applications sont également en développement. L'utilisation de systèmes constitutionnellement dynamiques a ainsi par exemple permis de

découvrir de nouveaux catalyseurs en utilisant des substrats analogues d'états de transition.⁵⁰⁹⁻⁵¹¹

Il a également été montré qu'un changement constitutionnel se traduisant par des propriétés optiques pouvait servir à la détection de l'effecteur qui induit cette modification. Le système détecte ainsi son propre effecteur.^{251, 252} Cette méthode de détection ne fait ainsi pas seulement appel à un changement structurel³⁸² mais également à un changement constitutionnel. Des bibliothèques dynamiques de colorants ont été conçues et permettent l'identification d'acides aminés.^{512, 513}

L'utilisation de polymères dynamiques,¹⁹⁹ supramoléculaires^{198, 200-202} et/ou covalents,^{270, 271} permet de concevoir des matériaux adaptables dont les propriétés sont modulées par la constitution du système. Il a ainsi été démontré, comme cela a déjà été mentionné, que l'incorporation et la décorporation²⁷³ de monomères ou encore l'échange de monomères entre deux polymères pouvait modifier considérablement les propriétés mécaniques²⁷⁴ ou optiques^{209, 275-277} de ces polymères dynamiques (Figure I, 19). L'utilisation de polymères dynamiques permet également, par la modification constitutionnelle de la séquence de monomères, d'induire une modification des propriétés de transport de cations métalliques.⁵¹⁴

On peut, à ce stade, faire une analogie avec l'exemple biologique des microtubules, qui ont été précédemment présentés. Les microtubules sont des polymères dynamiques composés de monomères α et β -tubulines jouant un rôle important dans les processus de transport de vésicules et également dans certaines étapes de la division chromosomique. Ce sont également des cibles thérapeutiques. Les molécules développées à ce jour afin d'interférer avec les processus impliquant les microtubules agissent suivant deux mécanismes totalement différents. Alors que colchicine induit la dépolymérisation en se fixant aux tubulines, le paclitaxel (Taxol) induit une hyperstabilisation du polymère qui perd ainsi son caractère dynamique. Il est ainsi intéressant de noter que la perte de cette caractéristique de dynamique constitutionnelle inhibe la fonction des microtubules.

D. Vers la chimie des systèmes complexes et adaptatifs

La chimie dynamique constitutionnelle offre une nouvelle façon de penser la chimie. Pendant plus d'un siècle et demi, depuis la première préparation synthétique de l'urée décrite par Friedrich Wöhler en 1828,¹⁰² la chimie s'est efforcée de décrire de nouvelles méthodes de préparation et d'analyse de composés définis stables. La chimie supramoléculaire a ensuite démontré qu'une molécule ne doit pas être considérée comme une entité isolée mais comme un élément d'une population qui contient d'autres individus avec lesquels elle peut interagir par des interactions non-covalentes. L'essor de la chimie dynamique constitutionnelle permet ainsi de développer ce champ de la chimie des systèmes.^{515, 516} Un système est défini par un groupe constitutionnel dont les éléments sont reliés entre eux par des réseaux constitutionnels.⁵¹⁷ De plus, des réseaux de systèmes peuvent également s'établir de la même façon. Un parallèle peut être fait avec l'organisation de nos sociétés qui présente, à de multiples niveaux et dans divers domaines, des organisations complexes en système.⁵¹⁸ De l'étude de la dynamique moléculaire illustrée par l'analyse conformationnelle et stéréochimique à la chimie supramoléculaire puis vers la chimie des systèmes adaptatifs, la chimie franchit ainsi des étapes qui l'amènent vers une complexité toujours plus grande. Dépasant par son côté créatif le domaine de la biologie des systèmes,⁵¹⁹⁻⁵²¹ qui est intensément étudié dans le but de comprendre l'organisation complexe, dans l'espace et le temps, de la matière dans les organismes vivants,^{519, 522} ce domaine permet au chimiste de tester sa capacité à développer des chemins artificiels, non utilisés par l'évolution pré-Darwinienne,⁵²³ afin de mieux comprendre les mécanismes de l'organisation de la matière complexe^{524, 525} au sein de systèmes ouverts.⁵²⁶⁻⁵²⁸

La conception de systèmes évoluant hors équilibres thermodynamiques est un domaine fondamental étant donné l'importance de ces phénomènes cinétiques dans l'origine et le maintien de la vie.⁵²⁹ En ce sens il est important de se pencher sur l'étude de systèmes ouverts plongés dans un champ non homogène. On peut penser à l'utilisation d'un champ gravitationnel, électrique ou temporel. Ce dernier permet ainsi de définir une histoire, parsemée d'événements, propre à chaque système adaptatif et pouvant conduire à l'émergence de propriétés tout à fait originales telle que la capacité de mémorisation et d'apprentissage. L'évolution des espèces au sens de Darwin est également une conséquence directe de l'unidirectionnalité temporelle. L'utilisation de processus cinétiques au sein de systèmes dynamiques pourrait ainsi conduire à l'émergence de propriétés particulières en imposant une direction au système.⁵³⁰ En ce sens, la propriété de certaines molécules à catalyser leur propre formation⁵³¹⁻⁵⁴⁵ ou à catalyser la formation d'espèces complémentaires présente un intérêt tout particulier car cela permet d'amplifier un processus favorisé par les conditions environnementales, même s'il est initialement mineur. On peut noter qu'une hypothèse sur l'origine de l'homochiralité sur Terre fait usage de cette notion d'amplification et que des processus d'amplification sont également évoqués pour expliquer l'apparition des biopolymères tels que les protéines, l'ADN et l'ARN dont l'apparition paraît autrement extrêmement improbable.^{420, 546} La capacité de « reproduction » de molécules synthétiques permet ainsi d'entrevoir l'étude de l'évolution, au sens Darwinien du terme, de systèmes synthétiques.

Outre l'évolution de systèmes dans le temps, l'évolution dans l'espace est également un aspect important à étudier. Les membranes et vésicules permettent de clore une portion de l'espace, ce qui permet d'envisager que différents processus évolutifs peuvent s'y produire. L'étude de l'évolution de systèmes biologiques au sein d'un environnement clos tel qu'une microgoutte est ainsi d'un intérêt particulier.⁵⁴⁷ La réaction oscillante BZ⁵⁴⁸ constitue un exemple de système évoluant hors équilibre dans l'espace et le temps. Des phénomènes intéressants d'ondes chimiques se propageant dans l'espace spatio-temporel ont ainsi été décrits.⁵⁴⁹

Dans la quête de la compréhension des phénomènes d'auto-organisation de la matière qui a conduit à l'univers que nous connaissons actuellement, l'étude de systèmes chimiques peut ainsi apporter des éléments d'information concernant l'émergence de la complexité et l'explication de la transition entre la matière inerte et la matière vivante.^{550, 551} En ajoutant la dimension constitutionnelle, la chimie peut ainsi tirer profit de l'étude de systèmes dans un espace à 5 dimensions.⁴¹⁹

V. Positionnement du projet de recherche

Il a été montré lors de cette introduction que la morphologie est une part très importante de l'information moléculaire qui influence profondément les processus d'auto-organisation, moléculaire et supramoléculaire, de la matière.

La chimie dynamique constitutionnelle offre la possibilité d'explorer la dimension constitutionnelle de systèmes dynamiques auto-organisés.

Étant donné l'importance et l'ampleur de ce champ de connaissance qui reste à développer, il est ainsi fondamental d'étudier le lien existant entre l'information morphologique et l'évolution de systèmes constitutionnellement dynamiques.

L'objet de ce manuscrit porte ainsi sur l'étude du lien entre la morphologie moléculaire et la constitution de systèmes dynamiques auto-organisés. La question à laquelle ce travail tente de répondre est de savoir s'il est possible de manipuler de l'information morphologique afin de contrôler la constitution de systèmes constitutionnellement dynamiques.

VI. Références

1. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
2. Supramolecular Chemistry, J.-M. Lehn, *Science*, **1993**, 260, 1762-1763.
3. Supramolecular Chemistry - Scope and Perspectives. Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture), J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1988**, 27, 89-112.
4. 40 years of Supramolecular Chemistry, F. Diederich, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, 46, 1-2, 68-69.
5. What chemists want to know, P. Ball, *Nature*, **2006**, 442, 7102, 500-502.
6. What don't we know ?, *Science*, **2005**, 309, 5731, 78-102.
7. Supramolecular chemistry: from molecular information towards self-organization and complex matter, J.-M. Lehn, *Reports on Progress in Physics*, **2004**, 67, 3, 249-265.
8. Toward complex matter: Supramolecular chemistry and self-organization, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4763-4768.
9. Toward self-organization and complex matter, J.-M. Lehn, *Science*, **2002**, 295, 5564, 2400-2403.
10. E. Fischer, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1894**, 27, 2985-2993.
11. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/index.html.
12. Drug discovery: A historical perspective, J. Drews, *Science*, **2000**, 287, 5460, 1960-1964.
13. Binding energy and catalysis: The implications for transition-state analogs and catalytic antibodies, M. M. Mader, P. A. Bartlett, *Chemical Reviews*, **1997**, 97, 5, 1281-1301.
14. Catalytic Antibodies, A. Tramontano, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Science*, **1986**, 234, 1566-1570.
15. Carbohydrate recognition through noncovalent interactions: A challenge for biomimetic and supramolecular chemistry, A. P. Davis, R. S. Wareham, *Angewandte Chemie-International Edition*, **1999**, 38, 20, 2978-2996.
16. Molecular recognition of protein-ligand complexes: Applications to drug design, R. E. Babine, S. L. Bender, *Chemical Reviews*, **1997**, 97, 5, 1359-1472.
17. The Key-Lock Theory and the Induced Fit Theory, D. E. Koshland, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1994**, 33, 2375-2378.
18. Evidence for Conformation Changes Induced by Substrates of Phosphoglucomutase, J. A. Yankeelov, D. E. Koshland, *The Journal of Biological Chemistry*, **1965**, 240, 4, 1593-1602.
19. Alfred Werner revisited: The coordination chemistry of anions, K. Bowman-James, *Accounts of Chemical Research*, **2005**, 38, 8, 671-678.
20. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1913/index.html.
21. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1954/index.html.
22. L. C. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press, **1939**.
23. Nature of forces between large molecules of biological interest, L. Pauling, *Nature*, **1948**, 161, 707-709.
24. Jean-Marie Lehn, C. Goodman, *Nature Chemical Biology*, **2007**, 3, 11, 685-685.
25. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1987/index.html.
26. The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes, D. J. Cram, *Science*, **1988**, 240, 760-767.
27. J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, **2007**.
28. OPLS Potential Functions for Nucleotide Bases. Relative Association Constants of Hydrogen-Bonded Base Pairs in Chloroform, J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgensen, *Journal of the American Chemical Society*, **1991**, 113, 2810-2819.
29. Importance of Secondary Interactions in Triply Hydrogen Bonded Complexes: Guanine-Cytosine vs Uracil-2,6-Diaminopyridine, W. L. Jorgensen, J. Pranata, *Journal of the American Chemical Society*, **1990**, 112, 2008-2010.
30. On the attribution and additivity of binding energies, W. P. Jencks, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1981**, 78, 7, 4046-4050.
31. Polyvalent interactions in biological systems: Implications for design and use of multivalent ligands and inhibitors, M. Mammen, S. K. Choi, G. M. Whitesides, *Angewandte Chemie-International Edition*, **1998**, 37, 20, 2755-2794.
32. Messages in molecules: Ligand/cation coding and self-recognition in a constitutionally dynamic system of heterometallic double helicates, A. Marquis, V. Smith, J. Harrowfield, J.-M. Lehn, H. Herschbach, R. Sanvito, E. Leize-Wagner, A. Van Dorsselaer, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, 12, 21, 5632-5641.
33. Programmed chemical systems: Multiple subprograms and multiple processing/expression of molecular information, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2000**, 6, 12, 2097-2102.

34. Multiple expression of molecular information: Enforced generation of different supramolecular inorganic architectures by processing of the same ligand information through specific coordination algorithms, D. P. Funeriu, J.-M. Lehn, K. M. Fromm, D. Fenske, *Chemistry-a European Journal*, **2000**, 6, 12, 2103-2111.
35. A molecular Solomon link, C. D. Pentecost, K. S. Chichak, A. J. Peters, G. W. V. Cave, S. J. Cantrill, J. F. Stoddart, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, 46, 1-2, 218-222.
36. Alternative splicing and genome complexity, D. Brett, H. Pospisil, J. Valcarcel, J. Reich, P. Bork, *Nature Genetics*, **2002**, 30, 1, 29-30.
37. Propagating conformational changes over long (and short) distances in proteins, E. W. Yu, D. E. Koshland, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2001**, 98, 17, 9517-9520.
38. Allosteric regulation and catalysis emerge via a common route, N. M. Goodey, S. J. Benkovic, *Nature Chemical Biology*, **2008**, 4, 8, 474-482.
39. Allosteric mechanisms of signal transduction, J. P. Changeux, S. J. Edelstein, *Science*, **2005**, 308, 5727, 1424-1428.
40. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1965/index.html.
41. On the Nature of Allosteric Transitions: A Plausible Model, J. Monod, J. Wyman, J.-P. Changeux, *Journal of Molecular Biology*, **1965**, 12, 88-118.
42. Allosteric Proteins and Cellular Control Systems, J. Monod, J.-P. Changeux, F. Jacob, *Journal of Molecular Biology*, **1963**, 6, 306-329.
43. Ce terme est dérivé du grec *allos* signifiant autre et *stereos* signifiant site, espace.
44. Allosteric supramolecular receptors and catalysts, L. Kovbasyuk, R. Kramer, *Chemical Reviews*, **2004**, 104, 6, 3161-3187.
45. A supramolecular approach to an allosteric catalyst, N. C. Gianneschi, P. A. Bertin, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, 125, 35, 10508-10509.
46. Positive allosteric systems designed on dynamic supramolecular scaffolds: Toward switching and amplification of guest affinity and selectivity, S. Shinkai, M. Ikeda, A. Sugasaki, M. Takeuchi, *Accounts of Chemical Research*, **2001**, 34, 6, 494-503.
47. Capturing cooperativity, [Anon], *Nature Chemical Biology*, **2008**, 4, 8, 433-433.
48. Cooperativity and biological complexity, A. Whitty, *Nature Chemical Biology*, **2008**, 4, 8, 435-439.
49. Cooperativity in macromolecular assembly, J. R. Williamson, *Nature Chemical Biology*, **2008**, 4, 8, 458-465.
50. Cooperative Binding to Macromolecules. A Formal Approach, B. Perlmutter-Hayman, *Accounts of Chemical Research*, **1986**, 19, 90-96.
51. Multivalency and cooperativity in supramolecular chemistry, J. D. Badjic, A. Nelson, S. J. Cantrill, W. B. Turnbull, J. F. Stoddart, *Accounts of Chemical Research*, **2005**, 38, 9, 723-732.
52. A simple thermodynamic model for quantitatively addressing cooperativity in multicomponent self-assembly processes - Part 2: Extension to multimetallic helicates possessing different binding sites, J. Hamacek, M. Borkovec, C. Piguet, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, 11, 18, 5227-5237.
53. A simple thermodynamic model for quantitatively addressing cooperativity in multicomponent self-assembly processes - Part 1: Theoretical concepts and application to monometallic coordination complexes and bimetallic helicates possessing identical binding sites, J. Hamacek, M. Borkovec, C. Piguet, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, 11, 18, 5217-5226.
54. Assessment of cooperativity in self-assembly, G. Ercolani, *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, 125, 51, 16097-16103.
55. Self-assembly of tricuprous double helicates: Thermodynamics, kinetics, and mechanism, N. Fatin-Rouge, S. Blanc, A. Pfeil, A. Rigault, A. M. Albrecht-Gary, J.-M. Lehn, *Helvetica Chimica Acta*, **2001**, 84, 6, 1694-1711.
56. Correlation of Structure and Function in Enzyme Action, D. E. Koshland, *Science*, **1963**, 142, 3599, 1533-1541.
57. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1972/index.html.
58. Protein Design with L- and D- α -Amino Acid Structures as the Alphabet, S. Durani, *Accounts of Chemical Research*, **2008**, DOI 10.1021/ar700265t.
59. Shape-Programmable Macromolecules, C. E. Schafmeister, Z. Z. Brown, S. Gupta, *Accounts of Chemical Research*, **2008**, DOI 10.1021/ar700283y.
60. Protein folding, J. R. Winkler, H. B. Gray, *Accounts of Chemical Research*, **1998**, 31, 11, 698-698.
61. Molecular chaperones - Cellular machines for protein folding, S. Walter, J. Buchner, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2002**, 41, 7, 1098-1113.
62. The Chaperonin ATPase Cycle: Mechanism of Allosteric Switching and Movements of Substrate-Binding Domains in GroEL, A. M. Roseman, S. Chen, H. White, K. Braig, H. R. Saibil, *Cell*, **1996**, 87, 241-251.

63. M. Gross, *La vie excentrique*, Ed. Belin, **2003**.
64. Pathways towards and away from Alzheimer's disease, M. P. Mattson, *Nature*, **2004**, *430*, 7000, 631-639.
65. Neurodegenerative diseases and oxidative stress, K. J. Barnham, C. L. Masters, A. I. Bush, *Nature Reviews Drug Discovery*, **2004**, *3*, 3, 205-214.
66. Prions, S. B. Prusiner, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1998**, *95*, 23, 13363-13383.
67. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1997/index.html.
68. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1962/index.html.
69. Supramolecular DNA recognition, M. J. Hannon, *Chemical Society Reviews*, **2007**, *36*, 2, 280-295.
70. Riboswitches control fundamental biochemical pathways in *Bacillus subtilis* and other bacteria, M. Mandal, B. Boese, J. E. Barrick, W. C. Winkler, R. R. Breaker, *Cell*, **2003**, *113*, 5, 577-586.
71. The Configuration of Random Polypeptide Chains. I. Experimental Results, D. A. Brant, P. J. Flory, *Journal of the American Chemical Society*, **1965**, *87*, 13, 2788-2791.
72. Chemistry - A new twist on molecular shape, F. Weinhold, *Nature*, **2001**, *411*, 6837, 539-541.
73. Single- and Double-Stranded Helical Polymers: Synthesis, Structures, and Functions, E. Yashima, K. Maeda, Y. Furusho, *Accounts of Chemical Research*, **2008**, DOI 10.1021/ar800091w.
74. Self-assembly of supramolecular polymers into tunable helical structures, H. J. Kim, Y. B. Lim, M. Lee, *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry*, **2008**, *46*, 6, 1925-1935.
75. Synthetic helical polymers: Conformation and function, T. Nakano, Y. Okamoto, *Chemical Reviews*, **2001**, *101*, 12, 4013-4038.
76. Detection and amplification of chirality by helical polymers, E. Yashima, K. Maeda, T. Nishimura, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, *10*, 1, 42-51.
77. Hollow Crescents, Helices, and Macrocycles from Enforced Folding and Folding-Assisted Macrocyclization, B. Gong, *Accounts of Chemical Research*, **2008**, DOI 10.1021/ar700266f.
78. Interplay among side chain sequence, backbone composition, and residue rigidification in polypeptide folding and assembly, W. S. Horne, J. L. Price, S. H. Gellman, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2008**, *105*, 27, 9151-9156.
79. Foldamers with Heterogeneous Backbones, W. S. Horne, S. H. Gellman, *Accounts of Chemical Research*, **2008**, DOI 10.1021/ar800009n.
80. Converting sequences of aromatic amino acid monomers into functional three-dimensional structures: Second-generation helical capsules, C. Bao, B. Kauffmann, Q. Gan, K. Srinivas, H. Jiang, I. Huc, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, *47*, 22, 4153-4156.
81. Proteomorphous objects from abiotic backbones, N. Delsuc, J. M. Leger, S. Massip, I. Huc, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 1-2, 214-217.
82. Development and biological assessment of fully water-soluble helical aromatic amide foldamers, E. R. Gillies, F. Deiss, C. Staedel, J. M. Schmitter, I. Huc, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 22, 4081-4084.
83. Synthetic non-peptide mimetics of α -helices, J. M. Davis, L. K. Tsou, A. D. Hamilton, *Chemical Society Reviews*, **2007**, *36*, 2, 326-334.
84. Chiral poly(ureidophthalimide) foldamers in water, R. W. Sinkeldam, M. H. C. J. van Houtem, K. Pieterse, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 23, 6129-6137.
85. Helicity-encoded molecular strands: Efficient access by the hydrazone route and structural features, J. L. Schmitt, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Helvetica Chimica Acta*, **2003**, *86*, 5, 1598-1624.
86. Helical self-organization and hierarchical self-assembly of an oligoheterocyclic pyridine-pyridazine strand into extended supramolecular fibers, L. A. Cuccia, E. Ruiz, J.-M. Lehn, J. C. Homo, M. Schmutz, *Chemistry-a European Journal*, **2002**, *8*, 15, 3448-3457.
87. Helical molecular programming: Supramolecular double helices by dimerization of helical oligopyridine-dicarboxamide strands, V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2001**, *7*, 13, 2810-2820.
88. Helical molecular programming: Folding of oligopyridine-dicarboxamides into molecular single helices, V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2001**, *7*, 13, 2798-2809.
89. A field guide to foldamers, D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chemical Reviews*, **2001**, *101*, 12, 3893-4011.
90. Interconversion of single and double helices formed from synthetic molecular strands, V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, M. J. Krische, J.-M. Lehn, *Nature*, **2000**, *407*, 6805, 720-723.
91. Enforced helicity: Efficient access to self-organized helical molecular strands by the imine route, K. M. Gardinier, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2000**, *6*, 22, 4124-4131.
92. Helicity coding: Programmed molecular self-organization of achiral nonbiological strands into multiterm helical superstructures: Synthesis and characterization of alternating pyridine-pyrimidine oligomers, M. Ohkita, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chemistry-a European Journal*, **1999**, *5*, 12, 3471-3481.

93. Residue-based control of helix shape in beta-peptide oligomers, D. H. Appella, L. A. Christianson, D. A. Klein, D. R. Powell, X. L. Huang, J. J. Barchi, S. H. Gellman, *Nature*, **1997**, 387, 6631, 381-384.
94. α -Peptide Foldamers: Robust Helix Formation in a New Family of α -Amino Acid Oligomers, D. H. Appella, L. A. Christianson, I. L. Karle, D. R. Powell, S. H. Gellman, *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, 118, 13071-13072.
95. Self-assembly of non-biological polymeric strands undergoing enforced helical self-organization, J. L. Schmitt, J.-M. Lehn, *Helvetica Chimica Acta*, **2003**, 86, 10, 3417-3426.
96. Helical self-assembled polymers from cooperative stacking of hydrogen-bonded pairs, J. H. K. K. Hirschberg, L. Brunsveld, A. Ramzi, J. A. J. M. Vekemans, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Nature*, **2000**, 407, 6801, 167-170.
97. Selective molecular recognition, C-H bond activation, and catalysis in nanoscale reaction vessels, D. Fiedler, D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Accounts of Chemical Research*, **2005**, 38, 4, 349-358.
98. Use of Molecular Recognition To Drive Chemical Evolution: Mechanisms of an Automated Genetic Algorithm Implementation, A. V. Eliseev, M. I. Nelen, *Chemistry A European Journal*, **1998**, 4, 5, 825-834.
99. Use of Molecular Recognition To Drive Chemical Evolution. 1. Controlling the Composition of an Equilibrating Mixture of Simple Arginine Receptors, A. V. Eliseev, M. I. Nelen, *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, 119, 1147-1148.
100. Template-induced and molecular recognition directed hierarchical generation of supramolecular assemblies from molecular strands, V. Berl, M. J. Krische, I. Huc, J.-M. Lehn, M. Schmutz, *Chemistry-a European Journal*, **2000**, 6, 11, 1938-1946.
101. Induced Fit Selection of a Barbiturate Receptor from a Dynamic Structural and Conformational/Configurational Library, V. Berl, I. Huc, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *European Journal of Organic Chemistry*, **1999**, 3089-3094.
102. F. Wöhler, *Poggendorfs Ann. Physik*, **1828**, 12, 253.
103. La beauté dans la chimie supramoléculaire, J.-M. Lehn, V. Berl, *Clarté - Grandes Signatures*, **2008**, 3, 28-47.
104. The chemistry of form, S. Mann, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2000**, 39, 19, 3393-3406.
105. The bottom-up approach to molecular-level devices and machines, V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Chemistry-a European Journal*, **2002**, 8, 24, 5524-5532.
106. M. Berthelot, *Chimie Organique Fondée sur la Synthèse*, Mallet-Bachelier, Paris, **1860**, 2, 811.
107. Nano-chemistry and scanning probe nanolithographies, R. Garcia, R. V. Martinez, J. Martinez, *Chemical Society Reviews*, **2006**, 35, 1, 29-38.
108. Nanopatterns with biological functions, T. Blattler, C. Huwiler, M. Ochsner, B. Stadler, H. Solak, J. Voros, H. M. Grandin, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **2006**, 6, 8, 2237-2264.
109. Towards industrial-scale molecular nanolithography, F. Stellacci, *Advanced Functional Materials*, **2006**, 16, 1, 15-16.
110. Nanolithography and nanochemistry: Probe-related patterning techniques and chemical modification for nanometer-sized devices, D. Wouters, U. S. Schubert, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, 43, 19, 2480-2495.
111. The evolution of dip-pen nanolithography, D. S. Ginger, H. Zhang, C. A. Mirkin, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, 43, 1, 30-45.
112. Nanoscience and nanotechnology: A personal view of a chemist, V. Balzani, *Small*, **2005**, 1, 3, 278-283.
113. Kinetically controlled, shape-directed assembly of nanorods, J. W. Ciszek, L. Huang, Y. Wang, C. A. Mirkin, *Small*, **2008**, 4, 2, 206-210.
114. Supramolecular chemistry and self-assembly, F. M. Menger, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4818-4822.
115. Controlled submolecular translational motion in synthesis: A mechanically interlocking auxiliary, J. S. Hannam, S. M. Lacy, D. A. Leigh, C. G. Saiz, A. M. Z. Slawin, S. G. Stichelell, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, 43, 25, 3260-3264.
116. Chemical synthesis gets a fillip from molecular recognition and self-assembly processes, J. F. Stoddart, H. R. Tseng, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4797-4800.
117. Synthesis beyond the molecule, D. N. Reinhoudt, M. Crego-Calama, *Science*, **2002**, 295, 5564, 2403-2407.
118. Noncovalent Synthesis: Using Physical-Organic Chemistry To Make Aggregates, G. M. Whitesides, E. E. Simanek, J. P. Mathias, C. T. Seto, D. N. Chin, M. Mammen, D. M. Gordon, *Accounts of Chemical Research*, **1995**, 28, 37-44.

119. Supramolecules by design, D. L. Caulder, K. N. Raymond, *Accounts of Chemical Research*, **1999**, 32, 11, 975-982.
120. Creating complexity - the beauty and logic of synthesis, N. Hall, *Chemical Communications*, **2003**, 6, 661-664.
121. Supramolecular assembly dynamics, A. V. Davis, R. M. Yeh, K. N. Raymond, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4793-4796.
122. The Compleat Coordination Chemistry - One Practitioner's Perspective, D. H. Busch, *Chemical Reviews*, **1993**, 93, 847-860.
123. Main group supramolecular chemistry, M. A. Pitt, D. W. Johnson, *Chemical Society Reviews*, **2007**, 36, 9, 1441-1453.
124. Artificial molecular double-stranded helices, M. Albrecht, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2005**, 44, 40, 6448-6451.
125. "Let's twist again" - Double-stranded, triple-stranded, and circular helicates, M. Albrecht, *Chemical Reviews*, **2001**, 101, 11, 3457-3497.
126. Helicates as versatile supramolecular complexes, C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chemical Reviews*, **1997**, 97, 6, 2005-2062.
127. J.-M. Lehn, A. Marquis-Rigault, J. Siegel, J. M. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1987**, 84, 2565.
128. Synthesis and properties of silver(I) and copper(I) helicates with imine-bridged oligobipyridine ligands, R. Stiller, J.-M. Lehn, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **1998**, 7, 977-982.
129. Anion Helicates: Double Strand Helical Self-Assembly of Chiral Bicyclic Guanidinium Dimers and Tetramers around Sulfate Templates, J. Sanchez-Quesada, C. Seel, P. Prados, J. d. Mendoza, *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, 118, 277-278.
130. Self-Assembly of a Circular Double Helicate, B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1996**, 35, 16, 1838-1840.
131. Grid-type metal ion architectures: Functional metallosupramolecular arrays, M. Ruben, J. Rojo, F. J. Romero-Salguero, L. H. Uppadine, J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, 43, 28, 3644-3662.
132. Programmable self-assembly of metal ions inside artificial DNA duplexes, K. Tanaka, G. H. Clever, Y. Takezawa, Y. Yamada, C. Kaul, M. Shionoya, T. Carell, *Nature Nanotechnology*, **2006**, 1, 3, 190-U195.
133. A discrete self-assembled metal array in artificial DNA, K. Tanaka, A. Tengeiji, T. Kato, N. Toyama, M. Shionoya, *Science*, **2003**, 299, 5610, 1212-1213.
134. Artificial β -Barrels, N. Sakai, J. Mareda, S. Matile, *Accounts of Chemical Research*, **2008**, DOI 10.1021/ar700229r.
135. En route to supramolecular functional plasticity: artificial beta-barrels, the barrel-stave motif, and related approaches, S. Matile, *Chemical Society Reviews*, **2001**, 30, 3, 158-167.
136. Self-assembled rigid-rod ionophores, N. Sakai, N. Majumdar, S. Matile, *Journal of the American Chemical Society*, **1999**, 121, 17, 4294-4295.
137. High-symmetry coordination cages via self-assembly, S. R. Seidel, P. J. Stang, *Accounts of Chemical Research*, **2002**, 35, 11, 972-983.
138. Self-assembly of discrete cyclic nanostructures mediated by transition metals, S. Leininger, B. Olenyuk, P. J. Stang, *Chemical Reviews*, **2000**, 100, 3, 853-907.
139. Self-assembly of [2]catenanes containing metals in their backbones, M. Fujita, *Accounts of Chemical Research*, **1999**, 32, 1, 53-61.
140. Metal-directed self-assembly of two- and three-dimensional synthetic receptors, M. Fujita, *Chemical Society Reviews*, **1998**, 27, 6, 417-425.
141. Self-assembly, symmetry, and molecular architecture: Coordination as the motif in the rational design of supramolecular metallacyclic polygons and polyhedra, P. J. Stang, B. Olenyuk, *Accounts of Chemical Research*, **1997**, 30, 12, 502-518.
142. Noncovalent assembly of functional groups on Calix[4]arene molecular boxes, P. Timmerman, R. H. Vreekamp, R. Hulst, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, K. Rissanen, K. A. Udachin, J. Ripmeester, *Chemistry-a European Journal*, **1997**, 3, 11, 1823-1832.
143. Solid-state Structures of "Rosette" and "Crinkled Tape" Motifs Derived from the Cyanuric Acid-Melamine Lattice, J. A. Zerkowski, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *Journal of the American Chemical Society*, **1992**, 114, 5473-5475.
144. Self-Assembling Supramolecular Complexes, D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chemical Reviews*, **1995**, 95, 2229-2260.
145. Approaching supramolecular functionality, C. A. Schalley, A. Lutzen, M. Albrecht, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, 10, 5, 1072-1080.

146. Spin crossover in a supramolecular Fe-4(II) [2 x 2] grid triggered by temperature, pressure, and light, E. Breuning, M. Ruben, J.-M. Lehn, F. Renz, Y. Garcia, V. Ksenofontov, P. Gutlich, E. Wegelius, K. Rissanen, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2000**, *39*, 14, 2504.
147. Exploring supramolecular interactions and architectures by scanning force microscopies, P. Samori, *Chemical Society Reviews*, **2005**, *34*, 7, 551-561.
148. Patterning self-assembled monolayers, R. K. Smith, P. A. Lewis, P. S. Weiss, *Progress in Surface Science*, **2004**, *75*, 1-2, 1-68.
149. Addressing metal centres in supramolecular assemblies, M. Ruben, J.-M. Lehn, P. Muller, *Chemical Society Reviews*, **2006**, *35*, 11, 1056-1067.
150. Transition metal-complexed catenanes and rotaxanes as molecular machine prototypes, J. P. Sauvage, *Chemical Communications*, **2005**, 12, 1507-1510.
151. Quantitative and spontaneous formation of a doubly interlocking [2]catenane using copper(I) and palladium(II) as templating and assembling centers, F. Ibukuro, M. Fujita, K. Yamaguchi, J. P. Sauvage, *Journal of the American Chemical Society*, **1999**, *121*, 47, 11014-11015.
152. Supramolecular topology, G. A. Breault, C. A. Hunter, P. C. Mayers, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 17, 5265-5293.
153. Transition metal-containing rotaxanes and catenanes in motion: Toward molecular machines and motors, J. P. Sauvage, *Accounts of Chemical Research*, **1998**, *31*, 10, 611-619.
154. Templated Synthesis of Interlocked Macrocyclic Ligands: The Catenands C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, J.-M. Kern, *Journal of the American Chemical Society*, **1984**, *106*, 3043-3045.
155. New family of molecules: the metallo-catenanes, C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, J.-P. Kintzinger, *Tetrahedron Letters*, **1983**, *24*, 5095-5098.
156. Supramolecular templating in thermodynamically controlled synthesis, R. L. E. Furlan, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, *99*, 8, 4801-4804.
157. N. N. P. Moonen, A. H. Flood, J. Fernández, J. F. Stoddart, *Towards a Rational Design of Molecular Switches and Sensors from their Basic Building Blocks*, *Molecular Machines*, Vol. 262, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, **2005**.
158. Dynamic donor-acceptor [2]catenanes, O. S. Miljanic, J. F. Stoddart, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2007**, *104*, 32, 12966-12970.
159. E. R. Kay, D. A. Leigh, *Hydrogen Bond-Assembled Synthetic Molecular Motors and Machines*, *Molecular Machines*, Vol. 262, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, **2005**.
160. *Molecular Catenanes Rotaxanes and Knots*, Ed. J.-P. Sauvage, C. O. Dietrich-Buchecker, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
161. Making molecular machines work, W. R. Browne, B. L. Feringa, *Nature Nanotechnology*, **2006**, *1*, 1, 25-35.
162. Molecular machines, V. Balzani, M. Gomez-Lopez, J. F. Stoddart, *Accounts of Chemical Research*, **1998**, *31*, 7, 405-414.
163. Artificial molecular machines, V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2000**, *39*, 19, 3349-3391.
164. *Special issue on "Molecular Machines": Accounts of Chemical Research*, **2001**, *34*, 409-522.
165. V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Molecular Devices and Machines - A Journey into the Nanoworld*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
166. *Molecular Machines, Topics in Current Chemistry*, Springer Berlin, Heidelberg, **2005**, 262.
167. Synthetic molecular motors and mechanical machines, E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 1-2, 72-191.
168. D. H. Busch, *Templates in Chemistry II, Topics in Current Chemistry*, **2005**, 249.
169. Synthesizing macrocycles under thermodynamic control - Dynamic combinatorial libraries and templates, U. Luning, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **2004**, *49*, 1-2, 81-84.
170. How to synthesize macrocycles efficiently by using virtual combinatorial libraries, O. Storm, U. Luning, *Chemistry-a European Journal*, **2002**, *8*, 4, 793-798.
171. B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, *Macrocyclic Chemistry. Aspects of Organic and Inorganic Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1993**.
172. Developments in the synthesis and coordination chemistry of macrocyclic Schiff base ligands, S. M. Nelson, *Pure and Applied Chemistry*, **1980**, *52*, 2461-2476.
173. Reactions of Coordinated Ligands. X. The Formation and Properties of a Tetradentate Macrocyclic Ligand by the Self-Condensation of o-Aminobenzaldehyde in the Presence of Metal Ions, G. A. Melson, D. H. Busch, *Journal of the American Chemical Society*, **1964**, *86*, 4834-4837.
174. Olympiadane, D. B. Amabilino, P. R. Ashton, A. S. Reder, N. Spencer, J. F. Stoddart, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1994**, *33*, 12, 1286-1290.

175. Copper(I)- or iron(II)-templated synthesis of molecular knots containing two tetrahedral or octahedral coordination sites, G. Rapenne, C. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, *Journal of the American Chemical Society*, **1999**, *121*, 5, 994-1001.
176. Self-assembly at all scales, G. M. Whitesides, B. Grzybowski, *Science*, **2002**, *295*, 5564, 2418-2421.
177. π -Organogels of Self-Assembled *p*-Phenylenevinylenes: Soft Materials with Distinct Size, Shape, and Functions, A. Ajayaghosh, V. K. Praveen, *Accounts of Chemical Research*, **2007**, *40*, 8, 644-656.
178. Design and application of self-assembled low molecular weight hydrogels, M. de Loos, B. L. Feringa, J. H. van Esch, *European Journal of Organic Chemistry*, **2005**, *17*, 3615-3631.
179. Visible-light-harvesting organogel composed of cholesterol-based perylene derivatives, K. Sugiyasu, N. Fujita, S. Shinkai, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, *43*, 10, 1229-1233.
180. New functional materials based on self-assembling organogels: From serendipity towards design, J. H. van Esch, B. L. Feringa, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2000**, *39*, 13, 2263-2266.
181. J. V. Esch, F. Schoonbeek, M. D. loos, E. M. Veen, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Low molecular weight gelators for organic solvents*, *Supramolecular Science: Where It Is and Where It Is Going*, Ed. R. Ungaro, **1998**.
182. Discotic liquid crystals: From tailor-made synthesis to plastic electronics, S. Laschat, A. Baro, N. Steinke, F. Giesselmann, C. Hagele, G. Scalia, R. Judele, E. Kapatsina, S. Sauer, A. Schreivogel, M. Tosoni, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 26, 4832-4887.
183. Functional liquid-crystalline assemblies: Self-organized soft materials, T. Kato, N. Mizoshita, K. Kishimoto, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 1, 38-68.
184. Discotic liquid crystals 25 years on, R. J. Bushby, O. R. Lozman, *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, **2002**, *7*, 5-6, 343-354.
185. Liquid-crystalline physical gels, T. Kato, Y. Hirai, S. Nakaso, M. Moriyama, *Chemical Society Reviews*, **2007**, *36*, 12, 1857-1867.
186. Self-organisation in the assembly of gels from mixtures of different dendritic peptide building blocks, A. R. Hirst, B. Q. Huang, V. Castelletto, I. W. Hamley, D. K. Smith, *Chemistry-a European Journal*, **2007**, *13*, 8, 2180-2188.
187. Chiral recognition in bis-urea-based aggregates and organogels through cooperative interactions, M. de Loos, J. van Esch, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2001**, *40*, 3, 613-616.
188. A new urea gelator: incorporation of intra- and intermolecular hydrogen bonding for stable 1D self-assembly, K. Yabuuchi, E. Marfo-Owusu, T. Kato, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2003**, *1*, 19, 3464-3469.
189. Cyclohexane bis-urea compounds for the gelation of water and aqueous solutions, M. de Loos, A. Friggeri, J. van Esch, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2005**, *3*, 9, 1631-1639.
190. Supramolecular liquid crystals. Self-assembly of a trimeric supramolecular disk and its self-organization into a columnar discotic mesophase, M. Suarez, J.-M. Lehn, S. C. Zimmerman, A. Skoulios, B. Heinrich, *Journal of the American Chemical Society*, **1998**, *120*, 37, 9526-9532.
191. Beyond molecules: Self-assembly of mesoscopic and macroscopic components, G. M. Whitesides, M. Boncheva, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, *99*, 8, 4769-4774.
192. A thermally adjustable multicolor photochromic hydrogel, K. Matsubara, M. Watanabe, Y. Takeoka, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 10, 1688-1692.
193. Better living through nanopore chemistry, J. T. Hupp, K. R. Poepfelmeier, *Science*, **2005**, *309*, 5743, 2008-2009.
194. Physical chemistry - Trapped gas, G. Ferey, *Nature*, **2005**, *436*, 7048, 187-188.
195. Flexible porous metal-organic frameworks for a controlled drug delivery, P. Horcajada, C. Serre, G. Maurin, N. A. Ramsahye, F. Balas, M. Vallet-Regi, M. Sebban, F. Taulelle, G. Ferey, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 21, 6774-6780.
196. Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery, P. Horcajada, C. Serre, M. Vallet-Regi, M. Sebban, F. Taulelle, G. Ferey, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 36, 5974-5978.
197. Polymers get organized, D. G. Bucknall, H. L. Anderson, *Science*, **2003**, *302*, 5652, 1904-1905.
198. Materials science - Supramolecular polymers, T. F. A. Greef, E. W. Meijer, *Nature*, **2008**, *453*, 7192, 171-173.
199. Dynamers: dynamic molecular and supramolecular polymers, J.-M. Lehn, *Progress in Polymer Science*, **2005**, *30*, 8-9, 814-831.
200. Supramolecular polymer chemistry-scope and perspectives, J.-M. Lehn, *Polymer International*, **2002**, *51*, 10, 825-839.

201. Supramolecular polymers, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Chemical Reviews*, **2001**, *101*, 12, 4071-4097.
202. Supramolecular polymers, J. S. Moore, *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, **1999**, *4*, 2, 108-116.
203. Molecular Recognition Directed Self-Assembly of Supramolecular Liquid Crystalline Polymers from Complementary Chiral Components, C. Fouquey, J.-M. Lehn, A.-M. Levelut, *Advanced Materials*, **1990**, *2*, 5, 254-257.
204. On the characterization of dynamic supramolecular systems: A general mathematical association model for linear supramolecular copolymers and application on a complex two-component hydrogen-bonding system, F. G. J. Odille, S. Jossen, S. Stjernqvist, T. Ryden, K. Wanmark, *Chemistry-a European Journal*, **2007**, *13*, 34, 9617-9636.
205. Comparisons of Indefinite Self-Association Models, R. B. Martin, *Chemical Reviews*, **1996**, *96*, 8, 3043-3064.
206. Reversible polymers formed from self-complementary monomers using quadruple hydrogen bonding, R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. K. Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science*, **1997**, *278*, 5343, 1601-1604.
207. Supramolecular polymers generated from heterocomplementary monomers linked through multiple hydrogen-bonding arrays - Formation, characterization, and properties, V. Berl, M. Schmutz, M. J. Krische, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2002**, *8*, 5, 1227-1244.
208. Metallo-supramolecular approach toward functional coordination polymers, R. Dobrawa, F. Wurthner, *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry*, **2005**, *43*, 21, 4981-4995.
209. Metallo-dynamers: Neutral Double-Dynamic Metallo-supramolecular Polymers, C.-F. Chow, S. Fujii, J.-M. Lehn, *Chemistry An Asian Journal*, **2008**, DOI: 10.1002/asia.200800101.
210. Metallo-dynamers: Neutral dynamic metallo-supramolecular polymers displaying transformation of mechanical and optical properties on constitutional exchange, C. F. Chow, S. Fujii, J. M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 26, 5007-5010.
211. Supramolecular polymers formed from beta-cyclodextrins dimer linked by poly(ethylene glycol) and guest dimers, Y. Hasegawa, M. Miyauchi, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *Macromolecules*, **2005**, *38*, 9, 3724-3730.
212. Self-organization of a heteroditopic molecule to linear polymolecular arrays in solution, N. Yamaguchi, D. S. Nagvekar, H. W. Gibson, *Angewandte Chemie-International Edition*, **1998**, *37*, 17, 2361-2364.
213. Functional materials based on self-assembly of polymeric supramolecules, O. Ikkala, G. ten Brinke, *Science*, **2002**, *295*, 5564, 2407-2409.
214. Mendable polymers, S. D. Bergman, F. Wudl, *Journal of Materials Chemistry*, **2008**, *18*, 1, 41-62.
215. Materials science - The gift of healing, J. L. Mynar, T. Aida, *Nature*, **2008**, *451*, 7181, 895-896.
216. The appliance of science, V. Cleave, L. Leibler, *Nature Materials*, **2008**, *7*, 4, 265-266.
217. Self-healing and thermoreversible rubber from supramolecular assembly, P. Cordier, F. Tournilhac, C. Soulie-Ziakovic, L. Leibler, *Nature*, **2008**, *451*, 7181, 977-980.
218. A thermally re-mendable cross-linked polymeric material, X. X. Chen, M. A. Dam, K. Ono, A. Mal, H. B. Shen, S. R. Nutt, K. Sheran, F. Wudl, *Science*, **2002**, *295*, 5560, 1698-1702.
219. Supramolecular polymers at work, A. W. Bosman, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Materials Today*, **2004**, 34-39.
220. Applying biological principles to the assembly and selection of synthetic superstructures, L. M. Greig, D. Philp, *Chemical Society Reviews*, **2001**, *30*, 5, 287-302.
221. Self-Assembly in Natural and Unnatural Systems, D. Philp, J. F. Stoddart, *Angewandte Chemie-International Edition*, **1996**, *35*, 1154-1196.
222. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1982/press.html.
223. Self-organization of oligomeric helical stacks controlled by substrate binding in a tobacco mosaic virus like self-assembly process, A. Petitjean, H. Nierengarten, A. van Dorsselaer, J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, *43*, 28, 3695-3699.
224. Cation-promoted hierarchical formation of supramolecular assemblies of self-organized helical molecular components, A. Petitjean, L. A. Cuccia, J.-M. Lehn, H. Nierengarten, M. Schmutz, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2002**, *41*, 7, 1195.
225. Dynamic combinatorial chemistry, P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J. L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chemical Reviews*, **2006**, *106*, 9, 3652-3711.
226. Dynamic combinatorial chemistry and virtual combinatorial libraries, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **1999**, *5*, 9, 2455-2463.
227. Drug discovery by dynamic combinatorial libraries, O. Ramstrom, J.-M. Lehn, *Nature Reviews Drug Discovery*, **2002**, *1*, 1, 26-36.

228. Locking self-assembly: strategies and outcomes, J. A. Thomas, *Chemical Society Reviews*, **2007**, 36, 6, 856-868.
229. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/index.html.
230. Boronic acids in molecular self-assembly, N. Fujita, S. Shinkai, T. D. James, *Chemistry-an Asian Journal*, **2008**, 3, 7, 1076-1091.
231. A Photothermal Reversibly Crosslinkable Polymer System, J.-M. Chang, J. J. Aklonis, *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition*, **1983**, 21, 999-1004.
232. Time-Crosslink Density Reduction Investigated by Photochemical Scission, W.-N. Huang, J. J. Aklonis, *Journal of Macromolecular Science-Physic*, **1977**, B13, 2, 291-304.
233. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/index.html.
234. Cross-linking and modification of poly(ethylene terephthalate-co-2,6-anthracenedicarboxy by Diels-Alder reactions with maleimides, J. R. Jones, C. L. Liotta, D. M. Collard, D. A. Schiraldi, *Macromolecules*, **1999**, 32, 18, 5786-5792.
235. Reversible Gelation of Polyoxazoline by Means of Diels-Alder Reaction, Y. Chujo, K. Sada, T. Saegusa, *Macromolecules*, **1990**, 23, 2636-2641.
236. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering, P. A. Gunatillake, R. Adhikari, *European Cells and Materials*, **2003**, 5, 1-16.
237. Cleavable dendrimers, M. Gingras, J. M. Raimundo, Y. M. Chabre, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, 46, 7, 1010-1017.
238. Designing dendrimers for biological applications, C. C. Lee, J. A. MacKay, J. M. J. Frechet, F. C. Szoka, *Nature Biotechnology*, **2005**, 23, 12, 1517-1526.
239. Acetals as pH-sensitive linkages for drug delivery, E. R. Gillies, A. P. Goodwin, J. M. J. Frechet, *Bioconjugate Chemistry*, **2004**, 15, 6, 1254-1263.
240. Controlled release of volatiles under mild reaction conditions: From nature to everyday products, A. Herrmann, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, 46, 31, 5836-5863.
241. Controlled release of volatile aldehydes and ketones by reversible hydrazone formation - "classical" profragrances are getting dynamic, B. Levrand, Y. Ruff, J.-M. Lehn, A. Herrmann, *Chemical Communications*, **2006**, 28, 2965-2967.
242. Controlled release of volatile aldehydes and ketones from dynamic mixtures generated by reversible hydrazone formation, B. Levrand, W. Fieber, J.-M. Lehn, A. Herrmann, *Helvetica Chimica Acta*, **2007**, 90, 12, 2281-2314.
243. On the unpredictability of odor, C. S. Sell, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, 45, 38, 6254-6261.
244. H. Schiff, *Ann. Chem. (Paris)*, **1864**, 131, 118.
245. Imine-Forming Elimination Reactions. I. General Base and Acid Catalysis and Influence of the Nitrogen Substituent on Rates and Equilibria for Carbinolamine Dehydration, J. M. Sayer, M. Peskin, W. P. Jencks, *Journal of the American Chemical Society*, **1973**, 95, 13, 4277-4287.
246. Equilibria for Additions to the Carbonyl Group, E. G. Sander, W. P. Jencks, *Journal of the American Chemical Society*, **1968**, 90, 22, 6154-6162.
247. The Mechanism of Hydrolysis of Schiff Bases Derived from Aliphatic Amines, E. H. Cordes, W. P. Jencks, *Journal of the American Chemical Society*, **1963**, 85, 2843-2848.
248. On the Mechanism of Schiff Base Formation and Hydrolysis, E. H. Cordes, W. P. Jencks, *Journal of the American Chemical Society*, **1962**, 84, 832-837.
249. Direct composition analysis of a dynamic library of imines in an aqueous medium, S. Zameo, B. Vauzeilles, J. M. Beau, *European Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 24, 5441-5444.
250. Scandium(III) catalysis of transimination reactions. Independent and constitutionally coupled reversible processes, N. Giuseppone, J.-L. Schmitt, E. Schwartz, J.-M. Lehn, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, 127, 15, 5528-5539.
251. Tunable fluorene-based dynamers through constitutional dynamic chemistry, N. Giuseppone, G. Fuks, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, 12, 6, 1723-1735.
252. Constitutional dynamic self-sensing in a zinc(II)/polyiminofluorenes system, N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, 126, 37, 11448-11449.
253. Zirconium-mediated metathesis of imines: A study of the scope, longevity, and mechanism of a complicated catalytic system, R. L. Zuckerman, S. W. Krska, R. G. Bergman, *Journal of the American Chemical Society*, **2000**, 122, 5, 751-761.
254. Direct observation of the labile imine formation through single-crystal-to-single-crystal reactions in the pores of a porous coordination network, T. Haneda, M. Kawano, T. Kawamichi, M. Fujita, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, 130, 5, 1578.

255. Kinetic versus thermodynamic control during the formation of [2]rotaxanes by a dynamic template-directed clipping process, M. Horn, J. Ihringer, P. T. Glink, J. F. Stoddart, *Chemistry-a European Journal*, **2003**, 9, 17, 4046-4054.
256. Rotaxane formation under thermodynamic control, S. J. Cantrill, S. J. Rowan, J. F. Stoddart, *Organic Letters*, **1999**, 1, 9, 1363-1366.
257. Thermodynamic synthesis of rotaxanes by imine exchange, S. J. Rowan, J. F. Stoddart, *Organic Letters*, **1999**, 1, 12, 1913-1916.
258. Template-directed synthesis employing reversible imine bond formation, C. D. Meyer, C. S. Joiner, J. F. Stoddart, *Chemical Society Reviews*, **2007**, 36, 11, 1705-1723.
259. Covalent Enzyme-Substrate Intermediates, R. M. Bell, D. E. Koshland, *Science*, **1971**, 172, 1253-1256.
260. Signal transduction - The rhodopsin story continued, G. F. X. Schertler, *Nature*, **2008**, 453, 7193, 292-293.
261. Crystal structure of squid rhodopsin, M. Murakami, T. Kouyama, *Nature*, **2008**, 453, 7193, 363-U333.
262. Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor, K. Palczewski, T. Kumasaka, T. Hori, C. A. Behnke, H. Motoshima, B. A. Fox, I. Le Trong, D. C. Teller, T. Okada, R. E. Stenkamp, M. Yamamoto, M. Miyano, *Science*, **2000**, 289, 5480, 739-745.
263. A Facile Biomimetic Method for Oxidative Deamination of Primary Amines to Aldehydes via Transposition of an Imine Functionality, J. H. Babler, B. J. Invergo, *Journal of Organic Chemistry*, **1980**, 46, 1937-1938.
264. Transition state stabilization and alpha-amino carbon acidity in alanine racemase, D. T. Major, K. Nam, J. L. Gao, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, 25, 8114-8115.
265. N-Dealkylation of aliphatic amines and selective synthesis of monoalkylated aryl amines, D. Hollmann, S. Bähn, A. Tillack, M. Beller, *Chemical Communications*, **2008**, DOI: 10.1039/b803114b.
266. Hydrolytic Stability of Hydrazones and Oximes, J. Kalia, R. T. Raines, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **2008**, 47, 7523-7526.
267. Optimizing the reversibility of hydrazone formation for dynamic combinatorial chemistry, R. Nguyen, I. Huc, *Chemical Communications*, **2003**, 8, 942-943.
268. Imine exchange in O-aryl and O-alkyl oximes as a base reaction for aqueous 'dynamic' combinatorial libraries. A kinetic and thermodynamic study, V. A. Polyakov, M. I. Nelen, N. Nazarpak-Kandlousy, A. D. Ryabov, A. V. Eliseev, *Journal of Physical Organic Chemistry*, **1999**, 12, 5, 357-363.
269. Target-driven selection in a dynamic nitron library, S. M. Turega, C. Lorenz, J. W. Sadownik, D. Philp, *Chemical Communications*, **2008**, DOI: 10.1039/b805945d.
270. Dynamers: Polyacylhydrazone reversible covalent polymers, component exchange, and constitutional diversity, W. G. Skene, J.-M. P. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2004**, 101, 22, 8270-8275.
271. Glycodynamers: Dynamic analogs of arabinofuranoside oligosaccharides, Y. Ruff, J. M. Lehn, *Biopolymers*, **2008**, 89, 5, 486-496.
272. Double dynamers: molecular and supramolecular double dynamic polymers, E. Kolomiets, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2005**, 12, 1519-1521.
273. Dynamic polymer blends - component recombination between neat dynamic covalent polymers at room temperature, T. Ono, T. Nobori, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2005**, 12, 1522-1524.
274. Soft-to-hard transformation of the mechanical properties of dynamic covalent polymers through component incorporation, T. Ono, S. Fujii, T. Nobori, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2007**, 1, 46-48.
275. Optodynamers: expression of color and fluorescence at the interface between two films of different dynamic polymers, T. Ono, S. Fujii, T. Nobori, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2007**, 42, 4360-4362.
276. Glycodynamers: Fluorescent dynamic analogues of polysaccharides, Y. Ruff, J. M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, 47, 19, 3556-3559.
277. Metallodynamers: Neutral dynamic metallosupramolecular polymers displaying transformation of mechanical and optical properties on constitutional exchange, C. F. Chow, S. Fujii, J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, 46, 26, 5007-5010.
278. Structural selection in G-quartet-based hydrogels and controlled release of bioactive molecules, N. Sreenivasachary, J.-M. Lehn, *Chemistry-an Asian Journal*, **2008**, 3, 1, 134-139.
279. A perspective on enzyme catalysis, S. J. Benkovic, S. Hammes-Schiffer, *Science*, **2003**, 301, 5637, 1196-1202.
280. The depth of chemical time and the power of enzymes as catalysts, R. Wolfenden, M. J. Snider, *Accounts of Chemical Research*, **2001**, 34, 12, 938-945.
281. The pH-rate profile for the hydrolysis of a peptide bond, R. M. Smith, D. E. Hansen, *Journal of the American Chemical Society*, **1998**, 120, 35, 8910-8913.

282. Rates of Uncatalyzed Peptide Bond Hydrolysis in Neutral Solution and the Transition State Affinities of Proteases, A. Radzicka, R. Wolfenden, *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, *118*, 6105-6109.
283. A Proficient Enzyme, A. Radzicka, R. Wolfenden, *Science*, **1995**, *267*, 90-93.
284. From chemistry to biochemistry to catalysis to movement, W. P. Jencks, *Annual Review of Biochemistry*, **1997**, *66*, 1-18.
285. Entropic Contributions to Rate Accelerations in Enzymic and Intramolecular Reactions and the Chelate Effect, M. I. Page, W. P. Jencks, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1971**, *68*, 8, 1678-1683.
286. Alternative view of enzyme reactions, M. J. S. Dewar, D. M. Storch, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1985**, *82*, 2225-2229.
287. Rapid cleavage of unactivated, unstrained amide bonds at neutral pH, N. M. Fernandes, F. Fache, M. Rosen, P. L. Nguyen, D. E. Hansen, *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, *73*, 16, 6413-6416.
288. Effective molarities in supramolecular catalysis of two-substrate reactions, R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, L. Mandolini, *Accounts of Chemical Research*, **2004**, *37*, 2, 113-122.
289. Effective Molarities for Intramolecular Reactions, A. J. Kirby, *Advances in Physical Organic Chemistry*, **1980**, *17*, 183-278.
290. Ground state and transition state contributions to the rates of intramolecular and enzymatic reactions, T. C. Bruice, F. C. Lightstone, *Accounts of Chemical Research*, **1999**, *32*, 2, 127-136.
291. Conformational changes: How small is big enough?, D. E. Koshland, *Nature Medicine*, **1998**, *4*, 10, 1112-1114.
292. Orbital steering in the catalytic power of enzymes: Small structural changes with large catalytic consequences, A. D. Mesecar, B. L. Stoddard, D. E. Koshland, *Science*, **1997**, *277*, 5323, 202-206.
293. Effect of Small Changes in Orientation on Reaction Rate, D. R. Storm, D. E. Koshland, *Journal of the American Chemical Society*, **1972**, *94*, 16, 5815-5825.
294. A Source for the Special Catalytic Power of Enzymes: Orbital Steering, D. R. Storm, D. E. Koshland, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1970**, *66*, 2, 445-452.
295. Theoretical Aspects of Orbital Steering, A. Dafforn, D. E. Koshland, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1971**, *68*, 10, 2463-2467.
296. On the Source of Intramolecular and Enzymatic Reactivity, F. M. Menger, *Accounts of Chemical Research*, **1985**, *18*, 128-134.
297. On the Relationship between Proximity and Reactivity. An ab Initio Study of the Flexibility of the OH^o + CH₄ Hydrogen Abstraction Transition State and a Force-Field Model for the Transition States of Intramolecular Hydrogen Abstractions, A. E. Dorigo, K. N. Houk, *Journal of Organic Chemistry*, **1988**, *53*, 1650-1664.
298. Quantitative Modeling of Proximity Effects on Organic Reactivity, K. N. Houk, J. A. Tucker, A. E. Dorigo, *Accounts of Chemical Research*, **1990**, *23*, 107-113.
299. Reinforced molecular recognition as an alternative to rigid receptors, S. Otto, *Dalton Transactions*, **2006**, *23*, 2861-2864.
300. Why enzymes are proficient catalysts: Beyond the Pauling paradigm, X. Y. Zhang, K. N. Houk, *Accounts of Chemical Research*, **2005**, *38*, 5, 379-385.
301. Formation of Molecular Strands by Hydrogen Bonds at the Gas-Water Interface: Molecular Recognition and Quantitative Hydrolysis of Barbituric Acid Lipids, R. Ahuja, P.-L. Caruso, D. Möbius, W. Paulus, H. Ringsdorf, G. Wildburg, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1993**, *32*, 7, 1033-1036.
302. Electrostatic basis for enzyme catalysis, A. Warshel, P. K. Sharma, M. Kato, Y. Xiang, H. B. Liu, M. H. M. Olsson, *Chemical Reviews*, **2006**, *106*, 8, 3210-3235.
303. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Chap. 5, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
304. *Artificial Enzymes*, Ed. R. Breslow, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
305. Self-assembled molecular capsule catalyzes a Diels-Alder reaction, J. M. Kang, J. Santamaria, G. Hilmersson, J. Rebek, *Journal of the American Chemical Society*, **1998**, *120*, 29, 7389-7390.
306. Diels-Alder in aqueous molecular hosts: Unusual regioselectivity and efficient catalysis, M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *Science*, **2006**, *312*, 5771, 251-254.
307. Catalytic cyclophanes. 113. Part XI. A flavo-thiazolio-cyclophane as a biomimetic catalyst for the preparative-scale electro-oxidation of aromatic aldehydes to methyl esters, P. Mattei, F. Diederich, *Helvetica Chimica Acta*, **1997**, *80*, 5, 1555-1588.
308. Allosteric regulation of phosphate diester transesterification based upon a dinuclear zinc catalyst assembled via the weak-link approach, H. J. Yoon, J. Heo, C. A. Mirkin, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 46, 14182.
309. Allosterically regulated supramolecular catalysis of acyl transfer reactions for signal amplification and detection of small molecules, M. S. Masar, N. C. Gianneschi, C. G. Oliveri, C. L. Stern, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 33, 10149-10158.

310. Reversibly addressing an allosteric catalyst in situ: catalytic molecular tweezers, N. C. Gianneschi, S. H. Cho, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, *43*, 41, 5503-5507.
311. *Molecular Switches*, Ed. B. L. Feringa, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
312. Three state redox-active molecular shuttle that switches in solution and on a surface, G. Fioravanti, N. Haraszkiewicz, E. R. Kay, S. M. Mendoza, C. Bruno, M. Marcaccio, P. G. Wiering, F. Paolucci, P. Rudolf, A. M. Brouwer, D. A. Leigh, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 8, 2593-2601.
313. Toward electrochemically controllable tristable three-station [2]catenanes, T. Ikeda, S. Saha, I. Aprahamian, K. C. F. Leung, A. Williams, W. Q. Deng, A. H. Flood, W. A. Goddard, J. F. Stoddart, *Chemistry-an Asian Journal*, **2007**, *2*, 1, 76-93.
314. Controllable donor-acceptor neutral [2]rotaxanes, T. Iijima, S. A. Vignon, H. R. Tseng, T. Jarrosson, J. K. M. Sanders, F. Marchioni, M. Venturi, E. Apostoli, V. Balzani, J. F. Stoddart, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, *10*, 24, 6375-6392.
315. Rotaxanes incorporating two different coordinating units in their thread: Synthesis and electrochemically and photochemically induced molecular motions, N. Armaroli, V. Balzani, J. P. Collin, P. Gavina, J. P. Sauvage, B. Ventura, *Journal of the American Chemical Society*, **1999**, *121*, 18, 4397-4408.
316. A [2]catenane-based solid state electronically reconfigurable switch, C. P. Collier, G. Mattersteig, E. W. Wong, Y. Luo, K. Beverly, J. Sampaio, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *Science*, **2000**, *289*, 5482, 1172-1175.
317. An allosterically regulated molecular shuttle, D. S. Marlin, D. G. Cabrera, D. A. Leigh, A. M. Z. Slawin, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 9, 1385-1390.
318. Diarylethenes for memories and switches, M. Irie, *Chemical Reviews*, **2000**, *100*, 5, 1685-1716.
319. Fulgides for memories and switches, Y. Yokoyama, *Chemical Reviews*, **2000**, *100*, 5, 1717-1739.
320. Spiropyrans and spirooxazines for memories and switches, G. Berkovic, V. Krongauz, V. Weiss, *Chemical Reviews*, **2000**, *100*, 5, 1741-1753.
321. Conjecture: Imines as unidirectional photodriven molecular motors-motional and constitutional dynamic devices, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 23, 5910-5915.
322. Photoisomerization Dynamics of Stilbenes, D. H. Waldeck, *Chemical Reviews*, **1991**, *91*, 415-436.
323. *Photochromism*, Ed. H. Dürr, H. Bouas-Laurent, Elsevier Science B.V., Amsterdam, **2003**.
324. Chiroptical molecular switches, B. L. Feringa, R. A. van Delden, N. Koumura, E. M. Geertsema, *Chemical Reviews*, **2000**, *100*, 5, 1789-1816.
325. Rate acceleration of light-driven rotary molecular motors, M. M. Pollard, M. Klok, D. Pijper, B. L. Feringa, *Advanced Functional Materials*, **2007**, *17*, 5, 718-729.
326. Increased speed of rotation for the smallest light-driven molecular motor, M. K. J. ter Wiel, R. A. van Delden, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, *125*, 49, 15076-15086.
327. Light-driven monodirectional molecular rotor, N. Koumura, R. W. J. Zijlstra, R. A. van Delden, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature*, **1999**, *401*, 6749, 152-155.
328. Photo-driven molecular devices, S. Saha, J. F. Stoddart, *Chemical Society Reviews*, **2007**, *36*, 1, 77-92.
329. Remarkable positional discrimination in bistable light- and heat-switchable hydrogen-bonded molecular shuttles, A. Altieri, G. Bottari, F. Dehez, D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, F. Zerbetto, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2003**, *42*, 20, 2296-2300.
330. Photoisomerization of a rotaxane hydrogen bonding template: Light-induced acceleration of a large amplitude rotational motion, F. G. Gatti, S. Lent, J. K. Y. Wong, G. Bottari, A. Altieri, M. A. F. Morales, S. J. Teat, C. Frochot, D. A. Leigh, A. M. Brouwer, F. Zerbetto, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2003**, *100*, 1, 10-14.
331. A light-driven molecular shuttle based on a rotaxane, H. Murakami, A. Kawabuchi, K. Kotoo, M. Kunitake, N. Nakashima, *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, *119*, 32, 7605-7606.
332. Artificial molecular-level machines: Which energy to make them work?, R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Venturi, *Accounts of Chemical Research*, **2001**, *34*, 6, 445-455.
333. Controlled disassembling of self-assembling systems: Toward artificial molecular-level devices and machines, V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, *99*, 8, 4814-4817.
334. Photoinduction of fast, reversible translational motion in a hydrogen-bonded molecular shuttle, A. M. Brouwer, C. Frochot, F. G. Gatti, D. A. Leigh, L. Mottier, F. Paolucci, S. Roffia, G. W. H. Worpel, *Science*, **2001**, *291*, 5511, 2124-2128.
335. Photochemical molecular devices, V. Balzani, *Photochemical & Photobiological Sciences*, **2003**, *2*, 5, 459-476.
336. Photochemistry - Lighting up nanomachines, E. R. Kay, D. A. Leigh, *Nature*, **2006**, *440*, 7082, 286-287.

337. Autonomous artificial nanomotor powered by sunlight, V. Balzani, M. Clemente-Leon, A. Credi, B. Ferrer, M. Venturi, A. H. Flood, J. F. Stoddart, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2006**, *103*, 5, 1178-1183.
338. Reversible mechanochromic luminescence of [(C₆F₅Au)₂(μ-1,4-diisocyanobenzene)], H. Ito, T. Saito, N. Oshima, N. Kitamura, S. Ishizaka, Y. Hinatsu, M. Wakeshima, M. Kato, K. Tsuge, M. Sawamura, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 31, 10044.
339. Mechanophore-linked addition polymers, S. L. Potisek, D. A. Davis, N. R. Sottos, S. R. White, J. S. Moore, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 45, 13808.
340. Entropy-driven translational isomerism: A tristable molecular shuttle, G. Bottari, F. Dehez, D. A. Leigh, P. J. Nash, E. M. Perez, J. K. Y. Wong, F. Zerbetto, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2003**, *42*, 47, 5886-5889.
341. Peptide-based molecular shuttles, A. S. Lane, D. A. Leigh, A. Murphy, *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, *119*, 45, 11092-11093.
342. Shuttling through anion recognition, C. M. Keaveney, D. A. Leigh, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, *43*, 10, 1222-1224.
343. Acid/Base-controlled supramolecular switch, O. A. Matthews, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *New Journal of Chemistry*, **1998**, *22*, 11, 1131-1134.
344. Operating molecular elevators, J. D. Badjic, C. M. Ronconi, J. F. Stoddart, V. Balzani, S. Silvi, A. Credi, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, *128*, 5, 1489-1499.
345. A molecular elevator, J. D. Badjic, V. Balzani, A. Credi, S. Silvi, J. F. Stoddart, *Science*, **2004**, *303*, 5665, 1845-1849.
346. Shuttling through reversible covalent chemistry, D. A. Leigh, E. M. Perez, *Chemical Communications*, **2004**, *20*, 2262-2263.
347. Entropy- and Hydrolytic-Driven Positional Switching of Macrocyclic between Imine- and Hydrogen-Bonding Stations in Rotaxane-Based Molecular Shuttles, T. Umehara, H. Kawai, K. Fujiwara, T. Suzuki, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, DOI 10.1021/ja804888b.
348. Dynamic covalently bonded rotaxanes cross-linked by imine bonds between the axle and ring: Inverse temperature dependence of subunit mobility, H. Kawai, T. Umehara, K. Fujiwara, T. Tsuji, T. Suzuki, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 26, 4281-4286.
349. H-aggregation of azobenzene-substituted amphiphiles in vesicular membranes, J. M. Kuiper, J. B. F. N. Engberts, *Langmuir*, **2004**, *20*, 4, 1152-1160.
350. Photochemical Switching of Vesicle Formation Using an Azobenzene-Modified Surfactant, H. Sakai, A. Matsumura, S. Yokoyama, T. Saji, M. Abe, *Journal of Chemical Physics B*, **1999**, *103*, 10737-10740.
351. Self-assembly of aromatic-functionalized amphiphiles: The role and consequences of aromatic-aromatic noncovalent interactions in building supramolecular aggregates and novel assemblies, D. G. Whitten, L. H. Chen, H. C. Geiger, J. Perlstein, X. D. Song, *Journal of Physical Chemistry B*, **1998**, *102*, 50, 10098-10111.
352. Supramolecular aggregates of azobenzene phospholipids and related compounds in bilayer assemblies and other microheterogeneous media: Structure, properties, and photoreactivity, X. D. Song, J. Perlstein, D. G. Whitten, *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, *119*, 39, 9144-9159.
353. Unique Properties of Chromophore-Containing Bilayer Aggregates: Enhanced Chirality and Photochemically Induced Morphological Change, T. Kunitake, N. Nakashima, M. Shimomura, Y. Okahata, K. Kano, T. Ogawa, *Journal of the American Chemical Society*, **1980**, *102*, 6642-6644.
354. Photochemistry of Azobenzene-Containing Polymers, G. S. Kumar, D. C. Neckers, *Chemical Reviews*, **1989**, *89*, 1915-1925.
355. Molecular design for reversing the photoswitching mode of turning ON and OFF DNA hybridization, X. G. Liang, N. Takenaka, H. Nishioka, H. Asanuma, *Chemistry-an Asian Journal*, **2008**, *3*, 3, 553-560.
356. A photocontrolled β-hairpin peptide, S. L. Dong, M. Loweneck, T. E. Schrader, W. J. Schreier, W. Zinth, L. Moroder, C. Renner, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 4, 1114-1120.
357. A light-actuated nanovalve derived from a channel protein, A. Kocer, M. Walko, W. Meijberg, B. L. Feringa, *Science*, **2005**, *309*, 5735, 755-758.
358. Improved Photocontrol of α-Chymotrypsin Activity: Peptidomimetic Trifluoromethylketone Photoswitch Enzyme Inhibitors, D. Pearson, N. Alexander, A. D. Abell, *Chemistry A European Journal*, **2008**, *14*, 24, 7358-7365.
359. Photoswitch inhibitors of α-chymotrypsin - increased substitution and peptidic character in peptidomimetic boronate esters, D. Pearson, A. D. Abell, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2006**, *4*, 19, 3618-3625.
360. Azobenzene-containing, peptidyl alpha-ketoesters as photobiological switches of alpha-chymotrypsin, A. J. Harvey, A. D. Abell, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 50, 9763-9771.

361. Photoregulation of Enzyme Activity. Photochromic, Transition-State-Analogue Inhibitors of Cysteine and Serine Proteases, P. R. Westmark, J. P. Kelly, B. D. Smith, *Journal of the American Chemical Society*, **1993**, *115*, 3416-3419.
362. Investigation of the Active Center of Trypsin Using Photochromic Substrates, M. A. Wainberg, B. F. Erlanger, *Biochemistry*, **1971**, *10*, 21, 3816-3819.
363. Photoswitched cell adhesion on surfaces with RGD peptides, J. Auernheimer, C. Dahmen, U. Hersel, A. Bausch, H. Kessler, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 46, 16107-16110.
364. Photoswitchable biomaterials: En route to optobioelectronic systems, I. Willner, *Accounts of Chemical Research*, **1997**, *30*, 9, 347-356.
365. Abiotic metallofoldamers as electrochemically responsive molecules, F. Zhang, S. Bai, G. P. A. Yap, V. Tarwade, J. M. Fox, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 30, 10590-10599.
366. Dynamic sol-gel interconversion by reversible cation binding and release in G-quartet-based supramolecular polymers, A. Ghossoub, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2005**, 46, 5763-5765.
367. A coordination gelator that shows a reversible chromatic change and sol-gel phase-transition behavior upon oxidative/reductive stimuli, S. Kawano, N. Fujita, S. Shinkai, *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, *126*, 28, 8592-8593.
368. Thermal and Light Control of the Sol-Gel Phase Transition in Cholesterol-Based Organic Gels. Novel Helical Aggregation Modes As Detected by Circular Dichroism and Electron Microscopic Observation, K. Murata, M. Aoki, T. Suzuki, T. Harada, H. Kawabata, T. Komori, F. Ohseto, K. Ueda, S. Shinkai, *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, *116*, 6664-6676.
369. Drug-sensing hydrogels for the inducible release of biopharmaceuticals, M. Ehrbar, R. Schoenmakers, E. H. Christen, M. Fussenegger, W. Weber, *Nature Materials*, **2008**, DOI:10.1038/nmat2250.
370. Switchable surfactants, Y. X. Liu, P. G. Jessop, M. Cunningham, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *Science*, **2006**, *313*, 5789, 958-960.
371. Organic Functional Molecules towards Information Processing and High-Density Information Storage, G. Jiang, Y. Song, X. Guo, D. Zhang, D. Zhu, *Advanced Materials*, **2008**, *20*, 15, 2888-2898.
372. Reversible photoregulation of the electrical conductivity of spiropyran-doped polyaniline for information recording and nondestructive processing, X. F. Guo, D. Zhang, Y. Gui, M. X. Wax, J. C. Li, Y. Q. Liu, D. B. Zhu, *Advanced Materials*, **2004**, *16*, 7, 636.
373. Photoswitching of basicity, M. V. Peters, R. S. Stoll, A. Kuehn, S. Hecht, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, *47*, 32, 5968-5972.
374. pKa switching induced by the change in the π -conjugated system based on photochromism, Y. Odo, K. Matsuda, M. Irie, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 16, 4283-4288.
375. Effect of substitution on the change of refractive index in dithienylethenes: An ellipsometric study, C. Bertarelli, A. Bianco, F. D'Amore, M. C. Gallazzi, G. Zerbi, *Advanced Functional Materials*, **2004**, *14*, 4, 357-363.
376. Prototype of an optically responsive molecular switch based on pseudorotaxane, M. Asakawa, S. Iqbal, J. F. Stoddart, N. D. Tinker, *Angewandte Chemie-International Edition in English*, **1996**, *35*, 9, 976-978.
377. Molecular-mechanical switch-based solid-state electrochromic devices, D. W. Steuerman, H. R. Tseng, A. J. Peters, A. H. Flood, J. O. Jeppesen, K. A. Nielsen, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, *43*, 47, 6486-6491.
378. Unidirectional rotary motion in a liquid crystalline environment: Color tuning by a molecular motor, R. A. van Delden, N. Koumura, N. Harada, B. L. Feringa, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, *99*, 8, 4945-4949.
379. Patterning through controlled submolecular motion: Rotaxane-based switches and logic gates that function in solution and polymer films, D. A. Leigh, M. A. F. Morales, E. M. Perez, J. K. Y. Wong, C. G. Saiz, A. M. Z. Slawin, A. J. Carmichael, D. M. Haddleton, A. M. Brouwer, W. J. Buma, G. W. H. Worpel, S. Leon, F. Zerbetto, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2005**, *44*, 20, 3062-3067.
380. A generic basis for some simple light-operated mechanical molecular machines, E. M. Perez, D. T. F. Dryden, D. A. Leigh, G. Teobaldi, F. Zerbetto, *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, *126*, 39, 12210-12211.
381. Dynamic chemical devices: Modulation of photophysical properties by reversible, ion-triggered, and proton-fuelled nanomechanical shape-flipping molecular motions, M. Barboiu, L. Prodi, M. Montalti, N. Zaccheroni, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, *10*, 12, 2953-2959.
382. Signaling recognition events with fluorescent sensors and switches, A. P. deSilva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chemical Reviews*, **1997**, *97*, 5, 1515-1566.
383. Digital Information Processing in Molecular Systems, K. Szaciłowski, *Chemical Reviews*, **2008**, DOI 10.1021/cr068403q.
384. Chromogenic smart materials, C. M. Lampert, *Materials Today*, **2004**, 28-35.

385. Formation of rack- and grid-type metallocupramolecular architectures and generation of molecular motion by reversible uncoiling of helical ligand strands, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, R. Graff, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 17, 4503-4522.
386. Reversible folding/unfolding of linear molecular strands into helical channel-like complexes upon proton-modulated binding and release of metal ions, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2004**, 18, 2024-2025.
387. Dynamic chemical devices: Generation of reversible extension/contraction molecular motion by ion-triggered single/double helix interconversion, M. Barboiu, G. Vaughan, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2003**, *9*, 3, 763-769.
388. Self-assembly, structure, and dynamic interconversion of metallocupramolecular architectures generated by Pb(II) binding-induced unfolding of a helical ligand, M. Barboiu, G. Vaughan, R. Graff, J.-M. Lehn, *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, *125*, 34, 10257-10265.
389. Dynamic chemical devices: Modulation of contraction/extension molecular motion by coupled-ion binding/pH change-induced structural switching, M. Barboiu, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, *99*, 8, 5201-5206.
390. Chirality induction and protonation-induced molecular motions in helical molecular strands, E. Kolomiets, V. Berl, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2007**, *13*, 19, 5466-5479.
391. Contraction/extension molecular motion by protonation/deprotonation induced structural switching of pyridine derived oligoamides, E. Kolomiets, V. Berl, I. Odriozola, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2003**, 23, 2868-2869.
392. Protonation-induced transition between two distinct helical conformations of a synthetic oligomer via a linear intermediate, C. Dolain, V. Maurizot, I. Huc, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2003**, *42*, 24, 2738-2740.
393. An Acid-Base-Controllable [c2]Daisy Chain, J. Wu, K. C.-F. Leung, D. Benitez, J.-Y. Han, S. J. Cantrill, L. Fang, J. F. Stoddart, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **2008**, *47*, 7470-7474.
394. Towards artificial muscles at the nanometric level, M. C. Jimenez-Molero, C. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, *Chemical Communications*, **2003**, 14, 1613-1616.
395. Macroscopic transport by synthetic molecular machines, J. Berna, D. A. Leigh, M. Lubomska, S. M. Mendoza, E. M. Perez, P. Rudolf, G. Teobaldi, F. Zerbetto, *Nature Materials*, **2005**, *4*, 9, 704-710.
396. Light-driven motion of liquids on a photoresponsive surface, K. Ichimura, S. K. Oh, M. Nakagawa, *Science*, **2000**, 288, 5471, 1624-1626.
397. Linear artificial molecular muscles, Y. Liu, A. H. Flood, P. A. Bonvallett, S. A. Vignon, B. H. Northrop, H. R. Tseng, J. O. Jeppesen, T. J. Huang, B. Brough, M. Baller, S. Magonov, S. D. Solares, W. A. Goddard, C. M. Ho, J. F. Stoddart, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 27, 9745-9759.
398. Polymers move in response to light, H. Y. Jiang, S. Kelch, A. Lendlein, *Advanced Materials*, **2006**, *18*, 11, 1471-1475.
399. Anisotropic bending and unbending behavior of azobenzene liquid-crystalline gels by light exposure, T. Ikeda, M. Nakano, Y. L. Yu, O. Tsutsumi, A. Kanazawa, *Advanced Materials*, **2003**, *15*, 3, 201.
400. Directed bending of a polymer film by light - Miniaturizing a simple photomechanical system could expand its range of applications, Y. L. Yu, M. Nakano, T. Ikeda, *Nature*, **2003**, *425*, 6954, 145-145.
401. Nanomotor rotates microscale objects, R. Eelkema, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Katsonis, B. S. Ramon, C. W. M. Bastiaansen, D. J. Broer, B. L. Feringa, *Nature*, **2006**, *440*, 7081, 163-163.
402. Controlled multi-stage recognition of guests using orthogonal electro- and photochemical inputs, A. Goodman, E. Breinlinger, M. Ober, V. M. Rotello, *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*, 25, 6213-6214.
403. Reversible control of assembly and disassembly of interlocked supermolecules, K. J. Chang, Y. J. An, H. Uh, K. S. Jeong, *Journal of Organic Chemistry*, **2004**, *69*, 20, 6556-6563.
404. Protons as the triggers to regulate hydrogen-bonding receptors, M. H. Al-Sayah, N. R. Branda, *Organic Letters*, **2002**, *4*, 6, 881-884.
405. Metal ions as allosteric inhibitors in hydrogen-bonding receptors, M. H. Al-Sayah, N. R. Branda, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2000**, *39*, 5, 945.
406. Switching the interior hydrophobicity of a self-assembled spherical complex through the photoisomerization of confined azobenzene chromophores, T. Murase, S. Sato, M. Fujita, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 27, 5133-5136.
407. An Unlockable-Relockable Iron Cage by Subcomponent Self-Assembly, P. Mal, D. Schultz, K. Beyeh, K. Rissanen, J. R. Nitschke, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **2008**, DOI: 10.1002/anie.200803066.
408. Deactivation of rhodopsin in the transition from the signaling state Meta II to Meta III involves a thermal isomerization of the retinal chromophore C=N double bond, R. Vogel, F. Siebert, G. Mathias, P. Tavan, G. B. Fan, M. Sheves, *Biochemistry*, **2003**, *42*, 33, 9863-9874.

409. Signaling states of rhodopsin - Formation of the storage form, metarhodopsin III, from active metarhodopsin II, M. Heck, S. A. Schadel, D. Maretzki, F. J. Bartl, E. Ritter, K. Palczewski, K. P. Hofmann, *Journal of Biological Chemistry*, **2003**, 278, 5, 3162-3169.
410. A Molecular Brake, T. R. Kelly, M. C. Bowyer, K. V. Bhaskar, D. Bebbington, A. Garcia, F. R. Lang, M. H. Kim, M. P. Jette, *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, 116, 8, 3657-3658.
411. Unidirectional rotary motion in a molecular system, T. R. Kelly, H. De Silva, R. A. Silva, *Nature*, **1999**, 401, 6749, 150-152.
412. A reversible, unidirectional molecular rotary motor driven by chemical energy, S. P. Fletcher, F. Dumur, M. M. Pollard, B. L. Feringa, *Science*, **2005**, 310, 5745, 80-82.
413. A reversible synthetic rotary molecular motor, J. V. Hernandez, E. R. Kay, D. A. Leigh, *Science*, **2004**, 306, 5701, 1532-1537.
414. *Molecular Motors*, Ed. M. Schliwa, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
415. Homeoviscous Adaptation-A Homeostatic Process that Regulates the Viscosity of Membrane Lipids in Escherichia coli, M. Sinensky, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1974**, 71, 2, 522-525.
416. A. R. Cossins, A. G. Macdonald, *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, **1989**, 21, 1, 115-135.
417. Temperature, pressure and cholesterol effects on bilayer fluidity; a comparison of pyrene excimer/monomer ratios with the steady-state fluorescence polarization of diphenylhexatriene in liposomes and microsomes, A. G. Macdonald, K. W. J. Wahle, A. R. Cossins, M. K. Behan, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1988**, 938, 231-242.
418. Homeoviscous adaptation under pressure. III. The fatty acid composition of liver mitochondrial phospholipids of deep-sea fish, A. R. Cossins, A. G. Macdonald, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1986**, 860, 325-335.
419. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry, J.-M. Lehn, *Chemical Society Reviews*, **2007**, 36, 2, 151-160.
420. *The Limits of Organic Life in Planetary Systems*, National Academies Press, Washington, **2007**.
421. The long and the short of long-term memory - a molecular framework, P. Goelet, V. F. Castellucci, S. Schacher, E. R. Kandel, *Nature*, **1986**, 322, 419-422.
422. Supramolecular catalysis in transition, J. K. M. Sanders, *Chemistry-a European Journal*, **1998**, 4, 8, 1378-1383.
423. Combinatorial approaches to synthetic receptors, N. Srinivasan, J. D. Kilburn, *Current Opinion in Chemical Biology*, **2004**, 8, 3, 305-310.
424. Combinatorial target-guided ligand assembly: Identification of potent subtype-selective c-Src inhibitors, D. J. Maly, I. C. Choong, J. A. Ellman, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2000**, 97, 6, 2419-2424.
425. Synthesis and Applications of Small Molecule Libraries, L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chemical Reviews*, **1996**, 96, 555-600.
426. Future pathways for combinatorial chemistry, D. Brown, *Molecular Diversity*, **1996**, 2, 217-222.
427. Combinatorial Synthesis of Small Organic Molecules, F. Balkenhohl, C. v. d. Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1996**, 35, 2288-2337.
428. Dynamic combinatorial chemistry: on the road to fulfilling the promise, S. Ladame, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2008**, 6, 2, 219-226.
429. Strategies for the dynamic integration of combinatorial synthesis and screening, A. Ganesan, *Angewandte Chemie-International Edition*, **1998**, 37, 20, 2828-2831.
430. Molecular evolution: dynamic combinatorial libraries, autocatalytic networks and the quest for molecular function, G. R. L. Cousins, S. A. Poulsen, J. K. M. Sanders, *Current Opinion in Chemical Biology*, **2000**, 4, 3, 270-279.
431. Recherches Expérimentales et Théoriques sur les Equilibres Chimiques, H. L. L. Chatelier, *Annales des Mines*, **1888**, 13, 157-382.
432. "Masterpiece" copolymer sequences by targeted equilibrium-shifting, J. S. Moore, N. W. Zimmerman, *Organic Letters*, **2000**, 2, 7, 915-918.
433. What are the limits to the size of effective dynamic combinatorial libraries?, P. T. Corbett, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Organic Letters*, **2004**, 6, 11, 1825-1827.
434. Template-directed synthesis of multiply mechanically interlocked molecules under thermodynamic control, F. Arico, T. Chang, S. J. Cantrill, S. I. Khan, J. F. Stoddart, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, 11, 16, 4655-4666.
435. Two-Vial, LC-MS Identification of Ephedrine Receptors from a Solution-Phase Dynamic Combinatorial Library of over 9000 Components, R. F. Ludlow, S. Otto, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, DOI 10.1021/ja803317k.

436. Dynamic deconvolution of a pre-equilibrated dynamic combinatorial library of acetylcholinesterase inhibitors, T. Bunyapaiboonsri, O. Ramstrom, S. Lohmann, J.-M. Lehn, L. Peng, M. Goeldner, *ChemBiochem*, **2001**, 2, 6, 438-444.
437. Dynamic combinatorial chemistry: The unexpected choice of receptors by guest molecules, B. de Bruin, P. Hauwert, J. N. H. Reek, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, 45, 17, 2660-2663.
438. Competition between receptors in dynamic combinatorial libraries: Amplification of the fittest?, P. T. Corbett, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, 127, 26, 9390-9392.
439. Selection experiments with dynamic combinatorial libraries: the importance of the target concentration, I. Saur, K. Severin, *Chemical Communications*, **2005**, 11, 1471-1473.
440. Adaptive behavior of dynamic combinatorial libraries generated by assembly of different building blocks, Z. Grote, R. Scopelliti, K. Severin, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2003**, 42, 32, 3821-3825.
441. The advantage of being virtual-target-induced adaptation and selection in dynamic combinatorial libraries, K. Severin, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, 10, 10, 2565-2580.
442. Receptor-assisted combinatorial chemistry: Thermodynamics and kinetics in drug discovery, J. D. Cheeseman, A. D. Corbett, J. L. Gleason, R. J. Kazlauskas, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, 11, 6, 1708-1716.
443. Combinatorial chemistry - Survival of the fittest, P. Kirkpatrick, *Nature Reviews Drug Discovery*, **2002**, 1, 6, 412-412.
444. Virtual combinatorial libraries: Dynamic generation of molecular and supramolecular diversity by self-assembly, I. Huc, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1997**, 94, 6, 2106-2110.
445. Dynamic combinatorial thiolester libraries for efficient catalytic self-screening of hydrolase substrates, R. Larsson, O. Ramstrom, *European Journal of Organic Chemistry*, **2005**, 1, 285-291.
446. Dynamic combinatorial carbohydrate libraries: Probing the binding site of the concanavalin A lectin, O. Ramstrom, S. Lohmann, T. Bunyapaiboonsri, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, 10, 7, 1711-1715.
447. In situ generation and screening of a dynamic combinatorial carbohydrate library against concanavalin A, O. Ramstrom, J.-M. Lehn, *ChemBiochem*, **2000**, 1, 1, 41-48.
448. Biopolymères dynamiques : Oligo- et polysaccharides, Y. Ruff, *Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg*, **2008**.
449. Synthesis of components for the generation of constitutional dynamic analogues of nucleic acids, D. T. Hickman, N. Sreenivasachary, J.-M. Lehn, *Helvetica Chimica Acta*, **2008**, 91, 1, 1-20.
450. DyNAs: Constitutional dynamic nucleic acid analogues, N. Sreenivasachary, D. T. Hickman, D. Sarazin, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, 12, 33, 8581-8588.
451. Amplification of acetylcholine-binding catenanes from dynamic combinatorial libraries, R. T. S. Lam, A. Belenguer, S. L. Roberts, C. Naumann, T. Jarrosson, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Science*, **2005**, 308, 5722, 667-669.
452. Controlling the biological effects of spermine using a synthetic receptor, L. Vial, R. F. Ludlow, J. Leclaire, R. Perez-Fernandez, S. Otto, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, 31, 10253-10257.
453. The discovery of an enantioselective receptor for (-)-adenosine from a racemic dynamic combinatorial library, S. M. Voshell, S. J. Lee, M. R. Gagne, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, 38, 12422-12423.
454. A self-adjusting carbohydrate ligand for GalNAc specific lectins, S. Sakai, Y. Shigemasa, T. Sasaki, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 47, 8145-8148.
455. Self-assembly of tetra- and hexanuclear circular helicates, B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, A. DupontGervais, A. VanDorssele, B. Kneisel, D. Fenske, *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, 119, 45, 10956-10962.
456. Solid-state Structural Characterization of 1,3-Cyclohexanedione and of a 6: 1 Cyclohexanedione:Benzene Cyclamer, a Novel Host-Guest Species, M. C. Etter, Z. Urbaficzky-Lipkowska, D. A. Jahn, J. S. Frye, *Journal of the American Chemical Society*, **1986**, 108, 5871-5876.
457. An expansible metalla-cryptand as a component of a supramolecular combinatorial library formed from di(8-hydroxyquinoline) ligands and gallium(III) or zinc(II) ions, M. Albrecht, O. Blau, R. Frohlich, *Chemistry-a European Journal*, **1999**, 5, 1, 48-56.
458. Template-directed self-recognition of alkyl-bridged bis(catechol) ligands in the formation of helicate-type complexes, M. Albrecht, M. Schneider, H. Rottele, *Angewandte Chemie-International Edition*, **1999**, 38, 4, 557-559.
459. "Size-selectivity" in the template-directed assembly of dinuclear triple-stranded helicates, M. Albrecht, O. Blau, R. Frohlich, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4867-4872.

460. Selecting different complexes from a dynamic combinatorial library of coordination compounds, M. Albrecht, I. Janser, J. Runsink, G. Raabe, P. Weis, R. Frohlich, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, 43, 48, 6662-6666.
461. Guest-induced formation of an icosahedral coordination cage, T. Brasey, R. Scopelliti, K. Severin, *Chemical Communications*, **2006**, 31, 3308-3310.
462. Amplification of dynamic chiral crown ether complexes during cyclic acetal formation, B. Fuchs, A. Nelson, A. Star, J. F. Stoddart, S. B. Vidal, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2003**, 42, 35, 4220-4224.
463. Metathesis reaction of formaldehyde acetals: An easy entry into the dynamic covalent chemistry of cyclophane formation, R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, L. Mandolini, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, 127, 39, 13666-13671.
464. Molecular amplification in a dynamic system by ammonium cations, R. L. E. Furlan, Y. F. Ng, G. R. L. Cousins, J. E. Redman, J. K. M. Sanders, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4, 771-778.
465. Selection and amplification of hosts from dynamic combinatorial libraries of macrocyclic disulfides, S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Science*, **2002**, 297, 5581, 590-593.
466. Diastereoselective amplification of an induced-fit receptor from a dynamic combinatorial library, P. T. Corbett, L. H. Tong, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, 127, 25, 8902-8903.
467. Equilibrating dynamic [2]rotaxanes, P. C. Haussmann, S. I. Khan, J. F. Stoddart, *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 72, 18, 6708-6713.
468. Guest-induced organization of an optimal receptor from a dynamic receptor library: Spectroscopic screening, Y. Kubota, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4854-4856.
469. Dynamic combinatorial libraries based on hydrogen-bonded molecular boxes, J. M. C. A. Kerckhoffs, M. A. Mateos-Timoneda, D. N. Reinhoudt, M. Crego-Calama, *Chemistry-a European Journal*, **2007**, 13, 8, 2377-2385.
470. Dynamic combinatorial chemistry: Substrate H-bonding directed assembly of receptors based on bipyridine-metal complexes, I. Huc, M. J. Krische, D. P. Funeriu, J.-M. Lehn, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **1999**, 9, 1415-1420.
471. Protonic and temperature modulation of constituent expression by component selection in a dynamic combinatorial library of imines, N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, 12, 6, 1715-1722.
472. The use of deep cavity tetraformyl calix[4]arenes in the synthesis of static and dynamic macrocyclic libraries, N. Kuhnert, A. Le-Gresley, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 12, 2059-2062.
473. Double-level "orthogonal" dynamic combinatorial libraries on transition metal template, V. Goral, M. I. Nelen, A. V. Eliseev, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2001**, 98, 4, 1347-1352.
474. Disulfides, imines, and metal coordination within a single system: Interplay between three dynamic equilibria, R. J. Sarma, S. Otto, J. R. Nitschke, *Chemistry-a European Journal*, **2007**, 13, 34, 9542-9546.
475. Mutual stabilization between imine ligands and copper(1) ions in aqueous solution, J. R. Nitschke, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, 43, 23, 3073-3075.
476. Diversity and complexity through reversible multiple orthogonal interactions in multicomponent assemblies, M. Schmittel, K. Mahata, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, 47, 29, 5284-5286.
477. Reversible interconversion of homochiral triangular macrocycles and helical coordination polymers, J. Heo, Y. M. Jeon, C. A. Mirkin, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, 129, 25, 7712-7713.
478. Solvent-modulated reversible conversion of a [2 x 2]-grid into a pincerlike complex, J. Ramirez, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2007**, 3, 237-239.
479. Solution and solid state studies of a triangle-square equilibrium: Anion-induced selective crystallization in supramolecular self-assembly, M. Schweiger, S. R. Seidel, A. M. Arif, P. J. Stang, *Inorganic Chemistry*, **2002**, 41, 9, 2556-2559.
480. Folding-driven synthesis of oligomers, K. Oh, K. S. Jeong, J. S. Moore, *Nature*, **2001**, 414, 6866, 889-893.
481. Self-assembly and structure of interconverting multinuclear inorganic arrays: A [4 x 5]-Ag^I₂₀ grid and an Ag^I₁₀ quadruple helicate, P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chemistry-a European Journal*, **2000**, 6, 24, 4510-4517.
482. Adaptive self-assembly: Environment-induced formation and reversible switching of polynuclear metallocyclophanes, P. N. W. Baxter, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chemistry-a European Journal*, **2000**, 6, 22, 4140-4148.

483. Gelation-driven component selection in the generation of constitutional dynamic hydrogels based on guanine-quartet formation, N. Sreenivasachary, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2005**, *102*, 17, 5938-5943.
484. Crystallization-induced secondary selection from a tandem driven dynamic combinatorial resolution process, M. Angelin, A. Fischer, O. Ramstrom, *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, *73*, 9, 3593-3595.
485. Crystallization-driven constitutional changes of dynamic polymers in response to neat/solution conditions, C. F. Chow, S. Fujii, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2007**, 42, 4363-4365.
486. Boronic esters as a system for crystallization-induced dynamic self-assembly equipped with an "on-off" switch for equilibration, N. Iwasawa, H. Takahagi, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 25, 7754.
487. Chemistry - Molecular socks in a drawer, M. D. Ward, *Nature*, **2007**, *449*, 7159, 149.
488. Self-sorting chiral subcomponent rearrangement during crystallization, M. Hutin, C. J. Cramer, L. Gagliardi, A. R. M. Shahi, G. Bernardinelli, R. Cerny, J. R. Nitschke, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 28, 8774-8780.
489. Homo- and heteroduplex complexes containing terpyridine-type ligands and Zn²⁺, F. Dumitru, E. Petit, A. van der Lee, M. Barboiu, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2005**, 21, 4255-4262.
490. Electric-field modulation of component exchange in constitutional dynamic liquid crystals, N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 28, 4619-4624.
491. The effect of pressure on the conformation of two sets of m-phenylene ethynylene oligomers in PMMA and PtBMA, A. Zhu, M. J. Mio, J. S. Moore, H. G. Drickamer, *Journal of Physical Chemistry B*, **2001**, *105*, 16, 3300-3305.
492. Copper(I)-directed formation of a cyclic pseudorotaxane tetramer and its trimeric homologue, T. Kraus, M. Budesinsky, J. C. Cvacka, J. P. Sauvage, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 2, 258-261.
493. Organic "magic rings" - The hydrogen bond-directed assembly of catenanes under thermodynamic control, T. J. Kidd, D. A. Leigh, A. J. Wilson, *Journal of the American Chemical Society*, **1999**, *121*, 7, 1599-1600.
494. Predicting the relative stabilities of multiparticle hydrogen-bonded aggregates based on the number of hydrogen bonds and the number of particles and measuring these stabilities with titrations using dimethyl sulfoxide, M. Mammen, E. E. Simanek, G. M. Whitesides, *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, *118*, 50, 12614-12623.
495. The thermodynamics of self-assembly, X. Chi, A. J. Guerin, R. A. Haycock, C. A. Hunter, L. D. Sarson, *Chemical Communications*, **1995**, 2563-2565.
496. Driven evolution of a constitutional dynamic library of molecular helices toward the selective generation of [2 x 2] gridlike arrays under the pressure of metal ion coordination, N. Giuseppone, J.-L. Schmitt, J.-M. Lehn, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, *128*, 51, 16748-16763.
497. Generation of dynamic constitutional diversity and driven evolution in helical molecular strands under Lewis acid catalyzed component exchange, N. Giuseppone, J. L. Schmitt, J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, *43*, 37, 4902-4906.
498. Self-organization by selection: Generation of a metallosupramolecular grid architecture by selection of components in a dynamic library of ligands, J. R. Nitschke, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2003**, *100*, 21, 11970-11974.
499. A water-soluble m-phenylene ethynylene foldamer, M. T. Stone, J. S. Moore, *Organic Letters*, **2004**, *6*, 4, 469-472.
500. Helicogenicity of solvents in the conformational equilibrium of oligo(m-phenylene ethynylene)s: Implications for foldamer research, D. J. Hill, J. S. Moore, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, *99*, 8, 5053-5057.
501. Self-assembly of folded m-phenylene ethynylene oligomers into helical columns, L. Brunsveld, E. W. Meijer, R. B. Prince, J. S. Moore, *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*, 33, 7978-7984.
502. Solvophobicity driven π -stacking of phenylene ethynylene macrocycles and oligomers, S. Lahiri, J. L. Thompson, J. S. Moore, *Journal of the American Chemical Society*, **2000**, *122*, 46, 11315-11319.
503. Sequence-specific binding of m-phenylene ethynylene foldamers to a piperazinium dihydrochloride salt, K. Goto, J. S. Moore, *Organic Letters*, **2005**, *7*, 9, 1683-1686.
504. Foldamers as reactive sieves: Reactivity as a probe of conformational flexibility, R. A. Smaldone, J. S. Moore, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 17, 5444-5450.
505. Regulation of saccharide binding with basic poly(ethynylpyridine)s by H⁺-induced helix formation, H. Abe, N. Masuda, M. Waki, M. Inouye, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 46, 16189-16196.
506. Encapsulation of small polar guests in molecular apple peels, J. Garric, J. M. Leger, I. Huc, *Chemistry-a European Journal*, **2007**, *13*, 30, 8454-8462.

507. Saccharide-dependent induction of chiral helicity in achiral synthetic hydrogen-bonding oligomers, M. Inouye, M. Waki, H. Abe, *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, *126*, 7, 2022-2027.
508. The size-selective synthesis of folded oligomers by dynamic templation, T. Nishinaga, A. Tanatani, K. C. Oh, J. S. Moore, *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, *124*, 21, 5934-5935.
509. Exploiting neighboring-group interactions for the self-selection of a catalytic unit, G. Gasparini, L. J. Prins, P. Scrimin, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, *47*, 13, 2475-2479.
510. A catalyst for an acetal hydrolysis reaction from a dynamic combinatorial library, L. Vial, J. K. M. Sanders, S. Otto, *New Journal of Chemistry*, **2005**, *29*, 8, 1001-1003.
511. Selection and amplification of a catalyst from a dynamic combinatorial library, B. Brisig, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2003**, *42*, 11, 1270-1273.
512. Dynamic combinatorial libraries of dye complexes as sensors, A. Buryak, K. Severin, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2005**, *44*, 48, 7935-7938.
513. A chemosensor array for the colorimetric identification of 20 natural amino acids, A. Buryak, K. Severin, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 11, 3700-3701.
514. Dynamic polymer membranes displaying tunable transport properties on constitutional exchange, G. Nasr, M. Barboiu, T. Ono, S. Fujii, J. M. Lehn, *Journal of Membrane Science*, **2008**, *321*, 1, 8-14.
515. Systems chemistry, R. F. Ludlow, S. Otto, *Chemical Society Reviews*, **2008**, *37*, 1, 101-108.
516. Systems chemistry: Pattern formation in random dynamic combinatorial libraries, P. T. Corbett, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 46, 8858-8861.
517. Utilization of self-sorting processes to generate dynamic combinatorial libraries with new network topologies, B. Saur, R. Scopelliti, K. Severin, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 4, 1058-1066.
518. Exploring complex networks, S. H. Strogatz, *Nature*, **2001**, *410*, 6825, 268-276.
519. Simplicity in biology, U. Alon, *Nature*, **2007**, *446*, 7135, 497-497.
520. The evolution of molecular biology into systems biology, H. V. Westerhoff, B. O. Palsson, *Nature Biotechnology*, **2004**, *22*, 10, 1249-1252.
521. Systems biology: A brief overview, H. Kitano, *Science*, **2002**, *295*, 5560, 1662-1664.
522. Life's complexity pyramid, Z. N. Oltvai, A. L. Barabasi, *Science*, **2002**, *298*, 5594, 763-764.
523. Darwin's greatest discovery: Design without designer, F. J. Ayala, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2007**, *104*, 8567-8573.
524. What is complexity?, C. Adami, *Bioessays*, **2002**, *24*, 12, 1085-1094.
525. Complexity in chemistry, G. M. Whitesides, R. F. Ismagilov, *Science*, **1999**, *284*, 5411, 89-92.
526. Systems biology - Customized signaling circuits, P. M. Pryciak, *Science*, **2008**, *319*, 5869, 1489-1490.
527. Synthetic biology: lessons from the history of synthetic organic chemistry, B. J. Yeh, W. A. Lim, *Nature Chemical Biology*, **2007**, *3*, 9, 521-525.
528. Synthetic biology, S. A. Benner, A. M. Sismour, *Nature Reviews Genetics*, **2005**, *6*, 7, 533-543.
529. On the emergence of biological complexity: Life as a kinetic state of matter, A. Pross, *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*, **2005**, *35*, 2, 151-166.
530. Design of a directed molecular network, G. Ashkenasy, R. Jagasia, M. Yadav, M. R. Ghadiri, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2004**, *101*, 30, 10872-10877.
531. A chiroselective peptide replicator, A. Saghatelian, Y. Yokobayashi, K. Soltani, M. R. Ghadiri, *Nature*, **2001**, *409*, 6822, 797-801.
532. Minimal self-replicating systems, A. Robertson, A. J. Sinclair, D. Philp, *Chemical Society Reviews*, **2000**, *29*, 2, 141-152.
533. Autocatalytic networks: the transition from molecular self-replication to molecular ecosystems, D. H. Lee, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Current Opinion in Chemical Biology*, **1997**, *1*, 4, 491-496.
534. Self-replication in a Diels-Alder reaction, B. Wang, I. O. Sutherland, *Chemical Communications*, **1997**, 16, 1495-1496.
535. Templates, autocatalysis and molecular replication, B. G. Bag, G. v. Kiedrowski, *Pure and Applied Chemistry*, **1996**, *68*, 11, 2145-2152.
536. Kinetic Analysis of the Rebek Self-Replicating System: Is There a Controversy?, D. N. Reinhoudt, D. M. Rudkevich, F. d. Jong, *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, *118*, 6880-6889.
537. Even peptides do it, S. Kauffman, *Nature*, **1996**, *382*, 496-497.
538. A self-replicating peptide, D. H. Lee, J. R. Granja, J. A. Martinez, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Nature*, **1996**, *382*, 525-528.
539. Reciprocal Template Effects in a Replication Cycle, R. J. Pieters, I. Huc, J. Rebek, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1994**, *33*, 15/16, 1579-1581.
540. Self-replication of complementary nucleotide-based oligomers, D. Sievers, G. v. Kiedrowski, *Nature*, **1994**, *369*, 221-224.

541. Self-Replicating Molecules: A Second Generation, E. A. Wintner, M. M. Conn, J. Rebek, *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, *116*, 8877-8884.
542. A Self-Replicating System from Three Starting Materials, T. Achilles, G. v. Kiedrowski, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1993**, *32*, 8, 1198-1201.
543. Synthetic Replicators and Extrabiotic Chemistry, T. K. Park, Q. Feng, J. Rebek, *Journal of the American Chemical Society*, **1992**, *114*, 4529-4532.
544. Self-replication by Condensation of 3-Amino-benzamidines and 2-Formylphenoxyacetic acids, A. Terfort, G. v. Kiedrowski, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1992**, *31*, 5, 654-656.
545. A Self-Replicating System, T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, *Journal of the American Chemical Society*, **1990**, *112*, 3, 1249-1250.
546. Primordial soup or crêpes?, G. v. Kiedrowski, *Nature*, **1996**, *381*, 20-21.
547. Miniaturizing chemistry and biology in microdroplets, B. T. Kelly, J. C. Baret, V. Taly, A. D. Griffiths, *Chemical Communications*, **2007**, 18, 1773-1788.
548. Oscillations in Chemical Systems. 11. Thorough Analysis of Temporal Oscillation in the Bromate-Cerium-Malonic Acid System, R. J. Field, E. Koros, R. M. Noyes, *Journal of the American Chemical Society*, **1972**, *94*, 25, 8649-8664.
549. Chemical waves, G. Biosa, S. Bastianoni, M. Rustici, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 13, 3430-3437.
550. Transitions from nonliving to living matter, S. Rasmussen, L. H. Chen, D. Deamer, D. C. Krakauer, N. H. Packard, P. F. Stadler, M. A. Bedau, *Science*, **2004**, *303*, 5660, 963-965.
551. The seven pillars of life, D. E. Koshland, *Science*, **2002**, *295*, 5563, 2215-2216.

CHAPITRE II : COMMUTATEURS MORPHOLOGIQUES

I. INTRODUCTION	73
A. LES COMMUTATEURS MOLECULAIRES	73
B. INTEGRATION DE COMMUTATEURS MOLECULAIRES AU SEIN DE SYSTEMES SUPRAMOLECULAIRES	73
C. POSITIONNEMENT DU PROJET	74
II. CONCEPTION DES COMMUTATEURS MORPHOLOGIQUES	74
III. SYNTHESE	77
IV. CARACTERISATION DES ETATS MORPHOLOGIQUES ET DES PROCESSUS DE COMMUTATIONS	81
A. CARACTERISATION DES ETATS MORPHOLOGIQUES A L'ETAT SOLIDE	81
1. <i>Les ligands</i>	81
2. <i>Les complexes métalliques</i>	83
B. CARACTERISATION DES ETATS MORPHOLOGIQUES EN SOLUTION	86
C. CARACTERISATION DES PROCESSUS DE COMMUTATION	88
1. <i>Analyses qualitatives par spectroscopie RMN</i>	88
2. <i>Analyses quantitatives par spectroscopie UV-Visible des processus de complexation et description des processus de décomplexation</i>	95
V. ANALYSES THERMODYNAMIQUES ET CINETIQUES DE L'ASSEMBLAGE COVALENT PAR FORMATION D'IMINE	98
VI. CONCLUSION	103
VII. REFERENCES	104

I. Introduction

A. Les commutateurs moléculaires

Les propriétés d'une molécule sont réciproquement liées à sa structure. La chimie médicinale exploite très intensément ce lien, dénommé « relation structure-activité ». Ainsi, afin de trouver des molécules biologiquement actives, la chimie de synthèse s'attache à diversifier des structures moléculaires afin de modifier et/ou d'améliorer leurs capacités à interagir avec des cibles biologiques.^{1, 2} De la chimie médicinale à la chimie des matériaux, l'exploration de la diversité structurale permet donc l'exploration de l'espace fonctionnel moléculaire et supramoléculaire. Il serait cependant particulièrement intéressant de pouvoir accéder à plusieurs fonctions avec une seule plate-forme moléculaire. Les commutateurs moléculaires³⁻⁸ sont des molécules pouvant adopter différents états, les transitions entre ces derniers étant contrôlées par un stimulus bien particulier (voir chapitre I). Chaque état est associé à une fonction ou propriété bien particulière, ce qui fait de ces objets moléculaires des outils sémiogènes⁹ pouvant être utilisés afin de générer un signal fonctionnel dont les caractéristiques temporelles, spatiales et d'intensité sont contrôlables. Ainsi, des commutateurs moléculaires ont été conçus afin de pouvoir moduler des propriétés telles que les caractéristiques optiques,¹⁰⁻¹³ chiroptiques,¹⁴⁻¹⁶ électroniques,¹⁰ ou même de transport macroscopique¹⁷ en utilisant différents stimuli qui modifient la structure des molécules (voir chapitre I).

Récemment, des structures topologiquement plus complexes telles que les rotaxanes et les caténanes (Schéma II, 1) sont venues compléter cette famille des commutateurs moléculaires.¹⁸⁻²¹ Ces molécules sont des assemblages mécaniquement liés d'au moins deux molécules et le contrôle de la co-conformation de ces édifices²²⁻³⁴ permet de contrôler les propriétés globales de ces structures telles que la fluorescence,³⁵ les propriétés optiques³⁶⁻³⁹ ou électroniques,³¹ ou même les capacités de transport d'objets macroscopiques.⁴⁰

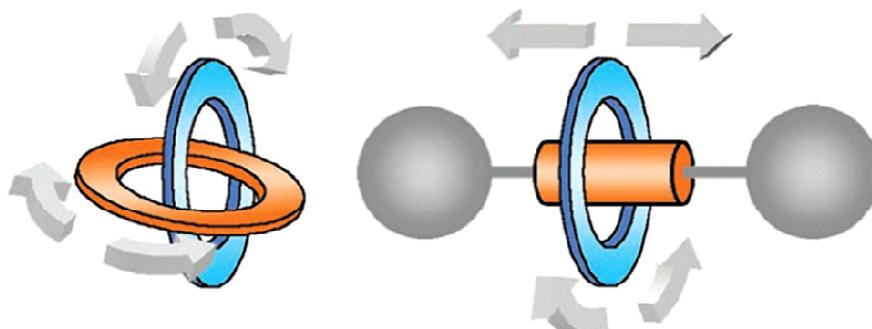


Schéma II, 1 : Représentation schématique des caténanes (gauche) et des rotaxanes (droite) qui constituent des exemples de commutateur moléculaire.⁴¹

B. Intégration de commutateurs moléculaires au sein de systèmes supramoléculaires

L'incorporation de commutateurs moléculaires au sein d'un système organisé est particulièrement intéressante puisque l'état du commutateur moléculaire peut, en principe, se transmettre, par des interactions supramoléculaires, à tout le système. Ainsi, des outils de ce type ont été placés au sein d'un milieu cristallin liquide et la commutation entre ses états moléculaires a induit un changement à tout le système qui s'est traduit par une modulation de la couleur,⁴² par un repliement macroscopique d'un film^{43, 44} ou par un mouvement capable de transporter un objet macroscopique.⁴⁵ Une commutation moléculaire peut également influencer

sur les propriétés physiques d'un système organisé et induire par exemple une transition de phase solution-gel réversible.^{46, 47}

C. Positionnement du projet

L'auto-organisation d'un système dépend fortement de la morphologie des espèces présentes ainsi que de la façon dont ces dernières interagissent entre elles. Les interactions supramoléculaires peuvent être modulées afin d'induire l'assemblage et le désassemblage d'édifices supramoléculaires.⁴⁸ L'information morphologique, qui peut avoir une influence très importante sur les processus de reconnaissance supramoléculaire, a été utilisée afin de commuter des systèmes supramoléculaires entre différents états constitutionnels (voir chapitre suivant). L'importation de cette approche dynamique dans la chimie moléculaire, par l'utilisation de liaisons covalentes réversibles,⁴⁹⁻⁵¹ a récemment émergé comme une voie particulièrement attractive permettant de concevoir des systèmes adaptables dont la dynamique est facilement contrôlable.⁵² **Il est donc proposé ici de concevoir, synthétiser et caractériser des commutateurs morphologiques qui utilisent un changement structural moléculaire afin de contrôler l'auto-organisation de systèmes dynamiques covalents.**

Des dérivés de 2,2':6',2''-terpyridine ont récemment été utilisés comme commutateur moléculaire afin d'opérer des mouvements moléculaires,⁵³⁻⁵⁶ une reconnaissance allostérique,^{57, 58} ou des changements de propriétés électroniques.⁵⁹ Les changements conformationnels se produisent dans ces cas en réponse à des influx contrôlés d'ions métalliques. Comme il sera démontré dans ce chapitre, ce type de commutateur moléculaire peut être fonctionnalisé afin de rendre possible l'intégration de cet outil au sein d'un système dynamique covalent. Différentes liaisons covalentes peuvent être envisagées.⁴⁹⁻⁵¹ Les imines ont été choisies car elles présentent une labilité suffisante en milieu organique⁶⁰ sans la nécessité de recourir à des catalyseurs élaborés,⁴⁹ donnent lieu à des assemblages covalents thermodynamiquement stables⁶¹ et sont compatibles avec la présence d'ions métalliques.⁶²

Ce chapitre décrit donc la conception et la synthèse d'un nouveau type de commutateur morphologique pouvant être intégré au sein d'un système dynamique covalent par l'utilisation de liaisons imines, la caractérisation des différents états morphologiques en phase solide et en solution ainsi que l'analyse qualitative et quantitative des processus de commutation induits par des influx d'ions métalliques. Une analyse cinétique et thermodynamique de formation d'imines modèles permet de déterminer de façon quantitative la faculté d'intégration de ce nouveau type d'outil en chimie dynamique constitutionnelle.⁶³

II. Conception des commutateurs morphologiques

Les ligands construits à partir de pyridines connectées les unes aux autres sont particulièrement intéressants puisque qu'ils présentent un changement conformationnel induit par la complexation d'un ion métallique. Les molécules de cette famille parmi les plus utilisées comme synthon en chimie supramoléculaire sont la 2,2'-bipyridine (**BPY**) et la 2,2':6',2''-terpyridine (**TPY**) (Figure II, 1).⁶⁴⁻⁶⁸

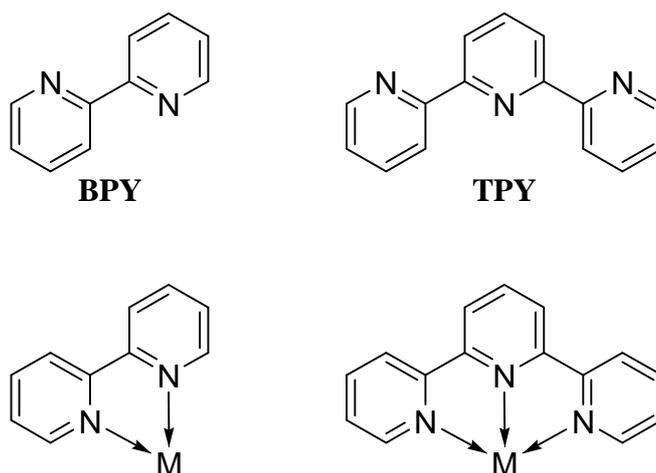


Figure II, 1 : Formules chimiques de la 2,2'-bipyridine (**BPY**), 2,2':6',2''-terpyridine (**TPY**) et de leurs complexes métalliques respectifs. « M » représente un cation métallique.

Une étude théorique a été reportée par S. T. Howard⁶⁹ et montre qu'en phase gazeuse la **BPY** se trouve préférentiellement dans une conformation où les deux azotes sont en position relative *trans*. De cette façon le moment dipolaire total de la molécule est minimisé. La conformation *cis* reviendrait à placer deux doublets électroniques dans une certaine proximité spatiale, ce qui est défavorable. Pour ces deux raisons, la conformation *trans* est la plus stable (Figure II, 2).

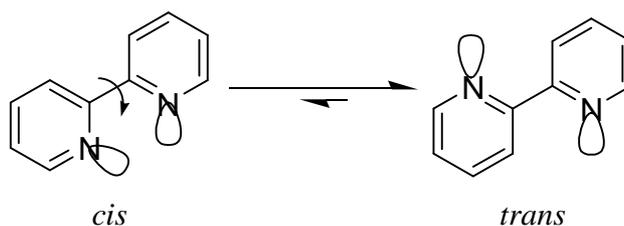


Figure II, 2 : Equilibre conformationnel de la **BPY** entre les deux formes extrêmes *cis* et *trans*. Cette dernière est plus stable d'environ 25 kJ.mol⁻¹ que la première.

Alors qu'à l'état solide les structures obtenues par diffraction des rayons X montrent que la conformation *trans* est planaire, les études en solution suggèrent une conformation *trans* non-planaire, ceci pouvant être dû à un effet de solvant.⁶⁹ En conclusion, la conformation *trans* est la plus stable dans les trois phases, solide, liquide et gazeuse. Certaines variations conformationnelles autour de ce minimum énergétique sont toutefois possibles. La différence énergétique entre les conformations *cis* et *trans* (ca. 25 kJ.mol⁻¹) est suffisamment importante pour que la population de molécule qui se trouve dans la conformation *cis* soit très faible. En effet, un simple calcul de thermodynamique (équation II, 1) montre que cette différence énergétique correspond à une population de molécules dans la conformation *cis* de 0.004% à température ambiante (298 K).

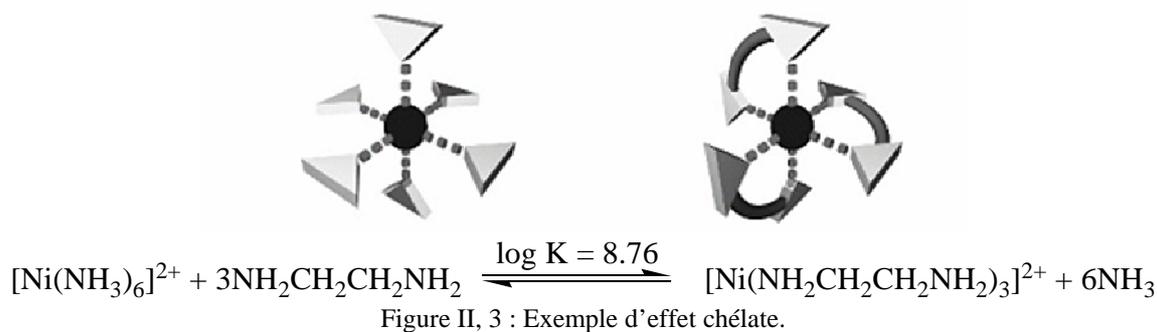
$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

$$K = \frac{[cis]}{[trans]}$$

Equation II, 1 : Equations thermodynamiques servant à la quantification des distributions d'espèces lors d'équilibres chimiques, en particulier des équilibres conformationnels de la **BPY**.

Lors de l'ajout d'un ion métallique, une molécule faite à base de pyridine va avoir tendance à former un complexe ligand-métal, c'est-à-dire former des liaisons de coordination

en impliquant une orbitale remplie sp^2 des azotes des pyridines et les orbitales d de l'ion métallique.⁷⁰ Bien sûr, ces interactions dépendent de la nature de l'ion métallique, de la nature du ligand ainsi que de la nature du milieu et des facteurs environnants (température, pression, *etc*). Ce qu'il est important de noter à ce stade est qu'une molécule telle que la **BPY** va complexer l'ion métallique en utilisant ses deux azotes. C'est l'effet chélate.^{70, 71} Il se comprend facilement en considérant que lorsqu'un atome d'azote forme une liaison de coordination avec le cation métallique, il suffit que la deuxième pyridine effectue une rotation de 180° autour de la liaison carbone-carbone pour que le deuxième atome d'azote puisse coordonner l'ion métallique. Ainsi les liaisons de coordination se stabilisent mutuellement et le complexe résultant s'en trouve particulièrement renforcé. Cette stabilisation supplémentaire d'origine entropique, représentée par cet effet chélate, peut se refléter tant d'un point de vue thermodynamique que cinétique. Il sera montré dans le prochain chapitre que ce concept d'effet chélate est à rapprocher de la notion de concentration effective.⁷² Un exemple classique de cet effet est la grande stabilité des complexes métalliques d'éthylène diamine par rapport aux complexes d'ammoniac (Figure II, 3).^{70, 71}



En résumé, on vient de voir qu'une molécule de type **BPY** présente différentes conformations, *trans* et *cis*, et que l'ajout ou le retrait d'un ion métallique permet de passer formellement d'un état à l'autre. Pour les mêmes raisons, la **TPY** se comporte d'une façon similaire (les conformations adoptées par le ligand et le complexe métallique sont représentées dans la figure II, 1). Ces plates-formes constituent donc un outil de choix afin d'élaborer des commutateurs moléculaires qui répondent à des influx contrôlés d'ion métallique.^{58, 73}

Etant donné que la synthèse de ce type de molécule peut s'avérer relativement laborieuse dans certains cas,⁷⁴ des analogues, dont les méthodes de préparation sont plus accessibles, ont été recherchés. Le remplacement de la pyridine centrale de la **TPY** par une imine est particulièrement intéressant puisqu'il permet de conserver le site coordinant ainsi que la préorganisation géométrique grâce à la grande stabilité de la configuration *E* de l'imine tout en facilitant la préparation puisqu'elle peut se faire par simple condensation d'un groupement carbonyle (aldéhyde ou cétone) avec une amine (Figure II, 4).

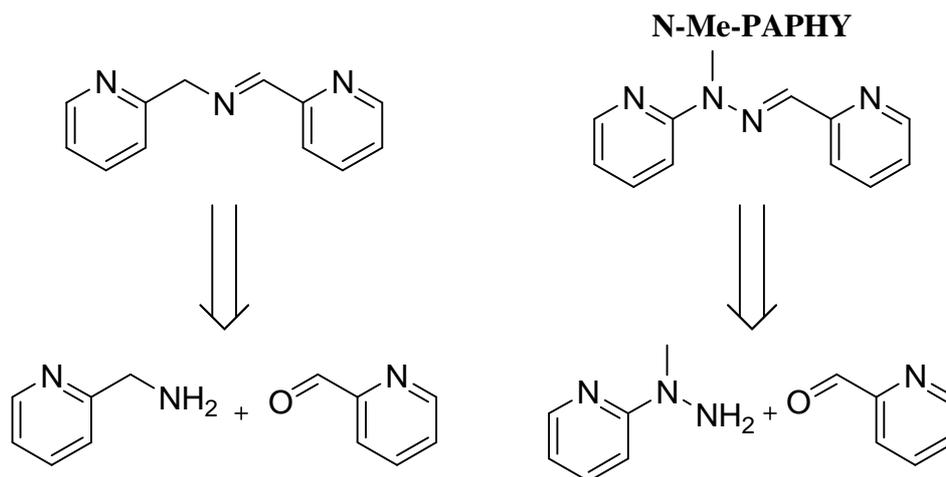


Figure II, 4 : Exemples d'analogues de **TPY** et leurs précurseurs synthétiques.

Cette voie de synthèse plus aisée permet également d'envisager des diversifications facilement accessibles par le greffage de groupements d'intérêt en position α de l'amine et/ou au niveau du carbonyle. Les études portant sur ces molécules ont permis de démontrer qu'elles sont isomorphes de la **TPY** et qu'elles possèdent les mêmes facultés de complexation d'ions métalliques.⁷⁵⁻⁸¹ L'influence, très intéressante, d'un rayonnement lumineux sur la conformation de ces ligands a également été reportée dans la littérature.⁸²

Il est à noter que le principe, décrit ci-dessus, de conception de commutateurs moléculaires répondant à des influx d'ions métalliques inspirée des modèles **BPY** et **TPY** est général et que d'autres séquences pyridines-imines sont possibles.^{83, 84} Des exemples seront donnés dans les chapitres suivants.

La fonctionnalisation de ces molécules est choisie de sorte qu'il soit possible de connecter de façon réversible ces unités avec leur environnement chimique. La position des groupes fonctionnels sur le noyau pyridine est également choisie de sorte à ce que la commutation induite par l'ajout ou le retrait d'ions métalliques résulte en un changement de position relative des deux groupements fonctionnels. Ainsi, il sera possible d'étudier la relation liant la morphologie moléculaire à la constitution résultant d'un auto-assemblage (voir chapitre suivant). Comme expliqué dans l'introduction de ce chapitre, les jonctions réversibles envisagées ont été les imines. Leur intérêt a déjà été décrit dans le chapitre précédent. Ainsi, afin d'avoir un commutateur morphologique constitutionnellement stable dans les conditions où les imines sont labiles, la séquence pyridine-hydrazone-pyridine a été choisie puisque les hydrazones sont cinétiquement beaucoup plus stables que les imines.⁴⁹ Les candidats retenus pouvant répondre à tous ces critères sont donc les dialdéhydes décrits dans la figure II, 5.

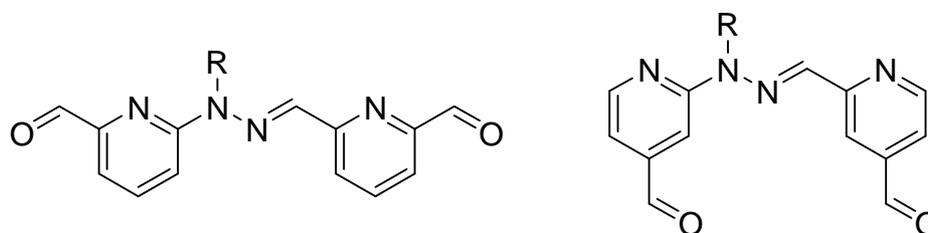


Figure II, 5 : Structures des commutateurs morphologiques issus d'une conception rationnelle.

III. Synthèse

Afin de préparer ces cibles synthétiques, il a donc été envisagé d'utiliser une condensation entre un aldéhyde et une hydrazine qui permet ainsi de connecter les deux pyridines par la

formation d'une liaison hydrazone. C'est également cette étape clé qui va générer la séquence pyridine-hydrazone-pyridine responsable de la conformation particulière de ces molécules. La voie de synthèse utilisée est décrite dans la figure II, 6 et a donc permis la préparation des deux molécules isomères cibles **4** et **9**.

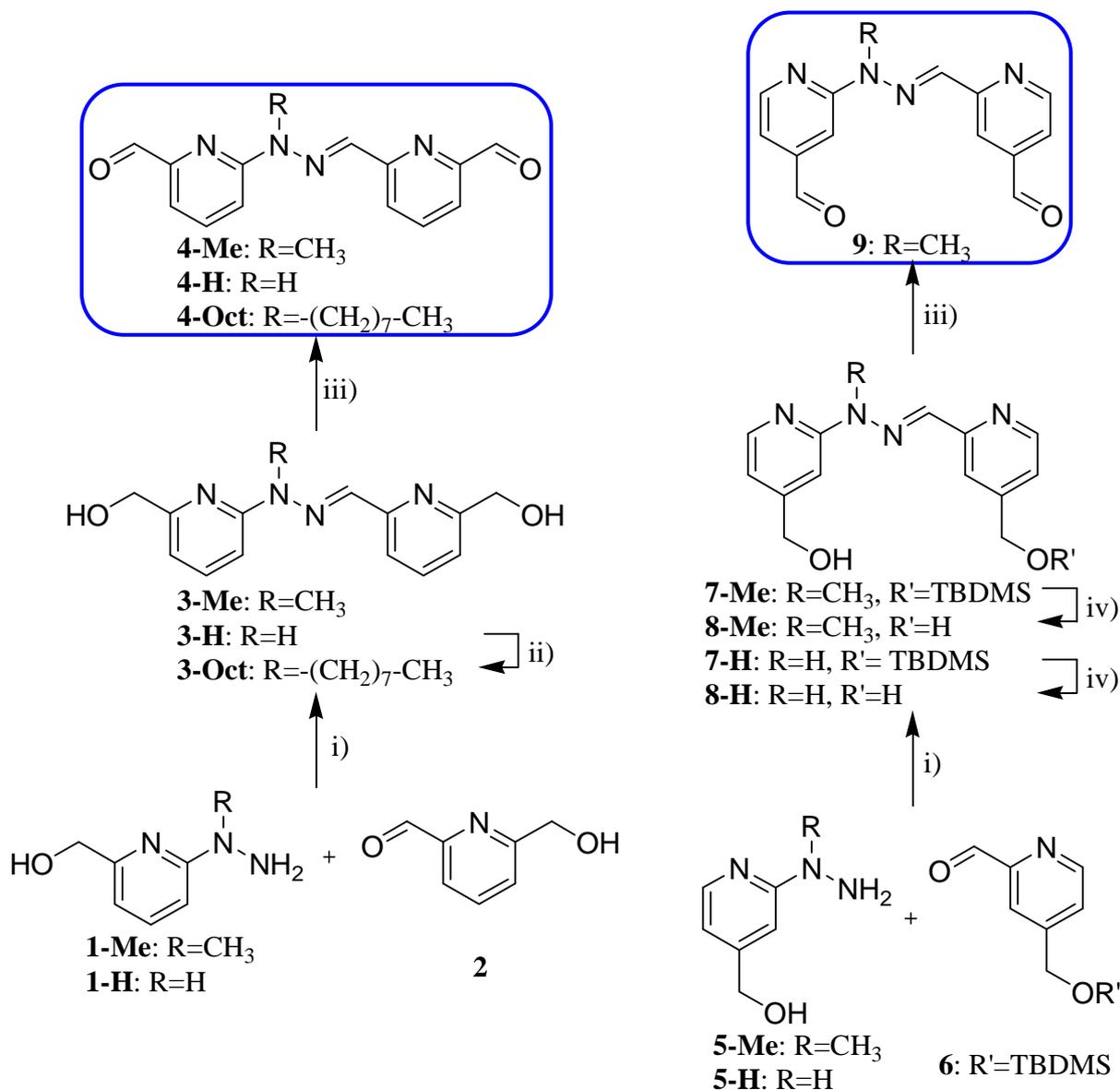


Figure II, 6 : Schéma synthétique d'accès aux ligands cibles par la condensation entre une hydrazine et un aldéhyde. i) CHCl₃, t.a., 77-84% ; ii) NaH, 1-bromooctane, DMF, t.a., 70% ; iii) Dess-Martin periodinane, CHCl₃, t.a., quantitatif ; la préparation de **4-H** s'est faite avec MnO₂, CHCl₃, t.a., 26% ; iv) TBAF, THF, 0°C, 81%-quantitatif.

Cette voie de synthèse consiste en l'utilisation de dérivés hydrazines et aldéhydes de pyridines portant également une fonction alcool. La fonction alcool a été choisie car elle n'interfère pas lors de la formation de l'hydrazone et permet un accès rapide à l'aldéhyde correspondant par simple oxydation. L'oxydation de type Dess-Martin⁸⁵ s'est révélée particulièrement efficace dans ces cas puisqu'elle a permis la préparation quantitative des dialdéhydes, à partir des dialcools correspondants, qui ont été isolés après un simple traitement aqueux basique. Cependant cette méthode ne s'est pas avérée fructueuse lors de l'oxydation de **3-H**. Une autre méthode utilisant le dioxyde de manganèse a alors été mise au point afin de préparer **4-H**. Il est à noter que cette méthode a également été testée sur **8-H**

mais que le produit n'a pas pu être isolé. Les intermédiaires possédant des fonctions alcools **3**, **7** et **8** sont également attrayants parce qu'il est facilement envisageable de les fonctionnaliser. Ceci a été testé, et les produits correspondants ont été obtenus, en greffant différents groupements dont certains exemples seront donnés ci-après. Une diversité possible apportée par le groupement hydrazine réside dans la possibilité de fonctionnaliser l'azote en α de l'azote de l'imine.⁸⁶ La synthèse de **3-Oct** à partir de **3-H** a ainsi pu être réalisée par alkylation. Il est à noter que l'alkylation, dans les mêmes conditions, de **8-H** n'a pas permis d'isoler le produit souhaité. Bien que ce dernier ait pu être observé par LC/MS, son isolement n'a pas été possible. Ceci montre que les deux isomères ont des propriétés physiques bien distinctes.

Une caractéristique importante de la voie de synthèse développée est qu'elle permet d'assembler, au travers de la formation d'une hydrazine, deux pyridines différentes. Il peut ainsi être envisagé de fonctionnaliser les alcools avec des groupements de nature différente puis d'assembler ces pyridines par la formation de l'hydrazone. Cela permettrait d'accéder à des molécules commutables et bifonctionnelles. Une autre façon, probablement plus délicate, d'obtenir des dérivés portant des groupements de nature différente serait d'utiliser la dissymétrie induite par la nature même de hydrazone afin de fonctionnaliser sélectivement un des deux alcools des molécules **3** ou **8**.

La synthèse des précurseurs hydrazine et aldéhyde a été réalisée comme décrit dans la figure II, 7.

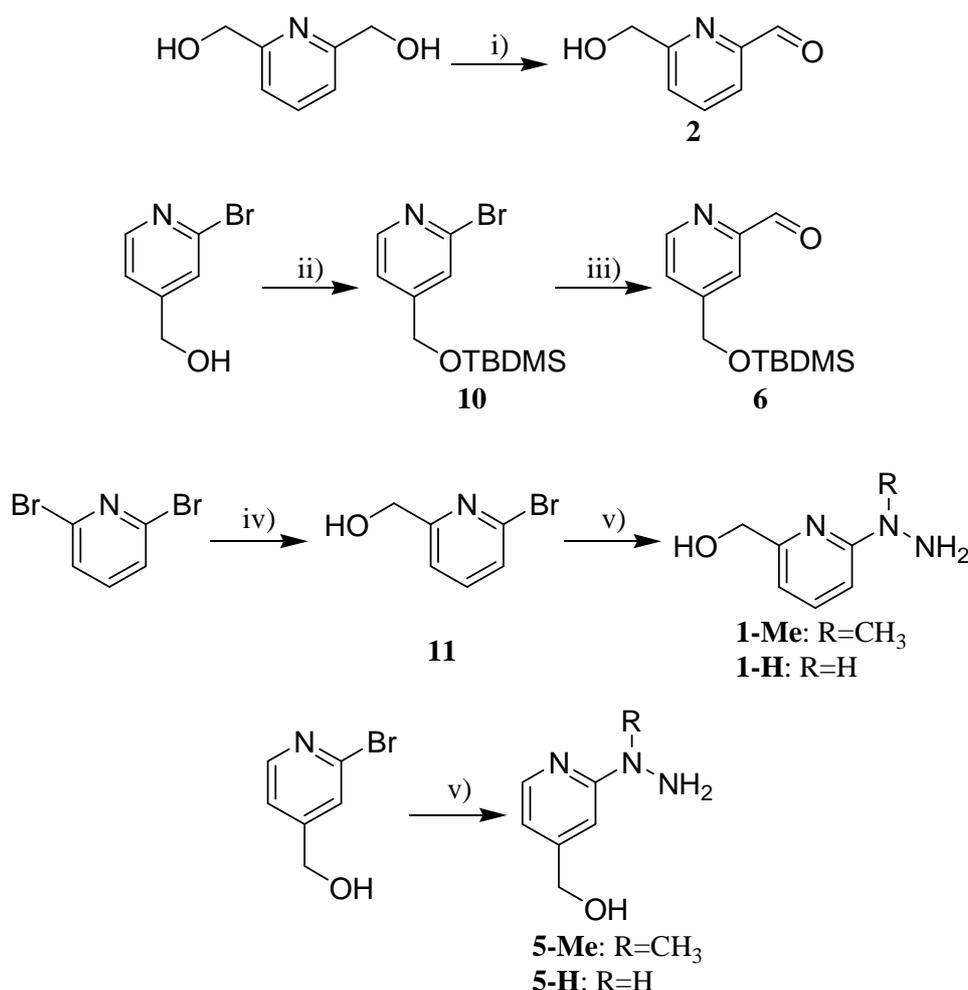


Figure II, 7 : Synthèse des précurseurs aldéhyde et hydrazine dérivés de pyridines. i) MnO_2 , CHCl_3 , 64% ; ii) TBDMS-Cl, DMAP, CH_2Cl_2 , 0°C , 93% ; iii) $n\text{-BuLi}$, DMF, THF, -78°C , 75% ; iv) $n\text{-BuLi}$, DMF, NaBH_4 , THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 82% ; v) Methylhydrazine ou hydrazine monohydrate, reflux, quantitatif.

La mono-oxydation de la 2,6-pyridinediméthanol se fait par action du dioxyde de manganèse. Contrairement à ce qui a été reporté,⁸⁷ l'optimisation des conditions a permis d'élever le rendement à 64% ! La préparation de **6** se fait par un échange brome-lithium suivi d'un ajout de DMF qui conduit, après hydrolyse, à la formation de l'aldéhyde correspondant. Les dérivés hydrazines ont été synthétisés par substitution nucléophile aromatique des dérivés bromé par l'hydrazine adaptée (méthylhydrazine ou hydrazine monohydrate). Il est à noter que le composé **11** peut également être préparé à partir de 2-bromo-6-picoline en trois étapes par oxydation au trioxyde de chrome en milieu acide, suivi d'une estérification et d'une réduction de l'ester formé en alcool.⁵⁸

En résumé, les voies de synthèse décrites ci-dessus ont permis la synthèse convergente des molécules **4** et **9** en 3-5 étapes avec des rendements globaux de 38-69%. Les méthodes de préparation et de purification ont été optimisées afin de faire de ces méthodes de options de choix qui permettent la préparation rapide et à grande échelle de ces nouveaux types de molécules.

Les possibilités de fonctionnalisation de ces commutateurs morphologiques sont particulièrement attrayantes. La fonctionnalisation de l'hydrazone est possible bien que délicate. La fonctionnalisation des alcools de **3** et **8** est également une façon d'obtenir rapidement des commutateurs morphologiques fonctionnalisés par une voie élégante où la diversification fonctionnelle s'opère à la dernière étape. Deux types de fonctionnalisations sont présentées ci-après (Figure II, 8). Les molécules **12-16** ont été obtenues par alkylation de **3** et **8** avec des dérivés bromés d'alkyle et d'anthracènes (voir chapitre VIII).

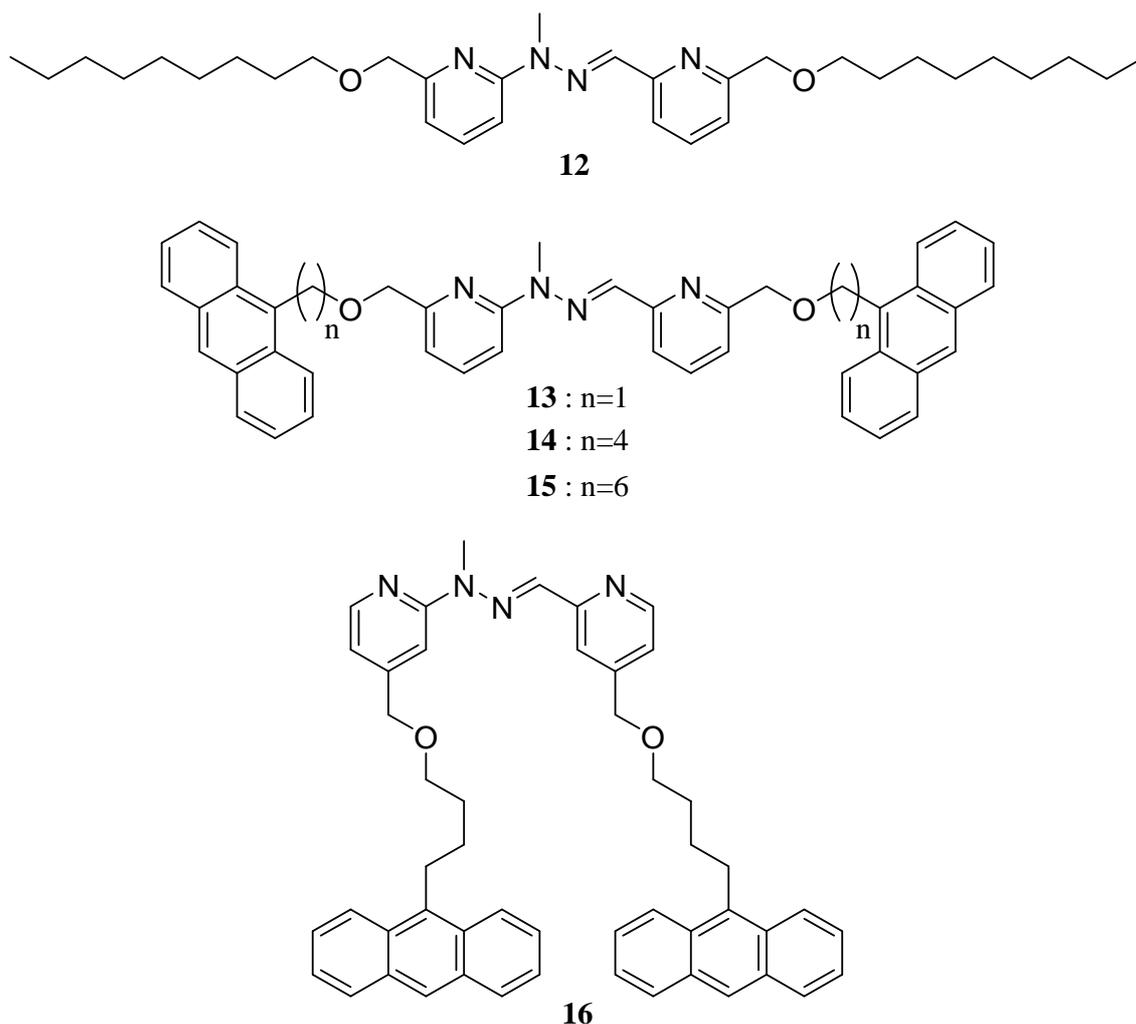


Figure II, 8 : Structure des molécules **12-16** synthétisées à partir de **3** et **8**.

La molécule modèle **12** contient une longue chaîne alkyle. Après les études de complexation sur ce modèle afin de tester et caractériser les processus de commutation, il serait intéressant de synthétiser des dérivés portant des résidus lipidiques, cholestériques ou des groupements amphiphiles afin de former des objets plus complexes tels que des vésicules dont la structure pourrait être considérablement altérée par les commutations moléculaires induites par les processus de complexation et décomplexation.⁸⁸⁻⁹²

Les molécules **13-16** comportent des anthracènes qui sont des groupements particulièrement intéressants pour leur propriétés de photodimérisation réversible,⁹³⁻⁹⁷ leur application dans les réaction de Diels-Alder^{98, 99} et leur capacité à développer des interactions d'empilement avec des molécules aromatiques appauvries en électrons.^{57, 100}

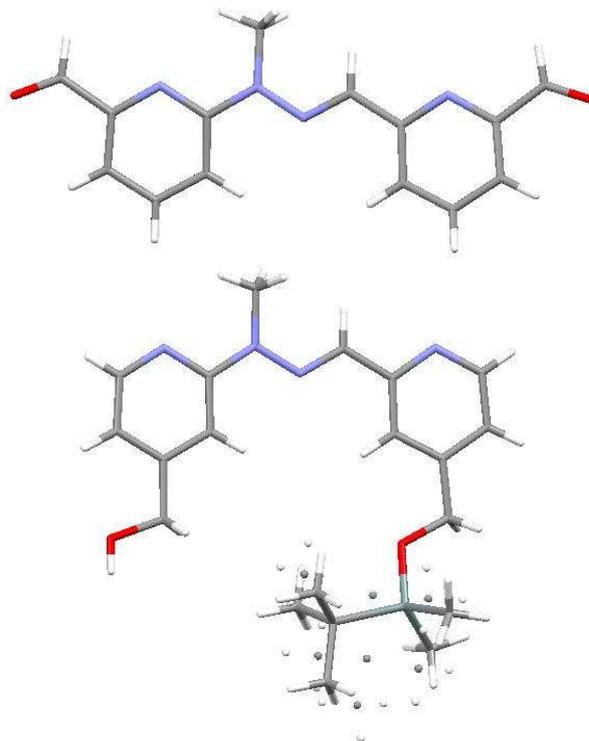
La préparation de ces dérivés laisse augurer une vaste gamme de groupements fonctionnels pouvant être greffée sur le cœur de ces commutateurs morphologiques. Bien évidemment, ces molécules **12-16** constituent des modèles d'études. Le remplacement de la jonction éther, non réversible, par une imine, c'est-à-dire par l'utilisation des dialdéhydes **4** et **9** et des amines correspondantes, permettrait ultérieurement de rendre le système constitutionnellement dynamique.

IV. Caractérisation des états morphologiques et des processus de commutations

A. Caractérisation des états morphologiques à l'état solide

1. Les ligands

La radiocristallographie de rayons X permet d'étudier la conformation des molécules synthétisées à l'état solide. Des monocristaux de **4-Me**, **7-Me** et **7-H** ont pu être obtenus par évaporation lente de solutions de chloroforme. Leur analyse par diffraction de rayons X a permis d'obtenir la structure moléculaire (Figure II, 9).



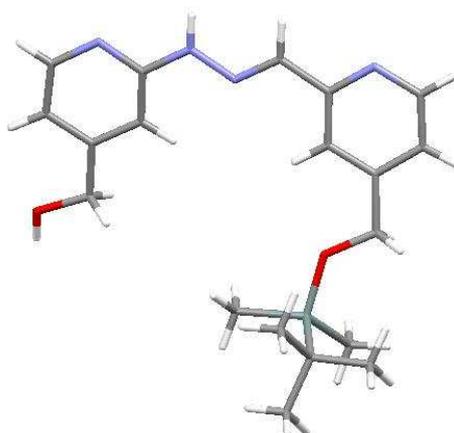


Figure II, 9 : Structure de **4-Me** (haut), **7-Me** (milieu) et **7-H** (bas) obtenues par diffraction de rayons X sur monocristaux.

Ces structures permettent de dégager plusieurs conclusions. Tout d'abord, on peut remarquer que les hydrazones adoptent dans les trois cas la configuration *E*. De plus, on peut constater que les pyridines adoptent une conformation identique à la **TPY**, comme prévu lors de la conception de ces molécules. Ceci prouve donc bien que l'enchaînement pyridine-hydrazone-pyridine est isostructural de la **TPY**. Une conséquence intéressante de ceci réside dans la conformation particulière adoptée par les groupements aldéhydes dans **4-Me**. Ces derniers sont également dans le plan de la molécule afin de maximiser les possibilités de résonance électronique avec les noyaux aromatiques mais leur conformation est également celle qui permet de minimiser le moment dipolaire total ainsi que la répulsion électronique qu'engendrerait l'autre conformation. Au niveau supramoléculaire, on peut observer un empilement des molécules de **4-Me**, les distances intermoléculaires étant de 3.45-3.65 Å (Figure II, 10). Cet empilement présente un certain décalage entre les molécules, ce qui est courant dans ce type d'interaction et résulte de la répulsion des nuages électroniques.¹⁰¹

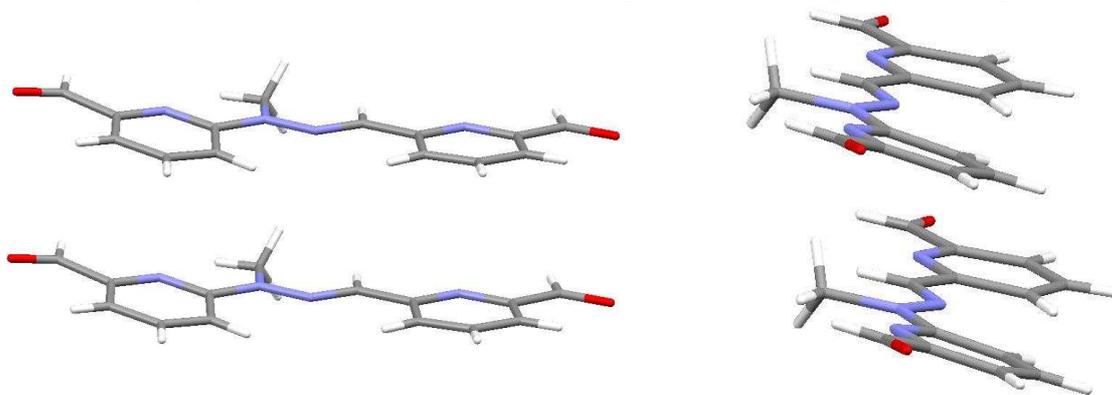


Figure II, 10: Différentes vues de **4-Me** montrant l'empilement de ces molécules.

Les interactions supramoléculaires dans **7-Me** et **7-H** sont plus compliquées. On peut observer dans la structure cristalline des interactions d'empilement entre les coeurs aromatiques mais également des interactions entre les groupements *tert*-butyle (image non montrée).

Ces structures démontrent donc que les molécules **4-Me**, **7-Me** et **7-H** ont bien des conformations particulières. Etant donné la grande similitude structurale entre **4-Me** et **4-Oct**, il est légitime de penser que la conformation de ces deux molécules sera peu différente.

Des monocristaux de **9** n'ont pas pu être obtenus, mais les structures à l'état solide de **7-Me** et **7-H** suggèrent très fortement que la conformation adoptée par **9** est bien celle attendue.

2. Les complexes métalliques

D'après les principes de commutation métallos-contrôlée décrits dans l'introduction, l'ajout d'ions métalliques à ces ligands devrait donc induire un changement conformationnel. Les complexes métalliques de zinc, mercure et plomb ont été formés par simple mélange de ligand avec une quantité stoechiométrique de sel métallique dans des mélanges $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$. Des monocristaux ont pu être obtenus par diffusion lente de diisopropylether et l'analyse par radiocristallographie de rayons X a permis d'obtenir la structure de ces complexes métalliques.

L'ajout d'un équivalent de triflate de zinc, triflate de mercure ou triflate de plomb aux ligands **3-Me** et **4-Me** induit effectivement la formation des complexes métalliques **M.L** ("M" représente le cation métallique et "L" le ligand) correspondants (Figure II, 11).

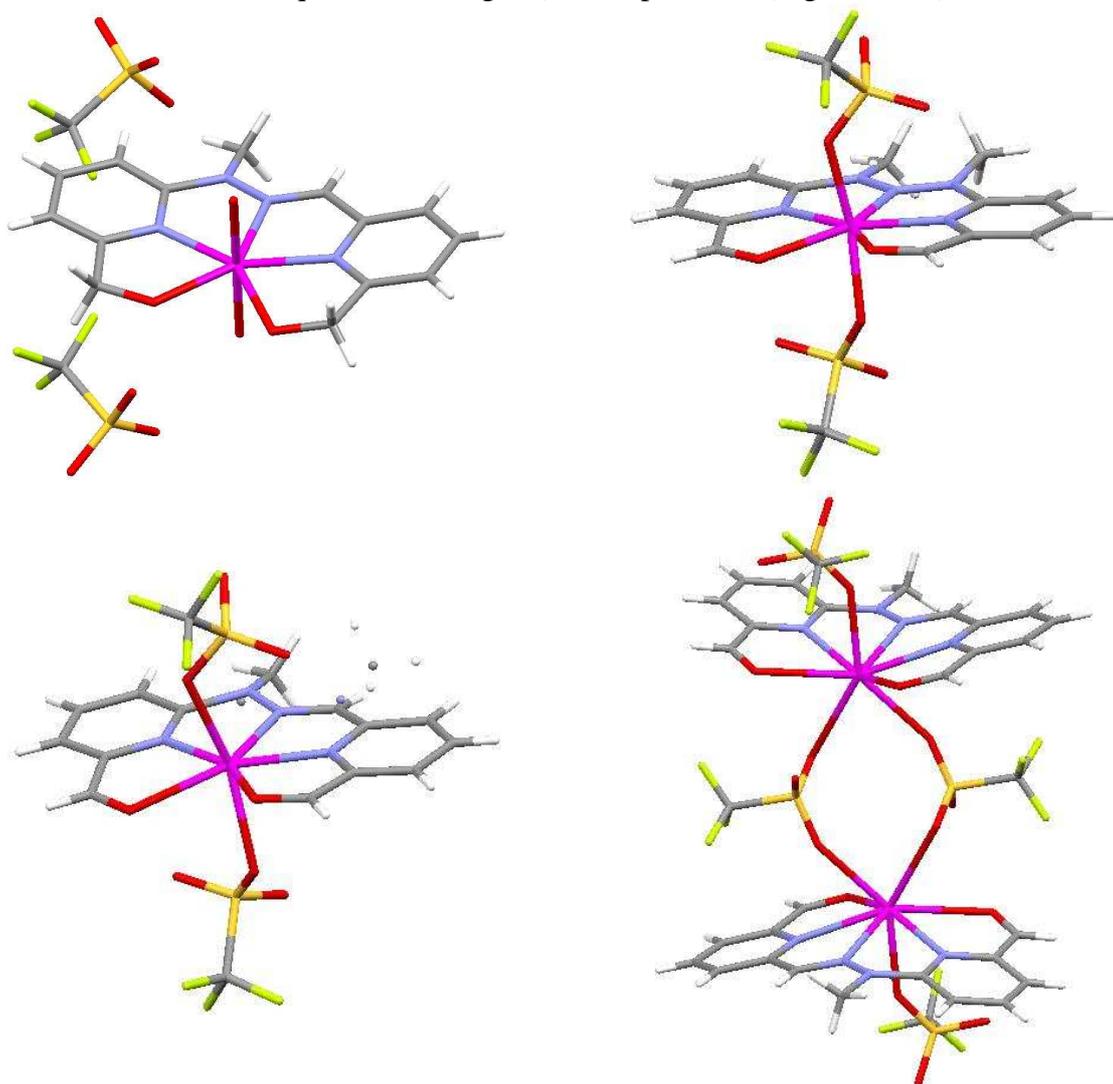


Figure II, 11 : Structure des complexes **Zn.3-Me** (en haut à gauche), **Zn.4-Me** (en haut à droite), **Hg.4-Me** (en bas à gauche) et **Pb.4-Me** (en bas à droite) obtenues par radiocristallographie de rayons X sur monocristaux. La structure de **Zn.4-Me** présente un désordre au niveau de l'hydrazone expliquant la présence de deux méthyles.

Des caractéristiques communes peuvent être observées dans ces structures. Tout d'abord, on peut remarquer que la conformation des ligands a effectivement été commutée par rapport à l'état initial non métallé. Les pyridines se placent de façon à coordonner le cation métallique comme dans le cas de la **TPY**. La coordination des ions métalliques est complétée par les fonctions coordinantes se trouvant sur les noyaux pyridine, à savoir les groupes alcool ou

aldéhyde. Les ions métalliques sont donc coordonnés par cinq sites se trouvant quasiment dans un même plan. Deux positions axiales complètent la sphère de coordination. Elles sont occupées soit par des molécules d'eau provenant de l'eau résiduelle présente dans les solvants utilisés, soit par les contre-ions triflate. La géométrie de coordination des ions métalliques est donc une bipyramide à base pentagonale plus ou moins distordue selon les cas. Il est à noter que le cas de **Pb.4-Me** est, dans ce sens, particulier puisque les anions triflate pontent deux complexes métalliques. Le nombre de coordination du plomb est donc augmenté à 8 contre 7 pour les complexes de zinc et de mercure, ce qui engendre une distorsion supplémentaire de la géométrie de coordination. A titre de comparaison, la structure à l'état solide du complexe **Pb.N-Me-PAPHY** a également été obtenue et montre le même type de coordination (voir chapitre VIII).

On peut également observer que la conformation du ligand dans ces complexes métalliques dépend du cation métallique utilisé. Il est possible de quantifier cette adaptation géométrique du ligand autour de l'ion métallique par l'angle de pincement du ligand (Figure II, 12).

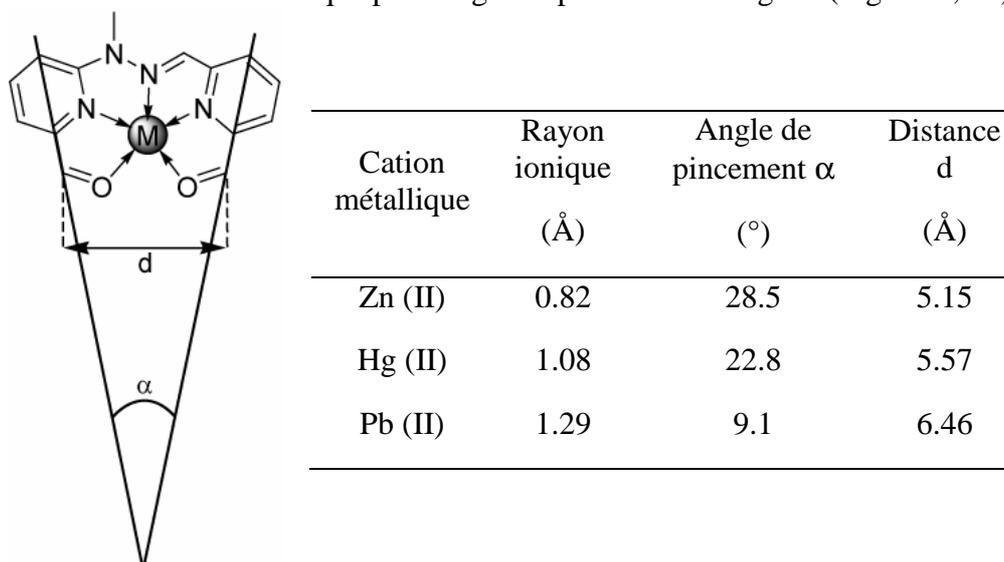


Figure II, 12 : Caractéristiques structurales des complexes métalliques **M.4-Me**.¹⁰²

De façon très logique, on voit clairement que plus le cation métallique est petit, plus l'angle de pincement est grand. Le très faible angle de pincement observé pour **Pb.4-Me** est dû en partie à la taille du cation Pb(II) mais également au fait que le nombre de coordination est augmenté par rapport aux autres complexes métalliques, ce qui provoque une distorsion plus importante. Ces valeurs sont en accord avec celles précédemment reportées pour les complexes métalliques de la **TPY**.^{103, 104}

En regardant plus en détail ces structures, on s'aperçoit que le pincement n'est pas le même des deux côtés du ligand. Cela peut se comprendre facilement en se rappelant que l'hydrazone désymétrise le ligand. Ainsi, on peut s'attendre à ce que la partie qui soit du côté de l'hydrazine soit plus riche en électrons que celle du côté de l'aldéhyde. Ceci devrait résulter en un pincement plus grand de la partie du côté de l'hydrazine par rapport à l'autre partie. C'est effectivement ce qui est observé dans les structures des complexes métalliques. L'angle de pincement α reporté dans la figure II, 12 est la moyenne de ces deux valeurs. La structure cristalline de **Pb.TPY** a également été obtenue (voir chapitre VIII). On observe dans ce cas des paramètres structuraux et une géométrie de coordination similaire à **Pb.N-Me-PAPHY**. Cependant, le pincement est exactement symétrique. Ceci démontre bien que la légère dissymétrie dans le pincement des ligands de type pyridine-hydrazone-pyridine autour d'un cation métallique a pour origine la dissymétrie inhérente du ligand due à la nature de l'hydrazone qui confère des propriétés de coordination différentes aux deux pyridines.

La nature des sites coordinants a également un impact sur ces caractéristiques structurales. En effet, le complexe **Zn.3-Me** présente un angle de pincement de 22.8° et une distance d de 5.49 \AA . Ceci semble montrer que la coordination du cation Zn(II) par les aldéhydes est plus forte que celle par les alcools.

Des expériences de cristallisation ont également été réalisées avec les complexes métalliques de zinc et de plomb faits à partir du ligand **9**, avec des rapports M/L = 0,5 et 1,0. Cependant, des monocristaux ont uniquement pu être obtenus dans le cas **Pb.9** par diffusion lente de diisopropylether dans une solution de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$. La structure obtenue montre clairement le complexe métallique attendu (Figure II, 13).

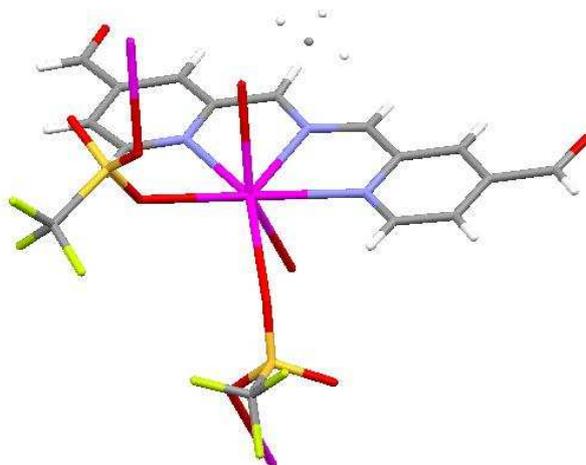


Figure II, 13 : Structure de **Pb.9** obtenue par diffraction de rayons X sur monocristaux.

On peut constater que la coordination du cation Pb(II) est composée de sept ligands, les trois azotes de la séquence pyridine-hydrazone-pyridine ainsi que deux molécules d'eau et deux anions triflates. On observe donc que dans ce cas également la conformation du ligand a été commutée lors de la complexation avec un sel métallique.

D'autres sels métalliques ont été testés. Des monocristaux ont été obtenus lors de l'utilisation de *p*-toluènesulfonate d'argent. La structure cristalline a ainsi pu être obtenue (Figure II, 14).

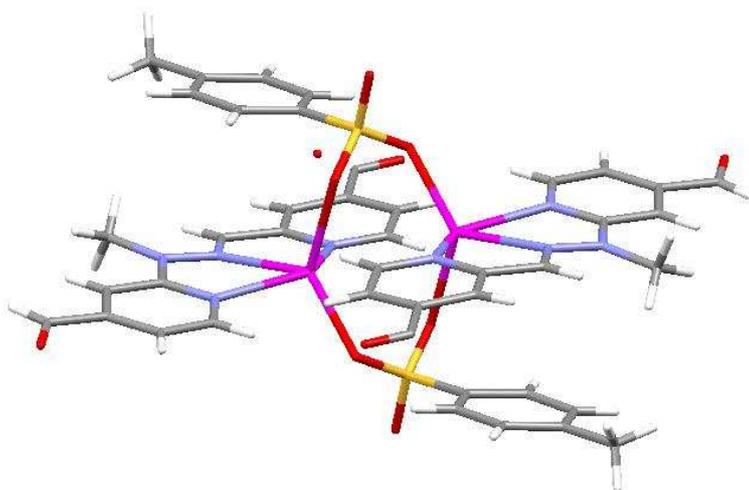


Figure II, 14 : Structure du complexe métallique **Ag.9** obtenue par diffraction de rayons X sur monocristaux.

On observe clairement la coordination de l'ion métallique et les anions sulfonates qui pontent deux complexes métalliques. De plus, le résidu *p*-toluènesulfonate vient s'empiler au-dessus du ligand, ce qui peut stabiliser l'édifice. Un détail intéressant apporté par cette

structure est la conformation relative des aldéhydes. Dans ce cas, ces derniers pointent en direction du centre métallique alors que dans le cas de **Pb.9** ils pointaient en direction opposée. On constate donc que le mode de coordination du centre métallique peut influencer sur la conformation des aldéhydes ; l'origine de cette dépendance ne pouvant pas être déterminée uniquement avec ces données car beaucoup de facteurs entrent en jeu.

B. Caractérisation des états morphologiques en solution

Les techniques de RMN à deux dimensions ont été employées afin de caractériser l'état conformationnel des composés en solution.

Etant donné la dissymétrie des ligands, il est possible de distinguer les protons des deux pyridines par spectroscopie RMN. L'attribution complète des signaux observés en RMN ^1H s'est faite en utilisant les méthodes HSQC et HMBC de corrélation hétéronucléaire ^1H - ^{13}C en partant de l'hydrazone dont les signaux sont facilement identifiables. Les méthodes COSY et ROESY de corrélation homonucléaire ^1H - ^1H ont ensuite permis l'observation de corrélations NOE typiques qui servent à déterminer la conformation des molécules. Les spectres de RMN 2D se trouvent dans la partie expérimentale et le résumé schématique des corrélations observées se trouve dans la figure II, 15.

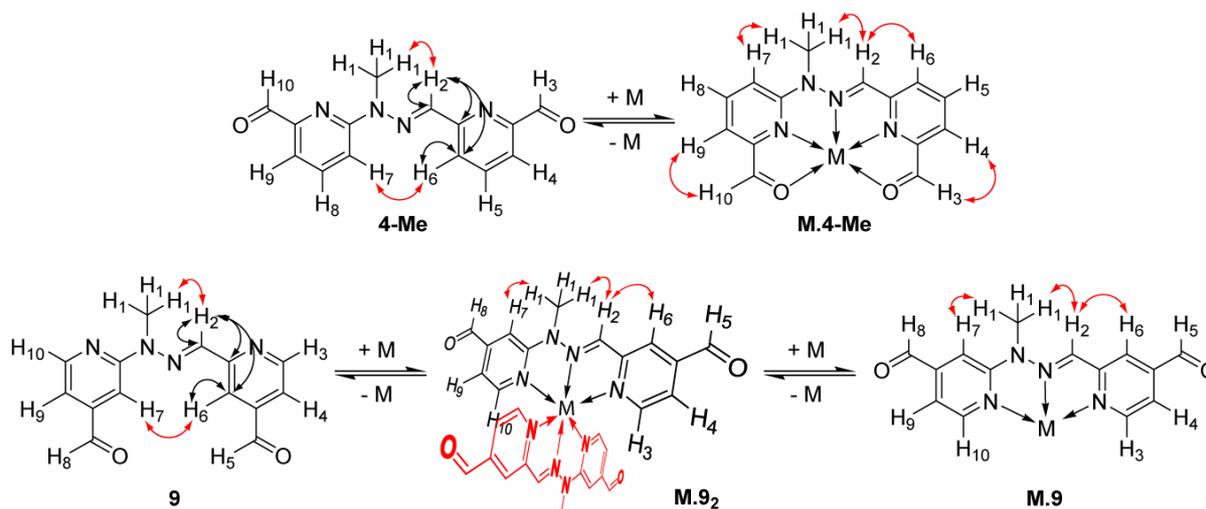


Figure II, 15 : Représentation schématique des corrélations caractéristiques observées par spectroscopie RMN 2D des ligands **4-Me**, **9** et de leurs complexes métalliques. Les flèches noires représentent les corrélations ^1H - ^{13}C et les flèches rouges les corrélations ^1H - ^1H . « M » représente l'ion métallique.

En ce qui concerne les ligands **4-Me** et **9**, l'observation de corrélation NOE entre H₁ et H₂ ainsi qu'entre H₆ et H₇ démontre que les conformations adoptées par ces molécules en solution sont bien celles attendues et sont conformes à celles observées à l'état solide.

Dans le cas des complexes métalliques de zinc correspondants, l'observation de la séquence de corrélation NOE H₇-H₁-H₂-H₆ prouve bien qu'il y a eu un changement conformationnel des ligands lors de la complexation.¹⁰⁵

Il est intéressant de noter à ce stade une différence structurale qui s'avèrera importante pour la suite de ces travaux. Les groupes aldéhydes dans les complexes **M.4** coordinent le cation métallique ce qui les force à adopter une conformation bien particulière, celle où les oxygènes sont le plus proches du cation métallique. Les analyses COSY et ROESY de **9** montrent que H₈ présente des corrélations NOE avec H₇ et H₉. De même, H₅ présente des corrélations avec H₄ et H₆. Ces observations témoignent du fait que les groupes aldéhydes de **9** ont un mouvement de rotation libre autour de la liaison carbone-carbone alors que ce

mouvement était restreint dans une conformation bien particulière dans les complexes métalliques **M.4**.

La stoechiométrie des complexes métalliques peut être démontrée par des dosages (voir ci-dessous) mais également par comparaison directe des spectres RMN ^1H . En particulier, on peut s'attendre à ce que la présence du deuxième ligand dans le complexe **M.9₂** affecte les déplacements chimiques de certains protons par rapport au complexe **M.9**. En comparant les spectres RMN ^1H de **9** et **Zn.9**, on s'aperçoit que les seuls signaux subissant un déplacement vers les champs forts sont H_6 et H_7 (Figure II, 16). Cela s'explique en considérant le fait que, dans les ligands **4** et **9**, des liaisons hydrogènes peuvent s'établir entre H_6 , H_7 et l'azote de l'hydrazone qui a justement son doublet libre qui pointe dans cette direction d'après les études conformationnelles décrites ci-dessus. Ceci résulte donc en un déblindage de ces signaux. La commutation induite par l'ajout d'un ion métallique rompt ces liaisons hydrogènes, ce qui repositionne donc ces signaux vers des zones à champ plus fort. Ce phénomène peut également s'observer lors de la comparaison des spectres RMN ^1H de **4-Me** et **Zn.4-Me** (Figure II, 17) où H_6 et H_7 subissent un déplacement vers les champs forts alors que tous les autres signaux se déplacent vers les champs faibles lors de la complexation du ligand.

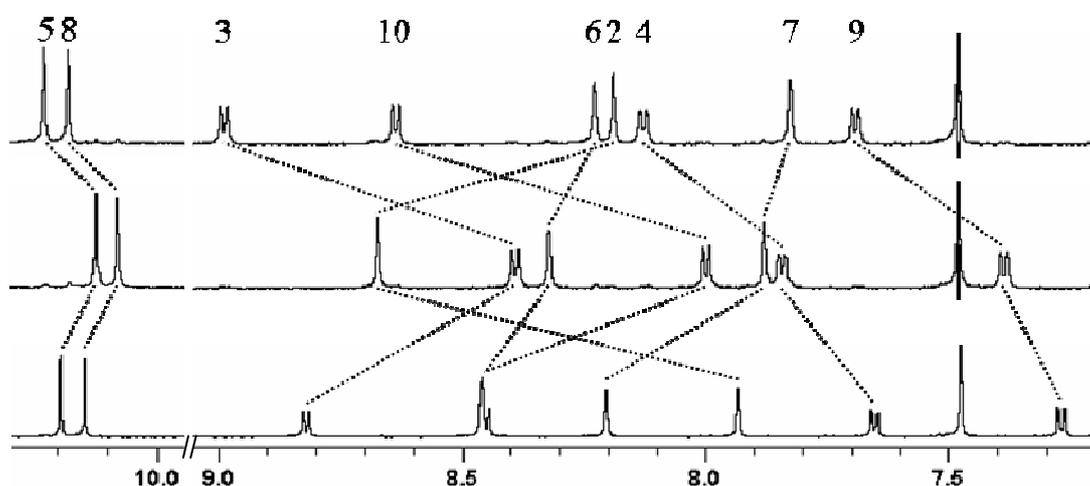


Figure II, 16 : Spectre RMN ^1H de **9** (bas), **Zn.9₂** (milieu) et **Zn.9** (haut) dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. Les numéros correspondent aux numéros des protons (voir figure II, 15).

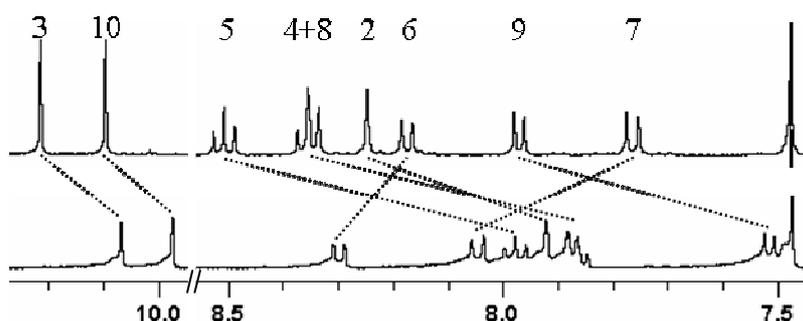


Figure II, 17 : Spectre RMN ^1H de **4-Me** (bas) et **Zn.4-Me** (haut) dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. Les numéros correspondent aux numéros des protons (voir figure II, 15).

Toujours en comparant les spectres RMN ^1H de **9**, **Zn.9₂** et **Zn.9**, on s'aperçoit que les signaux correspondant à H_4 et H_9 subissent un déplacement régulier vers les champs faibles, ce qui est normal étant donné que la complexation appauvrit en électrons les cycles aromatiques.¹⁰⁶ Ceci est donc conforme à ce qui est observé lors de la complexation de **4-Me**. En revanche, les changements de déplacement chimique des signaux de H_2 , H_3 et H_{10} sont

beaucoup plus particuliers et doivent donc refléter certaines caractéristiques structurales. Le blindage observé des protons H₃ et H₁₀ lors du passage de **9** à **Zn.9₂** est dû à la présence du deuxième ligand orthogonal au premier qui, par un courant de cycle,^{107, 108} induit ce déplacement vers les champs forts. Il en est de même pour H₂ lors du passage de **9** à **Zn.9₂**, sauf que, dans ce cas, ce proton se trouve dans le plan du deuxième ligand. L'effet de courant de cycle^{107, 108} a donc comme conséquence un déplacement vers les champs faibles. Le passage ensuite de **Zn.9₂** à **Zn.9** repositionne les signaux de ces protons dans leur zone normale.

Toutes ces données obtenues par RMN suggèrent donc très fortement que les stoechiométries des complexes sont bien celles souhaitées (Figure II, 15). L'analyse des complexes par spectrométrie de masse confirme définitivement cette conclusion (voir chapitre VIII).

C. Caractérisation des processus de commutation

Il a jusqu'à présent été démontré que les ligands conçus et synthétisés ont effectivement la conformation restreinte attendue. Cette structure secondaire bien particulière est une conséquence directe de la séquence moléculaire utilisée. De plus, il a également été démontré que les complexes métalliques formés à partir de ces ligands ont également des conformations bien particulières. D'un point de vue plus global, ceci peut se formaliser en parlant de commutation morphologique induite par la complexation/décomplexation d'un ligand. Les ligands **4** ont une forme étendue en « W » alors que **9** a une forme compacte en « U ». Les complexes métalliques **M.4** ont eux une forme en « U » tandis que les complexes métalliques **M.9₂** et **M.9** ont une forme en « W » (Figure II, 18).

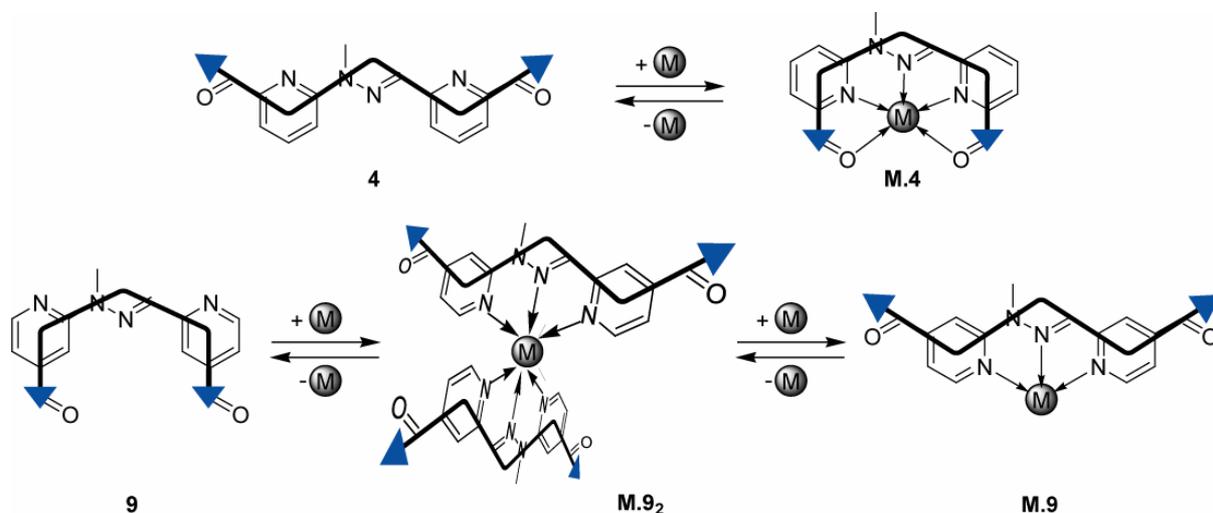


Figure II, 18 : Représentation des processus de commutation morphologique moléculaire, entre des états morphologiquement représentés en « W » et d'autres en « U », contrôlés par l'ajout ou le retrait d'ions métalliques.

Ces processus de commutation morphologique ont été étudiés, tant d'un point de vue qualitatif que quantitatif.

1. Analyses qualitatives par spectroscopie RMN

Le dosage de ligands par un sel métallique est une méthode puissante permettant d'étudier les processus de complexation en solution.^{109, 110} Pour ce faire, il est nécessaire de trouver un solvant permettant la solubilisation de toutes les espèces présentes (ligand, sel métallique et complexe). Ainsi, des mélanges chloroforme/acétonitrile ont été choisis car le chloroforme

permet de solubiliser la partie organique alors que l'acétonitrile permet de solubiliser les parties ioniques.

Dans un premier temps, les dosages des composés modèles tels que la **N-Me-PAPHY** et la **TPY** ont été réalisés. Bien que ce type d'étude ait déjà été mené,⁶⁶ certains paramètres diffèrent (solvant, nature des anions, *etc*) ce qui justifie ces rapides investigations. Le dosage de la **N-Me-PAPHY** par le triflate de zinc est représenté en figure II, 19 car il est assez représentatif.

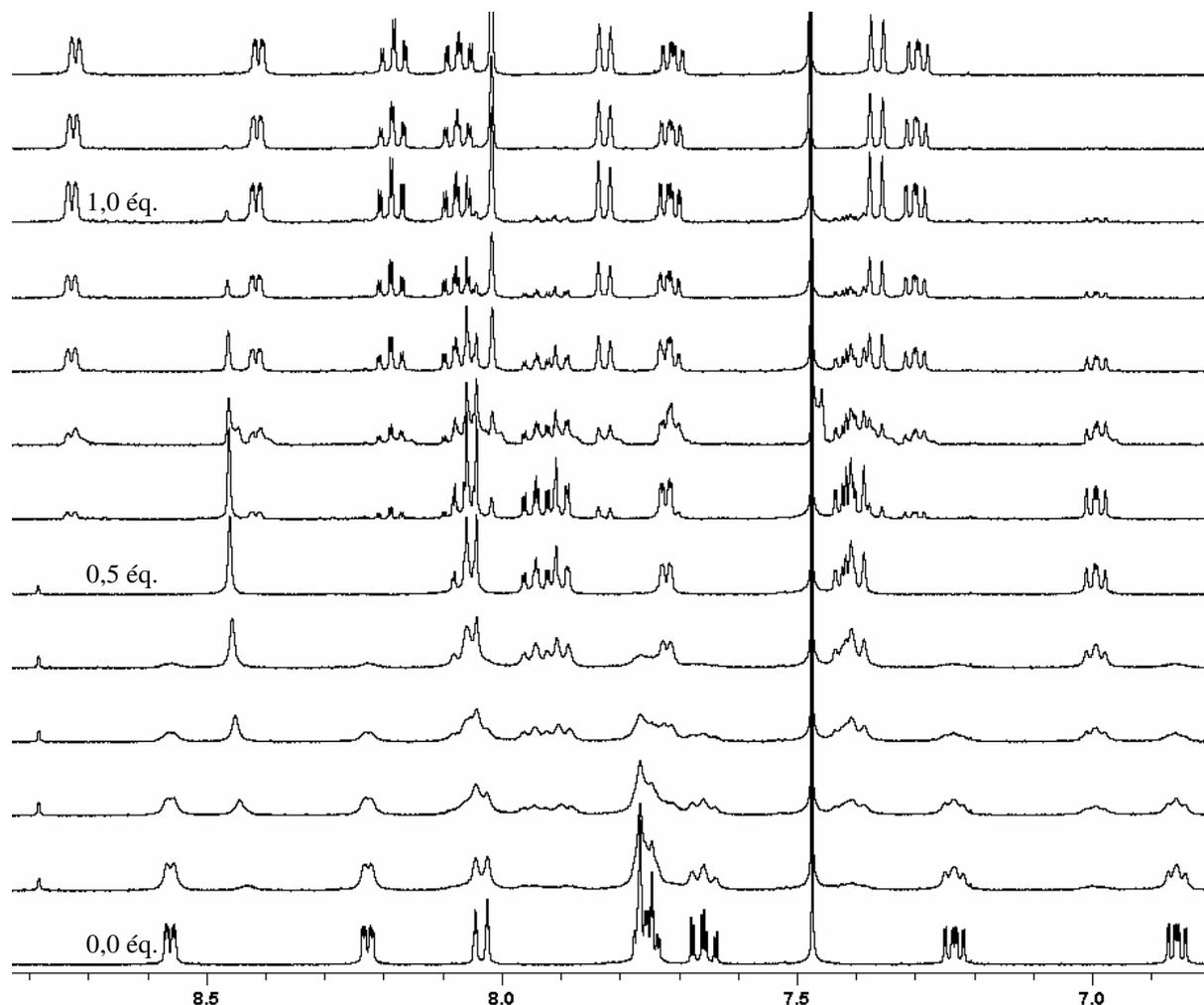


Figure II, 19 : Dosage de la **N-Me-PAPHY** par le triflate de zinc dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. De bas en haut : 0,0 ; 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,6 ; 0,7 ; 0,8 ; 0,9 ; 1,0 ; 1,1 ; 1,2 équivalent de triflate de zinc.

On peut voir clairement que les produits formés par complexation avec l'ion métallique sont en échange lent par rapport à l'échelle de temps de la RMN puisqu'on observe l'apparition de nouveaux signaux. On peut également observer un nouveau produit qui est présent de façon quantitative à 0,5 équivalent de triflate de zinc et qui se transforme en un autre produit à 1,0 équivalent de sel métallique. Ces données sont en accord avec le mode classique de complexation de ce type de ligand tridentate,⁶⁶ à savoir formation d'un complexe de type ML_2 à 0,5 équivalent et formation d'un complexe de type ML à 1,0 équivalent de sel métallique. Il est important de noter que les spectres représentés correspondent à des états thermodynamiques, c'est-à-dire qu'une attente a été observée après chaque ajout de sel métallique afin que l'équilibre thermodynamique puisse s'établir. Le temps nécessaire est très court lors du début du dosage, quelques secondes suffisant à l'établissement de l'équilibre thermodynamique. Cependant, après avoir passé le cap des 0,5 équivalent d'ion métallique, il

a été observé que les cinétiques étaient beaucoup plus lentes ; quelques minutes étaient alors nécessaires afin d'atteindre l'équilibre thermodynamique. En effet, alors qu'il est tout à fait concevable que la formation du complexe ML_2 à partir de son ligand soit rapide, puisque la simple rotation des pyridines autour des liaisons carbone-carbone est requise, la formation du complexe métallique ML à partir du complexe ML_2 , par dissociation de ce dernier et retrait d'un ligand tridentate, est une transformation plus lente du fait de l'effet chélate. Les mêmes observations ont été faites lors du dosage de la **TPY** par le triflate de zinc (voir chapitre VIII).

Le dosage de la **N-Me-PAPHY** par le triflate de mercure a également été réalisé. Il montre cette fois que les produits formés sont en échange rapide avec le ligand. Néanmoins, le même mode de coordination, passage par un complexe ML_2 puis formation du complexe ML , est observé (voir chapitre VIII).

D'autres sels métalliques ont été testés. On peut notamment mentionner ici l'utilisation du palladium qui peut également former des complexes avec la **N-Me-PAPHY**. Cependant, le palladium ayant une préférence pour les géométries de coordination carré plan un seul produit se forme en échange lent avec le ligand (Figure II, 20).

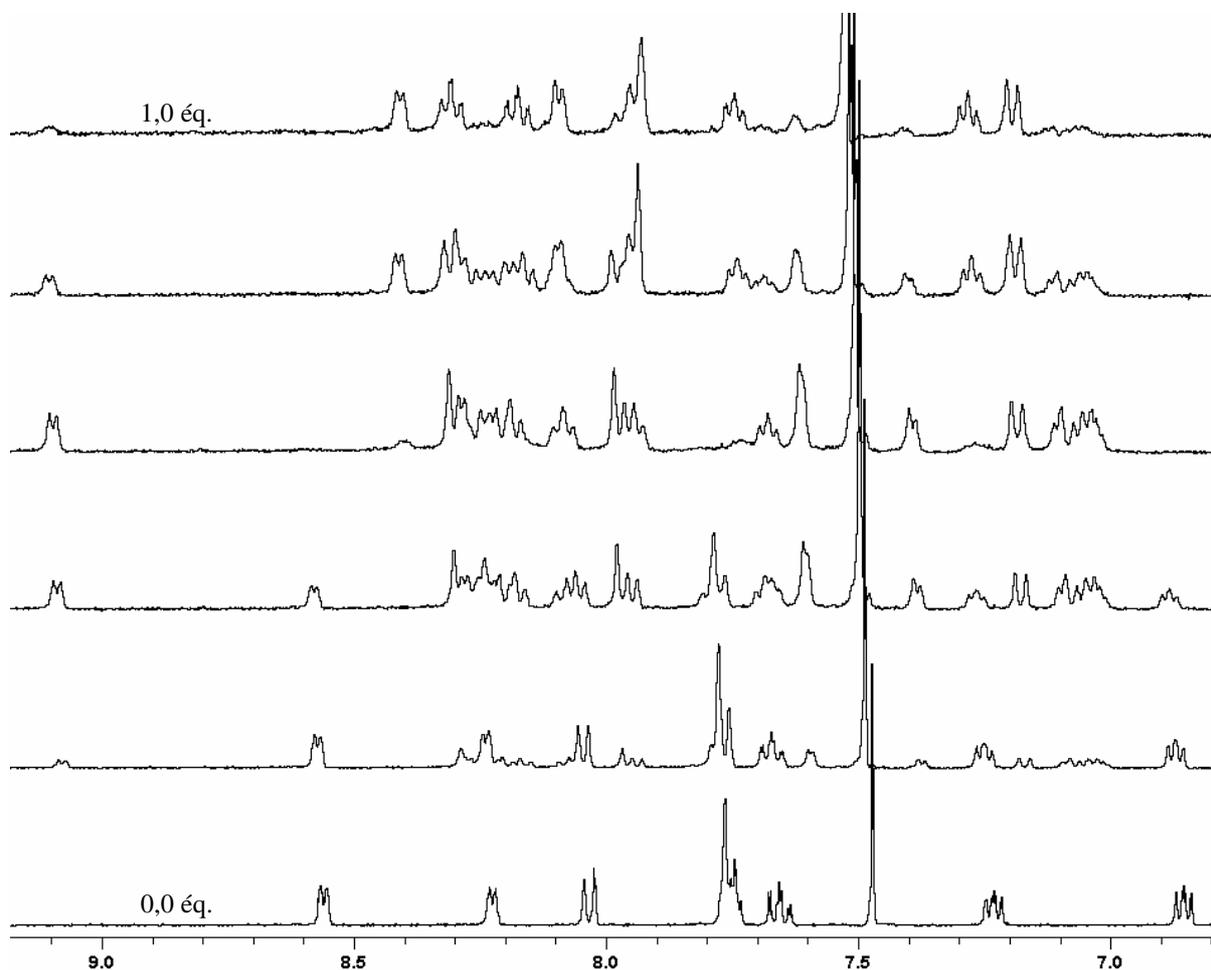


Figure II, 20 : Dosage de la **N-Me-PAPHY** par le tétrafluoroborate de palladium dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4. De bas en haut : 0,0 ; 0,2 ; 0,4 ; 0,6 ; 0,8 ; 1,0 équivalent de tétrafluoroborate de palladium.

Des monocristaux ont également été obtenus. Leur analyse par diffraction de rayons X révèle effectivement le complexe métallique de type ML avec une géométrie de coordination carré plan composée des trois azotes du ligand et d'une molécule d'acétonitrile (Figure II, 21). Ce dernier site de coordination peut être occupé par un autre ligand. Ainsi, le dosage d'un mélange équimolaire de **N-Me-PAPHY** et d'acridine conduit à la formation quantitative du

complexe mixte de type MLL', caractérisé également par RMN 2D (voir partie expérimentale). Une analyse de radiocristallographie de rayons X sur monocristaux démontre également la formation de ce complexe mixte à l'état solide (Figure II, 21).

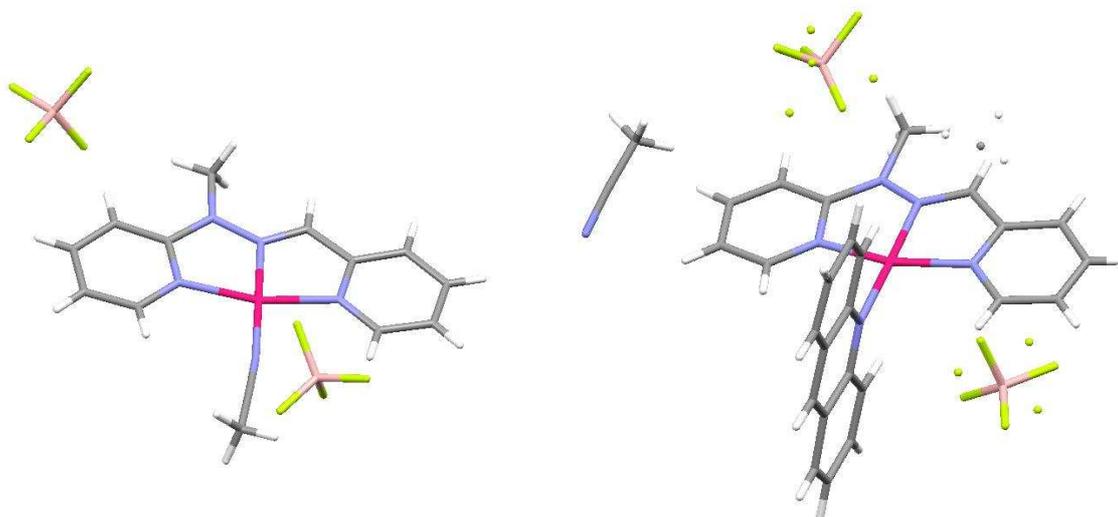


Figure II, 21 : Structures cristallines des complexes métalliques **Pd.N-Me-PAPHY** (gauche) et **Pd.N-Me-PAPHY.Acridine** (droite) obtenues par diffraction de rayons X sur monocristaux.

L'analyse de la complexation de **N-Me-PAPHY** par le tétrafluoroborate d'argent suggère que la constante d'équilibre est probablement beaucoup plus faible qu'avec les autres cations métalliques utilisés car les signaux RMN, qui sont en échange rapide, continuent d'évoluer jusqu'à 5,0 équivalents de sel métallique (Figure II, 22).

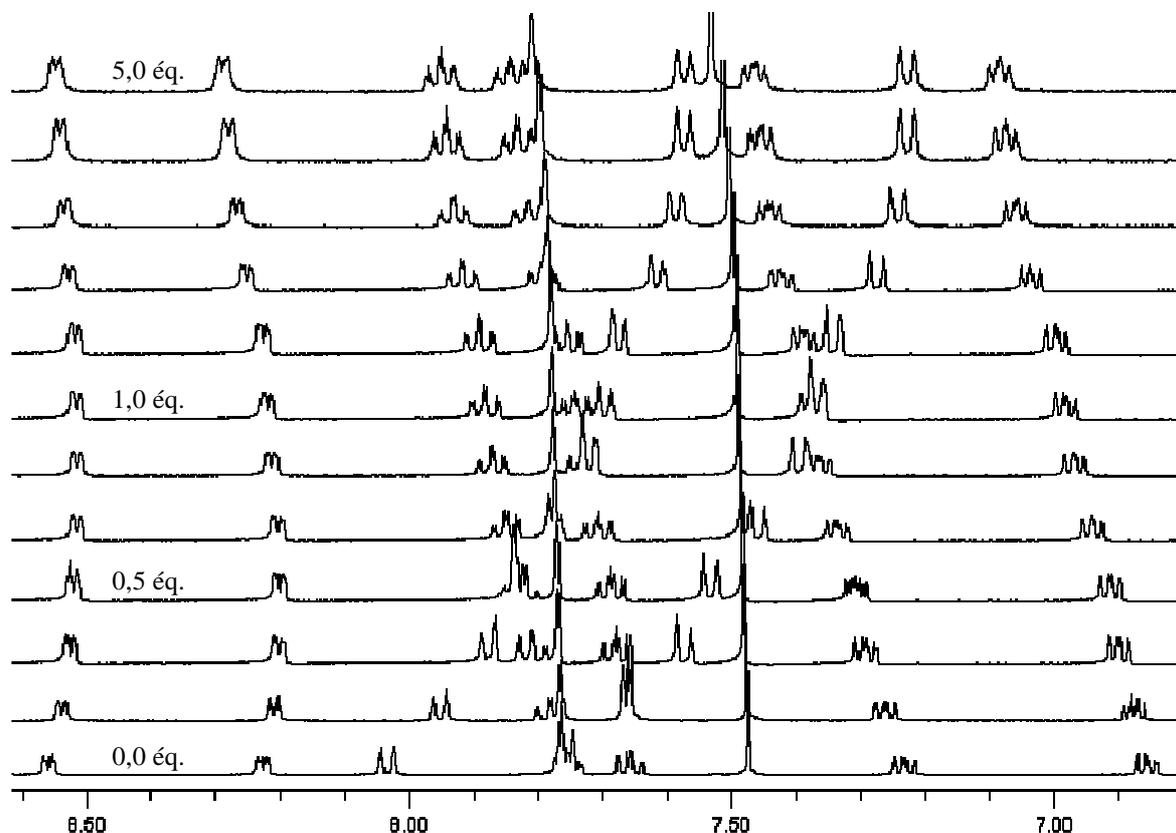


Figure II, 22 : Dosage de **N-Me-PAPHY** par le tétrafluoroborate d'argent dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. De bas en haut : 0,0 ; 0,2 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,7 ; 0,9 ; 1,0 ; 1,1 ; 1,5 ; 2,0 ; 3,0 et 5,0 équivalents de tétrafluoroborate d'argent.

Deux signaux subissent un effet significatif de déplacement vers les champs forts ce qui est caractéristique du processus de complexation induisant une commutation morphologique et témoigne de l'existence de liaisons hydrogènes entre l'azote sp^2 de l'hydrazone et les protons de la pyridine comme cela a été démontré précédemment.

Les processus de complexation de **4-Me** induits par différents sels métalliques (triflate de zinc, triflate de mercure et triflate de plomb) ont ensuite été investigués par des dosages suivis par spectroscopie RMN 1H .

Dans les trois cas, on observe par RMN la formation d'un seul produit, identifié par la spectrométrie de masse comme étant le complexe métallique ML, conformément aux études en phase solide décrites précédemment. La conversion linéaire du ligand en complexe ML sans passage par un complexe ML_2 constitue une différence significative par rapport aux modèles **N-Me-PAPHY** et **TPY**. Ceci est expliqué par la présence des fonctions aldéhydes qui coordinent le cation métallique. L'expérience prouve donc que cette coordination intramoléculaire supplémentaire favorise davantage le complexe de type ML par rapport à la formation du complexe de type ML_2 . Ceci a probablement une origine principalement entropique. Il est en effet entropiquement plus favorable d'apporter une coordination intramoléculaire qu'intermoléculaire. Cependant, et tout particulièrement dans le cas du zinc, les complexes modèles (**N-Me-PAPHY** et **TPY**) de types ML_2 sont beaucoup plus stables que les complexes ML (voir ci-dessous).⁶⁶ La présence des groupes aldéhydes de **4-Me** pourrait constituer une gêne stérique, qui expliquerait ainsi la seule formation des complexes ML par une déstabilisation des complexes ML_2 .

Le dosage de **4-Me** par le triflate de zinc est présenté en figure II, 23. Il permet de voir que les espèces présentes sont en équilibre lent comparé à l'échelle de temps de la RMN.

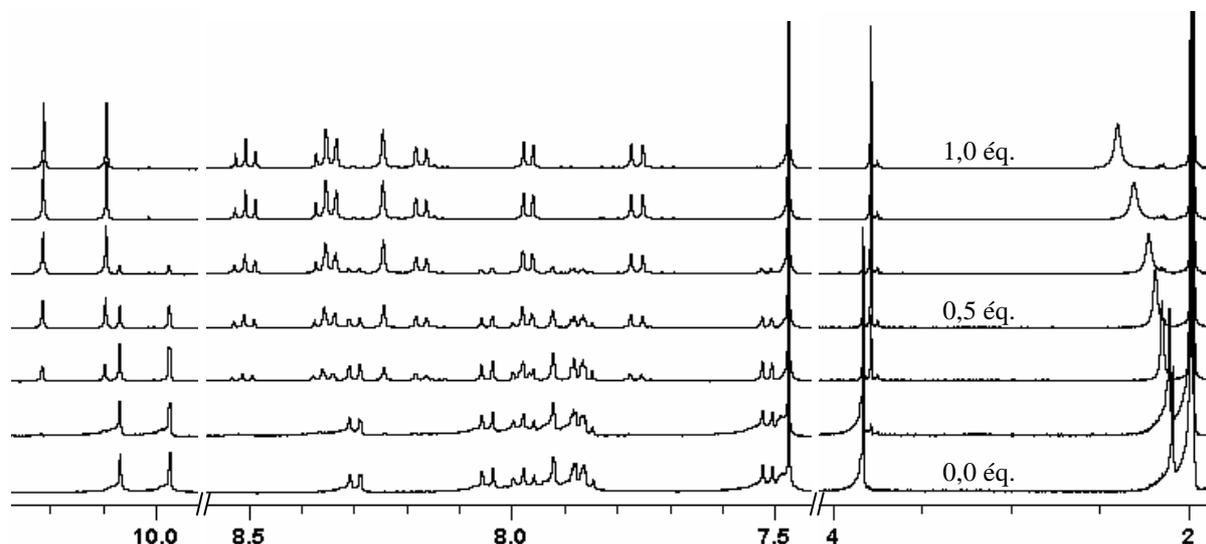


Figure II, 23 : Dosage de **4-Me** par le triflate de zinc dans $CDCl_3/CD_3CN$: 6/4. De bas en haut : 0,0 ; 0,1 ; 0,3 ; 0,5 ; 0,7 ; 0,9 ; 1,0 équivalent de triflate de zinc.

Les états thermodynamiques sont atteints très rapidement, plus rapidement que le temps nécessaire pour enregistrer un spectre RMN 1H .

Contrairement à ce cas, les dosages de **4-Me** par le triflate de mercure ou le triflate de plomb montrent tous les deux des espèces qui sont en échange rapide par rapport à l'échelle de temps de la RMN (voir chapitre VIII).

Les processus de complexation de **9** présentent beaucoup plus de similitudes avec les modèles **N-Me-PAPHY** et **TPY**. En effet, les fonctions aldéhydes sont dans ce cas trop éloignées du centre métallique pour pouvoir le coordiner de façon intramoléculaire. Ce ligand

se comporte donc comme un ligand tridentate classique. Le dosage de **9** par le triflate de zinc montre effectivement la formation d'espèces en échange lent par rapport à l'échelle de temps de la RMN (Figure II, 24). La formation d'un complexe ML_2 à 0,5 équivalent d'ion métallique suivi par sa conversion en complexe ML à 1,0 équivalent est prouvée par ce dosage et par les autres données accumulées (études en phase solide précédemment détaillées et analyses par spectrométrie de masse détaillées dans le chapitre VIII).

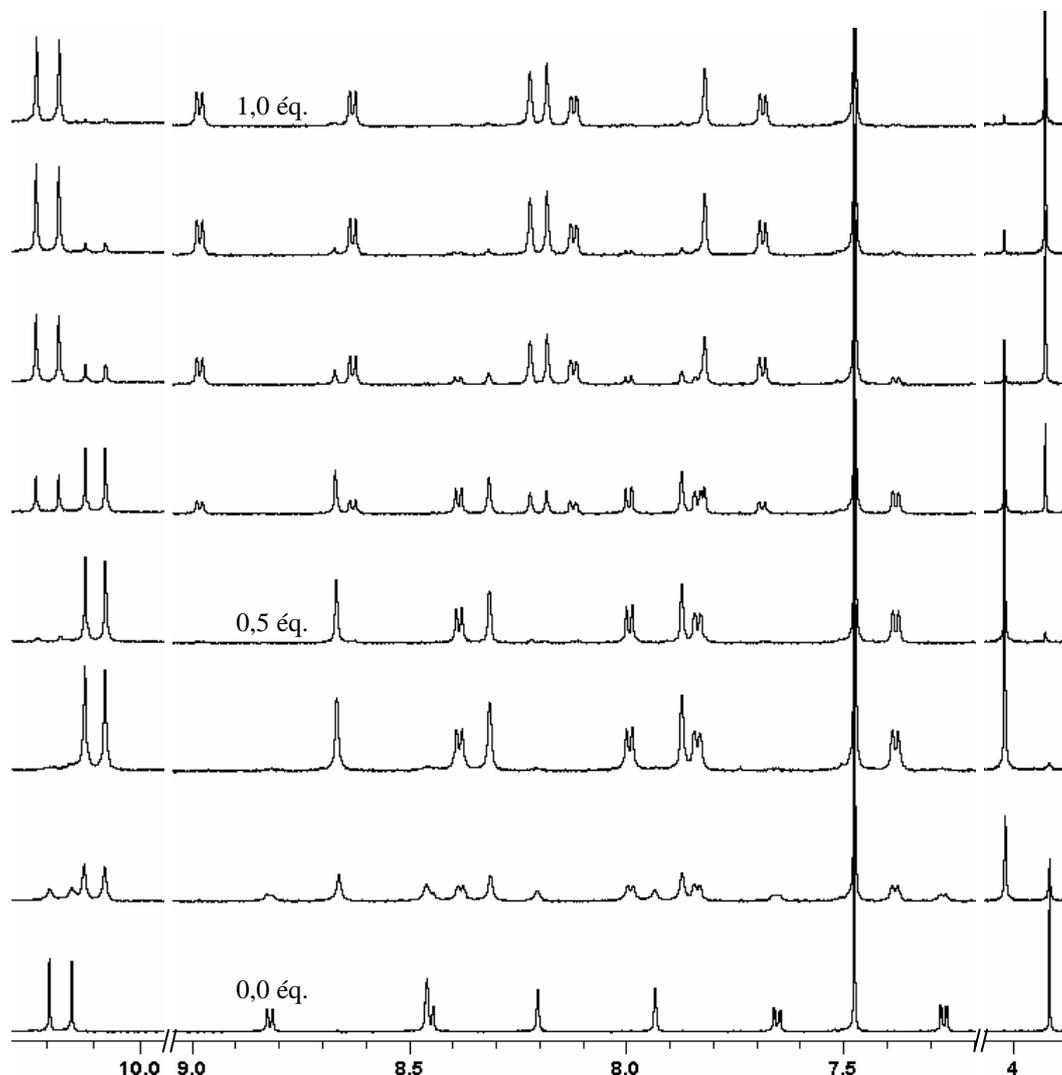


Figure II, 24 : Dosage de **9** par le triflate de zinc dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4. De bas en haut : 0,0 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,6 ; 0,8 ; 0,9 ; 1,0 équivalent de triflate de zinc.

Le dosage de **9** par le triflate de plomb montre que les espèces formées sont en équilibre rapide par rapport à l'échelle de temps de la RMN. Le modèle de formation du complexe de type ML_2 puis du complexe de type ML est fortement suggéré par l'évolution des déplacements chimiques des groupes aldéhydes qui présente un point d'inflexion à 0,5 équivalent de sel métallique (Figure II, 25).

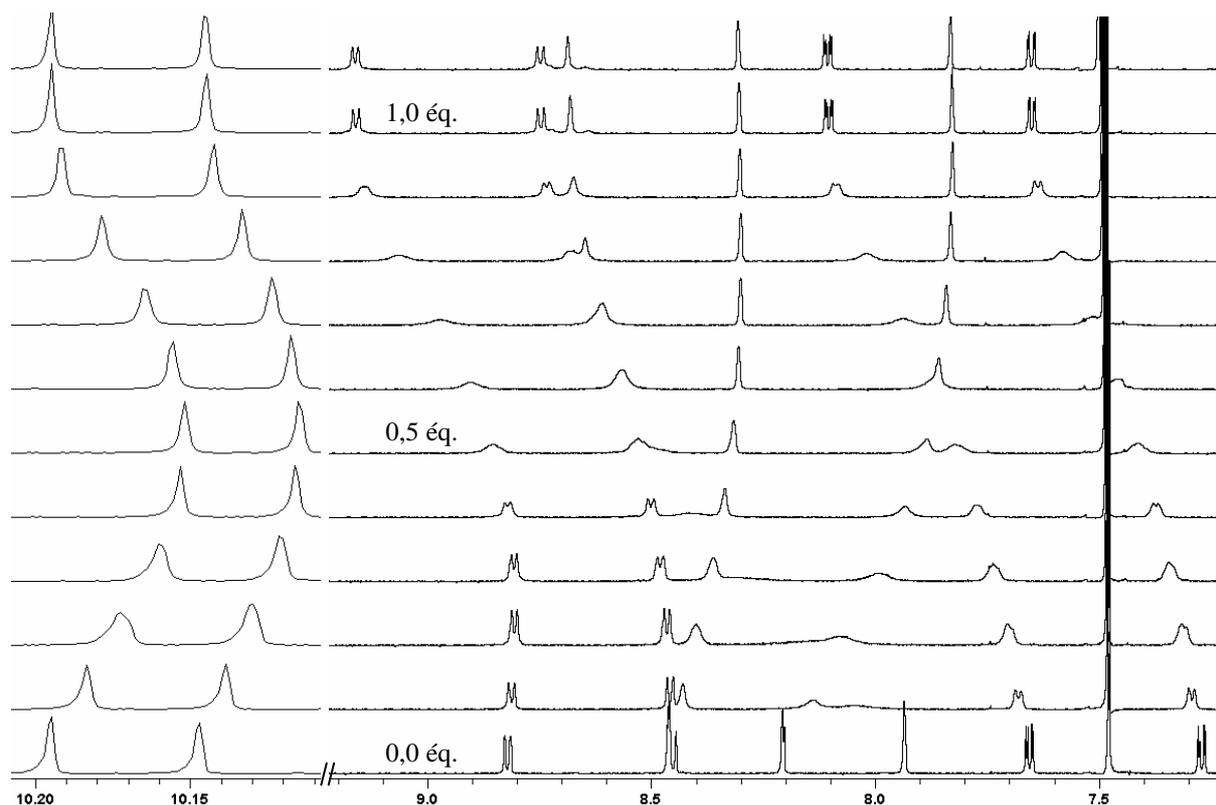


Figure II, 25 : Dosage de **9** par le triflate de plomb dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. De bas en haut : 0,0 ; 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,6 ; 0,7 ; 0,8 ; 0,9 ; 1,0 ; 1,5 équivalent de triflate de plomb. L'échelle n'est pas la même entre les deux parties du spectre, un agrandissement de la zone correspondant au signaux des aldéhydes (gauche) ayant été fait.

D'autres ions métalliques ont également été testés. Le dosage de **9** par le tétrafluoroborate de palladium montre, par RMN 1D, RMN 2D et spectrométrie de masse, la formation quantitative du complexe ML correspondant (voir chapitre VIII) dont la géométrie de coordination est similaire à celle du complexe **Pd.N-Me-PAPHY** décrite précédemment. Le dosage de **9** par le *p*-toluènesulfonate d'argent montre que les espèces formées sont en échange rapide par rapport à l'échelle de temps de la RMN (voir chapitre VIII). De plus, l'ajout de plus d'un équivalent de sel métallique provoque toujours un déplacement continu des signaux en RMN. En prenant comme hypothèse que le complexe formé est le même que celui observé à l'état solide, c'est-à-dire le complexe ML décrit précédemment, cela signifie que la constante d'association est relativement faible dans ce cas et probablement proche de celle avec le ligand modèle **N-Me.PAPHY** dont le dosage a été précédemment décrit.

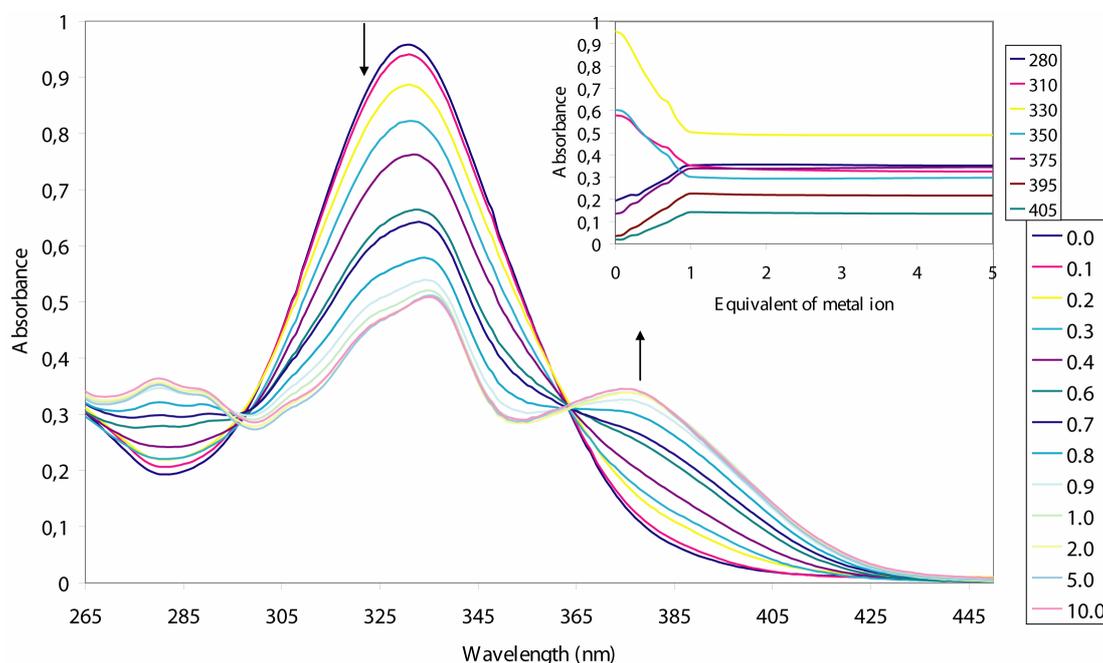
Les processus de commutations morphologiques induites par la complexation ont également été étudiés sur les ligands **12-15**. Par analogie avec les études précédemment décrites, on considère que ces ligands ont des conformations en « W » qui peuvent générer des conformations en « U » dans les complexes métalliques correspondants. Pour toutes les raisons déjà longuement explicitées, le ligand **16** se trouve lui dans une conformation initiale en « U ». La complexation de **12** par les sels métalliques triflate de zinc, triflate de plomb et tétrafluoroborate de palladium a donc été investiguée. Le dosage de **12** par le triflate de zinc montre la formation intermédiaire à 0,5 équivalent de sel métallique du complexe ML_2 puis la formation du complexe ML à 1,0 équivalent (voir chapitre VIII). Ce comportement ressemble beaucoup plus à celui de ligand modèle tel que **N-Me-PAPHY** ou **TPY** qu'à **4**. La formation du complexe ML_2 n'est cependant pas complète et exclusive à 0,5 équivalent de sel métallique ce qui démontre que cette structure est déstabilisée, probablement par des interactions stériques répulsives entre les chaînes alkyles. Le dosage de **12** par le triflate de

plomb montre quant à lui la conversion progressive et totale du ligand en complexe ML (voir chapitre VIII). Le dosage de **12** par le tétrafluoroborate de palladium montre la formation quantitative du complexe ML après ajout d'un équivalent de sel métallique (voir chapitre VIII). De la même façon, les dosages des ligands **13-15** par le triflate de zinc montrent la formation des complexes ML à 1,0 équivalent de sel métallique (voir chapitre VIII).

2. Analyses quantitatives par spectroscopie UV-Visible des processus de complexation et description des processus de décomplexation

Bien qu'applicable dans beaucoup de cas,¹¹¹ la détermination des constantes d'équilibre de complexation ne peut pas se faire ici par spectroscopie RMN. En effet, ces valeurs sont, si on se réfère à celles des ligands tels que **TPY**,⁶⁶ trop grande par rapport à la gamme mesurable par spectroscopie RMN.¹¹¹ La spectroscopie UV-Visible permet de travailler à des concentrations où l'équilibre entre les espèces est observable. Un dosage permet donc, après traitement analytique, d'obtenir les valeurs des constantes d'équilibre étudiées.¹⁰⁹ Les cations métalliques utilisés dans ces études ayant tous leurs orbitales *d* remplies, on peut d'ores et déjà exclure l'apparition de bandes de transfert de charge entre le ligand et le métal et supposer que la complexation induit un changement dans l'énergie des transitions $\pi-\pi^*$. D'un point de vue qualitatif, on peut noter que, lors des complexations, les solutions se colorent en jaune.

Ces mesures ont donc été faites sur les ligands modèles **N-Me-PAPHY** et **TPY** puis sur les ligands **4-Me** et **9**. Les suivis par spectroscopie UV-Visible des dosages de **4-Me** et **9** par le triflate de zinc sont reportés dans la figure II, 26, les autres données se trouvant dans la partie expérimentale (voir chapitre VIII).



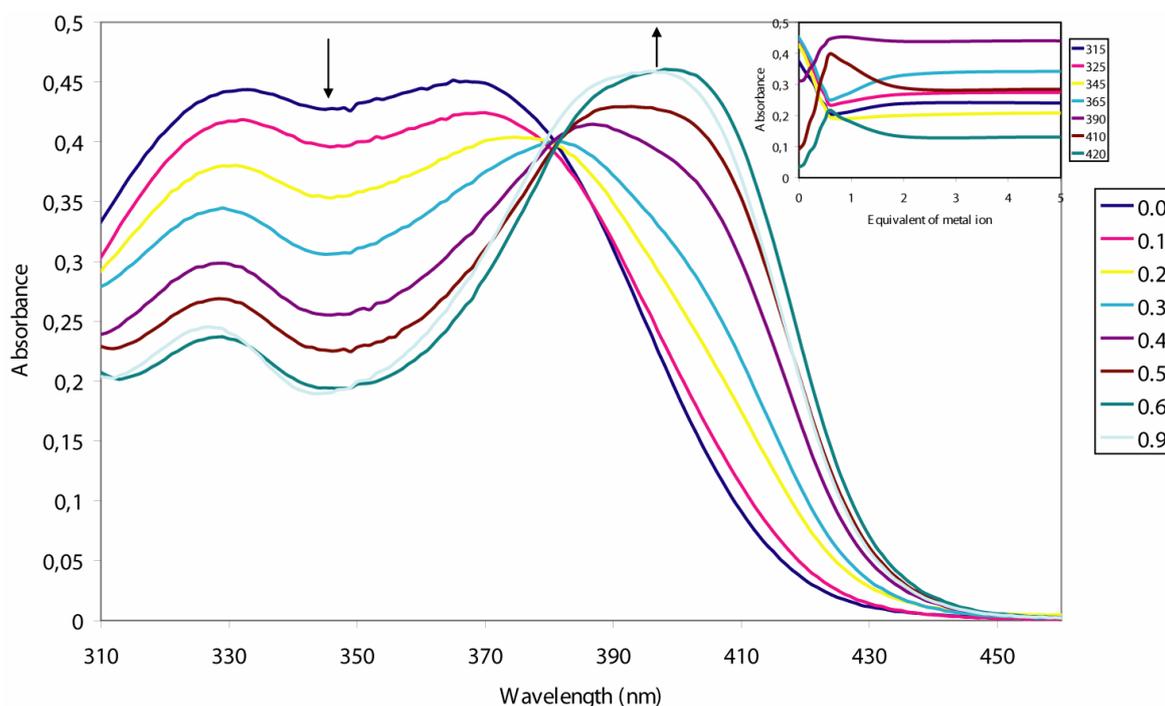


Figure II, 26 : Dosage suivi par spectroscopie UV-Visible de **4-Me** (haut) et **9** (bas) par le triflate de zinc dans $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$: 6/4. Le graphique dans la petite fenêtre représente l'évolution de l'absorbance en fonction du nombre d'équivalent de triflate de zinc ajouté, à différentes longueurs d'onde.

Ces dosages montrent clairement la formation d'un seul produit dans le premier cas et le passage par un produit intermédiaire à 0,5 équivalent d'ion métallique dans le second. Ces conclusions sont cohérentes avec les précédentes études menées par spectroscopie RMN.

La modélisation de ces données afin d'accéder à la constante d'équilibre a été faite en utilisant le logiciel Letagrop.¹¹² Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau II, 1.

Tableau II, 1 : Valeurs des constantes d'équilibre obtenues par spectroscopie UV-Visible

Ligand	Sel métallique	$\text{Log}_{10} K_{11}^{113}$	$\text{Log}_{10} \beta^{114}$
N-Me-PAPHY	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	> 8,5	> 13,5
TPY	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	> 10,0	> 17,0
4-Me	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	> 8,2	/
4-Me	$\text{Pb}(\text{OTf})_2$	$\approx 7,3$	/
9	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	> 8,0	> 14,0
9	$\text{Pb}(\text{OTf})_2$	$\approx 5,2$	> 10,4

Ces résultats sont en accord avec les valeurs reportées dans la littérature⁶⁶ et sont cohérents entre eux. Il semble néanmoins que les valeurs obtenues dans le cas de la **TPY** soient un peu surestimées. Il est également intéressant de voir que la constante d'équilibre de formation du complexe ML à partir de **4-Me** est similaire à celle des modèles **N-Me-PAPHY** et **TPY**. Cela montre que la coordination supplémentaire des groupes aldéhydes ne semble pas apporter une stabilisation significative au complexe. Cela nous permet donc d'approfondir la discussion précédemment développée sur l'origine de l'absence de complexe de type ML_2 lors du dosage

de **4-Me** par ces sels métalliques. Ces résultats suggèrent que la raison principale pourrait être une gêne stérique due aux fonctions aldéhydes. La gêne stérique est amplifiée par le fait que les fonctions aldéhydes sont coplanaires aux noyaux aromatiques et ne peuvent donc pas s'orienter vers une conformation permettant la formation du complexe de type ML_2 .

Afin que les commutations morphologiques induites par les complexations soient réversibles, il faut pouvoir provoquer la décomplexation de ces complexes métalliques. L'utilisation de ligand meilleur complexant que **4** et **9** pourrait remplir cette fonction (Figure II, 27). Ainsi, l'ajout d'un équivalent d'hexacyclène¹¹⁵ aux complexes de zinc et l'ajout d'un équivalent de cryptand [2.2.2]¹¹⁶⁻¹¹⁹ aux complexes de plomb permettent d'induire la régénération quantitative des ligands libres **4** et **9** en formant les complexes stables $Zn(II) \subset$ Hexacyclène et $Pb(II) \subset [2.2.2]$ (résultats non présentés).

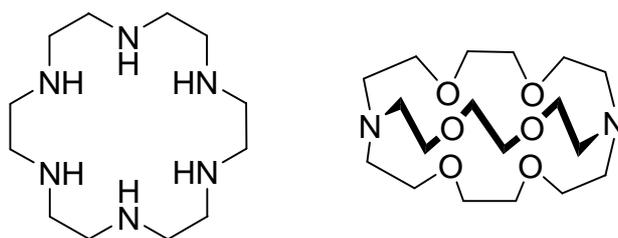


Figure II, 27 : Structures de l'hexacyclène (gauche) et du cryptand [2.2.2] (droite).

Les processus de complexation de **14** par le triflate de zinc ont été investigués par le Dr. Dario Bassani à l'université de Bordeaux dans le but d'étudier la photodimérisation [4+4] des anthracènes et de voir l'effet de la morphologie (« W » pour le ligand, « U » pour le complexe métallique) sur les paramètres cinétiques et thermodynamiques de cette réaction thermo-réversible de photodimérisation. Dans un tel système, le cation métallique aurait un rôle allostérique positif¹²⁰ sur la réaction de photodimérisation (Figure II, 28).

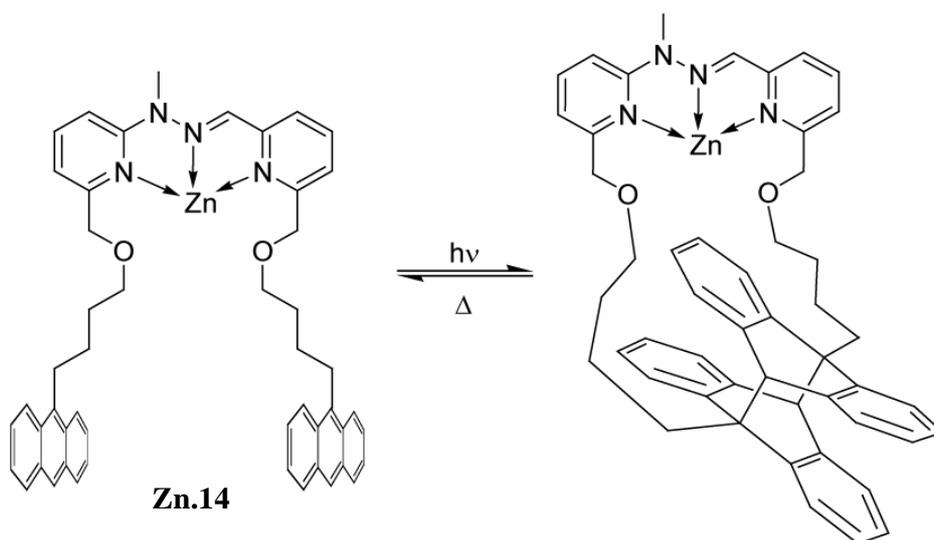


Figure II, 28 : Réaction de photodimérisation [4+4] des anthracènes à partir du complexe métallique **Zn.14**.

Le suivi par spectroscopie UV-Visible du dosage de **14** par le triflate de zinc permet, après traitement analytique, d'obtenir les valeurs des constantes d'association (dosages non montrés). En appliquant le modèle à deux espèces, un complexe ML et un ML_2 , qui a par ailleurs été validé par les études par spectroscopie RMN précédemment présentées, on obtient $\log_{10} K_{11} = 7,41 \pm 0,03$ et $\log_{10} \beta = 14,20 \pm 0,01$. Ces valeurs sont tout à fait en accord avec celles précédemment déterminées.

L'étude par spectroscopie de fluorescence résolue dans le temps du ligand et des complexes métalliques montre un temps de vie de l'état excité considérablement réduit par rapport à celui de l'anthracène qui est d'environ 7 ns (Tableau II, 2).

Tableau II, 2 : Temps de vie (facteurs pré-exponentiels) déterminés par spectroscopie de fluorescence résolue dans le temps.

Produit	400 nm		480 nm	
14	0,62 (2,35)	6,63 (0,027)		
Zn.14₂	0,61 (2,11)	7,00 (0,019)	0,73 (1,15)	7,64 (0,04)
Zn.14	0,62 (1,93)	6,93 (0,03)	0,64 (2,056)	7,16 (0,047)

La composante à durée de vie longue est une composante minoritaire. Cette réduction drastique de la durée de vie est supposée être due à un transfert électronique photo-induit entre le doublet libre sur l'azote de l'hydrazone et l'anthracène. Les essais de photodimérisation réalisés ensuite ont été négatifs, probablement à cause de cette réduction des temps de vie de l'état excité de l'anthracène.

V. Analyses thermodynamiques et cinétiques de l'assemblage covalent par formation d'imine

L'intégration des commutateurs morphologiques dialdéhydes **4** et **9** au sein d'un système dynamique covalent se fait par la formation d'une liaison imine qui est une réaction réversible en présence d'eau (voir chapitre I). Cette réversibilité permet au système de générer des auto-assemblages covalents sous contrôle thermodynamique. Bien que beaucoup d'études aient été reportées sur la caractérisation des paramètres thermodynamiques et cinétiques de la formation d'imine dans l'eau, peu d'études ont été menées dans des solvants organiques (voir chapitre I). Les analyses cinétiques et thermodynamiques de la formation d'imine avec les dialdéhydes **4** et **9** sont reportées ci-dessous.

Alors que les intermédiaires hémiaminaux sont, de façon générale, facilement détectés en solution aqueuse, leur proportion et temps de vie étant significativement dépendant du pH du milieu, aucun intermédiaire de ce type n'a été détecté par spectroscopie RMN ¹H lors de l'étude de mélanges de composés type pyridine-2-carboxaldéhyde et amine primaire dans des mélanges CDCl₃*/CD₃CN. Cela montre que l'étape de déshydratation est beaucoup plus rapide que l'étape d'addition de l'amine sur le carbonyle. De plus, alors qu'un mélange de différents isomères peut, à priori, être obtenu, un seul produit a été observé dans les études décrites ci-dessous. Celui-ci correspond très probablement à l'isomère *E* qui est le plus stable (Figure II, 29).¹²¹⁻¹²³

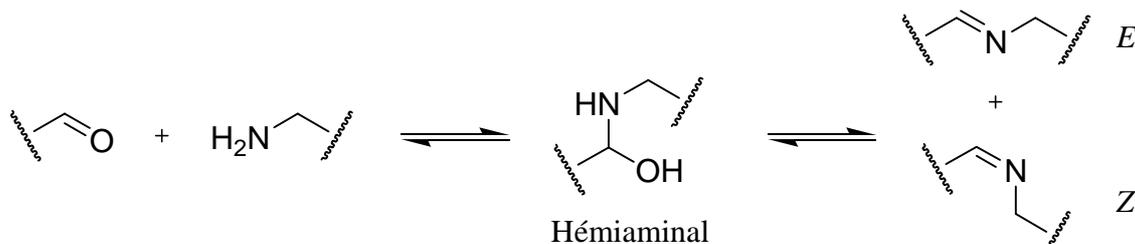


Figure II, 29 : Mécanisme réactionnel général de formation d'imine. L'intermédiaire hémiaminal est le plus couramment détecté bien que d'autres intermédiaires peuvent être envisagés.¹²⁴

La constante d'équilibre de formation d'imine a été mesurée par spectroscopie UV-Visible. En effet, la spectroscopie RMN s'est avérée non adaptée car ne pouvant détecter de manière précise la faible proportion d'aldéhyde restant après ajout d'une quantité stoechiométrique d'amine. Ceci témoigne néanmoins d'une assez grande constante d'équilibre. Le dosage de **9** par la *n*-octylamine, **NC₈**, a été donc suivi par spectroscopie UV-Visible (Figure II, 30).

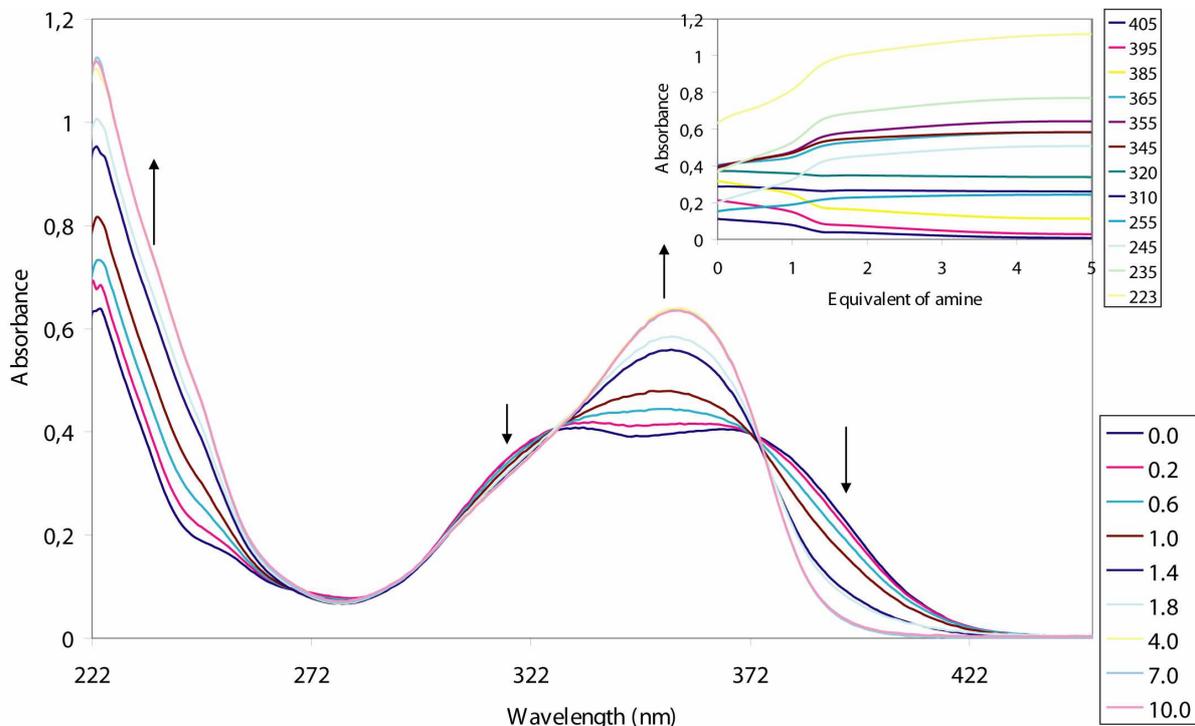


Figure II, 30 : Dosage de **9** par **NC₈** dans $\text{CHCl}_3^*/\text{CH}_3\text{CN}$: 6/4 suivi par spectroscopie UV-Visible. Le graphique dans la petite fenêtre représente l'évolution de l'absorbance en fonction du nombre d'équivalent de **NC₈** ajouté, à différentes longueurs d'onde. La concentration de **9** est de $2,5 \cdot 10^{-4}$ M. Les échantillons ont été analysés trois jours après leur préparation, après avoir atteint l'équilibre thermodynamique.

En considérant un modèle à deux étapes, formation d'une seule imine dans un premier temps puis formation de la deuxième imine, l'analyse par le logiciel Letagrop¹¹² fournit les valeurs suivantes : $\log_{10} K_{11} = 5,7 \pm 0,2$ et $\log_{10} \beta = 8,4$. Afin de pouvoir jauger la validité de ces valeurs, un modèle a été étudié. Le dosage de la pyridine-2-carboxaldéhyde par la *n*-octylamine, **NC₈**, a été réalisé et suivi dans les mêmes conditions par spectroscopie UV-Visible. La valeur obtenue après traitement des données est $\log_{10} K_{11} = 4,6 \pm 0,3$. Ce résultat confirme donc bien les valeurs obtenues lors de la formation d'imine sur **9** avec la même monoamine. On peut donc conclure que la constante d'équilibre de formation de ces imines et dans ces conditions est de l'ordre de 10^5 M^{-1} . Cette valeur est significativement plus élevée que les précédentes valeurs de formation d'imine dans un milieu non aqueux.⁶⁰ Ceci est probablement dû à l'activation des aldéhydes par le groupement pyridine voisin qui abaisse le niveau de l'orbitale LUMO.¹²⁵

Les cinétiques de formation d'imine ont été étudiées par spectroscopie RMN. Une étude RMN typique est représentée en figure II, 31.

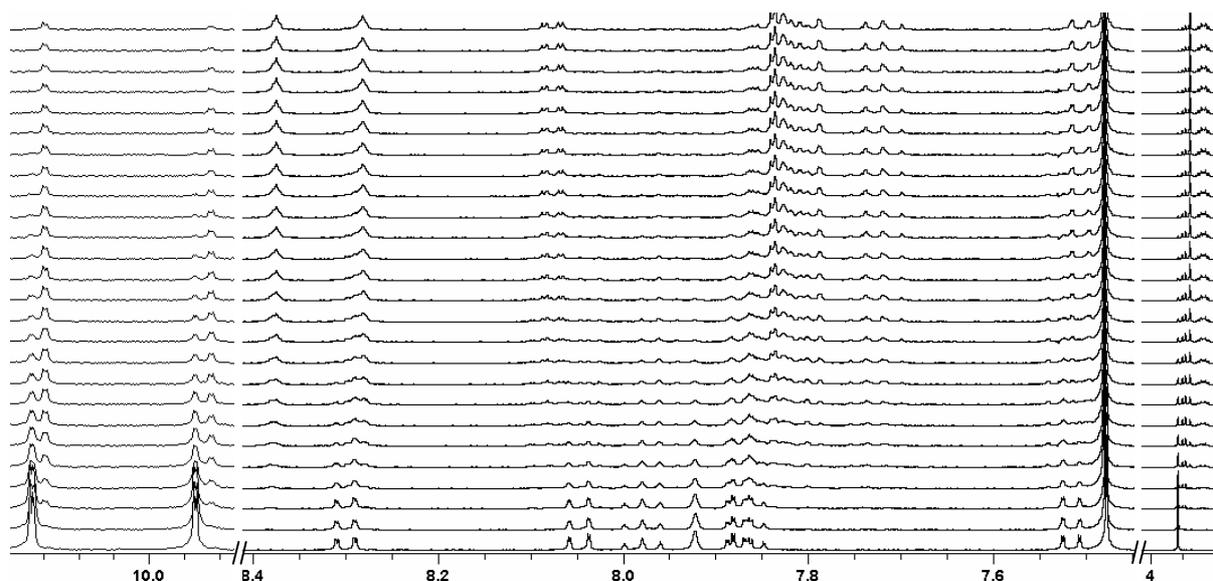


Figure II, 31 : Analyse cinétique, suivie par spectroscopie RMN ^1H , de la réaction entre **4-Me** et NC_8 . De bas en haut: ligand **4-Me**, spectre mesuré tout de suite après l'addition de 2,0 équivalent de NC_8 , puis un spectre a été enregistré toutes les trois minutes.

A l'équilibre thermodynamique, la formation de la diimine **4-Me**.(NC_8)₂ à partir de **4-Me** et NC_8 est complète. Les signaux correspondant aux imines sont facilement identifiés à ca. 8,3 et 8,4 ppm. Les spectres RMN ^1H montrent la formation de deux composés intermédiaires. En effet, on peut observer quatre pics dans la région correspondant aux groupes méthyles de l'hydrazone (ca. 3,9 ppm). Ces quatre pics sont attribués au réactif **4-Me**, au produit **4-Me**.(NC_8)₂ et aux deux produits intermédiaires. Etant donné que l'on peut également observer la formation transitoire de deux signaux dans la région des aldéhydes (ca. 9,8 et 10,3 ppm), on peut en conclure que les deux intermédiaires sont des produits de monocondensation contenant une fonction imine et une fonction aldéhyde. Il est important de noter que ces intermédiaires ont des structures différentes étant donné que l'hydrazone centrale désymétrise les molécules.

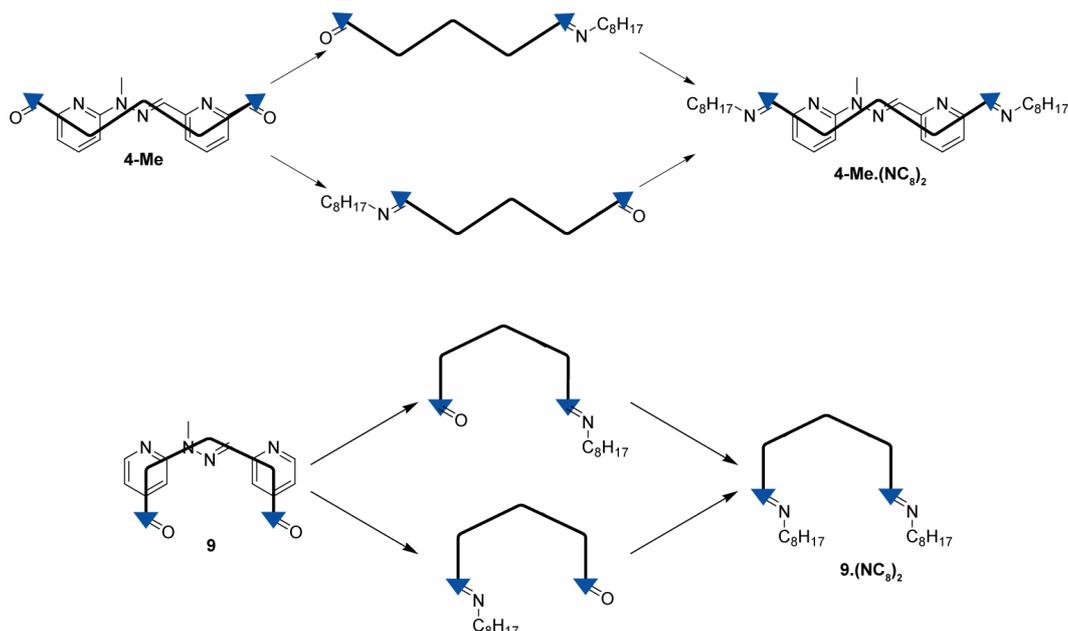


Figure II, 32 : Représentation schématique du mécanisme de la réaction des ligands **4-Me** et **9** avec la monoamine NC_8 . Il est important de noter que les deux intermédiaires de monocondensation sont différents étant donné la présence de l'hydrazone centrale qui désymétrise les molécules.

L'étude de l'évolution cinétique observée par RMN ^1H d'un mélange de **9** avec 2,0 équivalents de NC_8 amène à la même conclusion (voir chapitre VIII). Le modèle réactionnel déduit de ces études est représenté en figure II, 32.

L'intégration des signaux caractéristiques de chaque produit permet ensuite de tracer l'évolution de la concentration des espèces en fonction du temps (Figure II, 33 et chapitre VIII).

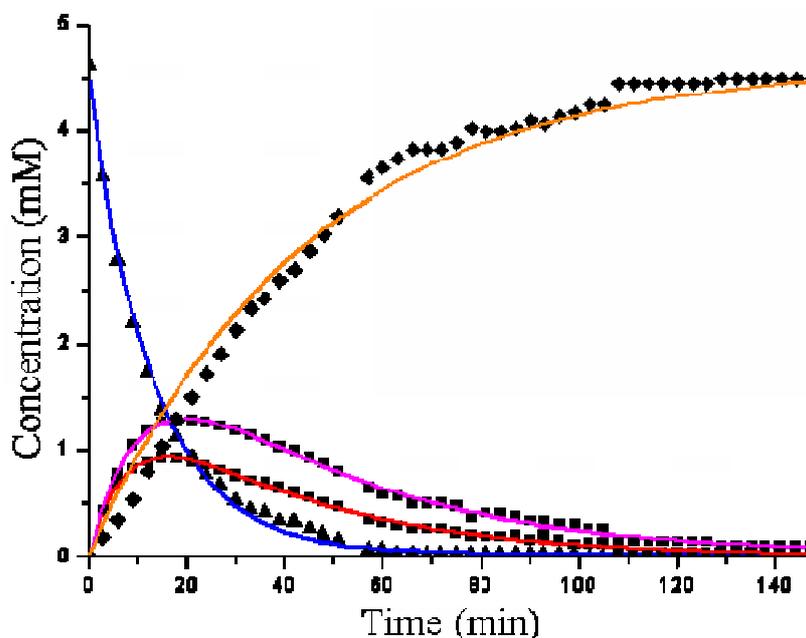


Figure II, 33 : Evolution de la concentration des espèces après l'ajout de 2,0 équivalents de NC_8 à **4-Me** dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. La courbe marquée par des triangles représente le dialdéhyde de départ, la courbe marquée par des losanges représente le produit diimine et les deux courbes marquées par des carrés représentent les deux produits intermédiaires résultant d'une monocondensation. Les courbes en trait plein représentent les modélisations faites en utilisant des équations cinétiques de premier ordre (voir texte et chapitre VIII).

Les données obtenues corrént très bien (le coefficient de corrélation est dans tous les cas supérieur à 0,97) avec des équations cinétiques de premier ordre. Bien que la réaction doive formellement être de second ordre, l'excès initial d'amine (2,0 équivalents) semble être suffisant pour dégénérer l'ordre de la réaction. Bien que cela puisse paraître surprenant de prime abord, des études ont déjà été reportées montrant qu'un léger excès peut conduire à cette observation.^{126, 127} Les constantes de vitesses obtenues sont donc des constantes observées de pseudo-premier ordre (Tableau II, 3). Une expérience contrôle a été faite avec 20 équivalents de NC_8 et permet d'accéder à la constante réelle de pseudo-premier ordre en aldéhyde. La valeur obtenue correspond à 10% près à la valeur obtenue avec 2 équivalents de NC_8 .

Tableau II, 3. Constantes observées de pseudo-premier ordre (min^{-1}) pour la réaction de formation d'imine et temps de demi-réaction correspondants (min).

Réactif	Amine	Intermédiaire 1	Intermédiaire 2	Diimine	$t_{1/2}$ réactif ¹²⁸	$t_{1/2}$ produit ¹²⁹
4-Me	NC_8	0,115 (6)	0,090 (4)	0,023 (1)	9,1	30,1
9	NC_8	0,024 (1)	0,022 (2)	0,0044 (2)	43,3	157,5
9	N_2C_5	0,126 (4)		0,126 (4)	5,5	5,5
9.(NC₈)₂	N_2C_5	0,099 (8)		0,099 (8)	7,0	7,0

Les données notées dans le tableau II, 3 montrent que la condensation de **NC₈** est environ 5 fois plus rapide avec **4-Me** qu'avec **9**. Ceci peut être dû à une différence de réactivité des aldéhydes en position 2 par rapport à ceux en position 4 sur un noyau pyridine (niveaux énergétiques de la LUMO différents) et/ou à l'assistance de l'azote de la pyridine, soit par formation d'une liaison hydrogène transitoire qui peut faciliter l'attaque nucléophile de l'amine sur l'aldéhyde par une augmentation de concentration locale, soit par son caractère basique qui catalyse l'étape cinétiquement déterminante d'addition de l'amine sur le carbonyle.

Etant donné que l'hydrazone induit la désymétrisation des dialdéhydes de départ, il est concevable que les cinétiques de monocondensation dépendent du côté où se forme l'imine. Conformément à cette hypothèse, on observe que les intermédiaires se forment chacun avec des cinétiques différentes. On peut noter que cette différence est plus importante dans le cas de **4-Me** (le rapport entre les deux constantes est de 1,3) que dans le cas de **9** (le rapport entre les deux constantes est de 1,1). Cette différence de réactivité plus marquée dans le cas de **4-Me** est également suggérée par le fait que la différence entre les déplacements chimiques des deux fonctions aldéhydes est de 0,09 ppm pour **4-Me** alors qu'elle n'est que de 0,05 ppm dans le cas de **9**. La différence de réactivité des deux fonctions aldéhyde se reflète également dans la distribution des produits à l'équilibre thermodynamique, après avoir ajouté 1,0 équivalent de **NC₈** au dialdéhyde. Ainsi le mélange d'un équivalent de **4-Me** avec un équivalent de **NC₈** conduit à une composition thermodynamique de 22.6% de **4-Me**, 27.6% de l'intermédiaire 1, 21.7% de l'intermédiaire 2 et 28.2% du produit **4-Me.(NC₈)₂**, et le mélange de **9** avec un équivalent de **NC₈** conduit à une composition thermodynamique de 21% de **9**, 27.3% de l'intermédiaire 1, 22.5% de l'intermédiaire 2 et 29.4% de **9.(NC₈)₂**.¹³⁰

La nature de l'amine influe également sur les cinétiques de formation d'imine. Ainsi, l'addition de 4-*n*-butyl-aniline à **4-Me** résulte en la formation du produit diimine correspondant mais avec une cinétique considérablement plus faible qu'avec des amines aliphatiques (résultat non montré). En effet, plus de 24 heures sont dans ce cas nécessaires à la formation de la diimine correspondante. Etant donné qu'aucun intermédiaire hémiaminal n'est observé, l'étape cinétiquement déterminante est l'addition de l'amine sur le carbonyle. Il n'est donc pas surprenant que la plus faible nucléophilie de l'amine aromatique par rapport à une amine aliphatique abaisse la cinétique de formation d'imine.¹²⁵

Les ions métalliques ont également une influence sur la stabilité des imines. Ainsi, l'ajout d'un équivalent de triflate de zinc à **4-Me.(NC₈)₂** génère non seulement le complexe métallique correspondant, mais provoque également l'apparition de signaux correspondants aux aldéhydes, observés par spectroscopie RMN ¹H. On peut donc en conclure que le zinc, qui est un acide de Lewis, rend les imines plus électrophiles par la coordination et permet ainsi à l'eau présente dans le milieu de les hydrolyser. La constante de formation d'imine est donc abaissée par la présence de triflate de zinc. Ceci n'a pas été observé lors de l'ajout de triflate de plomb ou de triflate de mercure à **4-Me.(NC₈)₂**, le complexe métallique correspondant étant le seul produit observé par spectroscopie RMN. La cinétique de formation d'imine entre **Pb.4-Me** et **NC₈** a été suivie mais le processus est bien trop rapide pour être quantifié avec précision par RMN ¹H. Cependant, cela montre déjà de façon qualitative que la présence du cation métallique catalyse considérablement l'addition de l'amine **NC₈** sur les aldéhydes de **M.4-Me** en rendant ces derniers plus électrophiles.

La formation d'espèces cycliques a également été étudiée. Comme il sera montré dans le prochain chapitre, l'ajout d'une diamine telle que la 1,5-diaminopentane, **N₂C₅**, au dialdéhyde **9** engendre la formation du macrocycle [1+1] **9.N₂C₅**. L'analyse cinétique de ce processus ne montre pas de produit intermédiaire mais uniquement les réactifs et le macrocycle diimine final (voir chapitre VIII). Cela témoigne d'un effet chélate important. En d'autres termes, la

cinétique de fermeture du macrocycle (i.e. la deuxième condensation) se fait beaucoup plus rapidement que la première condensation. L'étape cinétiquement déterminante est donc la formation de la première imine. En comparant avec les constantes observées de pseudo-premier ordre de formation des composés non-cycliques, on constate que cet effet chélate résulte en une augmentation d'un facteur 30 de la cinétique (Tableau II, 3).

La réaction de transimination a également été testée. L'ajout d'un équivalent de N_2C_5 à la diimine non-cyclique $\mathbf{9}(\text{NC}_8)_2$ résulte en la complète formation du macrocycle $\mathbf{9.N}_2\text{C}_5$ en suivant un mécanisme de transimination (voir chapitre VIII).¹³¹ Cela témoigne de l'importance de l'effet chélate qui est la cause de la différence énergétique entre les diimines non-cyclique et cycliques. De façon assez surprenante, on peut voir que la cinétique associée à ce processus est à peine plus lente que la cinétique de formation de la diimine non-cyclique $\mathbf{9}(\text{NC}_8)_2$ formée à partir du dialdéhyde $\mathbf{9}$ et de la monoamine NC_8 (Tableau II, 3). Cette caractéristique illustre bien les capacités de telles jonctions à servir de lien covalent réversible en chimie dynamique constitutionnelle. Il est en effet à noter que cette réaction de transimination a lieu à température ambiante et sans catalyseur.^{127, 131}

VI. Conclusion

Ce chapitre a décrit la conception rationnelle de commutateurs morphologiques métallo-contrôlés. Les synthèses développées présentent les avantages d'être synthétiquement simples, de suivre des voies convergentes utilisant des méthodes de purifications simples et d'offrir de grandes possibilités de diversifications. Certains dérivés ont d'ailleurs pu être préparés et pourraient être le sujet d'études approfondies. La caractérisation des différentes conformations accessibles à partir de ces molécules a été menée en phase solide et en solution et confirme dans tous les cas les règles utilisées lors de la conception. Différentes morphologies, « W » et « U », peuvent ainsi être définies et la réversibilité des processus de commutation morphologique, opérée par ajouts successifs de sels métalliques et de complexant, a été démontrée. Enfin, une étude cinétique et thermodynamique a porté sur la formation de liaisons imines à partir de ces plates-formes dialdéhyde. Cela a permis de démontrer que les assemblages covalents résultants sont thermodynamiquement stables mais cinétiquement labiles. Des échanges d'imines ont ainsi pu être mis en évidence. Ces études constituent donc un point de départ intéressant pour une utilisation de ces commutateurs morphologiques au sein d'un système dynamique covalent plus complexe. Ce point est le propos du prochain chapitre.

VII. Références

1. Drug discovery: A historical perspective, J. Drews, *Science*, **2000**, 287, 5460, 1960-1964.
2. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery, S. L. Schreiber, *Science*, **2000**, 287, 5460, 1964-1969.
3. The art of building small: From molecular switches to molecular motors, B. L. Feringa, *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 72, 18, 6635-6652.
4. Molecular switches controlled by light, D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore, *Chemical Communications*, **2006**, 11, 1169-1178.
5. *Molecular Switches*, Ed. B. L. Feringa, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
6. Diarylethenes for memories and switches, M. Irie, *Chemical Reviews*, **2000**, 100, 5, 1685-1716.
7. Fulgides for memories and switches, Y. Yokoyama, *Chemical Reviews*, **2000**, 100, 5, 1717-1739.
8. Spiropyran and spirooxazines for memories and switches, G. Berkovic, V. Krongauz, V. Weiss, *Chemical Reviews*, **2000**, 100, 5, 1741-1753.
9. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
10. Electron and energy transfer modulation with photochromic switches, F. M. Raymo, M. Tomasulo, *Chemical Society Reviews*, **2005**, 34, 4, 327-336.
11. Luminescent sensors and switches in the early 21st century, J. F. Callan, A. P. de Silva, D. C. Magri, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 36, 8551-8588.
12. Photochromism and thermochromism of Schiff bases in the solid state: structural aspects, E. Hadjoudis, I. M. Mavridis, *Chemical Society Reviews*, **2004**, 33, 9, 579-588.
13. Photochromic flavylium compounds as multistate/multifunction molecular-level systems, F. Pina, M. Maestri, V. Balzani, *Chemical Communications*, **1999**, 2, 107-114.
14. Chiroptical switching in a bistable molecular shuttle, G. Bottari, D. A. Leigh, E. M. Perez, *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, 125, 44, 13360-13361.
15. Switching "on" and "off" the expression of chirality in peptide rotaxanes, M. Asakawa, G. Brancato, M. Fanti, D. A. Leigh, T. Shimizu, A. M. Z. Slawin, J. K. Y. Wong, F. Zerbetto, S. W. Zhang, *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, 124, 12, 2939-2950.
16. Chiroptical molecular switches, B. L. Feringa, R. A. van Delden, N. Koumura, E. M. Geertsema, *Chemical Reviews*, **2000**, 100, 5, 1789-1816.
17. Light-driven motion of liquids on a photoresponsive surface, K. Ichimura, S. K. Oh, M. Nakagawa, *Science*, **2000**, 288, 5471, 1624-1626.
18. Recent progress on switchable rotaxanes, H. Tian, Q. C. Wang, *Chemical Society Reviews*, **2006**, 35, 4, 361-374.
19. *Molecular Machines*, *Topics in Current Chemistry*, Springer Berlin, Heidelberg, **2005**, 262.
20. V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Molecular Devices and Machines - A Journey into the Nanoworld*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
21. *Molecular Catenanes Rotaxanes and Knots*, Ed. J.-P. Sauvage, C. O. Dietrich-Buchecker, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
22. An allosterically regulated molecular shuttle, D. S. Marlin, D. G. Cabrera, D. A. Leigh, A. M. Z. Slawin, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, 45, 9, 1385-1390.
23. Controllable donor-acceptor neutral [2]rotaxanes, T. Iijima, S. A. Vignon, H. R. Tseng, T. Jarrosson, J. K. M. Sanders, F. Marchioni, M. Venturi, E. Apostoli, V. Balzani, J. F. Stoddart, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, 10, 24, 6375-6392.
24. Switchable neutral bistable rotaxanes, S. A. Vignon, T. Jarrosson, T. Iijima, H. R. Tseng, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, 126, 32, 9884-9885.
25. Controlled submolecular translational motion in synthesis: A mechanically interlocking auxiliary, J. S. Hannam, S. M. Lacy, D. A. Leigh, C. G. Saiz, A. M. Z. Slawin, S. G. Stitchell, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, 43, 25, 3260-3264.
26. Shuttling through anion recognition, C. M. Keaveney, D. A. Leigh, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, 43, 10, 1222-1224.
27. Shuttling through reversible covalent chemistry, D. A. Leigh, E. M. Perez, *Chemical Communications*, **2004**, 20, 2262-2263.
28. Entropy-driven translational isomerism: A tristable molecular shuttle, G. Bottari, F. Dehez, D. A. Leigh, P. J. Nash, E. M. Perez, J. K. Y. Wong, F. Zerbetto, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2003**, 42, 47, 5886-5889.
29. Photoisomerization of a rotaxane hydrogen bonding template: Light-induced acceleration of a large amplitude rotational motion, F. G. Gatti, S. Lent, J. K. Y. Wong, G. Bottari, A. Altieri, M. A. F. Morales,

- S. J. Teat, C. Frochot, D. A. Leigh, A. M. Brouwer, F. Zerbetto, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2003**, *100*, 1, 10-14.
30. Photoinduction of fast, reversible translational motion in a hydrogen-bonded molecular shuttle, A. M. Brouwer, C. Frochot, F. G. Gatti, D. A. Leigh, L. Mottier, F. Paolucci, S. Roffia, G. W. H. Wurpel, *Science*, **2001**, *291*, 5511, 2124-2128.
 31. A [2]catenane-based solid state electronically reconfigurable switch, C. P. Collier, G. Matternsteig, E. W. Wong, Y. Luo, K. Beverly, J. Sampaio, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *Science*, **2000**, *289*, 5482, 1172-1175.
 32. Rotaxanes incorporating two different coordinating units in their thread: Synthesis and electrochemically and photochemically induced molecular motions, N. Armaroli, V. Balzani, J. P. Collin, P. Gavina, J. P. Sauvage, B. Ventura, *Journal of the American Chemical Society*, **1999**, *121*, 18, 4397-4408.
 33. Peptide-based molecular shuttles, A. S. Lane, D. A. Leigh, A. Murphy, *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, *119*, 45, 11092-11093.
 34. A switchable hybrid [2]-catenane based on transition metal complexation and pi-electron donor-acceptor interactions, D. B. Amabilino, C. O. Dietrich-Buchecker, A. Livoreil, L. Perez-Garcia, J.-P. Sauvage, J. F. Stoddart, *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, *118*, 16, 3905-3913.
 35. A generic basis for some simple light-operated mechanical molecular machines, E. M. Perez, D. T. F. Dryden, D. A. Leigh, G. Teobaldi, F. Zerbetto, *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, *126*, 39, 12210-12211.
 36. Toward electrochemically controllable tristable three-station [2]catenanes, T. Ikeda, S. Saha, I. Aprahamian, K. C. F. Leung, A. Williams, W. Q. Deng, A. H. Flood, W. A. Goddard, J. F. Stoddart, *Chemistry-an Asian Journal*, **2007**, *2*, 1, 76-93.
 37. An electrochemical color-switchable RGB dye: Tristable [2]catenane, W. Q. Deng, A. H. Flood, J. F. Stoddart, W. A. Goddard, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 46, 15994-15995.
 38. Molecular-mechanical switch-based solid-state electrochromic devices, D. W. Steuerman, H. R. Tseng, A. J. Peters, A. H. Flood, J. O. Jeppesen, K. A. Nielsen, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, *43*, 47, 6486-6491.
 39. Prototype of an optically responsive molecular switch based on pseudorotaxane, M. Asakawa, S. Iqbal, J. F. Stoddart, N. D. Tinker, *Angewandte Chemie-International Edition in English*, **1996**, *35*, 9, 976-978.
 40. Macroscopic transport by synthetic molecular machines, J. Berna, D. A. Leigh, M. Lubomska, S. M. Mendoza, E. M. Perez, P. Rudolf, G. Teobaldi, F. Zerbetto, *Nature Materials*, **2005**, *4*, 9, 704-710.
 41. Synthetic molecular motors and mechanical machines, E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 1-2, 72-191.
 42. Unidirectional rotary motion in a liquid crystalline environment: Color tuning by a molecular motor, R. A. van Delden, N. Koumura, N. Harada, B. L. Feringa, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, *99*, 8, 4945-4949.
 43. Directed bending of a polymer film by light - Miniaturizing a simple photomechanical system could expand its range of applications, Y. L. Yu, M. Nakano, T. Ikeda, *Nature*, **2003**, *425*, 6954, 145-145.
 44. Anisotropic bending and unbending behavior of azobenzene liquid-crystalline gels by light exposure, T. Ikeda, M. Nakano, Y. L. Yu, O. Tsutsumi, A. Kanazawa, *Advanced Materials*, **2003**, *15*, 3, 201.
 45. Nanomotor rotates microscale objects, R. Eelkema, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Katsonis, B. S. Ramon, C. W. M. Bastiaansen, D. J. Broer, B. L. Feringa, *Nature*, **2006**, *440*, 7081, 163-163.
 46. A coordination gelator that shows a reversible chromatic change and sol-gel phase-transition behavior upon oxidative/reductive stimuli, S. Kawano, N. Fujita, S. Shinkai, *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, *126*, 28, 8592-8593.
 47. Thermal and Light Control of the Sol-Gel Phase Transition in Cholesterol-Based Organic Gels. Novel Helical Aggregation Modes As Detected by Circular Dichroism and Electron Microscopic Observation, K. Murata, M. Aoki, T. Suzuki, T. Harada, H. Kawabata, T. Komori, F. Ohseto, K. Ueda, S. Shinkai, *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, *116*, 6664-6676.
 48. Controlled disassembling of self-assembling systems: Toward artificial molecular-level devices and machines, V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, *99*, 8, 4814-4817.
 49. Dynamic combinatorial chemistry, P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J. L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chemical Reviews*, **2006**, *106*, 9, 3652-3711.
 50. Dynamic covalent chemistry, S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2002**, *41*, 6, 898-952.
 51. Dynamic combinatorial chemistry and virtual combinatorial libraries, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **1999**, *5*, 9, 2455-2463.
 52. Locking self-assembly: strategies and outcomes, J. A. Thomas, *Chemical Society Reviews*, **2007**, *36*, 6, 856-868.

53. Formation of rack- and grid-type metallocupramolecular architectures and generation of molecular motion by reversible uncoiling of helical ligand strands, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, R. Graff, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 17, 4503-4522.
54. Reversible folding/unfolding of linear molecular strands into helical channel-like complexes upon proton-modulated binding and release of metal ions, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2004**, 18, 2024-2025.
55. Dynamic chemical devices: Generation of reversible extension/contraction molecular motion by ion-triggered single/double helix interconversion, M. Barboiu, G. Vaughan, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2003**, *9*, 3, 763-769.
56. Dynamic chemical devices: Modulation of contraction/extension molecular motion by coupled-ion binding/pH change-induced structural switching, M. Barboiu, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, *99*, 8, 5201-5206.
57. Dynamic devices. Shape switching and substrate binding in ion-controlled nanomechanical molecular tweezers, A. Petitjean, R. G. Khoury, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, *126*, 21, 6637-6647.
58. Commutation et auto-organisation moléculaires, A. Petitjean, *Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg*, **2002**.
59. Dynamic chemical devices: Photoinduced electron transfer and its ion-triggered switching in nanomechanical butterfly-type bis(porphyrin)terpyridines, M. Linke-Schaetzel, C. E. Anson, A. K. Powell, G. Buth, E. Palomares, J. D. Durrant, T. S. Balaban, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 7, 1931-1940.
60. Folding-driven synthesis of oligomers, K. Oh, K. S. Jeong, J. S. Moore, *Nature*, **2001**, *414*, 6866, 889-893.
61. Template-directed synthesis employing reversible imine bond formation, C. D. Meyer, C. S. Joiner, J. F. Stoddart, *Chemical Society Reviews*, **2007**, *36*, 11, 1705-1723.
62. Double-level "orthogonal" dynamic combinatorial libraries on transition metal template, V. Goral, M. I. Nelen, A. V. Eliseev, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2001**, *98*, 4, 1347-1352.
63. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry, J.-M. Lehn, *Chemical Society Reviews*, **2007**, *36*, 2, 151-160.
64. Iridium Terpyridine Complexes as Functional Assembling Units in Arrays for the Conversion of Light Energy, L. Flamigni, J.-P. Collin, J.-P. Sauvage, *Accounts of Chemical Research*, **2008**, *41*, 7, 857-871.
65. 2,2';6',2"-terpyridines: From chemical obscurity to common supramolecular motifs, E. C. Constable, *Chemical Society Reviews*, **2007**, *36*, 2, 246-253.
66. U. S. Schubert, G. R. Newkome, H. Hofmeier, *Modern Terpyridine Chemistry*, Wiley-VCH, **2006**.
67. Recent developments in the supramolecular chemistry of terpyridine-metal complexes, H. Hofmeier, U. S. Schubert, *Chemical Society Reviews*, **2004**, *33*, 6, 373-399.
68. Macromolecules containing bipyridine and terpyridine metal complexes: Towards metallocupramolecular polymers, U. S. Schubert, C. Eschbaumer, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2002**, *41*, 16, 2893-2926.
69. Conformers, Energetics, and Basicity of 2,2'-Bipyridine, S. T. Howard, *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, *118*, 10269-10274.
70. The Compleat Coordination Chemistry - One Practitioner's Perspective, D. H. Busch, *Chemical Reviews*, **1993**, *93*, 847-860.
71. J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, **2007**.
72. Effective concentration as a tool for quantitatively addressing preorganization in multicomponent assemblies: Application to the selective complexation of lanthanide cations, G. Canard, S. Koeller, G. Bernardinelli, C. Piguet, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 3, 1025-1040.
73. Ion-triggered multistate molecular switching device based on regioselective coordination-controlled ion binding, A. Petitjean, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, *11*, 23, 6818-6828.
74. The synthesis of 2,2' : 6',2"-terpyridine ligands - versatile building blocks for supramolecular chemistry, A. M. W. C. Thompson, *Coordination Chemistry Reviews*, **1997**, *160*, 1-52.
75. Enforced helicity: Efficient access to self-organized helical molecular strands by the imine route, K. M. Gardinier, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2000**, *6*, 22, 4124-4131.
76. Multidentate ligand equilibria. II. Complex formation between iron(II) and some hydrazones of pyridine-2-aldehyde, R. W. Green, P. S. Hallman, F. Lions, *Inorganic Chemistry*, **1964**, *3*, 11, 1541-1544.
77. Multidentate Ligand Equilibria. I. Pyridine-2-aldehyde-2-pyridylhydrazone, R. W. Green, P. S. Hallman, F. Lions, *Inorganic Chemistry*, **1964**, *3*, 3, 376-381.

78. Tridentate Chelate Compounds, J. F. Geldard, F. Lions, *Inorganic Chemistry*, **1963**, 2, 2, 270-282.
79. New Aromatic-type Chelate Compounds, J. F. Geldard, F. Lions, *Journal of the American Chemical Society*, **1962**, 84, 2262-2263.
80. Tridentate Chelate Compounds, H. A. Goodwin, F. Lions, *Journal of the American Chemical Society*, **1959**, 81, 6415-6422.
81. Tridentate Chelate Compounds, F. Lions, K. V. Martin, *Journal of the American Chemical Society*, **1957**, 79, 2733-2738.
82. Stereoisomers of pyridine-2-carboxaldehyde 2-pyridylhydrazone and their behavior as chelating agents, C. F. Bell, D. R. Rose, *Journal of the Chemical Society [Section] A: Inorganic, Physical, Theoretical*, **1969**, 5, 819-822.
83. Bis(imino)pyridines: Surprisingly reactive ligands and a gateway to new families of catalysts, V. C. Gibson, C. Redshaw, G. A. Solan, *Chemical Reviews*, **2007**, 107, 5, 1745-1776.
84. Metal Complexes Derived from Substituted Hydrazones of 2,6-Diacetylpyridine, J. D. Curry, M. A. Robinson, D. H. Busch, *Inorganic Chemistry*, **1967**, 6, 8, 1570-1574.
85. Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones, D. B. Dess, J. C. Martin, *Journal of Organic Chemistry*, **1983**, 48, 4155-4156.
86. Synthesis of side-chain functionalised ligands for the generation of quartet receptor arrays via self-assembly of [2x2] grid complexes, P. Tielmann, A. Marchal, J.-M. Lehn, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 37, 6349-6353.
87. Selective oxidation of a single primary alcohol function in oligopyridine frameworks, R. Ziessel, P. Nguyen, L. Douce, M. Cesario, C. Estournes, *Organic Letters*, **2004**, 6, 17, 2865-2868.
88. Photocontrollable self-assembly, S. Yagai, T. Karatsu, A. Kitamura, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, 11, 14, 4054-4063.
89. Fusogenic supramolecular vesicle systems induced by metal ion binding to amphiphilic ligands, A. Richard, V. Marchi-Artzner, M. N. Lalloz, M. J. Brienne, F. Artzner, T. Gulik-Krzywicki, M. A. Guedeau-Boudeville, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2004**, 101, 43, 15279-15284.
90. H-aggregation of azobenzene-substituted amphiphiles in vesicular membranes, J. M. Kuiper, J. B. F. N. Engberts, *Langmuir*, **2004**, 20, 4, 1152-1160.
91. Photochemical Switching of Vesicle Formation Using an Azobenzene-Modified Surfactant, H. Sakai, A. Matsumura, S. Yokoyama, T. Saji, M. Abe, *Journal of Chemical Physics B*, **1999**, 103, 10737-10740.
92. Unique Properties of Chromophore-Containing Bilayer Aggregates: Enhanced Chirality and Photochemically Induced Morphological Change, T. Kunitake, N. Nakashima, M. Shimomura, Y. Okahata, K. Kano, T. Ogawa, *Journal of the American Chemical Society*, **1980**, 102, 6642-6644.
93. Structural effects on the ground and excited-state properties of photoswitchable hydrogen-bonding receptors, Y. Molard, D. M. Bassani, J. P. Desvergne, N. Moran, J. H. R. Tucker, *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71, 22, 8523-8531.
94. Photorelease of an organic molecule in solution: Light-triggered blockage of a hydrogen-bonding receptor site, Y. Molard, D. M. Bassani, J. P. Desvergne, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, J. H. R. Tucker, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2005**, 44, 7, 1072-1075.
95. Photodimerization of anthracenes in fluid solutions: (part 2) mechanistic aspects of the photocycloaddition and of the photochemical and thermal cleavage, H. Bouas-Laurent, A. Castellan, J. P. Desvergne, R. Lapouyade, *Chemical Society Reviews*, **2001**, 30, 4, 248-263.
96. Photodimerization of anthracenes in fluid solution: structural aspects, H. Bouas-Laurent, A. Castellan, J. P. Desvergne, R. Lapouyade, *Chemical Society Reviews*, **2000**, 29, 1, 43-55.
97. An anthracene-based photochromic system that responds to two chemical inputs, G. McSkimming, J. H. R. Tucker, H. Bouas-Laurent, J. P. Desvergne, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2000**, 39, 12, 2167-2169.
98. Réactions de Diels-Alder et Chimie Dynamique Constitutionnelle, P. Reutenauer, *Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg*, **2006**.
99. Diels-Alder reactions of anthracene, 9-substituted anthracenes and 9,10-disubstituted anthracenes, J. C. C. Atherton, S. Jones, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 46, 9039-9057.
100. Molecular meccano, 56 - Anthracene-containing [2]rotaxanes: Synthesis, spectroscopic, and electrochemical properties, R. Ballardini, V. Balzani, W. Dehaen, A. E. Dell'Erba, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, M. Venturi, *European Journal of Organic Chemistry*, **2000**, 4, 591-602.
101. The Nature of π - π Interactions, C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *Journal of the American Chemical Society*, **1990**, 112, 5525-5534.
102. Les rayons ioniques ont été obtenus à partir du Handbook of Chemistry and Physics, 82ème Edition.
103. L. M. Engelhardt, J. M. Harrowfield, H. Miyamae, J. M. Patrick, B. W. Skelton, A. A. Soudi, A. H. White, *Australian Journal of Chemistry*, **1996**, 49, 1135-1146.

104. M. Vlasse, T. Rojo, D. Beltran-Porter, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **1983**, C39, 560-563.
105. La corrélation entre H₂ et H₆ n'est pas toujours observée. Ceci peut être dû au fait que les signaux de ces deux protons sont, dans certains cas, assez proches et donc que leur tâche de corrélation devrait être assez proche de la diagonale. Le bruit de fond a donc pu masquer ces tâches de corrélations dans certains cas.
106. Cet appauvrissement en électrons est moins important dans le complexe **Zn.9₂** que dans **Zn.9** car il y a plus de complexant pour compenser le déficit électronique du cation métallique. Cela explique pourquoi les déplacements chimiques de H₄ et H₉ de **Zn.9₂** sont à une position intermédiaire entre **9** et **Zn.9**.
107. R. S. Macomber, *A complete introduction to modern NMR spectroscopy*, John Wiley & Sons, Inc, New-York, **1998**.
108. J. B. Lambert, E. P. Mazzola, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Pearson Education Inc.
109. J. Polster, H. Lachmann, *Spectrometric Titrations. Analysis of Chemical Equilibria*, VCH, Weinheim, **1989**.
110. K. A. Connors, *Binding Constants. The Measurement of Molecular Complex Stability*, John Wiley & Sons, **1987**.
111. Determination of association constants (K_a) from solution NMR data, L. Fielding, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 34, 6151-6170.
112. L. G. Sillen, B. Warnqvist, *Ark. Kemi.*, **1969**, 31, 29, 377-390.
113. La constante K₁₁ correspond à l'équilibre entre M, L et le complexe ML et est exprimée en M⁻¹.
114. La constante β correspond à l'équilibre entre M, L et le complexe ML₂ et est exprimée en M⁻².
115. Polynuclear Zinc(II) Complexes with Large Polyazacycloalkanes. 2. Equilibrium Studies and Crystal Structure of the Binuclear Complex [Zn₂LCI₂](Cl)ClO₄.H₂O (L = 1,4,7,10,13,16,19,22-Octaazacyclotetrasocan), A. Bencini, A. Bianchi, P. Dapporto, E. Garcia-España, M. Micheloni, P. Paoletti, *Inorganic Chemistry*, **1989**, 28, 1188-1191.
116. B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, *Macrocyclic Chemistry. Aspects of Organic and Inorganic Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1993**.
117. Solvent Effects in the Complexation of [2]-Cryptands and Related Monocycles with Transition- and Heavy-Metal Cations, F. Amaud-Neu, B. Spiess, M. J. Schwing-Weill, *Journal of the American Chemical Society*, **1982**, 104, 5641-5645.
118. Cryptates. XVI. [2]-Cryptates. Stability and selectivity of alkali and alkaline-earth macrobicyclic complexes, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Journal of the American Chemical Society*, **1975**, 97, 6700-6707.
119. Cryptates. XI. Complexes macrobicycliques, formation, structure, propriétés, B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron*, **1973**, 29, 1647-1658.
120. Positive allosteric systems designed on dynamic supramolecular scaffolds: Toward switching and amplification of guest affinity and selectivity, S. Shinkai, M. Ikeda, A. Sugasaki, M. Takeuchi, *Accounts of Chemical Research*, **2001**, 34, 6, 494-503.
121. Conjecture: Imines as unidirectional photodriven molecular motors-motional and constitutional dynamic devices, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, 12, 23, 5910-5915.
122. S. Warren, J. Clayden, N. Greeves, P. Wothers, *Chimie Organique*, De Boeck, **2002**.
123. Photochemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, A. Padwa, *Chemical Reviews*, **1977**, 77, 1, 37-68.
124. Direct composition analysis of a dynamic library of imines in an aqueous medium, S. Zameo, B. Vauzeilles, J. M. Beau, *European Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 24, 5441-5444.
125. Structure-stability correlations for imine formation in aqueous solution, C. Godoy-Alcantar, A. K. Yatsimirsky, J.-M. Lehn, *Journal of Physical Organic Chemistry*, **2005**, 18, 10, 979-985.
126. Controlled release of volatile aldehydes and ketones from dynamic mixtures generated by reversible hydrazone formation, B. Levrand, W. Fieber, J.-M. Lehn, A. Herrmann, *Helvetica Chimica Acta*, **2007**, 90, 12, 2281-2314.
127. Imine exchange in O-aryl and O-alkyl oximes as a base reaction for aqueous 'dynamic' combinatorial libraries. A kinetic and thermodynamic study, V. A. Polyakov, M. I. Nelen, N. Nazarpak-Kandlousy, A. D. Ryabov, A. V. Eliseev, *Journal of Physical Organic Chemistry*, **1999**, 12, 5, 357-363.
128. Correspond au temps de demi-réaction de la disparition du réactif.
129. Correspond au temps de demi-réaction d'apparition du produit.
130. Ces valeurs ont été obtenues par intégration des signaux en RMN.
131. Scandium(III) catalysis of transamination reactions. Independent and constitutionally coupled reversible processes, N. Giuseppone, J.-L. Schmitt, E. Schwartz, J.-M. Lehn, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, 127, 15, 5528-5539.

CHAPITRE III : COMMUTATION DE SYSTEMES AUTO-ASSEMBLES

I. INTRODUCTION	110
A. AUTO-ASSEMBLAGE D'EDIFICES DYNAMIQUES	110
B. PROGRAMMATION MOLECULAIRE	110
C. PROGRAMMES MOLECULAIRES COMMUTABLES	112
D. ASSEMBLAGES CYCLIQUES ET LINEAIRES	113
E. POSITIONNEMENT DU PROJET	114
II. STRUCTURES MACROCYCLIQUES AUTO-ASSEMBLEES	115
A. FORMATION DE MACROCYCLES A PARTIR DE 9 PAR LA FORMATION DE LIAISONS IMINES	115
B. FORMATION DE MACROCYCLES A PARTIR DE M.4 PAR LA FORMATION DE LIAISONS IMINES	120
1. <i>Métallo-macrocycles de zinc</i>	120
2. <i>Métallo-macrocycles de mercure</i>	125
3. <i>Métallo-macrocycles de plomb</i>	126
C. APPLICATIONS ENVISAGEES DE CES MACROCYCLES	129
III. STRUCTURES POLYMERIQUES AUTO-ASSEMBLEES.....	130
A. POLYMERES DYNAMIQUES POLYIMINES	131
1. <i>Auto-assemblage entre dialdéhydes en « W » et diverses diamines</i>	131
2. <i>Analyses par spectroscopie RMN DOSY</i>	134
3. <i>Analyses par diffusion de neutrons aux petits angles (SANS)</i>	134
B. METALLO-POLYMERES RETICULES POLYIMINES	138
IV. COMMUTATION CONSTITUTIONNELLE ENTRE DIFFERENTES STRUCTURES MACROCYCLIQUES	139
V. COMMUTATIONS CONSTITUTIONNELLES ENTRE POLYMERES ET MACROCYCLES 142	
A. COMMUTATION ENTRE METALLO-MACROCYCLE ET POLYMERE ORGANIQUE	142
B. COMMUTATION ENTRE MACROCYCLE ORGANIQUE ET METALLO-POLYMERE RETICULE	144
VI. COMMUTATIONS CONSTITUTIONNELLES DANS DES STRUCTURES AUTO- ASSEMBLEES PAR REACTION REVERSIBLE DIELS-ALDER.....	146
A. SYSTEME MODELE	148
B. POLYMERES	148
C. MACROCYCLES	150
VII. CONCLUSION	151
VIII. REFERENCES	152

I. Introduction

A. Auto-assemblage d'édifices dynamiques

La chimie supramoléculaire a été définie comme étant la chimie au-delà de la molécule.¹⁻³ Elle s'intéresse donc tout particulièrement à l'étude et à l'utilisation des interactions non-covalentes qui lient les molécules entre elles. On parle d'auto-assemblage pour décrire ce processus d'association, l'objet auto-assemblé pouvant avoir des propriétés notablement différentes de celles de ces constituants élémentaires. Le processus d'auto-assemblage n'est donc ni plus ni moins que de la synthèse supramoléculaire⁴⁻⁶ permettant d'accéder, à partir de synthons moléculaires informés, à des édifices fonctionnels.^{7, 8} Un processus d'auto-assemblage peut également conduire à une auto-organisation à l'échelle du système.⁹⁻¹³

Une qualité particulière de tels assemblages est leur dynamique constitutionnelle.¹⁴ Cette propriété, due à la réversibilité des interactions supramoléculaires, présente des avantages mais également des inconvénients. En effet, il est souvent difficile de caractériser des objets qui se défont lorsqu'on les manipule.¹⁵ La chimie a fait beaucoup de progrès dans ce sens et les techniques analytiques ont beaucoup évoluées et permettent maintenant la caractérisation de la plupart de ces édifices.¹⁶ Le caractère réversible a toutefois le grand avantage de pouvoir générer des objets sous contrôle thermodynamique ne contenant pas de défaut provenant « d'erreur » réactionnelle cinétique, chaque « erreur » pouvant s'auto-réparer afin de générer le produit thermodynamique. La dynamique de ces assemblages permet également d'étudier l'évolution constitutionnelle de ces systèmes sous l'influence de paramètres fixés par l'expérimentateur. De tels systèmes peuvent donc s'adapter à une contrainte appliquée. L'adaptation constitutionnelle est un type de réponse du système et constitue le fondement de la chimie dynamique constitutionnelle (voir chapitre I).¹⁷

L'utilisation de liaisons covalentes réversibles¹⁸⁻²⁰ permet d'étendre ces aspects de dynamique constitutionnelle aux objets moléculaires formés de liaisons covalentes. Cette extension apporte une réelle complémentarité puisque ces auto-assemblages se font, non plus en suivant des algorithmes supramoléculaires basés sur des complémentarités de potentiel électrostatique de surface, mais par des algorithmes réactionnels. Les conditions réactionnelles, fixées par l'expérimentateur, permettent ainsi de contrôler le processus d'auto-assemblage covalent.¹⁸ Il est également possible de bloquer la réversibilité de certaines liaisons et donc de figer un édifice auto-assemblé.²¹

B. Programmation moléculaire

Un assemblage thermodynamique est le résultat d'une lecture de l'information moléculaire selon des algorithmes bien précis, supramoléculaires ou covalents.^{1, 15, 22-29} Lorsque différents auto-assemblages sont *à priori* possibles, i.e. lorsqu'un seul programme moléculaire peut conduire à différentes structures, les interactions secondaires jouent un rôle prépondérant en procurant la petite différence énergétique qui va faire qu'une structure va être générée plutôt qu'une autre (Figure III, 1).³⁰ Dans les systèmes auto-assemblés par liaison hydrogène,^{15, 31} qui ont été parmi les premiers à être étudiés en détail dans le contexte du développement de la chimie supramoléculaire, ces interactions secondaires peuvent être d'origine électrostatique,³²⁻³⁴ stérique^{6, 35, 36} ou avoir pour origine une différence de solvation locale qui peut influencer la stabilité d'interactions supramoléculaires.^{30, 37-39}

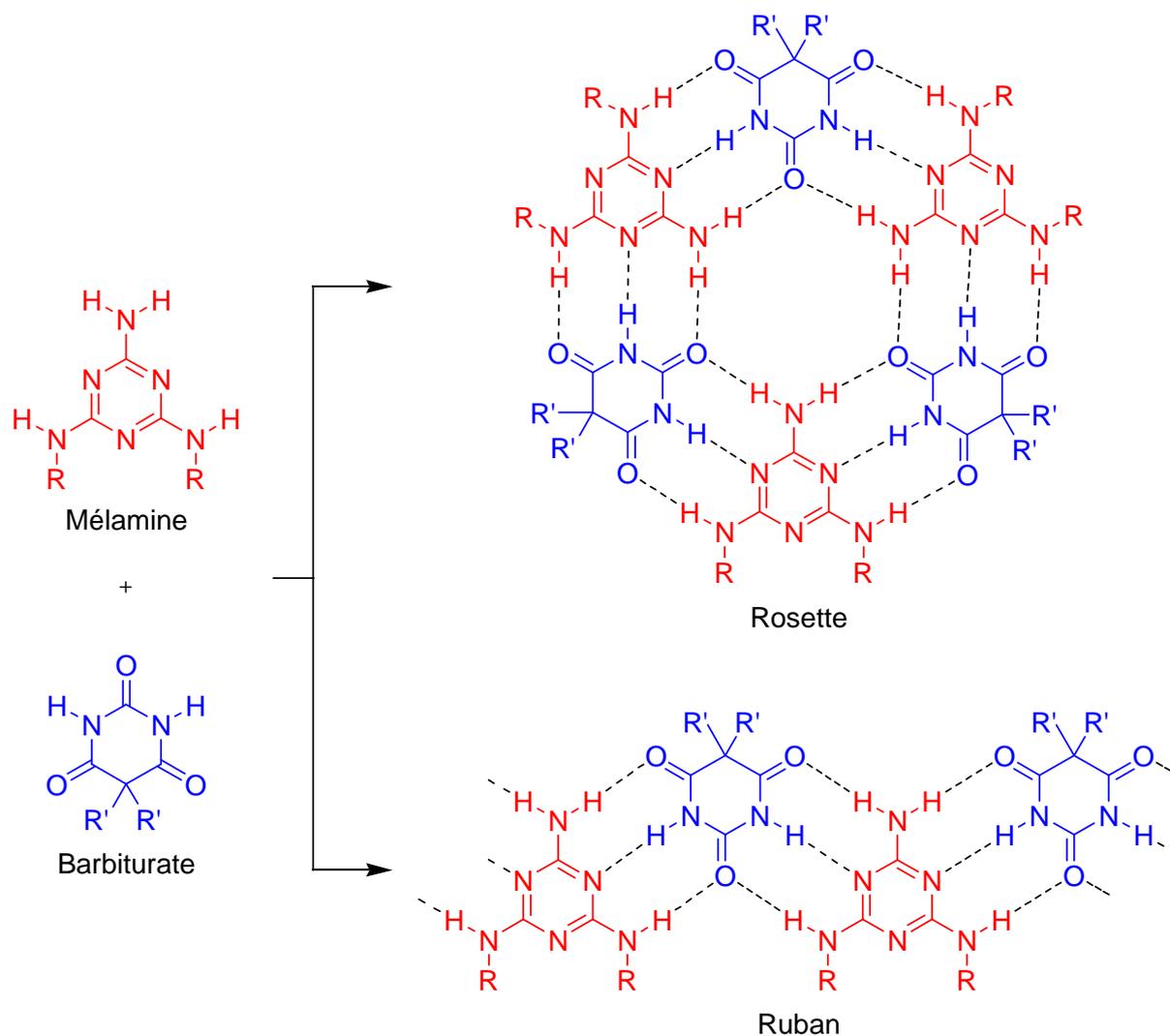


Figure III,1 : Exemple illustrant le fait que différentes structures peuvent résulter d'un processus d'auto-assemblage. Il est à noter que la nature du groupement R influe grandement sur la stabilité relative de ces deux structures. Ainsi, un groupement R encombrant favorisera la structure en rosette alors qu'un groupement R peu encombrant favorisera le ruban.^{1, 40}

Ces différences structurales qui affectent directement la nature du produit auto-assemblé peuvent être regroupées sous le terme de préorganisation. Selon cette approche, la programmation chimique consiste ainsi à préorganiser les molécules, électroniquement et morphologiquement, de façon à ce qu'elles génèrent l'auto-assemblage souhaité en minimisant toutes les interactions répulsives et en maximisant le nombre et la nature d'interactions attractives. Des molécules ont ainsi été structurellement programmées de façon à générer par exemples des assemblages cycliques par liaisons hydrogène (Figure III, 2).^{41, 42}

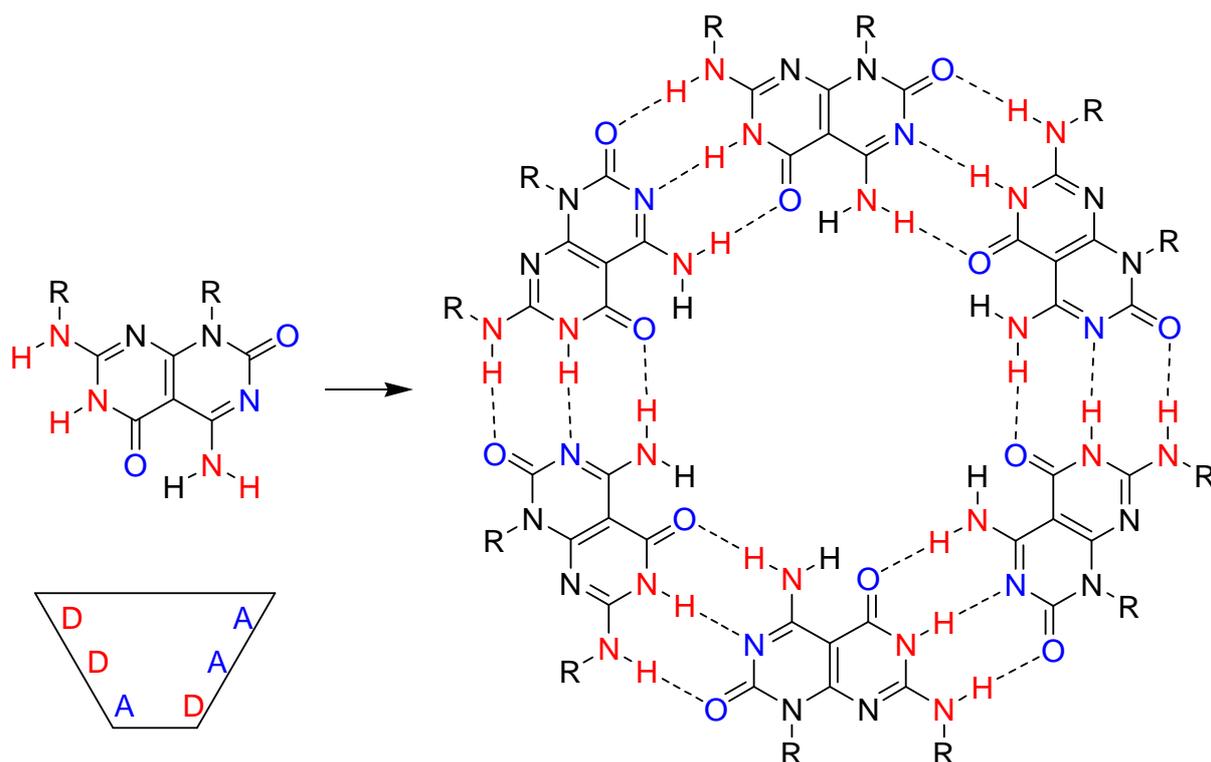


Figure III, 2 : Représentation d'un auto-assemblage ne générant que la structure en rosette par l'utilisation d'une unité électriquement et morphologiquement préorganisée.⁴¹

C. Programmes moléculaires commutables

Une approche plus fine mais plus complexe consiste en l'utilisation de commutateurs moléculaires permettant de modifier *in-situ* de façon contrôlée et réversible les propriétés structurales d'une molécule (voir chapitres précédents). La structure de la molécule et ainsi toutes les interactions supramoléculaires principales et secondaires qui en résultent peuvent donc être contrôlées voire activées ou désactivées de façon réversible. Ainsi, il a été montré que la constitution de systèmes supramoléculaires auto-assemblés par liaisons hydrogène peut être commutée entre macrocycles et polymères par le contrôle d'un commutateur moléculaire de type azo qui est photochimiquement contrôlable (Figure III, 3).^{40, 43-47}

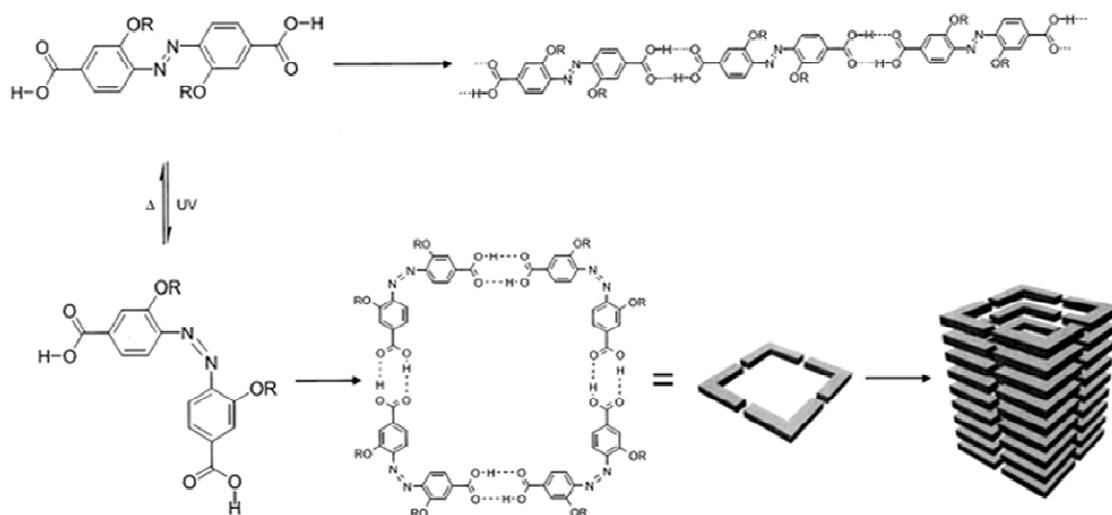


Figure III, 3 : Exemple de système constitutionnellement commutable basé sur la photoisomérisation d'un groupe azo conduisant à la formation de macrocycles ou polymères supramoléculaires.^{40, 44}

Il est donc possible de générer, de façon contrôlée, différents auto-assemblages avec une seule molécule, à condition que la structure de cette dernière soit contrôlable. Outre ces systèmes très attrayants puisqu'ils utilisent la lumière comme stimulus, les ions métalliques ont également été utilisés afin de modifier la préorganisation d'une molécule et de permettre ainsi la synthèse de macrocycles bien définis.⁴⁸⁻⁵² L'importance de la forme d'une molécule sur la nature de l'assemblage généré par voie covalente sous contrôle thermodynamique a également été démontrée dans la préparation séparée de macrocycles et polymères par métathèse d'alcènes.⁵³ Il n'a toutefois pas été reporté de système permettant un contrôle constitutionnel *in situ* et réversible entre macrocycles et polymères covalents.⁵⁴

D. Assemblages cycliques et linéaires

Les structures cycliques et linéaires sont tout particulièrement intéressantes. Les structures macrocycliques présentent plusieurs intérêts. Elles peuvent, par exemple, contenir plusieurs groupements fonctionnels dans leurs squelettes et ainsi générer une cavité hautement préorganisée où un substrat,¹ molécule organique ou ion métallique, peut être piégé par l'interaction avec les groupements fonctionnels. Ceci confère ainsi des propriétés bien particulières à ces structures telles que la capacité à former des canaux ioniques^{55,56} ou encore des propriétés antibiotiques⁵⁵⁻⁵⁷ qui en font des cibles de choix en synthèse totale.^{58,59} Certains matériaux ont également des propriétés bien particulières dues à une structure cyclique, ce qui explique l'intérêt qui y est porté.^{60,61} Les structures linéaires en chaîne constituent le domaine des polymères dont les applications ne seront pas rappelées ici tellement elle sont présentes dans nos vies quotidiennes. Lorsque les liaisons liants les monomères entre eux sont réversibles, les polymères générés, supramoléculaires⁶²⁻⁶⁷ ou covalents,¹⁹ sont dynamiques et possèdent des propriétés originales complémentaires des polymères « classiques » (voir chapitre I).

Ces deux types d'assemblages sont en fait des formes limites car un assemblage de deux molécules complémentaires homoditopiques ou l'assemblage d'une molécule hétéroditopique peut en principe générer une distribution d'espèces entre le macrocycle [1+1] et la chaîne polymère.³⁰ La différence significative des propriétés entre ces deux types d'assemblage^{68,69} rend toutefois nécessaire le développement d'outils moléculaires permettant le contrôle constitutionnel du ratio macrocycles/polymères. Certains paramètres affectent ce ratio comme, par exemple, la concentration du milieu et bien évidemment la morphologie des monomères. Ce paramètre se reflète dans la notion de concentration effective. Meilleure est la préorganisation du monomère en faveur des macrocycles, plus grande est la valeur de la concentration effective. En deçà de cette valeur, les structures macrocycliques sont privilégiées alors qu'au-delà ce sont les structures polymériques qui le sont. La valeur de la concentration effective dépend grandement de l'entropie de conformation des structures cycliques. Ainsi, des monomères très rigides et programmés pour faire des cycles auront une concentration effective élevée alors que des macrocycles faits de chaînes flexibles donneront facilement des polymères par augmentation de concentration. En effet, dans ce dernier cas, la structure cyclique réduit considérablement l'entropie conformationnelle des chaînes, ce qui est défavorable pour le système. H. Jacobson et W. H. Stockmayer ont été les premiers à proposer une théorie globale de ces phénomènes pour des systèmes composés de chaînes flexibles.⁷⁰ Ces études ont été ensuite appliquées plus particulièrement aux systèmes sous contrôle thermodynamique.⁷¹⁻⁷⁴ Bien évidemment d'autres paramètres tels que la température et la pression peuvent affecter les équilibres chaînes-cycles, l'effet étant notamment dépendant des paramètres thermodynamiques de la polymérisation et de la structure du macrocycle.^{19,75} Des méthodes utilisant ces différences thermodynamiques permettent ainsi la conversion de cycles en chaînes (polymérisation par ouverture de cycle¹⁹ et réaction « zip » de

formation de macrocycles à partir de chaînes⁷⁶) ou encore la formation de cycles à partir de chaînes (dépolymérisation thermique⁷⁷). Etant donné que l'entropie de conformation est le principal paramètre déterminant la concentration effective, un cycle sous tension aura tendance à plus facilement subir une conversion vers des polymères. Ainsi, selon la nature et l'arrangement spatial des chaînes, des cycles seront obtenus alors que dans les mêmes conditions, des polymères seront formés avec des éléments conférant une variation négative d'entropie lors de la formation de cycles (Figure III, 4).^{78, 79}

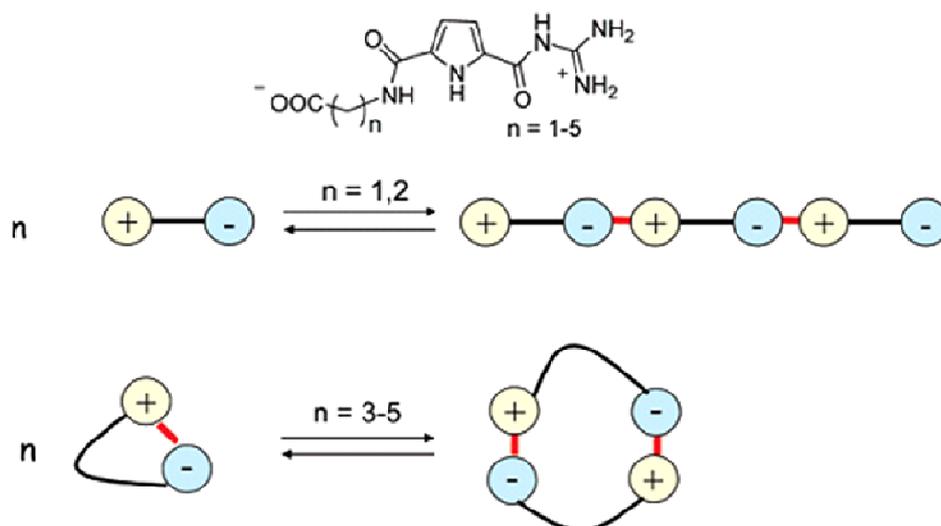


Figure III, 4 : Illustration de l'importance de l'entropie conformationnelle sur la stabilité de structures cycliques supramoléculaires.⁷⁸

Les polymères souffrent souvent d'une variation négative d'entropie lors de leur formation étant donné qu'il faut attacher n monomères les uns aux autres pour former un polymère de degré de polymérisation n . L'effet de la température sur l'équilibre cycles-chaînes dépend donc du ratio entre l'entropie de conformation dans les cycles et l'entropie d'assemblage de chaînes. Généralement, la variation d'entropie la plus négative correspond à la formation de polymères ce qui fait que souvent une augmentation de température engendre une destruction des chaînes au profit des cycles (voir la dépolymérisation thermique précédemment citée). Cependant, d'autres cas présentent la conversion de cycles en chaînes lorsque la température augmente.^{75, 80, 81} Dans ces cas, la force motrice est la libération d'entropie conformationnelle par l'ouverture de cycles tendus qui est plus importante que la perte globale d'entropie constitutionnelle.

E. Positionnement du projet

Les commutateurs morphologiques **4** et **9** présentés dans le chapitre précédent sont présentés comme pouvant justement servir à convertir des macrocycles en polymères. En effet, ils présentent deux morphologies différentes, caractérisées chacune par une conformation définie, et il a été démontré que l'interconversion entre ces deux états peut être réalisée de façon réversible par l'ajout et le retrait d'ions métalliques. L'auto-assemblage de ces commutateurs portant deux fonctions aldéhydes avec des diamines peut donc résulter soit en la formation de polymères, soit en la formation de macrocycles. Etant donné que la morphologie des dialdéhydes est commutable, on peut donc s'attendre à ce que la concentration effective soit également directement affectée par les processus de commutation métallo-induits. En se plaçant ainsi à une concentration intermédiaire entre ces deux valeurs, il devrait donc être possible d'utiliser ces commutateurs morphologiques afin d'induire un changement constitutionnel réversible entre macrocycles et polymères.

On se propose donc d'étudier les auto-assemblages dynamiques covalents générés par le mélange des commutateurs morphologiques 4 et 9 avec différentes diamines. Le but est ainsi d'utiliser la commutation morphologique moléculaire afin de pouvoir contrôler la constitution du système dynamique covalent et de pouvoir *in fine* opérer *in-situ* une commutation réversible entre macrocycles et polymères par des influx d'ions métalliques.

Ce chapitre décrit donc les auto-assemblages covalents entre les dialdéhydes 4 et 9, leurs complexes métalliques et différentes diamines. L'influence de la nature de la diamine et de paramètres tels que la concentration et la température est examinée. La commutation entre les différents auto-assemblages covalents est ensuite testée par des séquences d'ajout et de retrait d'ion métallique.

II. Structures macrocycliques auto-assemblées

Le chapitre précédent a porté sur l'élaboration de commutateurs morphologiques représentés schématiquement par des formes en « W » ou en « U ». Etant donné la proximité spatiale des groupements fonctionnels aldéhydes dans les formes en « U », il est envisagé que l'ajout de diamines conduise à la formation d'espèces macrocycliques.

A. Formation de macrocycles à partir de 9 par la formation de liaisons imines

D'un point de vue général, diverses structures macrocycliques peuvent être formées par simple réaction de condensation entre des aldéhydes et des amines.⁸² Le premier cas qui sera étudié ci-après est celui de la formation de macrocycles à partir du dialdéhyde 9. Comme il a été démontré dans le chapitre précédent, la formation d'imine se fait de façon quantitative en milieu organique (mélange $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4). Les auto-assemblages du dialdéhyde 9 avec diverses diamines ont donc été étudiés dans ces conditions. L'addition d'un équivalent de 1,2-diaminoéthane N_2C_2 , 1,3-diaminepropane N_2C_3 ou 1,4-diaminobutane N_2C_4 résulte en la formation d'un précipité. Les analyses par spectroscopie RMN ^1H de la solution ne montrent plus d'aldéhydes restant, ce qui confirme que l'auto-assemblage est bien complet. En se basant sur des travaux précédents,^{83, 84} une méthode de spectrométrie de masse MALDI-TOF a été mise au point en collaboration avec le laboratoire de spectrométrie de masse du Dr. Emmanuelle Leize-Wagner afin de permettre l'analyse directe du précipité formé. Ce dernier est broyé avec une matrice dans des proportions bien définies et le mélange est placé sur un ruban adhésif conducteur qui est fixé sur une plaque classique, elle-même placée ensuite dans le spectromètre. Les résultats de ces analyses par spectrométrie de masse MALDI-TOF montrent dans les trois cas la présence des macrocycles [2+2] (Figure III, 5 et chapitre VIII).

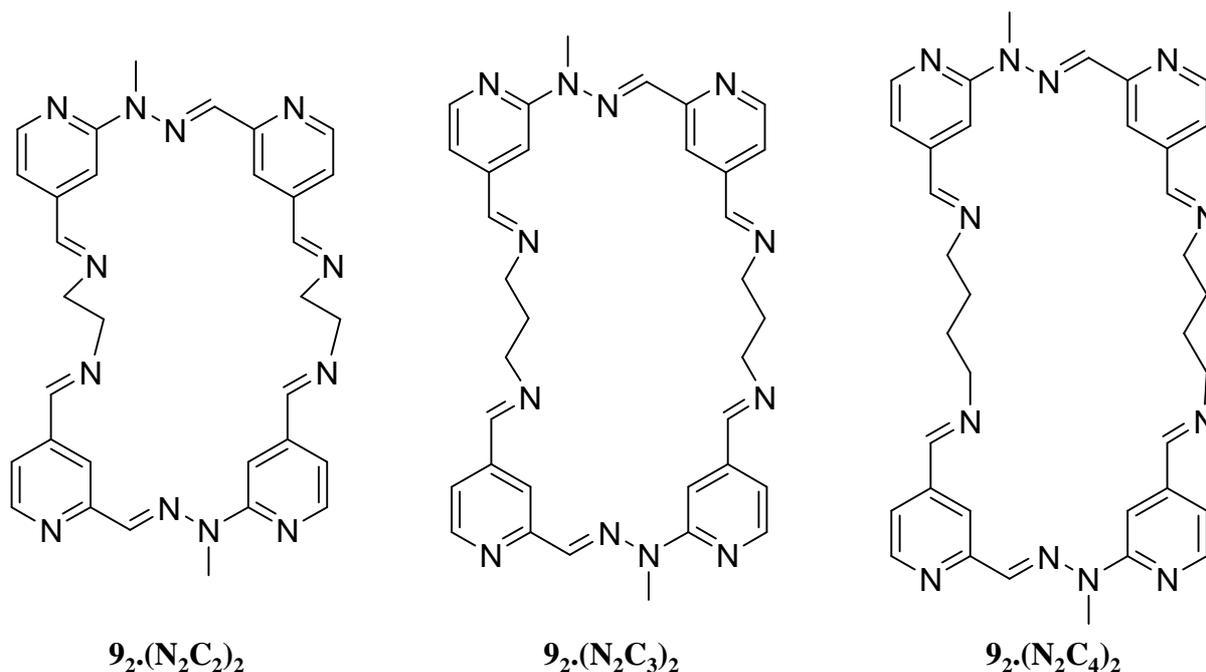


Figure III, 5 : Structures des macrocycles [2+2] formés par auto-assemblage entre **9** et N_2C_2 , N_2C_3 et N_2C_4 .

Il faut noter que ces macrocycles [2+2] peuvent se présenter sous la forme de plusieurs isomères. En effet, le dialdéhyde **9** n'étant pas une molécule symétrique, elles peuvent se placer en *anti* ou en *syn* l'une par rapport à l'autre dans la structure du macrocycle [2+2]. La figure III,5 montre les configurations *anti*. En effet, il semble, comme cela sera montré plus tard dans ce chapitre, que ce soit cette dernière qui soit la plus stable.

Afin de compléter ces données, différentes stratégies ont été investigués afin d'obtenir des produits solubles. La plus simple a été le changement de solvant. En effet, lorsque les auto-assemblages entre **9** et N_2C_3 ou entre **9** et N_2C_4 sont réalisés dans $CDCl_3^*$, le produit formé reste en solution. Les analyses par spectroscopie RMN 1H et spectrométrie de masse classique à partir de la solution de ce dernier confirment la formation quantitative du macrocycle [2+2] $9_2 \cdot (N_2C_4)_2$. Une autre stratégie consiste en l'utilisation de dérivés permettant d'améliorer la solubilité de ces espèces macrocycliques. Des travaux de synthèse ont été entrepris afin de synthétiser des dérivés de **9** portant une chaîne alkyle à la place du méthyle de l'hydrazone mais ces efforts synthétiques se sont révélés infructueux (voir chapitre II). L'utilisation de dérivés de la diamine a alors été envisagée. Ainsi, la diamine N_2C_3' conduit à la formation du macrocycle [2+2] $9_2 \cdot (N_2C_3')_2$ qui est parfaitement soluble dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 (Figure III, 6).

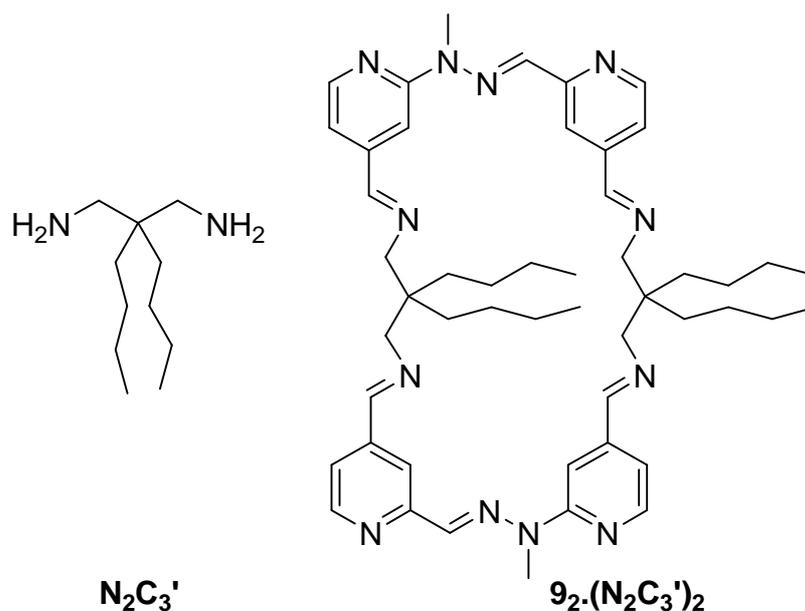


Figure III, 6 : Structure de la diamine branchée N_2C_3' et du macrocycle [2+2] formé par auto-assemblage, par formation d'imine, avec le dialdéhyde **9**.

Alors que les solides générés à partir d'auto-assemblages dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 sont amorphes dans le cas de $9_2.(N_2C_2)_2$ et $9_2.(N_2C_4)_2$, un produit cristallin se forme spontanément dans le cas du macrocycle $9_2.(N_2C_3)_2$. Après quelques essais, des monocristaux ont pu être obtenus. Ces derniers ont été analysés par diffraction de rayons X avec une source synchrotron à l'E.S.R.F. de Grenoble. La structure du macrocycle [2+2] est définitivement démontrée par cette méthode (Figure III, 7).

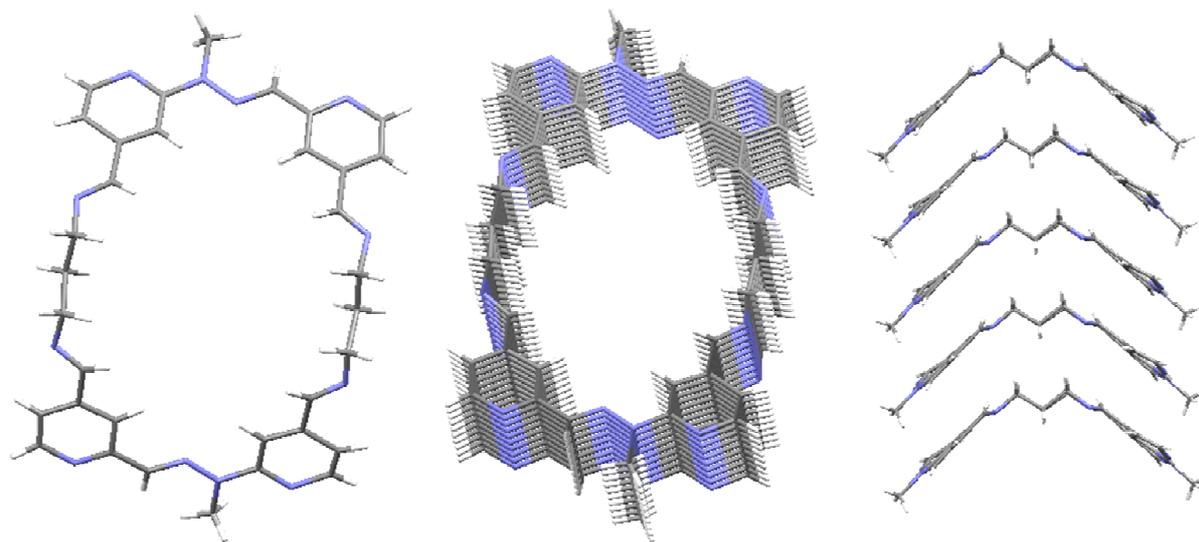


Figure III, 7 : Structure cristalline de $9_2.(N_2C_3)_2$ obtenue par diffraction de rayons X synchrotron sur monocristaux spontanément formés à partir d'un mélange de **9** et de N_2C_3 dans $CDCl_3/CD_3CN$: 6/4. De gauche à droite : l'unité macrocycle [2+2], vue de dessus d'un empilement d'une colonne de macrocycle, vue de profil de cette même colonne formée de macrocycles empilés. Les molécules de solvant présentes dans la cavité du macrocycle ont été enlevées pour la clarté de l'illustration. La distance moyenne entre les noyaux aromatiques de deux macrocycles adjacents au sein d'une colonne est de 3.46-3.53Å.

Ceci constitue donc la preuve irréfutable de l'obtention de macrocycle [2+2] et démontre également que ces macrocycles peuvent s'empiler afin de former des colonnes. Les interactions d'empilement entre les noyaux aromatiques sont probablement à l'origine de

cette agrégation en colonne. Le processus global procède donc par auto-organisation hiérarchique, avec un assemblage covalent suivi d'une organisation supramoléculaire opérant par empilement.⁸⁵ Les distances mesurées entre les unités aromatiques au sein d'une même colonne sont de 3.46-3.53Å ce qui confirme l'existence d'interactions d'empilement. La faible solubilité de ces espèces dans les mélanges $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 est certainement une conséquence de la formation de ces arrangements supramoléculaires. Il ressort de cette analyse que la structure du dialdéhyde à un rôle principal dans ces interactions supramoléculaires d'empilement. Cependant, la diamine joue également un rôle clé. En effet, la structure cristalline de $\mathbf{9}_2\cdot(\text{N}_2\text{C}_3)_2$ montre bien que la diamine N_2C_3 permet de donner une forme courbe au macrocycle, ce qui permet ultérieurement l'empilement en colonnes. Un autre indice montrant l'importance de la diamine réside dans le fait que l'utilisation d'une autre diamine génère des solides amorphes comme dans les cas mentionnés précédemment de $\mathbf{9}_2\cdot(\text{N}_2\text{C}_2)_2$ et $\mathbf{9}_2\cdot(\text{N}_2\text{C}_4)_2$. L'étude du macrocycle $\mathbf{9}_2\cdot(\text{N}_2\text{C}_3')_2$ en solution ne montre pas de formation d'agrégats. En effet, dans la plage de concentration 5-50 mM, les spectres RMN ^1H sont invariants. Ceci est probablement dû à la présence des chaînes butyles qui gênent stériquement la formation d'agrégats colonnaires. Un phénomène intéressant a été observé avec le macrocycle $\mathbf{9}_2\cdot(\text{N}_2\text{C}_4)_2$. Le solide formé lors de l'auto-assemblage se présente sous la forme de rubans observables à l'œil nu (Figure III, 8).

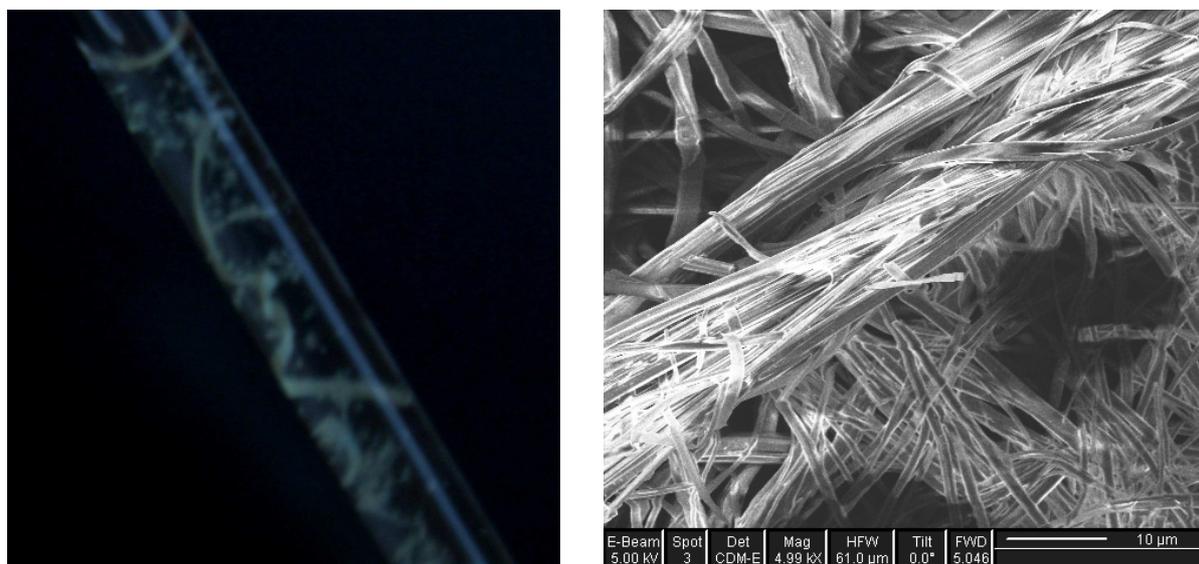


Figure III, 8 : Photographie représentant le ruban macroscopique dans un tube RMN formé à partir du mélange de $\mathbf{9}$ et N_2C_4 qui forment le macrocycle [2+2] correspondant $\mathbf{9}_2\cdot(\text{N}_2\text{C}_4)_2$ (gauche) et image de ce matériau obtenue par microscopie électronique à balayage (droite).

La formation de rubans pourrait avoir pour origine l'organisation de ces macrocycles en colonnes. Ces colonnes formeraient ensuite des agrégats conduisant à la formation de ces rubans. Des essais de diffraction de rayons X sur poudre ont été réalisés mais n'ont pas fourni de résultats analysables. Cependant, l'analyse d'une solution de $\mathbf{9}_2\cdot(\text{N}_2\text{C}_4)_2$ dans CDCl_3^* montre très clairement une variation de certains signaux avec la concentration (Figure III, 9).

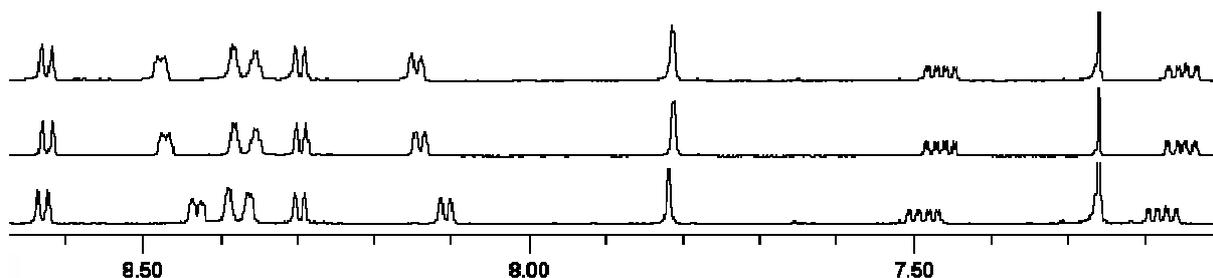


Figure III, 9 : Spectres RMN ^1H de $9_2.(N_2C_4)_2$ dans CDCl_3^* à différentes concentrations. De bas en haut : 5, 25 et 50 mM.

Ceci montre qu'une interaction entre les macrocycles [2+2] existe en solution. Le passage à l'état solide ne devrait faire qu'augmenter la taille et le nombre de ces agrégats. Il est donc tout à fait possible que la formation de rubans macroscopiques soit due à l'agrégation de macrocycles. Le caractère hélicoïdal des rubans qui peut être observé dans la figure III, 8 peut être dû à un paramètre non maîtrisé tel que la rotation unidirectionnelle du tube lors de l'enregistrement d'un spectre de RMN ou encore des mouvements de convection particuliers.

L'auto-assemblage du dialdéhyde a également été investigué avec d'autres diamines telles que la 1,5-diaminopentane N_2C_5 , la 1,5-diamino-3-oxapentane N_2O et la 2,2'-diaminodiéthylamine N_2NH . Alors qu'avec N_2C_5 , un macrocycle [1+1] est obtenu, des macrocycles [2+2] sont obtenus dans les deux autres cas (Figure III, 10).

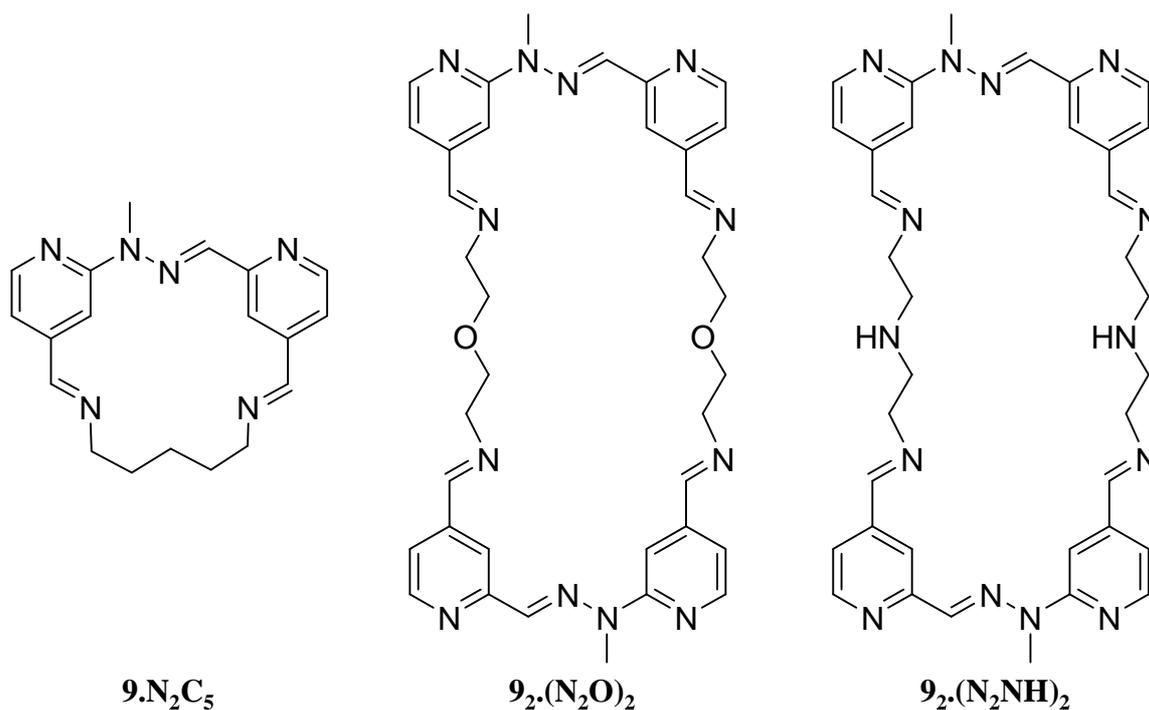


Figure III, 10 : Structures des macrocycles formés par auto-assemblage entre **9** et N_2C_5 , N_2O et N_2NH .

L'obtention de ces structures a été démontrée par spectroscopie RMN, où une seule espèce diimine est observée, et par spectrométrie de masse MALDI-TOF qui identifie la nature du macrocycle formé. Le fait que la N_2C_5 soit la seule à former un macrocycle [1+1] avec le dialdéhyde **9** témoigne d'une très bonne complémentarité entre la longueur séparant les deux fonctions aldéhyde de **9** et la longueur de cette diamine. On peut donc en déduire que parmi la famille des diamines d'alkyles, N_2C_5 est celle qui donne le macrocycle [1+1] le plus stable étant donné que dans les autres cas, le système préfère former des macrocycles [2+2], ce qui est moins favorable d'un point de vue de l'entropie. Les diamines N_2O et N_2NH induisent,

quant à elles, la formation de macrocycles [2+2]. Ceci peut être dû à des interactions électroniques défavorables entre les doublets libres de l'atome d'oxygène ou d'azote de la chaîne avec les doublets libres des azotes des imines.

B. Formation de macrocycles à partir de **M.4** par la formation de liaisons imines

Les complexes **M.4** décrits dans le chapitre II sont également des dialdéhydes ayant une forme en « U ». De ce fait, des structures macrocycliques devraient également pouvoir être formées par auto-assemblage avec différentes diamines.

1. Métallo-macrocycles de zinc

Les complexes métalliques **Zn.4** forment des macrocycles [1+1] avec les diamines N_2C_2 , N_2C_3 , N_2C_4 , N_2C_5 et N_2O (Figure III, 11). Ceci a été démontré par spectroscopie RMN 1D, 2D et spectrométrie de masse MALDI-TOF (voir chapitre VIII).

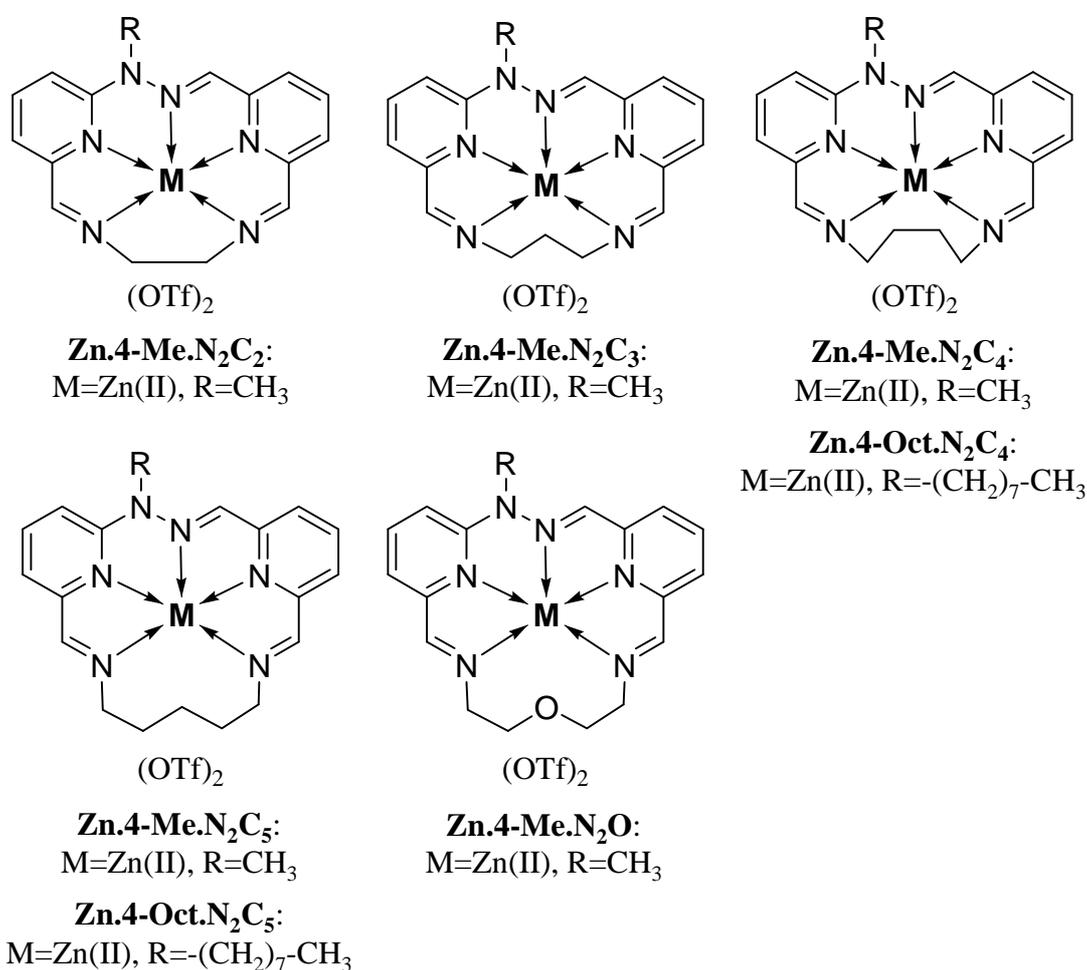


Figure III, 11 : Structures des métallo-macrocycles de zinc formés à partir de **Zn.4** et N_2C_2 , N_2C_3 , N_2C_4 , N_2C_5 et N_2O .

Alors que les auto-assemblages avec N_2C_4 , N_2C_5 et N_2O génèrent quantitativement après quelques heures à température ambiante les métallo-macrocycles correspondants à partir de solutions à 5 mM dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4, la formation des métallo-macrocycles de N_2C_2 et N_2C_3 requiert plusieurs jours à une température de 60°C. Cette impressionnante différence dans le temps nécessaire afin d'atteindre la formation quantitative des métallo-macrocycles peut être expliquée comme suit. Les diamines courtes telles que N_2C_2 et N_2C_3 peuvent

facilement former des amins cycliques. Des signaux pouvant correspondre à ces produits ont été observés par spectroscopie RMN ^1H . Il est très concevable, pour des raisons entropiques, que ces produits se forment plus rapidement que les métallo-macrocycles [1+1]. Ces amins peuvent ensuite se réarranger afin de conduire à la formation des métallo-macrocycles [1+1] avec une cinétique relativement lente comme observé lors de l'expérience. Il a été observé que l'ajout d'une amine catalyse la formation du métallo-macrocycle. La basicité de l'amine ajoutée peut servir à catalyser le passage de l'aminol à la diimine.

Des monocristaux ont été obtenus et permettent de confirmer la structure des métallo-macrocycles [1+1]. Ainsi, à partir de différentes expériences de cristallisation, différents types de monocristaux ont pu être obtenus dans le cas de **Zn.4-Me.N₂C₂**. Alors qu'une structure cristalline montre le macrocycle [1+1] bien que la qualité de l'analyse soit passable, l'analyse par radiocristallographie de rayons X sur les autres monocristaux révèle la structure du macrocycle [1+1] ayant réagi avec une molécule d'eau résultant en la formation d'un hémiaminal (Figure III, 12).

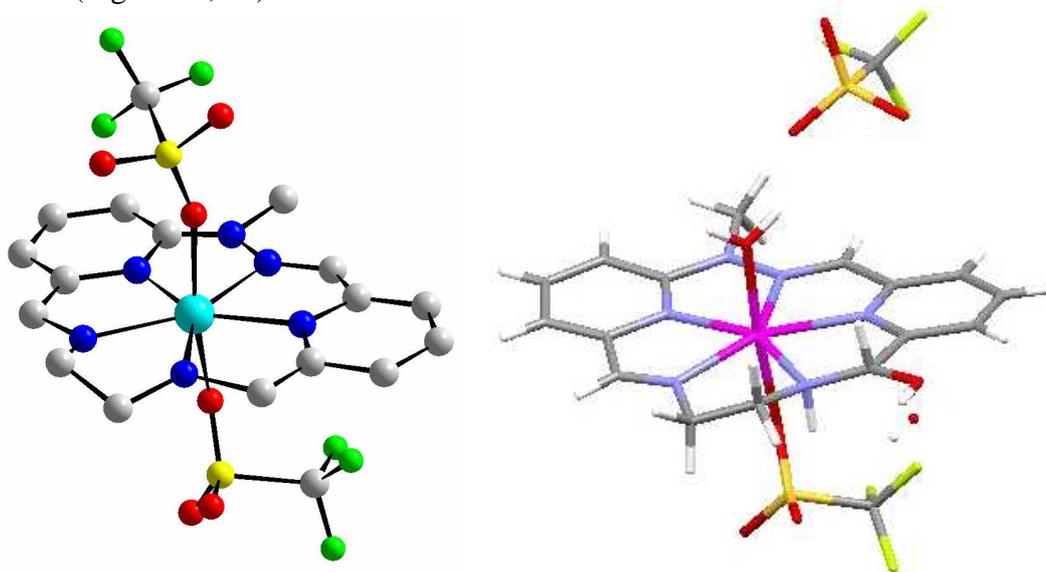


Figure III, 12 : Structure cristallines de **Zn.4-Me.N₂C₂** obtenues par diffraction de rayons X sur monocristaux. Les deux structures ont été obtenues à partir de deux expériences différentes de cristallisation. Gauche : structure cristalline du métallo-macrocycle diimine ; droite : structure cristalline du métallo-macrocycle comprenant un hémiaminal.

Alors que l'addition d'une molécule d'eau n'est pas observée en solution par spectroscopie RMN, l'analyse par spectrométrie MALDI-TOF montre clairement les masses correspondants à des produits d'addition avec une et deux molécules d'eau (voir chapitre VIII). Ceci montre bien que l'hémiaminal est énergétiquement accessible dans certaines conditions. Il est intéressant de voir que dans la structure cristalline obtenue, la molécule d'eau s'est additionnée sur l'imine la plus réactive. En effet, il a précédemment été observé que l'hydrazone centrale induit la dissymétrie des molécules, ce qui résulte en une réactivité différente des deux fonctions aldéhydes dans **4-Me**. Il est donc tout à fait concevable que la réactivité des imines soit également affectée par l'hydrazone. Ainsi on peut s'attendre à ce que l'imine qui soit du côté de l'aldéhyde soit plus déficiente en électrons que l'imine du côté de l'hydrazine. Cette différence de réactivité a déjà été observée lors de la formation de diimines acycliques (voir chapitre II). Ainsi, l'addition nucléophile d'une molécule d'eau devrait être plus favorable sur l'imine du côté de l'aldéhyde que sur celle se trouvant du côté de l'hydrazine. L'expérience confirme effectivement cette logique.

Il est à noter que certaines structures présentent une chiralité. Le cas de **Zn.4-Me.N₂C₃** illustre bien ce propos mais n'est pas isolé (Figure III, 13). Dans ce cas, des monocristaux ont pu être obtenus à partir de deux expériences différentes de cristallisation. Les deux structures obtenues par diffraction de rayons X présentent les mêmes caractéristiques structurales, démontrant ainsi la répétabilité de ces cristallisations. La coordination du centre métallique est la même que dans tous ces métallo-macrocycles et les deux structures montrent que les positions axiales sont occupées par deux différents groupes, un contre-ion triflate et une molécule d'eau.

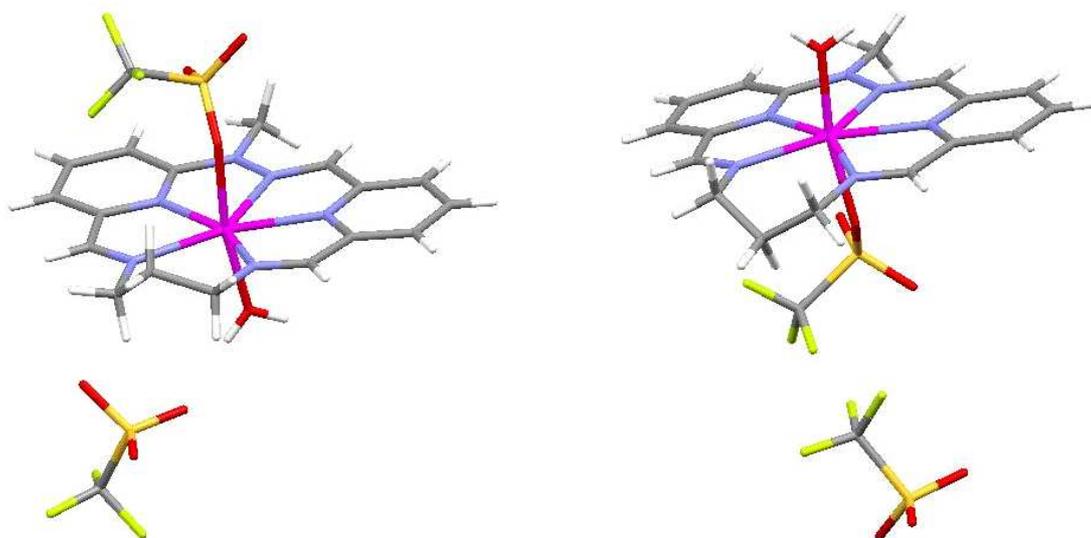


Figure III, 13 : Structures cristallines énantiomères de **Zn.4-Me.N₂C₃**. Chaque cristal est un racémique vrai.

La dissymétrie du ligand et la présence de deux ligands différents en position axiale rendent cette structure chirale. Cette chiralité peut être générée lors de la cristallisation, en fixant les ligands qui se trouvent en position axiale. L'observation de la structure cristalline montre en effet des liaisons hydrogène qui pourraient être à l'origine du choix de ces deux ligands en position axiale du métallo-macrocycle (Figure III, 14).

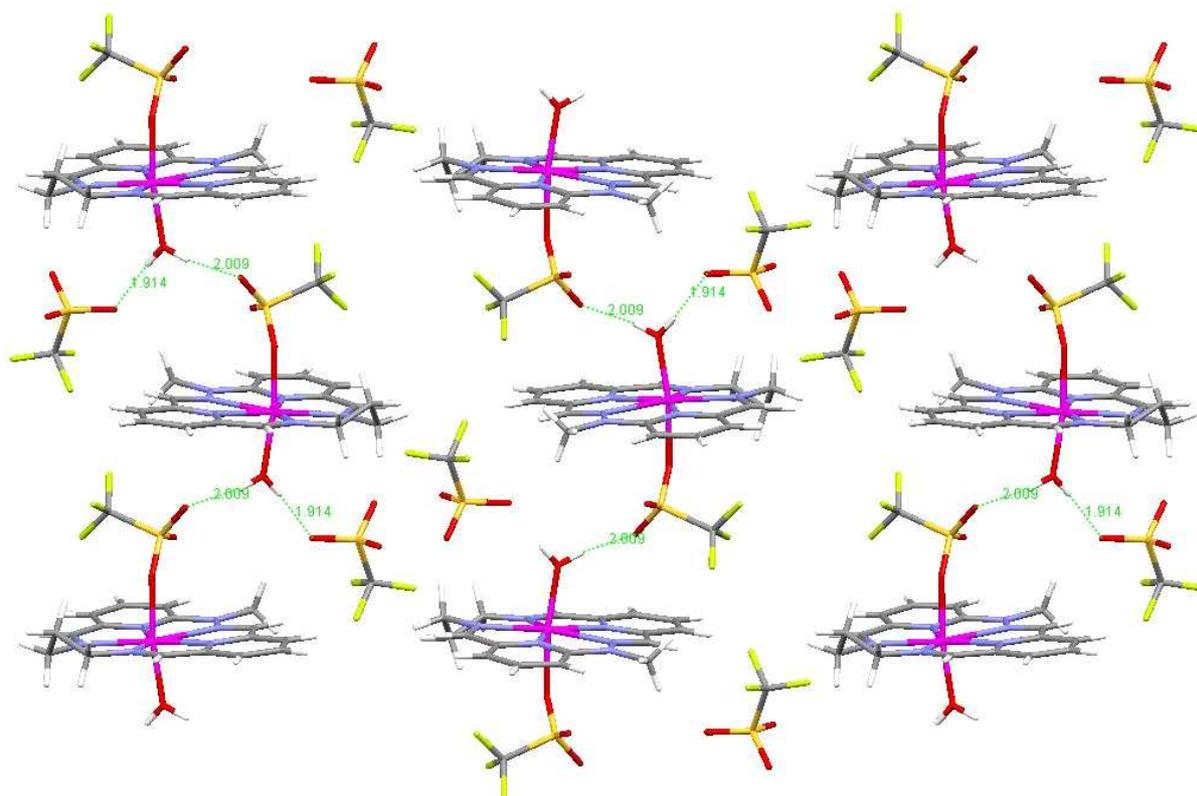


Figure III, 14 : Représentation de la structure cristalline de **Zn.4-Me.N₂C₃** en montrant les liaisons hydrogène intermoléculaires existant entre l'anion triflate et la molécule d'eau coordonnant le cation métallique. Ceci peut être à l'origine de la formation du métallo-macrocycle chiral à l'état solide. Les valeurs notées correspondent à la distance, exprimée en Angström, entre les deux atomes joints par la ligne pointillée verte.

Les macrocycles de type **Zn.4-Me.N₂C₂** incorporant un centre de chiralité ne présentent pas de diastéréoisomérisation observable en solution. En effet, les macrocycles **Zn.4-Me.N₂C₂Cy(-)** et **Zn.4-Me.N₂C₂Cy(+)** (Figure III, 15) devraient être diastéréoisomères dans le cas où le centre métallique présente une chiralité en solution.

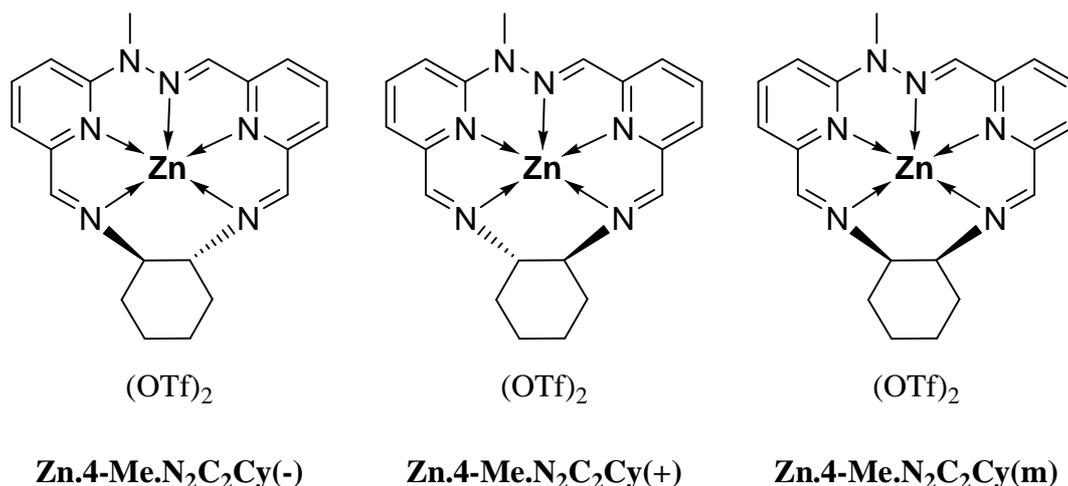


Figure III, 15 : Structures des métallo-macrocycles **Zn.4-Me.N₂C₂Cy(-)**, **Zn.4-Me.N₂C₂Cy(+)** et **Zn.4-Me.N₂C₂Cy(m)**. Le centre métallique peut présenter une chiralité, non représentée ici par souci de clarté, par la coordination de deux ligands différents en positions axiales (voir texte et Figure III, 13).

Or, les spectres de ces deux produits auto-assemblés, enregistrés par spectroscopie RMN ¹H, sont identiques. On peut donc en conclure que soit ces deux produits ne possèdent pas, en

solution, de chiralité au niveau du centre métallique, soit cette chiralité est « masquée » par des échanges très rapides des ligands axiaux en solution. Un autre point intéressant émergeant de la structure dissymétrique du ligand dialdéhyde est remarqué lors de l'auto-assemblage avec la *cis*-1,2-diaminocyclohexane qui est un composé méso. L'orthogonalité induite des plans de symétrie du dialdéhyde et de la diamine fait que le macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₂Cy(m)** résultant est chiral. On a donc généré un produit chiral à partir de deux molécules achirales par un processus d'auto-assemblage covalent. Des phénomènes similaires mais s'appliquant à une échelle supramoléculaire avaient précédemment été reportés.^{1, 86}

Des monocristaux ont également pu être obtenus, par diffusion lente de diisopropyléther à une solution du métallo-macrocycle dans des mélanges CHCl₃/CH₃CN, dans les cas de **Zn.4-Me.N₂C₄** et **Zn.4-Me.N₂C₅**. Les analyses par radiocristallographie de rayons X ont permis de révéler la structure du métallo-macrocycle diimine (Figure III, 16).

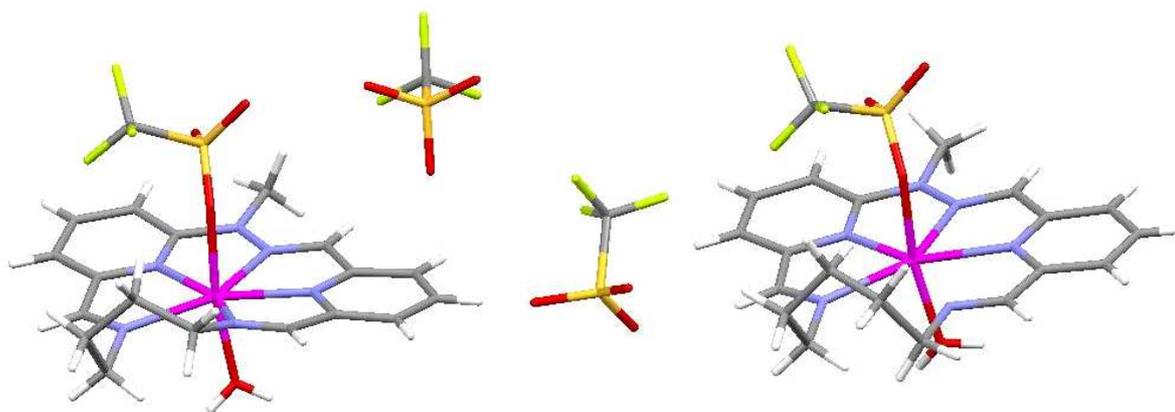


Figure III, 16 : Structures cristallines de **Zn.4-Me.N₂C₄** (gauche) et **Zn.4-Me.N₂C₅** (droite) obtenues par radiocristallographie de rayons X sur monocristaux.

Ces structures cristallines démontrent toutes deux l'obtention des métallo-macrocycles [1+1] formés par réaction de condensation entre les fonctions aldéhydes et amines. Ceci confirme les caractérisations de ces produits qui ont été réalisées en solution par spectroscopie RMN et spectrométrie de masse MALDI-TOF. La géométrie de coordination du centre métallique est basée sur une géométrie de bipyramide à base pentagonale. La coordination pentagonale est assurée par les trois azotes du ligand ainsi que les deux azotes des imines formées lors de l'auto-assemblage. Selon la nature de la diamine, ce pentagone est plus ou moins déformé. Des différences peuvent d'ores et déjà être observées dans les structures cristallines rapportées ci-dessus mais ces caractéristiques fines seront expliquées et exploitées dans le prochain chapitre.

Alors que la diamine **N₂O** génère également la formation du métallo-macrocycle correspondant **Zn.4-Me.N₂O** (voir partie expérimentale), l'utilisation de diamines plus longues telles que la 1,2-bis(2-aminoéthoxy)éthane **N₂O₂** et la 4,7,10-trioxa-1,13-tridécanediamine **N₂O₃** génère la formation d'un mélange de produit comme en atteste les analyses par RMN ¹H (spectres non présentés). Ceci témoigne certainement du fait que ces diamines ne sont pas géométriquement adaptées à la formation du métallo-macrocycle [1+1]. D'autres types de structures deviennent ainsi énergétiquement accessibles et sont formées lors de l'auto-assemblage. Un phénomène intéressant est remarqué lors de l'auto-assemblage entre **Zn.4-Me** et **N₂NH**. Alors que la réaction est complète puisqu'il n'y a plus de pic correspondant aux fonctions aldéhydes observables en RMN ¹H, il n'y a qu'un signal correspondant à l'imine. L'analyse par spectrométrie de masse MALDI-TOF montre effectivement la présence du macrocycle [1+1]. L'explication de cette ambiguïté a alors été apportée par l'obtention de la structure cristalline par radiocristallographie de rayons X sur monocristaux (Figure III, 17).

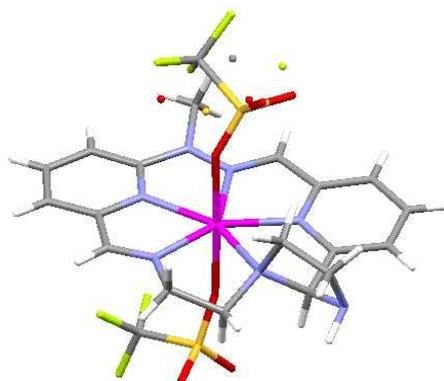


Figure III, 17 : Structure cristalline de **Zn.4-Me.N₂NH** obtenue par radiocristallographie de rayons X sur monocristaux montrant la contraction opérée par la formation d'un aminor.

Cette structure cristalline montre en effet que le métallo-macrocyclo [1+1] ne comporte qu'une seule imine alors que l'autre site s'est réarrangé en formant un aminor. Cette contraction de macrocyclo a déjà été observée dans d'autres systèmes⁵² et est particulièrement intéressante puisqu'elle illustre le fait qu'une réaction chimique se produit afin de soulager une contrainte géométrique, ici la tension du métallo-macrocyclo diimine.

2. Métallo-macrocyclo de mercure

L'auto-assemblage des complexes métalliques **Hg.4** avec les mêmes diamines a également été testé. Alors que l'utilisation de la diamine **N₂C₂** n'a pas conduit à la formation du métallo-macrocyclo correspondant, probablement pour des raisons de non-complémentarité géométrique, les diamines **N₂C₃**, **N₂C₄**, **N₂C₅** et **N₂O** conduisent à la formation des métallo-macrocyclo [1+1] correspondants (Figure III, 18).

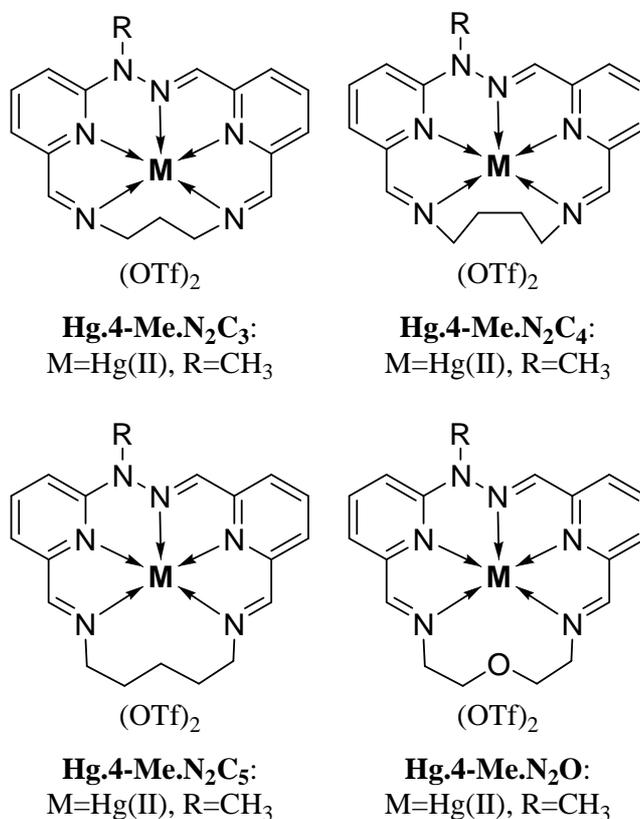


Figure III, 18 : Structures des métallo-macrocyclo [1+1] formés par réaction des complexes **Hg.4** avec différentes diamines.

La caractérisation de ces produits a été faite en utilisant la spectroscopie RMN 1D et 2D ainsi que la spectrométrie de masse MALDI-TOF. De plus, des monocristaux de **Hg.4-Me.N₂C₄** ont pu être obtenus par diffusion lente de diisopropyléther dans une solution du produit dans CHCl₃/CH₃CN. La structure cristalline obtenue par diffraction de rayons X montre clairement le métallo-macrocycle [1+1] auto-assemblé par la formation de deux imines (Figure III, 19).

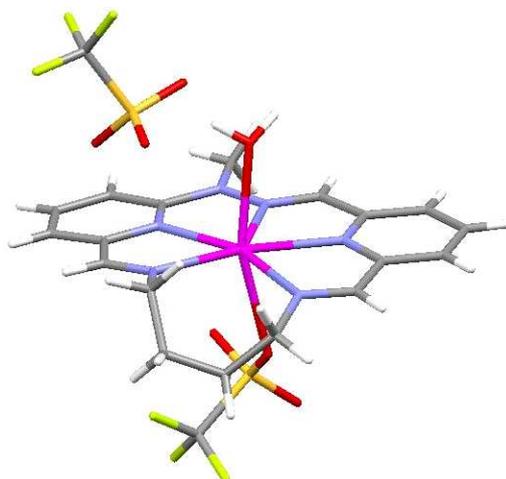


Figure III, 19 : Structure cristalline de **Hg.4-Me.N₂C₄** obtenue par radiocristallographie de rayons X sur monocristaux.

Le mode de coordination du centre métallique est le même que celui des métallo-macrocycles de zinc. Il s'agit d'une bipyramide à base pentagonale formée des cinq azotes du ligand ainsi que d'une molécule d'eau et un contre-ion triflate, tous deux en position axiale.

Là encore, des différences dans les cinétiques de formation sont observées. Ainsi, alors que **Hg.4-Me.N₂C₄** se forme à température ambiante, il est nécessaire de chauffer pendant quelques heures les expériences d'auto-assemblage conduisant à la formation de **Hg.4-Me.N₂C₃** et **Hg.4-Me.N₂C₅**.

3. Métallo-macrocycles de plomb

Les complexes métalliques **Pb.4** possèdent également une forme en « U » plaçant les fonctions aldéhydes à proximité l'une de l'autre ce qui est favorable à la formation de structures macrocycliques.

L'ajout de la diamine **N₂C₂** induit la formation d'un précipité à partir d'une solution CDCl₃*/CD₃CN: 6/4. L'analyse directe de ce précipité par la méthode de spectrométrie de masse MALDI-TOF en phase solide révèle la présence de macrocycle [2+2] (voir partie expérimentale). Ceci dénote d'une difficulté d'accéder à la structure du macrocyle [1+1]. En effet, il est compréhensible, en se basant sur une simple modélisation moléculaire, que cette diamine ne soit pas géométriquement adaptée aux caractéristiques structurales du complexe métallique **Pb.4-Me**. Par contre, l'ajout des diamines **N₂C₃**, **N₂C₄**, **N₂C₅**, **N₂O**, **N₂NH**, **N₂O₂** et **N₂O₃** génère la formation des métallo-macrocycles [1+1] correspondants (Figure III, 20).

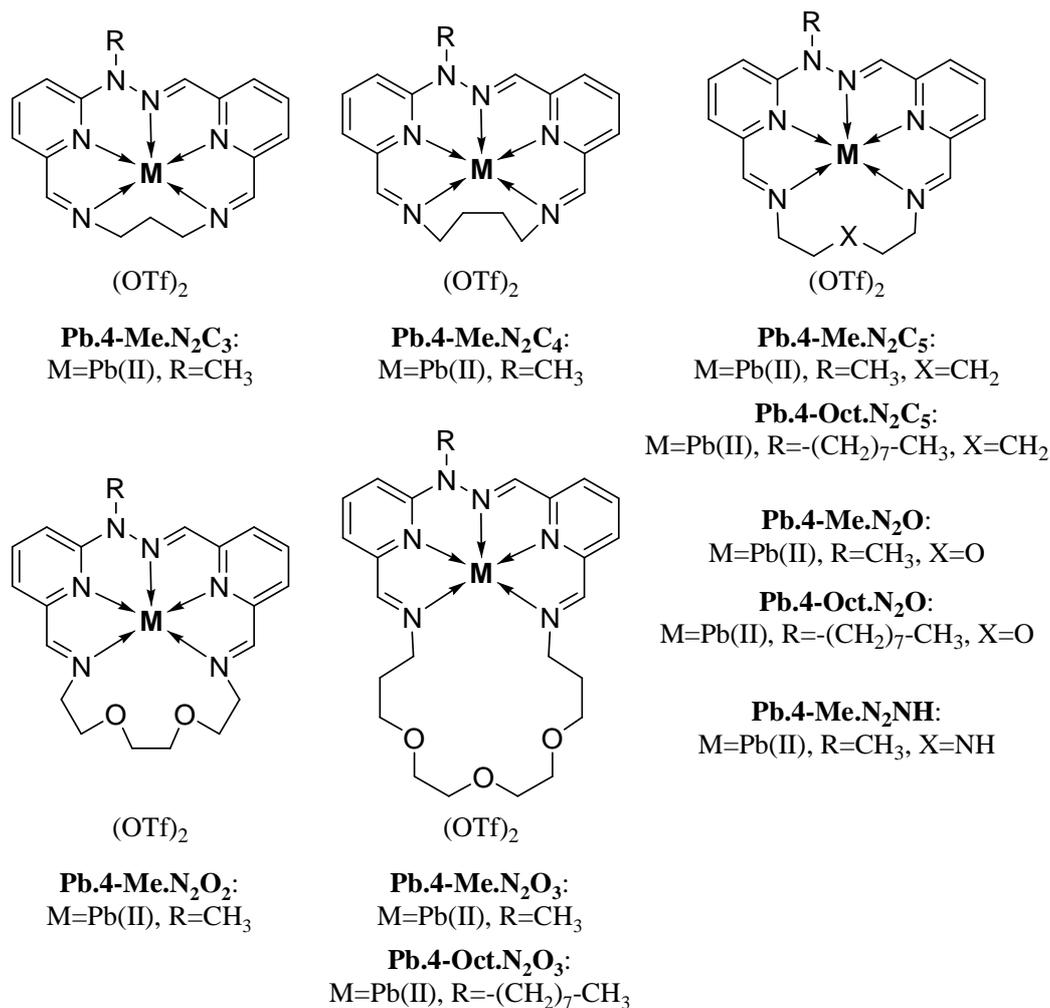


Figure III, 20 : Structures des métallo-macrocycles [1+1] formés par réaction des complexes **Pb.4** avec différentes diamines.

Quelques particularités sont intéressantes à noter car elles reflètent certaines propriétés qui seront utilisées dans la suite de ce manuscrit. La première réside dans le fait qu'un mélange de **Pb.4-Me** et **N₂C₃** conduise au métallo-macrocycle [1+1] **Pb.4-Me.N₂C₃**. De simples modèles géométriques montrent pourtant que la diamine **N₂C₃** n'est pas géométriquement bien adaptée au complexe **Pb.4-Me**. L'expérience toutefois démontre que l'auto-assemblage de ces deux éléments conduit à la formation de ce macrocycle. L'obtention de la structure cristalline par radiocristallographie de rayons X sur monocristaux a permis de comprendre l'origine de ce décalage entre théorie et expérience. Cette structure est très particulière puisque le centre métallique n'est pas dans le plan du ligand mais s'en écarte significativement. Alors que les modèles prenaient pour hypothèse le mode de coordination bipyramide à base pentagonale, cette structure montre une déformation notable afin de minimiser les contraintes géométriques qui autrement auraient empêché la formation de ce métallo-macrocycle (Figure III, 21). La différence entre théorie et expérience est donc due à la faculté d'adaptation structurale de ce métallo-macrocycle qui a déjà été observée dans d'autres types de structures.⁸⁷

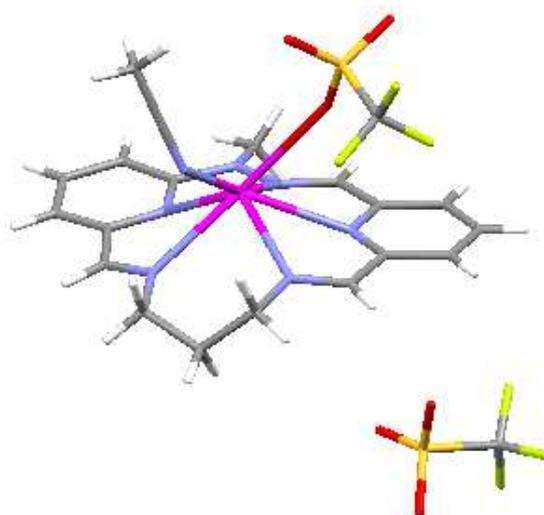


Figure III, 21 : Structure cristalline de **Pb.4-Me.N₂C₃** obtenue par radiocristallographie de rayons X sur monocristaux montrant que le centre métallique s'écarte du plan du ligand qui forme une cavité trop petite pour le cation Pb(II).

La deuxième particularité de ces métallo-macrocycles de plomb issus du ligand **4** est illustrée par l'obtention du macrocycle **Pb.4-Me.N₂NH**. Alors qu'une contraction de cycle était observée, aussi bien en solution que dans l'état solide, dans le cas de **Zn.4-Me.N₂NH**, les études par spectroscopie RMN en solution montrent bien, dans ce cas, l'obtention du métallo-macrocycle [1+1] comprenant deux imines. Ceci est confirmé par l'obtention d'une structure cristalline obtenue par radiocristallographie de rayons X sur monocristaux (Figure III, 22).

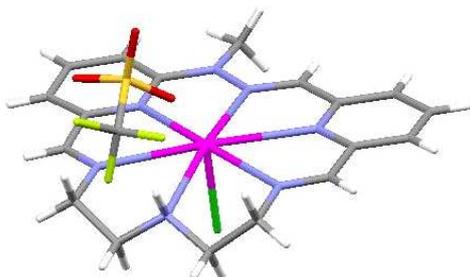


Figure III, 22 : Structure cristalline de **Pb.4-Me.N₂NH** obtenue par radiocristallographie de rayons X sur monocristaux.

Cette structure confirme la présence de deux imines et montre que le groupe NH de la diamine apporte une coordination supplémentaire au centre métallique. Le mode de coordination est basé sur une pyramide à base hexagonale. La base est constituée des six azotes composant le ligand et une position axiale est occupée par un atome de chlore qui provient certainement du solvant (CHCl₃). Une interaction faible existe à l'autre position axiale avec le contre-ion triflate dont l'oxygène se trouve à 3,39 Å. L'obtention de ce macrocycle confirme le fait que la réaction de formation de l'aminal décrit dans le cas de **Zn.4-Me.N₂NH** est contrôlée par la géométrie du complexe métallique. La contrainte conformationnelle imposée par la taille du cation métallique sur la chaîne de la diamine induit une réaction de formation d'aminal dans le cas du métallo-macrocycle de zinc.

La dernière particularité observée avec ces complexes métalliques de plomb est l'obtention de métallo-macrocycles [1+1] avec des diamines telles que **N₂O₂** et **N₂O₃**. Là encore, alors que dans le cas du zinc des mélanges étaient générés lors de l'auto-assemblage, les métallo-macrocycles [1+1] se forment spontanément et quantitativement dans le cas du plomb. L'obtention de la structure cristalline du métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂O₂** permet d'expliquer ce fait expérimental. La structure à l'état solide du métallo-macrocycle montre le

mode de coordination classique de la bipyramide à base pentagonale (Figure III, 23). Cependant un oxygène de la chaîne se positionne vers le centre métallique, à une distance de 3,06 Å, alors que le second s'en éloigne et se trouve à une distance de 4,36 Å.

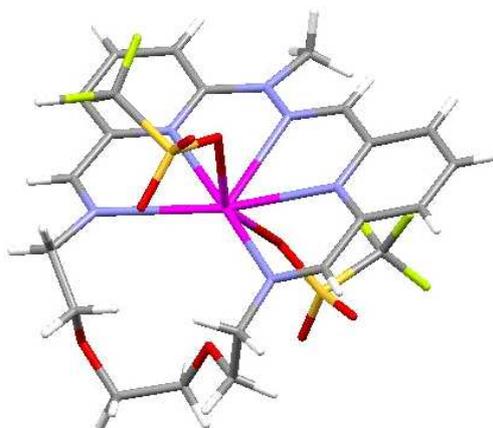


Figure III, 23 : Structure cristalline de **Pb.4-Me.N₂O₂** obtenue par radiocristallographie de rayons X sur monocristaux.

Le positionnement bien particulier des atomes d'oxygène de la chaîne suggère qu'une coordination supplémentaire du cation Pb(II) est fournie par un des atomes d'oxygène. En effet, la distance observée de 3,06 Å entre cet atome et le cation Pb(II) n'est qu'un peu plus grande que les distances azote-plomb qui se situent dans la gamme 2,62-2,90 Å. Le second atome d'oxygène est, quant à lui, forcé de s'éloigner du centre métallique pour des raisons probablement géométriques ; la chaîne serait trop tendue si les deux atomes d'oxygènes se plaçaient dans le plan central de coordination. Cette coordination supplémentaire semble donc apporter une stabilisation significative au métallo-macrocycle [1+1] puisque c'est le seul produit qui se forme lors de l'auto-assemblage alors qu'un mélange était généré dans le cas du zinc. Dans ce dernier cas en effet, on peut concevoir que, le complexe étant plus petit, les contraintes géométriques prennent le pas et rendent beaucoup moins favorable la structure du macrocycle [1+1].

Ces trois exemples montrent ainsi que les métallo-macrocycles de plomb ont un mode de coordination beaucoup plus « souple » et adaptable que ceux de zinc et de mercure.

C. Applications envisagées de ces macrocycles

L'obtention de macrocycles [2+2] à partir du dialdéhyde **9** et de diverses diamines est tout particulièrement intéressant car de telles structures possèdent une cavité où pourrait se loger d'autres molécules. Ceci a déjà été utilisé afin de réaliser un auto-assemblage de rotaxanes sous contrôle thermodynamique.⁸⁸⁻⁹² De plus, l'empilement de ces macrocycles pour former des colonnes peut potentiellement conduire à la formation de diverses structures auto-organisées fonctionnelles telles que des gels,⁹³ des cristaux liquides discotiques^{94, 95} ou encore des canaux. La fonctionnalisation de ces macrocycles auto-assemblés est cependant nécessaire afin d'améliorer les propriétés physiques (solubilité, températures de changement de phase, etc). Malheureusement, il a été impossible de fonctionnaliser le dialdéhyde et la fonctionnalisation de la diamine semble diminuer considérablement la formation des colonnes.

L'étude de l'utilisation de ces macrocycle [2+2] s'est donc portée principalement sur la formation de complexes « hôte-invité ».⁹⁶ Il a ainsi été envisagé d'insérer au sein de la diamine des unités pouvant induire la reconnaissance de certaines molécules « invitées » par empilement de molécules aromatiques lorsqu'elles forment un macrocycle [2+2]. La structure

générée serait donc celle d'un pseudo-rotaxane qui est une topologie particulièrement intéressante puisqu'elle peut conduire à divers types de molécules topologiquement non triviale telles que des caténanes et des rotaxanes.^{88-92, 97-99} Les macrocycles $9_2.(N_2Ph)_2$ et $9_2.(N_2An)_2$ ont été formés par la formation d'imines entre **9** et les diamines correspondantes (Figure III, 24).

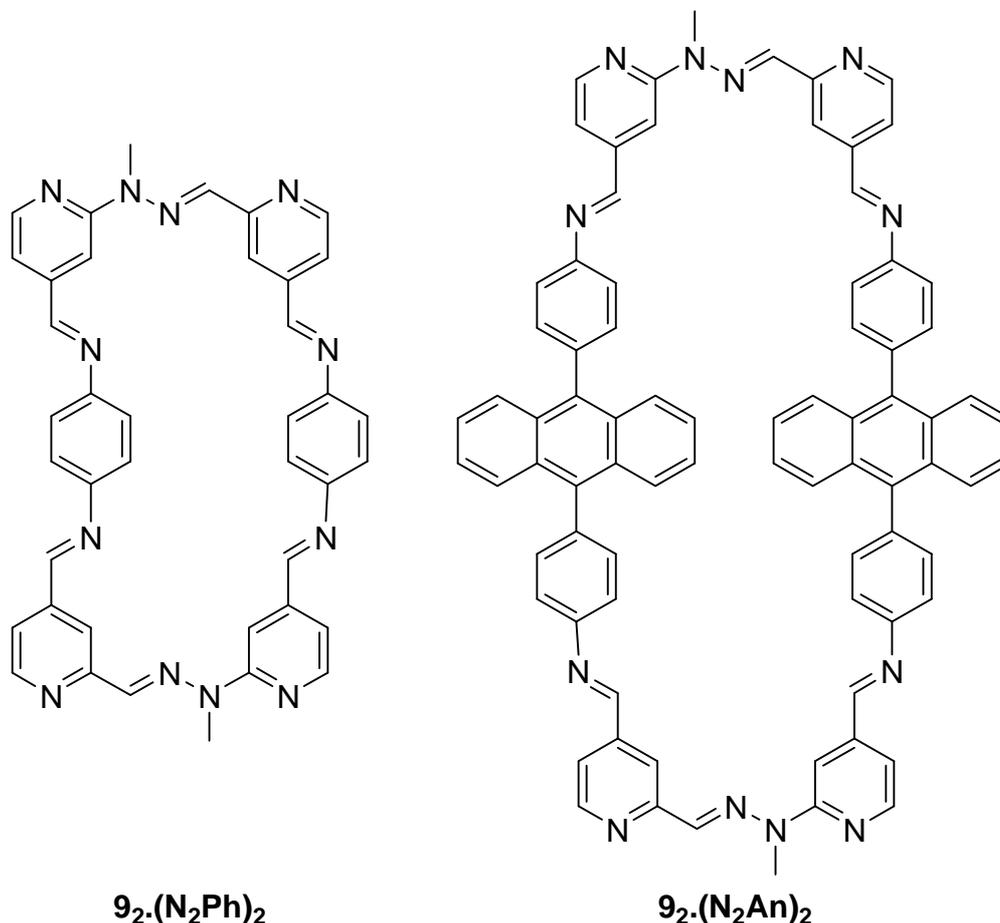


Figure III, 24 : Structures de macrocycles [2+2] envisagés pour la formation, par empilement d'unités aromatiques, de complexe d'inclusion de type pseudo-rotaxane.

Malheureusement, ces produits sont insolubles dans les solvants organiques usuels et l'ajout de molécule déficiente en électrons pouvant s'intercaler, telle que la paraquat, ne s'est pas traduit pas une amélioration de la solubilité. La formation de macrocycle à partir de **9** et du bromure d'éthyldium a également été envisagée et testée mais sans succès. Ce projet n'a pas été poursuivi. Des travaux exploratoires de synthèse, visant à améliorer la solubilité de ces produits, seraient certainement à mener afin de traduire le potentiel du dialdéhyde **9** à former facilement des macrocycles [2+2] en l'auto-assemblage de pseudo-rotaxane.

III. Structures polymériques auto-assemblées

Les dialdéhydes en « W » ont leurs fonctions aldéhyde qui pointent dans des directions opposées. De plus, elles sont beaucoup plus éloignées que dans le cas des dialdéhyde en « U ». Ainsi, alors que la distance entre les carbones des aldéhydes est de 6,5 Å dans **Pb.4-Me** et de 5,2 Å dans **Zn.4-Me**, elle est de 11,7 Å dans **4-Me**.¹⁰⁰ Cette géométrie en « W » devrait favoriser la formation de chaînes par rapport à la formation de cycles. Bien que la formation de cycles soit toujours favorisée d'un point de vue de l'entropie, l'entropie conformationnelle pénalise fortement les structures cycliques lorsque celles-ci ne sont pas géométriquement

adaptées. Ceci à ainsi pour résultat d'abaisser la valeur de la concentration effective. Les auto-assemblages conduisent ainsi plus facilement à la formation de polymères.

A. Polymères dynamiques polyimines

1. Auto-assemblage entre dialdéhydes en « W » et diverses diamines

L'auto-assemblage entre les dialdéhydes en « W » **4** et différentes diamines a donc été investigué. Comme démontré précédemment, la réaction de formation d'imines est dans tous les cas complète comme le prouve les analyses par spectroscopie RMN. Cependant, les spectres RMN obtenus sont très fortement dépendant de la concentration. A titre d'exemple, l'influence de la concentration sur l'auto-assemblage entre **4-Me** et N_2O_3 est montré dans la figure III, 25.

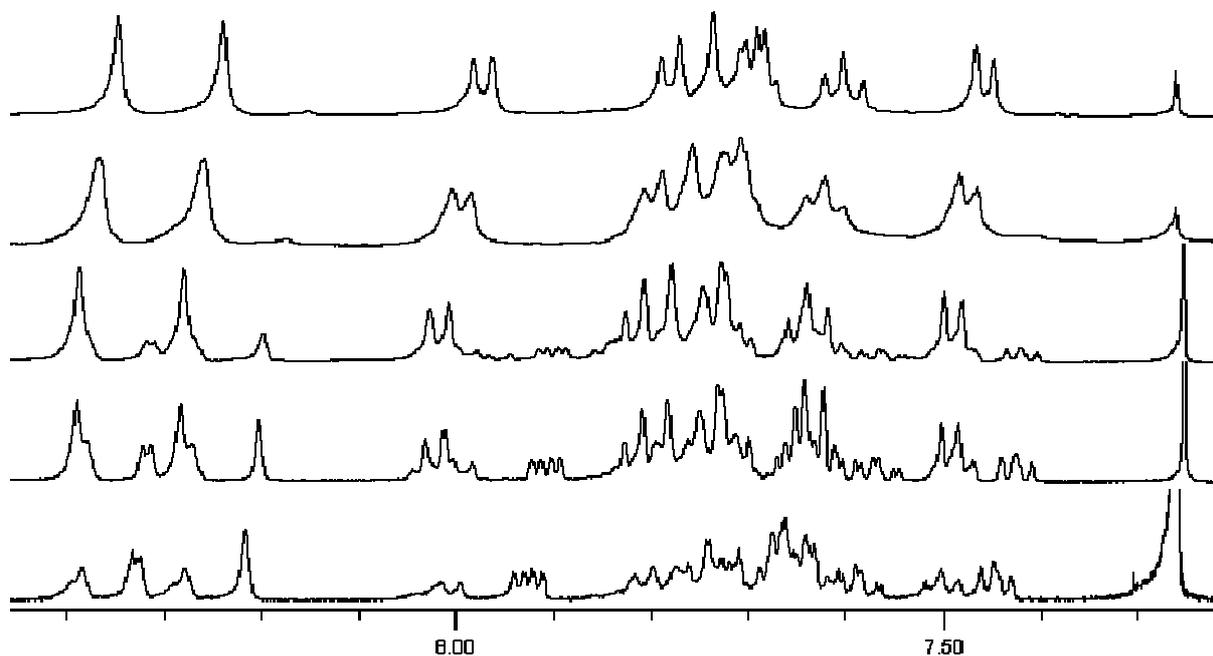


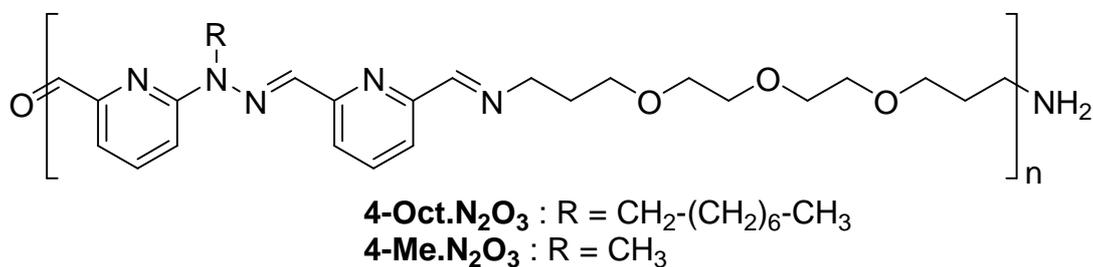
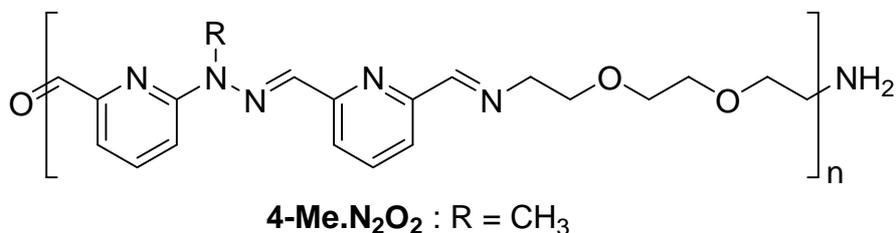
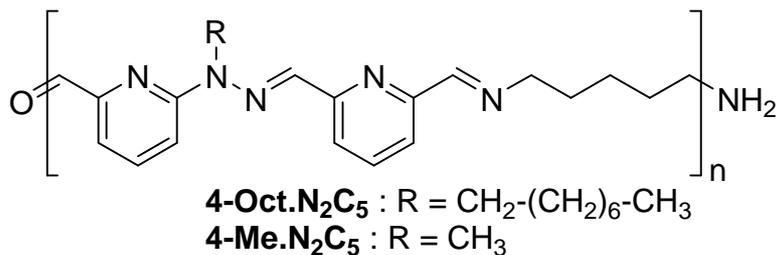
Figure III, 25 : Spectres RMN montrant l'influence de la concentration sur l'auto-assemblage entre **4-Me** et N_2O_3 dans $CDCl_3^*$. De bas en haut : 5, 25, 50, 100 et 200 mM.

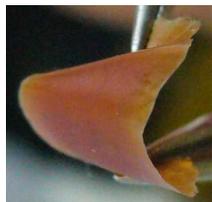
Cet exemple est représentatif des différents essais réalisés. Les spectres RMN concernant les auto-assemblages entre **4-Me** et N_2C_5 , **4-Me** et N_2O_2 , **4-Oct** et N_2C_4 , **4-Oct** et N_2C_5 , **4-Oct** et N_2O_3 sont reportés dans la partie expérimentale.

Les analyses par spectrométrie de masse MALDI-TOF sur des solutions à 5 mM montrent la présence de macrocycles [1+1] et [2+2] et, dans certains cas, d'oligomères non-cycliques (voir chapitre VIII).

Ces analyses semblent suggérer un changement constitutionnel du système en fonction de la concentration. En effet, il est connu que la concentration peut grandement impacter le résultat d'un auto-assemblage. Les équilibres thermodynamiques chaînes-cycles sont régité par la concentration. Chaque structure moléculaire défini une concentration effective propre qui est le résultat de sa rigidité structurale. C'est donc cette concentration effective qui va définir la robustesse d'un auto-assemblage par rapport à la concentration. Lorsque la concentration du milieu est inférieure à la concentration effective, l'auto-assemblage conduira principalement à la formation d'espèces cycliques alors qu'une concentration supérieure à la concentration effective induira la formation préférentielle de chaînes au détriment des cycles. On observe ici une analogie entre la concentration effective et l'effet chélate précédemment introduit.

L'indice qui fait penser à un changement constitutionnel macrocycle-polymère dans ces cas est l'obtention de films après évaporation du solvant. L'obtention de films suggère très fortement la formation de polymères. Les températures de transition de phase ont pu être mesurées (Figure III, 26).



Polymère	T _g (°C)	Caractéristiques des films	Photographie des films
à température ambiante			
4-Oct.N₂C₄	/	Rigide	
4-Oct.N₂C₅	26.5	Rigide Cassant	

4-Oct.N₂O₃ -9.9 Flexible, étirable



4-Me.N₂O₃ 26.0 Rigide
Non cassant



Figure III, 26 : Structures des polymères étudiés résultants des auto-assemblages entre les dialdéhydes **4** et différentes diamines (haut) et caractéristiques des films correspondants (tableau du bas).

On s'aperçoit que la présence de la chaîne octyle sur le dialdéhyde abaisse considérablement la température de transition vitreuse. De même, l'utilisation de diamine comprenant des unités oxyde d'éthylène provoque le même effet par rapport aux diamines comportant uniquement une chaîne alkyle. Il est important de remarquer que le matériau **4-Oct.N₂O₃** a un comportement visco-élastique et présente des propriétés d'auto-réparation.¹⁰¹⁻¹⁰⁷ En effet, il a été constaté que lorsque deux morceaux de ce film sont mis en contact prolongé (quelques heures), une « soudure » a lieu spontanément.

Ces analyses et observations semblent donc montrer une transition constitutionnelle, entre macrocycles et polymères, contrôlée par la concentration. Alors que les premiers sont les produits majoritaires à 5 mM, les derniers deviennent majoritaires à partir de 50 mM. Ces objets étant assemblés par des liaisons covalentes réversibles de type imine, des expériences de concentration et de dilution ont été menées et ont confirmées l'adaptation constitutionnelle à la concentration. Ainsi, la concentration d'une solution contenant ces macrocycles génère les polymères correspondant alors que la dilution d'une solution contenant ces polymères, ou même une mise en solution des films, conduit à la formation des macrocycles correspondants. La concentration est donc un moyen permettant de contrôler la constitution de ce système covalent dynamique.

Il est important de noter d'ores et déjà que ce comportement est particulier aux dialdéhydes en « W » **4**. En effet, les macrocycles formés à partir des dialdéhydes en « U » **M.4** et **9** ne montrent pas ce type de transition dans la plage de concentration 5-50 mM. Ceci s'explique, là encore, en utilisant la notion de concentration effective. Ces structures en « U » étant beaucoup plus rigide et mieux préorganisées, c'est-à-dire mieux programmées à générer des assemblages cycliques, leur concentration effective est beaucoup plus élevée que celles des dialdéhydes en « W ».

L'auto-assemblage de **4** avec **N₂O** est un cas particulier puisque la spectroscopie RMN ne montre pas de transition sur la gamme de concentration 5-50 mM. Un seul produit est formé et la spectrométrie de masse l'identifie comme étant le macrocycle [2+2] **(4-Me)₂.(N₂O)₂**. La spectroscopie RMN DOSY confirme que l'objet auto-assemblé a une taille pouvant correspondre à la structure macrocyclique et qui ne change quasiment pas avec la concentration : le rayon hydrodynamique mesuré à 5 mM est de 6,3 Å et de 6,7 Å à 50 mM. Cette particularité témoigne ainsi d'une configuration des imines et/ou d'une conformation particulière et stabilisante de la molécule. L'observation, par spectroscopie RMN ¹H, de quatre signaux imines corrobore cette hypothèse.

2. Analyses par spectroscopie RMN DOSY

La spectroscopie RMN DOSY permet d'obtenir des informations sur le nombre et la taille des objets présents en solution.^{108, 109} Plusieurs utilisations en ont déjà été faites en chimie supramoléculaire.^{110, 111} La RMN DOSY a également servi à l'étude de polymères, et notamment à la détermination des poids moléculaires.^{112, 113} Le coefficient de diffusion obtenu par cette technique permet ensuite d'obtenir le rayon hydrodynamique correspondant en utilisant la relation de Stokes-Einstein (Equation III, 1).

$$D = \frac{kT}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r_H}$$

Equation III, 1 : Equation de Stokes-Einstein. D représente le coefficient de diffusion du soluté, k la constante de Boltzmann, T la température, η la viscosité du solvant et r_H le rayon hydrodynamique du soluté.

L'analyse de **4-Me.N₂O₃** montre à 5 mM des objets de petites tailles ayant un rayon hydrodynamique de 8,2 Å ($D = 490 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$) (voir chapitre VIII). Ces tailles sont tout à fait compatibles avec la présence de macrocycles [1+1] et/ou [2+2].¹¹⁴ L'analyse de **4-Me.N₂O₃** à 50 mM montre cette fois des objets ayant un rayon hydrodynamique de 40 Å ($D = 100 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$). Il n'est pas, dans ce cas, envisageable d'attribuer cette taille à un macrocycle [1+1] ou [2+2]. Ceci constitue donc une première preuve de la formation d'assemblages linéaire acycliques, c'est-à-dire de polymères. Un phénomène intéressant est également observé lors de l'analyse de ce même échantillon **4-Me.N₂O₃** trois semaines après sa préparation. En effet, les rayons hydrodynamiques obtenus sont alors de 100 Å ($D = 40 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$). Ceci suggère qu'outre la démonstration de la transition constitutionnelle entre cycles et chaînes, une agrégation des chaînes a lieu avec une cinétique relativement lente. Comme il a été démontré précédemment, les molécules **4** et **9** peuvent conduire à des agrégations par des phénomènes d'empilement d'unités aromatiques. Ce phénomène pourrait également être responsable ici de l'agrégation des chaînes polymères. Les spectres obtenus par spectroscopie RMN et rapportés dans la figure III, 25 montrent d'ailleurs un léger déplacement vers les champs forts des signaux attribués à l'assemblage polymérique lorsque la concentration est augmentée, ce qui peut être expliqué par un effet de courant de cycle^{115, 116} lors de l'agrégation des chaînes formées.

3. Analyses par diffusion de neutrons aux petits angles (SANS)

La diffusion de neutrons aux petits angles est une méthode puissante permettant l'analyse de structures nano et mésoscopique. Différents polymères dynamiques ont déjà été étudiés par cette technique, qu'ils soient supramoléculaires¹¹⁷⁻¹¹⁹ ou covalents.^{107, 120}

Les produits **4-Oct.N₂O₃**, **4-Oct.N₂C₅** et **4-Me.N₂O₃** en solution dans CDCl₃ ont ainsi été étudiés par cette méthode au laboratoire Léon Brillouin à Saclay. A 5 mM, les courbes de diffusion montrent un signal, de très faible intensité, indépendant de l'angle de diffusion, ce qui montre la présence d'espèces non agrégées de faible masse. Ceci constitue donc un élément de plus en faveur de la formation, à faible concentration, de macrocycles [1+1] et/ou [2+2]. Les analyses faites à plus fortes concentrations montrent clairement la formation de polymères. La figure III, 27 représente les courbes de diffusion de l'assemblage **4-Oct.N₂O₃** à différentes concentrations et à une température de 25°C. Les courbes de diffusion des assemblages **4-Oct.N₂C₅** et **4-Me.N₂O₃** se trouvent dans la partie expérimentale.

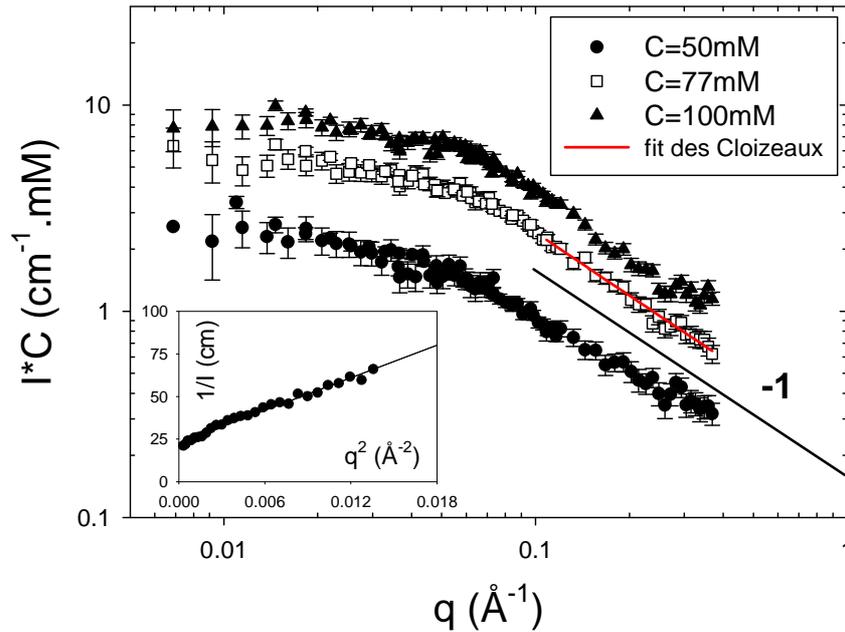


Figure III, 27 : Courbes de diffusion d’une solution de **4-Oct.N₂O₃** dans CDCl₃ à différentes concentrations et à une température de 25°C. Pour la clarté, la représentation I(q)×C a été choisie afin de décaler les courbes les unes par rapport aux autres. La ligne rouge continue représente la corrélation des données faites avec l’équation III, 3 dans la gamme de grands vecteur de diffusion q. L’encart représente la variation de 1/I par rapport à q² à la concentration de 50 mM.

Toutes les courbes de diffusion obtenues montrent les mêmes caractéristiques. Un régime de Guinier est observé aux faibles valeurs de q, ce qui correspond à une taille finie des objets diffusant le rayonnement neutron, suivi d’un régime dont la dépendance de l’intensité diffusée par rapport à q peut être décrite par une régression en puissance dont l’exposant est -1. Les données obtenues aux faibles valeurs de q peuvent être corrélées avec l’expression mathématique décrite dans l’équation III, 2.^{117, 118, 121}

$$\frac{1}{I(q)} = \frac{1}{I(0)} \left(1 + q^2 \frac{R_G^2}{3} \right)$$

Equation III, 2 : Equation utilisée lors du traitement des données de diffusion aux faibles valeur de q. R_G représente le rayon de giration des objets diffractant, I(q) les intensités diffractées en fonction de q, q le vecteur de diffusion.

L’encart de la figure III, 27 montre une relation typique entre 1/I et q² à 50 mM et la corrélation obtenue en appliquant l’équation III, 2. L’extrapolation de l’intensité diffusée à q=0, I(0), fournit une valeur correspondant à la masse moyennée en masse des particules, M_w (voir partie expérimentale, général). Le tableau III, 1 résumé les valeurs obtenues de R_G et M_w pour tous les cas étudiés.

Tableau III, 1 : Effet de la concentration et de la température sur le rayon de giration, R_G, les masses moyennes en masse, M_w, la longueur de contour, L, et le degré de polymérisation.

Polymère	T (°C)	Concentration (mM)	R _G (Å)	M _w (g.mol ⁻¹)	L (Å)	DP _w
4-Oct.N₂O₃	25	50	20,4	2200	70,7	4,0
4-Oct.N₂O₃ déshydraté	25	50	25,0	2472	86,6	4,5

4-Oct.N₂O₃	25	77	19,2	2291	66,5	4,2
4-Oct.N₂O₃	25	100	18,2	2053	62,9	3,7
4-Oct.N₂O₃	52,3	50	22,4	1705	77,5	3,1
4-Oct.N₂O₃	52,3	77	16,9	1486	58,7	2,7
4-Oct.N₂O₃	52,3	100	15,8	1160	54,6	2,1
4-Oct.N₂O₃ déshydraté	60	100	15,8	1867	54,7	3,4
4-Oct.N₂C₅	25	50	22,2	2375	77,0	5,5
4-Oct.N₂C₅	25	100	20,8	2491	71,9	5,8
4-Me.N₂O₃	25	100	22,8	1776	78,9	3,9
4-Me.N₂O₃	25	200	17,1	1289	59,2	2,8

Dans la gamme des grandes valeurs de q , les courbes peuvent être modélisées par un modèle de bâtonnets localement rigides. La figure III, 27 représente une corrélation réalisée en suivant la loi de des Cloizeaux,¹²² adaptée au modèle des particules rigides et valide pour $qL_p > 2$, où L_p est la longueur de persistance et L la longueur de contour.

$$P(q) = \frac{\pi}{qL} + \frac{2}{3q^2 L_p L}$$

Equation III, 3 : Equation de la loi des Cloizeaux adaptée au modèle des particules rigides.

En utilisant l'équation III, 3, on peut déterminer la masse par unité de longueur, M_L . A partir de la figure III, 27, on obtient ainsi $M_L = 31$ g/mol/Å. Cette valeur est proche de celle estimée par une modélisation moléculaire¹²³ du monomère qui donne $m/a = 550,77/28 = 20$ g/mol/Å pour **4-Oct.N₂O₃**, où m et a sont respectivement la masse et la longueur d'une unité. Une bonne corrélation est également observée en comparant les données expérimentales obtenues en divisant M_w par L , ce dernier étant obtenu à partir de R_G (Tableau III, 1), avec les valeurs estimées par la modélisation. Ainsi, on obtient $M_L = 33$ g/mol/Å pour **4-Oct.N₂O₃**, $M_L = 32$ g/mol/Å pour **4-Oct.N₂C₅** et $M_L = 22$ g/mol/Å pour **4-Me.N₂O₃** tandis que les valeurs obtenues par modélisation sont 21 g/mol/Å pour **4-Oct.N₂C₅** et 16 g/mol/Å pour **4-Me.N₂O₃**. Dans les trois cas étudiés, les polymères peuvent être considérés comme des fils moléculaires avec une longueur de contour égale à $R_G \times 12^{1/2}$ (Tableau III, 1). Le caractère rigide est expliqué par la structure du dialdéhyde dont la conformation est rigide et par le fait que tous les échantillons étudiés, qui comprennent différentes diamines, présentent le même comportement en bâtonnets rigides. Les valeurs de densité linéaire confirment bien la formation de fils moléculaires non agrégés.

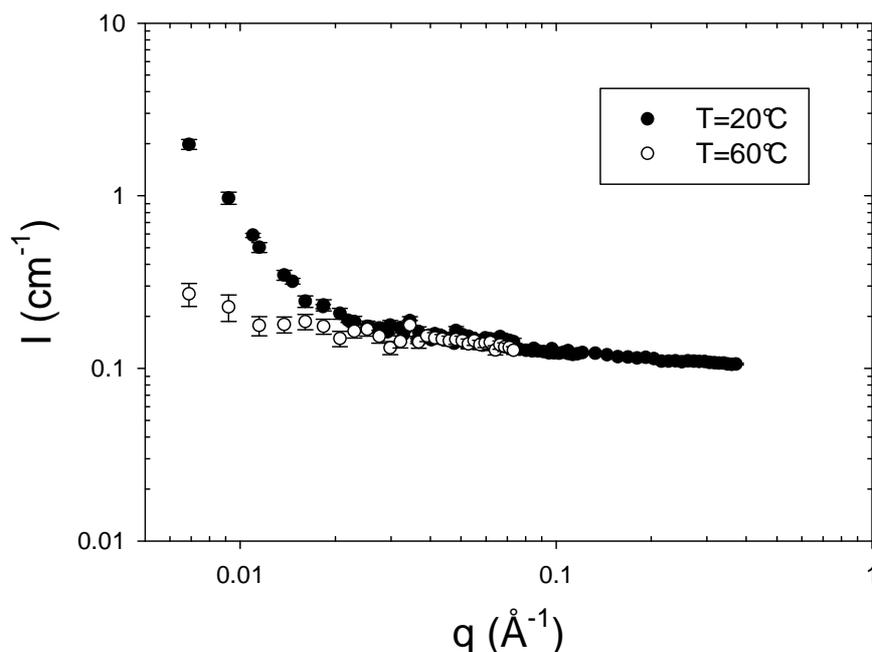


Figure III, 28 : Courbes de diffusions de neutrons aux petits angles mesurées sur un échantillon de **4-Oct.N₂C₅** à 100 mM dans CDCl₃ quatre semaines après sa préparation.

La figure III, 28 montre les courbes de diffusion d'un échantillon de **4-Oct.N₂C₅** vieux de quatre semaines à une concentration de 100 mM. A T=20°C, on observe une remontée aux valeurs des petits q qui est significative de la présence d'agrégats. Ce comportement confirme bien les observations faites précédemment, par spectroscopie RMN DOSY, qui suggéraient l'agrégation de chaînes avec le temps. De plus, l'analyse par diffusion de neutrons aux petits angles montre qu'à 60°C les agrégats ne sont plus présents (Figure III, 28). Ceci prouve donc que cette agrégation est un processus totalement réversible. Les données du tableau III, 1 montrent qu'une augmentation de la température résulte en un raccourcissement des chaînes formées, en donnant des valeurs plus faibles de M_w et R_G . Un tel comportement démontre le caractère dynamique de ces polymères polyimines.

Les objets formés s'apparentent toutefois plus à des oligomères qu'à des polymères, ce qui n'est pas surprenant puisque ces assemblages sont des polymères covalents à l'équilibre thermodynamique.¹⁹ Les dimensions des objets obtenus par diffusion de neutrons aux petits angles coïncident bien avec celles trouvées par spectroscopie RMN DOSY. En plus de l'effet de la température sur la longueur des chaînes, la concentration a également un effet qui peut, à première vue, paraître surprenant. Au contraire des polymères supramoléculaires où une augmentation de concentration résulte en une augmentation de la taille des polymères,^{62, 66, 117, 124, 125} on observe une légère diminution de la masse moyenne en masse M_w lorsque la concentration est augmentée. En théorie, l'auto-assemblage de polymère par polycondensation sous contrôle thermodynamique doit conduire au même degré de polymérisation, quelque que soit la concentration du milieu ; le degré de polymérisation est en effet uniquement fonction de la constante d'équilibre de la réaction de condensation.^{126, 127} L'apparente diminution observée ici peut être expliquée comme suit. La solubilité de l'eau dans CHCl₃ est de 0.056% à température ambiante. Les concentrations utilisées dans ces études de diffusion de neutrons aux petits angles font que la quantité d'eau produite lors de la formation des imines excède cette valeur. Cette eau formée est donc expulsée du milieu et forme un fin film entre la solution de chloroforme et le tube en verre. L'augmentation de la concentration résulte donc en une augmentation de la surface de cette pellicule d'eau ce qui a pour effet d'augmenter la surface de contact entre elle et la solution de chloroforme, augmentant ainsi les cinétiques des réactions d'hydrolyses d'imine. L'effet de la

concentration est plus notable à chaud. Ceci peut s'expliquer par une augmentation de la solubilité de l'eau à haute température. L'influence de la présence locale de molécules d'eau sur le degré de polymérisation des auto-assemblages se reflète également dans la comparaison des masses obtenues par rapport à la nature des monomères. On se rend facilement compte à partir du tableau III, 1 que plus les monomères sont hydrophobes et plus le degré de polymérisation est grand. Ainsi, **4-Oct.N₂C₅** a un degré de polymérisation plus grand que **4-Oct.N₂O₃** du à sa plus grande hydrophobicité et ainsi à la plus grande stabilité de la constante de formation de l'imine. Ce type de phénomène a récemment été démontré dans le cas des systèmes supramoléculaires à liaison hydrogène.³⁷⁻³⁹ La validité de ces explications est renforcée par l'analyse par diffusion de neutrons aux petits angles d'échantillons déshydratés, obtenus par séchage de la solution de polymère dans le chloroforme sur du sulfate de sodium anhydre pendant quelques jours. Les masses moyennes en masse M_w de ces échantillons montrent alors une masse plus élevée (Tableau III, 1 et chapitre VIII). Le retrait de l'eau augmente ainsi la taille des objets formés en déplaçant les équilibres de formation d'imine par le principe de Le Chatelier. Ceci explique également la formation de films après évaporation complète du solvant. En effet, il paraît surprenant que des films puissent se former avec les faibles masses mesurées en solution par diffusion de neutrons aux petits angles (Tableau III, 1). Par contre, en considérant que le retrait de l'eau formée induit également un accroissement de la longueur des chaînes, il devient tout à fait logique d'observer la formation de films. Un autre élément vient abonder dans ce sens. Bien que les assemblages soient solubles dans $CDCl_3$, la dissolution de films dans $CDCl_3$ demande quelques heures avant d'être complète. Cette observation est un indice suggérant très fortement la présence de chaînes plus longues dans le film qu'en solution.

B. Metallo-polymères réticulés polyimines

Le dialdéhyde **9**, qui a une forme en « U », peut également subir une commutation morphologique, induite par la complexation avec un sel métallique, pour générer des produits ayant une forme en « W ». **M.9₂** et **M.9** sont les deux types de produits formés lors de la complexation qui possèdent tous deux une forme en « W » (voir chapitre II). La formation d'imine avec **M.9** n'est cependant pas complète. Bien que cette réaction de condensation soit complète entre **9** et **NC₈**, l'ajout d'un équivalent de sel métallique provoque l'hydrolyse partielle des imines. Ceci est expliqué par le fait que des sites de coordination restent accessibles. En effet, outre les trois azotes fournis par le ligand, la sphère de coordination du cation métallique est très probablement complétée par des molécules de solvants et/ou de contre-ions. Ces ligands étant labiles, les imines formées par condensation peuvent également coordonner, nécessairement de façon intermoléculaire, le cation métallique. Ceci résulte ainsi en une activation de l'imine qui se fait ainsi plus facilement hydrolyser par l'eau présente dans le milieu. Globalement, ce mode de coordination peut ainsi expliquer l'affaiblissement observé de la constante d'équilibre de formation des imines. Ce phénomène est conforté par l'étude de la formation d'imine entre **Zn.9₂** et **NC₈**. Dans ce cas, la formation d'imine est complète et la formation du produit **Zn.9₂.(NC₈)₄** est quantitative. Les études de formation de polymères se sont donc portées sur la polycondensation entre le tétraaldéhyde **Zn.9₂** et diverses diamines. Toutefois, une particularité à noter est la probable formation, à partir de ce système, de polymères réticulés où les points de réticulation entre les chaînes polyimines sont les centres métalliques.

L'ajout de différentes diamines telles que **N₂C₄**, **N₂C₅**, **N₂O₂** et **N₂O₃** résulte en la formation d'un précipité à partir de solution $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4, souvent dès 5 mM et dans tous les cas à 50 mM. Différents solvants ($CDCl_3$, CD_3NO_2 , CD_3CN , *d*-toluène, CD_3OD , 1,2-dichlorobenzène et les mélanges de ces solvants) ont été testés afin de solubiliser ce produit

mais tous les essais se sont avérés négatifs. L'analyse par spectroscopie RMN ^1H de la solution ne montre cependant plus d'aldéhyde. Etant donné la structure des réactifs, différents produits sont envisageables : le métallo-polymère polyimine réticulé ou un macrocycle. Dans ce dernier cas, on peut concevoir la formation soit d'un macrocycle topologiquement non trivial de type catenate,¹²⁸⁻¹³¹ soit la formation d'un macrocycle ou les anneaux ne sont pas enchevêtrés.¹³² L'analyse directe des précipités formés a été réalisée par spectrométrie de masse MALDI-TOF en utilisant la méthode précédemment décrite. Alors que dans certains cas des macrocycles semblent être présents dans les précipités générés lors des auto-assemblages à partir de solution à 5 mM, aucun macrocycle n'est observé dans le cas de l'utilisation de N_2C_5 . Il semble ainsi tout à fait probable qu'un métallo-polymère polyimine réticulé se forme dans ce dernier cas et qu'il précipite du fait de la grande densité de chaînes. Des agents de terminaison pourraient dans ce cas s'incorporer au niveau des points de réticulation afin d'en diminuer le nombre et ainsi d'améliorer la solubilité du produit formé, ce qui faciliterait grandement sa caractérisation. Un équivalent de 2,2':6',2''-terpyridine (TPY) a été ajouté mais la solubilité n'a pas été améliorée dans des mélanges $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$. Alors que le mélange d'un équivalent de TPY, **9** et triflate de zinc génère un mélange statistique de complexes métalliques homoleptiques ML_2 et ML'_2 et hétéroleptique MLL' , l'ajout d'un équivalent de N_2C_5 génère la formation d'un précipité alors que l'analyse de la solution montre la présence du complexe $\text{Zn}(\text{TPY})_2$ (résultats non montrés obtenus par spectroscopie RMN). La formation d'un produit insoluble opère donc une sélection.

Une autre façon d'améliorer la solubilité des produits formés est de fonctionnaliser les molécules afin d'en améliorer les interactions soluté-solvant. Comme cela a déjà été mentionné, la préparation d'un dérivé de **9** portant une chaîne alkyle comme sur le modèle de **4** n'a pas été possible. Une alternative particulièrement séduisante aurait été l'utilisation de d'un dérivé de **9** comprenant un hydrogène à la place du méthyle de l'hydrazone. En effet, lors de la complexation, le pKa de ce groupe est considérablement diminué, ce qui permet de déprotoner ce site par une base relativement faible, et ainsi de générer un complexe métallique neutre dont la solubilité pourrait est souvent nettement améliorée dans les milieux organiques. Cependant, la préparation de ce dialdéhyde n'a pas pu être possible (voir chapitre II) et cette option reste donc à l'état d'hypothèse. Il a alors été envisagé d'utiliser une diamine branchée. Le mélange de $\text{Zn}.\mathbf{9}$ avec 1,0 équivalent de $\text{N}_2\text{C}_3'$ conduit, cette fois, à des mélanges homogènes dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 dans la plage de concentration 5-50 mM. La formation d'assemblages non-cycliques, c'est-à-dire polymères, a été démontrée par spectroscopie RMN DOSY comme suit. A une concentration de 5 mM, l'espèce formée a un diamètre hydrodynamique de 19 Å ($D = 460 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$) alors que l'espèce formée à 50 mM a un diamètre hydrodynamique de 62 Å ($D = 140 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$) (voir chapitre VIII). Ceci démontre donc, là encore, la transition macrocycles-polymères qui s'opère par une augmentation de la concentration.

IV. Commutation constitutionnelle entre différentes structures macrocycliques

Comme précédemment expliqué, l'auto-assemblage entre **4-Me** et N_2O conduit à la formation du macrocycle [2+2] $(\mathbf{4-Me})_2.(\text{N}_2\text{O})_2$ alors que l'auto-assemblage entre $\text{Zn}.\mathbf{4-Me}$ et N_2O conduit à la formation du métallo-macrocycle [1+1] $\text{Zn}.\mathbf{4-Me}.\text{N}_2\text{O}$ (Figure III, 29).

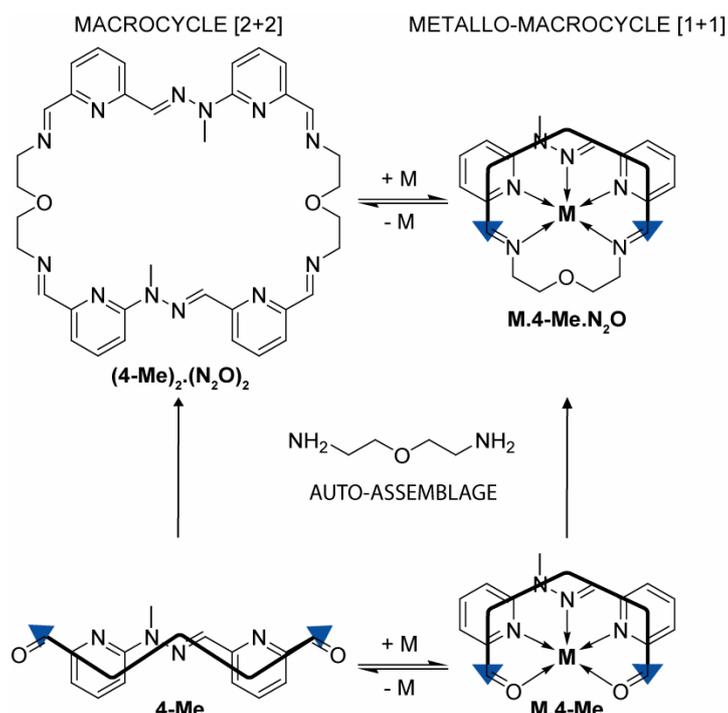


Figure III, 29 : Principe de la commutation constitutionnelle entre deux types différents de macrocycles induit par des processus de complexation/décomplexation.

La commutation entre ces deux états a donc été étudiée par ajout et retrait d'ion métallique. L'ajout d'un ligand meilleur complexant permet d'effectuer le retrait de l'ion. L'hexacyclène permet ainsi de retirer le cation Zn(II) en formant le complexe très stable Zn(II) \subset Hexacyclène (voir chapitre II).¹³³ Il a été envisagé d'utiliser la protonation de ce type de ligand afin d'induire le relargage de l'ion métallique comme cela a précédemment été démontré.¹³⁴⁻¹³⁶ Cependant, une importante quantité (ca. 5 équivalents) de protons sont nécessaires afin d'effectuer cette opération et l'acidification importante du milieu perturbe alors la formation des liaisons imines. Cette stratégie n'a donc pas été retenue et des séquences d'ajout de sel métallique et d'hexacyclène ont donc été utilisées.

Comme le montre la figure III, 30, l'ajout d'un équivalent de triflate de zinc à $(4\text{-Me})_2(\text{N}_2\text{O})_2$ résulte en la formation, *in situ* et quantitative, de $\text{Zn.4-Me.N}_2\text{O}$.

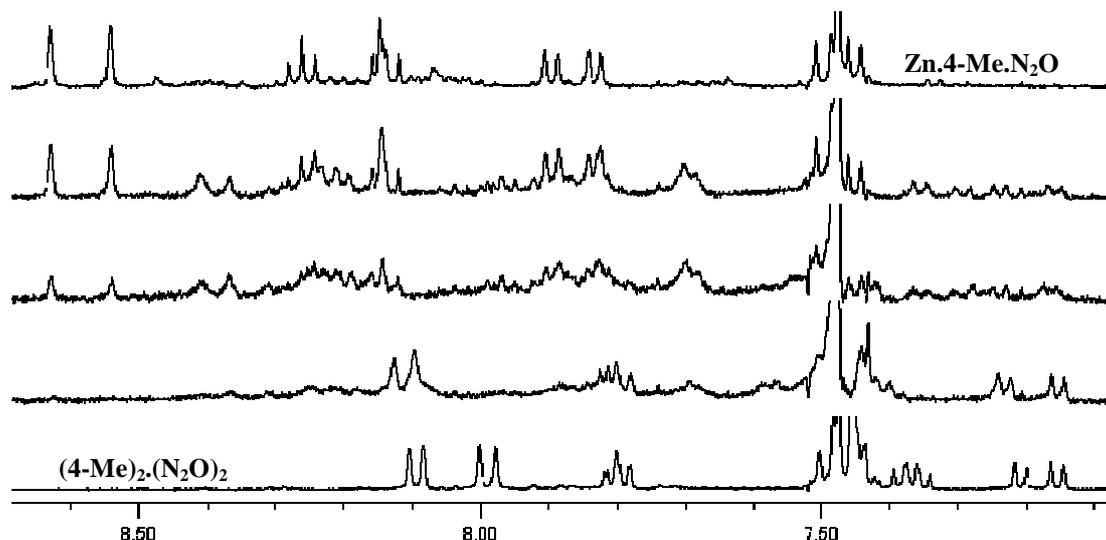


Figure III, 30 : Spectres RMN montrant la conversion de $(4\text{-Me})_2(\text{N}_2\text{O})_2$ en $\text{Zn.4-Me.N}_2\text{O}$ après l'ajout de triflate de zinc, à 5 mM dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. De bas en haut : 0,0 0,3, 0,5, 0,7 et 1,0 équivalent de triflate de zinc. Les spectres ont été enregistrés tout de suite après l'ajout de sel métallique.

La conversion dans le sens inverse a également été testée. L'addition d'un équivalent d'hexacyclène à **Zn.4-Me.N₂O** résulte en la conversion, *in situ* quasi-complète, en **(4-Me)₂.(N₂O)₂** (Figure III, 31).

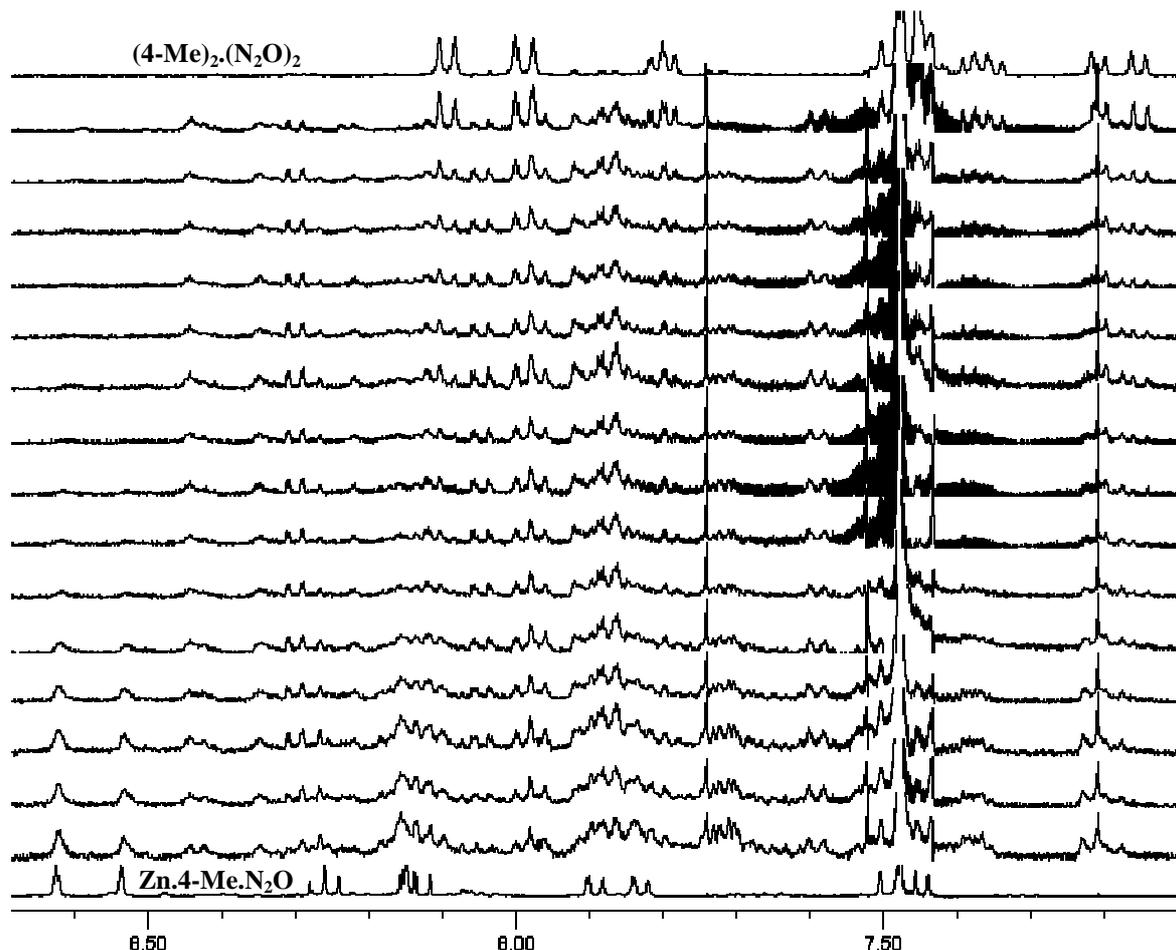


Figure III, 31 : Spectres RMN montrant la conversion de **Zn.4-Me.N₂O** en **(4-Me)₂.(N₂O)₂** après l'ajout d'hexacyclène, à 5 mM dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4. De bas en haut : **Zn.4-Me.N₂O** puis après addition d'un équivalent l'hexacyclène, puis un spectre a été enregistré toutes les 3 minutes, l'avant-dernier spectre a été enregistré 24 heures après l'ajout initial d'hexacyclène, le dernier spectre est celui du produit **(4-Me)₂.(N₂O)₂**.

Il est à noter, à ce stade, une différence considérable entre les cinétiques des deux processus. Ceci témoigne très probablement de l'effet du triflate de zinc qui accélère les réactions d'hydrolyse des imines. En effet, pour que cette conversion s'opère il faut qu'au moins une imine soit hydrolysée en réaction à la commutation morphologique de la partie dialdéhyde. Cette différence de cinétique observée, combinée avec les faits précédemment expliqués concernant les cinétiques de formation des imines en présence des cations métalliques (voir chapitre II), démontre que le zinc catalyse ici l'hydrolyse initiale puis ensuite les échanges d'imines, qui nécessairement ont lieu, pour conduire à la commutation constitutionnelle observée entre les deux types différents de macrocycles.

Cette commutation constitutionnelle entre deux macrocycles permet de valider l'hypothèse initiale qui soutenait qu'un contrôle morphologique pouvait conduire à la commutation de tout un système composé d'assemblages covalents dynamiques.

V. Commutations constitutionnelles entre polymères et macrocycles

L'étape suivante est bien entendu la commutation entre les deux formes extrêmes possible d'un auto-assemblage, à savoir un macrocycle [1+1] et un polymère. Bien entendu, un problème majeur, déjà évoqué à plusieurs reprises, réside dans la nécessité de trouver un milieu permettant la solubilisation de toutes les espèces présentes, du petit macrocycle au polymère en passant par tous les intermédiaires constitutionnels pouvant être générés lors de la commutation constitutionnelle. Ces problèmes majeurs de solubilité ont été résolus en utilisant le dialdéhyde **4-Oct** portant une chaîne octyle qui améliore grandement la solubilité des espèces auto-assemblées avec diverses diamines et la diamine $\text{N}_2\text{C}_3'$ qui permet également de solubiliser les métallo-polymères réticulés générés par auto-assemblage avec Zn.9_2 .

A. Commutation entre métallo-macrocycle et polymère organique

Le principe de cette commutation est de convertir les métallo-macrocycles en des polymères organiques par ajout et retrait de sel métallique afin de réaliser une conversion constitutionnelle contrôlée par une commutation moléculaire (Figure III, 32).

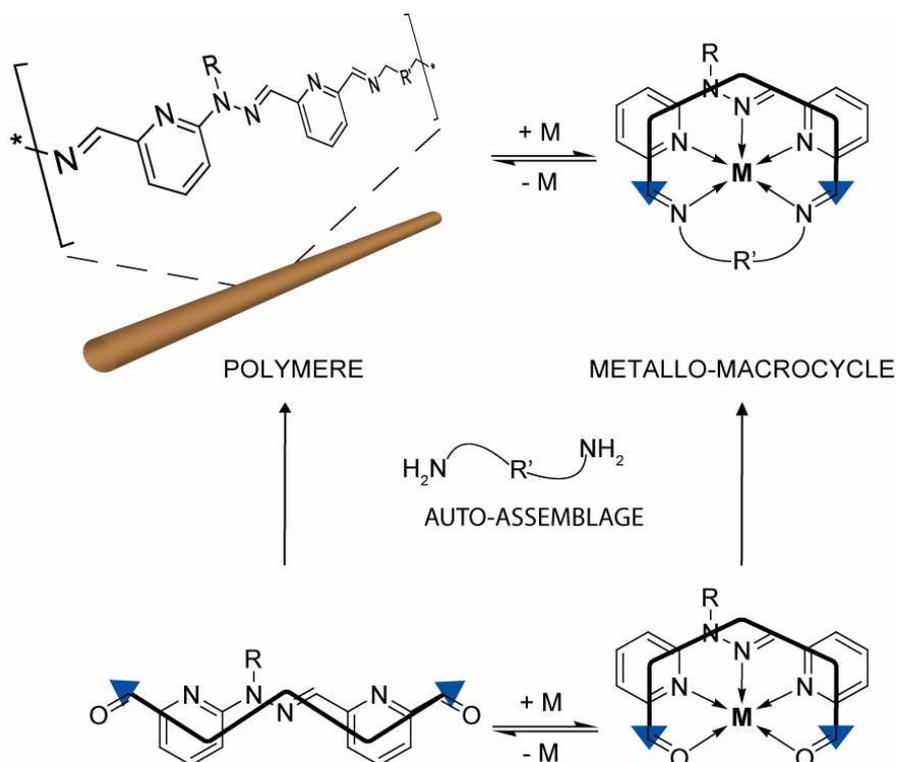


Figure III, 32 : Principe de la commutation constitutionnelle entre métallo-macrocycle et polymère induit par des processus de complexation/décomplexation.

Les études par spectroscopie RMN ^1H démontrent que l'ajout d'un équivalent de triflate de zinc aux polymères **4-Oct.N₂C₄** et **4-Oct.N₂C₅** résulte en la conversion *in-situ* en métallo-macrocycles **Zn.4-Oct.N₂C₄** et **Zn.4-Oct.N₂C₅**. L'ajout ultérieur d'un équivalent d'hexacyclène régénère le polymère initial. Une commutation constitutionnelle réversible peut ainsi être déclenchée par des ajouts séquentiels de triflate de zinc et d'hexacyclène (Figure III, 33).

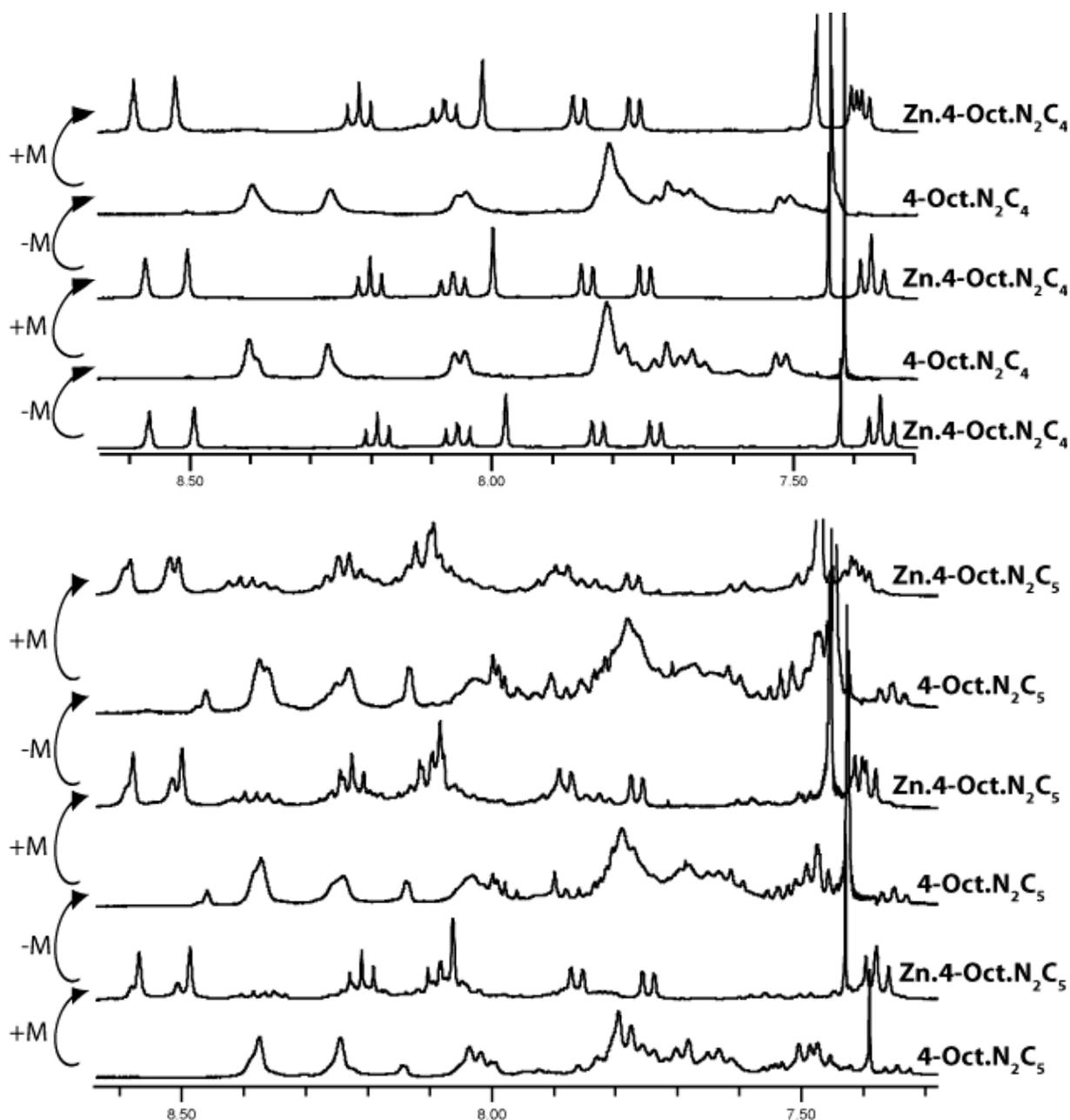


Figure III, 33 : Spectres RMN montrant la conversion métal-macrocycle - polymère à 50 mM dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 8/2. « +M » signifie l'ajout d'un équivalent de triflate de zinc et « -M » signifie l'ajout d'un équivalent d'hexacyclène.

Plusieurs cycles de commutation constitutionnelle peuvent ainsi être réalisés. Alors qu'un léger effet de fatigue (apparition de signaux supplémentaires après quelques cycles) est visible dans le deuxième cas, la commutation est quantitative même après plusieurs cycles dans le premier cas.

L'utilisation de diamine plus longue, telle que N_2O_3 , combinée avec un cation métallique plus gros, tel que Pb(II) , permet de réaliser le même type de commutation constitutionnelle avec d'autres structures (Figure III, 34). Le retrait du plomb est effectuée dans ce cas par l'ajout de cryptand [2.2.2] (voir chapitre II).¹³⁷⁻¹³⁹

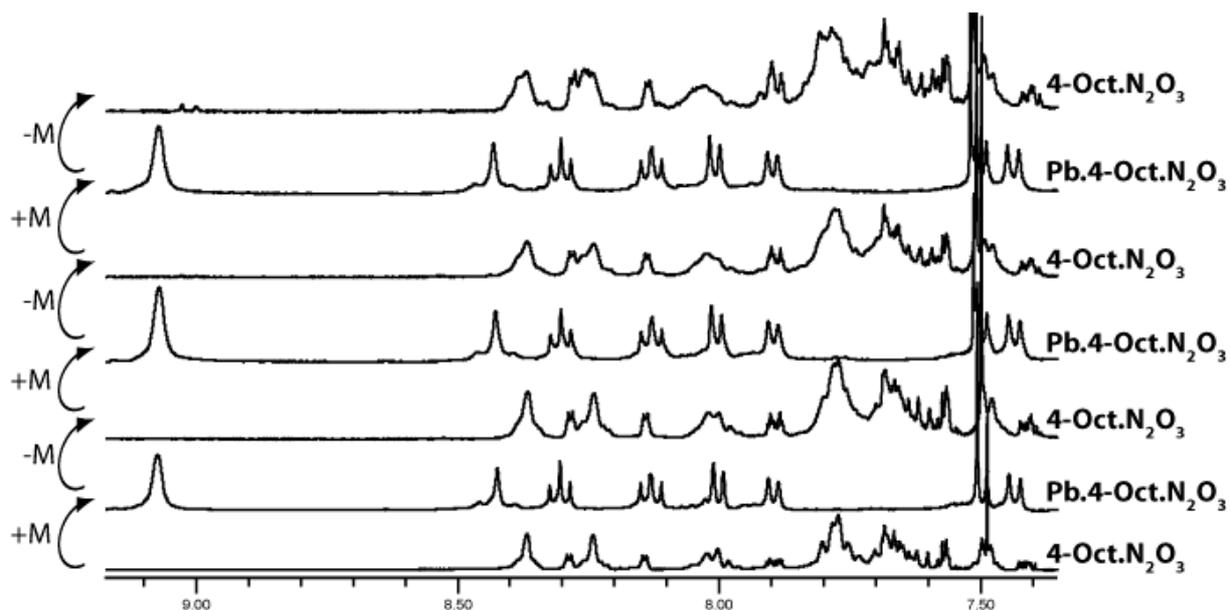


Figure III, 34 : Spectres RMN montrant la conversion métal-macrocycle - polymère à 50 mM dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. « +M » signifie l'ajout d'un équivalent de triflate de plomb et « -M » signifie l'ajout d'un équivalent de cryptand [2.2.2].

A ce stade, une remarque générale peut être faite. Cette commutation constitutionnelle utilise le lien existant entre la morphologie du dialdéhyde et l'algorithme d'auto-organisation par formation de liaison covalente imine. Les commutations décrites précédemment décrivent les états thermodynamiques. Le mécanisme réactionnel peut être complexe et utiliser différents aspects de la chimie des imines : hydrolyse puis recondensation et/ou transimination initiée par les bouts de chaîne amine.

B. Commutation entre macrocycle organique et métal-polymère réticulé

Le principe de cette commutation est de convertir les macrocycles organiques en des métal-polymères réticulés par ajout et retrait de sel métallique (Figure III, 35).

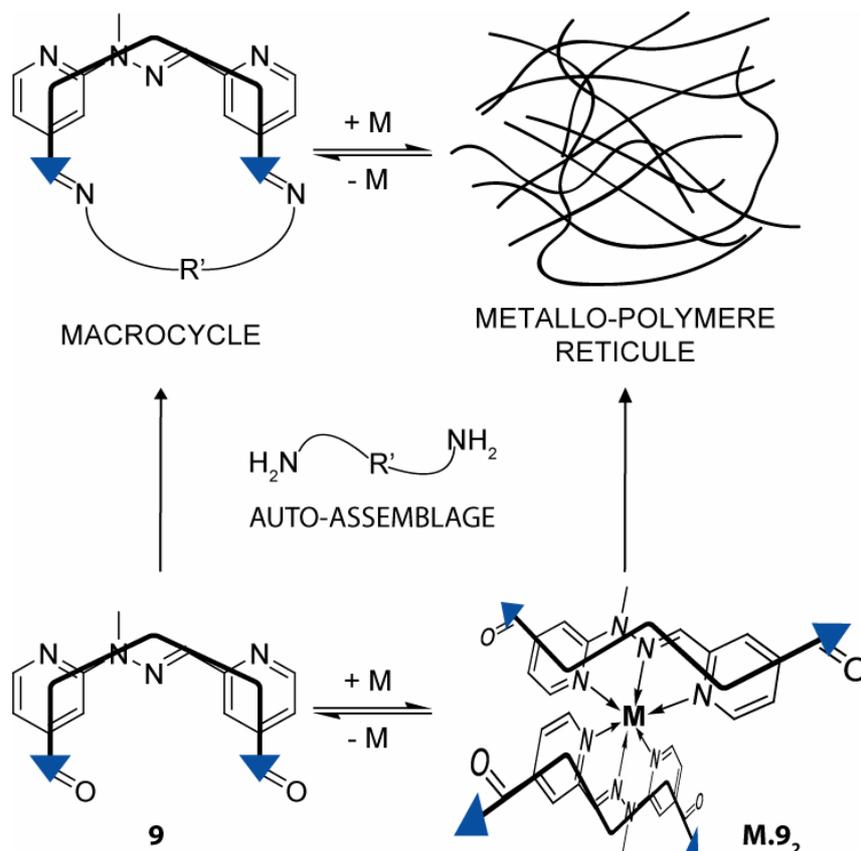


Figure III, 35 : Principe de la commutation constitutionnelle entre macrocycle et métallo-polymère réticulé induit par des processus de complexation/décomplexation.

Cette commutation se produit également en réponse à des ajouts successifs et séquentiels de 0,5 équivalent de triflate de zinc et de 0,5 équivalent d'hexacyclène. (Figure III, 36).

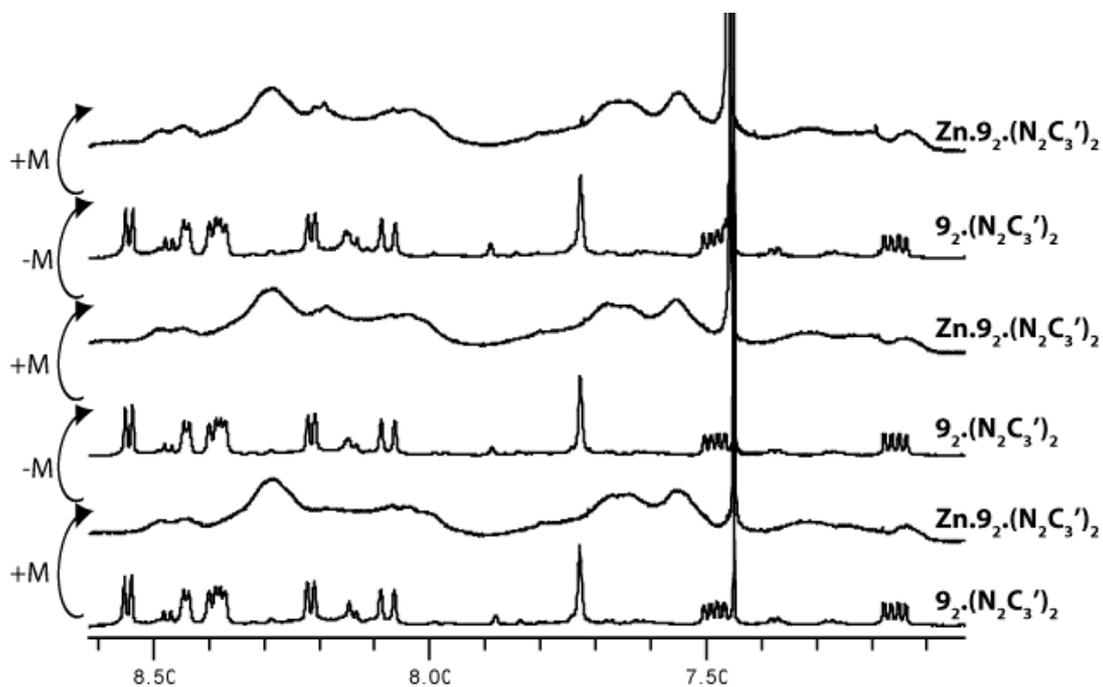


Figure III, 36 : Spectres RMN montrant la conversion macrocycle organique - métallo-polymère réticulé à 50 mM dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4. « +M » signifie l'ajout de 0,5 équivalents de triflate de zinc et « -M » signifie l'ajout de 0,5 équivalents d'hexacyclène.

A titre d'information, la commutation constitutionnelle est également possible lorsque le polymère est un précipité, insoluble dans le milieu, comme c'est le cas des assemblages $\text{Zn.9}_2\text{.(N}_2\text{C}_5)_2$. La commutation est donc toujours alimentée par l'ajout et le retrait d'ion métallique mais a maintenant lieu entre un état métallo-polymère réticulé insoluble et un état macrocycle soluble (Figure III, 37).

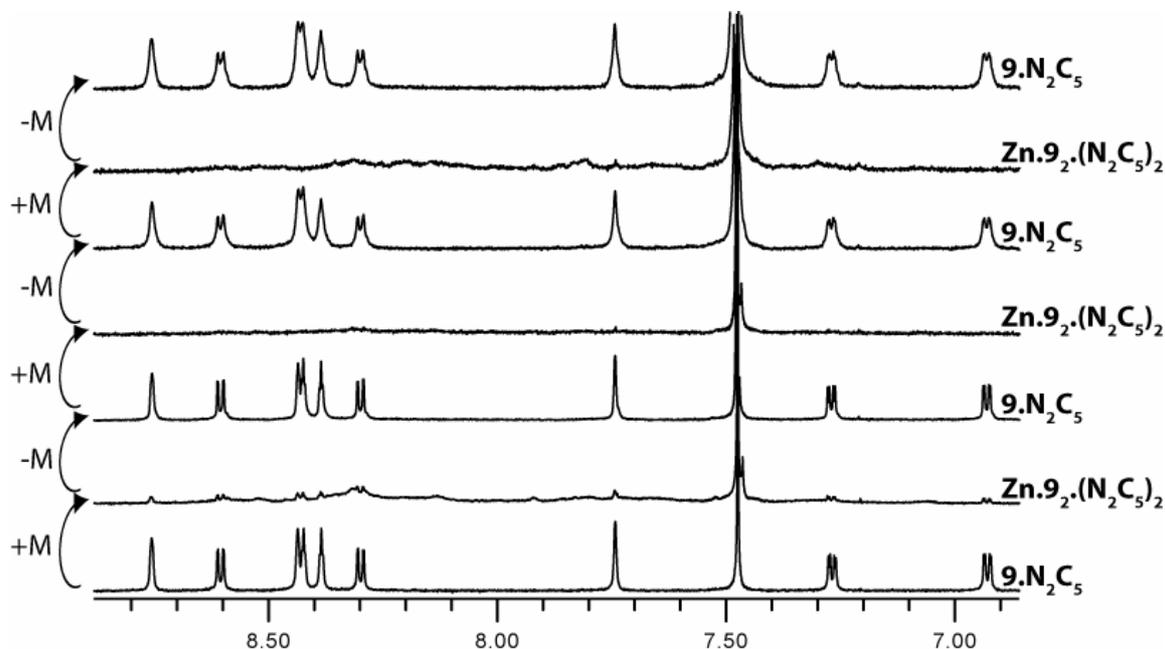


Figure III, 37 : Spectres RMN montrant la conversion macrocycle organique - métallo-polymère réticulé insoluble à 5 mM dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. « +M » signifie l'ajout de 0,5 équivalents de triflate de zinc et « -M » signifie l'ajout de 0,5 équivalents d'hexacyclène.

Ce système combine donc un changement constitutionnel avec un changement de phase. Cette propriété a récemment été utilisée afin de produire de l'énergie mécanique en combinant un changement constitutionnel d'auto-assemblage pas liaison hydrogène déclenché et contrôlé par la lumière avec un changement de phase qui induit des flux de matière par osmose.¹⁴⁰

VI. Commutations constitutionnelles dans des structures auto-assemblées par réaction réversible Diels-Alder

Le chapitre précédent a montré la conception et synthèse d'un commutateur morphologique portant des groupements anthracènes. Ce groupe aromatique est particulièrement intéressant puisqu'il peut prendre part à des réactions de type Diels-Alder en tant que diène.^{141, 142} Une précédente étude, reportée par le Dr. Philippe Reutenauer, a porté sur le développement de la réaction de Diels-Alder en tant que lien covalent réversible pouvant être utilisé en chimie dynamique constitutionnelle.^{143, 144} Il a donc été envisagé d'investiguer la réponse constitutionnelle à des influx métalliques des assemblages entre les commutateurs morphologiques portant les anthracènes, **13-16**, et des bis-diénoyles complémentaires conçus et étudiés par le Dr. Philippe Reutenauer (Figure III, 38).

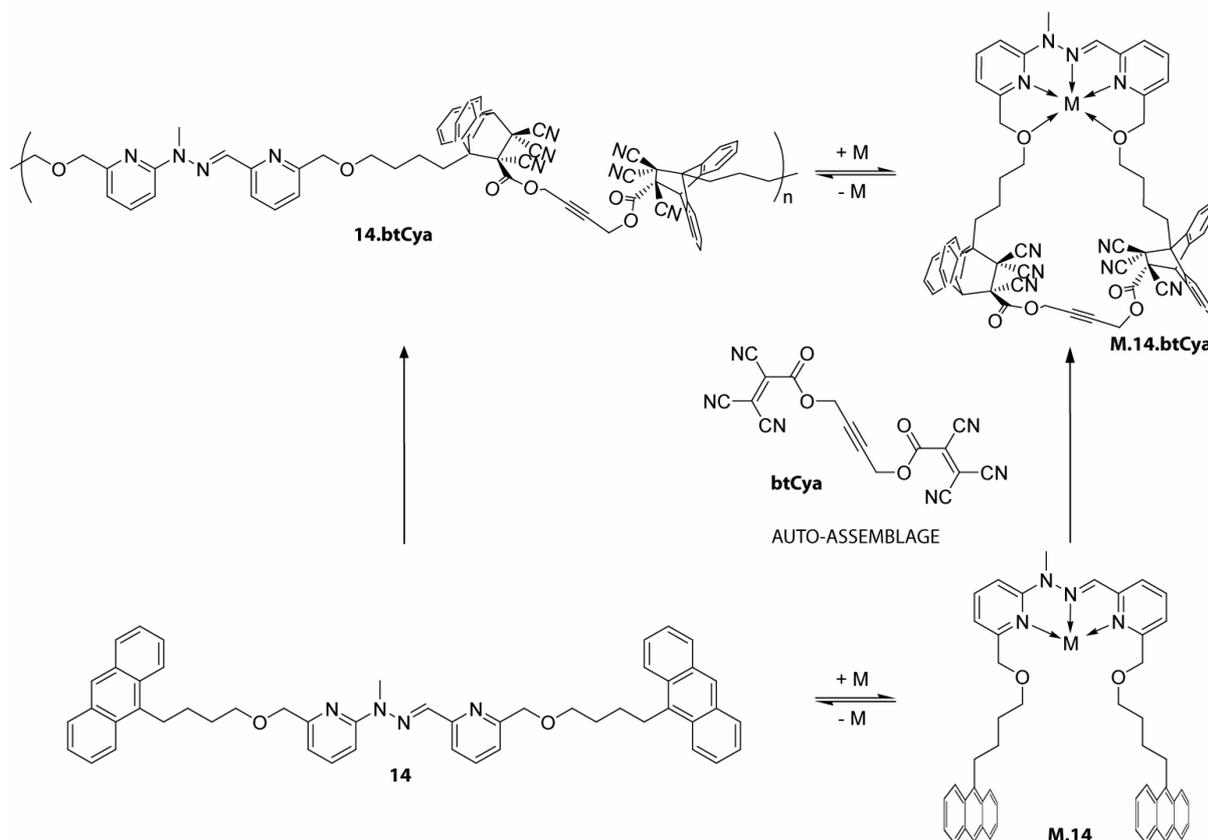


Figure III, 38 : Principe de la commutation macrocycle-polymère induite par la complexation/décomplexation du commutateur morphologique **14**.

Les bistricyanoéthylènes sont des diénophiles très réactifs pouvant former des adduits de Diels-Alder stables dans des réactions qui sont toutefois équilibrées, ce qui permet d'envisager l'application de ce type de réaction en chimie dynamique constitutionnelle.¹⁴⁴ Un des aspects particulièrement intéressant réside dans le fait que cette réaction se fait sans « consommation d'atomes ». En effet, aucun produit secondaire ne pouvant perturber le système dynamique n'est généré lors de la réaction. La réaction étant équilibrée, la position de l'équilibre peut ainsi être affectée par des stimuli extérieurs. L'augmentation de la température résulte par exemple en un déplacement de l'équilibre en faveur des réactifs, puisque la réaction est dirigée par l'enthalpie.¹⁴³ Des inconvénients sont cependant caractéristiques de ces systèmes. Un mélange d'isomères constitue souvent l'état final. En effet, étant donné que les anthracènes et cyanoéthylènes utilisés ici (Figure III, 38) sont monosubstitués, des produits « tête-à-tête » et « tête-à-queue » peuvent être formés. Cette complexité constitutionnelle est augmentée par la multifonctionnalité. Ainsi, un bisanthracène dissymétrique tel que **M.14**, avec un bistricyanoéthylène tel que **btCya**, peut potentiellement générer quatre isomères différents. De plus, les cinétiques de ces réactions de Diels-Alder sont très rapides, ce qui, combiné au fait qu'il est impossible de figer les équilibres comme il peut être fait avec d'autres liaisons covalentes réversibles, complique considérablement l'analyse de tels systèmes. Il a été par conséquent impossible d'utiliser des techniques invasives telles que la spectrométrie de masse et les chromatographies liquides car la dilution et/ou le chauffage suffisent à détruire les adduits de Diels-Alder formés. Pour ce faire, les techniques utilisées ont donc été la spectroscopie RMN ¹H et DOSY, qui sont des techniques non invasives.

A. Système modèle

Une réaction modèle à tout d'abord été étudiée. Elle consiste en la formation de l'adduit de Diels-Alder à partir de 9-méthylantracène et de tricyanoéthylènedicarboxylate de méthyle (Figure III, 39).

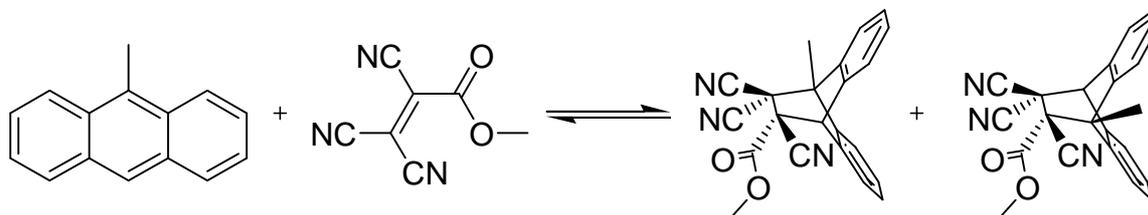


Figure III, 39 : Réaction de Diels-Alder modèle entre le 9-méthylantracène et de tricyanoéthylènedicarboxylate de méthyle.

A la concentration en réactif de 5 mM dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, deux produits sont observés dans le ratio 3:1. Le majoritaire pourrait être le produit « tête-à-queue », qui serait favorisé pour des raisons stériques. L'équilibre est atteint très rapidement, en quelques secondes. Il est cependant non complet, contrairement à ce qui avait précédemment reporté.¹⁴⁴
¹⁴⁵ Dans les conditions présentes, la constante d'équilibre obtenue par l'intégration des signaux RMN est d'environ 3 M^{-1} . Le chauffage à 55°C montre de façon logique un déplacement de la réaction vers la formation des réactifs.

B. Polymères

L'étude s'est ensuite portée sur l'association entre différents bisanthracènes, leurs complexes métalliques et le bistricycylanoéthylène **btCya**. Les bisanthracènes **13**, **14**, **15** et **16** ont été étudiés et deux sels métalliques ont été testés, le triflate de zinc et le triflate de plomb. Aucune différence notable n'a été observée par spectroscopie RMN ^1H . Le système qui sera donc décrit ci-après utilise le bisanthracène **14**, le triflate de zinc et le bistricycylanoéthylène **btCya**.

L'ajout de **btCya** à **14** montre, par spectroscopie RMN ^1H , l'apparition de nouveaux signaux (Figure III, 40). Cependant, on observe clairement la présence de **14** libre, ce qui est parfaitement logique étant donné la faible constante d'association mesurée sur le modèle précédent.

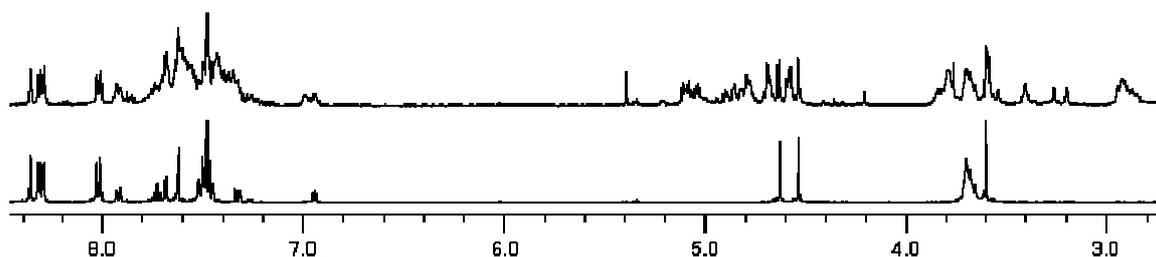


Figure III, 40 : Spectres RMN ^1H de **14** (bas) et du mélange de **14** avec 1,0 équivalent de **btCya** (haut), à 5 mM dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4.

L'analyse par RMN DOSY montre des petits objets de rayon hydrodynamique compris entre 7,9 et 11,0 Å, ce qui est compatible avec la présence de **14**, dont le rayon hydrodynamique mesurée est de 7,1 Å, et de petits macrocycles (voir chapitre VIII). La concentration a alors été augmentée afin de provoquer la transition constitutionnelle des macrocycles aux polymères. L'effet de la concentration, observé par RMN ^1H , est cependant assez faible dans ce cas (Figure III, 41).

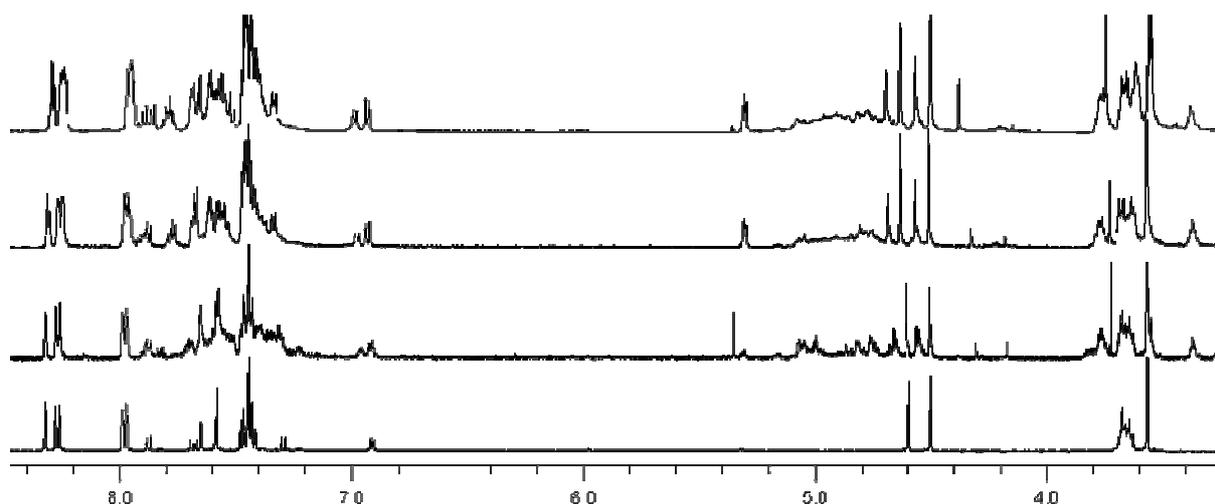


Figure III, 41 : Effet de la concentration sur l'auto-assemblage **14.btCya** dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 30°C. De bas en haut : **14**, **14.btCya** à 5 mM, **14.btCya** à 20 mM, **14.btCya** à 100 mM.

Les analyses RMN DOSY montrent une augmentation de la taille des objets présents. A 100 mM, des objets de rayon hydrodynamique compris entre 10,8 et 16,5 Å sont observés. Ces valeurs sont cependant trop faibles pour les attribuer à des polymères. Etant donné que la réaction de Diels-Alder a une variation d'entropie négative dans le sens direct, il a été envisagé de refroidir les échantillons afin de déplacer les équilibres vers la formation des adduits et donc de favoriser la formation de polymère. L'analyse, par RMN ^1H à différentes températures, montre effectivement un changement dans les spectres (Figure III, 42).

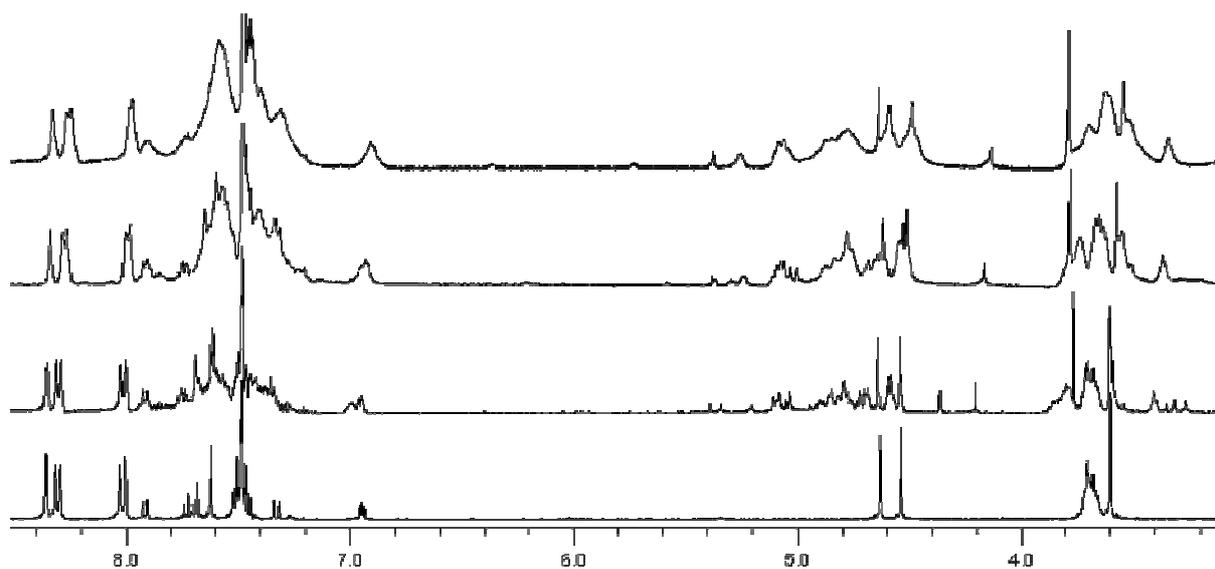


Figure III, 42 : Effet de la température sur l'auto-assemblage **14.btCya** dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : **14** à t.a., **14.btCya** à t.a., **14.btCya** à -20 °C, **14.btCya** à -50°C.

Les analyses RMN DOSY montrent également une légère augmentation de taille des objets présents. Ainsi des objets de rayon hydrodynamique compris entre 11 et 17 Å sont observés à -50°C (voir chapitre VIII). Les plus gros objets correspondent effectivement aux signaux très larges observés en RMN ^1H et dont l'intensité augmente lorsque soit la concentration augmente, soit la température diminue.

En conclusion, on observe donc que dans ce cas les assemblages sont principalement faits de petits objets, très probablement des structures macrocycliques. La concentration et la température ont bien des effets sur le système mais leur intensité est relativement faible. Ceci est très probablement dû à la faible constante de la réaction de Diels-Alder. En effet, il a été

démontré que la transition cycles-chaînes démontrée par Jacobson et Stockmayer⁷⁰ n'est observable que lorsque la constante d'association intermoléculaire est suffisamment grande.⁷⁴ Le présent système subi donc plus probablement une transition douce vers d'autres macrocycles lorsque la concentration est augmentée ou la température baissée. En perspective, il serait donc profitable d'étudier le cas où la concentration est élevée et l'échantillon est à basse température. La meilleure solution afin que l'auto-assemblage génère des polymères reste toutefois l'utilisation d'une réaction de Diels-Alder présentant une constante d'association significativement plus grande.

C. Macrocyces

L'ajout de btCya à **Zn.14** montre quant à lui la formation d'un mélange qui semble complexe par RMN ¹H (Figure III, 43). Il est à noter que différentes séquences d'addition ont été testées et qu'elles ont toutes produites le même spectre RMN ¹H, ce qui démontre que ces systèmes reflètent des états à l'équilibre thermodynamique.

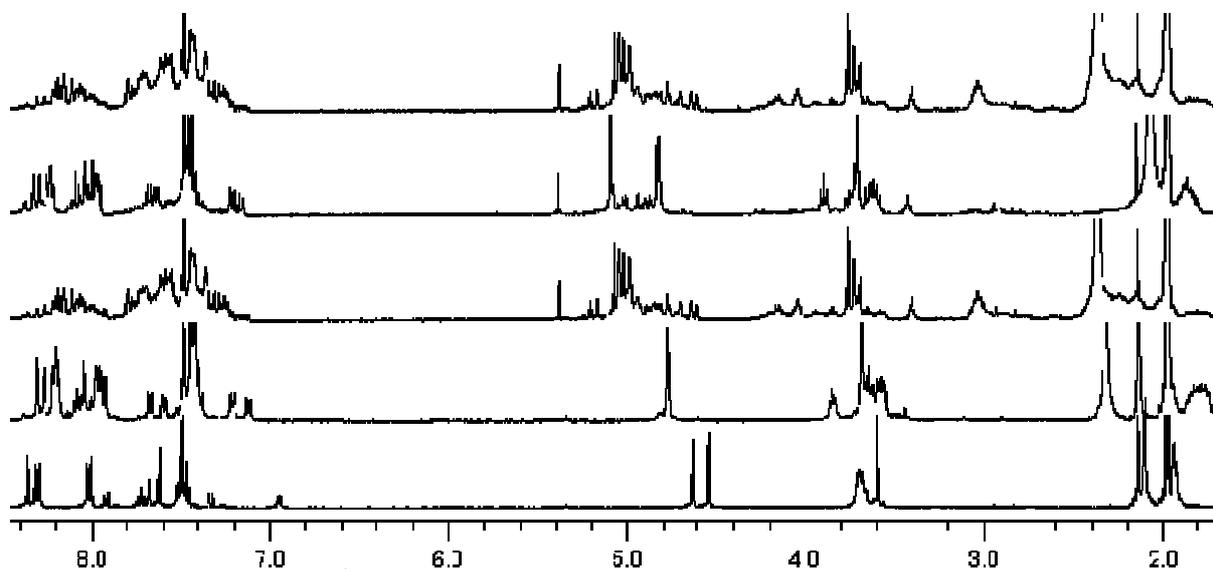


Figure III, 43 : Spectres RMN ¹H de l'auto-assemblage entre **14** et **btCya** à 5 mM dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4. De bas en haut : **14**, **Zn.14**, **Zn.14** avec 1,0 équivalent de **btCya** à t.a., **Zn.14.btCya** à 55°C, **Zn.14.btCya** après refroidissement à t.a.

Comme mentionné précédemment, quatre isomères sont envisageable (deux « tête-à-tête » et deux « tête-à-queue »). On observe effectivement quatre signaux majoritaires à ca. 5 ppm pouvant correspondre à ces produits. On constate également qu'après ajout de **btCya** il n'y a plus de **Zn.14** ou de **14** libre. Cela prouve que la constante de réaction est ici plus grande. Ceci est du à la préorganisation apportée par le cation métallique qui place les deux anthracènes à proximité, augmentant ainsi la concentration effective. Le cation métallique a donc dans ce cas un effet allostérique positif¹⁴⁶ sur la réaction de Diels-Alder. On observe également qu'une augmentation de température déplace l'équilibre vers les réactifs et que cet effet est totalement réversible. L'analyse RMN DOSY à t.a. donne un rayon hydrodynamique de 8,1 Å, ce qui est tout à fait compatible avec la structure des macrocycles attendus (Figure III, 38 et chapitre VIII).

L'effet de paramètres comme la concentration et la température a également été testé par RMN ¹H et DOSY. Dans ce cas, l'augmentation de la concentration induit un changement dans le spectre RMN ¹H (données non montrées). Ceci reflète la plus grande flexibilité, et donc la moins grande concentration effective, de ces macrocycles par rapport aux macrocycles diimines précédemment étudiés qui présentaient eux des spectres RMN ¹H

indépendant de la concentration dans la gamme 5-50 mM. Le refroidissement n'engendre cependant pas de changement notable dans la taille des objets présents en solution (voir chapitre VIII). Cela ajoute une preuve à l'obtention de macrocycles et tend également à prouver que l'auto-assemblage **14.btCya** subit une transition constitutionnelle douce vers de plus grandes structures lors du refroidissement.

En conclusion de cette étude sur la combinaison des commutateurs morphologiques avec une réaction de Diels-Alder réversible, on peut dire que la morphologie des commutateurs permet d'orienter la constitution du système dynamique soit vers des macrocycles, soit vers de plus grandes structures. La chimie de ces systèmes basés sur la réaction de Diels-Alder décrits ici serait cependant à améliorer afin d'amplifier les changements constitutionnels observés.

VII. Conclusion

Les études décrites dans ce chapitre montrent donc que la nature d'un système résultant d'un auto-assemblage covalent peut être régulé par la forme d'un élément du système. Ainsi, des molécules préorganisées en « U » conduisent préférentiellement à des macrocycles alors que des formes ouvertes en « W » conduisent, au-delà d'une certaine concentration, à la formation de polymères dynamiques. Ceci démontre ainsi l'importance de l'information morphologique dans un programme d'auto-assemblage.

Ces systèmes possédant une double dynamique, la dynamique morphologique et celle impliquant les liaisons covalentes réversibles, l'étude s'est portée sur les possibilités d'utiliser la dynamique morphologique afin de provoquer un changement constitutionnel du système. Il a ainsi été démontré qu'une commutation peut être opérée, par des séquences d'ajout et de retrait d'ions métalliques, afin d'induire des changements constitutionnels réversibles et quantitatifs, par exemple entre polymères et macrocycles.

De façon générale, ces résultats démontrent que des systèmes dynamiques covalents peuvent adapter leur constitution à des changements morphologiques d'un élément interne au système. Cela démontre l'existence d'un couplage entre dynamique morphologique et constitutionnelle.¹³⁶

Plusieurs extensions à ces travaux peuvent être envisagées. L'utilisation d'un stimulus plus « propre » opérant sans ajout de matière tels que la lumière ou un champ électrique et permettant le contrôle morphologique d'une molécule serait ainsi tout à fait intéressant et pourrait conduire à des applications dans des matériaux adaptatifs.

VIII. Références

1. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
2. Supramolecular Chemistry, J.-M. Lehn, *Science*, **1993**, 260, 1762-1763.
3. Supramolecular Chemistry - Scope and Perspectives. Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture), J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1988**, 27, 89-112.
4. Chemical synthesis gets a fillip from molecular recognition and self-assembly processes, J. F. Stoddart, H. R. Tseng, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4797-4800.
5. Synthesis beyond the molecule, D. N. Reinhoudt, M. Crego-Calama, *Science*, **2002**, 295, 5564, 2403-2407.
6. Noncovalent Synthesis: Using Physical-Organic Chemistry To Make Aggregates, G. M. Whitesides, E. E. Simanek, J. P. Mathias, C. T. Seto, D. N. Chin, M. Mammen, D. M. Gordon, *Accounts of Chemical Research*, **1995**, 28, 37-44.
7. Approaching supramolecular functionality, C. A. Schalley, A. Lutzen, M. Albrecht, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, 10, 5, 1072-1080.
8. Formation of artificial receptors by metal-templated self-assembly, B. Linton, A. D. Hamilton, *Chemical Reviews*, **1997**, 97, 5, 1669-1680.
9. Toward self-organization and complex matter, J.-M. Lehn, *Science*, **2002**, 295, 5564, 2400-2403.
10. Toward complex matter: Supramolecular chemistry and self-organization, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4763-4768.
11. Supramolecular chemistry and self-assembly, F. M. Menger, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4818-4822.
12. Self-assembly at all scales, G. M. Whitesides, B. Grzybowski, *Science*, **2002**, 295, 5564, 2418-2421.
13. Beyond molecules: Self-assembly of mesoscopic and macroscopic components, G. M. Whitesides, M. Boncheva, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4769-4774.
14. Supramolecular assembly dynamics, A. V. Davis, R. M. Yeh, K. N. Raymond, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4793-4796.
15. Self-Assembling Supramolecular Complexes, D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chemical Reviews*, **1995**, 95, 2229-2260.
16. *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Ed. C. Schalley, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
17. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry, J.-M. Lehn, *Chemical Society Reviews*, **2007**, 36, 2, 151-160.
18. Dynamic combinatorial chemistry, P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J. L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chemical Reviews*, **2006**, 106, 9, 3652-3711.
19. Dynamic covalent chemistry, S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2002**, 41, 6, 898-952.
20. Dynamic combinatorial chemistry and virtual combinatorial libraries, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **1999**, 5, 9, 2455-2463.
21. Locking self-assembly: strategies and outcomes, J. A. Thomas, *Chemical Society Reviews*, **2007**, 36, 6, 856-868.
22. Programmed chemical systems: Multiple subprograms and multiple processing/expression of molecular information, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2000**, 6, 12, 2097-2102.
23. High-symmetry coordination cages via self-assembly, S. R. Seidel, P. J. Stang, *Accounts of Chemical Research*, **2002**, 35, 11, 972-983.
24. Applying biological principles to the assembly and selection of synthetic superstructures, L. M. Greig, D. Philp, *Chemical Society Reviews*, **2001**, 30, 5, 287-302.
25. Self-assembly of discrete cyclic nanostructures mediated by transition metals, S. Leininger, B. Olenyuk, P. J. Stang, *Chemical Reviews*, **2000**, 100, 3, 853-907.
26. Supermolecules by design, D. L. Caulder, K. N. Raymond, *Accounts of Chemical Research*, **1999**, 32, 11, 975-982.
27. Self-assembly of [2]catenanes containing metals in their backbones, M. Fujita, *Accounts of Chemical Research*, **1999**, 32, 1, 53-61.
28. Metal-directed self-assembly of two- and three-dimensional synthetic receptors, M. Fujita, *Chemical Society Reviews*, **1998**, 27, 6, 417-425.
29. Self-assembly, symmetry, and molecular architecture: Coordination as the motif in the rational design of supramolecular metallacyclic polygons and polyhedra, P. J. Stang, B. Olenyuk, *Accounts of Chemical Research*, **1997**, 30, 12, 502-518.

30. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry, Chap. 9.4*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
31. Solid-state Structures of Hydrogen-Bonded Tapes Based on Cyclic Secondary Diamides, J. C. MacDonald, G. M. Whitesides, *Chemical Reviews*, **1994**, *94*, 2383-2420.
32. OPLS Potential Functions for Nucleotide Bases. Relative Association Constants of Hydrogen-Bonded Base Pairs in Chloroform, J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgensen, *Journal of the American Chemical Society*, **1991**, *113*, 2810-2819.
33. Importance of Secondary Interactions in Triply Hydrogen Bonded Complexes: Guanine-Cytosine vs Uracil-2,6-Diaminopyridine, W. L. Jorgensen, J. Pranata, *Journal of the American Chemical Society*, **1990**, *112*, 2008-2010.
34. Encoding and Decoding Hydrogen-Bond Patterns of Organic Compounds, M. C. Etter, *Accounts of Chemical Research*, **1990**, *23*, 120-126.
35. Use of Hydrogen Bonds To Control Molecular Aggregation. Extensive, Self-complementary Arrays of Donors and Acceptors, Y. Ducharme, J. D. Wuest, *Journal of Organic Chemistry*, **1988**, *53*, 24, 5787-5789.
36. Solid-state Structures of "Rosette" and "Crinkled Tape" Motifs Derived from the Cyanuric Acid-Melamine Lattice, J. A. Zerkowski, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *Journal of the American Chemical Society*, **1992**, *114*, 5473-5475.
37. Both water- and organo-soluble supramolecular polymer stabilized by hydrogen-bonding and hydrophobic interactions, E. Obert, M. Bellot, L. Bouteiller, F. Andrioletti, C. Lehen-Ferrenbach, F. Boue, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 50, 15601-15605.
38. The influence of ethylene glycol chains on the thermodynamics of hydrogen-bonded supramolecular assemblies in apolar solvents, T. F. A. d. Greef, M. M. L. Nieuwenhuizen, P. J. M. Stals, C. F. C. Fitié, A. R. A. Palmans, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chemical Communications*, **2008**, DOI: 10.1039/b806506c
39. Highly stable giant supramolecular vesicles composed of 2D hydrogen-bonded sheet structures of guanosine derivatives, I. Yoshikawa, J. Sawayama, K. Araki, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, *47*, 6, 1038-1041.
40. Photocontrollable self-assembly, S. Yagai, T. Karatsu, A. Kitamura, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, *11*, 14, 4054-4063.
41. Self-complementary hydrogen bonding heterocycles designed for the enforced self-assembly into supramolecular macrocycles, A. Marsh, M. Silvestri, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **1996**, 13, 1527-1528.
42. Janus Molecules - Synthesis of Double-Headed Heterocycles Containing 2 Identical Hydrogen-Bonding Arrays, A. Marsh, E. G. Nolen, K. M. Gardinier, J.-M. Lehn, *Tetrahedron Letters*, **1994**, *35*, 3, 397-400.
43. External stimulus-responsive supramolecular structures formed by a stilbene cyclodextrin dimer, P. Kuad, A. Miyawaki, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 42, 12630-12631.
44. Photoresponsive supramolecular systems Self-assembly of azodibenzoic acid linear tapes and cyclic tetramers, F. Rakotondradany, A. Whitehead, A. M. Lebuis, H. F. Sleiman, *Chemistry-a European Journal*, **2003**, *9*, 19, 4771-4780.
45. Photoswitchable hydrogen-bonding in self-organized cylindrical peptide systems, M. S. Vollmer, T. D. Clark, C. Steinem, M. R. Ghadiri, *Angewandte Chemie-International Edition*, **1999**, *38*, 11, 1598-1601.
46. S. Shinkai, T. Yoshida, O. Manabe, Y. Fuchita, *Journal of Chemical Society Perkin Trans I*, **1988**, 1431-1437.
47. Photoresponsive Crown Ethers. Part 14. Photoregulated Crown-Metal Complexation by Competitive Intramolecular Tail(Ammonium)-biting, S. Shinkai, M. Ishihara, K. Ueda, O. Manabe, *Journal of Chemical Society Perkin Trans II*, **1985**, 511-518.
48. D. H. Busch, *Templates in Chemistry II, Topics in Current Chemistry*, **2005**, 249.
49. Synthesizing macrocycles under thermodynamic control - Dynamic combinatorial libraries and templates, U. Luning, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **2004**, *49*, 1-2, 81-84.
50. How to synthesize macrocycles efficiently by using virtual combinatorial libraries, O. Storm, U. Luning, *Chemistry-a European Journal*, **2002**, *8*, 4, 793-798.
51. Molecular Architecture. 1. Sodium, Potassium, and Strontium Complexes of a Hexaazamacrocycle, an 18-Crown-6/Torand Analogue, T. W. Bell, F. Guzzo, M. G. B. Drew, *Journal of the American Chemical Society*, **1991**, *113*, 3115-3122.
52. Developments in the synthesis and coordination chemistry of macrocyclic Schiff base ligands, S. M. Nelson, *Pure and Applied Chemistry*, **1980**, *52*, 2461-2476.
53. M. J. Marsella, H. D. Maynard, R. H. Grubbs, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1997**, *36*, 1101-1103.

54. Reversible switching between macrocyclic and polymeric states by morphological control in a constitutional dynamic system, S. Ulrich, J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, *47*, 2240-2243.
55. Antibacterial agents based on the cyclic D,L-alpha-peptide architecture, S. Fernandez-Lopez, H. S. Kim, E. C. Choi, M. Delgado, J. R. Granja, A. Khasanov, K. Kraehenbuehl, G. Long, D. A. Weinberger, K. M. Wilcoxon, M. R. Ghadiri, *Nature*, **2001**, *412*, 6845, 452-455.
56. B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, *Macrocyclic Chemistry. Aspects of Organic and Inorganic Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1993**.
57. The bacterial ribosome as a target for antibiotics, J. Poehlsgaard, S. Douthwaite, *Nature Reviews Microbiology*, **2005**, *3*, 11, 870-881.
58. Macrolactonizations in the total synthesis of natural products, A. Parenty, X. Moreau, J. M. Campagne, *Chemical Reviews*, **2006**, *106*, 3, 911-939.
59. Actin-binding marine macrolides: Total synthesis and biological importance, K. S. Yeung, I. Paterson, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2002**, *41*, 24, 4632-4653.
60. Template-directed synthesis of a pi-conjugated porphyrin nanoring, M. Hoffmann, C. J. Wilson, B. Odell, H. L. Anderson, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 17, 3122-3125.
61. A conjugated polycarbazole ring around a porphyrin, S. H. Jung, W. Pisula, A. Rouhanipour, H. J. Rader, J. Jacob, K. Mullen, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 28, 4685-4690.
62. *Supramolecular Polymers*, Ed. A. Ciferri, Taylor & Francis Group, **2005**.
63. Dynamers: dynamic molecular and supramolecular polymers, J.-M. Lehn, *Progress in Polymer Science*, **2005**, *30*, 8-9, 814-831.
64. Supramolecular polymers at work, A. W. Bosman, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Materials Today*, **2004**, 34-39.
65. Supramolecular polymer chemistry-scope and perspectives, J.-M. Lehn, *Polymer International*, **2002**, *51*, 10, 825-839.
66. Supramolecular polymers, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Chemical Reviews*, **2001**, *101*, 12, 4071-4097.
67. Supramolecular polymers, J. S. Moore, *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, **1999**, *4*, 2, 108-116.
68. Synthesis of macrocyclic copolymer brushes and their self-assembly into supramolecular tubes, M. Schappacher, A. Deffieux, *Science*, **2008**, *319*, 5869, 1512-1515.
69. An "endless" route to cyclic polymers, C. W. Bielawski, D. Benitez, R. H. Grubbs, *Science*, **2002**, *297*, 5589, 2041-2044.
70. Intramolecular Reaction in Polycondensations. I. The Theory of Linear Systems, H. Jacobson, W. H. Stockmayer, *Journal of Chemical Physics*, **1950**, *18*, 12, 1600-1606.
71. Physical basis of self-assembly. Part 2. A theoretical and experimental study of the self-assembly of a zinc meso-pyridyl porphyrin, G. Ercolani, M. Ioele, D. Monti, *New Journal of Chemistry*, **2001**, *25*, 6, 783-789.
72. Physical basis of self-assembly macrocyclizations, G. Ercolani, *Journal of Physical Chemistry B*, **1998**, *102*, 29, 5699-5703.
73. The thermodynamics of self-assembly, X. Chi, A. J. Guerin, R. A. Haycock, C. A. Hunter, L. D. Sarson, *Chemical Communications*, **1995**, 2563-2565.
74. Macrocyclization under Thermodynamic Control. A Theoretical Study and Its Application to the Equilibrium Cyclooligomerization of β -Propiolactone, G. Ercolani, L. Mandolini, P. Mencarelli, S. Roelens, *Journal of the American Chemical Society*, **1993**, *115*, 3901-3908.
75. Physical chemistry of equilibrium polymerization, S. C. Greer, *Journal of Physical Chemistry B*, **1998**, *102*, 28, 5413-5422.
76. Thia zip reaction for synthesis of large cyclic peptides: Mechanisms and applications, J. P. Tam, Y. A. Lu, Q. T. Yu, *Journal of the American Chemical Society*, **1999**, *121*, 18, 4316-4324.
77. Studies of Polymerization and Ring Formation, J. W. Hill, W. H. Carothers, *Journal of the American Chemical Society*, **1933**, *55*, 5023-5051.
78. Synthesis and self-association properties of flexible guanidiniocarbonylpyrrole-carboxylate zwitterions in DMSO: Intra-versus intermolecular ion pairing, C. Schmuck, T. Rehm, L. Geiger, M. Schafer, *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, *72*, 16, 6162-6170.
79. How important is molecular rigidity for the complex stability of artificial host-guest systems? A theoretical study on self-assembly of gas-phase arginine, S. Schlund, C. Schmuck, B. Engels, *Chemistry-a European Journal*, **2007**, *13*, 23, 6644-6653.
80. Water-soluble reversible coordination polymers: Chains and rings, T. Vermonden, J. van der Gucht, P. de Waard, A. T. M. Marcelis, N. A. M. Besseling, E. J. R. Sudholter, G. J. Fleer, M. A. C. Stuart, *Macromolecules*, **2003**, *36*, 19, 7035-7044.

81. Unexpected entropy-driven ring-opening polymerization in a reversible supramolecular system, B. J. B. Folmer, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*, 9, 2093-2094.
82. Metal-free methods in the synthesis of macrocyclic Schiff bases, N. E. Borisova, M. D. Reshetova, Y. A. Ustynyuk, *Chemical Reviews*, **2007**, *107*, 1, 46-79.
83. Characterization of an insoluble poly(9,9-diphenyl-2,7-fluorene) by solvent-free sample preparation for MALDI-TOF mass spectrometry, S. Trimpin, A. C. Grimsdale, H. J. Rader, K. Mullen, *Analytical Chemistry*, **2002**, *74*, 15, 3777-3782.
84. A MALDI sample preparation method suitable for insoluble polymers, R. Skelton, F. Dubois, R. Zenobi, *Analytical Chemistry*, **2000**, *72*, 7, 1707-1710.
85. Supramolecular liquid crystals. Self-assembly of a trimeric supramolecular disk and its self-organization into a columnar discotic mesophase, M. Suarez, J.-M. Lehn, S. C. Zimmerman, A. Skoulios, B. Heinrich, *Journal of the American Chemical Society*, **1998**, *120*, 37, 9526-9532.
86. Supramolecular chirality: Chiral hydrogen-bonded supermolecules from achiral molecular components, M. Suarez, N. Branda, J.-M. Lehn, A. Decian, J. Fischer, *Helvetica Chimica Acta*, **1998**, *81*, 1, 1-13.
87. Distinctive Coordination Chemistry and Biological Significance of Complexes with Macrocyclic Ligands, D. H. Busch, *Accounts of Chemical Research*, **1978**, *11*, 392-400.
88. Efficient production of [n]rotaxanes by using template-directed clipping reactions, J. Wu, K. C. F. Leung, J. F. Stoddart, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2007**, *104*, 44, 17266-17271.
89. Template-directed synthesis of multiply mechanically interlocked molecules under thermodynamic control, F. Arico, T. Chang, S. J. Cantrill, S. I. Khan, J. F. Stoddart, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, *11*, 16, 4655-4666.
90. Kinetic versus thermodynamic control during the formation of [2]rotaxanes by a dynamic template-directed clipping process, M. Horn, J. Ihringer, P. T. Glink, J. F. Stoddart, *Chemistry-a European Journal*, **2003**, *9*, 17, 4046-4054.
91. Rotaxane formation under thermodynamic control, S. J. Cantrill, S. J. Rowan, J. F. Stoddart, *Organic Letters*, **1999**, *1*, 9, 1363-1366.
92. Thermodynamic synthesis of rotaxanes by imine exchange, S. J. Rowan, J. F. Stoddart, *Organic Letters*, **1999**, *1*, 12, 1913-1916.
93. π -Organogels of Self-Assembled *p*-Phenylenevinylenes: Soft Materials with Distinct Size, Shape, and Functions, A. Ajayaghosh, V. K. Praveen, *Accounts of Chemical Research*, **2007**, *40*, 8, 644-656.
94. Functional liquid-crystalline assemblies: Self-organized soft materials, T. Kato, N. Mizoshita, K. Kishimoto, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 1, 38-68.
95. Discotic liquid crystals: From tailor-made synthesis to plastic electronics, S. Laschat, A. Baro, N. Steinke, F. Giesselmann, C. Hagele, G. Scalia, R. Judele, E. Kapatsina, S. Sauer, A. Schreivogel, M. Tosoni, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 26, 4832-4887.
96. The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes, D. J. Cram, *Science*, **1988**, *240*, 760-767.
97. Interlocked macromolecules, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Chemical Reviews*, **1999**, *99*, 7, 1643-1663.
98. Supramolecular topology, G. A. Breault, C. A. Hunter, P. C. Mayers, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 17, 5265-5293.
99. *Molecular Catenanes Rotaxanes and Knots*, Ed. J.-P. Sauvage, C. O. Dietrich-Buchecker, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
100. Ces distances ont été obtenues à partir des structures cristallines.
101. Materials science - The gift of healing, J. L. Mynar, T. Aida, *Nature*, **2008**, *451*, 7181, 895-896.
102. Self-healing and thermoreversible rubber from supramolecular assembly, P. Cordier, F. Tournilhac, C. Soulie-Ziakovic, L. Leibler, *Nature*, **2008**, *451*, 7181, 977-980.
103. Mendable polymers, S. D. Bergman, F. Wudl, *Journal of Materials Chemistry*, **2008**, *18*, 1, 41-62.
104. Dynamic polymer blends - component recombination between neat dynamic covalent polymers at room temperature, T. Ono, T. Nobori, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2005**, 12, 1522-1524.
105. Dynamers: Polyacylhydrazone reversible covalent polymers, component exchange, and constitutional diversity, W. G. Skene, J.-M. P. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2004**, *101*, 22, 8270-8275.
106. A thermally re-mendable cross-linked polymeric material, X. X. Chen, M. A. Dam, K. Ono, A. Mal, H. B. Shen, S. R. Nutt, K. Sheran, F. Wudl, *Science*, **2002**, *295*, 5560, 1698-1702.
107. P. Reutenauer, J.-M. Lehn, Unpublished results.
108. Determining accurate molecular sizes in solution through NMR diffusion spectroscopy, A. Macchioni, G. Ciancaleoni, C. Zuccaccia, D. Zuccaccia, *Chemical Society Reviews*, **2008**, *37*, 3, 479-489.
109. Diffusion NMR spectroscopy in supramolecular and combinatorial chemistry: An old parameter - New insights, Y. Cohen, L. Avram, L. Frish, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2005**, *44*, 4, 520-554.

110. DOSY NMR experiments as a tool for the analysis of constitutional and motional dynamic processes: Implementation for the driven evolution of dynamic combinatorial libraries of helical strands, N. Giuseppone, J. L. Schmitt, L. Allouche, J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, *47*, 12, 2235-2239.
111. Discrimination of metallosupramolecular architectures in solution by using diffusion ordered spectroscopy (DOSY) experiments: Double-stranded helicates of different lengths, L. Allouche, A. Marquis, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 28, 7520-7525.
112. Use of pulsed gradient spin-echo NMR as a tool in MALDI method development for polymer molecular weight determination, M. Mazarin, S. Viel, B. Allard-Breton, A. Thevand, L. Charles, *Analytical Chemistry*, **2006**, *78*, 8, 2758-2764.
113. Determination of Molecular Weight Distributions for Polymers by Diffusion-Ordered NMR A. Chen, D. Wu, C. S. Johnson, *Journal of the American Chemical Society*, **1995**, *117*, 7965-7970.
114. D'autres expériences de spectroscopie RMN DOSY ont montré qu'il n'est pas évident dans ces cas de pouvoir différencier les macrocycles [1+1] et [2+2] par cette technique.
115. R. S. Macomber, *A complete introduction to modern NMR spectroscopy*, John Wiley & Sons, Inc, New-York, **1998**.
116. J. B. Lambert, E. P. Mazzola, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Pearson Education Inc.
117. Structure and properties of supramolecular polymers generated from heterocomplementary monomers linked through sextuple hydrogen-bonding arrays, E. Kolomiets, E. Buhler, S. J. Candau, J.-M. Lehn, *Macromolecules*, **2006**, *39*, 3, 1173-1181.
118. Fibrillar structure of self-assemblies formed from heterocomplementary monomers linked through sextuple hydrogen-bonding arrays, E. Buhler, S. J. Candau, J. Schmidt, Y. Talmon, E. Kolomiets, J.-M. Lehn, *Journal of Polymer Science Part B-Polymer Physics*, **2007**, *45*, 1, 103-115.
119. Dynamical properties of semidilute solutions of hydrogen-bonded supramolecular polymers, E. Buhler, S. J. Candau, E. Kolomiets, J.-M. Lehn, *Physical Review E*, **2007**, *76*, 6, -.
120. Glycodynamers: Fluorescent dynamic analogues of polysaccharides, Y. Ruff, J. M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, *47*, 19, 3556-3559.
121. Chain persistence length and structure in hyaluronan solutions: Ionic strength dependence for a model semirigid polyelectrolyte, E. Buhler, F. Boue, *Macromolecules*, **2004**, *37*, 4, 1600-1610.
122. J. des Cloizeaux, *Macromolecules*, **1973**, *6*, 403.
123. Ces modélisations ont été faites en utilisant le logiciel Chem3D.
124. Supramolecular polymers formed from beta-cyclodextrins dimer linked by poly(ethylene glycol) and guest dimers, Y. Hasegawa, M. Miyauchi, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *Macromolecules*, **2005**, *38*, 9, 3724-3730.
125. Fibrillar structure of self-assemblies formed from heterocomplementary monomers linked through sextuple hydrogen-bonding arrays, E. Buhler, S. J. Candau, J. Schmidt, Y. Talmon, E. Kolomiets, J. M. Lehn, *Journal of Polymer Science Part B-Polymer Physics*, **2007**, *45*, 1, 103-115.
126. Pressure-controlled thermoreversible gelation, Y. Okada, F. Tanaka, *Macromolecules*, **2006**, *39*, 23, 8153-8162.
127. A. Ciferri, *Supramolecular Polymers, Chap. 2: Growth of Supramolecular Structures*, Ed. A. Ciferri, **2005**.
128. Benzylic imine catenates: Readily accessible octahedral analogues of the Sauvage catenates, D. A. Leigh, P. J. Lusby, S. J. Teat, A. J. Wilson, J. K. Y. Wong, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2001**, *40*, 8, 1538.
129. Synthesis of catenane structures via ring-closing metathesis, M. Weck, B. Mohr, J. P. Sauvage, R. H. Grubbs, *Journal of Organic Chemistry*, **1999**, *64*, 15, 5463-5471.
130. Templated Synthesis of Interlocked Macrocyclic Ligands: The Catenands C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, J.-M. Kern, *Journal of the American Chemical Society*, **1984**, *106*, 3043-3045.
131. New family of molecules: the metallo-catenanes, C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, J.-P. Kintzinger, *Tetrahedron Letters*, **1983**, *24*, 5095-5098.
132. Unexpected synthesis of an 8-shaped macrocycle instead of an interlocking-ring system, N. Belfrekh, C. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, *Inorganic Chemistry*, **2000**, *39*, 22, 5169-5172.
133. Polynuclear Zinc(II) Complexes with Large Polyazacycloalkanes. 2. Equilibrium Studies and Crystal Structure of the Binuclear Complex $[Zn_2LCl_2](Cl)ClO_4 \cdot H_2O$ (L = 1,4,7,10,13,16,19,22-Octaazacyclotetracosan), A. Bencini, A. Bianchi, P. Dapporto, E. Garcia-España, M. Micheloni, P. Paoletti, *Inorganic Chemistry*, **1989**, *28*, 1188-1191.
134. Formation of rack- and grid-type metallosupramolecular architectures and generation of molecular motion by reversible uncoiling of helical ligand strands, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, R. Graff, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 17, 4503-4522.

135. Reversible folding/unfolding of linear molecular strands into helical channel-like complexes upon proton-modulated binding and release of metal ions, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2004**, 18, 2024-2025.
136. Dynamic chemical devices: Modulation of contraction/extension molecular motion by coupled-ion binding/pH change-induced structural switching, M. Barboiu, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 5201-5206.
137. Solvent Effects in the Complexation of [2]-Cryptands and Related Monocycles with Transition- and Heavy-Metal Cations, F. Amaud-Neu, B. Spiess, M. J. Schwing-Weill, *Journal of the American Chemical Society*, **1982**, 104, 5641-5645.
138. Cryptates. XVI. [2]-Cryptates. Stability and selectivity of alkali and alkaline-earth macrobicyclic complexes, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Journal of the American Chemical Society*, **1975**, 97, 6700-6707.
139. Cryptates. XI. Complexes macrobicycliques, formation, structure, propriétés, B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron*, **1973**, 29, 1647-1658.
140. The direct conversion of light into continuous mechanical energy by photoreversible self-assembly: A prototype of a light-powered engine, S. Masiero, S. Lena, S. Pieraccini, G. P. Spada, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, 47, 17, 3184-3187.
141. Diels-Alder reactions of anthracene, 9-substituted anthracenes and 9,10-disubstituted anthracenes, J. C. C. Atherton, S. Jones, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 46, 9039-9057.
142. Structural Effects Controlling the Rate of the Retro-Diels-Alder Reaction in Anthracene Cycloadducts Y. Chung, B. F. Duerr, T. A. McKelvey, P. Nanjappan, A. W. Czarnik, *Journal of Organic Chemistry*, **1989**, 54, 1018-1032.
143. Reversible Diels-Alder reactions for the generation of dynamic combinatorial libraries, P. J. Boul, P. Reutenauer, J.-M. Lehn, *Organic Letters*, **2005**, 7, 1, 15-18.
144. Réactions de Diels-Alder et Chimie Dynamique Constitutionnelle, P. Reutenauer, *Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg*, **2006**.
145. Cette différence est très probablement due aux différentes conditions expérimentales employées. La précédente étude a été faite à une concentration de 100 mM dans CDCl₃. Or, le rapport entre la concentration en réactif libre et la concentration en produit à l'équilibre décroît très rapidement lorsque la concentration totale fixée augmente. Il est donc possible qu'à une concentration de 100 mM les réactifs libres n'ont pas pu être observés et quantifiés par spectroscopie RMN ¹H.
146. Positive allosteric systems designed on dynamic supramolecular scaffolds: Toward switching and amplification of guest affinity and selectivity, S. Shinkai, M. Ikeda, A. Sugasaki, M. Takeuchi, *Accounts of Chemical Research*, **2001**, 34, 6, 494-503.

**CHAPITRE IV : EVOLUTION CONSTITUTIONNELLE
SELECTIVE DIRIGEE PAR DES COMMUTATEURS
MORPHOLOGIQUES**

I. INTRODUCTION	159
A. AUTO-ORGANISATION SELECTIVE PAR DESSEIN	159
B. AUTO-ORGANISATION PAR SELECTION.....	161
C. POSITIONNEMENT DU PROJET.....	162
II. SELECTION GEOMETRIQUE DE DIAMINES	162
A. SELECTION GEOMETRIQUE OPEREE PAR LES COMPLEXES METALLIQUES Zn.4-ME.....	163
B. SELECTION GEOMETRIQUE OPEREE PAR LES COMPLEXES METALLIQUES Hg.4-ME	168
C. SELECTION GEOMETRIQUE OPEREE PAR LES COMPLEXES METALLIQUES Pb.4-ME	168
III. SELECTION DE DIAMINES PAR COORDINATION.....	169
IV. SELECTION D'IONS METALLIQUES	174
V. CO-EVOLUTION CONSTITUTIONNELLE	181
VI. ADAPTATION CONSTITUTIONNELLE.....	184
VII. CONCLUSION	195
VIII. REFERENCES	197

I. Introduction

A. Auto-organisation sélective par dessin

Le chapitre précédent a décrit comment l'information moléculaire peut être transmise par des algorithmes de reconnaissance, supramoléculaires et/ou d'auto-assemblages covalents, et générer des objets définis avec une constitutionnalité (stoechiométrie de sous-éléments) propre.^{1,2} Ces processus d'auto-organisation reposent sur une sélection obtenue par dessin.^{3,4} En suivant cette approche, le chimiste crée des éléments moléculaires informés (étape de programmation) et utilise des interactions particulières (étape de lecture de l'information moléculaire) permettant au système d'évoluer spontanément vers la formation de l'association supramoléculaire ou moléculaire la plus stable,^{2, 5-7} pouvant présenter une fonctionnalité propre.⁸ La stabilité de ces édifices auto-assemblés est le reflet de la correspondance géométrique et interactionnelle entre les sous-éléments formant l'assemblage, à l'image de la correspondance pouvant exister entre une clé et une serrure (Figure IV, 1).⁹

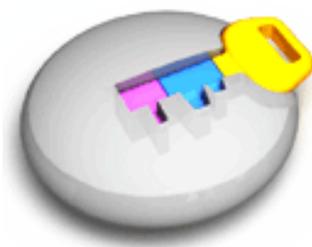


Figure IV, 1 : Illustration de la sélectivité des processus de reconnaissance moléculaire utilisant l'analogie macroscopique clé-serrure énoncée par E. Fischer.⁹

Les éther-couronnes,¹⁰ sphérands¹¹ et cryptands (Figure IV, 2)¹²⁻¹⁴ sont les premiers exemples de molécules synthétiques à montrer une haute sélectivité dans la reconnaissance de cations métalliques ou d'anions.^{2, 15} L'utilisation, dans ces molécules, de plusieurs groupes permettant d'interagir avec des ions « invités », permet d'atteindre des grandes valeurs de constantes d'associations. Ces effets chélate, spécifiquement dénommés « effet macrocycle » et « effet cryptate »,¹ combinés avec la structure hautement préorganisée générant une cavité de taille bien définie, permettent également d'observer une grande sélectivité dans les associations.^{2, 6, 16, 17} La variation de la taille et de la nature des éléments constituant le récepteur influe grandement sur les constantes d'associations et les sélectivités des processus de reconnaissance.¹⁸ Ceci illustre ainsi l'importance conjointe de la morphologie et des interactions dans l'information moléculaire.

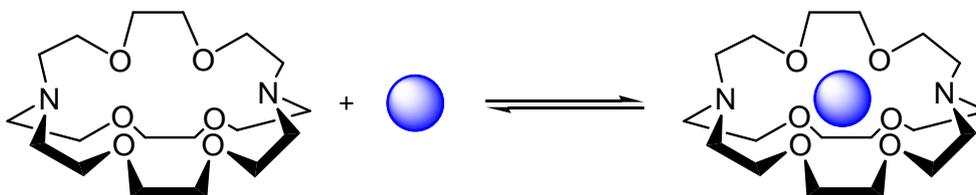


Figure IV, 2 : Exemple de reconnaissance sphérique entre un cation métallique et le cryptand [2.2.2] conduisant à la formation du cryptate correspondant.

Les capsules moléculaires sont également capables, en créant un espace fermé de taille bien définie, de reconnaître de façon sélective différentes molécules invitées.^{19,20}

L'auto-assemblage de grilles moléculaires²¹ par coordination d'ions métalliques (Figure IV, 3) est également un processus sélectif puisqu'un seul produit est obtenu alors que

d'autres, de stoechiométries différentes, sont facilement envisageables, et ont d'ailleurs été observés dans certains cas.²²⁻²⁴ Ceci témoigne donc d'une stabilité particulière de la grille formée qui est une conséquence directe de la préorganisation des ligands. La sélection s'est donc faite par la construction d'un ligand programmé. D'autres types de structures peuvent être directement auto-assemblés par coordination.²⁵⁻²⁷ L'auto-assemblage par liaison hydrogène de rosettes constitue également un exemple d'auto-assemblage conduisant à la formation spécifique d'une espèce par programmation moléculaire.²⁸

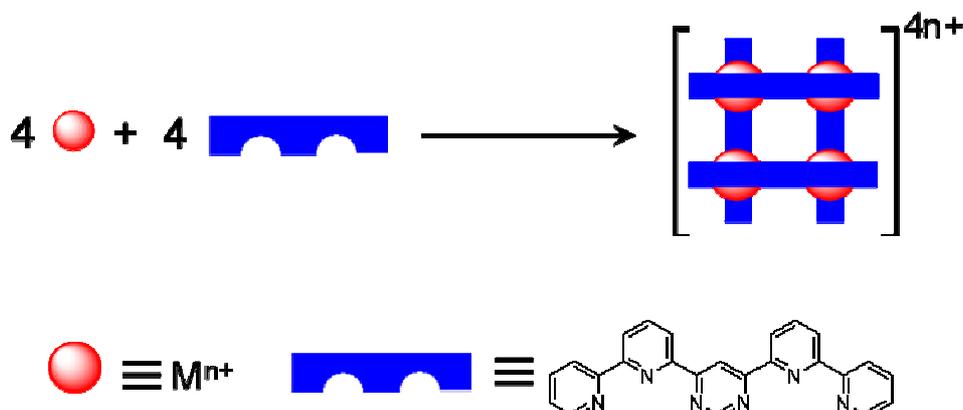


Figure IV, 3 : Représentation schématique de la formation de grilles moléculaires par l'utilisation d'un ligand structurellement programmé.

Cette sélectivité s'illustre dans le cas des hélicates²⁹⁻³⁴ par l'auto-reconnaissance de brins moléculaires au sein d'un mélange (Figure IV, 4).³⁵ Ce phénomène témoigne, par l'absence de produit résultant d'associations mixtes de différents ligands et/ou différents ions métalliques, de la robustesse de la programmation moléculaire et du mode d'association supramoléculaire.³⁶

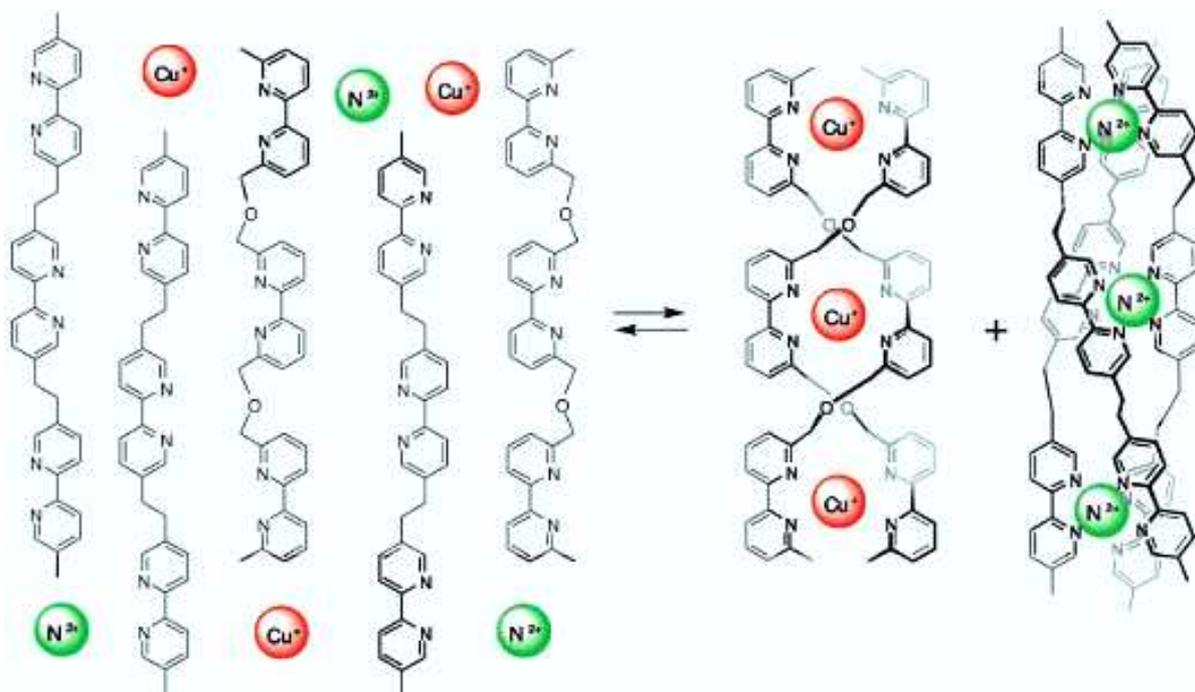


Figure IV, 4 : Exemple de sélection par auto-reconnaissance à partir d'un mélange de brins moléculaires et d'ions métalliques conduisant à la formation d'hélicates.³

Des phénomènes d'auto-reconnaissance peuvent également être observés dans le cas des complexes de type grilles.^{37,38}

Les divers exemples cités montrent donc que des processus d'auto-assemblage peuvent conduire à la formation sélective d'objets définis. Ces édifices auto-assemblés peuvent eux-mêmes générer un auto-assemblage sélectif, soulignant ainsi les possibilités d'auto-organisation hiérarchique. C'est par exemple le cas de certaines capsules auto-assemblées par interactions supramoléculaires¹⁹ ou encore le cas de certaines espèces auto-assemblées par coordination et qui démontrent des propriétés de reconnaissance sélective de cations métalliques.³⁹

On peut finalement noter que la formation de cristaux liquides est, par exemple, une illustration probante des phénomènes d'auto-organisation hiérarchique conduisant à la formation de phases ordonnées auto-assemblées par des interactions supramoléculaires.^{40,41}

B. Auto-organisation par sélection

Au-delà de l'auto-organisation par dessin, la chimie dynamique combinatoire,⁴²⁻⁴⁴ et plus généralement la chimie dynamique constitutionnelle,⁴⁵ ont récemment ouvert la voie à une auto-organisation opérant par sélection.^{3,4} Dans ce cas, la présence d'un substrat dirige la formation de son propre récepteur (moulage) ou la présence d'un récepteur induit la formation de son propre substrat (piégeage) (Figure IV, 5).⁴⁴

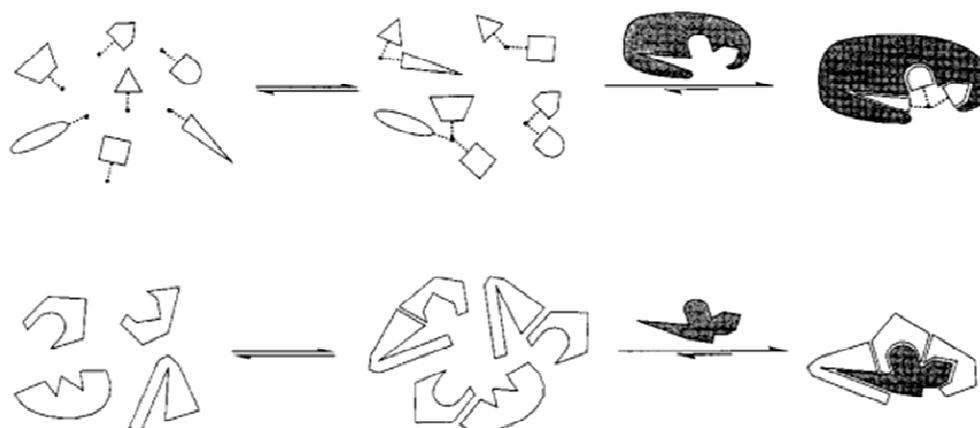


Figure IV, 5 : Représentation des processus d'auto-organisation par sélection par piégeage d'un substrat (haut) ou moulage d'un récepteur (bas).⁴⁴

L'étude de systèmes constitutionnellement dynamiques permet ainsi à l'auto-organisation thermodynamique ou cinétique d'opérer par sélection des sous-éléments formant, par auto-assemblage supramoléculaire ou covalent, la structure la plus appropriée à l'interaction avec l'élément complémentaire introduit dans la bibliothèque et/ou aux conditions environnementales. Un tel système a par exemple été utilisé afin de montrer que la présence d'un cation métallique permet la sélection de sous-éléments moléculaires qui, après auto-assemblage, génèrent une structure définie,^{46,47} telle que des grilles moléculaires.⁴⁸⁻⁵⁰ D'autres facteurs externes au système peuvent également générer des auto-assemblages évoluant par sélection de sous-éléments. Ainsi, outre la présence d'une molécule cible qui permet d'exprimer l'auto-assemblage le plus adapté à interagir avec cette dernière,⁵¹⁻⁶³ des effets de milieu,^{23, 24, 26, 64-67} de concentration,^{24, 26, 68, 69} de changement de phase (formation de gel,⁷⁰ cristallisation^{51, 71-77}), de température,⁷⁸ de pH,⁷⁸ l'application d'un champ électrique⁷⁹ ou encore la pression hydrostatique⁸⁰ peuvent affecter la sélectivité d'un système auto-organisé.

Il est également nécessaire de prendre en compte les paramètres internes qui peuvent être à l'origine de processus de sélection. Ainsi, la réactivité intrinsèque des molécules présentes dans la bibliothèque peut induire un biais dans la distribution des espèces auto-assemblées,^{47, 81, 82} et certains paramètres structuraux peuvent également être à l'origine de la formation sélective d'assemblages générés par auto-reconnaissance.^{35, 47}

L'auto-organisation par sélection s'applique à l'échelle d'un système, d'où certains éléments sont sélectionnés et d'autres relargués. Des effets nouveaux apparaissent à ce niveau. Il a ainsi été démontré que la concentration a un effet sur la nature et l'importance de la sélection observée, cette dernière ne reflétant pas uniquement la complémentarité entre l'objet formé et la cible, mais également la réorganisation du système (voir chapitres I et VII).^{83, 84}

C. Positionnement du projet

Il a été démontré dans le chapitre précédent que l'utilisation de commutateurs morphologiques permettait de contrôler la nature de l'auto-assemblage généré. Ceci est une auto-organisation par design basée sur la préorganisation des dialdéhydes initiaux. La programmation morphologique des ligands est basée sur les algorithmes suivants : une forme en « W » génère des polymères et une forme en « U » des macrocycles. Les processus de commutation permettent ainsi de modifier de façon réversible le programme exprimé.

L'objet de ce chapitre est de déterminer si la morphologie moléculaire peut être à l'origine d'une auto-organisation par sélection. La programmation morphologique des dialdéhydes en « U » fait qu'ils génèrent des macrocycles. L'auto-assemblage à partir d'un mélange de différentes diamines complémentaires constitue ainsi un système où différentes espèces sont en compétition et d'où un phénomène d'auto-organisation par sélection peut émerger. Les possibilités de modification conformationnelle offertes par les commutateurs morphologiques permettent également de tester l'influence de la morphologie moléculaire sur la sélectivité d'un système auto-organisé. **Ce chapitre porte donc sur l'utilisation des commutateurs morphologiques 4 et 9 dans des bibliothèques de diamines complémentaires et/ou d'ions métalliques afin de mettre en évidence des phénomènes complexes d'auto-organisation opérant par sélection dont les algorithmes peuvent être contrôlés par l'état morphologique des commutateurs.**

II. Sélection géométrique de diamines

Le premier cas étudié ci-dessous est celui des complexes métalliques **M.4**. En effet, ces derniers ont une forme en « U » très rigide, comme l'ont précédemment montré les études par spectroscopie RMN en solution et par radiocristallographie de rayons X sur monocristaux. Le but de cette étude est donc de voir si ces dialdéhydes en « U » peuvent générer sélectivement un type particulier d'auto-assemblage à partir d'un mélange de diamines alors qu'*a priori* différents produits pourraient être formés (Figure IV, 6).

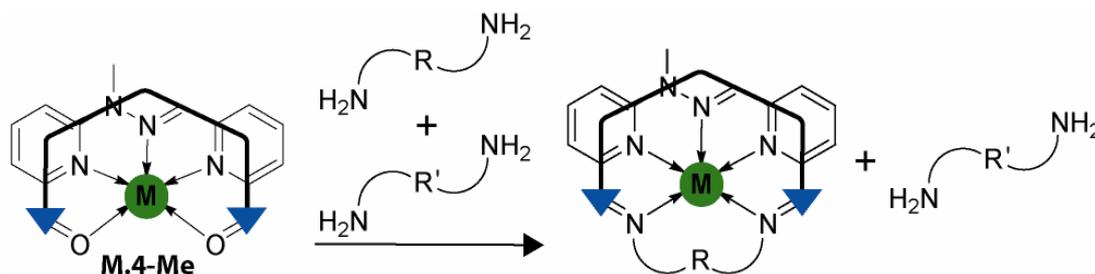


Figure IV, 6 : Représentation schématique d'un auto-assemblage sélectif opéré par **M.4-Me** sur un mélange de diamines.

L'influence de la longueur de la diamine devrait avoir un effet important sur la stabilité du métal-macrocycle correspondant. En effet, comme mentionné dans le chapitre III, l'auto-assemblage conduit à la formation du produit thermodynamique le plus adapté. La nature de l'espaceur de la diamine devrait donc avoir une importance clé sur la cinétique du processus d'auto-assemblage et sur la stabilité thermodynamique du métal-macrocycle résultant. En effet, une diamine géométriquement adaptée au complexe **M.4** va, par effet chélate, avoir une cinétique très rapide de formation de la diimine correspondante et une diamine dont l'espaceur est parfaitement adapté à la structure hautement préorganisée du métal-macrocycle, c'est-à-dire ayant une entropie conformationnelle maximale, stabilisera thermodynamiquement le produit formé. Il est à noter que ces deux effets ne sont par forcément liés. En effet, il est tout à fait concevable qu'une diamine soit adaptée aux caractéristiques structurales des complexes **M.4** et conduise ainsi à un produit cinétique qui n'est cependant thermodynamiquement pas le plus stable. Une autre diamine peut ainsi, par transimination, convertir le produit cinétique en un produit thermodynamique comportant la diamine qui est la mieux adaptée au sein du métal-macrocycle. Le processus de sélection peut donc être cinétique et/ou thermodynamique.

Afin de tester l'influence de la géométrie sur le processus de sélection, des diamines comprenant des espaceurs alkyles de longueur différente ont été choisies (Figure IV, 7).

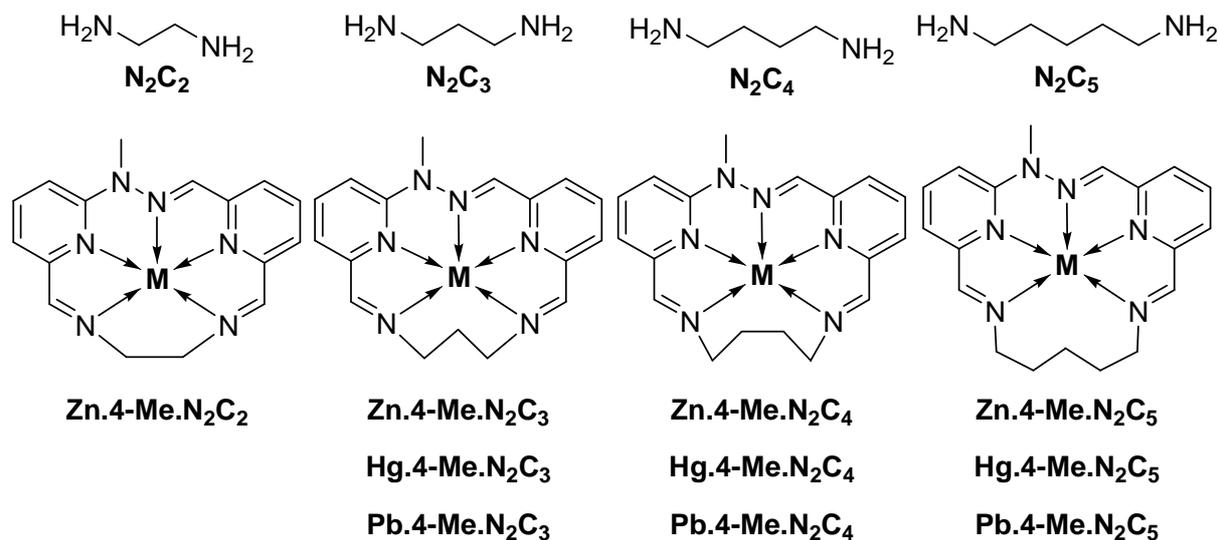


Figure IV, 7 : Structure des diamines étudiées et des métal-macrocycles correspondants formés par auto-assemblage à partir de leurs composants.

Comme il a été décrit dans le chapitre III, les métal-macrocycles [1+1] correspondants ont été formés par auto-assemblage entre **4-Me**, la diamine et le sel métallique dans un milieu organique $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. Etudier la sélectivité de ces auto-assemblages à partir de mélange de diamines revient donc à explorer la stabilité relative de ces métal-macrocycles.

A. Sélection géométrique opérée par les complexes métalliques Zn.4-Me

Le premier cas étudié est celui des macrocycles de zinc(II). Des expériences de compétition ont donc été réalisées en solution entre **N₂C₂** et **N₂C₅**, **N₂C₃** et **N₂C₅** et entre **N₂C₄** et **N₂C₅**. La manipulation a été réalisée dans les conditions classiques de formation de ces métal-macrocycles, à 5 mM et dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, avec 1,0 équivalent de chaque espèce. Les réactions ont été suivies jusqu'à l'obtention de l'équilibre thermodynamique. Dans certains cas et comme mentionné dans le chapitre III, un chauffage a été nécessaire. La comparaison des spectres obtenus par spectroscopie RMN ¹H avec les spectres des

macrocycles isolés permet de conclure que les diamines les plus courtes ont été sélectionnées (Figures IV, 8 - IV, 10).

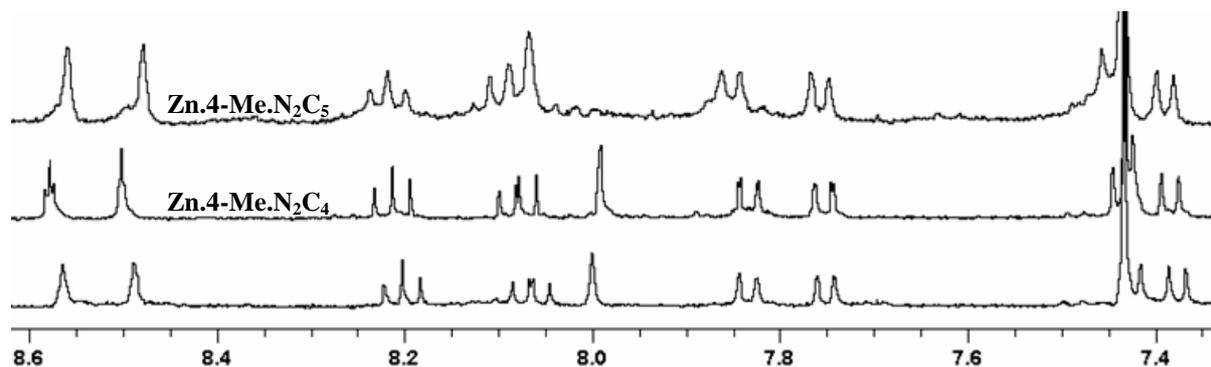


Figure IV, 8 : Spectres RMN ^1H montrant la sélection opérée par **Zn.4-Me** entre N_2C_4 et N_2C_5 dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après quelques heures à température ambiante), métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N $_2\text{C}_4$** , métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N $_2\text{C}_5$** .

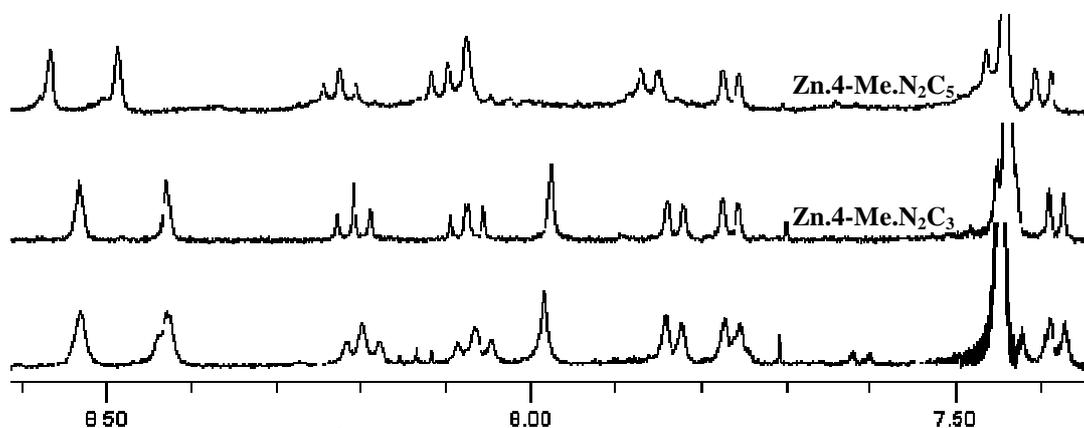


Figure IV, 9 : Spectres RMN ^1H montrant la sélection opérée par **Zn.4-Me** entre N_2C_3 et N_2C_5 dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après trois jours à 65°C), métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N $_2\text{C}_3$** , métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N $_2\text{C}_5$** .

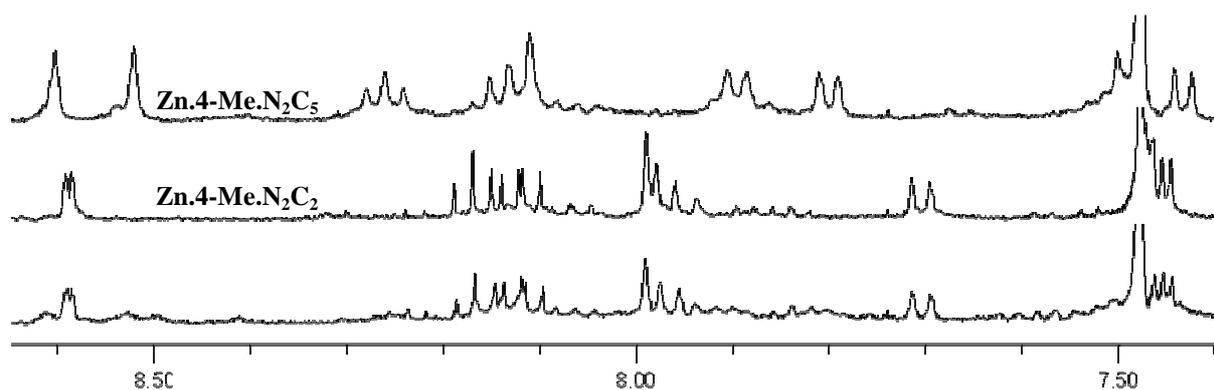


Figure IV, 10 : Spectres RMN ^1H montrant la sélection opérée par **Zn.4-Me** entre N_2C_2 et N_2C_5 dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après un jour à 50°C), métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N $_2\text{C}_2$** , métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N $_2\text{C}_5$** .

Bien que les spectres soient similaires, ce qui est normal étant donné la similitude des structures, le signal correspondant au *CH* de l'hydrazone semble être très caractéristique du métallo-macrocycle. C'est ainsi principalement ce signal (singulet à ca. 8 ppm) qui permet de conclure que les diamines courtes sont sélectionnées aux dépens de N_2C_5 .

Ces exemples soulignent déjà l'importance de la géométrie de la diamine, et en particulier de sa longueur, sur la stabilité thermodynamique des métallo-macrocycles correspondants.

Etant donné qu'un seul produit est observé lors de ces expériences de compétition et que le seuil de détection par spectroscopie RMN est d'environ 5% molaire, on peut en déduire que l'écart d'enthalpie libre, $\Delta(\Delta G^\circ)$, entre les deux métallo-macrocycles pouvant, en principe, être formés est supérieur ou égal à environ 2 kcal.mol⁻¹. L'effet d'une faible modification dans la géométrie de la diamine, par exemple la présence de quatre carbones dans N₂C₄ par rapport aux cinq de N₂C₅, engendre donc une différence significative dans la stabilité des métallo-macrocycles correspondants. Ceci reflète le fait que ces structures cycliques ont une grande rigidité structurale, provenant de la structure du ligand et du mode de coordination du cation métallique, qui induit des différences notables dans les constantes d'association par formation de liaison covalente imine avec différentes diamines.

Afin de compléter ces informations, des expériences de compétition entre N₂C₂ et N₂C₄ et entre N₂C₃ et N₂C₄ ont également été réalisées dans les mêmes conditions. Les analyses par spectroscopie RMN ¹H permettent de conclure que les deux expériences conduisent à la formation d'un mélange de deux produits, la composition de la première expérience étant à l'équilibre thermodynamique de 65% de Zn.4-Me.N₂C₄ et 35% de Zn.4-Me.N₂C₂ et celle de la deuxième expérience étant de 77% de Zn.4-Me.N₂C₃ et 23% of Zn.4-Me.N₂C₄ (Figure IV, 11 et IV, 12).

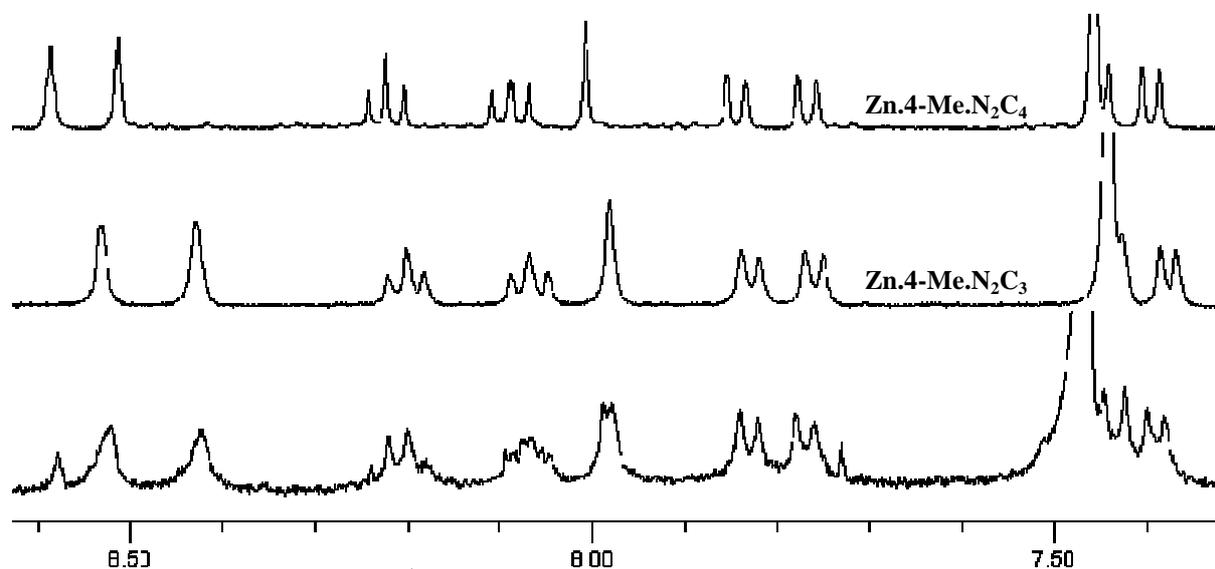


Figure IV, 11 : Spectres RMN ¹H montrant la sélection opérée par Zn.4-Me entre N₂C₃ et N₂C₄ dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après six jours à 60°C), métallo-macrocycle Zn.4-Me.N₂C₃, métallo-macrocycle Zn.4-Me.N₂C₄.

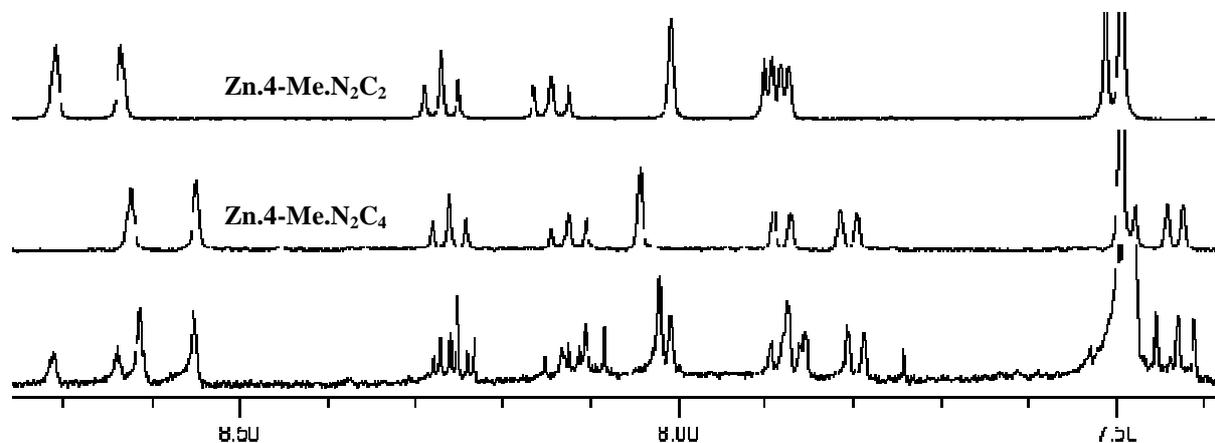


Figure IV, 12 : Spectres RMN ¹H montrant la sélection opérée par Zn.4-Me entre N₂C₂ et N₂C₄ dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après six jours à 60°C), métallo-macrocycle Zn.4-Me.N₂C₄, métallo-macrocycle Zn.4-Me.N₂C₂.

A partir de ces expériences, il est possible de quantifier les écarts énergétiques en utilisant les équations classiques de thermodynamique (Equation IV, 1) appliquées à l'équilibre chimique étudié (Figure IV, 13).

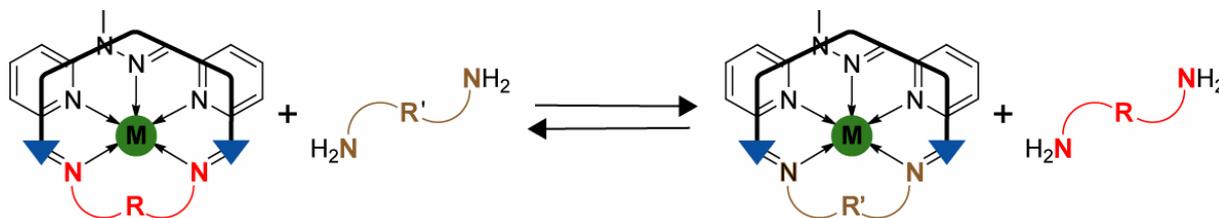


Figure IV, 13 : Représentation générale de l'équilibre chimique ayant lieu lors d'une expérience de compétition entre deux diamines différentes.

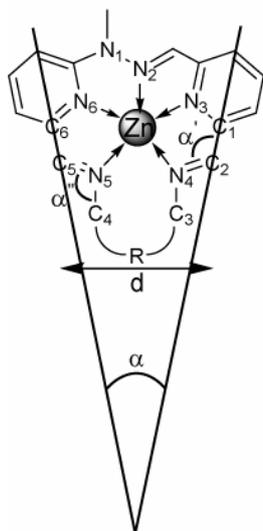
$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

$$K = \frac{[\text{métallo} - \text{macrocycle } 1]^2}{[\text{métallo} - \text{macrocycle } 2]^2}$$

Equation IV, 1 : Equations thermodynamiques, appliquées au cas illustré dans la figure IV, 13, servant à la quantification des équilibres et des différences énergétiques entre deux métallo-macrocyces.

Ces expériences de compétition permettent donc de décrire le profil énergétique de ces métallo-macrocyces de zinc en fonction de la diamine utilisée. Elles ont ainsi démontré que **Zn.4-Me.N₂C₃** est, dans cette série, le composé le plus stable. **Zn.4-Me.N₂C₄** a une enthalpie libre supérieure d'environ 1,4 kcal.mol⁻¹ et **Zn.4-Me.N₂C₂** a une enthalpie libre supérieure d'environ 0,8 kcal.mol⁻¹ à ce dernier. Le métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₅** est finalement le produit le moins stable de cette série, ayant une enthalpie libre supérieure d'au moins 2 kcal.mol⁻¹ à **Zn.4-Me.N₂C₂**. La diamine **N₂C₃** est donc celle qui est la plus adaptée à la structure cyclique déterminée par la morphologie du complexe métallique **Zn.4-Me**.

Une fois ce profil énergétique reconstitué d'après les expériences de compétition, il reste à trouver l'explication de ces différences énergétiques. De façon générale, la réponse a déjà été donnée. En effet, la sélection thermodynamique d'une diamine provient certainement d'une bonne complémentarité entre les caractéristiques structurales de la diamine et celles du complexe **Zn.4**. Cette réponse ne démontre toutefois pas comment se reflète la complémentarité géométrique et, dans le cas contraire, quelles sont les interactions géométriques répulsives qui déstabilisent la structure de ces métallo-macrocyces. L'analyse détaillée des structures cristallines décrites dans le précédent chapitre peut fournir beaucoup d'informations dans ce sens (Figure IV, 14).



Diamine	Distances (Å)					Angles (°)		
	Zn-N ₂	Zn-N ₃	Zn-N ₄	Zn-N ₅	Zn-N ₆	d (C ₂ -C ₅)	α	α'-α''
N ₂ C ₂	2,33	2,17	2,26	2,16	2,17	5,19	27,7	-6,5
N ₂ C ₃	2,44	2,24	2,32	2,22	2,24	5,44	24,1	4,3
N ₂ C ₄	2,40	2,20	2,47	2,20	2,24	5,47	22,5	5,2
N ₂ C ₅	2,35	2,24	2,73	2,24	2,19	5,63	21,5	8,6

Figure IV, 14 : Comparaison des données structurales provenant de l'analyse des structures cristallines des métallo-macrocycles obtenus par auto-assemblage à partir du complexe métallique **Zn.4-Me** et de différentes diamines. Les données reportées pour **Zn.4-Me.N₂C₂** ont été obtenues à partir de la structure cristalline présentant l'hémiaminal (voir chapitre III). Les valeurs reportées pour α'-α'' correspondent à la moyenne des deux valeurs obtenues pour les deux imines.

La structure cristalline de **Zn.4-Me** décrite dans le chapitre II sert ici de référence puisqu'aucune contrainte n'y est appliquée et que ses caractéristiques structurales précédemment décrites sont donc une conséquence directe de la structure du ligand et de la géométrie de coordination du cation métallique. La comparaison des données structurales des métallo-macrocycles avec celles de ce complexe métallique permet donc de déterminer l'influence de la diamine sur la structure globale du produit. On observe par exemple que la diamine dont le métallo-macrocycle a les caractéristiques structurales, notamment la distance d (C₂-C₅) et l'angle de pincement α , les plus proches de celles de **Zn.4-Me** est **N₂C₂**. Or les expériences de compétition en solution ont montré que ce n'est pas ce métallo-macrocycle le plus stable de la série. Lorsque l'on regarde plus en détail la structure cristalline (voir chapitre III), on s'aperçoit que la diamine adopte une conformation bien particulière, certainement dans le but d'éviter des conformères de type éclipsé, défavorables énergétiquement. Ceci a cependant pour conséquence d'induire une torsion des imines. Cet effet peut être quantifié par le paramètre $\alpha'-\alpha''$ qui permet de mesurer la déviation par rapport à la linéarité des liaisons C₁C₂ et N₄C₃ ainsi que des liaisons C₄N₅ et C₅C₆ qui devraient être parfaitement parallèles étant donné la présence de la double liaison de l'imine. La valeur $\alpha'-\alpha''$ pour **Zn.4-Me.N₂C₂** est négative ce qui témoigne du fait que la conformation particulière adoptée par la chaîne éthylène force les imines à se contracter vers le centre métallique. C'est cette déformation d'angle de liaison qui est probablement à l'origine de la déstabilisation de ce métallo-macrocycle. En considérant ce paramètre, plus un métallo-macrocycle est stable et plus la valeur $\alpha'-\alpha''$ devrait s'approcher de 0, témoignant ainsi d'une bonne adaptation de la diamine au sein de la structure imposée par le complexe métallique **Zn.4-Me**. En comparant avec les valeurs de $\alpha'-\alpha''$ pour les autres métallo-macrocycles, on constate une bonne corrélation avec la stabilité précédemment décrite à partir des expériences de compétition en solution. On peut donc conclure que ce n'est pas la diamine dont la longueur correspond le mieux à la géométrie du complexe métallique **Zn.4-Me** qui conduit à la formation du métallo-macrocycle le plus stable, mais plutôt celle dont la chaîne alkyle s'accommode le mieux dans la structure finale du produit.

Un détail intéressant à noter est le fait que l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle de la diamine résulte naturellement en une augmentation de la taille du métallo-macrocycle. En moyenne, on observe une augmentation de la distance entre les sites coordinants et le cation métallique. Cependant, la distance Zn-N₄ est, de façon notable, celle qui augmente de la façon la plus significative lorsque la longueur de la chaîne alkyle de la diamine augmente. Cela témoigne du fait que, comme cela a déjà été mentionné dans les chapitres précédents, l'imine qui se trouve du côté de l'aldéhyde de l'hydrazone est moins nucléophile que celle se trouvant du côté de l'hydrazine. La dissymétrie induite par l'hydrazone centrale se reflète donc dans les énergies de coordination des deux imines qui sont sensiblement différentes l'une de l'autre.

B. Sélection géométrique opérée par les complexes métalliques Hg.4-Me

Les complexes métalliques **Hg.4-Me** ont également une forme rigide en « U ». Cependant, la nature du cation métallique étant différente, la distance entre les deux fonctions aldéhydes est un peu plus grande que dans le cas de **Zn.4-Me** (voir chapitre II). Ceci devrait donc se refléter également dans la préférence vis-à-vis de diamines. On peut donc s'attendre à ce que la diamine conduisant au métallo-macrocycle le plus stable contienne une chaîne alkyle plus longue que celle qui conduit au métallo-macrocycle de zinc le plus stable.

Une expérience de compétition a été réalisée afin de démontrer la capacité du complexe métallique **Hg.4-Me** à conduire, par sélection, à des auto-assemblages covalents. Le mélange équimolaire de **4-Me**, triflate de mercure, N₂C₃ et N₂C₅ conduit ainsi de façon sélective à l'auto-assemblage du métallo-macrocycle **Hg.4-Me.N₂C₃** (Figure IV, 15).

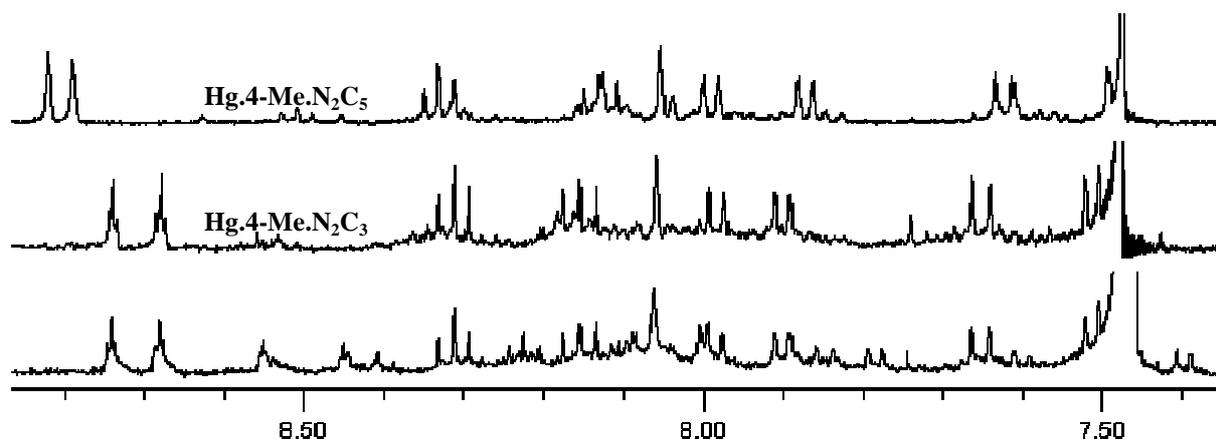


Figure IV, 15 : Spectres RMN ¹H montrant la sélection opérée par **Hg.4-Me** entre N₂C₃ et N₂C₅ dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après un jour à 60°C), métallo-macrocycle **Hg.4-Me.N₂C₃**, métallo-macrocycle **Hg.4-Me.N₂C₅**.

Cette expérience sera complétée par d'autres résultats décrits dans ce chapitre et qui permettront ainsi de pouvoir reconstituer le profil énergétique de ces métallo-macrocycles de mercure.

C. Sélection géométrique opérée par les complexes métalliques Pb.4-Me

L'intérêt d'étudier des métallo-macrocycles comportant différents cations métalliques réside dans le fait que ces derniers peuvent avoir un rôle allostérique, par les caractéristiques géométriques qu'ils confèrent aux complexes **M.4-Me**, dans la sélectivité lors des processus d'auto-assemblage covalent avec différentes diamines. Une expérience de compétition entre N₂C₄ et N₂C₅ a ainsi été réalisée dans les mêmes conditions que celles précédemment

décrites. Ce mélange a ainsi évolué vers la formation thermodynamique sélective du métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂C₅** (Figure IV, 16).

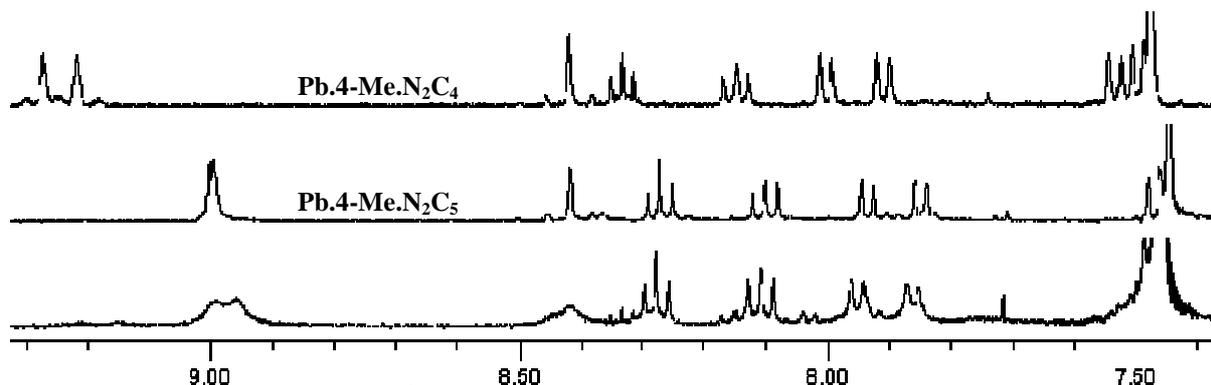


Figure IV, 16 : Spectres RMN ¹H montrant la sélection opérée par **Pb.4-Me** entre **N₂C₄** et **N₂C₅** dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après quatre jours à 65°C), métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂C₅**, métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂C₄**.

Cet exemple montre donc pour la première fois que la nature du cation métallique influe sur l'algorithme de sélection des diamines complémentaires. Alors que tous les exemples précédents ont montré la sélection d'une diamine plus courte lors de compétition avec **N₂C₅**, le complexe métallique **Pb.4-Me** conduit à la formation sélective du plus grand métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂C₅**, aux dépens de la diamine plus courte **N₂C₄**.

Ceci montre bien que l'algorithme de sélection de diamines par le complexe métallique **M.4-Me** s'opère par des contraintes géométriques imposées par le complexe métallique et qui fait que la diamine s'adaptant le mieux à la structure du métallo-macrocycle est sélectionnée à partir d'un mélange.

III. Sélection de diamines par coordination

Il a jusque là été reporté une sélection de diamines, opérée par les complexes métalliques **M.4-Me**, par des algorithmes de correspondance géométrique. Il est ici envisagé que la présence du cation métallique puisse également conduire à une sélection de diamines par, cette fois, un processus régi par des algorithmes de coordination.

En suivant le même principe et les mêmes procédures, des expériences de compétition ont été réalisées entre différentes diamines, dont les espaceurs entre les deux fonctions amine contiennent le même nombre d'atomes pour ne pas avoir d'effet dû à la sélection géométrique mais dont une amine contient un atome qui soit capable de coordonner le cation métallique et donc, par ce biais, d'apporter potentiellement une stabilisation supplémentaire pouvant conduire à la sélection de cette diamine. Une expérience de compétition entre **N₂C₅** et **N₂O** a ainsi été étudiée. Dans le cas où le zinc(II) est utilisé, aucune preuve de sélection n'a été apportée par la spectroscopie RMN ¹H, les spectres obtenus ne présentant que des signaux très larges, même à basse température. L'utilisation de plomb(II) permet néanmoins d'observer la sélection de la diamine **N₂O** aux dépens de **N₂C₅** (Figure IV, 17). La différence de comportement entre le zinc(II) et le plomb(II) reflète ici la plus grande souplesse dans la géométrie de coordination que peut adopter le plomb, comme cela a déjà été mentionné dans le chapitre précédent. Il est en effet attendu, d'après l'analyse des précédentes structures cristallines de métallo-macrocycles obtenues, que le cation métallique **M.4-Me.N₂O** soit forcé d'adopter une géométrie de coordination comprenant six sites coordonnant dans un même plan.

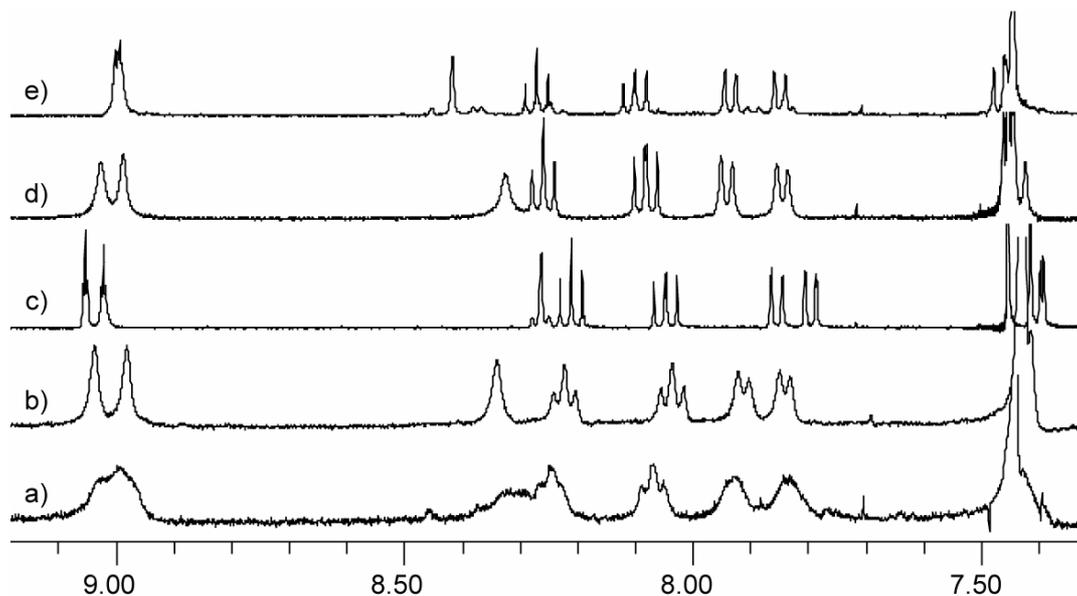


Figure IV, 17 : Spectres RMN ^1H montrant la sélection opérée par **Pb.4-Me** entre N_2C_5 et N_2O dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. a) après l'addition de 1,0 équivalent de $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ à un mélange équimolaire de **1**, N_2O et N_2C_5 ; b) échantillon a) refroidi à -50°C ; c) métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂O** ; d) addition de 1,0 équivalent de N_2C_5 à **Pb.4-Me.N₂O** ; e) métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂C₅**.

Comme le montre la figure IV, 17, le spectre RMN ^1H de l'expérience de compétition présente de larges signaux difficilement exploitables. Il a été trouvé que le fait de refroidir cet échantillon à -50°C permettait d'observer des signaux beaucoup plus fins sur le spectre RMN ^1H enregistré à cette température. Cet élargissement des signaux à température ambiante est attribué à une interaction entre le métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂O** et la diamine N_2C_5 non sélectionnée. Le refroidissement de **Pb.4-Me.N₂O** à -50°C ne cause pas de changement notable dans le spectre RMN ^1H (résultat non montré), démontrant ainsi que l'élargissement observé dans l'expérience de sélection n'est pas dû à des équilibres conformationnels du métallo-macrocycle. Etant donné qu'il a précédemment été démontré que tous les métallo-macrocycles possèdent des ligands labiles en position axiale, il est envisagé ici que ces ligands peuvent être déplacés par l'amine non sélectionnée. Cet équilibre de coordination intermoléculaire serait ainsi à l'origine de l'aspect large et non-résolu des signaux observés par spectroscopie RMN ^1H . Plusieurs faits expérimentaux démontrent cette hypothèse. Ainsi, l'ajout de N_2C_5 au macrocycle **Pb.4-Me.N₂O** induit un changement dans les signaux, observés par spectroscopie RMN ^1H , du métallo-macrocycle, ce qui prouve l'existence d'une interaction entre ces deux espèces en solution (Figure IV, 17). Ces changements se produisent en quelques secondes après l'ajout de la diamine et les signaux se déplacent vers ceux observés lors de l'expérience de compétition. Par contre, l'ajout de N_2O à **Pb.4-Me.N₂C₅** conduit à des changements beaucoup plus lents. Le spectre final correspond toutefois à celui de l'expérience de compétition, ce qui prouve que cet état est bien l'état thermodynamique (Figure IV, 18). La réaction se produisant ici consiste donc en une transimination⁶³ avec formation du produit thermodynamiquement le plus stable **Pb.4-Me.N₂O** démontrant ainsi qu'une sélection basée sur un algorithme de coordination a bien lieu.

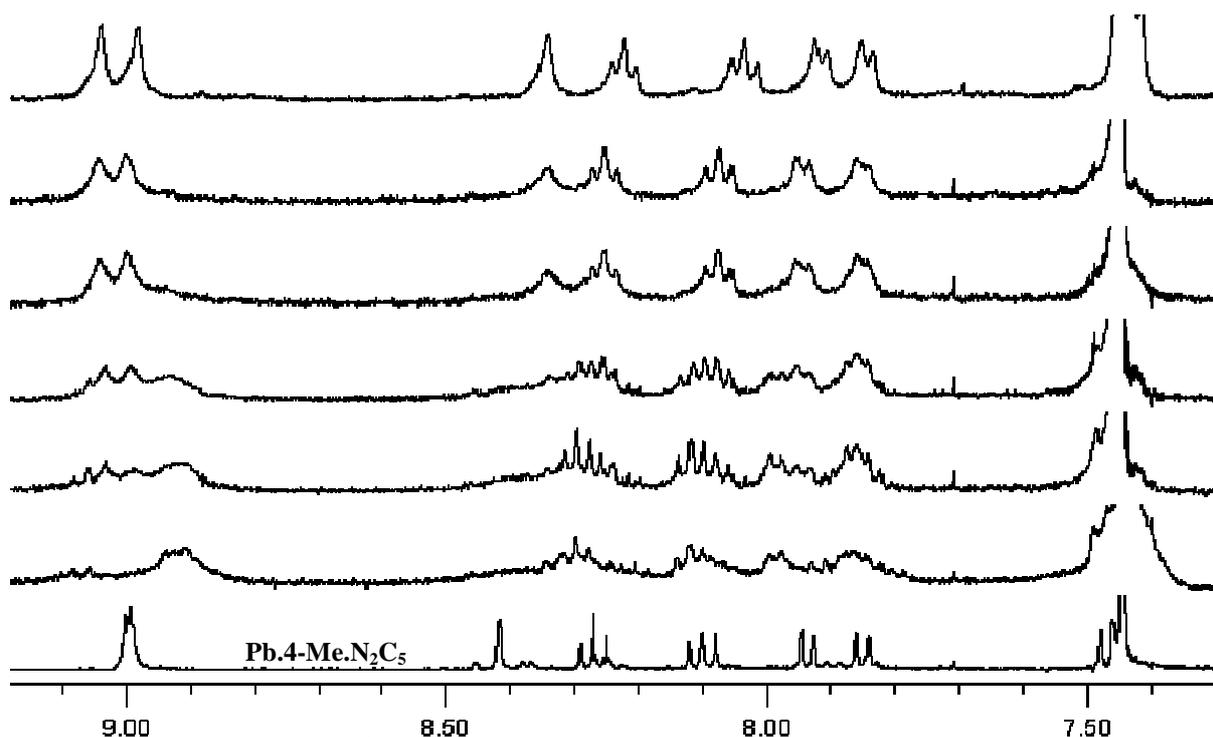


Figure IV, 18 : Spectres RMN ^1H montrant la formation, par transimination, de **Pb.4-Me.N₂O** après ajout de **N₂O** à **Pb.4-Me.N₂C₅** à 5 mM dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à température ambiante. De bas en haut : métallo-macrocycyle **Pb.4-Me.N₂C₅**; 2,5 ; 8,5 ; 21,75 ; 32,25 heures après l'ajout de **N₂O** ; spectre final enregistré après refroidissement à -50°C .

Une expérience de compétition a également été réalisée entre **N₂C₅** et **N₂NH**. L'utilisation de plomb(II) permet également d'induire une sélection de la diamine qui peut coordonner le cation métallique aux dépens de **N₂C₅** (Figure IV, 19).

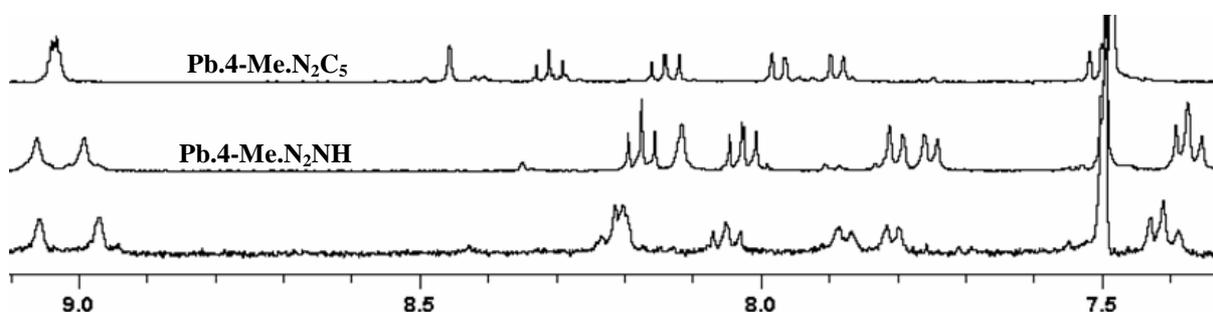


Figure IV, 19 : Spectres RMN ^1H montrant la sélection opérée par **Pb.4-Me** entre **N₂C₅** et **N₂NH** dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après un jour à température ambiante), métallo-macrocycyle **Pb.4-Me.N₂NH**, métallo-macrocycyle **Pb.4-Me.N₂C₅**.

Dans ce cas encore, on peut observer une différence de déplacements chimiques de certains signaux de RMN ^1H entre le métallo-macrocycyle **Pb.4-Me.N₂NH** seul et l'expérience de compétition. Ceci est attribué à l'influence que peut avoir, par coordination en position axiale, l'amine libre non sélectionnée sur le métallo-macrocycyle formé. L'addition de **N₂C₅** à **Pb.4-Me.N₂NH** induit en effet un changement très rapide de certains signaux en RMN ^1H qui, après l'ajout d'un équivalent de **N₂C₅** atteignent les valeurs des déplacements chimiques mesurés dans le spectre RMN ^1H de l'expérience de compétition (Figure IV, 20).

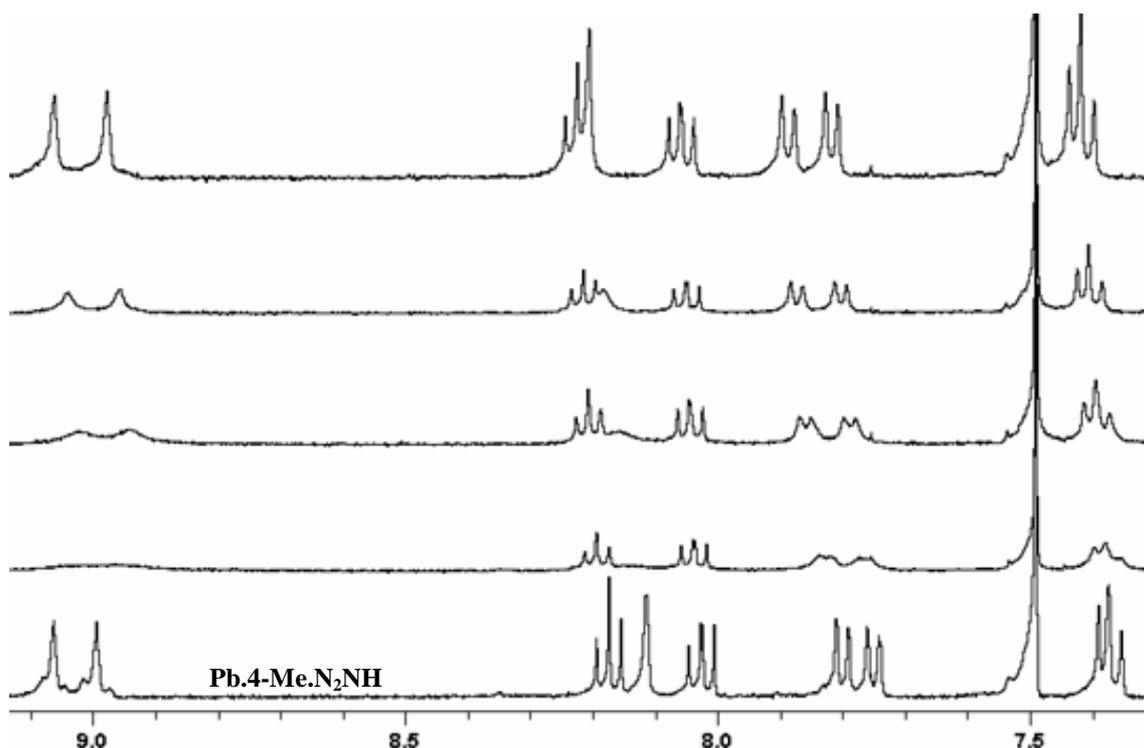


Figure IV, 20 : Dosage de **Pb.4-Me.N₂NH** par **N₂C₅**, suivi par RMN ¹H, dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : 0,0 ; 0,3 ; 0,5 ; 0,7 et 1,0 équivalent de **N₂C₅**. L'équilibre thermodynamique est atteint en quelques secondes.

L'addition de **N₂NH** au métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂C₅** a pour résultat un changement très lent des signaux observés par spectroscopie RMN ¹H qui, une fois que l'équilibre thermodynamique a été atteint, correspondent à ceux de l'expérience de compétition, démontrant là encore que la sélection d'une diamine, par coordination du centre métallique, est bien d'origine thermodynamique (Figure IV, 21). Cette expérience montre donc encore une fois que la transimination d'une diamine par une autre, conduisant ainsi à un métallo-macrocycle plus stable, est possible.⁶³

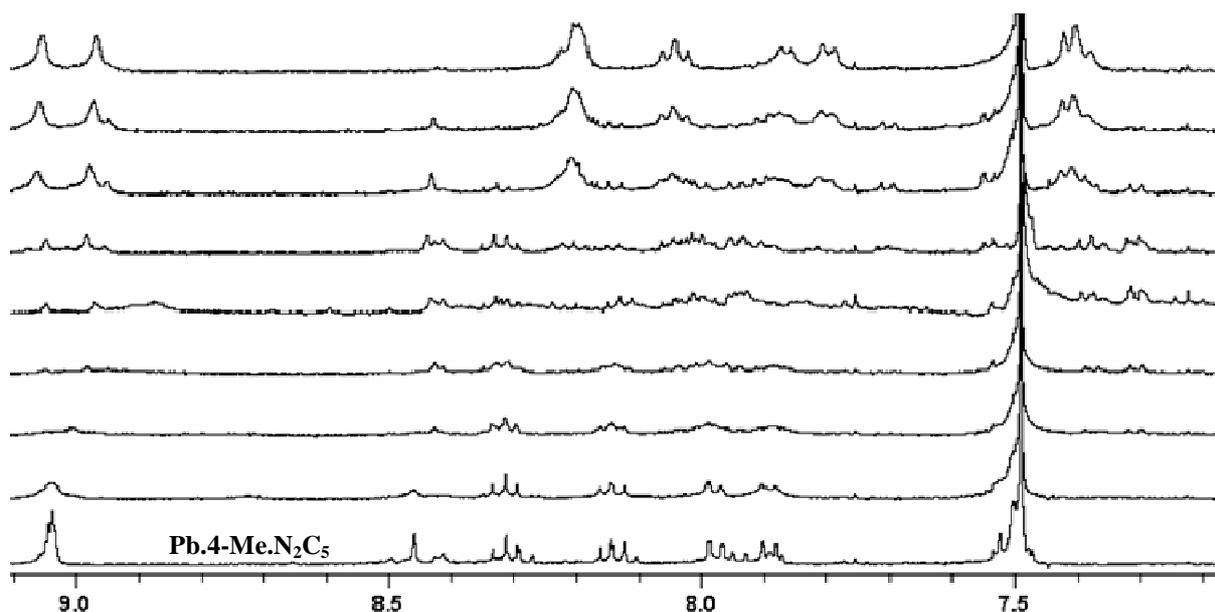


Figure IV, 21 : Spectres RMN ¹H montrant la formation, par transimination, de **Pb.4-Me.N₂NH** après ajout de **N₂NH** à **Pb.4-Me.N₂C₅** à 5 mM dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 à température ambiante. De bas en haut : 0,0 ; 0,3 ; 0,5 ; 0,7 et 1,0 équivalent de **N₂NH**, puis après 3, 19, 27 et 51 heures.

Ces expériences de compétition démontrent donc que la diamine ayant un site pouvant coordonner le cation métallique est sélectionnée à partir d'un mélange de diamines. L'origine coordinative de cette sélection est fortement soutenue par l'obtention de la structure cristalline du métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂NH** qui a été reportée et commentée dans le chapitre précédent.

L'existence d'interactions en solution entre les métallo-macrocycles et les amines libres par coordination en position axiale est également démontrée par l'obtention d'une structure cristalline de **Pb.4-Me.N₂O.DMAP** obtenue par diffusion lente de diisopropylether dans une solution CHCl₃/CH₃CN contenant **Pb.4-Me.N₂O** et de la DMAP (Figure IV, 22).

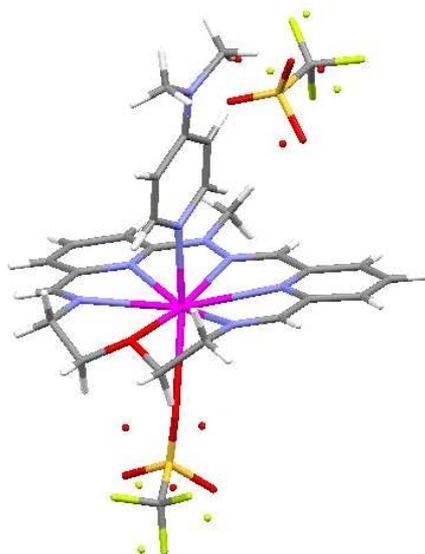


Figure IV, 22 : Structure cristalline de **Pb.4-Me.N₂O.DMAP** obtenue par diffraction de rayons X sur monocristaux.

Afin d'essayer de quantifier ce type d'interaction en solution, des dosages de **Pb.4-Me.N₂O** ont été faits par la DMAP, la pyridine et par l'imidazole. Des changements dans les déplacements chimiques ont été observés, ce qui prouve que l'interaction a lieu en solution. Cependant la variation est faible et suggère donc que ces interactions ne sont pas très fortes (résultats non montrés).

Tous ces résultats montrent donc que les complexes métalliques **M.4-Me** sont capables d'induire la sélection de diamines bien spécifiques en se basant sur des préférences géométriques ou de coordination. L'exemple suivant illustre la combinaison des deux types de préférences au sein d'un même système. Comme il a été mentionné dans le chapitre précédent, le macrocycle **Zn.4-Me.N₂NH** se contracte pour former un hémiaminal. Ce phénomène est, à la lumière des résultats décrits dans ce chapitre, totalement compréhensible. En effet, il a précédemment été démontré que la diamine **N₂C₅**, analogue carboné de **N₂NH**, induit une tension du métallo-macrocycle de zinc correspondant, qui peut être soulagée par une contraction du macrocycle par la formation de l'aminal. Une expérience de compétition entre **N₂C₅** et **N₂NH** a alors été réalisée. L'analyse par spectroscopie RMN ¹H montre la formation préférentielle du métallo-macrocycle contracté **Zn.4-Me.N₂NH** (Figure IV, 23).

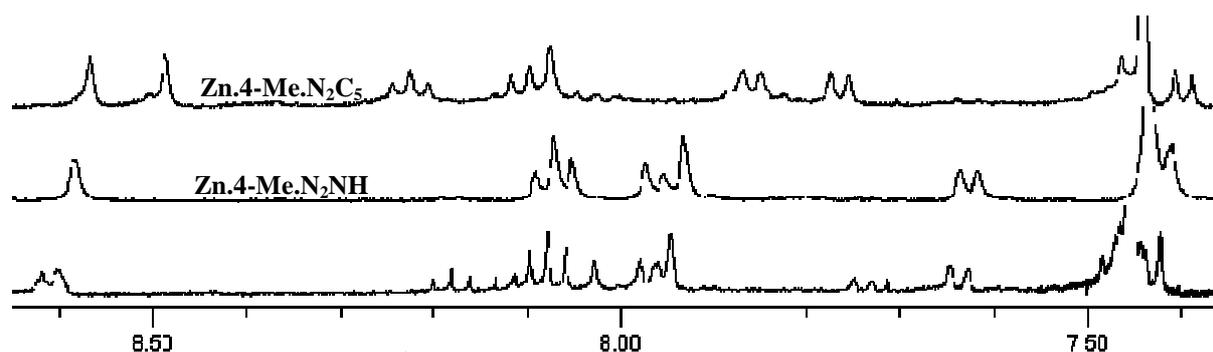


Figure IV, 23 : Spectres RMN ^1H montrant la sélection opérée par **Zn.4-Me** entre N_2C_5 et N_2NH dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après deux jours à 60°C), métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂NH**, métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₅**.

Cet exemple montre de façon probante que la diamine sélectionnée est celle qui peut géométriquement s'adapter aux contraintes imposées par le complexe métallique **Zn.4-Me**.

IV. Sélection d'ions métalliques

Il a jusqu'ici été montré que les complexes métalliques **M.4** permettent de sélectionner une diamine parmi un mélange, en suivant des algorithmes de sélection, géométrique et/ou interactionnelle. Il est ici proposé d'envisager la stratégie inverse. Le but poursuivi est donc de rechercher si un mélange de dialdéhyde **4** et d'une seule diamine peut induire la sélection d'un cation métallique parmi un mélange (Figure IV, 24). Un concept intéressant émerge déjà de cette idée. Le chapitre précédent a démontré que les dialdéhydes **4** conduisaient à la formation, par réaction de condensation avec différentes diamines, de polymères dynamiques covalents. Ainsi, le succès de l'expérience de compétition proposée ici dépend de l'influence réciproque qu'il peut exister entre le cation métallique et le ligand macrocyclique. Le cation métallique joue en effet un rôle de matrice (« *template* » en anglais) en favorisant la formation de structures cycliques par rapport aux polymères, tandis que le ligand induit, quant à lui, une sélection du cation métallique par « effet macrocyclo ».

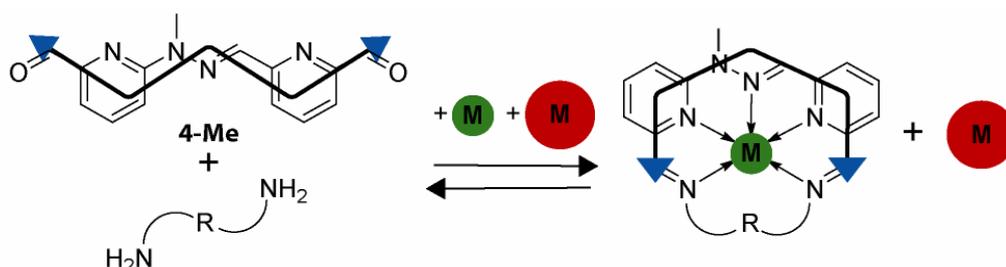


Figure IV, 24 : Représentation schématique d'un auto-assemblage sélectif opéré par **M.4-Me** et une seule amine sur un mélange de différents cations métalliques.

Cette étude va porter dans un premier temps sur l'évaluation des préférences de coordination inhérentes au dialdéhyde **4-Me**. En effet, il est primordial de démontrer que les échanges de cations métalliques par transmétallation sont possibles et que les équilibres thermodynamiques ne sont pas biaisés par une forte préférence de coordination de **4** pour un cation métallique particulier. La situation idéale en chimie dynamique constitutionnelle étant l'étude de l'influence d'un paramètre, ici la présence de la diamine, sur une bibliothèque isoénergétique de différents produits, ici les différents complexes métalliques **M.4**. Des expériences de compétition entre deux cations métalliques différents (les anions étant dans tous les cas des triflates) ont donc été réalisées en présence du dialdéhyde **4-Me** à 5 mM dans le mélange $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. L'ajout d'un équivalent de triflate de zinc et d'un équivalent

de triflate de plomb génère un mélange à l'équilibre thermodynamique qui est composé de 55% de **Zn.4-Me** et de 45% de **Pb.4-Me** (Figure IV, 25).

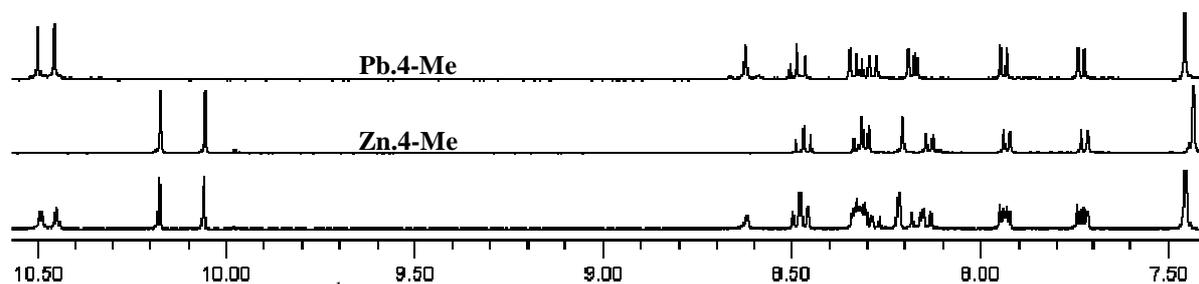


Figure IV, 25 : Spectres RMN ^1H montrant la préférence inhérente de **4-Me** entre le zinc(II) et le plomb(II), dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition entre $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ (spectre enregistré après quelques heures à température ambiante), complexe métallique **Zn.4-Me**, complexe métallique **Pb.4-Me**.

L'expérience de compétition entre le triflate de zinc et le triflate de mercure génère quant à elle un mélange à l'équilibre thermodynamique qui est composé de 79% de **Hg.4-Me** et de 21% de **Zn.4-Me**, après un jour de chauffage à 60°C puisqu'il a été observé que les complexes de mercure sont moins labiles que ceux de zinc et de plomb (Figure IV, 26).

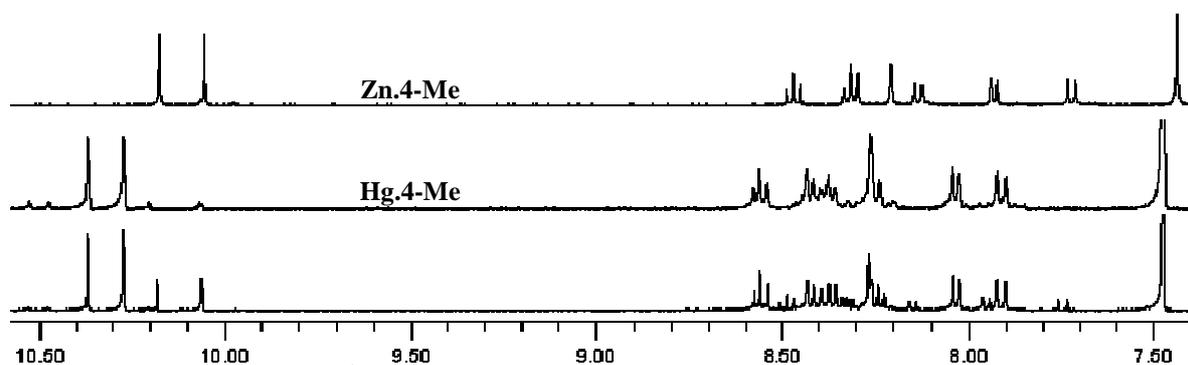


Figure IV, 26 : Spectres RMN ^1H montrant la préférence inhérente de **4-Me** entre le zinc(II) et le mercure(II), dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition entre $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ (spectre enregistré après un jour à 60°C), complexe métallique **Hg.4-Me**, complexe métallique **Zn.4-Me**.

Enfin, l'expérience de compétition entre le triflate de plomb et le triflate de mercure conduit à l'équilibre thermodynamique, atteint après un jour de chauffage à 60°C , à la formation de 90% de **Hg.4-Me** et de 10% de **Pb.4-Me** (Figure IV, 27).

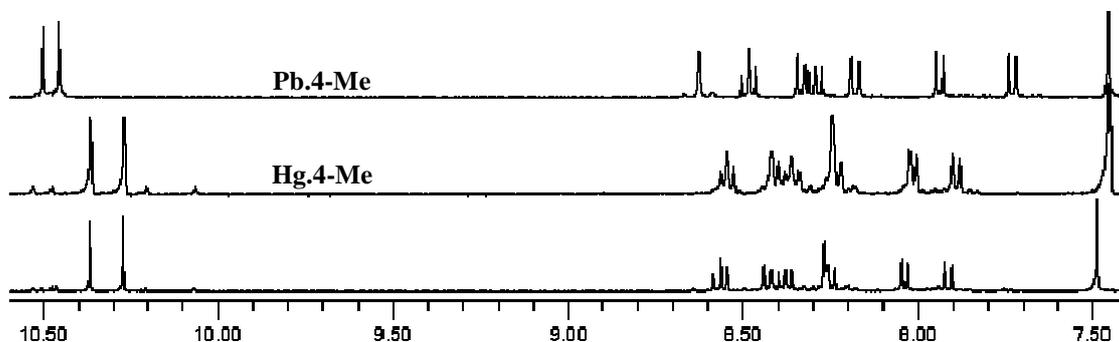


Figure IV, 27 : Spectres RMN ^1H montrant la préférence inhérente de **4-Me** entre le plomb(II) et le mercure(II), dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition entre $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ et $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ (spectre enregistré après un jour à 60°C), complexe métallique **Hg.4-Me**, complexe métallique **Pb.4-Me**.

Ces études, menées par spectroscopie RMN ^1H , fournissent donc des informations qualitatives importantes concernant les cinétiques de transmétallation en fonction du sel

métallique utilisé et également des informations quantitatives concernant les écarts énergétiques séparant les différents complexes métalliques **M.4-Me**. Ainsi, l'analyse de la composition des équilibres thermodynamiques (Figure IV, 28 et équation IV, 2) permet de conclure que le complexe métallique le plus stable de cette série est **Hg.4-Me**, suivi de **Zn.4-Me** qui a une enthalpie libre plus élevée de 1,6 kcal.mol⁻¹, et enfin **Pb.4-Me** qui a une enthalpie libre standard plus élevée de 0,2 kcal.mol⁻¹ que ce dernier et ca. 2,0 kcal.mol⁻¹ plus élevée que **Hg.4-Me**.

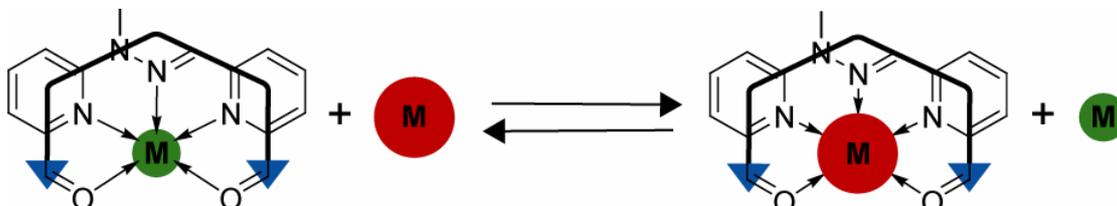


Figure IV, 28 : Représentation générale de l'équilibre chimique ayant lieu lors d'une expérience de compétition entre deux cations métalliques différents.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

$$K = \frac{[\text{complexe métallique 1}]^2}{[\text{complexe métallique 2}]^2}$$

Equation IV, 2 : Equations thermodynamiques, appliquées au cas illustré dans la figure IV, 28, servant à la quantification des équilibres et des différences énergétiques entre deux complexes métalliques.

L'influence de l'ajout d'une diamine à ces mélanges de complexe métallique a ensuite été évaluée. Ainsi, l'ajout de **N₂C₅** au mélange équimolaire de **4-Me**, triflate de zinc et triflate de plomb conduit à l'établissement d'un nouvel équilibre thermodynamique composé de 20-31% de **Zn.4-Me.N₂C₅** et de 80-69% de **Pb.4-Me.N₂C₅** (Figure IV, 29). Cet exemple montre donc que la diamine perturbe les équilibres en affectant, par l'auto-assemblage covalent, la stabilité thermodynamique des complexes métalliques.

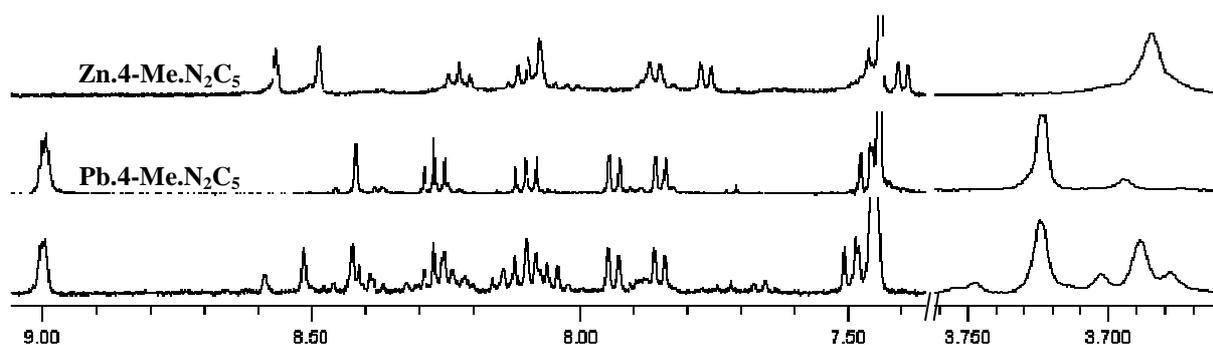


Figure IV, 29 : Expérience de compétition entre **Zn(OTf)₂** et **Pb(OTf)₂** en présence de **4-Me** et **N₂C₅** (1,0 équivalent de chaque espèce). Spectres RMN ¹H dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après quelques heures à température ambiante), métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂C₅**, métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₅**.

La nature thermodynamique des états obtenus est démontrée par l'ajout d'un équivalent de triflate de plomb au métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₅** qui conduit, par transmétallation, au même système que celui précédemment décrit.

L'ajout d'un équivalent de **N₂O** au mélange équimolaire de **4-Me**, triflate de zinc et triflate de plomb conduit à la seule formation du métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂O** démontrant ainsi que l'affinité de ce ligand est bien meilleure pour Pb(II) que pour Zn(II) (Figure IV, 30). Ce résultat permet maintenant de comprendre pourquoi le plomb était capable de discriminer **N₂C₅** de **N₂O** alors que le zinc ne l'était apparemment pas (voir plus haut).

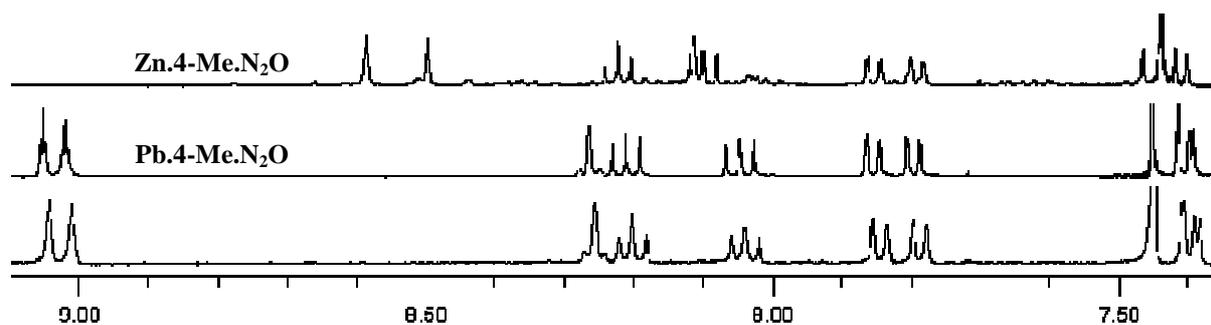


Figure IV, 30 : Expérience de compétition entre $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ en présence de **4-Me** et N_2O (1,0 équivalent de chaque espèce). Spectres RMN ^1H dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après un jour à température ambiante), métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂O**, métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂O**.

D'un autre côté, l'ajout d'une diamine beaucoup plus courte comme N_2C_2 ou N_2C_4 au même mélange initial conduit à la formation du métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₂** et **Zn.4-Me.N₂C₄** respectivement, en laissant le cation $\text{Pb}(\text{II})$ libre en solution (Figure IV, 31 et IV, 32).

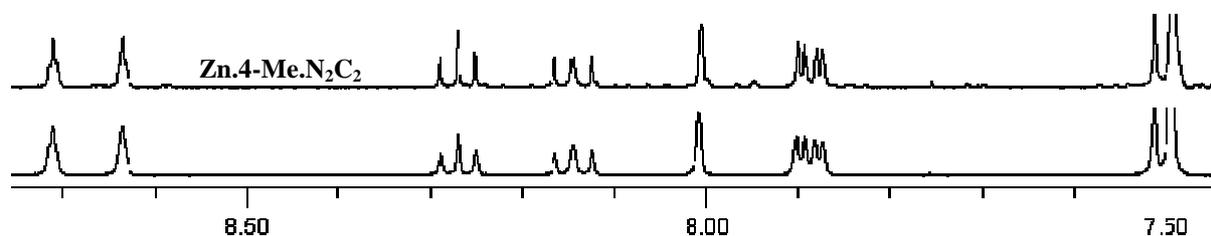


Figure IV, 31 : Expérience de compétition entre $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ en présence de **4-Me** et N_2C_2 (1,0 équivalent de chaque espèce). Spectres RMN ^1H dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après deux jours à 65°C), métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₂**.

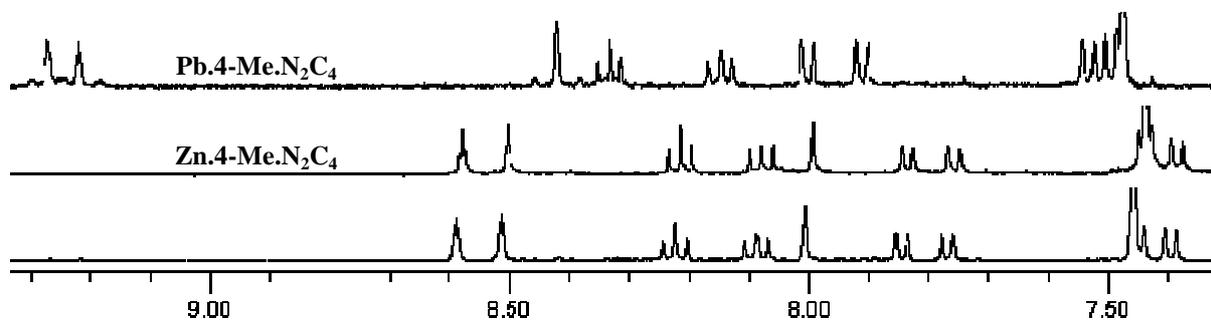


Figure IV, 32 : Expérience de compétition entre $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ en présence de **4-Me** et N_2C_4 (1,0 équivalent de chaque espèce). Spectres RMN ^1H dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après deux jours à 65°C), métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₄**, métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂C₄**.

Ces résultats démontrent donc qu'une diamine peut effectivement modifier les préférences inhérentes du dialdéhyde **4-Me** pour des cations métalliques (Figure IV, 33). Le mécanisme de cette transmission d'information se fait par la modification directe de la géométrie du ligand et/ou par la présence de sites de coordination contenus dans la structure de la diamine.

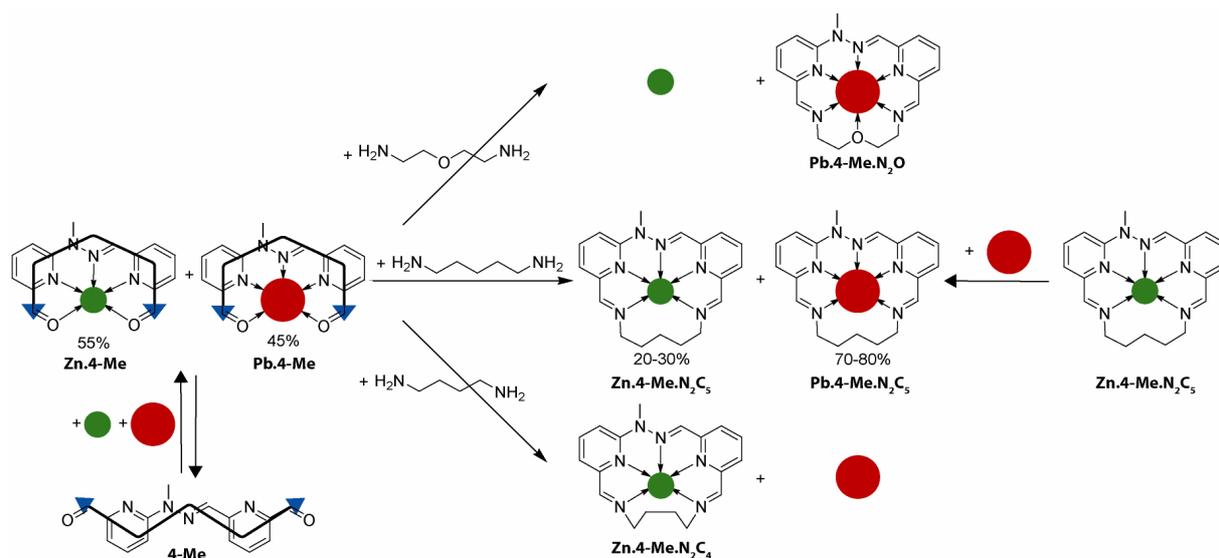


Figure IV, 33 : Influence d'un diamine sur la sélection d'un cation métallique. Les cercles vert représentent le cation Zn(II) et les cercles rouge le cation Pb(II).

Des expériences de compétition ont également été réalisées entre le triflate de mercure et le triflate de zinc par différentes diamines en présence de **4-Me** en suivant les mêmes procédures. Ainsi, l'ajout de N_2C_2 ou N_2C_3 induit la formation préférentielle des métallo-macrocycles de zinc correspondants. **Zn.4-Me.N₂C₂** est ainsi présent de façon quantitative dans le mélange et l'expérience de compétition en présence de N_2C_3 conduit à la formation de 70-79% de **Zn.4-Me.N₂C₃** et de 30-21% de **Hg.4-Me.N₂C₃** (Figure IV, 34 et IV, 35).

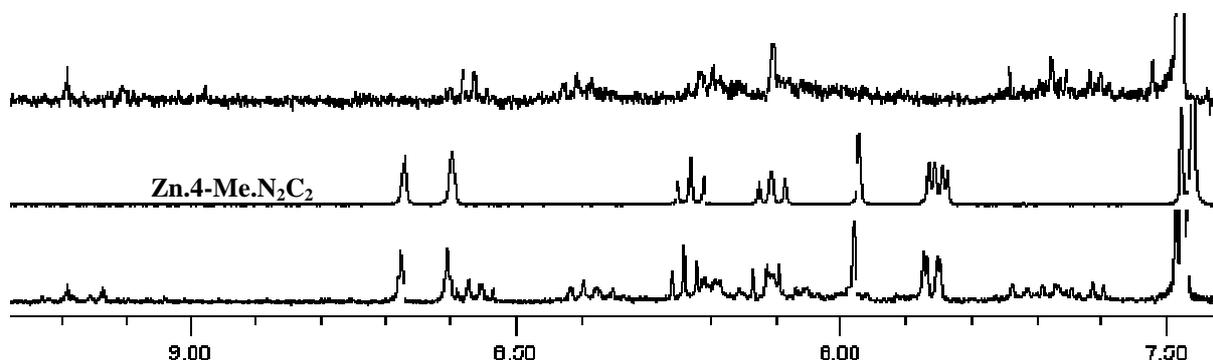


Figure IV, 34 : Expérience de compétition entre $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ en présence de **4-Me** et N_2C_2 (1,0 équivalent de chaque espèce). Spectres RMN ¹H dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après un jour à 60°C), métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₂**, mélange équimolaire de **Hg(OTf)₂**, **4-Me** et N_2C_2 .

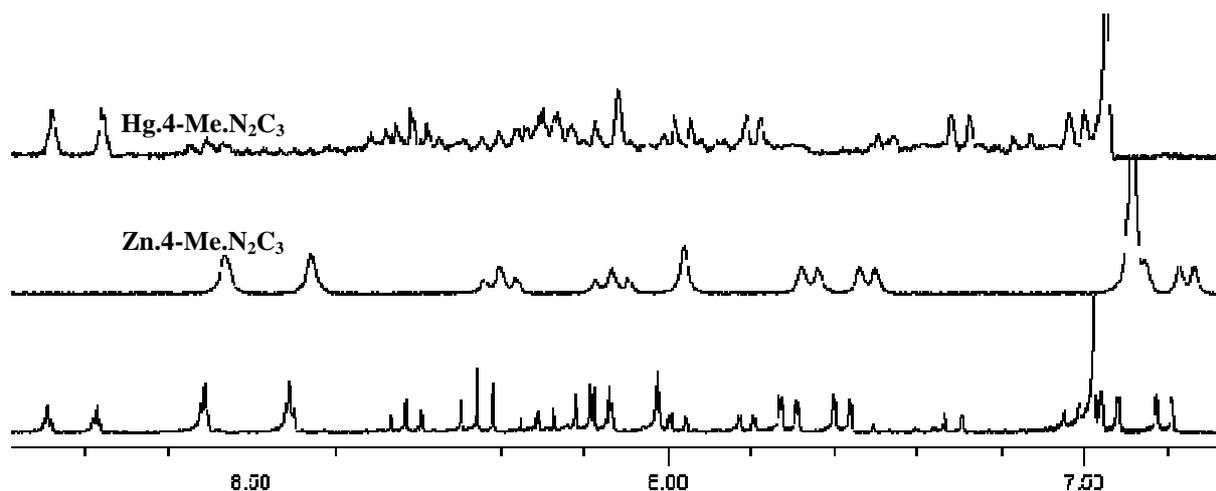


Figure IV, 35 : Expérience de compétition entre $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ en présence de **4-Me** et N_2C_3 (1,0 équivalent de chaque espèce). Spectres RMN ^1H dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après deux jours à 60°C), métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₃**, métallo-macrocycle **Hg.4-Me.N₂C₃**.

Par contre, l'ajout de N_2C_4 ou N_2C_5 au même mélange initial conduit à la formation quantitative des métallo-macrocycles de mercure correspondants (Figure IV, 36 et IV, 37).

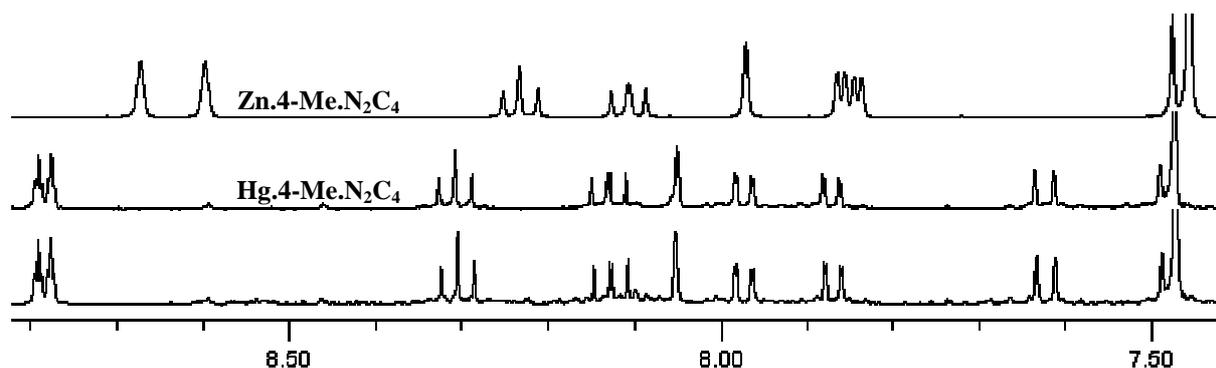


Figure IV, 36 : Expérience de compétition entre $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ en présence de **4-Me** et N_2C_4 (1,0 équivalent de chaque espèce). Spectres RMN ^1H dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après deux jours à 60°C), métallo-macrocycle **Hg.4-Me.N₂C₄**, métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₄**.

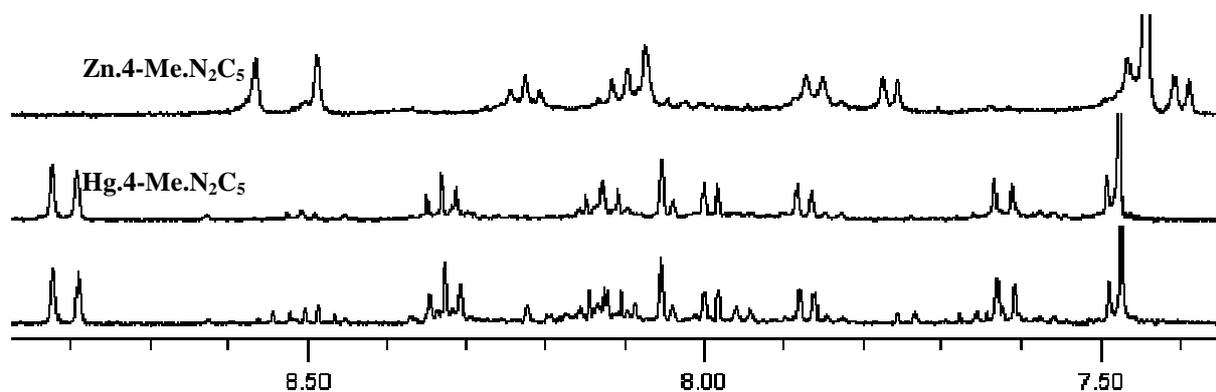


Figure IV, 37 : Expérience de compétition entre $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ en présence de **4-Me** et N_2C_5 (1,0 équivalent de chaque espèce). Spectres RMN ^1H dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après deux jours à 60°C), métallo-macrocycle **Hg.4-Me.N₂C₅**, métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₅**.

Ces résultats illustrent une nouvelle fois l'importance de la morphologie sur la stabilité thermodynamique des espèces formant virtuellement⁴⁴ ou réellement le système.

De la même façon, et afin de compléter cette étude, des expériences de compétition ont été réalisées entre le triflate de plomb et le triflate de mercure. L'ajout d'un équivalent de N_2C_4 , N_2C_5 ou N_2O au mélange initial composé de façon équimolaire de **4-Me**, $Pb(OTf)_2$ et $Hg(OTf)_2$ conduit à la formation préférentielle des métallo-macrocyces de mercure correspondants (Figure IV, 38, IV, 39 et IV, 40).

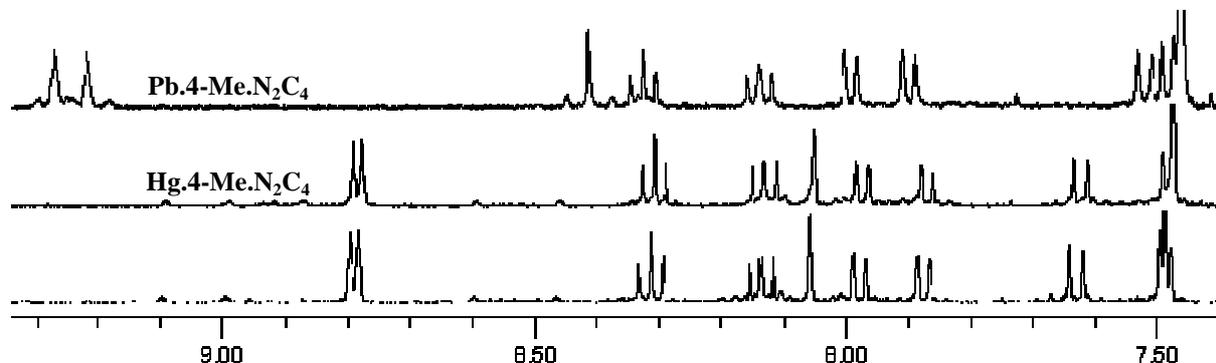


Figure IV, 38 : Expérience de compétition entre $Pb(OTf)_2$ et $Hg(OTf)_2$ en présence de **4-Me** et N_2C_4 (1,0 équivalent de chaque espèce). Spectres RMN 1H dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après deux jours à $60^\circ C$), métallo-macrocycle **Hg.4-Me.N₂C₄**, métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂C₄**.

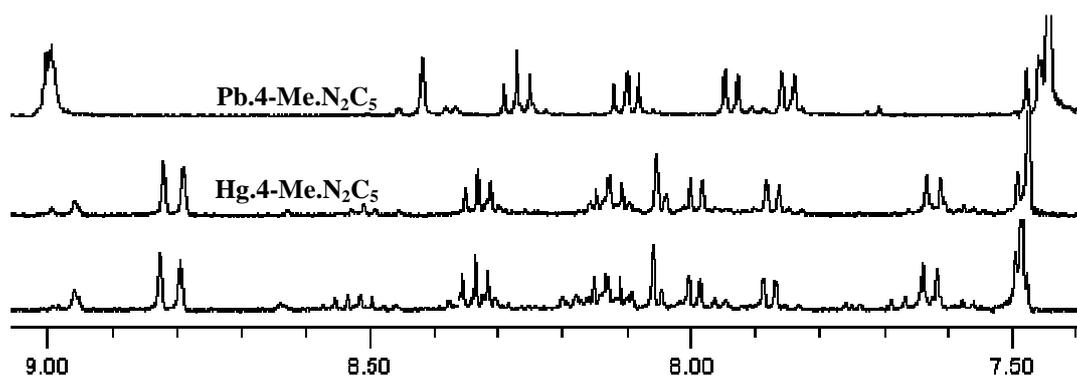


Figure IV, 39 : Expérience de compétition entre $Pb(OTf)_2$ et $Hg(OTf)_2$ en présence de **4-Me** et N_2C_5 (1,0 équivalent de chaque espèce). Spectres RMN 1H dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après deux jours à $60^\circ C$), métallo-macrocycle **Hg.4-Me.N₂C₅**, métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂C₅**.

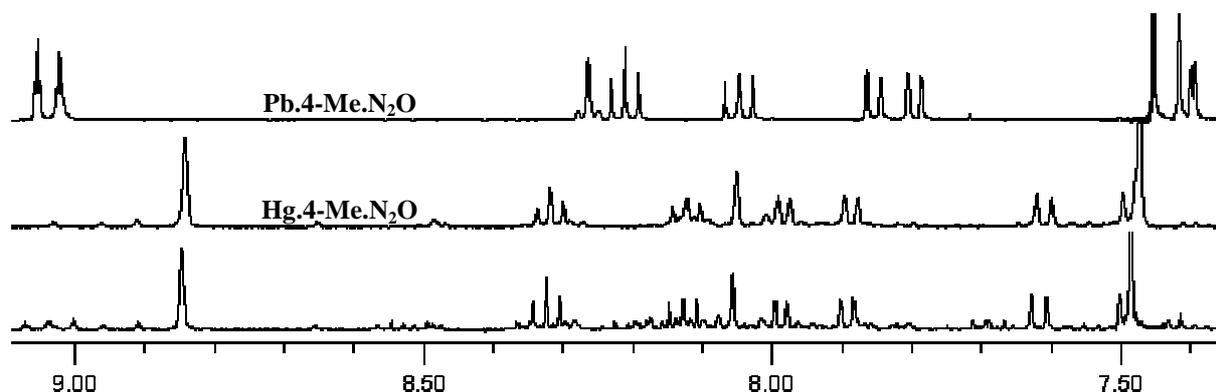


Figure IV, 40 : Expérience de compétition entre $Pb(OTf)_2$ et $Hg(OTf)_2$ en présence de **4-Me** et N_2O (1,0 équivalent de chaque espèce). Spectres RMN 1H dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après deux jours à $60^\circ C$), métallo-macrocycle **Hg.4-Me.N₂O**, métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂O**.

Afin de prouver que ces sélections sont bien thermodynamiques et non cinétiques, il a été procédé à l'ajout d'un équivalent de triflate de mercure au métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂O**.

Ce système a spontanément évolué vers la formation quantitative de **Hg.4-Me.N₂O**, en suivant nécessairement un mécanisme de transmétallation.

Toutes les données accumulées jusque là permettent ainsi de déterminer les profils énergétiques de tous ces métallos-macrocyces (Figure IV, 41).

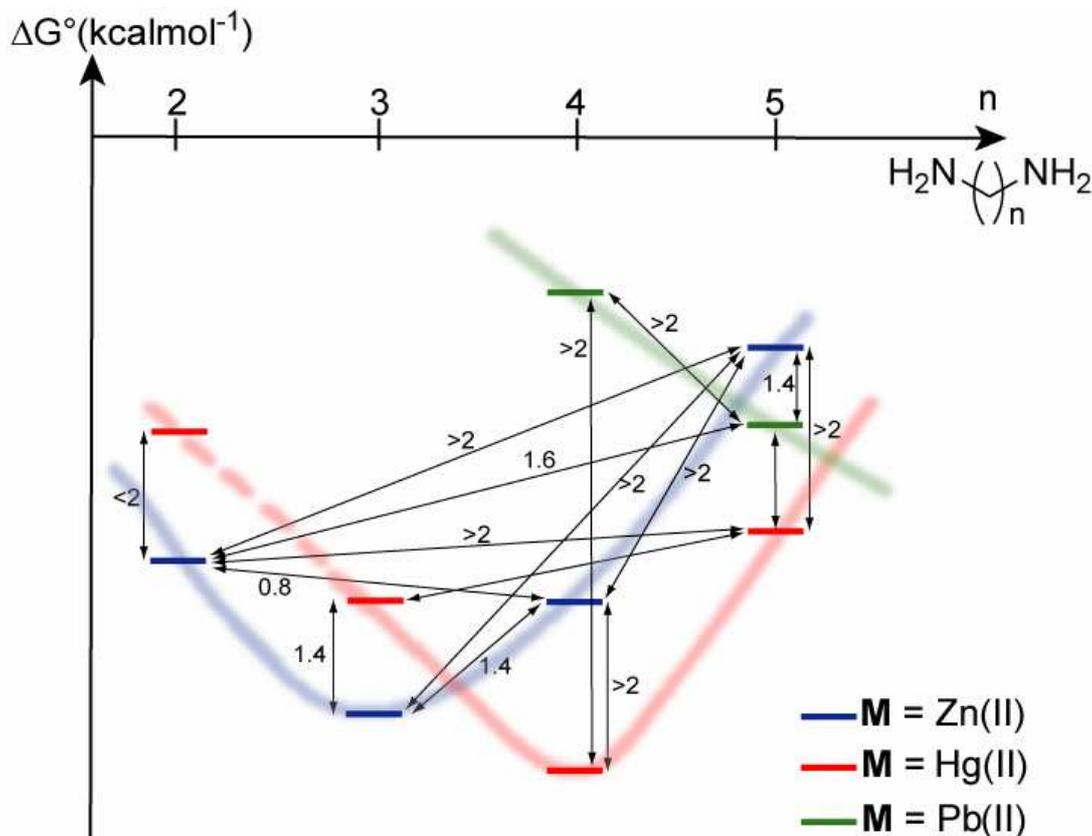


Figure IV, 41 : Représentation graphique de la stabilité des métallos-macrocyces **M.4-Me.N₂C_n** en fonction de la nature de l'ion métallique et de la diamine utilisée. Les différences d'enthalpie libre standard ont été obtenues par des expériences de compétition.

Cette figure montre donc très clairement la dépendance de la stabilité des métallos-macrocyces **M.4-Me.N₂C_n** vis-à-vis de la nature du cation métallique M et de la diamine **N₂C_n**. On peut ainsi observer que plus le rayon du cation métallique est grand, plus le minimum d'énergie correspond à une diamine plus longue. La comparaison entre les différentes courbes résume les préférences des différentes structures pour un cation métallique.

V. Co-évolution constitutionnelle

Il a ainsi été démontré qu'une interaction réciproque existe entre le cation métallique et la diamine. En effet, une diamine peut induire la sélection d'un cation métallique et un cation métallique peut induire la sélection d'une diamine à partir d'un mélange. Il sera développé dans cette partie l'étude de mélanges plus complexes contenant plusieurs diamines et plusieurs ions métalliques dans le même système. Etant donné l'existence d'une interaction réciproque entre ces deux éléments, le système devrait évoluer de façon à sélectionner le couple (ion métallique ; diamine) le plus adapté (Figure IV, 42).

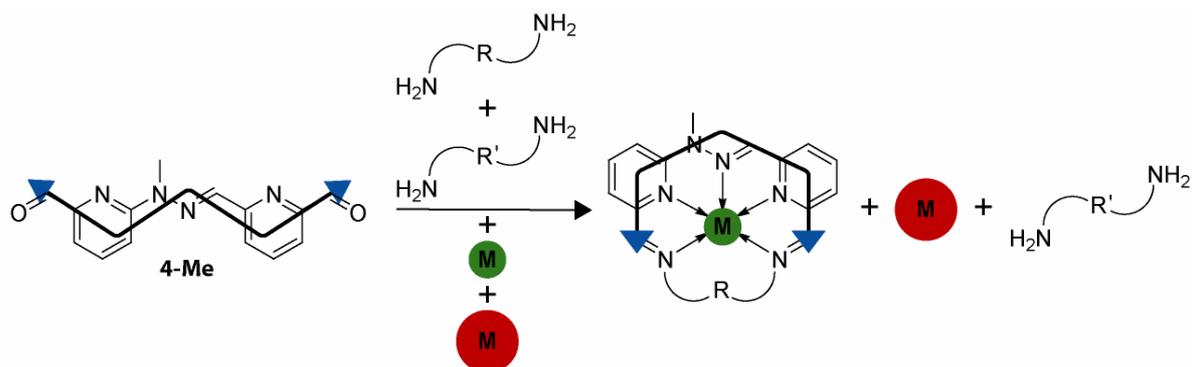


Figure IV, 42 : Représentation schématique d'un auto-assemblage sélectif opéré par **M.4-Me** sur un mélange de différentes diamines et différents cations métalliques.

Par exemple, un système constitué de proportions équimolaires de **4-Me**, triflate de zinc, triflate de plomb, N_2C_5 et N_2C_2 évolue spontanément vers l'état thermodynamique contenant 78% de **Zn.4-Me.N₂C₂** et 22% de **Pb.4-Me.N₂C₅** (Figure IV, 43).

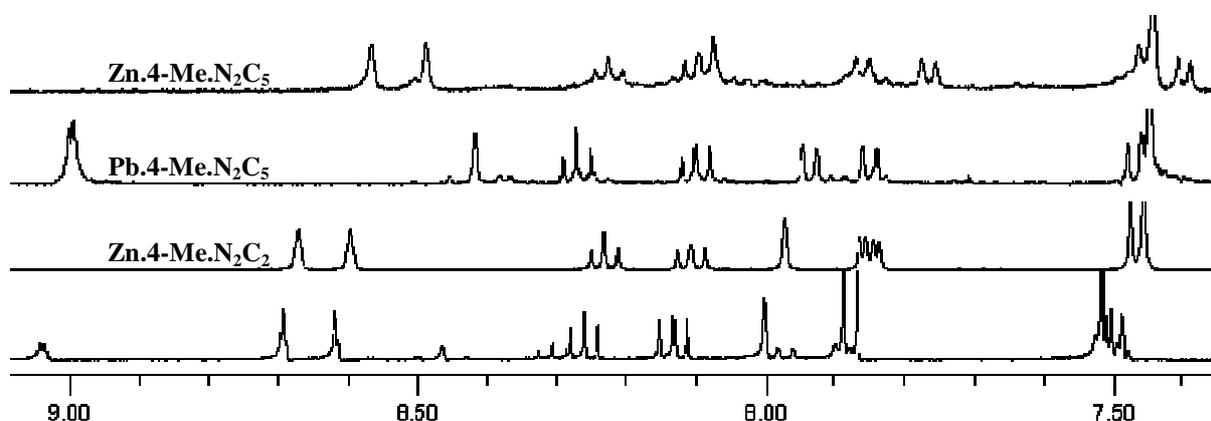


Figure IV, 43 : Evolution d'un mélange équimolaire de **4-Me**, $Pb(OTf)_2$, $Zn(OTf)_2$, N_2C_5 et N_2C_2 . Spectres RMN 1H dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : spectre de l'échantillon étudié enregistré après six jours à $65^\circ C$, métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₂**, métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂C₅**, métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₅**.

En principe le système aurait pu générer quatre métallo-macrocycles différents mais l'expérience prouve que seulement deux ont été formés. Cela témoigne d'une stabilité particulière de ces deux structures par rapport aux deux autres qui n'ont pas été formées. La composition des métallo-macrocycles formés confirme exactement l'hypothèse de départ. On observe que le métallo-macrocycle de zinc contient la diamine courte, alors que le métallo-macrocycle de plomb contient la plus longue diamine. Formulé autrement, on constate que le métallo-macrocycle de N_2C_2 contient le plus petit cation métallique alors que celui de N_2C_5 contient le plus large. Ce phénomène d'évolution sélective est particulier puisqu'il est basé sur une affinité réciproque entre les différents éléments (cation métallique et diamine) sélectionnés et assemblés au dialdéhyde **4-Me**. Il s'agit donc d'une co-évolution⁴⁵ où les éléments sélectionnés au sein des métallo-macrocycles sont les couples (ion métallique ; diamine) conduisant à la plus grande stabilisation de la structure finale.

De façon plus impressionnante, un système constitué de proportions équimolaires de **4-Me**, triflate de zinc, triflate de plomb, N_2C_5 et N_2O évolue spontanément vers l'état thermodynamique contenant uniquement **Pb.4-Me.N₂O** (Figure IV, 44).

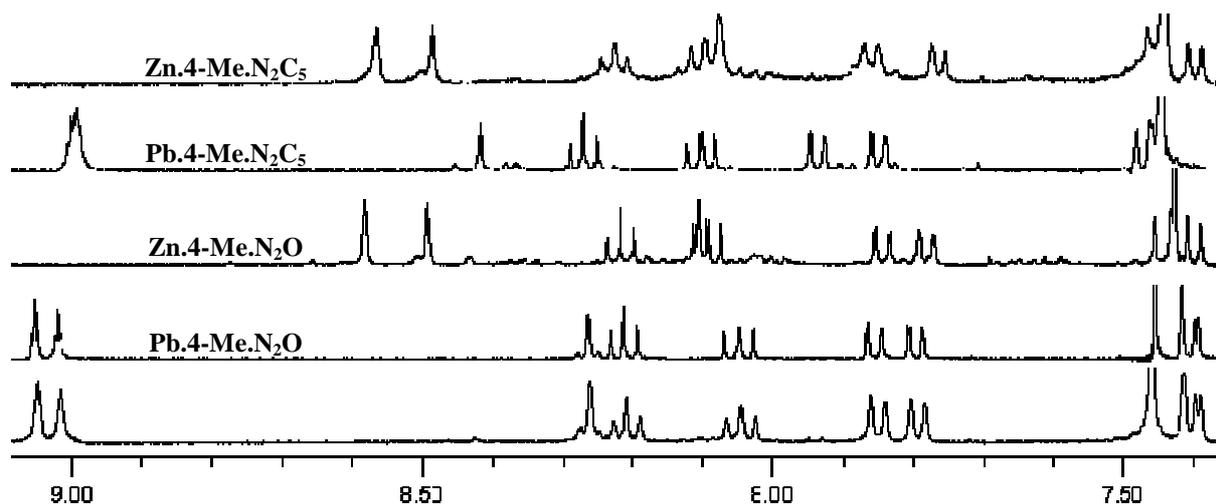


Figure IV, 44 : Evolution d'un mélange équimolaire de **4-Me**, $\text{Pb}(\text{OTf})_2$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, N_2C_5 et N_2O . Spectres RMN ^1H dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : spectre de l'échantillon étudié enregistré après trois jours à 60°C , métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂O**, métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂O**, métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂C₅**, métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₅**.

Cet exemple témoigne d'une stabilisation importante du métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂O** puisque c'est le seul à se former, les cations $\text{Zn}(\text{II})$ et la diamine N_2C_5 restant ainsi libres en solution. La coordination du $\text{Pb}(\text{II})$ par l'atome d'oxygène de cette diamine est sans aucun doute l'élément liant la sélection de la diamine à la sélection du cation métallique et induisant ainsi ce phénomène de co-évolution. Le caractère thermodynamique de cet état a été démontré par l'ajout d'un équivalent de N_2O au mélange équimolaire de **4-Me**, $\text{Pb}(\text{OTf})_2$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et N_2C_5 , contenant, comme précédemment décrit, **Pb.4-Me.N₂C₅** et **Zn.4-Me.N₂C₅**, qui conduit à la formation quantitative de **Pb.4-Me.N₂O**. Le mécanisme de cette conversion est double puisqu'il est nécessaire d'effectuer une transmétallation et une transimination.

Le cas extrême est illustré par l'exemple suivant. Comme expliqué précédemment, le mélange équimolaire de **4-Me**, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ et N_2C_5 conduit à la formation quantitative du métallo-macrocycle de mercure **Hg.4-Me.N₂C₅**. L'ajout d'un équivalent de N_2C_2 va cependant induire une réorganisation complète du système qui évolue spontanément vers la formation majoritaire de **Zn.4-Me.N₂C₂**, qui représente 90%, tandis que **Hg.4-Me.N₂C₅** ne représente plus que 10%, en moles du mélange (Figure IV, 45). Cette expérience illustre bien la notion de co-évolution constitutionnelle qui est dirigée par la stabilisation apportée grâce à l'interaction réciproque existant entre le cation métallique et la diamine et qui procède par double échange en suivant des mécanismes de transmétallation et transimination.

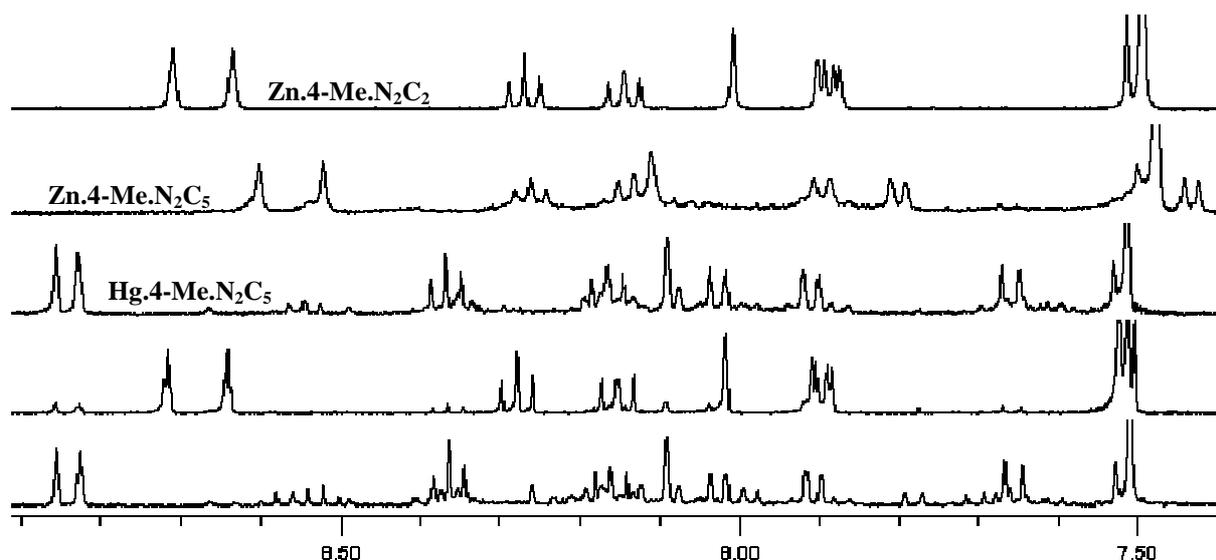


Figure IV, 45 : Evolution d'un mélange équimolaire de **4-Me**, Hg(OTf)₂, Zn(OTf)₂, N₂C₅ après l'ajout d'un équivalent de N₂C₂. Spectres RMN ¹H dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : mélange initial ayant conduit à la formation du métallo-macrocycle **Hg.4-Me.N₂C₅**, spectre enregistré après avoir ajouté un équivalent de N₂C₂ (après trois jours à 60°C), métallo-macrocycle **Hg.4-Me.N₂C₅**, métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₂**, métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₂**.

Ces exemples montrent donc que des phénomènes complexes d'évolution chimique peuvent émerger de systèmes constitutionnellement dynamiques. Etant donné que les assemblages peuvent se faire et se défaire, le système évolue en intégrant progressivement les éléments stabilisant le plus les objets exprimés.

VI. Adaptation constitutionnelle

Il a jusque là été démontré que la morphologie rigide en « U » des complexes métalliques **M.4-Me** pouvait induire la sélection de diamines parmi un mélange par un criblage de complémentarité géométrique et/ou interactionnelle. Etant donné que ces dialdéhydes sont des commutateurs morphologiques qui peuvent changer de forme par ajout et retrait d'ion métallique, la question se pose de savoir si ceci peut influencer, non plus seulement la nature de l'auto-assemblage généré comme cela a été démontré dans le chapitre précédent, mais également sur la sélectivité des processus d'auto-organisation.

En étudiant la sélectivité des auto-assemblages à partir du dialdéhyde **4-Me** dans sa forme « W », il a, par exemple, été trouvé que le mélange équimolaire de **4-Me**, N₂O et N₂C₅ à 5 mM dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 induit la sélection de N₂C₅ par changement de phase. En effet, un précipité se forme et l'analyse par spectroscopie RMN ¹H montre clairement l'absence de N₂C₅ dans la solution (Figure IV, 46).

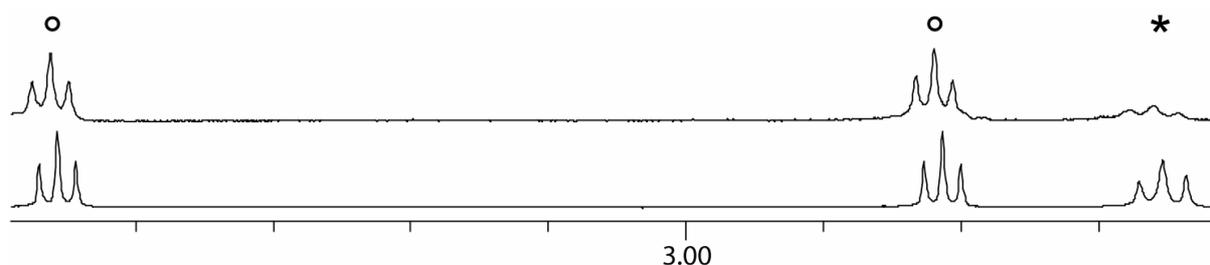


Figure IV, 46 : Spectres RMN ¹H montrant la sélection opérée par **4-Me** entre N₂C₅ et N₂O dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 à 5 mM. Bas: mélange équimolaire de N₂O et N₂C₅ ; haut: après l'addition d'un équivalent de **4-Me**. Les signaux appartenant à N₂O sont notés avec un cercle et les signaux appartenant à N₂C₅ sont marqués par un astérisque.

L'insolubilité des auto-assemblages entre **4-Me** et N_2C_5 dans les mélanges $CDCl_3^*/CD_3CN$ a été mentionnée au cours du chapitre précédent. Ces assemblages sont par contre complètement solubles dans $CDCl_3^*$. Le même mélange a ainsi été préparé dans ce solvant et aucune sélection significative n'a pu être décelée par spectroscopie RMN 1H (Figure IV, 47), ce qui démontre bien que la sélection dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 est dirigée par le changement de phase.

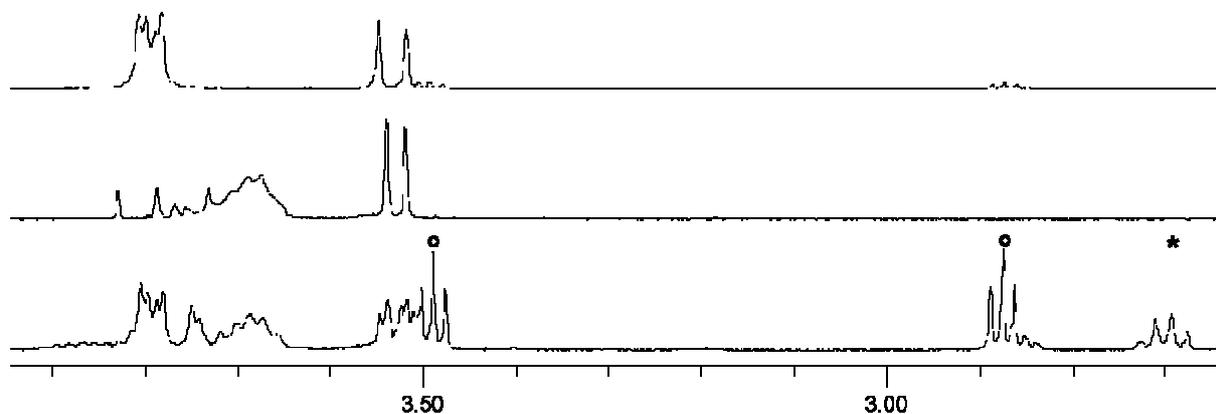


Figure IV, 47 : Spectres RMN 1H montrant l'absence de sélection dans un mélange équimolaire de **4-Me**, N_2C_5 et N_2O dans $CDCl_3^*$ à 5 mM. De bas en haut : mélange équimolaire de **4-Me**, N_2O et N_2C_5 , mélange équimolaire de **4-Me** et N_2C_5 , mélange équimolaire de **4-Me** et N_2O qui génère le macrocycle [2+2] $(4-Me)_2.(N_2O)_2$. Les signaux appartenant à N_2O sont notés avec un cercle et les signaux appartenant à N_2C_5 sont marqués par un astérisque.

A la concentration de 5 mM, ces auto-assemblages conduisent principalement à la formation de macrocycle [2+2] (voir chapitre III). La spectroscopie de masse MALDI-TOF apporte également une preuve supplémentaire montrant l'absence de sélection lorsque cette expérience est réalisée dans $CDCl_3^*$. En effet, on peut observer par cette technique la présence des deux macrocycles $(4-Me)_2.(N_2C_5)_2$ et $(4-Me)_2.(N_2O)_2$ mais également celle de $(4-Me)_2.(N_2O)(N_2C_5)$ (Figure IV, 48).

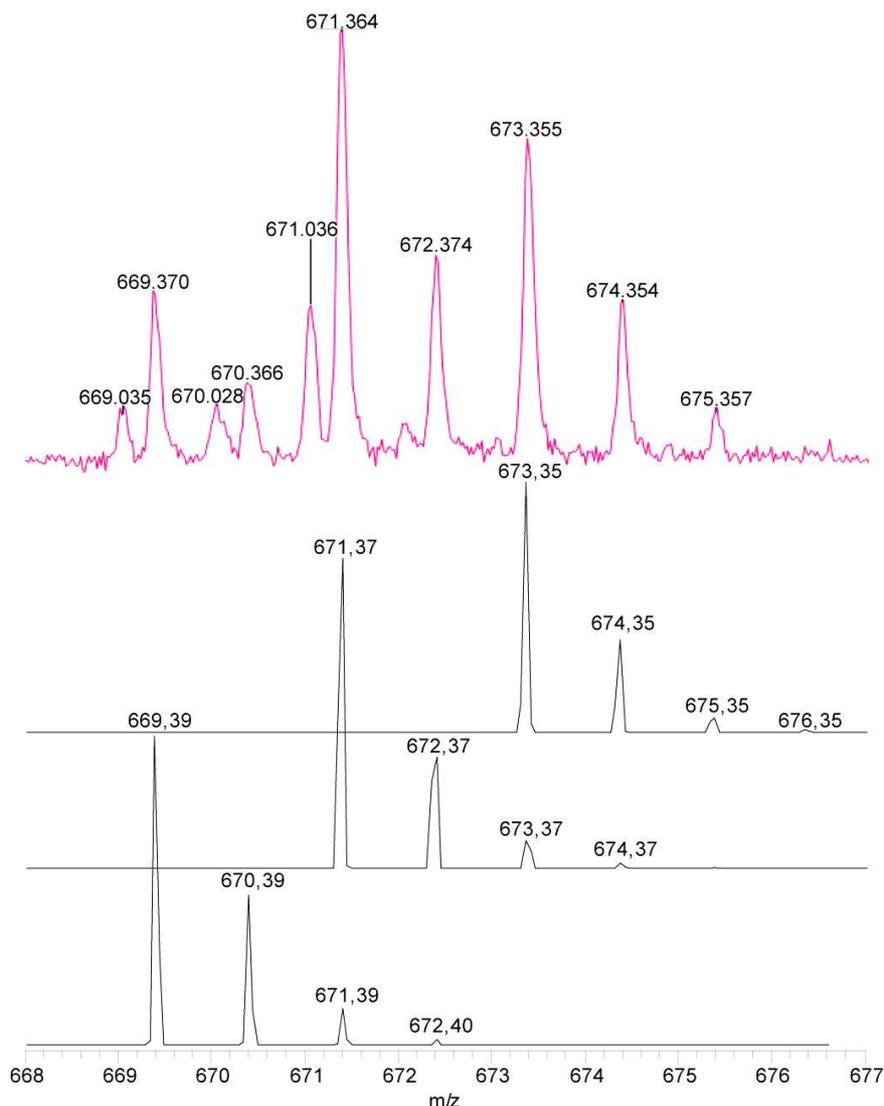


Figure IV, 48 : Spectres MALDI-TOF d'un mélange équimolaire de **4-Me**, N_2C_5 et N_2O dans CDCl_3^* . De bas en haut : profil théorique de $(\mathbf{4-Me})_2(\text{N}_2\text{C}_5)_2$, profil théorique de $(\mathbf{4-Me})_2(\text{N}_2\text{O})(\text{N}_2\text{C}_5)$, profil théorique de $(\mathbf{4-Me})_2(\text{N}_2\text{O})_2$, analyse MALDI-TOF du mélange équimolaire de **4-Me**, N_2C_5 et N_2O .

En se remémorant les résultats obtenus lors des expériences de compétition entre N_2C_5 et N_2O en présence de **Pb.4-Me**, on se rend compte que la sélection opérée par **4-Me** sur le mélange équimolaire de N_2C_5 et N_2O dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 est exactement l'opposée. Alors que dans le premier cas, N_2O était sélectionnée par coordination, dans le second c'est N_2C_5 qui est sélectionnée par un changement de phase. Etant donné que la morphologie du dialdéhyde est directement contrôlable par des influx d'ions métalliques, il devrait ainsi être possible de commuter le système dynamique covalent entre deux états de sélectivité différente (Figure IV, 49).

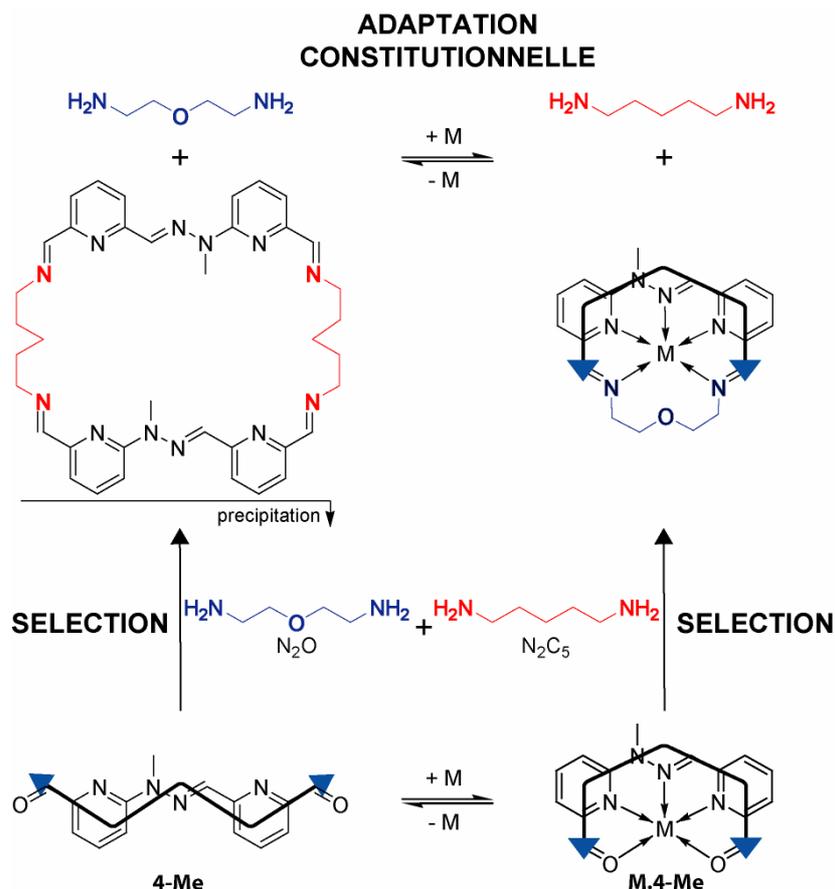


Figure IV, 49 : Exemple de commutation induite par l'ajout et le retrait d'ion métallique (« M ») entre deux états, auto-assemblés par formation d'une liaison covalente, de sélectivité opposée.

L'ajout d'un équivalent de triflate de plomb au mélange hétérogène, résultant de l'auto-assemblage sélectif entre **4-Me**, **N₂C₅** et **N₂O**, induit la solubilisation complète et l'inversion de la sélectivité en formant quantitativement le métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂O**.

Une autre façon de tester si ces systèmes dynamiques covalents sont capables d'adapter leur constitution suite à des changements morphologiques est par l'étude d'ensembles combinant simultanément différents types de commutateurs morphologiques. La suite des travaux a donc porté sur l'étude de la sélectivité des auto-assemblages entre un mélange équimolaire de dialdéhyde « W », **4-Me**, et « U », **9**, avec différentes diamines.

L'ajout d'un équivalent de **N₂C₅** ou **N₂O** montre, de façon logique, un auto-assemblage qui se produit exclusivement avec le dialdéhyde en « U », **9**, dû à l'effet chélate. Ainsi, **9.N₂C₅** et **9₂.(N₂O)₂** sont respectivement formés au côté de **4-Me** (Figure IV, 50 et IV, 51).

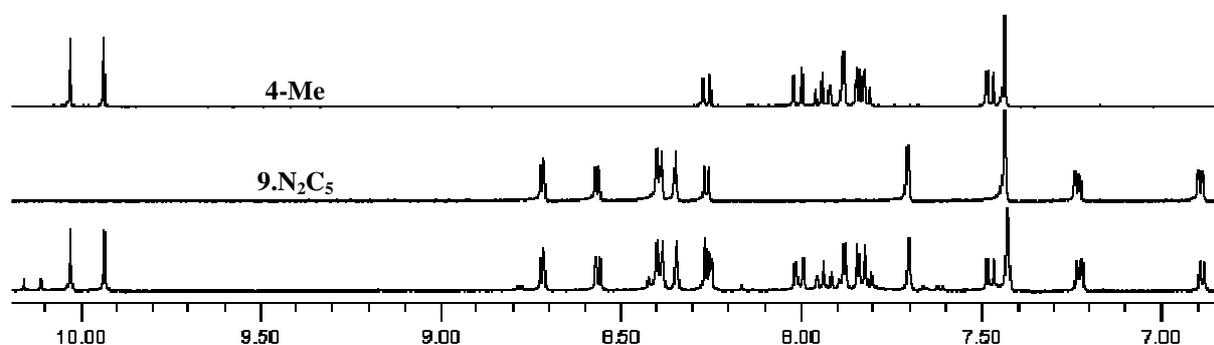


Figure IV, 50 : Expérience de compétition entre **4-Me** et **9** en présence de **N₂C₅** (1,0 équivalent de chaque espèce). Spectres RMN ¹H dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après deux jours à température ambiante), macrocycle **9.N₂C₅**, dialdéhyde **4-Me**.

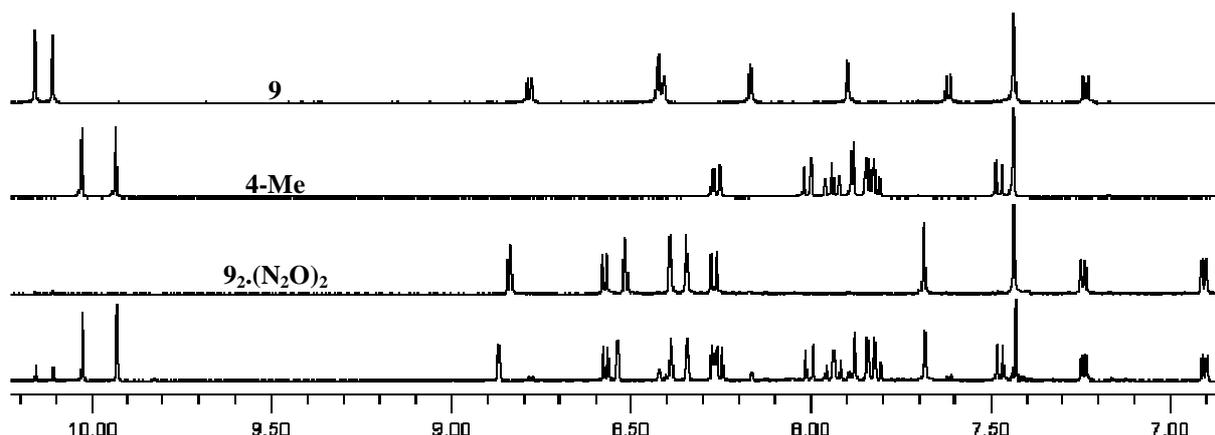


Figure IV, 51 : Expérience de compétition entre **4-Me** et **9** en présence de N_2O (1,0 équivalent de chaque espèce). Spectres RMN 1H dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : expérience de compétition (spectre enregistré après deux jours à température ambiante), macrocycle $9_2.(N_2O)_2$, dialdéhyde **4-Me**, dialdéhyde **9**.

Il est important de noter à ce stade que, bien que la morphologie du dialdéhyde soit primordiale à la sélectivité de ces processus d'auto-assemblage, la nature de la diamine est également importante. Ainsi, l'ajout d'un équivalent de N_2C_3 ou N_2C_4 conduit préférentiellement à un auto-assemblage avec **4-Me** et non plus avec **9** (résultats non montrés).

L'ajout d'un équivalent de triflate de plomb aux mélanges équimolaires de **4-Me** et $9.N_2C_5$ ou $9_2.(N_2O)_2$ conduit à la formation de **9** et respectivement de **Pb.4-Me.N₂C₅** ou **Pb.4-Me.N₂O** (Figure IV, 52 et IV, 53).

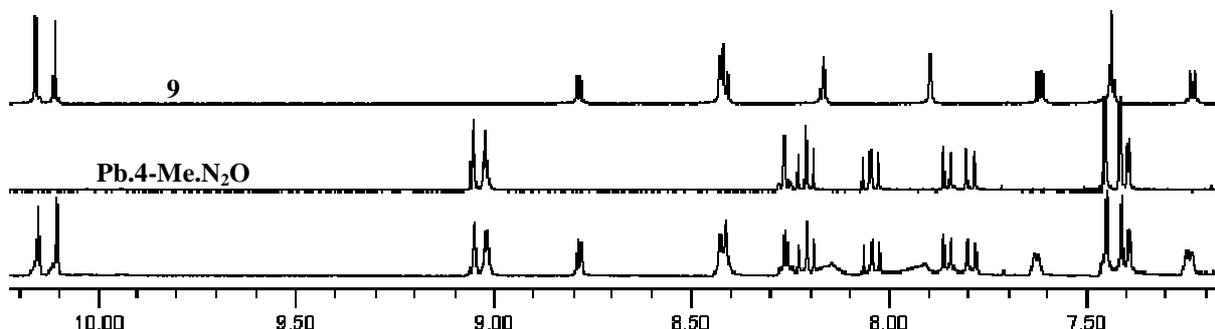


Figure IV, 52 : Evolution d'un mélange équimolaire de **4-Me**, **9** et N_2O après l'ajout d'un équivalent de $Pb(OTf)_2$. Spectres RMN 1H dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : mélange réactionnel après un jour à température ambiante, métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂O**, dialdéhyde **9**.

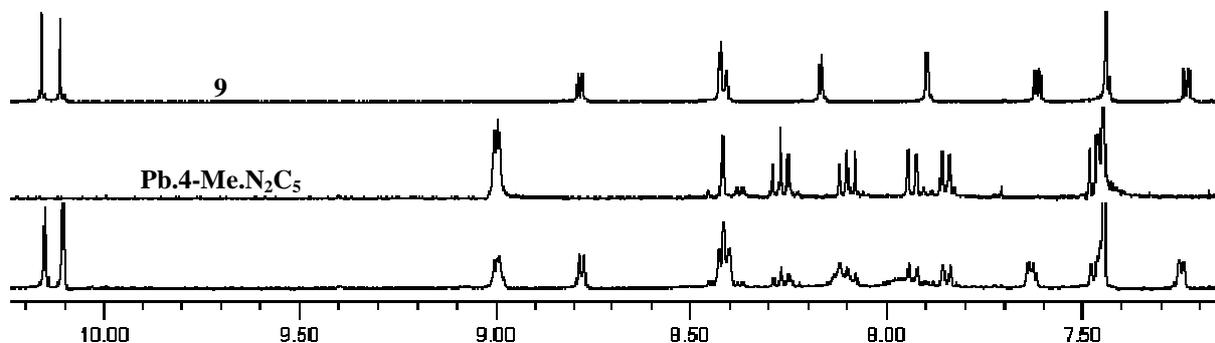


Figure IV, 53 : Evolution d'un mélange équimolaire de **4-Me**, **9** et N_2C_5 après l'ajout d'un équivalent de $Pb(OTf)_2$. Spectres RMN 1H dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : mélange réactionnel après un jour à température ambiante, métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂C₅**, dialdéhyde **9**.

Ainsi, le système a adapté sa constitution suite au changement de forme déclenché par la présence de Pb(II), en désassemblant la diamine du dialdéhyde **9** et en l'assemblant avec **4-Me**, afin de générer les métallo-macrocycles correspondants. Ce phénomène correspond donc à une adaptation constitutionnelle (Figure IV, 54).

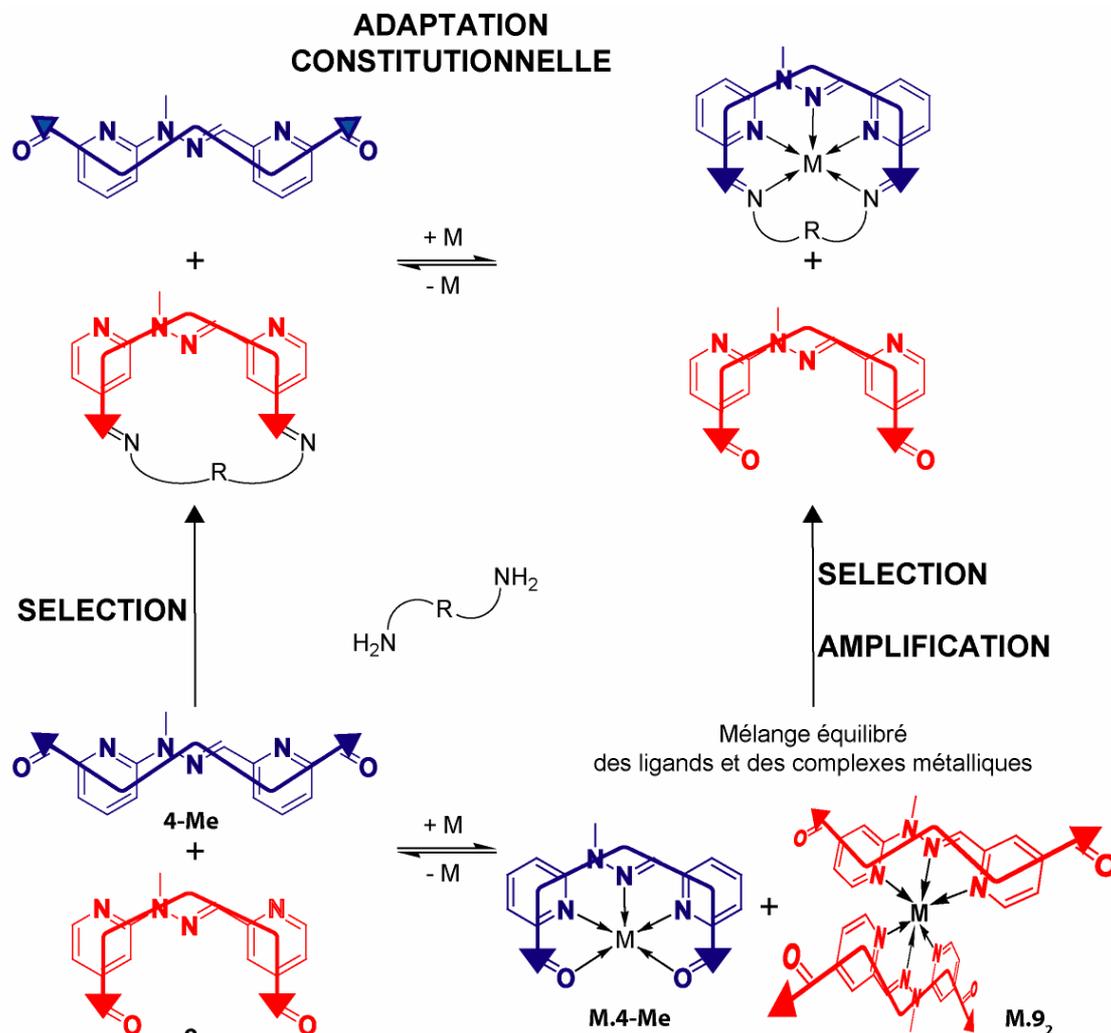


Figure IV, 54 : Exemple de commutation induite par l'ajout et le retrait de triflate de plomb (« M » = Pb(II)) entre deux états, auto-assemblés par formation d'une liaison covalente, de sélectivité opposée dans un système morphologiquement complexe car comprenant différents commutateurs morphologiques.

La nouvelle organisation du système après l'ajout de triflate de plomb montre que la diamine est capable de discriminer entre deux formes en « U », **Pb.4-Me** et **9**. L'origine de cette sélection est de nature électrostatique car la présence du plomb stabilise fortement les imines. Ceci est démontré par l'expérience suivante. L'ajout de 2,0 équivalents de **NC₈** à un mélange équimolaire de **4-Me** et **9** conduit à la formation statistique de plusieurs mono et diamines (Figure IV, 55). Par contre, l'ajout ultérieur d'un équivalent de triflate de plomb à ce mélange conduit à la formation majoritaire de **Pb.4-Me.(NC₈)₂** et **9** (Figure IV, 55).

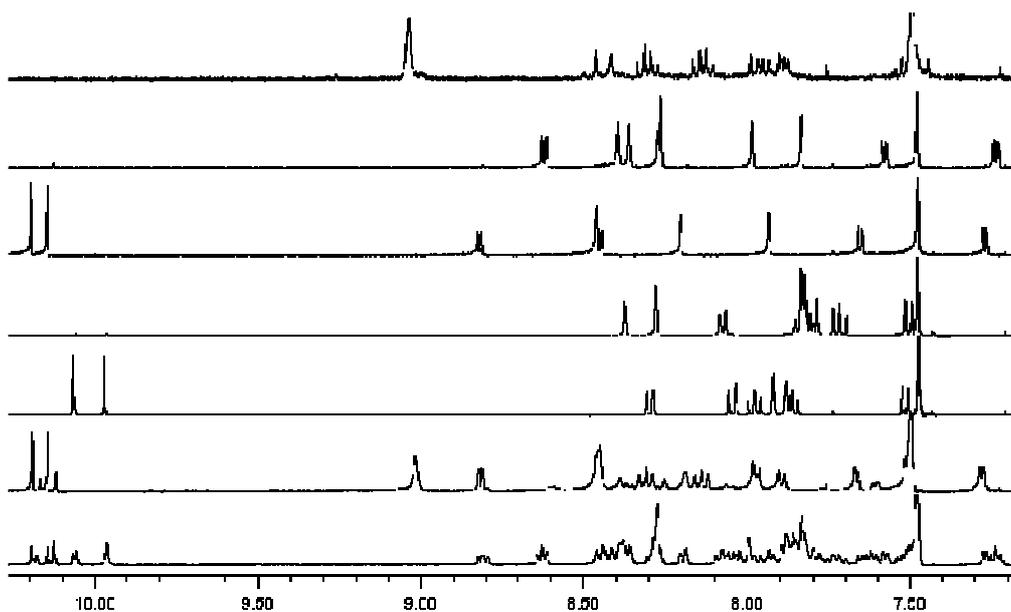


Figure IV, 55 : Evolution d'un mélange équimolaire de **4-Me** et **9** après les ajouts successifs de 2,0 équivalents de NC_8 puis d'un équivalent de $\text{Pb}(\text{OTf})_2$. Spectres RMN ^1H dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : mélange équimolaire de **4-Me** et **9** après l'ajout de 2,0 équivalents de NC_8 , après l'ajout ultérieur d'un équivalent de $\text{Pb}(\text{OTf})_2$, dialdéhyde **4-Me**, **4-Me**.(NC_8)₂, dialdéhyde **9**, **9**.(NC_8)₂, **Pb**.**4-Me**.(NC_8)₂.

Afin d'améliorer notre compréhension de ces adaptations constitutionnelles, la complexation de mélanges de **4-Me** et **9** par le triflate de plomb a été étudiée. Un dosage a été réalisé et suivi par spectroscopie RMN ^1H mais la détermination exacte des espèces présentes et de leurs proportions n'est pas possible étant donné le régime d'échange rapide, par rapport à l'échelle de temps de la RMN, dans lequel se trouve le système (Figure IV, 56).

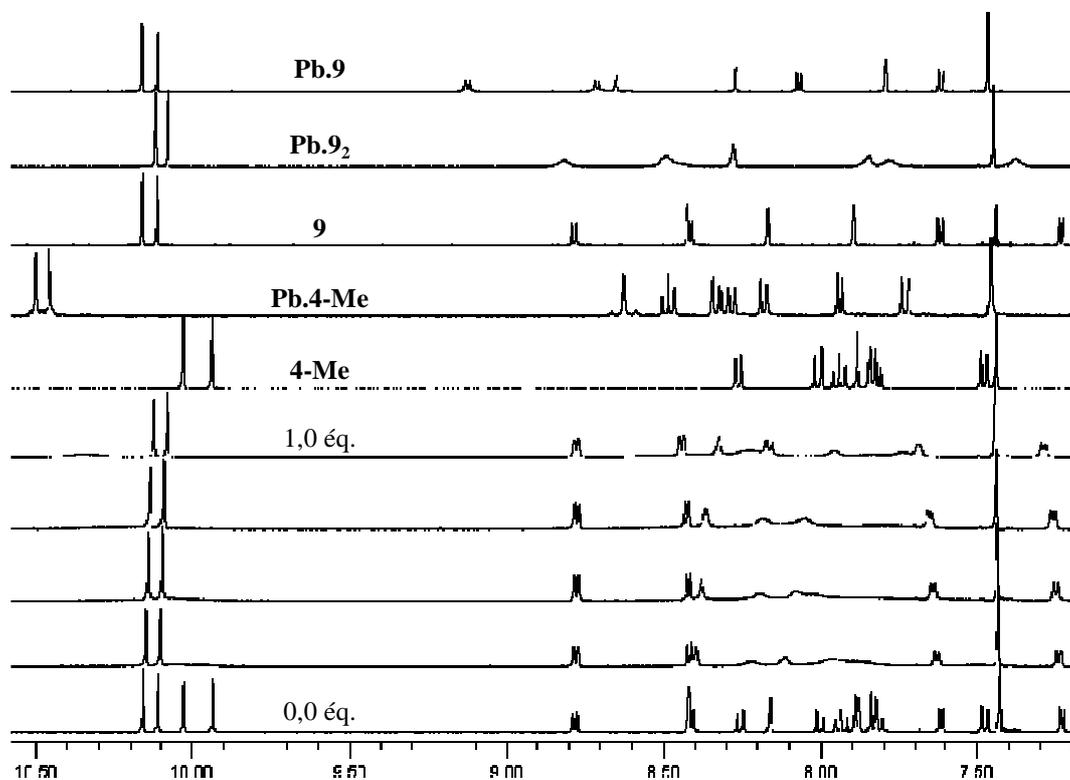


Figure IV, 56 : Dosage d'un mélange équimolaire de **4-Me** et **9** par le triflate de plomb à 5 mM dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 à température ambiante. De bas en haut : 0,0 ; 0,3 ; 0,5 ; 0,7 ; 1,0 équivalent de triflate de plomb ; dialdéhyde **4-Me** ; complexe métallique **Pb**.**4-Me** ; dialdéhyde **9** ; complexe métallique **Pb**.**9**₂ ; complexe métallique **Pb**.**9**.

Il est tout de même possible d'apporter une conclusion qualitative à ce dosage en prenant également en compte les valeurs des constantes d'association mesurées par spectroscopie UV-Visible et reportées dans le chapitre II. Il semble en effet, au vu de ces données, que le système soit composé majoritairement des complexes métalliques **Pb.4-Me** et **Pb.9₂** en équilibre avec les ligands dialdéhydes.

L'addition d'un équivalent de **N₂C₅** ou **N₂O** à ce mélange conduit à la formation quantitative de **9** et du métallo-macrocyclo **Pb.4-Me.N₂C₅** ou **Pb.4-Me.N₂O**, respectivement. Cela montre donc que l'ajout de la diamine permet d'amplifier la forme complémentaire en « U » la plus adaptée. En effet, il a été montré que dans le mélange équimolaire de **4-Me**, **9** et triflate de plomb, le complexe métallique **Pb.4-Me** n'était pas présent de façon quantitative mais en équilibre avec d'autres espèces. Cependant, l'ajout de la diamine génère quantitativement le métallo-macrocyclo correspondant. Ceci démontre que la stabilisation de ces derniers par rapport aux dialdéhydes permet de déplacer tous les équilibres de complexation vers la formation quantitative des métallo-macrocyclo observés. Lors des processus d'auto-assemblage avec la diamine il se produit donc une amplification du dialdéhyde en « U » le plus complémentaire (Figure IV, 54).

L'addition de triflate de zinc à des mélanges équimolaires de **4-Me** et **9** a également été étudiée. Des auto-assemblages sélectifs ont été obtenus à partir de mélanges équimolaires de **4-Me**, **9** et **N₂C₃**, **N₃C₄** ou **N₂C₅** après l'ajout de triflate de zinc (Figure IV, 57, IV, 58 et IV, 59).

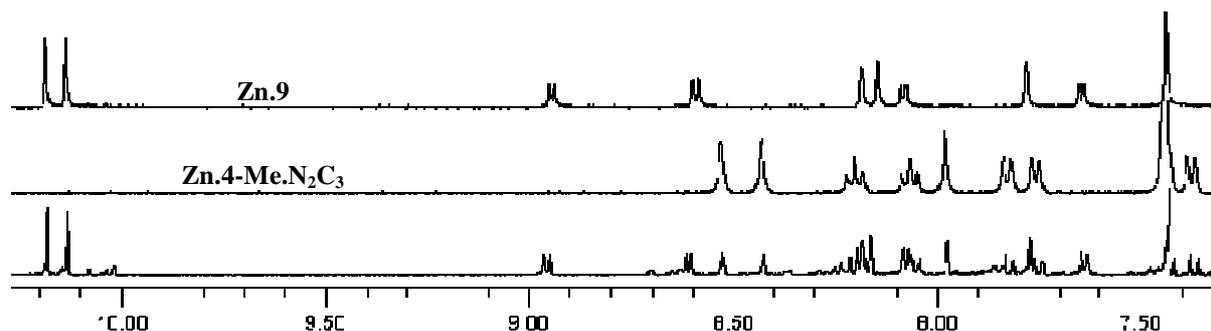


Figure IV, 57 : Evolution d'un mélange équimolaire de **4-Me**, **9** et **N₂C₃** après l'ajout de deux équivalents de **Zn(OTf)₂**. Spectres RMN ¹H dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : mélange réactionnel après un jour à température ambiante, métallo-macrocyclo **Zn.4-Me.N₂C₃**, complexe métallique **Zn.9**.

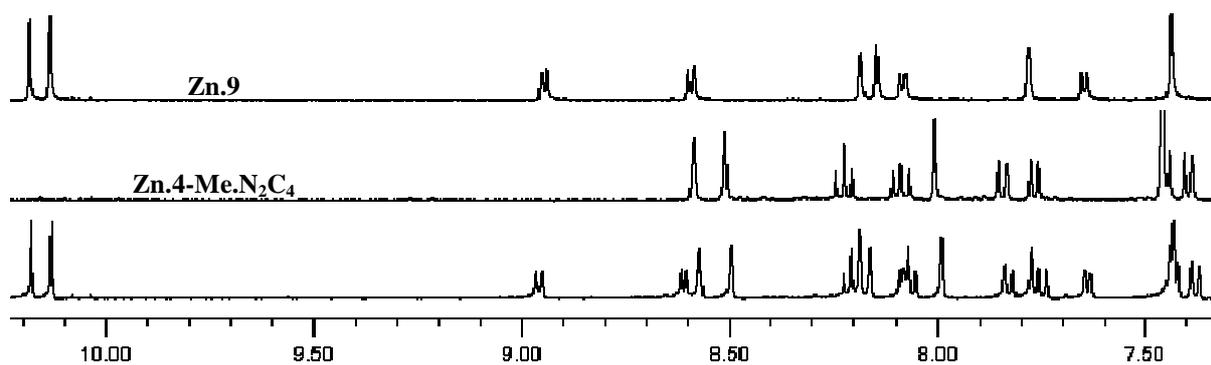


Figure IV, 58 : Evolution d'un mélange équimolaire de **4-Me**, **9** et **N₂C₄** après l'ajout de deux équivalents de **Zn(OTf)₂**. Spectres RMN ¹H dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : mélange réactionnel après un jour à 60°C, métallo-macrocyclo **Zn.4-Me.N₂C₄**, complexe métallique **Zn.9**.

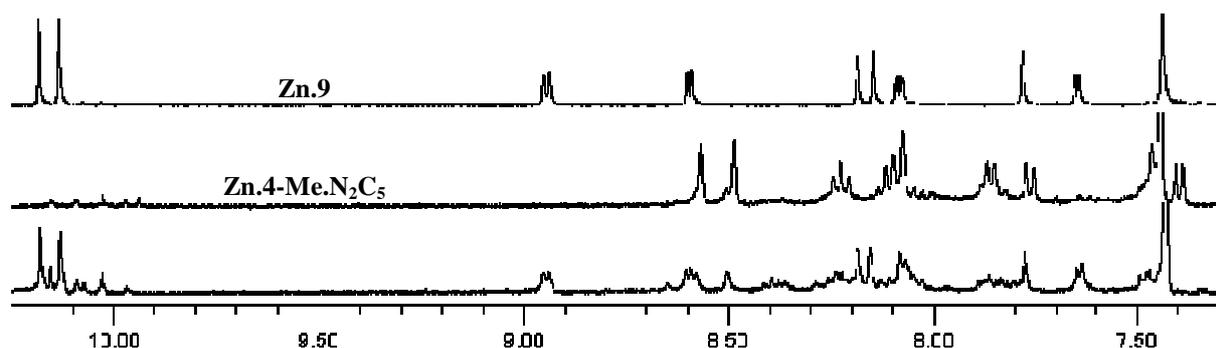


Figure IV, 59 : Evolution d'un mélange équimolaire de **4-Me**, **9** et N_2C_5 après l'ajout de deux équivalents de $Zn(OTf)_2$. Spectres RMN 1H dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 à 5 mM. De bas en haut : mélange réactionnel après un jour à 60°C, métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₅**, complexe métallique **Zn.9**.⁸⁵

Toutefois, afin d'observer quantitativement les métallo-macrocyclus correspondants, l'ajout de 2,0 équivalents de triflate de zinc a, dans les trois cas, été nécessaire. La complexation du mélange équimolaire de **4-Me** et **9** par le triflate de zinc a donc été étudiée par spectroscopie RMN 1H (Figure IV, 60).

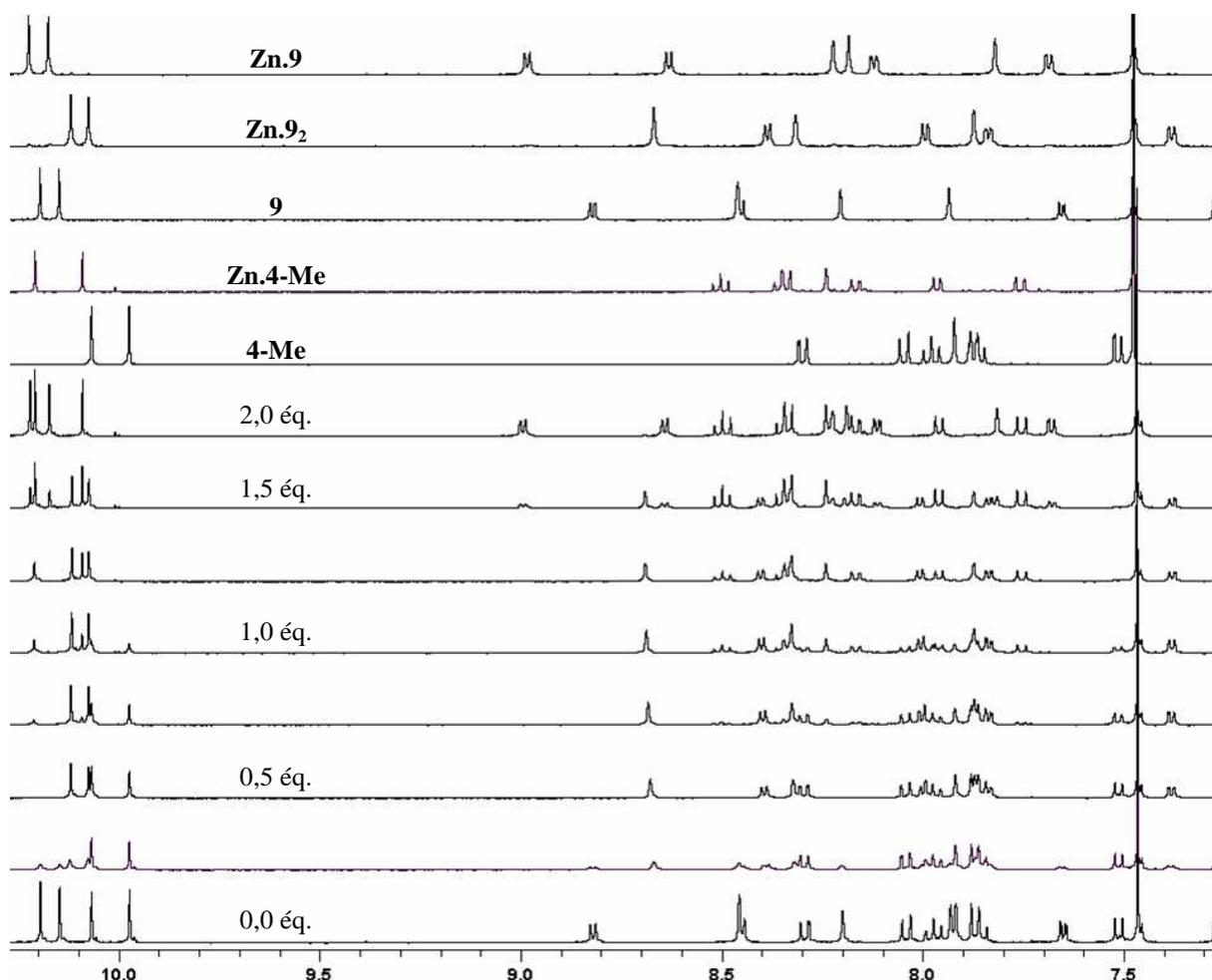


Figure IV, 60 : Dosage d'un mélange équimolaire de **4-Me** et **9** par le triflate de zinc à 5 mM dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 à température ambiante. De bas en haut : 0,0 ; 0,3 ; 0,5 ; 0,7 ; 1,0 ; 1,3 ; 1,5 ; 2,0 équivalent de triflate de zinc ; dialdéhyde **4-Me**, complexe métallique **Zn.4-Me**, dialdéhyde **9**, complexe métallique **Zn.9**, complexe métallique **Zn.9₂**.

Ce dosage montre très clairement la formation successive de différents types de complexes métalliques dont l'ordre d'apparition est tout à fait cohérent avec les valeurs des constantes

d'association mesurées par spectroscopie UV-Visible et reportées dans le chapitre II. Ainsi, le complexe métallique **Zn.9₂** est quantitativement formé à 0,5 équivalent de triflate de zinc. L'ajout supplémentaire de sel métallique induit la formation de **Zn.4-Me** qui est présent de façon quantitative à 1,5 équivalents de triflate de zinc. L'ajout supplémentaire de 0,5 équivalent induit la conversion de **Zn.9₂** en **Zn.9**. Au final, à 2,0 équivalents de triflate de zinc, le système contient les complexes métalliques **Zn.4-Me** et **Zn.9** (Figure IV, 60).

Ces résultats permettent de comprendre pourquoi 2,0 équivalents de triflate de zinc sont nécessaires afin d'observer la formation quantitative des métallo-macrocyces à partir des mélanges équimolaires de **4-Me**, **9** et **N₂C₃**, **N₃C₄** ou **N₂C₅**. En effet, le complexe métallique **Zn.4-Me** n'est pas présent de façon quantitative à 1,0 équivalent de triflate de zinc et le complexe **Zn.9₂**, qui est alors présent, a une constante de stabilité trop grande pour que la formation du métallo-macrocycle induise sa décomplexation au profit de la formation du métallo-macrocycle. Le processus de formation des métallo-macrocyces suit ainsi une voie parfaitement linéaire par rapport à la quantité de complexe métallique **Zn.4-Me** initialement présente avant l'ajout de la diamine (Figure IV, 61).

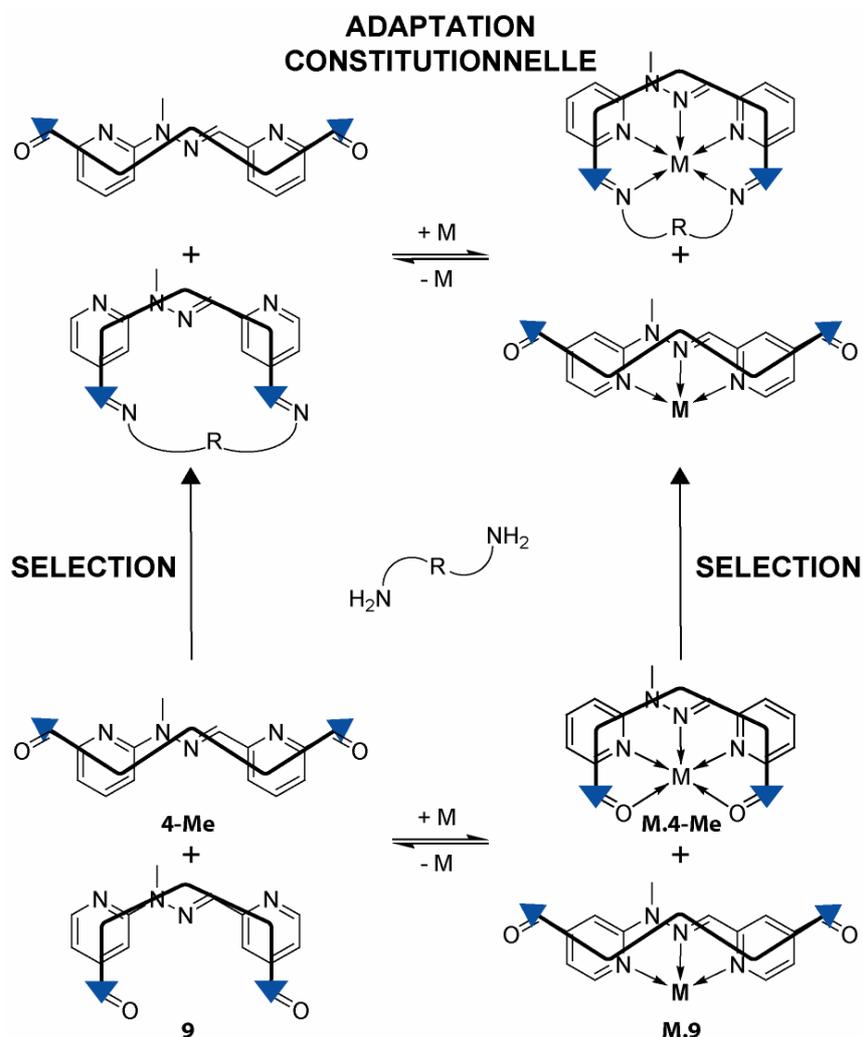


Figure IV, 61 : Exemple de commutation induite par l'ajout et le retrait de triflate de zinc (« M » = Zn(II)) entre deux états, auto-assemblés par formation d'une liaison covalente, de sélectivité opposée dans un système morphologiquement complexe car comprenant différents commutateurs morphologiques.

Deux exemples différents d'adaptation constitutionnelle d'une diamine au sein d'un système comprenant différents commutateurs morphologiques ont donc été découverts et

étudiés. Alors qu'un processus de sélection non linéaire est possible par l'utilisation de Pb(II), la sélection est rigoureusement linéaire dans le cas de Zn(II).

Il a également été démontré que l'ajout d'une quantité stoechiométrique d'hexacyclène dans le cas des systèmes de Zn(II) ou l'ajout de cryptand [2.2.2] dans le cas des systèmes de Pb(II) permettait de forcer le système à revenir à l'état constitutionnel initial sans ion métallique décrit précédemment. La commutation morphologique permet ainsi, de façon réversible, d'induire des phénomènes d'adaptation constitutionnelle.

L'exemple suivant est plus complexe car il combine plusieurs commutateurs morphologiques et plusieurs amines au sein d'un seul système (Figure IV, 62).

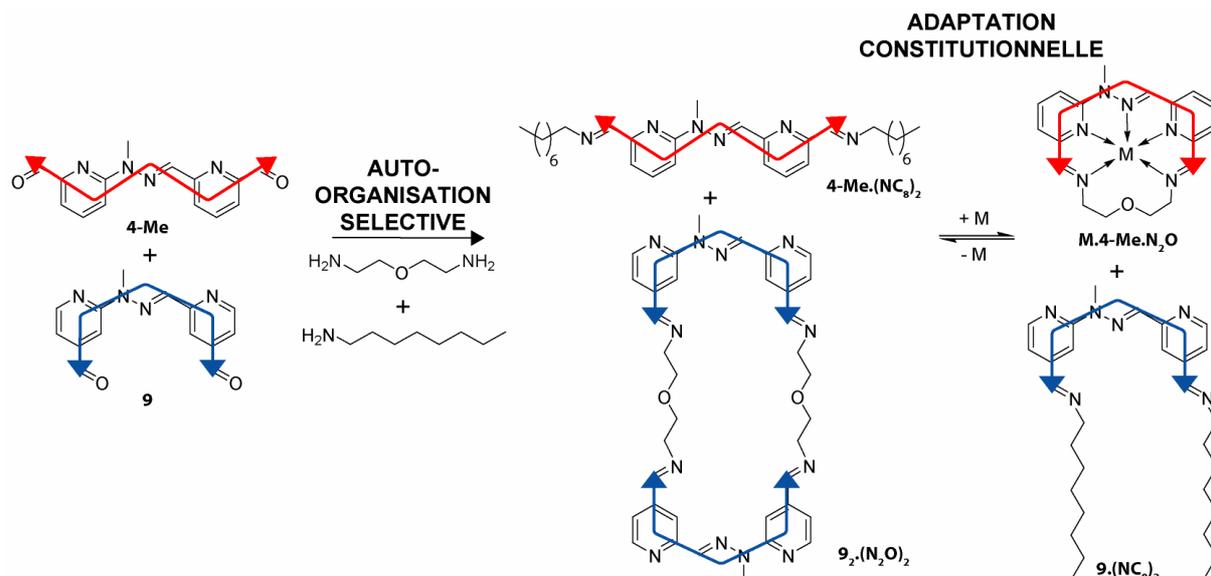


Figure IV, 62 : Exemple de commutation induite par échange d'imines déclenché par l'ajout et le retrait d'ion métallique (« M ») entre deux états de sélectivité opposée.

Il a ainsi été démontré par spectroscopie RMN 1H que le mélange équimolaire de 4-Me, 9, N_2O avec 2,0 équivalents de NC_8 s'auto-organise spontanément de façon à générer le macrocycle $9_2.(N_2O)_2$ et la diimine 4-Me. $(NC_8)_2$ (Figure IV, 63). La force motrice de cette auto-reconnaissance spontanée est certainement la formation de l'espèce cyclique. L'addition d'un équivalent de triflate de plomb et de deux équivalents d'imidazole⁸⁶ induit la conversion de ce système vers la formation spontanée et quantitative de $Pb.4-Me.N_2O$ et $9.(NC_8)_2$ (Figure IV, 63).

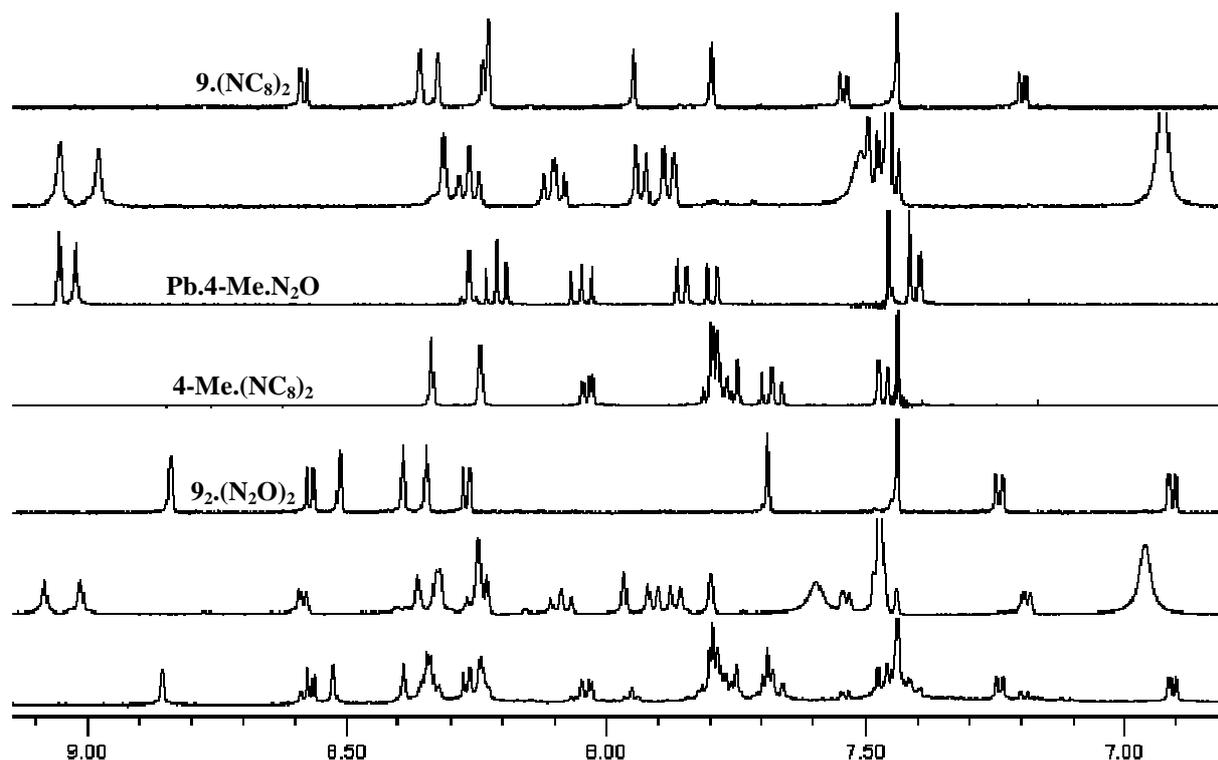


Figure IV, 63 : Adaptation constitutionnelle, par échange d'imine, induite par une commutation morphologique. Spectre NMR ^1H à 5 mM dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. De bas en haut: mélange équimolaire de **4-Me**, **9**, N_2O et 2.0 équivalents de NC_8 , après deux jours à température ambiante ; après l'addition d'un équivalent de triflate de plomb et de deux équivalents d'imidazole ; $\mathbf{9}_2\cdot(\text{N}_2\text{O})_2$; $\mathbf{4-Me}\cdot(\text{NC}_8)_2$; $\mathbf{Pb}\cdot\mathbf{4-Me}\cdot\text{N}_2\text{O}$; $\mathbf{Pb}\cdot\mathbf{4-Me}\cdot\text{N}_2\text{O}$ avec deux équivalents d'imidazole ; $\mathbf{9}\cdot(\text{NC}_8)_2$.

Le système a donc subi une réorganisation par échange d'imine suite à un changement morphologique de l'état des commutateurs déclenché par l'ajout de sel métallique. Une expérience contrôle permet de démontrer que la coordination supplémentaire de l'oxygène est à l'origine de l'adaptation constitutionnelle observée dans cette expérience. Ainsi, l'utilisation de N_2C_5 au lieu de N_2O génère également un système auto-organisé, comprenant **4-Me**· $(\text{NC}_8)_2$ et $\mathbf{9}\cdot\text{N}_2\text{C}_5$, mais l'ajout d'un équivalent de triflate de plomb ne conduit pas à une adaptation constitutionnelle mais uniquement à une complexation en donnant lieu à la formation de $\mathbf{Pb}\cdot\mathbf{4-Me}\cdot(\text{NC}_8)_2$ et $\mathbf{9}\cdot\text{N}_2\text{C}_5$ (résultat non montré).

VII. Conclusion

Cette étude a donc montré que la préorganisation géométrique des commutateurs morphologiques pouvait conduire à des auto-assemblages sélectifs. Ainsi, la forme particulière des complexes métalliques **M.4** permet d'induire une sélection parmi une bibliothèque de diamines alors que la présence d'une seule diamine permet d'induire une sélection parmi une bibliothèque de cations métalliques. Des expériences de compétition en solution et l'analyse des structures cristallines ont permis de révéler les caractéristiques structurales à l'origine de la sélection.

Etant donné que les caractéristiques géométriques des complexes métalliques en « U » **M.4** sont dépendantes de la nature de l'ion métallique, il a été prouvé qu'il existe un lien réciproque entre la diamine et l'ion métallique. Le système possède donc deux dynamiques qui sont liées et non pas orthogonales.⁸⁷ Ceci a permis la réalisation d'expériences de co-évolution qui démontrent que le système dynamique évolue de façon à incorporer au sein de la structure finale le couple (ion métallique ; diamine) le mieux adapté. De plus, les propriétés de commutation des dialdéhydes **4** et **9** ont pu être utilisées afin de procéder à des expériences

d'adaptation constitutionnelle. Il a ainsi été démontré que les algorithmes de sélection peuvent être modifiés par la commutation moléculaire induite par des influx d'ions métalliques.

Cette étude démontre donc l'importance de la commutation moléculaire dans les processus d'auto-organisation opérant par sélection. La manipulation de la morphologie moléculaire permet ainsi de contrôler, en plus de la nature des objets formés comme cela a été démontré dans le chapitre précédent, la sélectivité des processus d'auto-organisation.

Des extensions à ces travaux sont envisageables. Il serait ainsi intéressant de faire des métallo-macrocycles qui incorporent l'acide aminé L-Lysine. C'est effectivement le seul acide aminé standard qui contienne deux groupes amine. Les complexes métalliques **M.4** pourraient ainsi être utilisés afin de procéder à une extraction sélective de lysine parmi un mélange complexe d'acides aminés.⁸⁸ On pourrait ainsi imaginer de fixer ce dialdéhyde sur un support fixe (voir les possibilités de fonctionnalisation développées dans le chapitre II) et de faire circuler le mélange d'acides aminés d'où serait extraite en continu la lysine. En ligne avec ceci, il serait également intéressant de tester la possibilité de faire un transport sélectif de diamines telles que la lysine ou autre diamine d'intérêt à travers une membrane.^{89, 90} Il serait également intéressant d'utiliser ces dialdéhydes afin de générer des édifices pouvant présenter un degré supérieur d'organisation. Ainsi l'auto-assemblage avec des phospholipides comportant des groupes amines, comme par exemple la phosphatidyléthanolamine, pourrait induire la formation de vésicules dont les caractéristiques et propriétés seraient grandement dépendantes de l'état morphologique du commutateur utilisé.⁹¹⁻⁹⁷ L'avantage clé dans ce cas est bien entendu le fait que la connection entre les objets en présence soit réversible. Il serait ainsi très intéressant d'étudier l'évolution constitutionnelle d'un mélange de différentes amines avec les dialdéhydes **4** ou **9**. Le système devrait évoluer vers l'assemblage covalent permettant d'obtenir des vésicules dont les propriétés physiques et/ou chimiques sont les plus adaptées aux conditions environnementales.

D'un point de vue synthétique, il serait intéressant de pousser encore plus loin la notion d'auto-organisation sélective en partant par exemple non plus des dialdéhydes **4** et **9** mais de sous-éléments de ces molécules. A partir d'un mélange de ces sous-éléments avec différents ions métalliques et différentes diamines, le système pourrait évoluer constitutionnellement jusqu'à la formation des métallo-macrocycles les plus stables par des processus complexes et liés d'auto-organisation opérant par sélection.

VIII. Références

1. J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, **2007**.
2. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
3. Toward self-organization and complex matter, J.-M. Lehn, *Science*, **2002**, 295, 5564, 2400-2403.
4. Toward complex matter: Supramolecular chemistry and self-organization, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4763-4768.
5. Programmed chemical systems: Multiple subprograms and multiple processing/expression of molecular information, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2000**, 6, 12, 2097-2102.
6. Selectivity in supramolecular host-guest complexes, H. J. Schneider, A. K. Yatsimirsky, *Chemical Society Reviews*, **2008**, 37, 2, 263-277.
7. Supermolecules by design, D. L. Caulder, K. N. Raymond, *Accounts of Chemical Research*, **1999**, 32, 11, 975-982.
8. Approaching supramolecular functionality, C. A. Schalley, A. Lutzen, M. Albrecht, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, 10, 5, 1072-1080.
9. E. Fischer, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1894**, 27, 2985-2993.
10. The discovery of crown ethers (Nobel Lecture), C. J. Pedersen, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1988**, 100, 8, 1053-1059.
11. Molecular hosts and guests, and their complexes (Nobel Lecture), D. J. Cram, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1988**, 100, 8, 1041-1052.
12. Supramolecular Chemistry - Scope and Perspectives. Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture), J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1988**, 27, 89-112.
13. Cryptates. XVI. [2]-Cryptates. Stability and selectivity of alkali and alkaline-earth macrobicyclic complexes, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Journal of the American Chemical Society*, **1975**, 97, 6700-6707.
14. Cryptates. XI. Complexes macrobicycliques, formation, structure, propriétés, B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron*, **1973**, 29, 1647-1658.
15. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1987/index.html.
16. The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes, D. J. Cram, *Science*, **1988**, 240, 760-767.
17. Preorganization - From Solvents to Spherands, D. J. Cram, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1986**, 25, 12, 1039-1134.
18. Cryptates XIX. Ligands polyaza-polyoxa-macrobicycliques : Synthèse et complexes métalliques, J.-M. Lehn, F. Montavon, *Helvetica Chimica Acta*, **1976**, 59, 5, 1566-1583.
19. Molecular encapsulation, F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2002**, 41, 9, 1488-1508.
20. Self-assembling capsules, M. M. Conn, J. Rebek, *Chemical Reviews*, **1997**, 97, 5, 1647-1668.
21. Grid-type metal ion architectures: Functional metallosupramolecular arrays, M. Ruben, J. Rojo, F. J. Romero-Salguero, L. H. Uppadine, J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, 43, 28, 3644-3662.
22. Mechanistic features, cooperativity, and robustness in the self-assembly of multicomponent silver(I) grid-type metalloarchitectures, A. Marquis, J. P. Kintzinger, R. Graff, P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2002**, 41, 15, 2760.
23. Self-assembly and structure of interconverting multinuclear inorganic arrays: A [4 x 5]-Ag^I₂₀ grid and an Ag^I₁₀ quadruple helicate, P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chemistry-a European Journal*, **2000**, 6, 24, 4510-4517.
24. Adaptive self-assembly: Environment-induced formation and reversible switching of polynuclear metallocyclophanes, P. N. W. Baxter, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chemistry-a European Journal*, **2000**, 6, 22, 4140-4148.
25. Coordination assemblies from a Pd(II)-cornered square complex, M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, B. Therrien, *Accounts of Chemical Research*, **2005**, 38, 4, 369-378.
26. Self-assembly of [2]catenanes containing metals in their backbones, M. Fujita, *Accounts of Chemical Research*, **1999**, 32, 1, 53-61.
27. Metal-directed self-assembly of two- and three-dimensional synthetic receptors, M. Fujita, *Chemical Society Reviews*, **1998**, 27, 6, 417-425.
28. Noncovalent assembly of functional groups on Calix[4]arene molecular boxes, P. Timmerman, R. H. Vreekamp, R. Hulst, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, K. Rissanen, K. A. Udachin, J. Ripmeester, *Chemistry-a European Journal*, **1997**, 3, 11, 1823-1832.

29. Messages in molecules: Ligand/cation coding and self-recognition in a constitutionally dynamic system of heterometallic double helicates, A. Marquis, V. Smith, J. Harrowfield, J.-M. Lehn, H. Herschbach, R. Sanvito, E. Leize-Wagner, A. Van Dorsselaer, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 21, 5632-5641.
30. Artificial molecular double-stranded helices, M. Albrecht, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2005**, *44*, 40, 6448-6451.
31. "Let's twist again" - Double-stranded, triple-stranded, and circular helicates, M. Albrecht, *Chemical Reviews*, **2001**, *101*, 11, 3457-3497.
32. Helicates as versatile supramolecular complexes, C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chemical Reviews*, **1997**, *97*, 6, 2005-2062.
33. Self-Assembly of a Circular Double Helicate, B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1996**, *35*, 16, 1838-1840.
34. J.-M. Lehn, A. Marquis-Rigault, J. Siegel, J. M. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1987**, *84*, 2565.
35. Self-recognition in helicate self-assembly Spontaneous formation of helical metal complexes from mixtures of ligands and metal ions, R. Krämer, J.-M. Lehn, A. Marquis-Rigault, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1993**, *90*, 5394-5398.
36. Self-sorting: The exception or the rule?, A. X. Wu, L. Isaacs, *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, *125*, 16, 4831-4835.
37. Constitutional self-selection of [2x2] homonuclear grids from a dynamic mixture of copper(I) and silver(I) metal complexes, M. Barboiu, E. Petit, A. van der Lee, G. Vaughan, *Inorganic Chemistry*, **2006**, *45*, 2, 484-486.
38. A. M. Stadler, J.-M. Lehn, Unpublished results.
39. A self-assembled metallomacrocyclic ionophore with high affinity and selectivity for Li⁺ and Na⁺, H. Piotrowski, K. Polborn, G. Hilt, K. Severin, *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*, 11, 2699-2700.
40. Functional liquid-crystalline assemblies: Self-organized soft materials, T. Kato, N. Mizoshita, K. Kishimoto, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 1, 38-68.
41. Supramolecular liquid crystals. Self-assembly of a trimeric supramolecular disk and its self-organization into a columnar discotic mesophase, M. Suarez, J.-M. Lehn, S. C. Zimmerman, A. Skoulios, B. Heinrich, *Journal of the American Chemical Society*, **1998**, *120*, 37, 9526-9532.
42. Dynamic combinatorial chemistry, P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J. L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chemical Reviews*, **2006**, *106*, 9, 3652-3711.
43. Dynamic covalent chemistry, S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2002**, *41*, 6, 898-952.
44. Dynamic combinatorial chemistry and virtual combinatorial libraries, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **1999**, *5*, 9, 2455-2463.
45. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry, J.-M. Lehn, *Chemical Society Reviews*, **2007**, *36*, 2, 151-160.
46. Self-assembly in systems of subcomponents: Simple rules, subtle consequences, R. J. Sarma, J. R. Nitschke, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, *47*, 2, 377-380.
47. Construction, substitution, and sorting of metallo-organic structures via subcomponent self-assembly, J. R. Nitschke, *Accounts of Chemical Research*, **2007**, *40*, 2, 103-112.
48. Driven evolution of a constitutional dynamic library of molecular helices toward the selective generation of [2 x 2] gridlike arrays under the pressure of metal ion coordination, N. Giuseppone, J.-L. Schmitt, J.-M. Lehn, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, *128*, 51, 16748-16763.
49. Generation of dynamic constitutional diversity and driven evolution in helical molecular strands under Lewis acid catalyzed component exchange, N. Giuseppone, J. L. Schmitt, J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, *43*, 37, 4902-4906.
50. Self-organization by selection: Generation of a metallosupramolecular grid architecture by selection of components in a dynamic library of ligands, J. R. Nitschke, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2003**, *100*, 21, 11970-11974.
51. Equilibrating dynamic [2]rotaxanes, P. C. Haussmann, S. I. Khan, J. F. Stoddart, *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, *72*, 18, 6708-6713.
52. Dynamic combinatorial libraries based on hydrogen-bonded molecular boxes, J. M. C. A. Kerckhoffs, M. A. Mateos-Timoneda, D. N. Reinhoudt, M. Crego-Calama, *Chemistry-a European Journal*, **2007**, *13*, 8, 2377-2385.
53. Controlling the biological effects of spermine using a synthetic receptor, L. Vial, R. F. Ludlow, J. Leclaire, R. Perez-Fernandez, S. Otto, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, *128*, 31, 10253-10257.

54. DyNAs: Constitutional dynamic nucleic acid analogues, N. Sreenivasachary, D. T. Hickman, D. Sarazin, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 33, 8581-8588.
55. D. H. Busch, *Templates in Chemistry II, Topics in Current Chemistry*, **2005**, 249.
56. Guest-induced organization of an optimal receptor from a dynamic receptor library: Spectroscopic screening, Y. Kubota, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, *99*, 8, 4854-4856.
57. Drug discovery by dynamic combinatorial libraries, O. Ramstrom, J.-M. Lehn, *Nature Reviews Drug Discovery*, **2002**, *1*, 1, 26-36.
58. How to synthesize macrocycles efficiently by using virtual combinatorial libraries, O. Storm, U. Luning, *Chemistry-a European Journal*, **2002**, *8*, 4, 793-798.
59. Dynamic deconvolution of a pre-equilibrated dynamic combinatorial library of acetylcholinesterase inhibitors, T. Bunyapaiboonsri, O. Ramstrom, S. Lohmann, J.-M. Lehn, L. Peng, M. Goeldner, *Chembiochem*, **2001**, *2*, 6, 438-444.
60. In situ generation and screening of a dynamic combinatorial carbohydrate library against concanavalin A, O. Ramstrom, J.-M. Lehn, *Chembiochem*, **2000**, *1*, 1, 41-48.
61. Self- and hetero-recognition in the guest-controlled assembly of Pd(II)-linked cages from two different ligands, S. Hiraoka, Y. Kubota, M. Fujita, *Chemical Communications*, **2000**, 16, 1509-1510.
62. Self-assembly of tetra- and hexanuclear circular helicates, B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, A. DupontGervais, A. VanDorsselaer, B. Kneisel, D. Fenske, *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, *119*, 45, 10956-10962.
63. Developments in the synthesis and coordination chemistry of macrocyclic Schiff base ligands, S. M. Nelson, *Pure and Applied Chemistry*, **1980**, *52*, 2461-2476.
64. Reversible interconversion of homochiral triangular macrocycles and helical coordination polymers, J. Heo, Y. M. Jeon, C. A. Mirkin, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 25, 7712-7713.
65. Solvent-modulated reversible conversion of a [2 x 2]-grid into a pincerlike complex, J. Ramirez, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2007**, 3, 237-239.
66. Solution and solid state studies of a triangle-square equilibrium: Anion-induced selective crystallization in supramolecular self-assembly, M. Schweiger, S. R. Seidel, A. M. Arif, P. J. Stang, *Inorganic Chemistry*, **2002**, *41*, 9, 2556-2559.
67. Folding-driven synthesis of oligomers, K. Oh, K. S. Jeong, J. S. Moore, *Nature*, **2001**, *414*, 6866, 889-893.
68. Copper(I)-directed formation of a cyclic pseudorotaxane tetramer and its trimeric homologue, T. Kraus, M. Budesinsky, J. C. Cvacka, J. P. Sauvage, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 2, 258-261.
69. Organic "magic rings" - The hydrogen bond-directed assembly of catenanes under thermodynamic control, T. J. Kidd, D. A. Leigh, A. J. Wilson, *Journal of the American Chemical Society*, **1999**, *121*, 7, 1599-1600.
70. Gelation-driven component selection in the generation of constitutional dynamic hydrogels based on guanine-quartet formation, N. Sreenivasachary, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2005**, *102*, 17, 5938-5943.
71. Crystallization-induced secondary selection from a tandem driven dynamic combinatorial resolution process, M. Angelin, A. Fischer, O. Ramstrom, *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, *73*, 9, 3593-3595.
72. Crystallization-driven constitutional changes of dynamic polymers in response to neat/solution conditions, C. F. Chow, S. Fujii, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2007**, 42, 4363-4365.
73. Boronic esters as a system for crystallization-induced dynamic self-assembly equipped with an "on-off" switch for equilibration, N. Iwasawa, H. Takahagi, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 25, 7754.
74. Chemistry - Molecular socks in a drawer, M. D. Ward, *Nature*, **2007**, *449*, 7159, 149.
75. Self-sorting chiral subcomponent rearrangement during crystallization, M. Hutin, C. J. Cramer, L. Gagliardi, A. R. M. Shahi, G. Bernardinelli, R. Cerny, J. R. Nitschke, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 28, 8774-8780.
76. A molecular Solomon link, C. D. Pentecost, K. S. Chichak, A. J. Peters, G. W. V. Cave, S. J. Cantrill, J. F. Stoddart, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 1-2, 218-222.
77. Homo- and heteroduplex complexes containing terpyridine-type ligands and Zn²⁺, F. Dumitru, E. Petit, A. van der Lee, M. Barboiu, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2005**, 21, 4255-4262.
78. Protonic and temperature modulation of constituent expression by component selection in a dynamic combinatorial library of imines, N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 6, 1715-1722.
79. Electric-field modulation of component exchange in constitutional dynamic liquid crystals, N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 28, 4619-4624.

80. The effect of pressure on the conformation of two sets of m-phenylene ethynylene oligomers in PMMA and PtBMA, A. Zhu, M. J. Mio, J. S. Moore, H. G. Drickamer, *Journal of Physical Chemistry B*, **2001**, *105*, 16, 3300-3305.
81. Kinetic and thermodynamic selectivity in subcomponent substitution, D. Schultz, J. R. Nitschke, *Chemistry-a European Journal*, **2007**, *13*, 13, 3660-3665.
82. Designing multistep transformations using the Hammett equation: Imine exchange on a copper(I) template, D. Schultz, J. R. Nitschke, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, *128*, 30, 9887-9892.
83. Selection experiments with dynamic combinatorial libraries: the importance of the target concentration, I. Saur, K. Severin, *Chemical Communications*, **2005**, 11, 1471-1473.
84. The advantage of being virtual-target-induced adaptation and selection in dynamic combinatorial libraries, K. Severin, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, *10*, 10, 2565-2580.
85. Comme il est possible de l'observer sur les spectres RMN ¹H, certains signaux ne correspondent ni au métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₅**, ni au complexe métallique **Zn.9**. Ces signaux appartiennent au produit résultant de l'association de ces deux produits principaux. Cette interaction a été démontrée par spectroscopie RMN et par spectrométrie de masse. L'analyse de ce mélange par MALDI-TOF révèle effectivement un signal correspondant au produit associant **Zn.4-Me.N₂C₅** et **Zn.9**. Le mélange de ces deux produits préparés séparément conduit également, comme montré par spectroscopie RMN ¹H, à l'apparition immédiate de ces signaux, montrant ainsi qu'ils correspondent très probablement à un produit formé par association d'origine électrostatique et non covalente. Il est à noter que ce phénomène n'a pas lieu dans le cas où **N₂C₄** est utilisée. L'hypothèse retenue alors pour expliquer l'interaction observée dans le cas de **N₂C₅** est que le métallo-macrocycle tendu relâche sa tension de cycle en permettant à une imine de s'orienter vers l'extérieur du cycle en coordonnant ainsi de façon intermoléculaire un des trois sites vacants du complexe métallique **Zn.9**.
86. Après l'addition de triflate de zinc, une hydrolyse partielle des imines a été observée. Ceci est expliqué par le fait que les imines de **9.(NC₈)₂** peuvent coordonner le cation métallique du métallo-macrocycle par l'occupation des positions axiales. Ces imines se retrouvent ainsi activées et sont donc partiellement hydrolysées par l'eau résiduelle présente dans le milieu. De l'imidazole a ainsi été ajouté car il permet de coordonner les positions axiales du métallo-macrocycle, comme cela a précédemment été expliqué, et donc de libérer **9.(NC₈)₂**. De plus, l'imidazole rend également le milieu plus basique, ce qui favorise la formation d'imine.
87. Double-level "orthogonal" dynamic combinatorial libraries on transition metal template, V. Goral, M. I. Nelen, A. V. Eliseev, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2001**, *98*, 4, 1347-1352.
88. Selective separation of amino acids by reactive extraction, D. Cascaval, C. Oniscu, A. I. Galaction, *Biochemical Engineering Journal*, **2001**, *7*, 3, 171-176.
89. Photoresponsive Crown Ethers. Part 14. Photoregulated Crown-Metal Complexation by Competitive Intramolecular Tail(Ammonium)-biting, S. Shinkai, M. Ishihara, K. Ueda, O. Manabe, *Journal of Chemical Society Perkin Trans II*, **1985**, 511-518.
90. A Selective Membrane for Transporting Sodium Ion against Its Concentration Gradient E. M. Choy, D. F. Evans, E. L. Cussler, *Journal of the American Chemical Society*, **1973**, *96*, 22, 7085-7090.
91. Photocontrollable self-assembly, S. Yagai, T. Karatsu, A. Kitamura, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, *11*, 14, 4054-4063.
92. Fusogenic supramolecular vesicle systems induced by metal ion binding to amphiphilic ligands, A. Richard, V. Marchi-Artzner, M. N. Lalloz, M. J. Brienne, F. Artzner, T. Gulik-Krzywicki, M. A. Guedeau-Boudeville, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2004**, *101*, 43, 15279-15284.
93. H-aggregation of azobenzene-substituted amphiphiles in vesicular membranes, J. M. Kuiper, J. B. F. N. Engberts, *Langmuir*, **2004**, *20*, 4, 1152-1160.
94. Photochemical Switching of Vesicle Formation Using an Azobenzene-Modified Surfactant, H. Sakai, A. Matsumura, S. Yokoyama, T. Saji, M. Abe, *Journal of Chemical Physics B*, **1999**, *103*, 10737-10740.
95. Self-assembly of aromatic-functionalized amphiphiles: The role and consequences of aromatic-aromatic noncovalent interactions in building supramolecular aggregates and novel assemblies, D. G. Whitten, L. H. Chen, H. C. Geiger, J. Perlstein, X. D. Song, *Journal of Physical Chemistry B*, **1998**, *102*, 50, 10098-10111.
96. Supramolecular aggregates of azobenzene phospholipids and related compounds in bilayer assemblies and other microheterogeneous media: Structure, properties, and photoreactivity, X. D. Song, J. Perlstein, D. G. Whitten, *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, *119*, 39, 9144-9159.

*CHAPITRE IV : EVOLUTION CONSTITUTIONNELLE SELECTIVE DIRIGEE PAR DES COMMUTATEURS
MORPHOLOGIQUES*

97. Unique Properties of Chromophore-Containing Bilayer Aggregates: Enhanced Chirality and Photochemically Induced Morphological Change, T. Kunitake, N. Nakashima, M. Shimomura, Y. Okahata, K. Kano, T. Ogawa, *Journal of the American Chemical Society*, **1980**, *102*, 6642-6644.

CHAPITRE V : VERS DES CATALYSEURS COMMUTABLES CONTROLES MORPHOLOGIQUEMENT

I. INTRODUCTION	203
A. LE PRINCIPE DE CATALYSE SUPRAMOLECULAIRE	203
B. EXEMPLES DE CATALYSE SUPRAMOLECULAIRE	203
C. LES LIMITATIONS DE LA CATALYSE SUPRAMOLECULAIRE	205
D. POSITIONNEMENT DU PROJET	206
II. DES CATALYSEURS CONTROLES MORPHOLOGIQUEMENT ?	207
A. CATALYSE D'UNE REACTION PAR UN CONTROLE MORPHOLOGIQUE DANS UN SYSTEME CONSTITUTIONNELLEMENT DYNAMIQUE	207
B. VERS DES CYCLES CATALYTIQUES ALIMENTES PAR UNE COMMUTATION MORPHOLOGIQUE	208
C. SYSTEMES ENVISAGES	209
III. CONCLUSION	209
IV. REFERENCES	211

I. Introduction

A. Le principe de catalyse supramoléculaire

Les processus de reconnaissance supramoléculaire permettent d'obtenir des complexes associant diverses molécules, typiquement une molécule « hôte » et une molécule « invitée ».¹ La durée de vie de ces complexes dépend bien entendu de la nature des interactions liant les éléments entre eux. Etant donné que l'association de diverses molécules permet de rapprocher des groupements fonctionnels, la réaction entre ces derniers peut ainsi être considérablement accélérée (voir chapitre I pour une discussion plus détaillée). Ce principe d'utilisation des processus de reconnaissance, basés sur des interactions non-covalentes, afin de catalyser une réaction chimique est celui de la catalyse supramoléculaire (Figure V, I). Tout comme dans les divers mécanismes d'auto-assemblage sous contrôle thermodynamique décrits dans les chapitres précédents, là encore, les caractéristiques géométriques jouent un rôle crucial.² Les interactions supramoléculaires ont en effet le rôle d'assembler les molécules et de placer les groupes fonctionnels dans une conformation analogue à celle de l'état de transition de la réaction afin d'augmenter la vitesse de la transformation chimique (voir chapitre I).³

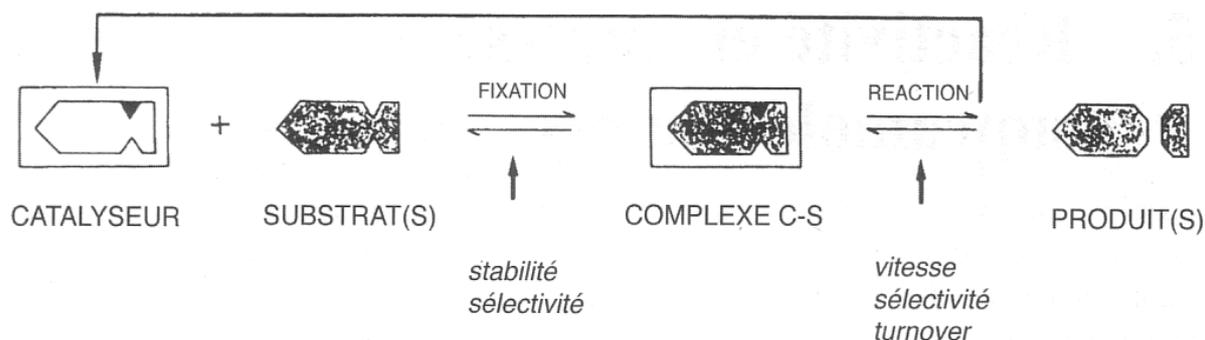


Figure V, 1 : Principe de la catalyse supramoléculaire.³

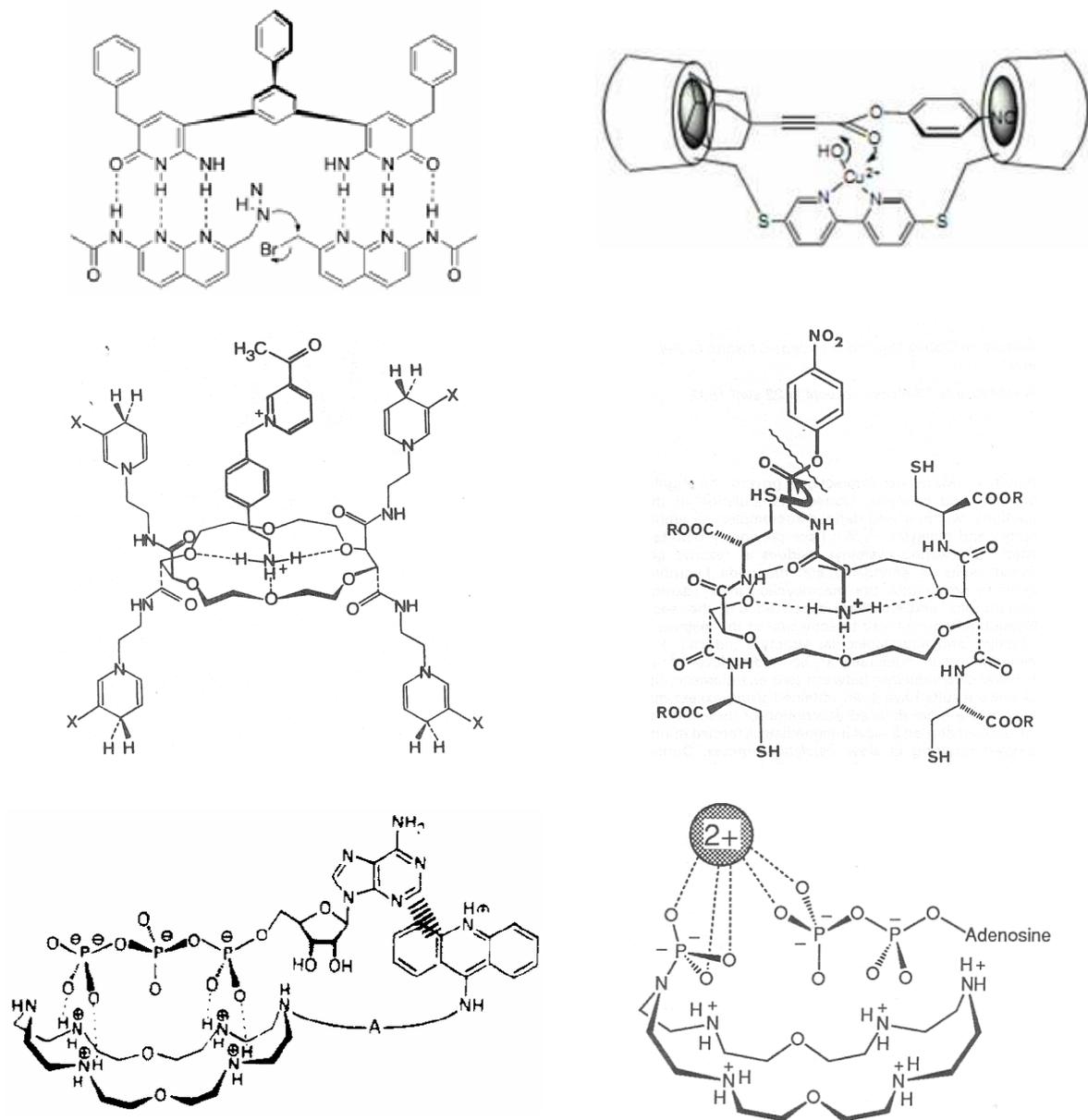
Les assemblages supramoléculaires pouvant être dynamiques,⁴ les produits formés peuvent ainsi se dissocier et un nouveau cycle peut être initié. Cette dynamique est un élément clé permettant justement les applications de catalyse supramoléculaire (Figure V, 1).^{3, 5} Que cela soit dans le contexte synthétique d'imitation d'enzyme ou dans le contexte biologique de l'étude du fonctionnement d'enzymes, il est bien évidemment à noter que les facteurs géométriques, présents dans les processus de reconnaissance et qui conduisent à la formation des complexes définis, ne sont pas les seuls responsables de l'accélération de certaines réactions, les effets électrostatiques^{6, 7} et de milieu⁸ jouant également un rôle important.

B. Exemples de catalyse supramoléculaire

Outre les structures biologiques telles que les enzymes et les anti-corps,⁹⁻¹² divers systèmes synthétiques présentent des activités catalytiques.¹³⁻¹⁸ Il a ainsi été démontré que des peptides synthétiques peuvent avoir des activités catalytiques.^{19, 20} Des complexes métalliques ont été utilisés afin de catalyser diverses réactions telles que l'hydrolyse d'esters carboxyliques,²¹⁻²⁴ l'hydrolyse d'ester de phosphate,²⁵⁻²⁸ la réduction sélective de fonctions carbonyles²⁹ ou encore l'hydrolyse de β -lactame (les métallo- β -lactamases sont d'ailleurs des agents de résistance aux antibiotiques³⁰).^{31, 32} Les liaisons hydrogène permettent également de générer des complexes qui peuvent ensuite évoluer par réaction chimique entre différents groupes fonctionnels (Figure V, 2).³³⁻⁴⁰ Des systèmes plus complexes, combinant souvent plusieurs

types d'interactions supramoléculaires, ont également été conçus.³ Il a par exemple été démontré que des molécules réceptrices de cations pouvaient catalyser l'hydrolyse d'esters^{41, 42} ou le transfert d'hydrogène⁴³ et que des molécules synthétiques réceptrices d'anions pouvaient catalyser l'hydrolyse⁴⁴ ou la formation⁴⁵⁻⁴⁷ d'ATP (Figure V, 2).

L'encapsulation de réactifs permet également de rapprocher les groupes fonctionnels et donc d'augmenter les vitesses de réaction.^{15, 48} Ainsi, différentes structures synthétiques, capables de positionner deux réactifs à proximité l'un de l'autre par ce mécanisme, ont permis de catalyser des réactions telles que le transfert d'acétyle,⁴⁹ des réaction d'hydrolyse d'ester,^{23, 24, 50} de phosphorylation de sucre,⁵¹ la réaction de Diels-Alder^{5, 49, 52-54} et des réactions de photodimérisation^{55, 56} (Figure V, 2).⁴⁹



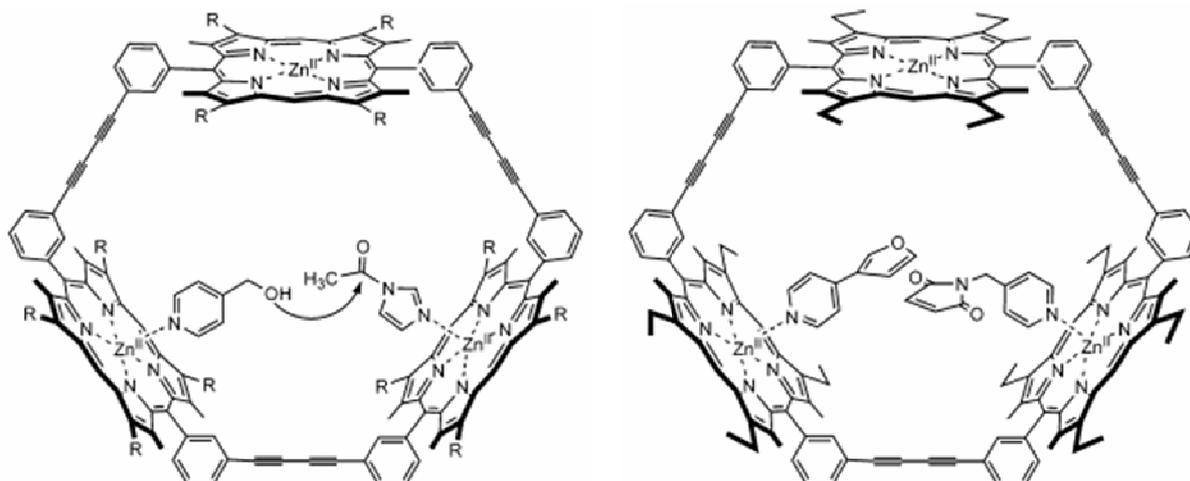


Figure V, 2 : Exemples de catalyse supramoléculaire par formation de complexes supramoléculaires.^{5, 41, 43, 44, 46,}
49

Il est à noter que ce processus peut consister en l'encapsulation de deux réactifs ou d'un seul. Dans ce dernier cas, les groupes fonctionnels complémentaires se trouvent sur la molécule hôte et la réaction ciblée est très souvent une dissociation. On peut noter que l'inclusion de deux réactifs complémentaires au sein d'une structure hôte présente l'intérêt considérable de catalyser des réactions de formation de liaisons chimiques.³ L'encapsulation permet également d'influencer la stéréochimie de transformations chimiques.^{52, 55, 57, 58} L'encapsulation sélective de réactif permet également de modifier la cinétique de réactions chimiques.⁵⁹

On peut noter que l'application des notions de dynamique à la chimie moléculaire a récemment permis le développement de la catalyse organique⁶⁰⁻⁶³ qui est basée sur la formation transitoire, par liaisons covalentes réversibles où la chimie des imines joue un rôle prépondérant, d'espèces réactives afin d'obtenir des activités catalytiques sélectives.⁶⁴⁻⁶⁸ La formation d'espèces transitoires assemblées par liaison covalente réversible a également été démontrée dans de nombreux cas de catalyse enzymatique et permet d'expliquer l'amplitude considérable des effets cinétiques observés.^{69, 70} Des exemples montrent que la formation de liaison covalente peut ainsi rendre une réaction intramoléculaire, ce qui provoque une augmentation considérable des cinétiques de réaction.⁷¹

C. Les limitations de la catalyse supramoléculaire

Ces approches sont très souvent basées sur une conception très élaborée, ce qui peut représenter une limite à cette méthode.⁵ La chimie dynamique combinatoire^{72, 73} représente une méthode de criblage *in-situ* qui permet d'identifier des espèces actives sans avoir à les préparer individuellement et même sans avoir à les concevoir puisque c'est le système qui les génère spontanément. Cette approche a ainsi déjà permis de découvrir des espèces possédant une activité catalytique.⁷⁴⁻⁷⁶

Une autre limitation récurrente est celle de l'inhibition par le produit. Alors que dans le cas des réactions de dissociation d'un réactif, une hydrolyse par exemple, les produits peuvent se dissocier du récepteur par diffusion, dans le cas des réactions d'association par formation de liaison, l'affinité du récepteur est bien souvent meilleure pour le produit que pour les réactifs. Hormis dans certains cas,⁵² le turnover est donc très faible, ce qui limite grandement les possibilités d'application de cette méthodologie de catalyse.

D. Positionnement du projet

Il a été montré que, dans le cas des enzymes, la fonction catalytique est liée à la structure.⁷⁷ Ceci est facilement compréhensible en se rappelant que la première étape consiste en un processus de reconnaissance qui est hautement dépendant de la forme des objets mis en jeu. Il serait ainsi intéressant de concevoir des systèmes synthétiques dont la morphologie puisse être modulée à souhait afin de pouvoir réguler l'activité catalytique associée. Des exemples ont déjà démontré qu'une modification structurale pouvait résulter en une modification de réactivité.^{78, 79} Des exemples de complexes métalliques ayant une activité catalytique régulée, de façon allostérique par la présence de cation métallique pouvant commuter le ligand, ont été reportés dans le cas de réactions d'hydrolyse de phosphodiester (Figure V, 3).⁸⁰⁻⁸³

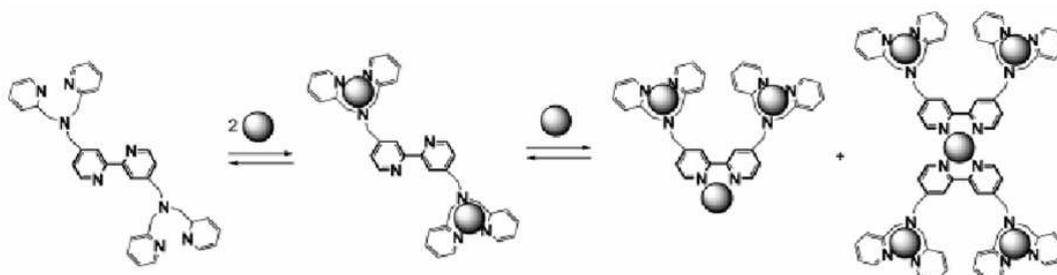


Figure V, 3 : Structure des complexes métalliques démontrant une activité catalytique régulée de façon allostérique par un cation métallique au travers d'une modification morphologique.⁸¹

Des effets fins de géométrie de coordination peuvent également être transmis et modifier la géométrie d'un ligand dont l'activité se trouve ainsi affectée (Figure V, 4).⁸⁴⁻⁸⁷

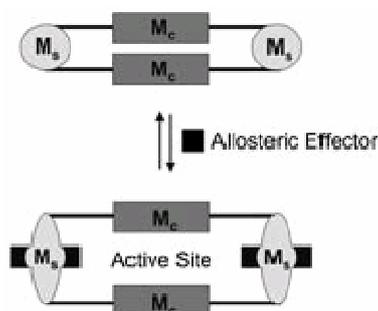


Figure V, 4 : Principe de contrôle allostérique d'une activité catalytique au travers du contrôle de la forme d'une molécule.⁸⁶

Bien que ces exemples montrent qu'une activité catalytique peut être régulée par la modification allostérique de la conformation d'une molécule,⁸⁸ aucun de ces systèmes n'utilise la dynamique constitutionnelle.⁸⁹ Comme il sera démontré dans la suite de ce chapitre, l'utilisation combinée de la dynamique morphologique et de la dynamique constitutionnelle pourrait s'avérer très utile à l'obtention d'activité catalytique dans des systèmes synthétiques. Alors que la dynamique morphologique permet le contrôle de l'activité catalytique par une régulation allostérique, la dynamique constitutionnelle permet de générer des espèces à fonctions catalytiques par auto-assemblage spontané à partir d'une bibliothèque de composés.

II. Des catalyseurs contrôlés morphologiquement ?

A. Catalyse d'une réaction par un contrôle morphologique dans un système constitutionnellement dynamique

Les commutateurs morphologiques présentés dans les chapitres précédents peuvent être utilisés afin de contrôler la cinétique d'une réaction chimique tout en offrant la possibilité d'utiliser une dynamique constitutionnelle. En effet, le cœur PAPHY permet une dynamique morphologique contrôlée par des processus de complexation/décomplexation (voir chapitre II) et les fonctions aldéhydes permettent d'accéder à une dynamique constitutionnelle par la formation de liaisons covalentes réversibles (voir chapitre II).^{72, 73} Le couplage entre ces deux dynamiques a été précédemment étudié et a conduit à l'observation de phénomènes complexes d'évolution constitutionnelle dirigée par la manipulation d'information morphologique (voir chapitre III et IV). Il est proposé ici de rajouter une complexité au système par la présence de groupements fonctionnels qui rendent possible une réaction chimique. Les paramètres cinétiques de cette réaction seront donc dépendants de l'état constitutionnel du système qui est lui-même dépendant de l'état morphologique des commutateurs.

D'après les précédentes études, on peut s'attendre à ce que l'état « W » de **4-Me** donne lieu, par formation d'imine avec une bibliothèque de monoamines, à un système comprenant une distribution statistique de trimères (Figure V, 5). On peut noter que ce système pourrait ensuite conduire à la formation d'agrégats oligomériques par la réaction entre les groupements fonctionnels portés par les amines. Le caractère intermoléculaire fait néanmoins que ce processus devrait être relativement lent et thermodynamiquement moins favorisé à cause de la variation négative d'entropie associée à ce processus.

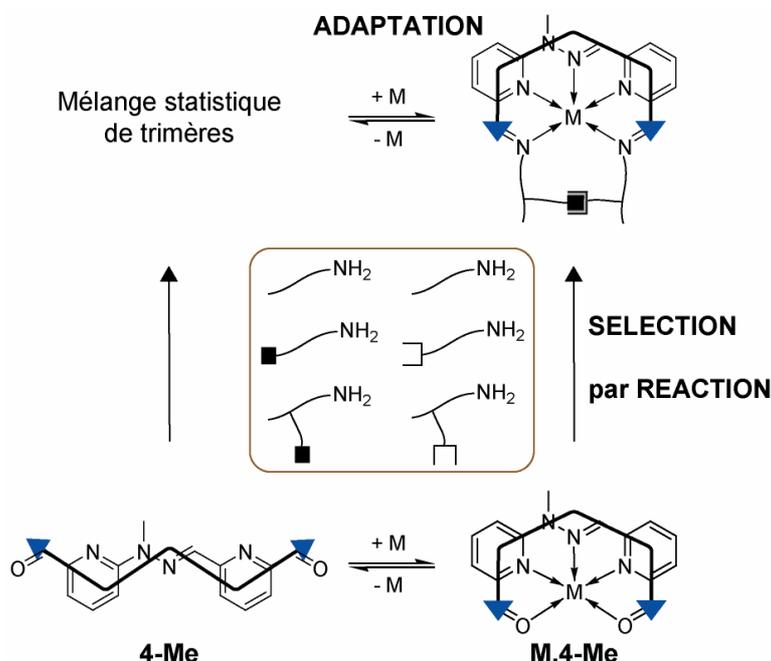


Figure V, 5 : Principe de catalyse supramoléculaire contrôlée par la forme de commutateurs morphologiques.

D'un autre côté, les complexes métalliques **M.4-Me**, qui possèdent une forme en « U », positionnent les groupements fonctionnels à proximité, ce qui devrait augmenter la cinétique de réaction correspondante en formant ainsi une structure macrocyclique (Figure V, 5).⁹⁰ Ce phénomène montre ainsi le lien existant entre l'état morphologique d'une molécule et son activité catalytique. La particularité offerte par ce système repose sur le caractère dynamique

des assemblages covalents. Partant d'une bibliothèque de monoamines, différentes diimines acycliques peuvent être formées. Cependant, une seule combinaison peut donner lieu à la formation d'une structure cyclique. Cette dernière devrait être plus stable que toutes les structures acycliques présentes (voir chapitre II), ce qui fait que le système devrait ainsi évoluer en sélectionnant, à partir de la bibliothèque, les monoamines complémentaires pouvant conduire à la formation de métallo-macrocycles. Le changement de la forme permet ainsi de contrôler l'activité catalytique, et la dynamique constitutionnelle offerte par le commutateur morphologique **4-Me** permet au système d'évoluer vers la formation thermodynamique du produit le plus stable par sélection des composants adaptés au sein d'une bibliothèque. Il est à noter que dans l'exemple présenté ci-dessus, le cation métallique joue un rôle allostérique positif⁹¹ car il active indirectement la réaction entre les groupes fonctionnels. Le cas inverse, où le cation métallique joue un rôle allostérique négatif, peut être simplement obtenu en utilisant le dialdéhyde **9**.

B. Vers des cycles catalytiques alimentés par une commutation morphologique

Pour aller plus loin, on peut envisager l'utilisation du commutateur morphologique en quantité catalytique en réalisant la réaction de façon séquentielle par une suite d'ajout et de retrait d'ion métallique (Figure V, 6).

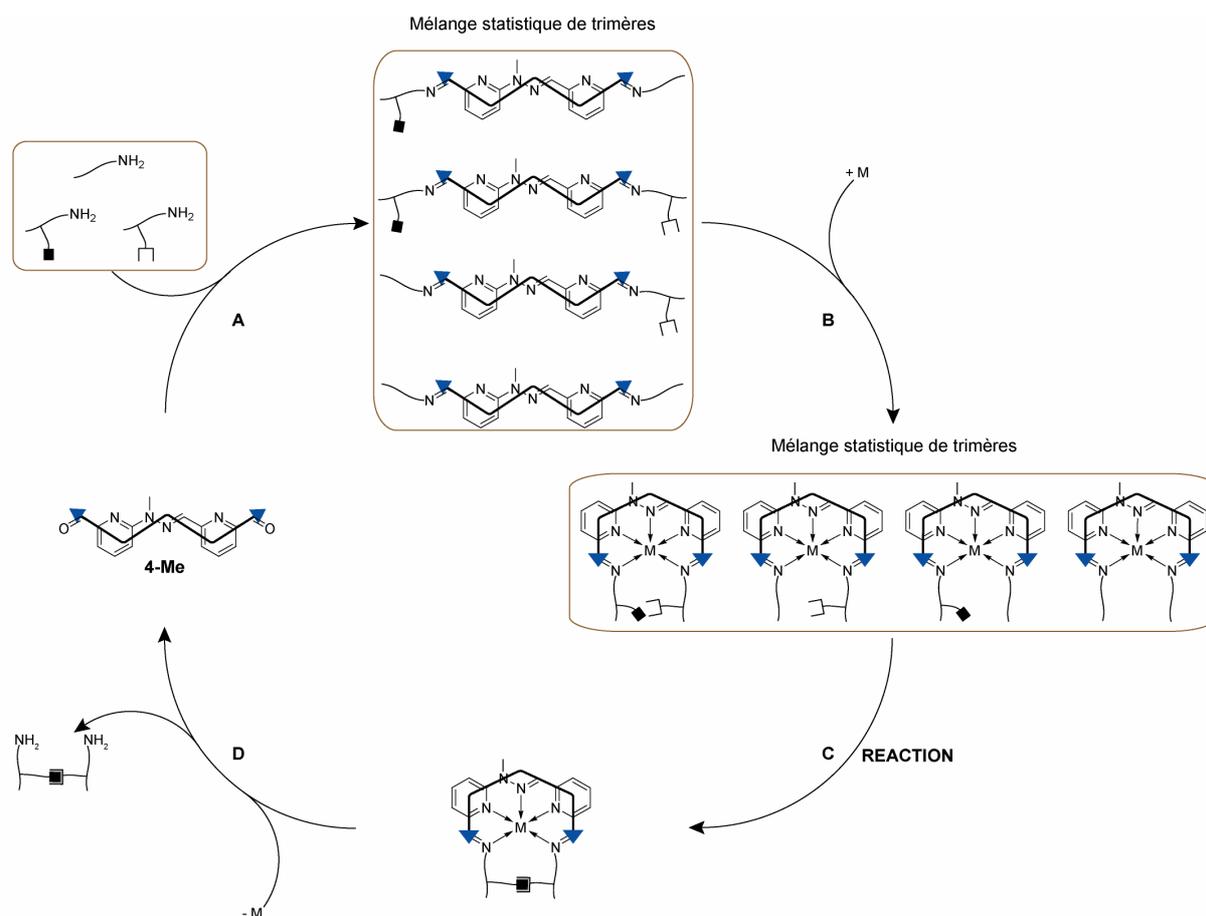


Figure V, 6 : Principe de l'utilisation en quantité catalytique du commutateur **4-Me** afin de réaliser un couplage entre deux molécules à partir d'une bibliothèque.

L'étape A décrite dans la figure V, 6 consiste tout simplement à un assemblage avec différentes amines. Etant donné les précédents résultats obtenus, on peut s'attendre à l'obtention d'une bibliothèque de trimères. L'ajout de sel métallique (étape B) va conduire à

la formation des complexes métalliques correspondants. Parmi cette bibliothèque de complexe métallique, un seul peut évoluer par une réaction chimique afin de conduire à la formation d'un métallo-macrocycle (étape C). Etant donné que la bibliothèque est sous contrôle thermodynamique, on peut logiquement s'attendre à ce que le système évolue de façon à produire une quantité stoechiométrique (par rapport à la quantité de **4-Me** introduite) de métallo-macrocycle. L'étape D consiste en l'ajout d'un complexant qui permet ainsi de retirer le cation métallique du métallo-macrocycle généré par le système. Comme cela a précédemment été démontré, ceci devrait résulter en la formation de polymère (voir chapitre III). Ce polymère serait cependant dans un système qui comprend toujours une très grande quantité de monoamine. Le système étant à l'équilibre thermodynamique, il devrait ainsi évoluer, par transimination, vers la formation de la bibliothèque de trimères (état obtenu après l'étape A) et ainsi libérer la diamine formée. Des expériences de compétition entre une diamine (1,0 éq.) et une monoamine (2,0 éq.) ont effectivement démontré la formation du trimère, issu de la sélection de la monoamine aux dépens de la diamine opérée par le dialdéhyde **4-Me**, probablement dû au fait qu'un trimère est entropiquement plus favorable qu'un polymère (résultat non montré). Le système est ainsi prêt à rentrer dans un second cycle. Il est important de noter à ce stade que le système étant sous contrôle thermodynamique, il est tout à fait envisageable que la diamine formée lors du précédent cycle s'intègre, par transimination, afin de régénérer le métallo-macrocycle précédemment obtenu. Ceci bloquerait ainsi le cycle de catalyse. Ainsi, il est primordial, afin de pouvoir utiliser le commutateur morphologique **4-Me** en quantité catalytique, que la réaction qui est catalysée (étape C) ait lieu avec une cinétique plus rapide que la cinétique de transimination des trimères acycliques par la diamine produite.

Ce système propose donc l'utilisation des commutateurs morphologiques afin d'induire la sélection, à partir d'une bibliothèque, d'espèces complémentaires et de catalyser une réaction entre ces dernières. Une méthode séquentielle d'ajout et de retrait d'ion métallique est finalement envisagée afin de permettre l'utilisation du commutateur en quantité catalytique.

C. Systèmes envisagés

La stratégie initiale la plus simple à tester consiste à utiliser une réaction qui est orthogonale à la formation réversible d'imine.

La réaction de Diels-Alder est ainsi particulièrement intéressante car totalement orthogonale à la réaction réversible de formation d'imine et de plus elle ne génère aucun produit secondaire pouvant perturber le système. La variation de la nature du diène et du diénophile permet également de balayer une large gamme de cinétiques de réaction.⁹²⁻⁹⁵ La réaction intramoléculaire de Diels-Alder a d'ailleurs déjà été utilisée pour déterminer l'influence de la préorganisation moléculaire sur la cinétique de la réaction.⁹⁶ Le couple anthracène-maleimide semble être ainsi particulièrement intéressant.^{52, 97} La préparation de monoamines contenant un groupe anthracène et de monoamines contenant un groupe maleimide est actuellement à l'étude.

La photodimérisation des anthracènes est également intéressante.⁹⁸⁻¹⁰² Cependant, les résultats négatifs précédemment obtenus (voir chapitre II) montrent que ce système ne se prête pas très bien à cette réaction.

Des réactions de transestérification¹⁰³ et de substitution nucléophile sont également en cours d'investigation.

III. Conclusion

Ce chapitre porte sur l'utilisation des commutateurs morphologiques comme outils pouvant catalyser certaines réactions chimiques. Le contrôle morphologique de ces molécules, réalisé

par des processus de complexation/décomplexation, permettrait ainsi de contrôler directement l'activité catalytique associée à chaque état. De plus, les commutateurs utilisés étant constitutionnellement dynamiques, un couplage devrait être observé entre l'activité catalytique et la constitution du système. En effet, lorsque l'état morphologique permet à une réaction d'avoir lieu, le système devrait adapter sa constitution de façon à amplifier le produit de la réaction. En se basant sur les précédentes études réalisées sur ces systèmes et en utilisant la labilité des objets formés, il est envisagé d'utiliser ces commutateurs en quantité catalytique et de les inclure ainsi dans de réels cycles catalytiques. L'utilisation de la commutation morphologique permettrait ainsi d'induire la fixation des réactifs et la libération du produit formé, remédiant ainsi à un problème majeur de la catalyse supramoléculaire, l'inhibition par le produit. Les caractéristiques du cahier des charges ont été détaillées et les travaux de réalisation de ce projet sont actuellement en cours.

IV. Références

1. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
2. Nature of forces between large molecules of biological interest, L. Pauling, *Nature*, **1948**, *161*, 707-709.
3. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Chap. 5, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
4. Supramolecular assembly dynamics, A. V. Davis, R. M. Yeh, K. N. Raymond, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, *99*, 8, 4793-4796.
5. Supramolecular catalysis in transition, J. K. M. Sanders, *Chemistry-a European Journal*, **1998**, *4*, 8, 1378-1383.
6. Electrostatic basis for enzyme catalysis, A. Warshel, P. K. Sharma, M. Kato, Y. Xiang, H. B. Liu, M. H. M. Olsson, *Chemical Reviews*, **2006**, *106*, 8, 3210-3235.
7. Energetics of enzyme catalysis, A. Warshel, *proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1978**, *75*, 11, 5250-5254.
8. Alternative view of enzyme reactions, M. J. S. Dewar, D. M. Storch, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1985**, *82*, 2225-2229.
9. Binding energy and catalysis: The implications for transition-state analogs and catalytic antibodies, M. M. Mader, P. A. Bartlett, *Chemical Reviews*, **1997**, *97*, 5, 1281-1301.
10. Selection approaches to catalytic systems, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *Chemical Society Reviews*, **1997**, *26*, 5, 327-336.
11. Antibody Catalysis of Difficult Chemical Transformations, P. G. Schultz, R. A. Lerner, *Accounts of Chemical Research*, **1993**, *26*, 391-395.
12. Catalytic Antibodies, A. Tramontano, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Science*, **1986**, *234*, 1566-1570.
13. *Artificial Enzymes*, Ed. R. Breslow, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
14. Biomimetic reactions catalyzed by cyclodextrins and their derivatives, R. Breslow, S. D. Dong, *Chemical Reviews*, **1998**, *98*, 5, 1997-2011.
15. Enzyme models: design and selection, S. J. Rowan, J. K. M. Sanders, *Current Opinion in Chemical Biology*, **1997**, *1*, 483-490.
16. Artificial Enzymes, Y. Murakami, J.-i. Kikuchi, Y. Hisaeda, O. Hayashida, *Chemical Reviews*, **1996**, *96*, 721-758.
17. Biomimetic chemistry, R. Breslow, *Pure and Applied Chemistry*, **1994**, *66*, 8, 1573-1582.
18. Macrocyclic Receptor Molecules: Aspects of Chemical Reactivity. Investigations into Molecular Catalysis and Transport Processes., J.-M. Lehn, *Pure and Applied Chemistry*, **1979**, *51*, 979-997.
19. Biomimetic catalysis of intermodular aminoacyl transfer, K. M. Wilcoxon, L. J. Leman, D. A. Weinberger, Z. Z. Huang, M. R. Ghadiri, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 4, 748-749.
20. A synthetic peptide ligase, K. Severin, D. H. Lee, A. J. Kennan, M. R. Ghadiri, *Nature*, **1997**, *389*, 6652, 706-709.
21. Calix[4]arene-based Zn²⁺ complexes as shape- and size-selective catalysts of ester cleavage, R. Cacciapaglia, A. Casnati, L. Mandolini, D. N. Reinhoudt, R. Salvio, A. Sartori, R. Ungaro, *Journal of Organic Chemistry*, **2005**, *70*, 14, 5398-5402.
22. Zn(II) coordination to tren-based tris-macrocycles. Activity of their trinuclear Zn(II) complexes in carboxy- and phosphate-ester hydrolysis, C. Bazzicalupi, A. Bencini, E. Berni, C. Giorgi, S. Maoggi, B. Valtancoli, *Dalton Transactions*, **2003**, 18, 3574-3580.
23. An enzyme mimic that hydrolyzes an unactivated ester with catalytic turnover, J. M. Yan, R. Breslow, *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 13, 2059-2062.
24. Burst kinetics and turnover in an esterase mimic, R. Breslow, N. Nesnas, *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 17, 3335-3338.
25. Phosphate binding energy and catalysis by small and large molecules, J. R. Morrow, T. L. Amyes, J. P. Richard, *Accounts of Chemical Research*, **2008**, *41*, 4, 539-548.
26. A simple DNase model system comprising a dinuclear Zn(II) complex in methanol accelerates the cleavage of a series of methyl aryl phosphate diesters by 10(11)-10(13), A. A. Neverov, C. T. Liu, S. E. Bunn, D. Edwards, C. J. White, S. A. Melnychuk, R. S. Brown, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 20, 6639-6649.
27. The dinuclear Zn(II) complex catalyzed cyclization of a series of 2-hydroxypropyl aryl phosphate RNA models: Progressive change in mechanism from rate-limiting P-O bond cleavage to substrate binding, S. E. Bunn, C. T. Liu, Z. L. Lu, A. A. Neverov, R. S. Brown, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 51, 16238-16248.

28. A highly reactive mononuclear Zn(II) complex for phosphodiester cleavage, G. Q. Feng, J. C. Mareque-Rivas, R. T. M. de Rosales, N. H. Williams, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 39, 13470-13471.
29. Metal-ligand bifunctional catalysis: A nonclassical mechanism for asymmetric hydrogen transfer between alcohols and carbonyl compounds, R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi, *Journal of Organic Chemistry*, **2001**, *66*, 24, 7931-7944.
30. Metallo- β -lactamases: Novel weaponry for antibiotic resistance in bacteria, M. W. Crowder, J. Spencer, A. J. Vila, *Accounts of Chemical Research*, **2006**, *39*, 10, 721-728.
31. Biomimetic hydrolysis of penicillin G catalyzed by dinuclear zinc(II) complexes: Structure-activity correlations in beta-lactamase model systems, B. Bauer-Siebenlist, S. Dechert, F. Meyer, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, *11*, 18, 5343-5352.
32. Antibiotic resistance: Mono- and dinuclear zinc complexes as metallo-beta-lactamase mimics, A. Tamilselvi, M. Nethaji, G. Mugesh, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 30, 7797-7806.
33. Supramolecular bidentate ligands by metal-directed in situ formation of antiparallel beta-sheet structures and application in asymmetric catalysis, A. C. Laungani, J. M. Slattery, I. Krossing, B. Breit, *Chemistry-a European Journal*, **2008**, *14*, 15, 4488-4502.
34. A supramolecular catalyst for the decarboxylative hydroformylation of alpha,beta-unsaturated carboxylic acids, T. Smejkal, B. Breit, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, *47*, 21, 3946-3949.
35. Photoactive barbiturate receptors: An ultimate lock-and-key system in which the key unlocks the lock, S. Lakkakula, O. D. Mitkin, R. A. Valiulin, A. G. Kutateladze, *Organic Letters*, **2007**, *9*, 6, 1077-1079.
36. Self-assembly of bidentate ligands for combinatorial homogeneous catalysis: Methanol-stable platforms analogous to the adenine-thymine base pair, C. Waloch, J. Wieland, M. Keller, B. Breit, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 17, 3037-3039.
37. Synthetic hydrogen bonding receptors as models of transacylase enzymes, P. Tecilla, V. Jubian, A. D. Hamilton, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 2, 435-448.
38. Complexation Control of Pericyclic Reactions: Supramolecular Effects on the Intramolecular Diels-Alder Reaction, S. C. Hirst, A. D. Hamilton, *Journal of the American Chemical Society*, **1991**, *113*, 1, 382-383.
39. Bisubstrate Reaction Templates. Examination of the Consequences of Identical versus Different Binding Sites, T. R. Kelly, G. J. Bridger, C. Zhao, *Journal of the American Chemical Society*, **1990**, *112*, 8024-8034.
40. A Bisubstrate Reaction Template, T. R. Kelly, C. Zhao, G. J. Bridger, *Journal of the American Chemical Society*, **1989**, *111*, 3744-3745.
41. Catalyse supramoléculaire : Coupure des esters activés d'aminoacides liés à un récepteur macrocyclique portant des résidus cystéinyles, J.-M. Lehn, C. Sirlin, *New Journal of Chemistry*, **1987**, *11*, 10, 693-702.
42. Molecular Catalysis: Enhanced Rates of Thiolytic with High Structural and Chiral Recognition in Complexes of a Reactive Macrocyclic Receptor Molecule, J.-M. Lehn, C. Sirlin, *Chemical Communications*, **1978**, 949-951.
43. Enhanced Rates of Dihydropyridin to Pyridinium Hydrogen Transfer in Complexes of an Active Macrocyclic Receptor Molecule, J.-P. Behr, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **1978**, 143-146.
44. Multiple Molecular Recognition and Catalysis. A Multifunctional Anion Receptor Bearing an Anion Binding Site, an Intercalating Group, and a Catalytic Site for Nucleotide Binding and Hydrolysis, M. W. Hosseini, A. J. Blacker, J.-M. Lehn, *Journal of the American Chemical Society*, **1990**, *112*, 3896-3904.
45. Coupling of Supramolecular Synthesis of ATP with ATP-consuming Enzyme Systems, H. Fenniri, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **1993**, 1819-1821.
46. Supramolecular Catalysis of Adenosine Triphosphate Synthesis in Aqueous Solution mediated by a Macrocyclic Polyamine and Divalent Metal Cations, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **1991**, 451-453.
47. Supramolecular Catalysis: Substrate Phosphorylations and Adenosine Triphosphate Synthesis with Acetylphosphate catalysed by a Macrocyclic Polyamine, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **1988**, 397-399.
48. Molecular encapsulation, F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2002**, *41*, 9, 1488-1508.
49. Effective molarities in supramolecular catalysis of two-substrate reactions, R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, L. Mandolini, *Accounts of Chemical Research*, **2004**, *37*, 2, 113-122.
50. Toward an artificial acetylcholinesterase, F. Cuevas, S. Di Stefano, J. O. Magrans, P. Prados, L. Mandolini, J. de Mendoza, *Chemistry-a European Journal*, **2000**, *6*, 17, 3228-3234.
51. Artificial glycosyl phosphorylases, C. Rousseau, F. Ortega-Caballero, L. U. Nordstrom, B. Christensen, T. E. Petersen, M. Bols, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, *11*, 17, 5094-5101.

52. Diels-Alder in aqueous molecular hosts: Unusual regioselectivity and efficient catalysis, M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *Science*, **2006**, *312*, 5771, 251-254.
53. Self-assembled molecular capsule catalyzes a Diels-Alder reaction, J. M. Kang, J. Santamaria, G. Hilmersson, J. Rebek, *Journal of the American Chemical Society*, **1998**, *120*, 29, 7389-7390.
54. Acceleration of a Diels-Alder reaction by a self-assembled molecular capsule, J. Kang, J. Rebek, *Nature*, **1997**, *385*, 50-52.
55. Asymmetric [2+2] olefin cross photoaddition in a self-assembled host with remote chiral auxiliaries, Y. Nishioka, T. Yamaguchi, M. Kawano, M. Fujita, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 26, 8160.
56. Crystallographic observation of an olefin photodimerization reaction that takes place via thermal molecular tumbling within a self-assembled host, K. Takaoka, M. Kawano, T. Ozeki, M. Fujita, *Chemical Communications*, **2006**, *15*, 1625-1627.
57. Supramolecular enantiodifferentiating photocyclodimerization of 2-anthracenecarboxylate mediated by capped gamma-cyclodextrins: Critical control of enantioselectivity by cap rigidity, C. Yang, T. Mori, Y. Inoue, *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, *73*, 15, 5786-5794.
58. Goodness of Fit in Complexes between Substrates and Ribonuclease Mimics: Effects on Binding, Catalytic Rate Constants, and Regiochemistry, R. Breslow, C. Schmuck, *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, *118*, 6601-6605.
59. Chemistry - Amplification by compartmentalization, J. Chen, S. Korner, S. L. Craig, D. M. Rudkevich, J. Rebek, *Nature*, **2002**, *415*, 6870, 385-386.
60. Asymmetric organocatalysis: From infancy to adolescence, A. Dononi, A. Massi, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, *47*, 25, 4638-4660.
61. Organocatalysis - Organocatalysis lost: Modern chemistry, ancient chemistry, and an unseen biosynthetic apparatus, C. F. Barbas, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, *47*, 1, 42-47.
62. Introduction: Organocatalysis, B. List, *Chemical Reviews*, **2007**, *107*, 12, 5413-5415.
63. The organic approach to asymmetric catalysis, B. List, J. W. Yang, *Science*, **2006**, *313*, 5793, 1584-1586.
64. Proline-catalysed Mannich reactions of acetaldehyde, J. W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen, B. List, *Nature*, **2008**, *452*, 7186, 453-455.
65. Catalytic asymmetric epoxidation of cyclic enones, X. Wang, C. M. Reisinger, B. List, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 19, 6070.
66. Catalytic asymmetric Michael reactions of acetaldehyde, P. Garcia-Garcia, A. Ladepeche, R. Halder, B. List, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, *47*, 25, 4719-4721.
67. Enamine catalysis is a powerful strategy for the catalytic generation and use of carbanion equivalents, B. List, *Accounts of Chemical Research*, **2004**, *37*, 8, 548-557.
68. Proline-catalyzed asymmetric alpha-amination of aldehydes and ketones - An astonishingly simple access to optically active alpha-hydrazino carbonyl compounds, R. O. Duthaler, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2003**, *42*, 9, 975-978.
69. Why enzymes are proficient catalysts: Beyond the Pauling paradigm, X. Y. Zhang, K. N. Houk, *Accounts of Chemical Research*, **2005**, *38*, 5, 379-385.
70. Covalent Enzyme-Substrate Intermediates, R. M. Bell, D. E. Koshland, *Science*, **1971**, *172*, 1253-1256.
71. Catalysis through induced intramolecularity: What can be learned by mimicking enzymes with carbonyl compounds that covalently bind substrates?, R. Pascal, *European Journal of Organic Chemistry*, **2003**, *10*, 1813-1824.
72. Dynamic combinatorial chemistry, P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J. L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chemical Reviews*, **2006**, *106*, 9, 3652-3711.
73. Dynamic combinatorial chemistry and virtual combinatorial libraries, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **1999**, *5*, 9, 2455-2463.
74. Exploiting neighboring-group interactions for the self-selection of a catalytic unit, G. Gasparini, L. J. Prins, P. Scrimin, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, *47*, 13, 2475-2479.
75. A catalyst for an acetal hydrolysis reaction from a dynamic combinatorial library, L. Vial, J. K. M. Sanders, S. Otto, *New Journal of Chemistry*, **2005**, *29*, 8, 1001-1003.
76. Selection and amplification of a catalyst from a dynamic combinatorial library, B. Brisig, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2003**, *42*, 11, 1270-1273.
77. Correlation of Structure and Function in Enzyme Action, D. E. Koshland, *Science*, **1963**, *142*, 3599, 1533-1541.
78. Binding Forces and Catalysis. The Use of Bipyridyl-Metal Chelation to Enhance Reaction Rates, J. Rebek, T. Costello, R. Wattle, *Journal of the American Chemical Society*, **1985**, *107*, 7487-7493.
79. Binding Forces, Equilibria, and Rates: New Models for Enzymic Catalysis, J. Rebek, *Accounts of Chemical Research*, **1984**, *17*, 258-264.

80. Tripodal, cooperative, and allosteric transphosphorylation metallocatalysts, A. Scarso, G. Zaupa, F. B. Houillon, L. J. Prins, P. Scrimin, *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 72, 2, 376-385.
81. Metal ion induced allosteric transition in the catalytic activity of an artificial phosphodiesterase, S. Takebayashi, M. Ikeda, M. Takeuchi, S. Shinkai, *Chemical Communications*, **2004**, 4, 420-421.
82. Allosteric regulation of artificial phosphodiesterase activity by metal ions, I. O. Fritsky, R. Ott, R. Kramer, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2000**, 39, 18, 3255.
83. An allosteric synthetic catalyst: Metal ions tune the activity of an artificial phosphodiesterase, I. O. Fritsky, R. Ott, H. Pritzkow, R. Kramer, *Chemistry-a European Journal*, **2001**, 7, 6, 1221-1231.
84. Allosteric regulation of phosphate diester transesterification based upon a dinuclear zinc catalyst assembled via the weak-link approach, H. J. Yoon, J. Heo, C. A. Mirkin, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, 129, 46, 14182.
85. Allosterically regulated supramolecular catalysis of acyl transfer reactions for signal amplification and detection of small molecules, M. S. Masar, N. C. Gianneschi, C. G. Oliveri, C. L. Stern, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, 129, 33, 10149-10158.
86. Reversibly addressing an allosteric catalyst in situ: catalytic molecular tweezers, N. C. Gianneschi, S. H. Cho, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, 43, 41, 5503-5507.
87. A supramolecular approach to an allosteric catalyst, N. C. Gianneschi, P. A. Bertin, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, 125, 35, 10508-10509.
88. Allosteric supramolecular receptors and catalysts, L. Kovbasyuk, R. Kramer, *Chemical Reviews*, **2004**, 104, 6, 3161-3187.
89. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry, J.-M. Lehn, *Chemical Society Reviews*, **2007**, 36, 2, 151-160.
90. La nature des espaceurs entre la fonction amine et les groupes réactifs est un paramètre crucial à étudier car l'augmentation de la cinétique de réaction par effet chélate dépend grandement de l'arrangement relatif dans l'espace des groupes réactifs. Afin que l'accélération soit maximale, il faut que l'état de transition corresponde à une structure cyclique stable (voir chapitre IV).
91. Positive allosteric systems designed on dynamic supramolecular scaffolds: Toward switching and amplification of guest affinity and selectivity, S. Shinkai, M. Ikeda, A. Sugasaki, M. Takeuchi, *Accounts of Chemical Research*, **2001**, 34, 6, 494-503.
92. Réactions de Diels-Alder et Chimie Dynamique Constitutionnelle, P. Reutenauer, *Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg*, **2006**.
93. Reversible Diels-Alder reactions for the generation of dynamic combinatorial libraries, P. J. Boul, P. Reutenauer, J.-M. Lehn, *Organic Letters*, **2005**, 7, 1, 15-18.
94. Diels-Alder reactions of anthracene, 9-substituted anthracenes and 9,10-disubstituted anthracenes, J. C. C. Atherton, S. Jones, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 46, 9039-9057.
95. Structural Effects Controlling the Rate of the Retro-Diels-Alder Reaction in Anthracene Cycloadducts Y. Chung, B. F. Duerr, T. A. McKelvey, P. Nanjappan, A. W. Czarnik, *Journal of Organic Chemistry*, **1989**, 54, 1018-1032.
96. Intramolecular Diels-Alder Additions. 1. Additions to Anthracene and Acridine E. Ciganek, *Journal of Organic Chemistry*, **1980**, 45, 1497-1505.
97. DNA and RNA can be equally efficient catalysts for carbon-carbon bond formation, M. Chandra, S. K. Silverman, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, 130, 10, 2936-2937.
98. Structural effects on the ground and excited-state properties of photoswitchable hydrogen-bonding receptors, Y. Molard, D. M. Bassani, J. P. Desvergne, N. Moran, J. H. R. Tucker, *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71, 22, 8523-8531.
99. Photorelease of an organic molecule in solution: Light-triggered blockage of a hydrogen-bonding receptor site, Y. Molard, D. M. Bassani, J. P. Desvergne, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, J. H. R. Tucker, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2005**, 44, 7, 1072-1075.
100. Photodimerization of anthracenes in fluid solutions: (part 2) mechanistic aspects of the photocycloaddition and of the photochemical and thermal cleavage, H. Bouas-Laurent, A. Castellan, J. P. Desvergne, R. Lapouyade, *Chemical Society Reviews*, **2001**, 30, 4, 248-263.
101. Photodimerization of anthracenes in fluid solution: structural aspects, H. Bouas-Laurent, A. Castellan, J. P. Desvergne, R. Lapouyade, *Chemical Society Reviews*, **2000**, 29, 1, 43-55.
102. An anthracene-based photochromic system that responds to two chemical inputs, G. McSkimming, J. H. R. Tucker, H. Bouas-Laurent, J. P. Desvergne, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2000**, 39, 12, 2167-2169.
103. Transesterification, J. Otera, *Chemical Reviews*, **1993**, 93, 1449-1470.

CHAPITRE VI : PINCES MOLECULAIRES COMMUTABLES

I. INTRODUCTION	216
A. LA RECONNAISSANCE EN CHIMIE	216
B. LES MOLECULES UTILISEES COMME AGENT DE RECONNAISSANCE	216
1. <i>Présentation générale</i>	216
2. <i>Les pinces moléculaires</i>	216
C. LES APPLICATIONS DES OUTILS DE RECONNAISSANCE	218
D. POSITIONNEMENT DU PROJET	218
II. 1^{ERE} GENERATION DE PINCES MOLECULAIRES COMMUTABLES	219
A. CONCEPTION ET SYNTHESE	219
1. <i>Conception</i>	219
2. <i>Synthèse</i>	220
a. Analyse rétrosynthétique	220
b. Synthèse des précurseurs de naphthalène diimide	221
c. Préparation des précurseurs dérivés de pyridines	223
d. Synthèse des pinces de 1 ^{ere} génération	224
e. Vers des pinces multifonctionnalisées	227
B. COMMUTATION MORPHOLOGIQUE INDUITE PAR LA COMPLEXATION D'IONS METALLIQUES	230
1. <i>Etude de la conformation des ligands</i>	230
2. <i>Complexes de zinc – Formation coopérative de complexes ML₂</i>	230
3. <i>Autres types de complexes métalliques</i>	237
C. RECONNAISSANCE DE SUBSTRATS	238
1. <i>Substrats coordinants</i>	238
2. <i>Substrats non coordinants</i>	241
D. BILAN DU DEVELOPPEMENT DES PINCES DE 1 ^{ERE} GENERATION	243
III. 2^{NDE} GENERATION DE PINCES MOLECULAIRES COMMUTABLES	243
A. CONCEPTION ET SYNTHESE	243
1. <i>Enoncé du problème posé et définition des cibles stratégiques</i>	243
a. Stratégie 1 : enlever le cation métallique	243
b. Stratégie 2 : rajouter des sites de coordination et éloigner les groupes NDI du centre métallique	244
2. <i>Synthèse des différentes cibles</i>	246
a. Molécules cibles 38 et 39	246
b. Molécules cibles 40-43	247
c. Molécules cibles 44 et 45	251
B. COMMUTATION METALLO-INDUITE DES CIBLES OBTENUES	253
1. <i>Etude de la conformation des ligands</i>	253
2. <i>Formation et étude des complexes métalliques</i>	253
C. RECONNAISSANCE DE SUBSTRATS NON-COORDINANTS	255
IV. VERS DES PINCES MOLECULAIRES COMMUTABLES DE 3^{EME} GENERATION ?	260
A. DES PINCES SOLUBLES EN MILIEU AQUEUX ?	260
B. DES PINCES A ACTIVITE CATALYTIQUE ?	261
C. DES PINCES AUTO-ASSEMBLEES ET/OU DYNAMIQUES ?	262
D. DES PINCES BASEES SUR D'AUTRES MODES DE RECONNAISSANCE ?	263
V. CONCLUSION	264
VI. REFERENCES	265

I. Introduction

A. La reconnaissance en chimie

La chimie supramoléculaire est une science de l'information (voir chapitre I). L'information, contenue dans la structure des molécules, est traitée par des algorithmes supramoléculaires de reconnaissance chimique afin de donner lieu à des agrégats fonctionnels¹ et/ou des signaux physico-chimiques exploitables.² La reconnaissance moléculaire est donc un socle fondamental en chimie trouvant d'innombrables applications notamment en chimie médicinale où il est primordial de comprendre les interactions entre agent pathogène et récepteur biologique, entre un antigène et un anticorps par exemple.³⁻⁵ Ceci a été énoncé pour la première fois par Emil Fischer qui a utilisé l'image très évocatrice de la clé et de la serrure.⁶

B. Les molécules utilisées comme agent de reconnaissance

1. Présentation générale

La compréhension des mécanismes de reconnaissance a considérablement aidé au développement de systèmes synthétiques capables de sélectivement reconnaître des molécules d'intérêt.^{2, 7, 8} Les premiers exemples d'éther-couronnes,⁹ de sphérands¹⁰ et de cryptands¹¹⁻¹³ montrant une haute sélectivité dans la reconnaissance de cations métalliques ou d'anions ont été mentionnés dans le chapitre IV.^{2, 14-16} D'un point de vue général, les structures les plus communément utilisées sont des cycles définissant un espace de taille bien définie. La nature cyclique permet effectivement de maximiser les interactions avec le substrat^{2, 8} tout en procurant une géométrie hautement préorganisée en assurant une diversité conformationnelle minimale.¹⁷⁻¹⁹ La formation d'un espace clos bidimensionnel ou tridimensionnel permet également de modifier les propriétés du milieu en favorisant par exemple l'inclusion par effet solvophobe.²⁰⁻²⁷ On peut noter que ces récepteurs peuvent être des édifices synthétisés par voie covalente ou auto-assemblés par des interactions supramoléculaires.²⁸⁻³¹ Ainsi, des macrocycles,³²⁻³⁵ calixarènes,³⁶ cavitands,³⁷ cyclophanes,³⁸ capsules,^{22, 27, 30, 39-41} complexes métalliques tridimensionnels,^{40, 42} paniers moléculaires,⁴³ cucurbiturils,^{44, 45} rectangles moléculaires,⁴⁶⁻⁴⁸ hélices,^{49, 50} nanotubes organiques^{51, 52} et cyclodextrines⁵³ ont été utilisés comme agent de reconnaissance. On peut également noter que beaucoup de produits naturels tels que des peptides, alcaloïdes, lipides, sucres et ADN peuvent se trouver sous forme cyclique.⁵⁴ Ceci confère par exemple aux peptides cycliques des propriétés de reconnaissance sélective de cations.⁵⁴

2. Les pinces moléculaires

Les pinces moléculaires constituent une classe de récepteur synthétique dont le concept a été initié par C.-W. Chen et H. W. Whitlock en 1978 (Figure VI, 1).⁵⁵

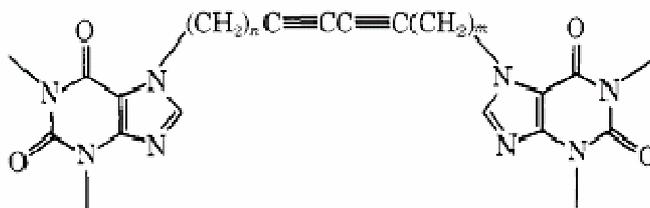


Figure VI, 1 : Pince moléculaire comportant deux résidus de caféine reliés par un espaceur rigide.⁵⁵

Ces outils de reconnaissance consistent en une molécule comportant deux parties planes, typiquement des unités aromatiques, reliées par un espaceur qui permet de maintenir ces dernières à une distance de 7 Å l'une de l'autre et dans une conformation *syn*, permettant ainsi la reconnaissance de molécules planes par intercalation et formation d'un complexe de type « sandwich π ». ^{56, 57}

Il est en effet très intéressant et important de développer ce type d'agent de reconnaissance étant donné l'importance de ce type d'interaction dans les systèmes biologiques. ⁵⁸ La compréhension de la nature de ces interactions ^{38, 59} permet également une conception rationnelle plus efficace. ^{60, 61} Ainsi, lorsque le substrat contient un noyau aromatique riche en électrons, la pince moléculaire complémentaire d'un point de vue électronique devra contenir des unités aromatiques pauvres en électrons. ⁵⁹

L'espaceur est également un élément primordial dans la structure d'une pince moléculaire et doit être le centre de beaucoup d'attention lors de la conception. C'est effectivement lui qui va conférer la forme de la pince moléculaire et ainsi déterminer la complémentarité avec le substrat. Il faut donc que l'espaceur soit rigide, afin d'éviter que les deux parties de la pince ne s'effondrent sur elles-mêmes, et oriente correctement les unités aromatiques en les plaçant notamment l'une au-dessus de l'autre. Afin que l'interaction par empilement soit la plus favorable, il est également nécessaire que l'espaceur place ces unités aromatiques à une distance de 6,8-7,0 Å l'une de l'autre. ⁶² La préorganisation des pinces a en effet un impact très important sur les constantes d'associations avec un substrat. ^{56, 62} Différentes pinces ont ainsi été développées en utilisant des espaceurs rigides (Figure VI, 2). ^{48, 56, 57, 62-66}

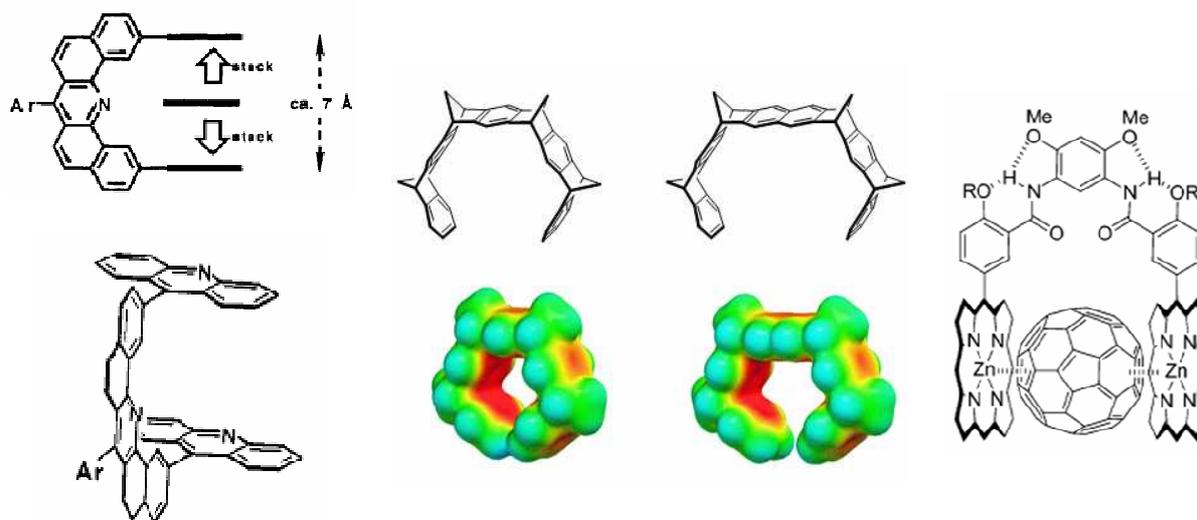


Figure VI, 2 : Exemples de pinces rigides de S. C. Zimmerman *et coll.* ⁶² (gauche), F. G. Klärner *et coll.* ⁶⁰ avec la représentation des potentiels électrostatiques de surface calculés de façon semi-empirique (AM1) (milieu) et de pinces préorganisées par liaison hydrogène (droite). ⁶⁷

D'autres pinces utilisent des interactions supramoléculaires, en l'occurrence des liaisons hydrogène, afin de préorganiser la structure et de placer correctement les unités aromatiques (Figure VI, 2). ^{67, 68} Les interactions de coordination peuvent également servir à préorganiser les pinces moléculaires. ⁶⁹

Des pinces « naturelles » existent et utilisent les mêmes principes de préorganisation et de reconnaissance que ceux énoncés jusque là (Figure VI, 3). ^{70, 71}

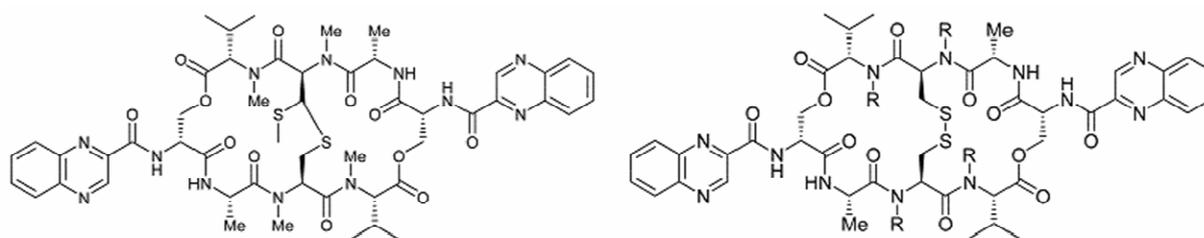


Figure VI, 3 : Structure des pinces naturelles Echinomycin (gauche) et Triostine A (droite).⁷⁰

La Triostine A, par exemple, est un antibiotique composé d'un peptide cyclique rigide avec deux résidus aromatiques quinoxalines qui peuvent interagir avec la double hélice de l'ADN par intercalation.^{72, 73} Des pinces biomimétiques⁷⁴ ont ainsi été conçues afin de reconnaître des substrats biologiques d'intérêt comme par exemple les acides aminés lysine et arginine⁷⁵ ou le neurotransmetteur noradrénaline.⁷⁶ Une pince comprenant des chaînes oligopeptidiques peut également reconnaître un peptide par formation de feuillets β antiparallèles.⁷⁷

C. Les applications des outils de reconnaissance

Les applications des récepteurs moléculaires précédemment cités sont multiples. La reconnaissance peut être énantiosélective lorsque des récepteurs chiraux sont utilisés.^{78, 79} De plus, la reconnaissance simultanée de plusieurs substrats peut présenter un intérêt tout particulier en favorisant la formation de complexes de transfert de charge⁸⁰ ou encore la reconnaissance de paires d'énantiomères.⁸¹ D'un point de vue synthétique, les activités catalytiques potentielles de ces récepteurs sont très attrayantes. Des exemples de photodimérisation,⁸² de réaction de Diels-Alder⁸³⁻⁸⁵ et d'autres types de transformation^{78, 86, 87} illustrent le potentiel de ces agents de reconnaissance. Ils peuvent également être utilisés comme catalyseur de transfert de phase⁸⁸ ou comme agent d'extraction biphasique.^{25, 89}

Les applications biologiques sont également nombreuses. L'approche « classique » en chimie pharmaceutique repose sur l'utilisation de substrats compétitifs ou allostériques atténuant l'activité d'un récepteur biologique. L'utilisation de pinces moléculaires est particulièrement innovante puisqu'elle repose sur la conception de récepteurs compétitifs. Cela peut s'avérer particulièrement intéressant dans le cas d'enzymes multi-substrats. Il s'agit donc en quelque sorte d'anticorps synthétiques spécifiques.⁹⁰ L'inhibition d'enzyme par des pinces synthétiques a justement été récemment reportée.⁹¹

D. Positionnement du projet

Les systèmes qui ont jusqu'ici été décrits utilisent les principes de préorganisation afin d'optimiser la reconnaissance. En suivant le paradigme d'évolution de la préorganisation à l'auto-organisation, il serait intéressant de concevoir des pinces moléculaires dynamiques dont la conformation peut être contrôlée. Cela permettrait ainsi de pouvoir contrôler la reconnaissance d'un substrat par le contrôle de la morphologie de la pince. Ces travaux ont été initiés par le Dr. Anne Petitjean. En se basant sur des précédents concernant la commutation métalloguide et ceux concernant la reconnaissance opérée par des pinces rigides, des pinces moléculaires commutables ont ainsi été conçues, synthétisées et étudiées (Figure VI, 4).^{92, 93}

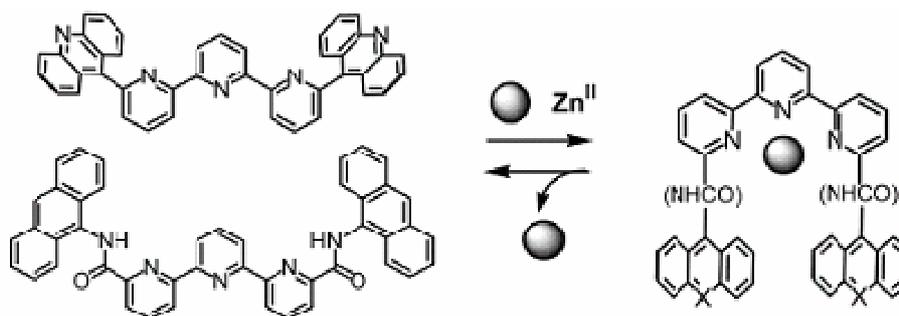


Figure VI, 4 : Pincés moléculaires commutables, métallo-contrôlées, pouvant reconnaître par inclusion des substrats neutres.⁹²

Il a été démontré que ces pincés sont capables de reconnaître des substrats aromatiques neutres.⁹²⁻⁹⁴ Ces études constituent le point de départ du travail qui sera décrit dans ce chapitre.

L'élément principal du cahier des charges retenu lors de la conception du projet est l'utilisation de 1,4,5,8-naphtalène tétracarboxylique diimides comme groupe pouvant induire la reconnaissance de substrats neutres par interaction d'empilement. Ces unités se sont en effet déjà révélées très efficaces dans la formation de complexes donneur-accepteur^{35, 95-115} conduisant à des propriétés, notamment optiques^{95, 116} ou encore de formation de mésophases,¹¹⁷ très intéressantes. L'intercalation de ces molécules dans des duplex d'ADN représente également une application biologique.^{118, 119} De plus, leurs propriétés d'accepteur d'électrons^{95, 120, 121} en font des molécules de choix pour des systèmes étudiant le transfert électronique.¹²²⁻¹²⁶ Contrairement aux molécules aromatiques du type anthracène et acridine précédemment utilisées dans les pincés moléculaires, les naphtalènes diimides offrent également la possibilité d'obtenir des pincés fonctionnalisés/fonctionnalisables puisqu'elles portent deux fonctions imides. Cette possibilité est très attrayante puisqu'elle permet d'entrevoir l'utilisation de pincés moléculaires comme catalyseur. Celles-ci étant commutables, il est ainsi tout à fait légitime de les considérer comme des modèles d'enzymes où l'ion métallique sert d'activateur allostérique.¹²⁷

II. 1^{ère} génération de pincés moléculaires commutables

A. Conception et synthèse

1. Conception

Comme précédemment décrit, la séquence pyridine-hydrazone-pyridine constitue un commutateur dont l'état peut être contrôlé par des influx d'ions métalliques (voir chapitre II). Sur cette base, il est donc proposé de concevoir des commutateurs portant des groupes naphtalène diimide (NDI) qui constitueraient ainsi un nouveau type de pince moléculaire commutable.

Les NDI connectés directement à un noyau aromatique présentent une atropoisomérisation qui est due à la gêne stérique existant entre les carbonyles et le noyau aromatique. La rotation des NDI autour de la liaison azote-carbone est donc extrêmement lente.¹²⁸⁻¹³⁰ Ainsi, la connection directe des NDI sur les noyaux pyridine de la séquence pyridine-hydrazone-pyridine permettra d'augmenter la préorganisation des pincés moléculaires en plaçant les NDI dans une conformation où ces deux plateaux seront parallèles entre eux et perpendiculaires à l'unité commutable (Figure VI, 5).

Il a ainsi été possible de synthétiser des molécules dont la structure modèle est représentée dans la figure VI, 5. Le détail des méthodes synthétiques employées est décrit ci-dessous.

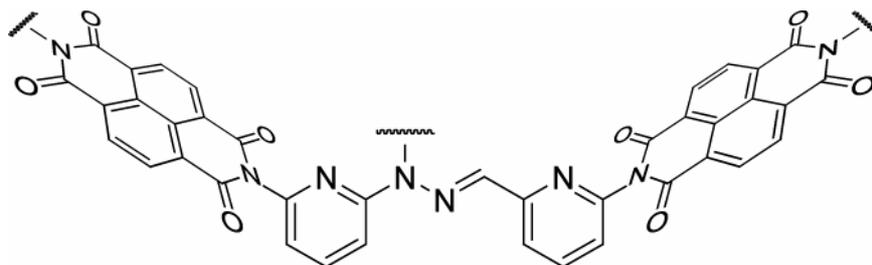


Figure VI, 5 : Structure modèle des pinces de 1^{ère} génération.

L'ajout d'ion métallique devrait ainsi induire la commutation du cœur PAPHY d'une forme en « W » à une forme en « U » (voir chapitre II) et ainsi placer les NDI à une distance de ca. 7 Å l'un de l'autre, générant ainsi une cavité au sein de laquelle une molécule « invitée » peut s'intercaler (Figure VI, 6).

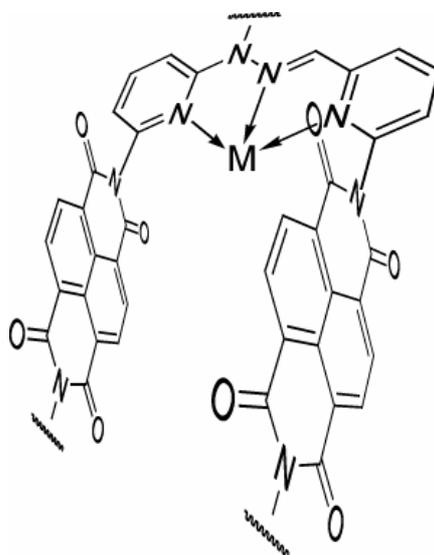


Figure VI, 6 : Structure envisagée de la pince moléculaire dans sa forme en « U » après la commutation induite par l'ajout d'ion métallique M.

2. Synthèse

a. Analyse rétrosynthétique

Différentes coupures rétrosynthétiques sont bien entendu envisageables afin d'accéder à la structure cible. De façon logique, la méthode la plus intéressante consiste à utiliser une disconnexion au niveau de l'hydrazone. La méthode retenue est ainsi décrite dans la figure VI, 7.

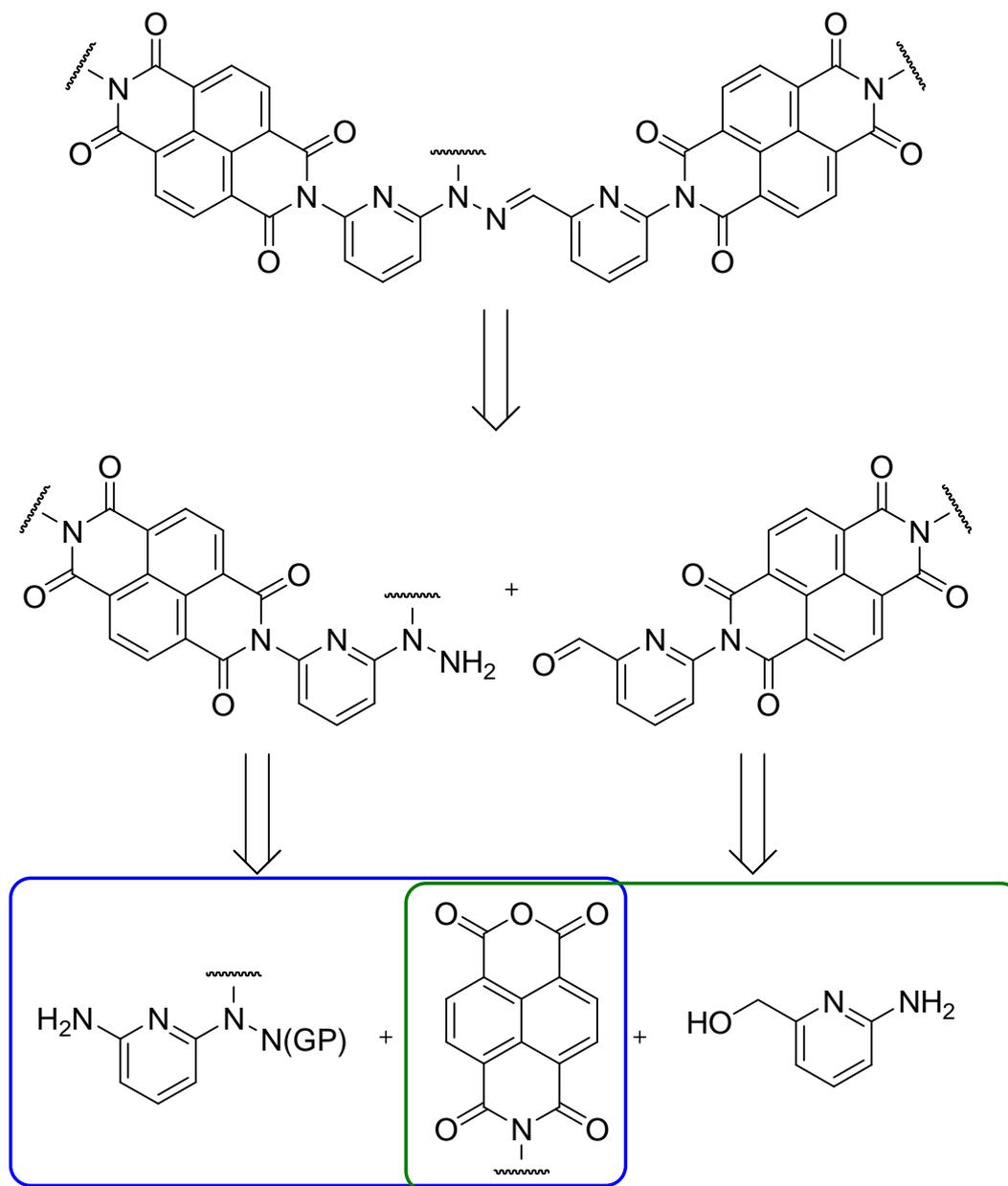


Figure VI, 7 : Schéma rétrosynthétique utilisé afin de synthétiser les pinces de 1^{ère} génération. « GP » signifie « Groupe Protecteur ».

On peut remarquer que cette méthode présente l'intérêt de pouvoir facilement donner accès à des pinces dissymétriques où les deux groupes fixés sur les NDI sont différents.

La partie la plus délicate est très clairement la préparation de molécules contenant les NDI et une fonction hydrazine. En effet, cette dernière étant un très bon nucléophile, il est facilement envisageable qu'elle puisse réagir sur un groupe imide du NDI, et cela préférentiellement du côté où se trouve le meilleur groupe partant, à savoir la pyridine. Cette crainte s'est avérée renforcée par certaines expériences qui ont montré que la pyridine fixée directement sur le NDI peut être substituée assez facilement par une amine aliphatique (résultats non montrés).

b. Synthèse des précurseurs de naphthalène diimide

La première étape de ce projet a donc été la préparation de dérivés dissymétriques de NDI.

La préparation des dérivés de NDI se fait de façon classique par réaction avec une amine primaire sur le dianhydride de l'acide 1,4,5,8-naphtalène tétracarboxylique (NDA) dans la DMF à chaud.^{95, 131} Dans le cas des amines aromatiques, qui sont beaucoup moins nucléophiles, un chauffage plus important et/ou l'utilisation d'un catalyseur est souvent nécessaire.¹³² L'obtention de dérivés dissymétriques est plus problématique. Lorsque les deux amines ont la même réactivité, la méthode statistique est très souvent employée et permet d'obtenir, certes avec un rendement médiocre, le NDI dissymétrique.⁹⁵ Lorsque les deux amines ont une réactivité sensiblement différente, comme entre une amine aliphatique et une amine aromatique, cette méthode « one pot »¹³³ n'est plus efficace et la préparation des dérivés monosubstitués est alors nécessaire (Figure VI, 8).¹³⁴ Il est possible d'utiliser un grand excès de NDA afin d'obtenir des dérivés monosubstitués.¹³⁰ Le rendement obtenu par cette voie de synthèse n'est cependant pas satisfaisant. Une autre méthode, récemment reportée dans la littérature, décrit la préparation de dérivés disubstitués en deux étapes par la formation intermédiaire de dérivés monoimide.¹³⁵ C'est cette méthode qui a ainsi été utilisée pour la préparation des composés monofonctionnalisés **18a-18e** (Figure VI, 8).

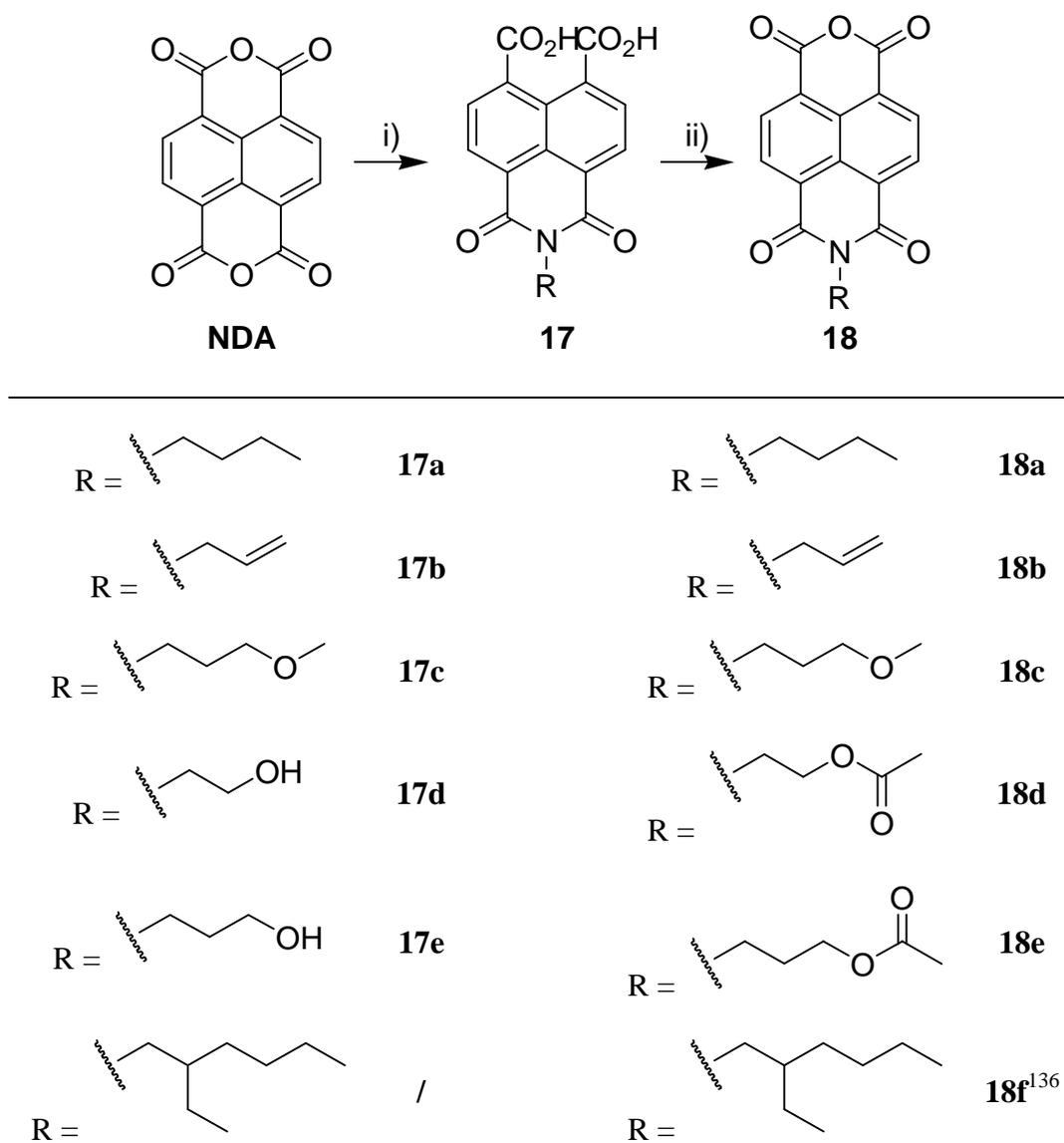


Figure VI, 8 : Préparation des dérivés monofonctionnalisés **17** et **18** à partir de **NDA**. i) a) 1M KOH, H₂O, t.a., b) pH 6,3, amine, 110°C, rendement global 82-98% ; ii) Anhydride acétique, 110°C, quantitatif.

Cette préparation est particulièrement efficace et permet d'isoler des dérivés monosubstitués. Ainsi, des composés incorporant des groupes alkyles, alcènes, éthers et alcools ont pu être préparés. Les fonctions alcools sont particulièrement intéressantes dans l'optique d'utilisation de ces pinces en catalyse.¹²⁷ En effet, les protéases, telles que par exemple la chymotrypsine, utilisent une triade catalytique (sérine, asparagine et histidine) qui comprend un groupe alcool. Les conditions légèrement acides et l'utilisation d'eau comme milieu réactionnel limitent cependant la diversité de groupes fonctionnels accessible par cette méthode de synthèse. Il n'a ainsi pas été possible de préparer les dérivés monosubstitués à partir de l'histamine et de la cystéamine, qui auraient également été des fonctions particulièrement intéressantes dans l'optique de la catalyse. Une méthode utilisant le chauffage par micro-ondes a récemment été reportée et pourrait s'avérer très utile afin de diversifier davantage le répertoire de molécules **17-18**.¹³⁷

L'obtention des composés dissymétriques monofonctionnalisés **18** permet ensuite de préparer divers NDI par la condensation, dans les conditions classiques précédemment décrites, d'une amine avec **18** comme cela sera montré ci-dessous dans divers exemples.

c. Préparation des précurseurs dérivés de pyridines

La synthèse de la (6-aminopyridin-2-yl)méthanol **21** a été réalisée en trois étapes à partir de la 2-amino-6-picoline avec un rendement global de 15% (Figure VI, 9).

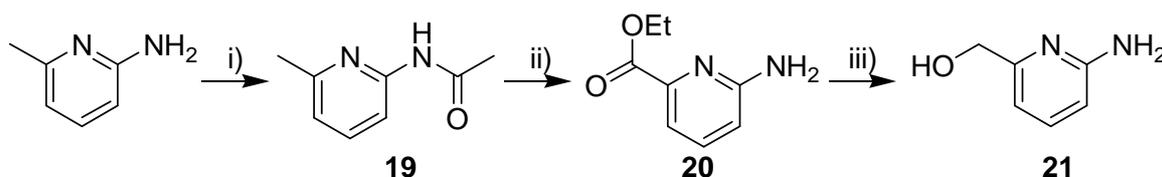


Figure VI, 9 : Synthèse de **21**. i) Anhydride acétique, quantitatif ; ii) a) KMnO_4 , H_2O , 75°C , b) EtOH , H_2SO_4 , reflux, rendement global 30% ; iii) NaBH_4 , EtOH , 50%.

Après protection de l'amine par un groupe acétyle, **19** est oxydé par le permanganate de potassium puis estérifié. Les conditions acides lors de l'estérification induisent également la déprotection de l'amine acétylée, fournissant ainsi **20**. Le groupe ester est ensuite réduit par le borohydrure de sodium¹³⁸ afin de fournir l'alcool **21** correspondant.

La synthèse de **24** a été accomplie en deux étapes à partir de la 2,6-dibromopyridine avec un rendement global de 56% (Figure VI, 10). Le groupe protecteur choisi pour l'hydrazine est la benzophénone. En effet, le fait d'utiliser une cétone permet, comme il sera démontré ci-dessous, une déprotection relativement facile, alors que des essais avec des aldéhydes (le benzaldéhyde en l'occurrence) n'ont pas permis de réaliser la déprotection dans les mêmes conditions d'hydrolyse acide (résultats non montrés).

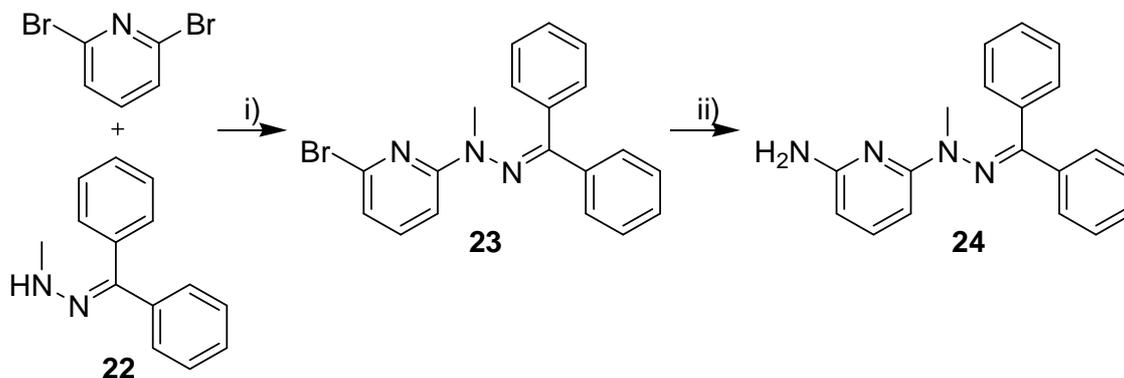


Figure VI, 10 : Synthèse de **24**. i) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , *tert*- BuONa , toluène, 100°C , 80% ; ii) a) Benzophénone imine, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, DPPF , *tert*- BuONa , toluène, 100°C , b) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Na_2CO_3 , rendement global 70%.

L'hydrazone **22** a été préparée selon une méthode reportée dans la littérature.¹³⁹ Un couplage au palladium permet ensuite d'obtenir le composé **23**. L'introduction de l'amine se fait ensuite en deux étapes par tout d'abord un couplage au palladium avec la benzophénone imine puis par la déprotection sélective *in situ* de cette dernière par l'hydroxylamine, permettant ainsi d'obtenir **24** dont une structure cristalline a été obtenue et est reportée dans la partie expérimentale. Il est à noter que cette méthode originale fonctionne très bien pour les dérivés de la méthylhydrazine, alors que dans le cas des dérivés de l'hydrazine (possédant ainsi un atome d'hydrogène à la place du groupe méthyle), bien que le premier couplage au palladium fonctionne toujours, le second ne se fait plus.

d. Synthèse des pinces de 1^{ère} génération

Les différents précurseurs NDI ont ensuite été préparés par condensation des aminopyridines **21** et **24** avec **18** comme précédemment mentionné (Figure VI, 11 et VI, 12).

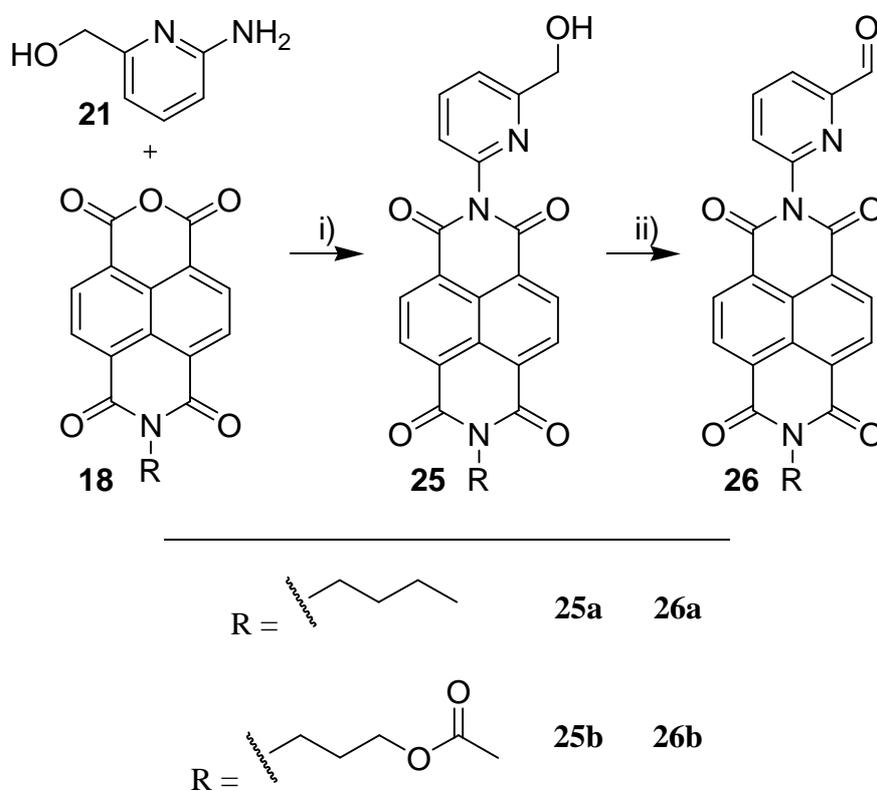


Figure VI, 11 : Préparation de **26**. i) DMF, 120°C, 57-83% ; ii) Dess-Martin periodinane, DCM, t.a., quantitatif.

L'alcool **25** est donc obtenu par condensation entre **18** et **21**. L'oxydation de **25** par le Dess-Martin periodinane¹⁴⁰ permet d'obtenir très facilement, avec un rendement quantitatif, l'aldéhyde correspondant **26** (Figure VI, 11).

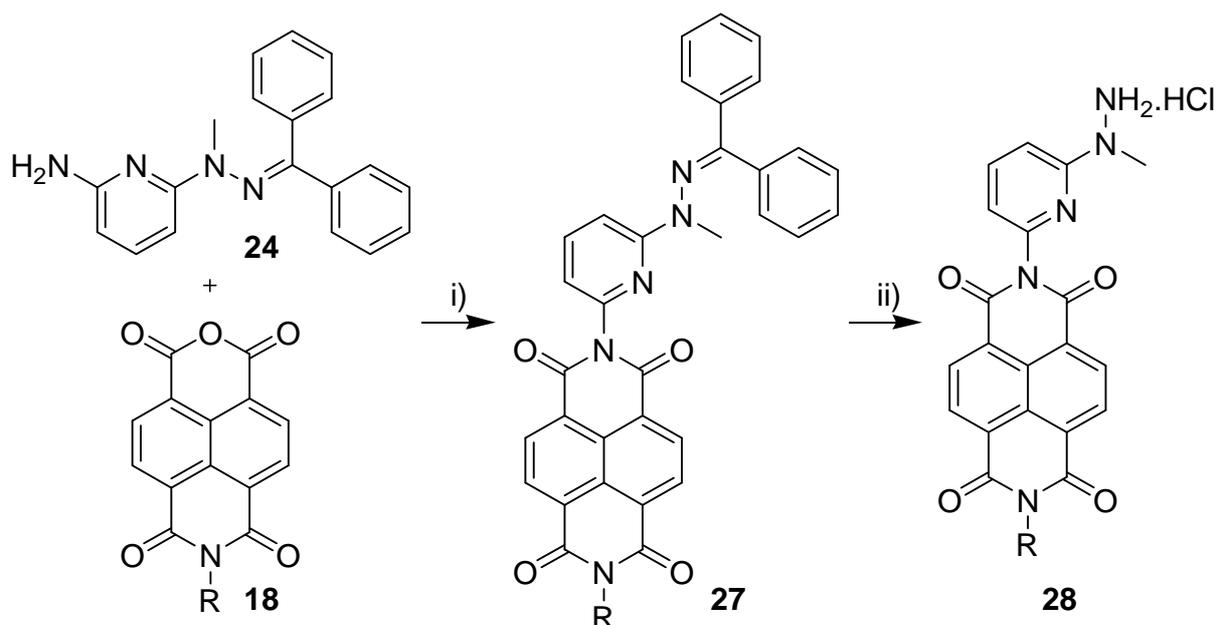


Figure VI, 12 : Préparation de **28**. i) DMF, 120°C, 85% ; ii) THF, 6N HCl, 91%. R = *n*-butyl.

La condensation de **24** avec **18** fournit l'hydrazone **27**, qui est ensuite déprotégée en milieu acide afin d'obtenir le sel de l'hydrazine **28** (Figure VI, 12).

L'étape finale de formation des ligands s'est faite directement après la déprotection de **27** par mélange de **28** avec l'aldéhyde **26a** en présence de triéthylamine (Figure VI, 13).

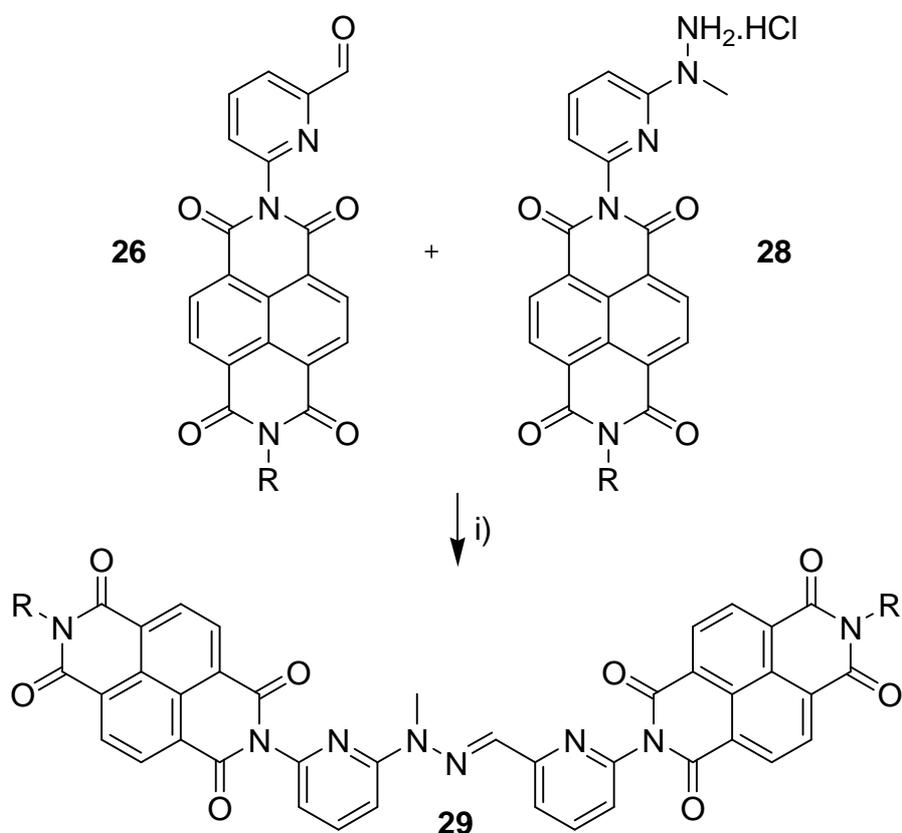


Figure VI, 13 : Formation de la pince moléculaire **29** par la réaction de condensation entre **26** et **28**. i) Et₃N, CHCl₃, 82%. R = *n*-butyl.

En résumé, la molécule **29** a été synthétisée par une voie convergente où la plus longue série est réalisée en six étapes avec un rendement global moyen de 8% pour la partie « aldéhyde » et 15% pour la partie « hydrazine » (Schéma VI, 1). Ces valeurs correspondent à des rendements moyens de respectivement 66% et 73% par étape.

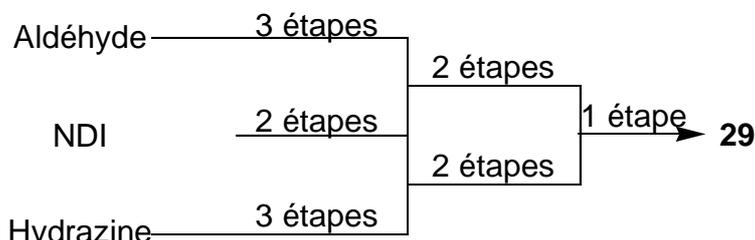
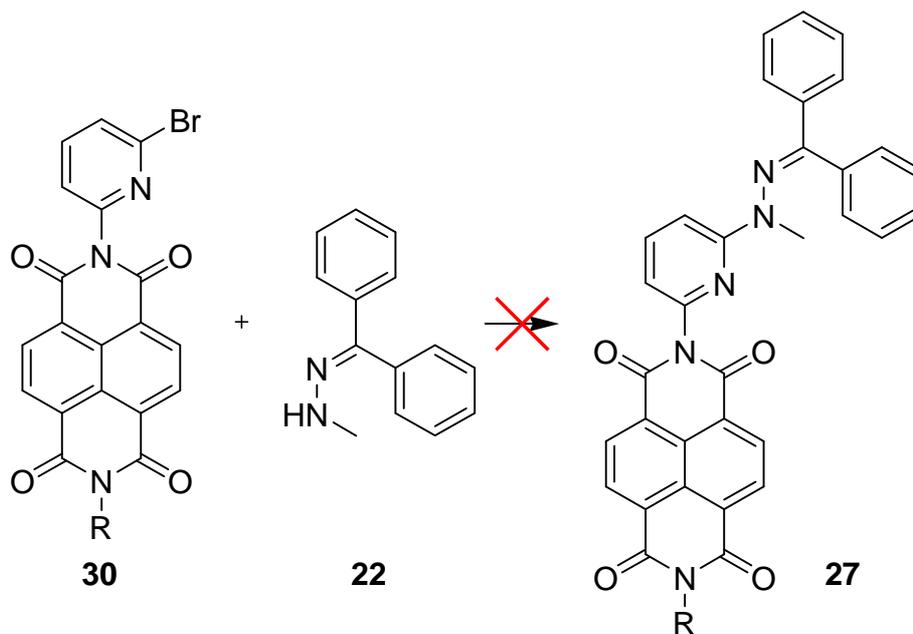
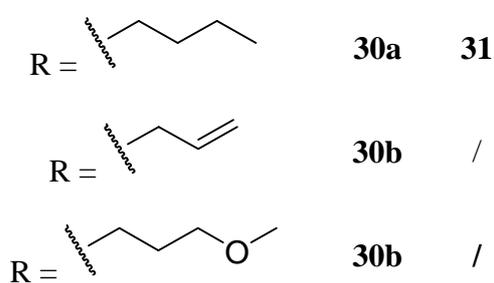
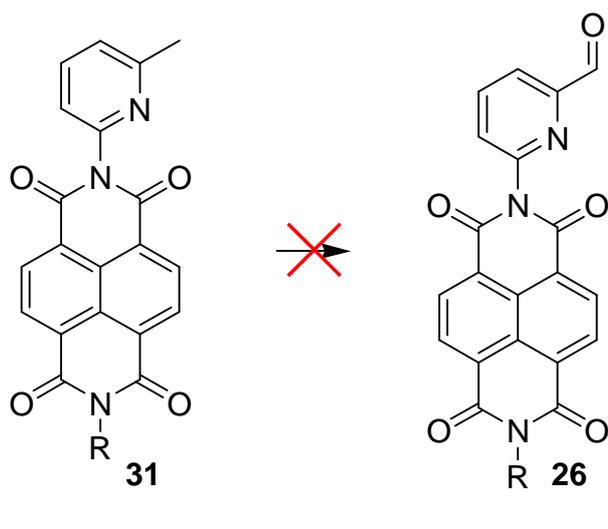


Schéma VI, 1 : Représentation de la voie de synthèse convergente utilisée afin de préparer **29**.

En remarque, il est à noter que d'autres méthodes de préparation de **26** et de **27** ont été testées mais sans succès. Ainsi, le couplage au palladium entre la méthylhydrazine protégée **22** et la bromopyridine **30** dans les mêmes conditions que précédemment décrites ne permet pas d'obtenir **27** et l'oxydation de **31** par un mélange d'iode, d'acide trifluoroacétique et de DMSO, fourni partiellement l'aldéhyde correspondant **26**, mais celui n'a pas pu être isolé du mélange réactionnel (Figure VI, 14).




 Figure VI, 14 : Autres voies d'accès à **26** et **27** testées.

e. Vers des pinces multifonctionnalisées

Outre l'avantage de pouvoir préparer, plus facilement qu'avec des terpyridines, des molécules dissymétriques en utilisant la coupure rétrosynthétique présentée dans la synthèse de **29**, l'avantage de l'hydrazone est également de permettre une fonctionnalisation ultérieure.¹⁴¹ Ainsi, la préparation d'équivalents de **29** contenant un N-H au lieu de N-Me a été envisagée. Cependant, comme précédemment indiqué, la voie de synthèse utilisée afin de préparer **29** ne se prête pas à ce but. Il a alors été envisagé de préparer un dérivé de N-H-PAPHY portant deux fonctions amine afin de pouvoir, après réaction de condensation, accéder aux molécules cibles (Figure VI, 15).

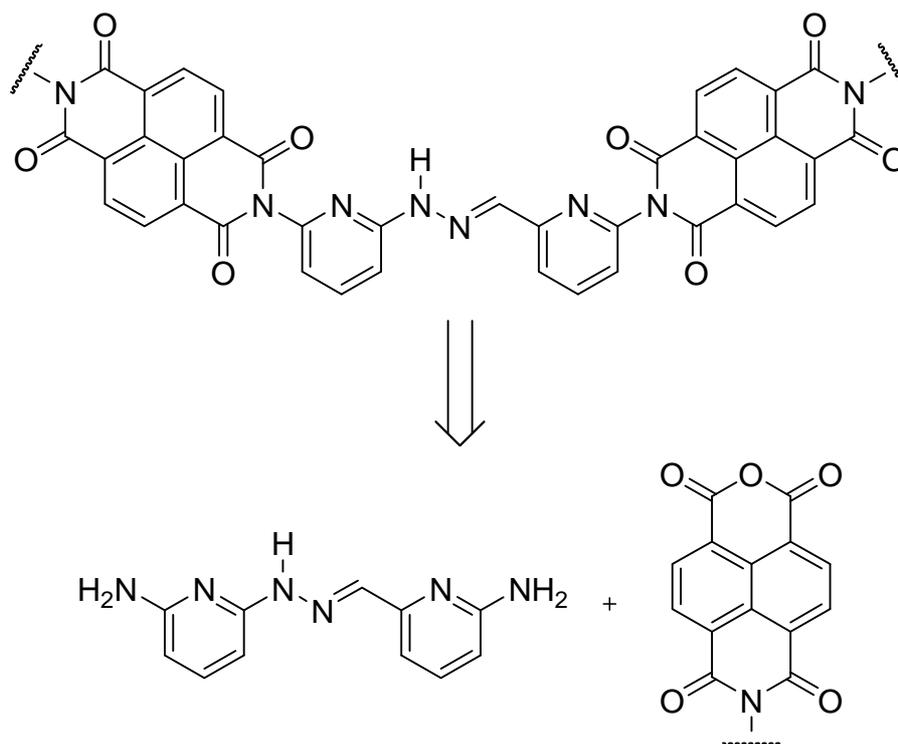


Figure VI, 15 : Schéma rétrosynthétique de la préparation de pince contenant un site central NH pouvant servir à d'ultérieures fonctionnalisations.

La préparation de ce dérivé de N-H-PAPHY s'est faite de façon convergente en deux séquences de deux étapes chacune (Figure VI, 16).

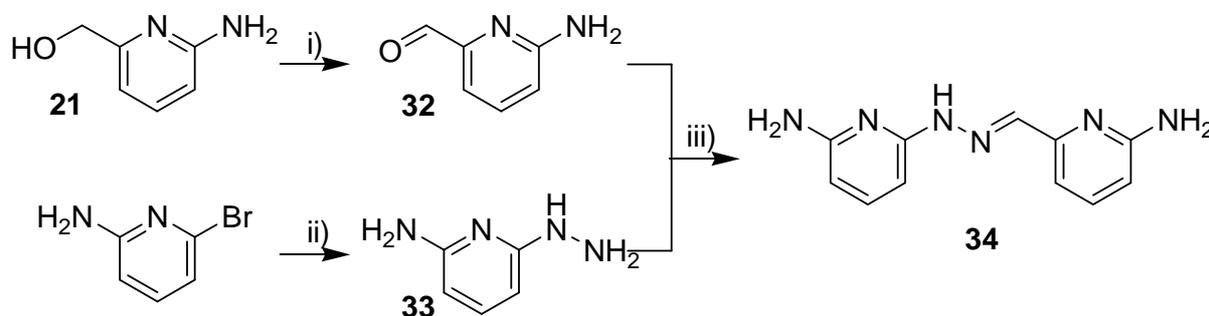


Figure VI, 16 : Préparation de **34**. i) MnO_2 , CHCl_3 , t.a., 66% ; ii) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 120°C , quantitatif ; iii) CHCl_3 , t.a. 60%.

L'aldéhyde **32** a été préparé par oxydation au dioxyde de manganèse et l'hydrazine **33** par une substitution nucléophile aromatique de la 2-amino-6-bromopyridine par l'hydrazine. **32** et **33** réagissent par condensation pour former la molécule cible **34**.

La réaction de condensation de **34** avec les dérivés monoimide de NDA **18** afin de former les pinces correspondantes **35** se fait à chaud dans la DMF (Figure VI, 17). Il est cependant à noter que le rendement est moyen et limite ainsi l'intérêt porté à cette méthode.

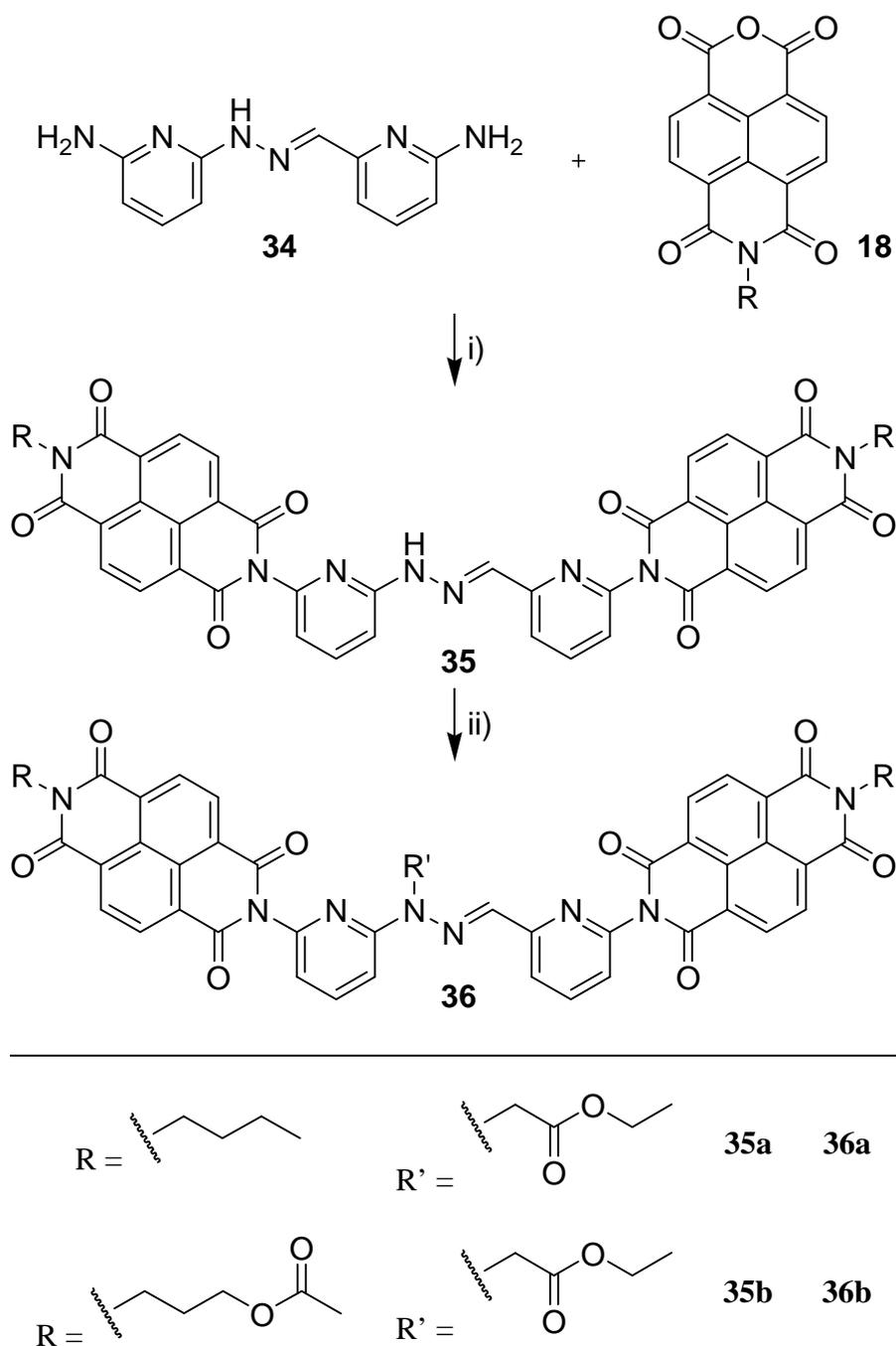


Figure VI, 17 : Préparation des dérivés de pinces portant un groupe fonctionnel au niveau de l'hydrazone. i) DMF, 120°C, 21-25% ; ii) Bromoacétate d'éthyle, NaI, K₂CO₃, DMF, 110°C, 42-89%.

La fonctionnalisation de **35** a pu être réalisée et a permis d'obtenir les produits **36** comportant une fonction ester. Ceci est particulièrement intéressant puisque les esters peuvent être, en principe, facilement convertis en acide carboxylique ou en amide ouvrant ainsi la voie à une possibilité ultérieure de fonctionnalisation. Cette méthode a également été investiguée avec d'autres électrophiles comme par exemple des dérivés monodisperses de polyéthylèneglycol monotosylé mais n'a pas permis d'obtenir les produits correspondants (résultats non montrés).

B. Commutation morphologique induite par la complexation d'ions métalliques

1. Etude de la conformation des ligands

Les molécules **29** et **36a** ont été étudiées par spectroscopie RMN 2D COSY et ROESY. Des corrélations NOE typiques sont observées (Figure VI, 18 et partie expérimentale), qui démontrent bien que, comme attendu, ces molécules adoptent une conformation en « W » (voir chapitre II pour plus d'explications sur cette terminologie).

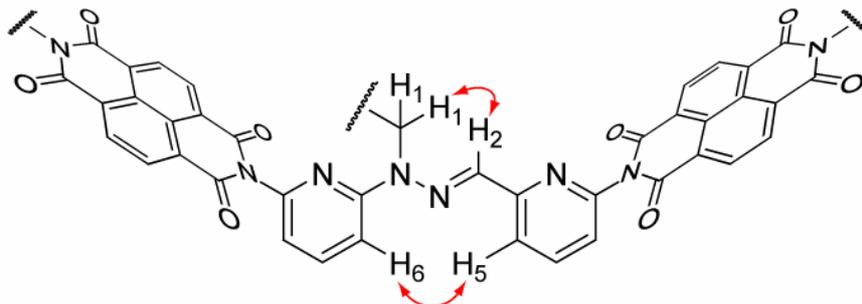


Figure VI, 18 : Corrélations NOE, indiquées par les flèches rouges, observées lors de l'analyse par spectroscopie RMN 2D ROESY de **29** et **36a**.

2. Complexes de zinc – Formation coopérative de complexes ML_2

L'étude s'est donc tout naturellement portée ensuite sur la complexation de ces ligands. Etant donné que la partie coordinante est analogue au modèle **N-Me-PAPHY**, il était attendu que le dosage de **29** par le triflate de zinc montre la formation d'un complexe de type ML_2 à 0,5 équivalent d'ion métallique puis la formation d'un complexe de type ML à 1,0 équivalent. Le dosage de **29** par le triflate de zinc est représenté en figure VI, 19.

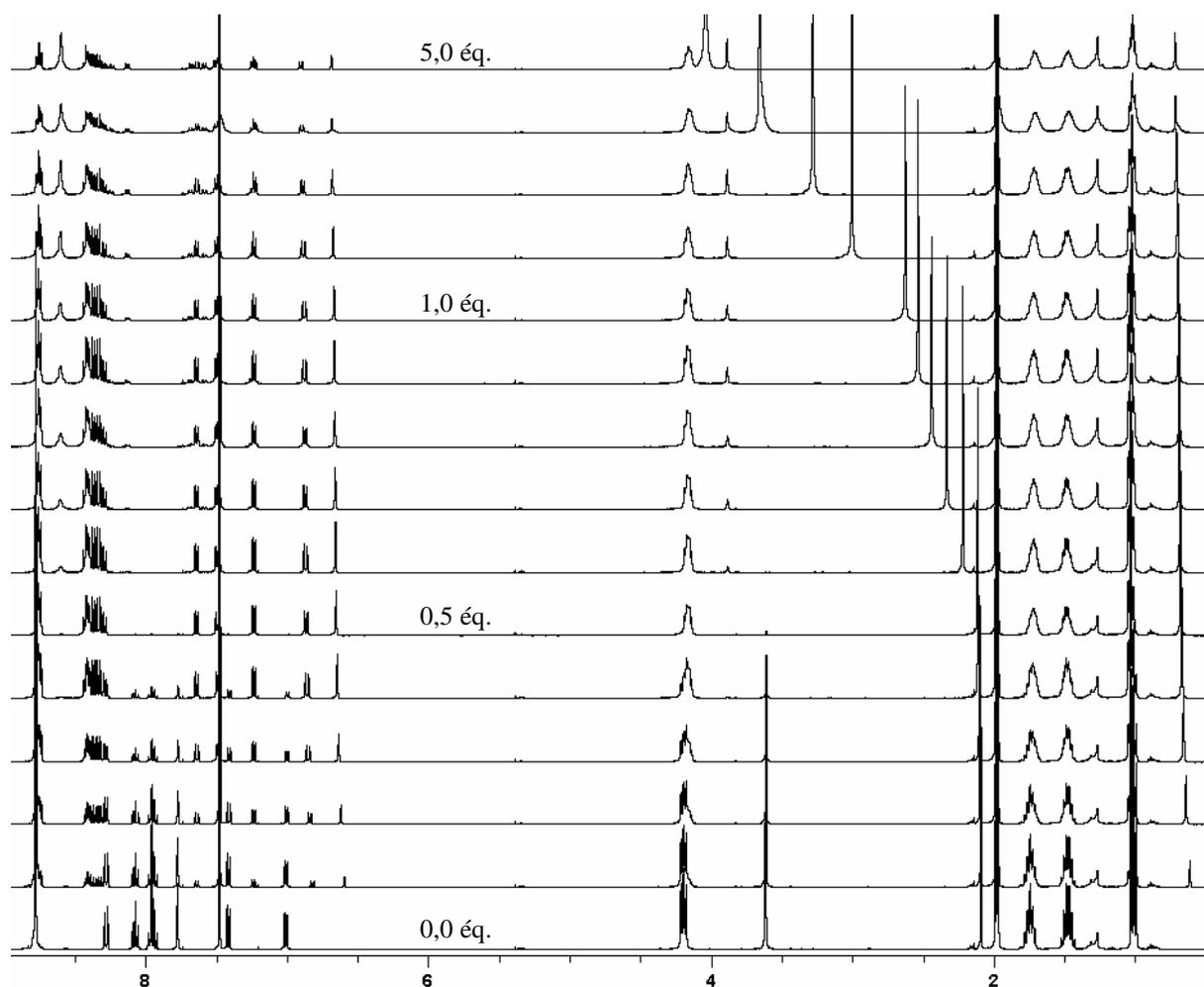


Figure VI, 19 : Spectres RMN ^1H du dosage de **29** par le triflate de zinc dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. De bas en haut : 0,0 ; 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,6 ; 0,7 ; 0,8 ; 0,9 ; 1,0 ; 1,5 ; 2,0 ; 3,0 ; 5,0 éq. de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$.

Ce dosage a permis de mettre en évidence la formation équilibrée de différents produits qui sont en échange lent par rapport à l'échelle de temps de la RMN. On peut, comme attendu, voir que le ligand **29** a totalement disparu après l'ajout de 0,5 équivalent de triflate de zinc. Un nouveau produit, identifié comme étant le complexe **Zn.29₂**, est alors formé quantitativement. En effet, on observe l'apparition d'un signal très blindé, à ca. 0,6 ppm, qui est attribué au méthyle de l'hydrazone (H_1). La valeur inhabituelle de ce déplacement chimique est caractéristique du complexe métallique **Zn.29₂** car le groupe méthyl subit, dû à son positionnement au sein de la cavité, un important effet de courant de cycle (Figure VI, 20).^{142, 143}

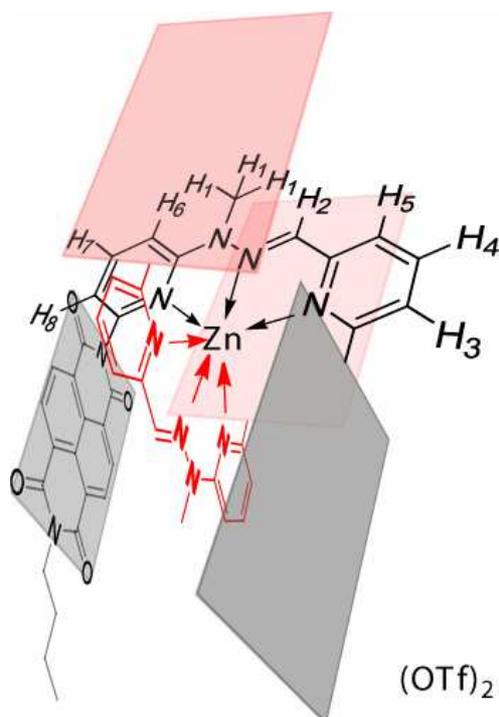
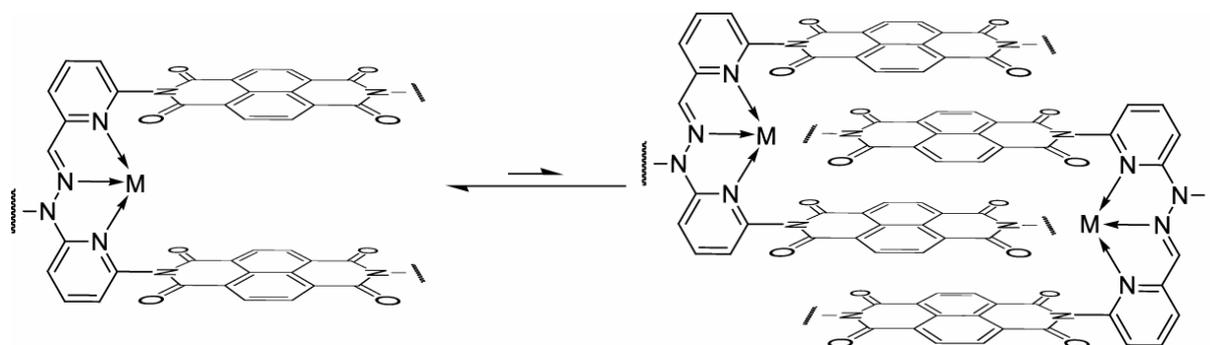
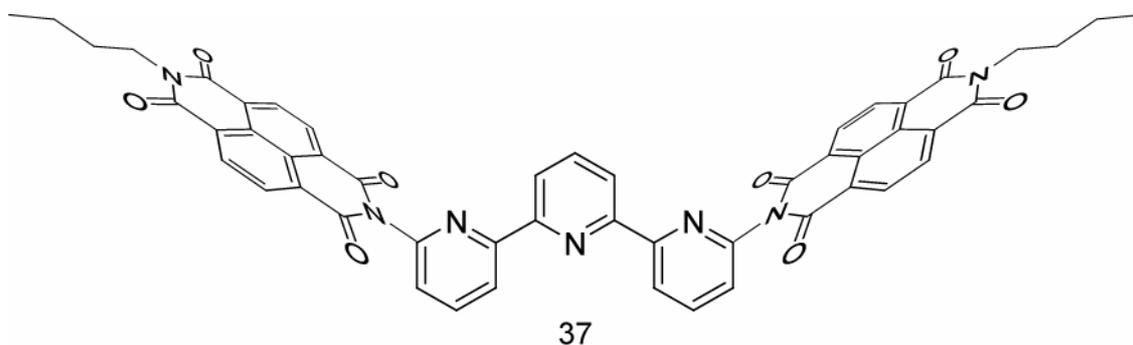


Figure VI, 20 : Représentation du complexe **Zn.29₂**. Tous les groupes NDI ne sont pas dessinés pour des raisons de clarté du dessin ; ceux non dessinés sont représentés par un rectangle.

La suite du dosage présente quelques particularités. Premièrement, la cinétique est considérablement ralentie. Au début du dosage, le temps nécessaire pour atteindre l'équilibre thermodynamique était inférieur aux quelques secondes nécessaires pour enregistrer un spectre RMN. Par contre, passé le cap de 0,5 équivalent de triflate de zinc, ce temps passe à quelques heures. Lors de l'étude de complexation des ligands modèles **N-Me-PAPHY** et **TPY** il avait déjà pu être remarqué que les cinétiques de passage du complexe ML_2 au complexe ML étaient légèrement plus lentes, à cause de l'effet chélate, à celles du passage de L à ML_2 (voir chapitre II). L'effet est ici considérablement amplifié. Cela témoigne très probablement d'une stabilisation particulière du complexe **Zn.29₂**. Deuxièmement, la constitution du système à l'équilibre thermodynamique est également très nettement différente entre les ligands modèles et **29**. En effet, le dosage de **29** par le triflate de zinc montre effectivement l'apparition d'un nouveau produit dont le signal correspondant aux protons H_1 se repositionne vers 3,9 ppm, ce qui laisse penser qu'il s'agisse effectivement du complexe métallique de type ML , mais la formation de ce dernier n'est pas quantitative à 1,0 équivalent d'ion métallique comme cela était le cas pour **N-Me-PAPHY** et **TPY**. Ce comportement corrobore le fait que le complexe **Zn.29₂** présente une stabilité particulière qui n'était pas présente dans les ligands modèles. Il est également intéressant de noter que le signal correspondant aux protons des groupes NDI du complexe ML (ca. 8,6 ppm) ne subit pas de variation de déplacement chimique lors du dosage, ce qui suggère que la dimérisation de ce complexe ML n'est pas très favorable dans ces conditions (Figure VI, 21).¹⁴⁴


 Figure VI, 21 : Equilibre de dimérisation du complexe de type ML **M.29**.

L'hypothèse pouvant expliquer la stabilisation particulière du complexe métallique **Zn.29₂** est la présence d'une interaction stabilisante entre les NDI, entités pauvres en électrons, d'un ligand et l'hydrazone, entité enrichie en électrons, du deuxième ligand qui se trouve justement entre les deux NDI à la distance de contact de van der Waals. Une interaction de type donneur-accepteur peut ainsi exister et expliquer la stabilisation de ce complexe métallique.¹⁴⁵ Bien que n'étant pas l'objectif initial, il est apparu intéressant d'exploiter cette caractéristique. Il a ainsi été envisagé de préparer des ligands analogues qui comportent une pyridine à la place de l'hydrazone. Cela devrait en effet permettre d'augmenter la force de l'interaction, et ainsi permettre d'améliorer la stabilité du complexe de type ML_2 , en ajoutant des interactions d'empilement à l'interaction donneur-accepteur. Le ligand **37**, basé sur la séquence **TPY** a ainsi été préparé en deux étapes (voir chapitre VIII).



Le dosage de **37** par le triflate de zinc a ensuite été réalisé (Figure VI, 22).

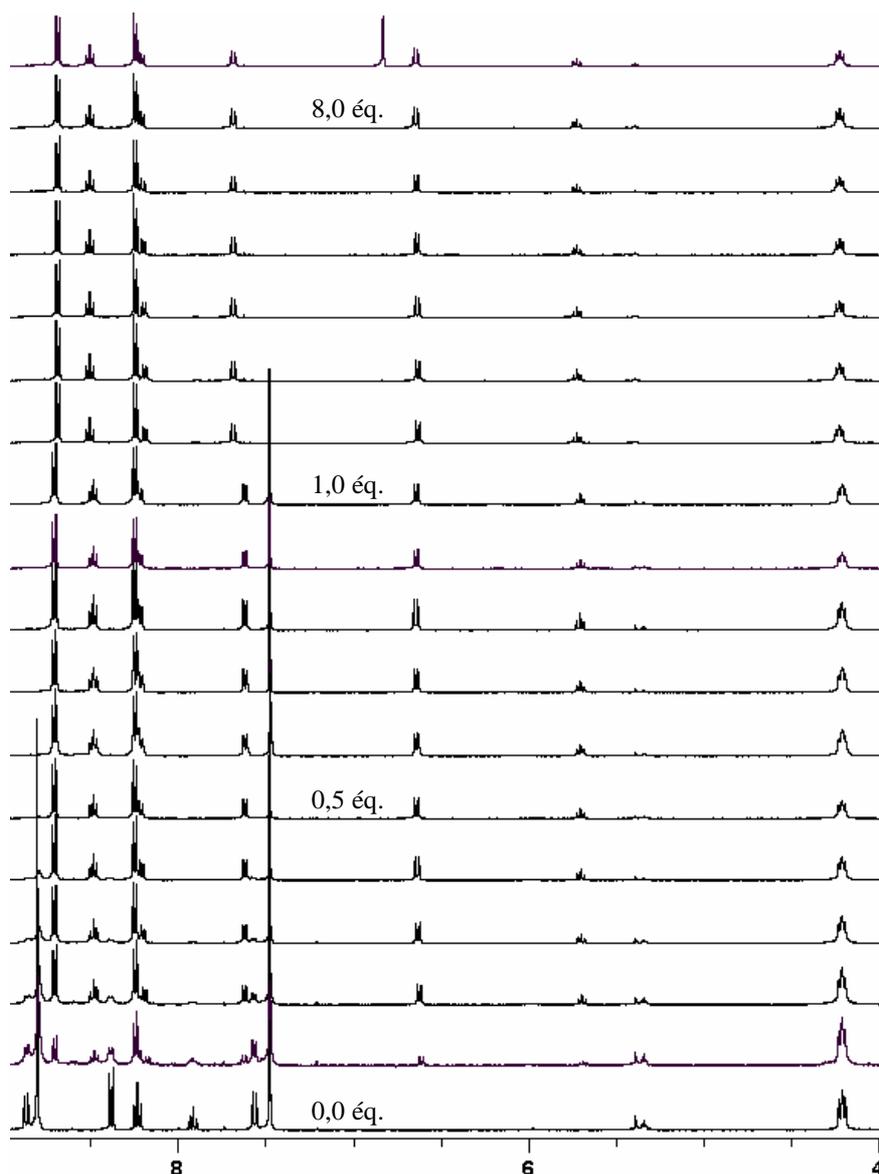


Figure VI, 22 : Spectres RMN ^1H du dosage de **37** par le triflate de zinc. De bas en haut : 0,0 ; 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,6 ; 0,7 ; 0,8 ; 0,9 ; 1,0 éq. de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 puis 1,0 ; 1,5 ; 2,0 ; 3,0 ; 5,0 ; 8,0 ; 70-80 éq. de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ dans CD_3CN . 1,0 éq. de mésitylène a été rajouté comme étalon interne au dernier échantillon.

Ce dosage montre très clairement la disparition du ligand **37** après l'ajout de 0,5 équivalent de triflate de zinc. Les signaux très blindés de la pyridine centrale, à ca. 5,7 ppm, confirment le fait qu'il s'agit bien du complexe ML_2 . Ceci est également démontré par spectroscopie RMN 2D et par spectrométrie de masse haute résolution (voir chapitre VIII). Contrairement à tous les précédents exemples, l'ajout supplémentaire de triflate de zinc (jusqu'à 70-80 équivalents !) ne provoque pas la formation d'autres produits. On remarque qu'à 70-80 équivalents de triflate de zinc un trouble apparaît mais l'ajout d'un équivalent de mésitylène comme étalon interne permet de démontrer que le complexe ML_2 est toujours présent de façon quantitative, le trouble étant très probablement dû à la présence d'une grande quantité de sel métallique. Le chauffage de ce mélange à 60°C pendant 24 heures ne provoque aucun changement dans le spectre RMN ^1H (résultat non montré). Ce dosage prouve donc bien que le complexe Zn.37_2 possède une stabilité particulière qui provient très probablement d'une interaction d'empilement entre les NDI et la pyridine centrale du ligand. Cette conclusion est

renforcée par le fait que la stabilisation de complexes ML_2 par la présence d'interactions d'empilement a été reportée dans le cas de ligands dérivés de phénanthrolines.¹⁴⁶

L'intégration des signaux de résonance en RMN 1H permet ainsi de tracer le graphique de la composition le long du dosage pour les ligands modèles **N-Me-PAPHY** et **TPY** ainsi que pour les ligands **29** et **37** (Figure VI, 23).

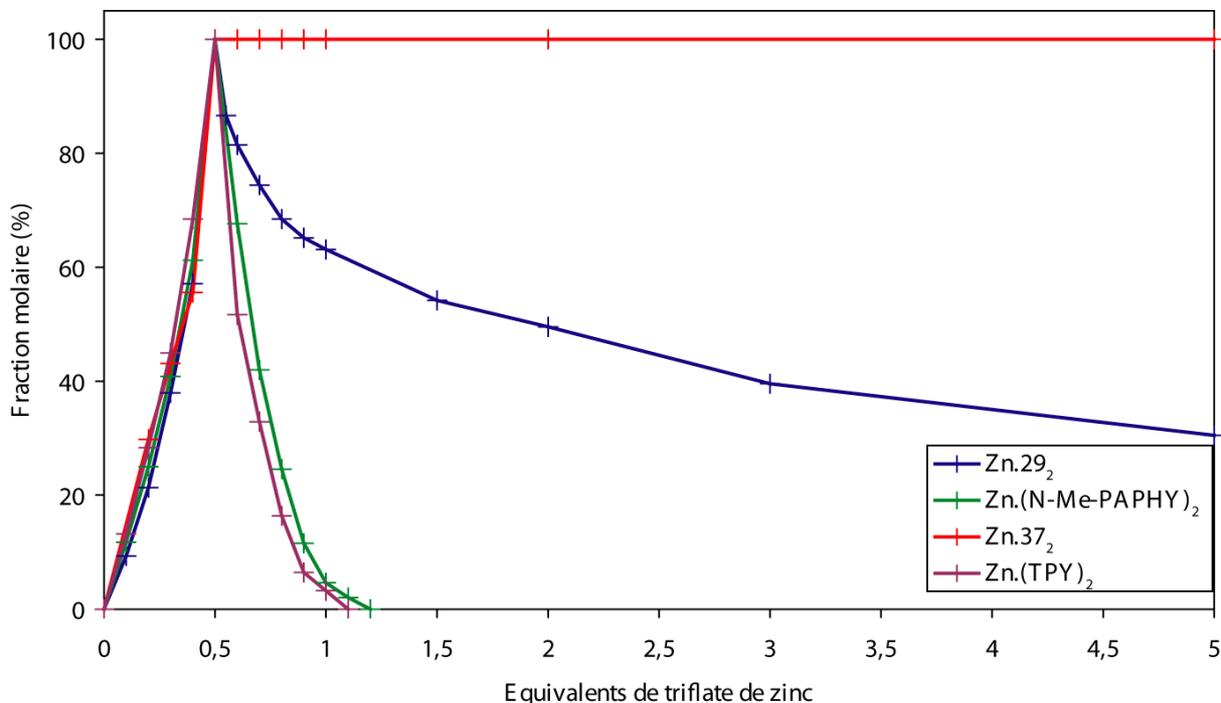


Figure VI, 23 : Représentation graphique de la composition en complexe de type ML_2 lors du dosage de différents ligands par le triflate de zinc.

Ce graphique montre bien de façon visuelle la stabilisation importante des complexes **Zn.29₂** et **Zn.37₂**.

Il serait ainsi intéressant de pouvoir déterminer les constantes d'association de ces complexes métalliques afin de pouvoir quantifier la stabilisation observée. Des dosages par spectroscopie UV-Visible ont été réalisés mais n'ont pas permis d'obtenir de résultat probant. Une expérience de compétition a alors été réalisée avec l'hexacyclène qui est un bon complexant du zinc(II).¹⁴⁷ Ainsi, 1,0 équivalent d'hexacyclène a été ajouté à 1,0 équivalent de **Zn.37₂** et l'équilibre thermodynamique résultant a été analysé par RMN 1H (Figure VI, 24 et VI, 25).

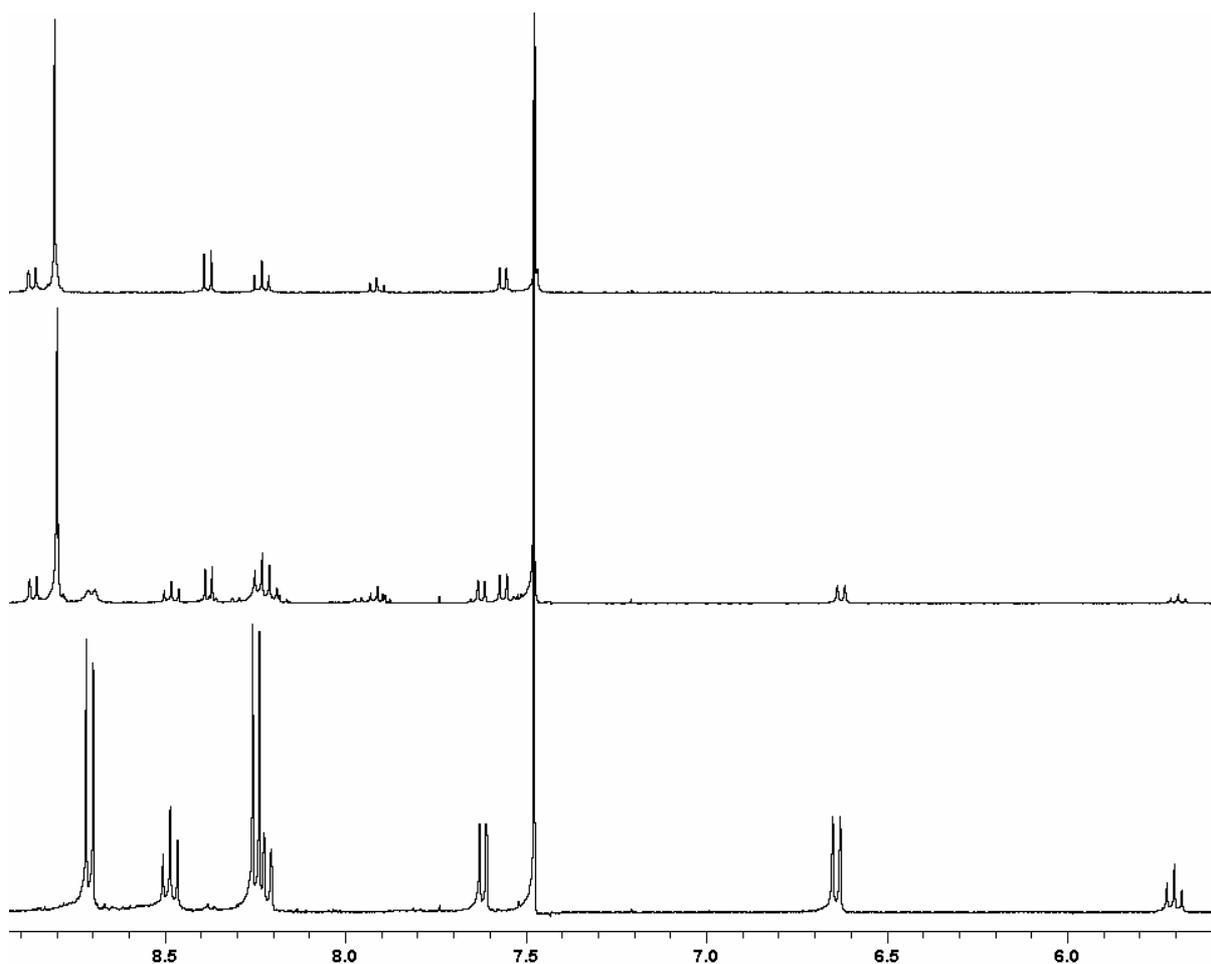
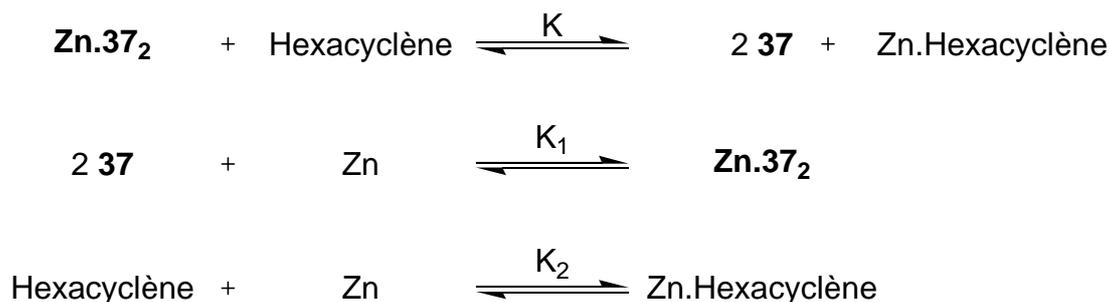


Figure VI, 24 : Expérience de compétition entre Zn.37_2 et l'hexacyclène. De bas en haut : Zn.37_2 , $\text{Zn.37}_2 + 1,0$ éq. d'hexacyclène, 37 .

L'intégration des signaux permet de déterminer la constante de cet équilibre (K), qui est reliée aux constantes de complexation de l'hexacyclène (K_2) et de 37 (K_1) (Figure VI, 25).



$$K = \frac{[\text{37}]^2 \cdot [\text{Zn.Hexacyclène}]}{[\text{Zn.37}_2] \cdot [\text{Hexacyclène}]} = \frac{[\text{37}]^3}{[\text{Zn.37}_2]^2} = \frac{K_2}{K_1}$$

$$\log K_1 = \log K_2 - \log K$$

Figure VI, 25 : Equilibre de compétition mis en jeu et analyse analytique de l'équilibre entre Zn.37_2 et l'hexacyclène. « Zn » représente la cation Zn(II) .

L'équilibre thermodynamique s'établit à 55% molaire de 37 et 45% molaire de Zn.37_2 , ce qui correspond à $K=4,10 \cdot 10^{-3}$ M et $\log K=-2,4$. En prenant comme référence la valeur rapportée dans la littérature de $\log K_2=18,7$,¹⁴⁷ on en déduit que la constante de formation du

complexe **Zn.37**₂ à partir de Zn(II) et **37** est telle que $\log K_1 \approx 20$.¹⁴⁸ Cette valeur témoigne effectivement d'une stabilisation considérable apportée par les interactions d'empilement puisque les constantes de complexation de **Zn.(N-Me-PAPHY)**₂ et **Zn.(TPY)**₂ à partir de leurs ligands respectifs et de triflate de zinc sont de l'ordre de $\log \beta \approx 14-15$ (voir chapitre II).

Il est à noter que l'ajout d'un équivalent d'hexacyclène au complexe **Zn.(N-Me-PAPHY)**₂ résulte en la formation quantitative du ligand **N-Me-PAPHY** et du complexe Zn.Hexacyclène (résultat non montré), ce qui est conforme avec les valeurs des constantes d'association mentionnées.

En conclusion, cette étude démontre donc la présence d'un phénomène de coopérativité positive dans la formation des complexes de type ML₂ qui a pour origine une interaction stabilisante entre les groupements NDI et la partie centrale du ligand, le groupe hydrazone dans **29** ou le noyau pyridine dans **37**.

En remarque, le dosage de **36a** par le triflate de zinc a également été réalisé et suivi par spectroscopie RMN ¹H (résultat non montré). Il ne semble pas, dans ce cas, y avoir formation de complexe de type ML₂. En effet, aucun blindage significatif n'est observé et la conversion semble être linéaire en faveur d'un nouveau composé qui est présent quantitativement après l'ajout de 1,0 équivalent d'ion métallique. Il semblerait donc que dans ce cas, le complexe ML₂ soit particulièrement déstabilisé, ceci étant probablement dû à la gêne stérique que représente la présence de l'ester éthylique entre les deux plans définis par les NDI.

3. Autres types de complexes métalliques

Le dosage de **29** par le triflate de mercure montre le même type de comportement qu'avec le triflate de zinc, c'est-à-dire passage par la formation du complexe ML₂ **Hg.29**₂ à 0,5 équivalent d'ion métallique puis conversion de ce dernier vers le complexe ML par des ajouts supplémentaires de triflate de mercure (résultat non montré).

La complexation par le triflate de plomb a également été étudiée. Les complexes formés par **29** et le triflate de plomb ne sont pas solubles dans les mélanges CDCl₃/CD₃CN mais sont solubles dans CDCl₃/CD₃NO₂: 6/4. Le dosage montre la conversion linéaire de **29** en un nouveau produit, en échange lent par rapport à l'échelle de temps de la RMN (Figure VI, 26).

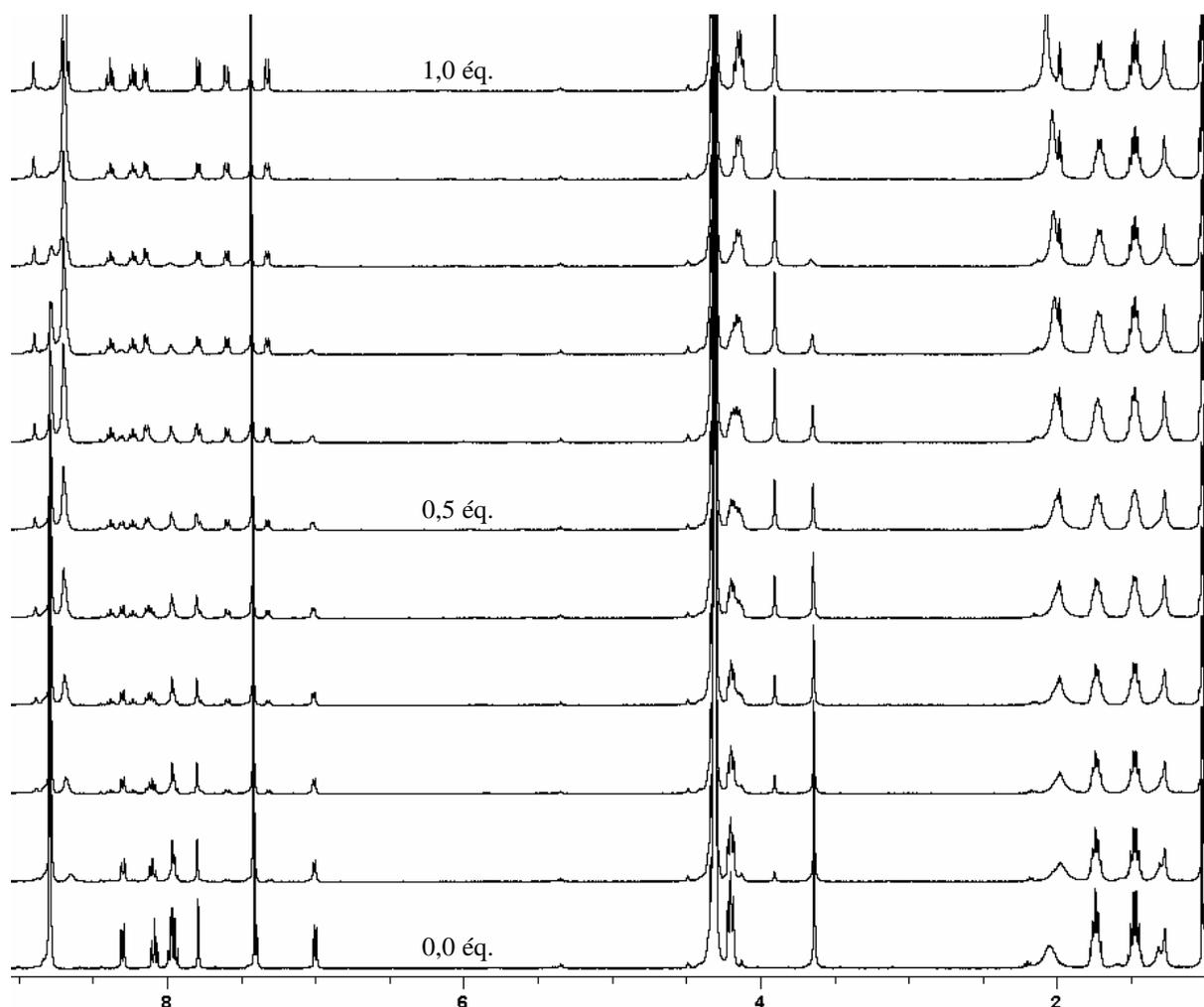


Figure VI, 26 : Spectres RMN ^1H du dosage de **29** par le triflate de plomb dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{NO}_2$: 6/4. De bas en haut : 0,0 ; 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,6 ; 0,7 ; 0,8 ; 0,9 ; 1,0 éq. de $\text{Pb}(\text{OTf})_2$.

Il est ainsi tout à fait légitime de postuler que ce nouveau produit est le complexe métallique ML **Pb.29**. Le ligand **36a** est quant à lui beaucoup plus soluble. Il en est de même pour le complexe de plomb correspondant puisque le dosage a pu cette fois-ci se faire dans CD_3CN et montre, de façon similaire, la formation du complexe de type ML correspondant (résultat non montré). Cet exemple illustre donc l'importance de la nature de l'ion métallique sur les phénomènes de complexation. En effet, il ne semble pas y avoir formation de complexes ML_2 dans ce cas contrairement aux complexation avec le zinc(II).

Des essais ont également été réalisés afin de préparer les complexes de palladium avec le ligand **29**. Bien que, comme démontré dans le chapitre II, les complexes des ligands modèles **N-Me-PAPHY** et **TPY** se font facilement, il n'a pas été possible de préparer les complexes de palladium de **29**, les dosages montrant la formation de mélanges complexes.

C. Reconnaissance de substrats

1. Substrats coordinants

L'utilisation de substrats aromatiques coordinants permet d'envisager de tirer profit d'une double interaction, la coordination du centre métallique et l'interaction d'empilement avec les NDI, afin d'obtenir l'inclusion de « molécules invitées » au sein de la pince en « U ».

Les complexes de plomb **Pb.29** ne se prêtent pas à cette reconnaissance. En effet, il a été observé que l'ajout d'un équivalent de **TPY** ou même d'acridine au complexe **Pb.29** induit la

décomplexation quantitative de ce dernier et la formation du complexe **Pb.TPY** (résultat non montré).

L'étude s'est alors portée sur l'ajout de molécules coordinantes aux mélanges équimolaires de triflate de zinc et de pince **29**, **36a** et **37**. Il est rappelé ici que, excepté dans le cas de **36a**, ces mélanges sont constitués de complexes ML_2 et ML en équilibre (voir ci-dessus). L'ajout d'un équivalent de **TPY** au mélange équimolaire de **29** et $Zn(OTf)_2$, composé de **Zn.29** et **Zn.29**₂, résulte en la formation quantitative de l'hétérocomplexe **Zn.29.TPY**. Ceci montre donc que la **TPY** s'est incluse dans **Zn.29** mais également qu'elle a provoqué la dissociation du complexe **Zn.29**₂ afin de générer le complexe **Zn.29.TPY**. Le dosage d'un mélange équimolaire de **29** et de **TPY** par le triflate de zinc converge également vers la formation de cet hétérocomplexe, montrant ainsi qu'il s'agit bien d'un produit thermodynamique (Figure VI, 27 et VI, 28).

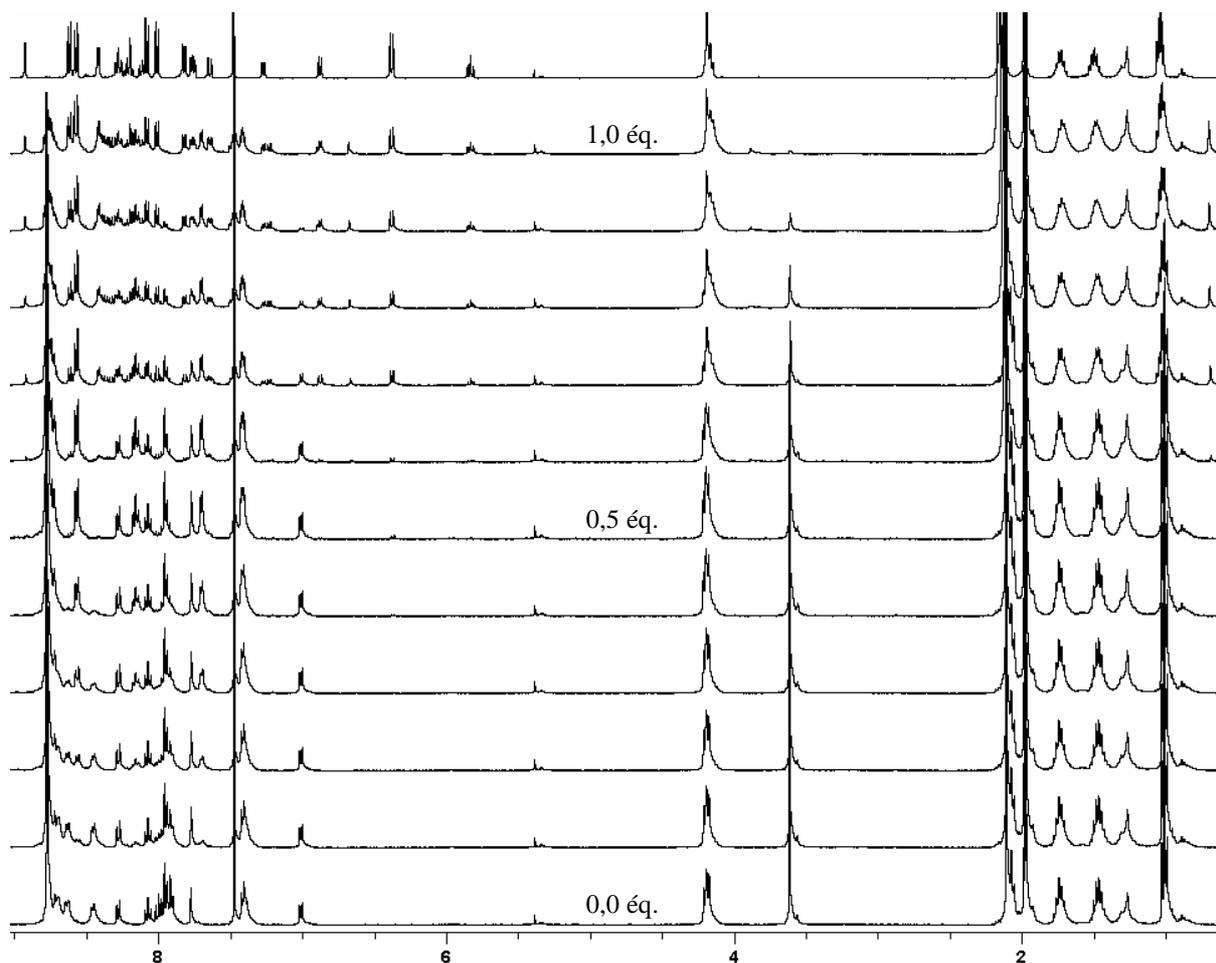


Figure VI, 27 : Spectres RMN 1H du dosage d'un mélange équimolaire de **29** et **TPY** par le triflate de zinc dans $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4. De bas en haut : 0,0 ; 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,6 ; 0,7 ; 0,8 ; 0,9 ; 1,0 éq. de $Zn(OTf)_2$; après 24 heures.

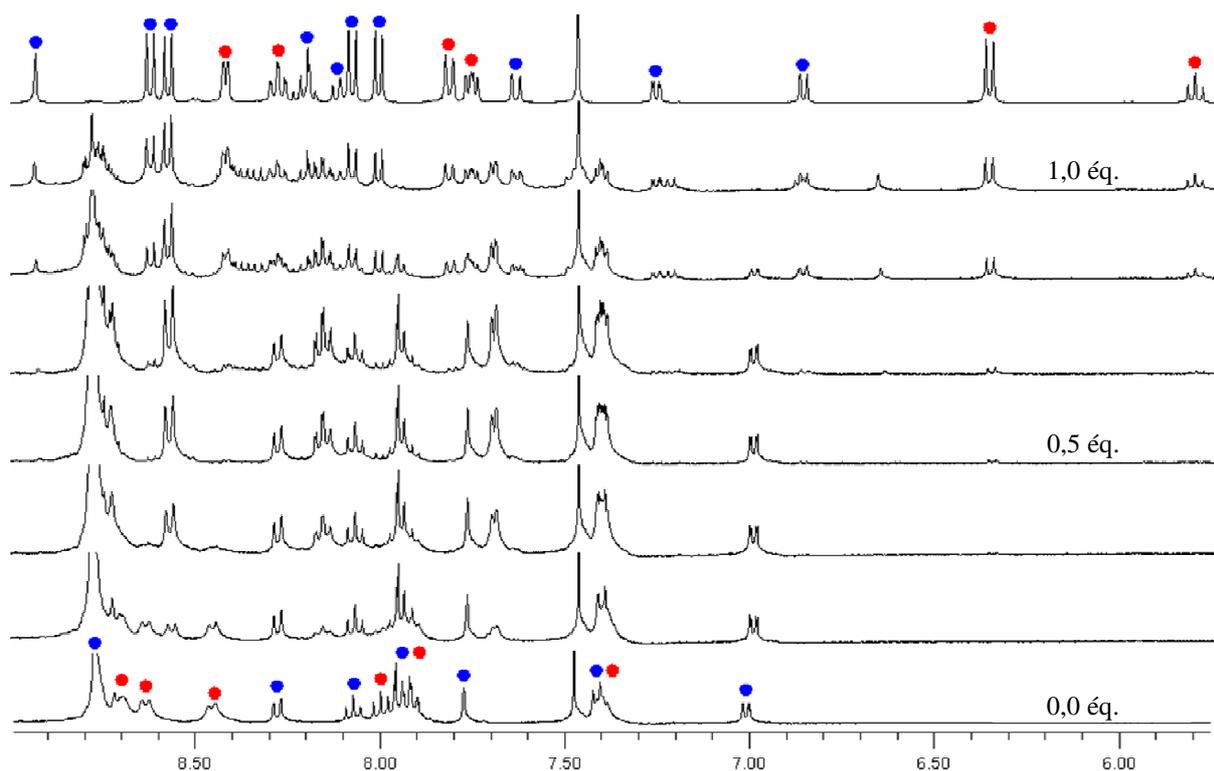


Figure VI, 28 : Spectres RMN ^1H (zoom) du dosage d'un mélange équimolaire de **29** et de **TPY** par le triflate de zinc dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. De bas en haut : 0,0 ; 0,2 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,6 ; 0,8 ; 1,0 éq. de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$; après 24 heures. Les cercles bleus correspondent aux signaux de **29** et les cercles rouges aux signaux de **TPY**.

Ce dosage montre que les homocomplexes $\text{Zn}(\text{TPY})_2$ et Zn.29_2 sont des produits cinétiques se convertissant en quelques heures en l'hétérocomplexe Zn.29.TPY . Le complexe $\text{Zn}(\text{TPY})_2$ est le premier à se former ce qui est aisément compréhensible étant donné que les groupes NDI, exerçant un effet inductif attracteur $-I$, rendent les pyridines moins coordinantes. L'ajout supplémentaire de triflate de zinc résulte ensuite en la formation du complexe Zn.29_2 , facilement repérable par son signal très blindé vers 0,6 ppm. Ce système évolue ensuite vers la formation quantitative de l'hétérocomplexe Zn.29.TPY . Ce complexe a été caractérisé par spectrométrie de masse haute résolution et par spectroscopie RMN 2D COSY et ROESY (voir partie expérimentale). L'analyse ROESY montre clairement des signaux NOE entre la **TPY** et les groupes NDI de **29**, démontrant ainsi l'inclusion de la **TPY** au sein de la pince. Les positions très blindées des signaux de la **TPY** en RMN ^1H vont également dans ce sens (Figure VI, 28). Ces études démontrent donc la formation quantitative en solution de l'hétérocomplexe Zn.29.TPY . La structure cristalline a également pu être obtenue par radiocristallographie de rayons X (Figure VI, 29).

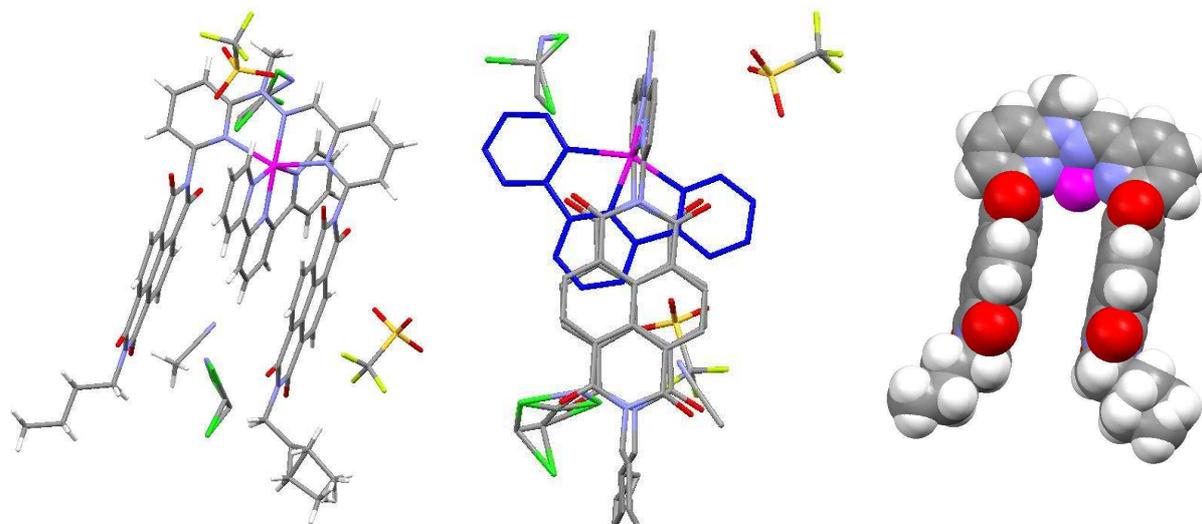


Figure VI, 29 : Structure cristalline de l'hétérocomplexe **Zn.29.TPY** obtenue par diffraction de rayons X sur monocristaux (gauche), vue du squelette sans les atomes d'hydrogène et suivant un axe perpendiculaire aux deux groupes NDI avec la TPY colorée en bleu foncé (milieu), et vue de la pince après retrait des molécules de **TPY**, triflate et de solvant (droite).

L'obtention de l'hétérocomplexe **Zn.29.TPY** est ainsi également démontrée à l'état solide. Le zinc se trouve dans une géométrie octaédrique légèrement distordue et la **TPY** se trouve effectivement insérée au sein de la pince à une distance de ca. 3,3-3,5 Å des NDI. Ceci confirme ainsi l'hypothèse de départ en montrant qu'une molécule « invitée », aromatique et coordinante, peut s'intercaler dans la cavité de la pince par une double interaction.

Comme cela a déjà été démontré, le mélange équimolaire de deux différents ligands tridentate L et L' possédant des constantes de complexation similaires génère un mélange d'homo et d'hétérocomplexes en proportion 1 ML₂ / 2 MLL' / 1 ML'₂.¹⁴⁹ L'obtention quantitative de l'hétérocomplexe **Zn.29.TPY** témoigne donc d'une amplification de ce produit par rapport à la distribution statistique attendue. Etant donné que le mélange est équimolaire en **29**, **TPY** et Zn(OTf)₂, on peut qualifier les homocomplexes de produits liés par une relation agoniste,¹⁵⁰ c'est-à-dire que l'existence de l'un implique l'existence de l'autre dans des proportions égales. La formation quantitative de l'hétérocomplexe **Zn.29.TPY** montre donc que son enthalpie libre standard est plus faible que la moyenne de celles des deux homocomplexes **Zn.29**₂ et **Zn.(TPY)**₂.

De la même façon, il a également été démontré que les complexes **Zn.29.BPY**, **Zn.36a.TPY**, **Zn.37.TPY**, **Zn.29.N-Me-PAPHY** et **Zn.29.9** sont également formés quantitativement en solution à partir de mélanges équimolaires de leurs composants (voir chapitre VIII). La formation quantitative de **Zn.29.BPY** démontre ainsi qu'un substrat bidentate peut également être inclus au sein de la pince.

Les pinces moléculaires **29**, **36a** et **37** sont donc capables de reconnaître par inclusion des substrats coordinants et de générer quantitativement les complexes d'association correspondants. L'effet des interactions d'empilement entre le substrat et les groupes NDI des pinces est certainement un facteur déterminant dans l'amplification observée des hétérocomplexes.

2. Substrats non coordinants

Les pinces dans leur état complexé ont donc une forme en « U » qui définit ainsi une cavité. Il serait ainsi intéressant de pouvoir inclure des substrats non coordinants à l'intérieur de ce récepteur. Le substrat modèle qui a été choisi est le 1,5-diméthoxynaphthalène (DMN) parce

qu'il a un potentiel électrostatique de surface complémentaire de celui des NDI (Figure VI, 30) et parce que la littérature reporte des études détaillées portant sur les complexes d'empilement entre NDI et DMN.^{96, 98, 106, 108}

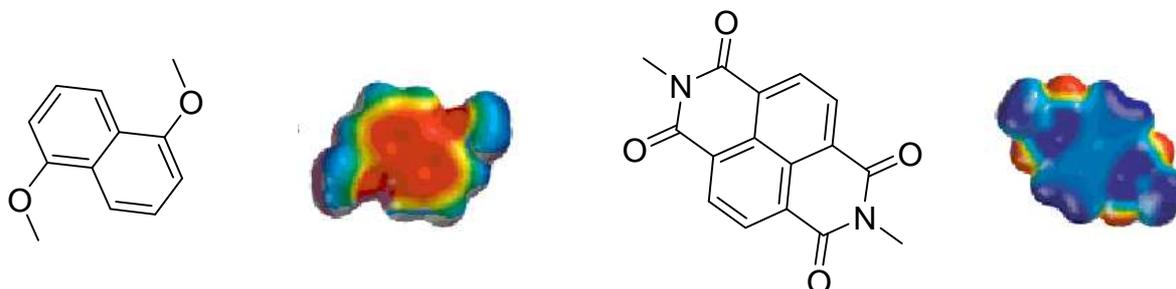


Figure VI, 30 : Structure du 1,5-diméthoxynaphthalène (DMN) et d'un NDI modèle et leurs potentiels électrostatiques de surface modélisés par la méthode AM1 avec le logiciel Spartan. Les excès de densité électronique sont représentés en rouge alors que les déficits électroniques sont représentés en bleu.⁹⁸

Ce substrat modèle a ainsi été ajouté par exemple à **Zn.36a** ou encore à **Pb.29** mais aucune inclusion significative n'a pu être observée par spectroscopie RMN ¹H. D'autres substrats tels que par exemple de tétrathiafulvalène (TTF) ont été testés mais n'ont pas non plus montré de signe d'inclusion dans les pinces. Si l'inclusion n'est pas possible, cela signifie que soit la cavité est remplie, soit elle n'est pas correctement préorganisée. Ces deux hypothèses sont évaluées ci-après.

La cavité peut en effet être remplie par des molécules de solvants. Celles-ci devraient cependant être facilement échangeables, sauf si elles interagissent par coordination avec le centre de métallique en formant une sphère de coordination peu labile.

La conception de ces pinces s'est faite sur l'hypothèse, vérifiée dans beaucoup de cas dont certains reportés ici (voir partie expérimentale VIII, II, E, 1, b), que les groupes NDI font un angle dièdre de 90° avec le noyau pyridine qui y est directement connecté par l'azote de l'imide. Dans le cas de ces pinces, il peut cependant être envisagé que les groupes NDI se positionnent dans une conformation plus coplanaire de façon à permettre aux carbonyles des NDI de pouvoir coordonner le cation métallique. Si effectivement ceci se produit, la pince ne présente plus de cavité ce qui expliquerait ainsi l'absence d'inclusion de substrats non coordinants. Une observation corrobore cette hypothèse. Un dosage « inverse », c'est-à-dire que le ligand a été ajouté au sel métallique, du triflate de zinc par la pince **29** a été réalisé. Ce type de dosage favorise cinétiquement la formation du complexe **Zn.29**, qui a effectivement été observé par spectroscopie RMN ¹H (résultat non montré). Lors de cette étude, il a été constaté que ce complexe était relativement stable et qu'il fallait un léger chauffage afin d'obtenir l'état thermodynamique fait du mélange précédemment décrit de **Zn.29₂** et **Zn.29**. Cette observation témoigne ainsi de l'existence d'une barrière d'activation exceptionnellement élevée pour ce type de conversion (les mêmes expériences ont été réalisées sur le ligand modèle **N-Me-PAPHY** avec lequel ce comportement n'a pas été observé). Ce phénomène pourrait ainsi être dû à la coordination du centre métallique par les carbonyles des NDI. Le fait que l'équilibre de dimérisation (Figure VI, 21) de **Zn.29** soit totalement déplacé vers le monomère suggère également que cet équilibre ne se produit pas, car la conformation des groupes NDI ne s'y prêtent pas.

Une troisième hypothèse peut également être émise. En effet, il peut être envisagé que l'effet de pincement dû à la nature du complexe métallique (voir chapitres II et IV) diminue la taille de la cavité, ce qui provoquerait une inadéquation géométrique entre la taille de la cavité et la structure de la molécule « invitée ».^{7, 93} Cette hypothèse peut cependant être facilement éliminée étant donné que ni les pinces de Zn(II) ni les pinces de Pb(II) ne permettent l'inclusion de substrat. Les valeurs des angles de pincement de ce type de ligand sont en effet

significativement différentes et de simples modélisations montrent que, bien que le pincement pourrait être trop grand dans le cas de Zn(II), il semble adéquate dans le cas de Pb(II).

D. Bilan du développement des pinces de 1^{ère} génération

De nouvelles méthodes de synthèse permettant d'accéder à des pinces moléculaires commutables originales, qui n'avaient pas encore été préparées, ont été décrites dans cette première partie.

Les études de complexation ont permis de mettre à jour un phénomène coopératif qui a conduit à la préparation d'une molécule permettant de former un complexe de zinc extrêmement stable, environ un million de fois plus stable que les modèles correspondants.

Il a ensuite été démontré que ce type d'outil est extrêmement puissant afin d'induire la reconnaissance spontanée de molécules « invitées » coordinantes.

Il a été cependant remarqué que l'inclusion de substrats non coordinants n'a pas lieu. L'origine du problème a pu être repérée. La partie suivante de ce chapitre porte justement sur la résolution de ce problème.

III. 2^{nde} génération de pinces moléculaires commutables

A. Conception et synthèse

1. Enoncé du problème posé et définition des cibles stratégiques

Afin d'obtenir des pinces moléculaires commutables qui soient capables de reconnaître des substrats aromatiques non coordinants, il est nécessaire de modifier la géométrie du centre métallique des pinces de 1^{ère} génération, cela afin d'éviter la possibilité de formation d'une sphère de solvation peu labile empêchant l'inclusion du substrat et/ou d'éviter la possible interaction entre les NDI et le centre métallique qui pourrait être à l'origine de la déformation de la géométrie de la pince. Différentes stratégies sont décrites ci-dessous.

a. Stratégie 1 : enlever le cation métallique

Toutes les hypothèses émises mettent en cause directement ou indirectement le cation métallique. La méthode ainsi la plus radicale est d'enlever ce centre métallique coordinant. Autrement dit, il faudrait préparer des molécules ayant une forme en « U » et plaçant ainsi les deux groupes NDI dans une conformation *syn* à une distance de 7 Å l'un de l'autre. Bien sûr, il faudrait également que ces molécules soient commutables, la commutation engendrant cette fois le relargage du substrat.⁹² Les molécules **38** et **39** sont ainsi apparues comme étant des cibles répondant à tous ces critères (Figure VI, 31).

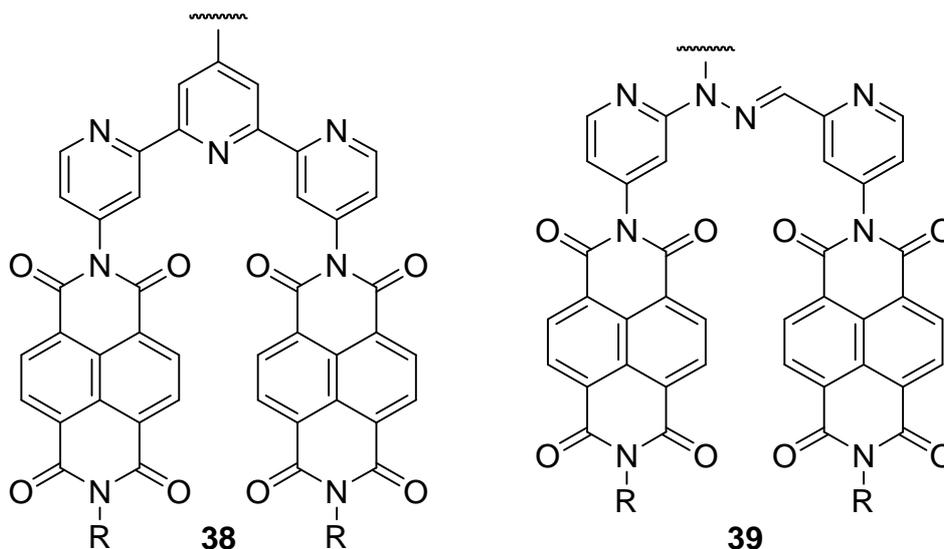


Figure VI, 31 : Structure des molécules cibles **38** et **39**.

- b. Stratégie 2 : rajouter des sites de coordination et éloigner les groupes NDI du centre métallique

Il a été envisagé de concevoir des molécules où les groupes NDI seraient plus éloignés du centre métallique par l'incorporation d'un espaceur rigide (alcyne ou phényle par exemple) entre la pyridine et le NDI. Cette option n'a pas été retenue pour des raisons de faisabilité synthétique et d'incertitude trop importante sur le résultat. En effet, la présence d'un alcyne engendrerait une moindre préorganisation des NDI car ces derniers seraient dès lors libres de rotation autour de la liaison azote-carbone. Les options explorées ont donc été celles qui consistent à utiliser un espaceur permettant de compléter la coordination du centre métallique, afin de limiter le besoin de ce dernier de s'entourer d'une sphère de molécules de solvant et/ou d'un autre ligand pour former des complexes de type ML_2 , tout en éloignant les NDI afin d'éviter toute interaction avec le cation métallique. L'utilisation d'une pyridine comme espaceur représente ainsi une solution potentielle. Les molécules **40-43** apparaissent ainsi comme étant des cibles stratégiques (Figure VI, 32).

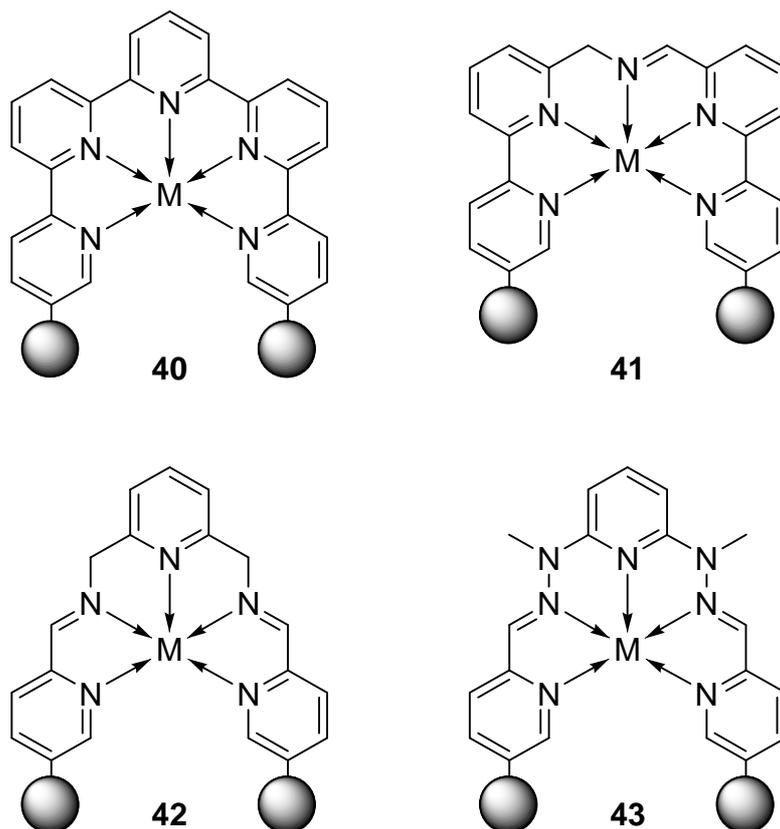


Figure VI, 32 : Structures des molécules cibles **40-43**. Les complexes métalliques sont ici représentés. Pour la clarté du dessin, les groupes NDI sont schématisés par des sphères grisées. « M » représente le cation métallique.

Un groupe amide peut également être incorporé entre la pyridine et le groupe NDI, comme cela a déjà été décrit par le Dr. Anne Petitjean.^{92, 93} Il est à noter que, dans ce cas, les groupes NDI semblent être à une distance supérieure à la distance optimale de 7 Å. Cependant, comme cela a précédemment été montré,^{92, 93} le pincement exercé par le cation Zn(II) suffit à ramener cette distance à 7 Å. Cette option définit ainsi les molécules cibles **44** et **45** (Figure VI, 33).

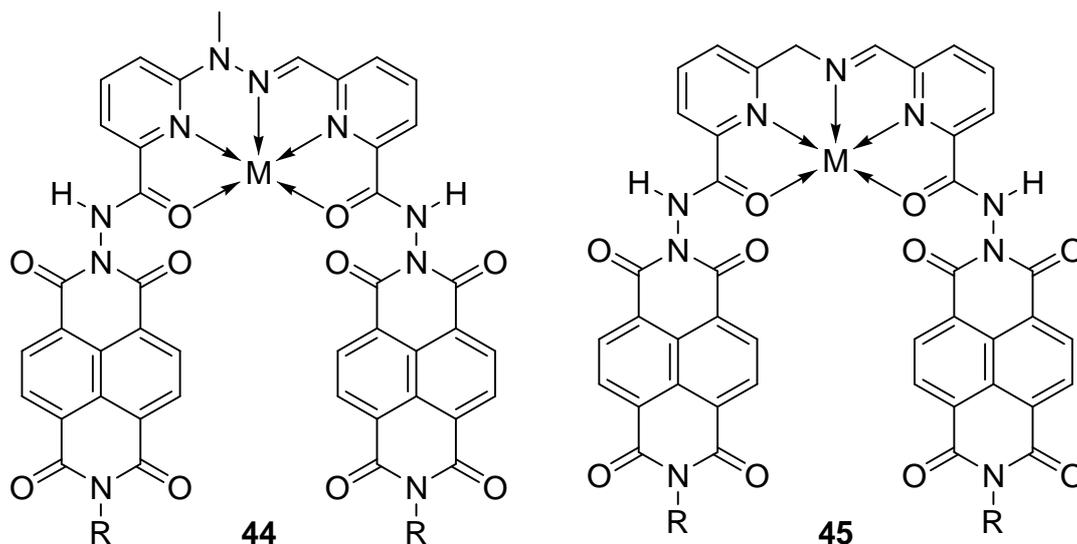


Figure VI, 33 : Structures des molécules cibles **44** et **45**. « M » représente le cation métallique.

Les cibles moléculaires décrites ci-dessus sont donc les structures retenues en vue d'obtenir des pinces moléculaires commutables pouvant reconnaître par inclusion des substrats aromatiques.

De façon générale, on peut dire que l'idée directrice de cette conception rationnelle est d'utiliser comme « cœur » de la partie commutateur des séquences polypyridines (voir chapitre II). Etant donné la relation isomorphique existant entre **N-Me-PAPHY** et **TPY** (voir chapitre II), il peut facilement être envisagé de remplacer n'importe quel noyau pyridine par une hydrazone ou une imine. Ceci procure de nombreux avantages : synthèse plus accessible réalisée par condensation, solubilité améliorée, possibilités de fonctionnalisation, possibilités d'application en chimie dynamique constitutionnelle,¹⁵¹ *etc.* C'est donc un objectif particulièrement intéressant que de préparer des pinces basées sur la séquence commutable pyridine-hydrazone-pyridine ou pyridine-imine-pyridine. Les structures proposées ci-dessus représentent les candidats dont la synthèse semble la plus accessible.

2. Synthèse des différentes cibles

a. Molécules cibles **38** et **39**

Les deux disconnexions classiques pouvant mener à **39**, à savoir la coupure au niveau de l'hydrazone et la coupure au niveau des fonctions imide reliant les NDI au noyau pyridine, n'ont pas permis de dégager de voie synthétique simple. Cette stratégie s'est donc portée sur la préparation de l'analogue **38**. La coupure rétrosynthétique au niveau de l'imide reliant le groupe NDI au noyau pyridine implique ainsi la préparation de dérivés de **TPY** portant des fonctions amines en position 4 et 4''. Il a ainsi pu être possible de préparer les molécules **46** en trois étapes à partir d'acide picolinique (Figure VI, 34 et chapitre VIII).

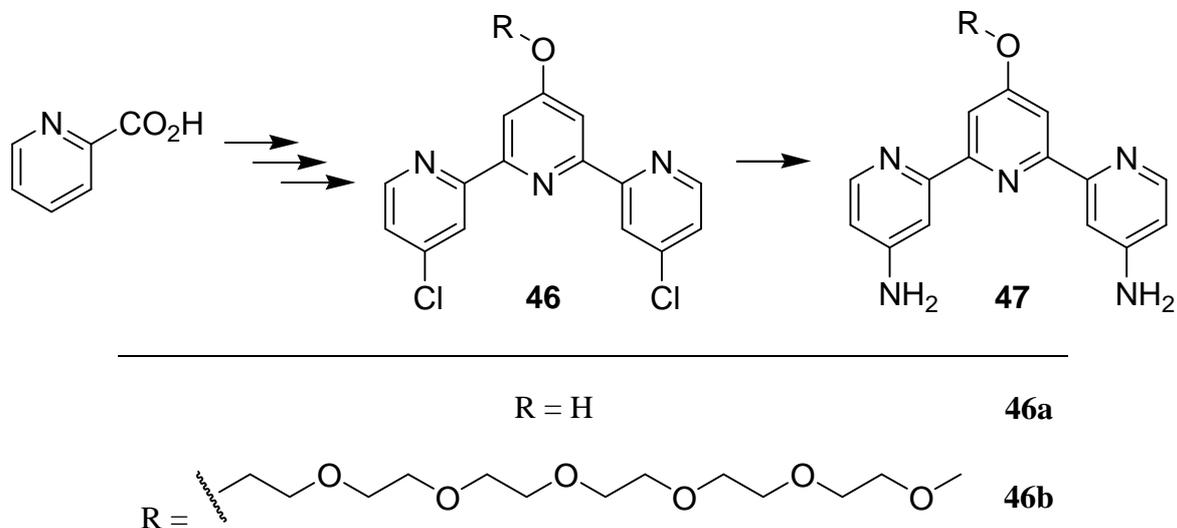


Figure VI, 34 : Voie synthétique retenue pour la préparation du précurseur **47** de **38**.

La fonctionnalisation de **46a** a permis d'obtenir **46b**, ce qui représente ainsi un potentiel synthétique de diversification tout à fait intéressant. Malheureusement tous les essais réalisés afin de préparer **47** à partir de **46** ont échoué. La réaction avec de l'ammoniaque aqueux à chaud dans un autoclave n'a pas permis de pouvoir isoler le produit **47**. Pour des questions techniques, des conditions similaires à celles utilisées lors de la préparation de la 6,6''-diamino-2,2':6',2''-terpyridine n'ont pas pu être utilisées mais seraient à envisager sérieusement afin d'obtenir le produit **47** à partir de **46** (voir chapitre VIII). On peut envisager toutefois une autre voie synthétique, celle consistant à préparer **47** à partir de 4,4''-diméthyl-2,2':6',2''-terpyridine par oxydation des méthyles en acide carboxylique puis une double

réaction de Curtius. Ceci n'a cependant pas pu être testé et paraît plus incertain que la première méthode suggérée.

b. Molécules cibles **40-43**

Dans l'optique de ce projet, la molécule **40** présente un intérêt moindre par rapport aux molécules **41-43**. Il est en effet difficile d'envisager des fonctionnalisations ou encore des applications en chimie dynamique constitutionnelle pour cette structure polypyridine.

La structure de **41** est particulièrement attirante puisqu'elle contient une liaison imine qui fait que cette pince pourrait trouver des applications intéressantes en chimie dynamique constitutionnelle. La voie de synthèse de **41** est donc basée de façon logique sur une coupure rétrosynthétique au niveau de l'imine (Figure VI, 35).

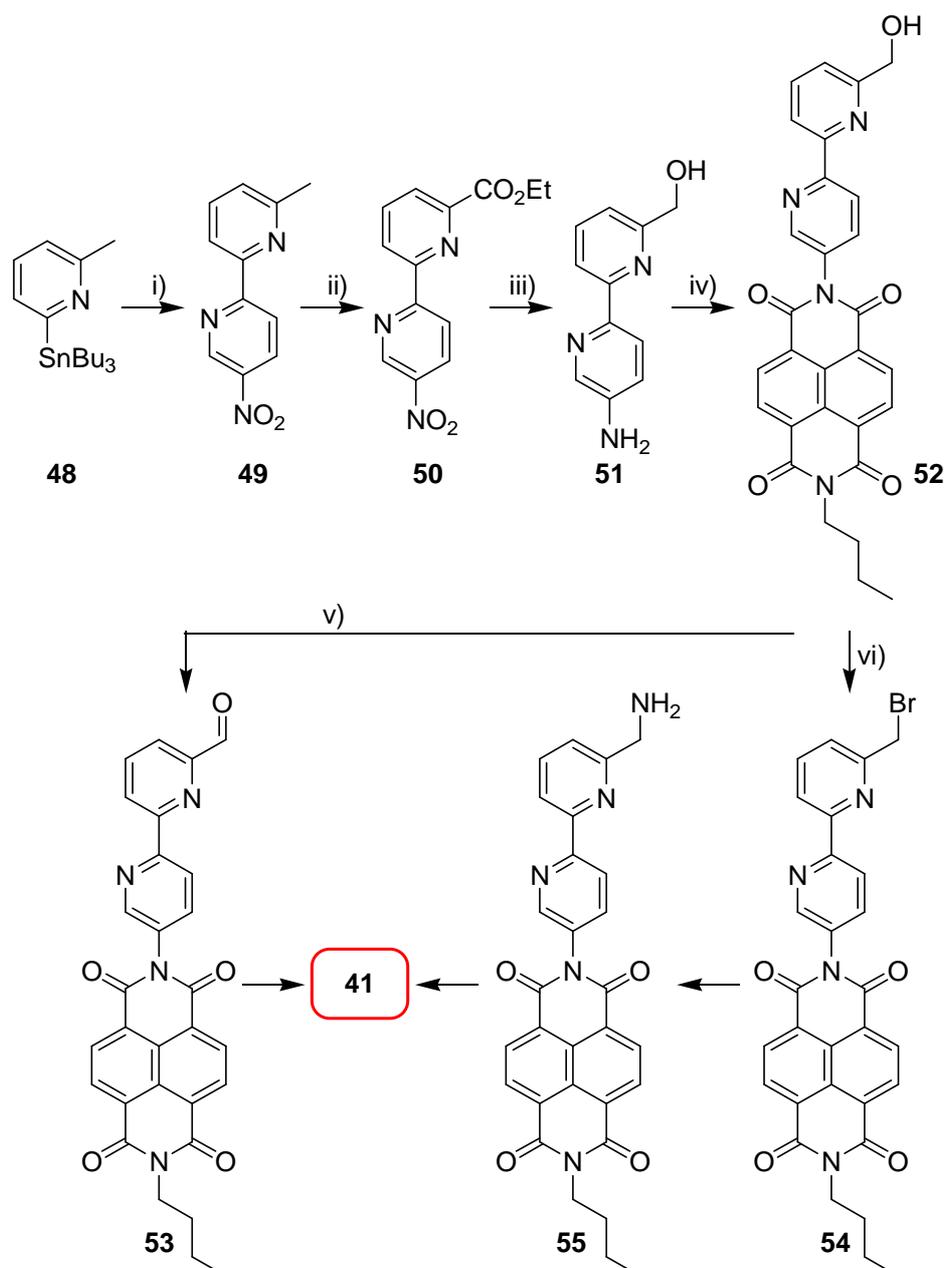


Figure VI, 35 : Voie synthétique retenue pour la préparation de **41**. i) 2-bromo-5-nitropyridine, Pd(PPh₃)₄, toluène, 110°C, 42% ; ii) a) CrO₃, H₂SO₄, t.a., 65%, b) EtOH, H₂SO₄, reflux, 90% ; iii) a) H₂, Pd/C, EtOH, EtOAc, t.a., 95%, b) NaBH₄, DCM, MeOH, 76% ; iv) **18a**, DMF, 120°C, 37% ; v) Dess-Martin periodinane, DCM, quantitatif ; vi) PBr₃, pyridine, 90°C, 72%.

Le couplage de Stille entre **48** et la 2-bromo-5-nitropyridine fournit la bipyridine fonctionnalisée **49**, dont la structure cristalline est reportée dans la partie expérimentale (voir chapitre VIII). Ce dernier est converti en l'ester **50**, dont la structure cristalline est également reportée dans la partie expérimentale, par une oxydation au trioxyde de chrome suivi d'une estérification. La réduction du groupe nitro et de l'ester fournit ensuite **51**. **52** est obtenu par condensation avec l'anhydride **18a**. L'oxydation au Dess-Martin periodinane¹⁴⁰ permet de préparer l'aldéhyde **53**. La bromation de **52** par PBr₃ fournit **54**. L'amination de **54** s'est révélée être très problématique. En effet, la réaction de **54** avec de l'ammoniac dans une solution méthanolique à froid conduit partiellement à la formation de **55** mais également à des produits de dissociation correspondant à l'attaque de l'ammoniac sur la fonction imide portant le noyau pyridine. L'amine **55** n'a cependant pas pu être isolée de ce mélange.

L'impossibilité de préparer **41** a donc ravivé l'intérêt des autres structures cibles, et notamment de la molécule **43**. La voie de synthèse de **43** est également basée sur une coupure rétrosynthétique au niveau de l'hydrazone (Figure VI, 36).

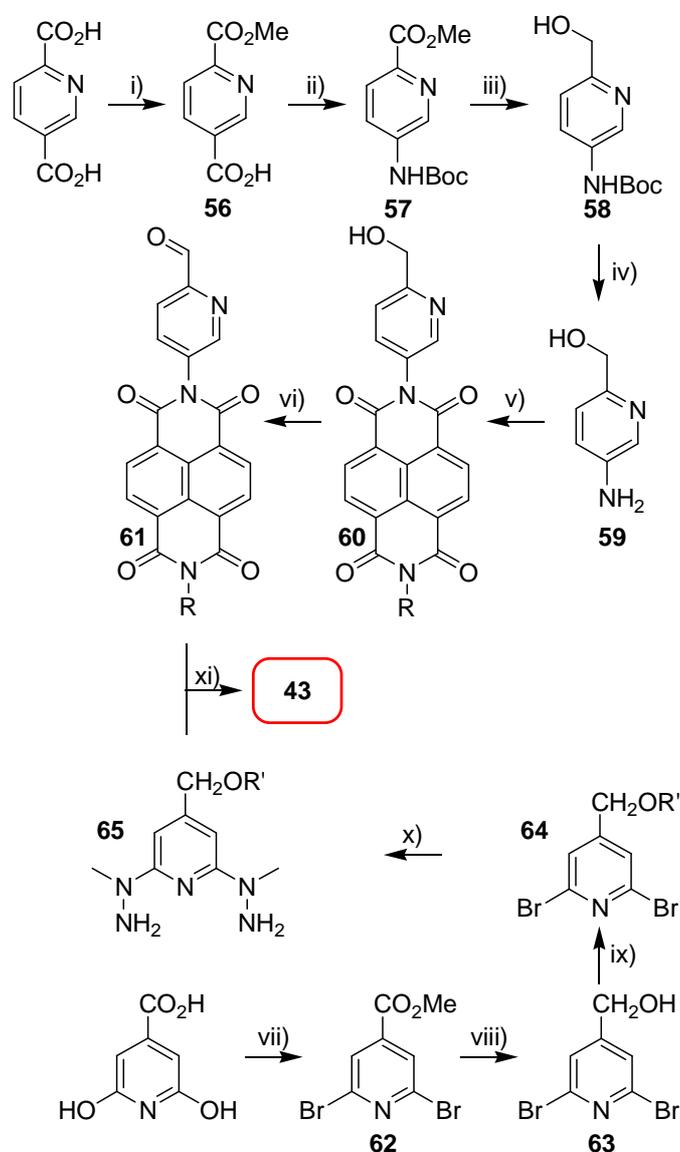
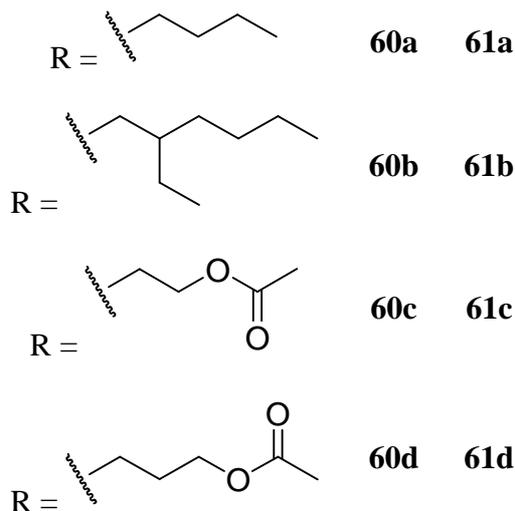
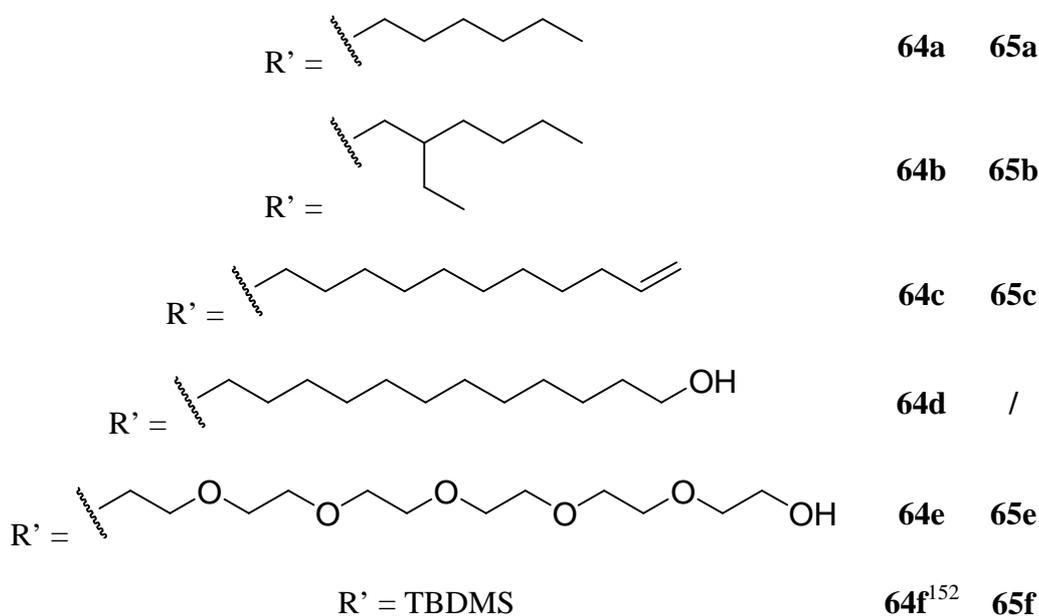
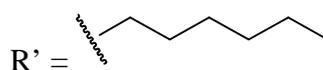
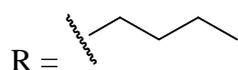
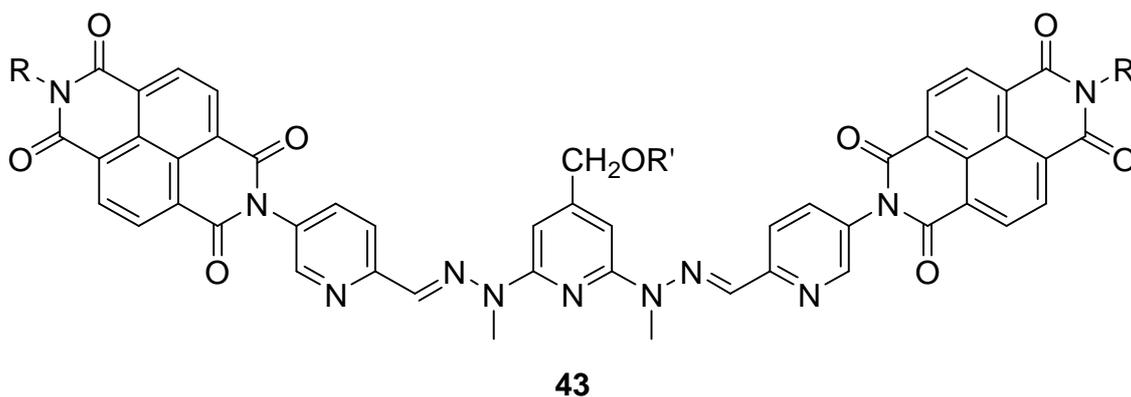


Figure VI, 36 : Voie synthétique retenue pour la préparation de **43**. i) H₂SO₄, MeOH, reflux ; ii) Diphénylphosphorazidate, Et₃N, *tert*-BuOH, reflux, 55% ; iii) LiAlH₄, THF, 89% ; iv) TFA, DCM, t.a., 99% ; v) **18**, DMF, 120°C, 32-71% ; vi) Dess-Martin periodinane, DCM, t.a., quantitatif ; vii) a) POBr₃, 175°C, b) MeOH, 0°C, rendement global : 64% ; viii) NaBH₄, EtOH, reflux, 80% ; ix) Anhydride triflique, R'OH, DCM, 0°C, 45-91% ; x) Méthylhydrazine, reflux, quantitatif ; xi) CHCl₃, t.a., 35-90%.

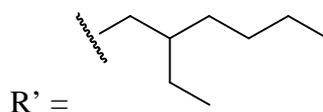
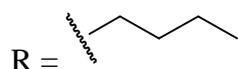
L'acide isocinchomérique est monoestérifié pour donner **56**, **57**, dont la structure cristalline est reportée dans la partie expérimentale, est produit par réaction de Curtius avec le diphenylphosphorazidate dans le *tert*-butanol. La réduction de l'ester fournit l'alcool **58**. La déprotection du groupe BOC se fait en milieu acide et permet ainsi d'obtenir l'amine **59**. La condensation de cette amine avec l'anhydride **18** fournit **60**, qui est ensuite oxydé pour donner l'aldéhyde **61**. La fonctionnalisation du NDI permet d'apporter une diversité de produits **60** et **61** (Figure VI, 37). L'acide citrazinique est transformé en **62** par action de POBr₃ puis de MeOH. La réduction de l'ester **62** fournit l'alcool **63**. La fonctionnalisation de **63** permet d'accéder aux produits **64** qui portent différents groupes R' (Figure VI, 38). Les dihydrazines **65** sont préparées par réaction de **64** avec la méthylhydrazine.


 Figure VI, 37 : Nomenclature des composés **60** et **61**.

 Figure VI, 38 : Nomenclature des composés **64** et **65**.

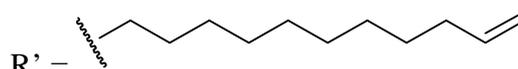
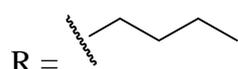
La condensation entre 1,0 équivalent de dihydrazine **65** et 2,0 équivalents d'aldéhyde **61** permet ainsi d'obtenir les cibles souhaitées **43** (Figure VI, 39).



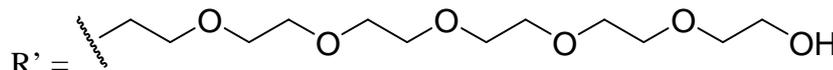
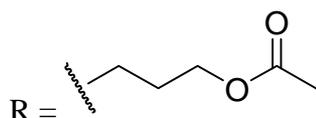
43a



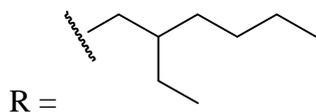
43b



43c



43d



R' = TBDMS

43e

Figure VI, 39 : Structure et nomenclature des composés **43**.

Il est important de noter que la présence du groupe R' est essentielle à cette dernière étape. En effet, en l'absence du groupe CH₂OR', seuls des produits contenant une seule hydrazone sont formés. Ces derniers précipitent du milieu CHCl₃ et la seconde condensation ne se fait donc pas ou très peu et très lentement. Lorsque R'=H, le produit **65** correspondant n'a pas pu être isolé car il est trop peu soluble en milieu organique. La présence du groupe R' est donc essentielle car elle permet d'améliorer sensiblement la solubilité des intermédiaires et produits **43** formés.

Cette stratégie a donc aboutie à l'obtention des cibles **43** par une synthèse convergente comprenant pour la plus longue des trois séquences sept étapes et utilisant des réactifs commerciaux (NDA, acide isocinchomérique et acide citrazinique).

La préparation de la cible restante, à savoir **42**, n'a pas, à ce jour, été étudiée en détail. Elle est toutefois d'importance car la présence des imines permet d'envisager des applications en chimie dynamique constitutionnelle qu'il est difficile d'envisager avec les molécules **43** qui ne sont pas cinétiquement labiles. La préparation de dérivés de 2,6-bis(aminométhyl)pyridine à partir d'acide chélidamique peut s'avérer particulièrement intéressante à ce sujet.

c. Molécules cibles **44** et **45**

La préparation des molécules cibles **44** et **45** implique, afin de générer le lien entre le NDI et le noyau pyridine, soit la réaction entre une fonction anhydride et une fonction hydrazide, soit la réaction entre une fonction hydrazide et une fonction ester (Figure VI, 40).

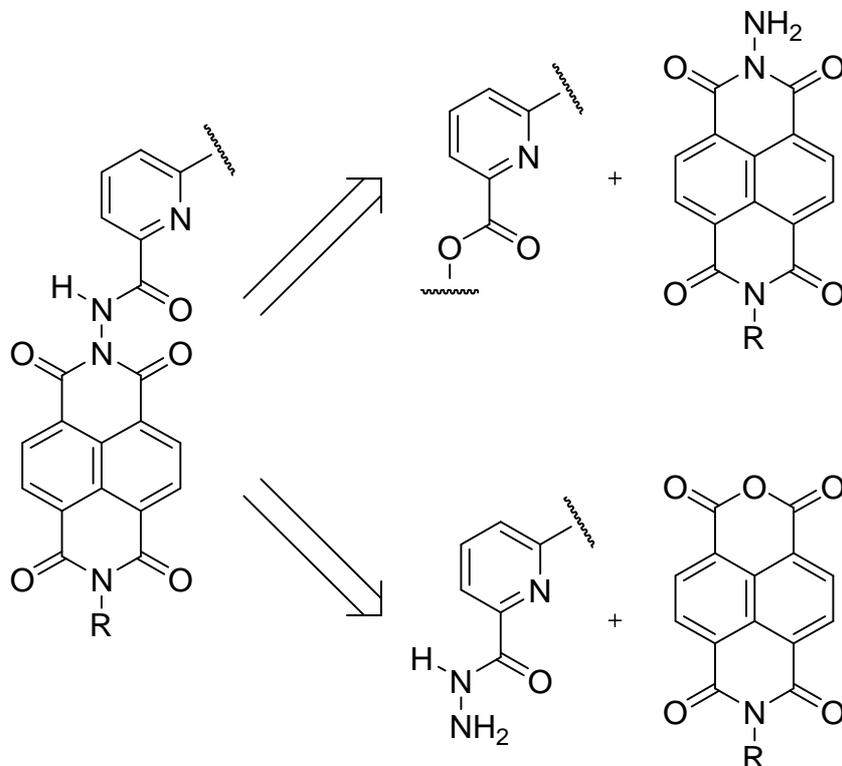


Figure VI, 40 : Voies rétrosynthétiques envisagées afin de pouvoir relier les NDI aux pyridines en utilisant un espaceur amide.

L'étude de réactions modèles entre l'hydrazide de NDI, dont la structure cristalline est reportée dans la partie expérimentale, et un ester de pyridine n'a montré aucune réaction, probablement du à la faible nucléophilie de la fonction amine. Par contre, la réaction entre un hydrazide et un anhydride tel que **18** conduit effectivement, par une réaction de condensation, au produit correspondant. Il est donc envisagé d'utiliser cette coupure rétrosynthétique afin d'accéder à **44** (Figure VI, 41).

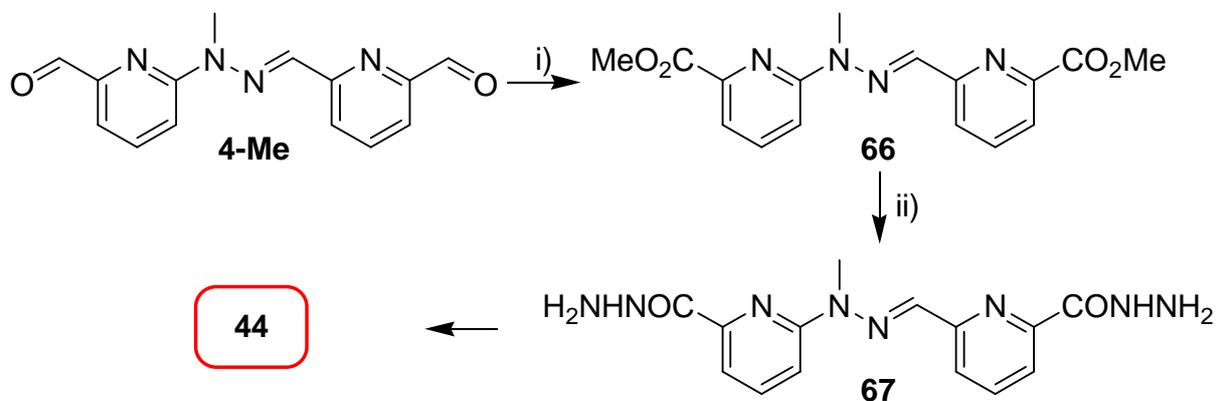


Figure VI, 41 : Voie de synthèse testée afin d'accéder à la cible moléculaire **44**. i) KOH, I₂, MeOH, 0°C, 75% ; ii) N₂H₄.H₂O, 50°C, quantitatif.

Le dialdéhyde **4-Me** est oxydé en condition basique en diester **66**.¹⁵³ Ce dernier est converti en dihydrazide **67** par réaction avec l'hydrazine. La réaction de condensation a ensuite été testée avec l'anhydride **18a**. Bien que la réaction semble avoir lieu car le produit est détecté par LC/MS, le mélange est caractérisé par une très mauvaise solubilité en milieu organique et il n'a pas été possible d'isoler le produit **44**. Afin de remédier à ce problème, il serait certainement nécessaire de rajouter des groupes solubilisant et/ou de remplacer les groupes N-H des fonctions amides par des N-Me afin de limiter les possibilités de formation d'agrégats. On peut remarquer que l'obtention de **67** est tout à fait intéressante puisque ce produit pourrait trouver beaucoup d'applications en chimie dynamique constitutionnelle et plus particulièrement en chimie dynamique combinatoire puisque les hydrazides sont des fonctions très utilisées dans ce domaine (voir chapitre I). Ces molécules pourraient donc servir de commutateur morphologique dans des bibliothèques combinatoires dynamiques en milieu aqueux.

La préparation de **45** a été envisagée par une coupure rétrosynthétique au niveau de l'imine (Figure VI, 42).

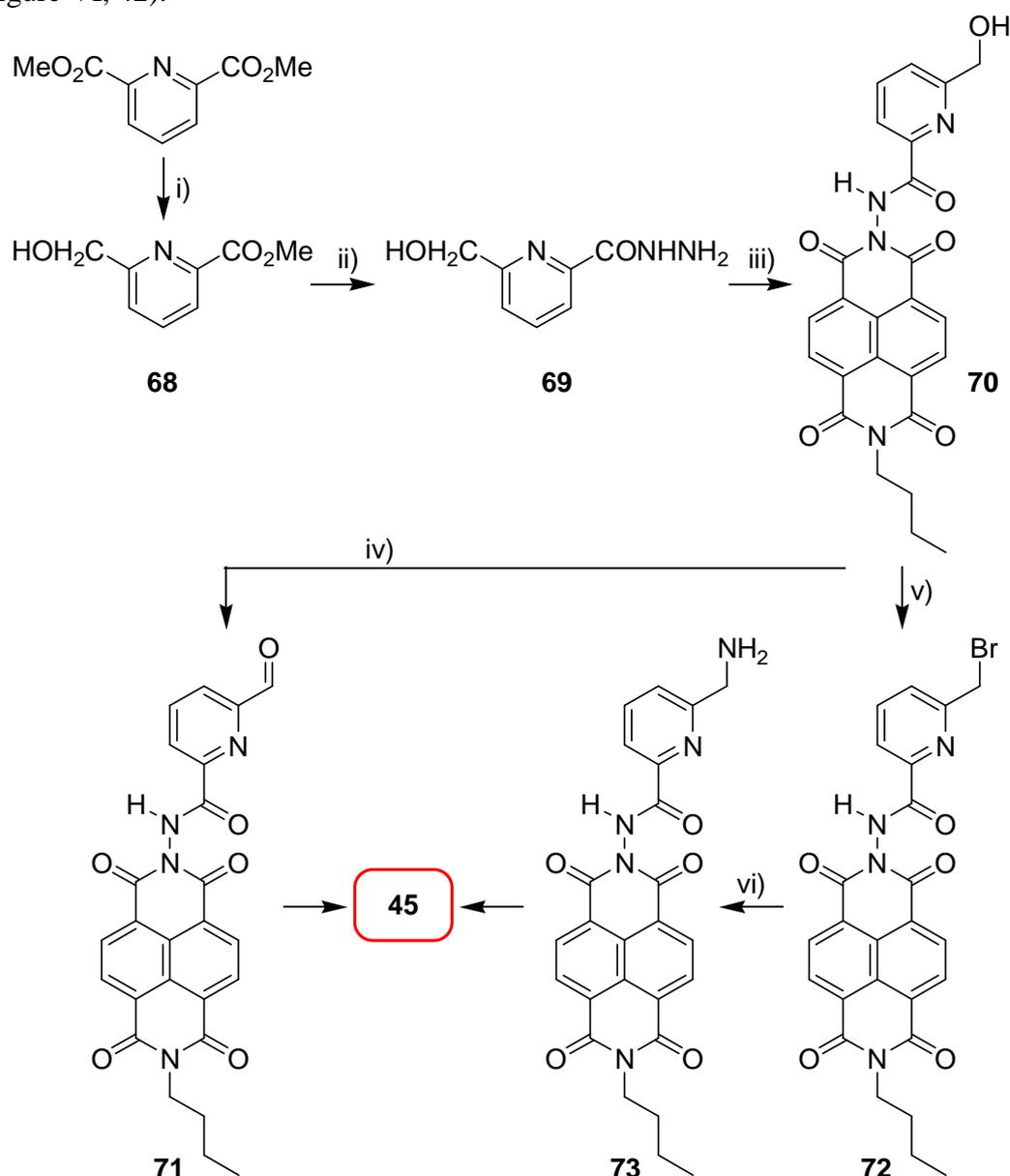


Figure VI, 42 : Voie synthétique retenue pour la préparation de **45**. i) NaBH_4 , 0°C , DCM, MeOH, 87% ; ii) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 50°C ; iii) **18a**, DMF, 120°C , 82% ; iv) Dess-Martin periodinane, DCM, quantitatif ; v) PBr_3 , pyridine, 90°C , 71% ; vi) NH_3 dans MeOH, 0°C , 1 heure, 79%.

Le monoester **68** est préparé par réduction du diester et est ensuite transformé en hydrazide **69**, qui est lui-même directement condensé avec **18a** pour former **70**. L'aldéhyde **71** est ensuite formé par oxydation au Dess-Martin periodinane¹⁴⁰ et **72** est formé par réaction avec PBr₃. L'amination de **72** se fait par le traitement avec une solution méthanolique saturée en ammoniac pour donner l'amine **73** qui est le produit cinétique de la réaction. En effet, on peut noter qu'un temps de réaction prolongé conduit à la rupture de l'imide proche du noyau pyridine par l'attaque de l'ammoniac. Le mélange équimolaire de **71** et **73** produit un spectre RMN ¹H caractérisé par des signaux larges qui ne rend pas l'interprétation aisée. L'ajout d'un équivalent de triflate de zinc n'améliore pas ce point. Différents essais ont été réalisés en variant le solvant et la concentration mais à ce jour, il n'a pas été possible d'isoler le produit **45**.

Ces travaux de synthèse ont donc abouti à l'obtention d'une molécule cible, à savoir **43**, dont différents dérivés ont pu être préparés. Les études décrites ci-dessous portent sur la détermination des capacités de ces molécules à former des complexes métalliques pouvant reconnaître des substrats aromatiques non coordinants.

B. Commutation métalloguinduite des cibles obtenues

La commutation métalloguinduite devrait permettre d'induire un changement de conformation entre le ligand, qui a une forme en « W », et les complexes métalliques, qui ont une forme en « U » (Figure VI, 43).

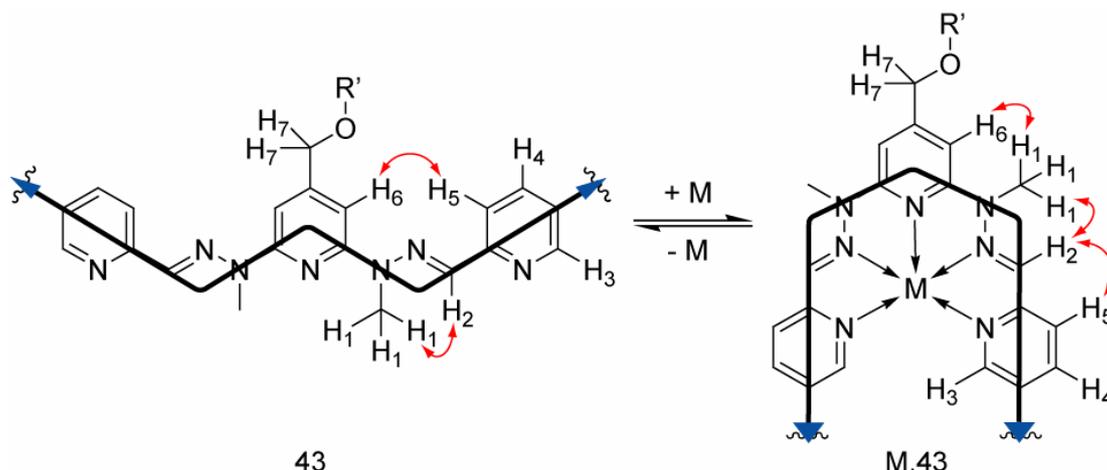


Figure VI, 43 : Principe de la commutation métalloguinduite entre les molécules **43** et leurs complexes métalliques M.43. Les flèches rouges indiquent les corrélations NOE observées lors de l'analyse par spectroscopie RMN 2D ROESY. Pour des raisons de clarté du dessin, les groupes NDI ne sont pas dessinés.

1. Etude de la conformation des ligands

La conformation de **43b** en solution a été étudiée par spectroscopie RMN 2D COSY et ROESY. Les corrélations NOE observées en RMN ROESY entre H₁ et H₂ d'une part, et entre H₅ et H₆ d'autre part (voir chapitre VIII), indiquent que la molécule **43** se trouve effectivement dans la conformation attendue (voir chapitre II) pouvant être caractérisée par une forme en « W » (Figure VI, 43).

2. Formation et étude des complexes métalliques

Les complexes métalliques de zinc(II), mercure(II) et plomb(II) ont été formés par mélange des ligands **43** avec une quantité stoechiométrique de sel métallique de triflate dans CDCl₃*/CD₃CN: 6/4. Il est à noter que le ligand **43** n'est que faiblement soluble dans CDCl₃.

Lors de la formation des complexes métalliques, il a été observé que CD_3CN est nécessaire à la solubilisation des complexes métalliques **M.43**. Cependant, aucun mélange de ces deux solvants n'a permis de solubiliser le ligand **43** et ses complexes métalliques **M.43**. Il a donc été choisi de former les complexes métalliques en solution à partir de suspension de **43** dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, car ce solvant avait déjà été utilisé dans les études précédentes. Les solutions homogènes comprenant les complexes métalliques ont ensuite été caractérisées par spectroscopie RMN et spectrométrie de masse MALDI-TOF (voir chapitre VIII).

Les dosages de **43a** par le triflate de zinc et de **43b** par le triflate de mercure ne montrent l'apparition que d'un seul produit, le complexe ML correspondant, entre 0 et 1 équivalent d'ion métallique alors que les dosages de **43a** et **43b** par le triflate de plomb montrent clairement l'apparition d'un produit transitoire (voir chapitre VIII) pouvant être le complexe métallique de type ML_2 . L'existence de ce type de complexe métallique a d'ailleurs été précédemment démontrée.^{154, 155} La séquence de corrélation NOE $\text{H}_6, \text{H}_1, \text{H}_2, \text{H}_5$ observée en RMN ROESY prouve que la commutation a eu lieu et que les complexes métalliques **M.43** peuvent désormais être définis par une forme en « U » (Figure VI, 43 et chapitre VIII). Ces études par spectroscopie RMN et spectrométrie de masse prouvent donc l'obtention des complexes métalliques **M.43** et leurs conformations en « U ».

Il n'a pas été possible d'obtenir des monocristaux de **M.43** de qualité suffisante pour pouvoir être analysés par diffraction de rayons X. Cependant les structures cristallines de ligands modèles ne possédant pas de groupe NDI ont été obtenues par de Dr. Adrian-Mihail Stadler et procurent quelques informations intéressantes sur la géométrie de coordination de ces complexes métalliques (Figure VI, 44).¹⁵⁶

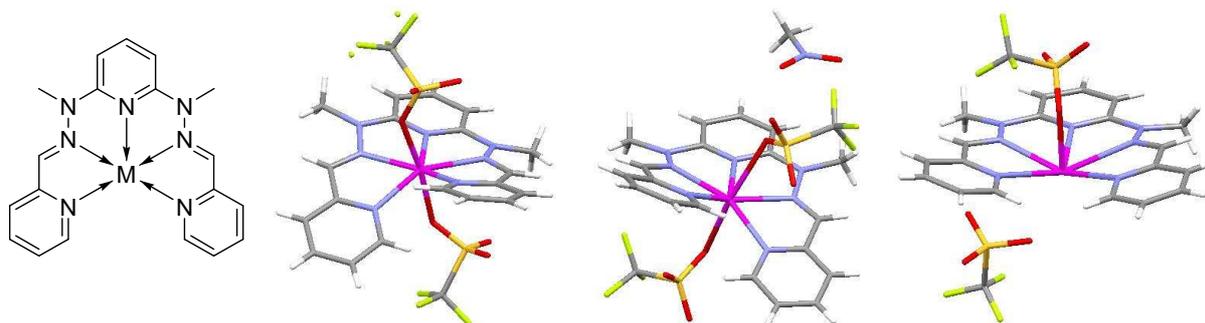


Figure VI, 44 : Structures cristallines des complexes métalliques modèles. De gauche à droite : Structure du complexe métallique, « M » représente l'ion métallique ; Structure cristalline du complexe de zinc ; Structure cristalline du complexe de mercure ; Structure cristalline du complexe de plomb.

Ces structures cristallines montrent donc que les complexes métalliques modèles adoptent effectivement une forme en « U » où les cinq atomes d'azote coordinent le cation métallique. La conformation du ligand dépend cependant fortement de la nature de l'ion métallique. Ainsi, dans les cas du zinc et du mercure, le ligand adopte une conformation hélicoïdale autour du cation métallique. Ceci peut être dû à l'angle de pincement (voir chapitre II) important qui pousse les deux pyridines terminales au contact, générant ainsi l'arrangement hélicoïdal observé. Dans le cas du plomb, cation métallique plus gros conférant un angle de pincement beaucoup plus faible, le ligand forme quasiment un plan autour du cation métallique. En projetant ces considérations structurales sur les complexes métalliques **M.43**, il est donc très probable que les complexes métalliques de plomb soient les plus aptes à induire la reconnaissance de substrats aromatiques car ce complexe métallique placerait ainsi les groupes NDI l'un au-dessus de l'autre à une distance de ca. 7 Å, ce qui est effectivement la préorganisation optimale pour une pince moléculaire.

C. Reconnaissance de substrats non-coordinants

L'inclusion de substrats aromatiques dans la pince moléculaire **M.43** (Figure VI, 45) a été étudiée par spectroscopie RMN ^1H et la constante d'équilibre (K) associée à ce processus a été calculée par le Dr. Annie Marquis en utilisant le logiciel ChemEquili.¹⁵⁷

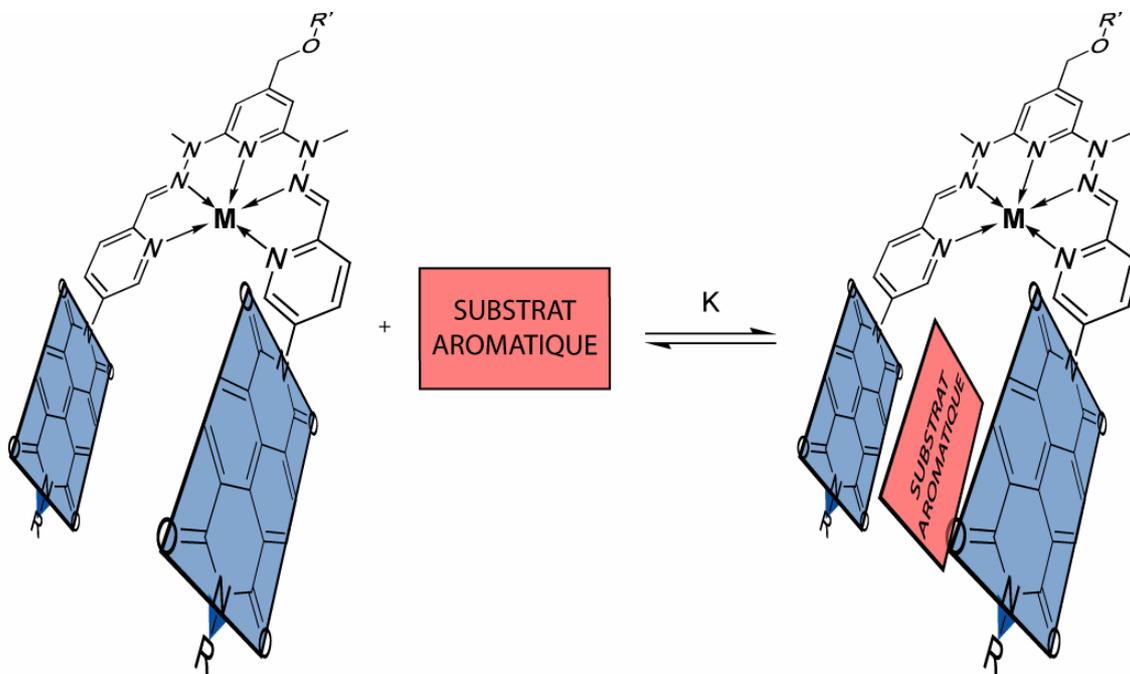


Figure VI, 45 : Equilibre d'inclusion de substrat aromatique au sein de la pince **M.43**.

A titre d'exemple, la figure VI, 46 décrit le dosage d'une solution à 5 mM de **Pb.43b** par le pyrène (les autres cas étudiés sont rapportés dans la partie expérimentale, voir chapitre VIII).

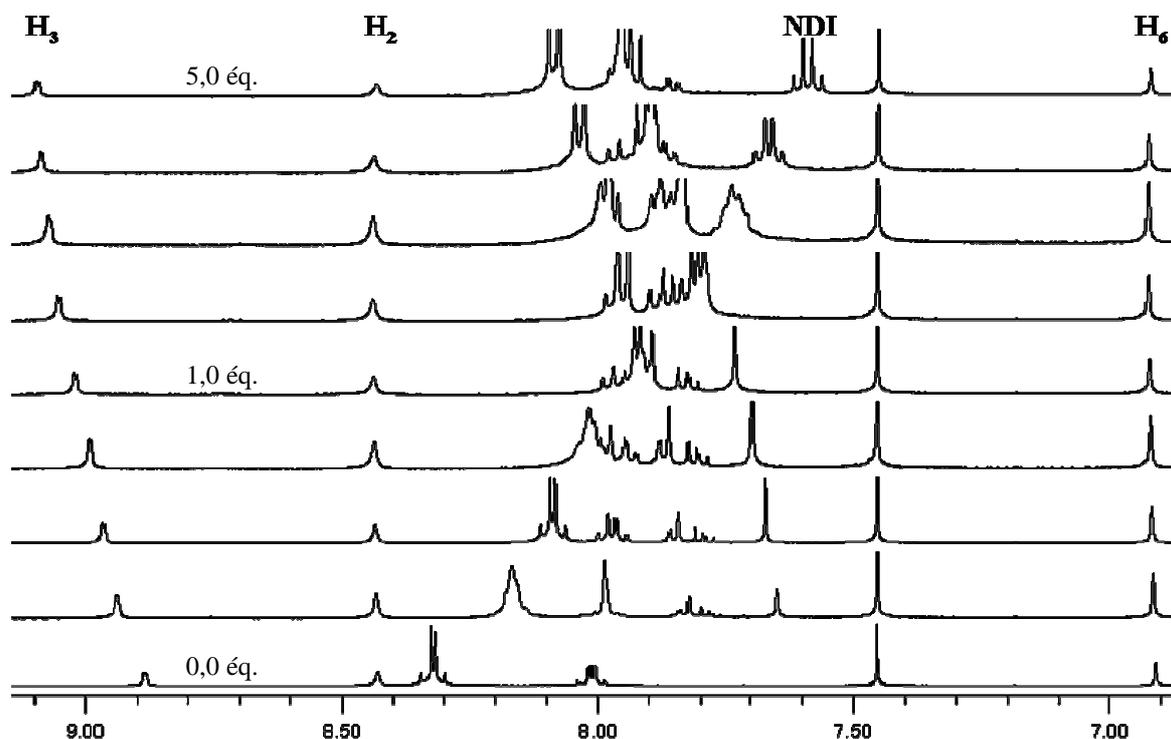


Figure VI, 46 : Dosage suivi par RMN ^1H d'une solution à 5 mM de **Pb.43b** dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 par le pyrène. De bas en haut : 0,0 ; 0,3 ; 0,5 ; 0,7 ; 1,0 ; 1,5 ; 2,0 ; 3,0 ; 5,0 équivalents de pyrène.

L'ajout de pyrène provoque un déplacement de certains signaux, ceux correspondant au NDI et à H₃ étant les plus affectés. Le déplacement vers les champs forts des premiers et vers les champs faibles pour les derniers est tout à fait en accord avec l'inclusion du pyrène entre les deux groupes NDI et s'explique par les effets de courant de cycle.^{142, 143} L'analyse de ces variations de déplacement chimique lors du dosage permet de calculer les constantes d'association K pour les différents substrats testés (Figure VI, 47 et Tableau VI, 1).

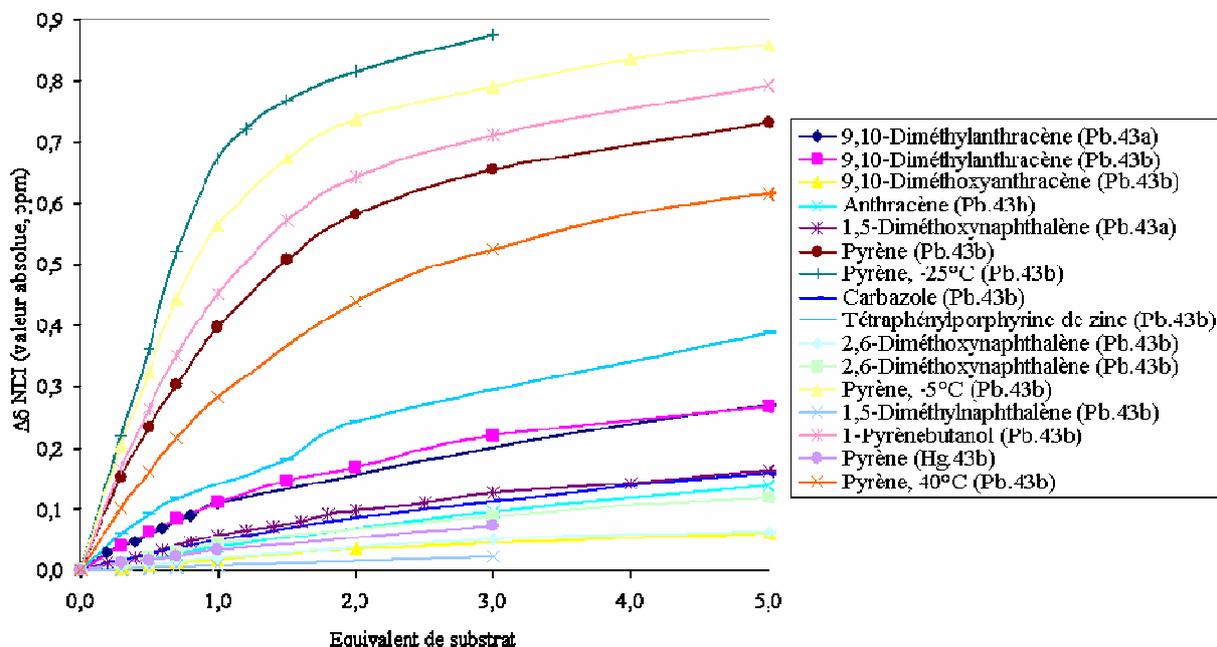


Figure VI, 47 : Evolution du déplacement chimique observé en RMN ¹H des signaux NDI lors de dosages par différents substrats. Le complexe métallique dosé est indiqué entre parenthèse dans la légende.

Entrée	Pince moléculaire	Substrat	Constante d'association
			K (M ⁻¹)
1	Pb.43b	1-Pyrènebutanol	410 ± 20
2	Pb.43b	Pyrène	320 ± 11
3	Hg.43b	Pyrène	36 ± 7
4	Zn.43b	Pyrène	n.d.
5	Pb.43a	9,10-Diméthylantracène	79 ± 3
6	Pb.43b	9,10-Diméthylantracène	84 ± 7
7	Pb.43b	9,10-Diméthoxyanthracène	9 ± 7
8	Pb.43b	Anthracène	5 ± 2
9	Pb.43a	1,5-Diméthoxynaphthalène	24 ± 2
10	Pb.43b	2,6-Diméthoxynaphthalène	32 ± 3

11	Pb.43b	1,5-Diméthyl-naphthalène	9 ± 4
12	Pb.43b	Naphthalène	n.d.
13	Pb.43b	Carbazole	28 ± 3
14	Pb.43b	Fluorène	n.d.
15	Pb.43b	Tétraphénylporphyrine de zinc	15 ± 5
16	Pb.43b	Tétraphénylporphyrine	n.d.
17	Pb.43a	Tétrathiafulvalène	n.d.

Tableau VI, 1 : Constantes d'association de l'inclusion de substrat dans la pince **M.43**. « n.d. » signifie que la constante d'association est trop faible pour être calculée avec précision.

L'ordre de grandeur de ces valeurs est tout à fait dans la gamme des énergies d'interaction par empilement de molécules aromatiques.⁴⁷ L'interaction est tout de même considérablement (plus de 10 fois) plus grande que l'interaction reportée dans la littérature entre DAN et NDI (entrée 9).⁹⁸ Ce phénomène est attribué à la préorganisation de la pince et au fait que la reconnaissance se fasse par une double interaction et génère un complexe « sandwich ».

Une autre observation pouvant être faite est que, pour un même substrat, il n'y a pas de différence significative de complexation entre **Pb.43a** et **Pb.43b**, ce qui est tout à fait logique (entrées 5 et 6).

On peut également remarquer l'effet important de la nature du cation métallique sur la constante d'association (entrée 2, 3 et 4). Ceci se comprend assez facilement à la lumière des informations structurales procurées par les structures cristallines des ligands modèles précédemment commentées.

Comme on pouvait s'y attendre, on constate que la planéarité du substrat est indispensable à l'inclusion (entrées 13 et 14).

On observe également que plus la surface aromatique du substrat est importante et plus grande est la constante d'association (entrées 2, 8 et 12). Pour une surface donnée, plus cette dernière est riche en électrons et plus la constante d'association est grande (entrées 5, 6, 7, 8 et 9, 10, 11, 12). Ce comportement s'intègre parfaitement avec les précédentes données reportées sur les associations par empilement NDI-DAN⁹⁸ et plus généralement dans le cadre de l'interaction par empilement⁵⁹ qui attribue une grande part de l'interaction à la complémentarité électrostatique des nuages d'électrons aromatiques.

De façon assez surprenante, on constate que la constante d'association avec le 9,10-diméthoxyanthracène est très faible (entrée 7). La comparaison avec la série des naphthalènes (entrées 9, 10, 11 et 12) montre que cela doit avoir une origine électrostatique et en aucun cas stérique.

Le fait que le substrat possède un groupe pouvant interagir avec le cation métallique au sein de la pince est à l'origine d'une augmentation de la constante d'association (entrée 1). L'utilisation combinée des interactions d'empilement et de la coordination rend le processus d'inclusion multivalent, ce qui est ainsi un moyen d'augmenter les constantes d'équilibres et les sélectivités.¹⁵⁸

Des expériences contrôlées ont montré que l'interaction entre **43b** et différents substrats, tels que le pyrène et la 9,10-diméthylanthracène, est beaucoup plus faible. En effet, les variations de déplacement chimique des NDI sont dans ces cas respectivement 4,4 et 5,0 fois plus faibles (voir chapitre VIII). Ceci démontre donc que le cation métallique a un effet

allostérique positif¹⁵⁹ sur la reconnaissance de ces substrats. Il a également été démontré, par l'étude de l'effet de la concentration, que la dimérisation des complexes métalliques **Pb.43b** est très faible ($K \approx 5 \pm 5$) (Figure VI, 48 et chapitre VIII).¹⁴⁴

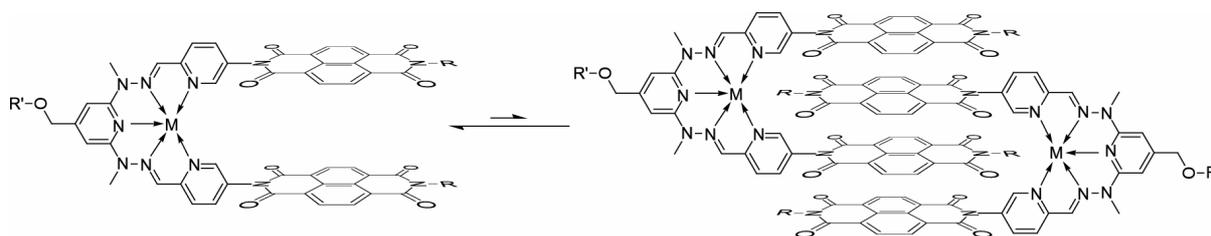


Figure VI, 48 : Equilibre de dimérisation des complexes métallique **M.43**.

Afin de déterminer l'origine de ce phénomène d'inclusion, des dosages de **Pb.43b** par le pyrène ont été réalisés à différentes températures (voir chapitre VIII, tableau VI, 2, figure VI, 49 et équation VI, 1).

Température (°C)	Constante d'association
	K (M ⁻¹)
-25°C	1900 ± 400
-5°C	825 ± 65
25°C	320 ± 11
40°C	160 ± 3

Tableau VI, 2 : Constantes d'association de l'inclusion de pyrène dans la pince **Pb.43b** à différentes températures.

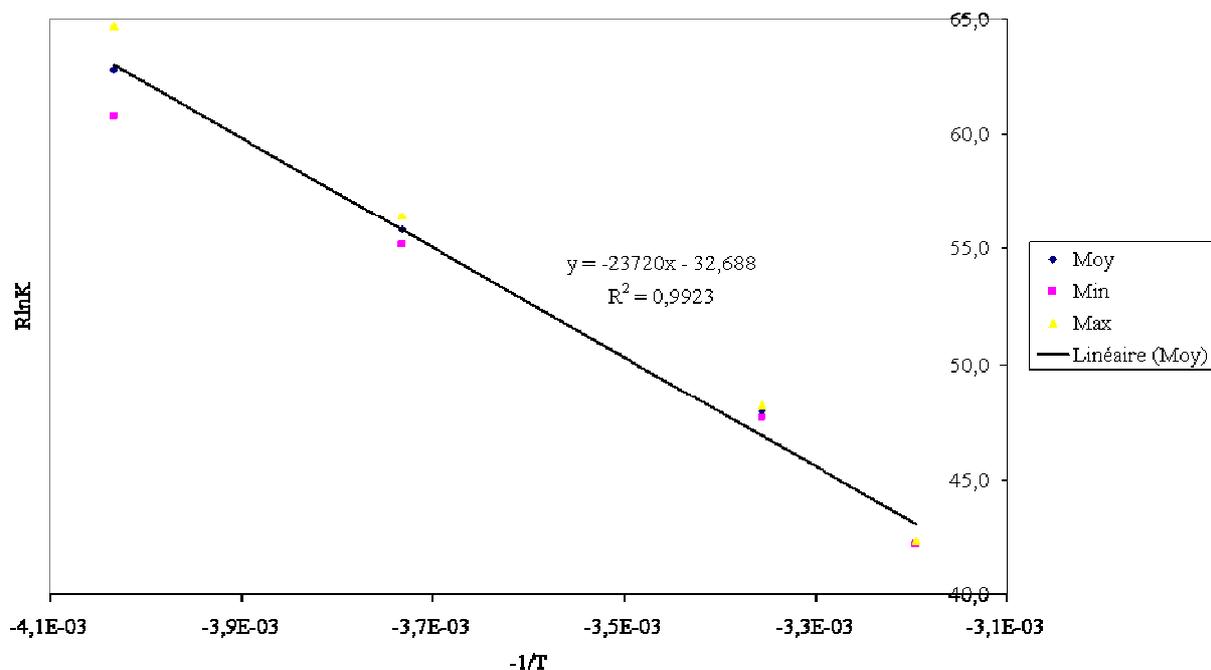


Figure VI, 49 : Courbe de Van't Hoff de l'inclusion de pyrène dans **Pb.43b**.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$$

$$R \ln K = -\frac{\Delta H^\circ}{T} + \Delta S^\circ$$

Equation VI, 1 : Equation de Van't Hoff permettant d'obtenir, par régression linéaire, les valeurs de ΔH° et ΔS° .

L'analyse de ces données démontre que le processus d'inclusion est dirigé par l'enthalpie ($\Delta H^\circ = -23.7 \text{ kJ.mol}^{-1}$) qui compense largement la perte logique d'entropie ($\Delta S^\circ = -32.7 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$).

A titre d'illustration, ces différentes constantes d'association signifient que le complexe d'inclusion entre **Pb.43b** et le pyrène est présent à 45% molaire après ajout d'un équivalent de pyrène à 25°C et à 73% à -25°C.

Une caractéristique intéressante de ces processus d'inclusion est la formation de complexes pouvant absorber un rayonnement dans la gamme des ondes visibles, ceci se manifestant par l'apparition de couleurs caractéristiques. Ainsi, alors que les complexes métalliques **Pb.43** sont jaune, l'ajout de pyrène induit la coloration en rouge et l'ajout de 9,10-diméthylantracène génère une couleur verte (Figure VI, 50).



Figure VI, 50 : Propriétés optiques des complexes métalliques et des complexes d'inclusion. Solution de **Pb.43b** (gauche), mélange équimolaire de pyrène avec **Pb.43b** (milieu), mélange équimolaire de 9,10-diméthylantracène avec **Pb.43b** (droite).

On peut également noter que les ajouts de 1,5-diméthoxynaphtalène, 2,6-diméthoxynaphtalène, anthracène, tétraphénylporphyrine, tétraphénylporphyrine de zinc et carbazole génèrent des solutions de couleur respectivement orangé pour les trois premiers, verte, rouge Bordeaux et orangé. Les solutions comprenant des substrats ne s'insérant que très peu dans les pinces **M.43** ne génèrent quant à eux pas de changement de couleur spécifique, à l'exception des composés de porphyrine qui génèrent des couleurs caractéristiques intenses bien que les inclusions soient faibles.

Ces phénomènes sont tout à fait intéressants puisque les propriétés optiques reflètent macroscopiquement un phénomène microscopique de reconnaissance moléculaire. C'est donc une fonction propre à ces objets que de pouvoir traduire l'inclusion, qui est contrôlée de façon allostérique par le cation métallique, par une couleur spécifique. Alors que d'autres systèmes permettent de traduire sous forme optique le phénomène d'inclusion de manière indirecte par la déformation, induite par le substrat, d'un récepteur,¹⁶⁰ le phénomène est ici direct et est dû à la formation de complexes de transfert de charge. Etant donné les paramètres thermodynamiques déterminés, il a été démontré, sans surprise, que ces systèmes présentent un phénomène de thermochromisme. Le chauffage, en diminuant la quantité de complexe

formé, tend le système vers une couleur plus jaune, couleur des complexes métallique **M.43**, alors que le refroidissement rend plus intense la couleur spécifique des complexes d'inclusion.

Le développement de ces molécules de 2^{ème} génération a donc permis de dépasser les limitations des pinces de 1^{ère} génération. Ces pinces moléculaires commutables peuvent ainsi reconnaître des substrats aromatiques non coordinants, préférentiellement riches en électrons.

IV. Vers des pinces moléculaires commutables de 3^{ème} génération ?

En se basant sur les succès et les échecs rencontrés lors de l'élaboration des pinces de 1^{ère} et de 2^{ème} génération, cette partie propose quelques idées afin de développer des pinces de 3^{ème} génération qui pourraient permettre d'élargir la gamme des substrats, de présenter des activités catalytiques ou encore d'être intégré au sein de systèmes constitutionnellement dynamiques.

A. Des pinces solubles en milieu aqueux ?

Il serait tout d'abord intéressant de développer des pinces moléculaires qui soient solubles en milieu aqueux. Ceci permettrait d'envisager la reconnaissance de substrats biologiques mais également d'augmenter les constantes d'association grâce à l'utilisation de l'effet hydrophobe.²⁰⁻²⁷ Il serait ainsi judicieux de placer un groupe R' permettant d'améliorer la solubilité en milieu aqueux. Etant donné que la surface de contact entre la pince et le substrat est, comme cela a été démontré, un critère déterminant dans la force de l'interaction par empilement, il serait intéressant d'augmenter la taille de l'unité aromatique composant la pince moléculaire, tout en plaçant également des groupes facilitant la solubilité en milieu aqueux. Une solution regroupant ces diverses propositions réside peut-être dans l'utilisation de pérylènes diimides (PDI) (Figure VI, 51). En effet, ces molécules aromatiques présentent une plus grande surface que les NDI et peuvent être fonctionnalisées en position latérale afin de les rendre solubles en milieu aqueux.¹⁶¹⁻¹⁶³ Les groupes PDI présentent également des propriétés tout à fait intéressantes d'interaction avec l'ADN par exemple¹⁶⁴ ou encore comme photosensibilisateur trouvant ainsi des applications en thérapie photodynamique.¹⁶⁵

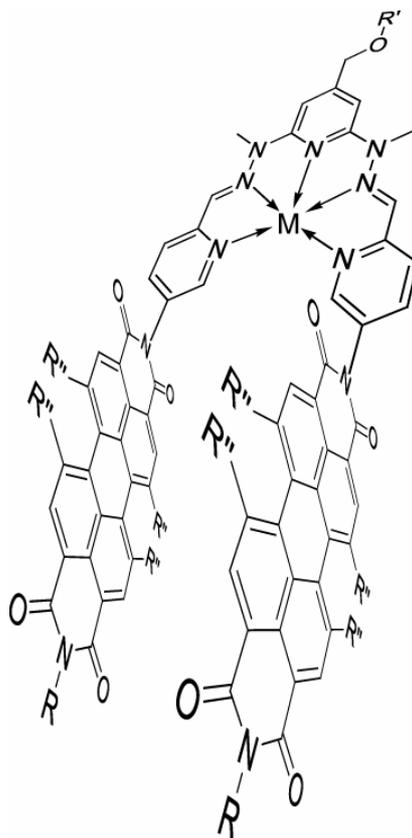


Figure VI, 51 : Structure proposée d'une pince comprenant des pérylènes diimides. Les groupes R, R' et R'' peuvent être utilisés afin de concevoir une pince soluble en milieu aqueux. « M » représente un ion métallique.

B. Des pinces à activité catalytique ?

Outre la fonction de reconnaissance, contrôlée de façon allostérique, exercée par ces pinces moléculaires induisant la formation de complexes supramoléculaires d'inclusion, il serait très intéressant de pouvoir ajouter une fonction catalytique. Le couplage entre reconnaissance et catalyse a été étudié très intensément avec les cyclodextrines,^{127, 166, 167} le but général étant de concevoir des systèmes synthétiques qui miment l'activité de certaines enzymes^{127, 166, 168, 169} tel que par exemple la chymotrypsine.^{166, 167, 170-172} Différents groupes fonctionnels, tels que des alcools, imidazoles, complexes métalliques, *etc* ont été greffés sur des cyclodextrines et il a ainsi été démontré que ces systèmes sont capables de transformer le substrat inclus dans la cavité par une réaction chimique considérablement accélérée par le caractère intramoléculaire du mécanisme réactionnel (voir chapitre V). L'apport potentiel majeur apporté par les pinces moléculaires commutables réside dans le fait que l'activité catalytique pourrait ainsi être contrôlée de façon allostérique par le cation métallique.^{173, 174} Il serait donc possible de contrôler la transformation chimique du substrat par le contrôle des influx d'ion métallique. De plus, une fois la réaction complète, le retrait de l'ion métallique permettrait de libérer totalement le produit formé. Les groupes NDI ou PDI sont particulièrement intéressants puisqu'il est possible de placer des fonctions au niveau des groupes R. Celles-ci peuvent ainsi réagir sur un groupement fonctionnel porté par le substrat aromatique inclus dans la pince (Figure VI, 52).

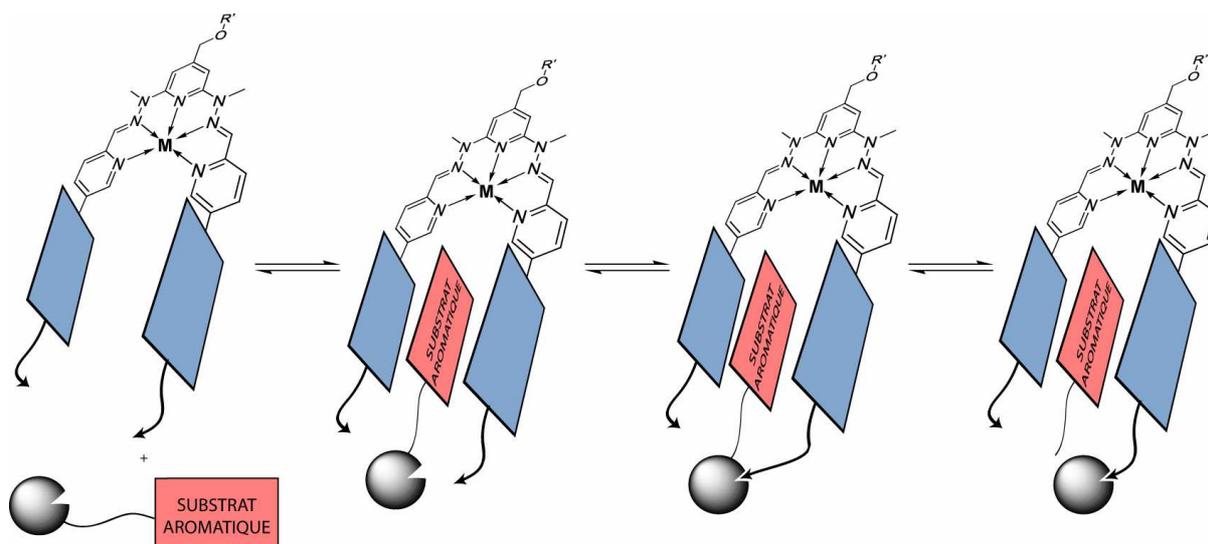


Figure VI, 52 : Schéma de principe de la conception de pinces fonctionnalisées pouvant avoir une activité catalytique sur le substrat inclus.

Les NDI **18d** et **18e** sont de bons candidats puisqu'ils portent des groupements acétyle. On peut ainsi envisager soit de déprotéger ces groupements afin de disposer de pinces portant des fonctions alcool et étudier les possibilités de transestérification par exemple, en utilisant un substrat portant également un groupe ester, soit de tester la possibilité de faire un transfert d'acétyle en utilisant un substrat portant une fonction alcool qui pourrait réagir avec ces groupements acétyles. Bien évidemment, ceci est également applicable dans le cas des pinces contenant des groupes PDI.

Il serait ensuite intéressant de concevoir des pinces où les groupes R opérant la catalyse ne seraient plus fixés de façon statique mais dynamique en utilisant un lien covalent réversible. Ainsi, le système évoluerait par une double dynamique, l'échange de substrat à l'intérieur de la pince et l'échange de groupes fonctionnels R sur la pince, de façon à ce que la réaction entre les réactifs se produise de façon optimale. Cette double dynamique viendrait ainsi s'ajouter au contrôle morphologique et cette combinaison permettrait ainsi probablement d'observer des phénomènes d'évolution constitutionnelle couplée à la commutation morphologique et dirigée par la réaction chimique.

C. Des pinces auto-assemblées et/ou dynamiques ?

Les pinces présentées dans ce chapitre présentent déjà une dynamique, celle du cation métallique. En effet, l'échange du cation métallique par transmétallation est un processus cinétiquement accessible dans les cas où $M = \text{Zn(II)}$, Hg(II) et Pb(II) . Cette caractéristique tout à fait intéressante est mise à profit dans un projet, décrit dans le prochain chapitre, qui consiste en l'application de ces pinces moléculaires commutables en chimie dynamique constitutionnelle.

Une autre dynamique concerne le ligand lui-même. Il est à noter qu'à ce jour aucune pince moléculaire auto-assemblée n'a été reportée dans la littérature. Des essais, dont les résultats ne sont pas développés dans ce manuscrit, ont montré que **42** est très probablement la molécule à utiliser puisqu'elle permet de concevoir une pince dynamique grâce à la présence d'une liaison réversible mais dont le complexe métallique est toujours hautement préorganisé, ce qui permet de conserver des constantes d'association fortes. Il est ainsi envisageable de concevoir un système dynamique où la meilleure pince serait sélectionnée, à partir d'un mélange de briques de bases en compétition, par moulage autour d'un substrat.¹⁷⁵

D. Des pinces basées sur d'autres modes de reconnaissance ?

Afin de diversifier ce projet, il serait également intéressant d'envisager la conception de pinces moléculaires commutables utilisant d'autres types d'interactions que les interactions d'empilement d'aromatiques pour reconnaître un substrat. Des systèmes dynamiques covalents utilisant des liaisons hydrogène afin de reconnaître un substrat ont été expérimentés. Bien qu'il ait été prouvé que la reconnaissance par ces interactions a lieu, le système développé s'est révélé être instable et sujet à une certaine décomposition qui en a, par conséquent, limité l'intérêt. Cette étude ne sera donc pas expliquée en détail dans ce manuscrit. Le principe de base est décrit dans la figure VI, 53.

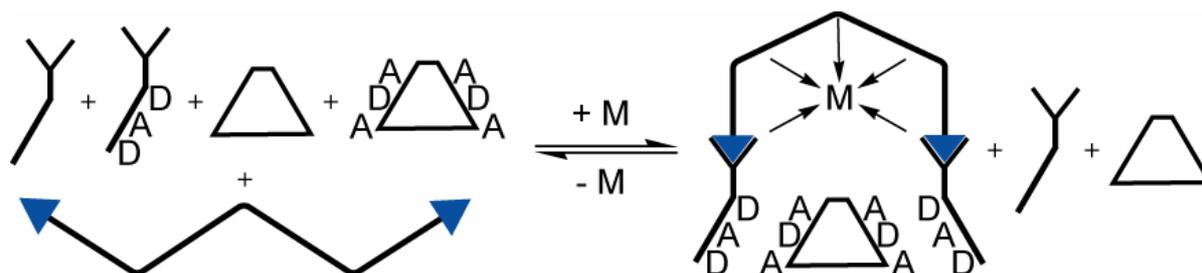


Figure VI, 53 : Principe de l'utilisation combinée de liaisons hydrogène (« D » est un groupe donneur et « A » un groupe accepteur) et d'une plate-forme commutable morphologiquement afin d'opérer un auto-assemblage sélectif à partir d'une bibliothèque dynamique. « M » représente un cation métallique.

L'idée est donc d'utiliser le fait qu'une bibliothèque dynamique peut évoluer en favorisant l'agrégat le plus stable. Le substrat favoriserait ainsi la formation de la pince moléculaire la plus complémentaire.^{176, 177}

Il peut même être envisagé d'utiliser, à la place du récepteur, des fragments du récepteur dont l'assemblage serait ainsi déterminé par la reconnaissance avec la pince assemblée.^{178, 179} Des phénomènes très intéressants de co-évolution (voir chapitre IV) pourraient ainsi être observés. Cette triple dynamique (commutation morphologique, assemblage des brins et reconnaissance supramoléculaire) n'a pas encore été reportée dans la littérature et représente donc une voie d'investigation innovante.

Il serait également particulièrement intéressant d'étendre ces travaux en développant des pinces moléculaires commutables qui soient contrôlées par la présence ou l'absence de molécules organiques. Il faudrait ainsi développer des pinces commutables « organo-contrôlées », le contrôle pouvant être, là encore, régi par l'intermédiaire de liaisons hydrogène. Certains travaux publiés peuvent ainsi servir de point de départ afin de concevoir un tel système.^{168, 180, 181}

V. Conclusion

La conception et la synthèse de deux générations de pinces moléculaires commutables comprenant des groupes naphthalène diimides et une jonction hydrazone a été reportée dans ce chapitre.

Les études portant sur la complexation métallique des pinces de 1^{ère} génération a permis de démontrer l'existence d'un processus coopératif dont l'origine est expliquée par la structure moléculaire de la pince mise en jeu. Ces outils de reconnaissance se sont avérés particulièrement efficaces dans la reconnaissance de substrats coordinants. L'expérience a toutefois montré qu'il n'est pas possible d'opérer une reconnaissance de substrats non coordinants.

Afin de remédier à ce problème, de nouvelles pinces, dites de 2^{ème} génération, ont été conçues et synthétisées. Il a été démontré que ce nouveaux outils permettent effectivement la reconnaissance de substrats non coordinants. Un criblage de différents substrats a été réalisé et a ainsi permis une meilleure compréhension de la nature des processus d'inclusion mis en jeu. Il a également été démontré que les complexes d'inclusion présentent des propriétés optiques particulières. L'utilisation de cette propriété, par l'incorporation de ces pinces moléculaires commutables au sein de systèmes constitutionnellement dynamiques, sera développée dans le prochain chapitre.

VI. Références

1. Approaching supramolecular functionality, C. A. Schalley, A. Lutzen, M. Albrecht, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, *10*, 5, 1072-1080.
2. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
3. Structure-based drug design: Exploring the proper filling of apolar pockets at enzyme active sites, M. Zurcher, F. Diederich, *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, *73*, 12, 4345-4361.
4. Binding affinities of host-guest, protein-ligand, and protein-transition-state complexes, K. N. Houk, A. G. Leach, S. P. Kim, X. Y. Zhang, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2003**, *42*, 40, 4872-4897.
5. Nature of forces between large molecules of biological interest, L. Pauling, *Nature*, **1948**, *161*, 707-709.
6. E. Fischer, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1894**, *27*, 2985-2993.
7. The 55% solution: A formula for molecular recognition in the liquid state, S. Mecozzi, J. Rebek, *Chemistry-a European Journal*, **1998**, *4*, 6, 1016-1022.
8. Mechanisms of Molecular Recognition: Investigations of Organic Host-Guest Complexes, H.-J. Schneider, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1991**, *30*, 1417-1436.
9. The discovery of crown ethers (Nobel Lecture), C. J. Pedersen, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1988**, *100*, 8, 1053-1059.
10. Molecular hosts and guests, and their complexes (Nobel Lecture), D. J. Cram, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1988**, *100*, 8, 1041-1052.
11. Supramolecular Chemistry - Scope and Perspectives. Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture), J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1988**, *27*, 89-112.
12. Cryptates. XVI. [2]-Cryptates. Stability and selectivity of alkali and alkaline-earth macrobicyclic complexes, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Journal of the American Chemical Society*, **1975**, *97*, 6700-6707.
13. Cryptates. XI. Complexes macrobicycliques, formation, structure, propriétés, B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 1647-1658.
14. Recognition of cationic species with synthetic receptors, A. Arduini, A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, *Current Opinion in Chemical Biology*, **1997**, *1*, 467-474.
15. Molecular recognition of anions by synthetic receptors, P. D. Beer, P. Schmitt, *Current Opinion in Chemical Biology*, **1997**, *1*, 475-482.
16. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1987/index.html.
17. Anthraquinone-Based Cyclophane Hosts: Synthesis and Complexation Studies, M. E. Haeg, B. J. Whitlock, H. W. Whitlock, *Journal of the American Chemical Society*, **1989**, *111*, 692-696.
18. The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes, D. J. Cram, *Science*, **1988**, *240*, 760-767.
19. Preorganization - From Solvents to Spherands, D. J. Cram, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1986**, *25*, 12, 1039-1134.
20. Unraveling Water's Entropic Mysteries: A Unified View of Nonpolar, Polar, and Ionic Hydration, D. Ben-Amotz, R. Underwood, *Accounts of Chemical Research*, **2008**, *41*, 8, 957-967.
21. Enthalpy-entropy compensation reveals solvent reorganization as a driving force for supramolecular encapsulation in water, D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 9, 2798-2805.
22. High-definition self-assemblies driven by the hydrophobic effect: synthesis and properties of a supramolecular nanocapsule, S. Liu, B. C. Gibb, *Chemical Communications*, **2008**, DOI: 10.1039/b805446k.
23. Simultaneously bound guests and chiral recognition: a chiral self-assembled supramolecular host encapsulates hydrophobic guests, C. J. Hastings, M. D. Pluth, S. M. Biros, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8362-8367.
24. The hydrophobic effect drives the recognition of hydrocarbons by an anionic metal-ligand cluster, S. M. Biros, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 40, 12094.
25. Extraction of hydrophobic species into a water-soluble synthetic receptor, R. J. Hooley, H. J. Van Anda, J. Rebek, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, *129*, 44, 13464-13473.
26. A view of the hydrophobic effect, N. T. Southall, K. A. Dill, A. D. J. Haymet, *Journal of Physical Chemistry B*, **2002**, *106*, 3, 521-533.
27. Entropically driven binding in a self-assembling molecular capsule, J. Kang, J. Rebek, *Nature*, **1996**, *382*, 239-241.
28. Expanded capsules with reversibly added spacers, D. Ajami, J. Rebek, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, *128*, 16, 5314-5315.
29. Molecules within molecules: Recognition through self-assembly, F. Hof, J. Rebek, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, *99*, 8, 4775-4777.
30. Self-assembling capsules, M. M. Conn, J. Rebek, *Chemical Reviews*, **1997**, *97*, 5, 1647-1668.

31. Formation of artificial receptors by metal-templated self-assembly, B. Linton, A. D. Hamilton, *Chemical Reviews*, **1997**, 97, 5, 1669-1680.
32. Cyclobis(paraquat-p-phenylene) as a Synthetic Receptor for Electron-Rich Aromatic Compounds: Electrochemical and Spectroscopic Studies of Neurotransmitter Binding A. R. Bernardo, J. F. Stoddart, A. E. Kaifer, *Journal of the American Chemical Society*, **1992**, 114, 10624-10631.
33. Cyclobis(paraquat-p-phenylene): A Novel Synthetic Receptor for Amino Acids with Electron-Rich Aromatic Moieties T. T. Goodnow, M. V. Reddington, J. F. Stoddart, A. E. Kaifer, *Journal of the American Chemical Society*, **1991**, 113, 4335-4337.
34. "Hydrophobic" Binding of Water-Soluble Guests by High-Symmetry, Chiral Hosts. An Electron-Rich Receptor Site with a General Affinity for Quaternary Ammonium Compounds and Electron-Deficient π Systems, M. A. Petti, T. J. Shepodd, R. E. Barrans, D. A. Dougherty, *Journal of the American Chemical Society*, **1988**, 110, 20, 6825-6840.
35. Cyclo-bisintercalands: Synthesis and structure of an intercalative inclusion complex, and anion binding properties, J. Jazwinski, A. J. Blacker, J.-M. Lehn, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, *Tetrahedron Letters*, **1987**, 28, 48, 6057-6060.
36. *Calixarenes in the Nanoworld*, Ed. J. Vicens, J. Harrowfield, Springer, Dordrecht, **2007**.
37. Cavitands: Synthetic Molecular Vessels, J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *Journal of the American Chemical Society*, **1982**, 104, 5826-5828.
38. Cyclophane-Arene Inclusion Complexation in Protic Solvents: Solvent Effects versus Electron Donor-Acceptor Interactions, S. B. Ferguson, E. M. Sanford, E. M. Seward, F. Diederich, *Journal of the American Chemical Society*, **1991**, 113, 14, 5410-5419.
39. Molecular encapsulation, F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2002**, 41, 9, 1488-1508.
40. Guest exchange dynamics in an M4L6 tetrahedral host, A. V. Davis, D. Fiedler, G. Seeber, A. Zahl, R. van Eldik, K. N. Raymond, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, 4, 1324-1333.
41. Molecular container compounds, D. J. Cram, *Nature*, **1992**, 356, 29-36.
42. A metallocsupramolecular tetrahedron with a huge internal cavity, M. Albrecht, I. Janser, S. Meyer, P. Weis, R. Frohlich, *Chemical Communications*, **2003**, 23, 2854-2855.
43. Adjusting the binding thermodynamics, kinetics, and orientation of guests within large synthetic hydrophobic pockets, C. L. D. Gibb, X. Li, B. C. Gibb, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4857-4862.
44. The cucurbit[n]uril family, J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2005**, 44, 31, 4844-4870.
45. Cucurbituril homologues and derivatives: New opportunities in supramolecular chemistry, J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H. J. Kim, K. Kim, *Accounts of Chemical Research*, **2003**, 36, 8, 621-630.
46. Molecular recognition - Allostereism generated by weak host-guest interactions in molecular rectangles, J. D. Crowley, I. M. Steele, B. Bosnich, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2005**, 19, 3907-3917.
47. Supramolecular recognition: On the kinetic lability of thermodynamically stable host-guest association complexes, A. J. Goshe, I. M. Steele, C. Ceccarelli, A. L. Rheingold, B. Bosnich, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4823-4829.
48. Supramolecular chemistry: Molecular recognition and self-assembly using rigid spacer-chelators bearing cofacial terpyridyl Palladium(II) complexes separated by 7 Å, R. D. Sommer, A. L. Rheingold, A. J. Goshe, B. Bosnich, *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, 123, 17, 3940-3952.
49. Converting sequences of aromatic amino acid monomers into functional three-dimensional structures: Second-generation helical capsules, C. Bao, B. Kauffmann, Q. Gan, K. Srinivas, H. Jiang, I. Huc, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, 47, 22, 4153-4156.
50. Encapsulation of small polar guests in molecular apple peels, J. Garric, J. M. Leger, I. Huc, *Chemistry-a European Journal*, **2007**, 13, 30, 8454-8462.
51. Filling helical nanotubes with C-60, G. D. Pantos, J. L. Wietor, J. K. M. Sanders, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, 46, 13, 2238-2240.
52. Hydrogen-bonded helical organic nanotubes, G. D. Pantos, P. Pengo, J. K. M. Sanders, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, 46, 1-2, 194-197.
53. The stability of cyclodextrin complexes in solution, K. A. Connors, *Chemical Reviews*, **1997**, 97, 5, 1325-1357.
54. B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, *Macrocyclic Chemistry. Aspects of Organic and Inorganic Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1993**.
55. Molecular Tweezers: A simple model of bifunctional intercalation, C.-W. Chen, H. W. Whitlock, *Journal of the American Chemical Society*, **1978**, 100, 4921-4922.
56. Rigid Molecular Tweezers: Synthesis, Characterization, and Complexation Chemistry of a Diacridine, S. C. Zimmerman, C. M. VanZyl, *Journal of the American Chemical Society*, **1987**, 109, 7894-7896.

57. Molecular Tweezers and Clips as Synthetic Receptors. Molecular Recognition and Dynamics in Receptor-Substrate Complexes, F.-G. Klärner, B. Kahlert, *Accounts of Chemical Research*, **2003**, *36*, 919-932.
58. Interactions with aromatic rings in chemical and biological recognition, E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2003**, *42*, 11, 1210-1250.
59. The Nature of π - π Interactions, C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *Journal of the American Chemical Society*, **1990**, *112*, 5525-5534.
60. Modeling of supramolecular properties of molecular tweezers, clips, and bowls, F. G. Klarner, J. Panitzky, D. Preda, L. T. Scott, *Journal of Molecular Modeling*, **2000**, *6*, 2, 318-327.
61. A modular molecular tweezer designed using CAVEAT, H. D. Huang, D. G. Drueckhammer, *Chemical Communications*, **2006**, 28, 2995-2997.
62. Rigid Molecular Tweezers: Preorganized Hosts for Electron Donor-Acceptor Complexation in Organic Solvents, S. C. Zimmerman, C. M. VanZyl, G. S. Hamilton, *Journal of the American Chemical Society*, **1989**, *111*, 1373-1381.
63. Design, Synthesis, and Evaluation of Bile Acid-Based Molecular Tweezers, L. J. D'Souza, U. Maitra, *Journal of Organic Chemistry*, **1996**, *61*, 9494-9502.
64. Molecular tweezers as synthetic receptors: molecular recognition of neutral and cationic aromatic substrates. A comparison between the supramolecular structures in crystal and in solution, F. G. Klarner, U. Burkert, M. Kamieth, R. Boese, *Journal of Physical Organic Chemistry*, **2000**, *13*, 10, 604-611.
65. Molecular tweezer and clip in aqueous solution: Unexpected self-assembly, powerful host-guest complex formation, quantum chemical H-1 NMR shift calculation, F. G. Klarner, B. Kahlert, A. Nellesen, J. Zienau, C. Ochsenfeld, T. Schrader, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, *128*, 14, 4831-4841.
66. Molecular Clips with Extended Aromatic Sidewalls as Receptors for Electron-Acceptor Molecules. Synthesis and NMR, Photophysical, and Electrochemical Properties, B. Branchi, V. Balzani, P. Ceroni, M. C. Kuchenbrandt, F.-G. Klärner, D. Bläser, R. Boese, *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, *73*, 15, 5839-5851.
67. Hydrogen-bonding-driven preorganized zinc porphyrin receptors for efficient complexation of C-60, C-70, and C-60 derivatives, Z. Q. Wu, X. B. Shao, C. Li, J. L. Hou, K. Wang, X. K. Jiang, Z. T. Li, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 49, 17460-17468.
68. Foldamer-based pyridine-fullerene tweezer receptors for enhanced binding of zinc porphyrin, Z. Q. Wu, C. Z. Li, D. J. Feng, X. K. Jiang, Z. T. Li, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 48, 11054-11062.
69. Shape-selective fluorescent sensing ensemble using a tweezer-type metallo receptor, J. P. Plante, T. E. Glass, *Organic Letters*, **2006**, *8*, 10, 2163-2166.
70. Bisintercalator natural products with potential therapeutic applications: isolation, structure determination, synthetic and biological studies, S. Dawson, J. P. Malkinson, D. Paumier, M. Searcey, *Natural Product Reports*, **2007**, *24*, 1, 109-126.
71. Echinomycin: a bifunctional intercalating antibiotic, M. J. Waring, L. P. G. Wakelin, *Nature*, **1974**, *252*, 653-657.
72. Non-Watson-Crick G.C and A.T Base Pairs in a DNA-Antibiotic Complex, G. J. Quigley, G. Ughetto, G. A. v. d. Marel, J. H. v. Boom, A. H.-J. Wang, A. Rich, *Science*, **1986**, *232*, 1255-1258.
73. The Molecular Structure of a DNA-Triostin A Complex, A. H.-J. Wang, G. Ughetto, G. J. Quigley, T. Hakoshima, G. A. v. d. Marel, J. H. v. Boom, A. Rich, *Science*, **1984**, *225*, 1115-1121.
74. Molecular Clefs .4. An Approach to Structural Analogs of Echinomycin - Synthesis of a New Class of Synthetic Molecular Tweezers, M. Harmata, C. L. Barnes, S. R. Karra, S. Elahmad, *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, *116*, 18, 8392-8393.
75. A molecular tweezer for lysine and arginine, M. Fokkens, T. Schrader, F. G. Klarner, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 41, 14415-14421.
76. A selective biomimetic tweezer for noradrenaline, O. Molt, D. Rubeling, T. Schrader, *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, *125*, 40, 12086-12087.
77. Peptidomimetic Host That Binds a Peptide Guest Affording a β -Sheet Structure That Subsequently Self-Assembles. A Simple Receptor Mimic, S. R. LaBrenz, J. W. Kelly, *Journal of the American Chemical Society*, **1995**, *117*, 1655-1656.
78. Selective molecular recognition, C-H bond activation, and catalysis in nanoscale reaction vessels, D. Fiedler, D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Accounts of Chemical Research*, **2005**, *38*, 4, 349-358.
79. Chiral Molecular Tweezers, M. Harmata, *Accounts of Chemical Research*, **2004**, *37*, 862-873.
80. Selective inclusion of a hetero-guest pair in a molecular host: Formation of stable charge-transfer complexes in cucurbit[8]uril, H. J. Kim, J. Heo, W. S. Jeon, E. Lee, J. Kim, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2001**, *40*, 8, 1526-1529.

81. Chirality enrichment through the heterorecognition of enantiomers in an achiral coordination host, M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 21, 3874-3876.
82. Crystallographic observation of an olefin photodimerization reaction that takes place via thermal molecular tumbling within a self-assembled host, K. Takaoka, M. Kawano, T. Ozeki, M. Fujita, *Chemical Communications*, **2006**, *15*, 1625-1627.
83. Diels-Alder in aqueous molecular hosts: Unusual regioselectivity and efficient catalysis, M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *Science*, **2006**, *312*, 5771, 251-254.
84. A deep cavitand catalyzes the Diels-Alder reaction of bound maleimides, R. J. Hooley, J. Rebek, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2007**, *5*, 22, 3631-3636.
85. Acceleration of a Diels-Alder reaction by a self-assembled molecular capsule, J. Kang, J. Rebek, *Nature*, **1997**, *385*, 50-52.
86. Catalytic deprotection of Acetals in basic solution with a self-assembled supramolecular "Nanozyme", M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 45, 8587-8589.
87. Organocatalysis in a synthetic receptor with an inwardly directed carboxylic acid, S. R. Shenoy, F. R. P. Crisostomo, T. Iwasawa, J. Rebek, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 17, 5658.
88. A deep, water-soluble cavitand acts as a phase-transfer catalyst for hydrophobic species, R. J. Hooley, S. M. Biroš, J. Rebek, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 21, 3517-3519.
89. Normal hydrocarbons tumble rapidly in a deep, water-soluble cavitand, R. J. Hooley, S. M. Biroš, J. Rebek, *Chemical Communications*, **2006**, *5*, 509-510.
90. The development of molecular clamps as drugs, S. T. Weiss, N. R. McIntyre, M. L. McLaughlin, D. J. Merkler, *Drug Discovery Today*, **2006**, *11*, 17-18, 819-824.
91. Molecular Clip and Tweezer Introduce New Mechanisms of Enzyme Inhibition, P. Talbiersky, F. Bastkowski, F.-G. Klärner, T. Schrader, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 30, 9824-9828.
92. Dynamic devices. Shape switching and substrate binding in ion-controlled nanomechanical molecular tweezers, A. Petitjean, R. G. Khoury, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, *126*, 21, 6637-6647.
93. Commutation et auto-organisation moléculaires, A. Petitjean, *Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg*, **2002**.
94. Recognition of neutral species with synthetic receptors, H. Chen, W. S. Weiner, A. D. Hamilton, *Current Opinion in Chemical Biology*, **1997**, *1*, 458-466.
95. Chemistry of naphthalene diimides, S. V. Bhosale, C. H. Jani, S. J. Langford, *Chemical Society Reviews*, **2008**, *37*, 2, 331-342.
96. Synthesis and conformational characterization of tethered, self-complexing 1,5-dialkoxynaphthalene/1,4,5,8-naphthalenetetracarboxylic diimide systems, A. J. Zych, B. L. Iverson, *Journal of the American Chemical Society*, **2000**, *122*, 37, 8898-8909.
97. Altering the folding patterns of naphthyl trimers, G. J. Gabriel, S. Sorey, B. L. Iverson, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 8, 2637-2640.
98. ¹H NMR investigation of solvent effects in aromatic stacking interactions, M. S. Cubberley, B. L. Iverson, *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*, 31, 7560-7563.
99. Using aromatic donor acceptor interactions to affect macromolecular assembly, J. J. Reczek, B. L. Iverson, *Macromolecules*, **2006**, *39*, 17, 5601-5603.
100. Switchable neutral bistable rotaxanes, S. A. Vignon, T. Jarrošson, T. Iijima, H. R. Tseng, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, *126*, 32, 9884-9885.
101. Controllable donor-acceptor neutral [2]rotaxanes, T. Iijima, S. A. Vignon, H. R. Tseng, T. Jarrošson, J. K. M. Sanders, F. Marchioni, M. Venturi, E. Apostoli, V. Balzani, J. F. Stoddart, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, *10*, 24, 6375-6392.
102. Supramolecular templating in thermodynamically controlled synthesis, R. L. E. Furlan, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, *99*, 8, 4801-4804.
103. Ligand-gated synthetic ion channels, P. Talukdar, G. Bollot, J. Mareda, N. Sakai, S. Matile, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, *11*, 22, 6525-6532.
104. Synthetic ion channels with rigid-rod pi-stack architecture that open in response to charge-transfer complex formation, P. Talukdar, G. Bollot, J. Mareda, N. Sakai, S. Matile, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 18, 6528-6529.
105. Effect of guest molecules, metal ions and linker length on the assembly of chiral [2+2] metallomacrocycles: solution studies and crystal structures, M. A. Houghton, A. Bilyk, M. M. Harding, P. Turner, T. W. Hambley, *Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions*, **1997**, *15*, 2725-2733.

106. Reversible five-component assembly of a [2]catenane from a chiral metallomacrocyclic and a dinaphthocrown ether, A. C. Try, M. M. Harding, D. G. Hamilton, J. K. M. Sanders, *Chemical Communications*, **1998**, 6, 723-724.
107. Reversible synthesis of pi-associated [2]catenanes by ring-closing metathesis: towards dynamic combinatorial libraries of catenanes, D. G. Hamilton, N. Feeder, S. J. Teat, J. K. M. Sanders, *New Journal of Chemistry*, **1998**, 22, 10, 1019-1021.
108. An amphiphilic folding molecule that undergoes an irreversible conformational change, J. Q. Nguyen, B. L. Iverson, *Journal of the American Chemical Society*, **1999**, 121, 11, 2639-2640.
109. Macrocyclization and molecular interlocking via Mitsunobu alkylation: Highlighting the role of C-H center dot center dot center dot O interactions in templating, J. G. Hansen, N. Feeder, D. G. Hamilton, M. J. Gunter, J. Becher, J. K. M. Sanders, *Organic Letters*, **2000**, 2, 4, 449-452.
110. Macrocyclic aromatic ether-imide-sulfones: Versatile supramolecular receptors with extreme thermochemical and oxidative stability, H. M. Colquhoun, D. J. Williams, Z. Zhu, *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, 124, 45, 13346-13347.
111. Extreme complementarity in a Macrocyclic-Tweezer complex, H. M. Colquhoun, Z. X. Zhu, D. J. Williams, *Organic Letters*, **2003**, 5, 23, 4353-4356.
112. Synthesis, structure and photophysics of neutral pi-associated [2]catenanes, D. G. Hamilton, J. E. Davies, L. Prodi, J. K. M. Sanders, *Chemistry-a European Journal*, **1998**, 4, 4, 608-620.
113. Synthesis of macrocycles and an unusually asymmetric [2]catenane via templated acetylenic couplings, D. G. Hamilton, L. Prodi, N. Feeder, J. K. M. Sanders, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1*, **1999**, 8, 1057-1065.
114. Synthesis and post-assembly modification of some functionalised, neutral pi-associated [2]catenanes, Q. Zhang, D. G. Hamilton, N. Feeder, S. J. Teat, J. M. Goodman, J. K. M. Sanders, *New Journal of Chemistry*, **1999**, 23, 9, 897-903.
115. Neutral π -associated porphyrin [2]catenanes, M. J. Gunter, S. M. Farquhar, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2003**, 1, 19, 3450-3457.
116. Spontaneous colorimetric sensing of the positional isomers of dihydroxynaphthalene in a 1D organogel matrix, P. Mukhopadhyay, Y. Iwashita, M. Shirakawa, S. Kawano, N. Fujita, S. Shinkai, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, 45, 10, 1592-1595.
117. Tunable columnar mesophases utilizing C_2 symmetric aromatic donor-acceptor complexes, J. J. Reczek, K. R. Villazor, V. Lynch, T. M. Swager, B. L. Iverson, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, 24, 7995-8002.
118. Changing DNA grooves - A 1,4,5,8-naphthalene tetracarboxylic diimide bis-intercalator with the linker (β -ala)₃-lys in the minor groove, V. Guelev, S. Sorey, D. W. Hoffman, B. L. Iverson, *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, 124, 12, 2864-2865.
119. Synthesis and DNA binding studies of bis-intercalators with a novel spiro-cyclic linker, Y. J. Chu, V. Lynch, B. L. Iverson, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 23, 5536-5548.
120. Excited doublet states of electrochemically generated aromatic imide and diimide radical anions, D. Gosztola, M. P. Niemczyk, W. Svec, A. S. Lukas, M. R. Wasielewski, *Journal of Physical Chemistry A*, **2000**, 104, 28, 6545-6551.
121. Photophysical and electrochemical characterisation of the interactions between components in neutral pi-associated [2]catenanes, D. G. Hamilton, M. Montalti, L. Prodi, M. Fontani, P. Zanello, J. K. M. Sanders, *Chemistry-a European Journal*, **2000**, 6, 4, 608-617.
122. Energy, charge, and spin transport in molecules and self-assembled nanostructures inspired by photosynthesis, M. R. Wasielewski, *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71, 14, 5051-5066.
123. A triad based on an iridium(III) bisterpyridine complex leading to a charge-separated state with a 120- μ s lifetime at room temperature, L. Flamigni, E. Baranoff, J. P. Collin, J. P. Sauvage, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, 12, 25, 6592-6606.
124. Photoinduced electron-transfer processes of tetrathiafulvalene-(spacer)-(naphthalenediimide)-(spacer)-tetrathiafulvalene triads in solution, X. F. Guo, Z. H. Gan, H. X. Luo, Y. Araki, D. Q. Zhang, D. B. Zhu, O. Ito, *Journal of Physical Chemistry A*, **2003**, 107, 46, 9747-9753.
125. Electron transfer in a hydrogen-bonded assembly consisting of porphyrin-diimide, A. Osuka, R. Yoneshima, H. Shiratori, T. Okada, S. Taniguchi, N. Mataga, *Chemical Communications*, **1998**, 15, 1567-1568.
126. Multistep Photochemical Charge Separation in Rod-like Molecules Based on Aromatic Imides and Diimides, S. R. Greenfield, W. A. Svec, D. Gosztola, M. R. Wasielewski, *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, 118, 6767-6777.
127. *Artificial Enzymes*, Ed. R. Breslow, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
128. Rapid screening of a receptor with molecular memory, J. M. Lavin, K. D. Shimizu, *Organic Letters*, **2006**, 8, 11, 2389-2392.

129. A conformationally programmable ligand, Y. S. Chong, M. D. Smith, K. D. Shimizu, *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*, 30, 7463-7464.
130. Molecules with shape memory based on restricted rotation, D. S. Choi, Y. S. Chong, D. Whitehead, K. D. Shimizu, *Organic Letters*, **2001**, *3*, 23, 3757-3760.
131. Self-assembly of naphthalene diimides into cylindrical microstructures, M. Tomasulo, D. M. Naistat, A. J. P. White, D. J. Williams, F. M. Raymo, *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 34, 5695-5698.
132. Convergent Functional Groups. 15. Synthetic and Structural Studies of Large and Rigid Molecular Clefts, K. D. Shimizu, T. M. Dewey, J. Rebek, *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, *116*, 5145-5149.
133. Terminologie anglaise signifiant que la réaction a été faite sans isolation des intermédiaires.
134. Synthèse de précurseurs de systèmes supramoléculaires commutables dynamiques, S. Ulrich, *Mémoire de D.E.A., Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux et Université Louis Pasteur, Strasbourg, 2005*.
135. Modulating charge transfer through cyclic D,L- α -peptide self-assembly, W. S. Horne, N. Ashkenasy, M. R. Ghadiri, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, *11*, 4, 1137-1144.
136. Ce produit a été préparé par une autre méthode (voir partie expérimentale).
137. Efficient and mild microwave-assisted stepwise functionalization of naphthalenediimide with alpha-amino acids, P. Pengo, G. D. Pantos, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, *71*, 18, 7063-7066.
138. The Reduction of Esters with Sodium Borohydride, M. S. Brown, H. Rapoport, *Journal of Organic Chemistry*, **1963**, *28*, 3261-3263.
139. Yeung, Warkentin, *Canadian Journal of Chemistry*, **1980**, *58*, 22, 2386.
140. Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones, D. B. Dess, J. C. Martin, *Journal of Organic Chemistry*, **1983**, *48*, 4155-4156.
141. Synthesis of side-chain functionalised ligands for the generation of quartet receptor arrays via self-assembly of [2x2] grid complexes, P. Tielmann, A. Marchal, J.-M. Lehn, *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 37, 6349-6353.
142. R. S. Macomber, *A complete introduction to modern NMR spectroscopy*, John Wiley & Sons, Inc, New-York, **1998**.
143. J. B. Lambert, E. P. Mazzola, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Pearson Education Inc.
144. Guest binding and new self-assembly of bisporphyrins, T. Haino, T. Fujii, Y. Fukazawa, *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, *71*, 7, 2572-2580.
145. Simple Molecular Machines: Chemically Driven Unthreading and Rethreading of a [2]Pseudorotaxane, R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, S. J. Langford, S. Menzer, L. Prodi, J. F. Stoddart, M. Venturi, D. J. Williams, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1996**, *35*, 9, 978-981.
146. π - π stacking-induced cooperativity in copper(I) complexes with phenanthroline ligands, M. Meyer, A. M. Albrecht-Gary, C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, *Inorganic Chemistry*, **1999**, *38*, 10, 2279-2287.
147. Polynuclear Zinc(II) Complexes with Large Polyazacycloalkanes. 2. Equilibrium Studies and Crystal Structure of the Binuclear Complex $[Zn_2LCl_2](Cl)ClO_4 \cdot H_2O$ (L = 1,4,7,10,13,16,19,22-Octaazacyclotetrasosan), A. Bencini, A. Bianchi, P. Dapporto, E. Garcia-España, M. Micheloni, P. Paoletti, *Inorganic Chemistry*, **1989**, *28*, 1188-1191.
148. Il est à noter que cette valeur comporte une erreur non déterminée étant donné que la valeur référence de l'association entre le zinc et l'hexacyclène a été mesurée dans un milieu aqueux alors que les études décrites ici ont été réalisées en milieu organique.
149. Homo- and heteroduplex complexes containing terpyridine-type ligands and Zn^{2+} , F. Dumitru, E. Petit, A. van der Lee, M. Barboiu, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2005**, *21*, 4255-4262.
150. Protonic and temperature modulation of constituent expression by component selection in a dynamic combinatorial library of imines, N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 6, 1715-1722.
151. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry, J.-M. Lehn, *Chemical Society Reviews*, **2007**, *36*, 2, 151-160.
152. Le groupe TBDMS a été introduit à partir de 63 selon les conditions suivantes : TBDMS-Cl, DMAP, DCM, t.a., 96%.
153. One-Pot Oxidative Esterification and Amidation of Aldehydes, K. Ekoue-Kovi, C. Wolf, *Chemistry A European Journal*, **2008**, *14*, 6302-6315.
154. Coordinative, conformational and motional behaviour of triazine-based ligand strands on binding of Pb(II) cations, J. Ramirez, A.-M. Stadler, L. Brelot, J.-M. Lehn, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8402-8410.
155. Dynamic chemical devices. Single and double strand switching in ion-controlled folding of linear ligands, M. Barboiu, J. M. Lehn, *Revista De Chimie*, **2006**, *57*, 9, 909-914.
156. A. M. Stadler, J.-M. Lehn, Unpublished results.

157. Version 6.1, 1998, V. P. Solov'ev, Moscow University.
158. Polyvalent interactions in biological systems: Implications for design and use of multivalent ligands and inhibitors, M. Mammen, S. K. Choi, G. M. Whitesides, *Angewandte Chemie-International Edition*, **1998**, 37, 20, 2755-2794.
159. Positive allosteric systems designed on dynamic supramolecular scaffolds: Toward switching and amplification of guest affinity and selectivity, S. Shinkai, M. Ikeda, A. Sugasaki, M. Takeuchi, *Accounts of Chemical Research*, **2001**, 34, 6, 494-503.
160. Ru(II)-cornered coordination cage that senses guest inclusion by color change, K. Yamashita, M. Kawano, M. Fujita, *Chemical Communications*, **2007**, 40, 4102-4103.
161. Ionic perylenetetracarboxydiimides: Highly fluorescent and water-soluble dyes for biolabeling, J. Q. Qu, C. Kohl, M. Pottek, K. Mullen, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, 43, 12, 1528-1531.
162. Towards highly fluorescent and water-soluble perylene dyes, C. Kohl, T. Weil, J. Q. Qu, K. Mullen, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, 10, 21, 5297-5310.
163. Photophysics of a water-soluble rylene dye: Comparison with other fluorescent molecules for biological applications, A. Margineanu, J. Hofkens, M. Cotlet, S. Habuchi, A. Stefan, J. Q. Qu, C. Kohl, K. Mullen, J. Vercammen, Y. Engelborghs, T. Gensch, F. C. De Schryver, *Journal of Physical Chemistry B*, **2004**, 108, 32, 12242-12251.
164. Perylene bisimide dimers as fluorescent "Glue" for DNA and for base-mismatch detection, D. Baumstark, H. A. Wagenknecht, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, 47, 14, 2612-2614.
165. Water-soluble green perylenediimide (PDI) dyes as potential sensitizers for photodynamic therapy, F. Yukruk, A. L. Dogan, H. Canpinar, D. Guc, E. U. Akkaya, *Organic Letters*, **2005**, 7, 14, 2885-2887.
166. Biomimetic chemistry, R. Breslow, *Pure and Applied Chemistry*, **1994**, 66, 8, 1573-1582.
167. Biomimetic reactions catalyzed by cyclodextrins and their derivatives, R. Breslow, S. D. Dong, *Chemical Reviews*, **1998**, 98, 5, 1997-2011.
168. Synthetic hydrogen bonding receptors as models of transacylase enzymes, P. Tecilla, V. Jubian, A. D. Hamilton, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 2, 435-448.
169. Artificial Enzymes, Y. Murakami, J.-i. Kikuchi, Y. Hisaeda, O. Hayashida, *Chemical Reviews*, **1996**, 96, 721-758.
170. Enzyme models: design and selection, S. J. Rowan, J. K. M. Sanders, *Current Opinion in Chemical Biology*, **1997**, 1, 483-490.
171. Supramolecular catalysis in transition, J. K. M. Sanders, *Chemistry-a European Journal*, **1998**, 4, 8, 1378-1383.
172. J. K. M. Sanders, *Supramolecular catalysis in transition, Supramolecular Science: Where It Is and Where It Is Going*, Ed. R. Ungaro, Kluwer Academic Publishers, **1998**.
173. Binding Forces and Catalysis. The Use of Bipyridyl-Metal Chelation to Enhance Reaction Rates, J. Rebek, T. Costello, R. Wattle, *Journal of the American Chemical Society*, **1985**, 107, 7487-7493.
174. Binding Forces, Equilibria, and Rates: New Models for Enzymic Catalysis, J. Rebek, *Accounts of Chemical Research*, **1984**, 17, 258-264.
175. Dynamic combinatorial chemistry and virtual combinatorial libraries, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **1999**, 5, 9, 2455-2463.
176. Dynamic combinatorial chemistry: Substrate H-bonding directed assembly of receptors based on bipyridine-metal complexes, I. Huc, M. J. Krische, D. P. Funeriu, J.-M. Lehn, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **1999**, 9, 1415-1420.
177. Induced fit selection of a barbiturate receptor from a dynamic structural and conformational/configurational library, V. Berl, I. Huc, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *European Journal of Organic Chemistry*, **1999**, 11, 3089-3094.
178. Selective product amplification of thymine photodimer by recognition-directed supramolecular assistance, W. G. Skene, V. Berl, H. Risler, R. Houry, J.-M. Lehn, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2006**, 4, 19, 3652-3663.
179. Supramolecular control of the template-induced selective photodimerization of 4-methyl-7-O-hexylcoumarin, W. G. Skene, E. Couzigne, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2003**, 9, 22, 5560-5566.
180. Photorelease of an organic molecule in solution: Light-triggered blockage of a hydrogen-bonding receptor site, Y. Molard, D. M. Bassani, J. P. Desvergne, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, J. H. R. Tucker, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2005**, 44, 7, 1072-1075.
181. Cooperative control of ion and molecular recognition by molecular assembling, T. Nabeshima, T. Takahashi, T. Hanami, A. Kikuchi, T. Kawabe, Y. Yano, *Journal of Organic Chemistry*, **1998**, 63, 12, 3802-3803.

CHAPITRE VII : VERS LA COMMUTATION FONCTIONNELLE PAR LE CONTROLE DE RESEAUX CONSTITUTIONNELS

I. INTRODUCTION	273
A. DE LA CHIMIE SUPRAMOLECULAIRE A LA CHIMIE DES SYSTEMES.....	273
B. POSITIONNEMENT DU PROJET.....	276
II. RESEAUX CONSTITUTIONNELS DYNAMIQUES DE COMMULATEURS METALLO- CONTROLES	276
A. ETUDE THERMODYNAMIQUE DU SYSTEME.....	277
B. EFFET DE LA PRESENCE D'UN SUBSTRAT AROMATIQUE.....	279
C. REGULATION DE LA CONSTITUTION DU SYSTEME PAR L'UTILISATION DE RESEAUX SELECTIFS	281
D. VERS UN CONTROLE REVERSIBLE D'UNE FONCTION PAR LA MANIPULATION DE RESEAUX CONSTITUTIONNELS	284
III. CONCLUSION	286
IV. REFERENCES.....	287

I. Introduction

A. De la chimie supramoléculaire à la chimie des systèmes

La chimie supramoléculaire consiste en l'étude d'assemblées de molécules liées entre elles par des interactions non covalentes.¹⁻³ Son développement a donc conduit à l'élaboration de systèmes chimiques complexes^{4, 5} qui peuvent être définis comme étant un ensemble de molécules interagissant selon des algorithmes définis. La complexité de ces ensembles est liée à la constitution du système, i.e. au nombre de composants du mélange, ainsi qu'à la nature des algorithmes régissant les interactions intermoléculaires liant les assemblages entre eux.^{6, 7} La complexité générée par l'élaboration de systèmes permet, en explorant les relations constitutionnelles, de dépasser la seule complexité structurale moléculaire atteignable par la synthèse organique. Cela ouvre un champ d'étude considérable, tel que par exemple la conception de systèmes fonctionnels où diverses fonctions peuvent être contrôlées par la gestion de réseaux constitutionnels.^{8, 9}

La chimie dynamique constitutionnelle¹⁰ étudie justement les systèmes dynamiques générés spontanément à partir d'espèces moléculaires pouvant s'auto-assembler et se désassembler¹¹ par le biais d'interactions supramoléculaires, dynamiques par essence,^{1, 12, 13} et/ou de liaisons covalentes réversibles (voir chapitre I).¹⁴⁻¹⁶ Des phénomènes complexes liés à la nature des systèmes peuvent ainsi émerger : auto-reconnaissance,¹⁷⁻¹⁹ sélection (voir chapitre IV),^{20, 21} adaptation (voir chapitre IV),^{10, 20, 21} oscillation,²² réplication,²³⁻²⁶ etc. L'obtention de bibliothèques fonctionnelles se fait en concevant les constituants moléculaires de telle façon qu'au moins un assemblage soit fonctionnel, c'est-à-dire qu'il possède une fonction détectable et/ou exploitable.²⁷

Afin de générer des systèmes fonctionnels, il paraît ainsi important de pouvoir contrôler l'expression d'une bibliothèque dynamique de composés moléculaires. On peut remarquer ici que les commutateurs présentés dans les chapitres précédents sont justement des outils permettant de contrôler l'expression de systèmes constitutionnellement dynamiques, moléculaires ou supramoléculaires. Les différents mécanismes conduisant à l'émergence d'une constitution particulière peuvent être classifiés de la façon suivante :

- *Mécanisme direct* : L'ajout ou le retrait d'un composé induit, par le principe de Le Chatelier,²⁸ l'expression de la combinaison la plus apte à interagir avec la cible ajoutée. Ceci constitue le cas idéal de la chimie dynamique combinatoire^{14, 16} où la bibliothèque reste dans un état virtuel¹⁶ et où seule la combinaison ayant la meilleure affinité pour la cible est exprimée suite à l'ajout de cette dernière (Figure VII, 1).

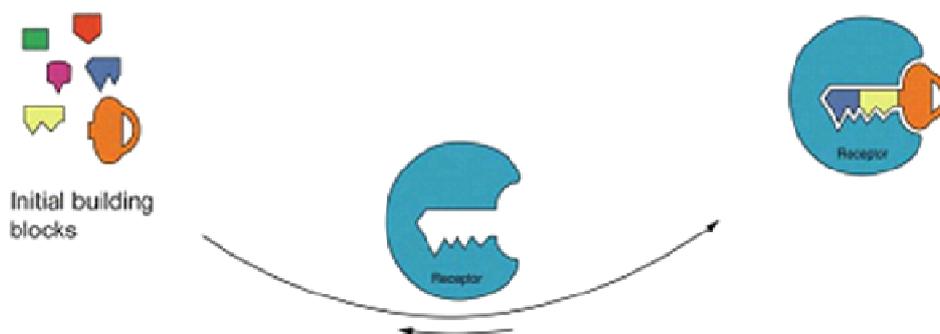


Figure VII, 1 : Illustration de l'effet d'un récepteur sur la composition d'un système chimique dynamique. La bibliothèque s'adapte en amplifiant l'espèce la plus apte à interagir avec le substrat ajoutée au système.¹⁰

L'exemple, déjà mentionné dans le chapitre I, de la formation des hélicates circulaires utilise justement ce mécanisme direct (Figure VII, 2).^{29, 30}

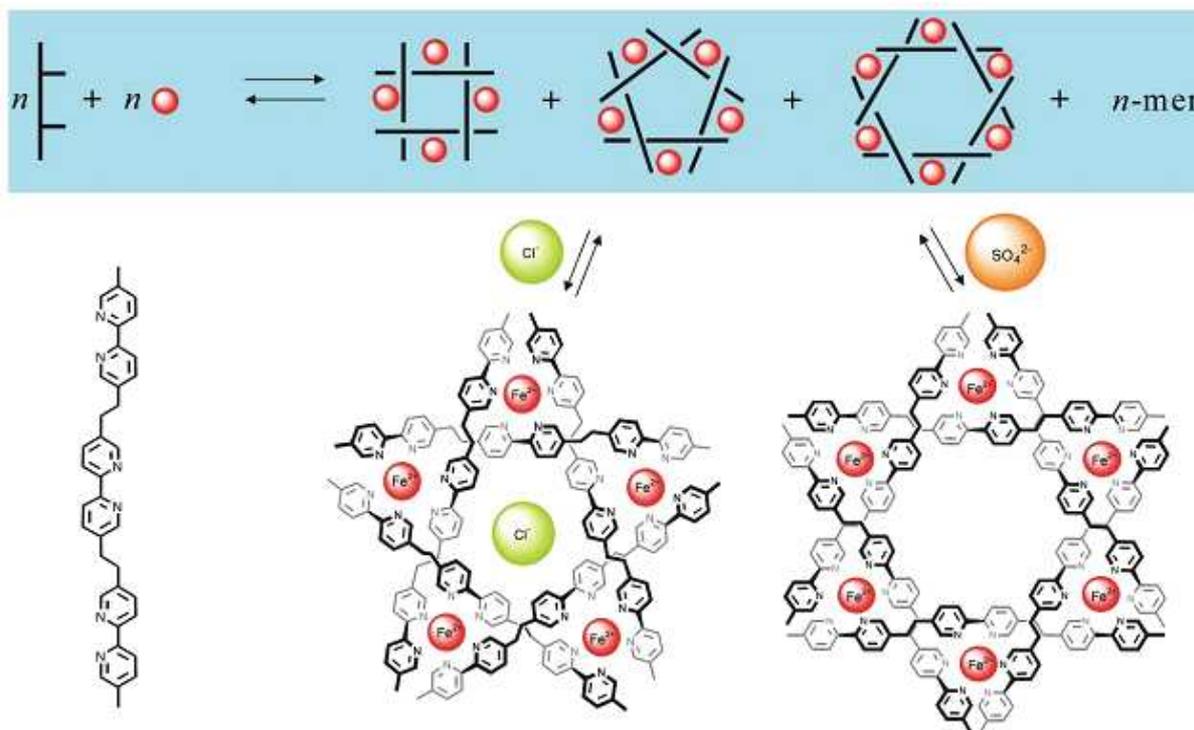


Figure VII, 2 : Bibliothèque dynamique (virtuelle) d'hélicates circulaires exprimant différentes constitution en fonction de l'anion utilisé.¹⁰

L'exemple de la commutation constitutionnelle présenté dans le chapitre III constitue une autre illustration de contrôle direct, opéré dans ce cas par la manipulation de la morphologie des composants, de la constitution d'un système dynamique.³¹

- **Mécanisme indirect** : L'existence, au sein d'un système, de relations réciproques agoniste-antagoniste³² permet de lier toutes les espèces exprimées entre elles. Une perturbation du système peut ainsi se propager par l'utilisation de ces réseaux constitutionnels. Certaines espèces sont donc affectées de façon indirecte par le stimulus. En d'autres termes, ce mécanisme peut être considéré comme un cas d'« allostérie intermoléculaire ». Etant donné que différents types de bibliothèques dynamiques peuvent être décrites,³³ il est nécessaire de détailler plus précisément les mécanismes de contrôle indirect pouvant avoir lieu :
 - Dans un système où tous les éléments de la bibliothèque ne sont pas exprimés (par exemple une bibliothèque comprenant deux ligands et qu'un seul sel métallique), le stimulus chimique peut provoquer la destruction d'un assemblage au profit d'un autre. Ceci est illustré par les exemples de mouvement moléculaire³⁴⁻³⁸ où la modification de l'affinité d'un ligand pour le cation métallique, modulée par des séquences de protonation et de déprotonation, résulte en des processus de complexation/décomplexation de l'autre ligand présent dans la bibliothèque (Figure VII, 3).³⁹

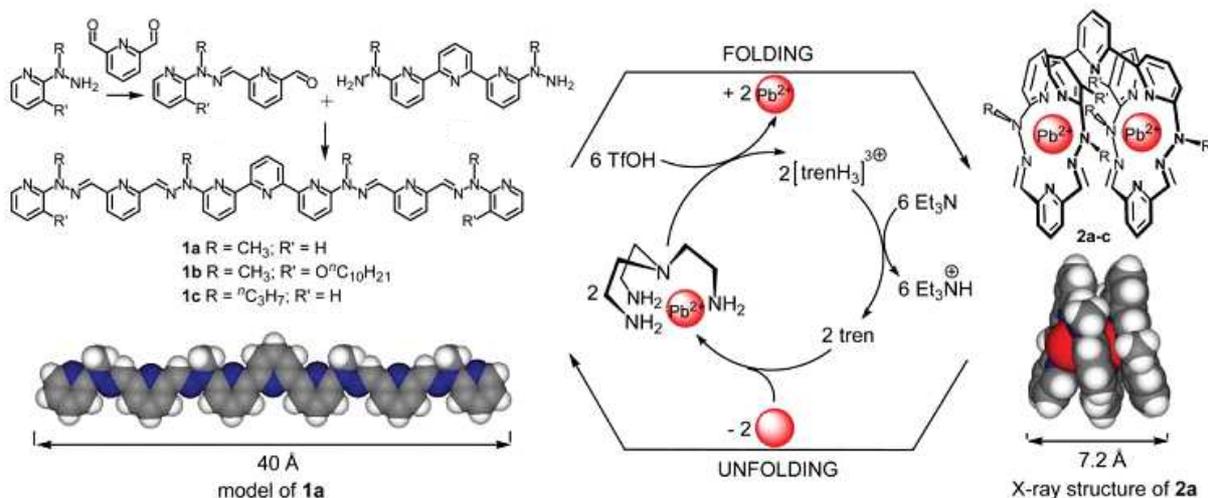


Figure VII, 3 : Mouvements moléculaires de contraction/extension contrôlés de façon indirecte par des séquences de protonation/déprotonation.³⁵

Les exemples d'adaptation constitutionnelle reportés dans le chapitre IV montrent également qu'une espèce peut être rendue instable et se décomposer au profit d'une autre qui émerge ainsi de la bibliothèque suite à l'ajout d'un sel métallique qui induit une modification de la forme d'une molécule.

- Dans un système où cette fois tous les éléments de la bibliothèque sont exprimés (par exemple une bibliothèque de complexe métallique de type ML comprenant le même nombre de ligands que de sels métalliques), l'application d'un stimulus chimique peut modifier l'état de tout le système par une réorganisation constitutionnelle. L'étude décrite dans ce chapitre illustre, par des résultats expérimentaux, ce mécanisme.

Il est à noter que la délimitation entre les deux principaux mécanismes, direct et indirect, n'est pas toujours franche et des effets de régulation indirecte peuvent apparaître dans certaines conditions dans le premier cas. Il a ainsi déjà été mentionné dans le chapitre I que la concentration pouvait induire des comportements complexes et influencer la constitution d'un système dynamique.^{33, 40-43} Ces comportements sont justement dus à l'existence de réseaux constitutionnels. Un autre exemple est basé sur l'ajout de peptides au sein d'une bibliothèque dynamique de colorants qui induit une perturbation par l'association préférentielle avec un des éléments de la bibliothèque.⁴⁴ Etant donné que la bibliothèque n'est pas dans un état virtuel, il a été montré que la perturbation se propage à tout le système. Ce comportement complexe a finalement pu être utilisé afin de permettre, à partir de la détermination de l'état constitutionnel de la bibliothèque qui peut être faite par une analyse colorimétrique multipoint, d'identifier le peptide qui est présent (Figure VII, 4).^{44, 45}

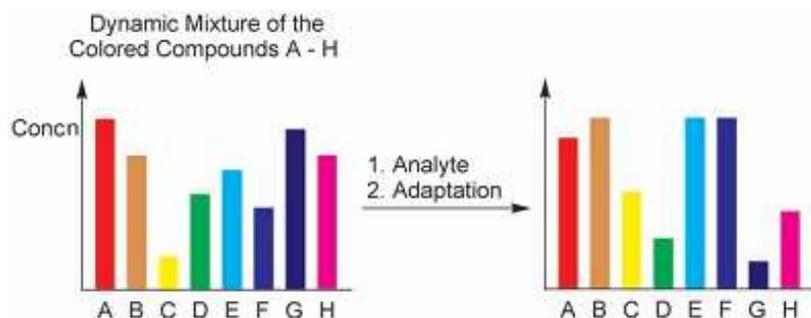


Figure VII, 4 : Illustration de l'adaptation constitutionnelle d'un système suite à l'ajout d'un substrat qui se traduit par une réponse optique.⁴⁴

Le développement d'outils et de méthodes permettant le contrôle de la constitution d'un système dynamique et l'association d'une fonction propre à chaque constitution peuvent permettre d'envisager le développement d'une logique constitution-fonction qui est à la chimie dynamique constitutionnelle ce que la logique structure-activité est à la chimie moléculaire.

B. Positionnement du projet

Il est proposé ici de concevoir et d'étudier un système composé de deux ligands, un commutateur morphologique dialdéhyde (voir chapitre II) et une pince commutable de 2^{ème} génération (voir chapitre VI), et de deux sels métalliques différents qui peuvent tous interagir entre eux afin de former les complexes métalliques correspondants. Les caractéristiques thermodynamiques des processus de complexation font que les complexes métalliques exprimés sont liés entre eux, i.e. que l'existence de l'un est liée de façon réciproque à l'existence d'un autre, établissant ainsi des réseaux constitutionnels. L'analyse de la constitution adoptée par ce système à l'équilibre thermodynamique pourra ainsi fournir des informations sur les réseaux majoritaires dirigeant le système.

Etant donné les possibilités d'auto-assemblage, par formation de liaisons imines, du commutateur dialdéhyde avec différentes diamines et l'influence réciproque, dont l'existence a été démontrée dans le chapitre IV, entre la diamine et le cation métallique, la question se pose de savoir quelles pourraient être les conséquences de ce processus d'auto-assemblage covalent sur l'auto-organisation du système dynamique. Il est ainsi envisagé que la perturbation induite par cet auto-assemblage puisse se traduire, par l'utilisation de réseaux constitutionnels, en une réorganisation de la bibliothèque.

L'intérêt principal de l'utilisation des pinces moléculaires commutables de 2^{ème} génération réside dans leurs capacités à générer des complexes d'inclusion présentant des propriétés optiques spécifiques (voir chapitre VI). Les propriétés colorimétriques sont en effet particulièrement intéressantes. Elles sont notamment intensément utilisées dans des dispositifs moléculaires qui permettent de traduire des événements microscopiques de reconnaissance en information exploitable.⁴⁶ Il a également été démontré que des phases ordonnées peuvent présenter des propriétés optiques particulières reflétant l'organisation moléculaire locale.⁴⁷⁻⁴⁹ L'emploi des pinces de 2^{ème} génération pourrait ici servir à signaler un état constitutionnel particulier du système par une propriété optique.

Le projet décrit dans ce chapitre porte donc sur l'étude des mécanismes de régulation indirecte de systèmes dynamiques par un processus d'auto-assemblage covalent avec pour but le développement d'outils et de méthodes originales permettant un contrôle fonctionnel par l'utilisation maîtrisée d'une dynamique constitutionnelle.

II. Réseaux constitutionnels dynamiques de commutateurs métallo-contrôlés

Etant donné que la reconnaissance de substrat aromatique exercé par la pince **M.43** est dépendante de la nature de l'ion métallique (voir chapitre VI) et que l'affinité des métallo-macrocycles **M.4-Me.N₂X** (X est un groupe générique) pour un cation métallique est directement affectée par la nature de la diamine **N₂X**, il est envisageable qu'une bibliothèque de ces différents complexes métalliques constitue un système dont la constitution peut être fortement régulée par la diamine ajoutée.

A. Etude thermodynamique du système

Comme il a précédemment été démontré, une bibliothèque de complexes métallique **M.4-Me** peut être générée par un mélange des composants (ligands et sels métalliques) et l'équilibre thermodynamique est ensuite atteint très rapidement et à température ambiante dans les cas utilisant le zinc(II) et le plomb(II), et après chauffage dans les cas utilisant le mercure(II). Il est proposé ici d'utiliser la dynamique métal-ligand des complexes métalliques **M.43** afin de générer une bibliothèque incorporant des ligands **4-Me** et **43** et deux sels métalliques différents.

Le mélange équimolaire de **4-Me**, **43b**, triflate de zinc et de triflate de plomb conduit à l'équilibre thermodynamique défini par la présence de 44% de **Zn.43b**, 44% de **Pb.4-Me**, 6% de **Pb.43b** et 6% de **Zn.4-Me** (Figure VII, 5 et VII, 8).

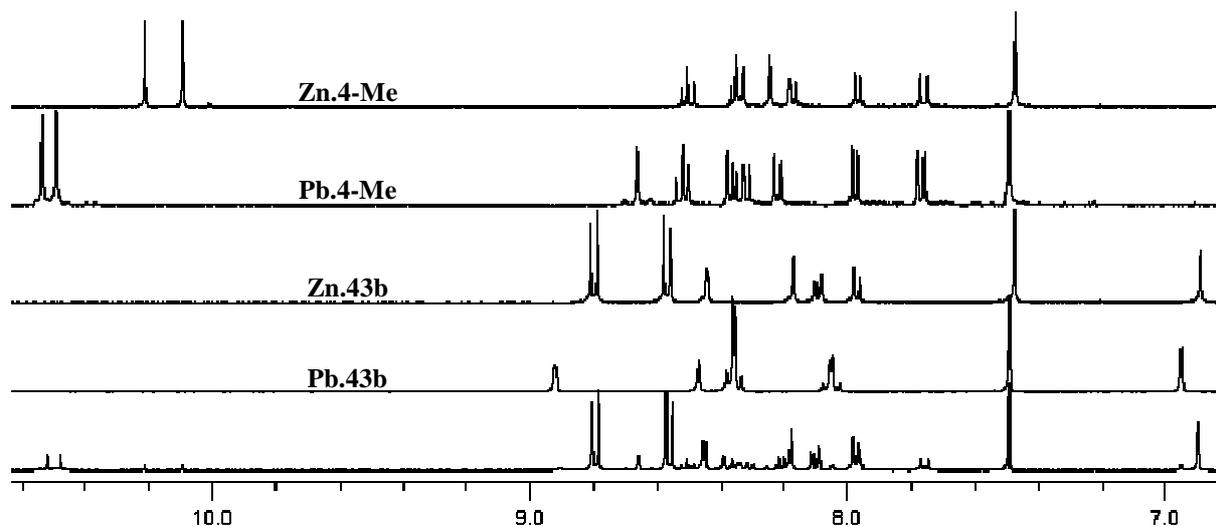


Figure VII, 5 : Spectres NMR ^1H de la bibliothèque constituée d'un mélange équimolaire de **4-Me**, **43b**, triflate de zinc et triflate de plomb, à 5 mM de chaque espèce dans $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4. De bas en haut: bibliothèque à l'équilibre thermodynamique, **Pb.43b**, **Zn.43b**, **Pb.4-Me**, **Zn.4-Me**.

Etant donné que les complexes sont formés quantitativement et que la seule stoechiométrie possible est M/L: 1/1 (voir chapitre VI), cela implique que certaines espèces sont liées entre elles. Ainsi, l'existence de **Pb.43b** induit nécessairement la présence dans les mêmes proportions de **Zn.4-Me**. De même, l'existence de **Zn.43b** induit nécessairement la présence dans les mêmes proportions de **Pb.4-Me**. Des relations agonistes-antagonistes peuvent ainsi être définies (Figure VII, 6).^{32, 50}

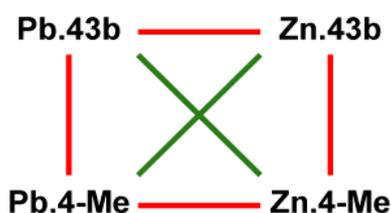


Figure VII, 6 : Représentation des relations réciproques existant entre les quatre différents complexes métalliques pouvant être exprimés par le système. Les traits verts représentent une relation agoniste alors que les traits rouges représentent une relation antagoniste.

Etant donné que les constantes d'association du ligand **4-Me** ont été précédemment étudiées dans le chapitre IV, l'étude de l'équilibre entre les espèces liées permet de quantifier la préférence du ligand **43b** pour un type de cation métallique (Figure VII, 7).



$$K_{f, M_1 L_1} = \frac{(M_1 L_1)}{(M_1) \cdot (L_1)}$$



$$K = \frac{(Pb.4-Me) \cdot (Zn.43b)}{(Zn.4-Me) \cdot (Pb.43b)} = 53,8 = \frac{K_{f, Pb.4-Me} \cdot K_{f, Zn.43b}}{K_{f, Zn.4-Me} \cdot K_{f, Pb.43b}}$$

Figure VII, 7 : Analyse des équilibres présents au sein du système dynamique entre les différents groupes d'espèces liées. K_f désigne les constantes de formation des complexes métalliques ML à partir de M et de L.

La différence énergétique entre les complexes métalliques **Pb.4-Me** et **Zn.4-Me** n'est que de 0,2 kcal.mol⁻¹ (voir chapitre IV). En effet, il a été montré que $K_{f, Pb.4-Me}/K_{f, Zn.4-Me} = 0,7$, témoignant ainsi de la légère préférence du dialdéhyde **4-Me** pour la formation de **Zn.4-Me**. La forte préférence observée lors de l'analyse de la bibliothèque pour les complexes métalliques **Zn.43b** et **Pb.4-Me** ne peut donc provenir que du ligand **43b** qui doit ainsi avoir une préférence marquée pour la formation du complexe métallique de zinc par rapport à celui de plomb. En effet, le traitement analytique des compositions mesurées à l'équilibre thermodynamique de la bibliothèque démontre que $K_{f, Zn.43b}/K_{f, Pb.43b} \approx 77$. Le complexe de zinc **Zn.43b** est donc environ 77 fois plus stable que **Pb.43b**, ce qui correspond à une différence énergétique de ca. 2,6 kcal.mol⁻¹ alors que la différence n'était que de 0,2 kcal.mol⁻¹ pour le ligand **4-Me**. Ceci a pour origine principale une différence d'énergie de coordination. En effet, des études sur les ligands modèles ne comportant pas les groupes NDI, et dont les structures cristallines sont décrites dans le chapitre VI, montrent clairement que le complexe de zinc est plus stable que le complexe de plomb.⁵¹

La bibliothèque constituée d'un mélange équimolaire de ligands **4-Me**, **43b** et de sels métalliques Zn(OTf)₂ et Pb(OTf)₂ n'est donc pas isoénergétique et deux complexes métalliques liés sont majoritairement formés (Figure VII, 8).

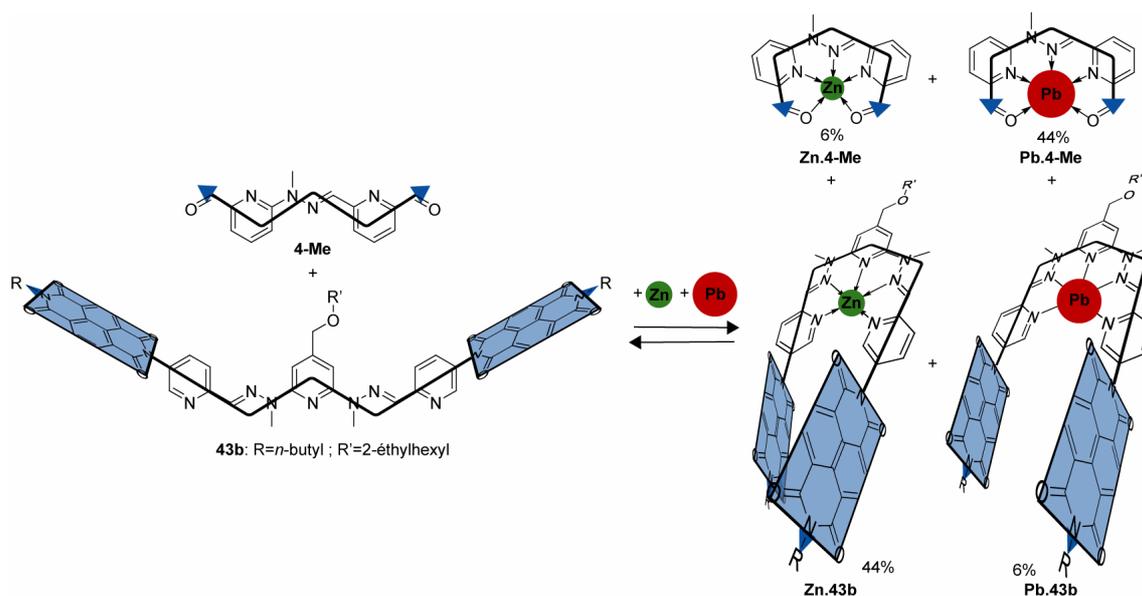


Figure VII, 8 : Formation de la bibliothèque de complexes métalliques à partir des ligands **4-Me** et **43b** et des sels métalliques Zn(OTf)₂ et Pb(OTf)₂.

On peut ainsi dire que parmi les deux relations agonistes détaillées dans la figure VII, 6, celle reliant **Zn.43b** et **Pb.4-Me** est celle qui dirige le système dans son état thermodynamique

B. Effet de la présence d'un substrat aromatique

Comme il a été démontré dans le chapitre VI, l'inclusion de substrat aromatique au sein de la pince est fortement régulée de façon allostérique par la nature du cation métallique.

L'effet de la présence d'un substrat aromatique sur la constitution du système a été étudié. Le pyrène a été choisi car c'est celui qui présente les constantes d'équilibres de formation de complexe d'inclusion les plus grandes (voir chapitre VI). L'analyse par spectroscopie RMN ^1H montre que l'ajout d'un équivalent de pyrène à la bibliothèque précédemment décrite induit l'augmentation de la proportion du complexe métallique **Zn.4-Me** de 6 à 9% (Figure VII, 9 et VII, 10).

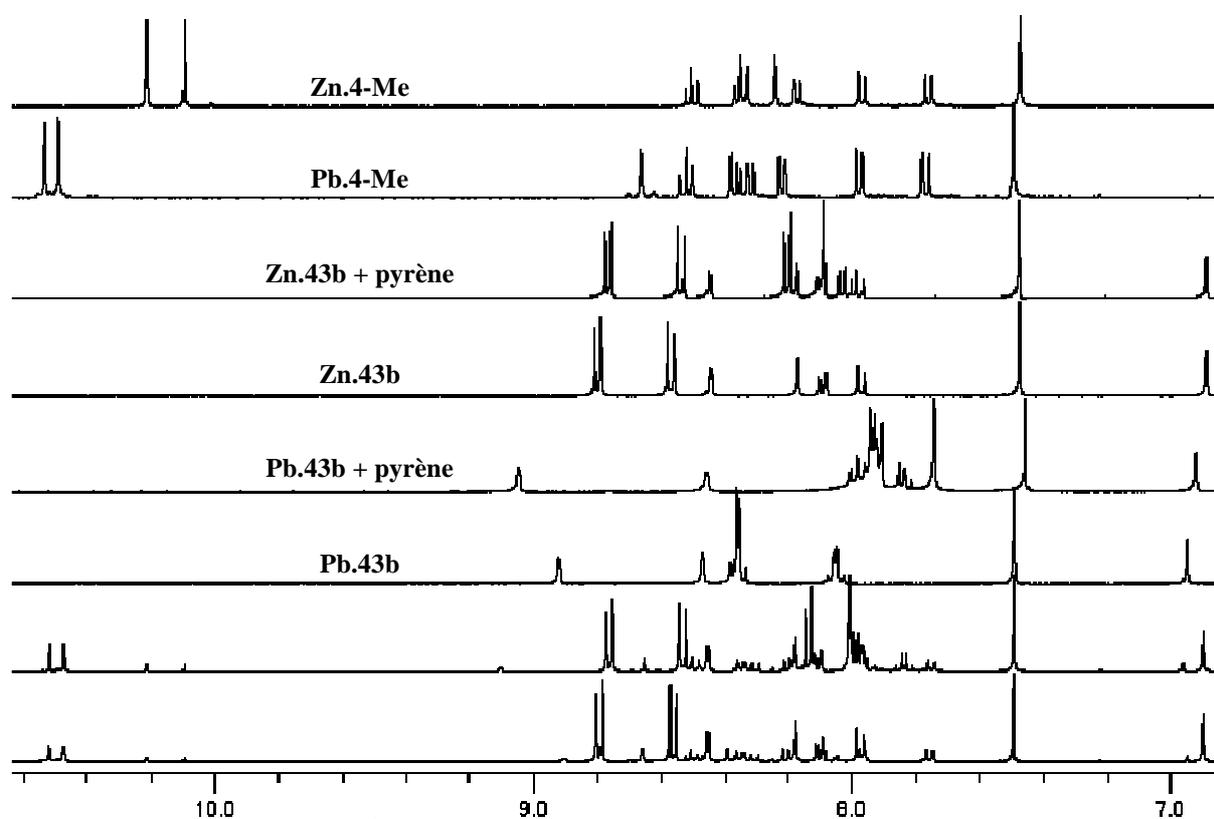


Figure VII, 9 : Spectres RMN ^1H montrant l'influence de la présence d'un substrat sur la composition de la bibliothèque de complexes métalliques ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4). De bas en haut: bibliothèque après 4 heures à température ambiante, bibliothèque après l'ajout d'un équivalent de pyrène, **Pb.43b**, **Pb.43b** avec 1,0 équivalent de pyrène, **Zn.43b**, **Zn.43b** avec 1,0 équivalent de pyrène, **Pb.4-Me**, **Zn.4-Me**.

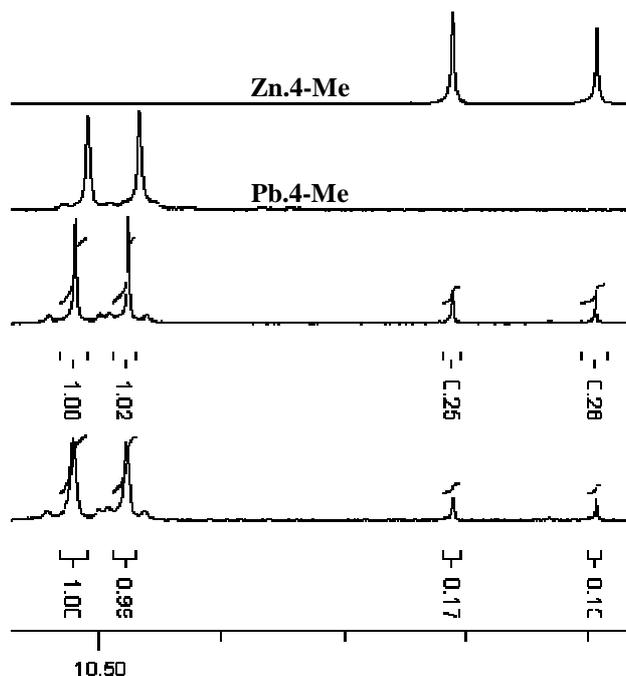


Figure VII, 10 : Zoom des spectres RMN ^1H montrant l'influence de la présence d'un substrat sur la composition de la bibliothèque de complexes métalliques ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4). De bas en haut: bibliothèque après 4 heures à température ambiante, bibliothèque après l'ajout d'un équivalent de pyrène, **Pb.4-Me**, **Zn.4-Me**.

En suivant le principe de Le Chatelier,²⁸ le système a donc réagi à la contrainte que représente l'ajout d'une molécule par un réajustement de la composition des espèces présentes en équilibre thermodynamique. Le complexe métallique **Zn.4-Me** étant lié au complexe **Pb.43b** et ce dernier étant celui interagissant le mieux avec le pyrène, il est tout à fait justifié de penser que la réorganisation du système s'est faite en vue de favoriser le complexe **Pb.43b** qui est le composant de la bibliothèque le plus apte à interagir avec la cible introduite dans le mélange. En utilisant la méthode de traitement analytique décrite dans la figure VII, 5, on obtient cette fois $K_{f,\text{Zn.43b}}/K_{f,\text{Pb.43b}} \approx 30$, ce qui correspond à une différence énergétique de $2,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Ceci démontre que la présence du pyrène a donc induit, par inclusion, la stabilisation du complexe métallique **Pb.43b** qui se trouve être amplifié par rapport à la situation initiale. L'augmentation observée de la proportion de **Zn.4-Me** est donc due à l'amplification de **Pb.43b**. Les mécanismes d'amplification de ces deux espèces sont ainsi « indirect » pour la première et « direct » pour la seconde (voir la terminologie présentée lors de l'introduction de ce chapitre).

Du point de vue des propriétés optiques, l'ajout du substrat aromatique n'a que de faibles conséquences sur la couleur du système. Alors que le système initial comprenant les complexes métalliques est jaune, l'ajout d'un équivalent de pyrène ou l'ajout d'un équivalent de 9,10-diméthylanthracène n'induit qu'une très faible coloration en rouge et vert respectivement (Figure VII, 11).

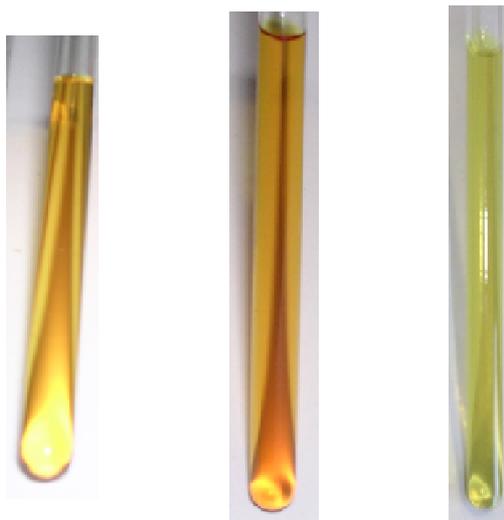


Figure VII, 11 : Propriétés optiques de la bibliothèque initiale de complexe métalliques (gauche) et après l'ajout d'un équivalent de pyrène (milieu) ou de 9,10-diméthylanthracène (droite).

Ces légères colorations qui apparaissent sont bien entendu le résultat de l'interaction entre la pince **Pb.43b** et le substrat aromatique (voir chapitre VI). La faible proportion de ce complexe au sein du système explique le faible changement de couleur observé après l'ajout du substrat aromatique.

L'existence d'une préférence inhérente du système pour générer les complexes métalliques ne pouvant pas interagir avec le substrat et le fait que la stabilisation de ces structures soit plus importante que l'énergie d'inclusion des substrats au sein des complexes métalliques structurellement capables d'inclure une molécule fait que cette bibliothèque peut être qualifiée de constitutionnellement rigide puisque ne subissant que de faibles changements constitutionnels et optiques suite à l'ajout de substrat aromatique.

C. Régulation de la constitution du système par l'utilisation de réseaux sélectifs

Comme cela a été développé en détail dans le chapitre IV, la préférence du ligand **4-Me** pour un ion métallique peut être considérablement modulée par l'ajout d'une diamine qui, après condensation et formation du métallo-macrocycle correspondant **M.4-Me.N₂X**, confère des caractéristiques propres à cette structure qui se reflètent dans les préférences envers les cations métalliques. Il a ainsi été démontré que l'utilisation de la diamine **N₂C₃** induit une forte préférence pour le métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₃** aux dépens de **Pb.4-Me.N₂C₃**.

L'ajout d'un équivalent de diamine **N₂C₃** à la bibliothèque de complexe métallique et de substrat aromatique précédemment décrite résulte en une complète réorganisation du système. L'analyse effectuée par spectroscopie RMN ¹H du système à l'équilibre thermodynamique montre la présence majoritaire du métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₃** et du complexe métallique **Pb.43b** (Figure VII, 12 et VII, 13).

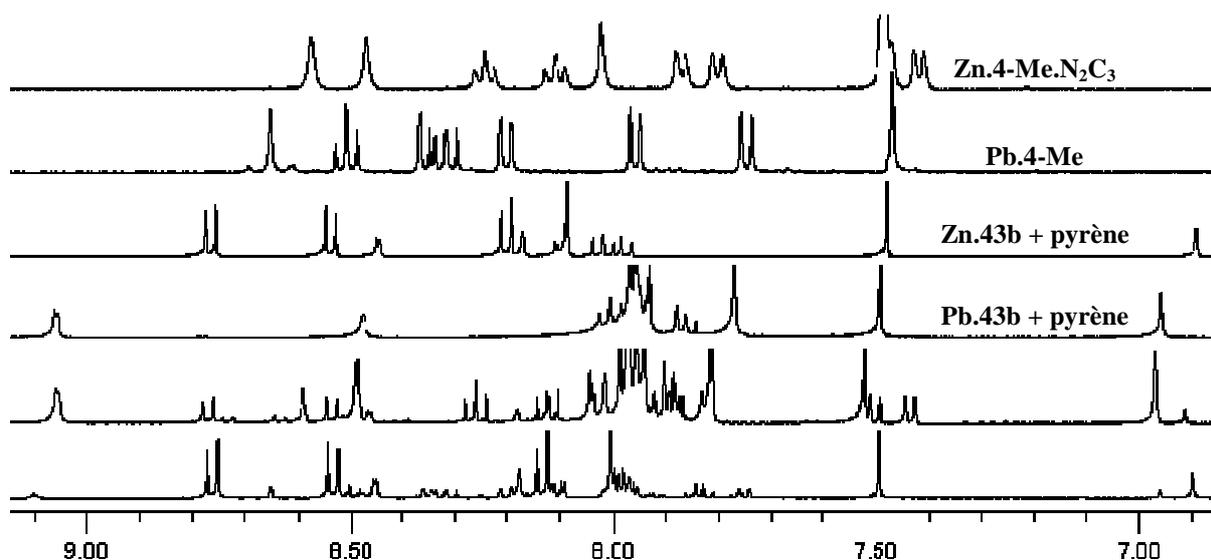


Figure VII, 12 : Spectres RMN ^1H montrant l'influence d'une diamine sur la composition des bibliothèques de complexes métalliques étudiées ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4). De bas en haut: bibliothèque de complexes métallique avec 1,0 équivalent de pyrène, après ajout d'un équivalent de 1,3-diaminopropane N_2C_3 et chauffage à 60°C pendant 6 jours, **Pb.43b** avec 1,0 équivalent de pyrène, **Zn.43b** avec 1,0 équivalent de pyrène, **Pb.4-Me**, métallo-macrocycle [1+1] **Zn.4-Me.N₂C₃**.

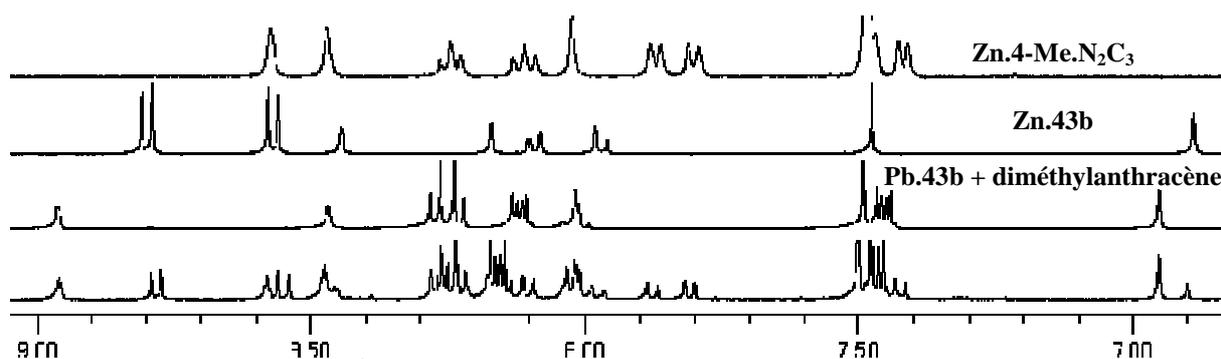


Figure VII, 13 : Spectre RMN ^1H montrant l'influence d'une diamine sur la composition des bibliothèques de complexes métalliques étudiées ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4). De bas en haut: bibliothèque de complexes métallique avec 1,0 équivalent de 9,10-diméthylanthracène et après l'ajout d'un équivalent de 1,3-diaminopropane N_2C_3 et chauffage à 60°C pendant 6 jours, **Pb.43b** avec 1,0 équivalent de 9,10-diméthylanthracène, **Zn.43b**, métallo-macrocycle [1+1] **Zn.4-Me.N₂C₃**.

Dans les deux cas, on observe que les produits liés **Pb.43b** et **Zn.4-Me.N₂C₃** sont chacun présent à hauteur de 44% molaire. L'ajout de la diamine N_2C_3 a donc induit, par réaction de condensation et formation d'imine, la formation préférentielle du métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₃**. Le plomb libéré s'est par conséquent associé avec le ligand restant, à savoir **43b**, générant ainsi la formation de **Pb.43b** (Figure VII, 14). Là encore, on observe ainsi des conséquences directes et indirectes de la présence de la diamine sur les espèces présentes dans le système.

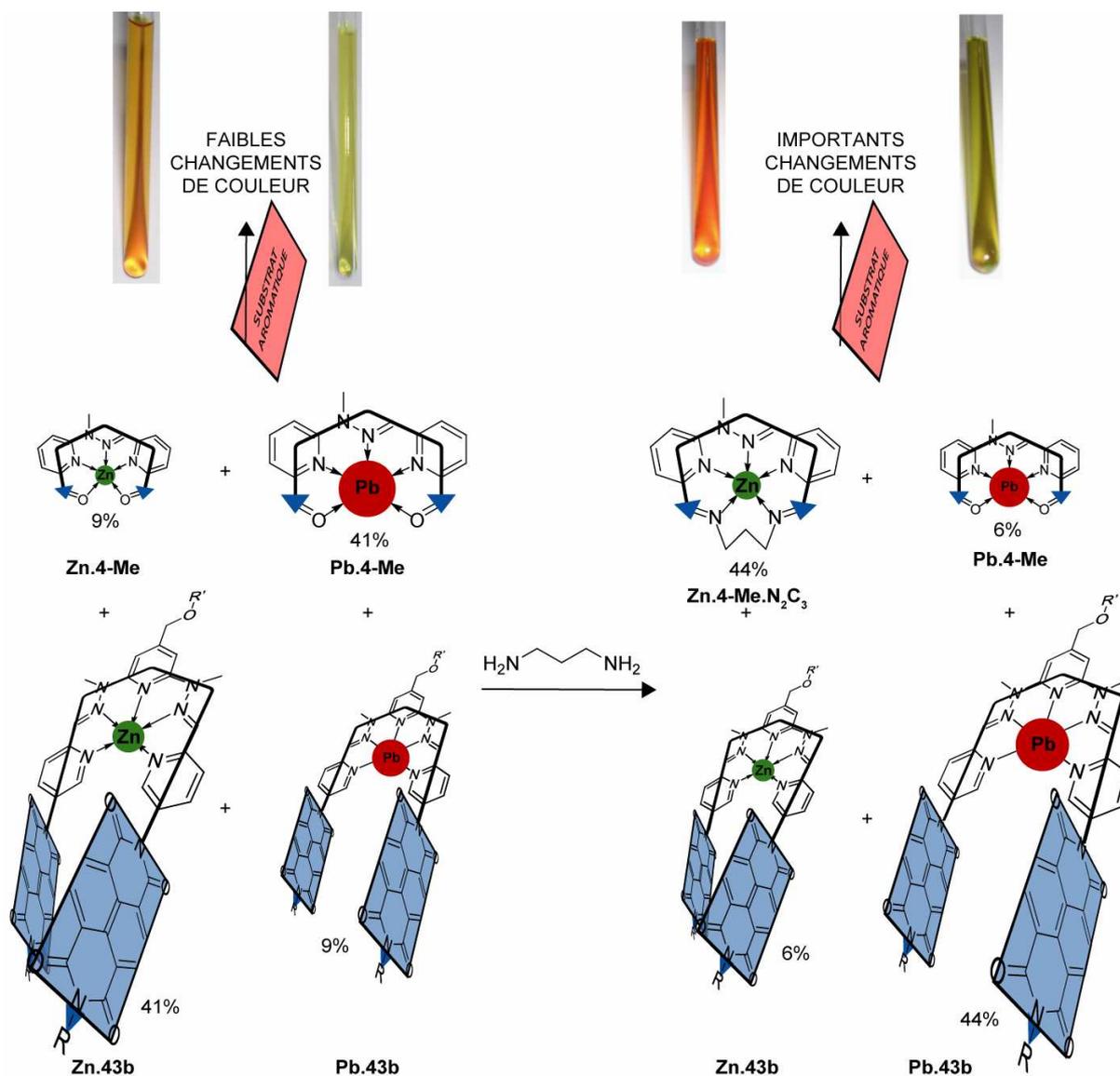


Figure VII, 14 : Influence de la présence de la diamine N_2C_3 sur l'état constitutionnel du système dynamique et propriétés optiques correspondantes. Il est important de noter qu'un équivalent de substrat aromatique (pyrène ou 9,10-diméthylantracène) est également présent dans la bibliothèque. Les photos rapportant les couleurs observées correspondent au système comprenant le pyrène (gauche) et le 9,10-diméthylantracène (droite). R=n-butyl ; R'=2-éthylhexyl.

Grâce aux précédentes analyses, la différence énergétique entre **Pb.43b** et **Zn.43b** lorsque ces derniers sont en présence d'un équivalent de pyrène est connue, ce qui fait qu'en appliquant le modèle décrit dans la figure VII, 5 à cette situation, il est possible de déterminer le rapport $K_{f,Zn.4-Me.N_2C_3}/K_{f,Pb.4-Me.N_2C_3}$. L'analyse des intégrations mesurées sur les spectres RMN 1H donne $K_{f,Zn.4-Me.N_2C_3}/K_{f,Pb.4-Me.N_2C_3} = 1610$, ce qui correspond à une valeur de 4,4 kcal.mol⁻¹. Cette valeur est tout à fait cohérente avec le profil énergétique des métallo-macrocycles précédemment déterminé (voir chapitre IV).

La réorganisation du système se traduit également par un changement des propriétés optiques. Ainsi l'échantillon comprenant le pyrène devient très nettement rouge et celui contenant le 9,10-diméthylantracène devient vert (Figure VII, 14). Ces couleurs sont caractéristiques des complexes d'inclusion entre le substrat aromatique et la pince moléculaire **Pb.43b** (voir chapitre VI). Cette observation témoigne donc du réarrangement constitutionnel induit par la présence de la diamine.

Ces résultats démontrent donc qu'une réorganisation du système s'opère suite à l'ajout de la diamine qui modifie les préférences relatives des ligands vis-à-vis des cations métalliques disponibles dans le milieu. Cette adaptation constitutionnelle se traduit également par des modifications de propriétés optiques détectables visuellement. L'état structural de la pince moléculaire (forme en « U » fermée dans le cas de **Zn.43** et forme en « U » ouverte dans le cas de **Pb.43**) est donc contrôlé de façon indirecte par la diamine. Ce mécanisme constitue une réelle innovation par rapport à la voie classique de contrôle direct de ce type de paramètre structural fin régulant une fonction.^{52, 53}

D. Vers un contrôle réversible d'une fonction par la manipulation de réseaux constitutionnels

Etant donné que les liaisons imines sont réversibles, il serait très intéressant de trouver un stimulus qui permette de rompre et de reformer ces liaisons afin de pouvoir diriger, de façon réversible, la constitution du système, et donc les propriétés optiques qui en découlent. Comme décrit dans le chapitre I, les équilibres de formation des imines sont dépendants du pH.⁵⁴ Cela nous a ainsi naturellement amené à envisager un contrôle de leurs formations par l'utilisation d'acide et de base.³²

L'addition d'acide triflique au métallo-macrocycle **Zn.4-Me.N₂C₃** n'induit pas la rupture des imines, même après chauffage de la solution. Cependant, il a été observé que l'ajout de 2,0 équivalents d'acide triflique au métallo-macrocycle **Pb.4-Me.N₂O** induit l'hydrolyse complète des imines. Cette différence de comportement témoigne probablement de la stabilité plus grande de **Zn.4-Me.N₂C₃** par rapport à **Pb.4-Me.N₂O**.

Afin de tester l'hypothèse de contrôle réversible de la constitution par la manipulation de réseaux constitutionnels, une bibliothèque composée en quantité équimolaire de **4-Me**, **43b**, Zn(OTf)₂, Pb(OTf)₂ et de pyrène a été réalisée (l'état constitutionnel thermodynamique de cette bibliothèque a été précédemment décrit) et 1,0 équivalent de diamine **N₂O** a été ajouté. L'analyse par spectroscopie RMN ¹H montre la formation quantitative, et conforme avec ce qui est connu de la préférence induite par cette diamine envers les cation métallique (voir chapitre IV), de **Zn.43b** et de **Pb.4-Me.N₂O** (Figure VII, 15).

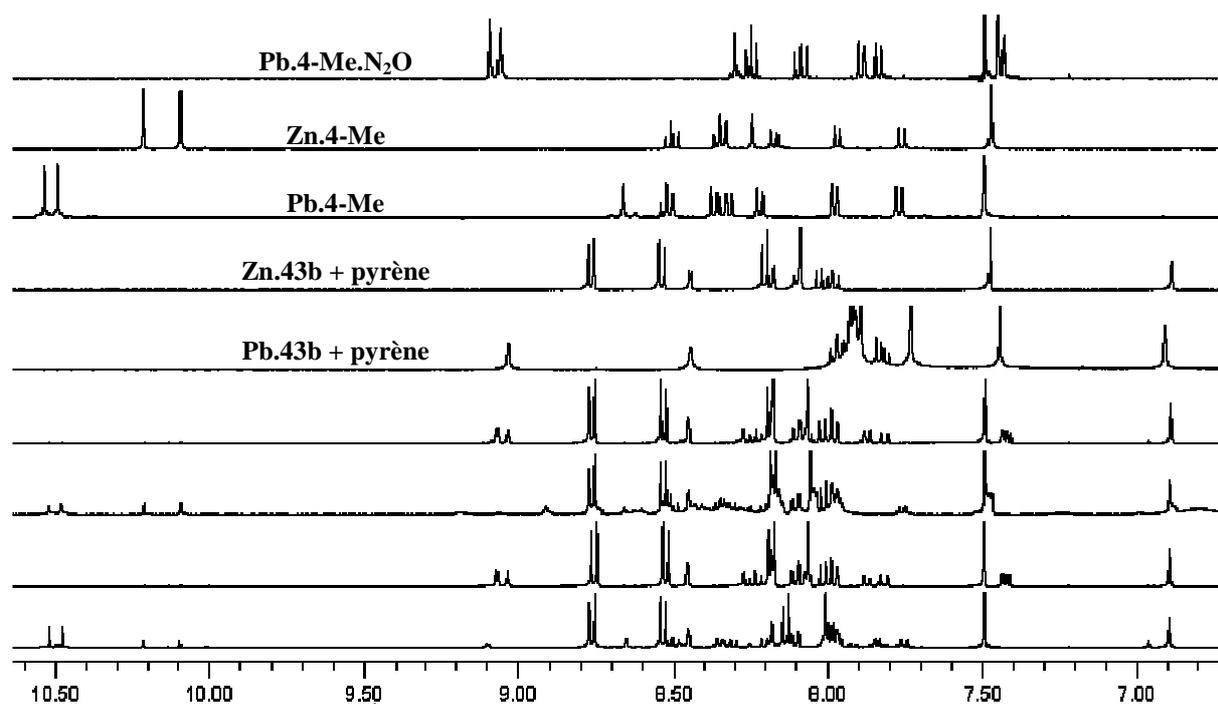


Figure VII, 15 : Spectres RMN ^1H montrant le contrôle constitutionnel réversible de la bibliothèque induit par des séquences d'ajout d'acide et de base ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4). De bas en haut: bibliothèque initiale composée d'un mélange équimolaire de **4-Me**, **43b**, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ et de pyrène, 2 jours après l'ajout d'un équivalent de diamine N_2O , après l'ajout de 2,0 équivalents d'acide triflique, après l'ajout de 2,0 équivalents de triéthylamine, **Pb.43b** avec 1,0 équivalent de pyrène, **Zn.43b** avec 1,0 équivalent de pyrène, **Pb.4-Me**, **Zn.4-Me**, métallo-macrocycle [1+1] **Pb.4-Me.N₂O**.

L'ajout de 2,0 équivalents d'acide triflique à cette bibliothèque auto-organisée induit l'hydrolyse des liaisons imine et la reformation du mélange initial de quatre composés, **Pb.4-Me**, **Zn.43b**, **Pb.43b** et **Zn.4-Me**. L'ajout ultérieure de 2,0 équivalents de triéthylamine induit la réorganisation du système en un mélange exclusif de **Zn.43b** et **Pb.4-Me.N₂O** suite à la reformation des imines (Figure VII, 16).

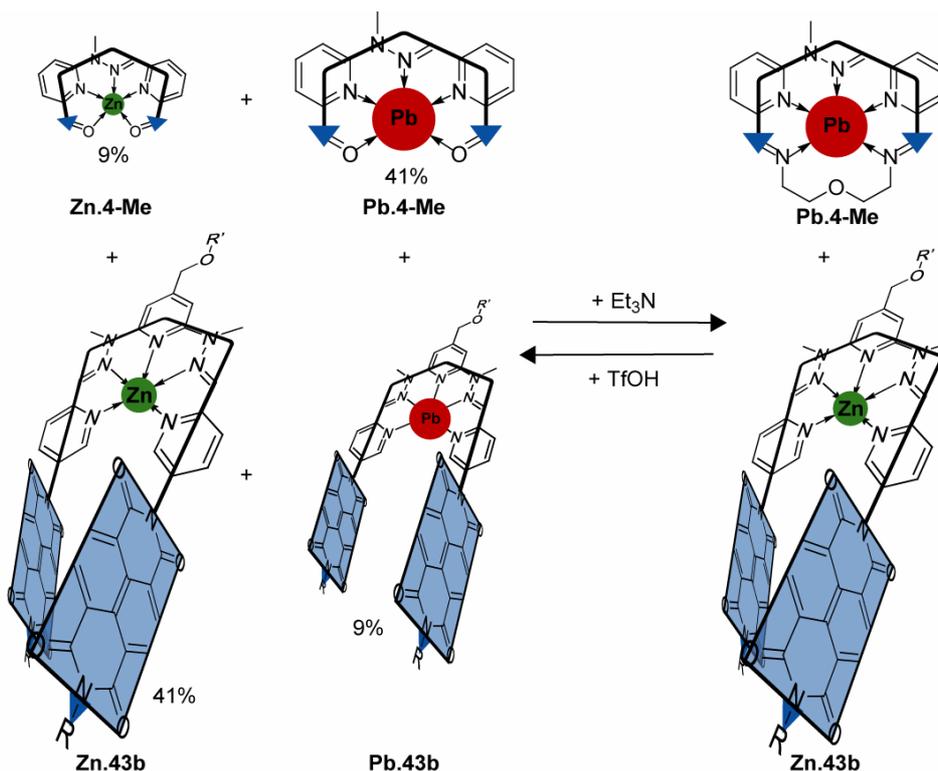


Figure VII, 16 : Représentation de la commutation réversible opérée par des séquences d'ajout d'acide et de base. Les systèmes utilisés contiennent un équivalent de pyrène, non représenté ici. La première commutation est bien entendu opérée par l'ajout d'un équivalent de N_2O (voir texte).

Cette expérience démontre donc que le contrôle des processus d'assemblage et de désassemblage d'une liaison covalente réversible permet de contrôler de manière réversible la constitution de bibliothèques dynamiques complexes au travers de réseaux constitutionnels spécifiques.

III. Conclusion

Cette étude a montré qu'il est possible d'élaborer des systèmes dynamiques dont la constitution peut être contrôlée, par l'usage de réseaux spécifiques, afin de moduler la fonction exprimée par le système.

Il a ainsi été démontré qu'il est possible d'utiliser ces réseaux dans le but de contrôler, de manière indirecte, l'ouverture et la fermeture d'une pince moléculaire par un processus d'auto-assemblage covalent, qui peut lui-même être contrôlé par le pH du milieu.

L'existence de relations constitution-fonction illustre ainsi l'intérêt de pouvoir contrôler la constitution de systèmes dynamiques.

IV. Références

1. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
2. Supramolecular Chemistry, J.-M. Lehn, *Science*, **1993**, 260, 1762-1763.
3. Supramolecular Chemistry - Scope and Perspectives. Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture), J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1988**, 27, 89-112.
4. Systems chemistry, R. F. Ludlow, S. Otto, *Chemical Society Reviews*, **2008**, 37, 1, 101-108.
5. Systems chemistry: Pattern formation in random dynamic combinatorial libraries, P. T. Corbett, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, 46, 46, 8858-8861.
6. Exploring complex networks, S. H. Strogatz, *Nature*, **2001**, 410, 6825, 268-276.
7. Programmed chemical systems: Multiple subprograms and multiple processing/expression of molecular information, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2000**, 6, 12, 2097-2102.
8. Systems biology - Customized signaling circuits, P. M. Pryciak, *Science*, **2008**, 319, 5869, 1489-1490.
9. Simplicity in biology, U. Alon, *Nature*, **2007**, 446, 7135, 497-497.
10. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry, J.-M. Lehn, *Chemical Society Reviews*, **2007**, 36, 2, 151-160.
11. Controlled disassembling of self-assembling systems: Toward artificial molecular-level devices and machines, V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4814-4817.
12. Supramolecular recognition: On the kinetic lability of thermodynamically stable host-guest association complexes, A. J. Goshe, I. M. Steele, C. Ceccarelli, A. L. Rheingold, B. Bosnich, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4823-4829.
13. Supramolecular assembly dynamics, A. V. Davis, R. M. Yeh, K. N. Raymond, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4793-4796.
14. Dynamic combinatorial chemistry, P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J. L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chemical Reviews*, **2006**, 106, 9, 3652-3711.
15. Dynamic covalent chemistry, S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2002**, 41, 6, 898-952.
16. Dynamic combinatorial chemistry and virtual combinatorial libraries, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **1999**, 5, 9, 2455-2463.
17. Construction, substitution, and sorting of metallo-organic structures via subcomponent self-assembly, J. R. Nitschke, *Accounts of Chemical Research*, **2007**, 40, 2, 103-112.
18. Self-sorting: The exception or the rule?, A. X. Wu, L. Isaacs, *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, 125, 16, 4831-4835.
19. Self-recognition in helicate self-assembly Spontaneous formation of helical metal complexes from mixtures of ligands and metal ions, R. Krämer, J.-M. Lehn, A. Marquis-Rigault, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1993**, 90, 5394-5398.
20. Toward self-organization and complex matter, J.-M. Lehn, *Science*, **2002**, 295, 5564, 2400-2403.
21. Toward complex matter: Supramolecular chemistry and self-organization, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, 99, 8, 4763-4768.
22. Oscillations in Chemical Systems. 11. Thorough Analysis of Temporal Oscillation in the Bromate-Cerium-Malonic Acid System, R. J. Field, E. Koros, R. M. Noyes, *Journal of the American Chemical Society*, **1972**, 94, 25, 8649-8664.
23. Design of a directed molecular network, G. Ashkenasy, R. Jagasia, M. Yadav, M. R. Ghadiri, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2004**, 101, 30, 10872-10877.
24. Minimal self-replicating systems, A. Robertson, A. J. Sinclair, D. Philp, *Chemical Society Reviews*, **2000**, 29, 2, 141-152.
25. Dynamic error correction in autocatalytic peptide networks, K. Severin, D. H. Lee, J. A. Martinez, M. Vieth, M. R. Ghadiri, *Angewandte Chemie-International Edition*, **1998**, 37, 1-2, 126-128.
26. Autocatalytic networks: the transition from molecular self-replication to molecular ecosystems, D. H. Lee, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Current Opinion in Chemical Biology*, **1997**, 1, 4, 491-496.
27. Approaching supramolecular functionality, C. A. Schalley, A. Lutzen, M. Albrecht, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, 10, 5, 1072-1080.
28. Recherches Expérimentales et Théoriques sur les Equilibres Chimiques, H. L. L. Chatelier, *Annales des Mines*, **1888**, 13, 157-382.
29. Self-assembly of tetra- and hexanuclear circular helicates, B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, A. Dupont-Gervais, A. VanDorsseleer, B. Kneisel, D. Fenske, *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, 119, 45, 10956-10962.

30. Self-Assembly of a Circular Double Helicate, B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1996**, *35*, 16, 1838-1840.
31. Reversible switching between macrocyclic and polymeric states by morphological control in a constitutional dynamic system, S. Ulrich, J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, *47*, 2240-2243.
32. Protonic and temperature modulation of constituent expression by component selection in a dynamic combinatorial library of imines, N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 6, 1715-1722.
33. Adaptive behavior of dynamic combinatorial libraries generated by assembly of different building blocks, Z. Grote, R. Scopelliti, K. Severin, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2003**, *42*, 32, 3821-3825.
34. Formation of rack- and grid-type metallocsupramolecular architectures and generation of molecular motion by reversible uncoiling of helical ligand strands, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, R. Graff, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, *12*, 17, 4503-4522.
35. Reversible folding/unfolding of linear molecular strands into helical channel-like complexes upon proton-modulated binding and release of metal ions, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chemical Communications*, **2004**, 18, 2024-2025.
36. Dynamic chemical devices: Generation of reversible extension/contraction molecular motion by ion-triggered single/double helix interconversion, M. Barboiu, G. Vaughan, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2003**, *9*, 3, 763-769.
37. Self-assembly, structure, and dynamic interconversion of metallocsupramolecular architectures generated by Pb(II) binding-induced unfolding of a helical ligand, M. Barboiu, G. Vaughan, R. Graff, J.-M. Lehn, *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, *125*, 34, 10257-10265.
38. Dynamic chemical devices: Modulation of contraction/extension molecular motion by coupled-ion binding/pH change-induced structural switching, M. Barboiu, J.-M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2002**, *99*, 8, 5201-5206.
39. Dynamic chemical devices: Modulation of photophysical properties by reversible, ion-triggered, and proton-fuelled nanomechanical shape-flipping molecular motions, M. Barboiu, L. Prodi, M. Montalti, N. Zaccheroni, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, *10*, 12, 2953-2959.
40. Dynamic combinatorial chemistry: The unexpected choice of receptors by guest molecules, B. de Bruin, P. Hauwert, J. N. H. Reek, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 17, 2660-2663.
41. Selection experiments with dynamic combinatorial libraries: the importance of the target concentration, I. Saur, K. Severin, *Chemical Communications*, **2005**, 11, 1471-1473.
42. Competition between receptors in dynamic combinatorial libraries: Amplification of the fittest?, P. T. Corbett, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 26, 9390-9392.
43. The advantage of being virtual-target-induced adaptation and selection in dynamic combinatorial libraries, K. Severin, *Chemistry-a European Journal*, **2004**, *10*, 10, 2565-2580.
44. Dynamic combinatorial libraries of dye complexes as sensors, A. Buryak, K. Severin, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2005**, *44*, 48, 7935-7938.
45. A chemosensor array for the colorimetric identification of 20 natural amino acids, A. Buryak, K. Severin, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 11, 3700-3701.
46. Signaling recognition events with fluorescent sensors and switches, A. P. deSilva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chemical Reviews*, **1997**, *97*, 5, 1515-1566.
47. A thermally adjustable multicolor photochromic hydrogel, K. Matsubara, M. Watanabe, Y. Takeoka, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 10, 1688-1692.
48. Spontaneous colorimetric sensing of the positional isomers of dihydroxynaphthalene in a 1D organogel matrix, P. Mukhopadhyay, Y. Iwashita, M. Shirakawa, S. Kawano, N. Fujita, S. Shinkai, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 10, 1592-1595.
49. Visible-light-harvesting organogel composed of cholesterol-based perylene derivatives, K. Sugiyasu, N. Fujita, S. Shinkai, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, *43*, 10, 1229-1233.
50. Self-duplicating amplification in a dynamic combinatorial library, S. Xu, N. Giuseppone, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 6, 1826.
51. A. M. Stadler, J.-M. Lehn, Unpublished results.
52. Reversibly controllable guest binding in precisely defined cavities: selectivity, induced fit, and switching in novel resorcin[4]arene-based container molecules, T. Gottschalk, P. D. Jarowski, F. Diederich, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8307-8317.
53. Geometrically precisely defined multinanometer expansion/contraction motions in a resorcin[4]arene cavitand based molecular switch, V. A. Azov, A. Schlegel, F. Diederich, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2005**, *44*, 29, 4635-4638.

54. Structure-stability correlations for imine formation in aqueous solution, C. Godoy-Alcantar, A. K. Yatsimirsky, J.-M. Lehn, *Journal of Physical Organic Chemistry*, **2005**, 18, 10, 979-985.

CHAPITRE VIII : PARTIE EXPERIMENTALE – EXPERIMENTAL PART

I. GENERAL.....	291
A. SOLVENT AND CHEMICAL REAGENTS.....	291
B. CHROMATOGRAPHIC METHODS.....	291
C. ANALYTICAL METHODS AND INSTRUMENTS.....	291
II. SYNTHETIC PROCEDURES AND CHARACTERISATIONS.....	293
A. MORPHOLOGICAL SWITCHES.....	293
1. <i>Ligands</i>	293
2. <i>Metal complexes formation and characterization</i>	308
3. <i>Determination of complexation equilibrium constants by UV-Visible spectroscopy</i>	334
4. <i>Kinetic analyses of imine formation</i>	337
5. <i>Self-assembled imine acyclic compounds</i>	342
B. CYCLIC COMPOUNDS SELF-ASSEMBLED THROUGH IMINE FORMATION.....	344
1. <i>Organic macrocycles</i>	344
2. <i>Metallo-macrocycles</i>	350
a. Zinc metallo-macrocycles.....	350
b. Mercury metallo-macrocycles.....	358
c. Lead metallo-macrocycles.....	361
C. POLYMERIC COMPOUNDS SELF-ASSEMBLED THROUGH IMINE FORMATION.....	369
1. <i>¹H NMR and MALDI-TOF mass spectrometry studies</i>	369
2. <i>Characteristics of the films</i>	378
3. <i>DOSY NMR studies</i>	379
4. <i>Small Angle Neutrons Scattering (SANS) studies</i>	382
D. NMR STUDIES ON THE SYSTEM SELF-ASSEMBLED THROUGH DIELS-ALDER REACTION.....	383
E. SWITCHABLE MOLECULAR TWEEZERS.....	389
1. <i>Ligands</i>	389
a. Preparation of naphthalene monoimides.....	389
b. Preparation of NDI.....	392
c. Preparation of pyridine derivatives.....	397
d. 1 st generation switchable molecular tweezer.....	401
e. Derivatives fonctionalized at the hydrazone site.....	402
f. TPY-based derivatives.....	406
g. 2 nd generation switchable molecular tweezer.....	407
2. <i>Metal complexes</i>	429
a. 1 st generation switchable molecular tweezer and derivatives.....	429
b. 2 nd generation switchable molecular tweezer.....	440
3. <i>Inclusion complexes</i>	446
III. REFERENCES.....	453

I. General

The names of the novel compounds were generated by ChemDraw software (v 9.0). Note that, for technical reasons, the drawings depicted here do not always reflect the conformation of the molecule. The discussions about the conformational analyses can be found in the chapters.

A. Solvent and chemical reagents

All reagents were purchased from commercial suppliers and used without further purifications unless otherwise noted.

The diamine N_2C_3' was synthesized as previously described.^{1, 2} The bistricyanoethylene **btCya** was prepared by Dr. Philippe Reutenauer.³ 1,5-dimethoxynaphthalene was prepared as previously described.⁴

Water was deionized by using Millipore Elix 10 (reverse osmosis).

Anhydrous DMF and MeOH were bought from the Aldrich company.

Technical DCM was bought with amylene as stabilizer.

Toluene was either dried over sodium or passed through a column of activated alumina and copper oxide. Diethylether was dried by passing through a column of activated alumina and copper oxide. DCM was dried either over phosphorus pentachloride or by passing through a column of activated alumina and copper oxide. THF was dried either over sodium in the presence of benzophenone or by passing through a column of activated alumina and copper oxide.

Metal salts were dried by gentle heating (60°C) under vacuum for a few hours. $Pb(OTf)_2$ was kindly supplied by Dr. Adrian Mihail Stadler.

$CDCl_3^*$ denotes the use of $CDCl_3$ which was filtered through basic alumina to remove traces of acidity.

B. Chromatographic methods

Thin layer chromatography was performed with silica supported on aluminium sheets (Silica gel 60 F₂₅₄, Merck) or neutral alumina supported on aluminium sheets (Aluminium oxide 60 F₂₅₄, Merck).

Flash Column chromatography⁵ was performed using silica gel (Si 60, 40-63 μ m, Merck) or neutral alumina (Aluminium oxide 90 active neutral, Activity stage I, Merck) on a classical glass column or with a FlashPack system using prepacked columns when noted.

C. Analytical methods and instruments

Nuclear Magnetic Resonance (NMR). ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 400 spectrometer at 400 MHz. Chemical shifts are given in ppm. Residual solvent peaks were taken as reference ($CHCl_3$: 7.26 ppm, d_6 -dmsO: 2.50 ppm, CD_3CN : 1.94 ppm, CD_3OD : 3.31 ppm and CD_3NO_2 : 4.33 ppm).⁶ The coupling constants J are given in Hz. Peaks are described as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), quintet (qt), sextet (st), doublet of doublet (dd), doublet of doublet of doublet (ddd), doublet of triplet (dt), multiplet (m) and broad (br). The assigned proton is written in italic. Unless otherwise noted, spectra were recorded at 25°C.

When noted, spectra were recorded on a 500 MHz Bruker Avance 500 spectrometer at 500 MHz.

^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 400 spectrometer at 100 MHz. All spectra were measured in broadband decoupled conditions. Chemical shifts are given in ppm. Residual solvent peak were taken as reference (CHCl_3 : 77.0 ppm, d_6 -dmsO: 39.43 ppm, CD_3CN : 1.24 ppm, CD_3OD : 49.05 ppm and CD_3NO_2 : 62.8 ppm).⁶

When mixtures of solvent were used, the calibration was done using the residual solvent peak of: CD_3CN in the case of $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ mixtures and CD_3OD in the case of $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ mixtures.

2D NMR (COSY, ROESY, HSQC, HMBC) were recorded either on a Bruker Avance 400 spectrometer or, when noted, on a 500 MHz Bruker Avance 500 spectrometer.

Diffusion-ordered spectroscopy (DOSY) measurements were performed on a Bruker Avance 500 spectrometer.

Mass spectrometry. LC/MS was performed using reverse phase HPLC (C_{18} solid phase, 5 μm particles size, 2.1 x 5 mm column, eluent: H_2O with 0.01% TFA \rightarrow CH_3CN with 0.01% TFA, 0.7 mL/min flow, diode array detector) combined with a Thermo MSQ quad electrospray mass spectrometer using positive detection mode. The given value represents the largest peak. The observed pattern was always conformed to the theoretical pattern.

High Resolution ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry (HR-ESI-MS) analyses were performed on a Bruker Micro TOF mass spectrometer at the Service de Spectrométrie de Masse, Université Louis Pasteur. The given value represents the largest peak. The observed pattern was always conformed to the theoretical pattern.

MALDI-TOF analyses were performed on a Bruker AutoFlex II mass spectrometer at the Service de Spectrométrie de Masse, Université Louis Pasteur. The given value represents the largest peak. The observed pattern was always conformed to the theoretical pattern.

Direct analysis of solid was performed by MALDI-TOF analyses on a Bruker AutoFlex II (Laser N_2 , $\lambda=337$ nm, frequency 1 Hz) at a 90 ms pulsed ion extraction and a 20 kV reflectron using the positive mode detection. Calibration was performed by using a mixture of standart peptides. The given value represents the largest peak. The observed pattern was always conformed to the theoretical pattern. The sample was prepared by crashing c.a. 1 mg of product with c.a. 10 mg of matrix in a mortar. The homogeneous solid mixture was deposited on a conductive tape (Ref 9703, 3M, Radiospares) and analysis was performed.

Electronic absorption spectroscopy. Electronic absorption spectroscopy was performed on a Varian CARY 3 spectrophotometer in the UV-Visible range. A 1 cm width cuvette was used except otherwise noted. Wavelengths are reported in nm and ϵ in $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$.

X-ray crystallography. X-ray crystallography was performed at the Service de Radiocristallographie, Université Louis Pasteur. The crystals were placed in oil and a single crystal was selected, mounted on a glass fiber and placed in a low temperature nitrogen stream. The X-ray diffraction data were collected on a Nonius-Kappa-CCD diffractometer with a graphite monochromatized Mo-K_α radiation ($\lambda=0.71073$ Å), phi scans, by using a “phi-scan” type scan mode. When noted, X-ray crystallography was performed with a synchrotron source at the European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble.

Small-Angle Neutrons Scattering. Small-angle neutrons scattering experiments were carried out on the PACE spectrometer in Léon Brillouin laboratory, Saclay. The chosen incident wavelength, λ , depends on the set of experiments, as follows. For a given wavelength, the range of the amplitude of the transfer wave vector, q , was selected by changing the detector distance, D . Three sets of sample-to-detector distances and wavelength

were chosen ($D = 0.86$ m, $\lambda = 6 \pm 0.5$ Å; $D = 3$ m, $\lambda = 6 \pm 0.5$ Å; and $D = 4.7$ m, $\lambda = 6 \pm 0.5$ Å) so that the following q -ranges were respectively available : $3.63 \times 10^{-2} \leq q$ (Å⁻¹) $\leq 3.69 \times 10^{-1}$, $1.1 \times 10^{-2} \leq q$ (Å⁻¹) $\leq 1.165 \times 10^{-1}$, and $6.88 \times 10^{-3} \leq q$ (Å⁻¹) $\leq 7.32 \times 10^{-2}$. Measured intensities were calibrated to absolute values (cm⁻¹) using normalization by the attenuated direct beam classical method. Standard procedures to correct the data for the transmission, detector efficiency and backgrounds (solvent, empty cell, electronic and neutronic background) were carried out. The scattered wave vector, q , is defined by the following equation, where θ is the scattering angle:

$$q = \frac{4\pi}{\lambda} \sin \frac{\theta}{2}$$

The usual equation for absolute neutron scattering combines the intraparticle scattering $S_1(q) = V_{\text{chain}} \phi_{\text{vol}} P(q)$ form factor with the interparticle scattering $S_2(q)$ factor:

$$\begin{aligned} I(q) (\text{cm}^{-1}) &= (\Delta\rho)^2 (S_1(q) + S_2(q)) \\ &= (\Delta\rho)^2 (V_{\text{chain}} \phi_{\text{vol}} P(q) + S_2(q)) \end{aligned}$$

where $(\Delta\rho)^2 = (\rho_{\text{monomer}} - \rho_{\text{solvent}})^2$ is a contrast per unit volume between the polymer and the solvent and was determined from the known chemical composition. $\rho = \sum n_i b_i / (\sum n_i m_i v \times 1.66 \times 10^{-24})$ represents the scattering length per unit volume, b_i is the neutron scattering length of the species i , m_i the mass of species i , and v the specific volume of the monomer (which has been measured, the values being equal to 0.89 (4-Oct.N₂O₃), 0.874 (4-Oct.N₂C₅), and 0.815 (4-Me.N₂O₃) cm³/g) or the solvent (i.e., 0.67 cm³/g for CDCl₃). $P(q)$ is the form factor, $V_{\text{chain}} = Nvm \times 1.66 \times 10^{-24}$ is the volume of the N monomers (of mass m) in a chain and ϕ_{vol} is the volume fraction of monomer. In the high q -range, the scattering is assumed to arise from isolated chains; i.e., $S_2(q) = 0$, and thus $I(q) \propto P(q)$.

Elemental analyses. Elemental analyses were performed at the Service de Microanalyse, Université Louis Pasteur. Data are given in percentage.

Kinetic studies. Kinetic studies were performed by 400 MHz ¹H NMR spectroscopy. The sample spinning was set at 20 Hz.

Differential Scanning Calorimetry (DSC). Analyses were performed at Mitsui Chemicals (Japan) or at BASF ISIS-Group.

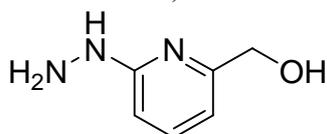
II. Synthetic procedures and characterisations

A. Morphological switches

1. Ligands

(6-hydrazinylpyridin-2-yl)methanol **1-H**

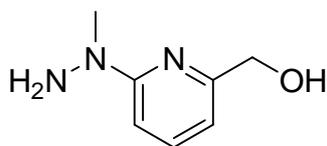
Hydrazine monohydrate (70 mL) was added to (6-bromopyridin-2-yl)methanol (1.50 g, 7.98 mmol) and the mixture was heated at 130°C under a nitrogen atmosphere overnight.



The reaction mixture was then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CHCl₃ and K₂CO₃ was added. The mixture was filtered and concentrated in vacuo. This quantitative crude product was directly used in the next step. ¹H NMR (CDCl₃): 7.48 (t, $J=8.0$, 1H), 6.60 (d, $J=8.0$, 2H), 6.18 (br, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.95 (br, 3H); ESI-MS: calculated for [C₆H₉N₃O+H]⁺ 140.0818, found 140.2437.

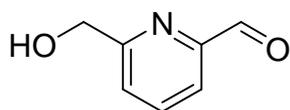
(6-(1-methylhydrazinyl)pyridin-2-yl)methanol 1-Me

Methylhydrazine (80 mL) was added to (6-bromopyridin-2-yl)methanol (1.74 g, 9.25 mmoles) and the mixture was heated at reflux under a nitrogen atmosphere overnight. The reaction mixture was then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CHCl_3 and K_2CO_3 was added. The mixture was filtered and concentrated in vacuo. This quantitative crude product was directly used in the next step. ^1H NMR (CDCl_3): 7.34 (t, $J=7.5$, 1H), 6.68 (d, $J=8.3$, 1H), 7.52 (d, $J=6.5$, 1H), 4.49 (br, 2H, CH_2), 4.18 (br, 3H), 3.12 (s, 3H, CH_3) ; ^{13}C NMR (CDCl_3): 160.1, 156.7, 137.5, 108.5, 105.1, 63.8, 40.5.



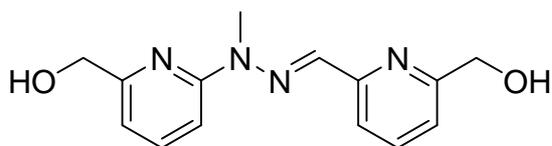
6-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbaldehyde 2

This product was prepared by a modified literature procedure.⁷ 2,6-Pyridinedimethanol (9.96 g, 71.56 mmoles) was dissolved in CHCl_3 (1 L). Manganese dioxide (6.22 g, 71.56 mmoles) was then added and the mixture was stirred at room temperature under nitrogen atmosphere. Each 2-3 days, 0.2 equivalent of manganese dioxide were added. The reaction was monitored by TLC until no further conversion was observed upon addition of manganese dioxide. The reaction mixture was then filtered through celite and purified by Flash chromatography on silica (Eluent: $\text{DCM} \rightarrow 2\% \text{MeOH}$). The resulting oily product was dried under vacuum for 24 hours to give 6.27 g (64%) of a beige solid. ^1H NMR (CDCl_3): 10.07 (s, 1H, CHO), 7.88 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 4.87 (s, 2H, CH_2) ; ^{13}C NMR (CDCl_3): 193.0 (CHO), 160.1, 151.6, 137.7, 124.8, 120.5, 64.1 (CH_2) ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2+\text{Li}]^+$ 144.0637, found 144.0653, $[\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2+\text{Na}]^+$ 160.0374, found 160.0407 ; Elemental analysis: calculated for $[\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2]$ C 61.31 H 5.14 N 10.21, found C 61.34, H 5.41, N 10.23.



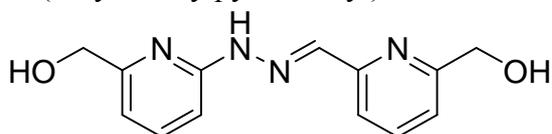
(E)-(6-((2-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)pyridin-2-yl)methanol 3-Me

(6-(1-methylhydrazinyl)pyridin-2-yl)methanol **1-Me** (1.42 g, 9.25 mmoles) was dissolved in CHCl_3 (250 mL). 6-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbaldehyde **2** (1.27 g, 9.25 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred for 2 days at room temperature under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then concentrated in vacuo. Recrystallization in Et_2O afford 2.11 g (84%) of a pale yellow solid. ^1H NMR (CD_3OD): 7.96 (d, $J=7.8$, 1H), 7.84 (t, $J=7.8$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.43 (d, $J=7.3$, 1H), 6.99 (d, $J=6.9$, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.70 (s, 3H, NCH_3) ; ^{13}C NMR (CD_3OD): 161.9, 159.9, 158.2, 156.0, 139.5, 138.9, 134.8, 120.7, 119.1, 113.8, 109.5, 66.1, 65.6, 30.0 ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ 273.1352, found 273.1351 ; Elemental analysis: calculated for $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2]$ C 61.75 H 5.92 N 20.58, found C 61.32 H 5.904 N 20.76.



(E)-(6-((2-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)hydrazono)methyl)pyridin-2-yl)methanol 3-H

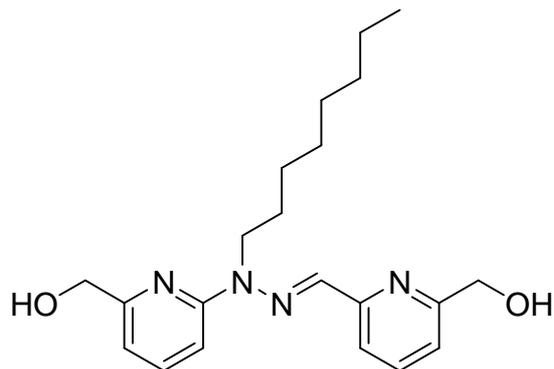
(6-hydrazinylpyridin-2-yl)methanol **1-H** (1.11 g, 7.98 mmoles) was dissolved in CHCl_3 (200 mL). 6-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbaldehyde **2** (1.09 g, 7.98 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred for 3-4 days at room temperature under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then concentrated in vacuo. Recrystallization in Et_2O



afford 1.73 g (84%) of a pale beige solid. ^1H NMR (CD_3OD): 7.96 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.4$, 1H), 7.83 (t, $J=7.8$, 1H), 7.68 (t, $J=7.6$, 1H), 7.45 (d, $J=7.6$, 1H), 7.24 (d, $J=8.0$, 1H), 6.95 (d, $J=7.2$, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.57 (s, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD): 162.0, 160.6, 157.6, 155.2, 140.0, 139.7, 138.8, 121.0, 119.5, 113.4, 107.1, 65.6, 65.5; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2+\text{Na}]^+$ 281.1014, found 281.0967.

(E)-6-((2-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)-2-octylhydrazono)methyl)pyridin-2-yl)methanol **3-Oct**

Sodium hydride (60% w/w oil dispersion, 320 mg, 7.68 mmoles) was suspended in 15 mL of anhydrous DMF. *(E)*-6-((2-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)hydrazono)methyl)pyridin-2-yl)methanol **3-H** (400 mg, 1.55 mmoles) was

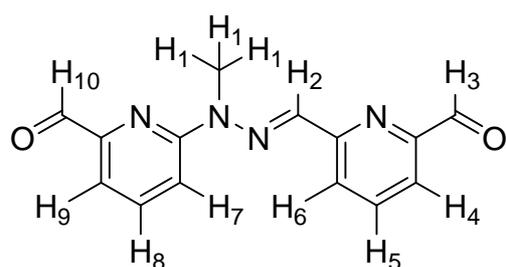


added and the reaction mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 1 hour. 1-bromooctane (267 μL , 1.55 mmoles) was slowly added to the red-brown mixture. After 3 hours, DCM and brine were added. The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. Purification by Flash chromatography on neutral alumina, deactivated with 5% water (Eluent: DCM \rightarrow 1%MeOH), gave 400 mg (70%) of a white-yellow solid. ^1H

NMR (CDCl_3^*): 7.91 (d, $J=7.6$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (t, $J=7.6$, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.14 (d, $J=7.6$, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.31 (t, $J=8.0$, 2H), 3.79 (br, 1H), 3.66 (br, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.35 (m, 10H), 0.87 (t, $J=6.8$, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3^*): 158.3, 156.5, 156.4, 154.3, 138.2, 136.9, 134.0, 119.1, 117.8, 112.0, 108.3, 64.0, 63.8, 42.2, 31.8, 29.4, 29.2, 27.2, 24.9, 22.6, 14.1; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2+\text{Na}]^+$ 393.2266, found 393.2288.

(E)-6-((2-(6-formylpyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)picolinaldehyde **4-Me**

(E)-6-((2-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)pyridin-2-yl)methanol **3-Me** (50 mg, 0.184 mmoles) and Dess-Martin periodinane (187 mg, 0.441 mmoles) were placed in a flask under a nitrogen atmosphere. Anhydrous DCM (10 mL) was

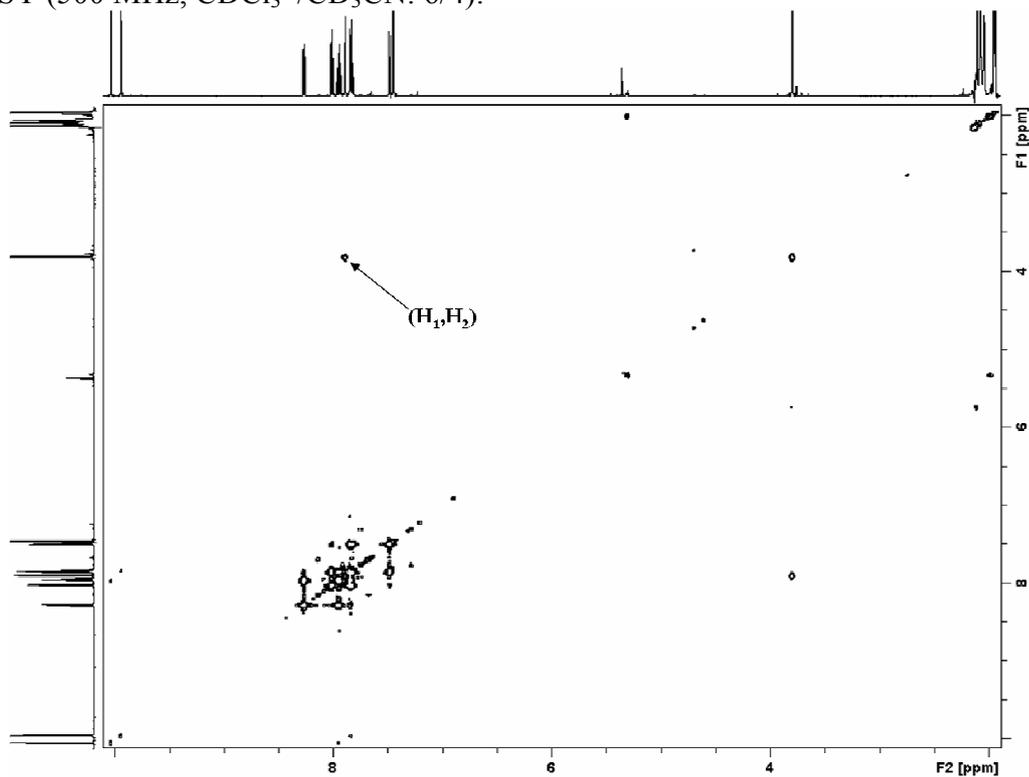


added and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. A saturated solution of NaHCO_3 and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (766 mg) were then added and the heterogeneous solution was stirred vigorously overnight. The organic layer was washed twice with a saturated solution of NaHCO_3 and the aqueous layer is back extracted with DCM. The organic layers are combined, dried over sodium

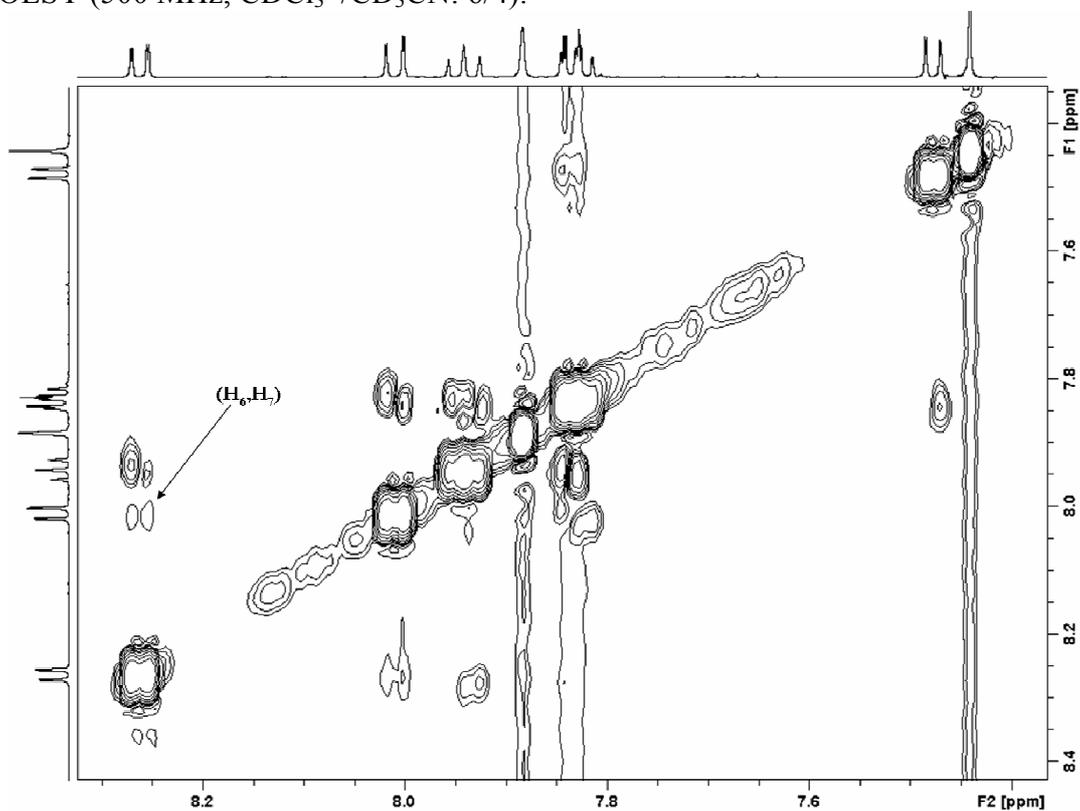
sulfate and concentrated in vacuo to give a quantitative light yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3^*): 10.09 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.24 (dd, $J=7.3$, $J=1.5$, 1H), 7.98 (d, $J=8.3$, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.80 (t, $J=8.3$, 1H), 7.53 (d, $J=7.8$, 1H), 3.82 (s, 3H); ^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4): 10.03 (d, $J=1.0$, 1H, H_3), 9.94 (d, $J=1.0$, 1H, H_{10}), 8.26 (dd, $J=8.0$, $J=1.0$, 1H, H_6), 8.01 (dd, $J=8.5$, $J=1.0$, 1H, H_7), 7.94 (t, $J=7.5$, 1H, H_5), 7.88 (s, 1H, H_2), 7.83 (m, 2H, H_8 and H_4), 7.48 (dd, $J=7.0$, $J=1.0$, 1H, H_9), 3.79 (d, $J=1.0$, 3H, H_1); ^{13}C NMR (CDCl_3^*): 193.4, 193.1 (CH_3), 157.4, 155.7 (CCH_6), 152.4 (CCH_3), 150.5 (CCH_{10}), 138.4, 137.3 (CH_5), 134.7 (CH_2), 123.5 (CH_6), 121.0, 114.8, 114.7, 29.8 (CH_1) (note that the NMR assignment was done by COSY, ROESY, HSQC and HMBC 2D NMR); HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2+\text{Li}]^+$ 275.1120, found 275.1126, $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2+\text{Na}]^+$ 291.0858, found 291.0863,

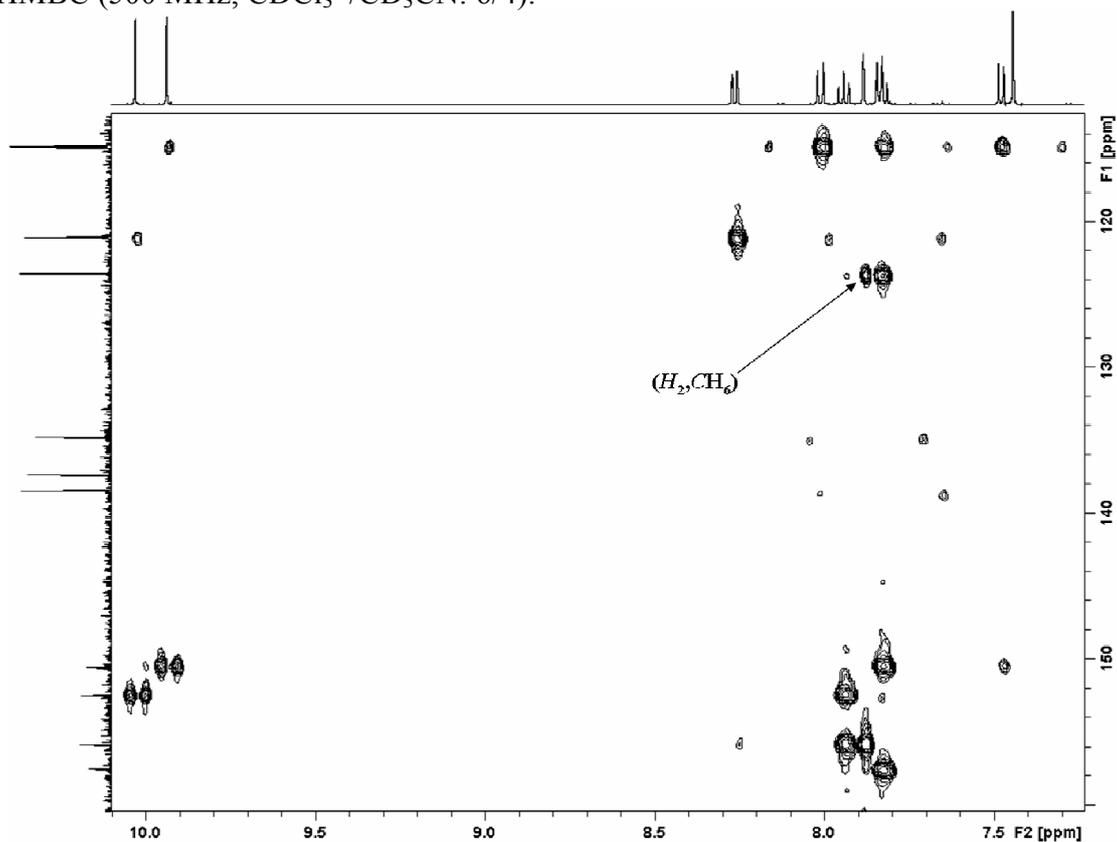
$[C_{14}H_{12}N_4O_2+K]^+$ 307.0597, found 307.0617 ; UV-Visible ($CHCl_3^*/CH_3CN$: 6/4): $\lambda_{max}abs$ (ϵ) 330 (35000).

COSY (500 MHz, $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4):

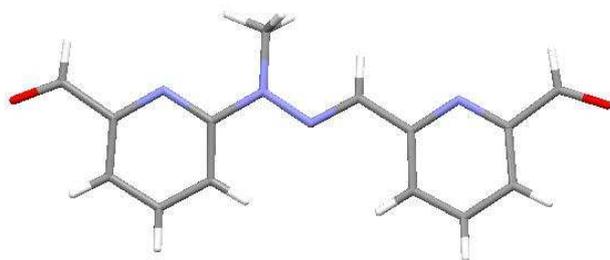


ROESY (500 MHz, $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4):



HMBC (500 MHz, CDCl₃*/CD₃CN: 6/4):


Slow evaporation of a CHCl₃ solution gave single crystals analysed by X-ray crystallography:

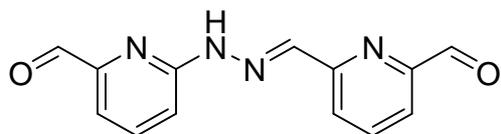


Chemical Formula	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂
M (g.mol ⁻¹)	268.28
Temperature (K)	173 (2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	3.8912 (4)
b (Å)	17.965 (2)
c (Å)	18.182 (2)
α (°)	90.00
β (°)	90.00
γ (°)	90.00
V (Å ³)	1271.0 (2)
Z	4
Density D _c (g.cm ⁻³)	1.402

μ (mm ⁻¹)	0.10
F (000)	560
Goodness-of-fit on F ²	0.983
Number of data measured	2877
Number of data with I > 2 σ (I)	1308
Number of variables	182
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2 σ (I)]	0.072, 0.1382
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.1915, 0.1784

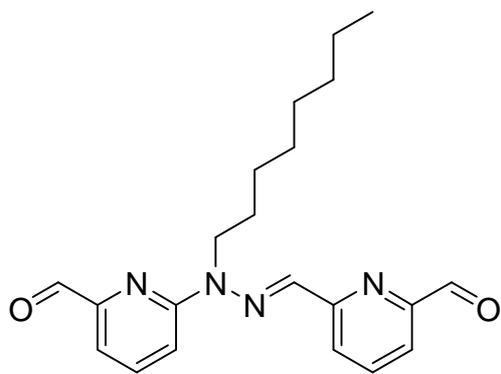
(E)-6-((2-(6-formylpyridin-2-yl)hydrazono)methyl)picolinaldehyde **4-H**

(E)-6-((2-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)hydrazono)methyl)pyridin-2-yl)methanol **3-H** (717 mg, 2.78 mmoles) were dissolved in CHCl₃ (70 mL). MnO₂ (4.83 g, 5.52 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 days. It was then filtered through celite. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was recrystallized in MeOH. 180 mg (26%) of a light yellow solid were collected. ¹H NMR (CDCl₃): 10.08 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.78 (br, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.85 (t, J=7.8, 1H), 7.65 (d, J=8.4, 1H), 7.52 (d, J=6.4, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): 193.0, 192.5, 156.2, 154.4, 152.5, 151.0, 139.4, 139.1, 137.3, 123.9, 121.4, 116.2, 112.5; HR-ESI-MS: calculated for [C₁₃H₁₀N₄O₂+Na]⁺ 277.0696, found 277.0732.



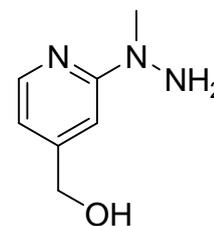
(E)-6-((2-(6-formylpyridin-2-yl)-2-octylhydrazono)methyl)picolinaldehyde **4-Oct**

(E)-6-((2-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)-2-octylhydrazono)methyl)pyridin-2-yl)methanol **3-Oct** (30 mg, 0.081 mmoles) and Dess-Martin periodinane (82 mg, 0.194 mmoles) were placed in a flask under a nitrogen atmosphere. Anhydrous DCM (4.4 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ and Na₂S₂O₃ (341 mg) were then added and the heterogeneous solution was stirred vigorously overnight. The organic layer was washed twice with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried on sodium sulfate and concentrated in vacuo to give a quantitative light yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃*): 10.08 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.21 (dd, J=7.6, J=1.6, 1H), 7.88 (m, 4H), 7.76 (t, J=8.0, 1H), 7.50 (dd, J=7.2, J=0.8, 1H), 4.42 (t, J=7.2, 2H, NCH₂), 1.72 (m, 2H), 1.35 (m, 10H), 0.85 (t, J=6.8, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃*): 193.5, 193.0, 157.2, 155.9, 152.3, 150.5, 138.2, 137.1, 133.8, 123.4, 121.0, 114.5, 114.3, 42.1, 31.7, 29.2, 29.1, 26.9, 24.7, 22.6, 14.0; HR-ESI-MS: calculated for [C₂₁H₂₆N₄O₂+Li]⁺ 373.2216, found 373.2229, [C₂₁H₂₆N₄O₂+Na]⁺ 389.1953, found 389.1970.



(2-(1-methylhydrazinyl)pyridin-4-yl)methanol **5-Me**

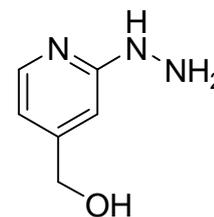
Methylhydrazine (16 mL) was added to (2-bromopyridin-4-yl)methanol (292 mg, 1.55 mmoles) and the reaction mixture was heated at reflux under a nitrogen atmosphere overnight. The reaction mixture was then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CHCl₃ and K₂CO₃ was added. The mixture was filtered and concentrated in vacuo. This quantitative crude product was directly used in the next step. ¹H



NMR (CDCl₃): 7.96 (d, J=4.9, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.49 (d, J=5.4, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.91 (br. s, 3H), 3.16 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃): 161.3, 151.8, 147.0, 110.7, 104.1, 63.3, 40.9.

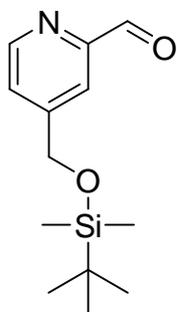
(2-hydrazinylpyridin-4-yl)methanol 5-H

Hydrazine monohydrate (50 mL) was added to (2-bromopyridin-4-yl)methanol (1.02 g, 5.42 mmoles) and the reaction mixture was heated at 130°C under a nitrogen atmosphere overnight. The reaction mixture was then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CHCl₃ and K₂CO₃ was added. The mixture was filtered and concentrated in vacuo. This quantitative white solid was directly used in the next step. ¹H NMR (CD₃OD): 7.92 (d, J=5.2, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.63 (d, J=5.6, 1H), 4.84 (br, 4H), 4.55 (s, 2H, CH₂); ¹³C NMR (CD₃OD): 162.9, 154.0, 147.5, 112.7, 105.2, 63.7.



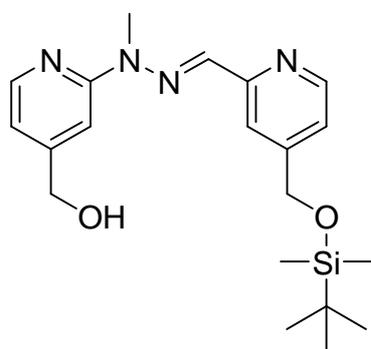
4-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)picolinaldehyde 6

2-Bromo-4-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)pyridine **10** (616 mg, 2.04 mmoles) was dissolved in dry THF (12.5 mL) under a nitrogen atmosphere and cooled to -78°C. A 1.6M solution of *n*-Butyllithium in hexanes (1.27 mL, 2.04 mmoles) was added, followed after 4 minutes by DMF (157 μL, 2.04 mmoles). After 15 minutes, Methanol (1.85 mL) and acetic acid (124 μL) were added and the mixture was allowed to come back at room temperature. Water and ethylacetate were added. The organic layer was dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and purified by Flash chromatography on silica (FlashPack, Eluent: DCM/*n*-heptane: 1/1→DCM) to give 384 mg (75%) of 4-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)picolinaldehyde as a colorless liquid. ¹H NMR (CDCl₃): 10.10 (s, 1H), 8.74 (d, J=4.9, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.13 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃): 193.4, 152.7, 152.3, 150.1, 124.8, 118.6, 63.3, 25.8, 18.3, -5.4; HR-ESI-MS: calculated for [C₁₃H₂₁NO₂Si+H]⁺ 252.1420, found 252.1408.

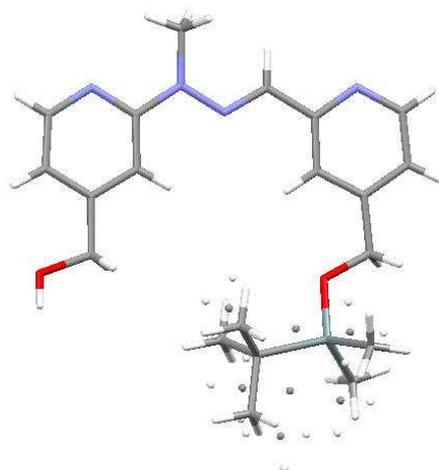


(E)-(2-(2-((4-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)pyridin-2-yl)methylene)-1-methylhydrazinyl)pyridin-4-yl)methanol 7-Me

(2-(1-methylhydrazinyl)pyridin-4-yl)methanol **5-Me** (238 mg, 1.55 mmoles) was placed in a flask under a nitrogen atmosphere. A solution of 4-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)picolinaldehyde **6** (389 mg, 1.55 mmoles) in CHCl₃ (40 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→5%MeOH) to give 489 mg (82%) of a light redish solid. ¹H NMR (CDCl₃): 8.39 (d, J=4.9, 1H), 8.11 (d, J=5.4, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.10 (d, J=5.4, 1H), 6.82 (d, J=5.4, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.54 (br. s, 1H), 3.55 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.09 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃): 157.4, 154.8, 152.1, 151.2, 148.6, 146.9, 134.2, 119.5, 116.0, 114.1, 107.1, 63.6, 63.5, 29.7, 25.8, 18.3, -5.4; HR-ESI-MS: calculated for [C₂₀H₃₀N₄O₂Si+H]⁺ 387.2211, found 387.2164; Elemental analysis: calculated for [C₂₀H₃₀N₄O₂Si] C 62.14 H 7.82 N 14.49, found C 61.64, H 7.94, N 14.85.



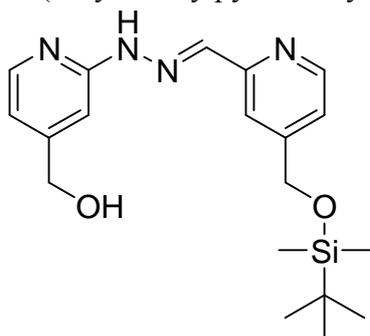
Slow evaporation of a CHCl₃ solution of the product gave single crystals analysed by X-ray crystallography:



Chemical Formula	C ₂₀ H ₃₀ N ₄ O ₂ Si
M (g.mol ⁻¹)	386.57
Temperature (K)	293(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
a (Å)	7.2195(4)
b (Å)	11.2353(4)
c (Å)	13.5800(6)
α (°)	92.830(3)
β (°)	102.655(2)
γ (°)	92.846(3)
V (Å ³)	1071.38(8)
Z	2
Density D _c (g.cm ⁻³)	1.198
μ (mm ⁻¹)	0.131
F (000)	416
Goodness-of-fit on F ²	1.039
Number of data measured	4895
Number of data with I > 2σ(I)	3296
Number of variables	319
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2σ(I)]	0.0528, 0.1337
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.0858, 0.1538

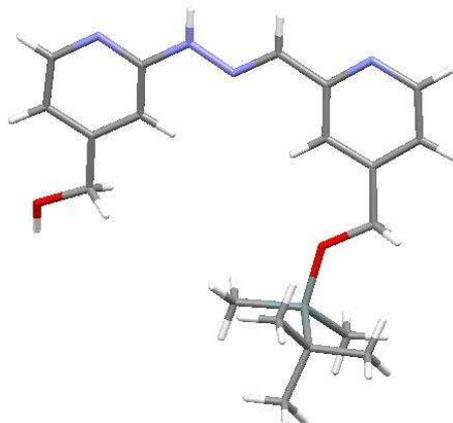
(E)-(2-(2-((4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)pyridin-2-yl)methylene)hydrazinyl)pyridin-4-yl)methanol **7-H**

(2-hydrazinylpyridin-4-yl)methanol **5-H** (624 mg, 4.48 mmoles) was placed in a flask under a nitrogen atmosphere. A solution of 4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)picolinaldehyde **6** (1.13 g, 4.48 mmoles) in CHCl₃ (120 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and purified by recrystallisation in diethylether. 1.28 g (77%) of a white-off solid were collected. ¹H NMR (CD₃OD): 8.42 (d, J=5.2, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, J=5.2, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, J=5.2, 1H), 6.87 (d, J=5.6, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.64 (s,



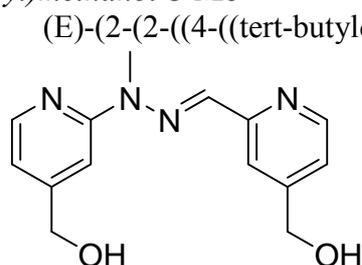
2H), 1.01 (s, 9H, CH₃), 0.18 (s, 6H, SiCH₃) ; ¹³C NMR (CD₃OD): 158.2, 155.8, 155.2, 153.8, 149.6, 148.4, 139.7, 121.6, 117.9, 114.9, 106.0, 64.6, 64.0, 26.5, 19.6, -5.2 ; HR-ESI-MS: calculated for [C₁₉H₂₈N₄O₂Si+H]⁺ 373.2054, found 373.2057.

Slow evaporation of a CHCl₃ solution of the product gave single crystals analysed by X-ray crystallography:



Chemical Formula	C ₁₉ H ₂₈ N ₄ O ₂ Si
M (g.mol ⁻¹)	372.54
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/n
a (Å)	6.4521(2)
b (Å)	28.5690(13)
c (Å)	11.0892(4)
α (°)	90.00
β (°)	92.813(2)
γ (°)	90.00
V (Å ³)	2041.61(13)
Z	4
Density D _c (g.cm ⁻³)	1.212
μ (mm ⁻¹)	0.135
F (000)	800
Goodness-of-fit on F ²	1.000
Number of data measured	4669
Number of data with I > 2σ(I)	2580
Number of variables	241
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2σ(I)]	0.0540, 0.1133
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.1225, 0.1372

(*E*)-2-((2-(4-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazone)methyl)pyridin-4-yl)methanol **8-Me**

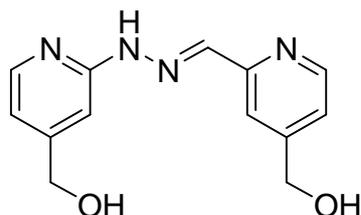


(*E*)-2-(2-((4-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)methyl)pyridin-2-yl)methylene)-1-methylhydrazinyl)pyridin-4-yl)methanol **7-Me** (155 mg, 0.40 mmoles) was dissolved in THF (20 mL) under a nitrogen atmosphere in an ice bath. Tetrabutylammoniumfluoride (1M in THF, 0.44 mL, 0.44 mmoles) was then added. After 4 hours, EtOAc and H₂O were added. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The organic layer were combined, dried

over sodium sulfate and concentrated in vacuo. DCM was added to the residue. The mixture was sonicated and filtered to give 88 mg (81%) of a beige solid. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 1/1): 8.42 (d, $J=4.9$, 1H), 8.12 (d, $J=5.4$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (d, $J=4.4$, 1H), 6.85 (d, $J=5.4$, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.65 (s, 3H); ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 1/1): 158.4, 155.6, 153.5, 152.9, 149.0, 147.3, 134.1, 121.1, 117.7, 115.1, 108.2, 63.7, 63.2, 30.4; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ 273.1346, found 273.1361.

(E)-2-((2-(4-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)hydrazono)methyl)pyridin-4-yl)methanol **8-H**

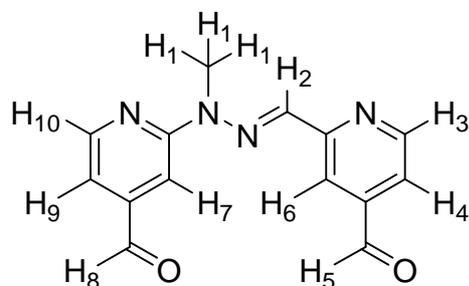
(E)-2-((2-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)methyl)pyridin-2-yl)methylene)hydrazinyl)pyridin-4-yl)methanol **7-H** (500 mg, 1.34 mmoles) was dissolved in THF (65 mL) under a nitrogen atmosphere and cooled at 0°C with an ice bath. Tetrabutylammoniumfluoride (1M in THF, 1.47 mL, 1.47 mmoles) was then added. After 4 hours, EtOAc and H_2O were added. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The organic layer were combined, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. Recrystallisation in $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ mixtures gave 340 mg (quantitative) of a beige



solid. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{OD}$: 1/1): 8.40 (d, $J=5.2$, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.56 (br, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, $J=5.2$, 1H), 6.81 (d, $J=5.6$, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.64 (s, 2H); ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{OD}$: 1/1): 157.2, 154.8, 154.3, 152.9, 149.0, 147.7, 139.1, 121.4, 118.1, 114.5, 105.6, 63.5, 63.2; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ 259.1190, found 259.1175.

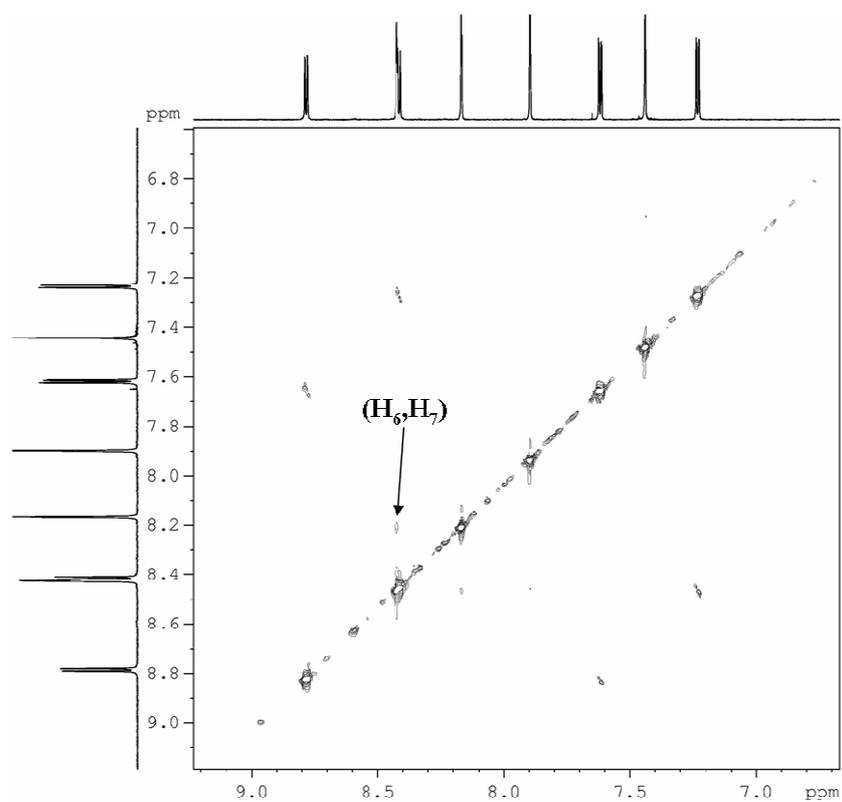
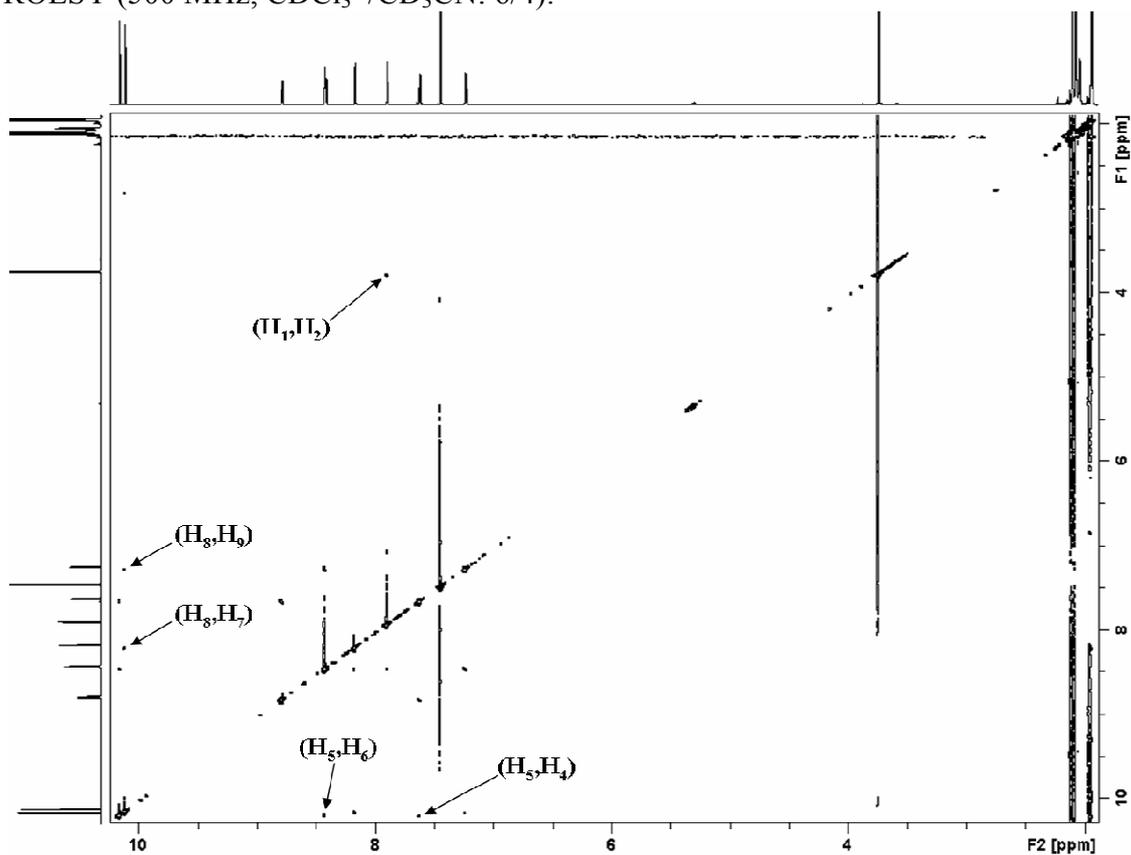
(E)-2-((2-(4-formylpyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)isonicotinaldehyde **9**

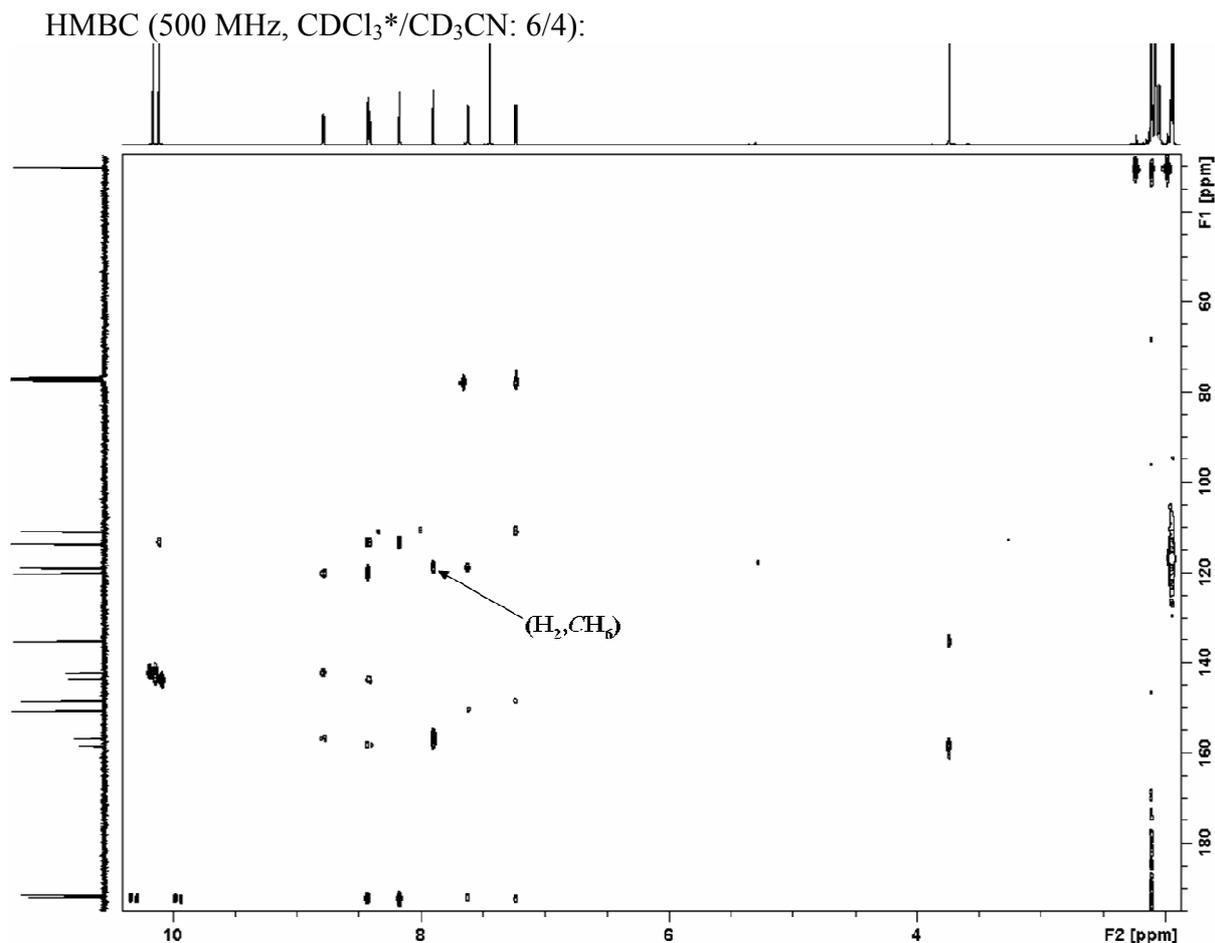
(E)-2-((2-(4-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)pyridin-4-yl)methanol **8-Me** (84 mg, 0.31 mmoles) and Dess-Martin periodinane (313 mg, 0.74 mmoles) were placed in a flask under a nitrogen atmosphere. DCM (16 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 8 hours. A saturated solution of NaHCO_3 and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1.3 g) were then added and the heterogeneous solution was stirred vigorously overnight. The organic layer was washed twice with a saturated solution of NaHCO_3 . The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give a quantitative light



yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3): 10.18 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.80 (d, $J=4.9$, 1H), 8.44 (d, $J=4.9$, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, $J=4.9$, 1H), 7.25 (d, $J=4.9$, 1H), 3.76 (s, 3H); ^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4): 10.16 (s, 1H, H_5), 10.11 (s, 1H, H_8), 8.78 (dd, $J=4.0$, $J=0.4$, 1H, H_3), 8.42 (m, 2H, $\text{H}_6 + \text{H}_{10}$), 8.17 (dd, $J=1.2$, $J=0.8$, 1H, H_7), 7.90 (d, $J=0.4$, 1H, H_2), 7.62 (dd, $J=4.0$, $J=1.2$, 1H, H_4), 7.23 (dd, $J=4.0$, $J=0.8$, 1H, H_9), 3.74 (d, $J=0.8$, 3H, H_1); ^{13}C NMR (CDCl_3): 191.9, 191.5, 158.4, 156.7, 150.6, 148.5, 143.7, 142.1, 135.3 (CH_2), 120.1, 119.0 (CH_6), 113.7, 110.9, 30.2 (note that the NMR assignment was done by COSY, ROESY, HSQC and HMBC 2D NMR); HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2+\text{Li}]^+$ 275.1115, found 275.1083; UV-Visible ($\text{CHCl}_3^*/\text{CH}_3\text{CN}$: 6/4): $\lambda_{\text{max abs}}$ (ϵ) 370 (17000).

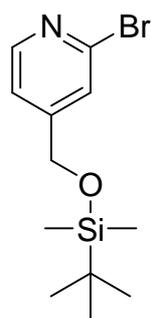
ROESY (500 MHz, CDCl₃*/CD₃CN: 6/4):





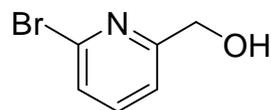
2-bromo-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)pyridine 10

To a solution of (2-bromopyridin-4-yl)methanol (500 mg, 2.66 mmol) in DCM (23 mL), cooled to 0°C with an ice-bath and placed under a nitrogen atmosphere, was added DMAP (357 mg, 2.93 mmol). After 5 minutes, *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (441 mg, 2.93 mmol) was added, the mixture was allowed to come back at room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was washed twice with water. The organic layer was dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo, and purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM) to give 742 mg (93%) of 2-bromo-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)pyridine as a colorless liquid. ¹H NMR (CDCl₃): 8.30 (d, J=5.4, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃): 153.8, 149.8, 142.4, 124.9, 119.8, 62.9, 25.8, 18.3, -5.4; HR-ESI-MS: calculated for [C₁₂H₂₀BrNOSi+H]⁺ 302.0570, found 302.0541; Elemental analysis: calculated for [C₁₂H₂₀BrNOSi] C 47.68 H 6.67 N 4.63, found C 47.46, H 6.23, N 4.37.



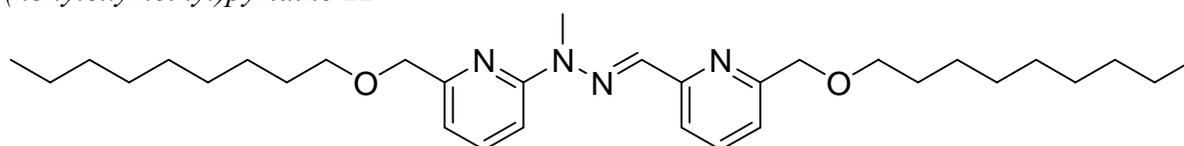
(6-bromopyridin-2-yl)methanol 11

This product was prepared by a modified literature procedure.⁸ To a solution of *n*-butyllithium (1.6 M in hexanes, 8.05 mL, 12.89 mmol) in anhydrous THF (7.7 mL) at -78°C was slowly added a solution of 2,6-dibromopyridine (3.05 g, 12.89 mmol) in anhydrous THF (18 mL) while keeping the internal temperature below -70°C. The addition required 3 hours. The green solution was then stirred for an additional 10 minutes and anhydrous DMF (1.54 mL, 19.97 mmol) was slowly added. The reaction mixture was stirred for



15 minutes. Methanol (12.9 mL) and acetic acid (0.82 mL), followed by sodium borohydride (488 mg, 12.89 mmoles), were added and the reaction mixture was allowed to come back at room temperature overnight. 40 mL of a saturated solution of NH_4Cl were added to the yellow solution. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The organic layer was then washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. Purification by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→20%EtOAc) yielded 1.99 g (82%) of a light yellow liquid. ^1H NMR (CDCl_3): 7.55 (t, $J=7.6$, 1H), 7.39 (d, $J=7.6$, 1H), 7.28 (dd, $J=7.6$, $J=0.8$, 1H), 4.75 (d, $J=5.6$, 2H, CH_2), 3.10-3.20 (br, 1H, OH) ; ^{13}C NMR (CDCl_3): 161.1, 141.4, 139.0, 126.7, 119.2, 64.2; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}+\text{H}]^+$ 187.9711, found 187.9699, $[\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}+\text{Li}]^+$ 193.9793, found 193.9782, $[\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}+\text{Na}]^+$ 209.9530, found 209.9516.

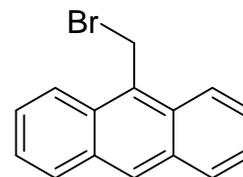
(*E*)-2-(1-methyl-2-((6-(nonyloxymethyl)pyridin-2-yl)methylene)hydrazinyl)-6-(nonyloxymethyl)pyridine **12**



Sodium hydride (37 mg of a 60% w/w oil dispersion, 0.92 mmoles) was suspended in anhydrous DMF (1.5 mL). A solution of (*E*)-(6-((2-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)pyridin-2-yl)methanol **3-Me** (50 mg, 0.18 mmoles) in anhydrous DMF (1 mL) was added at room temperature under a nitrogen atmosphere and the mixture was stirred for 1 hour. 1-bromononane (70 μL , 0.37 mmoles) was added. After one hour, LC/MS showed completion of the reaction. Water and DCM were added. The organic layer was dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→10%Acetone). 51 mg (53%) of a white solid were collected. ^1H NMR (CDCl_3): 7.93 (d, $J=7.6$, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.34 (d, $J=7.6$, 1H), 6.96 (t, $J=4.2$, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.68 (s, 3H, NCH_3), 3.57 (m, 4H), 1.66 (m, 4H), 1.40-1.27 (m, 24H), 0.88 (t, $J=6.8$, 6H, CH_2CH_3) ; ^{13}C NMR (CDCl_3): 158.4, 156.8, 156.5, 154.8, 138.0, 136.8, 134.6, 119.9, 117.8, 113.2, 108.4, 73.8, 73.7, 71.3, 71.2, 31.9, 29.8, 29.75, 29.7, 29.6, 29.51, 29.50, 29.3, 26.2, 26.17, 22.7, 14.1 ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ 525.4163, found 525.4183.

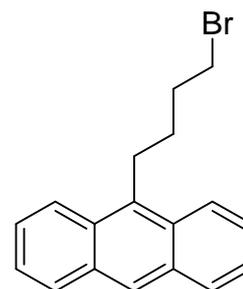
9-(bromomethyl)anthracene

This product was prepared by following a reported procedure.⁹ ^1H NMR (CDCl_3): 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, $J=8.8$, 2H), 8.05 (d, $J=8.4$, 2H), 7.65 (t, $J=8.2$, 2H), 7.51 (t, $J=7.4$, 2H), 5.56 (s, 2H, CH_2) ; ^{13}C NMR (CDCl_3): 131.6, 129.7, 129.3, 129.2, 127.9, 126.8, 125.4, 123.5, 26.91 (CH_2).



9-(4-bromobutyl)anthracene

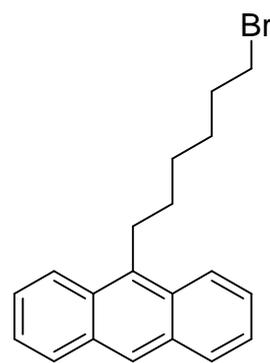
This product was prepared by a modified literature procedure.¹⁰ 9-bromoanthracene (5 g, 19.44 mmoles) was dissolved in anhydrous diethylether (32 mL) under a nitrogen atmosphere. The mixture was cooled to 0°C with an ice bath. *n*-Butyllithium (18.2 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 29.17 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 75 minutes. 1,4-Dibromobutane (9.2 mL, 77.78 mmoles) was added and the reaction mixture was refluxed for 2 hours. DCM and water are added. The mixture was extracted twice



with DCM. The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by Flash chromatography with a short column of silica (Eluent: *n*-heptane). 3.28 g (54%) of a light yellow solid were collected. ^1H and ^{13}C NMR were in agreement with the reported data. ^1H NMR (CDCl_3): 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.8$, 2H), 8.02 (d, $J=8.0$, 2H), 7.50 (m, 4H), 3.65 (t, $J=8.0$, 2H), 3.50 (t, $J=6.6$, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.99 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 134.2, 131.6, 129.5, 129.3, 125.9, 125.6, 124.8, 124.2, 33.5, 33.0, 29.7, 27.0.

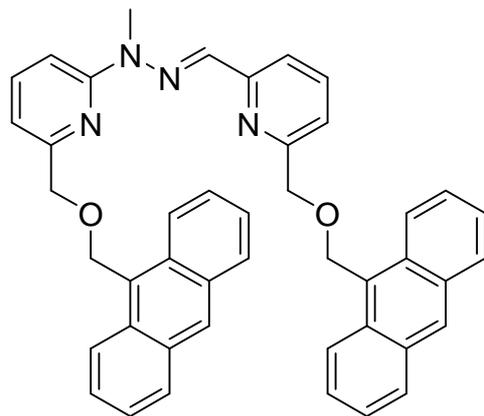
9-(6-bromohexyl)anthracene

This product was prepared by a modified literature procedure.¹⁰ 9-Bromoanthracène (2 g, 7.72 mmoles) was dissolved in anhydrous diethylether (13 mL) under a nitrogen atmosphere. The mixture was cooled to 0°C with an ice bath. *n*-Butyllithium (7.2 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 11.58 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 75 minutes. 1,6-dibromohexane (5 mL, 30.88 mmoles) was added and the reaction mixture was refluxed for 2 hours. DCM and water were added. The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by Flash chromatography with a short column of silica (Eluent: *n*-heptane). 1.64 g (62%) of a light yellow solid were collected. ^1H NMR (CDCl_3): 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, $J=8.8$, 2H), 8.03 (d, $J=8.4$, 2H), 7.56-7.47 (m, 4H), 3.63 (t, $J=8.2$, 2H), 3.44 (t, $J=6.8$, 2H), 1.95-1.82 (m, 4H), 1.66-1.53 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 135.0, 131.6, 129.5, 129.2, 125.5, 125.4, 124.7, 124.3, 33.9, 32.7, 31.1, 29.3, 28.1, 27.8; ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Br}+\text{H}]^+$ 341.0905, found 341.1352; HR-APCI-MS: calculated for $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Br}]^+$ 340.0821, found 340.0506.



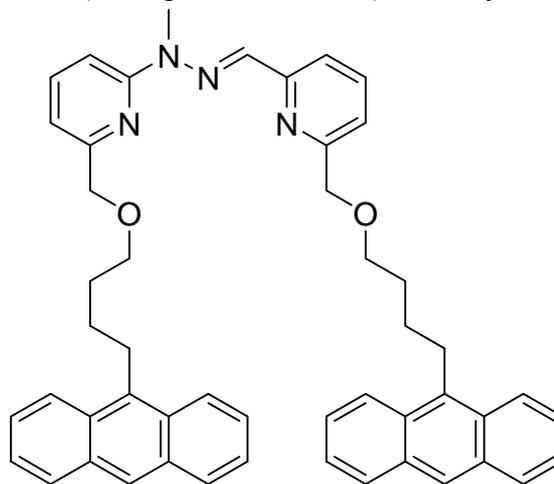
(*E*)-2-((anthracen-9-ylmethoxy)methyl)-6-((2-(6-((anthracen-9-ylmethoxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)pyridine 13

Sodium hydride (37 mg of a 60% w/w oil dispersion, 0.92 mmoles) was suspended in anhydrous DMF (1.5 mL). A solution of (*E*)-6-((2-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)pyridin-2-yl)methanol **3-Me** (50 mg, 0.18 mmoles) in anhydrous DMF (1 mL) was added at room temperature under a nitrogen atmosphere and the mixture was stirred for 1 hour. A solution of 9-(bromomethyl)anthracene (100 mg, 0.37 mmoles) in anhydrous DMF (1 mL) was added. After 4 hours, LC/MS showed completion of the reaction. Water and DCM were added. The organic layer was dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→5%Acetone). 56 mg (47%) of a yellow solid were collected. ^1H NMR (CDCl_3): 8.48 (s, 2H), 8.42 (d, $J=8.4$, 4H), 8.02 (d, $J=8.4$, 4H), 7.94 (d, $J=7.6$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69-7.46 (m, 11H), 7.34 (d, $J=7.6$, 1H), 7.0 (d, $J=7.2$, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 158.1, 156.9, 156.1, 154.8, 138.1, 136.8, 134.7, 131.5, 131.1, 131.0, 129.02, 128.98, 128.67, 128.54, 128.44, 128.42, 126.2, 126.1, 124.95, 124.92, 124.43, 124.36, 120.4, 117.9, 113.9, 108.7, 73.4, 73.2, 64.9, 64.8, 29.7; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{44}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ 653.2917, found 653.2925, $[\text{C}_{44}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2+\text{Li}]^+$ 659.2994, found 659.3016.



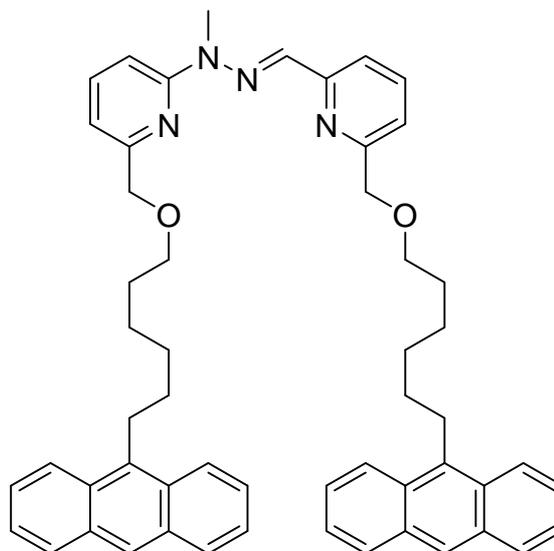
(E)-2-((4-(anthracen-9-yl)butoxy)methyl)-6-((2-(6-((4-(anthracen-9-yl)butoxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)pyridine **14**

Sodium hydride (55 mg of a 60% w/w oil dispersion, 1.38 mmoles) was suspended in anhydrous DMF (1.5 mL). A solution of *(E)*-(6-((2-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)pyridin-2-yl)methanol **3-Me** (75 mg, 0.28 mmoles) in anhydrous DMF (1.5 mL) was added at room temperature under a nitrogen atmosphere and the mixture was stirred for 1 hour. A solution of 9-(4-bromobutyl)anthracene (173 mg, 0.55 mmoles) in anhydrous DMF (1 mL) was added and the reaction mixture was stirred overnight. LC/MS showed completion of the reaction. Water and DCM were added. The organic layer was dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→4%Acetone). 46 mg (23%) were collected. ¹H NMR (CDCl₃): 8.33 (s, 2H), 8.28 (d, J=8.8, 4H), 8.00 (d, J=7.6, 4H), 7.92 (d, J=7.6, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.47 (m, 8H), 7.32 (d, J=7.2, 1H), 6.95 (dd, J=6.0, J=1.6, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.72-3.64 (m, 8H), 3.63 (s, 3H), 1.96 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃): 158.2, 156.8, 156.2, 154.9, 138.1, 136.8, 135.0, 134.9, 134.6, 131.6, 129.6, 129.2, 125.63, 125.60, 125.4, 124.8, 124.4, 120.0, 117.8, 113.3, 108.5, 74.0, 73.9, 70.9, 70.8, 30.2, 30.1, 29.6, 28.0, 27.7; HR-ESI-MS: calculated for [C₅₀H₄₈N₄O₂+H]⁺ 737.3850, found 737.3925.



(E)-2-((6-(anthracen-9-yl)hexyloxy)methyl)-6-((2-(6-((6-(anthracen-9-yl)hexyloxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)pyridine **15**

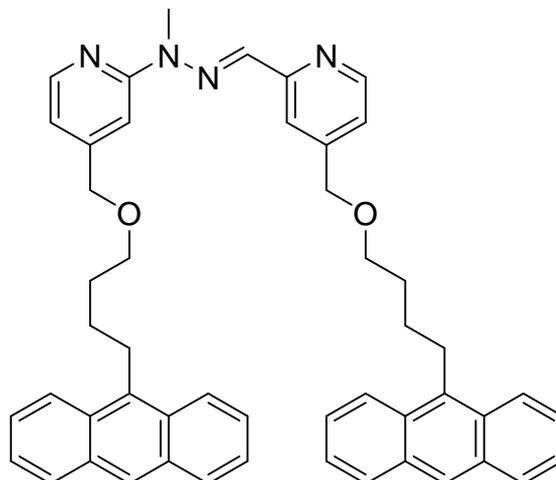
Sodium hydride (37 mg of a 60% w/w oil dispersion, 0.92 mmoles) was suspended in anhydrous DMF (1 mL). A solution of *(E)*-(6-((2-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)pyridin-2-yl)methanol **3-Me** (50 mg, 0.18 mmoles) in anhydrous DMF (1 mL) was added at room temperature under a nitrogen atmosphere and the mixture was stirred for 1 hour. A solution of 9-(6-bromohexyl)anthracene (157 mg, 0.46 mmoles) in anhydrous DMF (1 mL) was added and the reaction mixture was stirred overnight. Water and DCM were added. The organic layer was dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: *n*-heptane→DCM→DCM/acetone: 96/4). 80 mg (55%) were collected. ¹H NMR (CDCl₃): 8.33 (s, 2H), 8.27 (d, J=8.4, 4H), 8.00 (d, J=7.6, 4H), 7.92 (d, J=7.6, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (t, J=7.8, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 8H), 7.34 (d, J=7.2, 1H), 6.97 (dd, J=5.6, J=2.4, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 8H), 1.89-1.81 (m, 4H), 1.77-1.70 (m, 4H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.59-1.53 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃): 158.3, 156.8, 156.4, 154.8, 138.0, 136.8, 135.3, 134.6, 131.6, 129.5, 129.2, 125.5, 125.3, 124.7, 124.4, 119.9, 117.8, 113.2, 108.4, 73.8,



73.7, 71.1, 71.0, 31.3, 30.2, 29.81, 29.76, 29.6, 28.0, 26.2 ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{54}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ 793.4476, found 793.4455.

(E)-4-((4-(anthracen-9-yl)butoxy)methyl)-2-((2-(4-((4-(anthracen-9-yl)butoxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)pyridine 16

Sodium hydride (28 mg of a 60% w/w oil dispersion, 0.69 mmoles) was suspended in anhydrous DMF (1.5 mL). A solution of (E)-2-((2-(4-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)pyridin-4-yl)methanol **8-Me** (75 mg, 0.28 mmoles) in anhydrous DMF (1.5 mL) was added at room temperature under a nitrogen atmosphere and the mixture was stirred for 1 hour. A solution of 9-(4-bromobutyl)anthracene (173 mg, 0.55 mmoles) in anhydrous DMF (1 mL) was added and the reaction mixture was stirred overnight. Water and DCM were added. The organic layer was dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→5%MeOH). 20 mg (10%) were collected. R_f (DCM/MeOH: 9/1) \approx 0.3 ; ^1H NMR (CDCl_3): 8.49 (d, $J=4.8$, 1H), 8.22 (m, 7H), 7.93 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (m, 8H), 7.11 (d, $J=3.6$, 1H), 6.78 (d, $J=6.0$, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (t, $J=7.8$, 4H), 3.50 (m, 4H), 1.89 (m, 8H) ; ^{13}C NMR (CDCl_3): 157.6, 155.2, 149.4, 149.1, 148.1, 147.0, 134.8, 134.7, 134.6, 131.6, 131.5, 129.52, 129.50, 129.18, 129.15, 125.65, 125.62, 125.45, 125.44, 124.7, 124.3, 120.6, 117.1, 114.7, 107.8, 71.7, 71.3, 70.5, 70.4, 30.00, 29.96, 29.86, 29.7, 27.78, 27.77, 27.5 ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{50}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ 737.3850, found 737.3756.

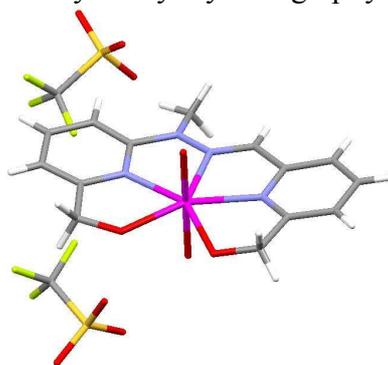
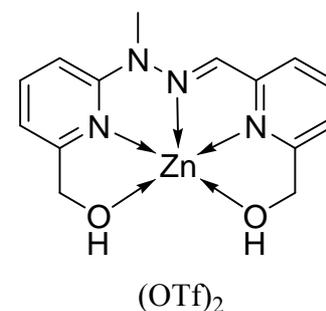


2. Metal complexes formation and characterization

Zn.3-Me

Anhydrous $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of (E)-6-((2-(6-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)pyridin-2-yl)methanol **3-Me** (0.817 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL).

Single crystals were obtained after slow diffusion of diisopropylether and were analysed by X-ray crystallography:

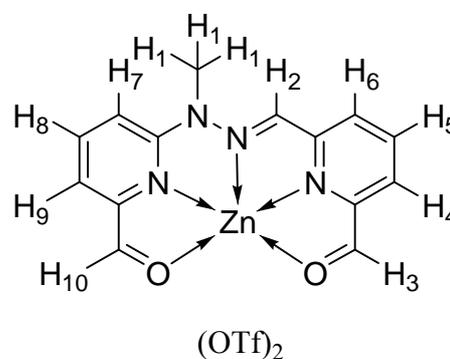


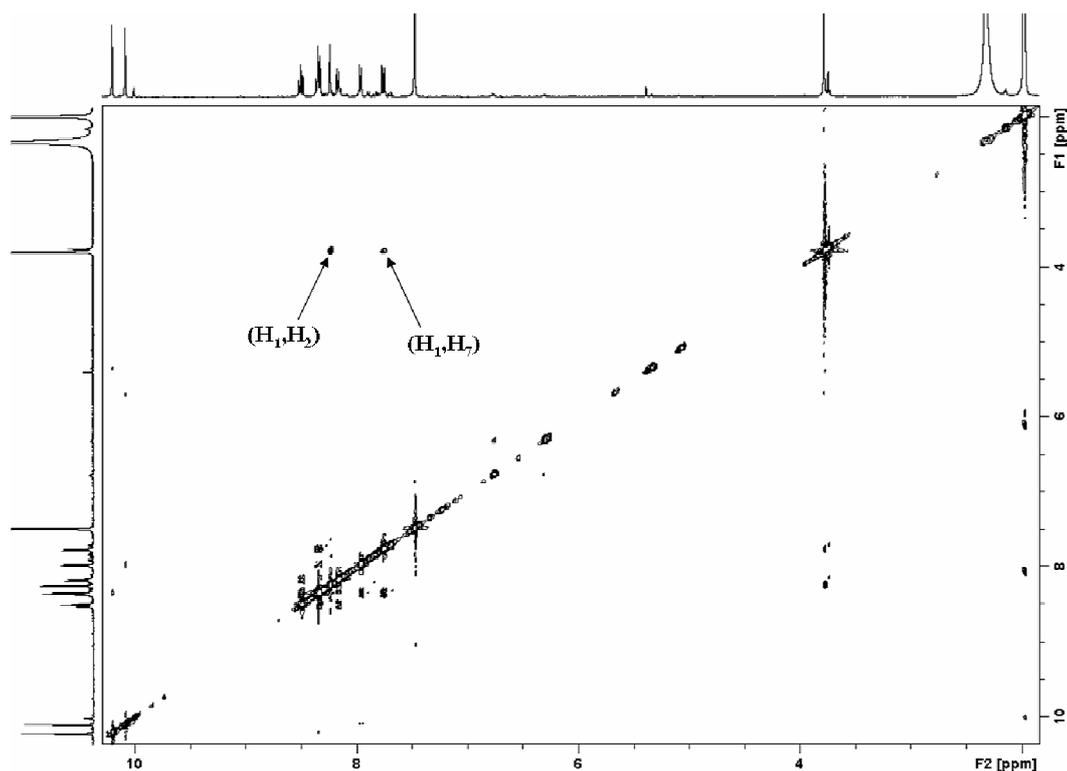
Chemical Formula	$C_{16}H_{14}F_6N_4O_{10}S_2Zn$
M ($g \cdot mol^{-1}$)	665.80
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
a (\AA)	8.5660(17)
b (\AA)	12.743(4)
c (\AA)	12.902(3)
α ($^\circ$)	65.16(2)
β ($^\circ$)	84.264(14)
γ ($^\circ$)	79.512(9)
V (\AA^3)	1256.3(5)
Z	2
Density D_c ($g \cdot cm^{-3}$)	1.760
μ (mm^{-1})	1.246
F (000)	668
Goodness-of-fit on F^2	1.031
Number of data measured	5867
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	2996
Number of variables	352
Final R_1 , wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0963, 0.1890
R_1 , wR_2 (all data)	0.1992, 0.2319

Zn.4-Me

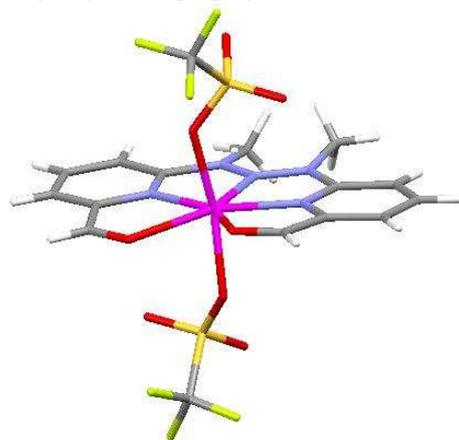
Anhydrous $Zn(OTf)_2$ (50 μ L of a 60 mM solution in $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μ moles) in $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 (0.6 mL). 1H NMR ($CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4): 10.17 (s, 1H, H₃), 10.06 (s, 1H, H₁₀), 8.47 (t, J=7.8, 1H, H₅), 8.32 (t, J=7.8, 2H, H₄ and H₈), 8.21 (s, 1H, H₂), 8.14 (d, J=7.6, 1H, H₆), 7.93 (d, J=7.2, 1H, H₉), 7.72 (d, J=8.8, 1H, H₇), 3.75 (s, 3H, H₁) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR) ; MALDI-TOF (dithranol): calculated for $[C_{15}H_{12}F_3N_4O_5SZn]^+$ 480.9772, found 480.9427.

ROESY ($CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4):





Slow diffusion of diisopropylether into a $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ solution of the complex gave single crystals analysed by X-ray crystallography:¹¹

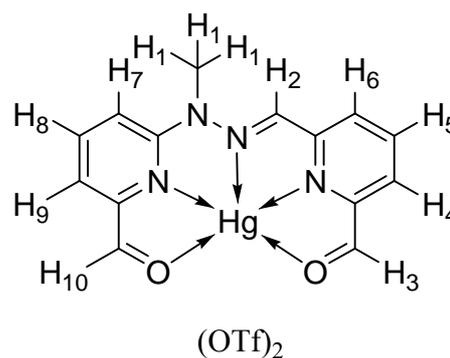


Chemical Formula	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2\text{Zn}$
M ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	631.79
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	$\text{C}2/c$
a (\AA)	11.6632(15)
b (\AA)	22.296(4)
c (\AA)	8.5280(8)
α ($^\circ$)	90.00
β ($^\circ$)	93.860(8)
γ ($^\circ$)	90.00
V (\AA^3)	2212.6(5)
Z	4

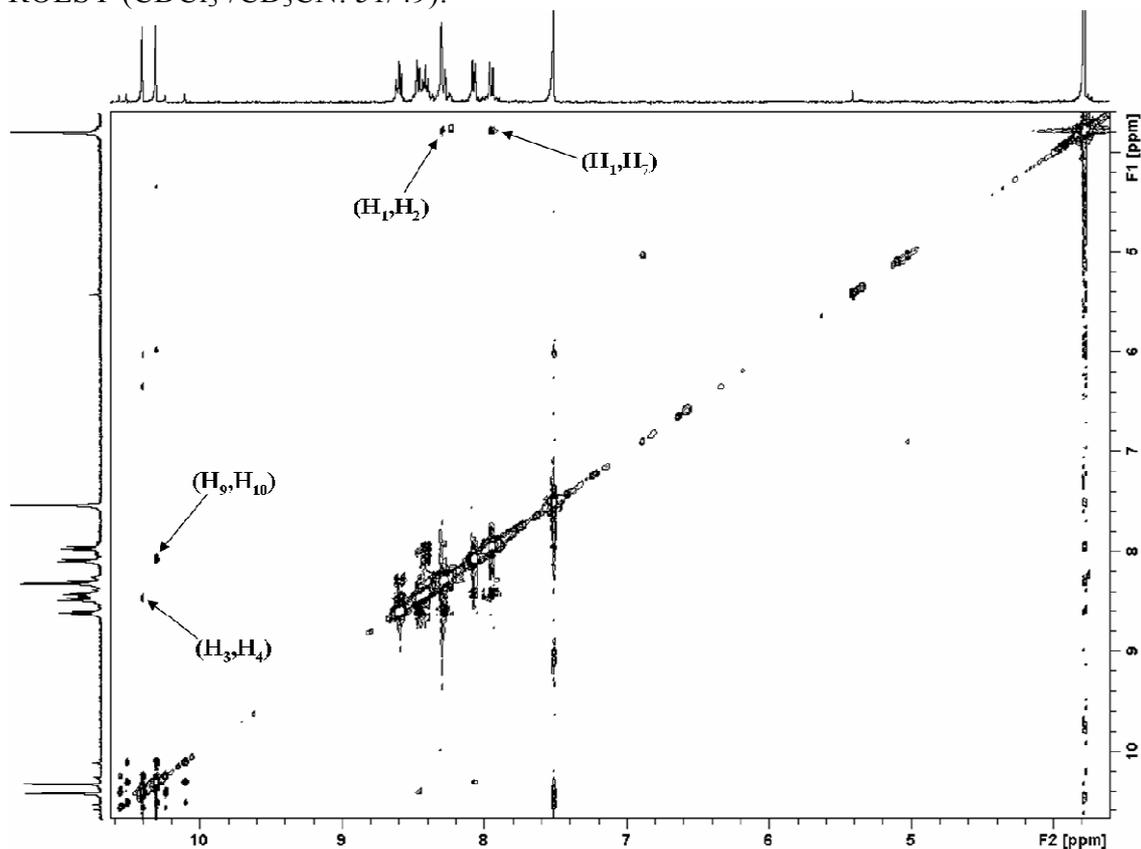
Density D_c ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	1.897
μ (mm^{-1})	1.403
F (000)	1264
Goodness-of-fit on F^2	1.223
Number of data measured	2511
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	1541
Number of variables	174
Final R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.1171, 0.1503
R_1, wR_2 (all data)	0.1943, 0.1697

Hg.4-Me

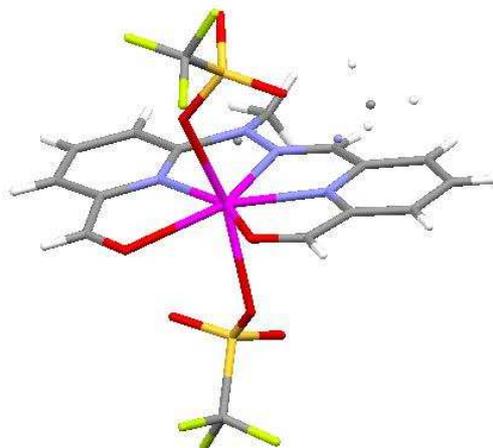
Anhydrous $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ (100 μL of a 30 mM solution in CD_3CN , 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 51/49): 10.37 (s, 1H, H_3), 10.27 (s, 1H, H_{10}), 8.56 (t, $J=7.4$, 1H, H_5), 8.42 (d, $J=7.6$, 1H, H_4), 8.38 (t, $J=7.8$, 1H, H_8), 8.25 (m, 2H, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 8.03 (d, $J=7.2$, 1H, H_9), 7.91 (d, $J=8.8$, 1H, H_7), 3.75 (s, 3H, H_1) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR); HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{HgN}_4\text{O}_5\text{S}]^+$ 619.0187, found 618.9979.



ROESY ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 51/49):

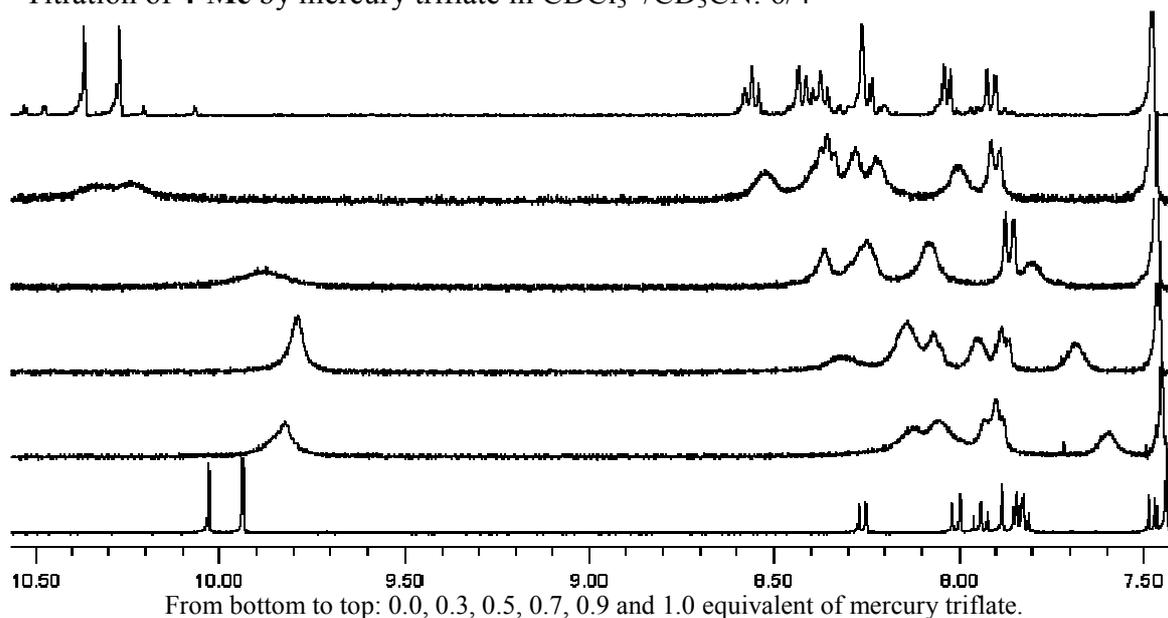


Slow diffusion of diisopropylether into a $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ solution of the complex gave single crystals analysed by X-ray crystallography:



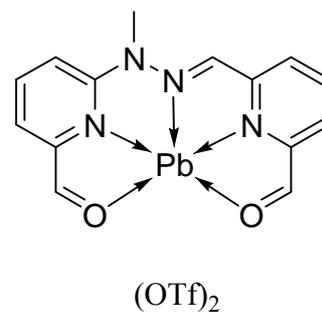
Chemical Formula	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{HgN}_4\text{O}_8\text{S}_2$
M ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	767.01
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
a (\AA)	12.1161(5)
b (\AA)	21.7964(9)
c (\AA)	8.5633(2)
α ($^\circ$)	90.00
β ($^\circ$)	93.448(2)
γ ($^\circ$)	90.00
V (\AA^3)	2257.37(14)
Z	4
Density D_c ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	2.257
μ (mm^{-1})	7.106
F (000)	1464
Goodness-of-fit on F^2	1.028
Number of data measured	5126
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	3736
Number of variables	333
Final R_I , wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0464, 0.1032
R_I , wR_2 (all data)	0.0751, 0.1153

Titration of **4-Me** by mercury triflate in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4

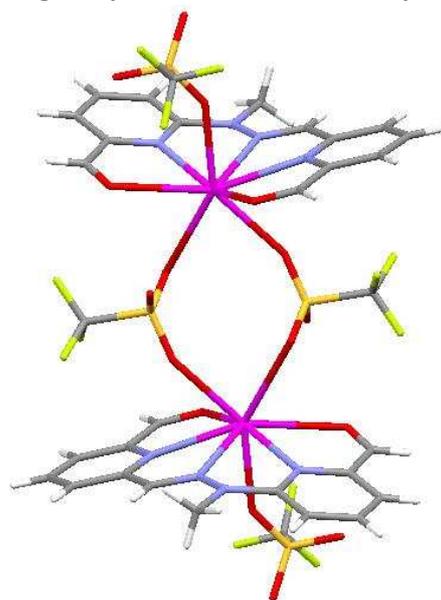


Pb.4-Me

Anhydrous $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in CD_3CN , 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 55/45): 10.50 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (t, $J=7.8$, 1H), 8.34-8.27 (m, 2H), 8.18 (dd, $J=8.0$, $J=0.8$, 1H), 7.94 (d, $J=7.2$, 1H), 7.73 (d, $J=8.8$, 1H), 3.77 (s, 3H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{PbS}]^+$ 625.0247, found 624.8891.



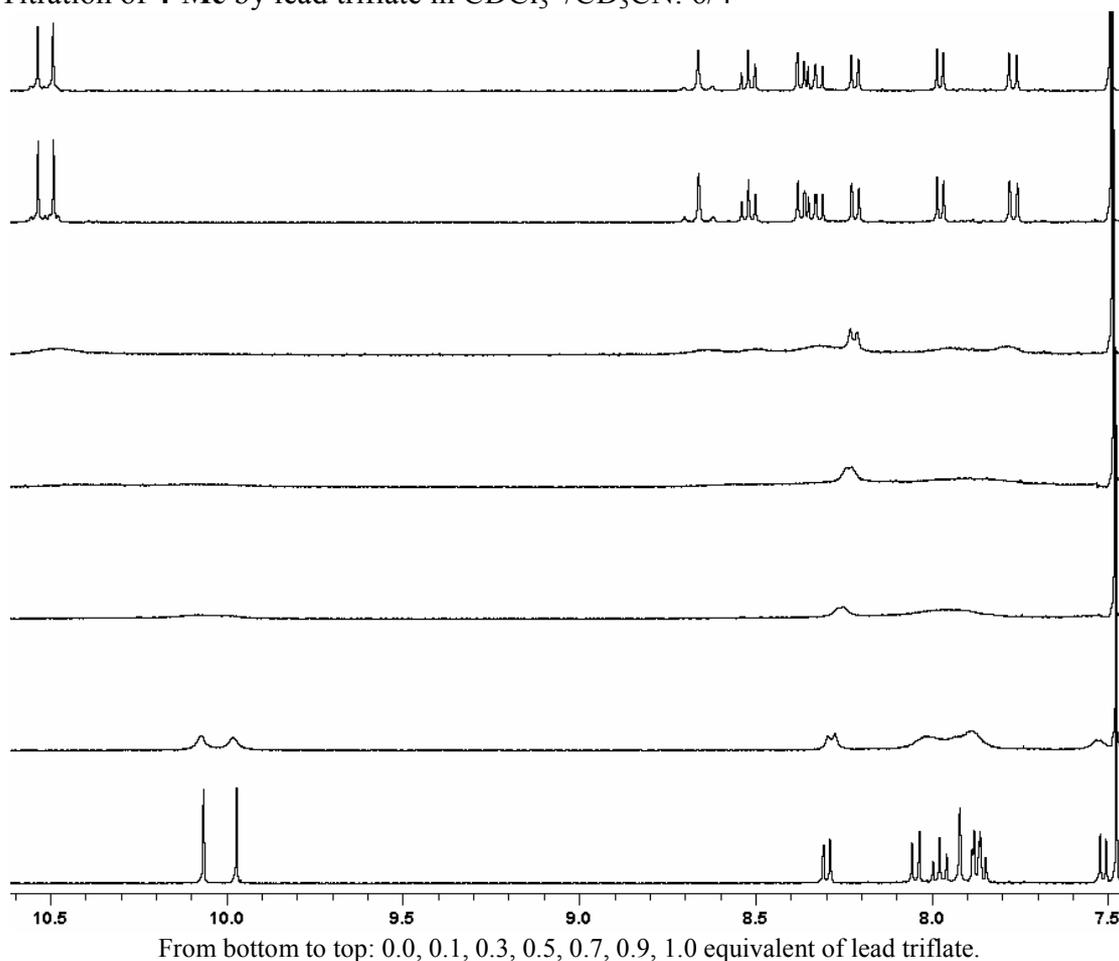
Slow diffusion of diisopropylether into a $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ solution of the complex gave single crystals which were analysed by X-ray crystallography:



Chemical Formula	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_8\text{PbS}_2$
M ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	773.61
Temperature (K)	173(2)

Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/c
a (Å)	10.2401(3)
b (Å)	13.1113(6)
c (Å)	17.6193(7)
α (°)	90.00
β (°)	98.972(2)
γ (°)	90.00
V (Å ³)	2336.64(16)
Z	4
Density D _c (g.cm ⁻³)	2.199
μ (mm ⁻¹)	7.498
F (000)	1472
Goodness-of-fit on F ²	1.014
Number of data measured	5341
Number of data with I > 2 σ (I)	4032
Number of variables	335
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2 σ (I)]	0.0338, 0.0699
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.0552, 0.0761

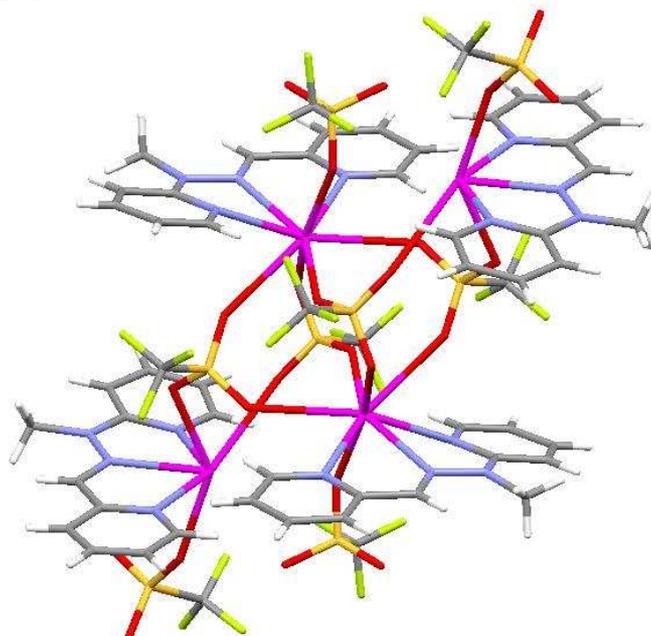
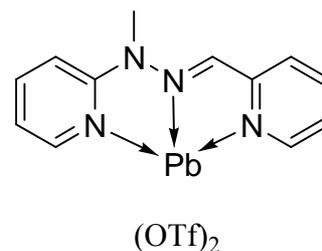
Titration of **4-Me** by lead triflate in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4



Pb.N-Me-PAPHY

Anhydrous $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in CH_3CN , 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **N-Me-PAPHY** (0.637 mg, 3 μmoles) in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL).

Slow diffusion of diisopropylether into a $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ solution of the complex gave single crystals which were analysed by X-ray crystallography:

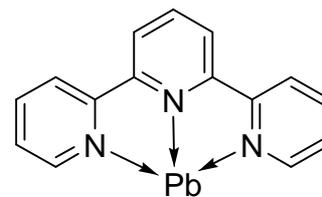


Chemical Formula	$\text{C}_{56}\text{H}_{48}\text{F}_{24}\text{N}_{16}\text{O}_{24}\text{Pb}_4\text{S}_8$
M ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	2870.34
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
a (\AA)	14.0920(5)
b (\AA)	14.1616(5)
c (\AA)	14.3879(5)
α ($^\circ$)	92.975(2)
β ($^\circ$)	112.891(2)
γ ($^\circ$)	109.2800(10)
V (\AA^3)	2442.56(15)
Z	1
Density D_c ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	1.951
μ (mm^{-1})	7.159
F (000)	1360
Goodness-of-fit on F^2	1.076
Number of data measured	14232
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	9878
Number of variables	597
Final R_1 , wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0530, 0.1474
R_1 , wR_2 (all data)	0.0905, 0.1746

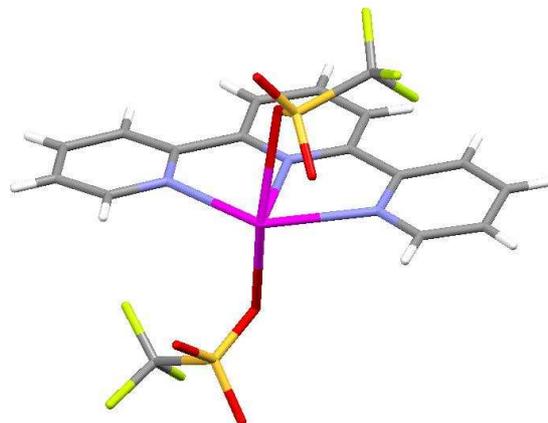
Pb.TPY

Anhydrous $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in CD_3CN , 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of 2,2':6',2''-terpyridine (0.700 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL).

Single crystals were obtained after slow diffusion of diisopropylether and were analysed by X-ray crystallography:



(OTf)₂

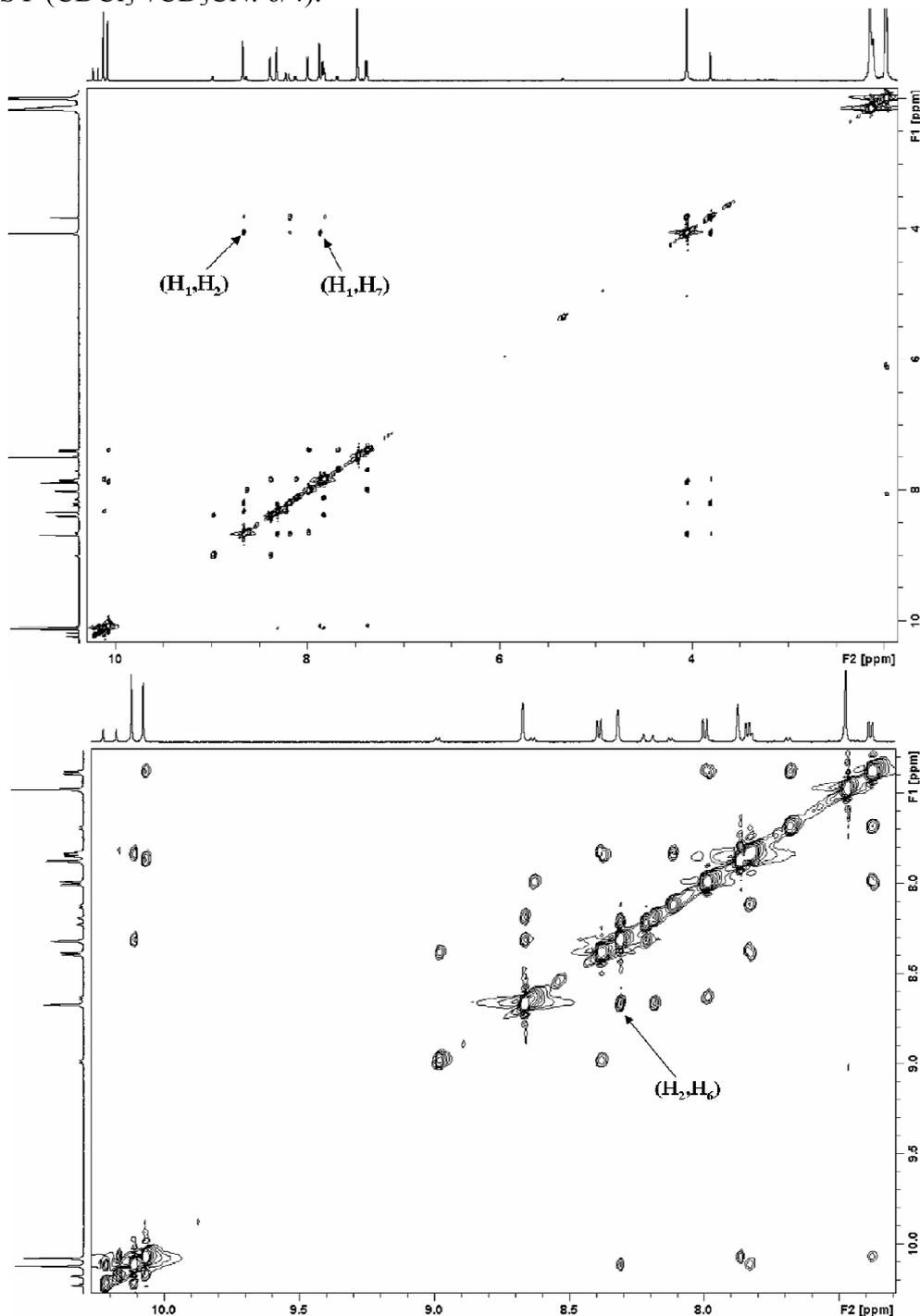
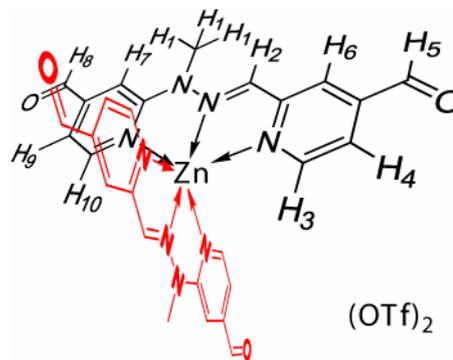


Chemical Formula	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_6\text{PbS}_2$
M ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	738.60
Temperature (K)	293(2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	$\text{C}2/c$
a (\AA)	11.876
b (\AA)	15.822
c (\AA)	11.776
α ($^\circ$)	90.00
β ($^\circ$)	97.75
γ ($^\circ$)	90.00
V (\AA^3)	2192.5
Z	4
Density D_c ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	2.238
μ (mm^{-1})	7.978
F (000)	1400
Goodness-of-fit on F^2	1.010
Number of data measured	3778
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	3078
Number of variables	161
Final R_1 , wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0286, 0.0421
R_1 , wR_2 (all data)	0.0469, 0.0451

Zn.9₂

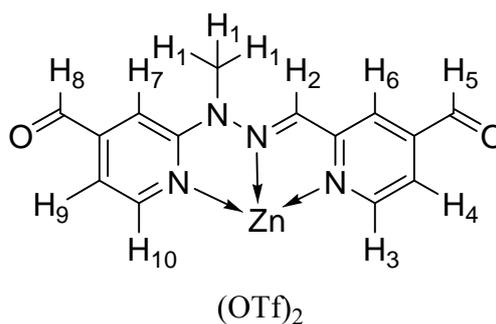
Anhydrous Zn(OTf)₂ (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **9** (0.805 mg, 3 μmoles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 6/4): 10.08 (s, 1H, H₅), 10.04 (s, 1H, H₈), 8.63 (s, 1H, H₂), 8.34 (d, J=5.2, 1H, H₃), 8.28 (s, 1H, H₆), 7.96 (d, J=5.2, 1H, H₁₀), 7.84 (s, 1H, H₇), 7.80 (dd, J=5.2, J=1.2, 1H, H₄), 7.35 (d, J=5.6, 1H, H₉), 4.01 (s, 3H, H₁) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR).

ROESY (CDCl₃*/CD₃CN: 6/4):

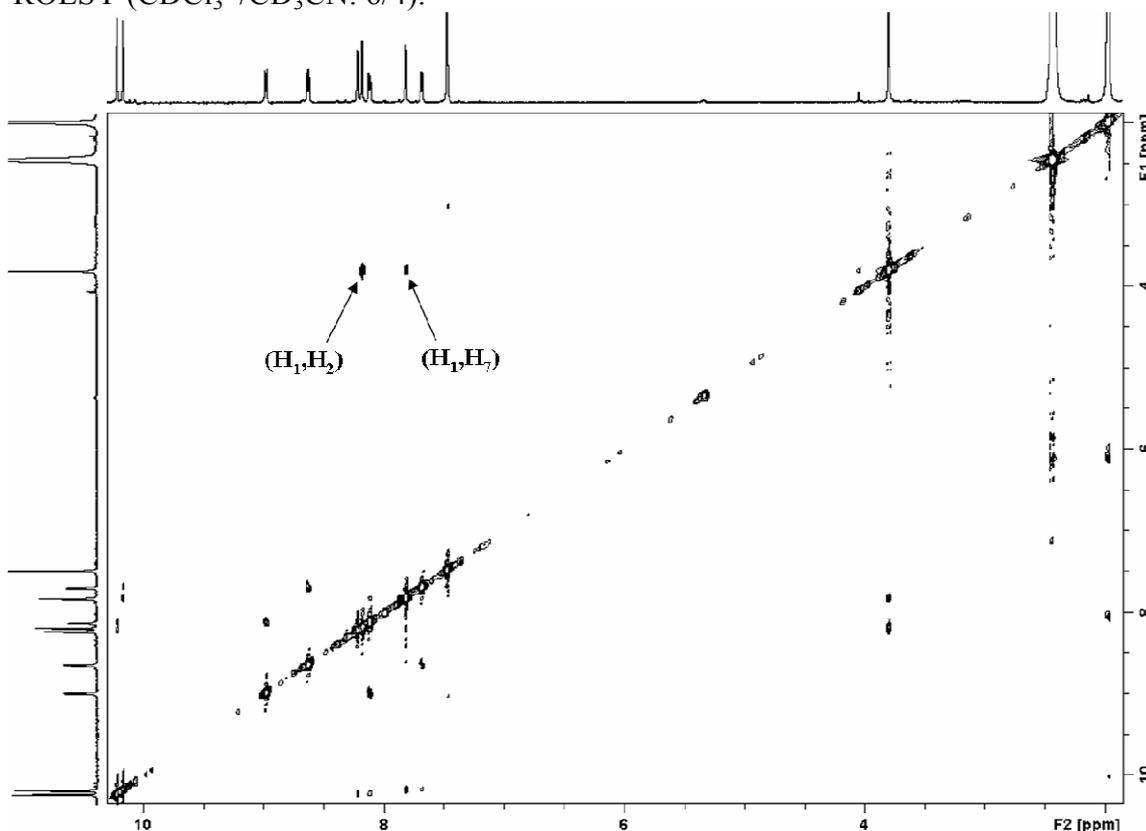


Zn.9

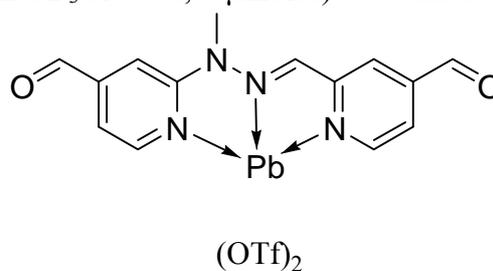
Anhydrous $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **9** (0.805 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4): 10.19 (s, 1H, H₅), 10.14 (s, 1H, H₈), 8.95 (d, $J=5.2$, 1H, H₃), 8.60 (d, $J=5.2$, 1H, H₁₀), 8.19 (s, 1H, H₆), 8.15 (s, 1H, H₂), 8.09 (dd, $J=5.2$, $J=1.2$, 1H, H₄), 7.78 (s, 1H, H₇), 7.65 (d, $J=5.6$, 1H, H₉), 3.77 (s, 3H, H₁) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR) ; MALDI-TOF (dithranol): calculated for $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{SZn}]^+$ 480.9772, found 480.9705.



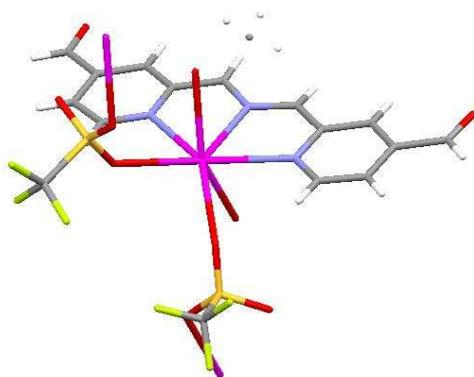
ROESY ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4):


Pb.9

Anhydrous $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in CD_3CN : 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **9** (0.805 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 55/45): 10.16 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.12 (d, $J=5.2$, 1H), 8.71 (d, $J=5.6$, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (dd, $J=5.2$, $J=1.6$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=5.2$, $J=1.2$, 1H), 3.76 (s, 3H, CH₃) ; MALDI-TOF (dithranol): calculated for $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{PbS}]^+$ 625.0247, found 624.9398.



Slow diffusion of diisopropylether into a $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ solution of the complex gave single crystals which were analysed by X-ray crystallography:

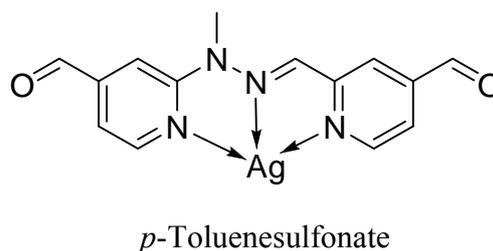


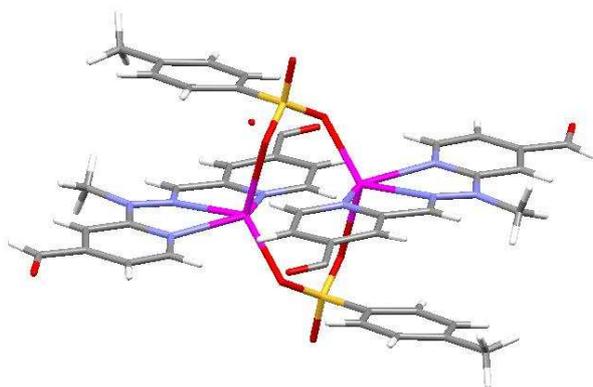
Chemical Formula	$C_{16}H_{12}F_6N_4O_8PbS_2$
M ($g \cdot mol^{-1}$)	773.61
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2/n
a (\AA)	9.5365(19)
b (\AA)	12.446(3)
c (\AA)	10.605(2)
α ($^\circ$)	90.00
β ($^\circ$)	110.52(3)
γ ($^\circ$)	90.00
V (\AA^3)	1178.9(4)
Z	2
Density D_c ($g \cdot cm^{-3}$)	2.179
μ (mm^{-1})	7.431
F (000)	736
Goodness-of-fit on F^2	1.064
Number of data measured	2709
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	2281
Number of variables	174
Final R_1 , wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0429, 0.1041
R_1 , wR_2 (all data)	0.0549, 0.1121

Ag.9

Anhydrous Silver-*p*-toluenesulfonate (3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **9** (0.805 mg, 3 μ moles) in $CHCl_3^*/CH_3CN$: 6/4 (0.6 mL).

Slow diffusion of diisopropylether into a $CHCl_3/CH_3CN$ solution of the complex gave single crystals which were analysed by X-ray crystallography:

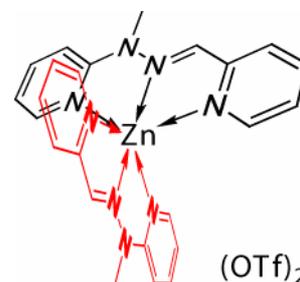




Chemical Formula	$C_{42}H_{36}Ag_2N_8O_{10}S_2$
M ($g \cdot mol^{-1}$)	1092.65
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
a (\AA)	8.7630(7)
b (\AA)	10.3084(8)
c (\AA)	12.9723(11)
α ($^\circ$)	80.364(5)
β ($^\circ$)	86.335(4)
γ ($^\circ$)	71.271(4)
V (\AA^3)	1094.05(15)
Z	1
Density D_c ($g \cdot cm^{-3}$)	1.658
μ (mm^{-1})	1.058
F (000)	550
Goodness-of-fit on F^2	1.115
Number of data measured	4947
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	3112
Number of variables	300
Final R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0853, 0.2266
R_1, wR_2 (all data)	0.1441, 0.2645

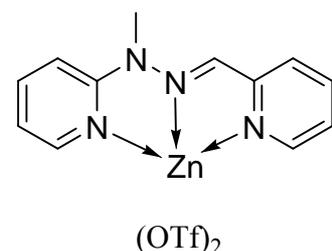
Zn.(N-Me-PAPHY)₂

Anhydrous $Zn(OTf)_2$ (25 μL of a 60 mM solution in $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4, 1.5 $\mu moles$) was added to a 5 mM solution of **N-Me-PAPHY** (0.637 mg, 3 $\mu moles$) in $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 (0.6 mL). 1H NMR ($CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4): 8.42 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 6.96 (dd, $J=6.8$, $J=5.2$, 1H), 3.88 (s, 3H, NCH_3).



Zn.N-Me-PAPHY

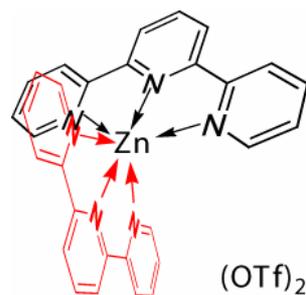
Anhydrous $Zn(OTf)_2$ (50 μL of a 60 mM solution in $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4, 3 $\mu moles$) was added to a 5 mM solution of **N-Me-PAPHY** (0.637 mg, 3 $\mu moles$) in $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 (0.6 mL). 1H NMR ($CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4): 8.69 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, $J=7.6$, 1H), 7.68



(m, 1H), 7.33 (d, J=8.4, 1H), 7.26 (m, 1H), 3.66 (s, 3H, NCH₃).

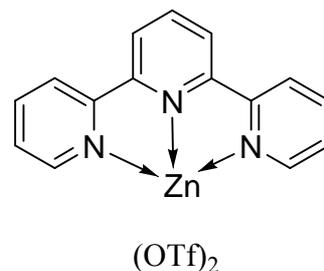
Zn.(TPY)₂

Anhydrous Zn(OTf)₂ (25 μL of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 1.5 μmoles) was added to a 5 mM solution of TPY (0.700 mg, 3 μmoles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4): 8.75-8.67 (m, 3H), 8.53 (m, 2H), 8.12 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.38 (m, 2H).

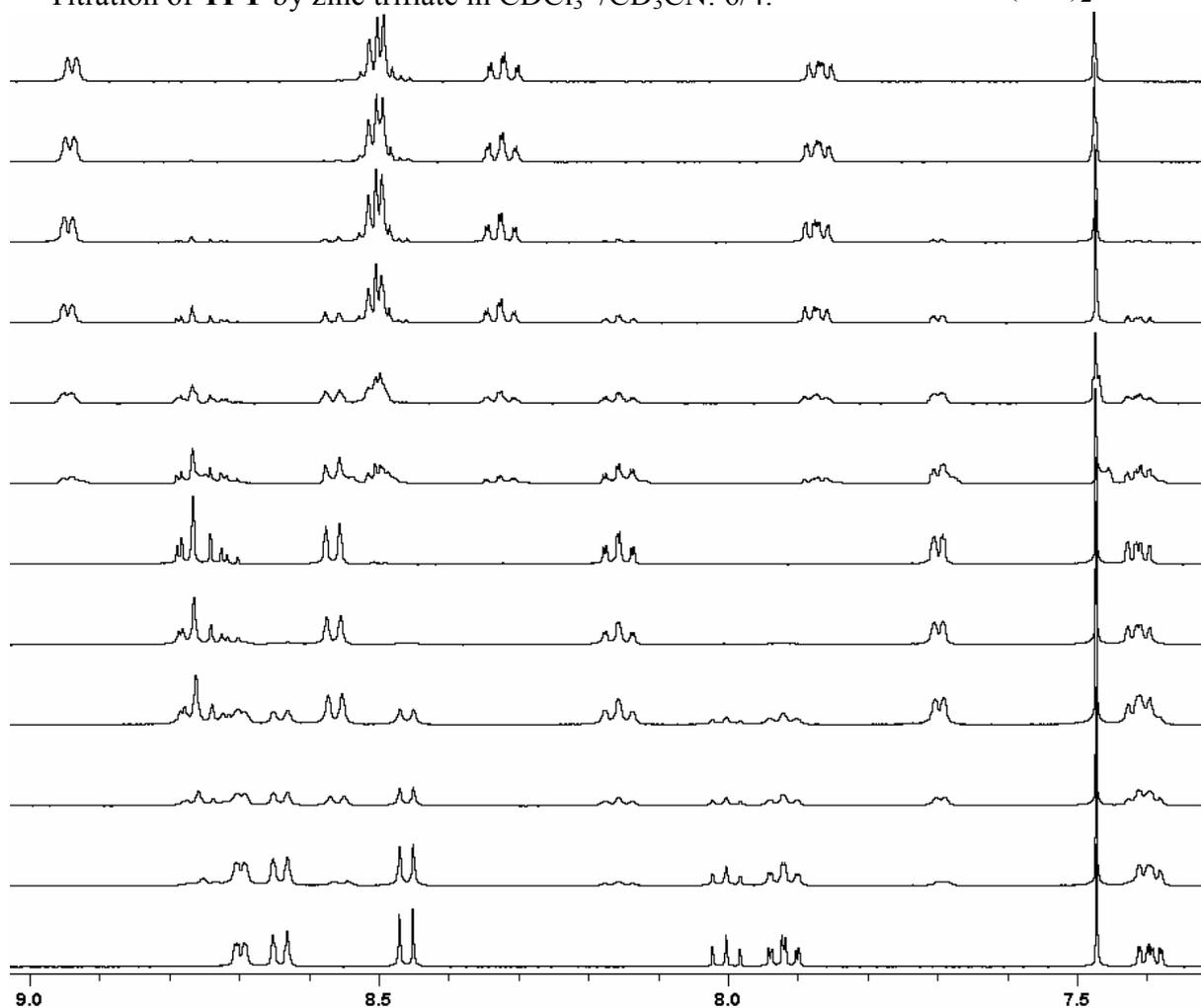


Zn.TPY

Anhydrous Zn(OTf)₂ (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of TPY (0.700 mg, 3 μmoles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4): 8.90 (m, 2H), 8.46 (m, 5H), 8.29 (m, 2H), 7.83 (m, 2H).



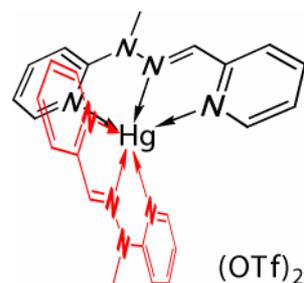
Titration of TPY by zinc triflate in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4:



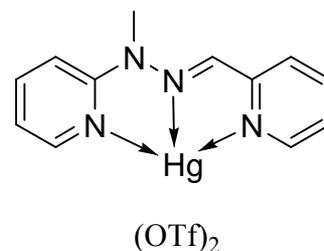
From bottom to top: 0.0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1 equivalent of zinc triflate.

Hg.(N-Me-PAPHY)₂

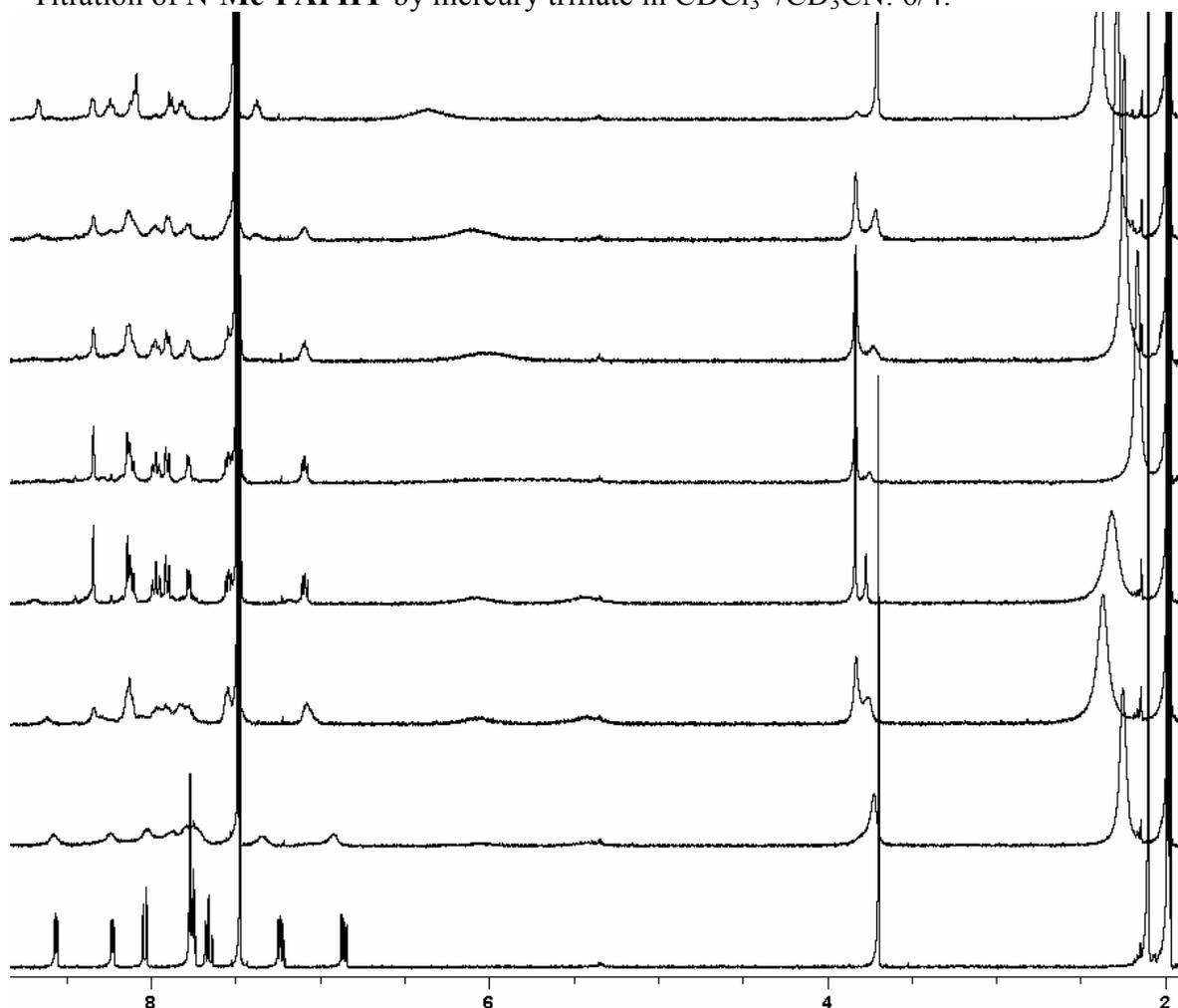
Anhydrous Hg(OTf)₂ (50 μL of a 30 mM solution in CD₃CN, 1.5 μmoles) was added to a 5 mM solution of **N-Me-PAPHY** (0.637 mg, 3 μmoles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 55/45): 8.30 (s, 1H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.86 (d, J=7.6, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.8, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.79 (s, 3H, NCH₃).


Hg.N-Me-PAPHY

Anhydrous Hg(OTf)₂ (100 μL of a 30 mM solution in CD₃CN, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **N-Me-PAPHY** (0.637 mg, 3 μmoles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 51/49): 8.63 (br, 1H), 8.31 (br, 1H), 8.20 (br, 1H), 8.05 (br, 2H), 7.85 (br, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.33 (br, 1H), 3.67 (s, 3H, NCH₃).



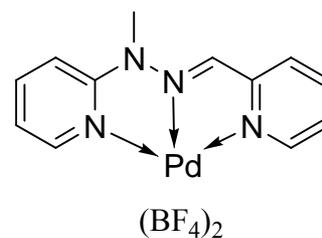
Titration of **N-Me-PAPHY** by mercury triflate in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4:



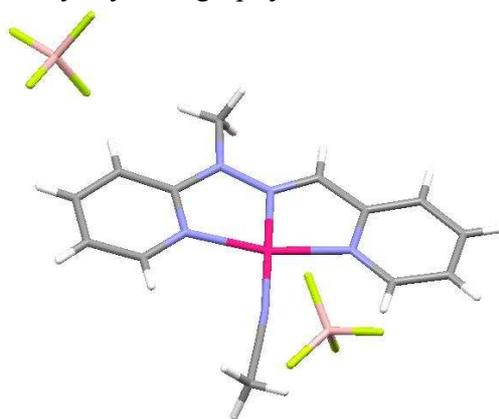
From bottom to top: 0.0, 0.2, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 1.0 equivalent of mercury triflate.

Pd.N-Me-PAPHY

$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{BF}_4)_2$ (50 μL of a 60 mM solution in CD_3CN , 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **N-Me-PAPHY** (0.637 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 55/45): 8.33 (d, $J=5.2$, 1H), 8.23 (dt, $J=7.8$, $J=1.2$, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.02 (d, $J=6.4$, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.4$, 1H), 3.58 (s, 3H, NCH_3).



Slow diffusion of diisopropylether into a $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ solution of the complex gave single crystals analysed by X-ray crystallography:

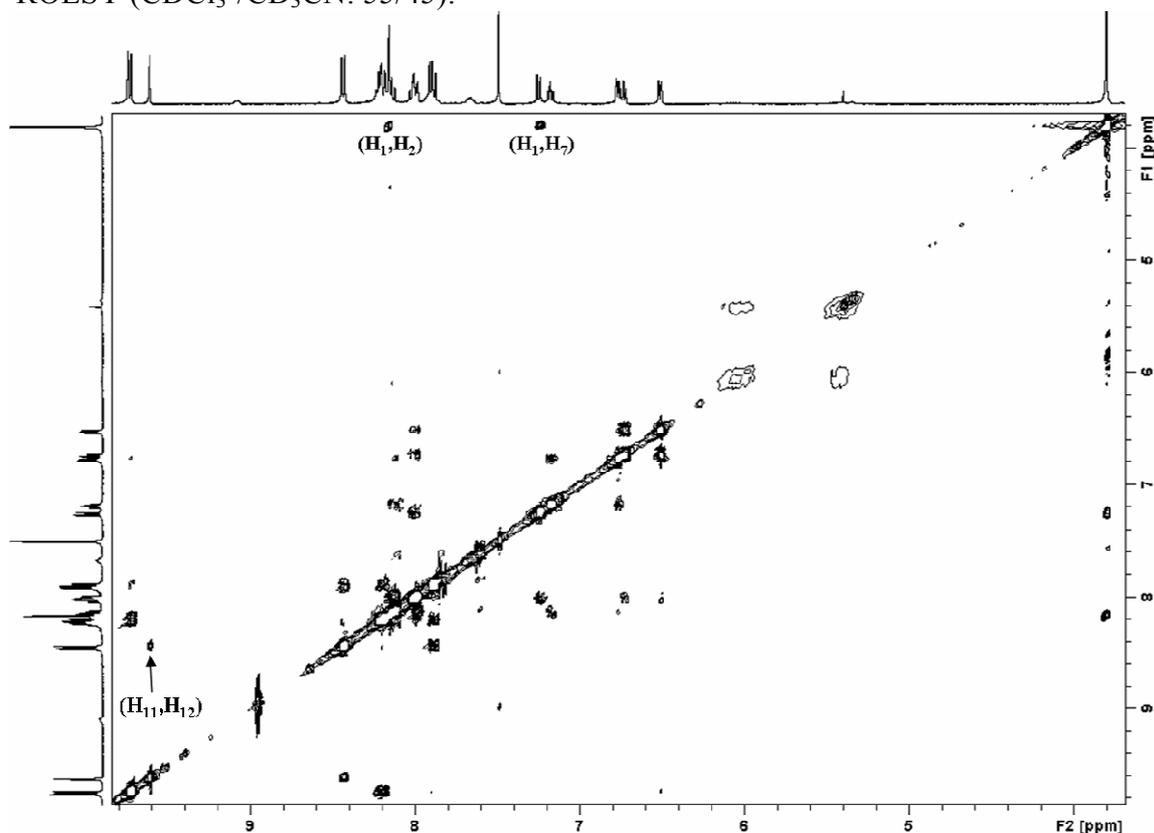


Chemical Formula	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_5\text{Pd}$
M ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	533.33
Temperature (K)	200(2)
Wavelength (Å)	0.31840 (Synchrotron)
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
a (Å)	7.407(2)
b (Å)	10.419(3)
c (Å)	12.947(4)
α (°)	98.839(12)
β (°)	99.606(12)
γ (°)	92.456(12)
V (Å ³)	971.1(5)
Z	2
Density D_c ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	1.824
μ (mm^{-1})	0.557
F (000)	524
Goodness-of-fit on F^2	1.049
Number of data measured	6949
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	6018
Number of variables	274
Final R_1 , wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0537, 0.1434
R_1 , wR_2 (all data)	0.0607, 0.1493

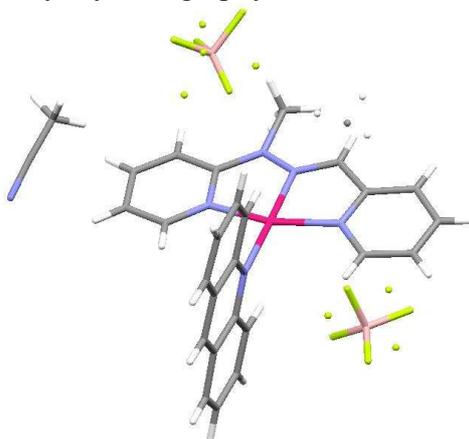
Pd.N-Me-PAPHY.Acridine

$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{BF}_4)_2$ (50 μL of a 60 mM solution in CD_3CN , 3 μmoles) was added to a solution of **N-Me-PAPHY** (0.637 mg, 3 μmoles) and acridine (0.538 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 55/45): 9.69 (d, $J=8.8$, 2H, H_{15}), 9.58 (s, 1H, H_{11}), 8.40 (d, $J=8.4$, 2H, H_{12}), 8.19-8.09 (m, 4H, H_{14} , H_3 and H_2), 7.97 (m, 2H, H_8 and H_6), 7.86 (t, $J=7.6$, 2H, H_{13}), 7.21 (d, $J=8.8$, 1H, H_7), 7.14 (m, 1H, H_4), 6.71 (m, 2H, H_5 and H_9), 6.48 (m, 1H, H_{10}), 3.76 (s, 3H, H_1) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR).

ROESY ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 55/45):

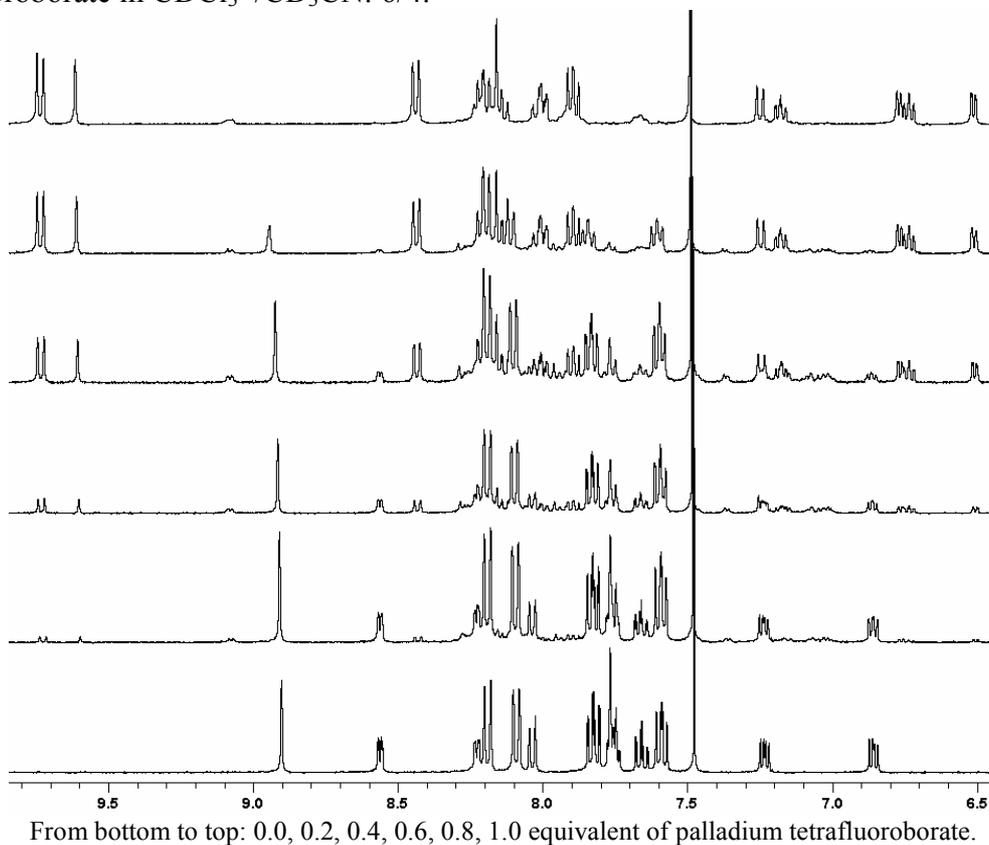


Slow diffusion of diisopropylether into a $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ solution of the complex gave single crystals analysed by X-ray crystallography:



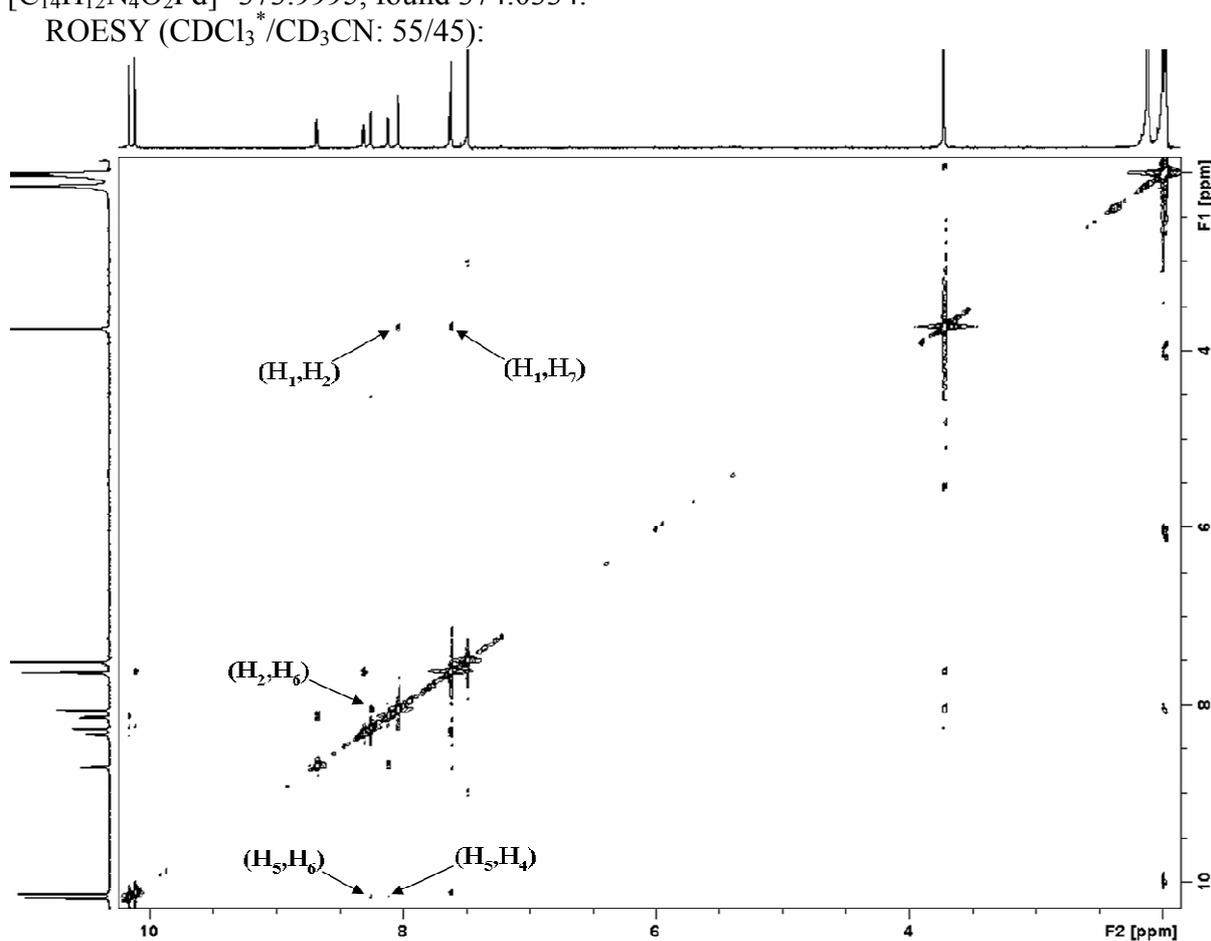
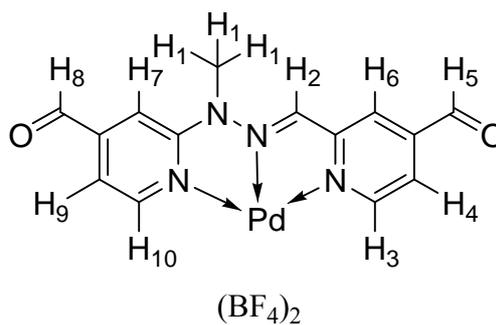
Chemical Formula	$C_{27}H_{24}B_2F_8N_6Pd$
M ($g \cdot mol^{-1}$)	712.54
Temperature (K)	293(2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
a (\AA)	7.647
b (\AA)	13.891
c (\AA)	14.829
α ($^\circ$)	83.91
β ($^\circ$)	88.45
γ ($^\circ$)	74.82
V (\AA^3)	1511.7
Z	2
Density D_c ($g \cdot cm^{-3}$)	1.565
μ (mm^{-1})	0.692
F (000)	712
Goodness-of-fit on F^2	0.931
Number of data measured	6830
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	3048
Number of variables	464
Final R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0687, 0.1421
R_1, wR_2 (all data)	0.1852, 0.1822

Titration of an equimolar mixture of **N-Me-PAPHY** and acridine by palladium tetrafluoroborate in $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4:

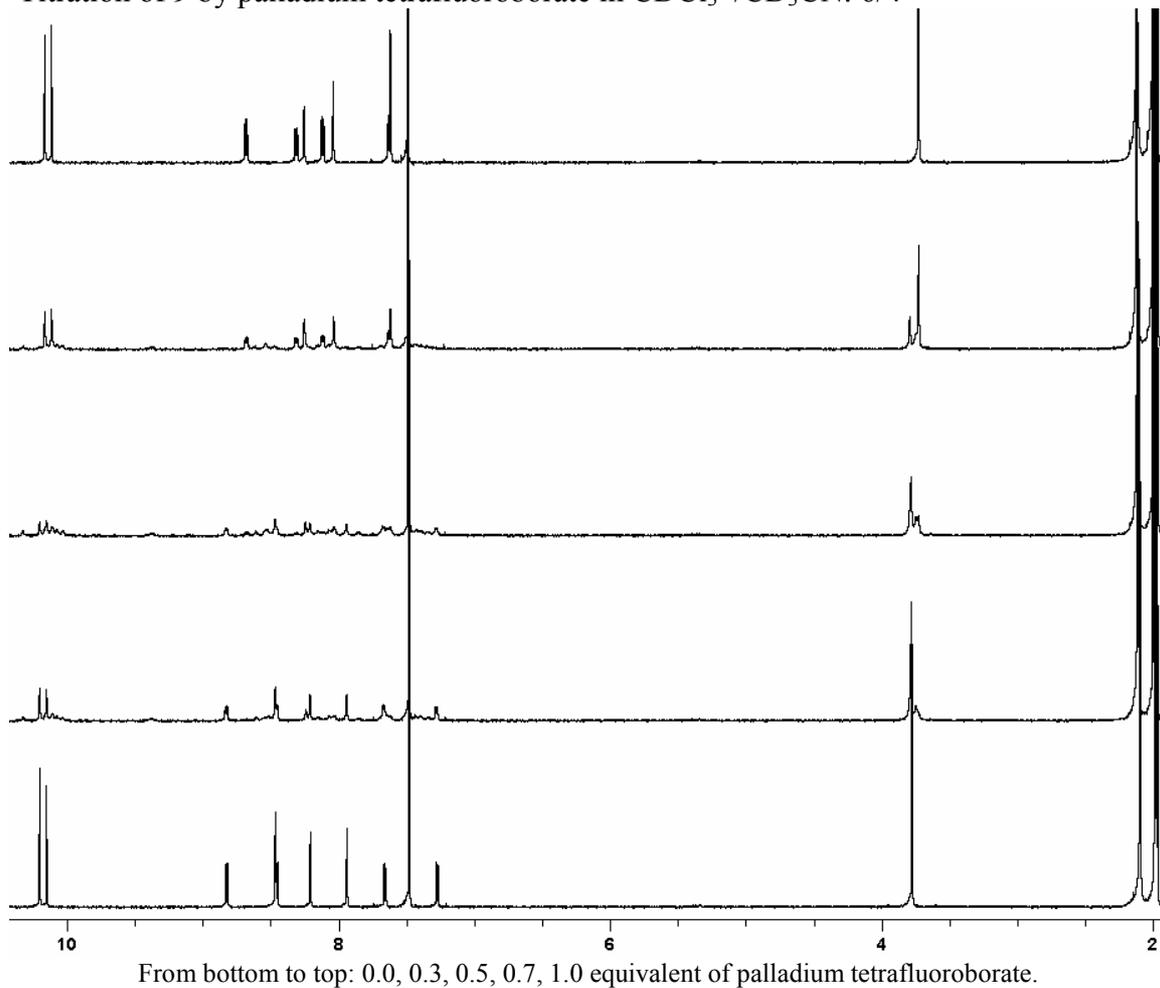


Pd.9

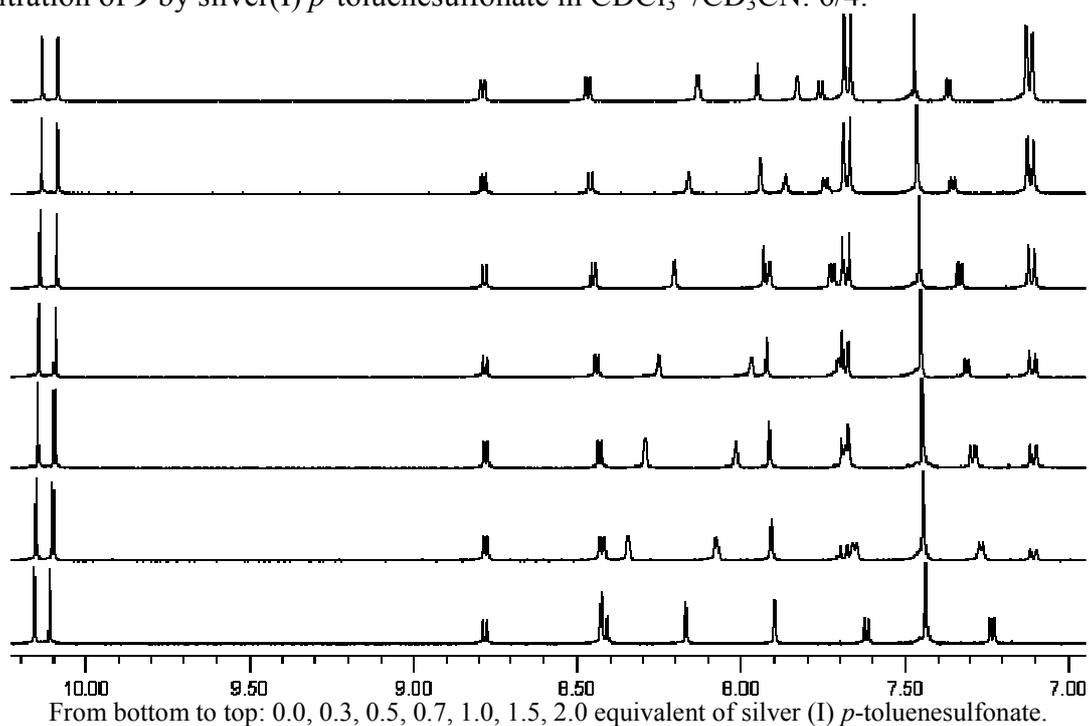
$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{BF}_4)_2$ (50 μL of a 60 mM solution in CD_3CN : 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **9** (0.805 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). Thermodynamic equilibrium was reached within seconds. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 55/45): 10.12 (s, 1H, H₅), 10.08 (s, 1H, H₈), 8.64 (d, $J=5.6$, 1H, H₃), 8.27 (d, $J=6.4$, 1H, H₁₀), 8.21 (d, $J=1.2$, 1H, H₆), 8.08 (dd, $J=5.6$, $J=2.0$, 1H, H₄), 8.00 (s, 1H, H₂), 7.59 (m, 2H, H₇ + H₉), 3.69 (s, 3H, H₁) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR); MALDI-TOF (dithranol): calculated for $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{Pd}]^+$ 373.9995, found 374.0334.¹²



Titration of **9** by palladium tetrafluoroborate in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4

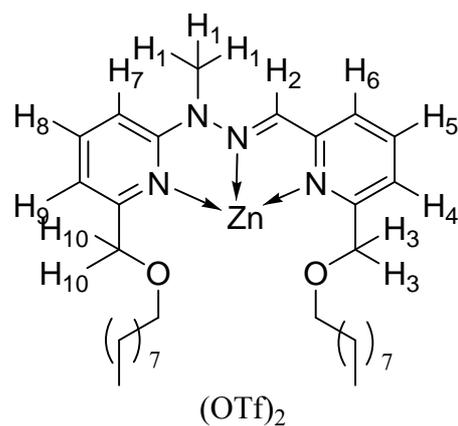


Titration of **9** by silver(I) *p*-toluenesulfonate in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4:

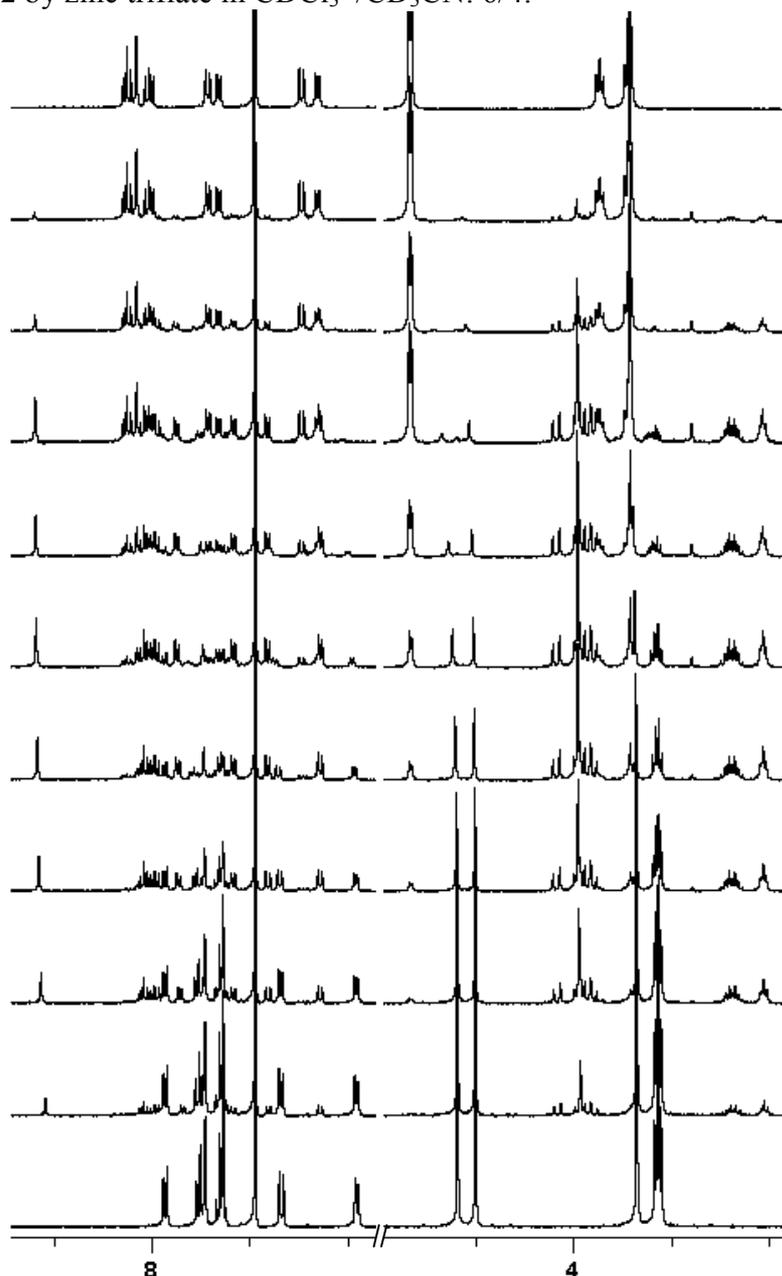


Zn.12

Anhydrous $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **12** (1.574 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4): 8.09 (t, $J=7.6$, 1H, H_5), 8.04 (s, 1H, H_2), 7.98 (dd, $J=8.4$, $J=7.2$, 1H, H_8), 7.67 (d, $J=7.2$, 1H), 7.62 (d, $J=8.0$, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$, 1H, H_7), 7.12 (d, $J=7.2$, 1H, H_9), 4.81 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.83 (t, $J=7.2$, 2H), 3.68 (m, 5H), 1.70-1.20 (m, 28H), 0.86 (m, 6H, CH_2CH_3) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR).



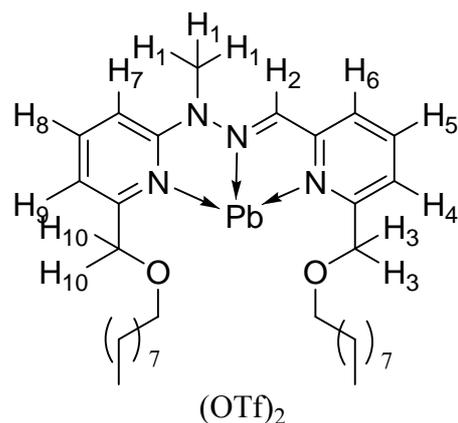
Titration of **12** by zinc triflate in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4:



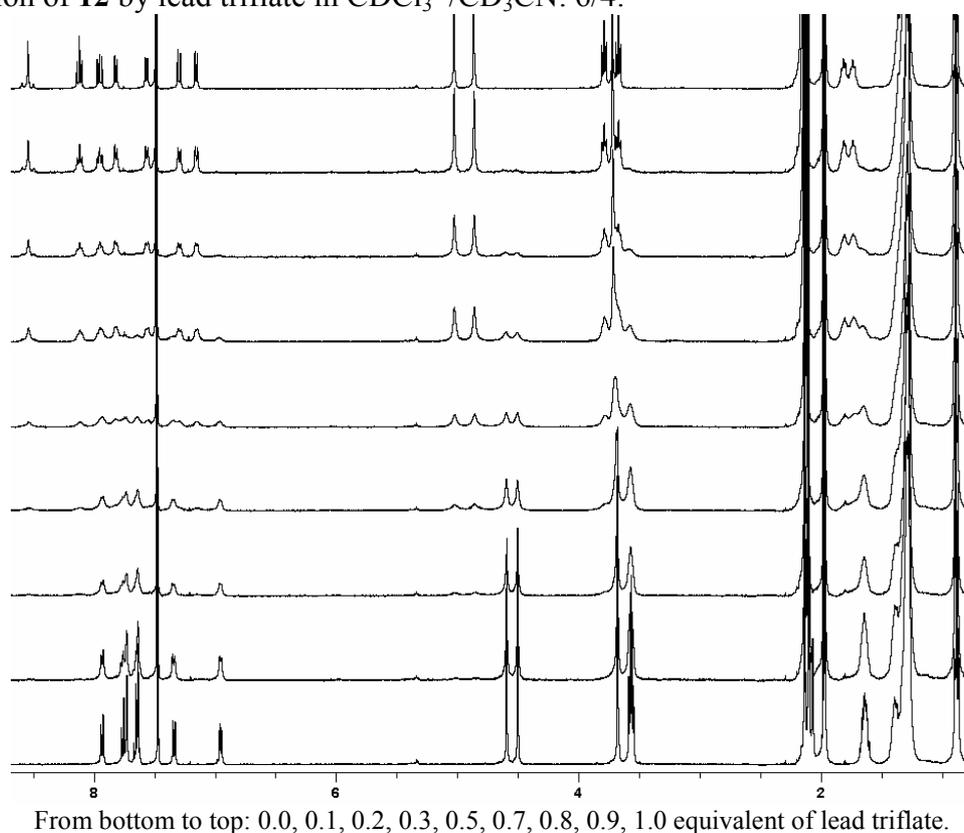
From bottom to top: 0.0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 equivalent of zinc triflate.

Pb.12

$\text{Pb}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in CD_3CN , 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **12** (1.574 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 55/45): 8.51 (s, 1H, H_2), 8.08 (t, $J=7.6$, 1H, H_5), 7.92 (dd, $J=8.8$, $J=7.2$, 1H, H_8), 7.78 (d, $J=7.2$, 1H, H_6), 7.53 (d, $J=8.0$, 1H, H_4), 7.26 (d, $J=8.4$, 1H, H_7), 7.12 (d, $J=7.6$, 1H, H_9), 4.99 (s, 2H, H_3), 4.83 (s, 2H, H_{10}), 3.76 (t, $J=7.4$, 2H), 3.69 (s, 3H, H_1), 3.64 (t, $J=7.4$, 2H), 1.70-1.20 (m, 28H), 0.86 (m, 6H, CH_2CH_3) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR); HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{PbS}]^+$ 881.3377, found 881.3457.



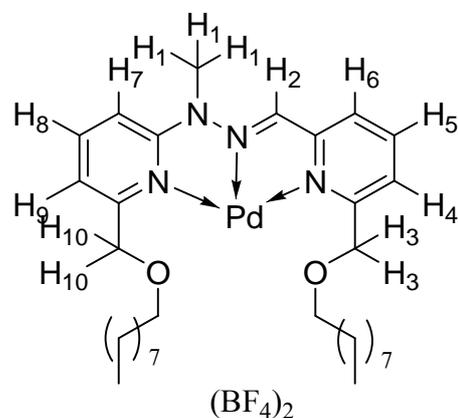
Titration of **12** by lead triflate in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4:



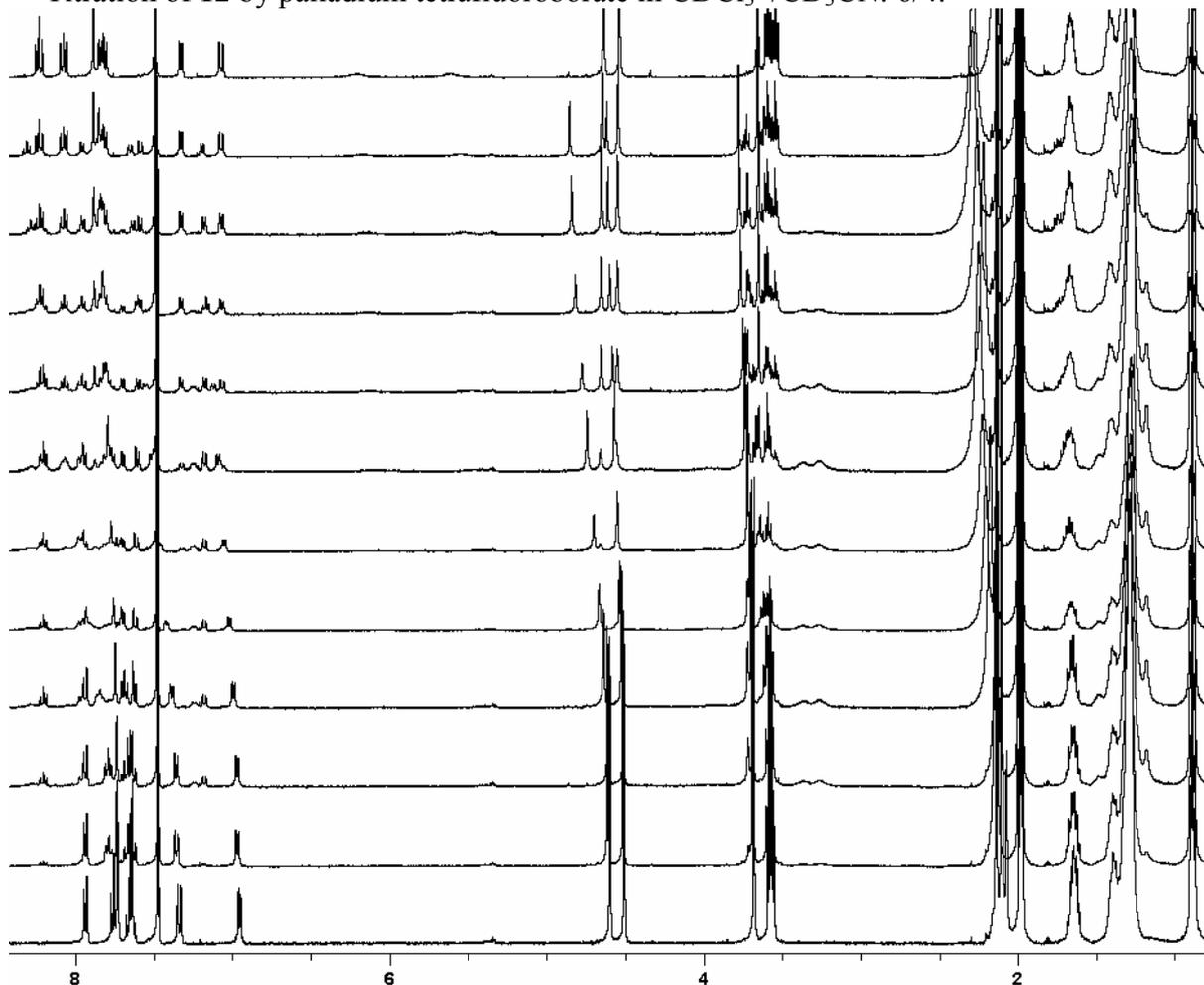
From bottom to top: 0.0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 equivalent of lead triflate.

Pd.12

$\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$ (50 μL of a 60 mM solution in CD_3CN , 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **12** (1.574 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 55/45): 8.19 (t, $J=7.8$, 1H, H_5), 8.04 (t, $J=8.2$, 1H, H_8), 7.85 (s, 1H, H_2), 7.81-7.75 (m, 2H, $H_4 + H_6$), 7.29 (dd, $J=7.6$, $J=1.2$, 1H, H_9), 7.03 (dd, $J=8.4$, $J=0.8$, 1H, H_7), 4.60 (s, 2H, H_3), 4.50 (s, 2H, H_{10}), 3.62 (s, 3H, H_1), 3.55 (t, $J=6.6$, 2H), 3.50 (t, $J=6.6$, 2H), 1.70-1.20 (m, 28H), 0.86 (m, 6H, CH_2CH_3) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR).



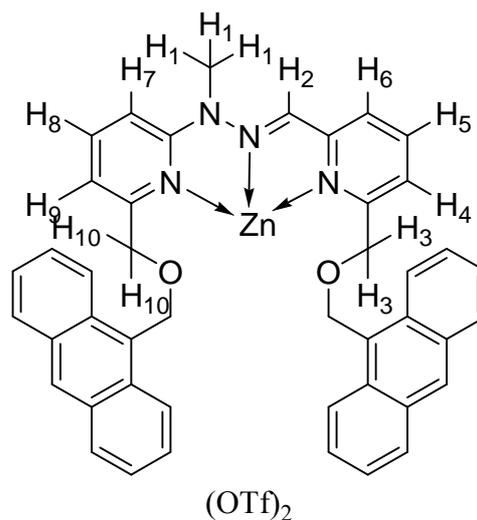
Titration of **12** by palladium tetrafluoroborate in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4:



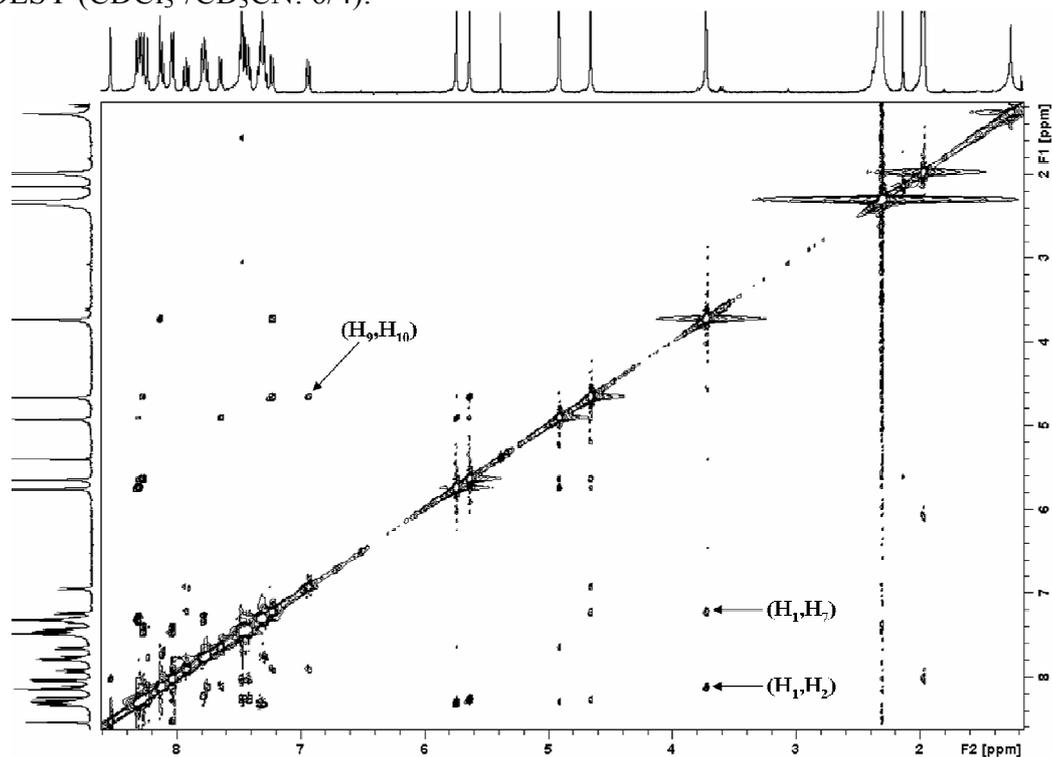
From bottom to top: 0.0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 equivalent of palladium tetrafluoroborate, after ca. 12 hours.

Zn.13

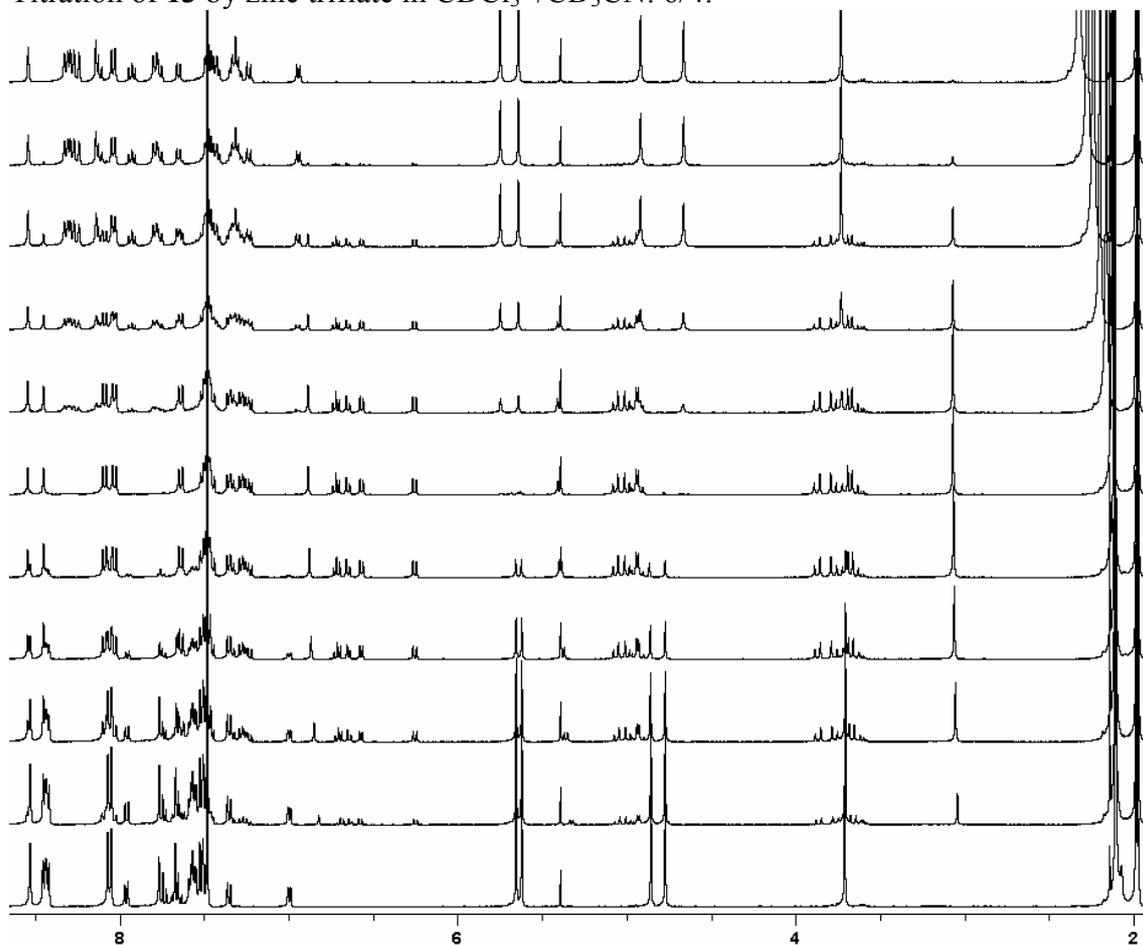
Anhydrous $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **13** (1.958 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4): 8.50 (s, 1H), 8.29-8.20 (m, 5H), 8.09 (m, 2H, H_2 + other), 8.00 (d, $J=7.6$, 2H), 7.89 (t, $J=8.0$, 1H, H_8), 7.74 (m, 3H), 7.61 (d, $J=7.2$, 1H), 7.45-7.24 (m, 8H), 7.20 (d, $J=8.4$, 1H, H_7), 6.90 (d, $J=7.6$, 1H, H_9), 5.71 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.62 (s, 2H, H_{10}), 3.69 (s, 3H, H_1) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR) ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{45}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{SZn}]^+$ 865.1650, found 865.1589.



ROESY ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4):



Titration of **13** by zinc triflate in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4:

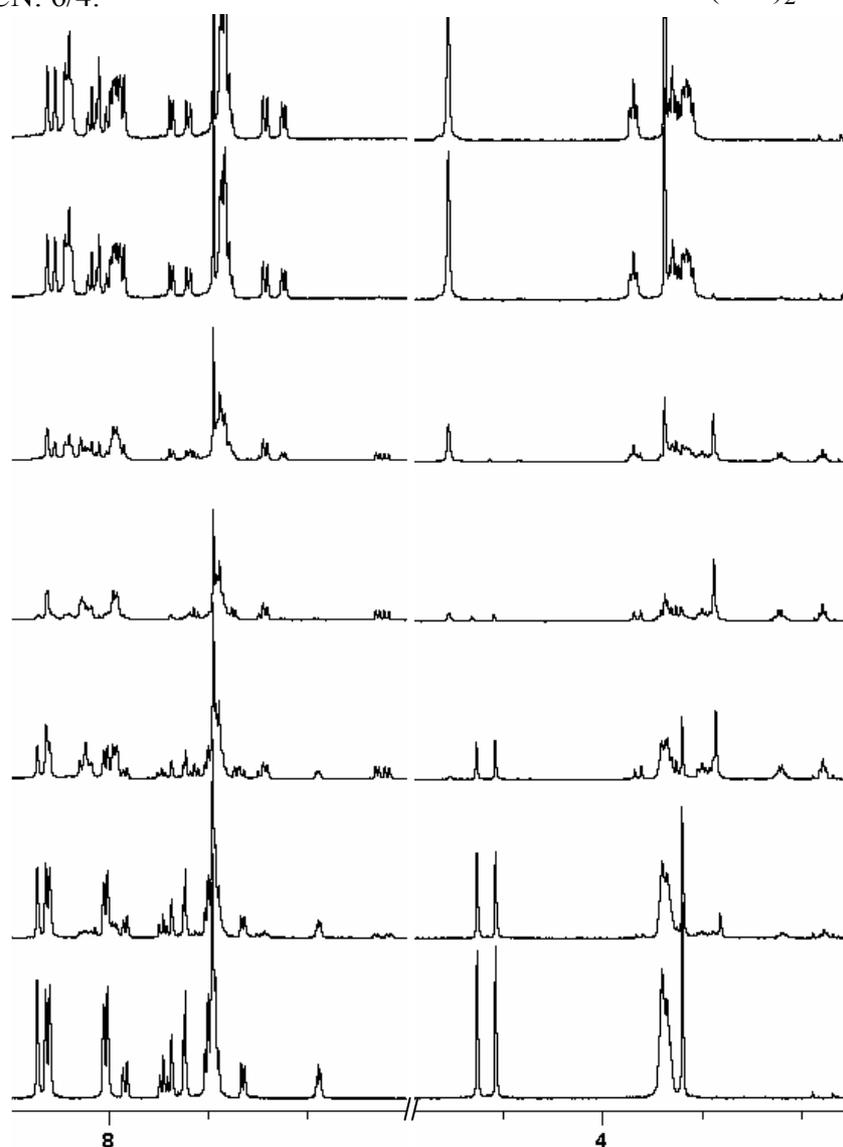
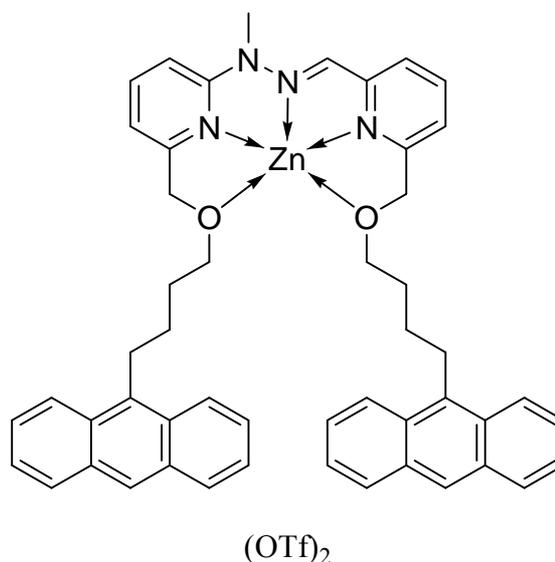


From bottom to top: 0.0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 equivalent of zinc triflate.

Zn.14

Anhydrous $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **14** (2.211 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4): 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (m, 4H), 8.06-7.88 (m, 7H), 7.65 (d, $J=7.6$, 1H), 7.56 (d, $J=8.0$, 1H), 7.38 (m, 8H), 7.18 (d, $J=8.4$, 1H), 7.08 (d, $J=7.6$, 1H), 4.74 (br, 4H), 3.81 (t, $J=6.8$, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.63-3.51 (m, 6H), 1.93-1.70 (m, 8H).

Titration of **14** by zinc triflate in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4:

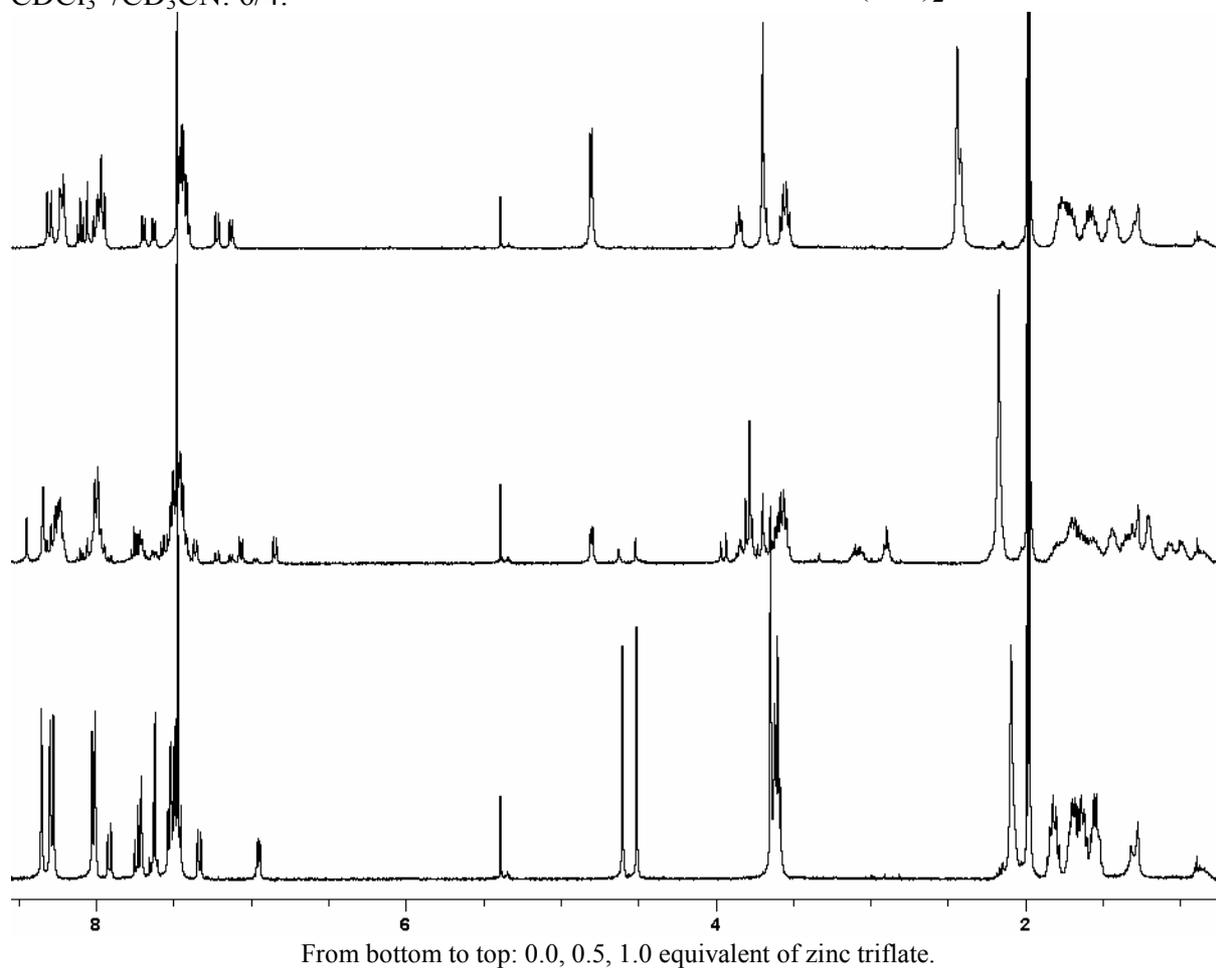
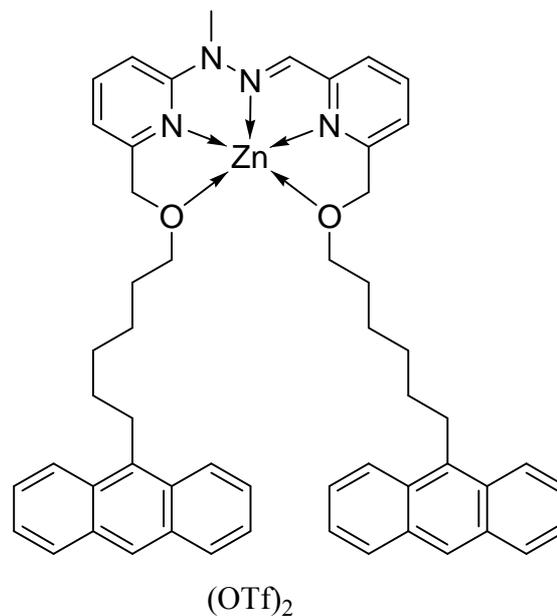


From bottom to top: 0.0, 0.1, 0.3, 0.5, 0.7, 0.9, 1.0 equivalent of zinc triflate.

Zn.15

Anhydrous $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **15** (2.379 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4): 8.28 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (m, 4H), 8.06 (t, $J=7.8$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 5H), 7.65 (d, $J=7.2$, 1H), 7.59 (d, $J=7.6$, 1H), 7.43-7.36 (m, 7H), 7.18 (d, $J=8.4$, 1H), 7.09 (d, $J=7.2$, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.81 (t, $J=7.2$, 2H), 3.65 (m, 5H), 3.51 (m, 4H), 2.42-1.30 (m, 16H).

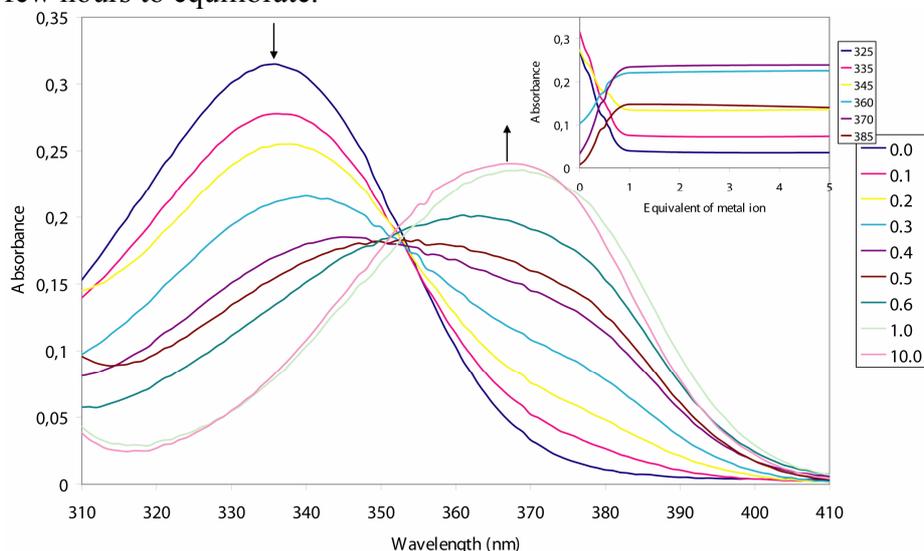
Titration of **15** by zinc triflate in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4:



3. Determination of complexation equilibrium constants by UV-Visible spectroscopy

Titration of N-Me-PAPHY by Zn(OTf)₂

The concentration of the ligand was $1.0 \cdot 10^{-5}$ M in CHCl₃*/CH₃CN: 6/4. Samples were prepared with a different molar ratio of Zn(OTf)₂ in respect to the ligand and the mixtures were left a few hours to equilibrate.

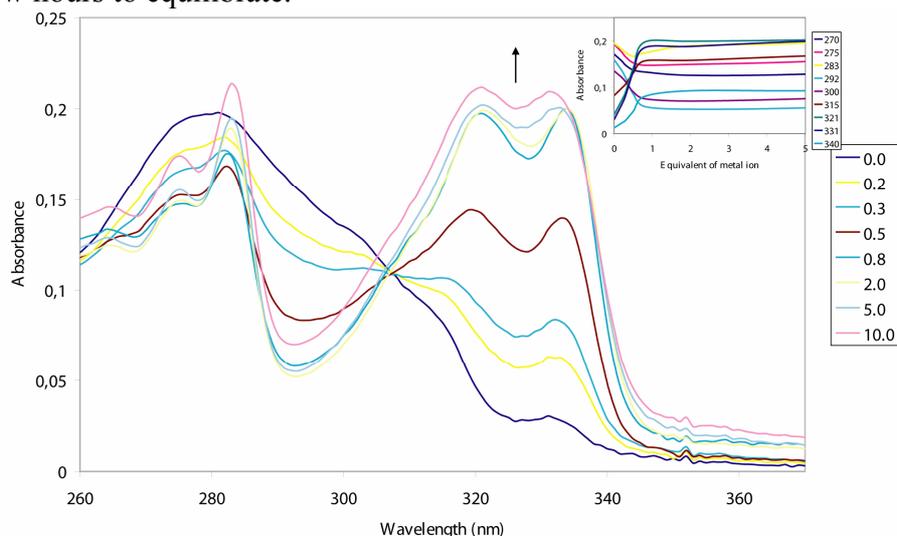


UV-Visible spectra of N-Me-PAPHY with different ratios of metal ion (inset: evolution of absorbance along the titration at different wavelengths)

Treatment of these data with Letagrop software¹³ gave $\log K_{11}=8.5$ and $\log \beta=13.5$

Titration of TPY by Zn(OTf)₂

The concentration of the ligand was $1.0 \cdot 10^{-5}$ M in CHCl₃*/CH₃CN: 6/4. Samples were prepared with a different molar ratio of Zn(OTf)₂ in respect to the ligand and the mixtures were left a few hours to equilibrate.

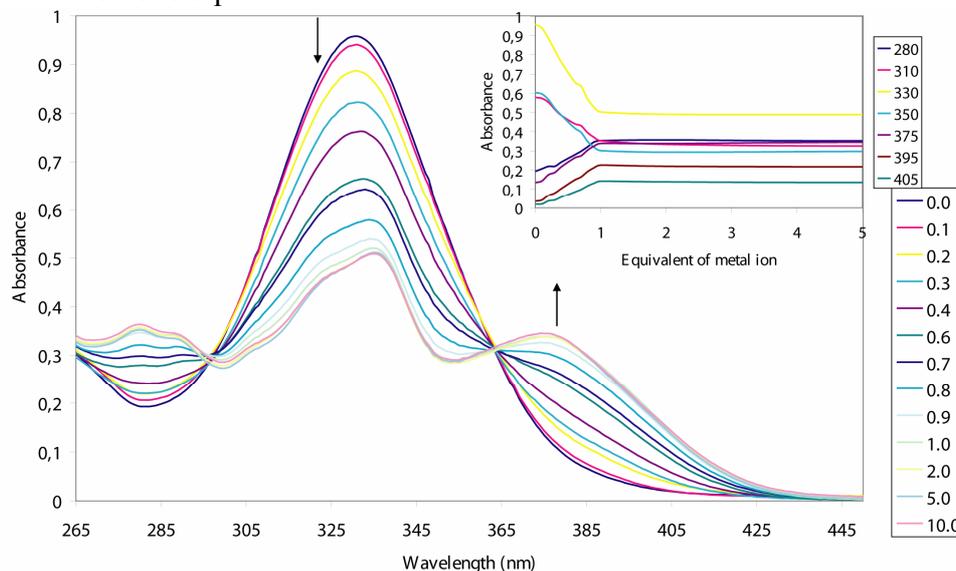


UV-Visible spectra of TPY with different ratios of metal ion (inset: evolution of absorbance along the titration at different wavelengths)

Treatment of these data with Letagrop software¹³ gave $\log K_{11}=10.0$ and $\log \beta=17.0$

Titration of 4-Me by Zn(OTf)₂

The concentration of the ligand was $3.0 \cdot 10^{-5}$ M in CHCl₃*/CH₃CN: 6/4. Samples were prepared with a different molar ratio of Zn(OTf)₂ in respect to the ligand and the mixtures were left a few hours to equilibrate.

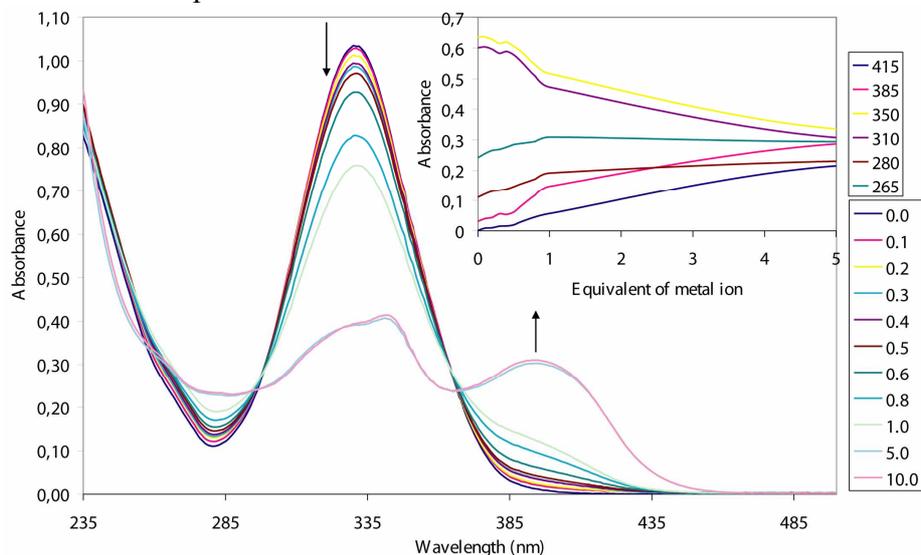


UV-Visible spectra of 4-Me with different ratios of metal ion (inset: evolution of absorbance along the titration at different wavelengths)

Treatment of these data with Letagrop software¹³ gave $\log K_{11}=8.2$

Titration of 4-Me by Pb(OTf)₂

The concentration of the ligand was $3.010 \cdot 10^{-5}$ M in CHCl₃*/CH₃CN: 6/4. Samples were prepared with a different molar ratio of Pb(OTf)₂ in respect to the ligand and the mixtures were left a few hours to equilibrate.

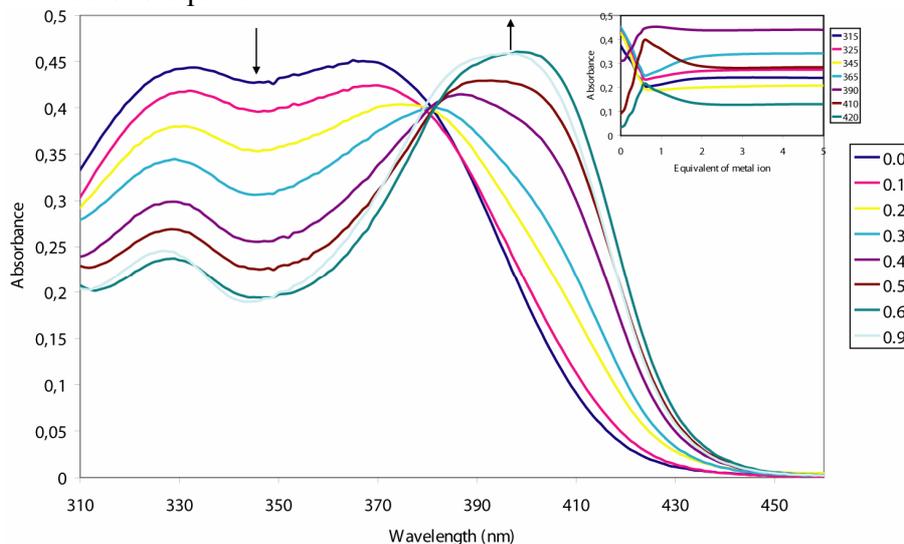


UV-Visible spectra of 4-Me with different ratios of metal ion (inset: evolution of absorbance along the titration at different wavelengths)

Treatment of these data with Letagrop software¹³ gave $\log K_{11}=7.3$

Titration of **9** by Zn(OTf)₂

The concentration of the ligand was $3.0 \cdot 10^{-5}$ M in CHCl₃*/CH₃CN: 6/4. Samples were prepared with a different molar ratio of Zn(OTf)₂ in respect to the ligand and the mixtures were left a few hours to equilibrate.

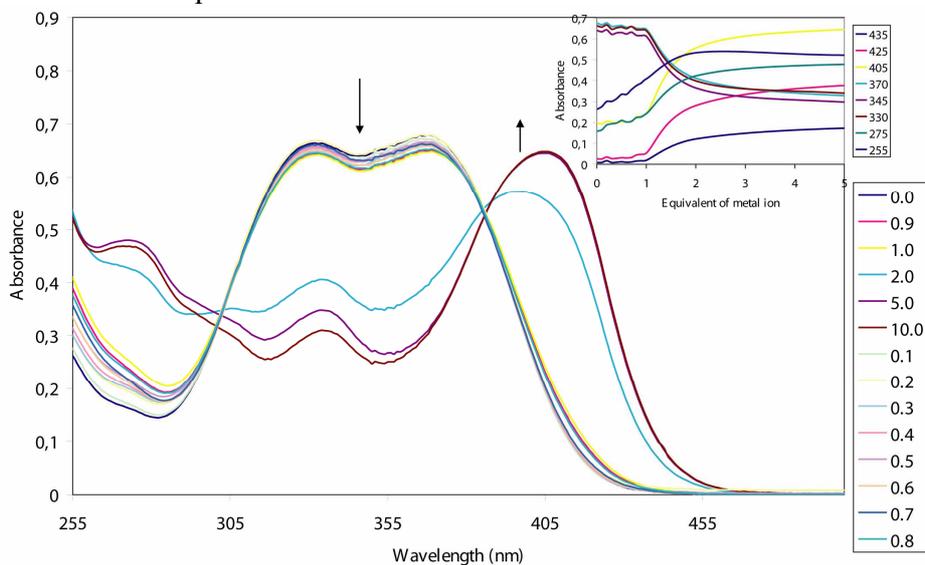


UV-Visible spectra of **9** with different ratios of metal ion (inset: evolution of absorbance along the titration at different wavelengths)

Treatment of these data with Letagrop software¹³ gave $\log K_{11}=8.0$ and $\log \beta=14.0$

Titration of **9** by Pb(OTf)₂

The concentration of the ligand was 4.010^{-5} M in CHCl₃*/CH₃CN: 6/4. Samples were prepared with a different molar ratio of Pb(OTf)₂ in respect to the ligand and the mixtures were left a few hours to equilibrate.



UV-Visible spectra of **9** with different ratios of metal ion (inset: evolution of absorbance along the titration at different wavelengths)

Treatment of these data with Letagrop software¹³ gave $\log K_{11}=5.2$ and $\log \beta=10.4$

4. Kinetic analyses of imine formation

The NMR spectra shown below display the progress of the studied reaction along time. The first spectrum from the bottom shows the starting material, the second was measured immediately after addition of the reagent and then one spectrum was taken every 3 minutes in 8 scans. The species distribution curve was obtained by integrating characteristic signals in ^1H NMR spectra. The lines represent the fit obtained by using reported equations. “r” stand for the correlation coefficient of the fit.

General procedure for imine formation experiments:

A 5 mM solution of the dialdehyde (3 μmoles) in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL) was prepared. The diamine (50 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μmoles) or monoamine (50 μL of a 120 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 6 μmoles) was added and the progress of the reaction was monitored by ^1H NMR.

Kinetic analysis of the reaction between 4-Me and NC_8

Disappearance of the dialdehyde:

$$y = P1 + P2 * \exp(-k * t)$$

$$P1 = 0.028 \pm 0.009$$

$$P2 = 4.47 \pm 0.04$$

$$k = 0.076 \pm 0.002$$

$$t_{1/2} = 9.1$$

$$r = 0.9974$$

Appearance of one monoimine:

$$y = P1 + P2 * \exp(-k_1 * t) + P3 * \exp(-k_2 * t)$$

$$P1 = 0$$

$$P2 = 1.97 \pm 0.08$$

$$P3 = -1.96 \pm 0.08$$

$$k_1 = 0.028 \pm 0.001$$

$$k_2 = 0.115 \pm 0.006$$

$$r = 0.9949$$

Appearance of the other monoimine:

$$y = P1 + P2 * \exp(-k_1 * t) + P3 * \exp(-k_2 * t)$$

$$P1 = 0$$

$$P2 = 2.9 \pm 0.1$$

$$P3 = -3.0 \pm 0.1$$

$$k_1 = 0.025 \pm 0.001$$

$$k_2 = 0.090 \pm 0.004$$

$$r = 0.9954$$

Appearance of the diimine:

$$y = P1 + P2 * \exp(-k * t)$$

$$P1 = 4.615$$

$$P2 = -4.615$$

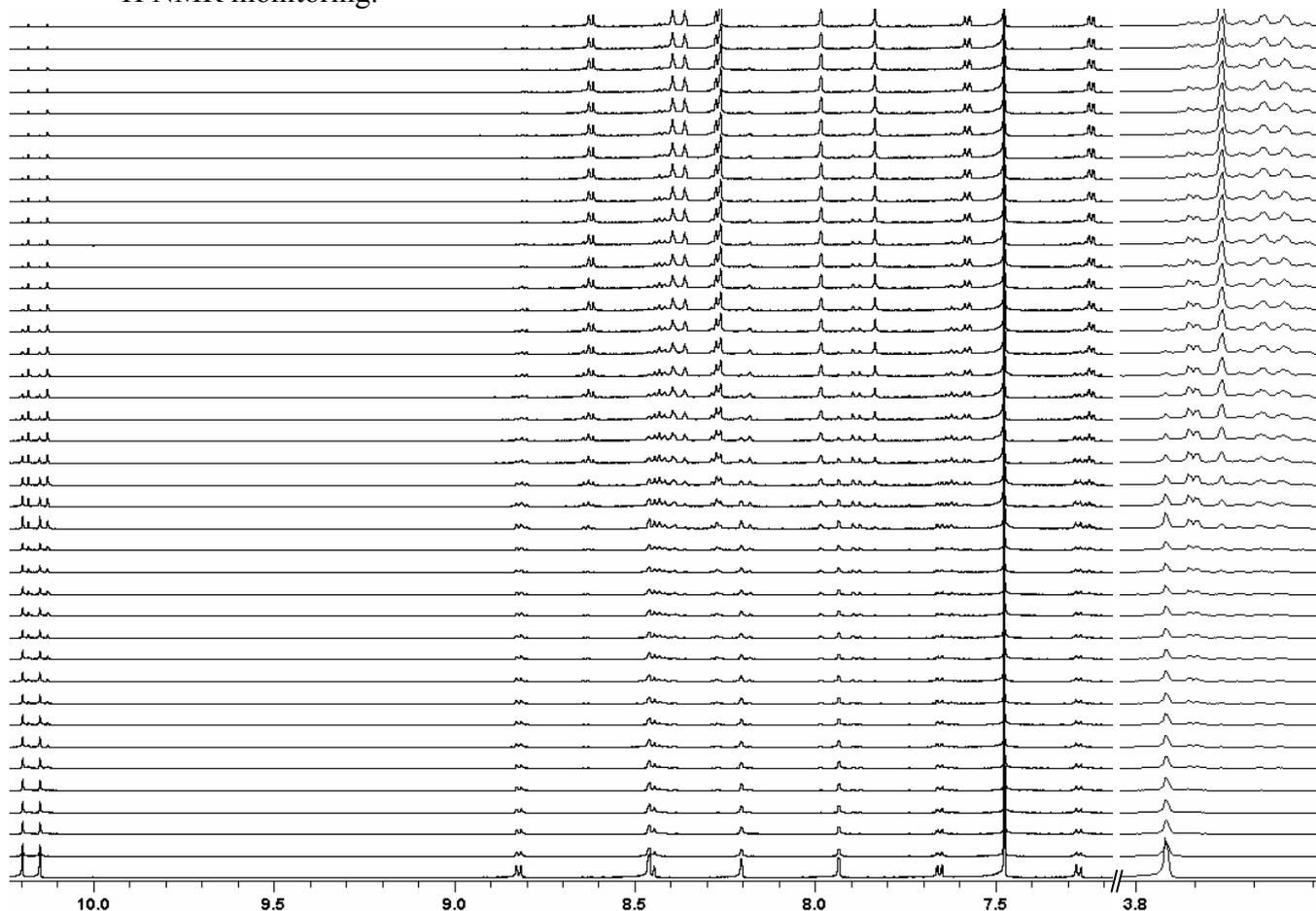
$$k = 0.023 \pm 0.001$$

$$t_{1/2} = 30.1$$

$$r = 0.9867$$

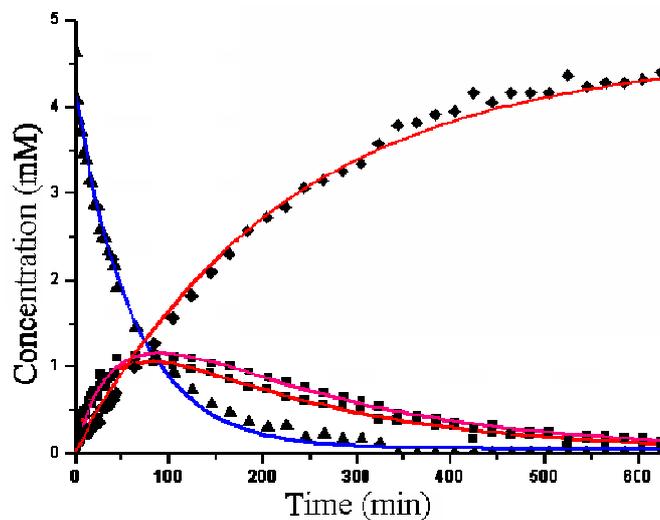
Kinetic analysis of the reaction between 9 and NC₈

¹H NMR monitoring:



¹H NMR monitoring of the reaction between 9 and NC₈. From bottom to top: ligand 9, after addition of 2.0 equivalent of NC₈, then each spectrum was recorded after 3 minutes.

Distribution curves:



Disappearance of the dialdehyde:

$$y = P1 + P2 * \exp(-k * t)$$

$$P1 = 0.05 \pm 0.03$$

$$P2 = 4.08 \pm 0.05$$

$$k = 0.016 \pm 0.001$$

$$t_{1/2} = 43.3$$

$$r = 0.9948$$

Appearance of one monoimine:

$$y = P1 + P2 * \exp(-k_1 * t) + P3 * \exp(-k_2 * t)$$

$$P1 = 0$$

$$P2 = -1.7 \pm 0.1$$

$$P3 = 1.9 \pm 0.1$$

$$k_1 = 0.024 \pm 0.001$$

$$k_2 = 0.0046 \pm 0.0002$$

$$r = 0.9821$$

Appearance of the other monoimine:

$$y = P1 + P2 * \exp(-k_1 * t) + P3 * \exp(-k_2 * t)$$

$$P1 = 0$$

$$P2 = -2.0 \pm 0.1$$

$$P3 = 2.1 \pm 0.1$$

$$k_1 = 0.022 \pm 0.002$$

$$k_2 = 0.0043 \pm 0.0002$$

$$r = 0.9742$$

Appearance of the diimine:

$$y = P1 + P2 * \exp(-k * t)$$

$$P1 = 4.615$$

$$P2 = -4.615$$

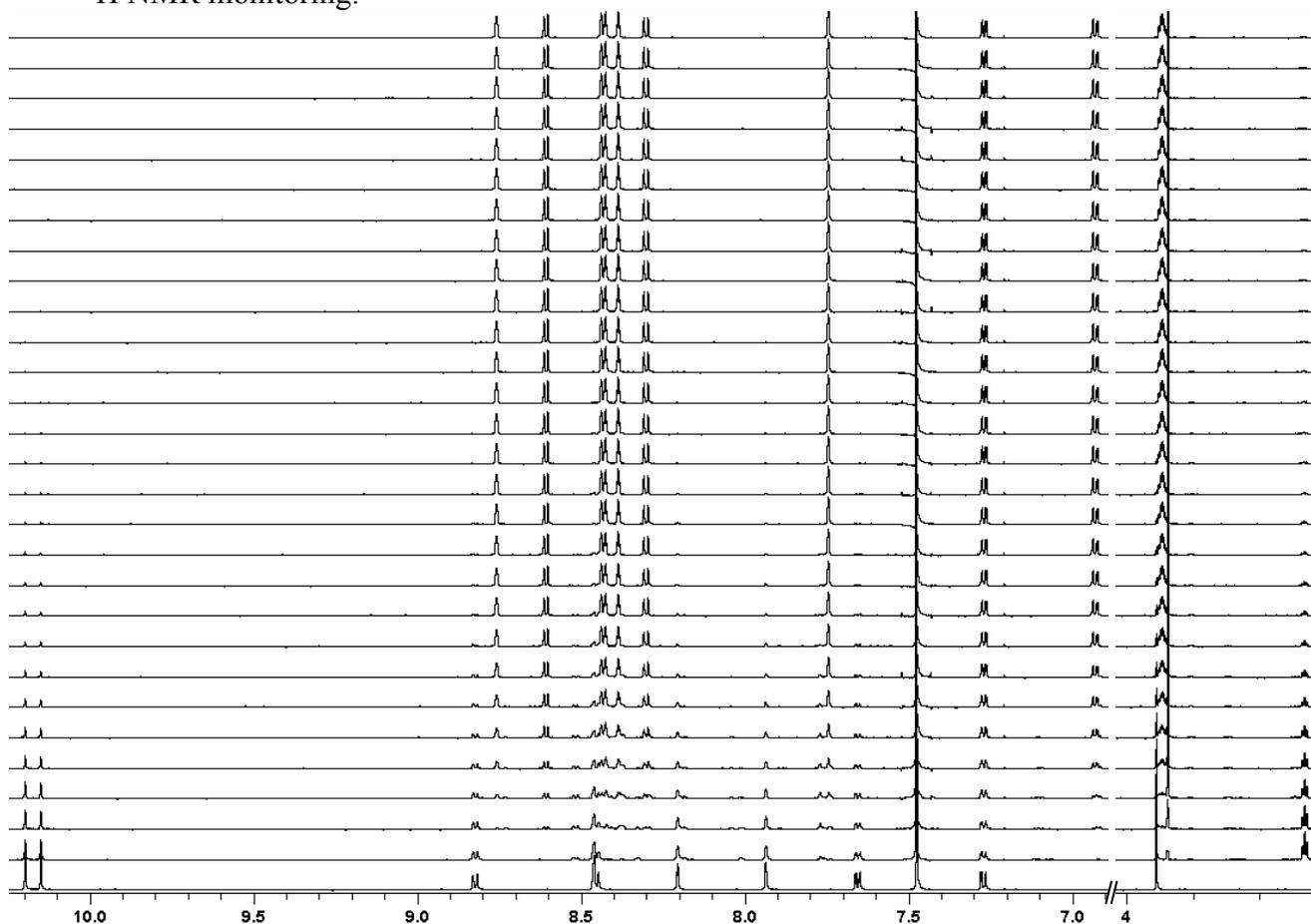
$$k = 0.0044 \pm 0.0001$$

$$t_{1/2} = 157.5$$

$$r = 0.9957$$

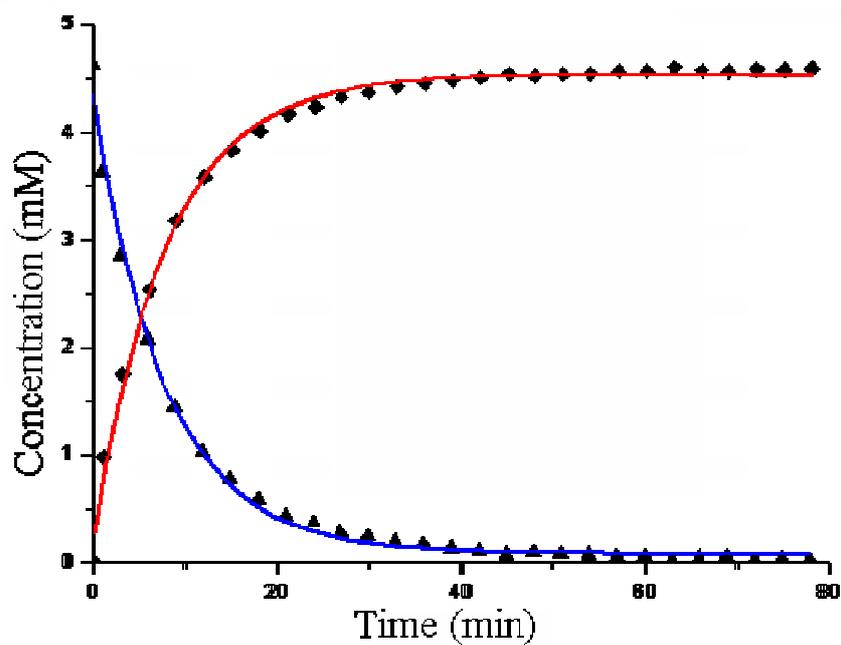
Kinetic analysis of the reaction between 9 and N₂C₅

¹H NMR monitoring:



¹H NMR monitoring of the reaction between **4-Me** and N₂C₅. From bottom to top: ligand **4-Me**, after addition of 1.0 equivalent of N₂C₅, then each spectrum was recorded after 3 minutes.

Distribution curves:



Disappearance of the dialdehyde:

$$y = P1 + P2 * \exp(-k * t)$$

$$P1 = 0.08 \pm 0.02$$

$$P2 = 4.26 \pm 0.06$$

$$k = 0.126 \pm 0.004$$

$$t_{1/2} = 5.5$$

$$r = 0.9951$$

Appearance of the diimine:

$$y = P1 + P2 * \exp(-k * t)$$

$$P1 = 4.53 \pm 0.02$$

$$P2 = -4.26 \pm 0.06$$

$$k = 0.126 \pm 0.004$$

$$t_{1/2} = 5.5$$

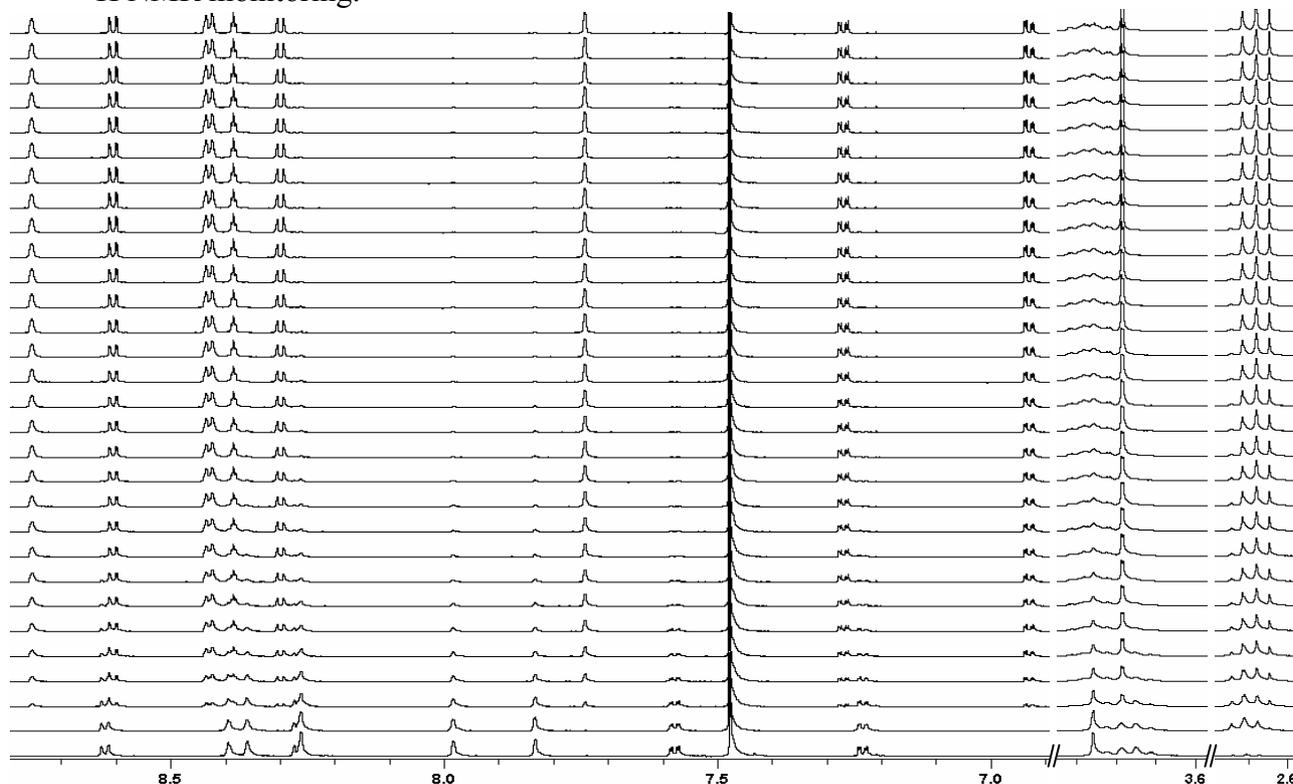
$$r = 0.9951$$

General procedure for transimination experiments:

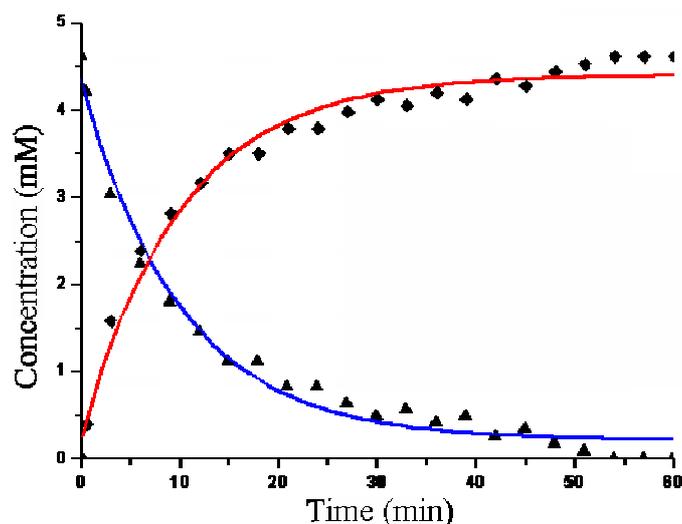
A 5 mM solution of acyclic diimine was prepared from the dialdehyde (3 μ moles) and the monoamine (6 μ moles) in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL) was prepared. The diamine (50 μ L of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μ moles) was added and the progress of the reaction was monitored by ^1H NMR.

Kinetic analysis of the reaction between $9.(\text{NC}_8)_2$ and N_2C_5

^1H NMR monitoring:



Distribution curves:



Disappearance of the acyclic bisimine:

$$y = P1 + P2 * \exp(-k * t)$$

$$P1 = 0.21 \pm 0.06$$

$$P2 = 4.1 \pm 0.1$$

$$k = 0.099 \pm 0.008$$

$$t_{1/2} = 7.0$$

$$r = 0.9827$$

Appearance of the macrocyclic bisimine:

$$y = P1 + P2 * \exp(-k * t)$$

$$P1 = 4.40 \pm 0.06$$

$$P2 = -4.1 \pm 0.1$$

$$k = 0.099 \pm 0.008$$

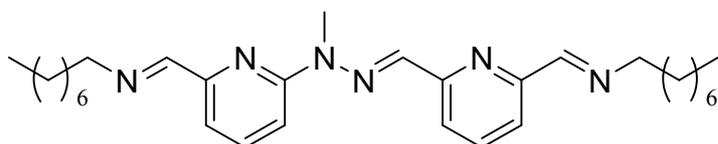
$$t_{1/2} = 7.0$$

$$r = 0.9827$$

5. Self-assembled imine acyclic compounds

(E)-*N*-((6-((*E*)-1-methyl-2-((6-((*E*)-(octylimino)methyl)pyridin-2-yl)methylene)hydrazinyl)pyridin-2-yl)methylene)octan-1-amine **4-Me**.(NC₈)₂

1-Amino-octane (50 μ L of a 120 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 6 μ moles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL).

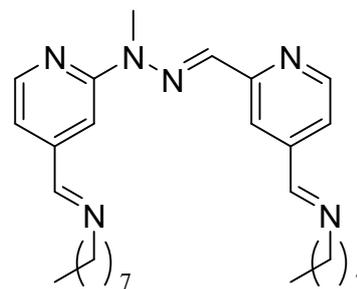


Thermodynamic equilibrium was reached after 4-6 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 6/4): 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04

(dd, J=7.2, J=2.4, 1H), 7.81-7.75 (m, 4H), 7.68 (t, J=7.8, 1H), 7.47 (dd, J=7.6, J=0.8, 1H), 3.72 (s, 3H, NCH₃), 3.67-3.60 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 1.34-1.26 (m, 20H), 0.85 (t, J=6.8, 6H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₃₀H₄₆N₆+H]⁺ 491.386, found 491.344.

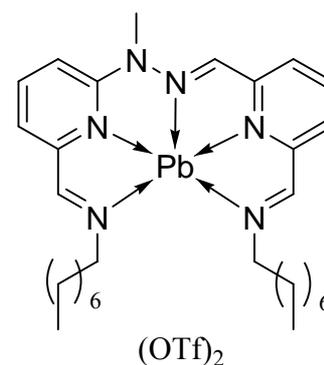
(*E*)-*N*-((2-((*E*)-1-methyl-2-((4-((*E*)-(octylimino)methyl)pyridin-2-yl)methylene)hydrazinyl)pyridin-4-yl)methylene)octan-1-amine **9**.(NC₈)₂

1-Aminooctane (50 μ L of a 120 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 6 μ moles) was added to a 5 mM solution of **9** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). Thermodynamic equilibrium was reached after 6-7 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 6/4): 8.58 (d, J=5.2, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 (dd, J=5.2, J=1.6, 1H), 7.20 (dd, J=5.2, J=1.2, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (q, J=5.5, 4H, NCH₂), 1.69 (m, 4H), 1.31 (m, 20H), 0.84 (m, 6H).



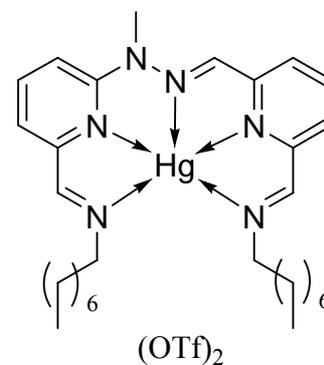
Pb.4-Me.(NC₈)₂

Anhydrous Pb(OTf)₂ (50 μ L of a 60 mM solution in CD₃CN, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). *n*-Octylamine (50 μ L of a 120 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 6 μ moles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after a few hours when the sample was stirred. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 59/41): 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (dd, J=7.2, J=2.0, 1H), 7.82-7.66 (m, 4H), 7.68 (t, J=7.8, 1H), 7.47 (dd, J=7.2, J=0.8, 1H), 3.72 (s, 3H, NCH₃), 3.67-3.60 (m, 4H), 1.69-0.84 (m, 30H).

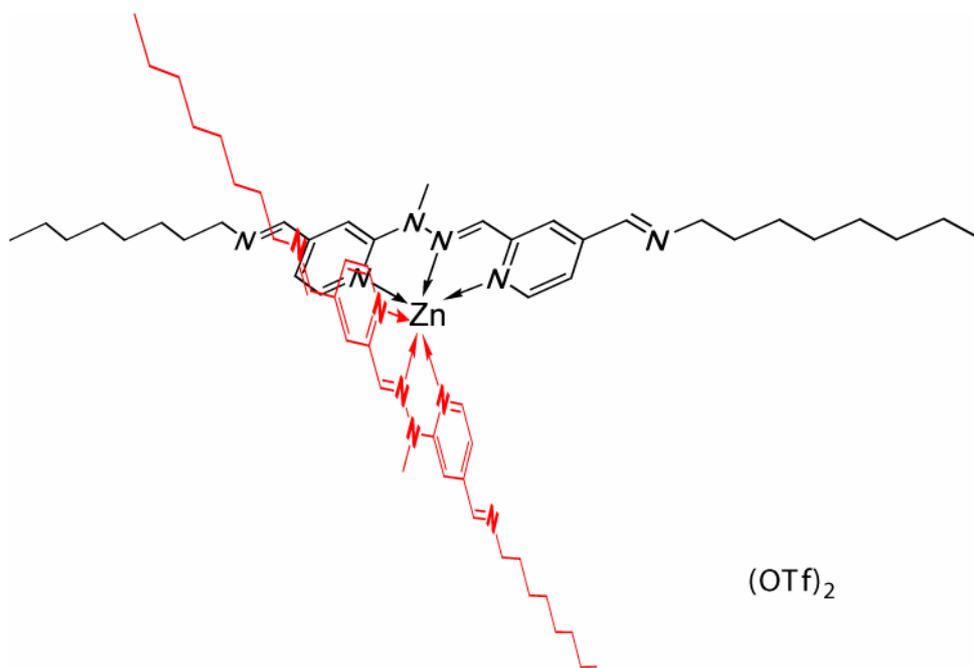


Hg.4-Me.(NC₈)₂

Hg(OTf)₂ (100 μ L of a 30 mM solution in CD₃CN, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). *n*-Octylamine (50 μ L of a 120 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 6 μ moles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after a few hours when the sample was stirred. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 52/48): 8.79 (br, 2H), 8.31 (t, J=7.6, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.99 (d, J=8.0, 1H), 7.87 (d, J=8.0, 1H), 7.59 (d, J=8.8, 1H), 7.48 (m, 1H), 3.94 (m, 4H, NCH₂), 3.67 (s, 3H, NCH₃), 1.77-0.82 (m, 30H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₃₁H₄₆F₃HgN₆O₃S]⁺ 841.3010, found 841.1112.



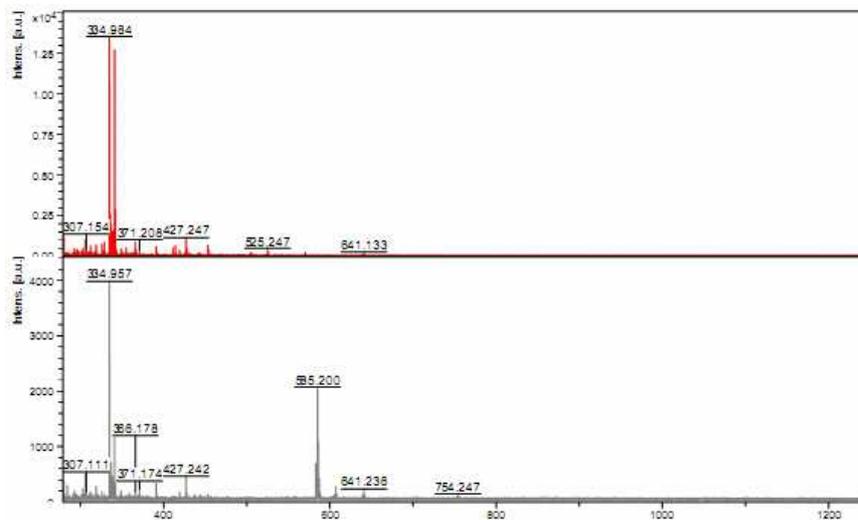
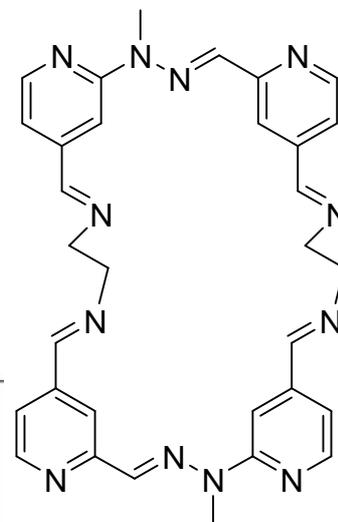
Zn. 9_2 .(NC $_8$) $_4$
 Anhydrous
 Zn(OTf) $_2$ (25
 μ L of a 60 mM
 solution in
 CDCl $_3$ */CD $_3$ CN:
 6/4, 1.5 μ moles)
 was added to a 5
 mM solution of
9.(NC $_8$) $_2$
 (prepared as
 previously
 described) in
 CDCl $_3$ */CD $_3$ CN:
 6/4 (0.6 mL).
 Thermodynamic
 equilibrium was
 reached within
 seconds. 1 H NMR (CDCl $_3$ */CD $_3$ CN: 6/4): 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H),
 8.08 (d, J=5.2, 1H), 7.73 (d, J=5.6, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.24 (d, J=5.6, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63
 (q, J=5.4, 4H, NCH $_2$), 1.63 (m, 4H), 1.25 (m, 20H), 0.83 (m, 6H).



B. Cyclic compounds self-assembled through imine formation

1. Organic macrocycles

9 $_2$.(N $_2$ C $_2$) $_2$
 1,2-diaminoethane (50 μ L of a 60 mM solution in
 CDCl $_3$ */CD $_3$ CN: 6/4, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution
 of **9** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl $_3$ */CD $_3$ CN: 6/4 (0.6 mL). A
 precipitate formed. 1 H NMR showed no starting material left in
 the solution. Direct analysis of the precipitate by MALDI-TOF
 (THAP): calculated for [C $_{32}$ H $_{32}$ N $_{12}$ +H] $^+$ 585.285, found 585.200.
 Solid-state MALDI-TOF:

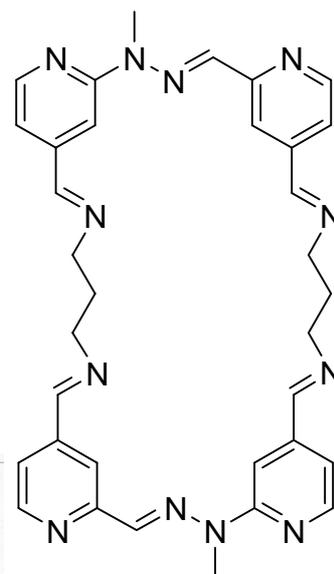
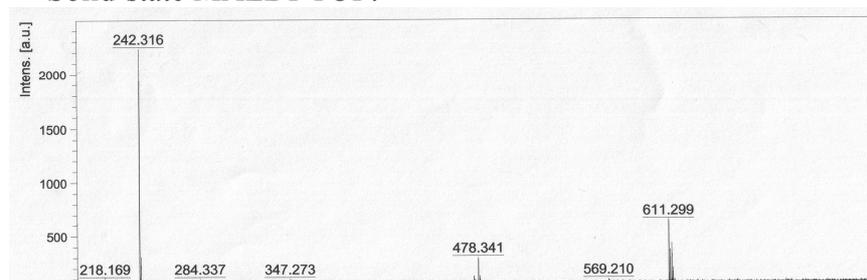


The upper spectrum is without the sample (the peaks therefore belong to the matrix, THAP), the lower was made with the sample.

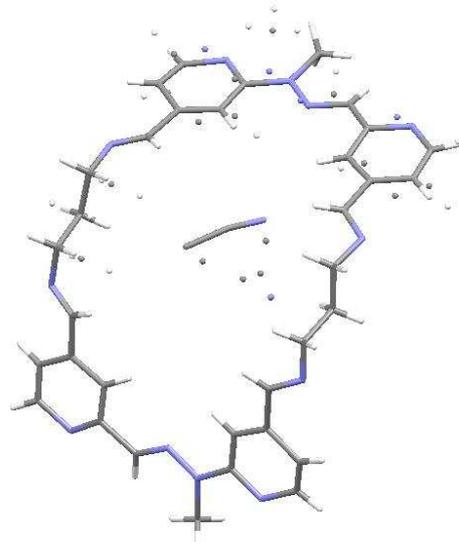
9₂.(N₂C₃)₂

1,3-diaminopropane (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **9** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 6/4): 8.53 (dd, J=8.4, J=5.2, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, J=4.4, 1H), 8.20 (dd, J=8.4, J=5.2, 1H), 7.97 (d, J=4.4, 1H), 7.73 (d, J=1.2, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.12 (dd, J=5.2, J=1.2, 1H), 3.85 (m, 4H, NCH₂), 3.66 (s, 3H, NCH₃), 2.16 (m, 2H). Crystals spontaneously formed. Direct analysis of the solid by MALDI-TOF (THAP): calculated for [C₃₄H₃₆N₁₂+H]⁺ 613.326, found 613.341.

Solid-state MALDI-TOF:



Single crystals were spontaneously obtained and analysed by X-ray crystallography:

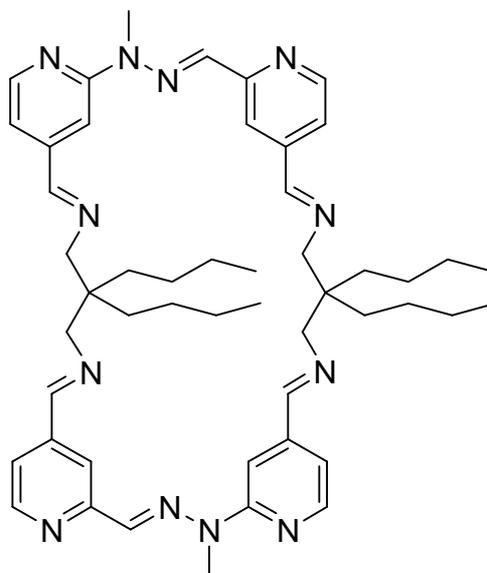


Chemical Formula	C ₃₇ H ₃₆ N _{13.50}
M (g.mol ⁻¹)	669.79
Temperature (K)	273(2)
Wavelength (Å)	0.26470
Crystal system	Monoclinic
Space group	C2
a (Å)	26.46(2)
b (Å)	4.493(4)
c (Å)	17.260(13)
α (°)	90.00
β (°)	111.24(4)
γ (°)	90.00
V (Å ³)	1912(3)

Z	2
Density D_c (g.cm ⁻³)	1.163
μ (mm ⁻¹)	0.048
F (000)	705
Goodness-of-fit on F^2	0.969
Number of data measured	3793
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	1962
Number of variables	420
Final R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0898, 0.2179
R_1, wR_2 (all data)	0.1386, 0.2592

9₂.(N₂C₃')₂

The diamine N₂C₃' (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **9** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). Thermodynamic equilibrium was reached after 2 days at room temperature. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 6/4): 8.55 (d, J=4.8, 1H), 8.45 (br, 1H), 8.39 (br, 2H), 8.22 (d, J=5.2, 1H), 8.09 (d, J=10.0, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 3.92 (br, 4H, NCH₂), 3.66 (s, 3H, NCH₃), 1.29-0.81 (m, 18H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₅₀H₆₈N₁₂+H]⁺ 837.5768, found 837.5252.



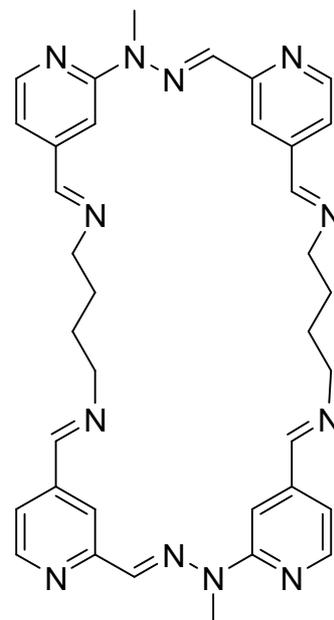
9₂.(N₂C₄)₂

Preparation in CDCl₃/CD₃CN mixture:

1,4-diaminobutane (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **9** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). A precipitate formed. Direct analysis of the precipitate by MALDI-TOF (THAP): calculated for [C₃₆H₄₀N₁₂+H]⁺ 641.357, found 641.346.

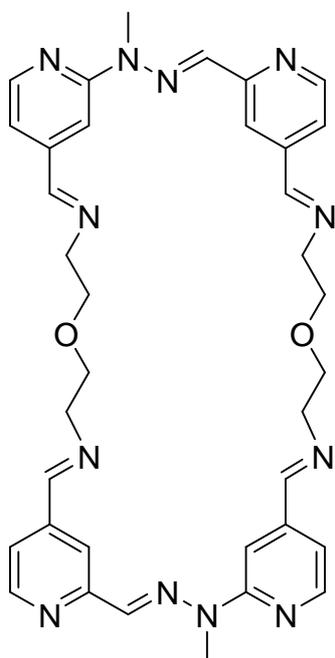
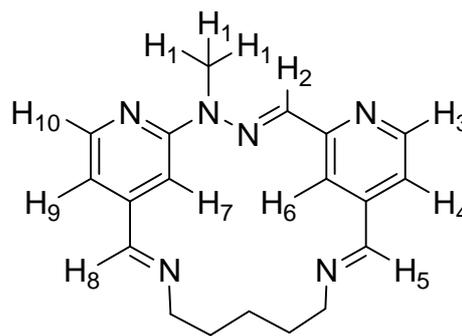
Preparation in CDCl₃:

1,4-diaminobutane (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃*, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **9** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃* (0.6 mL). Thermodynamic equilibrium was reached after 12-24 hours. ¹H NMR (CDCl₃*): 8.63 (d, J=5.2, 1H), 8.43 (d, J=4.4, 1H), 8.39 (d, J=1.2, 1H), 8.36 (d, J=1.6, 1H), 8.30 (d, J=5.2, 1H), 8.11 (d, J=5.2, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (ddd, J=10.0, J=5.2, J=1.6, 1H), 7.18 (ddd, J=10.0, J=5.2, J=1.6, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.73 (s, 3H, CH₃), 1.91 (m, 4H); MALDI-TOF: calculated for [C₃₆H₄₀N₁₂+H]⁺ 641.3577, found 641.2272.



9.N₂C₅

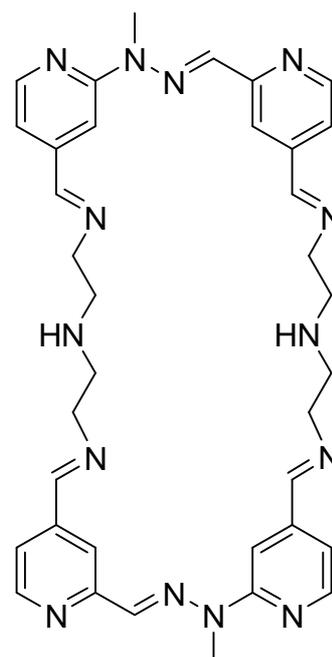
1,5-diaminopentane (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **9** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). Thermodynamic equilibrium was reached after 3-4 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4): 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.2, 1H), 8.40 (s, 1H, H₈ or H₅), 8.39 (s, 1H, H₅ or H₈), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.2, 1H), 7.71 (s, 1H, H₂), 7.23 (dd, J=4.8, J=1.6, 1H), 6.89 (dd, J=5.2, J=1.6, 1H), 3.69 (m, 4H, NCH₂), 3.65 (s, 3H, H₁), 2.09 (m, 2H), 1.72 (m, 4H) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₁₉H₂₂N₆+H]⁺ 335.1984, found 335.2013.


9₂.(N₂O)₂

1,5-Diamino-3-oxapentane (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **9** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). Thermodynamic equilibrium was reached after 3-4 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4): 8.84 (s, 1H), 8.57 (d, J=4.8, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, J=4.8, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.24 (dd, J=4.8, J=1.2, 1H), 6.91 (dd, J=4.8, J=1.2, 1H), 3.88 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.64 (s, 3H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₃₆H₄₀N₁₂O₂+H]⁺ 673.347, found 673.303.

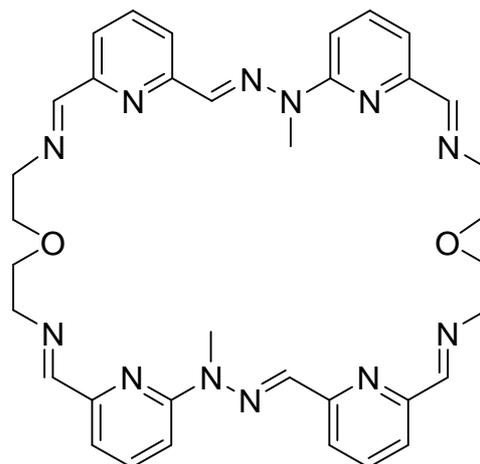
9₂.(N₂NH)₂

2,2'-diaminodiethylamine (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **9** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). Thermodynamic equilibrium was reached after 12-24 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4): 8.77 (br, 1H), 8.59 (dd, J=4.8, J=0.8, 1H), 8.44 (br, 1H), 8.41 (t, J=1.6, 1H), 8.37 (t, J=1.6, 1H), 8.28 (dd, J=4.8, J=0.8, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.25 (dd, J=4.8, J=1.6, 1H), 6.91 (dd, J=4.8, J=1.2, 1H), 3.85 (m, 4H, NCH₂), 3.66 (s, 3H, NCH₃), 2.92 (m, 4H, CH₂NH), 2.10 (br, 1H, NH); MALDI-TOF: calculated for [C₃₆H₄₂N₁₄+H]⁺ 671.379, found 671.2850.



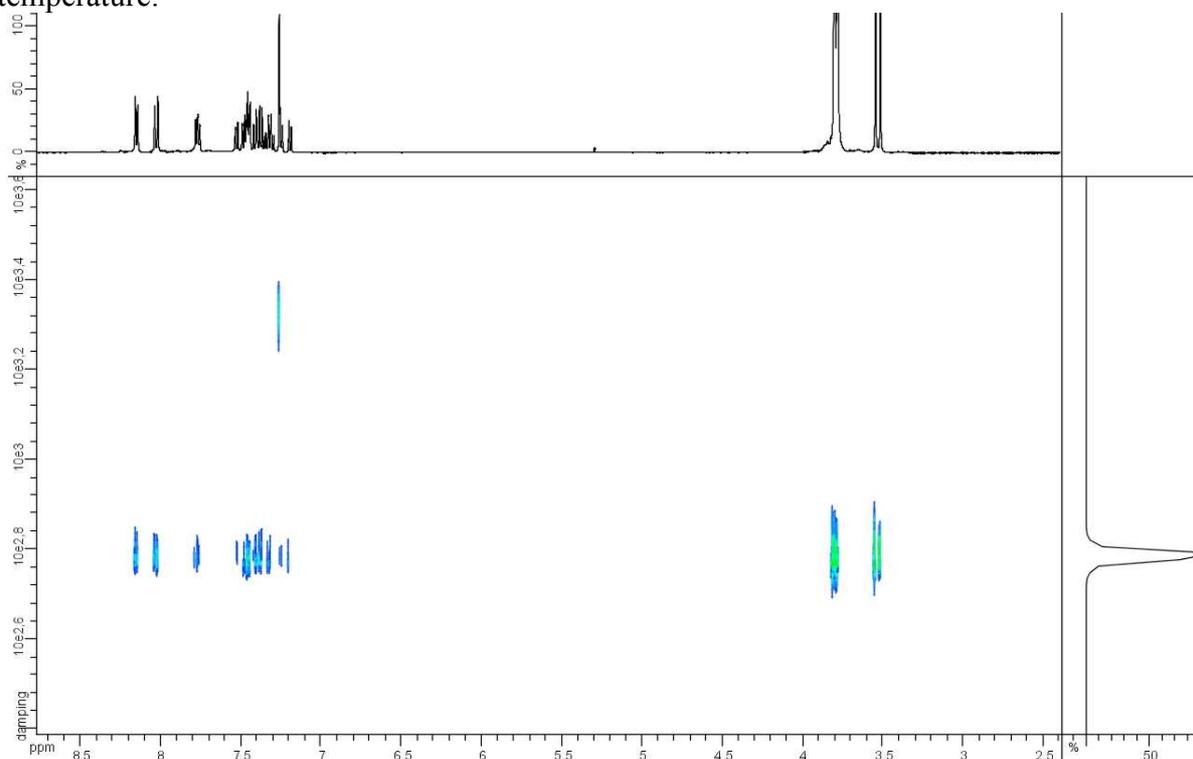
(4-Me)₂.(N₂O)₂

1,5-Diamino-3-oxapentane (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). Thermodynamic equilibrium was reached after 3 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 6/4): 8.07 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 8H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.17 (d, J=6.8, 1H), 7.12 (d, J=6.8, 1H), 3.73 (m, 16H), 3.51 (s, 3H), 3.48 (s, 3H) ; MALDI-TOF: calculated for [C₃₆H₄₀N₁₂O₂+H]⁺ 673.348, found 673.378.



DOSY analysis was performed on a 5 mM solution of **(4-Me)₂.(N₂O)₂** in CDCl₃ at room temperature. The measured diffusion coefficient ($D=6.40 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) gave a hydrodynamic radius of 6.3 Å.

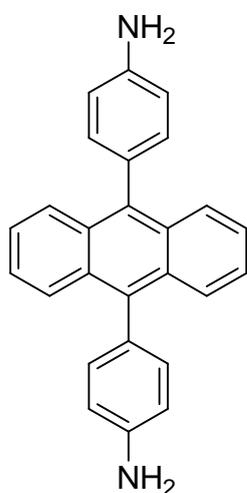
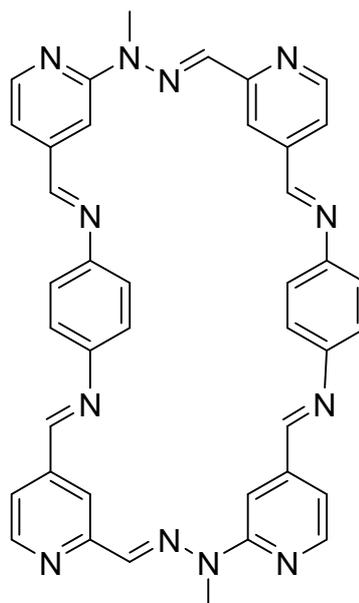
DOSY analysis performed on a 50 mM solution of **(4-Me)₂.(N₂O)₂** in CDCl₃ at room temperature:



The measured diffusion coefficient ($D=6.00 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) gave a hydrodynamic radius of 6.7 Å.

9₂.(N₂Ph)₂

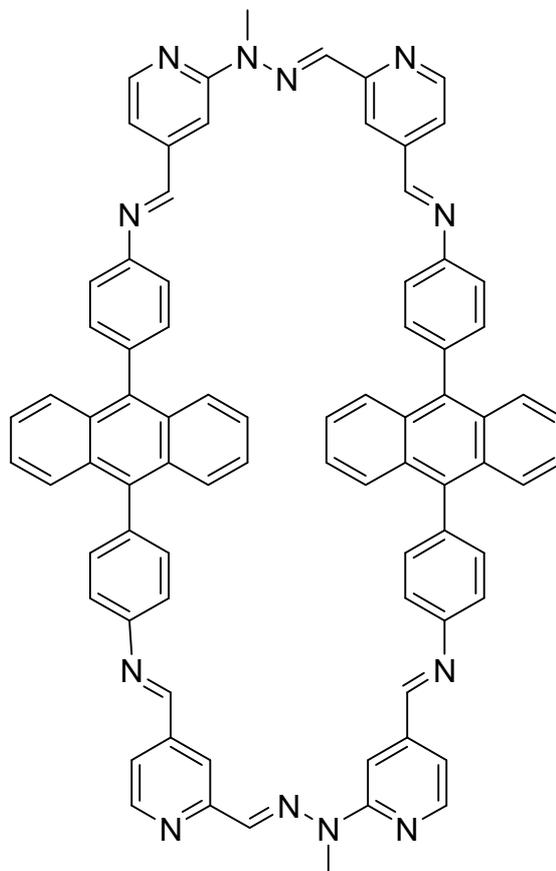
1,4-phenylenediamine (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **9** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). A precipitate formed. Direct analysis of the precipitate by MALDI-TOF (THAP): calculated for [C₄₀H₃₂N₁₂+H]⁺ 681.295, found 681.229.


Bis(p-aminophenyl)-9,10-anthracene N₂An

This product was prepared by following a reported procedure.¹⁴ Further purification was performed by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→1.5%MeOH). R_f (DCM) \approx 0.1 ; ¹H NMR (CDCl₃): 7.81-7.79 (m, 4H), 7.33-7.30 (m, 4H), 7.25 (d, J=7.6, 4H), 6.92 (d, J=8.4, 4H), 3.85 (br, 4H, NH₂) ; ¹³C NMR (CDCl₃): 145.6, 137.0, 132.3, 130.4, 129.0, 127.1, 124.7, 115.0 ; ESI-MS: calculated for [C₂₆H₂₀N₂+H]⁺ 361.1705, found 363.3343.

9₂.(N₂An)₂

9 (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃*, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of bis(p-aminophenyl)-9,10-anthracene (1.081 mg, 3 μ moles) in CDCl₃* (0.6 mL). A precipitate formed. Direct analysis of the precipitate by MALDI-TOF (THAP): calculated for [C₈₀H₅₆N₁₂+H]⁺ 1185.482, found 1185.233.

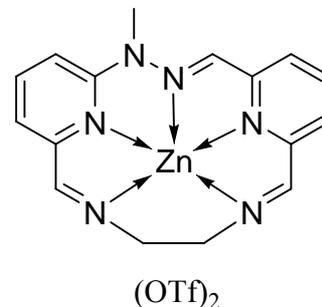


2. Metallo-macrocycles

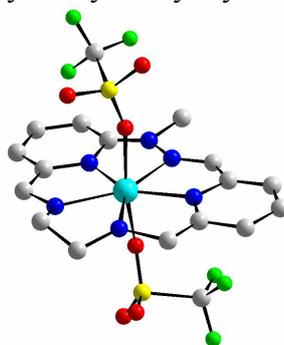
a. Zinc metallo-macrocycles

Zn.4-Me.N₂C₂

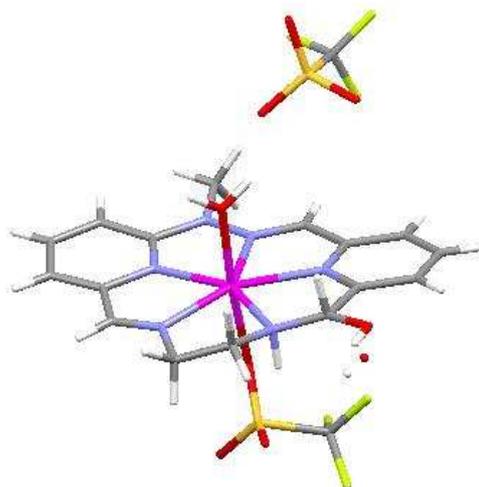
Anhydrous Zn(OTf)₂ (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). 1,2-diaminoethane (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was then added. The reaction mixture was heated at 65°C. Thermodynamic equilibrium was reached after 1 week. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 6/4): 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (t, J=7.8, 1H), 8.11 (dd, J=8.4, J=7.6, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 4.17 (m, 4H), 3.67 (s, 3H, NCH₃); MALDI-TOF (THAP): calculated for [C₁₇H₁₆F₃N₆O₃SZn]⁺ 505.024, found 505.034.



Slow diffusion of diisopropylether into a CHCl₃/CH₃CN solution of the metallo-macrocycle gave single crystals analysed by X-ray crystallography:

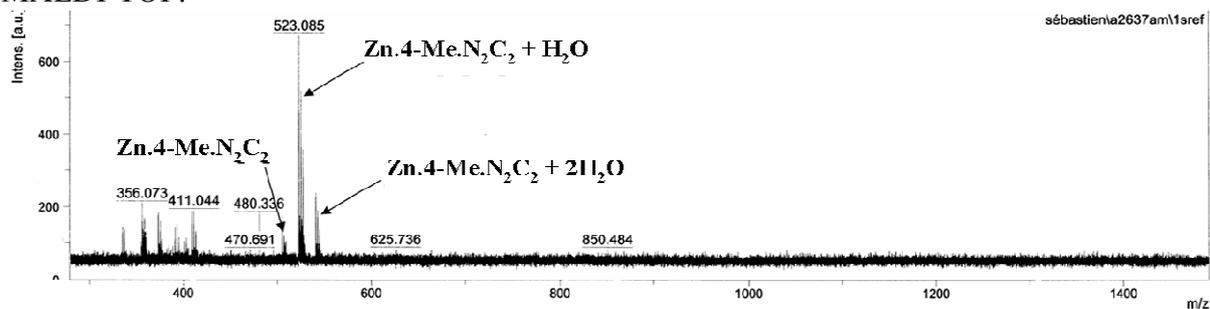


Chemical Formula	C ₁₈ H ₁₆ F ₆ N ₆ O ₆ S ₂ Zn
M (g.mol ⁻¹)	655.86
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/n
a (Å)	8.7994(18)
b (Å)	16.235(3)
c (Å)	9.2108(18)
α (°)	90.00
β (°)	110.68(3)
γ (°)	90.00
V (Å ³)	1231.1(4)
Z	2
Density D _c (g.cm ⁻³)	1.769
μ (mm ⁻¹)	1.261
F (000)	660
Goodness-of-fit on F ²	1.081
Number of data measured	2802
Number of data with I > 2σ(I)	1792
Number of variables	323
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2σ(I)]	0.1020, 0.2596
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.1544, 0.2892



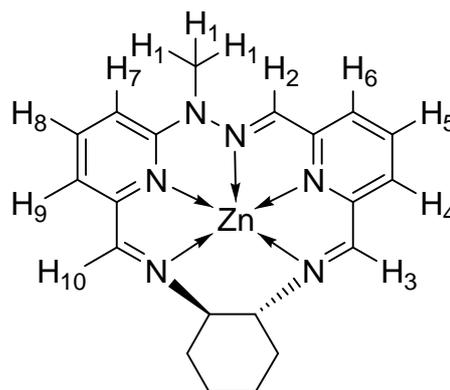
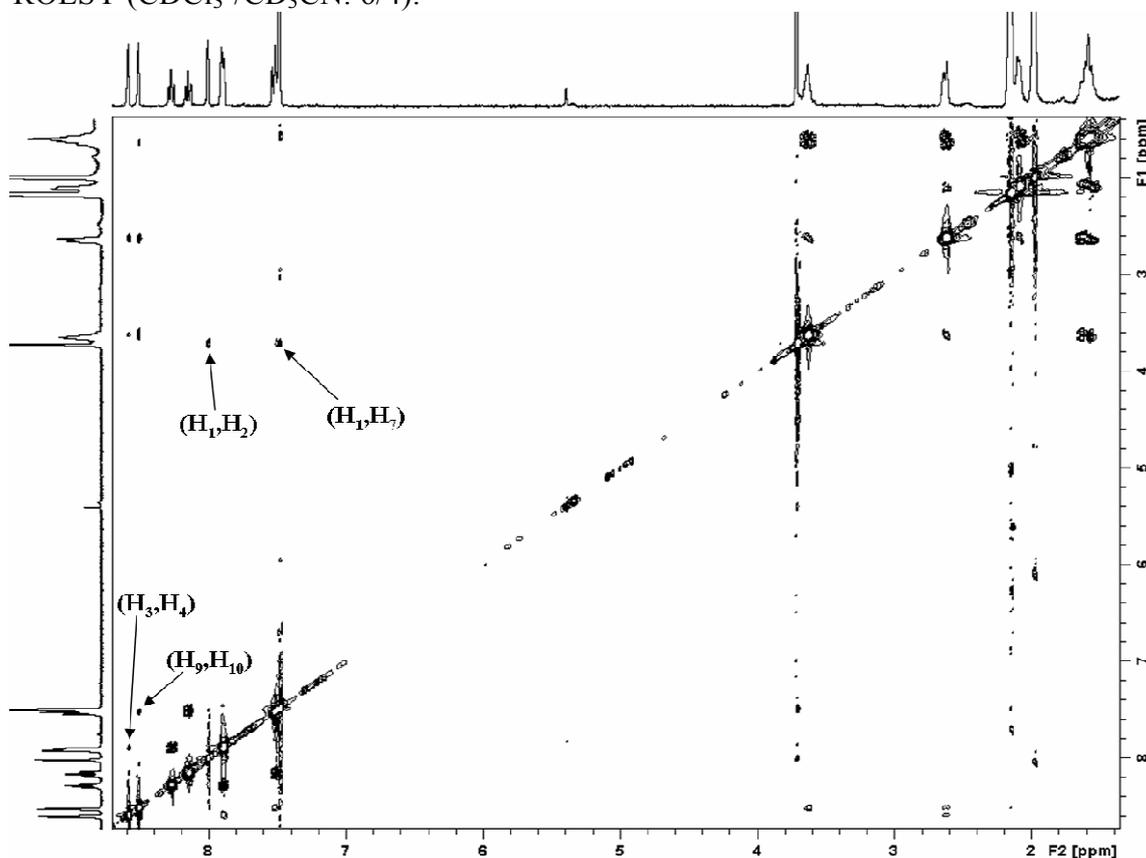
Chemical Formula	$C_{18}H_{20}F_6N_6O_8S_2Zn$
M ($g \cdot mol^{-1}$)	691.89
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	$C 2/c$
a (\AA)	28.179(2)
b (\AA)	12.7484(10)
c (\AA)	14.5630(6)
α ($^\circ$)	90.00
β ($^\circ$)	91.309(4)
γ ($^\circ$)	90.00
V (\AA^3)	5230.3(6)
Z	8
Density D_c ($g \cdot cm^{-3}$)	1.757
μ (mm^{-1})	1.198
F (000)	2800
Goodness-of-fit on F^2	1.037
Number of data measured	5935
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	3619
Number of variables	374
Final R_1 , wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0763, 0.2035
R_1 , wR_2 (all data)	0.1302, 0.2417

MALDI-TOF:

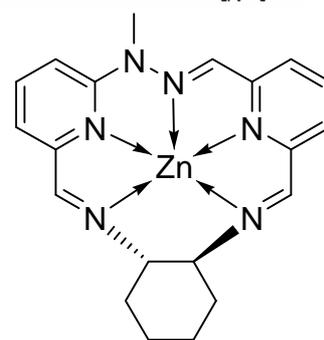


Zn.4-Me.N₂C₂Cy(-)

Anhydrous Zn(OTf)₂ (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μmoles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-diaminocyclohexane (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was then added. The reaction mixture was heated at 60°C. Thermodynamic equilibrium was reached after 2-3 days. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 6/4): 8.55 (s, 1H, H₃), 8.47 (s, 1H, H₁₀), 8.23 (m, 1H, H₅), 8.11 (m, 1H, H₈), 7.97 (br, 1H, H₂), 7.85 (m, 2H, H₄ + H₆), 7.46 (m, 2H, H₇ + H₉), 3.67 (br, 3H, H₁), 3.59 (m, 2H, CH), 2.58 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.56 (m, 4H) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₂₁H₂₂F₃N₆O₃SZn]⁺ 559.0718, found 558.9554.


 (OTf)₂

Zn.4-Me.N₂C₂Cy(+)

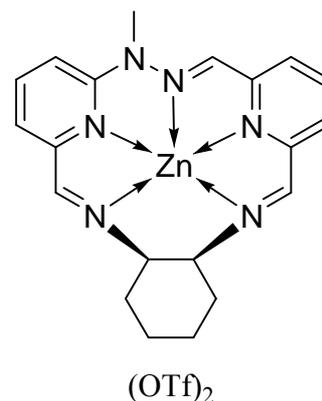
Anhydrous Zn(OTf)₂ (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μmoles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-Diaminocyclohexane (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was then added. The reaction mixture was heated at 60°C. Thermodynamic equilibrium was reached after 2 weeks. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 6/4): 8.55 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.97 (br, 1H), 7.86


 (OTf)₂

(m, 2H), 7.48 (m, 2H), 3.67 (br, 3H), 3.60 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.55 (m, 4H).

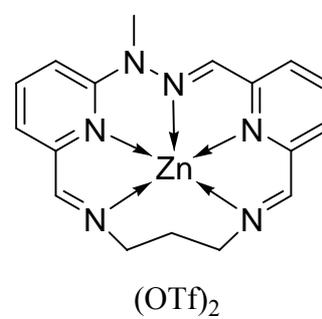
Zn.4-Me.N₂C₂Cy(m)

Anhydrous Zn(OTf)₂ (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μmoles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). *cis*-1,2-Diaminocyclohexane (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was then added. The reaction mixture was heated at 60°C. Thermodynamic equilibrium was reached after 3-4 weeks. ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4): 8.69 (d, J=1.6, 1H), 8.61 (d, J=1.2, 1H), 8.25 (t, J=7.8, 1H), 8.12 (dd, J=8.4, J=7.2, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.80-1.20 (m, 8H).

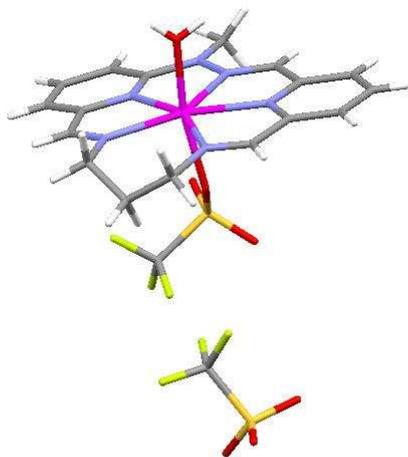


Zn.4-Me.N₂C₃

Anhydrous Zn(OTf)₂ (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μmoles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). 1,3-diaminopropane (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was then added. The reaction mixture was heated at 65°C. Thermodynamic equilibrium was reached after 24 hours. ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4): 8.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (t, J=7.6, 1H), 8.07 (t, J=7.8, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.6, 1H), 7.76 (d, J=7.6, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (d, J=7.2, 1H), 4.16 (m, 4H, NCH₂), 3.66 (s, 3H, NCH₃), 2.15 (m, 2H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₁₈H₁₈F₃N₆O₃SZn]⁺ 519.0405, found 519.0000.



Slow diffusion of diisopropylether into a CHCl₃/CH₃CN solution of the product gave single crystals analysed by X-ray crystallography:

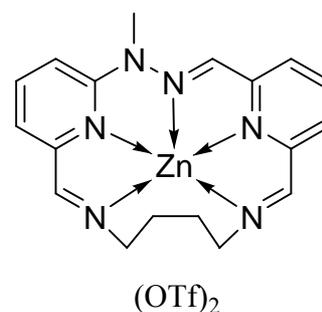


Chemical Formula	C ₁₉ H ₂₀ F ₆ N ₆ O ₇ S ₂ Zn
M (g.mol ⁻¹)	687.90
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/n
a (Å)	8.9789(2)
b (Å)	24.7904(7)

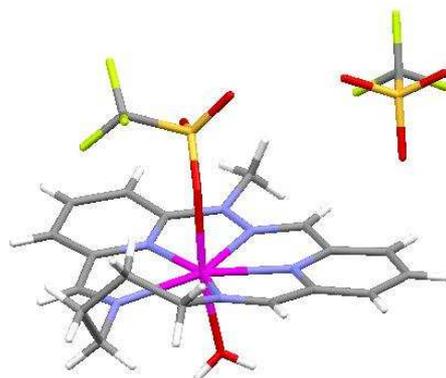
c (Å)	11.9554(3)
α (°)	90.00
β (°)	92.939(2)
γ (°)	90.00
V (Å ³)	2657.66(12)
Z	4
Density D _c (g.cm ⁻³)	1.719
μ (mm ⁻¹)	1.175
F (000)	1392
Goodness-of-fit on F ²	1.028
Number of data measured	6092
Number of data with I > 2 σ (I)	4621
Number of variables	379
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2 σ (I)]	0.0563, 0.1477
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.0766, 0.1588

Zn.4-Me.N₂C₄

Anhydrous Zn(OTf)₂ (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). 1,4-diaminobutane (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after 2-3 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 6/4): 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (t, J=7.6, 1H), 8.08 (dd, J=8.4, J=7.2, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (dd, J=7.6, J=0.8, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, J=1.2, 1H), 7.44 (d, J=8.4, 1H), 7.38 (d, J=6.8, 1H), 3.97-3.93 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 1.99 (m, 4H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₁₉H₂₀F₃N₆O₃SZn]⁺ 533.0561, found 533.0075.



Slow diffusion of diisopropylether in a CHCl₃/CH₃CN solution of the complex gave single crystals analysed by X-ray diffraction:

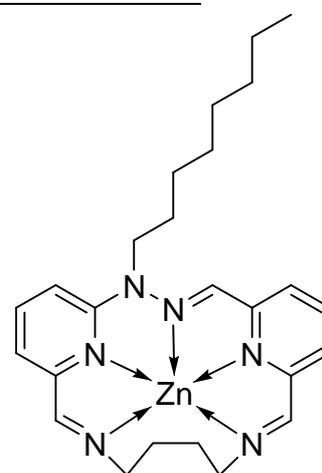


Chemical Formula	C ₂₀ H ₂₂ F ₆ N ₆ O ₇ S ₂ Zn
M (g.mol ⁻¹)	701.93
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P21cn
a (Å)	9.1175(3)

b (Å)	11.8639(5)
c (Å)	25.2536(10)
α (°)	90.00
β (°)	90.00
γ (°)	90.00
V (Å ³)	2731.66(18)
Z	4
Density D _c (g.cm ⁻³)	1.707
μ (mm ⁻¹)	1.145
F (000)	1424
Goodness-of-fit on F ²	1.042
Number of data measured	5773
Number of data with I > 2 σ (I)	4455
Number of variables	389
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2 σ (I)]	0.0482, 0.1063
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.0716, 0.1163

Zn.4-Oct.N₂C₄

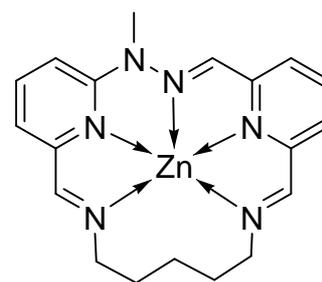
Anhydrous Zn(OTf)₂ (50 μ L of a 500 mM solution in CD₃CN, 25 μ moles) was added to a 50 mM solution of **4-Oct** (9.162 mg, 25 μ moles) and 1,4-diaminobutane (2.204 mg, 25 μ moles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 8/2 (0.5 mL). Thermodynamic equilibrium was reached after a few hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 73/27): 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (t, J=7.8, 1H), 8.02 (t, J=7.8, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.6, 1H), 7.69 (d, J=7.6, 1H), 7.32 (t, J=8.0, 2H), 4.08 (t, J=7.8, 2H), 3.94 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.76-1.17 (m, 12H), 0.85 (m, 3H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₂₆H₃₄F₃N₆O₃SZn]⁺ 631.1657, found 631.0243.



(OTf)₂

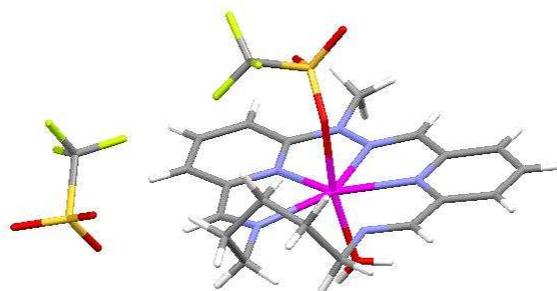
Zn.4-Me.N₂C₅

Anhydrous Zn(OTf)₂ (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). 1,5-diaminopentane (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after a few hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4): 8.56 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (t, J=7.6, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.86 (dd, J=7.6, J=1.2, 1H), 7.76 (dd, J=7.6, J=0.8, 1H), 7.45 (d, overlapped with solvent peak, 1H), 7.39 (d, J=7.2, 1H), 4.15-4.08 (m, 4H, NCH₂), 3.67 (s, 3H, NCH₃), 2.30-1.70 (m, 6H); HR-ESI-MS: calculated for [C₂₀H₂₂F₃N₆O₃SZn]⁺ 547.071, found 547.039.



(OTf)₂

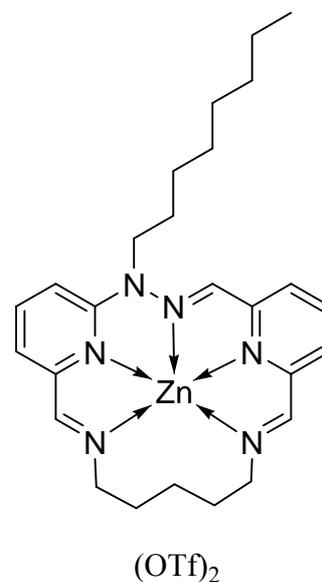
Slow diffusion of diisopropylether gave single crystals analysed by X-ray crystallography:



Chemical Formula	$C_{21}H_{24}F_6N_6O_7S_2Zn$
M ($g \cdot mol^{-1}$)	715.95
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pna21
a (\AA)	25.1170(4)
b (\AA)	11.8990(6)
c (\AA)	9.3020(12)
α ($^\circ$)	90.00
β ($^\circ$)	90.00
γ ($^\circ$)	90.00
V (\AA^3)	2780.1(4)
Z	4
Density D_c ($g \cdot cm^{-3}$)	1.711
μ (mm^{-1})	1.127
F (000)	1456
Goodness-of-fit on F^2	1.006
Number of data measured	7069
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	3630
Number of variables	397
Final R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0680, 0.1108
R_1, wR_2 (all data)	0.1665, 0.1379

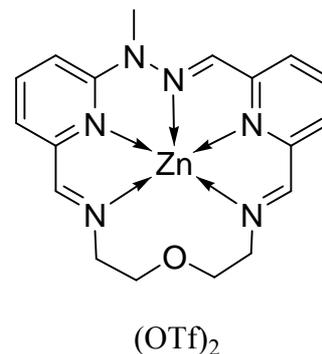
Zn.4-Oct.N₂C₅

Anhydrous $Zn(OTf)_2$ (50 μ L of a 500 mM solution in CD_3CN , 25 μ moles) was added to a 50 mM solution of **4-Oct** (9.162 mg, 25 μ moles) and 1,5-diaminopentane (2.555 mg, 25 μ moles) in $CDCl_3^*/CD_3CN$: 8/2 (0.5 mL). Thermodynamic equilibrium was reached after 8 hours when the sample was left standing without stirring. 1H NMR ($CDCl_3^*/CD_3CN$: 73/27): 8.53 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (t, $J=7.6$, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.83 (d, $J=7.6$, 1H), 7.71 (d, $J=7.6$, 1H), 7.34 (m, 2H), 4.11 (br, 6H), 3.03 (br, 4H), 1.99-0.85 (m, 17H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for $[C_{27}H_{36}F_3N_6O_3SZn]^+$ 645.1813, found 645.0073.

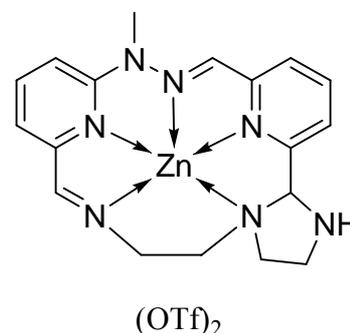


Zn.4-Me.N₂O

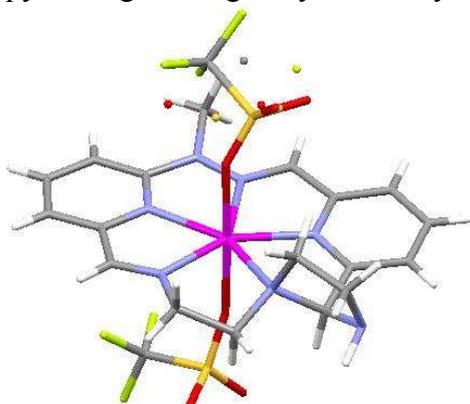
Anhydrous Zn(OTf)₂ (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μmoles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). 1,5-Diamino-3-oxapentane (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after a few hours when the sample was stirred. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 6/4): 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.23 (t, J=7.8, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.86 (d, J=8.0, 1H), 7.80 (d, J=6.8, 1H), 7.46 (d, J=8.8, 1H), 7.42 (d, J=7.2, 1H), 4.26-4.21 (m, 4H), 4.05 (t, J=5.4, 2H), 3.96 (t, J=5.4, 2H), 3.69 (s, 3H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₁₉H₂₀F₃N₆O₄SZn]⁺ 549.0510, found 548.9275.


Zn.4-Me.N₂NH

Anhydrous Zn(OTf)₂ (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μmoles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). 2,2'-diaminodiethylamine (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was then added. The reaction mixture was heated at 65°C. Thermodynamic equilibrium was reached after 24 hours. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 6/4): 8.58 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.63 (d, J=7.2, 1H), 7.43 (m, 2H), 5.19 (br, 1H), 4.05-2.74 (m, 8H), 3.65 (s, 3H, NCH₃); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₁₉H₂₁F₃N₇O₃SZn]⁺ 548.067, found 547.951.



Slow diffusion of diisopropylether gave single crystals analysed by X-ray crystallography:



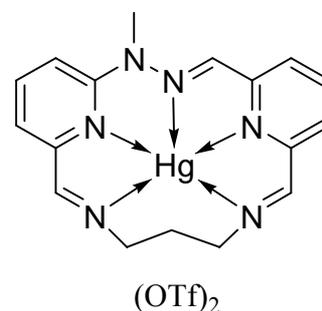
Chemical Formula	C ₂₀ H ₂₁ F ₆ N ₇ O ₆ S ₂ Zn
M (g.mol ⁻¹)	698.93
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/a
a (Å)	9.4644(6)
b (Å)	17.9359(6)
c (Å)	15.7593(10)
α (°)	90.00
β (°)	101.591(2)
γ (°)	90.00
V (Å ³)	2620.6(3)

Z	4
Density D_c ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	1.771
μ (mm^{-1})	1.192
F (000)	1416
Goodness-of-fit on F^2	1.043
Number of data measured	5928
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	3268
Number of variables	428
Final R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0747, 0.1966
R_1, wR_2 (all data)	0.1422, 0.2324

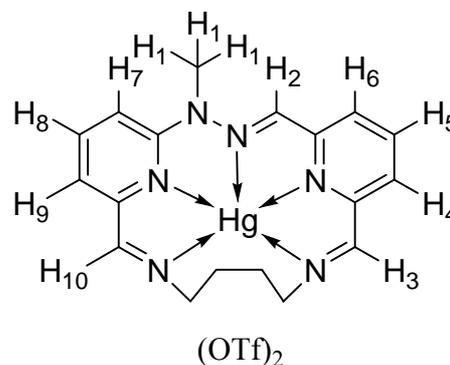
b. Mercury metallo-macrocycles

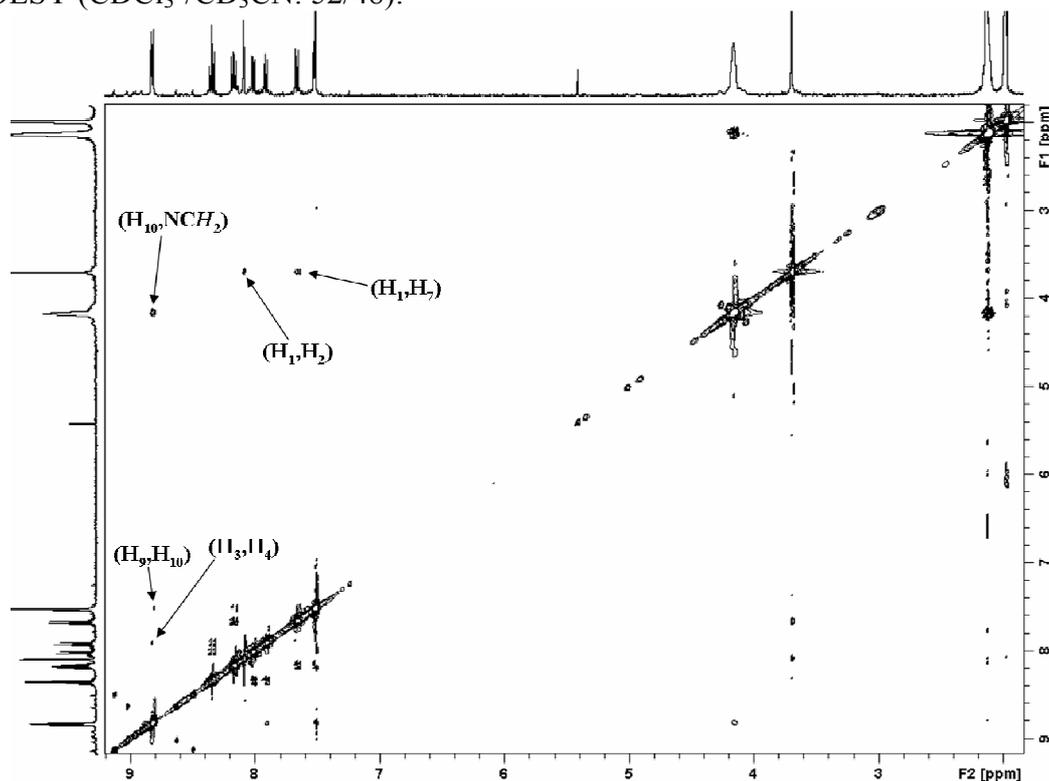
Hg-4-Me.N₂C₃

Anhydrous $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ (100 μL of a 30 mM solution in CD_3CN , 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). 1,3-diaminopropane (50 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μmoles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after 1 day at 60°C. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 52/48): 8.74 (t, $J=1.6$, 1H), 8.68 (t, $J=1.8$, 1H), 8.31 (t, $J=7.6$, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, $J=7.6$, 1H), 7.90 (d, $J=8.0$, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$, 1H), 7.51 (d, $J=7.2$, 1H), 4.28 (m, 4H, NCH_2), 3.67 (s, 3H, NCH_3), 2.26 (m, 2H, NCH_2CH_2); MALDI-TOF (dithranol): calculated for $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{HgN}_6\text{O}_3\text{S}]^+$ 657.0819, found 656.9189.

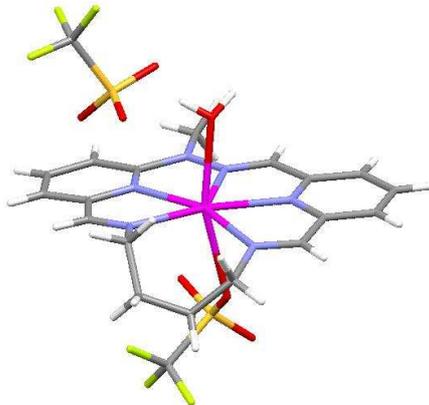

Hg-4-Me.N₂C₄

Anhydrous $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ (100 μL of a 30 mM solution in CD_3CN , 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). 1,4-diaminobutane (50 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μmoles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after 12-24 hours. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 52/48): 8.79 (s, 1H, H₃), 8.78 (s, 1H, H₁₀), 8.31 (t, $J=7.8$, 1H, H₅), 8.13 (dd, $J=8.4$, $J=7.2$, 1H, H₈), 8.05 (s, 1H, H₂), 7.97 (dd, $J=8.0$, $J=1.2$, 1H, H₆), 7.87 (dd, $J=7.6$, $J=0.8$, 1H, H₄), 7.62 (d, $J=8.4$, 1H, H₇), 7.48 (m, 1H, H₉), 4.12 (m, 4H, NCH_2), 3.66 (s, 3H, H₁), 2.08 (m, 4H) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR); MALDI-TOF (dithranol): calculated for $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{HgN}_6\text{O}_3\text{S}]^+$ 671.0976, found 670.9325.



ROESY (CDCl₃*/CD₃CN: 52/48):


Slow diffusion of diisopropylether in a CHCl₃/CH₃CN solution of the complex gave single crystals analysed by X-ray diffraction:



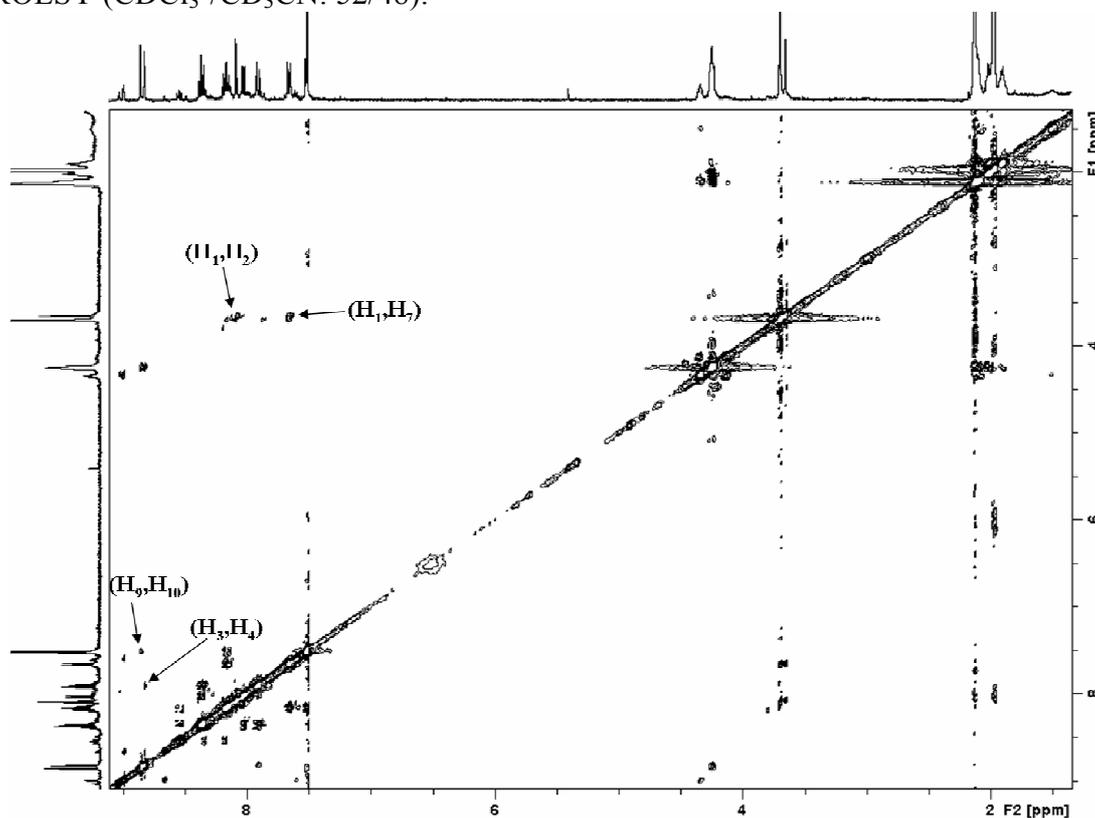
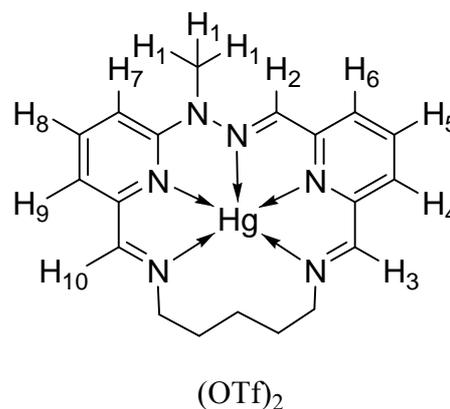
Chemical Formula	C ₂₀ H ₂₂ F ₆ HgN ₆ O ₇ S ₂
M (g.mol ⁻¹)	837.15
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
a (Å)	8.9199(3)
b (Å)	25.1224(11)
c (Å)	14.8664(4)
α (°)	90.00
β (°)	124.338(2)
γ (°)	90.00
V (Å ³)	2750.82(17)

Z	4
Density D_c ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	2.021
μ (mm^{-1})	5.840
F (000)	1624
Goodness-of-fit on F^2	1.034
Number of data measured	6273
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	3960
Number of variables	380
Final R_1 , wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0456, 0.1066
R_1 , wR_2 (all data)	0.0955, 0.1439

Hg.4-Me.N₂C₅

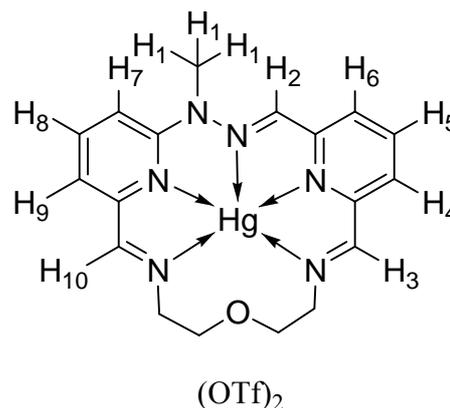
Anhydrous Hg(OTf)₂ (100 μL of a 30 mM solution in CD₃CN, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μmoles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). 1,5-diaminopentane (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was then added. The reaction mixture was heated at 60°C. Thermodynamic equilibrium was reached after 24 hours. ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 52/48): 8.82 (s, 1H, H₁₀), 8.79 (s, 1H, H₃), 8.33 (t, $J=7.6$, 1H, H₅), 8.13 (dd, $J=8.4$, $J=7.2$, 1H, H₈), 8.05 (s, 1H, H₂), 7.99 (d, $J=7.6$, 1H, H₆), 7.87 (d, $J=7.6$, 1H, H₄), 7.62 (d, $J=8.8$, 1H, H₇), 7.48 (m, 1H, H₉), 4.21 (m, 4H, NCH₂), 3.66 (s, 3H, H₁), 2.10-1.85 (m, 6H) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₂₀H₂₂F₃HgN₆O₃S]⁺ 685.1132, found 685.0686.

ROESY (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 52/48):

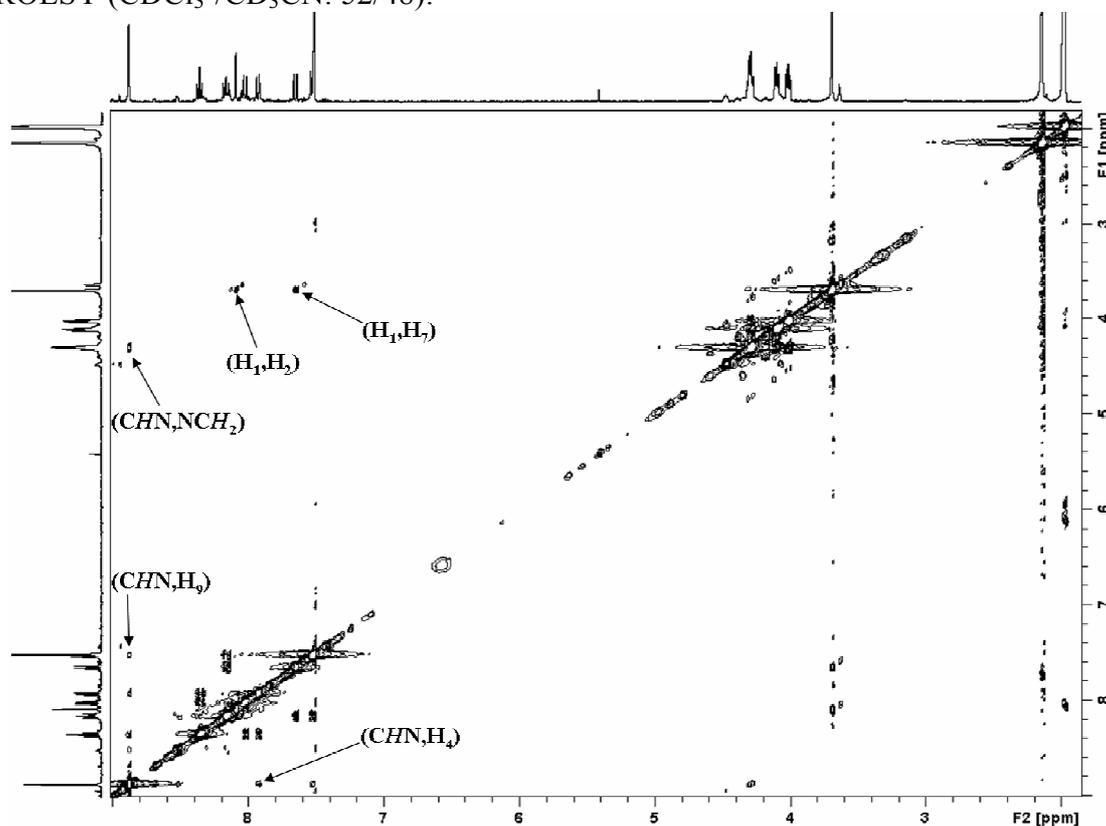


Hg.4-Me.N₂O

Anhydrous Hg(OTf)₂ (100 μL of a 30 mM solution in CD₃CN, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μmoles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). 1,5-Diamino-3-oxapentane (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after 2 days. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 52/48): 8.84 (br, 2H, CHN), 8.32 (t, J=7.6, 1H, H₅), 8.12 (dd, J=8.8, J=7.2, 1H, H₈), 8.05 (s, 1H, H₂), 7.98 (d, J=8.0, 1H, H₆), 7.89 (d, J=7.2, 1H, H₄), 7.61 (d, J=8.8, 1H, H₇), 7.48 (m, 1H, H₉), 4.26 (m, 4H, NCH₂), 4.06 (t, J=5.4, 2H), 3.97 (t, J=5.4, 2H), 3.65 (s, 3H, H₁) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₁₉H₂₀F₃HgN₆O₄S]⁺ 687.0925, found 686.8912.

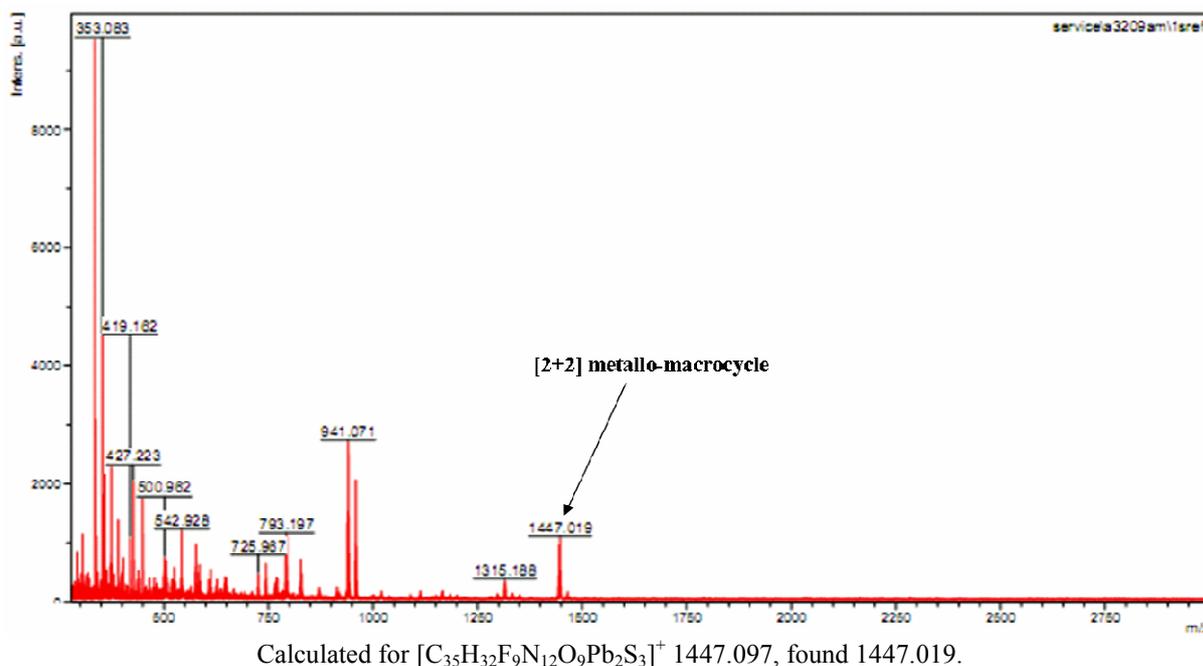


ROESY (CDCl₃*/CD₃CN: 52/48):



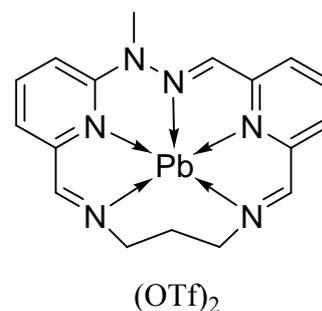
c. Lead metallo-macrocycles

Solid-state MALDI-TOF (THAP) analysis of the precipitate resulting from the mixing of **Pb.1** and N₂C₂:

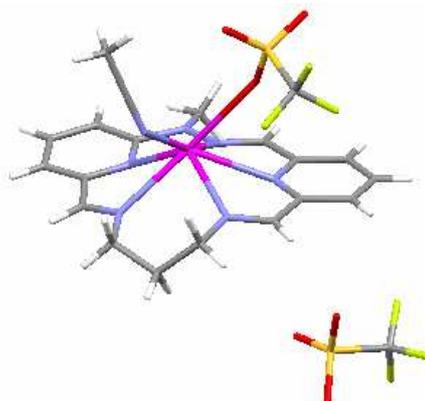


Pb.4-Me.N₂C₃

Anhydrous $Pb(OTf)_2$ (50 μ L of a 60 mM solution in CD_3CN , 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μ moles) in $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 (0.6 mL). 1,3-diaminopropane (50 μ L of a 60 mM solution in $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4, 3 μ moles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after 5 days at 60°C. 1H NMR ($CDCl_3^*/CD_3CN$: 56/44): 9.59 (d, $J=2.0$, 1H), 9.51 (d, $J=2.0$, 1H), 8.42-8.38 (m, 2H), 8.20 (dd, $J=8.8$, $J=7.2$, 1H), 8.07 (d, $J=7.2$, 1H), 7.96 (d, $J=7.6$, 1H), 7.61 (d, $J=8.8$, 1H), 7.54 (d, $J=7.2$, 1H), 4.43-4.28 (m, 4H, NCH_2), 3.72 (s, 3H, NCH_3), 2.47-2.43 (m, 2H, NCH_2CH_2); MALDI-TOF (dithranol): calculated for $[C_{18}H_{18}F_3N_6O_3PbS]^+$ 663.088, found 662.959.



Slow diffusion of diisopropylether in a $CHCl_3/CH_3CN$ solution of the complex gave single crystals analysed by X-ray diffraction:

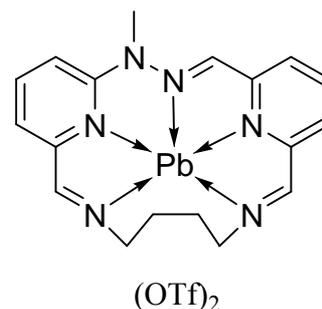


Chemical Formula	$C_{20}H_{21}F_6N_7O_6PbS_2$
M ($g \cdot mol^{-1}$)	852.76
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Crystal system	Triclinic

Space group	P -1
a (Å)	10.7211(7)
b (Å)	12.1059(8)
c (Å)	12.3438(5)
α (°)	60.978(3)
β (°)	82.671(3)
γ (°)	82.823(3)
V (Å ³)	1385.80(14)
Z	2
Density D _c (g.cm ⁻³)	2.044
μ (mm ⁻¹)	6.330
F (000)	824
Goodness-of-fit on F ²	1.145
Number of data measured	6260
Number of data with I > 2 σ (I)	5558
Number of variables	390
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2 σ (I)]	0.0398, 0.0959
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.0494, 0.1156

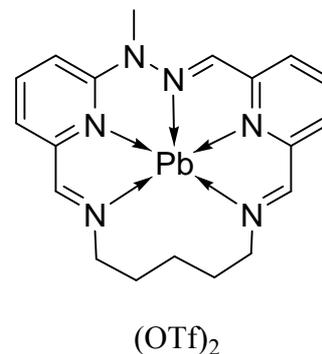
Pb.4-Me.N₂C₄

Anhydrous Pb(OTf)₂ (50 μ L of a 60 mM solution in CD₃CN, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). 1,4-diaminobutane (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after a few days at 60°C. ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 56/44): 9.27 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (t, J=7.8, 1H), 8.15 (dd, J=8.4, J=7.2, 1H), 8.00 (d, J=7.6, 1H), 7.91 (d, J=7.6, 1H), 7.53 (d, J=8.8, 1H), 7.50 (d, J=7.6, 1H), 4.06 (m, 4H), 3.73 (s, 3H, NCH₃), 2.21 (m, 4H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₁₉H₂₀F₃N₆O₃PbS]⁺ 677.1036, found 676.9883.



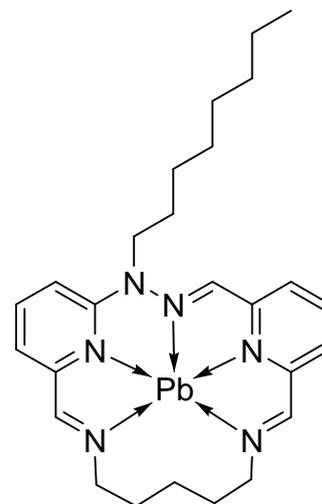
Pb.4-Me.N₂C₅

Anhydrous Pb(OTf)₂ (50 μ L of a 60 mM solution in CD₃CN, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). 1,5-diaminopentane (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃, 3 μ moles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after 12-24 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 59/41): 9.00 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (t, J=7.8, 1H), 8.10 (dd, J=8.4, J=7.2, 1H), 7.94 (dd, J=8.0, J=1.2, 1H), 7.85 (dd, J=7.6, J=0.8, 1H), 7.46 (m, 2H), 3.97 (m, 4H), 3.72 (s, 3H, CH₃), 1.97 (m, 6H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₂₀H₂₂F₃N₆O₃PbS]⁺ 691.1193, found 691.0742.

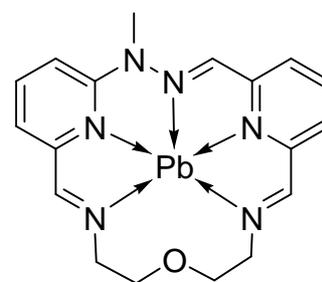


Pb.4-Oct.N₂C₅

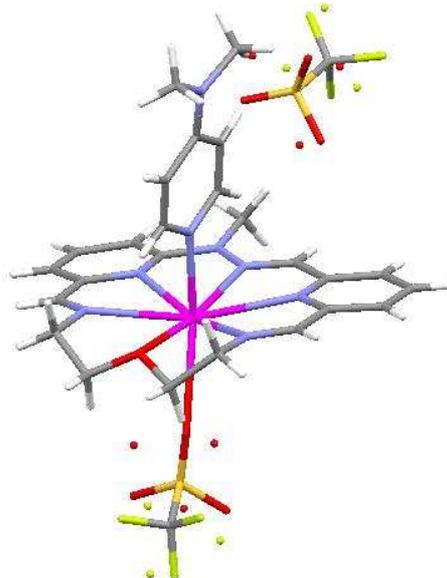
Anhydrous Pb(OTf)₂ (50 μL of a 60 mM solution in CD₃CN, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Oct** (1.099 mg, 3 μmoles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 8/2 (0.6 mL). 1,5-Diaminopentane (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 8/2, 3 μmoles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after 12-24 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 74/26): 8.94 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (t, J=7.8, 1H), 8.05 (dd, J=8.8, J=7.6, 1H), 7.90 (dd, J=8.0, J=0.8, 1H), 7.78 (dd, J=7.6, J=0.8, 1H), 7.40 (d, J=7.6, 1H), 7.33 (d, J=8.4, 1H), 4.14 (t, J=8.2, 2H), 3.96 (br, 4H), 1.97-0.86 (m, 21H) ; MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₂₇H₃₆F₃N₆O₃PbS]⁺ 789.2288, found 789.0521.


 (OTf)₂
Pb.4-Me.N₂O

Anhydrous Pb(OTf)₂ (50 μL of a 60 mM solution in CD₃CN, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μmoles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). 1,5-Diamino-3-oxapentane (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after 12-24 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 56/44): 9.05 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (t, J=7.8, 1H), 8.05 (dd, J=8.4, J=7.6, 1H), 7.86 (dd, J=7.6, J=0.8, 1H), 7.80 (dd, J=7.6, J=0.8, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (d, J=1.6, 1H), 4.05-4.02 (m, 4H), 3.94-3.90 (m, 4H), 3.69 (s, 3H, NCH₃) ; MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₁₉H₂₀F₃N₆O₄PbS]⁺ 693.098, found 692.984.


 (OTf)₂

Slow diffusion of diisopropylether into a solution containing **Pb.4-Me.N₂O** and DMAP gave single crystals analysed by X-ray crystallography:

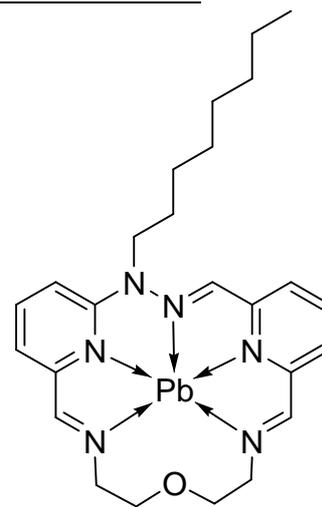


Chemical Formula	C ₂₇ H ₃₀ F ₆ N ₈ O ₇ PbS ₂
M (g.mol ⁻¹)	963.90
Temperature (K)	173(2)

Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
a (Å)	8.3621(2)
b (Å)	30.3182(7)
c (Å)	17.0620(3)
α (°)	90.00
β (°)	112.5900(10)
γ (°)	90.00
V (Å ³)	3993.75(15)
Z	4
Density D _c (g.cm ⁻³)	1.603
μ (mm ⁻¹)	4.406
F (000)	1888
Goodness-of-fit on F ²	1.155
Number of data measured	9100
Number of data with I > 2 σ (I)	6400
Number of variables	445
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2 σ (I)]	0.0981, 0.2565
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.1348, 0.2719

Pb.4-Oct.N₂O

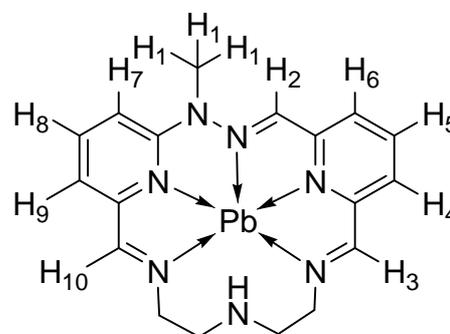
Anhydrous Pb(OTf)₂ (50 μ L of a 60 mM solution in CD₃CN, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **4-Oct** (1.099 mg, 3 μ moles) in CDCl₃*/CD₃CN: 8/2 (0.6 mL). 1,5-Diamino-3-oxapentane (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 8/2, 3 μ moles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after 12-24 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 74/26): 8.99 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.16 (t, J=7.6, 2H), 8.00 (dd, J=8.8, J=7.2, 1H), 7.81 (d, J=8.0, 1H), 7.73 (d, J=7.6, 1H), 7.34 (d, J=7.2, 1H), 7.26 (d, J=8.4, 1H), 4.10 (t, J=8.2, 2H), 4.02 (m, 4H), 3.92 (m, 4H), 1.80-1.20 (m, 12H), 0.86 (t, J=7.0, 3H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₂₆H₃₄F₃N₆O₄PbS]⁺ 791.2081, found 790.9989.



(OTf)₂

Pb.4-Me.N₂NH

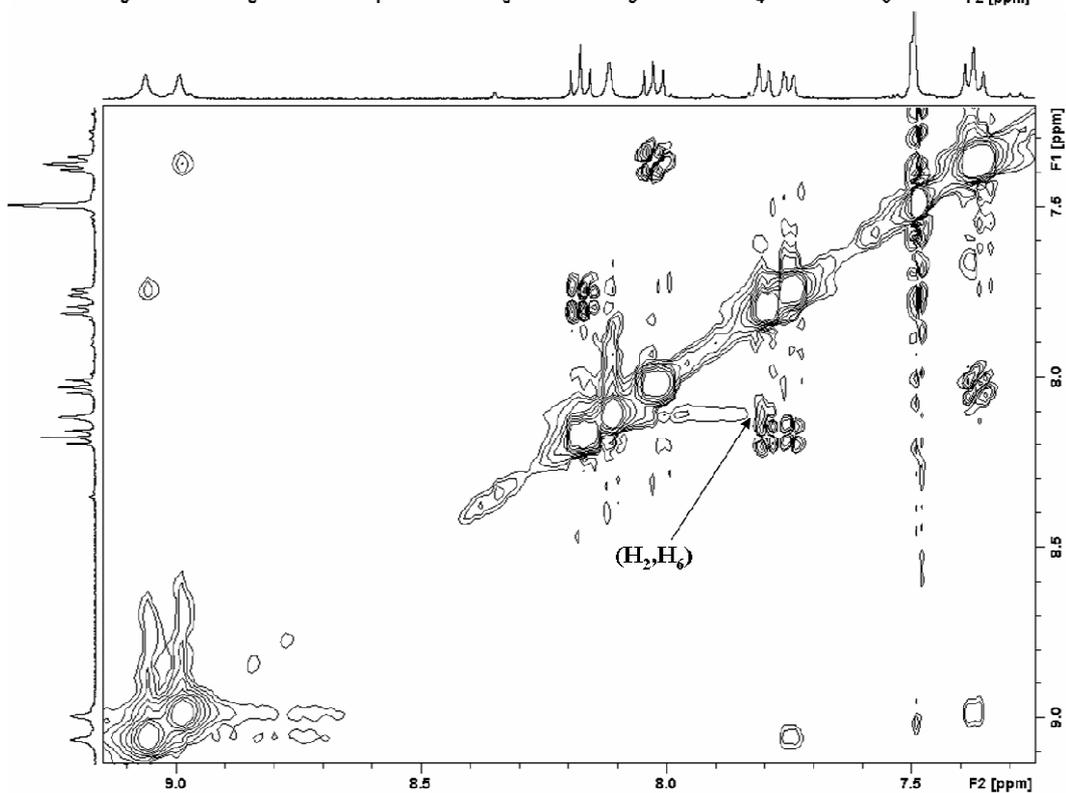
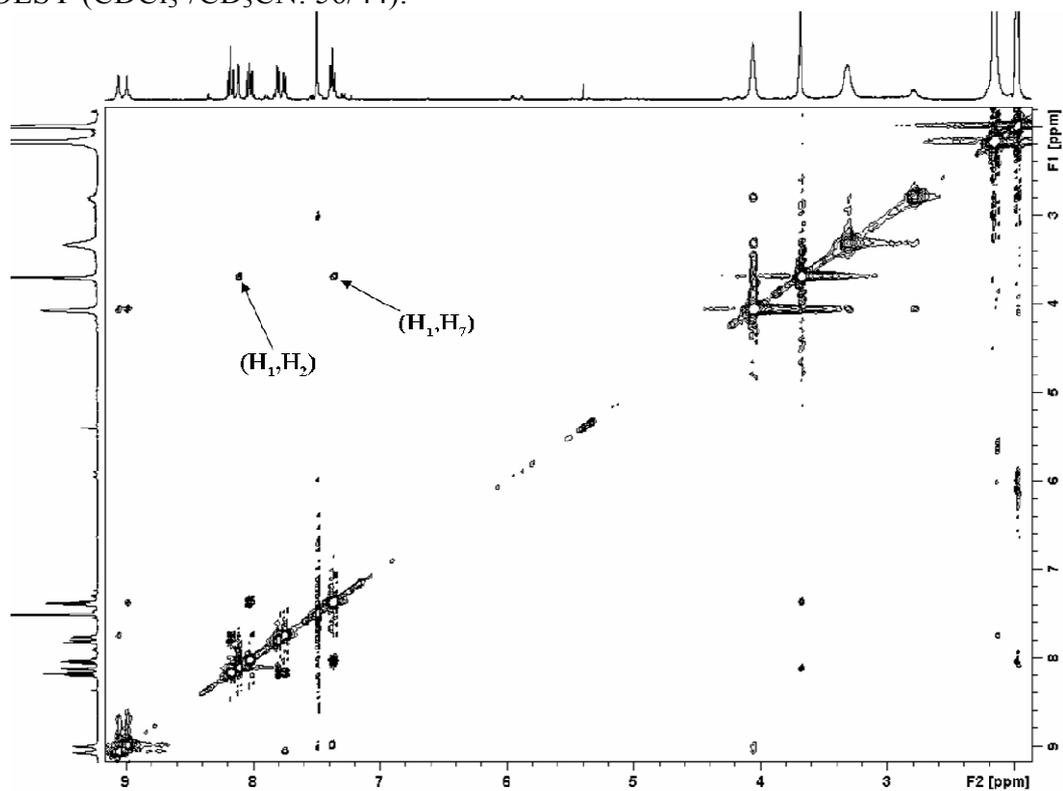
Anhydrous Pb(OTf)₂ (50 μ L of a 60 mM solution in CD₃CN, 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μ moles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). 2,2'-Diaminodiethylamine (50 μ L of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μ moles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after 12-24 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 56/44): 9.02 (s, 1H, H₃), 8.96 (s, 1H, H₁₀), 8.14 (t, J=7.6, 1H, H₅), 8.08 (br, 1H, H₂), 7.99 (dd, J=8.8, J=7.2, 1H, H₈), 7.76 (d, J=8.0, 1H, H₆), 7.71 (d, J=7.6, 1H, H₄), 7.34 (m, 2H, H₇ + H₉), 4.02 (m, 4H, NCH₂), 3.65 (s, 3H, H₁), 3.28 (m, 4H, CH₂NH), 2.75 (m, 1H, CH₂NH) (note that the NMR



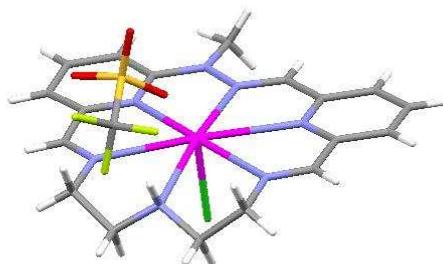
(OTf)₂

assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR ; MALDI-TOF (dithranol): calculated for $[C_{19}H_{21}F_3N_7O_3PbS]^+$ 692.1145, found 692.1012.

ROESY ($CDCl_3^*/CD_3CN$: 56/44):



Slow diffusion of diisopropylether gave single crystals analysed by X-ray crystallography:

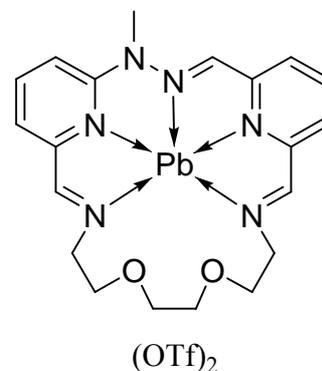


Chemical Formula	C ₁₉ H ₂₁ ClF ₃ N ₇ O ₃ PbS
M (g.mol ⁻¹)	727.13
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
a (Å)	8.1415(5)
b (Å)	11.7218(7)
c (Å)	13.3147(6)
α (°)	74.683(3)
β (°)	88.334(3)
γ (°)	77.536(3)
V (Å ³)	1196.12(12)
Z	2
Density D _c (g.cm ⁻³)	2.019
μ (mm ⁻¹)	7.312
F (000)	700
Goodness-of-fit on F ²	1.027
Number of data measured	6947
Number of data with I > 2σ(I)	5938
Number of variables	317
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2σ(I)]	0.0539, 0.1303
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.0654, 0.1370

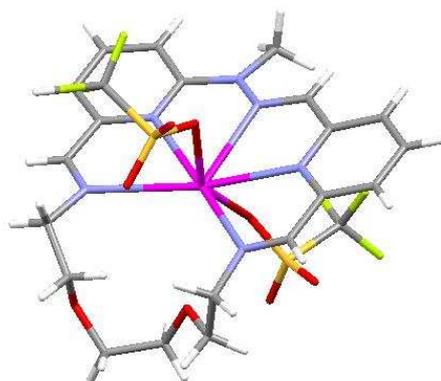
Note that the chlorine atom must come from decomposition of a solvent molecule (CHCl₃) since no other source of chlorine was present. This decomposition can occur after extended period of time and is catalyzed by light.

Pb.4-Me.N₂O₂

Anhydrous Pb(OTf)₂ (50 μL of a 60 mM solution in CD₃CN, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μmoles) in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). 1,2-Bis(2-aminoethoxy)ethane (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after 12-24 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃CN: 56/44): 9.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (t, J=7.6, 1H), 8.05 (t, J=8.0, 1H), 7.86 (d, J=8.0, 1H), 7.80 (d, J=7.6, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 4.12 (m, 4H), 3.96-3.91 (m, 4H), 3.69 (br, 7H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₂₁H₂₄F₃N₆O₅PbS]⁺ 737.1247, found 737.0421.



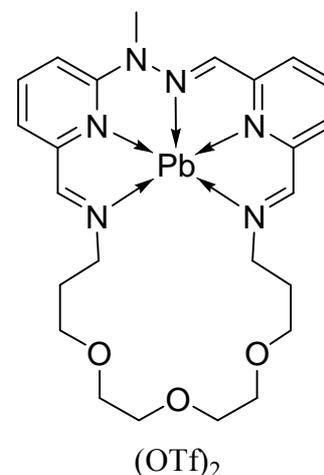
Slow diffusion of diisopropylether gave single crystals analysed by X-ray crystallography:



Chemical Formula	$C_{22}H_{24}F_6N_6O_8PbS_2$
M ($g \cdot mol^{-1}$)	885.78
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/c
a (\AA)	8.7467(2)
b (\AA)	13.0859(5)
c (\AA)	26.4906(8)
α ($^\circ$)	90.00
β ($^\circ$)	97.775(2)
γ ($^\circ$)	90.00
V (\AA^3)	3004.20(16)
Z	4
Density D_c ($g \cdot cm^{-3}$)	1.958
μ (mm^{-1})	5.848
F (000)	1720
Goodness-of-fit on F^2	1.038
Number of data measured	6841
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	4398
Number of variables	407
Final R_1 , wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0620, 0.1292
R_1 , wR_2 (all data)	0.1056, 0.1441

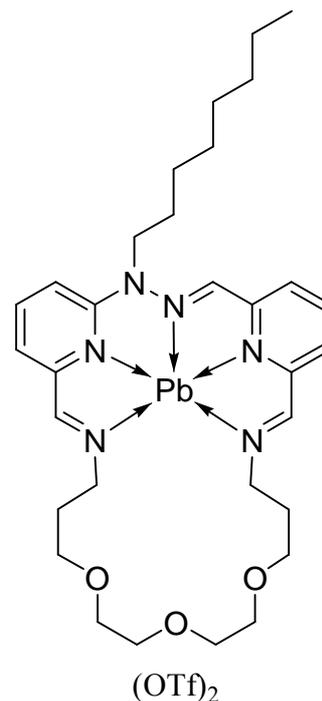
Pb.4-Me.N₂O₃

Anhydrous $Pb(OTf)_2$ (50 μ L of a 60 mM solution in CD_3CN , 3 μ moles) was added to a 5 mM solution of **4-Me** (0.805 mg, 3 μ moles) in $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4 (0.6 mL). 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecanediamine (50 μ L of a 60 mM solution in $CDCl_3^*/CD_3CN$: 6/4, 3 μ moles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after 12-24 hours when the sample was left standing without stirring. 1H NMR ($CDCl_3^*/CD_3CN$: 56/44): 9.03 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (t, $J=7.8$, 1H), 8.09 (t, $J=8.0$, 1H), 7.92 (d, $J=7.2$, 1H), 7.84 (d, $J=7.6$, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 4.10 (m, 4H), 3.71 (m, 8H), 3.59 (br, 7H), 2.05 (m, 4H). MALDI-TOF (dithranol): calculated for $[C_{25}H_{32}F_3N_6O_6PbS]^+$ 809.1822, found 808.9672.

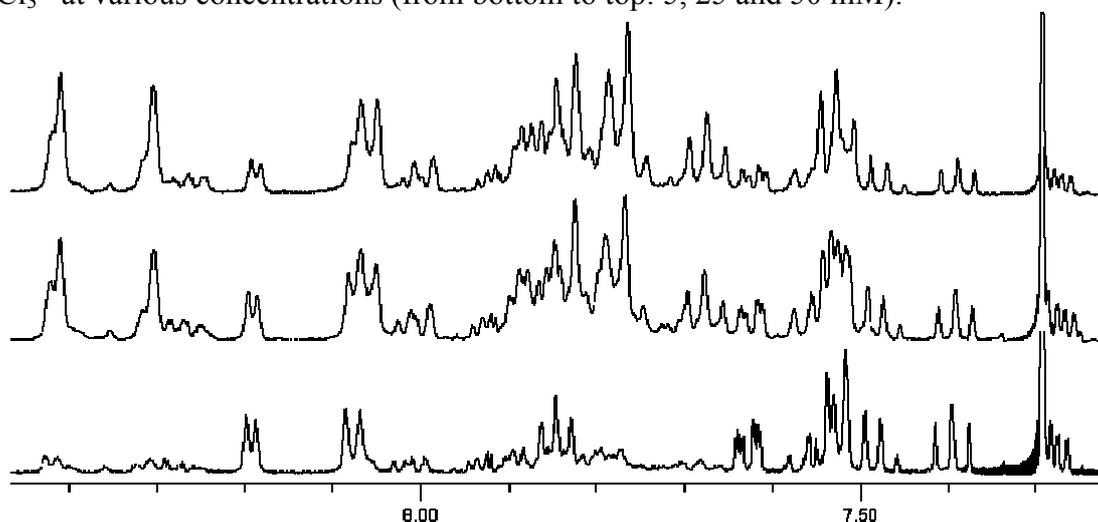


Pb.4-Oct.N₂O₃

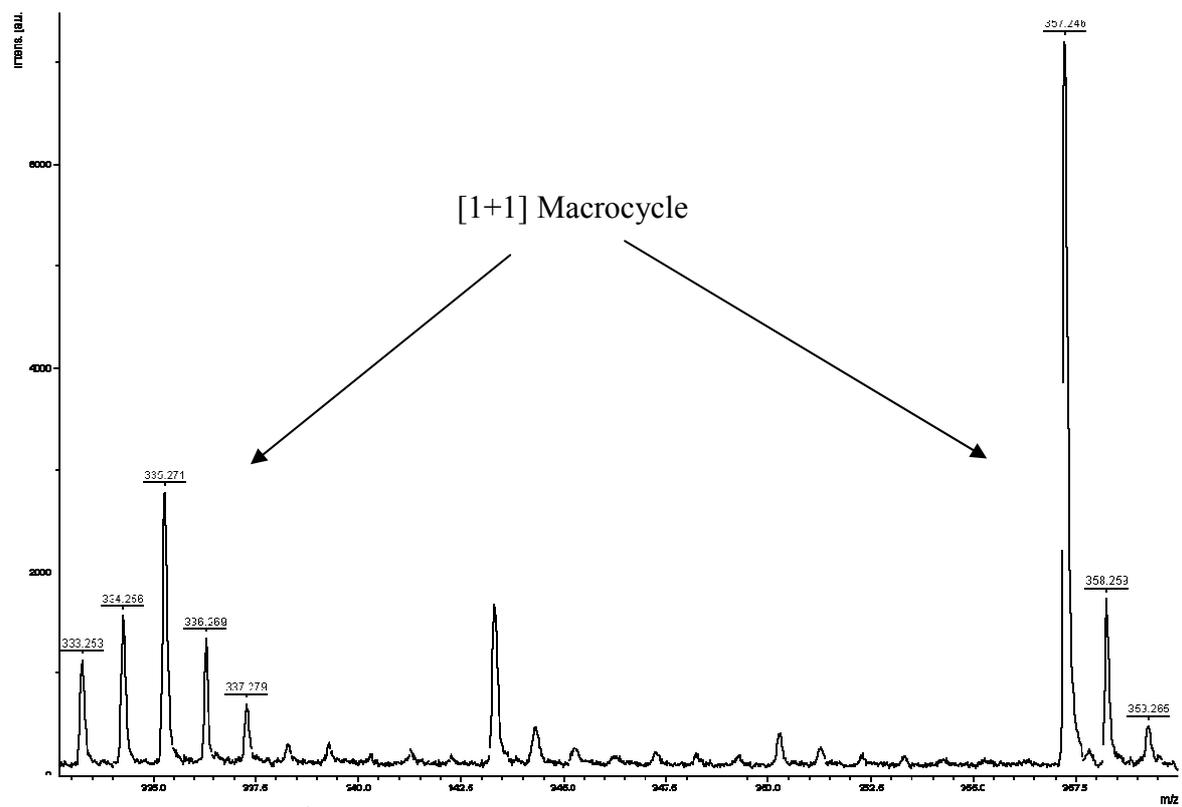
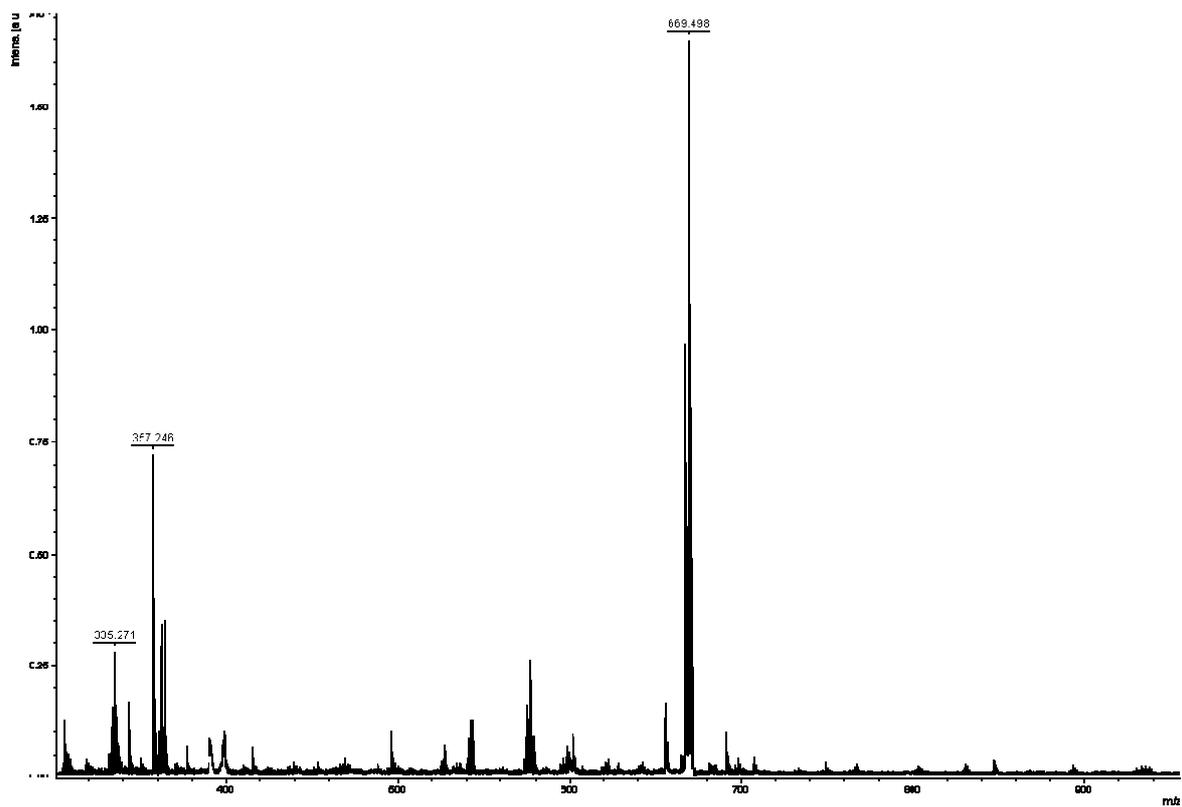
Anhydrous Pb(OTf)₂ (50 μL of a 500 mM solution in CD₃CN, 25 μmoles) was added to a 50 mM solution of **4-Oct** (9.162 mg, 25 μmoles) and 4,7,10-trioxa-1,13-tridecanediamine (5.508 mg, 25 μmoles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.5 mL). Thermodynamic equilibrium was reached after 12 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 55/45): 9.04 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (t, J=7.6, 1H), 8.09 (t, J=8.0, 1H), 7.96 (d, J=7.6, 1H), 7.86 (d, J=7.6, 1H), 7.46 (d, J=7.6, 1H), 7.40 (d, J=8.8, 1H), 4.16-0.86 (m, 37H) ; MALDI-TOF (dithranol): calculated for [C₃₂H₄₆F₃N₆O₆PbS]⁺ 907.291, found 907.174.

**C. Polymeric compounds self-assembled through imine formation**1. ¹H NMR and MALDI-TOF mass spectrometry studies

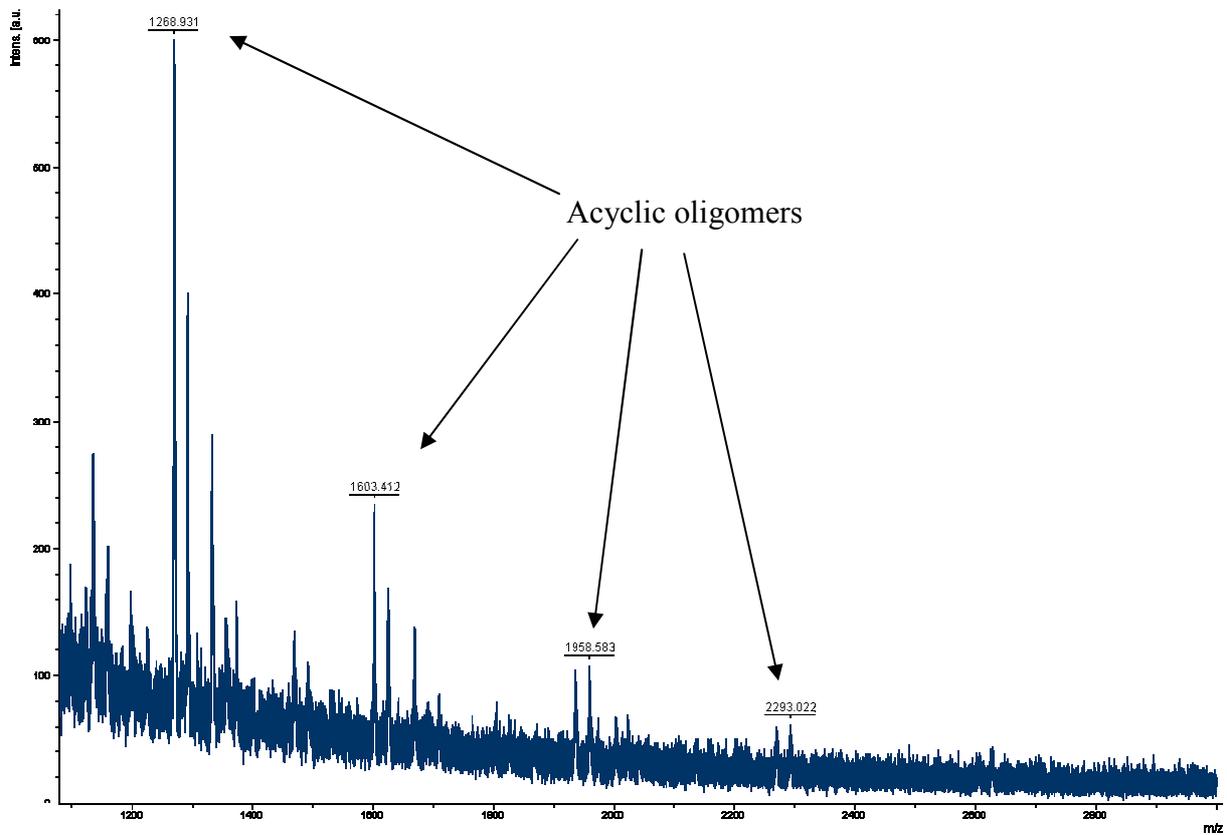
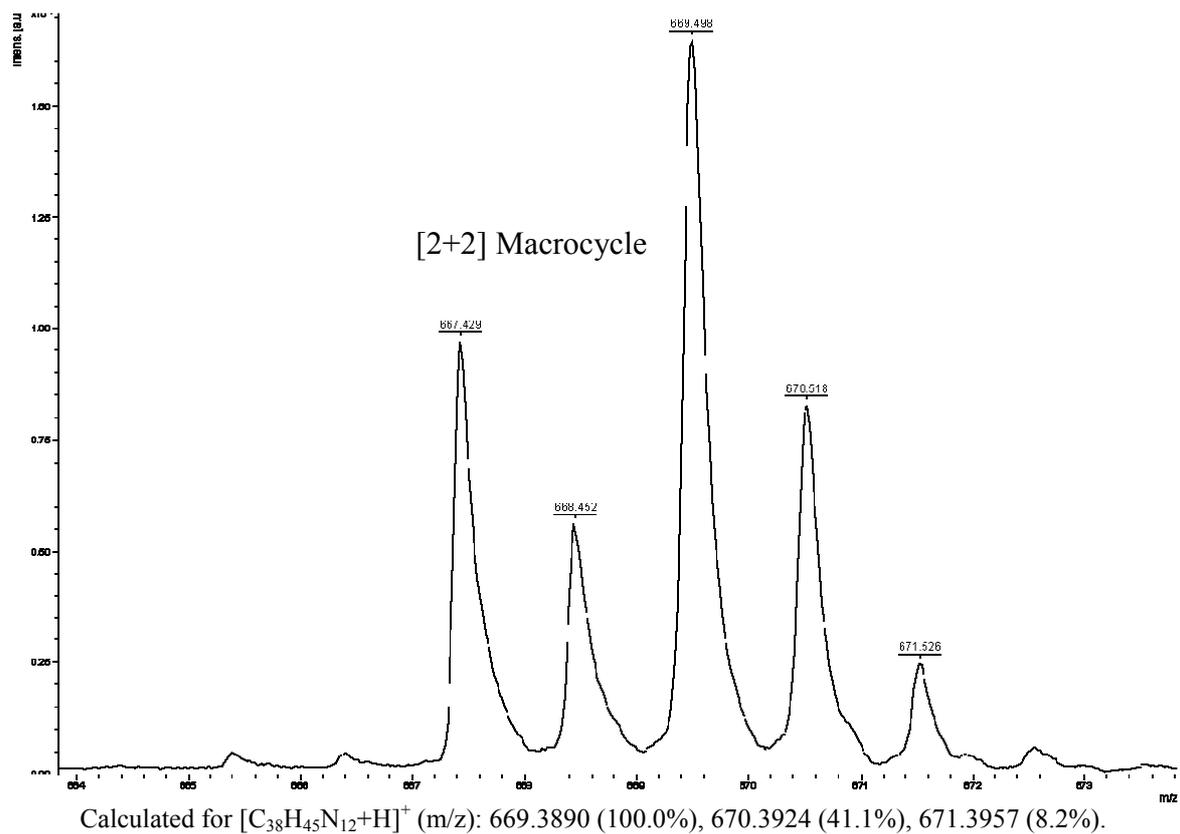
Concentration-dependent NMR spectra of the self-assembly between **4-Me** and N₂C₅ in CDCl₃^{*} at various concentrations (from bottom to top: 5, 25 and 50 mM):



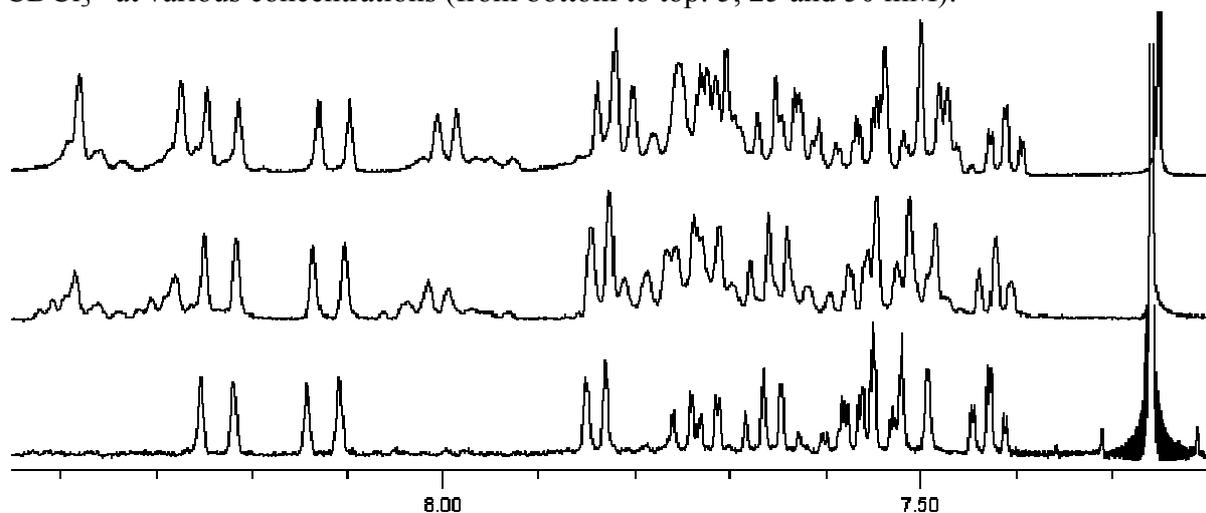
MALDI-TOF (dithranol) analysis of the self-assembly between **4-Me** and N₂C₅ showing the macrocyclic species present at low concentration:



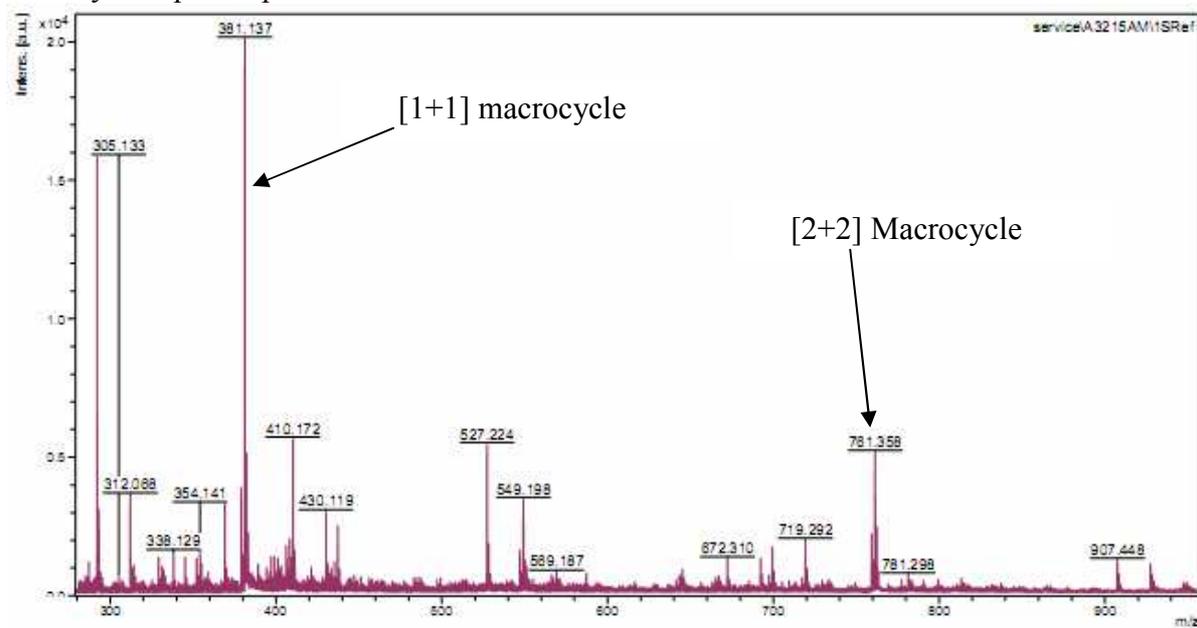
Calculated for $[C_{19}H_{23}N_6+H]^+$ (m/z): 335.1984 (100.0%), 336.2018 (20.5%), 336.1955 (2.2%) ; $[C_{19}H_{23}N_6+Na]^+$ (m/z): 357.1804 (100.0%), 358.1837 (20.5%), 358.1774 (2.2%).



Concentration-dependent NMR spectra of the self-assembly between **4-Me** and N_2O_2 in $CDCl_3^*$ at various concentrations (from bottom to top: 5, 25 and 50 mM):

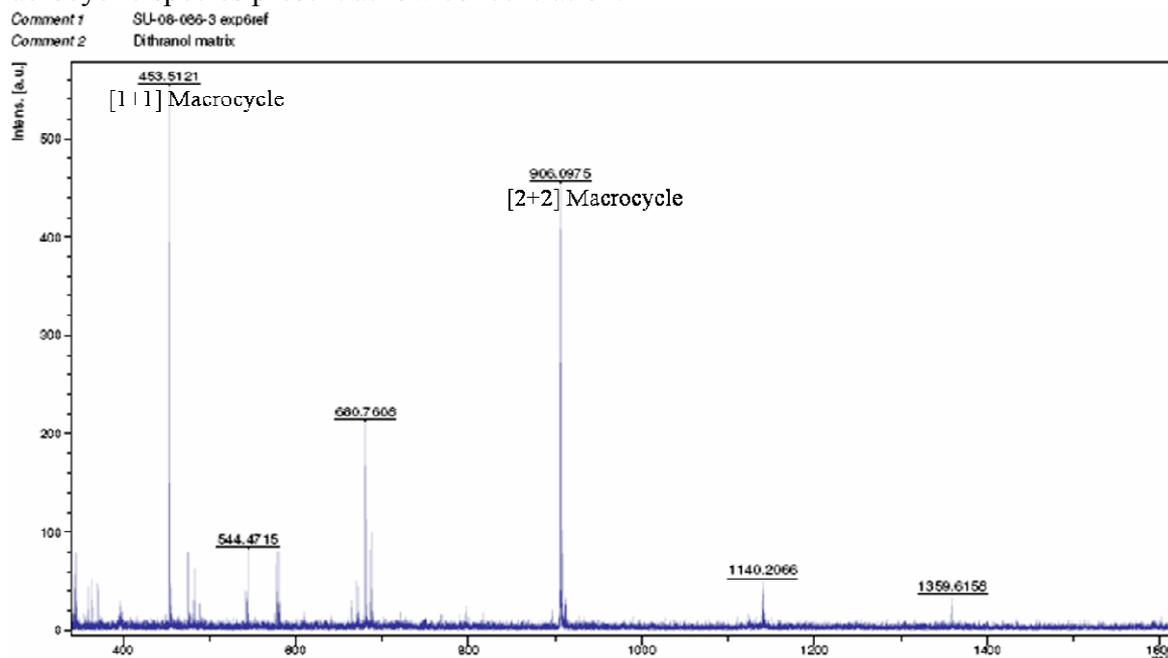


MALDI-TOF analysis of the self-assembly between **4-Me** and N_2O_2 showing the macrocyclic species present at low concentration:



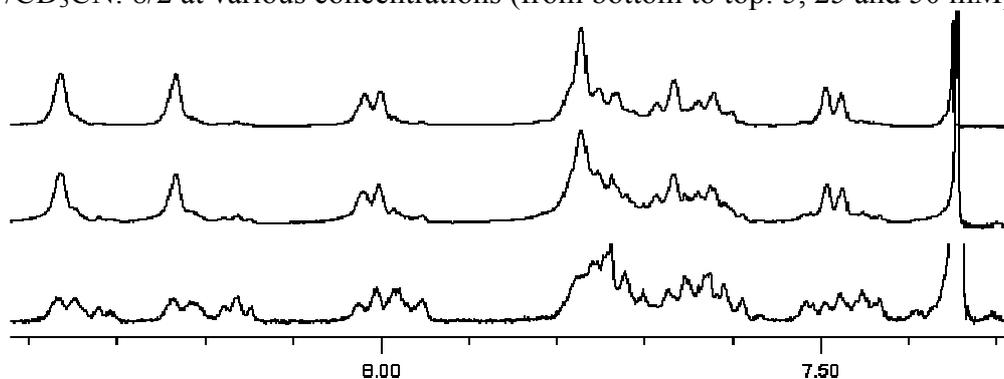
Calculated for $[C_{20}H_{25}N_6O_2+H]^+$ (m/z): 381.2039 (100.0%), 382.2073 (21.6%), 383.2106 (2.2%) ;
 $[C_{40}H_{49}N_{12}O_4+H]^+$ (m/z): 761.4000 (100.0%), 762.4033 (43.3%), 763.4067 (9.1%).

MALDI-TOF analysis of the self-assembly between **4-Me** and N_2O_3 showing the macrocyclic species present at low concentration:

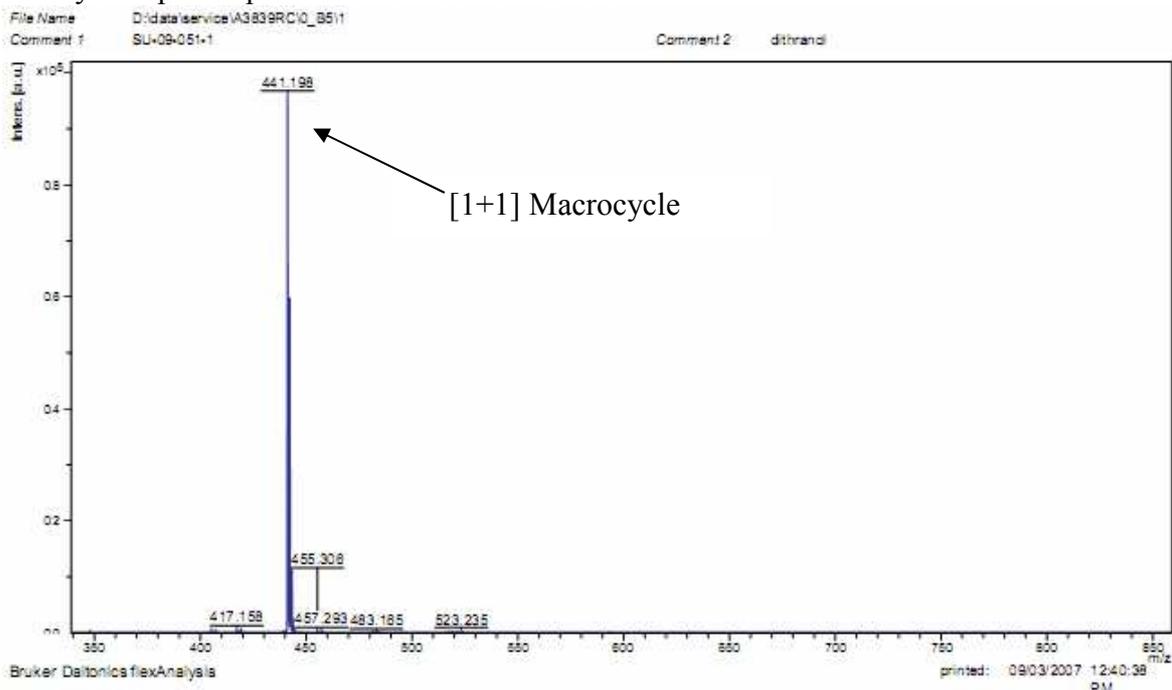


Calculated for $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}]^+$ (m/z): 453.2614 (100.0%), 454.2648 (26.0%), 455.2681 (3.2%) ; calculated for $[\text{C}_{48}\text{H}_{64}\text{N}_{12}\text{O}_6+\text{H}]^+$ (m/z): 905.5150 (100.0%), 906.5184 (51.9%), 907.5217 (13.2%), 906.5120 (4.4%), 907.5154 (2.3%), 908.5251 (2.2%), 907.5192 (1.2%)

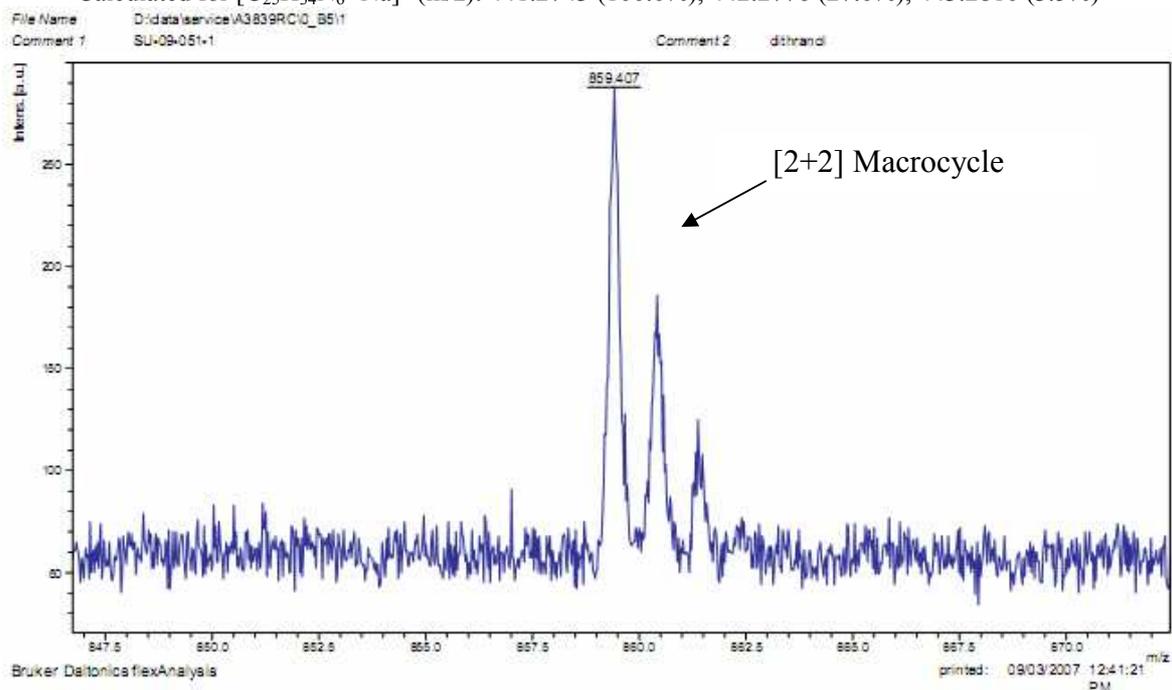
Concentration-dependent NMR spectra of the self-assembly between **4-Oct** and N_2C_4 in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 8/2 at various concentrations (from bottom to top: 5, 25 and 50 mM):



MALDI-TOF analysis of the self-assembly between **4-Oct** and N_2C_4 showing the macrocyclic species present at low concentration:

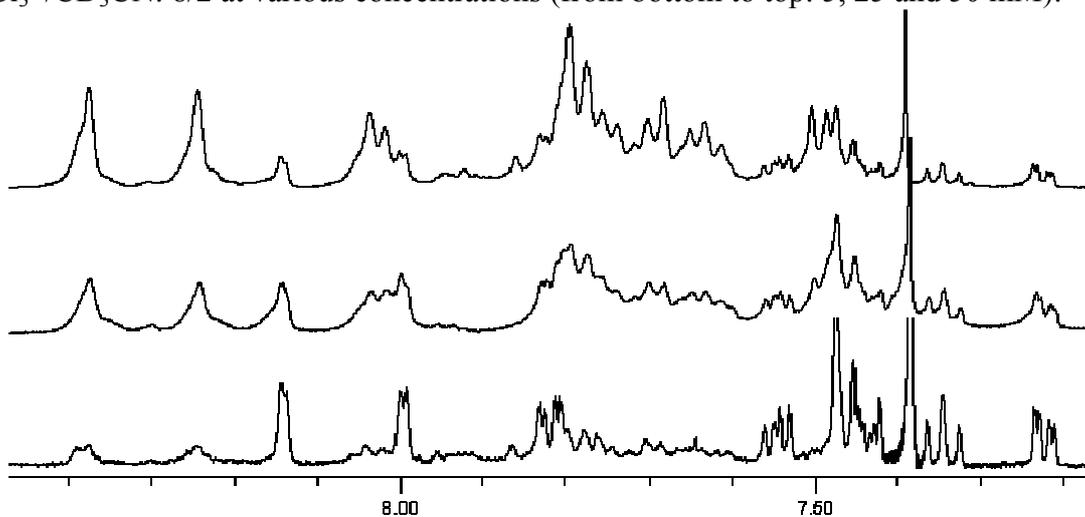


Calculated for $[C_{25}H_{34}N_6+Na]^+$ (m/z): 441.2743 (100.0%), 442.2776 (27.0%), 443.2810 (3.5%)

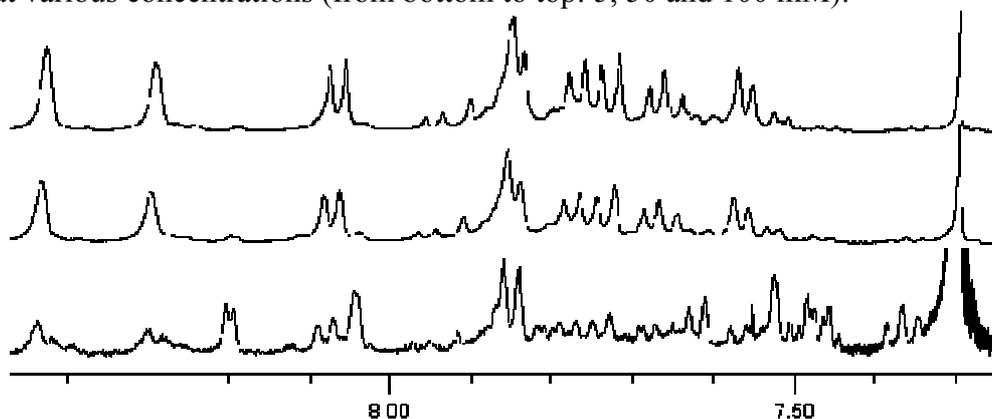


Calculated for $[C_{50}H_{68}N_{12}+Na]^+$ (m/z): 859.5588 (100.0%), 860.5621 (54.1%), 861.5655 (14.3%)

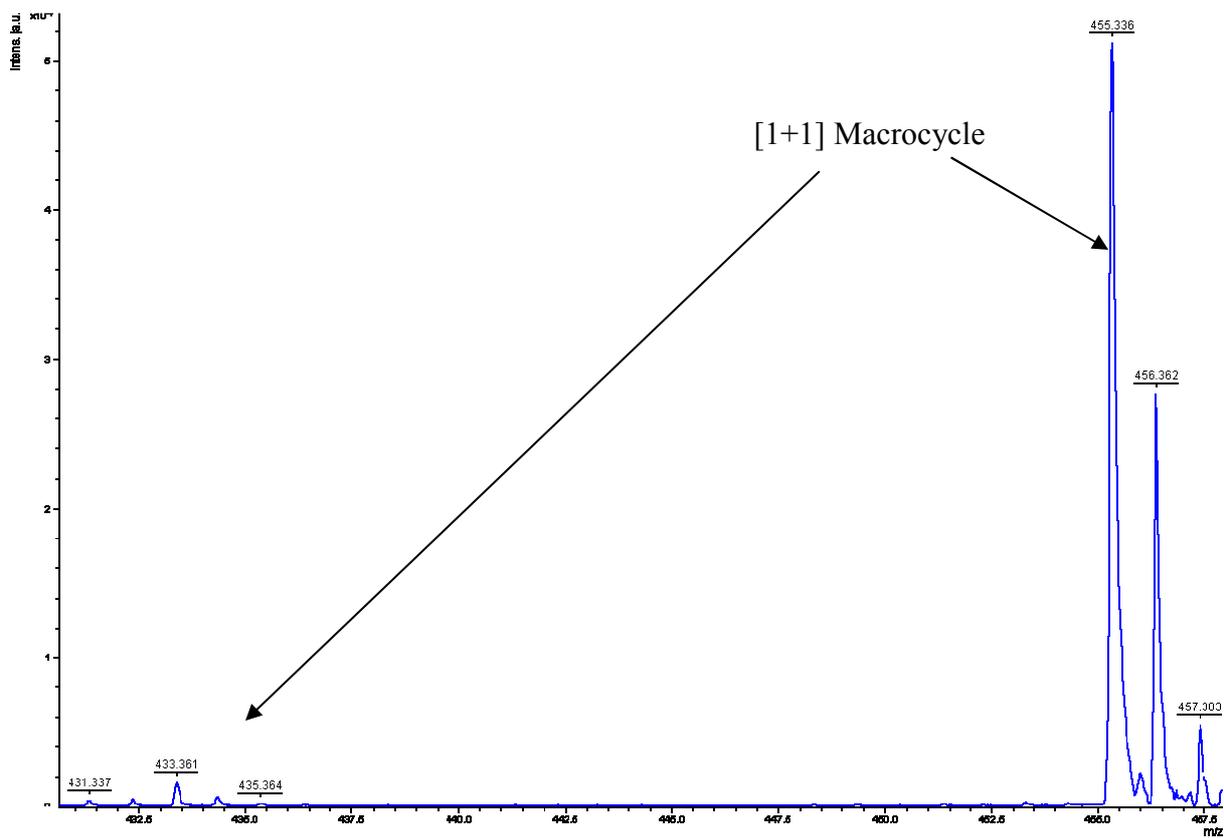
Concentration-dependent NMR spectra of the self-assembly between **4-Oct** and N_2C_5 in $CDCl_3^*/CD_3CN$: 8/2 at various concentrations (from bottom to top: 5, 25 and 50 mM):



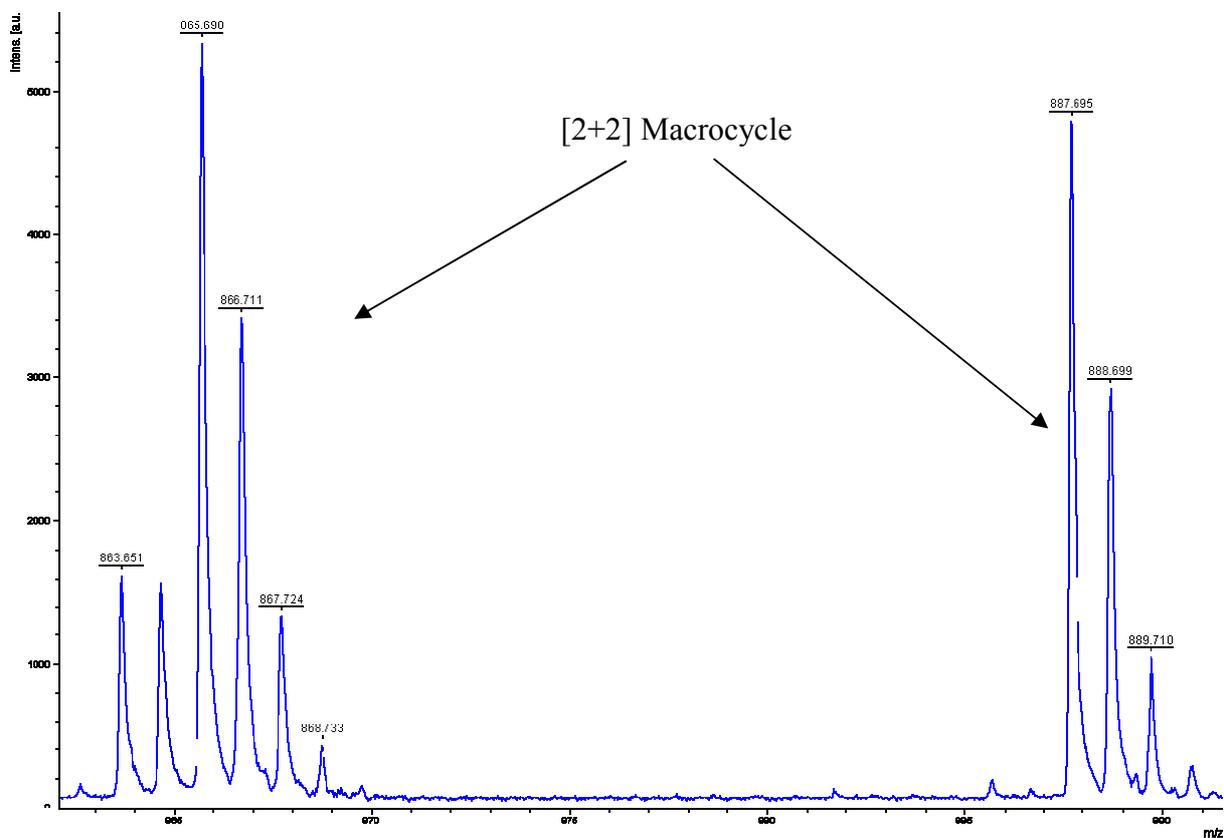
Concentration-dependent NMR spectra of the self-assembly between **4-Oct** and N_2C_5 in $CDCl_3$ at various concentrations (from bottom to top: 5, 50 and 100 mM):



MALDI-TOF analysis of the self-assembly between **4-Oct** and N_2C_5 showing the macrocyclic species present at low concentration:

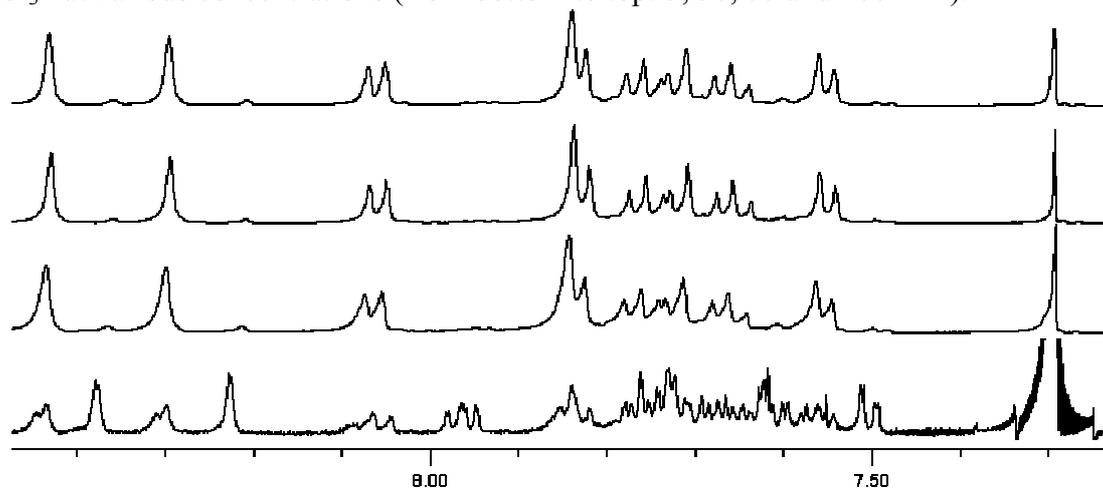


Calculated for $[C_{26}H_{36}N_6+H]^+$ (m/z): 433.3080 (100.0%), 434.3113 (28.1%), 435.3147 (3.8%) ; $[C_{26}H_{36}N_6+Na]^+$ (m/z): 455.2899 (100.0%), 456.2933 (28.1%), 457.2966 (3.8%).

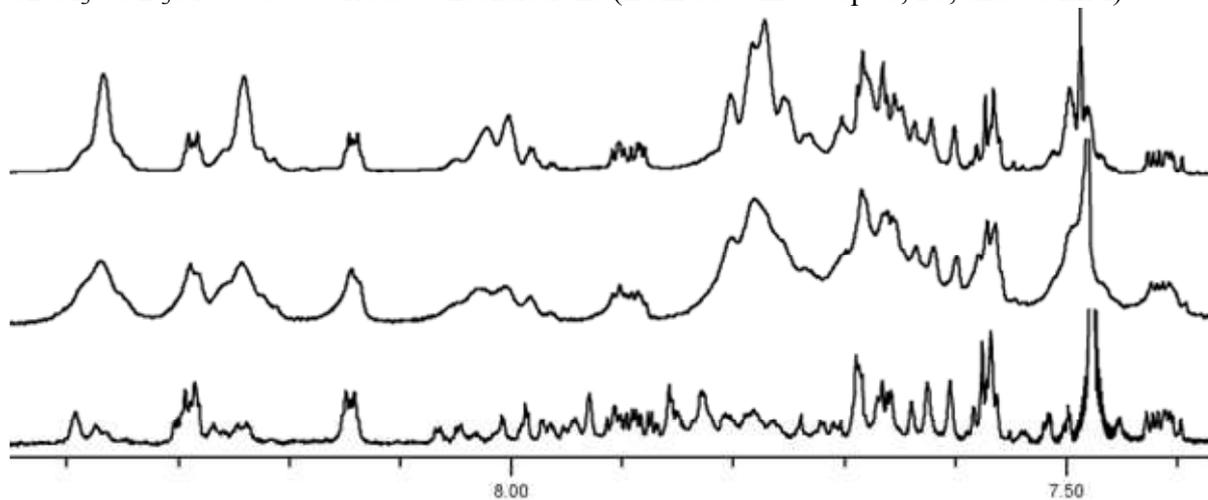


Calculated for $[C_{52}H_{72}N_{12}+H]^+$ (m/z): 865.6081 (100.0%), 866.6115 (56.2%), 867.6148 (15.5%) ; $[C_{52}H_{72}N_{12}+Na]^+$ (m/z): 887.5901 (100.0%), 888.5934 (56.2%), 889.5968 (15.5%).

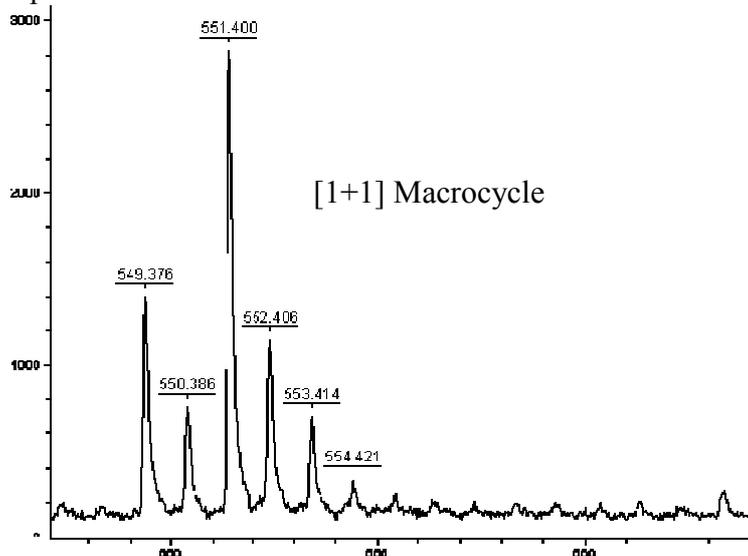
Concentration-dependent NMR spectra of the self-assembly between **4-Oct** and N_2O_3 in CDCl_3^* at various concentrations (from bottom to top: 5, 50, 77 and 100 mM):



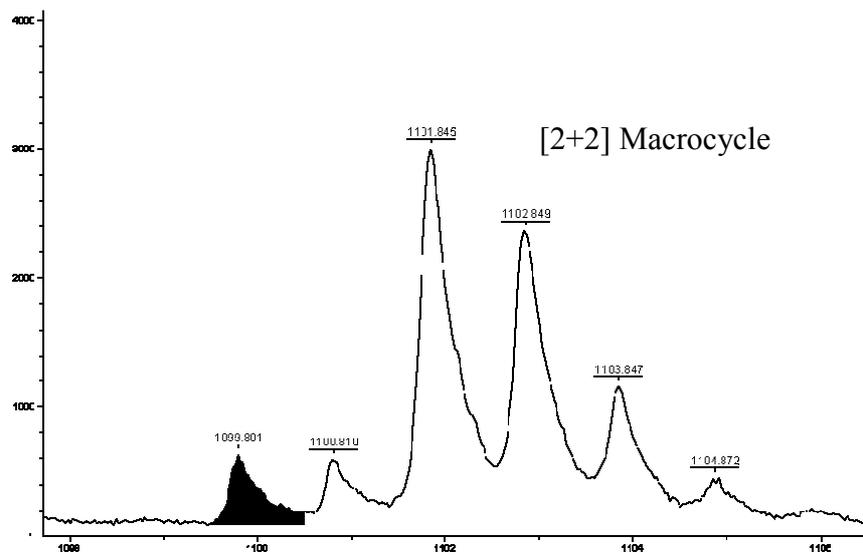
Concentration-dependent NMR spectra of the self-assembly between **4-Oct** and N_2O_3 in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at various concentrations (from bottom to top: 5, 25, and 50 mM):



MALDI-TOF analysis of the self-assembly between **4-Oct** and N_2O_3 showing the macrocyclic species present at low concentration:



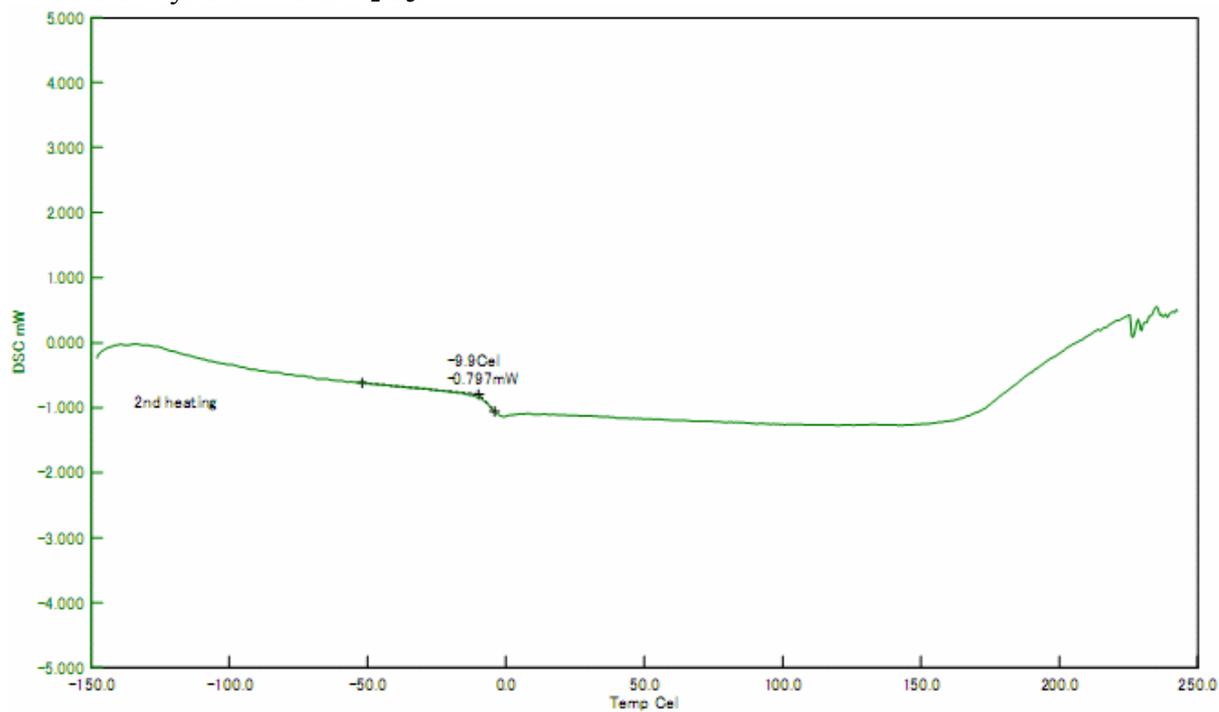
Calculated for $[\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}]^+$ (m/z): 551.3710 (100.0%), 552.3743 (33.5%), 553.3777 (5.4%).



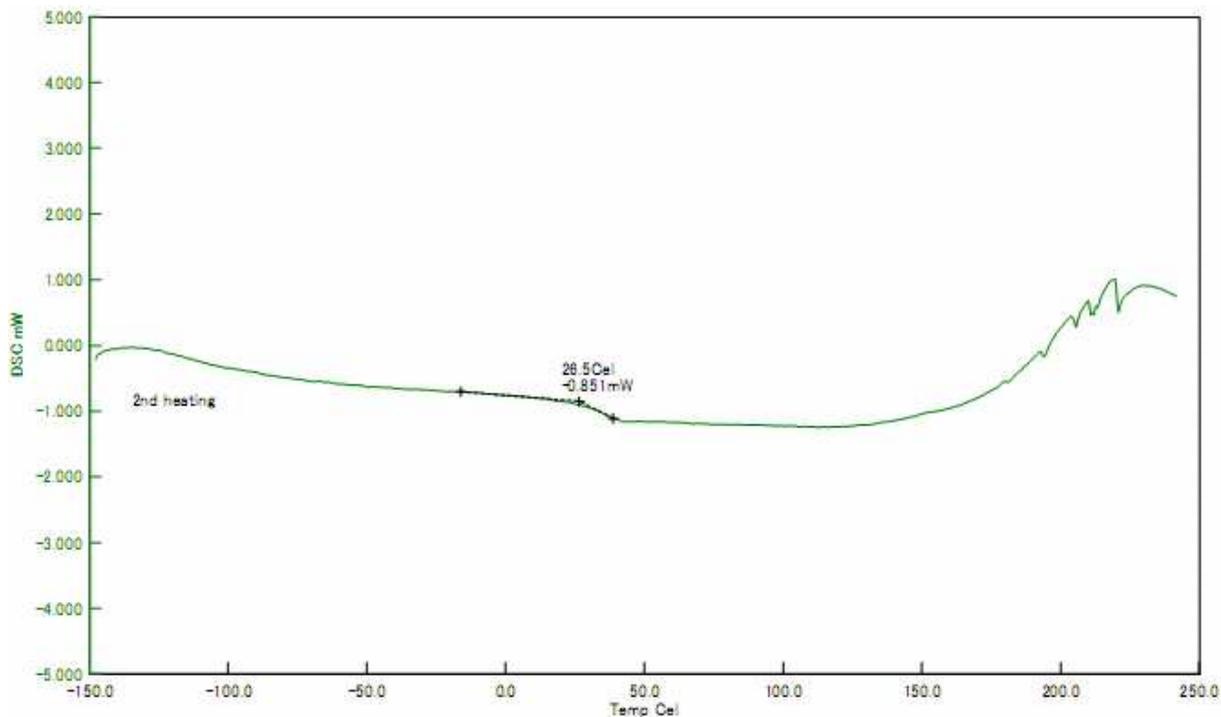
Calculated for $[C_{62}H_{93}N_{12}O_6+H]^+$ (m/z): 1101.7341 (100.0%), 1102.7375 (67.1%).

2. Characteristics of the films

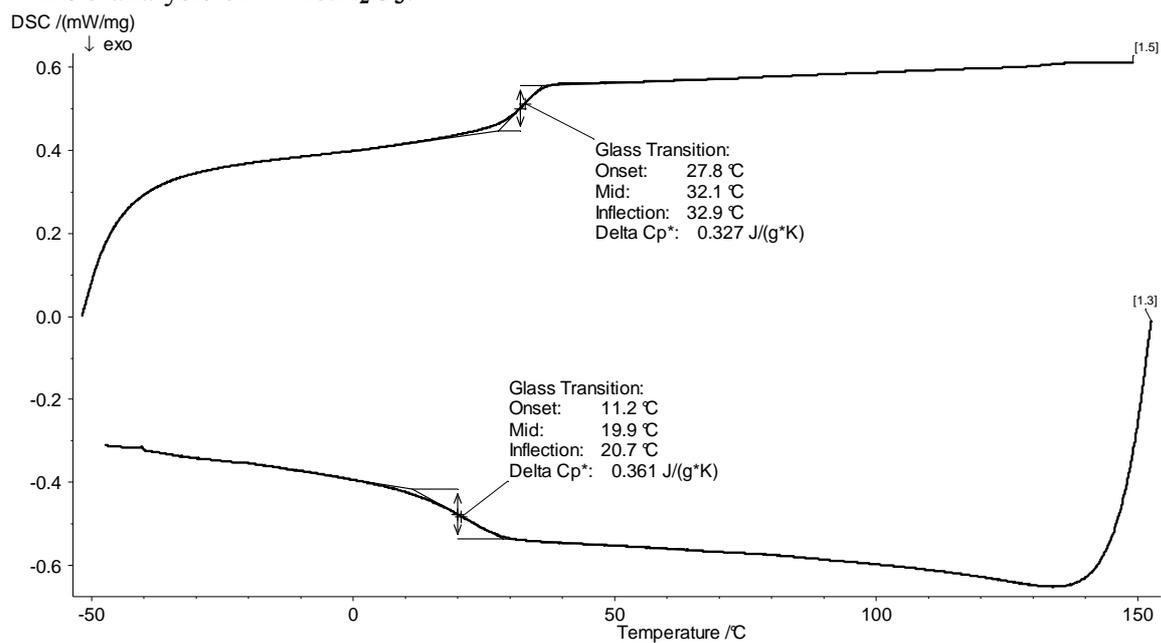
DSC analysis of 4-Oct.N₂O₃:



DSC analysis of 4-Oct.N₂C₅:

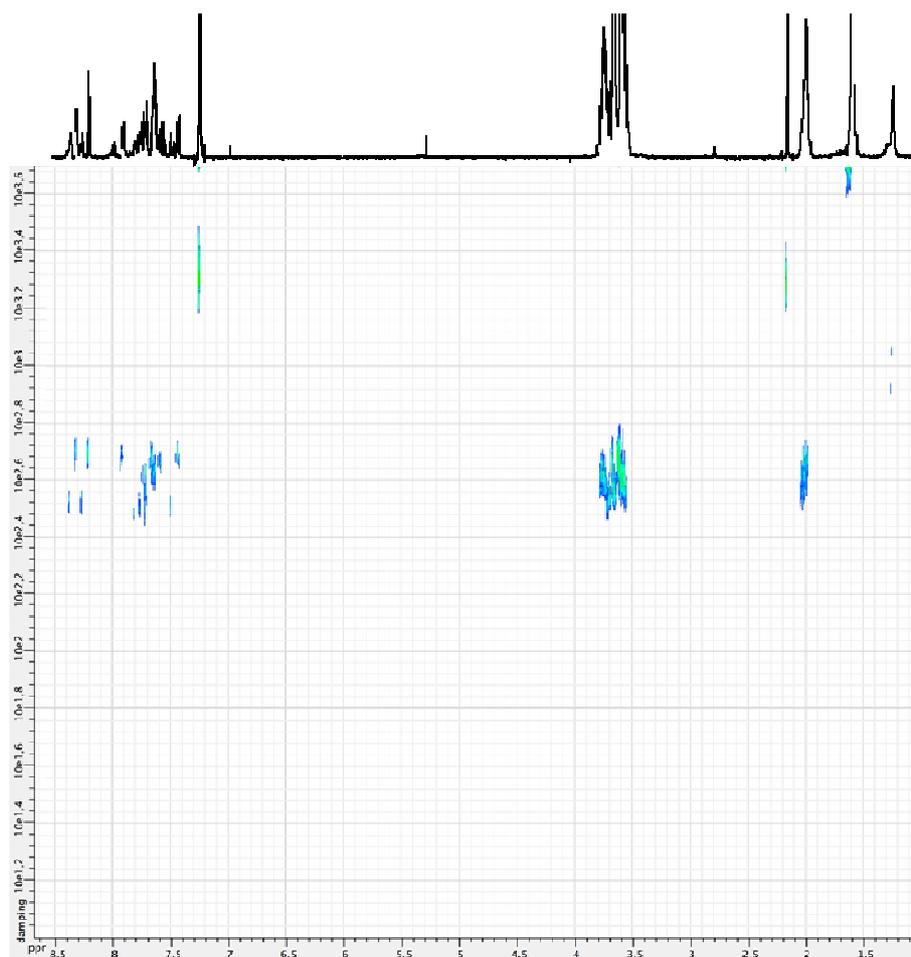


DSC analysis of 4-Me.N₂O₃:

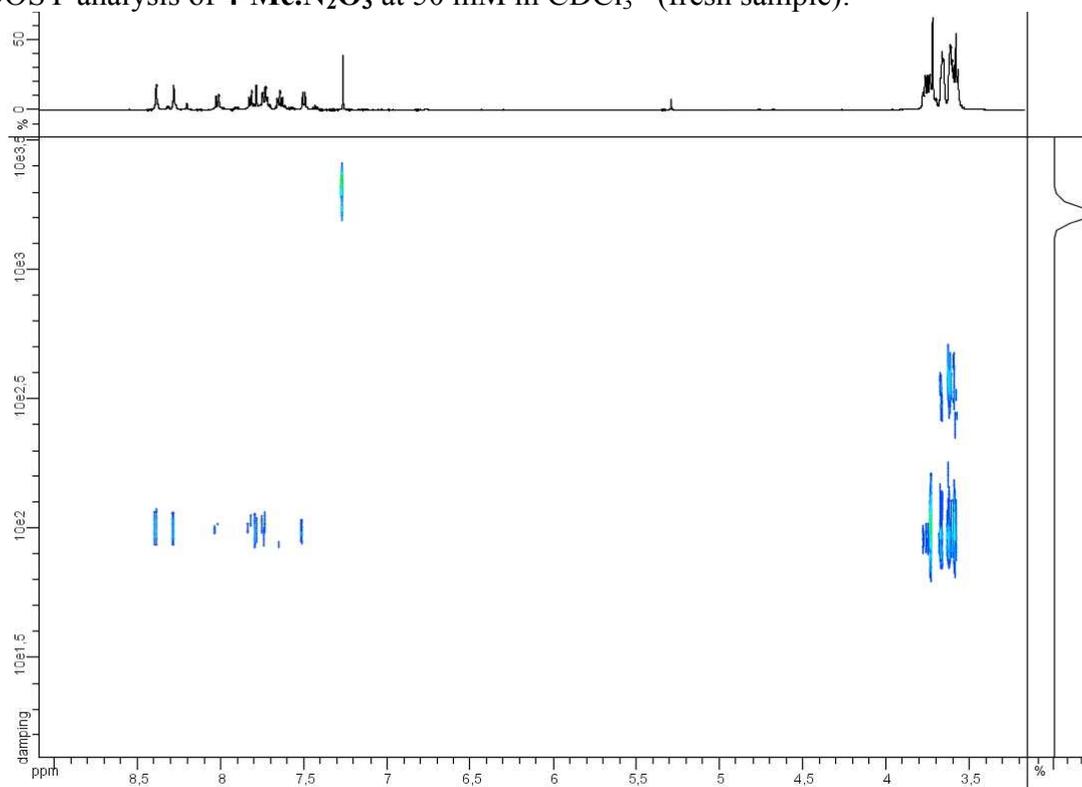


3. DOSY NMR studies

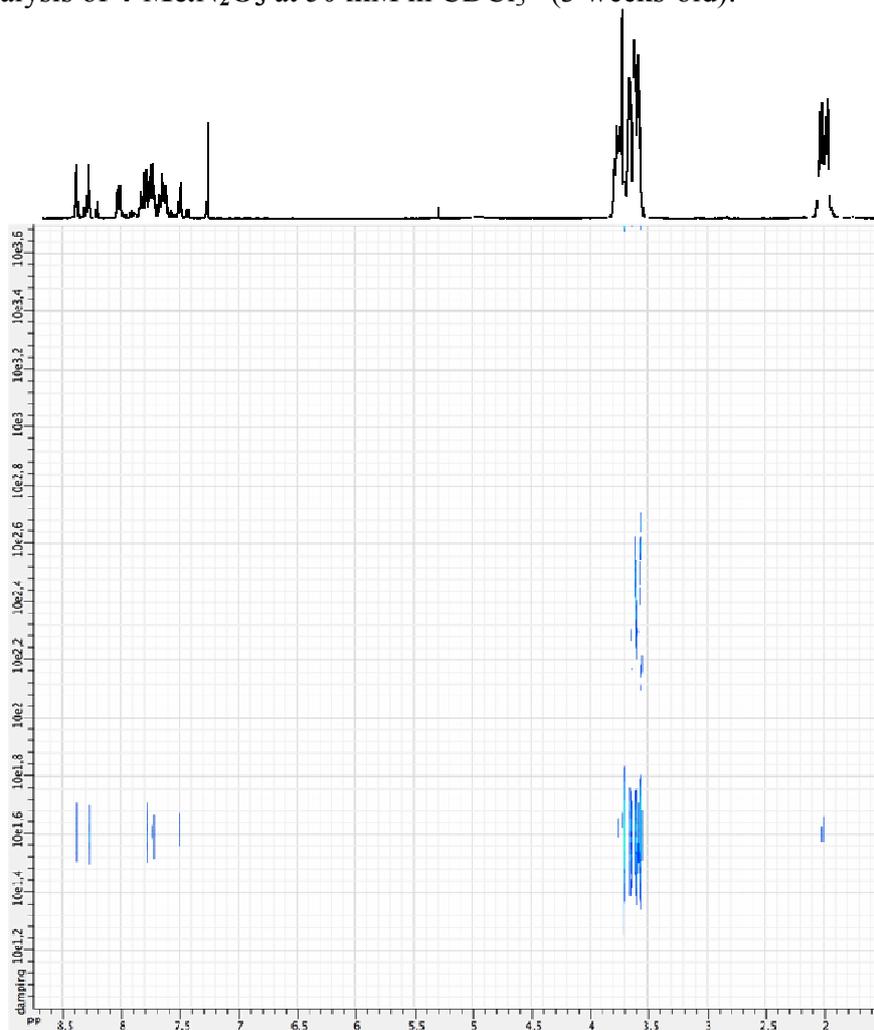
DOSY analysis of 4-Me.N₂O₃ at 5 mM in CDCl₃*:



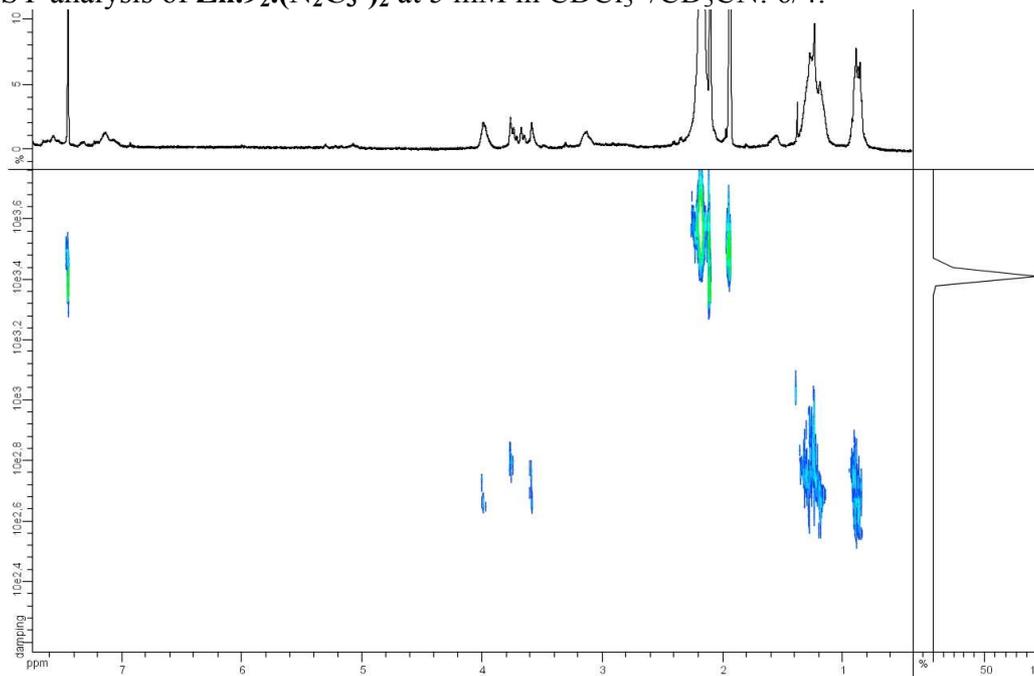
DOSY analysis of 4-Me.N₂O₃ at 50 mM in CDCl₃* (fresh sample):



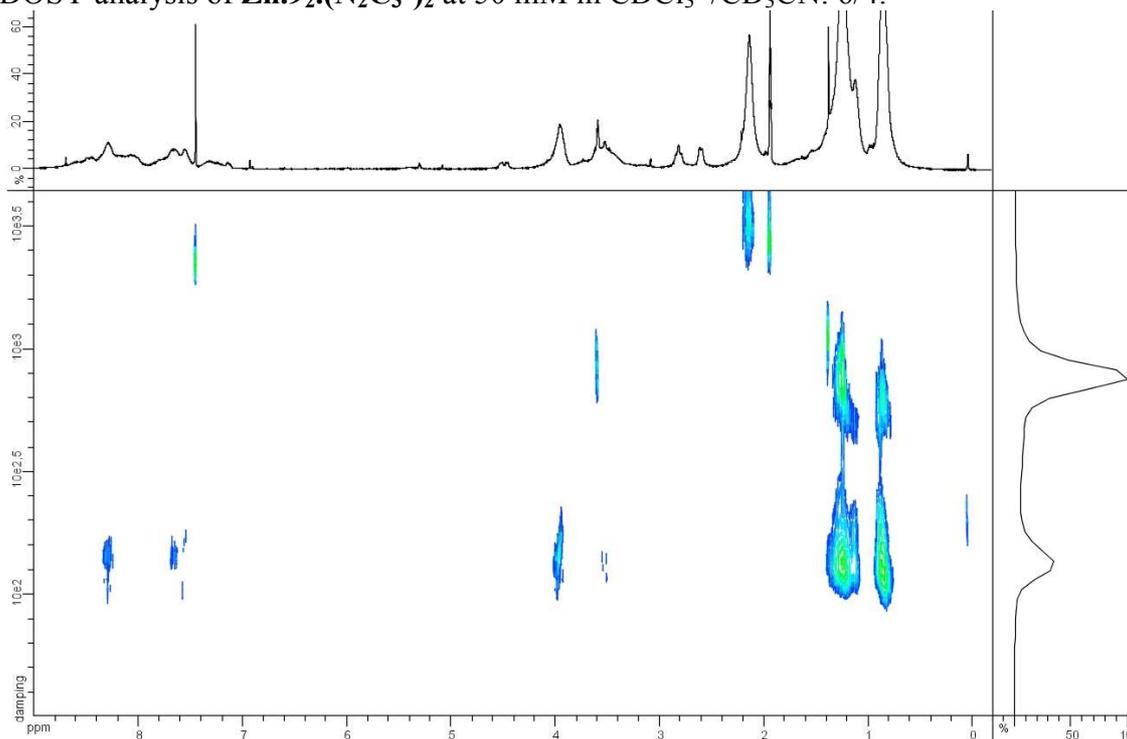
DOSY analysis of **4-Me.N₂O₃** at 50 mM in CDCl₃* (3 weeks-old):



DOSY analysis of **Zn.9₂.(N₂C₃')₂** at 5 mM in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4:

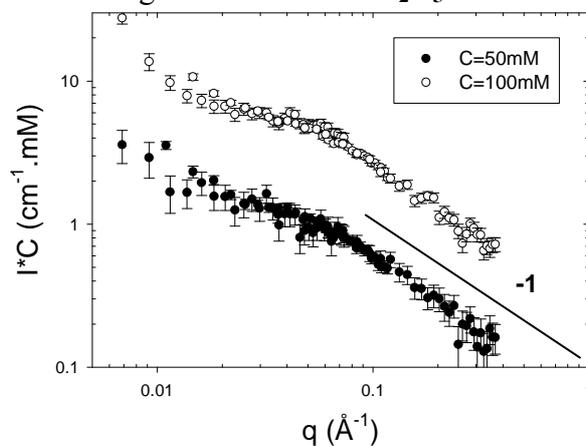


DOSY analysis of **Zn.9₂.(N₂C₃')₂** at 50 mM in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4:

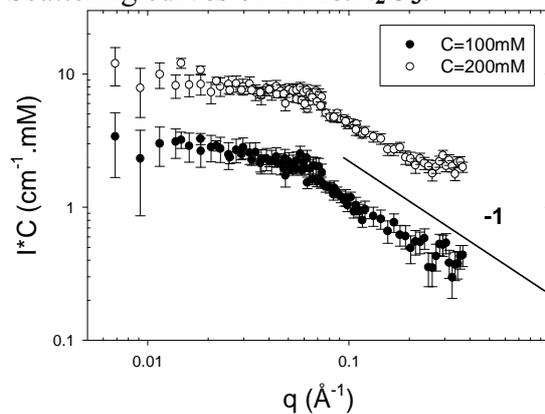


4. Small Angle Neutrons Scattering (SANS) studies

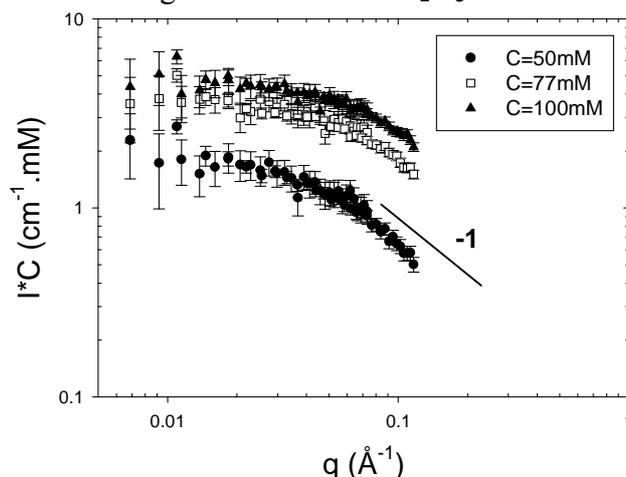
Small Angle Neutrons Scattering curves of **4-Oct.N₂C₅**:



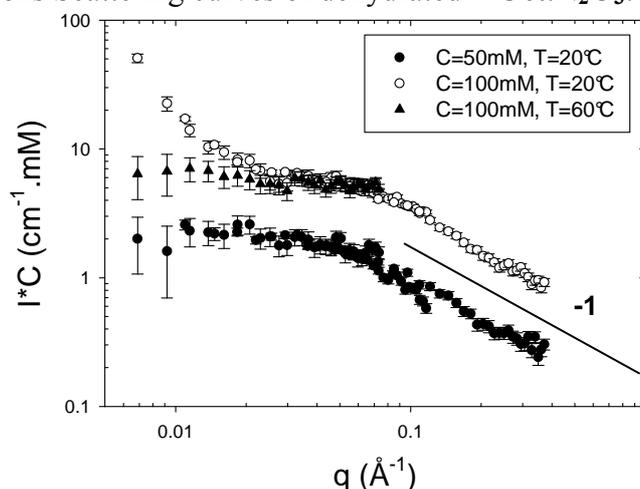
Small Angle Neutrons Scattering curves of **4-Me.N₂O₃**:



Small Angle Neutrons Scattering curves of **4-Oct.N₂O₃** at T=52.3°C:



Small Angle Neutrons Scattering curves of dehydrated **4-Oct.N₂O₃**:



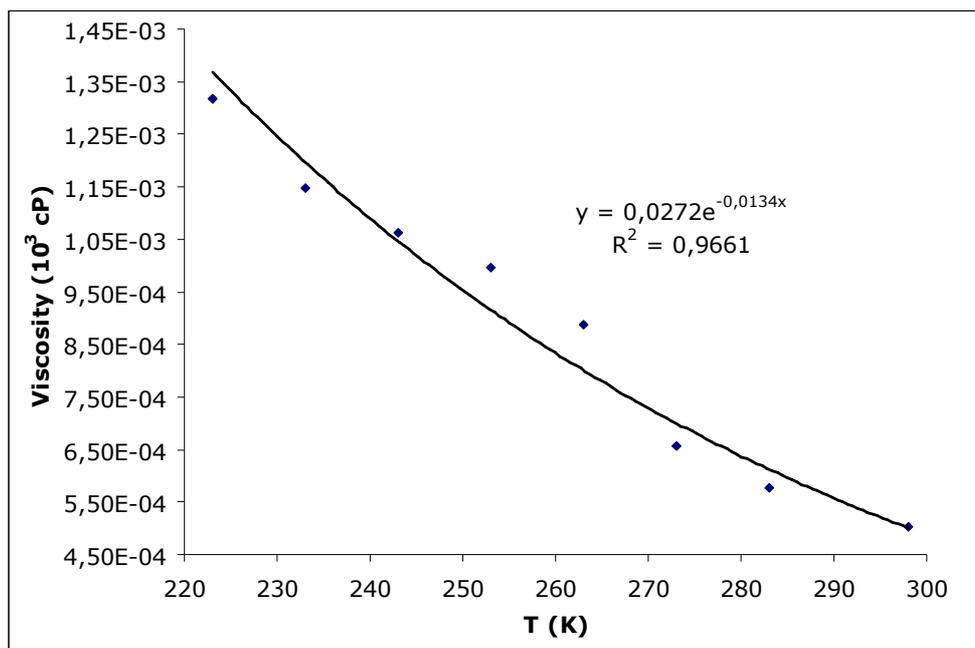
Dehydration was performed by leaving the chloroform solution containing the polymer onto anhydrous sodium sulfate. The aggregation behaviour observed may be due to a too long storage before analysis (see text).

D. NMR studies on the system self-assembled through Diels-Alder reaction

Hydrodynamic radii were obtained from the measured diffusion coefficients by applying the Stokes-Einstein equation:

$$D = \frac{kT}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r_H}$$

where D is the diffusion coefficient of the solute, k is the Boltzmann constant, T is the temperature (K), η is the solvent viscosity and r_H is the hydrodynamic radius of the solute. The values of the viscosity of CDCl_3 and $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 were obtained from literature.^{15, 16} The viscosity values of $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ mixtures at different temperatures were obtained from DOSY measurements with adamantane as an internal reference. Here is the result of that measurement:

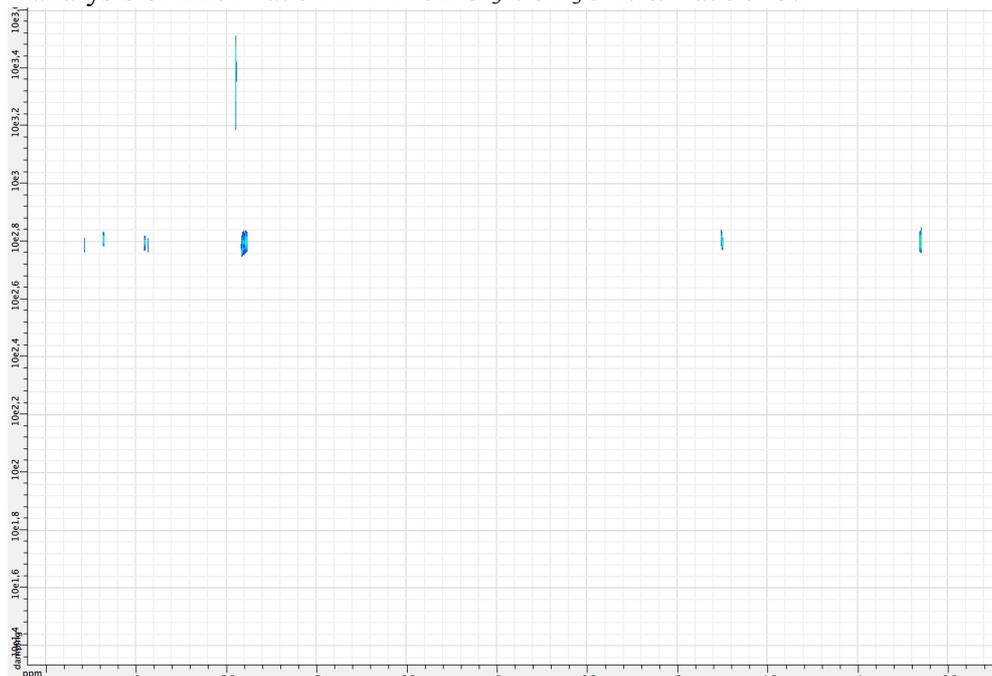


DOSY analysis of **14** at 5 mM in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 at 30°C:



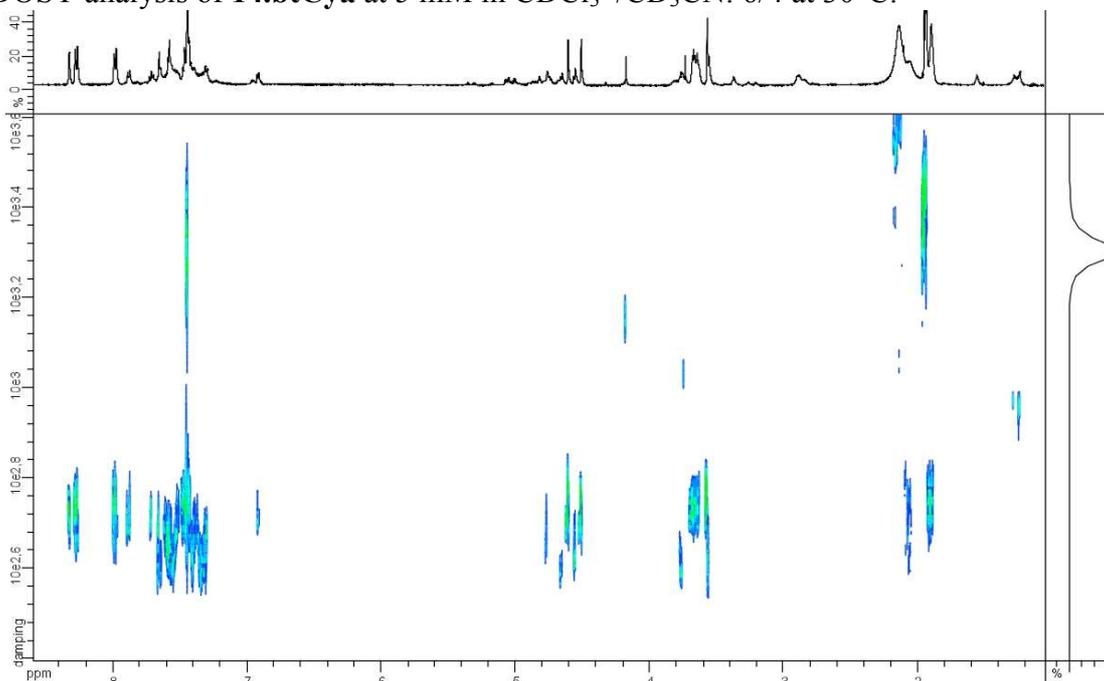
The measured diffusion coefficient ($D=6.50 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) gave a hydrodynamic radius of 7.14 Å. When using an ellipsoid model, the following dimension could be found: 5 x 37 Å, which fit well with a model of the ligand.

DOSY analysis of **Zn.14** at 5 mM in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 at 30°C:



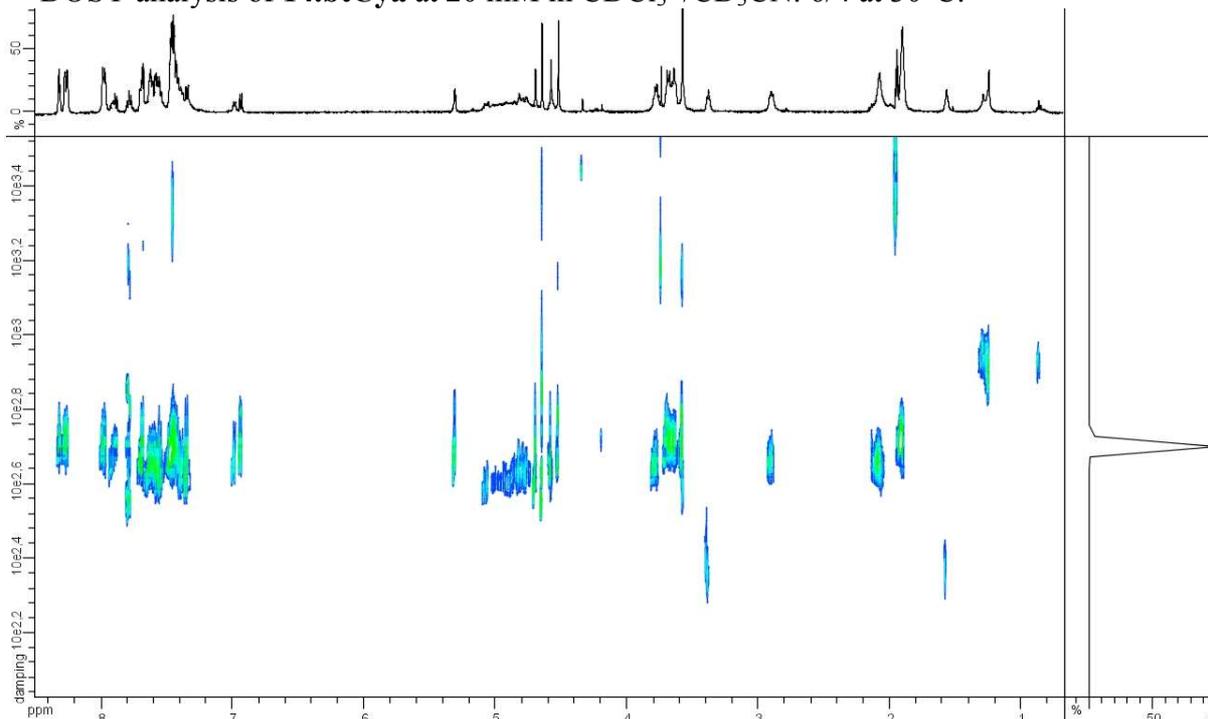
The measured diffusion coefficient ($D=6.30 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) gave a hydrodynamic radius of 7.37 Å.

DOSY analysis of **14.btCya** at 5 mM in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 at 30°C:



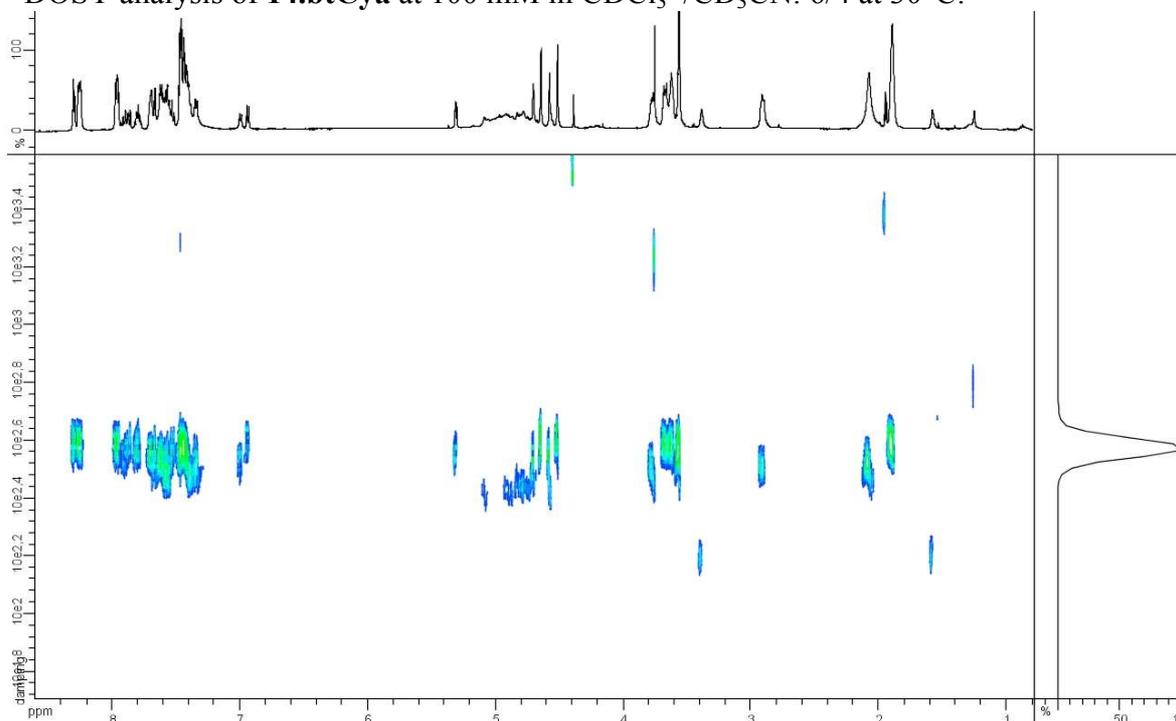
The measured diffusion coefficients ($D=5.30\text{-}3.90 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) gave a hydrodynamic radius range of 7.9-11.0 Å.

DOSY analysis of **14.btCya** at 20 mM in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 at 30°C:



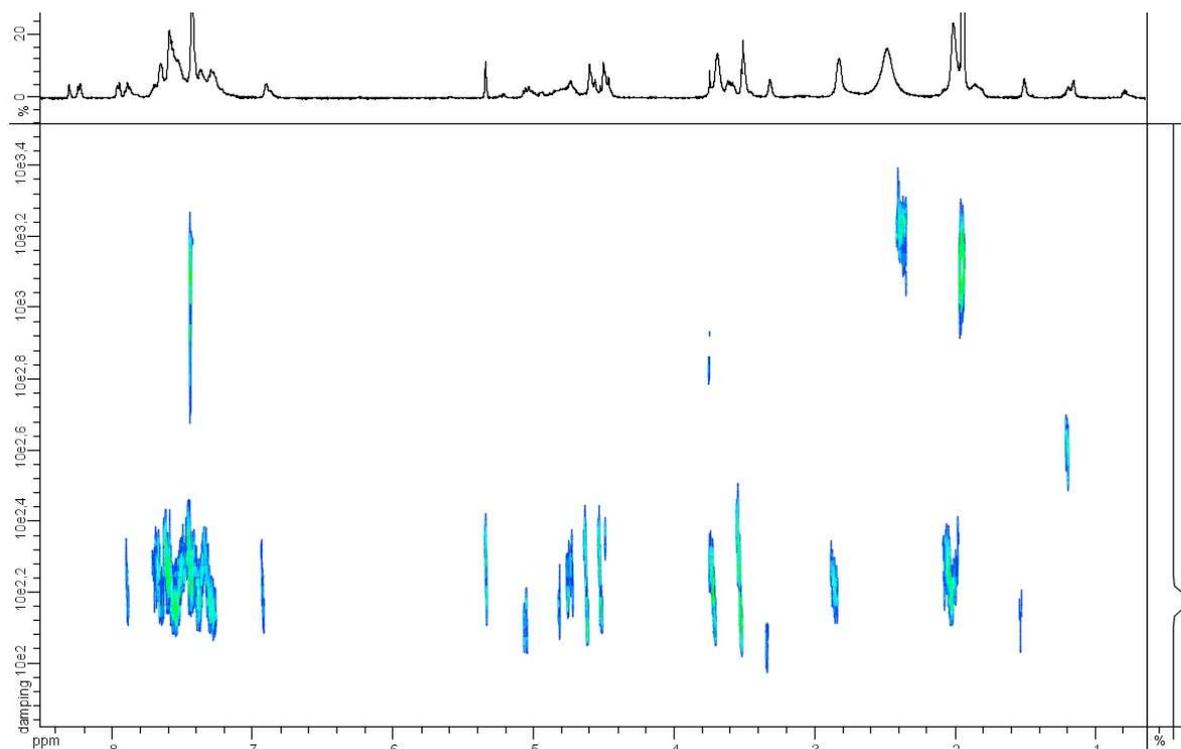
The measured diffusion coefficients ($D=5.40-4.30 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) gave a hydrodynamic radius range of 8.2-11.5 Å.

DOSY analysis of **14.btCya** at 100 mM in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 at 30°C:



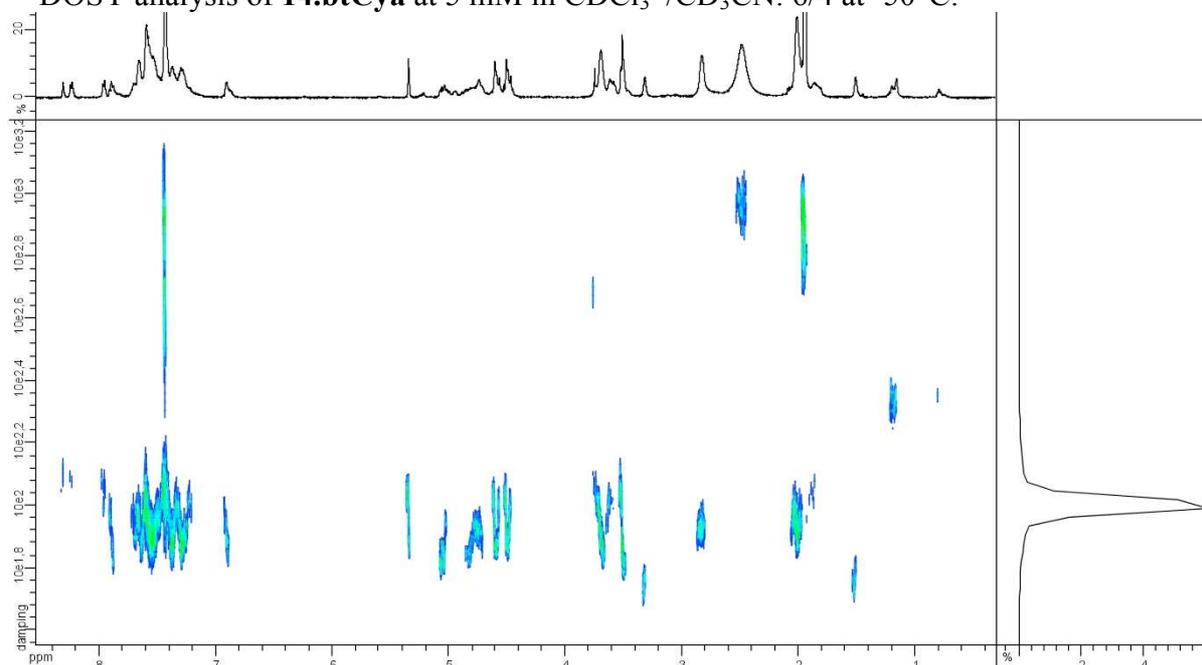
The measured diffusion coefficients ($D=4.08-2.70 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) gave a hydrodynamic radius range of 10.8-16.5 Å.

DOSY analysis of **14.btCya** at 5 mM in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 at -25°C:



The measured diffusion coefficients ($D=2.00-1.30 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) gave a hydrodynamic radius range of 9.3-14.0 Å.

DOSY analysis of **14.btCya** at 5 mM in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at -50°C :



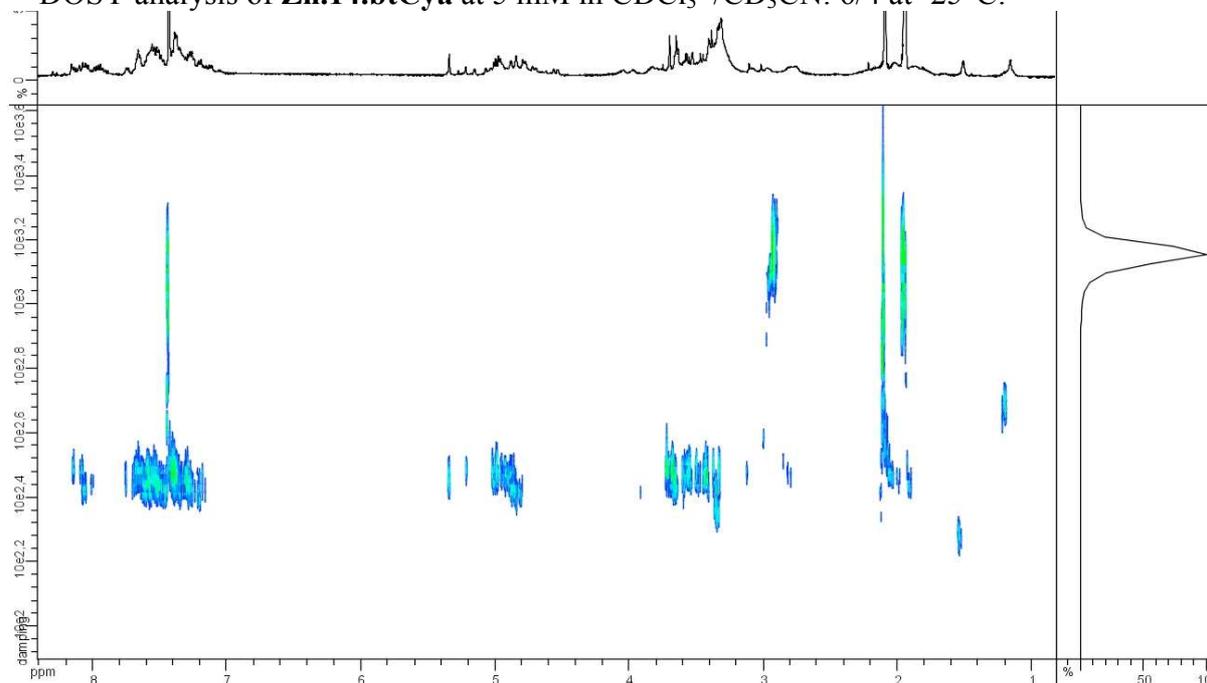
The measured diffusion coefficients ($D=1.25-0.90 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) gave a hydrodynamic radius range of 11.0-17.0 Å.

DOSY analysis of **Zn.14.btCya** at 5 mM in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at 30°C :



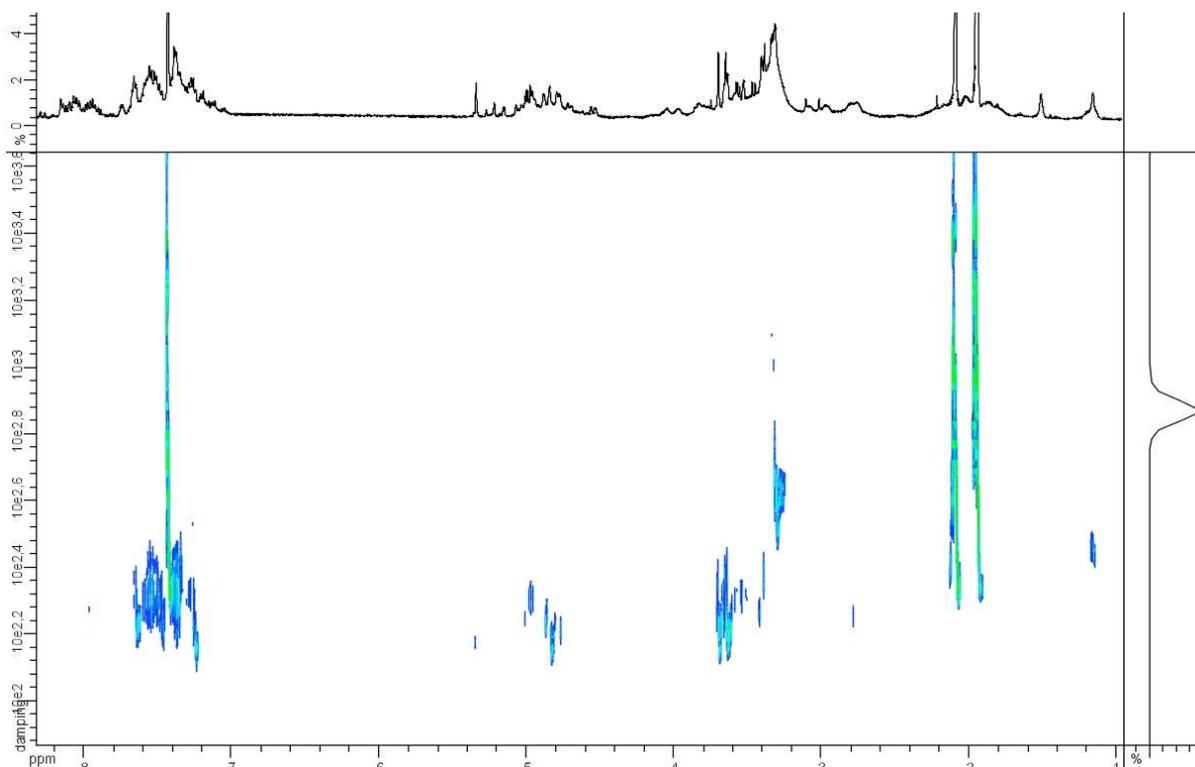
The measured diffusion coefficient ($D=5.7010^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) gave a hydrodynamic radius of 8.1 Å.

DOSY analysis of **Zn.14.btCya** at 5 mM in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at -25°C :



The measured diffusion coefficients ($D=3.10\text{-}2.70 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) gave a hydrodynamic radius range of 6.0-6.9 Å.

DOSY analysis of **Zn.14.btCya** at 5 mM in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at -50°C :



The measured diffusion coefficients ($D=2.14-1.40 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$) gave a hydrodynamic radius range of 6.0-8.8 Å.

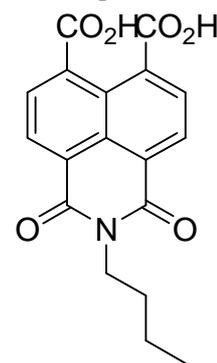
E. Switchable Molecular Tweezers

1. Ligands

a. Preparation of naphthalene monoimides

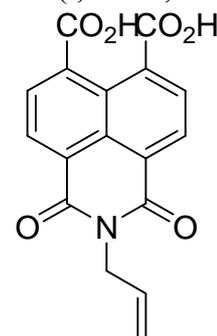
17a

1,4,5,8-Naphthalenetetracarboxylic dianhydride (400 mg, 1.49 mmol) was suspended in H_2O (65 mL). 1M KOH solution (7.0 mL, 7.00 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature until complete dissolution of the starting material. The pH was set to 6.3 with a 1M phosphoric acid solution. *n*-Butylamine (148 μL , 1.49 mmol) was added and the pH was reset at 6.3 using the 1M phosphoric acid solution. The reaction mixture was heated to 110°C overnight. The homogeneous solution was then allowed to come back to room temperature and was then acidified to pH 1-2 with HCl 2M. Filtration gave 500 mg (98%) of a white solid which was directly used in the next step without further purifications. ^1H NMR (d_6 -dmsO): 8.55 (d, $J=7.9$, 2H, *NDI*), 8.19 (d, $J=7.9$, 2H, *NDI*), 4.05 (t, $J=7.3$, 2H, *NCH*₂), 1.63 (qt, $J=7.3$, 2H, *NCH*₂*CH*₂), 1.36 (st, $J=7.3$, 2H, *CH*₂*CH*₃), 0.93 (t, $J=7.3$, 3H, *CH*₃).



17b

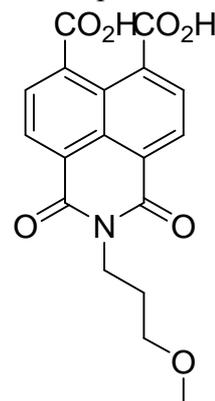
1,4,5,8-Naphthalenetetracarboxylic dianhydride (400 mg, 1.49 mmol) was suspended in H_2O (65 mL). 1M KOH solution (7.0 mL, 7.00 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature until complete dissolution of the starting material. The pH was set to 6.3 with a



1M phosphoric acid solution. Allylamine (112 μL , 1.49 mmoles) was added and the pH was reset at 6.3 using the 1M phosphoric acid solution. The reaction mixture was heated to 110°C overnight. The homogeneous solution was then allowed to come back to room temperature and was then acidified to pH 1-2 with HCl 2M. Filtration gave 469 mg (97%) of a white solid which was directly used in the next step without further purifications. ^1H NMR (d_6 -dmsO): 13.59 (br, 2H, CO_2H), 8.56 (d, $J=7.3$, 2H, *NDI*), 8.20 (d, $J=7.9$, 2H, *NDI*), 5.94 (m, 1H, *CH*), 5.19 (dd, $J=17.1$, $J=1.2$, 1H, *H* trans to *CH*), 5.13 (dd, $J=10.4$, $J=1.2$, 1H, *H* cis to *CH*), 4.66 (d, $J=5.5$, 2H, *CH}_2*).

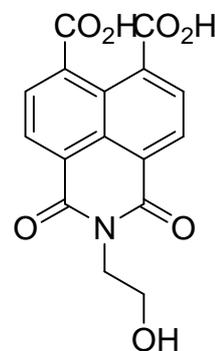
17c

1,4,5,8-Naphthalenetetracarboxylic dianhydride (400 mg, 1.49 mmoles) was suspended in H_2O (65 mL). 1M KOH solution (7.0 mL, 7.00 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature until complete dissolution of the starting material. The pH was set to 6.3 with a 1M phosphoric acid solution. 3-Methoxypropylamine (152 μL , 1.49 mmoles) was added and the pH was reset at 6.3 using the 1M phosphoric acid solution. The reaction mixture was heated to 110°C overnight. The homogeneous solution was then allowed to come back to room temperature and was then acidified to pH 1-2 with HCl 2M. Filtration gave 434 mg (82%) of a white solid which was directly used in the next step without further purifications. ^1H NMR (d_6 -dmsO): 13.57 (br, 2H, CO_2H), 8.56 (d, $J=7.3$, 2H, *NDI*), 8.19 (d, $J=7.9$, 2H, *NDI*), 4.11 (t, $J=6.7$, 2H, NCH_2), 3.43 (t, $J=6.1$, 2H, CH_2O), 3.20 (s, 3H, CH_3), 1.88 (q, $J=6.7$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).



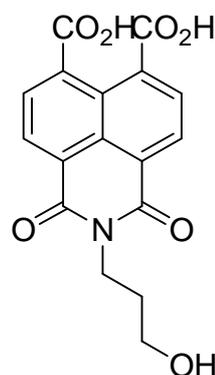
17d

1,4,5,8-Naphthalenetetracarboxylic dianhydride (2.5 g, 9.32 mmoles) was suspended in H_2O (350 mL). 1M KOH solution (44 mL, 44.00 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature until complete dissolution of the starting material. The pH was set to 6.3 with a 1M phosphoric acid solution. 2-Aminoethanol (0.56 mL, 9.32 mmoles) was added and the pH was reset at 6.3 using the 1M phosphoric acid solution. The reaction mixture was heated to 110°C overnight. The homogeneous solution was then allowed to come back to room temperature and was then acidified to pH 1-2 with HCl 2M. Filtration and drying in the vacuum oven gave 2.7 g (88%) of a white solid which was directly used in the next step without further purifications. ^1H NMR (d_6 -dmsO): 8.55 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 8.18 (d, $J=7.2$, 2H, *NDI*), 4.15 (br, 2H), 3.64 (br, 2H); ^{13}C NMR (d_6 -dmsO): 168.4, 162.9, 136.8, 129.9, 129.0, 128.5, 125.4, 124.5, 57.6, 42.0; ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_7+\text{H}]^+$ 330.0614, found 330.1515.



17e

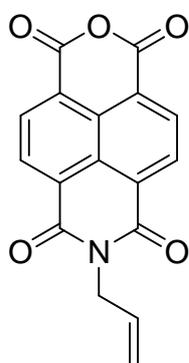
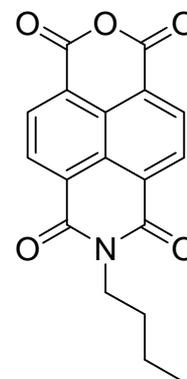
1,4,5,8-Naphthalenetetracarboxylic dianhydride (400 mg, 1.49 mmoles) was suspended in H_2O (65 mL). 1M KOH solution (7.0 mL, 7.00 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature until complete dissolution of the starting material. The pH was set to 6.3 with a 1M phosphoric acid solution. 3-Amino-1-propanol (114 μL , 1.49 mmoles) was added and the pH was reset at 6.3 using the 1M phosphoric acid solution. The reaction mixture was heated to 110°C overnight. The homogeneous solution was then allowed to come back to room temperature and was then acidified to pH 1-2 with HCl 2M. Filtration and



drying in the vacuum oven gave 497 mg (97%) of a white solid which was directly used in the next step without further purifications. ^1H NMR (d_6 -dmsO): 13.6 (br, 2H, CO_2H), 8.56 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 8.19 (d, $J=7.2$, 2H, *NDI*), 4.51 (br, 1H, *OH*), 4.11 (br, 2H, NCH_2), 3.51 (br, 2H, CH_2OH), 1.80 (br, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (d_6 -dmsO): 168.3, 162.7, 136.4, 129.9, 129.1, 128.4, 125.3, 124.6, 58.9, 37.8, 30.7.

18a

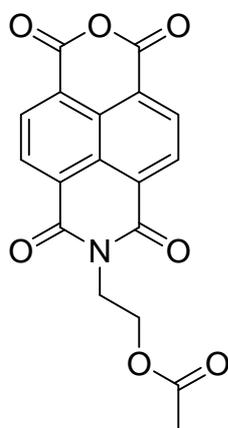
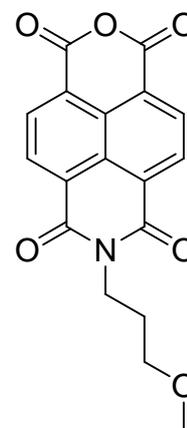
17a (500 mg) was suspended in acetic anhydride (45 ml) and the reaction mixture was heated at 110°C overnight under a nitrogen atmosphere. Concentration in vacuo and washing of the residual solid with water afforded 473 mg (99%) of a solid. ^1H NMR (d_6 -dmsO): 8.71 (d, $J=7.3$, 2H, *NDI*), 8.68 (d, $J=7.3$, 2H, *NDI*), 4.07 (t, $J=7.3$, 2H, NCH_2), 1.65 (qt, $J=7.3$, 2H, NCH_2CH_2), 1.37 (st, $J=7.3$, 2H, CH_2CH_3), 0.94 (t, $J=7.3$, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (d_6 -dmsO): 162.3, 159.6, 131.7, 130.3, 128.4, 127.1, 126.1, 123.7, 29.4, 19.7, 13.6; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_5+\text{Li}]^+$ 330.0948, found 330.939, $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_5+\text{K}]^+$ 362.0431, found 362.1231.


18b

17b (c.a. 450 mg) was suspended in acetic anhydride (45 ml) and the reaction mixture was heated at 110°C overnight under a nitrogen atmosphere. Concentration in vacuo and washing of the residual solid with water afforded 446 mg (quantitative) of a solid. ^1H NMR (d_6 -dmsO): 8.71 (s, 4H, *NDI*), 5.96 (m, 1H, *CH*), 5.23 (dd, $J=17.1$, $J=1.2$, 1H, *H* trans to *CH*), 5.15 (d, $J=10.4$, 1H, *H* cis to *CH*), 4.69 (d, $J=6.7$, 2H, CH_2).

18c

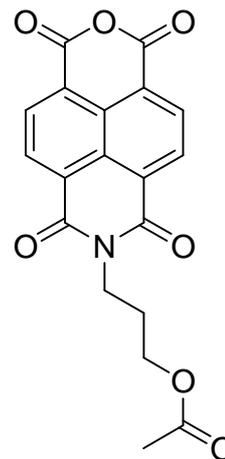
17c (c.a. 450 mg) was suspended in acetic anhydride (45 ml) and the reaction mixture was heated at 110°C overnight under a nitrogen atmosphere. Concentration in vacuo and washing of the residual solid with water afforded 427 mg (quantitative) of a solid. ^1H NMR (d_6 -dmsO): 8.71 (d, $J=7.9$, 2H, *NDI*), 8.68 (d, $J=7.3$, 2H, *NDI*), 4.13 (t, $J=7.3$, 2H, NCH_2), 3.43 (t, $J=6.3$, 2H, CH_2O), 3.20 (s, 3H, CH_3), 1.90 (q, $J=6.5$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).


18d

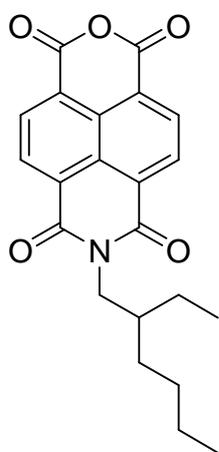
17d (c.a. 2.25 g) was suspended in acetic anhydride (150 ml) and the reaction mixture was heated at 110°C overnight under a nitrogen atmosphere. Concentration in vacuo and washing of the residual solid with water afforded a solid (quantitative). ^1H NMR (d_6 -dmsO): 8.71 (br, 4H, *NDI*), 4.34 (br, 4H, CH_2), 1.93 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (d_6 -dmsO): 170.3, 162.4, 159.6, 131.7, 130.4, 128.4, 126.7, 125.9, 123.8, 60.7, 20.5.

18e

17e (c.a. 500 mg) was suspended in acetic anhydride (45 ml) and the reaction mixture was heated at 110°C overnight under a nitrogen atmosphere. Concentration in vacuo and washing of the residual solid with water afforded a solid (quantitative). ¹H NMR (d₆-dmsO): 8.71 (d, J=7.6, 2H, *NDI*), 8.69 (d, J=7.6, 2H, *NDI*), 4.16 (t, J=6.8, 2H), 4.09 (t, J=6.4, 2H), 2.00 (qt, J=6.4, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.93 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (d₆-dmsO): 170.2, 162.4, 159.6, 131.7, 130.2, 128.4, 127.1, 126.0, 123.6, 62.0, 37.4, 26.6, 20.5; HR-ESI-MS: calculated for [C₁₉H₁₃NO₇+Li]⁺ 374.0847, found 374.0828.

**18f**

This product was prepared by following a reported preparation.^{17, 18}



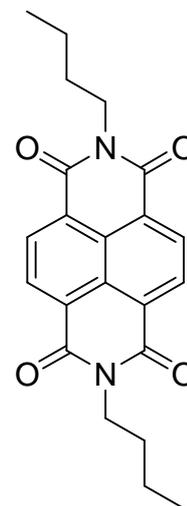
1,4,5,8- Naphthalenetetracarboxylic dianhydride (4.22 g, 30.7 mmoles) was dissolved in DMF (80 mL) under a nitrogen atmosphere. The mixture was heated to 140 °C and 2-ethylhexylamine (4 mL, 24.2 mmoles) dissolved in DMF (30 mL) was added dropwise over a period of one hour and thirty minutes. The reaction was heated at 150 °C overnight, then cooled in the freezer for two hours. Filtration to remove solid byproducts followed by purification via Flash chromatography (Eluent: DCM) yielded a light orange solid (706 mg, 8%). Analyses were in agreement with the reported characterizations. ¹H NMR (CDCl₃): 8.76 (d, J=7.6, 2H, *NDI*), 8.74 (d, J=8.0, 2H, *NDI*), 4.06 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 8H), 0.87 (t, J=7.4, 3H), 0.82 (t, J=7.0, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃): 162.4, 158.7, 133.0, 131.1, 128.7, 127.7, 126.7, 122.6, 44.6, 37.7, 30.5, 28.4, 23.8, 22.9, 13.9, 10.4; HR-ESI-MS: calculated for [C₂₂H₂₁NO₅+Li]⁺ 386.1574, found

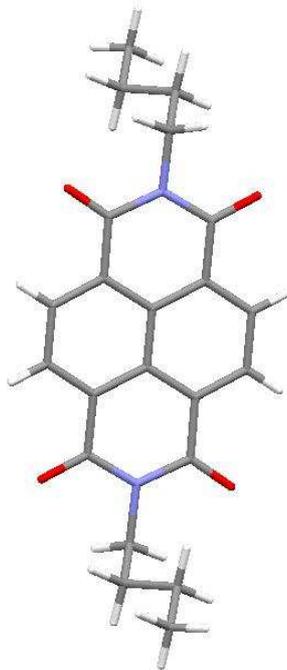
386.1523.

b. Preparation of NDI

This product was prepared by a modified literature procedure.¹⁹⁻²² 1,4,5,8- Naphthalenetetracarboxylic dianhydride (300 mg, 1.12 mmoles) and 1-butylamine (0.22 mL, 2.24 mmoles) in 13 mL of anhydrous DMF were heated at 130°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was removed in vacuo and the resulting solid was washed with methanol and dried in vacuo. 424 mg (quantitative) of a red solid were collected. Analyses were in agreement with the reported characterizations. ¹H NMR (CDCl₃): 8.76 (s, 4H, *NDI*), 4.21 (t, J=7.6, 4H, NCH₂), 1.73 (m, 4H, CH₂), 1.46 (m, 4H, CH₂), 0.99 (t, J=7.2, 6H, CH₃).

Slow evaporation of a CHCl₃ solution gave single crystals analysed by X-ray crystallography:

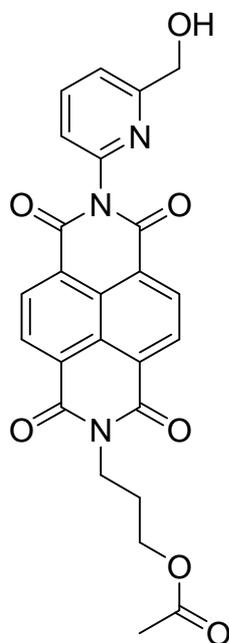
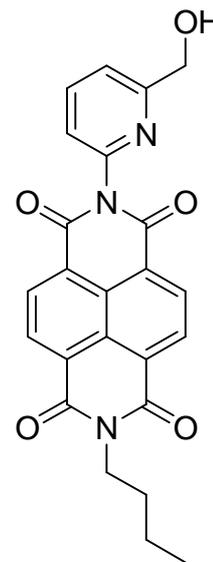




Chemical Formula	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄
M (g.mol ⁻¹)	378.42
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
a (Å)	5.2611(3)
b (Å)	7.8972(7)
c (Å)	11.1331(11)
α (°)	103.749(4)
β (°)	94.415(5)
γ (°)	94.361(4)
V (Å ³)	445.84(7)
Z	1
Density D _c (g.cm ⁻³)	1.409
μ (mm ⁻¹)	0.098
F (000)	200
Goodness-of-fit on F ²	0.983
Number of data measured	2027
Number of data with I > 2σ(I)	1274
Number of variables	128
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2σ(I)]	0.0510, 0.1205
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.0929, 0.1419

25a

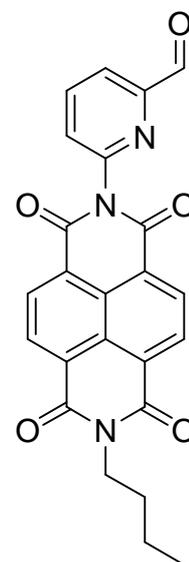
18a (130 mg, 0.40 mmoles) and (6-aminopyridin-2-yl)methanol (50 mg, 0.40 mmoles) were charged in a flask purged with nitrogen. Anhydrous DMF (0.9 mL) was added and the reaction mixture was heated at 150°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was removed in vacuo and the crude residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→2% MeOH). 98 mg (57%) of a light yellow solid were collected. R_f (DCM/MeOH: 9/1) \approx 0.58 ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.74 (s, 4H, *NDI*), 7.93 (t, $J=7.6$, 1H), 7.54 (d, $J=7.6$, 1H), 7.27 (d, $J=7.6$, 1H), 4.81 (d, $J=3.6$, 2H, CH_2OH), 4.18 (t, $J=7.6$, 2H, NCH_2), 3.65 (t, $J=4.0$, 1H, *OH*), 1.71 (qt, $J=7.6$, 2H, NCH_2CH_2), 1.43 (st, $J=7.5$, 2H, CH_2CH_3), 0.96 (t, $J=7.4$, 3H, CH_3) ; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 162.7, 162.4, 161.4, 147.7, 139.3, 131.1, 130.9, 127.1, 127.0, 126.7, 126.4, 122.2, 121.1, 64.4, 40.7, 30.0, 20.2, 13.7 ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5+\text{H}]^+$ 430.1397, found 430.1350, $[\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5+\text{Na}]^+$ 452.1217, found 452.1150 ; Elemental analysis: calculated for $[\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5]$ C 67.13 H 4.46 N 9.79, found C 67.20 H 4.55 N 9.78.


25b

18e (173 mg, 0.47 mmoles) and (6-aminopyridin-2-yl)methanol (58 mg, 0.47 mmoles) were charged in a flask purged with nitrogen. Anhydrous DMF (1 mL) was added and the reaction mixture was heated at 120°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was removed in vacuo and the crude residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→8% MeOH). 185 mg (83%) of a solid were collected. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.75 (s, 4H, *NDI*), 7.95 (t, $J=7.8$, 1H), 7.51 (d, $J=7.6$, 1H), 7.29 (d, $J=7.6$, 1H), 4.81 (s, 2H, CH_2OH), 4.32 (t, $J=7.0$, 2H), 4.19 (t, $J=6.2$, 2H), 3.34 (br, 1H, *OH*), 2.12 (qt, $J=6.6$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.01 (s, 3H, CH_3) ; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 171.0, 162.7, 162.6, 161.1, 147.7, 139.4, 131.3, 131.0, 127.1, 126.8, 126.6, 122.3, 121.3, 64.4, 62.1, 38.1, 27.1, 20.8.

26a

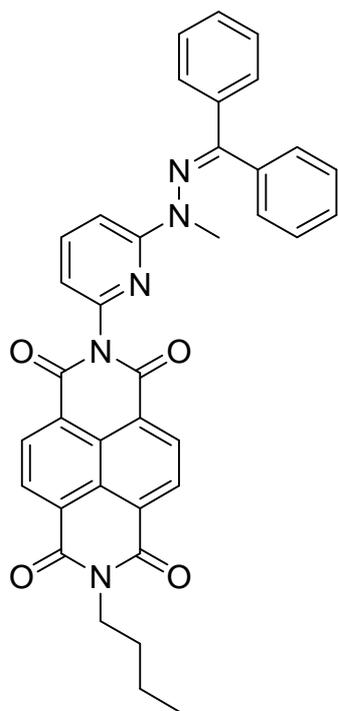
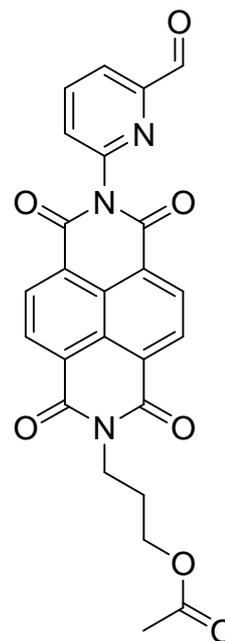
25a (45 mg, 0.11 mmoles) and Dess-Martin periodinane (54 mg, 0.13 mmoles) were charged in a flask. Anhydrous DCM (4.5 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 4-6 hours. DCM was added, followed by a saturated solution of NaHCO_3 and then $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (7-8 eq. with respect to Dess-Martin periodinane) and the mixture was vigorously stirred overnight. The organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO_3 , dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give a white-off solid (quantitative). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10.07 (s, 1H, *CHO*), 8.83 (s, 4H, *NDI*), 8.18 (m, 2H), 7.66 (dd, $J=6.8$, $J=2.4$, 1H), 4.24 (t, $J=7.6$, 2H, NCH_2), 1.76 (qt, $J=7.6$, 2H, NCH_2CH_2), 1.48 (st, $J=7.5$, 2H, CH_2CH_3), 1.01 (t, $J=7.2$, 3H, CH_3) ; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 191.9 (*CHO*), 162.9, 162.6, 153.3, 149.3, 140.0, 131.5, 131.0, 128.6, 127.4, 127.3, 126.9, 126.3, 122.3, 40.9, 30.2, 20.4, 13.8 ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5+\text{H}]^+$ 428.1246, found 428.1164,



$[\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5+\text{Na}]^+$ 450.1066, found 450.0972.

26b

25b (172 mg, 0.36 mmoles) and Dess-Martin periodinane (185 mg, 0.44 mmoles) were charged in a flask. Anhydrous DCM (15 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere. After 3 hours, TLC (DCM/MeOH: 9/1) showed completion of the reaction. DCM was added, followed by a saturated solution of NaHCO_3 and then $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (7-8 eq. with respect to Dess-Martin periodinane) and the mixture was vigorously stirred overnight. The organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO_3 , dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give a solid (quantitative). ^1H NMR (CDCl_3): 10.07 (s, 1H, CHO), 8.84 (s, 4H, NDI), 8.18 (m, 2H), 7.67 (dd, $J=6.8$, $J=2.4$, 1H), 4.36 (t, $J=7.2$, 2H), 4.22 (t, $J=6.2$, 2H), 2.15 (qt, $J=6.7$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.04 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3): 191.9 (CHO), 171.0, 162.8, 162.7, 153.3, 149.2, 140.0, 131.5, 131.2, 128.6, 127.3, 127.1, 126.9, 126.5, 122.3, 62.1, 38.2, 27.3, 20.9.

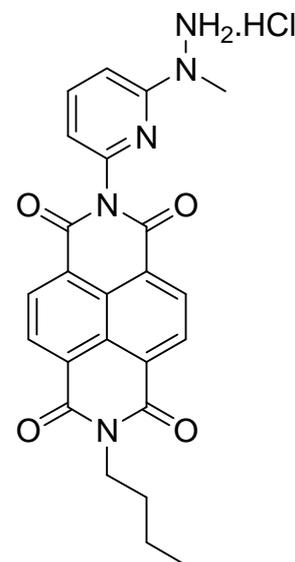


27

18a (214 mg, 0.66 mmoles) and 6-(2-(diphenylmethylene)-1-methylhydrazinyl)pyridin-2-amine **24** (200 mg, 0.66 mmoles) were charged in a flask purged with nitrogen. Anhydrous DMF (3 mL) was added and the mixture was heated at 120°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was removed in vacuo. Purification by Flash chromatography on silica (Eluent: $\text{DCM} \rightarrow 2\% \text{MeOH}$) gave 340 mg (85%) of a brown-red solid. ^1H NMR (CDCl_3): 8.79 (m, 4H, NDI), 7.79 (t, $J=8.0$, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 8H), 6.85 (d, 7.6, 1H), 4.22 (t, $J=7.4$, 2H, NCH_2), 2.98 (s, 3H, NCH_3), 1.75 (qt, $J=7.6$, 2H, NCH_2CH_2), 1.47 (st, $J=7.5$, 2H, CH_2CH_3), 1.01 (t, $J=7.4$, 3H, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3): 162.8, 162.7, 160.6, 155.6, 155.5, 145.9, 139.4, 139.1, 136.9, 131.1, 130.9, 129.3, 128.9, 128.5, 128.3, 128.0, 127.1, 127.0, 126.8, 126.7, 113.7, 110.8, 40.7, 38.3, 30.1, 20.3, 13.8; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{37}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4+\text{H}]^+$ 608.2298, found 608.2345, $[\text{C}_{37}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4+\text{Li}]^+$ 614.2375, found 614.2377.

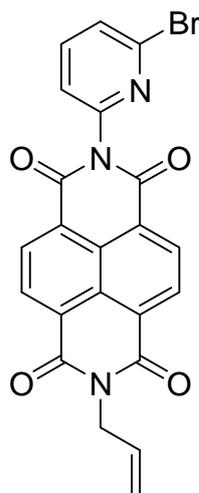
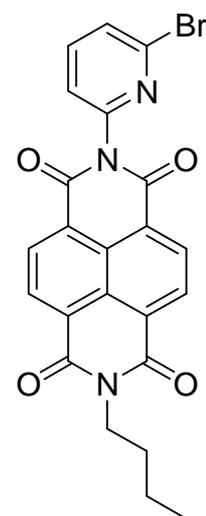
28

27 (279 mg, 0.52 mmoles) was dissolved in THF (10 mL). 6N HCl (2.50 mL, 15.19 mmoles) was then added and the mixture was stirred 1 hour and then sonicated for 5 minutes. Centrifugation gave 229 mg (91%) of a solid which was directly used in the next step. LC/MS showed the free hydrazine: calculated for $[\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4+\text{H}]^+$ 444.16, found 444.15.



30a

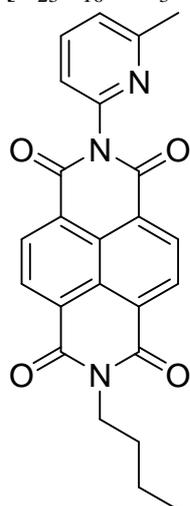
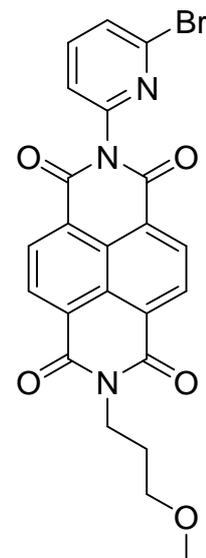
18a (417 mg, 1.29 mmol) and 2-amino-6-bromopyridine (223 mg, 1.29 mmol) were dissolved in dry DMF (3 mL) and the reaction mixture was heated at 150°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was removed in vacuo and the product was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→1% MeOH). 337 mg (61%) of a light pink-purple solid were collected. R_f (DCM/MeOH: 99/1) \approx 0.69 ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.80 (s, 4H, *NDI*), 7.84 (t, $J=7.8$, 1H), 7.69 (d, $J=7.9$, 1H), 7.40 (d, $J=7.6$, 1H), 4.22 (t, $J=7.6$, 2H, NCH_2), 1.74 (qt, $J=7.5$, 2H, NCH_2CH_2), 1.46 (st, $J=7.5$, 2H, CH_2CH_3), 1.01 (t, $J=7.2$, 3H, CH_3).


30b

18b (395 mg, 1.29 mmol) and 2-amino-6-bromopyridine (223 mg, 1.29 mmol) were dissolved in dry DMF (3 mL) and the reaction mixture was heated at 150°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was removed in vacuo and the product was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→1% MeOH). 413 mg (70%) of a solid were collected. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.82 (d, $J=8.0$, 2H, *NDI*), 8.80 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 7.84 (t, $J=8.0$, 1H), 7.69 (d, $J=8.0$, 1H), 7.40 (d, $J=7.6$, 1H), 6.01 (m, 1H, *CH*), 5.39 (dd, $J=17.2$, $J=1.2$, 1H, *H trans to CH*), 5.28 (dd, $J=10.0$, 0.8, 1H, *H cis to CH*), 4.84 (d, $J=6.0$, 2H, CH_2).

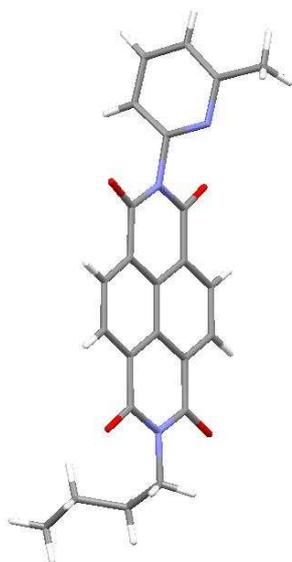
30c

18c (367 mg, 1.09 mmol) and 2-amino-6-bromopyridine (188 mg, 1.09 mmol) were dissolved in dry DMF (2.5 mL) and the reaction mixture was heated at 150°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was removed in vacuo and the product was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→1% MeOH). 360 mg (67%) of a solid were collected. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.80 (s, 4H), 7.84 (t, $J=7.6$, 1H), 7.69 (d, $J=8.0$, 1H), 7.41 (d, $J=7.6$, 1H), 4.34 (t, $J=7.2$, 2H, NCH_2), 3.54 (t, $J=6.0$, 2H, CH_2O), 3.32 (s, 3H, CH_3), 2.05 (qt, $J=7.2$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) ; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 162.7, 162.6, 148.4, 141.5, 140.6, 131.4, 131.0, 129.1, 127.3, 127.2, 126.9, 126.3, 123.1, 70.6, 58.6, 38.7, 28.1 ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_5+\text{Li}]^+$ 500.0428, found 500.0443.


31

18a (400 mg, 1.24 mmol) and 2-amino-6-methylpyridine (134 mg, 1.24 mmol) were dissolved in dry DMF (3 mL) and the reaction mixture was heated at 150°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was removed in vacuo and the product was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→1% MeOH). 346 mg (68%) of a solid were collected. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.79 (s, 4H), 7.86 (t, $J=7.6$, 1H), 7.35 (d, $J=7.6$, 1H), 7.22 (d, $J=7.6$, 1H), 4.22 (t, $J=7.6$, 2H, NCH_2), 2.65 (s, 3H, CH_3), 1.76 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.01 (s, 3H, CH_2CH_3).

Slow evaporation of a CHCl_3 solution of the product gave single crystals analysed by X-ray crystallography.

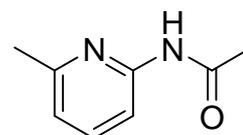


Chemical Formula	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$
M ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	413.42
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/c
a (\AA)	16.2500(7)
b (\AA)	7.8600(3)
c (\AA)	16.5250(10)
α ($^\circ$)	90.00
β ($^\circ$)	111.785(2)
γ ($^\circ$)	90.00
V (\AA^3)	1959.92(16)
Z	4
Density D_c ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	1.401
μ (mm^{-1})	0.097
F (000)	864
Goodness-of-fit on F^2	1.003
Number of data measured	5704
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	3111
Number of variables	280
Final R_1 , wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0568, 0.1264
R_1 , wR_2 (all data)	0.1256, 0.1520

c. Preparation of pyridine derivatives

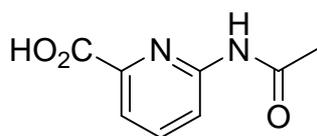
N-(6-methylpyridin-2-yl)acetamide **19**

This product was prepared by following a reported procedure.²³ The analyses (^1H NMR, ^{13}C NMR and HR-ESI-MS) were conformed to the reported data.

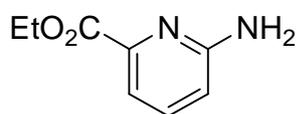


6-acetamidopicolinic acid

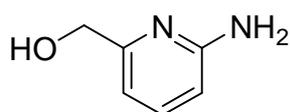
This product was prepared by a modified literature procedure.^{23, 24} N-(6-methylpyridin-2-yl)acetamide (1 g, 6.66 mmoles) was suspended in 10 mL of water. The reaction mixture was heated at 70°C until complete solubilization. Potassium permanganate (2.50 g, 15.80 mmoles) was added portionwise and the reaction mixture was kept at 70°C for 3 more hours. It was then filtered over celite while still hot, concentrated at about 10% in vacuo and acidified to pH 4 by concentrated aqueous HCl. The white solid was collected by filtration and dried under vacuum yielding 600 mg (50%), which were directly used in the next step without further purification. ¹H NMR (d₆-dmsO): 10.79 (s, 1H, NH), 8.27 (d, J=8.4, 1H), 7.93 (t, J=7.6, 1H), 7.73 (d, J=7.6, 1H), 2.11 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (d₆-dmsO): 169.6, 165.8, 151.9, 146.7, 139.2, 119.9, 116.7, 23.8.


Ethyl 6-aminopicolinate 20

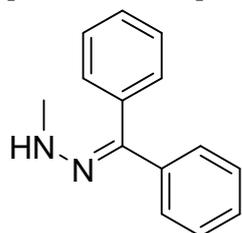
This product was prepared by a modified literature procedure.^{23, 24} 20 mL of absolute ethanol, followed by 1 mL of sulfuric acid were added to the previously obtained 6-acetamidopicolinic acid (600 mg). The reaction mixture was heated at reflux overnight, then concentrated in vacuo, diluted with DCM and washed with a saturated solution of NaHCO₃. The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo yielding 330 mg (30% over the 2 steps) of a yellow solid. Analyses were in agreement with the molecular structure of ethyl 6-aminopicolinate and their reported characterizations. R_f (EtOAc) ≈ 0.5; ¹H NMR (CDCl₃): 7.53 (t, J=7.6, 1H), 7.48 (d, J=7.2, 1H), 6.66 (d, J=8.0, 1H), 4.72 (br, 2H, NH₂), 4.43 (q, J=7.1, 2H, CH₂), 1.41 (t, J=7.2, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): 165.5, 158.3, 146.6, 138.2, 115.7, 112.5, 61.6, 14.3; HR-ESI-MS: calculated for [C₈H₁₀N₂O₂+H]⁺ 167.0815, found 167.0847, [C₈H₁₀N₂O₂+Li]⁺ 173.0897, found 173.0933, [C₈H₁₀N₂O₂+Na]⁺ 189.0634, found 189.0679, [C₈H₁₀N₂O₂+K]⁺ 205.0374, found 205.0430; Elemental analysis: calculated for [C₈H₁₀N₂O₂] C 57.82 H 6.07 N 16.86, found C 57.81 H 5.90 N 16.68.


(6-aminopyridin-2-yl)methanol 21

The procedure was inspired from literature.²⁵⁻²⁸ Ethyl 6-aminopicolinate (144 mg, 0.87 mmoles) and CaCl₂ (192 mg, 1.73 mmoles) were charged in a round bottom flask purged with nitrogen. Absolute ethanol (10 mL) was added the mixture was cooled with an ice-bath. Sodium borohydride (167 mg, 4.42 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred at 0°C. After 2 hours, TLC (EtOAc) showed completion of the reaction. Water was added to quench the reaction. Extraction with CHCl₃ (twice), drying of the organic layer over sodium sulfate and concentration in vacuo yielded 83 mg of crude product which was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→20% MeOH) to give 60 mg (56%) of product. R_f (DCM/MeOH: 9/1) ≈ 0.29; ¹H NMR (CDCl₃): 7.42 (t, J=8.0, 1H), 6.57 (d, J=7.2, 1H), 6.39 (d, J=8.0, 1H), 4.59 (s, 2H, CH₂), 4.44 (br, 2H), 3.52 (br, 1H, OH); ¹³C NMR (CDCl₃): 157.6, 157.5, 138.4, 110.2, 106.7, 63.8 (CH₂OH); HR-ESI-MS: calculated for [C₆H₈N₂O+H]⁺ 125.0709, found 125.0724, [C₆H₈N₂O+Li]⁺ 131.0791, found 131.0801, [C₆H₈N₂O+Na]⁺ 147.0529, found 147.0562.


1-(diphenylmethylene)-2-methylhydrazine 22

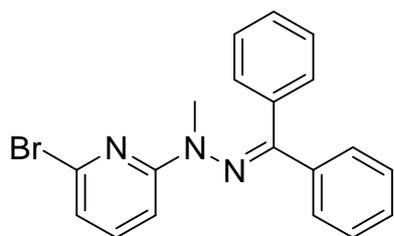
This product was prepared by a modified literature procedure.²⁹ Methylhydrazine (17.4 mL, 0.33 moles) and glacial acetic acid (30 mL) were added to a solution of benzophenone (54.6 g, 0.30 moles) in methanol (100 mL). The mixture was heated at reflux for 2 hours under a



nitrogen atmosphere and then allowed to come back at room temperature. Half of the solvent was removed in vacuo. A saturated solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted twice with EtOAc. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Addition of a minimum amount of methanol and storage in the freezer gave, after a few days, light yellow crystals which were collected by filtration, washed with methanol and dried in vacuum giving 20.1 g (32%) of a product containing, according to ¹H NMR analysis, 8 mol% of remaining benzophenone. This product was used without further purification. ¹H NMR (CDCl₃): 7.55-7.46 (m, 5H), 7.32-7.30 (m, 5H), 5.19 (br, 1H, NH), 3.06 (d, J=4.0, 3H, NCH₃) ; ¹³C NMR (CDCl₃): 145.2, 138.6, 133.7, 129.4, 129.0, 128.7, 128.0, 127.6, 126.1, 37.9 (NCH₃) ; HR-ESI-MS: calculated for [C₁₄H₁₄N₂+H]⁺ 211.1230, found 211.1217.

2-bromo-6-(2-(diphenylmethylene)-1-methylhydrazinyl)pyridine 23

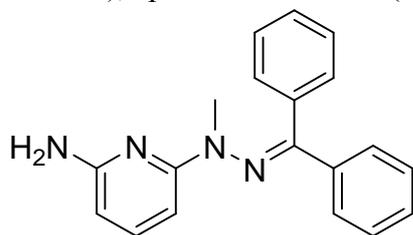
Palladium acetate (5.3 mg, 0.024 mmoles), triphenylphosphine (15.6 mg, 0.059 mmoles), 1-methyl-2-(diphenylmethylene)hydrazine **22** (200 mg, 0.95 mmoles) and sodium *tert*-butoxide (160 mg, 1.66 mmoles) were placed in a flask previously purged three times with nitrogen. Anhydrous toluene (2,5 mL) and 2,6-dibromopyridine (282 mg, 1.19 mmoles) were added and the reaction mixture was heated to 100°C under a nitrogen atmosphere. The



reaction was monitored by TLC (EtOAc/*n*-heptane: 1/1). After 8 hours, the mixture is diluted with DCM and washed with water. The organic layer is dried over sodium sulfate and the solvent is removed in vacuo. The obtained brown-yellow oil is purified by flash chromatography on silica (Eluent: EtOAc/*n*-heptane: 1/9). 347 mg (99%) of a beige solid are collected. R_f (EtOAc/*n*-heptane: 1/1) ≈ 0.74 ; ¹H NMR: 7.58 (m, 2H), 7.30 (m, 10H), 6.88 (d, J=7.0, 1H), 3.00 (s, 3H) ; ¹³C NMR: 160.0, 157.6, 139.1, 136.7, 130.0, 129.6, 129.1, 128.6, 128.4, 128.1, 117.7, 108.1, 38.4 ; HR-ESI-MS: calculated for [C₁₉H₁₆BrN₃+H]⁺ 366.0600, found 366.0550, [C₁₉H₁₆BrN₃+Li]⁺ 372.0682, found 372.0630, [C₁₉H₁₆BrN₃+Na]⁺ 388.0420, found 388.0373, [C₁₉H₁₆BrN₃+K]⁺ 404.0159, found 404.0105 ; Elemental analysis: calculated for [C₁₉H₁₆BrN₃] C 62.31 H 4.40 N 11.47, found C 62.07 H 4.44 N 11.34.

6-(2-(diphenylmethylene)-1-methylhydrazinyl)pyridin-2-amine 24

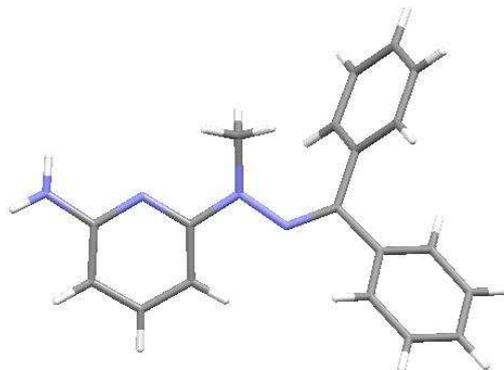
2-bromo-6-(2-(diphenylmethylene)-1-methylhydrazinyl)pyridine **23** (113 mg, 0.31 mmoles), palladium acetate (1.4 mg, 6.2 μmoles), dppf (4.3 mg, 7.7 μmoles), sodium *tert*-butoxide (36 mg, 0.37 mmoles) were charged in a flask purged with nitrogen. Dry toluene (1 mL) and



benzophenone imine (52 μL, 0.31 mmoles) were added and the reaction mixture was heated at 100°C under a nitrogen atmosphere. After 7 hours, TLC (*n*-heptane/EtOAc: 1/1) showed completion of the reaction. LC/MS showed the bisimine product: calculated for [C₃₂H₂₆N₄+H]⁺ 467.22, found 467.19. The reaction mixture was allowed to come back at room temperature. DCM was added and the mixture was filtered through a plug of celite. After removal of the solvent in vacuo, ethanol (5 mL) was added, followed by Na₂CO₃ (32.6 mg, 0.31 mmoles) and NH₂OH.HCl (21.4 mg, 0.31 mmoles). The reaction mixture was refluxed overnight under a nitrogen atmosphere. The reaction was monitored by TLC (*n*-heptane/EtOAc: 1/1). When needed, an extra portion (0.1-0.2 eq.) of Na₂CO₃ and NH₂OH.HCl was added and reflux was continued until the TLC showed almost completion of the reaction without generation of too many by-products. The reaction mixture was then washed with a saturated solution of

NaHCO₃. The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. Purification by Flash chromatography on silica (Eluent: EtOAc/*n*-heptane: 1/9→1/1) gave 67 mg (72%) of product. ¹H NMR (CDCl₃): 7.60 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 9H), 6.83 (d, J=8.0, 1H), 6.00 (d, J=7.2, 1H), 4.21 (br, 2H, NH₂), 2.99 (s, 3H, NCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): 159.3, 156.7, 154.9, 139.7, 139.0, 137.3, 129.3, 129.0, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 99.6, 98.6, 38.1; HR-ESI-MS: calculated for [C₁₉H₁₈N₄+H]⁺ 303.1604, found 303.1591.

Slow diffusion of diethylether gave single crystals analyzed by X-ray crystallography:

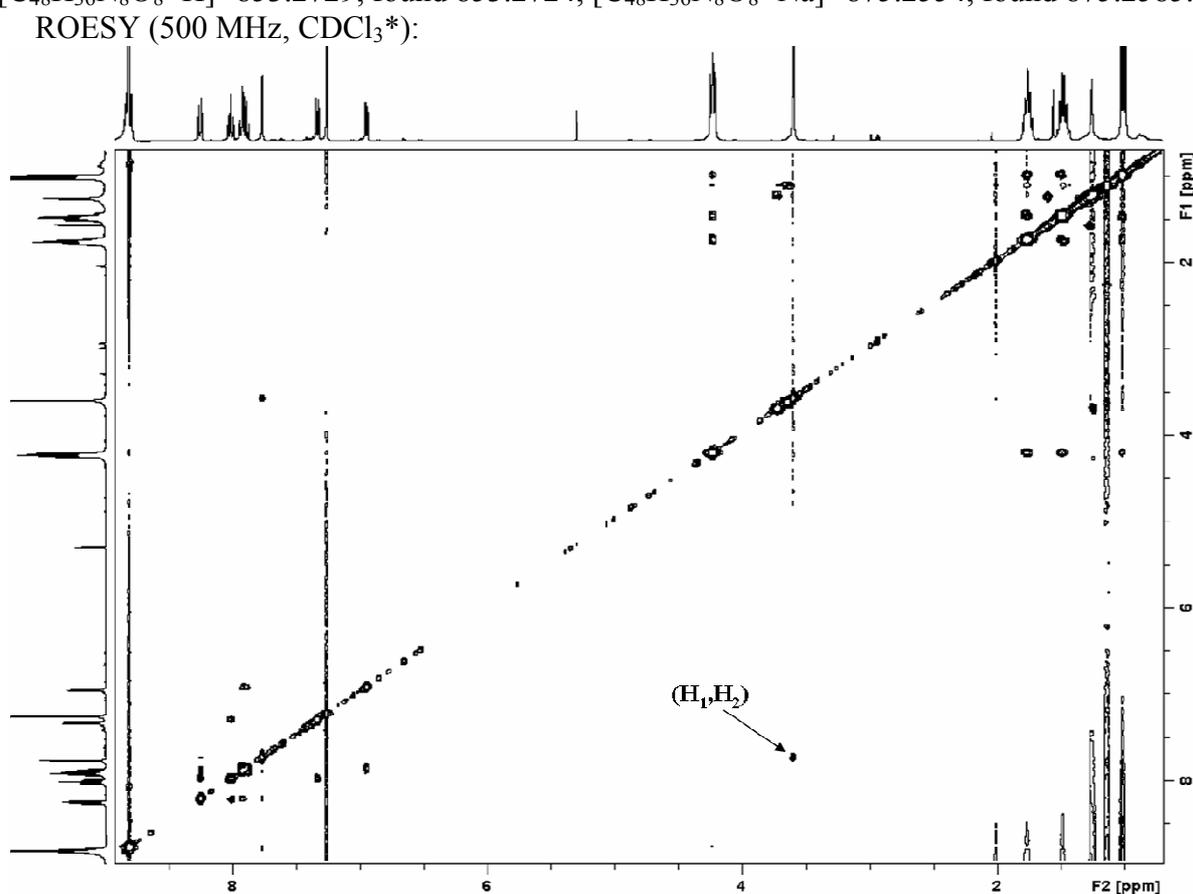
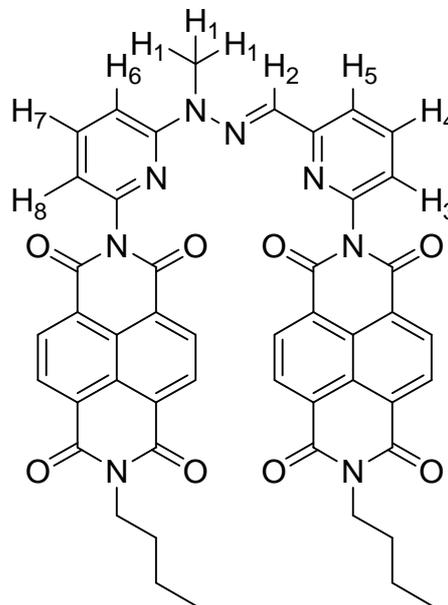


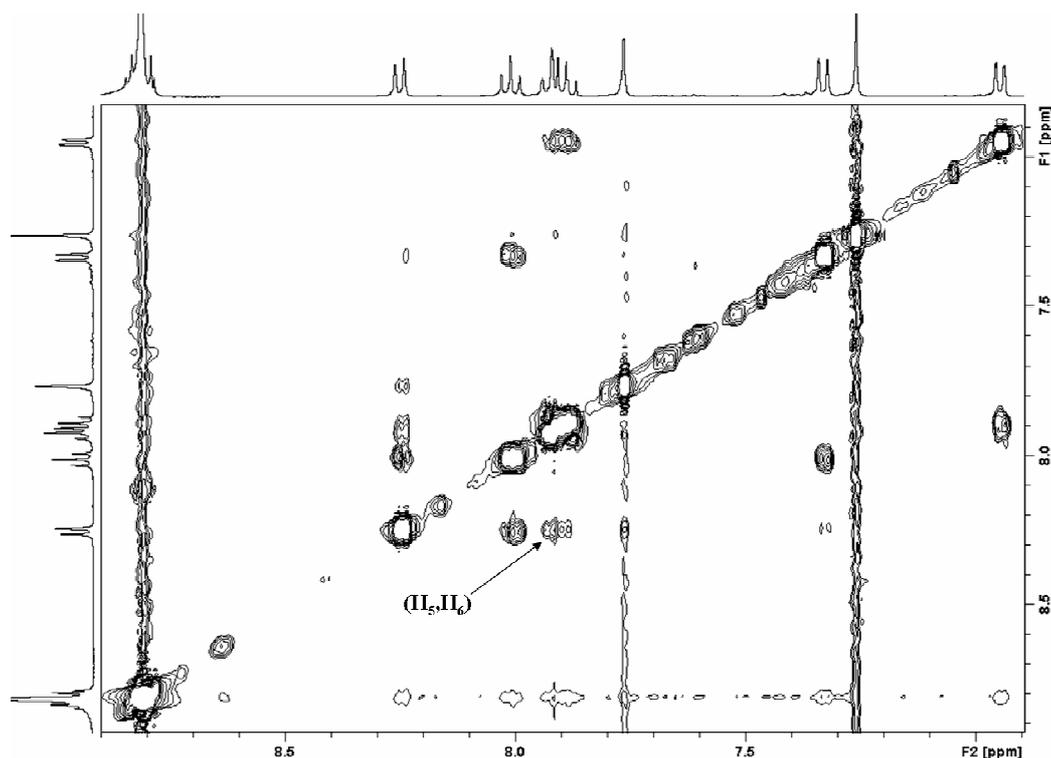
Chemical Formula	C ₁₉ H ₁₈ N ₄
M (g.mol ⁻¹)	302.37
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	monoclinic
Space group	P21/c
a (Å)	9.3050(3)
b (Å)	10.6820(3)
c (Å)	17.7980(5)
α (°)	90.00
β (°)	116.8011(12)
γ (°)	90.00
V (Å ³)	1579.01(8)
Z	4
Density D _c (g.cm ⁻³)	1.272
μ (mm ⁻¹)	0.078
F (000)	640
Goodness-of-fit on F ²	0.962
Number of data measured	4580
Number of data with I > 2σ(I)	3102
Number of variables	208
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2σ(I)]	0.0505, 0.1140
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.0841, 0.1300

d. 1st generation switchable molecular tweezer

29

26a (21 mg, 0.049 mmoles) and **28** (23.6 mg, 0.049 mmoles) were charged in a flask. CHCl_3 (3.5 mL) followed by triethylamine (6.8 μL , 0.049 mmoles) were added and the reaction mixture was heated at 60°C overnight under a nitrogen atmosphere. The reaction was monitored by LC/MS. The solvent was then removed in vacuo and the crude residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: $\text{DCM} \rightarrow \epsilon\text{MeOH}$) to give 35 mg (82%) of a red solid. This product is stable at least 2.5 years when stored in the solid state at room temperature. ^1H NMR (CDCl_3^*): 8.81 (m, 8H, *NDI*), 8.25 (d, $J=8.0$, 1H), 8.01 (t, $J=7.8$, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.77 (s, 1H, *CHN*), 7.33 (d, $J=7.6$, 1H), 6.95 (d, $J=6.8$, 1H), 4.23 (t, $J=7.6$, 4H, NCH_2), 3.60 (s, 3H, NCH_3), 1.76 (qt, $J=7.5$, 4H, NCH_2CH_2), 1.48 (st, $J=7.4$, 4H, CH_2CH_3), 1.01 (t, $J=7.2$, 6H, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3^*): 162.9, 162.82, 162.77, 162.7, 157.9, 156.2, 148.2, 146.1, 139.9, 139.0, 134.6, 131.4, 131.3, 131.0, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 126.8, 126.7, 126.6, 122.6, 120.0, 115.6, 110.9, 40.8, 30.2, 20.3, 13.8 (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR); HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_8+\text{H}]^+$ 853.2729, found 853.2724, $[\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_8+\text{Na}]^+$ 875.2554, found 875.2585.

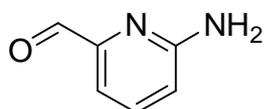




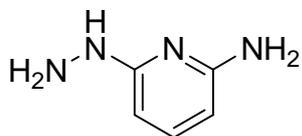
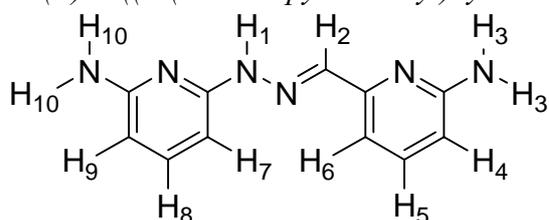
e. Derivatives fonctionalized at the hydrazone site

6-aminopicolinaldehyde 32

(6-aminopyridin-2-yl)methanol **21** (50 mg, 0.40 mmoles) was dissolved in CHCl_3 (4 mL). MnO_2 (350 mg, 4.03 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 24 hours. Filtration through celite and purification by Flash chromatography on silica (Eluent: $\text{DCM} \rightarrow 1\% \text{MeOH}$) afforded 32 mg (66%). ^1H NMR (CDCl_3): 9.85 (s, 1H, CHO), 7.59 (t, $J=7.6$, 1H), 7.29 (d, $J=7.2$, 1H), 6.71 (d, $J=8.0$, 1H), 4.79 (br, 2H, NH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3): 193.1, 158.8, 151.2, 138.3, 114.0, 113.6; ESI-MS: calculated for $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 123.0558, found 123.2078.


6-hydrazinylpyridin-2-amine 33

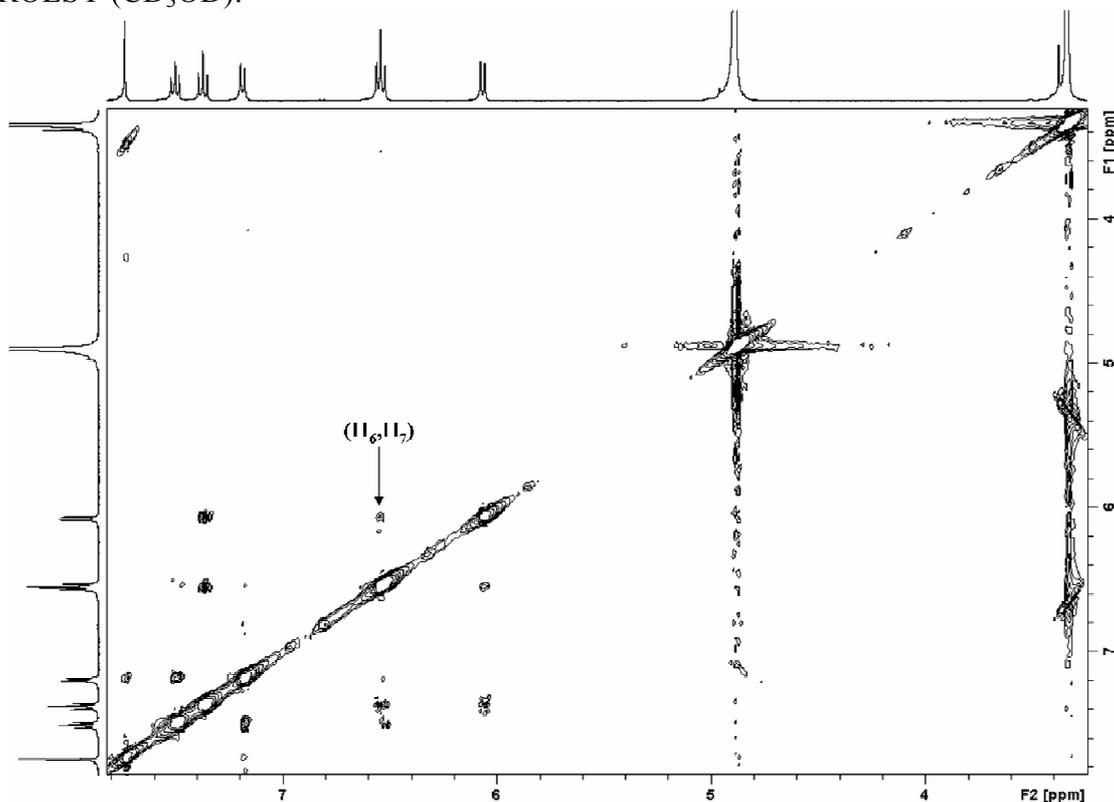
2-Amino-6-bromopyridine (150 mg, 0.87 mmoles) and hydrazine monohydrate (10 mL) were heated at 120°C overnight under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CHCl_3 and K_2CO_3 was added. The mixture was filtered and concentrated in vacuo. This quantitative crude product was directly used in the next step. ^1H NMR (CDCl_3): 7.27 (t, $J=7.8$, 1H), 6.21 (br, 1H, NH), 6.02 (d, $J=8.0$, 1H), 5.89 (d, $J=8.0$, 1H), 4.39 (br, 2H), 3.71 (br, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 161.1, 157.5, 139.4, 98.2, 95.0; ESI-MS: calculated for $[\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4+\text{H}]^+$ 125.0822, found 125.1806.


(E)-6-((2-(6-aminopyridin-2-yl)hydrazono)methyl)pyridin-2-amine 34


6-Aminopicolinaldehyde (32 mg, 0.27 mmoles) and 6-hydrazinylpyridin-2-amine (33 mg, 0.27 mmoles) were dissolved in CHCl_3 (8 mL). The mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 24

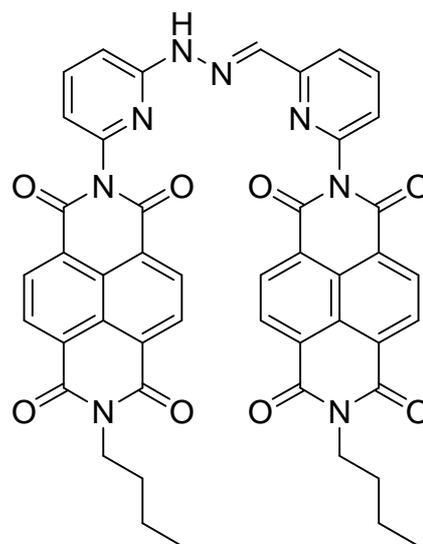
hours. A precipitate had formed, which was filtered and dried to give 35 mg (60%) of a redish solid. ^1H NMR (CD_3OD): 7.71 (s, 1H), 7.47 (t, $J=8.0$, 1H), 7.34 (t, $J=8.0$, 1H), 7.15 (d, $J=7.2$, 1H), 6.51 (t, $J=8.0$, 2H), 6.04 (d, $J=8.0$, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD): 160.6, 159.9, 156.7, 153.2, 140.9, 139.6, 139.2, 111.0, 109.6, 101.0, 96.7; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_6+\text{H}]^+$ 229.1196, found 229.1209, $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_6+\text{Li}]^+$ 235.1278, found 235.1290, $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_6+\text{Na}]^+$ 251.1016, found 251.1032, $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_6+\text{K}]^+$ 267.0755, found 267.0823.

ROESY (CD_3OD):



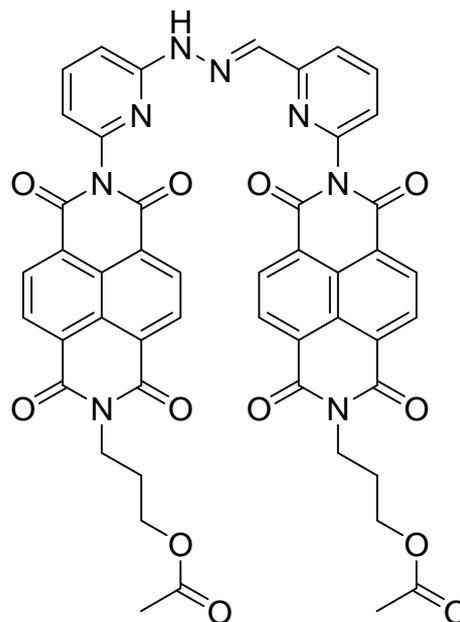
35a

18a (74 mg, 0.23 mmoles) and (E)-6-((2-(6-aminopyridin-2-yl)hydrazono)methyl)pyridin-2-amine **34** (26 mg, 0.11 mmoles) in anhydrous DMF (0.8 mL) were heated at 120°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was then removed in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: $\text{DCM} \rightarrow 1.5\% \text{MeOH}$). 20 mg (21%) were obtained. R_f (DCM/MeOH : 9/1) \approx 0.63; ^1H NMR (CDCl_3): 8.88 (br, 1H), 8.76 (d, $J=9.6$, 8H, *NDI*), 8.15 (d, $J=5.2$, 1H), 7.95 (t, $J=7.4$, 1H), 7.87 (t, $J=7.8$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (d, $J=6.4$, 1H), 7.33 (d, $J=7.6$, 1H), 6.91 (d, $J=7.6$, 1H), 4.20 (t, $J=7.4$, 4H, NCH_2), 1.74 (m, 4H), 1.46 (m, 4H), 0.99 (m, 6H, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3): 162.8, 162.7, 156.5, 154.9, 148.2, 146.8, 140.6, 139.3, 139.0, 131.35, 131.27, 131.0, 127.15, 127.09, 127.05, 127.01, 126.77, 126.74, 126.49, 126.45, 123.3, 120.3, 115.7, 108.4, 40.8, 30.1, 20.3, 13.8; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{47}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_8+\text{H}]^+$ 839.2578, found 839.2531, $[\text{C}_{47}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_8+\text{Na}]^+$ 861.2392, found 861.2317.



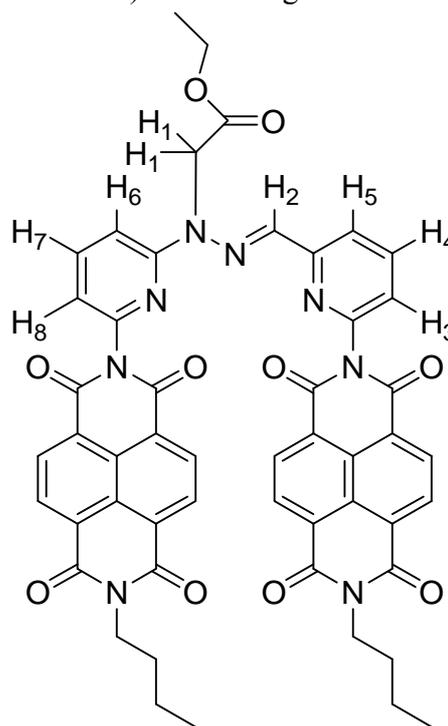
35b

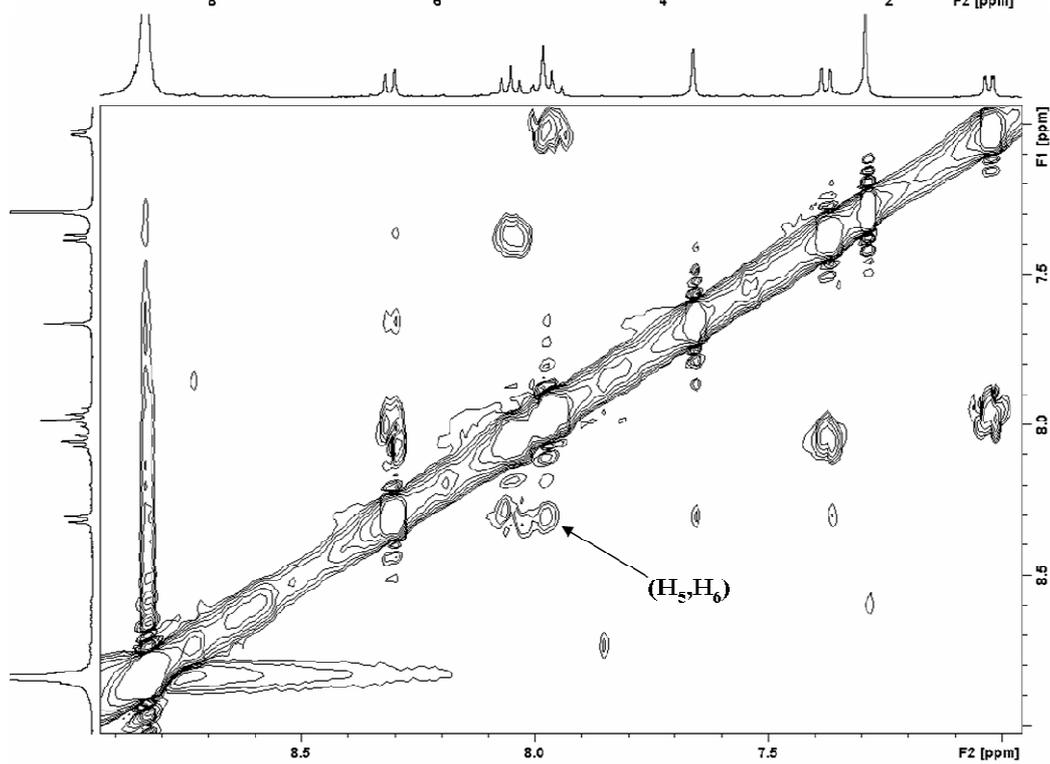
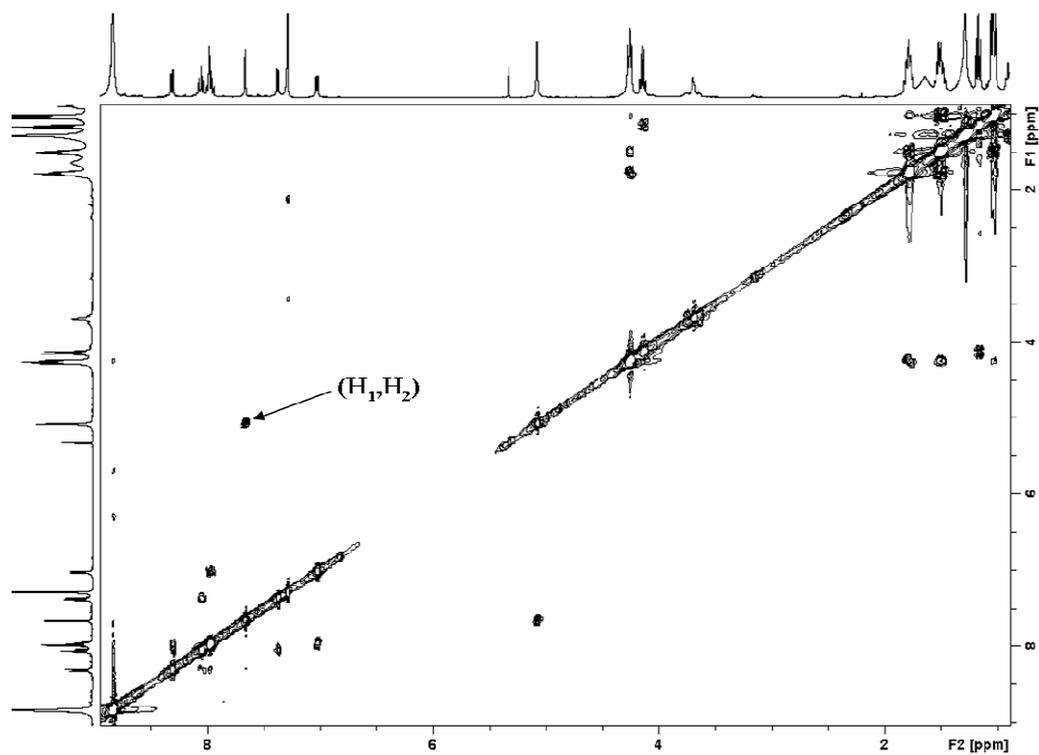
18e (161 mg, 0.44 mmoles) and (E)-6-((2-(6-aminopyridin-2-yl)hydrazono)methyl)pyridin-2-amine **34** (50 mg, 0.22 mmoles) in anhydrous DMF (2 mL) were heated at 120°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was then removed in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→1.5%MeOH). 49 mg (25%) were obtained. R_f (DCM/MeOH: 9/1) \approx 0.72 ; ^1H NMR (CDCl_3): 8.81 (s, 8H), 8.62 (s, 1H), 8.23 (d, $J=8.0$, 1H), 8.01 (t, $J=7.8$, 1H), 7.92 (t, $J=7.8$, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$, 1H), 6.96 (d, $J=7.6$, 1H), 4.35 (t, $J=6.8$, 4H), 4.20 (t, $J=6.0$, 4H), 2.14 (qt, $J=6.5$, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.03 (s, 6H, CH_3) ; ^{13}C NMR: the product was not soluble enough ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{49}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_{12}+\text{Na}]^+$ 949.2188, found 949.2159.


36a

This preparation was adapted from a literature procedure.³⁰ **35a** (20 mg, 0.024 mmoles), NaI (1.9 mg, 0.013 mmoles) and K_2CO_3 (12.3 mg, 0.089 mmoles) were charged in a flask purged with nitrogen. Anhydrous DMF (0.5 mL) and Ethyl bromoacetate (3.4 μL , 0.030 mmoles) were added and the reaction mixture was heated at 110°C. The reaction was monitored by LC/MS and was stopped after 1 hour. DCM and water were added after the reaction mixture had come back at room temperature. The organic layer was washed with a saturated solution of K_2CO_3 , dried over sodium sulfate and the solvent was removed in vacuo. Recrystallization in diethyl ether afforded 20 mg (89%) of solid. ^1H NMR (CDCl_3): 8.80 (d, $J=3.6$, 8H, *NDI*), 8.28 (d, $J=8.0$, 1H), 8.02 (t, $J=8.0$, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.63 (s, 1H, H_2), 7.34 (d, $J=7.2$, 1H), 6.99 (d, $J=6.8$, 1H), 5.05 (s, 2H, H_1), 4.23 (t, $J=7.4$, 4H, NCH_2), 4.11 (q, $J=7.2$, 2H, OCH_2CH_3), 1.76 (m, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.14 (t, $J=7.0$, 3H, OCH_2CH_3), 1.00 (t, $J=7.4$, 6H, CH_2CH_3) ; ^{13}C NMR (CDCl_3): 167.3, 162.87, 162.78, 162.72, 162.63, 157.1, 155.8, 148.2, 146.0, 140.1, 139.0, 134.8, 131.3, 131.2, 131.0, 127.25, 127.22, 127.16, 126.96, 126.88, 126.85, 126.76, 126.58, 123.0, 120.4, 116.3, 110.8, 61.6, 44.2, 40.8, 32.0, 30.2, 29.7, 29.4, 22.7, 20.3, 14.1, 14.0, 13.8 (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR) ; ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{51}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_{10}+\text{H}]^+$ 925.2946, found 925.6806 ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{51}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_{10}+\text{Li}]^+$ 931.3023, found 931.3019.

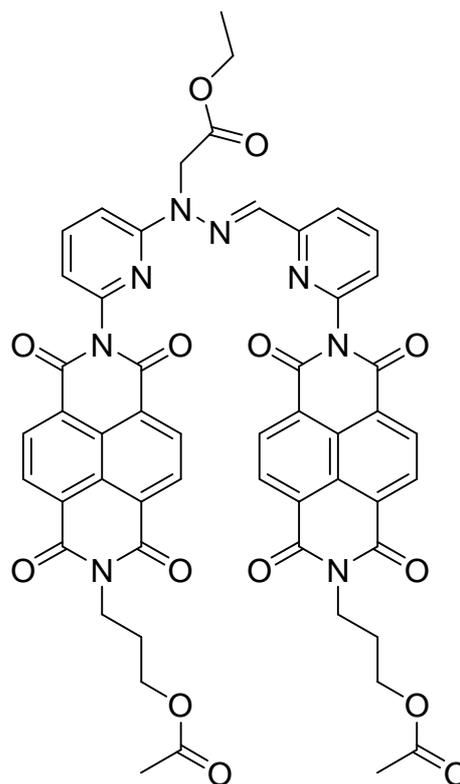
ROESY (CDCl_3):





36b

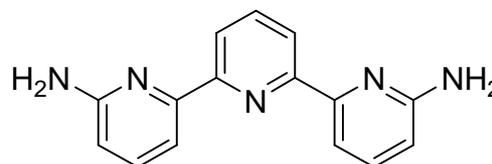
This preparation was adapted from a literature procedure.³⁰ **35b** (48 mg, 0.052 mmol), NaI (4.2 mg, 0.028 mmol) and K₂CO₃ (27 mg, 0.20 mmol) were charged in a flask purged with nitrogen. Anhydrous DMF (1.1 mL) and ethyl bromoacetate (7.5 μL, 0.066 mmol) were added and the reaction mixture was heated at 110°C. The reaction was monitored by LC/MS and was stopped after 2 hours. DCM and water were added after the reaction mixture had come back at room temperature. The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent was removed in vacuo. Purification by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→1.5%MeOH) gave 22 mg (42%). R_f (DCM/MeOH: 9/1) ≈ 0.65 ; ¹H NMR (CDCl₃): 8.81 (m, 8H), 8.28 (d, J=8.0, 1H), 8.02 (t, J=7.8, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.6, 1H), 7.00 (d, J=5.6, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.35 (t, J=7.0, 4H), 4.21 (t, J=6.0, 4H), 4.11 (q, J=7.2, 2H), 2.14 (qt, J=6.6, 4H), 1.14 (t, J=7.2, 3H), 0.07 (s, 6H) ; ESI-MS: calculated for [C₅₃H₄₀N₈O₁₄+H]⁺ 1013.2742, found 1013.5187.



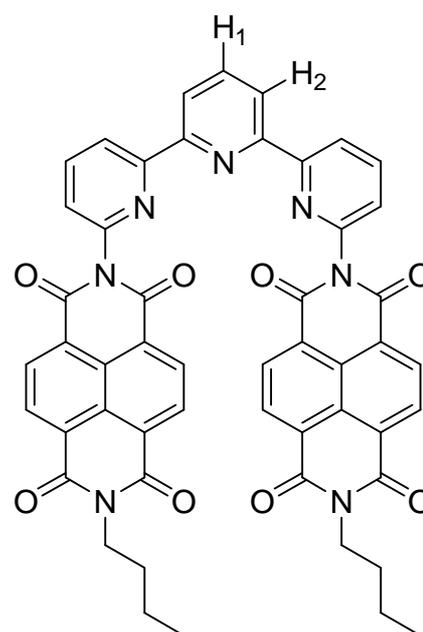
f. TPY-based derivatives

6,6''-Diamino-2,2':6',2''-terpyridine

This product was prepared by following a reported procedure.³¹ The crude mixture was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM/Et₃N: 9/1→ DCM/Et₃N/MeOH: 8/1/1). The analysis (¹H NMR) was conformed to the reported data.


37

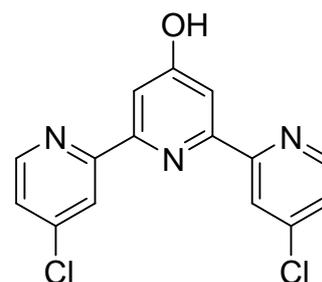
18a (49 mg, 0.15 mmol) and 6,6''-diamino-2,2':6',2''-terpyridine (20 mg, 0.075 mmol) were charged in a flask. Anhydrous DMF (0.5 mL) was added and the reaction mixture was heated at 120°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→2%MeOH). 31 mg (47%) were collected as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃): 8.83 (m, 10H), 8.37 (d, J=7.6, 2H, H₂), 8.16 (t, J=7.8, 2H), 7.82 (t, J=7.8, 1H, H₁), 7.46 (d, J=7.6, 2H), 4.24 (t, J=7.6, 4H, NCH₂), 1.77 (m, 4H), 1.49 (m, 4H), 1.01 (t, J=7.4, 6H) ; ¹³C NMR (CDCl₃): 162.9, 162.8, 157.2, 154.4, 148.1, 139.5, 137.9, 131.3, 131.0, 127.3, 127.1, 126.9, 126.7, 123.8, 122.0, 121.9, 40.9, 30.2, 20.4, 13.8 (note that the NMR assignment was done by COSY 2D NMR) ; HR-ESI-MS: calculated for [C₅₁H₃₅N₇O₈+H]⁺ 874.2620, found 874.2609.



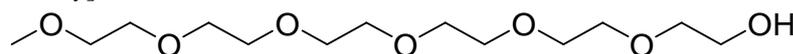
g. 2nd generation switchable molecular tweezer

46a

This product was prepared, according to a reported preparation,³² in three steps starting from picolinic acid.



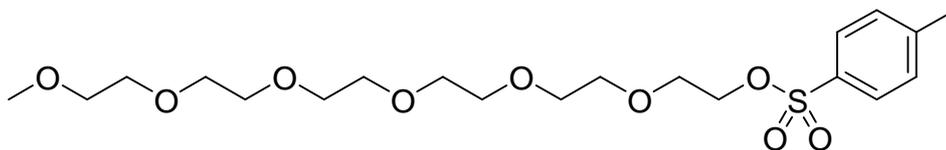
2-[2-(2-{2-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethanol



This product was prepared by following a reported procedure.³³ The analyses (¹H and ¹³C NMR) were conformed to the reported data.

2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-yl 4-methylbenzenesulfonate

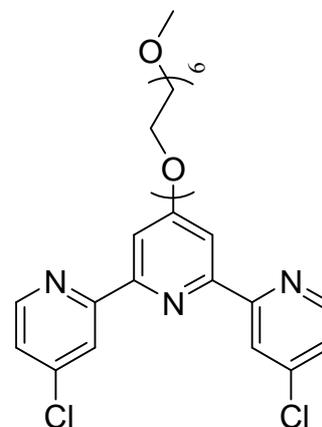
This product was prepared by a modified literature procedure.³³ NaOH (346 mg, 8.64 mmoles) was dissolved in water (1 mL). 2-[2-(2-{2-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethanol (2 g, 6.75 mmoles) was added, followed by THF (1 mL).

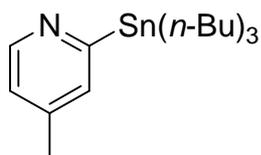


The mixture was cooled to 0°C with an ice bath and a solution of tosylchloride (1.36 g, 7.15 mmoles) in THF (3 mL) was slowly added. The reaction was allowed to come back at room temperature and stirred overnight. Water (3 mL) was added. Acidification was performed with 6M H₂SO₄. The product was extracted twice with DCM and the resulting organic layer was washed three times with water, dried over sodium sulfate. Purification by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→5%MeOH) gave 1.83 g (60%) of a colourless liquid. R_f (DCM/MeOH: 99/1) ≈ 0.15 ; ¹H NMR (CDCl₃): 7.79 (d, J=8.4, 2H), 7.34 (d, J=8.4, 2H), 4.15 (t, J=4.8, 2H), 3.69-3.53 (m, 22H), 3.37 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) ; ¹³C NMR (CDCl₃): 144.7, 133.1, 129.8, 128.0, 71.9, 70.7, 70.6, 70.55, 70.50, 69.2, 68.7, 59.0, 21.6 ; ESI-MS: calculated for [C₂₀H₃₄O₉S+Na]⁺ 473.1821, found 473.2544.

46b

46a (100 mg, 0.31 mmoles), K₂CO₃ (869 mg, 6.29 mmoles) and NaI (47 mg, 0.31 mmoles) were charged in a flask. 2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-yl 4-methylbenzenesulfonate (142 mg, 0.31 mmoles) and anhydrous DMF (6 mL) were added and the reaction mixture was heated at 110°C overnight under a nitrogen atmosphere. DCM and water were added. The mixture was extracted twice with DCM. The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent was removed in vacuo. ¹H NMR (CDCl₃): 8.53 (m, 4H), 8.00 (s, 2H), 7.30 (dd, J=5.2, J=2.4, 2H), 4.34 (t, J=4.8, 2H), 3.89 (t, J=4.8, 2H), 3.70-3.50 (m, 20H), 3.33 (s, 3H) ; ¹³C NMR (CDCl₃): 166.9, 157.2, 155.9, 149.8, 145.0, 124.0, 121.5, 108.2, 71.8, 70.9, 70.54, 70.46, 70.38, 69.2, 67.8, 58.9 ; ESI-MS: calculated for [C₂₈H₃₅Cl₂N₃O₇+H]⁺ 596.1930, found 596.3873.

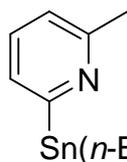
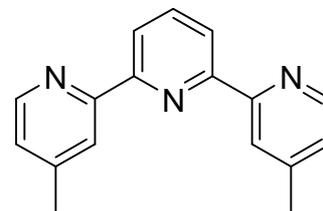



4-methyl-2-(tributylstannyl)pyridine

This product was prepared according to a reported preparation.³⁴ Analyses (¹H and ¹³C NMR) were in agreement with the reported data.

4,4''-diméthyl-2,2':6',2''-terpyridine

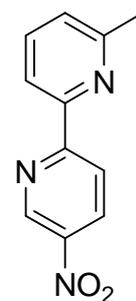
This product was prepared according to a reported preparation.³⁵ Analyses (¹H and ¹³C NMR) were in agreement with the reported data.


2-methyl-6-(tributylstannyl)pyridine 48

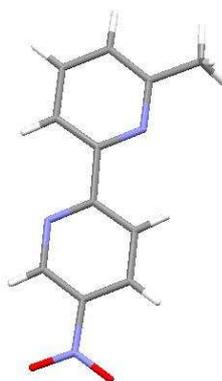
This product was prepared by following reported procedures.^{36, 37} Analyses (¹H and ¹³C NMR) were conformed to the reported data.

6'-methyl-5-nitro-2,2'-bipyridine 49

The procedure was inspired from literature.³⁵ 2-methyl-6-(tributylstannyl)pyridine **48** (941 mg, 2.46 mmol) and 2-bromo-5-nitropyridine (500 mg, 2.46 mmol) were dissolved in anhydrous toluene under a nitrogen atmosphere. Pd(PPh₃)₄ (142 mg, 0.12 mmol) was added and the reaction mixture was heated at reflux for 4 days. The reaction was monitored by LC/MS. The solvent was then removed in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→1%MeOH). 227 mg (42%) were collected. R_f (DCM/MeOH: 9/1) ≈ 0.9 ; ¹H NMR (CDCl₃): 9.44 (d, J=2.8, 1H), 8.65 (d, J=8.4, 1H), 8.53 (dd, J=8.8, J=2.8, 1H), 8.28 (d, J=8.0, 1H), 7.74 (t, J=7.8, 1H), 7.25 (d, J=7.2, 1H), 2.64 (s, 3H, CH₃) ; ¹³C NMR (CDCl₃): 161.2, 158.5, 153.1, 144.7, 143.8, 137.3, 131.8, 124.8, 121.0, 119.4, 24.6 ; ESI-MS: calculated for [C₁₁H₉N₃O₂+H]⁺ 216.0773, found 216.1614.



Slow evaporation of a CHCl₃ solution of the product gave single crystals which were analysed by X-ray crystallography:

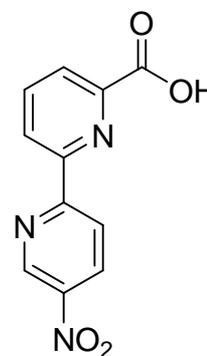


Chemical Formula	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂
M (g.mol ⁻¹)	215.21
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
a (Å)	6.4311(5)
b (Å)	7.0743(4)

c (Å)	11.9824(7)
α (°)	97.459(4)
β (°)	100.927(3)
γ (°)	110.466(4)
V (Å ³)	489.95(6)
Z	2
Density D _c (g.cm ⁻³)	1.459
μ (mm ⁻¹)	0.104
F (000)	224
Goodness-of-fit on F ²	1.077
Number of data measured	2232
Number of data with I > 2 σ (I)	1696
Number of variables	146
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2 σ (I)]	0.0508, 0.1416
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.0668, 0.1561

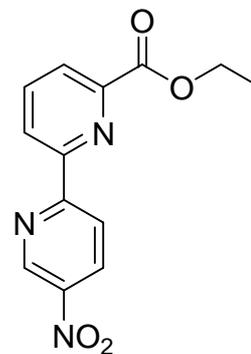
5'-nitro-2,2'-bipyridine-6-carboxylic acid

6'-Methyl-5-nitro-2,2'-bipyridine **49** (108 mg, 0.50 mmoles) was poured into concentrated sulfuric acid (1.5m L). CrO₃ (151 mg, 1.51 mmoles) was added portionwise keeping the internal temperature below 35°C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. It was then poured onto ice. Filtration gave a solid which was dried in the vacuum oven. 80 mg (65%) were collected and used directly in the next step. ¹H NMR (d₆-dmsO): 9.49 (s, 1H), 8.80 (br, 2H), 8.67 (dd, J=7.2, J=1.6, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H); ¹³C NMR (d₆-dmsO): 165.5, 158.9, 153.0, 148.3, 144.6, 144.3, 139.2, 132.9, 125.9, 124.7, 121.4.

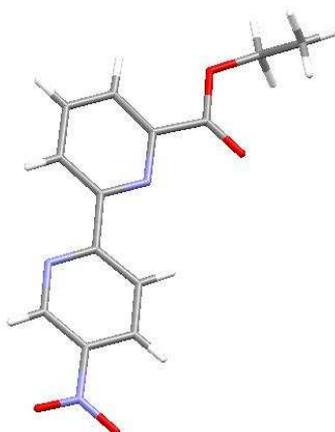


Ethyl 5'-nitro-2,2'-bipyridine-6-carboxylate 50

5'-Nitro-2,2'-bipyridine-6-carboxylic acid (80 mg) was charged in a flask. Ethanol (4 mL) and sulfuric acid (0.15 mL) were added and the reaction mixture was heated at reflux overnight under a nitrogen atmosphere. DCM and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ were then added. The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent was removed in vacuo. 80 mg (90%) were collected. ¹H NMR (CDCl₃*): 9.46 (d, J=2.8, 1H), 8.79 (d, J=8.8, 1H), 8.68 (dd, J=8.0, J=0.8, 1H), 8.58 (dd, J=8.8, J=2.8, 1H), 8.19 (dd, J=7.6, J=0.8, 1H), 8.02 (t, J=7.8, 1H), 4.50 (q, J=5.4, 2H, CH₂CH₃), 1.47 (t, J=7.2, 3H, CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃*): 164.8, 159.9, 153.9, 148.2, 144.7, 144.2, 138.2, 132.0, 126.2, 125.2, 121.7, 62.0, 14.3; HR-ESI-MS: calculated for [C₁₃H₁₁N₃O₄+Li]⁺ 280.0904, found 280.0884.



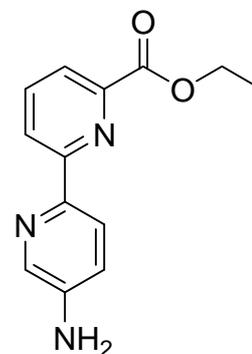
Slow evaporation of a CHCl₃ solution of the product gave single crystals which were analysed by X-ray diffraction:



Chemical Formula	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₄
M (g.mol ⁻¹)	273.25
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/a
a (Å)	12.6478(8)
b (Å)	7.0581(5)
c (Å)	13.9599(5)
α (°)	90.00
β (°)	98.594(4)
γ (°)	90.00
V (Å ³)	1232.20(13)
Z	4
Density D _c (g.cm ⁻³)	1.473
μ (mm ⁻¹)	0.112
F (000)	568
Goodness-of-fit on F ²	0.984
Number of data measured	2820
Number of data with I > 2σ(I)	1603
Number of variables	182
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2σ(I)]	0.0507, 0.1187
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.1042, 0.1444

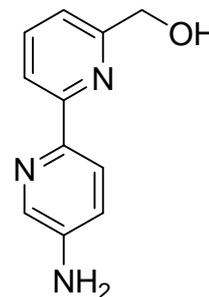
Ethyl 5'-amino-2,2'-bipyridine-6-carboxylate

Ethyl 5'-nitro-2,2'-bipyridine-6-carboxylate **50** (100 mg, 0.37 mmoles) was dissolved in EtOAc (6 mL) and EtOH (6 mL). The solution was degassed by bubbling nitrogen. Palladium on coal (10 mg, 10% w/w) was added and the reaction mixture was placed under a hydrogen atmosphere with a balloon filled of hydrogen. After 5 hours, the reaction mixture was filtered through celite and the solvent was removed in vacuo. 85 mg (95%) of solid were collected and directly used in the next step. ¹H NMR (CDCl₃*): 8.45 (d, J=8.0, 1H), 8.35 (t, J=9.4, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (t, J=6.6, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.10 (dd, J=8.4, J=2.4, 1H), 4.48 (q, J=5.3, 2H, CH₂CH₃), 3.90 (br, 2H, NH₂), 1.46 (t, J=7.0, 3H, CH₂CH₃) ; ESI-MS: calculated for [C₁₃H₁₃N₃O₂+H]⁺ 244.1086, found 244.2727.

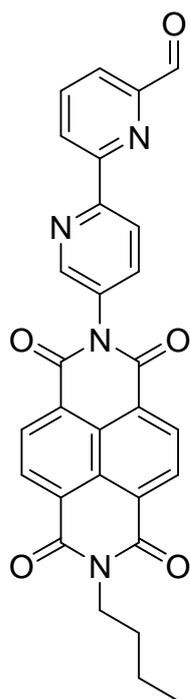
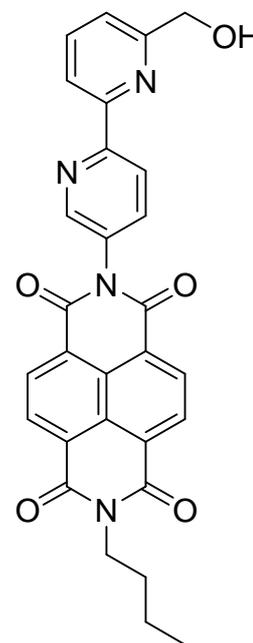


(5'-amino-2,2'-bipyridin-6-yl)methanol 51

Ethyl 5'-amino-2,2'-bipyridine-6-carboxylate (57 mg, 0.23 mmoles) was dissolved in anhydrous DCM (1.6 mL) and anhydrous MeOH (1.6 mL) under a nitrogen atmosphere and cooled at 0°C with an ice bath. Sodium borohydride (45 mg, 1.17 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred. The ice bath was removed to allow the reaction to come back at room temperature. After 4 hours, DCM and water were added. The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent was removed in vacuo. 36 mg (76%) were collected. The product was directly used in the next step. ¹H NMR (CDCl₃*/CD₃OD: 1/1): 8.04 (d, J=2.8, 1H), 8.02 (d, J=8.8, 1H), 7.90 (d, J=8.0, 1H), 7.78 (t, J=7.8, 1H), 7.34 (d, J=7.6, 1H), 7.13 (dd, J=8.4, J=2.4, 1H), 4.75 (s, 2H, CH₂); ESI-MS: calculated for [C₁₁H₁₁N₃O+H]⁺ 202.0980, found 202.3880.


52

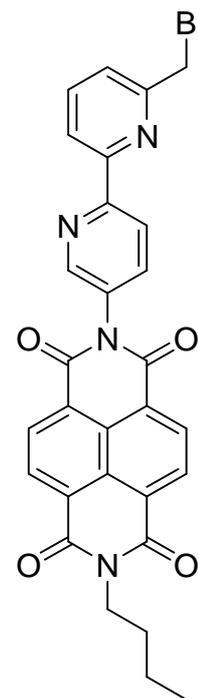
51 (368 mg, 1.83 mmoles) and **18a** (592 mg, 1.83 mmoles) were placed in a flask. Anhydrous DMF (6.1 mL) was added and the reaction mixture was heated at 120°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was then removed in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (FlashPack, Eluent: DCM→2.5%MeOH). 345 mg (37%) of a light yellow solid were collected. R_f (DCM/MeOH: 9/1) ≈ 0.15; ¹H NMR (CDCl₃*): 8.85 (d, J=7.6, 2H, NDI), 8.83 (d, J=7.6, 2H, NDI), 8.68 (d, J=2.4, 1H), 8.65 (d, J=8.4, 1H), 8.41 (d, J=7.6, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.31 (d, J=7.6, 1H), 4.87 (s, 2H, CH₂OH), 4.24 (t, J=7.4, 2H, NCH₂), 1.77 (qt, J=7.6, 2H, NCH₂CH₂), 1.49 (st, J=7.4, 2H, CH₂CH₃), 1.01 (t, J=7.4, 3H, CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃*): 162.8, 162.7, 158.4, 155.9, 154.1, 148.9, 137.8, 137.2, 131.6, 131.4, 131.0, 127.3, 127.1, 126.9, 126.3, 121.4, 120.9, 120.2, 64.0, 40.9, 30.2, 20.3, 13.8; ESI-MS: calculated for [C₂₉H₂₂N₄O₅+H]⁺ 507.1668, found 507.4574.


53

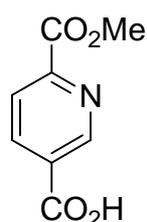
52 (50 mg, 0.099 mmoles) and Dess-Martin periodinane (50 mg, 0.119 mmoles) were charged in a flask. Anhydrous DCM (5 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 4-5 hours. DCM was added, followed by a saturated solution of NaHCO₃ and then Na₂S₂O₃ (206 mg, 7-8 eq. with respect to Dess-Martin periodinane) and the mixture was vigorously stirred overnight. The organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give a light yellow solid (quantitative). ¹H NMR (CDCl₃*): 10.20 (s, 1H, CHO), 8.85 (d, J=7.6, 2H, NDI), 8.82 (d, J=7.6, 2H, NDI), 8.79 (d, J=8.4, 1H), 8.74 (dd, J=6.4, J=2.4, 1H), 8.69 (d, J=2.0, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.88 (d, J=8.4, J=2.4, 1H), 4.24 (t, J=7.6, 2H, NCH₂), 1.76 (qt, J=7.6, 2H, NCH₂CH₂), 1.48 (st, J=7.4, 2H, CH₂CH₃), 1.01 (t, J=7.4, 3H, CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃*): 193.6, 162.8, 162.6, 155.8, 155.2, 152.4, 149.0, 138.1, 137.4, 131.9, 131.7, 131.0, 127.3, 127.1, 126.9, 126.2, 125.5, 121.75, 121.71, 40.9, 30.2, 20.3, 13.8; HR-ESI-MS: calculated for [C₂₉H₂₀N₄O₅+Li]⁺ 511.1589, found 511.1564.

54

52 (200 mg, 0.40 mmoles) was poured into PBr_3 (3.6 mL). Pyridine (36 μL) was added and the reaction mixture was heated at 90°C overnight under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then poured onto ice. DCM was added and the mixture was washed with a saturated aqueous solution of sodium carbonate. The organic layer was washed with water, dried over sodium sulfate and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by a quick (to avoid too long exposure of the product to silica which induces hydrolysis) Flash chromatography on silica (Eluent: $\text{DCM} \rightarrow 2\% \text{MeOH}$). 165 mg (72%) of a yellow solid were collected. R_f (DCM/MeOH : 9/1) \approx 0.9 ; ^1H NMR (CDCl_3^*): 8.84 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 8.82 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 8.70 (d, $J=8.4$, 1H), 8.65 (d, $J=2.4$, 1H), 8.40 (d, $J=8.0$, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.51 (d, $J=7.6$, 1H), 4.66 (s, 2H, CH_2Br), 4.24 (t, $J=7.6$, 2H, NCH_2), 1.76 (qt, $J=7.6$, 2H, NCH_2CH_2), 1.48 (st, $J=7.5$, 2H, CH_2CH_3), 1.01 (t, $J=7.2$, 3H, CH_2CH_3) ; ^{13}C NMR (CDCl_3^*): 162.8, 162.7, 156.4, 156.0, 155.1, 148.8, 138.0, 137.2, 131.6, 131.4, 131.0, 127.2, 127.1, 126.9, 126.3, 123.8, 121.8, 120.6, 40.9, 34.0, 30.2, 20.3, 13.8 ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_4+\text{Li}]^+$ 575.0901, found 575.0950.



6-(methoxycarbonyl)nicotinic acid **56**

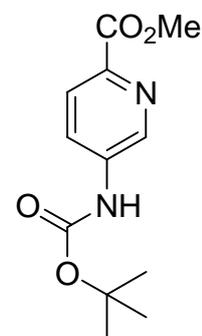


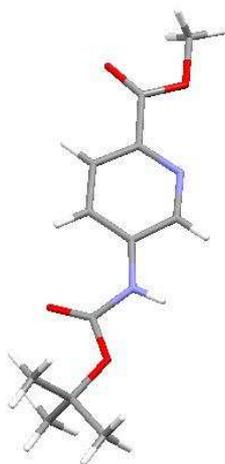
This product was prepared according to a reported preparation.³⁸ Isocinchomeric acid (8.4 g) in MeOH (100 mL) and H_2SO_4 (1.64 mL) was heated at reflux for 2 hours. The reaction mixture was poured onto a mixture of water and ice. Filtration gave a solid which was further purified by recrystallisation in a mixture of DCM and MeOH. ^1H NMR (CD_3OD): 9.21 (dd, $J=2.0$, $J=0.8$, 1H), 8.54 (dd, $J=8.4$, $J=2.0$, 1H), 8.25 (dd, $J=8.0$, $J=0.4$, 1H), 4.01 (s, 3H, CH_3) ; ^{13}C NMR (CD_3OD): 166.9, 166.0, 151.6, 151.5, 140.3, 131.2, 126.1, 53.5 ; ESI-MS: calculated for $[\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_4+\text{H}]^+$ 182.0453, found 182.2389.

Methyl 5-(tert-butoxycarbonylamino)picolinate **57**

This product was prepared according to a reported preparation.³⁹ The product was further purified by a recrystallisation in toluene yielding a light yellow crystalline product. ^1H NMR ($d_6\text{-dmsO}$): 10.01 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 1.49 (s, 9H, CCH_3) ; ^{13}C NMR ($d_6\text{-dmsO}$): 164.7, 152.4, 140.4, 139.3, 139.2, 125.5, 124.1, 80.2, 51.9, 27.9 ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4+\text{Li}]^+$ 259.1265, found 259.1246.

Slow evaporation of a CHCl_3 solution of the product gave single crystals which were analysed by X-ray crystallography:

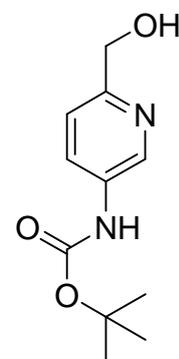




Chemical Formula	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄
M (g.mol ⁻¹)	252.27
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/n
a (Å)	11.5087(8)
b (Å)	8.6235(3)
c (Å)	13.9880(9)
α (°)	90.00
β (°)	109.244(2)
γ (°)	90.00
V (Å ³)	1310.67(13)
Z	4
Density D _c (g.cm ⁻³)	1.278
μ (mm ⁻¹)	0.097
F (000)	536
Goodness-of-fit on F ²	0.984
Number of data measured	3001
Number of data with I > 2σ(I)	1724
Number of variables	168
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2σ(I)]	0.0480, 0.1172
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.0982, 0.1402

Tert-butyl 6-(hydroxymethyl)pyridin-3-ylcarbamate **58**

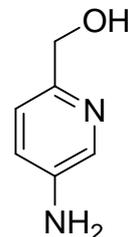
Methyl 5-(*tert*-butoxycarbonylamino)picolinate **57** (100 mg, 0.40 mmoles) was dissolved in anhydrous THF (4 mL) under a nitrogen atmosphere and cooled to 0°C with an ice bath. Lithium aluminium hydride (20 mg, 0.52 mmoles) was added and the mixture was stirred and allowed to come back at room temperature. After 1 hour, 50% aqueous THF was added and the mixture was filtered. The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→10%MeOH). 79 mg (89%) of a beige solid were collected. ¹H NMR (CDCl₃*): 8.31 (d, J=2.4, 1H), 7.81 (br, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.4, 1H), 5.09 (br, 1H), 4.60 (s, 2H, CH₂), 1.42 (s, 9H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃*): 153.8, 153.0, 139.0, 134.4, 126.9, 120.8, 80.8, 64.0, 28.1; HR-ESI-MS: calculated for [C₁₁H₁₆N₂O₃+H]⁺ 225.1234, found



225.1208 ; Elemental analysis: calculated for $[C_{11}H_{16}N_2O_3]$ C 58.91 H 7.19 N 12.49, found C 59.10 H 7.51 N 12.46.

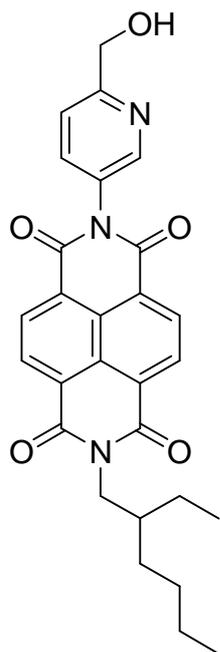
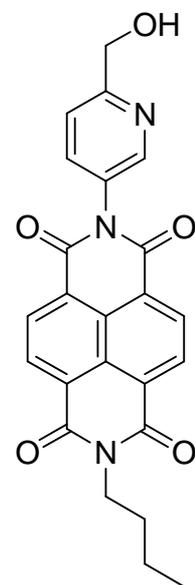
(5-aminopyridin-2-yl)methanol 59

Tert-butyl 6-(hydroxymethyl)pyridin-3-ylcarbamate **58** (2.75 g, 12.26 mmol) was dissolved in anhydrous DCM (90 mL) under a nitrogen atmosphere. Trifluoroacetic acid (14.3 mL) was added. After 3 hours stirring at room temperature, the reaction mixture was concentrated in vacuo. DCM and potassium carbonate were added. Filtration, wash of the solid with DCM and DCM/MeOH mixture and removal of the solvent in vacuo gave a residue which was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→10%MeOH). 1.51 g (99%) were collected. R_f (DCM/MeOH: 9/1) \approx 0.1 ; 1H NMR (CD_3OD): 7.93 (d, $J=2.4$, 1H), 7.17 (d, $J=8.4$, 1H), 7.10 (dd, $J=8.4$, $J=2.8$, 1H), 5.11 (br, 3H), 4.59 (s, 2H, CH_2) ; ^{13}C NMR (CD_3OD): 149.4, 145.0, 136.3, 124.1, 123.1, 65.0 ; HR-ESI-MS: calculated for $[C_6H_8N_2O+Li]^+$ 131.0791, found 131.0810.



60a

(5-aminopyridin-2-yl)methanol **59** (34 mg, 0.274 mmol) and **18a** (89 mg, 0.274 mmol) were charged in a flask. Anhydrous DMF (1.5 mL) was added and the reaction mixture was heated at 120°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was then removed in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→4%MeOH). 83 mg (71%) of a white-off solid were collected. 1H NMR ($CDCl_3^*$): 8.81 (s, 4H, *NDI*), 8.57 (d, $J=2.0$, 1H), 7.70 (dd, $J=8.0$, $J=2.4$, 1H), 7.51 (d, $J=8.4$, 1H), 4.89 (d, $J=4.8$, 2H, CH_2OH), 4.22 (t, $J=7.2$, 2H, NCH_2), 3.48 (t, $J=5.2$, 1H, *OH*), 1.75 (qt, $J=7.3$, 2H, NCH_2CH_2), 1.47 (st, $J=7.3$, 2H, CH_2CH_3), 1.00 (t, $J=7.4$, 3H, CH_2CH_3) ; ^{13}C NMR ($CDCl_3^*$): 162.9, 162.6, 159.8, 148.3, 137.0, 131.6, 131.0, 130.1, 127.3, 127.1, 126.8, 126.2, 120.8, 64.2, 40.9, 30.1, 20.3, 13.8 ; HR-ESI-MS: calculated for $[C_{24}H_{19}N_3O_5]^+$ 429.1319, found 429.2275.

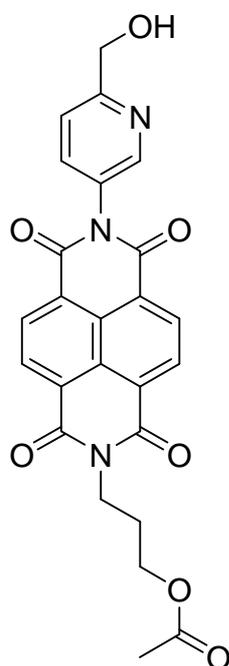
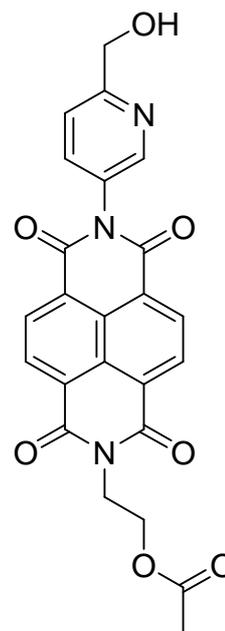


60b

(5-aminopyridin-2-yl)methanol **59** (80 mg, 0.64 mmol) and **18f** (245 mg, 0.64 mmol) were charged in a flask. Anhydrous DMF (1.8 mL) was added and the reaction mixture was heated at 120°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was then removed in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→3%MeOH). Further purification was performed by recrystallisation in MeOH. 140 mg (45%) of a white-beige solid were collected. 1H NMR ($CDCl_3^*$): 8.82 (br, 4H, *NDI*), 8.56 (br, 1H), 7.70 (d, $J=8.0$, 1H), 7.51 (d, $J=8.4$, 1H), 4.90 (br, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.42-1.31 (m, 8H), 0.85 (t, $J=7.4$, 3H), 0.89 (t, $J=6.4$, 3H) ; ^{13}C NMR ($CDCl_3^*$): 163.0, 162.9, 159.8, 148.3, 137.0, 131.6, 131.1, 130.1, 127.2, 127.1, 126.9, 126.2, 120.8, 64.2, 44.7, 37.9, 30.7, 28.6, 24.1, 23.0, 14.1, 10.6 ; HR-ESI-MS: calculated for $[C_{28}H_{27}N_3O_5+H]^+$ 486.2023, found 486.2008 ; Elemental analysis: calculated for $[C_{28}H_{27}N_3O_5]$ C 69.26 H 5.61 N 8.65, found C 69.28 H 5.67 N 8.55.

60c

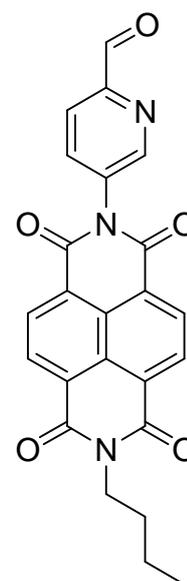
(5-aminopyridin-2-yl)methanol **59** (50 mg, 0.40 mmoles) and **18d** (142 mg, 0.40 mmoles) were charged in a flask. Anhydrous DMF (2 mL) was added and the reaction mixture was heated at 120°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was then removed in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→5%MeOH). 58 mg (32%) of a beige solid were collected. ¹H NMR (CDCl₃*): 8.84 (br, 4H, *NDI*), 8.57 (d, J=2.0, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, J=2.4, 1H), 7.52 (d, J=8.4, 1H), 4.90 (s, 2H, CH₂OH), 4.54 (t, J=5.4, 2H), 4.48 (t, J=5.2, 2H), 3.49 (br, 1H, OH), 2.02 (s, 3H, CH₃) ; ¹³C NMR (CDCl₃*): 171.0, 162.8, 159.9, 159.8, 148.3, 137.0, 131.7, 131.2, 130.0, 127.1, 126.99, 126.97, 126.4, 120.8, 64.2, 61.4, 39.8, 20.8 ; HR-ESI-MS: calculated for [C₂₄H₁₇N₃O₇+H]⁺ 460.1139, found 460.1146, [C₂₄H₁₇N₃O₇+Li]⁺ 466.1222, found 466.1232.


60d

(5-aminopyridin-2-yl)methanol **59** (300 mg, 2.42 mmoles) and **18e** (888 mg, 2.42 mmoles) were charged in a flask. Anhydrous DMF (10 mL) was added and the reaction mixture was heated at 120°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was then removed in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→5%MeOH). 726 mg (63%) of a beige solid were collected. ¹H NMR (CDCl₃*): 8.84 (d, J=7.6, 2H, *NDI*), 8.82 (d, J=7.6, 2H, *NDI*), 8.57 (dd, J=2.4, J=0.4, 1H), 7.71 (dd, J=8.0, J=2.4, 1H), 7.51 (dd, J=8.4, J=0.8, 1H), 4.90 (d, J=5.2, 2H, CH₂OH), 4.35 (t, J=7.2, 2H), 4.21 (t, J=6.2, 2H), 3.49 (t, J=5.4, 1H, OH), 2.14 (qt, J=6.7, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.04 (s, 3H, CH₃) ; ¹³C NMR (CDCl₃*): 171.0, 162.8, 162.7, 159.8, 148.3, 136.9, 131.7, 131.2, 130.0, 127.1, 127.0, 126.9, 126.4, 120.8, 64.2, 62.1, 38.1, 27.2, 20.9 ; HR-ESI-MS: calculated for [C₂₅H₁₉N₃O₇+H]⁺ 474.1296, found 474.1281, [C₂₅H₁₉N₃O₇+Li]⁺ 480.1378, found 480.1370.

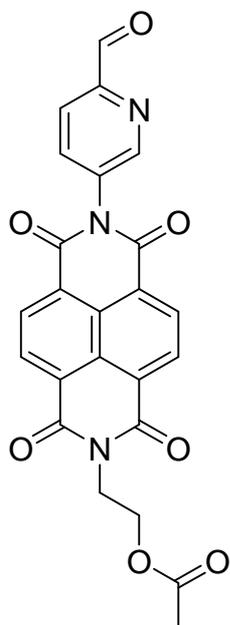
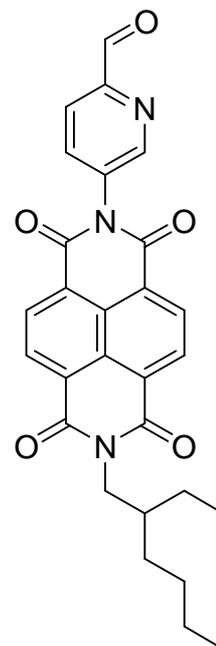
61a

60a (711 mg, 1.66 mmoles) and Dess-Martin periodinane (843 mg, 1.99 mmoles) were charged in a flask. Anhydrous DCM (85 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 6 hours. DCM was added, followed by a saturated solution of NaHCO₃ and then Na₂S₂O₃ (3.5 g, 7-8 eq. with respect to Dess-Martin periodinane) and the mixture was vigorously stirred overnight. The organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give a solid (quantitative). R_f (DCM/MeOH: 9/1) ≈ 0.7 ; ¹H NMR (CDCl₃*): 10.18 (s, 1H, CHO), 8.84 (br, 4H, *NDI*), 8.80 (d, J=1.6, 1H), 8.20 (d, J=8.0, 1H), 7.92 (dd, J=9.2, J=2.4, 1H), 4.23 (t, J=7.6, 2H, NCH₂), 1.76 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.48 (st, J=7.5, 2H, CH₂CH₃), 1.01 (t, J=7.4, 3H, CH₂CH₃) ; ¹³C NMR (CDCl₃*): 192.3 (CHO), 162.6, 162.5, 152.4, 150.2, 137.7, 134.9, 131.8, 131.1, 127.5, 127.1, 126.9, 125.9, 122.0, 40.9, 30.1, 20.3, 13.8.



61b

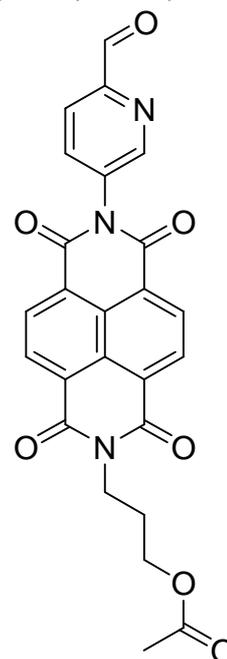
60b (135 mg, 0.28 mmoles) and Dess-Martin periodinane (142 mg, 0.33 mmoles) were charged in a flask. Anhydrous DCM (15 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 4-5 hours. DCM was added, followed by a saturated solution of NaHCO₃ and then Na₂S₂O₃ (587 mg, 7-8 eq. with respect to Dess-Martin periodinane) and the mixture was vigorously stirred overnight. The organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give a solid (quantitative). ¹H NMR (CDCl₃*): 10.16 (s, 1H, CHO), 8.84-8.79 (m, 5H), 8.18 (d, J=8.4, 1H), 7.91 (d, J=8.0, 1H), 4.16 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.41-1.25 (m, 8H), 0.95 (t, J=7.2, 3H), 0.88 (t, J=6.4, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃*): 192.3 (CHO), 162.9, 162.6, 152.4, 150.2, 137.7, 134.9, 131.8, 131.1, 127.4, 127.1, 126.9, 125.9, 121.9, 44.8, 37.9, 30.7, 28.6, 24.0, 23.0, 14.0, 10.6; HR-ESI-MS: calculated for [C₂₈H₂₅N₃O₅+Li]⁺ 490.1949, found 490.1906; Elemental analysis: calculated for [C₂₈H₂₅N₃O₅] C 69.55 H 5.21 N 8.69, found C 69.56 H 5.34 N 8.68.


61c

60c (56 mg, 0.12 mmoles) and Dess-Martin periodinane (62 mg, 0.14 mmoles) were charged in a flask. Anhydrous DCM (7 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 6 hours. DCM was added, followed by a saturated solution of NaHCO₃ and then Na₂S₂O₃ (255 mg, 7-8 eq. with respect to Dess-Martin periodinane) and the mixture was vigorously stirred overnight. The organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give a solid (quantitative). ¹H NMR (CDCl₃*): 10.18 (s, 1H, CHO), 8.85 (br, 4H, NDI), 8.80 (d, J=2.4, 1H), 8.20 (d, J=8.0, 1H), 7.92 (dd, J=8.4, J=2.4, 1H), 4.55 (t, J=5.2, 2H), 4.48 (t, J=5.2, 2H), 2.02 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃*): 192.3, 171.0, 162.7, 162.55, 162.46, 150.2, 141.8, 137.7, 134.9, 133.2, 131.8, 131.3, 127.2, 126.2, 122.0, 61.4, 39.9, 20.8; HR-ESI-MS: calculated for [C₂₄H₁₅N₃O₇+Li]⁺ 464.1065, found 464.1079.

61d

60d (725 mg, 1.53 mmoles) and Dess-Martin periodinane (779 mg, 1.84 mmoles) were charged in a flask. Anhydrous DCM (75 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 6 hours. DCM was added, followed by a saturated solution of NaHCO₃ and then Na₂S₂O₃ (3.2 g, 7-8 eq. with respect to Dess-Martin periodinane) and the mixture was vigorously stirred overnight. The organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give a solid (quantitative). ¹H NMR (CDCl₃*): 10.18 (s, 1H, CHO), 8.84 (br, 4H, NDI), 8.80 (d, J=2.4, 1H), 8.19 (d, J=8.0, 1H), 7.91 (dd, J=8.4, J=2.4, 1H), 4.36 (t, J=7.2, 2H), 4.21 (t, J=6.2, 2H), 2.15 (qt, J=6.7, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.05 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃*): 192.3 (CHO), 171.0, 162.6, 152.5, 150.2, 137.7, 134.9, 131.8, 131.2, 127.3, 127.1,



126.9, 126.1, 122.0, 62.1, 38.2, 27.3, 20.9 ; HR-ESI-MS: calculated for $[C_{25}H_{17}N_3O_7+Li]^+$ 478.1222, found 478.1210 ; Elemental analysis: calculated for $[C_{25}H_{17}N_3O_7]$ C 63.69 H 3.63 N 8.91, found C 63.91 H 3.73 N 8.75.

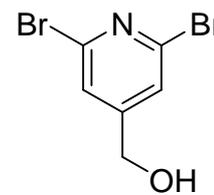
Methyl 2,6-dibromoisonicotinate 62

Citrazinic acid (2.84 g, 18.3 mmoles) and $POBr_3$ (16.27 g, 56.7 mmoles) were crushed with a pestle in a mortar. The mixture was placed in a flask which was then heated at $175^\circ C$ for 1 hour under a nitrogen atmosphere. The black mixture was then cooled to $0^\circ C$ with an ice bath and anhydrous MeOH (65 mL) was slowly added dropwise. The mixture was then stirred at room temperature overnight. Water was added, followed by a saturated aqueous solution of sodium carbonate. The mixture was extracted three times with DCM. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: *n*-heptane/EtOAc: 8/2). 3.44 g (64%) of a white solid were collected. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.00 (s, 2H), 3.97 (s, 3H, CH_3) ; ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 162.4, 141.11, 141.07, 126.3, 53.1 ; ESI-MS: calculated for $[C_7H_5Br_2NO_2+H]^+$ 295.8745, found 295.9951 ; Elemental analysis: calculated for $[C_7H_5Br_2NO_2]$ C 28.51 H 1.71 N 4.75, found C 29.24 H 2.17 N 4.62.

N.B.: Since we developed this preparation, an other procedure has been reported in the literature.⁴⁰

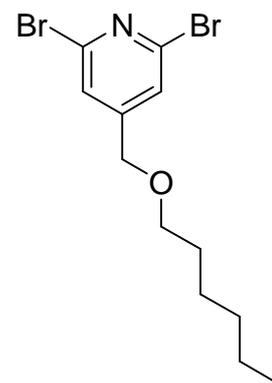
2,6-Dibromo-4-(hydroxymethyl)pyridine 63

This product was prepared according to a recently reported preparation.⁴⁰ Analyses (TLC, 1H and ^{13}C NMR) were in agreement with the reported data.

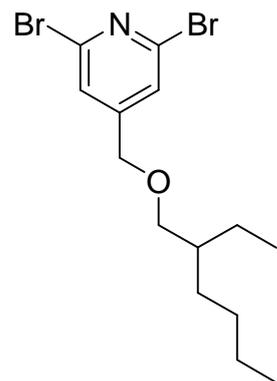


2,6-Dibromo-4-(hexoxymethyl)pyridine 64a

This product was prepared according to a recently reported preparation.⁴⁰ Triflic anhydride (127 μL , 0.75 mmoles) was charged in a flask containing anhydrous DCM (1 mL) under a nitrogen atmosphere and cooled to $0^\circ C$ with an ice bath. A solution of 2,6-dibromo-4-(hydroxymethyl)pyridine **63** (200 mg, 0.75 mmoles) and triethylamine (94 μL , 0.67 mmoles) in anhydrous DCM (4 mL) was slowly added. The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred for 1 hour. 1-hexanol (2 mL, 15.9 mmoles) was added and the reaction mixture as stirred for an additional hour. Triethylamine (0.6 mL) was then added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue was poured onto water (5-10 mL). The mixture was extracted with DCM. The organic layer was dried over sodium sulfate and the residue was purified by Flash chromatography on silica



(Eluent: *n*-heptane \rightarrow 50%DCM). 206 mg (78%) of a colorless oil were collected. Analyses (TLC, 1H and ^{13}C NMR) were in agreement with the reported data.



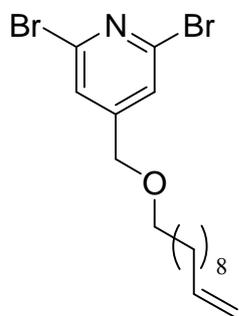
2,6-dibromo-4-((2-ethylhexyloxy)methyl)pyridine 64b

This product was prepared according to a recently reported preparation.⁴⁰ Triflic anhydride (127 μL , 0.75 mmoles) was charged in a flask containing anhydrous DCM (1 mL) under a nitrogen atmosphere and cooled to $0^\circ C$ with an ice bath. A solution of 2,6-

dibromo-4-(hydroxymethyl)pyridine **63** (200 mg, 0.75 mmoles) and triethylamine (94 μL , 0.67 mmoles) in anhydrous DCM (4 mL) was slowly added. The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred for 1 hour. 2-ethylhexanol (2.3 mL, 15.0 mmoles) was added and the reaction mixture as stirred for an additional hour. Triethylamine (0.6 mL) was then added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue was poured onto water (5-10 mL). The mixture was extracted with DCM. The organic layer was dried over sodium sulfate and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: *n*-heptane/DCM: 95/5 \rightarrow DCM). 250 mg (88%) of a colorless oil were collected. R_f (DCM) \approx 0.75 ; ^1H NMR (CDCl_3): 7.39 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.37 (d, $J=5.6$, 2H), 1.56-1.25 (m, 9H), 0.90-0.84 (m, 6H) ; ^{13}C NMR (CDCl_3): 153.7, 140.7, 124.7, 74.1, 69.9, 39.7, 30.5, 29.0, 23.8, 23.0, 14.1, 11.1 ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{NO}+\text{Li}]^+$ 386.0125, found 386.0133.

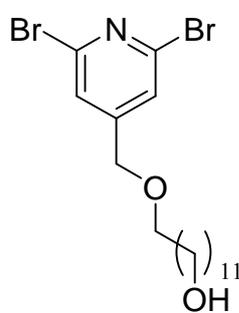
2,6-dibromo-4-((undec-10-enyloxy)methyl)pyridine **64c**

This product was prepared according to a recently reported preparation.⁴⁰ Triflic anhydride (127 μL , 0.75 mmoles) was charged in a flask containing anhydrous DCM (1 mL) under a nitrogen atmosphere and cooled to 0°C with an ice bath. A solution of 2,6-dibromo-4-(hydroxymethyl)pyridine **63** (200 mg, 0.75 mmoles) and triethylamine (94 μL , 0.67 mmoles) in anhydrous DCM (4 mL) was slowly added. The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred for 1 hour. 10-Undecen-1-ol (3.02 mL, 15.0 mmoles) was added and the reaction mixture as stirred for an additional hour. Triethylamine (0.6 mL) was then added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue was poured onto water (5-10 mL). The mixture was extracted with DCM. The organic layer was dried over sodium sulfate and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: *n*-heptane \rightarrow *n*-heptane/DCM: 1/1). 286 mg (91%) of a colorless oil were collected. ^1H NMR (CDCl_3): 7.39 (s, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.99-4.89 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.48 (t, $J=6.4$, 2H), 2.01 (q, $J=5.3$, 2H), 1.61 (qt, $J=5.5$, 2H), 1.37-1.27 (m, 12H) ; ^{13}C NMR (CDCl_3): 153.6, 140.7, 139.0, 124.7, 114.0, 71.5, 69.6, 33.7, 29.5, 29.4, 29.33, 29.31, 29.0, 28.8, 26.0 ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{NO}+\text{H}]^+$ 420.0356, found 420.0380.



12-((2,6-dibromopyridin-4-yl)methoxy)dodecan-1-ol **64d**

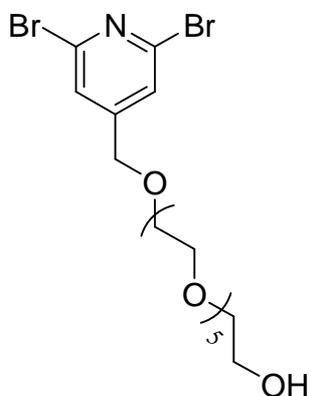
This product was prepared according to a recently reported preparation.⁴⁰ Triflic anhydride (127 μL , 0.75 mmoles) was charged in a flask containing anhydrous DCM (1 mL) under a nitrogen atmosphere and cooled to 0°C with an ice bath. A solution of 2,6-dibromo-4-(hydroxymethyl)pyridine **63** (200 mg, 0.75 mmoles) and triethylamine (94 μL , 0.67 mmoles) in anhydrous DCM (4 mL) was slowly added. The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred for 1 hour. 1,12-dodecanediol (3.0 g, 15.0 mmoles) was added and the reaction mixture as stirred for an additional hour. Triethylamine (0.6 mL) was then added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue was poured onto water (5-10 mL). The mixture was extracted with DCM. The organic layer was dried over sodium sulfate and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM \rightarrow 1%MeOH). 150 mg (45%) of an oil were collected. R_f (DCM) \approx 0.15 ; ^1H NMR (CDCl_3): 7.40 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.62 (t, $J=6.8$, 2H), 3.48 (t, $J=6.6$, 2H), 1.63-1.27 (m, 20H) ; ^{13}C NMR (CDCl_3): 153.6, 140.7, 124.8, 71.5, 69.7, 63.0,



32.7, 29.55, 29.50, 29.38, 29.36, 26.0, 25.7 ; ESI-MS: calculated for $[C_{18}H_{29}Br_2NO_2+H]^+$ 452.0623, found 452.2574.

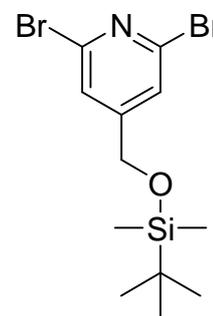
1-(2,6-dibromopyridin-4-yl)-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-ol 64e

This product was prepared according to a recently reported preparation.⁴⁰ Triflic anhydride (127 μ L, 0.75 mmoles) was charged in a flask containing anhydrous DCM (1 mL) under a nitrogen atmosphere and cooled to 0°C with an ice bath. A solution of 2,6-dibromo-4-(hydroxymethyl)pyridine **63** (200 mg, 0.75 mmoles) and triethylamine (94 μ L, 0.67 mmoles) in anhydrous DCM (4 mL) was slowly added. The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred for 1 hour. Hexa-ethyleneglycol (3.7 mL, 15.0 mmoles) was added and the reaction mixture as stirred for an additional hour. Triethylamine (0.6 mL) was then added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue was poured onto water (5-10 mL). The mixture was extracted with DCM. The organic layer was dried over sodium sulfate and the residue was purified by Flash chromatography on neutral alumina (Eluent: DCM \rightarrow 1%MeOH). 296 mg (74%) of an oil were collected. R_f (alumina, DCM/MeOH: 95/5) \approx 0.8 ; 1H NMR ($CDCl_3$): 7.41 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.68-3.55 (m, 24H) ; ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 153.3, 140.6, 124.8, 72.4, 70.5, 70.44, 70.41, 70.37, 70.1, 70.0, 61.5 ; ESI-MS: calculated for $[C_{18}H_{29}Br_2NO_7+H]^+$ 532.0369, found 532.2461.



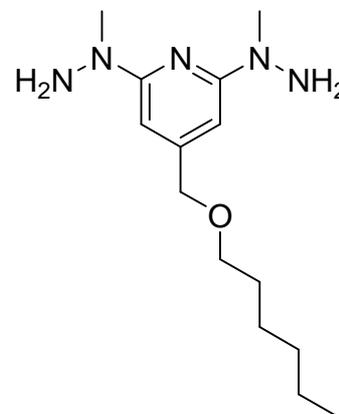
2,6-dibromo-4-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)pyridine 64f

2,6-Dibromo-4-(hydroxymethyl)pyridine **63** (225 mg, 0.84 mmoles) was dissolved in anhydrous DCM (7.3 mL) under a nitrogen atmosphere and cooled to 0°C with an ice bath. DMAP (113 mg, 0.93 mmoles) was added. After 5 minutes, *tert*-butyldimethylsilylchloride (140 mg, 0.93 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was then washed twice with water. The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent was removed in vacuo. 308 mg (96%) of a colorless liquid were isolated. R_f (DCM) \approx 0.8 ; 1H NMR ($CDCl_3^*$): 7.37 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H) ; ^{13}C NMR ($CDCl_3^*$): 156.1, 140.5, 123.9, 62.4, 25.7, 18.2, -5.5 ; HR-ESI-MS: calculated for $[C_{12}H_{19}Br_2NOSi+H]^+$ 381.9655, found 381.9628.



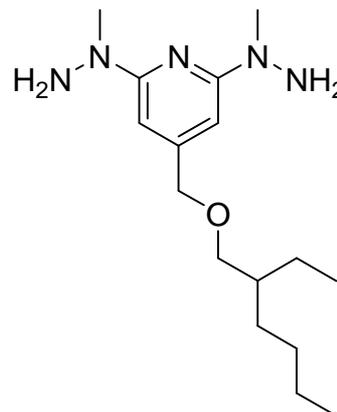
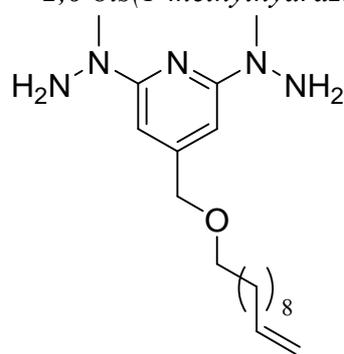
4-(hexyloxymethyl)-2,6-bis(1-methylhydrazinyl)pyridine 65a

2,6-Dibromo-4-(hexoxymethyl)pyridine **64a** (136 mg, 0.39 mmoles) and methylhydrazine (5 mL) were heated at reflux overnight under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in $CHCl_3$ and K_2CO_3 was added. The mixture was filtered and concentrated in vacuo. This quantitative oily product was directly used in the next step. 1H NMR ($CDCl_3$): 6.17 (s, 2H, CH), 4.38 (s, 2H, CH_2O), 4.08 (br, 4H, NH_2), 3.46 (t, $J=6.6$, 2H, OCH_2CH_2), 3.20 (s, 6H, NCH_3), 1.61 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 6H), 0.88 (t, $J=6.4$, 3H, CH_2CH_3) ; ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 160.5, 150.7, 93.8, 72.3, 70.8, 41.0, 31.6, 29.7, 25.8, 22.6, 14.0.



4-((2-ethylhexyloxy)methyl)-2,6-bis(1-methylhydrazinyl)pyridine 65b

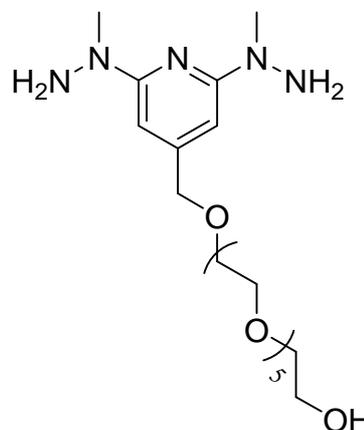
2,6-dibromo-4-((2-ethylhexyloxy)methyl)pyridine **64b** (86 mg, 0.227 mmoles) and methylhydrazine (3 mL) were heated at reflux overnight under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CHCl_3 and K_2CO_3 was added. The mixture was filtered and concentrated in vacuo. This quantitative oily product was directly used in the next step. ^1H NMR (CDCl_3^*): 6.16 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.21 (br, 4H), 3.34 (d, $J=6.0$, 2H), 3.21 (s, 6H, NCH_3), 1.56-1.27 (m, 9H), 0.90-0.86 (m, 6H) ; ^{13}C NMR (CDCl_3^*): 160.1, 151.3, 93.5, 73.5, 72.4, 41.0, 39.7, 30.6, 29.1, 23.9, 23.1, 14.1, 11.1.


2,6-bis(1-methylhydrazinyl)-4-((undec-10-enyloxy)methyl)pyridine 65c


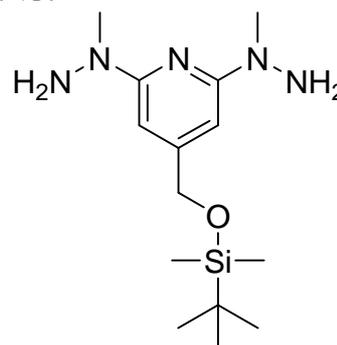
2,6-dibromo-4-((undec-10-enyloxy)methyl)pyridine **64c** (80 mg, 0.19 mmoles) and methylhydrazine (2.5 mL) were heated at reflux overnight under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CHCl_3 and K_2CO_3 was added. The mixture was filtered and concentrated in vacuo. This quantitative oily product was directly used in the next step. ^1H NMR (CDCl_3^*): 6.17 (s, 2H), 5.80 (m, 1H), 5.01-4.90 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.09 (br, 4H), 3.45 (t, $J=6.6$, 2H), 3.20 (s, 6H), 2.02 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 12H) ; ^{13}C NMR (CDCl_3^*): 160.5, 150.7, 139.1, 114.1, 93.7, 72.3, 70.8, 41.0, 33.7, 29.7, 29.5, 29.42, 29.37, 29.1, 28.9, 26.2.

1-(2,6-bis(1-methylhydrazinyl)pyridin-4-yl)-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-ol 65e

1-(2,6-dibromopyridin-4-yl)-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-ol **64e** (236 mg, 0.44 mmoles) and methylhydrazine (5.7 mL) were heated at reflux overnight under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CHCl_3 and K_2CO_3 was added. The mixture was filtered and concentrated in vacuo. This quantitative oily product was directly used in the next step. ^1H NMR (CDCl_3): 6.15 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.90 (br, 4H), 3.68-3.53 (m, 25H), 3.16 (s, 6H, CH_3) ; ^{13}C NMR (CDCl_3): 160.4, 150.1, 93.7, 93.6, 72.5, 72.4, 70.4, 70.35, 70.33, 70.28, 70.0, 69.5, 61.3, 40.8.


4-((tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-2,6-bis(1-methylhydrazinyl)pyridine 65f

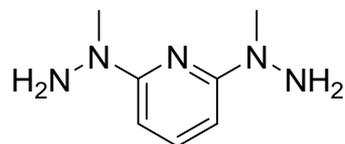
2,6-dibromo-4-((tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)pyridine **64f** (28 mg, 0.073 mmoles) and methylhydrazine (1.2 mL) were heated at reflux overnight under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CHCl_3 and K_2CO_3 was added. The mixture was filtered and concentrated in vacuo. This quantitative white solid was directly used in the next step. ^1H NMR (CDCl_3^*): 6.17 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.01 (br, 4H), 3.20



(s, 6H, NCH₃), 0.95 (s, 9H), 0.10 (s, 6H) ; ¹³C NMR (CDCl₃*) : 160.4, 153.7, 92.6, 64.5, 41.1, 25.9, 18.4, -5.3.

2,6-bis(1-methylhydrazinyl)pyridine

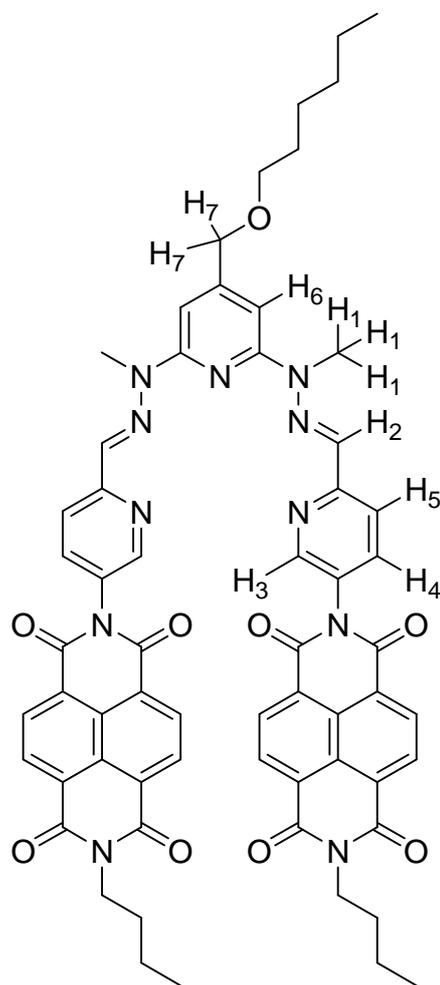
2,6-dibromopyridine (200 mg, 0.84 mmoles) and methylhydrazine (11 mL) were heated at reflux overnight under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CHCl₃ and K₂CO₃ was added. The mixture was filtered and concentrated in vacuo. This quantitative crude product was directly used in the next step. ¹H NMR (CDCl₃): 7.36 (t, J=8.2, 1H), 6.18 (d, J=8.4, 2H), 4.09 (br, 4H, NH₂), 3.21 (s, 6H, CH₃) ; ¹³C NMR (CDCl₃): 160.2, 138.9, 95.3, 41.0.

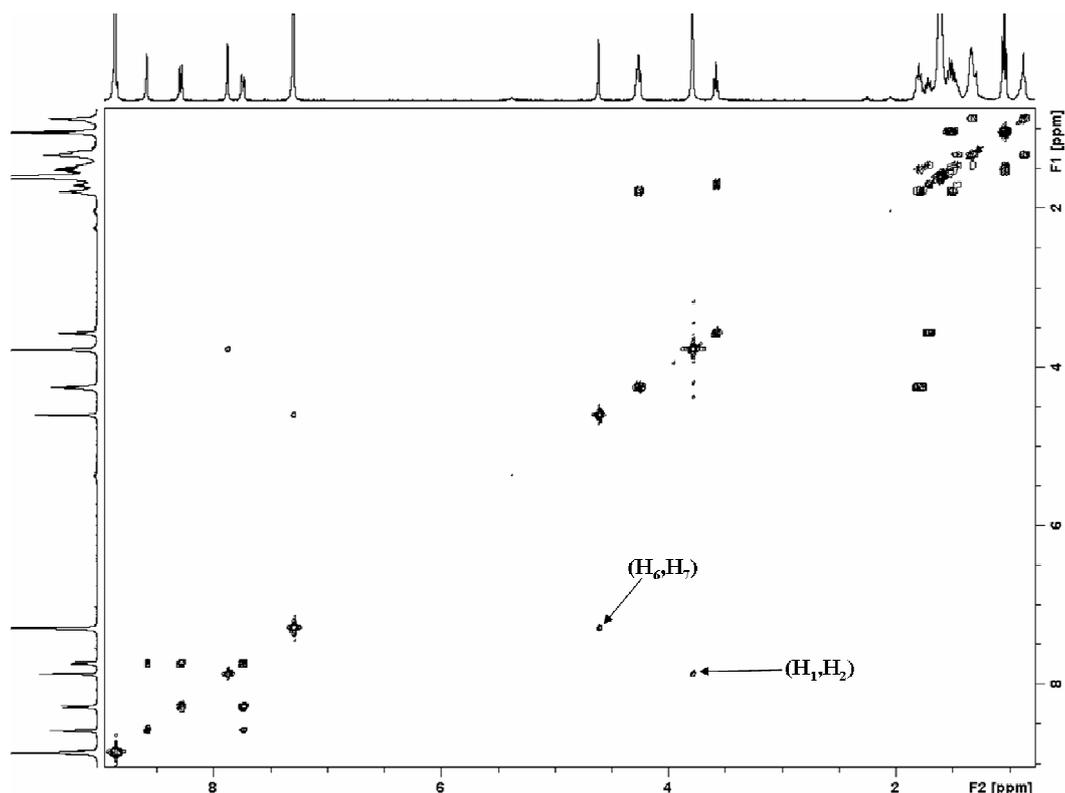


43a

61a (50 mg, 0.117 mmoles) was charged in a flask under a nitrogen atmosphere. A solution of the freshly prepared 4-(hexyloxymethyl)-2,6-bis(1-methylhydrazinyl)pyridine **65a** (0.058 mmoles) in CHCl₃ (5 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed in vacuo and the residue was recrystallised in a mixture CHCl₃-Et₂O. A second recrystallisation using a CHCl₃-MeOH mixture was carried out. After drying in vacuum, 22 mg (35%) were collected. ¹H NMR (CDCl₃*) : 8.83 (br, 8H, NDI), 8.56 (s, 2H, H₃), 8.26 (d, J=8.4, 2H, H₅), 7.85 (s, 2H, H₂), 7.71 (dd, J=8.4, J=1.6, 2H, H₄), 7.27 (s, 2H, H₆), 4.58 (s, 2H, H₇), 4.23 (t, J=7.4, 4H, NCH₂), 3.75 (s, 6H, H₁), 3.55 (t, J=6.4, 2H), 1.78-1.26 (m, 16H), 1.01 (t, J=8.0, 6H), 0.84 (m, 3H) ; ¹³C NMR (CDCl₃*) : 162.9, 162.7, 155.9, 155.8, 151.7, 148.8, 136.5, 133.6, 131.6, 131.0, 129.8, 127.2, 127.1, 126.9, 126.4, 119.6, 100.2, 72.2, 70.8, 40.9, 31.7, 30.20, 30.18, 29.8, 25.9, 22.6, 20.3, 14.0, 13.8 ; HR-ESI-MS: calculated for [C₆₂H₅₇N₁₁O₉+H]⁺ 1100.4413, found 1100.4487.

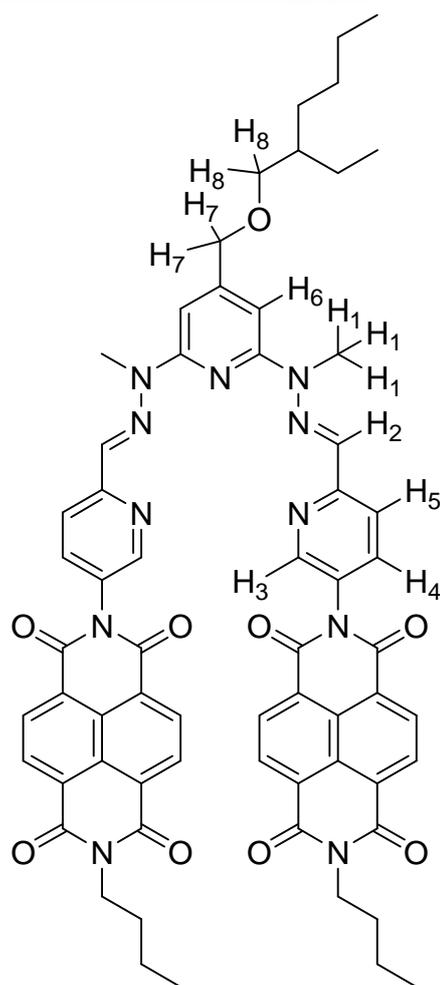
COSY (CDCl₃*):

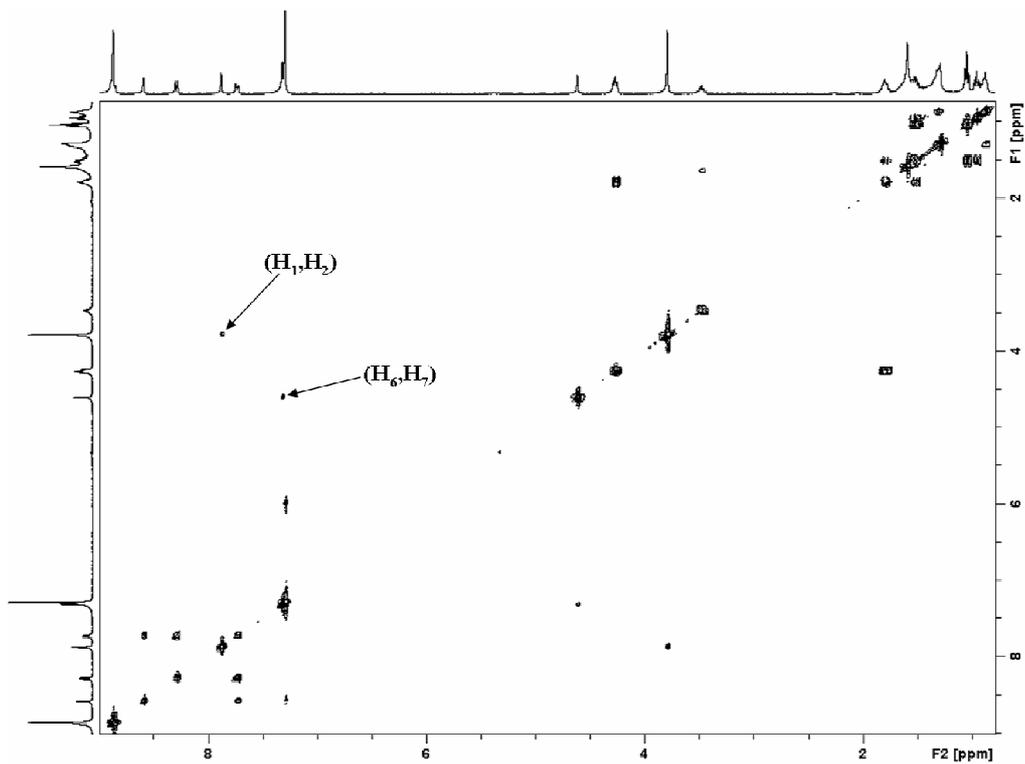


**43b**

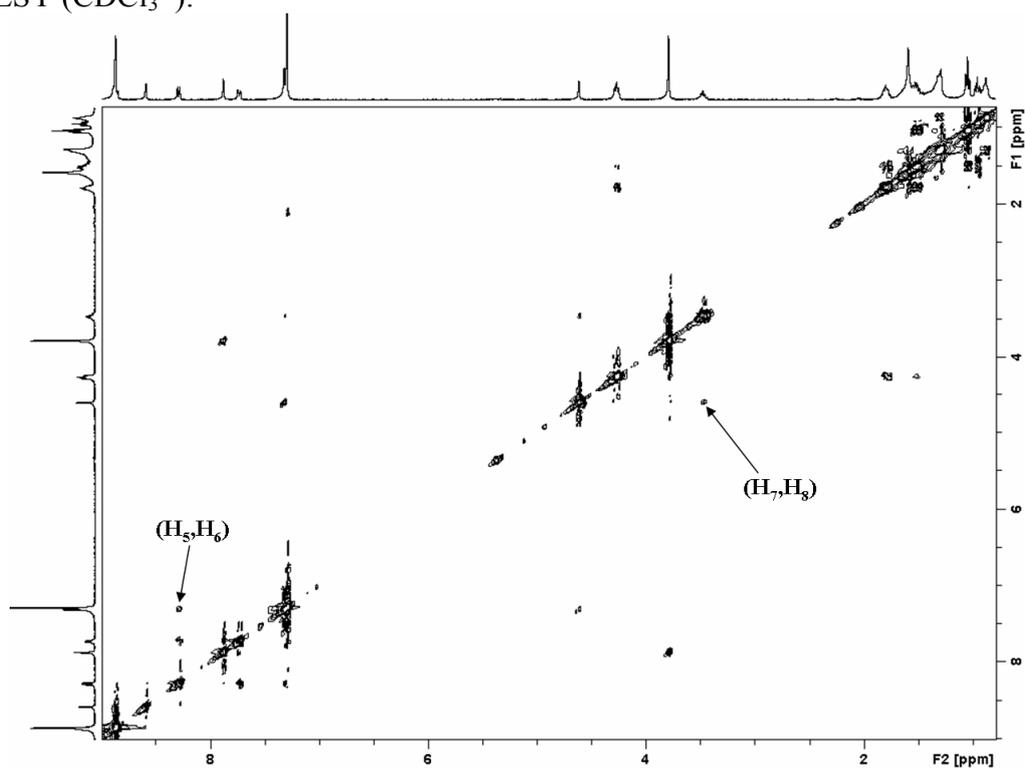
4-((2-ethylhexyloxy)methyl)-2,6-bis(1-methylhydrazinyl)pyridine **65b** (0.227 mmoles) was dissolved in CHCl_3 (20 mL) under a nitrogen atmosphere. **61a** (194 mg, 0.454 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 days. The solvent was removed in vacuo and the residue was recrystallised in Et_2O . 231 mg (90%) of a brown solid sparingly soluble were collected. ^1H NMR (CDCl_3^*): 8.85 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.82 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.56 (dd, $J=2.4$, $J=0.4$, 2H, H_3), 8.26 (d, $J=8.4$, 2H, H_5), 7.85 (s, 2H, H_2), 7.70 (dd, $J=8.4$, $J=2.4$, 2H, H_4), 7.28 (m, 2H, H_6), 4.58 (s, 2H, H_7), 4.24 (t, $J=7.6$, 4H, NCH_2), 3.76 (s, 6H, H_1), 3.44 (m, 2H, H_8), 1.76 (m, 4H), 1.61-1.26 (m, 13H), 1.01 (t, $J=7.4$, 6H), 0.92 (t, $J=7.4$, 3H), 0.84 (t, $J=7.0$, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3^*): 162.9, 162.7, 155.9, 155.8, 152.0, 148.8, 136.5, 133.6, 131.7, 131.0, 129.7, 127.2, 127.0, 126.9, 126.3, 119.6, 100.1, 93.8, 73.5, 72.4, 40.9, 39.9, 30.7, 30.2, 29.2, 24.1, 23.1, 20.4, 14.2, 13.9, 11.3; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{64}\text{H}_{61}\text{N}_{11}\text{O}_9+\text{H}]^+$ 1128.4726, found 1128.4794; Elemental analysis: calculated for $[\text{C}_{64}\text{H}_{61}\text{N}_{11}\text{O}_9]$ C 68.13 H 5.45 N 13.66, found C 67.91 H 5.65 N 13.57.

COSY (CDCl_3^*):





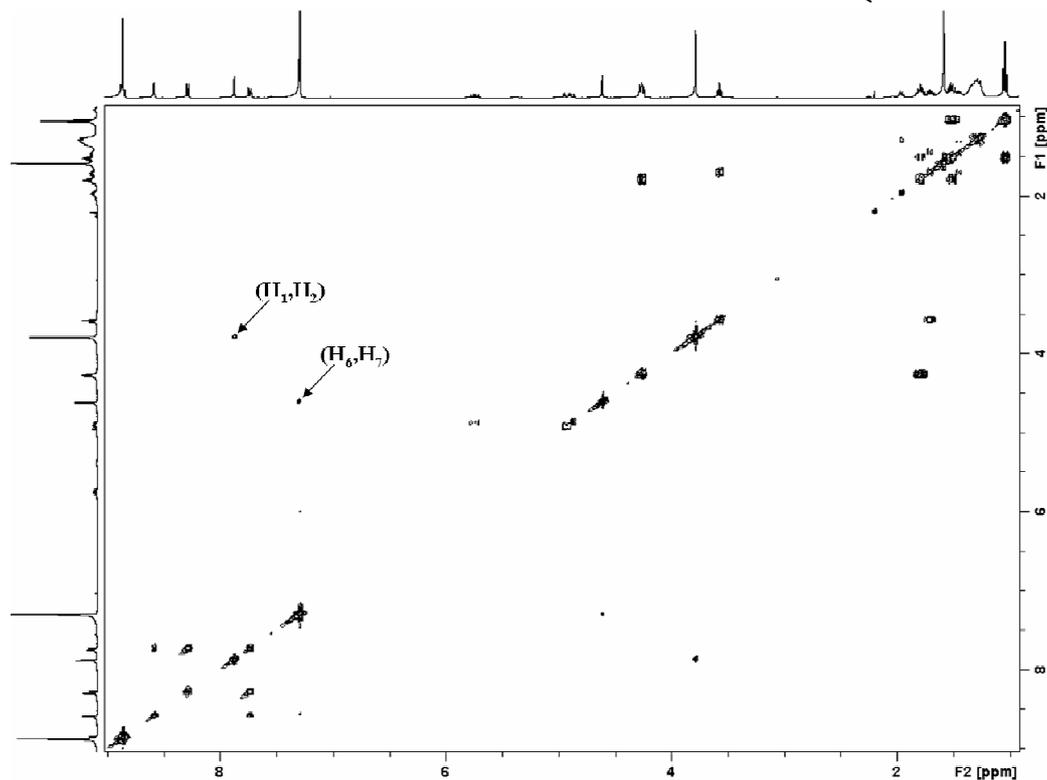
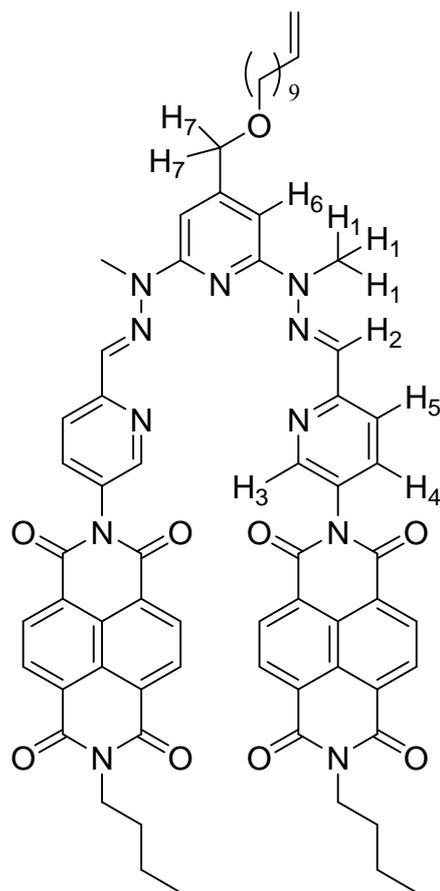
ROESY (CDCl₃*):



43c

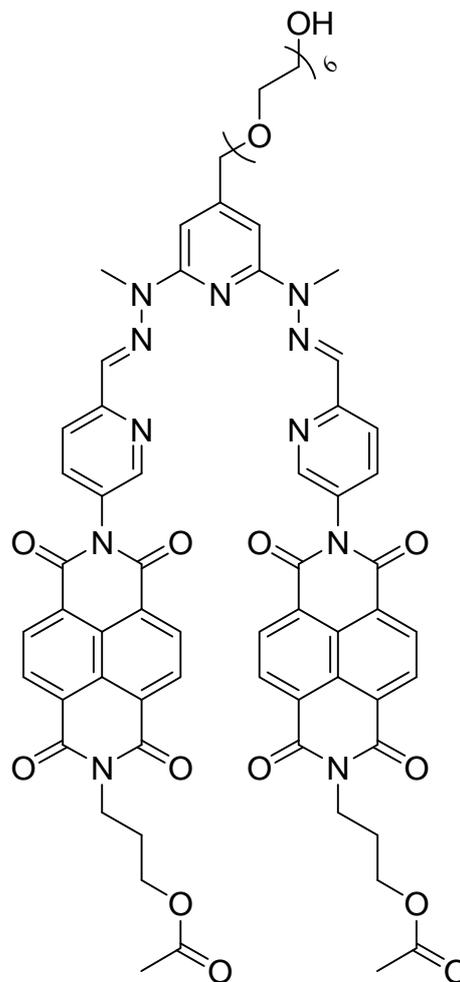
2,6-bis(1-methylhydrazinyl)-4-((undec-10-enyloxy)methyl)pyridine **65c** (0.19 mmoles) was dissolved in CHCl_3 (17 mL) under a nitrogen atmosphere. **61a** (163 mg, 0.38 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The solvent was removed in vacuo and the residue was recrystallised in Et_2O . 180 mg (81%) were collected. ^1H NMR (CDCl_3^*): 8.85 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.82 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.56 (d, $J=2.4$, 2H, H_3), 8.26 (d, $J=8.4$, 2H, H_5), 7.85 (s, 2H, H_2), 7.71 (dd, $J=8.4$, $J=2.4$, 2H, H_4), 7.27 (m, 2H, H_6), 5.71 (m, 1H), 4.93-4.84 (m, 2H), 4.58 (s, 2H, H_7), 4.23 (t, $J=7.6$, 4H, NCH_2), 3.76 (s, 6H, H_1), 3.55 (t, $J=6.6$, 2H), 1.96-1.23 (m, 24H), 1.01 (t, $J=7.2$, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3^*): 162.9, 162.6, 155.9, 155.8, 151.8, 148.8, 139.2, 136.6, 133.7, 131.6, 131.0, 129.8, 127.3, 127.1, 126.9, 126.4, 119.6, 114.0, 100.2, 72.2, 70.9, 41.0, 33.8, 30.23, 30.13, 29.8, 29.6, 29.54, 29.50, 29.1, 28.9, 26.3, 20.4, 13.7; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{67}\text{H}_{65}\text{N}_{11}\text{O}_9+\text{H}]^+$ 1168.5039, found 1168.4954, $[\text{C}_{67}\text{H}_{65}\text{N}_{11}\text{O}_9+\text{Li}]^+$ 1174.5127, found 1174.5034.

COSY (CDCl_3^*):

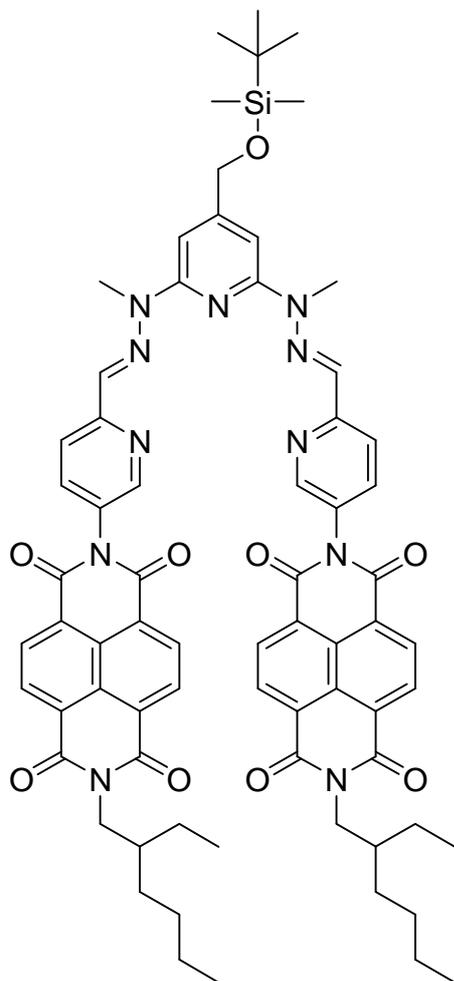


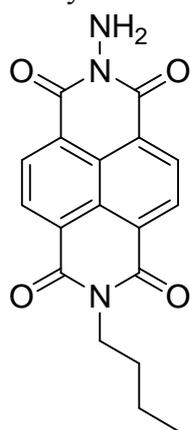
43d

1-(2,6-bis(1-methylhydrazinyl)pyridin-4-yl)-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-ol **65e** (0.444 mmoles) was dissolved in CHCl_3 (39 mL) under a nitrogen atmosphere. **61d** (419 mg, 0.888 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 days. The solvent was removed in vacuo and the residue was recrystallised in DCM/ Et_2O mixtures. 490 mg (81%) of a black-purple solid were collected. ^1H NMR (CDCl_3^*): 8.85 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.82 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.56 (d, $J=2.8$, 2H), 8.26 (d, $J=8.4$, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.75 (dd, $J=8.4$, $J=2.4$, 2H), 7.26 (br, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.34 (t, $J=7.2$, 4H), 4.22 (t, $J=6.2$, 4H), 3.75-3.56 (m, 31H), 2.15 (qt, $J=6.7$, 4H), 2.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3^*): 171.0, 162.8, 162.7, 155.8, 155.7, 151.2, 148.8, 136.6, 133.7, 131.6, 131.2, 129.8, 127.1, 127.0, 126.9, 126.5, 119.7, 119.6, 72.6, 72.5, 70.60, 70.55, 70.48, 70.46, 70.44, 70.43, 70.40, 70.36, 70.1, 69.7, 62.1, 61.6, 38.1, 30.2, 27.3, 20.9; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{70}\text{H}_{69}\text{N}_{11}\text{O}_{19}+\text{H}]^+$ 1368.4849, found 1368.4928, $[\text{C}_{70}\text{H}_{69}\text{N}_{11}\text{O}_{19}+\text{Li}]^+$ 1374.4927, found 1374.5029.


43e

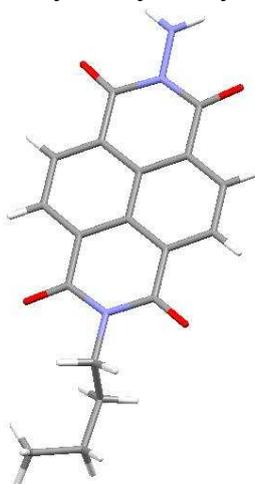
4-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)-2,6-bis(1-methylhydrazinyl)pyridine **65f** (0.073 mmoles) was dissolved in CHCl_3 (7 mL) under a nitrogen atmosphere. **61b** (71 mg, 0.147 mmoles) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 days. The solvent was removed in vacuo and the residue was recrystallised in Et_2O . ^1H NMR (CDCl_3^*): 8.83 (d, $J=7.2$, 4H, *NDI*), 8.81 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.55 (d, $J=2.0$, 2H), 8.24 (d, $J=8.8$, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.71 (dd, $J=8.4$, $J=2.0$, 2H), 7.26 (m, 2H), 4.81 (s, 2H, CH_2O), 4.16 (m, 4H, NCH_2), 3.73 (s, 6H, NCH_3), 1.96 (m, 2H, *CH*), 1.43-1.25 (m, 16H), 1.02 (s, 9H), 0.95 (t, $J=7.4$, 6H), 0.89 (t, $J=6.8$, 6H), 0.17 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3^*): 163.0, 162.8, 155.7, 155.5, 154.6, 148.5, 136.7, 133.1, 131.6, 131.1, 129.8, 127.2, 127.1, 126.9, 126.3, 119.6, 98.7, 64.2, 44.7, 37.9, 30.7, 30.2, 28.6, 26.0, 24.1, 23.0, 18.4, 14.1, 10.6, -5.3; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{70}\text{H}_{75}\text{N}_{11}\text{O}_9\text{Si}+\text{Li}]^+$ 1248.5674, found 1248.5678.



Hydrazide of **18a**


The procedure was inspired from literature.^{41, 42} **18a** (300 mg, 0.93 mmoles) was dissolved in anhydrous DMF (5 mL). Hydrazine monohydrate (45 μ L, 0.93 mmoles) was slowly added. The reaction mixture became viscous. After 1 hour, the orange solid formed was filtered off and dried in the vacuum oven at 40°C overnight. 245 mg (78%) were collected. ¹H NMR (CDCl₃): 8.80 (d, J=7.6, 2H, *NDI*), 8.77 (d, J=8.0, 2H, *NDI*), 5.57 (s, 2H, NH₂), 4.21 (t, J=7.6, 2H, NCH₂), 1.73 (qt, J=7.6, 2H, NCH₂CH₂), 1.46 (st, J=7.5, 2H, CH₂CH₃), 0.99 (t, J=7.2, 3H, CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): 162.6, 159.7, 131.3, 131.0, 127.1, 126.8, 125.8, 125.4, 40.8, 30.2, 20.3, 13.8; ESI-MS: calculated for [C₁₈H₁₅N₃O₄+H]⁺ 338.1141, found 338.1230.

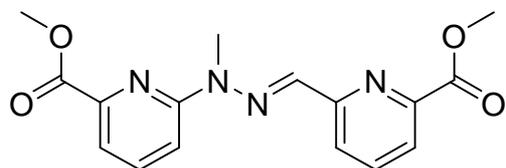
Slow diffusion of diisopropylether into a CHCl₃ solution of the product gave single crystals analysed by X-ray crystallography:



Chemical Formula	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₄
M (g.mol ⁻¹)	337.33
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	monoclinic
Space group	P21
a (Å)	4.8410(3)
b (Å)	7.8260(6)
c (Å)	19.8550(13)
α (°)	90.00
β (°)	94.603(5)
γ (°)	90.00
V (Å ³)	749.79(9)
Z	4
Density D _c (g.cm ⁻³)	1.162
μ (mm ⁻¹)	0.079
F (000)	272
Goodness-of-fit on F ²	1.162
Number of data measured	3203
Number of data with I > 2σ(I)	2126
Number of variables	226
Final R ₁ , wR ₂ [I > 2σ(I)]	0.1253, 0.2109
R ₁ , wR ₂ (all data)	0.1853, 0.2392

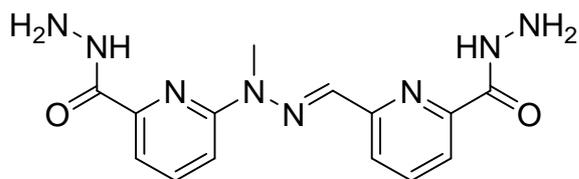
(E)-methyl 6-((2-(6-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)picolinate
66

The procedure was inspired from literature.⁴³ **4-Me** (33 mg, 0.12 mmoles) was dissolved in anhydrous methanol (0.5 mL) at 0°C (ice bath) under a nitrogen atmosphere. A solution of KOH (36 mg, 0.64 mmoles) in MeOH (0.5 mL) was added, followed by a solution of iodine (81 mg, 0.32 mmoles) in MeOH (0.5 mL). The red-brown mixture was stirred at 0°C for 1 hour. 0.45 mL of a saturated solution of NaHSO₃ was added. The reaction mixture turned yellow. Water and DCM were added. The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent was removed in vacuo. 30 mg (75%) of solid was collected. ¹H NMR (CDCl₃): 8.22 (d, J=8.0, 1H), 8.05 (d, J=8.0, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.86 (t, J=8.0, 1H), 7.74 (t, J=8.0, 1H), 7.67 (d, J=6.4, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃): 165.8, 165.6, 157.0, 155.5, 147.5, 145.4, 138.2, 137.2, 135.2, 124.2, 122.6, 118.0, 113.9, 53.1, 52.6, 30.2; HR-ESI-MS: calculated for [C₁₆H₁₆N₄O₄+Li]⁺ 335.1326, found 335.1350.



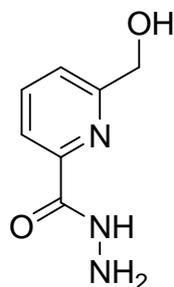
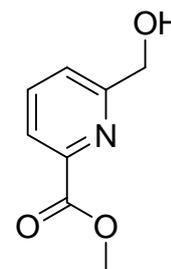
(E)-6-((2-(6-(hydrazinecarbonyl)pyridin-2-yl)-2-methylhydrazono)methyl)picolinohydrazide
67

66 (25 mg, 0.076 mmoles) was charged in a flask. Hydrazine monohydrate (0.25 mL) was added and the reaction mixture was heated at 50°C for 3-4 hours. The reaction was monitored by LC/MS. Filtration and washing with MeOH gave a sparingly soluble solid (quantitative). ¹H NMR (d₆-dmsO): 9.94 (br, 1H, NH), 9.79 (br, 1H, NH), 8.21 (d, J=7.2, 1H), 8.00 (t, J=7.8, 1H), 7.95-7.85 (m, 4H), 7.54 (d, J=6.8, 1H), 4.58 (br, 4H, NH₂), 3.77 (s, 3H, NCH₃); ¹³C NMR (d₆-dmsO): 162.6, 162.4, 155.7, 153.5, 149.4, 147.4, 139.0, 138.0, 135.1, 121.3, 120.5, 114.3, 112.2, 29.9 (NCH₃); HR-ESI-MS: calculated for [C₁₄H₁₆N₈O₂+H]⁺ 329.1469, found 329.1433.



Methyl 6-(hydroxymethyl)picolinate
68

This product was prepared according to a reported preparation.⁴⁴ Analyses (¹H and ¹³C NMR) were in agreement with the reported data.

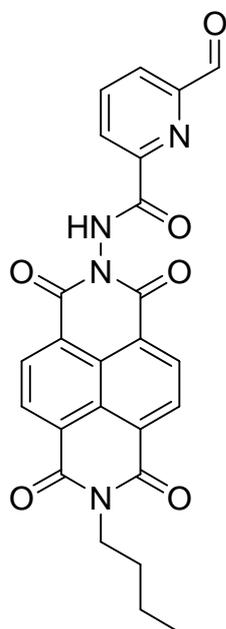
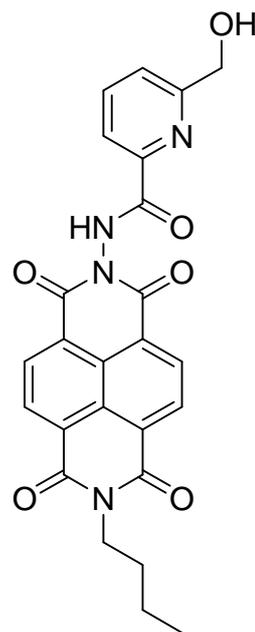


6-(hydroxymethyl)picolinohydrazide
69

Methyl 6-(hydroxymethyl)picolinate (100 mg, 0.60 mmoles) was poured into hydrazine monohydrate (2 mL) and the mixture was heated at 50°C for 3 hours under a nitrogen atmosphere. The solvent was then removed in vacuo. LC/MS analysis showed pure product, therefore the product was directly used in the next step. ESI-MS: calculated for [C₇H₉N₃O₂+H]⁺ 168.0773, found 168.1829.

70

6-(hydroxymethyl)picolinohydrazide **69** (50 mg, 0.30 mmoles) and **18a** (97 mg, 0.30 mmoles) were charged in a flask. Anhydrous DMF (1 mL) was added and the reaction mixture was heated at 120°C overnight under a nitrogen atmosphere. The solvent was then removed in vacuo and the residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→3%MeOH). 116 mg (82%) were collected. R_f (DCM/MeOH: 9/1) \approx 0.2 ; $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{OD}$: 10/1): 8.75 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 8.72 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 8.03 (d, $J=7.6$, 1H), 7.85 (t, $J=7.8$, 1H), 7.50 (d, $J=8.0$, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.15 (t, $J=7.4$, 2H, NCH_2), 3.25 (s, 2H), 1.68 (qt, $J=7.6$, 2H, NCH_2CH_2), 1.40 (st, $J=7.4$, 2H, CH_2CH_3), 0.93 (t, $J=7.4$, 3H, CH_2CH_3) ; $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{OD}$: 10/1): 163.3, 162.6, 161.0, 159.3, 147.1, 138.0, 131.6, 130.9, 127.1, 126.8, 126.7, 126.2, 124.1, 121.6, 64.2, 40.7, 30.0, 20.2, 13.6 ; ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6+\text{H}]^+$ 473.1461, found 473.4140.

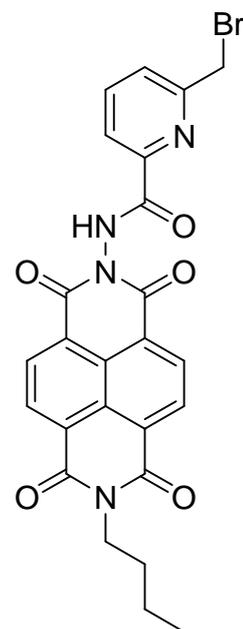

71

70 (20 mg, 0.042 mmoles) and Dess-Martin periodinane (22 mg, 0.051 mmoles) were charged in a flask. Anhydrous DCM (2.2 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 4-5 hours. DCM was added, followed by a saturated solution of NaHCO_3 and then $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (90 mg, 7-8 eq. with respect to Dess-Martin periodinane) and the mixture was vigorously stirred overnight. The organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO_3 , dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give a solid (quantitative). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3^*): 10.16 (s, 1H), 10.05 (s, 1H, *NH*), 8.85 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 8.81 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 8.48 (dd, $J=7.6$, $J=1.2$, 1H), 8.23 (dd, $J=7.6$, $J=1.2$, 1H), 8.16 (dt, $J=7.6$, $J=0.8$, 1H), 4.23 (t, $J=7.6$, 2H, NCH_2), 1.75 (qt, $J=7.6$, 2H, NCH_2CH_2), 1.47 (st, $J=7.5$, 2H, CH_2CH_3), 1.00 (t, $J=7.2$, 3H, CH_2CH_3) ; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3^*): 191.7, 162.6, 161.7, 160.9, 151.5, 148.4, 139.1, 131.9, 131.0, 127.5, 127.2, 127.0, 126.9, 126.1, 124.9, 40.9, 30.2, 20.3, 13.8 ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6+\text{Li}]^+$ 477.1381, found 477.1386.

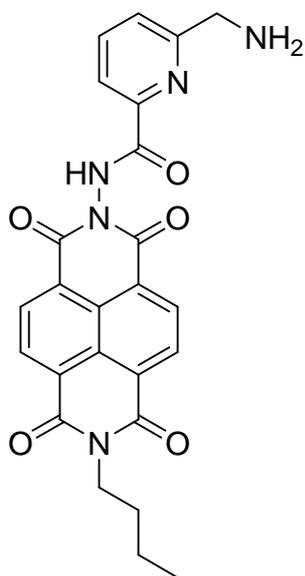
N.B.: The assignation of the *NH* was done using 2D COSY NMR and variable temperature $^1\text{H NMR}$ spectroscopy.

72

70 (50 mg, 0.11 mmoles) was poured into PBr_3 (1 mL) under a nitrogen atmosphere. Pyridine (10 μL) was added and the mixture was heated at 90°C overnight. The flask was cooled with an ice bath and the reaction mixture was quenched by addition of ice. DCM was added and the mixture was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: DCM→2%MeOH). 40 mg (71%) were collected. R_f (DCM/MeOH: 9/1) \approx 0.9 ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3^*): 10.01 (s, 1H, *NH*), 8.83 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 8.80 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 8.16 (d, $J=7.6$, 1H), 7.95 (t, $J=7.8$, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$, 1H), 4.62 (s, 2H, CH_2Br), 4.22 (t, $J=7.6$, 2H, NCH_2), 1.75 (qt, $J=7.6$, 2H, NCH_2CH_2), 1.47 (st, $J=7.4$, 2H,



CH_2CH_3), 1.00 (t, $J=7.2$, 3H, CH_2CH_3) ; ^{13}C NMR (CDCl_3^*): 162.6, 162.2, 160.9, 156.2, 147.6, 138.7, 131.9, 131.0, 127.4, 127.3, 127.0, 126.8, 126.3, 122.4, 40.9, 32.5, 30.2, 20.3, 13.8 ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_5+\text{Li}]^+$ 541.0694, found 541.0735.



73

72 (10 mg, 0.019 mmoles) was poured into a saturated solution of ammonia in MeOH (10 mL) cooled at 0°C with an ice bath. The reaction mixture, which turned yellow, was stirred for 1 hour at 0°C . The reaction was monitored by LC/MS. DCM and water were added. The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by Flash chromatography on silica (Eluent: $\text{DCM} \rightarrow 10\% \text{MeOH}$). 7 mg (79%) of a sparingly soluble solid were collected. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{OD}$: 9/1): 8.69 (d, $J=7.6$, 1H, *NDI*), 8.56 (d, $J=7.6$, 1H, *NDI*), 8.37 (d, $J=7.6$, 1H, *NDI*), 8.12 (d, $J=7.6$, 1H, *NDI*), 8.02 (d, $J=7.6$, 1H, *pyridine*), 7.93 (t, $J=7.6$, 1H, *pyridine*), 7.42 (d, $J=7.6$, 1H, *pyridine*), 4.48 (d, $J=17.2$, 1H), 4.16 (t, $J=7.6$, 2H, NCH_2), 4.05 (d, $J=17.2$, 1H), 1.69 (qt, $J=7.6$, 2H, NCH_2CH_2), 1.41 (st, $J=7.5$, 2H, CH_2CH_3), 0.94 (t, $J=7.2$, CH_2CH_3) ; ^{13}C NMR: the solubility of the product was too low to obtain a correct ^{13}C NMR spectrum ; ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5+\text{H}]^+$ 472.1621, found 472.3738.

N.B.: It is very surprising to observe four different peaks for the *NDI*. This may reflect a particular conformation which results in the total asymmetry of the molecule.

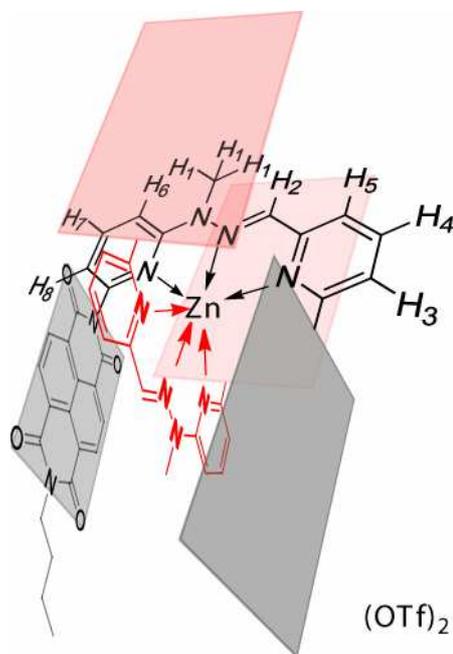
2. Metal complexes

a. 1st generation switchable molecular tweezer and derivatives

Zn.**29**₂

Anhydrous $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (25 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 1.5 μmoles) was added to a 5 mM solution of the **29** (2.559 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4): 8.74-8.70 (m, 4H), 8.40-8.24 (m, 6H), 7.60 (dd, $J=8.0$, $J=1.2$, 1H), 7.46 (dd, $J=7.6$, $J=0.8$, 1H), 7.20 (d, $J=7.6$, 1H), 6.83 (d, $J=8.4$, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.13 (m, 4H, NCH_2), 1.68 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.99 (m, 6H, CH_2CH_3), 0.64 (s, 3H, NCH_3).

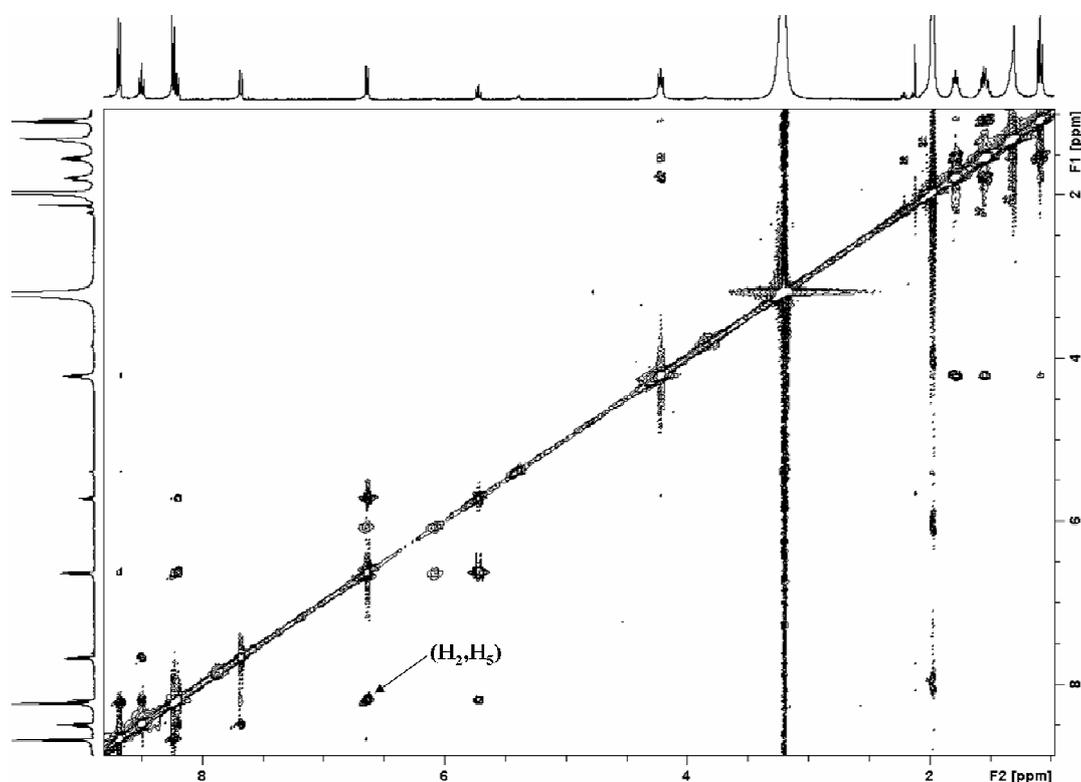
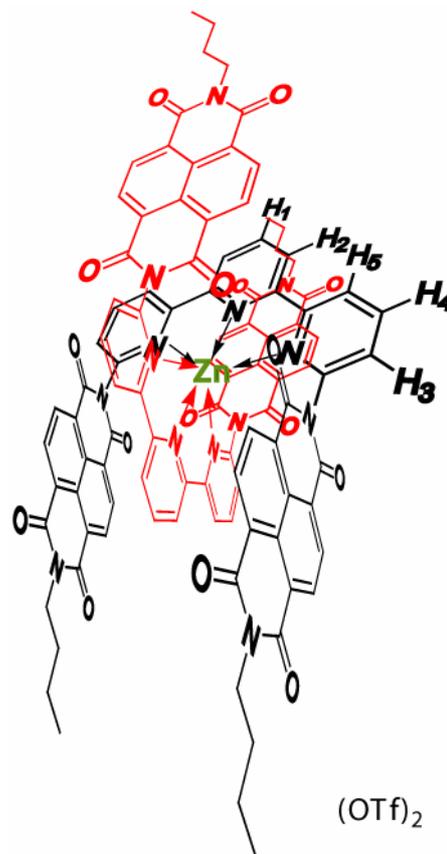
Note that, for clarity reasons, not all NDI units are drawn. Those not drawn are represented by a rectangle.



Zn.37₂

Anhydrous Zn(OTf)₂ (25 μL of a 60 mM solution in CD₃CN, 1.5 μmoles) was added to a suspension of **37** (2.622 mg, 3 μmoles) in CD₃CN (0.6 mL). ¹H NMR (CD₃CN): 8.65 (d, J=7.6, 4H, *NDI*), 8.47 (t, J=7.8, 2H, H₄), 8.21 (d, J=7.6, 4H, *NDI*), 8.17 (d, J=7.6, 2H, H₅), 7.65 (d, J=7.6, 2H, H₃), 6.61 (d, J=8.4, 2H, H₂), 5.69 (t, J=8.2, 1H, H₁), 4.19 (t, J=7.6, 4H, NCH₂), 1.74 (qt, J=7.6, 4H, NCH₂CH₂), 1.52 (st, J=7.6, 4H, CH₂CH₃), 1.05 (t, J=7.4, 6H, CH₂CH₃) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR); HR-ESI-MS: calculated for [C₁₀₂H₇₀N₁₄O₁₆Zn]²⁺ 905.7204, found 905.7292.

ROESY (CD₃CN):

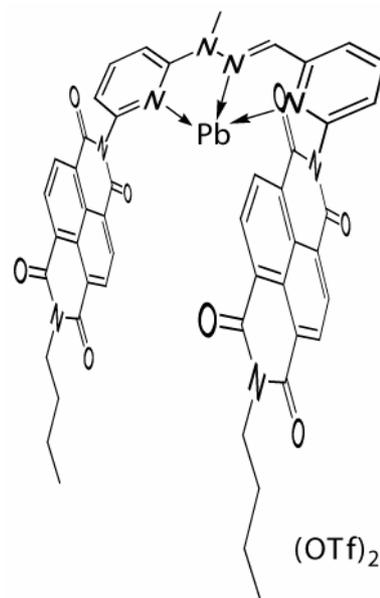


Hg.29₂

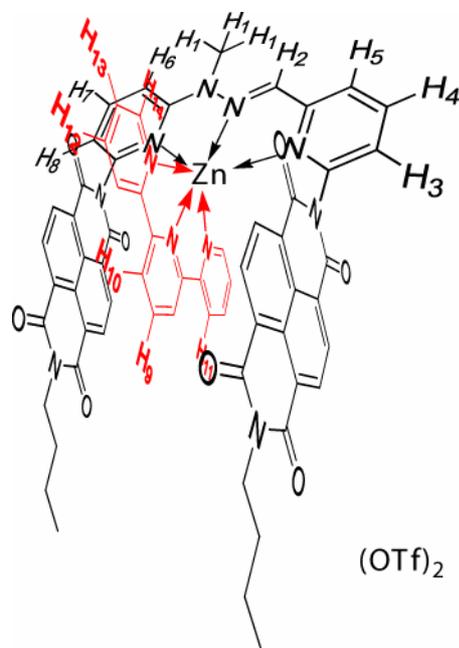
Anhydrous Hg(OTf)₂ (50 μL of a 30 mM solution in CD₃CN, 1.5 μmoles) was added to a 5 mM solution of **29** (2.559 mg, 3 μmoles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL). ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 55/45): 8.73-8.68 (m, 4H), 8.42 (t, J=7.8, 1H), 8.26-8.12 (m, 5H), 7.73 (d, J=7.2, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.72 (d, J=8.8, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.14 (m, 4H, NCH₂), 1.71 (m, 4H), 1.47 (m, 4H), 1.01 (m, 6H, CH₂CH₃), 0.35 (s, 3H, NCH₃).

Pb.29

Anhydrous Pb(OTf)₂ (50 μL of a 60 mM solution in CD₃CN, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of the **29** (2.559 mg, 3 μmoles) in CDCl₃^{*}/CD₃NO₂: 6/4 (0.6 mL). ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃NO₂/CD₃CN: 55/37/8): 8.92 (s, 1H), 8.71 (m, 8H, NDI), 8.41 (t, J=7.8, 1H), 8.25 (t, J=8.9, 1H), 8.17 (d, J=7.6, 1H), 7.81 (d, J=8.0, 1H), 7.62 (d, J=8.8, 1H), 7.35 (d, J=7.6, 1H), 4.17 (m, 4H, NCH₂), 3.93 (s, 3H, NCH₃), 1.73 (m, 4H), 1.49 (m, 4H), 1.03 (m, 6H, CH₂CH₃).

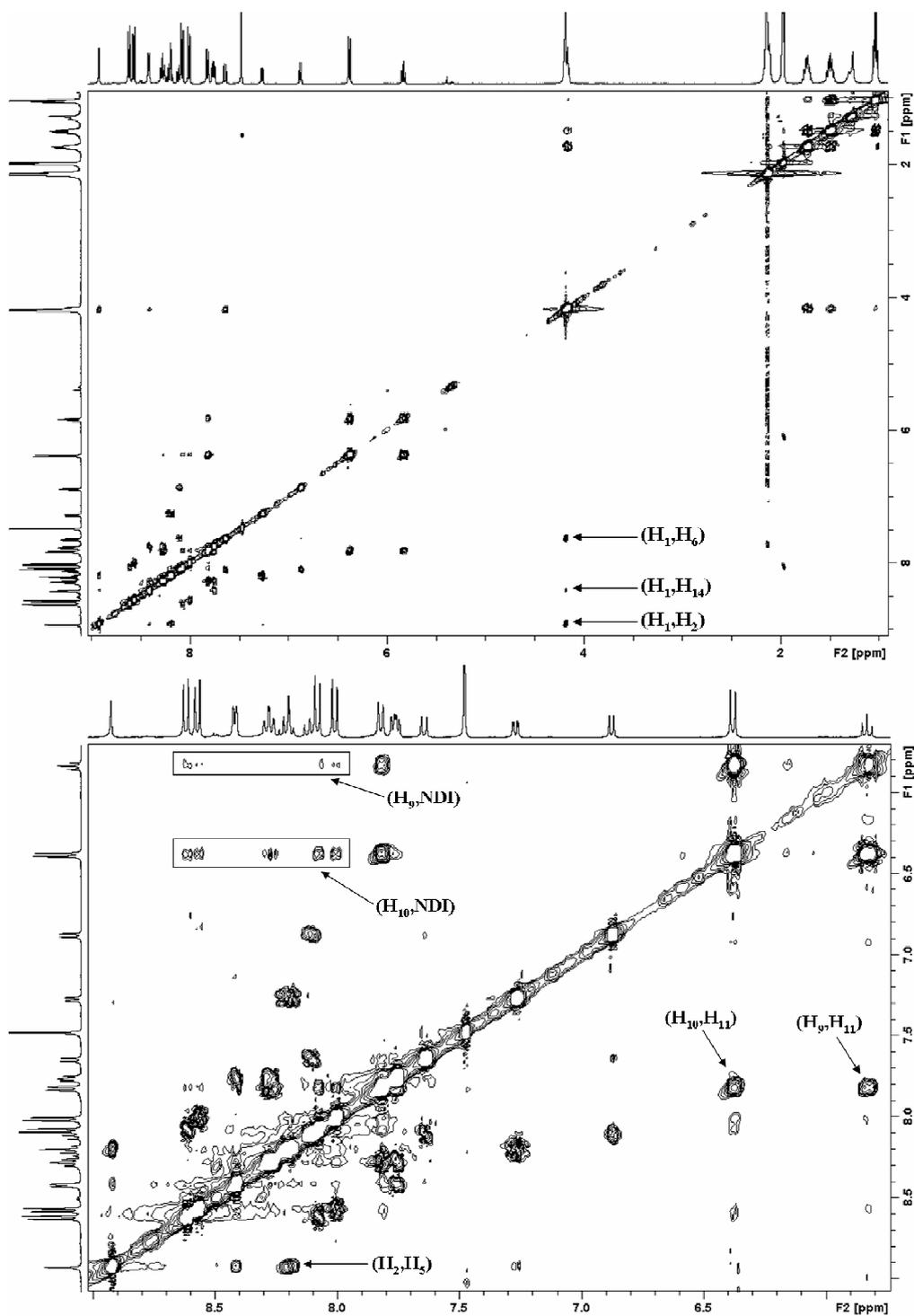

Zn.29.TPY

Anhydrous Zn(OTf)₂ (50 μL of a 60 mM solution in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4, 3 μmoles) was added to a solution of **29** (2.559 mg, 3 μmoles) and 2,2':6',2''-terpyridine TPY (0.700 mg, 3 μmoles) in CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4 (0.6 mL).

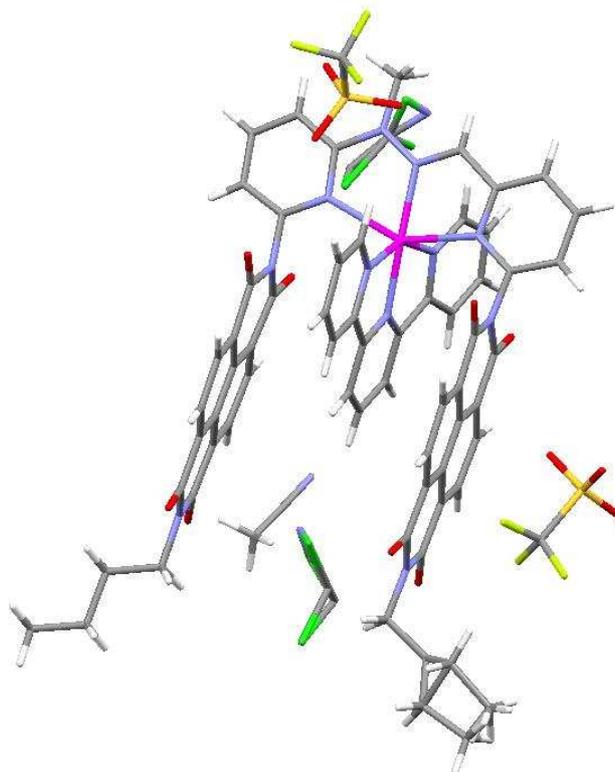


Thermodynamic equilibrium was reached after 24 hours when the sample was left standing without stirring. ¹H NMR (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4): 8.89 (s, 1H, H₂), 8.58 (d, J=7.6, 2H, NDI), 8.53 (d, J=7.6, 2H, NDI), 8.38 (d, J=4.4, 2H, H₁₄), 8.24 (m, 2H, H₁₂), 8.16 (m, 2H, H₅ + H₄), 8.05 (m, 3H, NDI + H₇), 7.97 (d, J=7.6, 2H, NDI), 7.78 (d, J=8.0, 2H, H₁₁), 7.72 (dd, J=7.6, J=5.6, 2H, H₁₃), 7.61 (d, J=8.8, 1H, H₆), 7.23 (dd, J=7.2, J=1.6, 1H, H₃), 6.84 (d, J=7.2, 1H, H₈), 6.34 (d, J=8.0, 2H, H₁₀), 5.79 (t, J=7.8, 1H, H₉), 4.15 (m, 7H, H₁ + NCH₂), 1.70 (m, 4H), 1.46 (m, 4H), 1.00 (m, 6H, CH₂CH₃) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR); HR-ESI-MS: calculated for [C₆₄H₄₇F₃N₁₁O₁₁SZn]⁺ 1298.2421, found 1298.2487.

ROESY (CDCl₃^{*}/CD₃CN: 6/4):



Slow diffusion of diisopropylether into a $CHCl_3/CH_3CN$ solution of the complex gave single crystals analysed by X-ray crystallography:

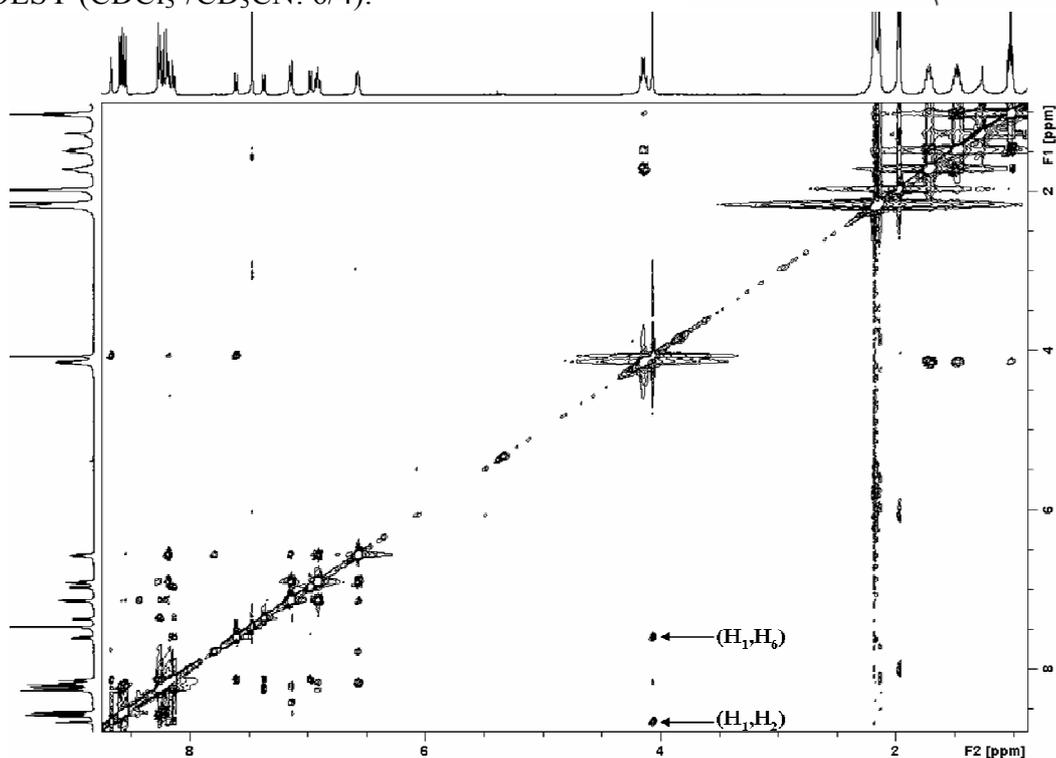


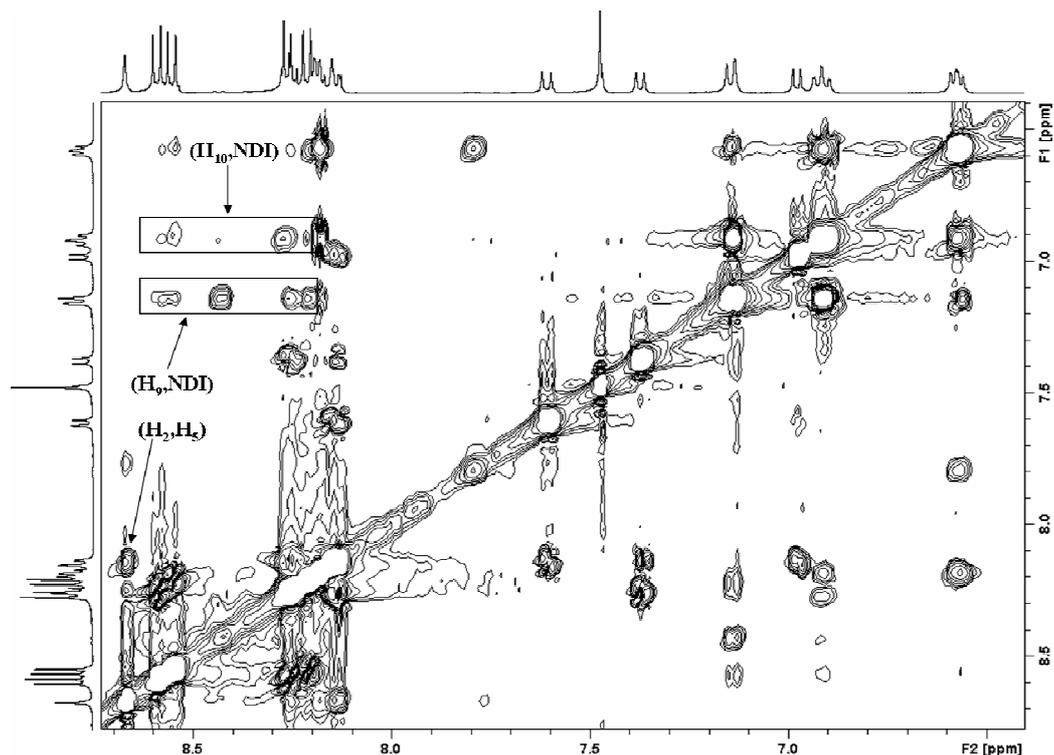
Chemical Formula	$C_{70.50}H_{48}C_{11.50}F_6N_{13.50}O_{14}S_2Zn$
M ($g \cdot mol^{-1}$)	1604.89
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (\AA)	0.71073
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
a (\AA)	10.21900(10)
b (\AA)	10.3040(2)
c (\AA)	34.6220(6)
α ($^\circ$)	85.8310(10)
β ($^\circ$)	82.6260(10)
γ ($^\circ$)	76.3920(10)
V (\AA^3)	3510.52(10)
Z	2
Density D_c ($g \cdot cm^{-3}$)	1.518
μ (mm^{-1})	0.559
F (000)	1638
Goodness-of-fit on F^2	1.032
Number of data measured	15338
Number of data with $I > 2\sigma(I)$	8711
Number of variables	1021
Final R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0842, 0.1826
R_1, wR_2 (all data)	0.1580, 0.2136

Zn.29.BPY

Anhydrous $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μmoles) was added to a solution of **29** (2.559 mg, 3 μmoles) and 2,2'-bipyridine **BPY** (0.469 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). Thermodynamic equilibrium was reached after a few minutes. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4): 8.64 (s, 1H, H_2), 8.56 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 8.52 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 8.24-8.09 (m, 9H, *NDI* + H_4 + H_5 + H_7 + H_{12}), 7.57 (d, $J=8.8$, 1H, H_6), 7.34 (d, $J=7.6$, 1H, H_3), 7.11 (d, $J=8.0$, 2H, H_9), 6.94 (d, $J=7.2$, 1H, H_8), 6.88 (dt, $J=7.8$, $J=1.6$, 2H, H_{11}), 6.54 (dd, $J=7.6$, 6.0, 2H, H_{10}), 4.11 (m, 4H, NCH_2), 4.03 (s, 3H, H_1), 1.68 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.99 (m, 6H, CH_2CH_3) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR); HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{59}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{N}_{10}\text{O}_{11}\text{SZn}]^+$ 1221.2155, found 1221.2206.

ROESY ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4):

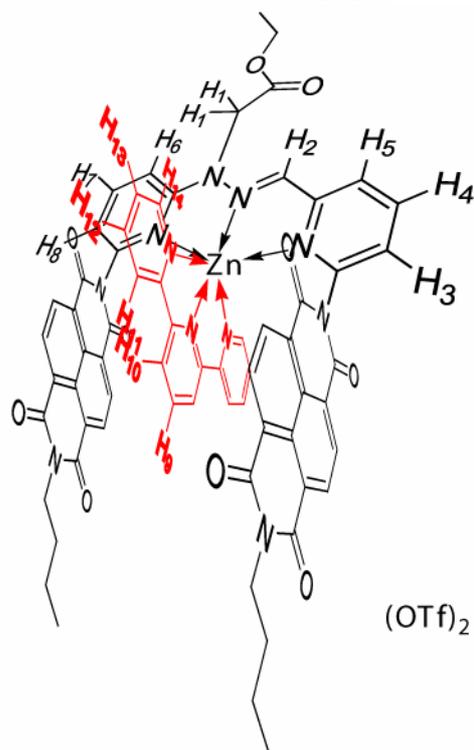


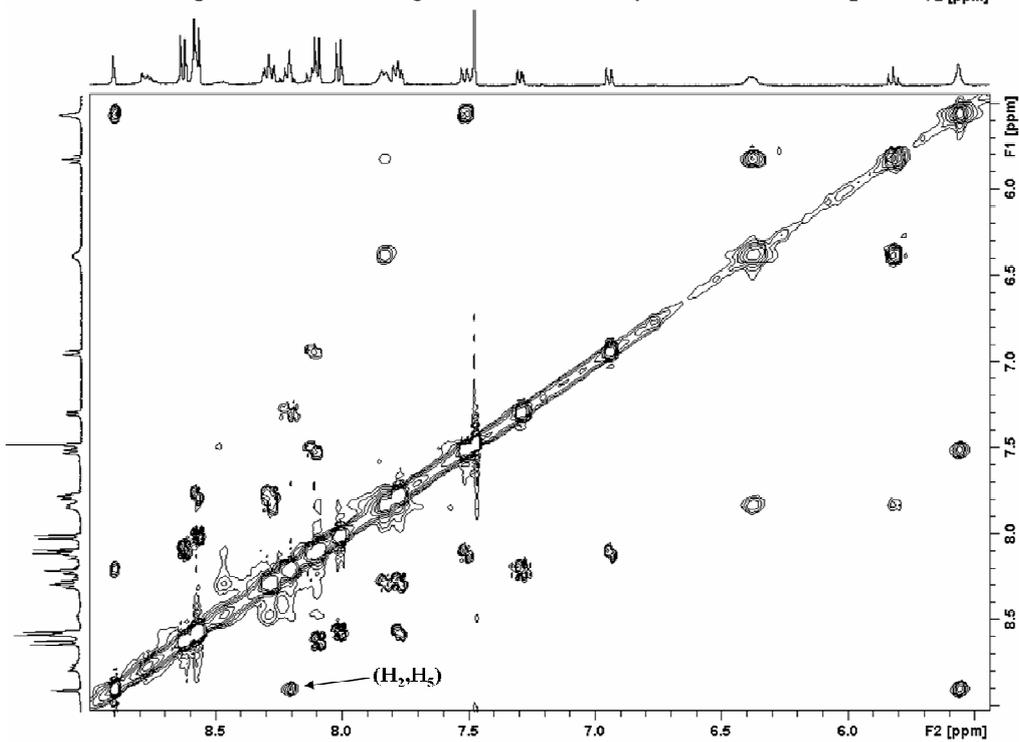
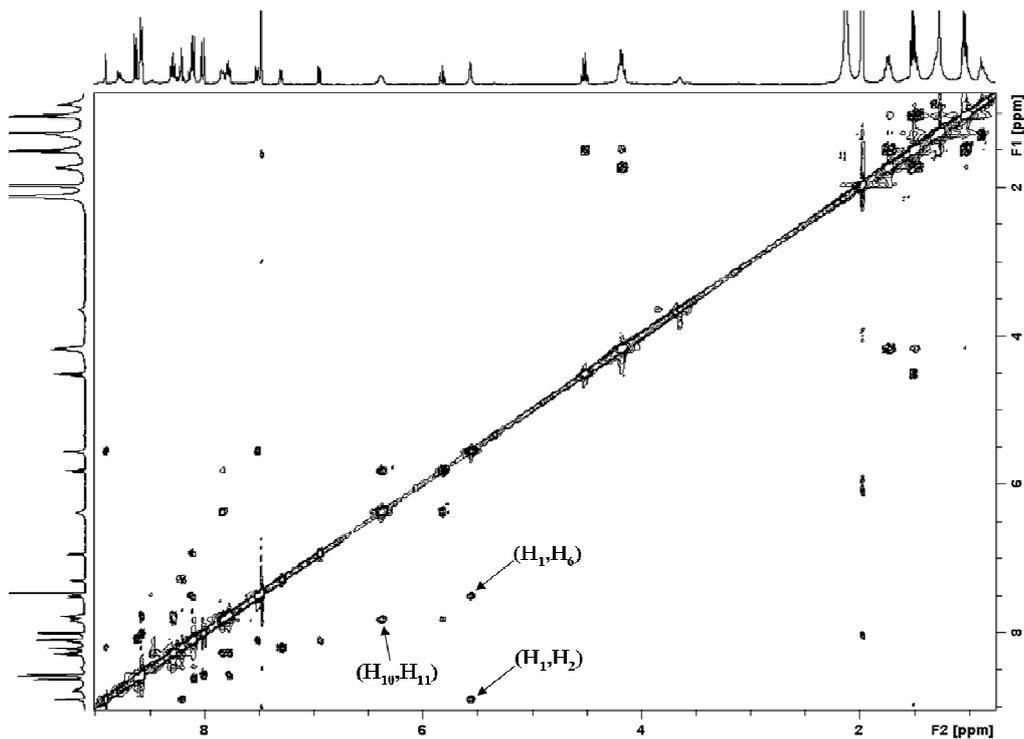


Zn.36a.TPY

Anhydrous $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μmoles) was added to a 5 mM solution of **36a** (2.775 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). 2,2':6',2''-terpyridine **TPY** (50 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μmoles) was then added. Thermodynamic equilibrium was reached after 4 hours when the sample was left standing without stirring. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4): 8.87 (s, 1H, H_2), 8.59 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 8.54 (m, 4H, *NDI* + H_{13}), 8.27 (m, 2H, H_{12}), 8.17 (m, 2H, H_4 and H_5), 8.07 (m, 3H, *NDI* + H_7), 7.98 (d, $J=7.6$, 2H, *NDI*), 7.81 (m, 2H, H_{11}), 7.74 (m, 2H, H_{14}), 7.48 (d, $J=8.4$, 1H, H_6), 7.26 (dd, $J=6.4$, $J=2.4$, 1H, H_3), 6.91 (d, $J=7.2$, 1H, H_8), 6.35 (br, 2H, H_{10}), 5.78 (t, $J=8.0$, 1H, H_9), 5.53 (br, 2H, H_1), 4.48 (q, $J=7.1$, 2H, OCH_2CH_3), 4.14 (m, 4H, NCH_2), 1.70 (m, 4H), 1.48 (m, 7H), 1.00 (m, 6H) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR).

ROESY ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4):

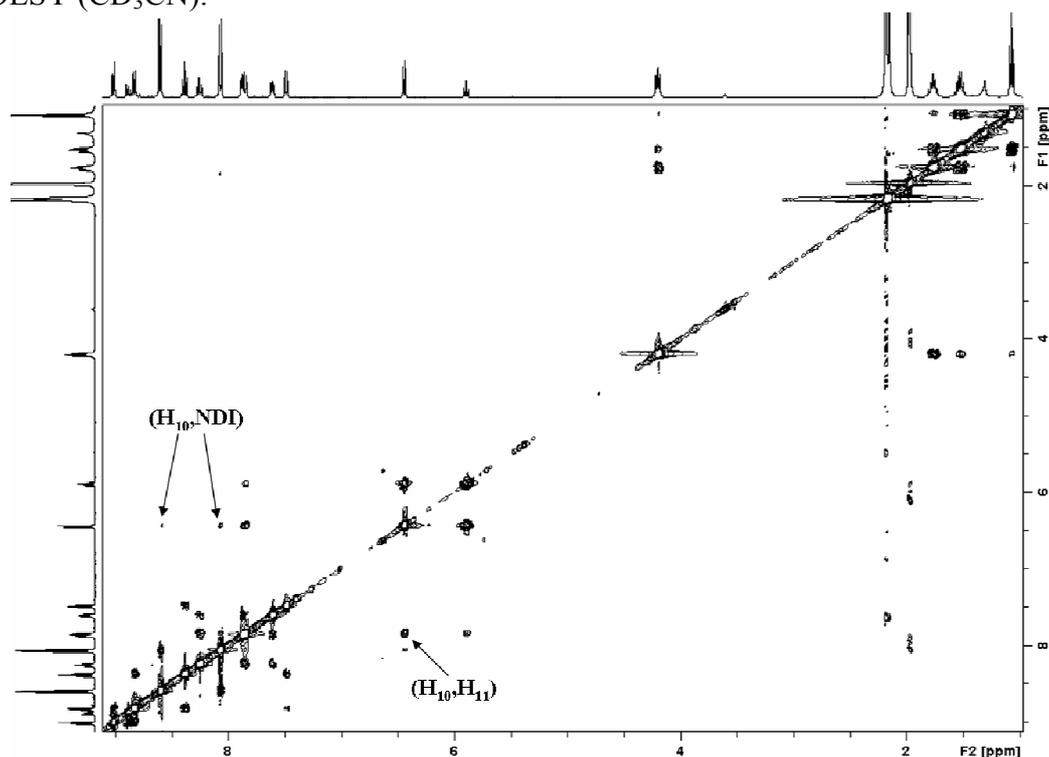
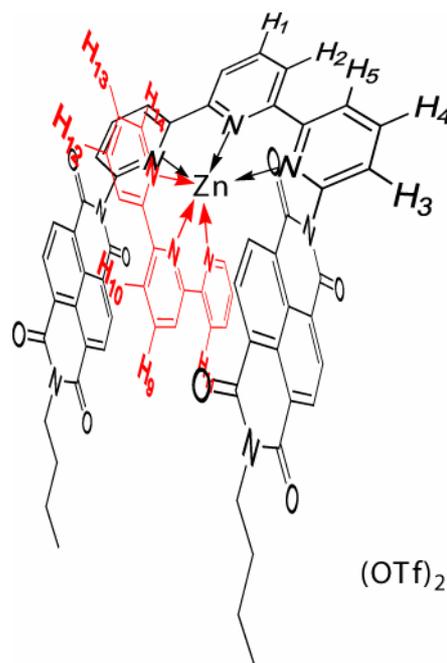


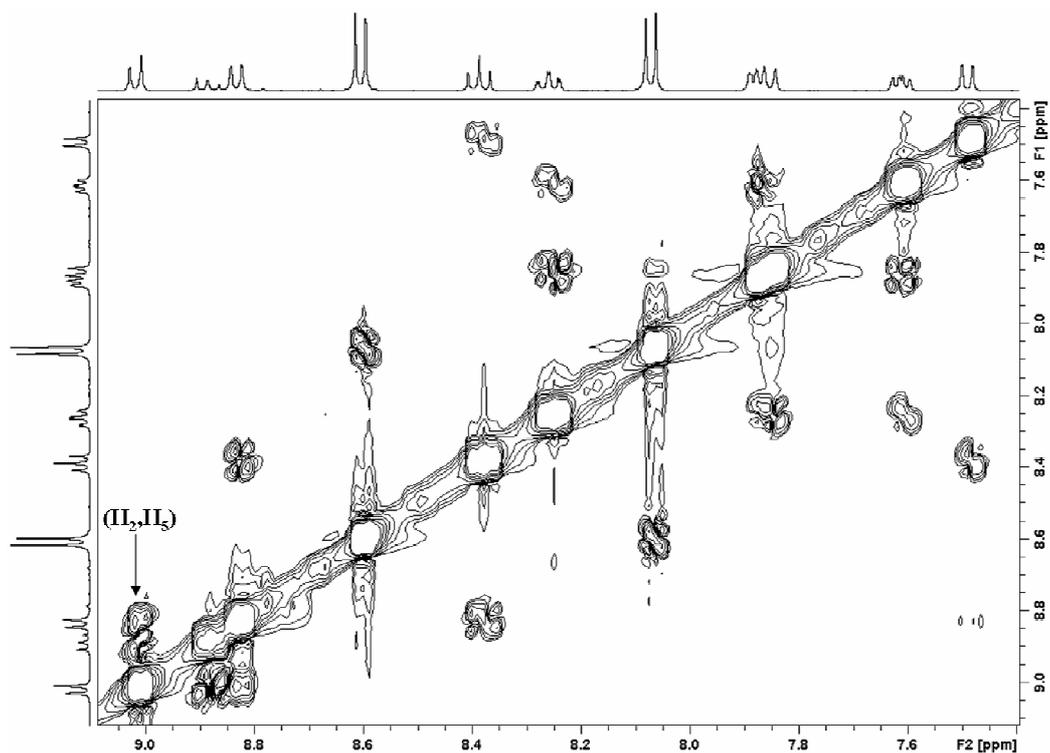


Zn.37.TPY

Anhydrous $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in CD_3CN , 3 μmoles) was added to a suspension of **37** (2.622 mg, 3 μmoles) and 2,2':6',2''-terpyridine **TPY** (0.700 mg, 3 μmoles) in CD_3CN (0.6 mL). Solubilization and thermodynamic equilibrium were reached after 2-3 days when the sample was left standing without stirring. ^1H NMR (CD_3CN): 8.98 (d, $J=8.0$, 2H, H_2), 8.85 (t, $J=8.2$, 1H, H_1), 8.80 (d, $J=7.2$, 2H, H_5), 8.57 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.35 (t, $J=8.0$, 2H, H_4), 8.22 (dt, $J=7.8$, $J=1.6$, 2H, H_{13}), 8.03 (d, $J=7.2$, 4H, *NDI*), 7.83 (m, 4H, $\text{H}_{11} + \text{H}_{14}$), 7.57 (m, 2H, H_{12}), 7.45 (dd, $J=7.6$, $J=0.8$, 2H, H_3), 6.41 (d, $J=8.0$, 2H, H_{10}), 5.86 (t, $J=8.0$, 1H, H_9), 4.17 (t, $J=7.6$, 4H, NCH_2), 1.73 (qt, $J=8.0$, 4H, NCH_2CH_2), 1.49 (st, $J=8.0$, 4H, CH_2CH_3), 1.04 (t, $J=7.8$, 6H, CH_2CH_3) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR) ; HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{67}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{N}_{10}\text{O}_{11}\text{SZn}]^+$ 1319.2312, found 1319.2272.

ROESY (CD_3CN):

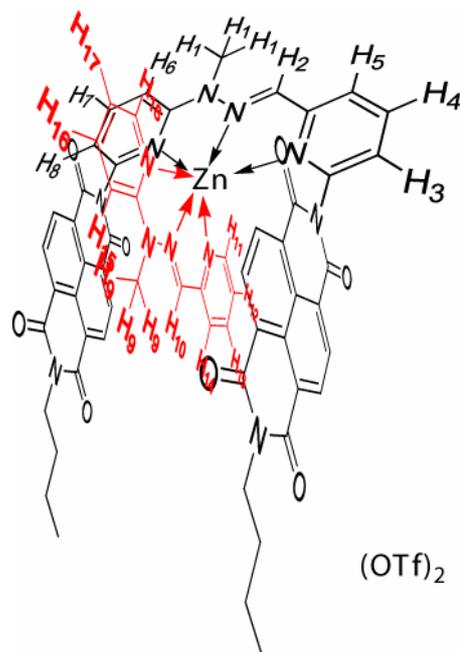


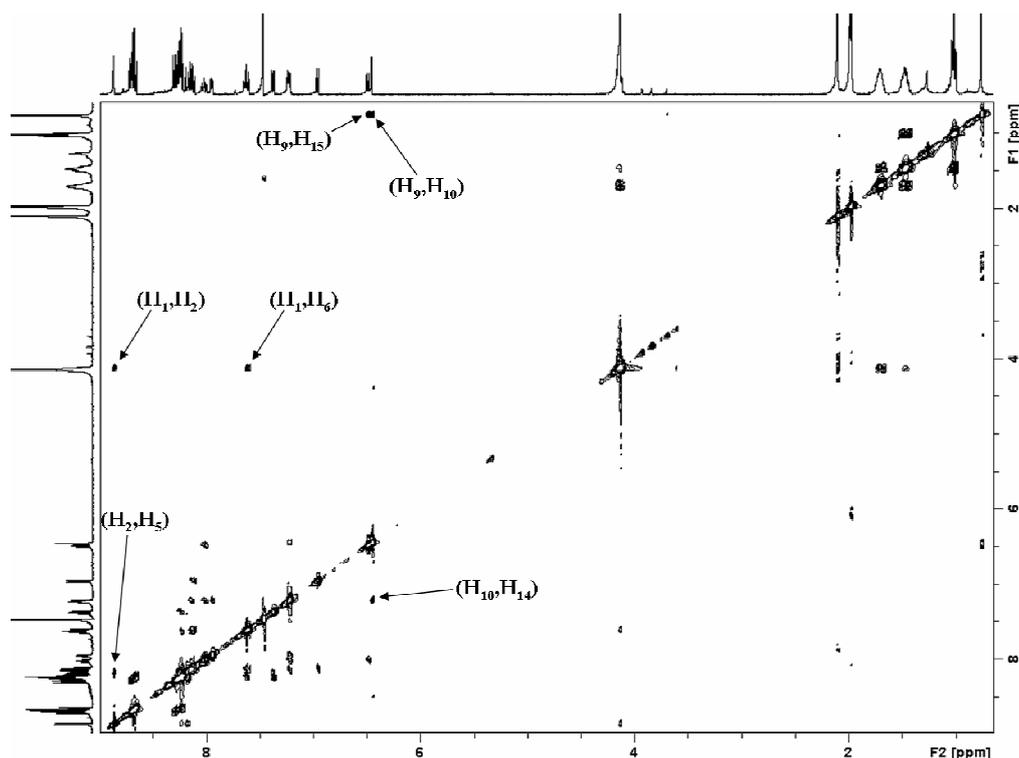


Zn.29.N-Me-PAPHY

Anhydrous $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μmoles) was added to a mixture of **29** (2.559 mg, 3 μmoles) and **N-Me-PAPHY** (0.637 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). Thermodynamic equilibrium was reached after a few minutes. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4): 8.83 (s, 1H, H₂), 8.68-8.61 (m, 4H, NDI), 8.27-8.07 (m, 9H, NDI + H₅ + others), 7.98 (dt, J=7.8, J=1.6, 1H, H₁₆), 7.91 (d, J=5.2, 1H), 7.59 (m, 2H, H₆ + other), 7.34 (d, J=8.0, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H, H₁₄ + H₁₇), 6.92 (d, J=7.6, 1H), 6.45 (d, J=8.4, 1H, H₁₅), 6.42 (s, 1H, H₁₀), 4.10 (m, 7H, H₁ + NCH₂), 1.67 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.98 (m, 6H), 0.72 (s, 3H, H₉) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR).

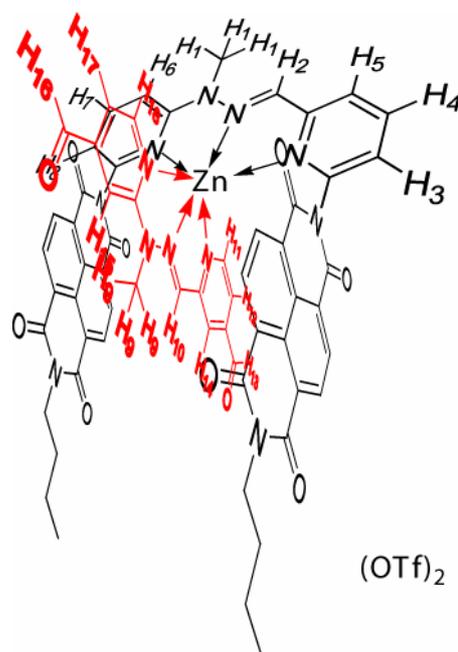
ROESY ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4):

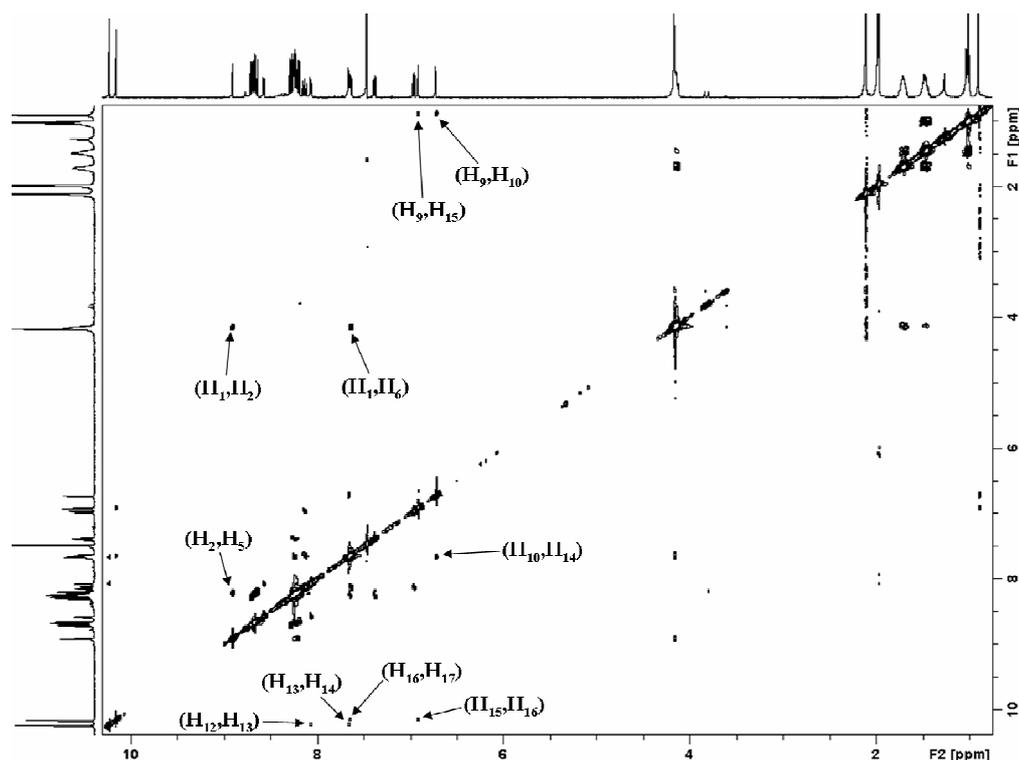



Zn.29.9

Anhydrous $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μmoles) was added to a mixture of **29** (2.559 mg, 3 μmoles) and **9** (0.805 mg, 3 μmoles) in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL). Thermodynamic equilibrium was reached after a few minutes. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4): 10.20 (s, 1H, H_{13}), 10.12 (s, 1H, H_{16}), 8.87 (s, 1H, H_2), 8.68–8.60 (m, 4H, *NDI*), 8.54 (d, $J=5.2$, 1H, H_{11}), 8.26–8.15 (m, 7H, *NDI* + H_5 + H_{18} + H_4), 8.10 (dd, $J=8.4$, $J=7.2$, 1H, H_7), 8.03 (dd, $J=5.2$, $J=1.6$, 1H, H_{12}), 7.63–7.59 (m, 3H, H_6 + H_{14} + H_{17}), 7.35 (dd, $J=7.6$, $J=1.2$, 1H, H_3), 6.93 (d, $J=7.2$, 1H, H_8), 6.88 (s, 1H, H_{15}), 6.69 (s, 1H, H_{10}), 4.13 (m, 7H, H_1 + NCH_2), 1.67 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.98 (m, 6H), 0.87 (s, 3H, H_9) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR).

ROESY ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4):

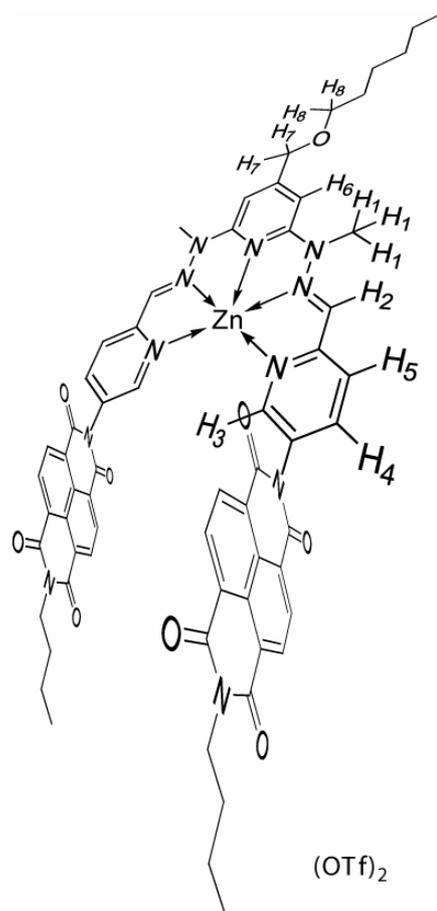


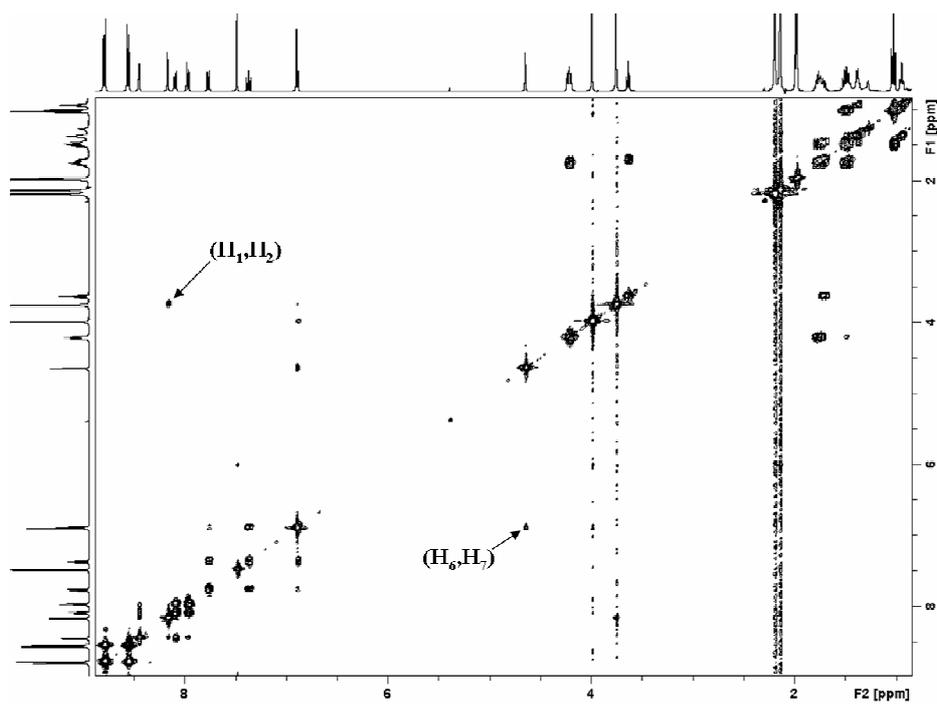

 b. 2nd generation switchable molecular tweezer

Zn.43a

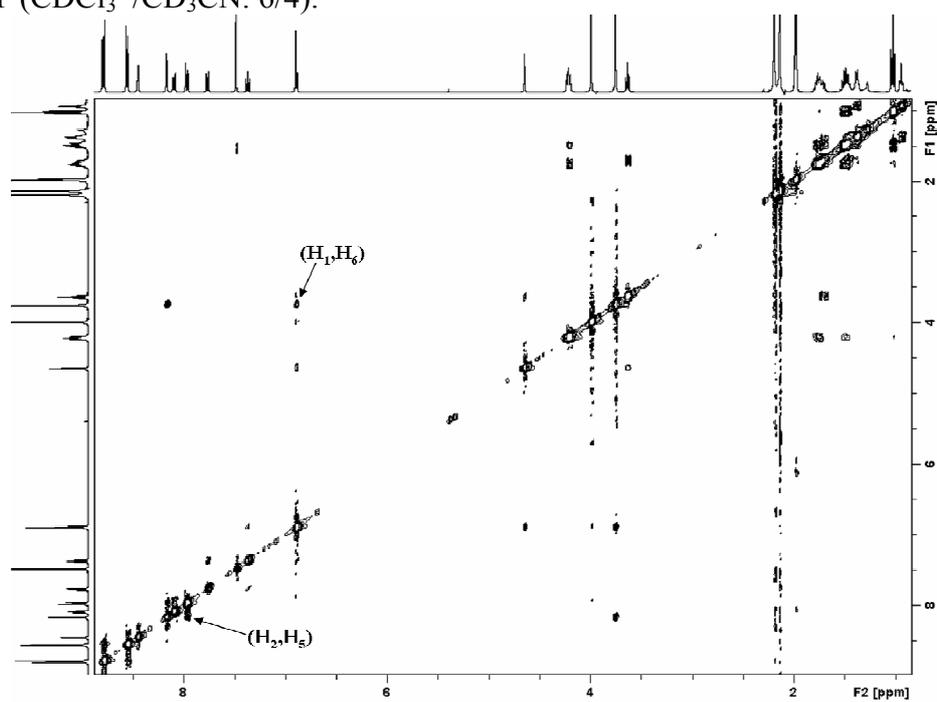
2a (3.30 mg, 3 μ moles) was charged in a NMR tube from a CDCl_3^* solution. The solvent was removed. $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL) was added. Anhydrous $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50 μ L of a 60 mM solution in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4, 3 μ moles) was added to the suspension. Solubilization and thermodynamic equilibrium were reached after a few minutes when the NMR tube was stirred. Yellow solution. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4): 8.75 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.52 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.41 (d, $J=2.0$, 2H, H_3), 8.13 (s, 2H, H_2), 8.05 (dd, $J=8.0$, $J=2.0$, 2H, H_4), 7.93 (d, $J=8.4$, 2H, H_5), 6.86 (s, 2H, H_6), 4.61 (s, 2H, H_7), 4.18 (t, $J=7.6$, 4H, NCH_2), 3.72 (s, 6H, H_1), 3.60 (t, $J=6.6$, 2H, H_8), 1.76-1.64 (m, 6H), 1.50-1.41 (m, 6H), 1.35-1.33 (m, 4H), 0.99 (t, $J=7.4$, 6H), 0.90 (t, $J=7.0$, 3H).

COSY ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4):

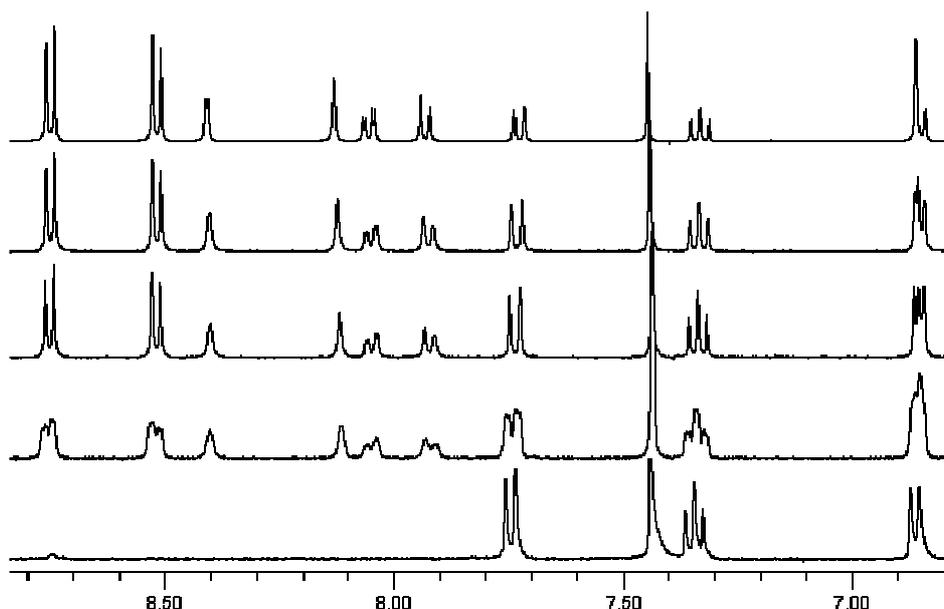




ROESY (CDCl₃*/CD₃CN: 6/4):



Titration of **43a** by zinc triflate:

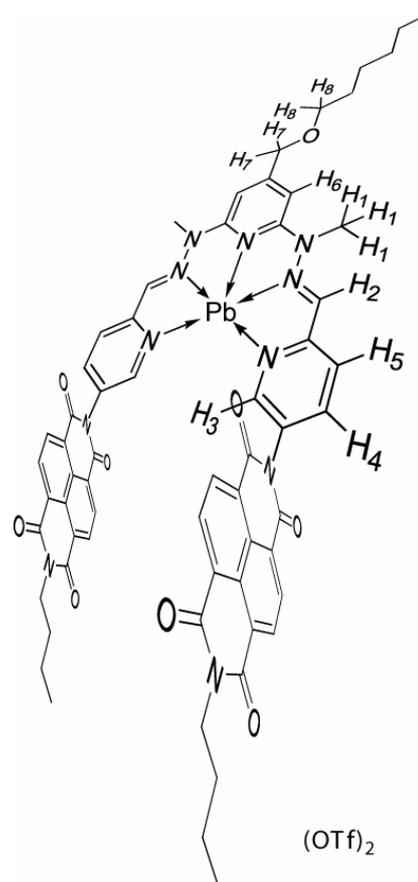


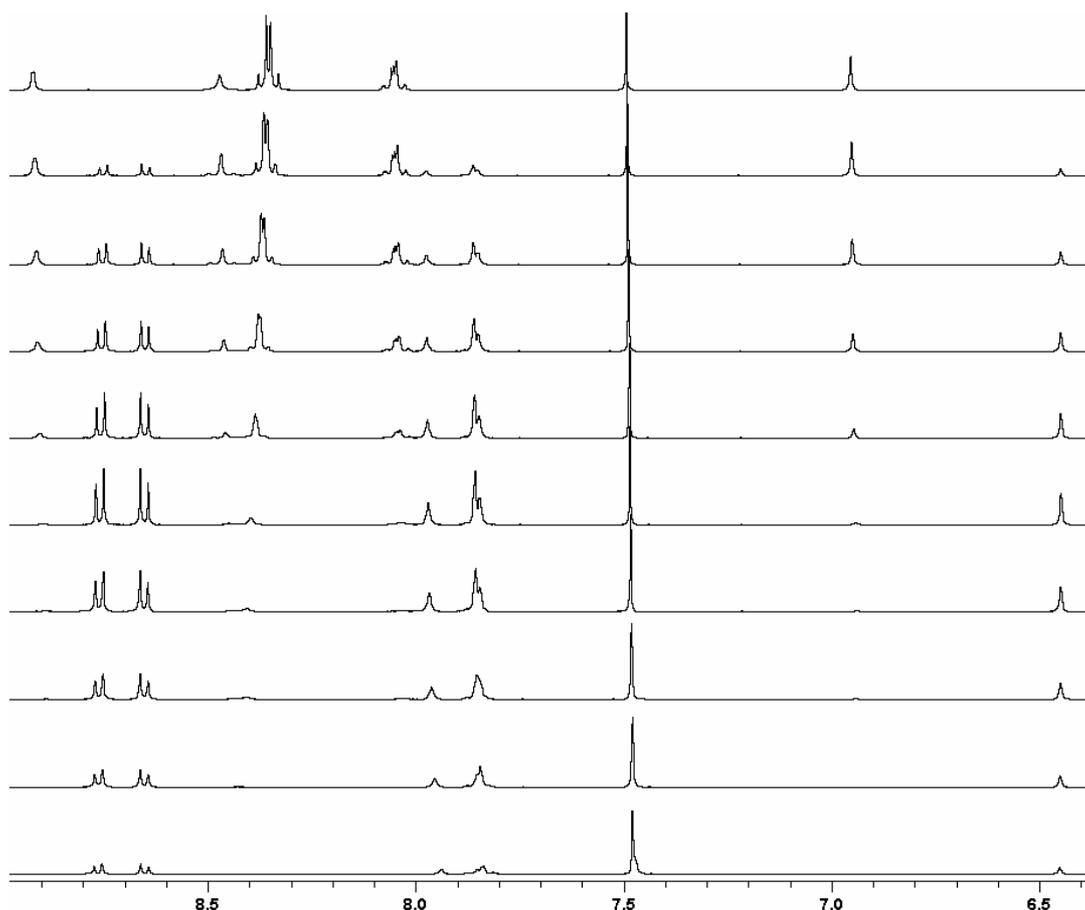
^1H NMR spectra in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0 equivalent of zinc triflate. The initial ligand is not soluble in this solvent but the mixture is completely homogeneous after addition of 1.0 equivalent of zinc triflate. Note that this titration was performed with the initial presence of 1.0 equivalent of 1,5-dimethoxynaphthalene which is shown by the three peaks present in the first spectrum.

Pb.43a

43a (3.30 mg, 3 μmoles) was charged in a NMR tube from a CDCl_3^* solution. The solvent was removed. $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL) was added. Anhydrous $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in CD_3CN , 3 μmoles) was added to the suspension. Solubilization and thermodynamic equilibrium were reached after a few minutes when the NMR tube was stirred. Yellow solution. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 55/45): 8.88 (s, 2H, H_3), 8.43 (s, 2H, H_2), 8.33 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.30 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.04-7.99 (m, 4H, $H_4 + H_5$), 6.92 (s, 2H, H_6), 4.61 (s, 2H, H_7), 4.13 (t, $J=7.6$, 4H, NCH_2), 3.72 (s, 6H, H_1), 3.59 (t, $J=6.4$, 2H, H_8), 1.77-1.64 (m, 6H), 1.50-1.41 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 4H), 1.02 (t, $J=7.2$, 6H), 0.91 (t, $J=6.8$, 3H).⁴⁵

Titration of **43a** by lead triflate:

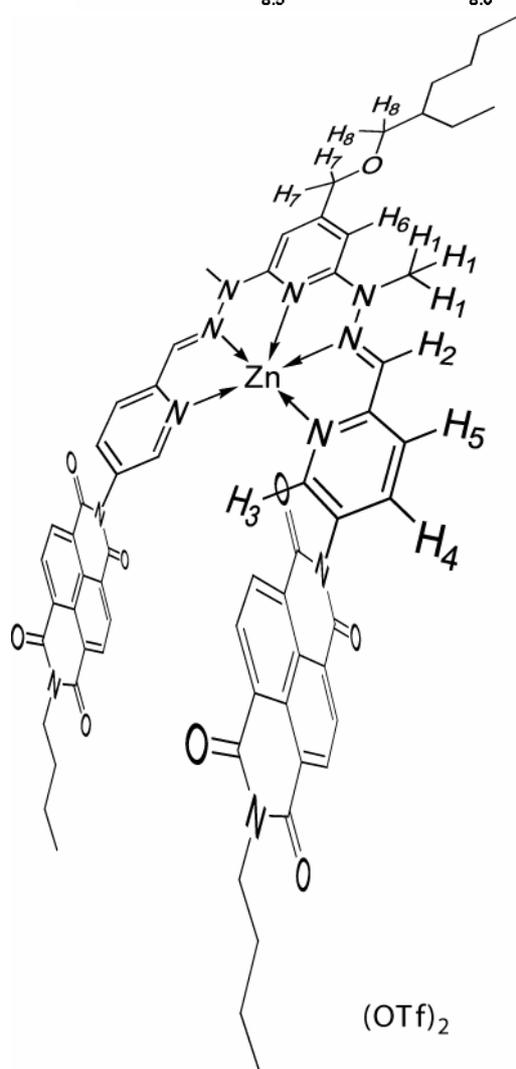




^1H NMR spectra in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 equivalent of lead triflate. The initial ligand is not soluble in this solvent but the mixture is completely homogeneous after addition of 1.0 equivalent of lead triflate.

Zn.43b

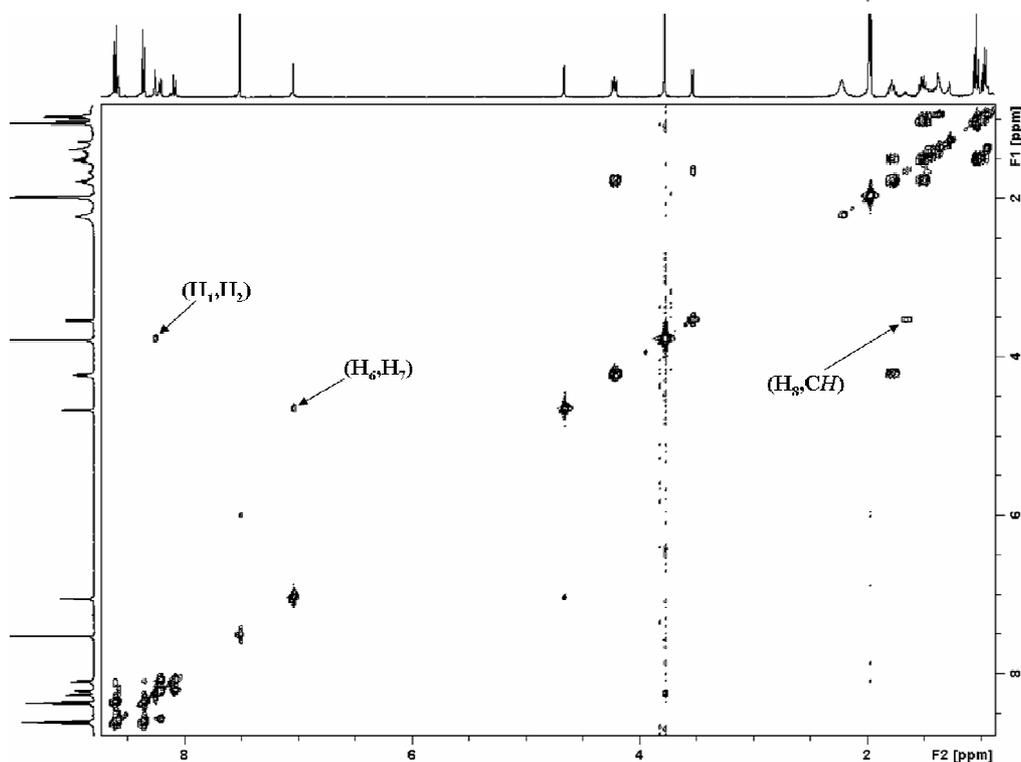
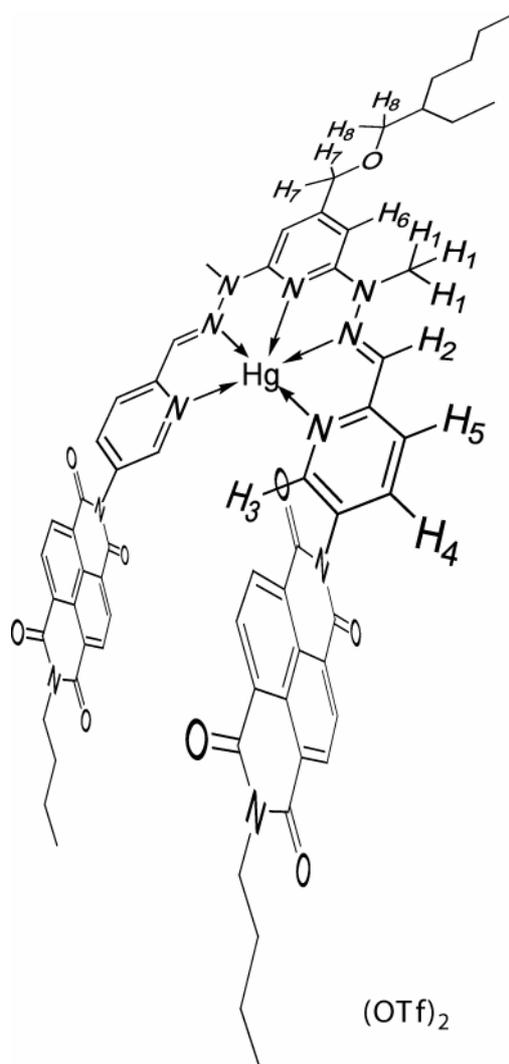
43b (3.385 mg, 3 μmoles) was charged in a NMR tube from a CDCl_3^* solution. The solvent was removed. $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL) was added. Anhydrous $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in CD_3CN , 3 μmoles) was added to the suspension. Solubilization and thermodynamic equilibrium were reached after a few minutes when the NMR tube was stirred. Yellow solution. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 55/45): 8.76 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.53 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.41 (d, $J=2.0$, 2H), 8.13 (s, 2H), 8.05 (dd, $J=8.0$, $J=2.0$, 2H), 7.93 (d, $J=8.4$, 2H), 6.85 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.18 (t, $J=7.6$, 4H), 3.71 (s, 6H), 3.50 (d, $J=6.0$, 2H), 1.76-1.27 (m, 17H), 0.98 (t, $J=7.4$, 6H), 0.93 (t, $J=7.6$, 6H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for $[\text{C}_{65}\text{H}_{61}\text{F}_3\text{N}_{11}\text{O}_{12}\text{SZn}]^+$ 1340.3465, found 1340.0723.



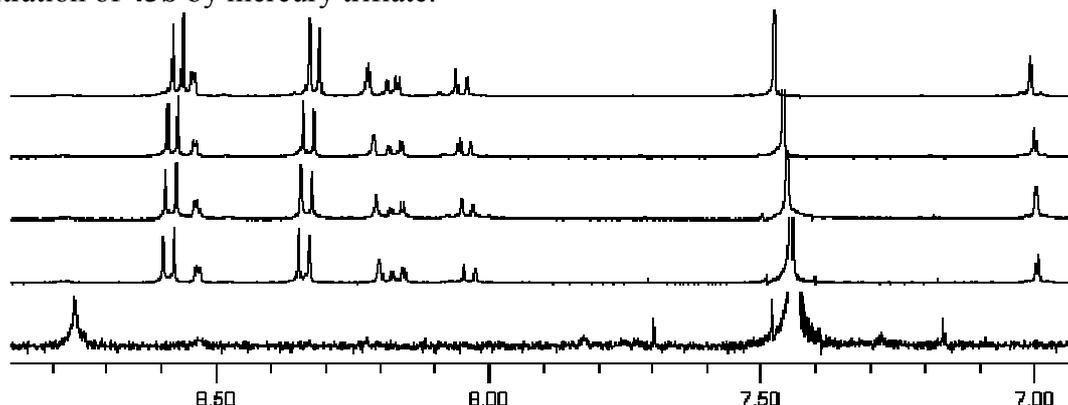
Hg.43b

43 (3.385 mg, 3 μ moles) was charged in a NMR tube from a CDCl_3^* solution. The solvent was removed. $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL) was added. Anhydrous $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ (100 μL of a 30 mM solution in CD_3CN , 3 μ moles) was added to the suspension. Solubilization and thermodynamic equilibrium were reached after a few minutes when the NMR tube was stirred. Yellow solution. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 51/49): 8.57 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.54 (d, $J=2.4$, 2H), 8.32 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.22 (s, 2H, H_2), 8.18 (dd, $J=8.4$, $J=2.0$, 2H), 8.05 (d, $J=8.4$, 2H), 7.01 (s, 2H, H_6), 4.63 (s, 2H, H_7), 4.18 (t, $J=7.6$, 4H, NCH_2), 3.74 (s, 6H, H_1), 3.50 (d, $J=6.0$, 2H, H_8), 1.78-1.34 (m, 17H), 1.00 (t, $J=7.2$, 6H), 0.93 (t, $J=7.4$, 6H); MALDI-TOF (dithranol): calculated for $[\text{C}_{65}\text{H}_{61}\text{F}_3\text{HgN}_{11}\text{O}_{12}\text{S}]^+$ 1478.3880, found 1478.1844.

COSY ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 51/49):



Titration of **43b** by mercury triflate:

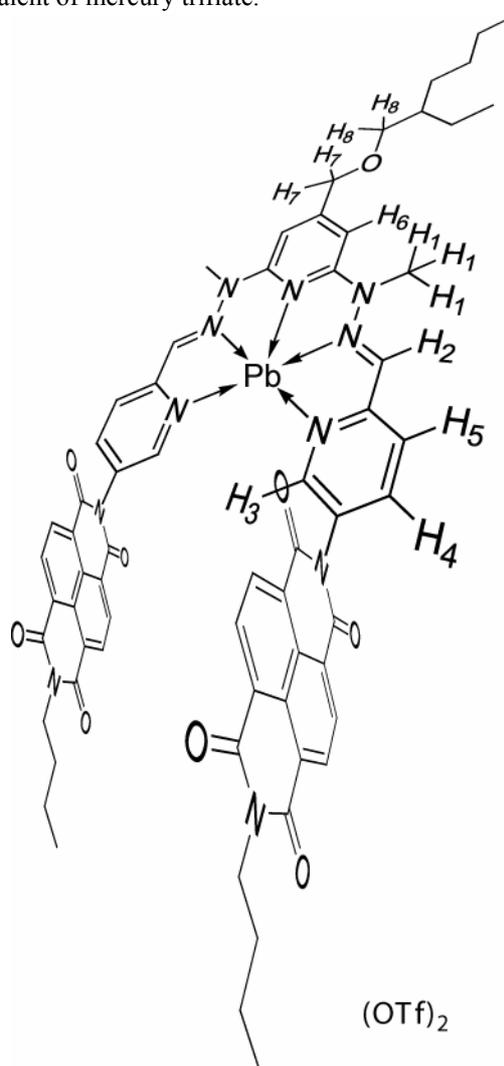


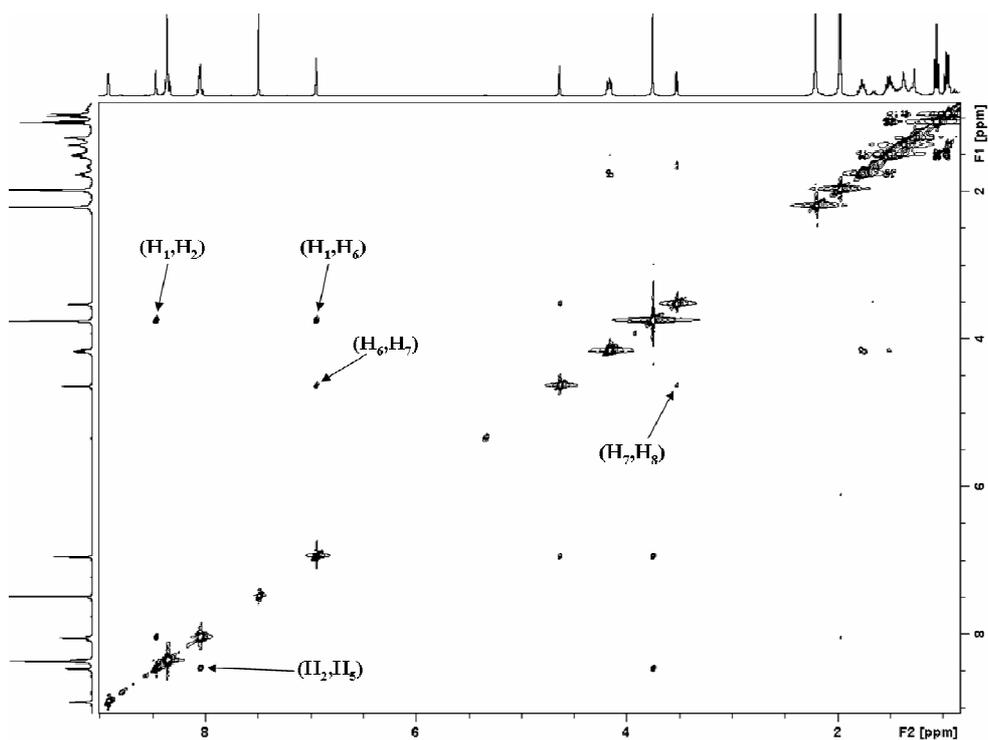
^1H NMR spectra in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0 equivalent of mercury triflate. The initial ligand is not soluble in this solvent but the mixture is completely homogeneous after addition of 1.0 equivalent of mercury triflate.

Pb.43b

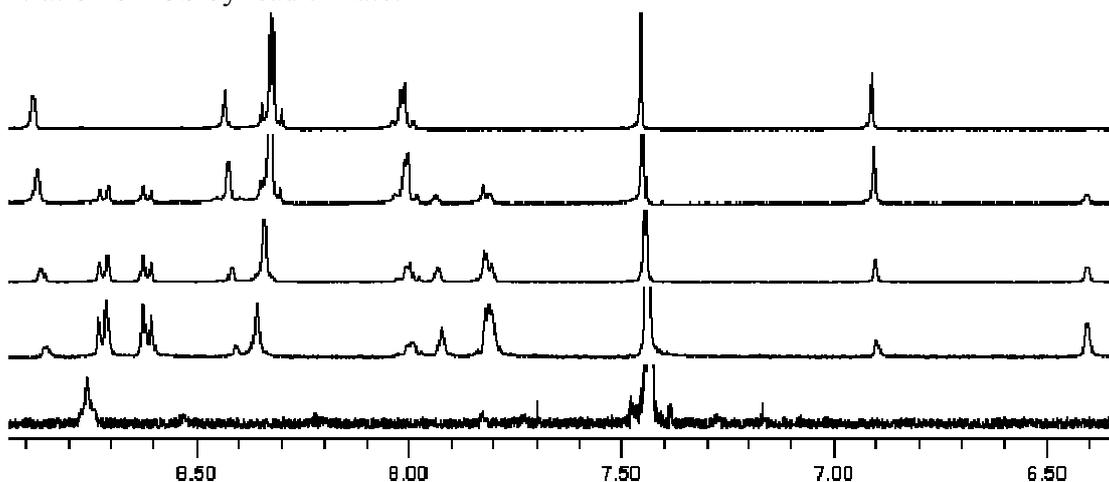
43b (3.385 mg, 3 μmoles) was charged in a NMR tube from a CDCl_3^* solution. The solvent was removed. $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 (0.6 mL) was added. Anhydrous $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ (50 μL of a 60 mM solution in CD_3CN , 3 μmoles) was added to the suspension. Solubilization and thermodynamic equilibrium were reached after a few minutes when the NMR tube was stirred. Yellow solution. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 55/45): 8.88 (d, $J=1.6$, 2H, H_3), 8.43 (s, 2H, H_2), 8.34 (d, $J=7.6$, 4H, *NDI*), 8.31 (d, $J=7.2$, 4H, *NDI*), 8.02 (m, 4H, $\text{H}_5 + \text{H}_4$), 6.91 (s, 2H, H_6), 4.60 (s, 2H, H_7), 4.13 (t, $J=7.8$, 4H, NCH_2), 3.72 (s, 6H, H_1), 3.49 (d, $J=6.0$, 2H, H_8), 1.77-1.24 (m, 17H), 1.02 (t, $J=7.4$, 6H), 0.93 (t, $J=7.4$, 6H) (note that the NMR assignment was done by COSY and ROESY 2D NMR); MALDI-TOF (dithranol): calculated for $[\text{C}_{65}\text{H}_{61}\text{F}_3\text{N}_{11}\text{O}_{12}\text{PbS}]^+$ 1484.3940, found 1484.2329.

ROESY ($\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 55/45):





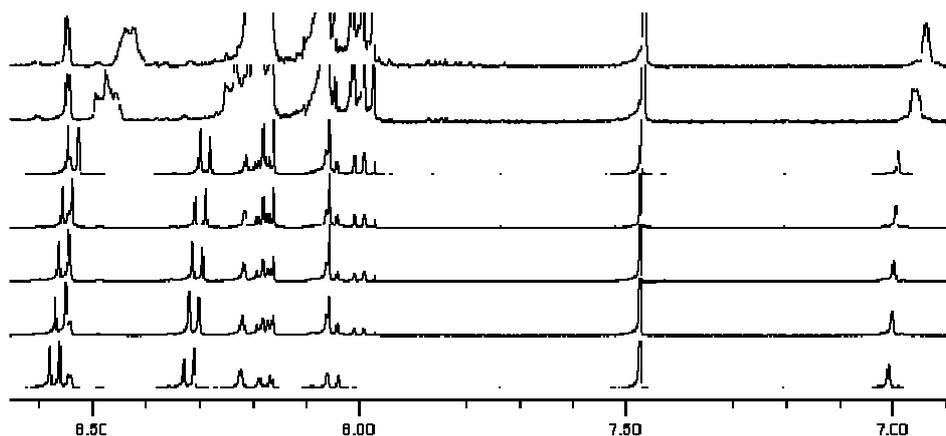
Titration of **43b** by lead triflate:



¹H NMR spectra in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0 equivalent of lead triflate. The initial ligand is not soluble in this solvent but the mixture is completely homogeneous after addition of 1.0 equivalent of lead triflate.

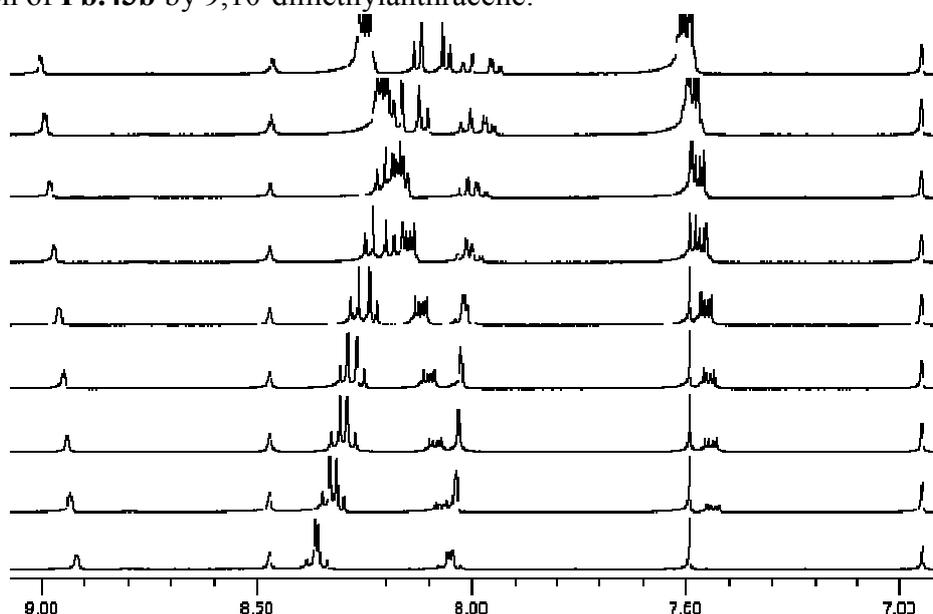
3. Inclusion complexes

Titration of **Hg.43b** by pyrene:



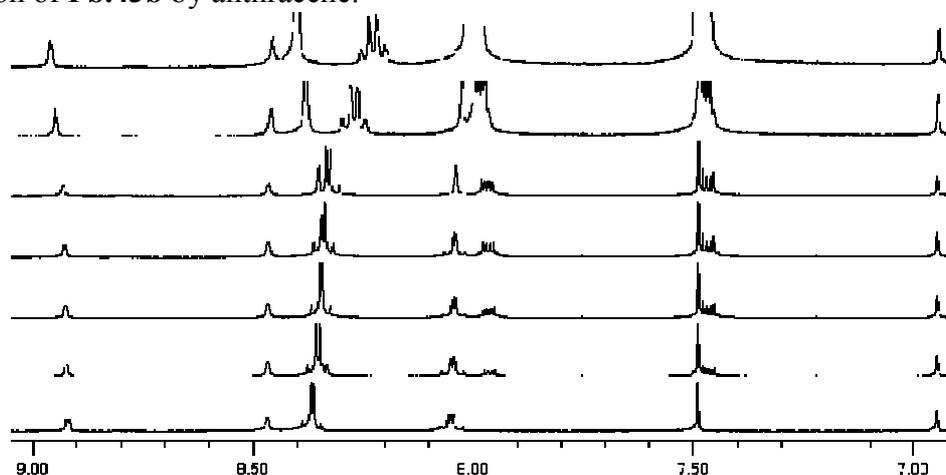
¹H NMR spectra in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 3.0, 5.0 equivalent of pyrene.

Titration of **Pb.43b** by 9,10-dimethylantracene:



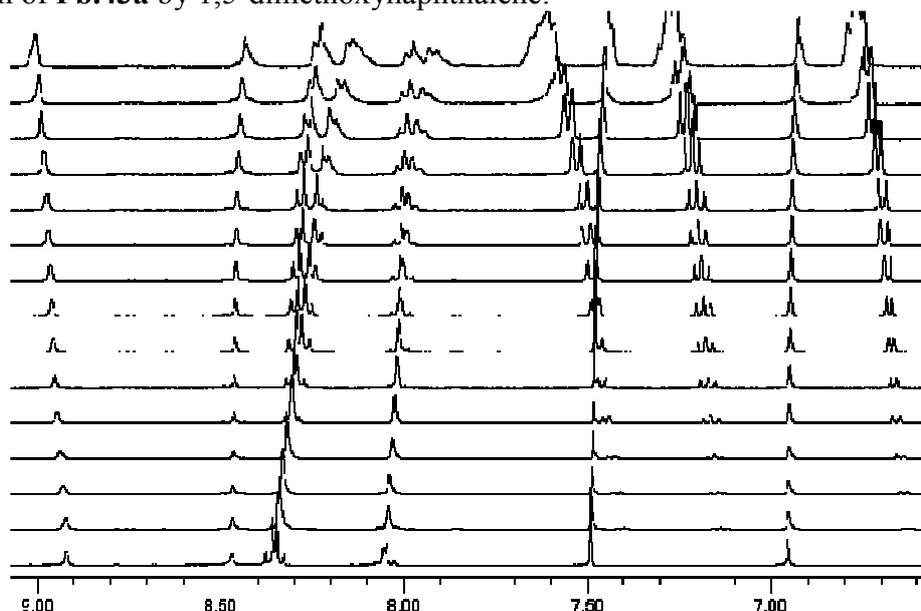
¹H NMR spectra in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 5.0 equivalent of 9,10-Dimethylantracene.

Titration of **Pb.43b** by anthracene:



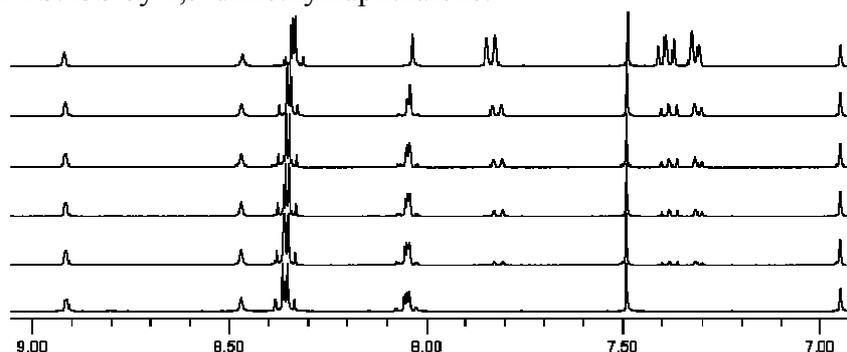
¹H NMR spectra in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 3.0, 5.0 equivalent of Anthracene.

Titration of **Pb.43a** by 1,5-dimethoxynaphthalene:



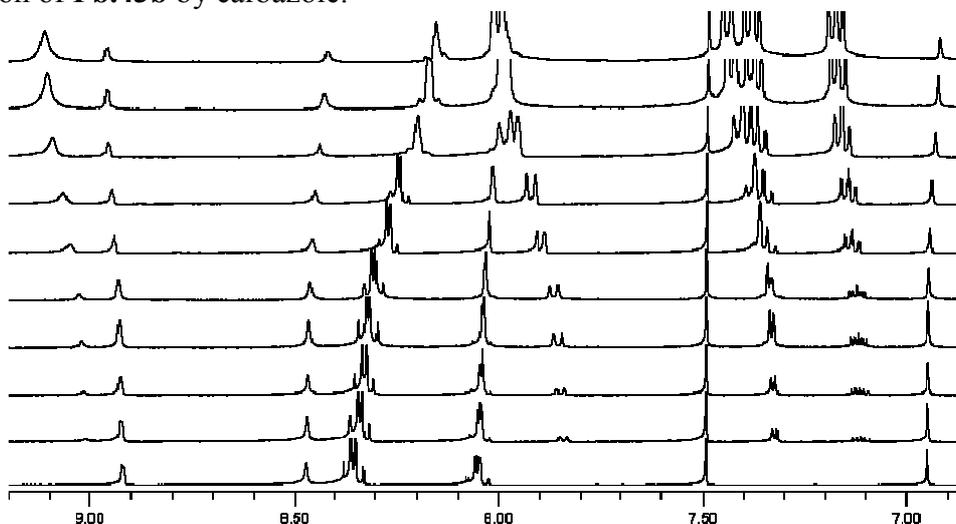
^1H NMR spectra in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0 equivalent of 1,5-dimethoxynaphthalene.

Titration of **Pb.43b** by 1,5-dimethylnaphthalene:



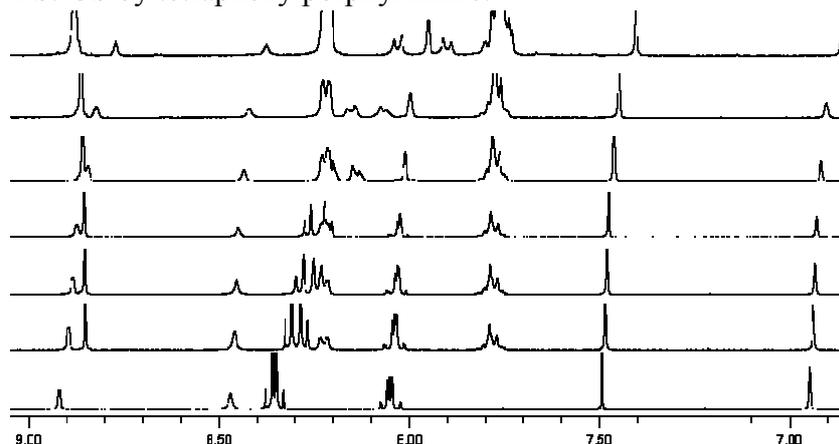
^1H NMR spectra in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 3.0 equivalents of 1,5-Dimethylnaphthalene.

Titration of **Pb.43b** by carbazole:



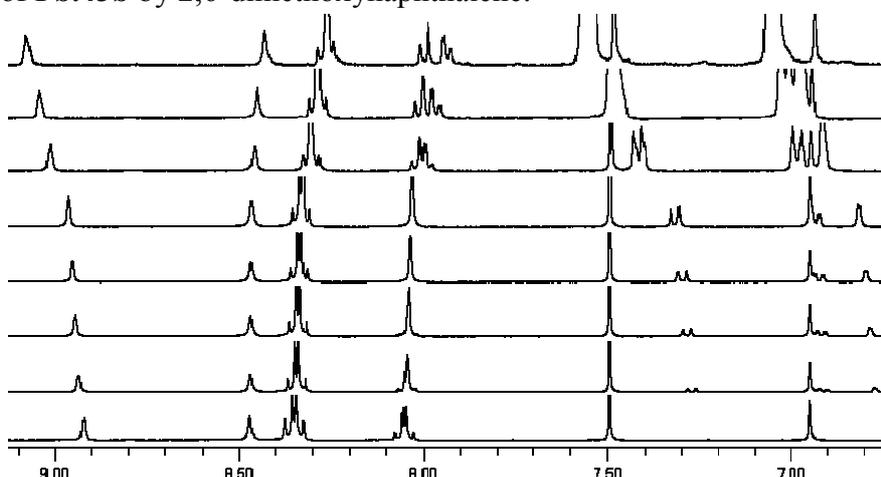
^1H NMR spectra in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 7.5 equivalents of carbazole.

Titration of **Pb.43b** by tetraphenylporphyrinzinc:



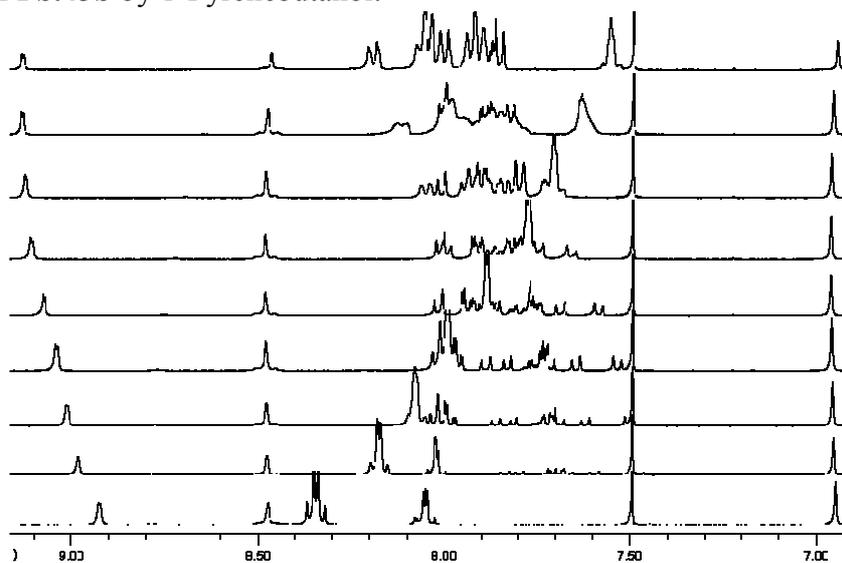
^1H NMR spectra in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.5, 2.0, 5.0, equivalents of tetraphenylporphyrinzinc.

Titration of **Pb.43b** by 2,6-dimethoxynaphthalene:



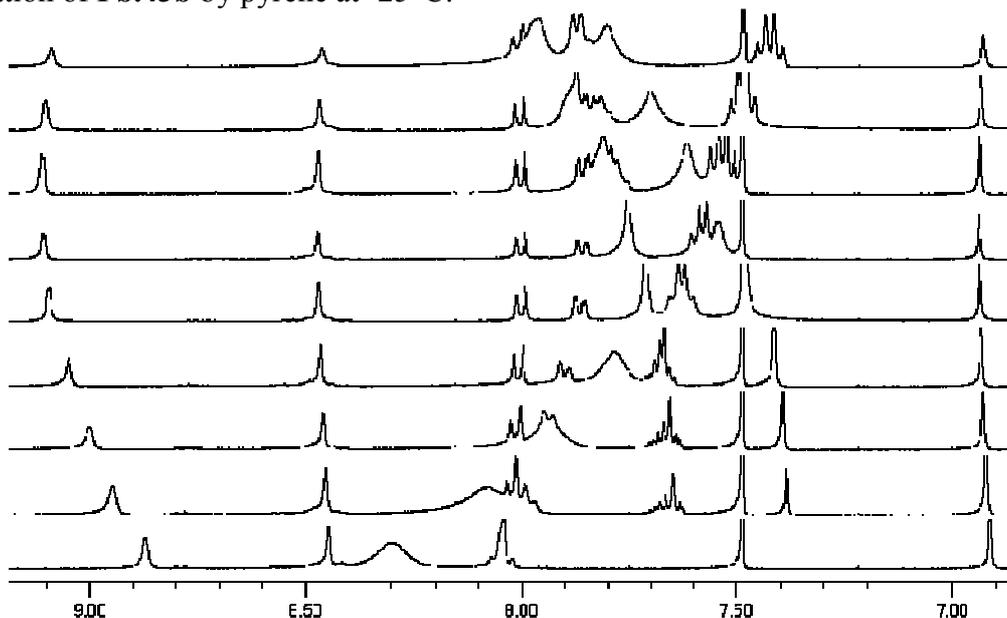
^1H NMR spectra in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 3.0, 5.0, 10.0 equivalents of 2,6-dimethoxynaphthalene.

Titration of **Pb.43b** by 1-Pyrenebutanol:



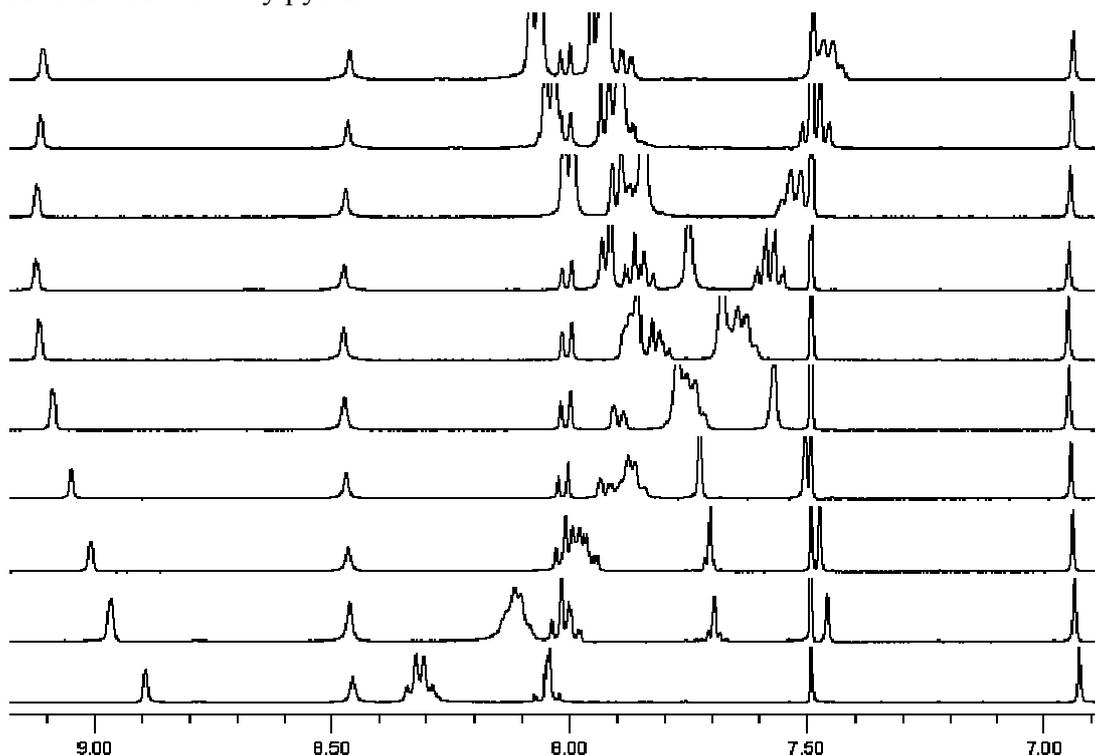
^1H NMR spectra in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0 equivalents of 1-Pyrenebutanol.

Titration of **Pb.43b** by pyrene at -25°C:



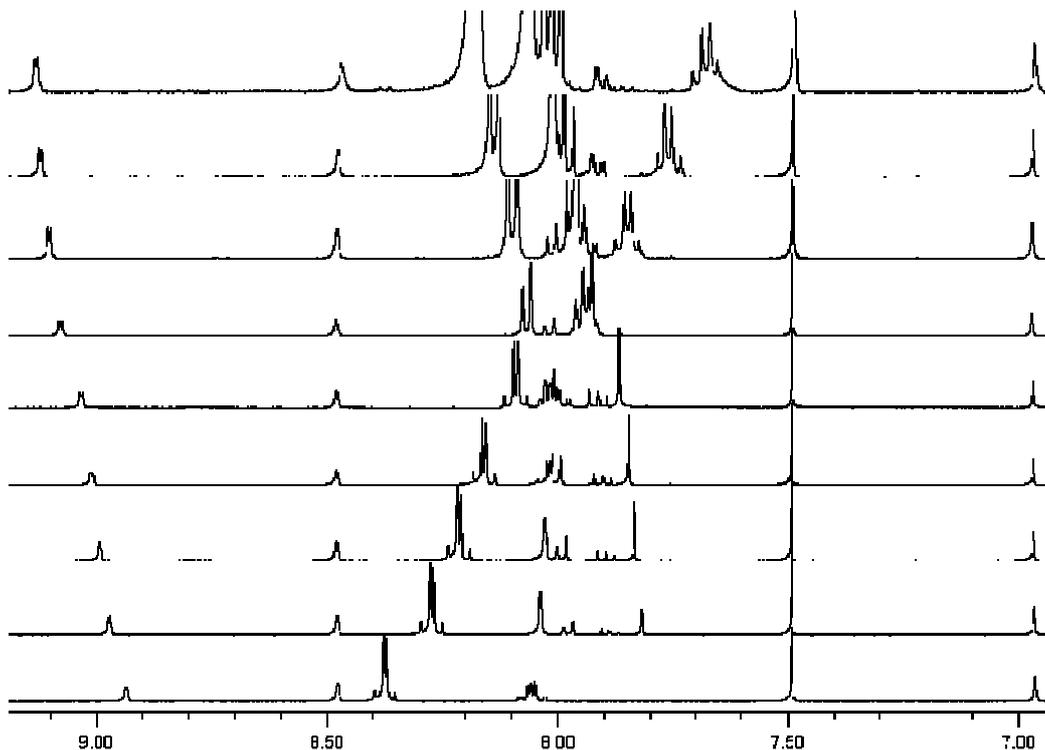
¹H NMR spectra in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 1.2, 1.5, 2.0, 3.0 equivalent of pyrene.

Titration of **Pb.43b** by pyrene at -5°C:



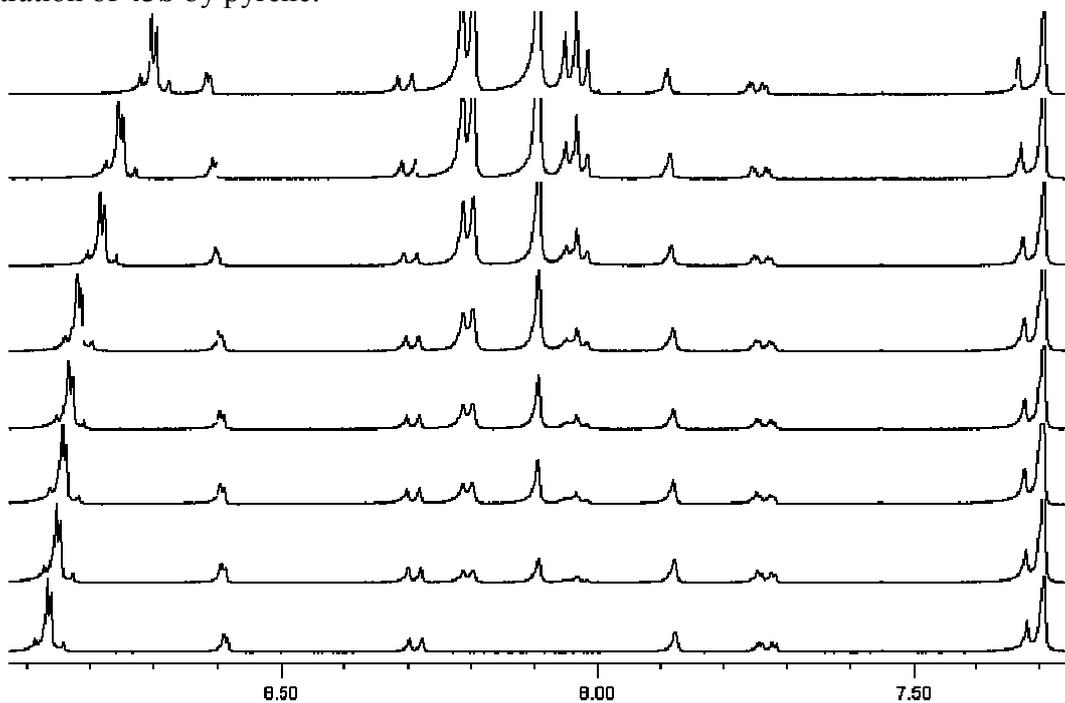
¹H NMR spectra in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 equivalent of pyrene.

Titration of **Pb.43b** by pyrene at 40°C:



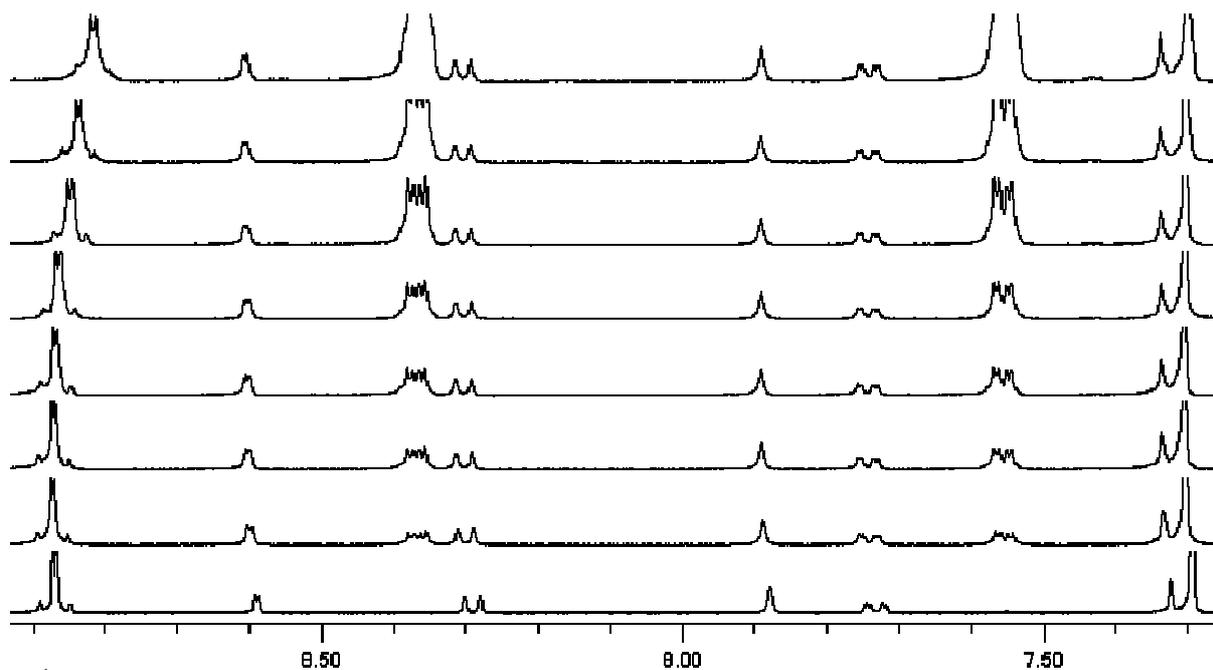
^1H NMR spectra in $\text{CDCl}_3^*/\text{CD}_3\text{CN}$: 6/4 at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 3.0, 5.0 equivalent of pyrene.

Titration of **43b** by pyrene:



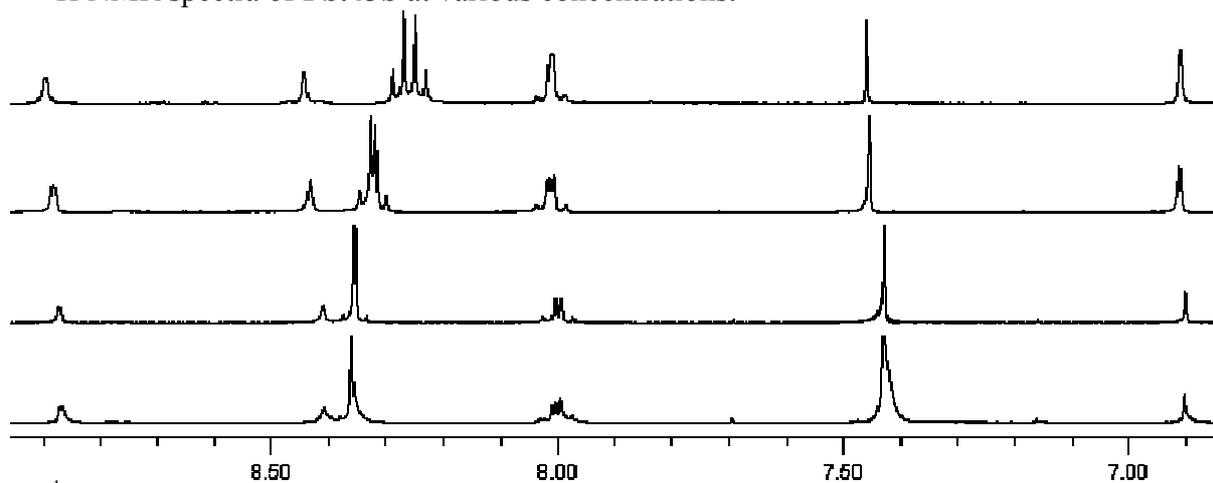
^1H NMR spectra in CDCl_3^* at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0 equivalent of pyrene.

Titration of **43b** by 9,10-dimethylantracene:



¹H NMR spectra in CDCl₃* at 5 mM concentration. From bottom to top: 0.0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0 equivalent of pyrene.

¹H NMR spectra of **Pb.43b** at various concentrations:



¹H NMR spectra in CDCl₃*/CD₃CN: 6/4. From bottom to top: 0.63, 1.25, 5.00, 10.00 mM concentration.

III. References

1. Molecular tectonics: control of packing of hybrid 1-D and 2-D H-bonded molecular networks formed between bisamidinium dication and cyanometallate anions, P. Dechambenoit, S. Ferlay, M. W. Hosseini, J. M. Planeix, N. Kyritsakas, *New Journal of Chemistry*, **2006**, 30, 10, 1403-1410.
2. Catalytic oxidative carbonylation of primary and secondary diamines to cyclic ureas. Optimization and substituent studies, F. Qian, J. E. McCusker, Y. Zhang, A. D. Main, M. Chlebowski, M. Kokka, L. McElwee-White, *Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 67, 12, 4086-4092.
3. Réactions de Diels-Alder et Chimie Dynamique Constitutionnelle, P. Reutenauer, *Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg*, **2006**.
4. K. H. Dötz, M. Popall, *Chemische Berichte*, **1988**, 121, 665-672.
5. Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution, W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *Journal of Organic Chemistry*, **1978**, 43, 14, 2923-2924.
6. NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities, H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *Journal of Organic Chemistry*, **1997**, 62, 21, 7512-7515.
7. Selective oxidation of a single primary alcohol function in oligopyridine frameworks, R. Ziessel, P. Nguyen, L. Douce, M. Cesario, C. Estournes, *Organic Letters*, **2004**, 6, 17, 2865-2868.
8. A study of the lithiation of 2,6-dibromopyridine with butyllithium, and its application to synthesis of L-739,010, D. W. Cai, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Letters*, **1996**, 37, 15, 2537-2540.
9. Synthesis of a new fluorescent probe specific for catechols, D. E. Stack, A. L. Hill, C. B. Diffendaffer, N. M. Burns, *Organic Letters*, **2002**, 4, 25, 4487-4490.
10. Synthesis of 4-aryl-butylamine fluorescent probes, C. A. M. Afonso, J. P. S. Farinha, *Journal of Chemical Research, Synopses*, **2002**, 584-586.
11. The display of two nitrogens and two methyls instead of the classical hydrazone connection is due to some disorder at this position in the crystal
12. Interestingly the observed peak correspond to the mass of the single charged compound without any anions. That tend to show that the Pd(II) was reduced to Pd(I) during the analysis.
13. L. G. Sillen, B. Warnqvist, *Ark. Kemi.*, **1969**, 31, 29, 377-390.
14. A. Etienne, J.-C. Arcos, *Bulletin De La Societe Chimique De France*, **1951**, 236, 727-732.
15. Excess Molar Volume, Viscosity, and Molar Refraction Deviations, and Liquid-Vapor Equilibrium at 303.15 K for Chloroform + Acetonitrile Binary Mixture. An Infrared Study, M. Lazarte, A. C. G. Marigliano, H. N. Solimo, *Journal of Solution Chemistry*, **2004**, 33, 12, 1549-1563.
16. Multinuclear Relaxation and NMR Self-Diffusion Study of the Molecular Dynamics in Acetonitrile-Chloroform Liquid Mixtures H. Kovacs, J. Kowalewski, A. Maliniak, *Journal of Physical Chemistry*, **1989**, 93, 962-969.
17. Influence of energetics and electronic coupling on through-bond and through-space electron transfer within U-shaped donor-bridge-acceptor arrays, E. A. Weiss, L. E. Sinks, A. S. Lukas, E. T. Chernick, M. A. Ratner, M. R. Wasielewski, *Journal of Physical Chemistry B*, **2004**, 108, 29, 10309-10316.
18. Tetrahedral n-type materials: Efficient quenching of the excitation of p-type polymers in amorphous films, P. Ganesan, X. N. Yang, J. Loos, T. J. Savenije, R. D. Abellon, H. Zuilhof, E. J. R. Sudholter, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, 127, 42, 14530-14531.
19. Naphthalene amidine imide dyes by transamination of naphthalene bisimides, H. Langhals, H. Jaschke, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, 12, 10, 2815-2824.
20. Modulating charge transfer through cyclic D,L- α -peptide self-assembly, W. S. Horne, N. Ashkenasy, M. R. Ghadiri, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, 11, 4, 1137-1144.
21. Synthesis of macrocycles and an unusually asymmetric [2]catenane via templated acetylenic couplings, D. G. Hamilton, L. Prodi, N. Feeder, J. K. M. Sanders, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1*, **1999**, 8, 1057-1065.
22. W. J. Sep, J. W. Verhoeven, T. J. D. Boer, *Tetrahedron*, **1975**, 31, 1065-1070.
23. Hydrogen bonding control of molecular self-assembly: Aggregation behavior of acylaminopyridine-carboxylic acid derivatives in solution and the solid state, A. Zafar, S. J. Geib, Y. Hamuro, A. J. Carr, A. D. Hamilton, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 43, 8419-8427.
24. Total Synthesis of Dimethyl Sulfomycinamate, T. R. Kelly, F. Lang, *Journal of Organic Chemistry*, **1996**, 61, 4623-4633.
25. The Reduction of Esters with Sodium Borohydride, M. S. Brown, H. Rapoport, *Journal of Organic Chemistry*, **1963**, 28, 3261-3263.

26. Synthesis of some copper(II)-chelating (dialkylamino)pyridine amphiphiles and evaluation of their esterolytic capacities in cationic micellar media, S. Bhattacharya, K. Snehalatha, S. K. George, *Journal of Organic Chemistry*, **1998**, 63, 1, 27-35.
27. A Potent, Long-Acting, Orally Active (2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorocyclopentyl]-2-hydroxy-2-phenylacetamide: A Novel Muscarinic M3 Receptor Antagonist with High Selectivity for M3 over M2 Receptors, M. Mitsuya, K. Kobayashi, K. Kawakami, A. Satoh, Y. Ogino, T. Kakikawa, N. Ohtake, T. Kimura, H. Hirose, A. Sato, T. Numazawa, T. Hasegawa, K. Noguchi, T. Mase, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**, 43, 26, 5017-5029.
28. Synthesis of 6-formyl-pyridine-2-carboxylate derivatives and their telomerase inhibitory activities, S. Jew, B. Park, D. Lim, M. G. Kim, I. K. Chung, J. H. Kim, C. I. Hong, J. K. Kim, H. J. Park, J. H. Lee, H. Park, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2003**, 13, 4, 609-612.
29. Yeung, Warkentin, *Canadian Journal of Chemistry*, **1980**, 58, 22, 2386.
30. Synthesis of side-chain functionalised ligands for the generation of quartet receptor arrays via self-assembly of [2x2] grid complexes, P. Tielmann, A. Marchal, J. M. Lehn, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 37, 6349-6353.
31. 6-Amino-2,2':6',2"-terpyridines as highly fluorescent compounds - effect of the number of pyridine rings on fluorescence properties, T. Mutai, J. D. Cheon, G. Tsuchiya, K. Araki, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2*, **2002**, 5, 862-865.
32. Novel terpyridine-manganese(II) complexes and their potential to activate hydrogen peroxide, T. Wieprecht, J. T. Xia, U. Heinz, J. Dannacher, G. Schlingloff, *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical*, **2003**, 203, 1-2, 113-128.
33. A water-soluble m-phenylene ethynylene foldamer, M. T. Stone, J. S. Moore, *Organic Letters*, **2004**, 6, 4, 469-472.
34. Side-chain retention during lithiation of 4-picoline and 3,4-lutidine: Easy access to molecular diversity in pyridine series, T. Kaminski, P. Gros, Y. Fort, *European Journal of Organic Chemistry*, **2003**, 19, 3855-3860.
35. Functionalized 2,2'-bipyridines and 2,2':6',2"-terpyridines via Stille-type cross-coupling procedures, M. Heller, U. S. Schubert, *Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 67, 23, 8269-8272.
36. Ion-triggered multistate molecular switching device based on regioselective coordination-controlled ion binding, A. Petitjean, N. Kyritsakas, J. M. Lehn, *Chemistry-a European Journal*, **2005**, 11, 23, 6818-6828.
37. Stille-type cross-coupling - An efficient way to various symmetrically and unsymmetrically substituted methyl-bipyridines: Toward new ATRP catalysts, U. S. Schubert, C. Eschbaumer, M. Heller, *Organic Letters*, **2000**, 2, 21, 3373-3376.
38. *Chemical Abstracts*, **1968**, 68, 6640.
39. Quinazoline Antifolate Thymidylate Synthase Inhibitors: Heterocyclic Benzoyl Ring Modifications, P. R. Marsham, L. R. Hughes, A. L. Jackman, A. J. Hayter, J. Oldfield, J. M. Wardleworth, J. A. M. Bishop, B. M. O'Connor, A. H. Calvert, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1991**, 34, 1594-1605.
40. 6,6'-Dibromo-4,4'-di(hexoxymethyl)-2,2'-bipyridine: A new solubilizing building block for macromolecular and supramolecular applications, C. M. Amb, S. C. Rasmussen, *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71, 12, 4696-4699.
41. Oxidative reactions of hydrazines. V. Synthesis of monobenzyl 1,1-disubstituted hydrazines and 2-amino-2,3-dihydro-1H-benz[de]isoquinoline., L. A. Carpino, A. A. Santilli, R. W. Murray, *Journal of the American Chemical Society*, **1960**, 82, 2728-2731.
42. D. Vlaovic, B. L. Milic, K. Mackenzie, *Journal of Chemical Research, Synopses*, **1989**, 156-157.
43. New isoxazole derivatives designed as nicotinic acetylcholine receptor ligand candidates, N. M. Silva, J. L. M. Tributino, A. L. P. Miranda, E. J. Barreiro, C. A. M. Fraga, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2002**, 37, 2, 163-170.
44. Efficient synthesis of calix[6]tmbpa: A new calix[6]azacryptand with unique conformational and host-guest properties, X. S. Zeng, D. Coquiere, A. Alenda, E. Garrier, T. Prange, Y. Li, O. Reinaud, I. Jabin, *Chemistry-a European Journal*, **2006**, 12, 24, 6393-6402.
45. The assignment was done from COSY and ROESY NMR experiments performed after the titration of this complex by 1,5-dimethoxynaphthalene.

CONCLUSION

L'objet de ce travail, tel qu'il a été formulé dans l'introduction de ce manuscrit, a porté sur l'étude du lien entre morphologie moléculaire et dynamique constitutionnelle. La question centrale était de savoir s'il est possible de concevoir des outils moléculaires permettant, par une commutation morphologique, de contrôler l'auto-organisation de systèmes dynamiques.

De nouvelles molécules, portant des fonctions aldéhydes et permettant de réaliser des processus de commutation morphologique métallos-contrôlés, ont ainsi été conçues et synthétisées. Des systèmes dynamiques covalents ont pu être formés, par auto-assemblage et formation de liaisons imines, et il a été démontré que la nature des espèces formées dépend de l'état morphologique du commutateur. Ceci démontre ainsi la profonde influence de la morphologie moléculaire sur la constitution de systèmes dynamiques. L'utilisation combinée de la dynamique morphologique et de la dynamique covalente a ensuite permis de démontrer qu'une commutation constitutionnelle peut être opérée par un contrôle morphologique. Des commutations réversibles entre polymères et macrocycles ont ainsi été réalisées.

L'étude de bibliothèques combinatoires dynamiques, où plusieurs espèces sont en compétition, a permis de révéler des phénomènes d'auto-organisation, d'origine géométrique et/ou de coordination, opérant par sélection. Des phénomènes complexes d'évolution, de co-évolution et d'adaptation constitutionnelle ont ainsi été mis à jour et démontrent que l'auto-organisation de systèmes dynamiques covalents peut être dirigée par le contrôle de la morphologie moléculaire.

Dans le but de pouvoir contrôler un processus de reconnaissance supramoléculaire par la manipulation d'information morphologique, des pinces moléculaires commutables ont été conçues et synthétisées. Des méthodes innovantes de synthèse ont été mises au point et ont ainsi permis de préparer différentes générations de ces nouveaux outils moléculaires. Les études ont ensuite démontré que les processus de commutation morphologique pouvaient effectivement affecter, par une régulation allostérique, la reconnaissance supramoléculaire de molécules aromatiques neutres. De plus, il a été observé que ces événements de reconnaissance sont couplés à une fonction, en l'occurrence à des caractéristiques optiques spécifiques, permettant ainsi de relier l'expression fonctionnelle d'un système à l'information morphologique moléculaire.

Des ensembles complexes ont ensuite été formés par la combinaison de ces deux types de commutateurs morphologiques et il a été démontré que la constitution de ce système dynamique peut être contrôlée par un processus réversible d'auto-assemblage covalent dont les perturbations induites se propagent au travers de réseaux spécifiques. Une commutation fonctionnelle a ainsi été opérée par l'utilisation d'un stimulus qui modifie, de façon indirecte, les processus d'ouverture et de fermeture d'une pince moléculaire.

En conclusion, ce travail a donc démontré que la morphologie moléculaire est une information manipulable permettant de contrôler l'auto-organisation de systèmes dynamiques. L'intérêt démontré d'un contrôle constitutionnel révèle de nouvelles façons de maîtriser l'expression fonctionnelle d'un système.

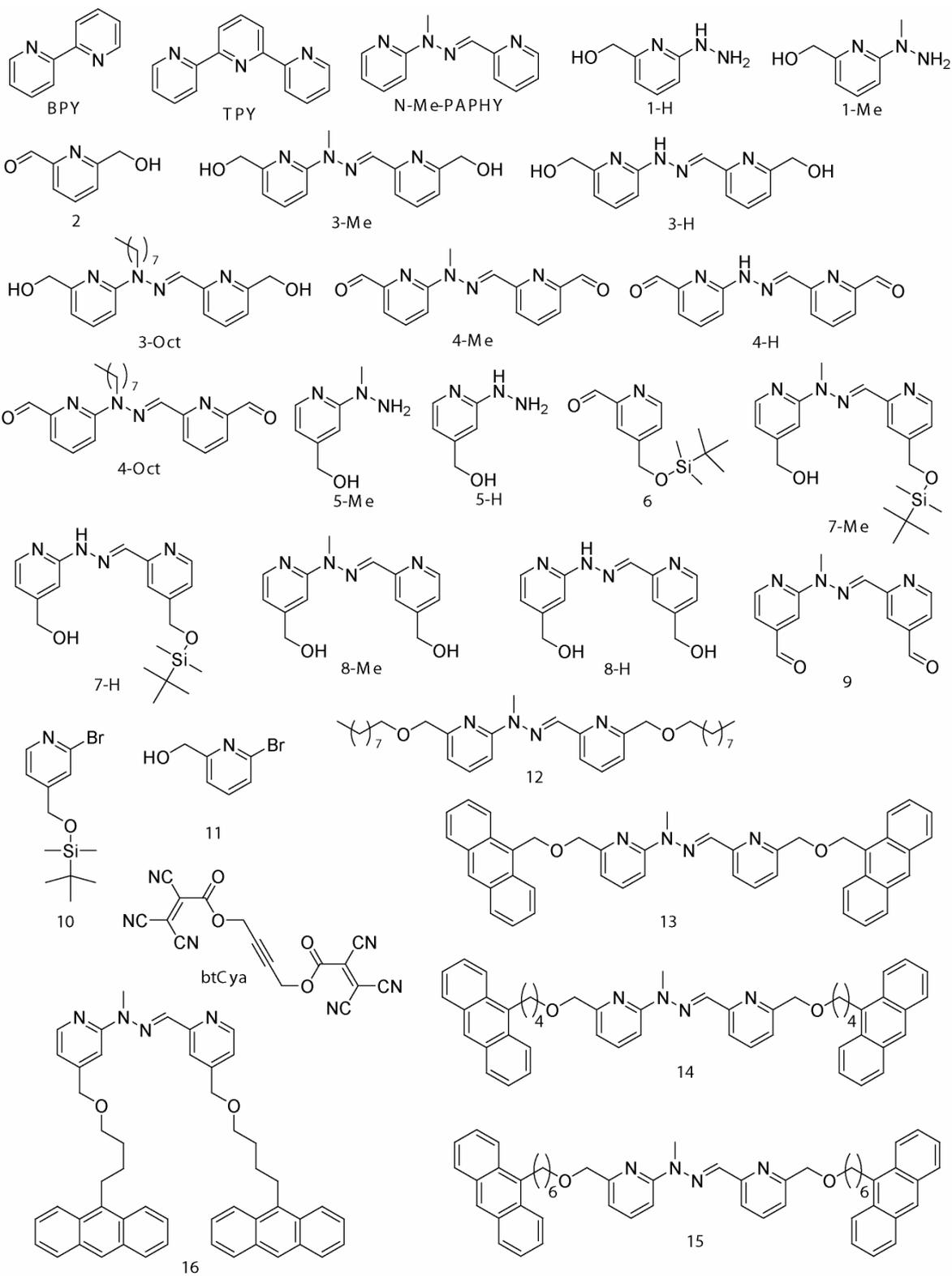
ABREVIATIONS ET ACRONYMES

Ac	Acétyl
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization
Boc	<i>tert</i> -ButylOxyCarbonyl
BPY	2,2'-BiPYridine
BuLi	Butyllithium
CDCl ₃ *	CDCl ₃ filtré sur alumine basique
DCM	DiChloroMéthane
DMAP	N,N-diméthyl-4-aminopyridine
DMF	DiMéthylFormamide
DMN	DiMéthoxyNaphthalène
DOSY	Diffusion-Ordered SpectroscopY
DPPF	1,1'-bis(DiPhénylPhosphino)Ferrocène
DSC	Differential Scanning Calorimetry
eq., éq.	Equivalent
ESI	Electron-Spray Ionization
Et ₂ O	DiEthylEther
EtOAc	Acétate d'éthyle
EtOH	Ethanol
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HR	High Resolution ; Haute Résolution
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
K	Kelvin
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital

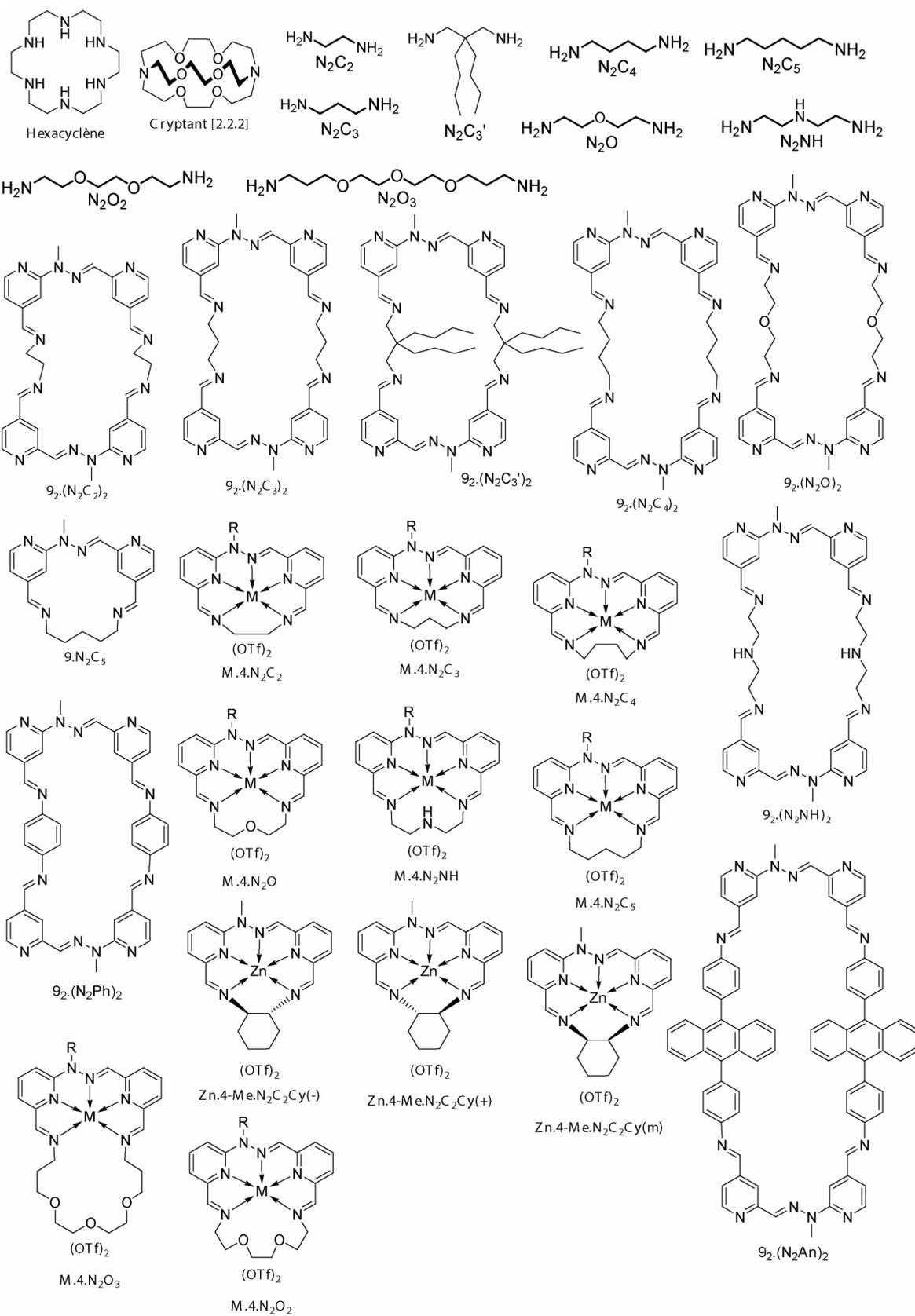
ABREVIATIONS ET ACRONYMES

M	Molarité (g.mol ⁻¹)
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization
MeOH	Méthanol
MHz	MégaHertz (10 ⁶ Hertz)
MS	Mass Spectrometry
NDI	Naphtalene DiImide
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect ; Effet Nucléaire Overhauser
Ph	Phényl
pH	potentiel Hydrogène
ppm	Partie Par Million
R _f	Retention factor ; Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
t.a.	Température Ambiante
TBAF	TetraButylAmmoniumFluoride
TBDMS	<i>tert</i> -ButylDiMéthylSilyl
TFA	TriFluoroAcetic acid
TfOH	Acide triflique
THAP	2,4,6-TriHydroxyAcétoPhénone
THF	TetraHydroFuran
TLC	Thin Layer Chromatography
Tosyl	Toluene Sulfonyl
TPY	2,2':6',2''-TerPYridine
Triflate (Tf)	Trifluorométhanesulfonate
w/w	Rapport en masse

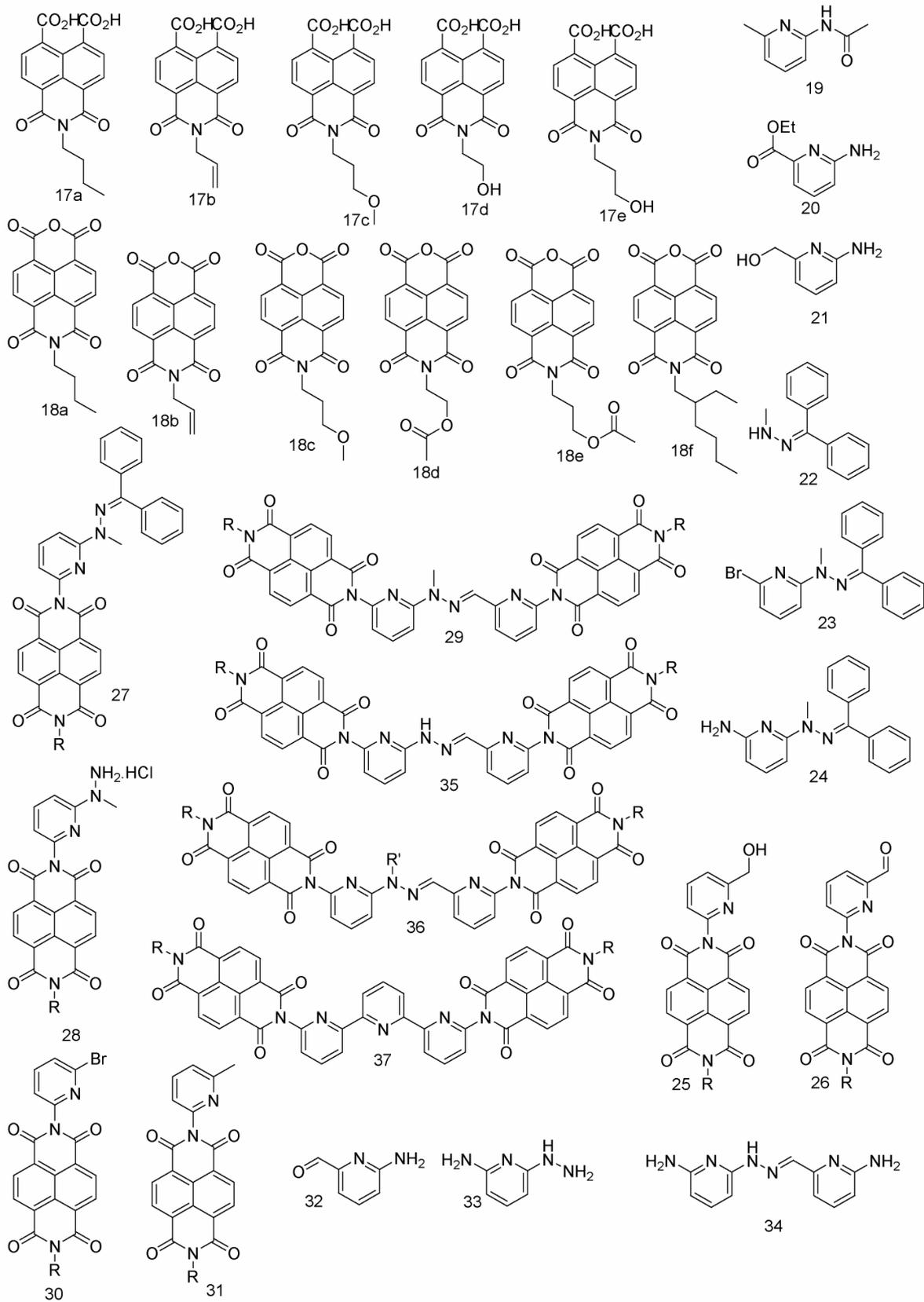
RESUME DES PRINCIPALES STRUCTURES



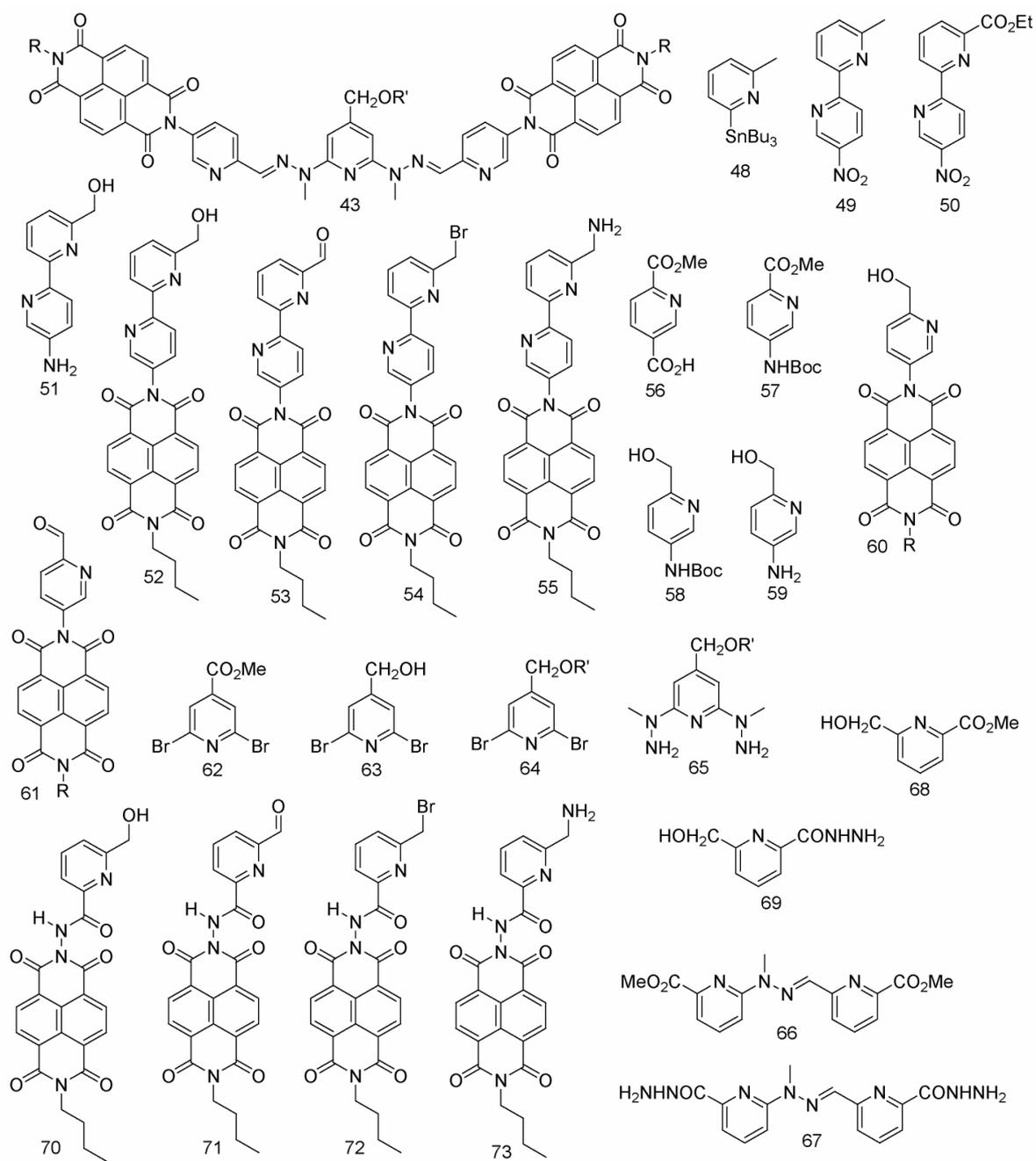
RESUME DES PRINCIPALES STRUCTURES



RESUME DES PRINCIPALES STRUCTURES



RESUME DES PRINCIPALES STRUCTURES



COMMUNICATIONS PORTANT SUR CES TRAVAUX

Les résultats obtenus ont fait l'objet de diverses présentations externes au laboratoire :

Publications scientifiques :

Reversible Switching between Macrocyclic and Polymeric States by Morphological Control in a Constitutional Dynamic System, Sébastien Ulrich, Jean-Marie Lehn, *Angewandte Chemie International Edition*, **2008**, 47, 2240-2243.

Reversible Constitutional Switching between Macrocycles and Polymers Induced by Shape Change in a Dynamic Covalent System, Sébastien Ulrich, Eric Buhler, Jean-Marie Lehn, *New Journal of Chemistry*, *Accepté pour publication*.

Constitutional Adaptation through Component Selection induced by Shape Switching in a Dynamic Covalent System, Sébastien Ulrich, Jean-Marie Lehn, *Manuscrit en préparation*.

Generation of an Optical Output by Covalent Self-Assembly through Selective Constitutional Networks, Sébastien Ulrich, Jean-Marie Lehn, *Manuscrit en préparation*.

Communications orales :

Novembre 2008	Séminaire Jeunes Chercheurs U.L.P., <i>Strasbourg, France</i>
Septembre 2008	2 ^{ème} congrès Européen de Chimie, <i>Turin, Italie</i>
Août 2008	Chemistry Research Laboratory, <i>Oxford, Royaume-Uni</i>
Mai 2008	SFC Grand-Est, <i>Nancy, France</i>
Mai 2008	Journée des doctorants de l'U.L.P., <i>Strasbourg, France</i>
Juillet 2007	SFC07, <i>Paris, France</i>
Mai 2007	Journée des doctorants de l'U.L.P., <i>Strasbourg, France</i>
Juillet 2006	JungChemiker Forum, <i>Strasbourg, France</i>
Juin 2006	Réunion annuelle BASF, <i>Feldberg, Allemagne</i>

Communication par poster :

Septembre 2008	2 ^{ème} congrès Européen de Chimie, <i>Turin, Italie</i>
Mai 2008	SFC Grand-Est, <i>Nancy, France</i>
Juillet 2007	SFC07, <i>Paris, France</i>
Août 2006	1 ^{er} congrès Européen de Chimie, <i>Budapest, Hongrie</i>

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma gratitude au Pr. Jean-Marie Lehn. Je le remercie de m'avoir guidé pendant ces trois années de travail au sein de son groupe tout en me laissant une part importante d'indépendance nécessaire à toute production créative. Les échanges professionnels et personnels que j'ai pu avoir avec lui sont déjà une source inoubliable d'inspiration.

Je remercie les membres du jury, le Pr. Jean-François Nierengarten, le Pr. Lutz H. Gade et le Dr. Mihail Barboiu d'avoir accepté d'examiner ce manuscrit, de s'être déplacé pour la soutenance et d'avoir alors initié une discussion particulièrement intéressante et constructive.

Je tiens également à remercier les personnes qui ont accepté de relire ce manuscrit : Dr. Jack Harrowfield, Dr. Philippe Reutenauer, Dr. Yves Ruff, Dr. Anne Petitjean, Dr. Adrian-Mihail Stadler, Gaël Schaeffer et Dr. Jean-Louis Schmitt. Vos questions et commentaires ont été d'une aide appréciable.

Je remercie également les personnes avec lesquelles j'ai pu collaborer et qui ont contribué, de près ou de loin, aux résultats qui sont décrits dans ce manuscrit :

Pr. Eric Buhler et Dr. S. Jean Candau pour leur aide concernant les analyses par diffusion de neutrons aux petits angles et l'intérêt qu'ils ont porté au projet.

Dr. Mourad Elhabiri et Pr. Anne-Marie Albrecht-Gary pour des discussions importantes concernant les analyses cinétiques.

Dr. Lionel Allouche pour les études de RMN DOSY.

Dr. Augustin Madalan, Dr. Lydia Brelot et Dr. André DeCian pour les analyses de radiocristallographie de rayons X.

Aurélie Meme, Dr. Emmanuelle Leize-Wagner et Romain Carrière pour les analyses par spectrométrie de masse.

Dr. Annie Marquis pour les calculs des constantes d'équilibres.

Dr. José Dintinger et Pr. Thomas Ebbesen pour les analyses par microscopie électronique à balayage.

Mitsui Chemicals (Dr. Takashi Ono et Shunsuke Fujii) et BASF ISIS-Group pour les analyses de calorimétrie différentielle.

Je remercie également Gaël Schaeffer qui a été le premier à répéter la préparation des commutateurs dialdéhydes, validant ainsi la reproductibilité de la synthèse développée, et qui m'en a gracieusement cédé lorsque mon stock s'amenuisait.

Merci au Dr. Adrian-Mihail Stadler pour m'avoir fourni généreusement en triflate de plomb.

Je remercie Bertrand Schmidt pour sa participation, à l'occasion d'un court stage, à ces travaux de recherche.

Je remercie les membres du laboratoire de chimie supramoléculaire pour l'ambiance de travail propice à un développement intellectuel très créatif que chacun contribue à générer.

En particulier, je tiens à exprimer mes profonds remerciements au Dr. Anne Petitjean pour l'intérêt durable et les échanges fructueux et conviviaux que nous avons eu à propos de mes travaux, au Dr. Philippe Reutenauer pour son amitié et pour les échanges que nous avons eu sur des aspects généraux en science et en chimie, souvent tard le soir. Cela a été une réelle stimulation pour moi.

REMERCIEMENTS

Je remercie Dr. Yves Ruff pour ses conseils toujours très utiles et adaptés à la problématique posée, Dr. Adrian-Mihail Stadler pour des échanges passionnants en chimie mais également en droit. Merci d'avoir partagé ta culture, ta passion pour l'opéra et ton humour.

Je remercie Dr. Jean-Louis Schmitt pour son aide précieuse concernant la RMN ou encore l'informatique.

Je remercie Gaël Schaeffer et lui souhaite de vivre une expérience aussi bénéfique que celle que j'achève.

Je remercie Dr. Jack Harrowfield pour son aide quotidienne et pour sa gentillesse qui transparait dans l'ambiance du laboratoire, Dr. Annie Marquis pour son aide précieuse et son humour unique, Marie-Noëlle Lalloz pour sa générosité et sa gentillesse et Jacline Claudon pour sa disponibilité et son aide remarquablement efficace tout au long de ces trois années.

Un des aspects profondément original et bénéfique du laboratoire est son aspect international. Cela permet un formidable échange culturel sur les plans humains et scientifiques.

Je remercie ainsi mes collègues japonais, Shunsuke Fujii, Dr. Tatsuki Morimoto et Dr. Takashi Ono pour les moments agréables que nous avons passés ensemble au cours de leurs séjours en France.

Je remercie Artur Stefankiewicz pour les échanges très ouverts que nous avons eus et Dr. Augustin Madalan pour son extrême sympathie.

Je remercie également Dr. Cheuk-Fai Chow, Dr. Nampally Sreenivasachary, Dr. Carolina De Mattos Duarte, Dr. Srinivasu Pothukanuri, Dr. John Hardy, Dr. Alexandros Koumbis, Dr. Konstantina Fylaktakidou, Dr. Michal Chmielewski, Dr. Dominic Laliberte, Dr. Assaad Ghossoub, Max von Delius et Lara Polanzan pour les bons moments passés ensemble.

Je remercie Dr. Anna Hirsch pour ses commentaires détaillés et utiles et lui adresse tous mes vœux de succès.

Je remercie également toutes les personnes que j'ai pu rencontré au sein de l'Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires (I.S.I.S.) au cours de ces trois années. Merci ainsi au Dr. Emilie Moulin, à Pierre-Yves Dakas, Mehdi Boulifa, aux Dr. Giuseppina Pace, Dr. Volker Schädler, Dr. Laurence Pottié, Dr. Michel Awkal, Dr. Marc Fricke, Dr. Chrystelle Egger, Dr. Soumyajit Roy, Dr. Sylvain Ladame, à Alexis Paul et Lara Tauk.

D'un point de vue plus personnel, je tiens à remercier ma famille ainsi que mes ami(e)s qui m'ont accompagné, de près ou de loin, tout au long de ces trois années. Merci à chacune et chacun d'entre vous pour votre soutien constant et pour la relation d'amitié qui nous lie. Je remercie tout particulièrement celles et ceux qui se sont déplacés pour assister à ma soutenance : Agnès, Charline, Clémence, Cyril, Emmanuel, Eric, Guillaume, Jérôme, Karine, Laurent, Laurie, Marie, Mathieu, Philippe et Solenn. Ce moment a été pour moi un authentique plaisir et la possibilité de le partager avec les personnes qui me sont chères a été une réelle joie. J'espère avoir la possibilité de partager d'autres moments importants avec vous dans le futur...

J'espère que l'avenir sera fait d'aventures aussi passionnantes que ces trois années de doctorat ! Let's see...

L'univers a évolué de la formation initiale des particules élémentaires issues du *Big Bang* à la génération d'espèces vivantes et même pensantes par des processus d'auto-organisation de la matière.

La question la plus fondamentale qui se pose à la science porte sur les mécanismes de cette auto-organisation. Pourquoi et comment la matière s'est-elle agrégée de manière à donner lieu à l'émergence de la vie ?

En étudiant le comportement dynamique de la matière moléculaire et supramoléculaire, la chimie permet précisément d'aborder les processus d'auto-organisation qui ont conduit de l'inanimé au vivant. En particulier, l'étude de la variable *constitution* permet de comprendre la façon dont de nouveaux assemblages émergent dans certaines conditions à partir de « soupes ».

Formant le socle le plus fondamental à l'origine de l'agrégation des molécules, la reconnaissance chimique repose en partie sur de l'information morphologique comme l'illustre l'image de la « clé et de la serrure » énoncée par Emil Fischer en 1894.

Cette thèse porte ainsi sur le lien existant entre la morphologie moléculaire et la constitution de systèmes dynamiques.

Existe-t-il une relation entre la morphologie des molécules et la nature de systèmes chimiques, ou, autrement dit, entre la nature d'une population et la forme d'un individu ? Si oui, de quelle nature est-elle ? et surtout, est-il possible de l'utiliser afin de contrôler l'évolution de systèmes chimiques dynamiques ?

