

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires

THÈSE présentée par :

Ghislaine VANTOMME

soutenue le : 4 juillet 2014

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

Discipline/ Spécialité : CHIMIE

**Réseaux Dynamiques Constitutionnels :
Métallosélection – Photosélection –
Adaptation**

THÈSE dirigée par :

Professeur LEHN Jean-Marie

Professeur Émérite, université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Professeur BALABAN Teodor Silviu

Professeur, université d'Aix Marseille

Professeur BONIFAZI Davide

Professeur, université de Namur

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Professeur SAUVAGE Jean-Pierre

Professeur Émérite, université de Strasbourg

Sommaire

Résumé.....	5
Abstract.....	6
Remerciements.....	7
Abbréviations.....	8
Chapitre I : Introduction Générale.....	9
1. L’auto-organisation comme processus de sélection	11
2. De la chimie supramoléculaire à la chimie dynamique constitutionnelle ..	13
3. Mise en œuvre de la chimie dynamique constitutionnelle, vers une chimie adaptative.....	17
3.1 La recherche dynamique de substances biologiquement actives	18
3.2 La génération dynamique de récepteurs et de substrats	19
3.3 Les matériaux constitutionnels dynamiques.....	20
4. Adaptation dans des systèmes dynamiques constitutionnels moléculaires et supramoléculaires.....	21
4.1 Adaptation à l’application de stimuli physiques	22
4.2 Adaptation à un changement d’état	22
4.3 Adaptation à un changement de milieu	23
4.4 Adaptation à la formation de structures moléculaires.....	24
4.5 Adaptation à un changement morphologique : la commutation de forme	26
5. Dynamiques multiples et réseaux dynamiques – Utilisation des fonctions hydrazones et acylhydrazones.....	27
5.1 Les multiples dynamiques des imines, des acylhydrazones et des hydrazones.....	28
5.2 Mise en œuvre de systèmes complexes à partir de dynamiques multiples	31
5.3 Dynamiques multiples pour le traitement de l’information.....	31
5.4 Les réseaux dynamiques constitutionnels (RDCs)	32
6. Positionnement du projet de recherche	35
Références	35

Chapitre II : Réseaux Dynamiques Constitutionnels.....	41
Introduction.....	42
1. Adaptation dans une BDC d'hydrazones	44
1.1 Echange de constituants dans deux BDCs d'hydrazones	44
1.2 La métallosélection dans les BDCs d'hydrazones	47
1.3 Tentatives de photosélection dans la BDC d'hydrazones	50
2. Adaptation dans une BDC d'acylhydrazones	52
2.1 Echange de constituants dans les trois BDCs d'acylhydrazones	52
2.2 Photosélection dans la BDC d'acylhydrazones	54
2.3 Métallosélection et photosélection dans la BDC d'acylhydrazones	55
2.4 Réversibilité de la métallosélection et de la photosélection	58
2.5 La représentation en RDCs des procédés de métallosélection et de photosélection.	58
3. Phénomène de co-évolution.....	60
4. Empreinte dynamique constitutionnelle dans un RDC / Stockage moléculaire de l'information.....	61
4.1 L'empreinte dynamique constitutionnelle sur le RDC d'hydrazones	62
4.2 Deux empreintes dynamiques constitutionnelles orthogonales	63
4.3 Deux empreintes dynamiques configurationnelles orthogonales	66
Conclusion.....	67
Références	68

Chapitre III : Photolibération de cations 71

1. Assemblages supramoléculaires photosensibles et thermosensibles : Photoéjection réversible d'ions potassium K^+ et dynamique constitutionnelle	72
1.1 Formation réversible d'assemblages microcristallins	73
1.2 Photoéjection de cations potassium K^+	76
1.3 Formation constitutionnelle de l'assemblage	77
2. Photo-séparation de phases par éjection de cations calcium	80
2.1 Coordination du calcium, séparation de phases réversibles photoinduite par $E-^1A^4B$	81
2.2 La séparation de phases photoinduite réversible avec l'hydrazone $E-^1A^4B$	85
2.3 L'association du calcium et la séparation de phases photoinduite par $E-^1A^1C$	88
2.4 Couplage de séparation de phases photoinduite à la sélection de composants et l'adaptation constitutionnelle dans une bibliothèque dynamique d'imines.	90
2.5 RDCs par une commutation photoinduite entre un réseau 2D (carré) et 3D (prisme)	95
3. Photoéjection de cations réversible avec reprotonation concomitante du ligand pyridyl-acylhydrazone/ Photomodulation du pH.....	97
3.1 Photoéjection de cations réversible avec reprotonation concomitante de $E-^1A^1C$	97
3.2 Photomodulation du pH.....	101
3.3 Photo-échange de ligands.....	102
3.4 Catalyse par photolibération de cations zinc.....	104
Conclusion	105
Références	106

Chapitre IV : Adaptation réversible à la commutation de forme photoinduite avec sélection de composants dans un système dynamique constitutionnel de trois états 111

Introduction.....	112
1. Commutation entre les états polymériques et macrocycliques en réponse à des changements de formes photoinduits.....	115
2. La sélection de composants en réponse à des changements de formes photoinduits – Photo-adaptation	118

3. Adaptation par des procédés de métallosélection et de photosélection orthogonaux en réponse à des commutations conformationnelles et configurationnelles.....	121
Conclusion.....	123
Références.....	123

Chapitre V : Réactivité induite par la tension, l'exemple d'imines macrocycliques 127

Introduction.....	128
1. Etude expérimentale de l'état oligomérique et étude théorique de l'état entatique.....	131
1.1 Etude expérimentale de l'état oligomérique.....	131
1.2 Etude théorique de la valeur énergétique du macrocycle [1+1] tendu.....	132
2. Etude de l'état entatique de 3.Cd.N₂O₃.....	133
2.1 Etude de la formation du métallo-macrocycle 3.Cd.N ₂ O ₃	133
2.2 Etude de la décomplexation du métallo-macrocycle 3.Cd.N ₂ O ₃	136
3. Etude de l'état entatique de 2.Cd.N₂O₁.....	138
3.1 Etude de la formation du métallo-macrocycle 2.Cd.N ₂ O ₁	138
3.2 Etude de la décomplexation du métallo-macrocycle 2.Cd.N ₂ O ₁	139
Conclusion.....	141
Références.....	142

Chapitre VI : Partie Expérimentale - Experimental Part..... 145

Conclusion.....	214
Communications portant sur ces travaux.....	215

Résumé

Le domaine de la chimie supramoléculaire met en œuvre des systèmes chimiques de plus en plus complexes formés de composants moléculaires assemblés par des forces intermoléculaires non-covalentes dans le but de créer des procédés fonctionnels. La chimie dynamique, fondée sur la constitution de composants réversibles, ouvre la voie à la chimie adaptative, où la diversité constitutionnelle d'un système s'organise par sélection sous l'action d'agents externes.

Dans l'élaboration de tels systèmes complexes, l'interconnectivité structurelle entre les différentes molécules peut être représentée de manière schématique par un réseau dynamique constitutionnel (RDC).

Les travaux de thèse présentés étudient l'adaptation de réseaux dynamiques constitutionnels (RDCs) à des stimuli externes par métallosélection et photosélection.

L'hypothèse de départ est que l'amplification d'une espèce, sélectionnée par un stimulus externe sur un RDC induit un changement d'organisation du système, qui s'adapte au stimulus. Ici, les RDCs étudiés visent en particulier à déclencher des réponses orthogonales lors de la réception des deux stimuli différents.

Afin de vérifier cette hypothèse, les pyridyl-hydrazones et les pyridyl-acylhydrazones ont été étudiées car ce sont des entités triplement dynamiques capables de : 1) dynamique constitutionnelle par échange de composants impliquant la réversibilité de la liaison hydrazone et acylhydrazone, 2) dynamique configurationnelle par photoisomérisation de la double liaison C=N de l'isomère E en isomère Z, stabilisé par une liaison hydrogène intramoléculaire, et 3) dynamique de coordination, par leur site de coordination tridentate NNN et NNO. Ces trois caractéristiques ont été exploitées au cours de ces travaux afin de créer des systèmes complexes qui répondent à des agents externes (influx de cations métalliques et irradiations lumineuses) par un changement de leur conformation, de leur configuration et une modulation de leur constitution. Une réponse constitutionnelle du système est apportée à un changement d'informations configurationnelles et conformationnelles.

Ces systèmes dynamiques permettent aussi la formation de matériaux adaptatifs, et la réalisation de séparations de phases et de modulations de pH photoinduites.

Abstract

The field of supramolecular chemistry implements highly complex chemical systems formed from molecular components assembled by non-covalent intermolecular forces to generate functional processes. The dynamic chemistry, based on the ability of supramolecular species to exchange their constituents, gives access to an adaptative chemistry, where the constitutional diversity of a system self-organizes in response to external factors, by metalloselection and photoselection.

In the progress towards systems presenting higher levels of complexity, the set of dynamically interconverting constituents of a constitutional dynamic library (CDL) forms a constitutional dynamic network (CDN), that can be represented in a schematic way by a weighted graph, where the links between the constituents describe the relationships between the members of a set, their agonistic or antagonistic behavior, as well as their relative weights. CDNs are adaptive systems, as the weights of their vertices/nodes and of their connections/links respond to the application of a physical stimulus or a chemical effector, which may modify the CDL distribution by amplification/up-regulation of the responsive constituent and its agonist and down-regulation of the antagonists. On the molecular level, a CDL is based on constituents interconverting via reversible chemical reactions and is thus a dynamic covalent library.

Pyridyl-hydrazones and pyridyl-acylhydrazones present the very attractive feature of being triple dynamic entities capable of undergoing: 1) conformational dynamics by shape switching on cation coordination to the NNN and NNO tridentate binding sites respectively; 2) configurational dynamics on E to Z photoisomerization stabilized by internal hydrogen bonding with the pyridine moiety; 3) constitutional dynamics, by component exchange via the reversible C=N bond.

We have investigated the ability of a dynamic covalent library to undergo *double adaptation* by studying its response to two orthogonal agents: a chemical effector, e.g. a metal cation, and a physical stimulus, light irradiation.

The studies on these CDNs afford also the formation of adaptative materials, and the realization of photoinduced phase separation and pH modulation.

Remerciements

A Professeur Jean-Marie Lehn, pour m'avoir donné l'opportunité de travailler dans son groupe de recherche et pour m'avoir fait confiance. Apprendre sous sa direction est une véritable leçon d'humanité, d'excellence et d'ouverture d'esprit. Je ne l'oublierai jamais.

Aux membres du jury, Prof. Silviu Balaban, Prof. Davide Bonifazi et Prof. Jean-Pierre Sauvage qui ont accepté d'évaluer mon travail.

A Jacline Claudon, Prof. Jack Harrowfield et Dr. Jean-Louis Schmitt pour leur aide qui m'a été extrêmement précieuse. Le temps gagné grâce à eux est inestimable.

A tous les membres du laboratoire, Petr, Tum, Jan, Gaël, Marie-Noëlle, Manuel, Nadine, Kaca, Lutz, Anne, Girish et Mallu, Rafel, Isabelle, Susanne, Mihail, Qing, Nabarun, Kamel, Frédéric, Annie, Janane et Bama, pour toutes les journées de travail et de partage dans le laboratoire et en dehors, et en particulier à Nema, Lars, Anna, et Shimei avec qui j'ai eu la chance de collaborer directement sur des projets.

A Prof. Jack Harrowfield, Dr. Marie-Aline Martin, Prof. Anne Petitjean, Marion Recher, Dr. Gaël Schaeffer et Dr. Jean-Louis Schmitt, pour leur aide dans l'écriture de ce manuscrit de thèse.

A tout le personnel d'ISIS, en particulier Annia, Fabien, Muriel, Fabienne, Philippe et Thierry pour leur disponibilité et leur aide.

Au personnel du magasin de chimie et des services communs de l'Institut de Chimie, en particulier Dr. Lydia BreLOT et Dr. Corinne Bailly.

A mes parents, à qui je dédie ce travail.

A mes sœurs, Audrey et Marion, à ma famille et mes amis.

A Thomas, l'Amour de ma vie, pour toujours me soutenir dans mes choix.

Abbréviations

BDC	Bibliothèque Dynamique Covalente
CDC	Chimie Dynamique Constitutionnelle
CDL	Constitutional Dynamic Library
CDN	Constitutional Dynamic Network
COSY	Correlated Spectroscopy
DFT	Density Functional Theory
DMSO	DiMethylSulfOxyde
DOSY	Diffusion-Ordered Spectroscopy
Eq.	Equivalent(s)
ESI-MS	ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry
Et ₂ O	DiEthyl Ether
HF	Hartree-Fock
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
HR-ESI-MS	High Resolution ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry
Hz	Hertz
M	Molaire, Mol / L ⁻¹
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization
Me	Méthyle
MeOD	Méthanol- <i>d</i> ₄
MeOH	Méthanol
mM	milliMolaire
MS	Mass Spectrometry; Spectrométrie de Masse
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect; Effet Nucléaire Overhauser
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
OTf	Triflate
pH	Potentiel Hydrogène
Ppm	Partie par million
RDC	Réseau Dynamique Constitutionnel
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
UV/Vis	UltraViolet/Visible
v/v	Rapport de volume

Chapitre I : Introduction Générale

Introduction Générale

La nature abonde d'assemblages fascinants d'organisation. L'eau cristallise en étoiles symétriques et dentelées. Le savon s'envole en bulles. Les graines disposées au centre de la fleur de tournesol dessinent des spirales constantes. Le zèbre se costume de lignes alternées. L'araignée tisse une toile sous forme de réseaux de fils de soie pour piéger ses proies (Figure 1), ... Toutes ces formes structurées sont le fruit d'une organisation intrinsèque de la nature, tant au niveau macroscopique que microscopique.

La matière vivante est constituée de molécules qui s'assemblent et s'organisent sous l'action d'interactions locales par un processus fondamental d'auto-organisation.^[1-3] Cette matière est d'une extrême complexité dans son organisation et d'une remarquable fonctionnalité dans ses propriétés. La chimie se trouve face au défi de comprendre les mécanismes et les déclencheurs de cette auto-organisation afin de pouvoir les prévoir, les maîtriser et les copier.^[4-8]

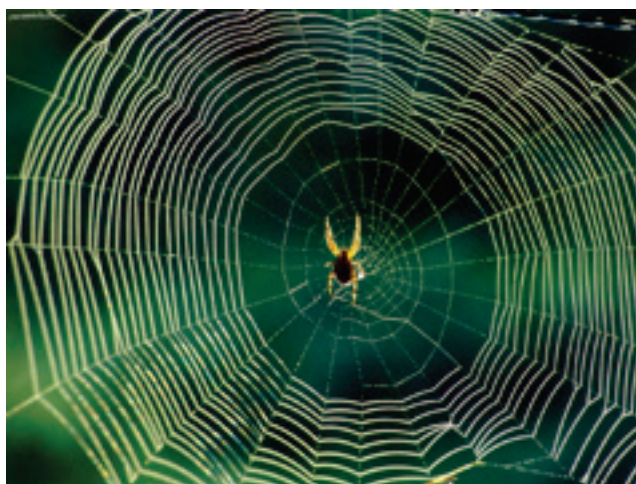


Figure 1. Le réseau de fils de soie tissé par l'araignée.

Au cours du XXème siècle, la chimie moléculaire s'est efforcée de maîtriser la façon de passer de l'atome à la molécule, de contrôler la réactivité et d'organiser la matière moléculaire par des techniques de plus en plus raffinées. De nombreuses réactions ont été découvertes ainsi que de nombreux procédés de synthèses afin de créer des matériaux innovants, de nouveaux principes actifs et des catalyseurs efficaces avec une immense variété de propriétés.

La fin du XXème siècle a vu l'émergence d'une chimie nouvelle, la chimie supramoléculaire.^[9-11] Par définition, elle est « la chimie au-delà de la molécule » et elle étudie les interactions intermoléculaires et explique comment les molécules interagissent de manière sélective les unes avec les autres et s'identifient les unes des autres par un mécanisme de reconnaissance moléculaire.^[9,10,12] Cette reconnaissance repose sur des interactions de faibles forces et labiles entre les molécules : les liaisons non covalentes. Il en

résulte que la chimie supramoléculaire est une science de l'information moléculaire, car la constitution des molécules et la sélectivité des interactions de reconnaissance représentent des sources d'information.

Aujourd'hui, le domaine de la chimie supramoléculaire va plus loin. Il s'intéresse non seulement au caractère dynamique des forces intermoléculaires non covalentes mais aussi aux liaisons covalentes réversibles, pour mettre en œuvre des systèmes chimiques de plus en plus complexes formés de composants moléculaires auto-assemblés qui s'adaptent à des stimuli dans le but de créer des procédés fonctionnels.^[12]

Les processus dynamiques en chimie sont généralement vus comme englobant deux larges domaines :

-la dynamique réactionnelle, qui concerne les cinétiques et les mécanismes des réactions chimiques.

-la dynamique de mouvement moléculaires, qui concerne les réorientations (comme les mouvements moléculaires dans les liquides), les mouvements internes (comme les rotations autour des liaisons ou les inversions), les mouvements de la matière molle (les colloïdes, les chaînes polymériques, ...), les changements de morphologies impliquant des changements de formes moléculaires^[13]...; cette dynamique couvre aussi le domaine des systèmes présentant des propriétés de machines moléculaires et de mouvements orientés.^[14,15]

Un troisième type de procédé dynamique est maintenant considéré, celui de la dynamique constitutionnelle, selon lequel une entité chimique, moléculaire ou supramoléculaire, subit des changements continus dans sa constitution par dissociation en un ensemble de composés et reconstitution en entités identiques ou différentes.

1. L'auto-organisation comme processus de sélection

Au cours de l'évolution, l'auto-organisation a conduit à la création de la matière complexe en partant de particules simples jusqu'à la formation d'organismes pensants. Démêler les mécanismes de l'auto-organisation de la matière offre une source de connaissances immense sur le monde qui nous entoure, et représente un défi pour le domaine de la chimie.^[1,2] Au fur et à mesure de l'enrichissement en connaissances, les progrès dans la conception de procédés d'auto-organisation offrent la possibilité de créer des entités complexes auto-assemblées par le biais de composés et d'interactions adaptés et contrôlés.^[12,16-21] Le rêve d'élaborer des systèmes industriels et biologiques ultra-efficaces qui produiraient leurs objets moléculaires tout seuls devient alors accessible.

Il a été indiqué plus haut que la chimie supramoléculaire est une science de l'information moléculaire. Les procédés d'auto-organisation sont dirigés par l'information moléculaire stockée dans la structure covalente des composés et lue au niveau supramoléculaire par des modèles spécifiques d'interaction/reconnaissance. Ils représentent donc une opération de systèmes chimiques programmés,^[10,19,22] et sont d'un intérêt majeur pour la science et l'ingénierie supramoléculaires. Ils donnent accès à des matériaux fonctionnels supramoléculaires, comme les polymères supramoléculaires,^[23-26] les vésicules lipidiques,^[27-29] ainsi que les assemblages à l'état solide.^[30,31]

Une grande variété d'architectures supramoléculaires décrites s'organise en des auto-assemblages complexes, de nature organiques et inorganiques.^[32-50] Ces derniers ont conduit à une grande variété d'entités métallo-supramoléculaires présentant des propriétés structurales, chimiques et physiques intéressantes.^[51-54] Ces systèmes supramoléculaires mènent à la création d'architectures supramoléculaires stables à partir d'une collection de briques de construction, rendue possible par l'exploration progressive de l'ensemble des différentes combinaisons structure/énergie potentielles pour aboutir à l'entité la plus stable. Ainsi, les procédés d'auto-organisation se déroulent par sélection de constituants, de manière dynamique.

Un cas particulièrement représentatif de programmation à l'échelle supramoléculaire est la formation de deux architectures métallo-supramoléculaires différentes à partir du même ligand contenant deux types de sous-unités différentes codant respectivement pour la formation d'hélicates^[39-42,50,55] (doubles hélices métallo-supramoléculaires) et de grilles,^[56] en fonction des cations métalliques utilisés (Figure 2). Il conduit à la génération de deux entités supramoléculaires distinctes (deux informations moléculaires) par le traitement de la même source (le même ligand) à travers deux algorithmes différents (par la coordination de différents cations métalliques). Il représente un cas intrigant d'expression multiple d'une information moléculaire résultant de la génération de deux résultats différents (produits) à partir d'un composé unique.^[57]

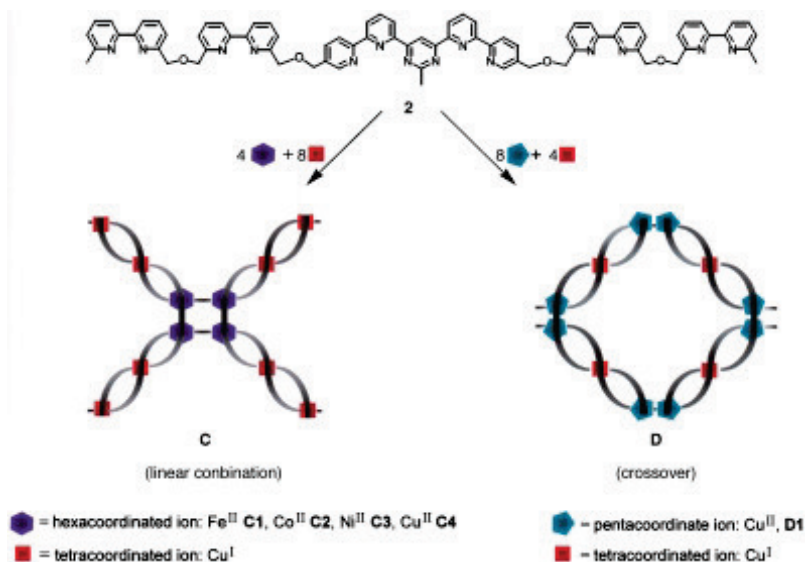


Figure 2. La formation de deux architectures supramoléculaires différentes à partir d'un même ligand en fonction des cations métalliques utilisés. L'entité obtenue dépend de la coordination des métaux utilisés et de leurs géométries.^[57]

2. De la chimie supramoléculaire à la chimie dynamique constitutionnelle

De nouvelles perspectives s'ouvrent lorsque la chimie supramoléculaire est considérée intrinsèquement comme une chimie dynamique du point de vue de la labilité de ses interactions non-covalentes connectant les composants moléculaires d'entités supramoléculaires.^[10] Ce caractère dynamique est essentiel pour la génération d'architectures très complexes tenues ensemble par des interactions électrostatiques, ioniques, des liaisons hydrogènes, des interactions donneurs-accepteurs et des coordinations à des ions métalliques, reportés par de nombreux laboratoires.

La capacité des entités supramoléculaires à s'associer et se dissocier réversiblement, de se déconstruire et se reconstruire leur permet d'incorporer, de déconstruire, d'échanger et de réarranger leur constitution moléculaire. Un système complexe s'auto-organise par sélection de composés ce qui rend les systèmes supramoléculaires capables d'adapter non seulement leurs architectures mais aussi leurs constitutions en réponse à des stimuli physiques ou à des effecteurs chimiques. Une étude sur la génération d'hélicates circulaires de différentes tailles, en fonction de l'anion présent dans leur environnement,^[58] montre que l'espèce majoritairement formée est celle parmi toutes les possibles qui lie le mieux l'anion donné (Figure 3).

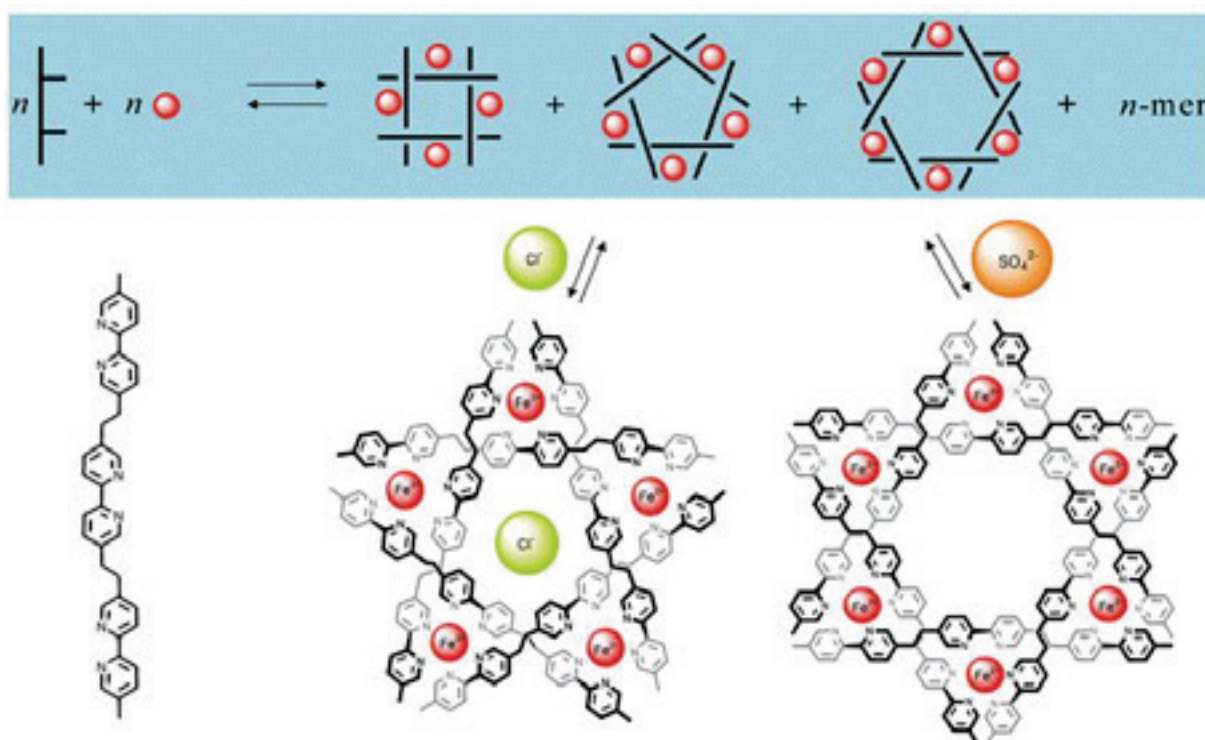


Figure 3. L'auto-organisation d'un système constitué d'un ligand tri-bipyridine et de cations fer en présence de différents anions. La taille de l'anion présent induit la formation réversible d'hélicates circulaires de différentes stœchiométries après chauffage du mélange. Récemment, un système similaire a été utilisé pour réaliser le premier nœud à cinq croisements.^[59]

L'extension de telles caractéristiques dynamiques à la chimie moléculaire a été une étape majeure. L'exemple de mélanges instruits,^[60] où des procédés d'auto-sélection se déroulent par auto-assemblage d'hélicates distinctes selon leurs tailles^[55] (seules les hélicates correctement appariées sont produites à l'équilibre à partir d'un mélange de ligands et d'ions métalliques, voir la partie gauche de la figure 4) fait émerger l'idée d'une chimie dynamique apportant dans le jeu la variabilité dans la constitution des espèces chimiques.

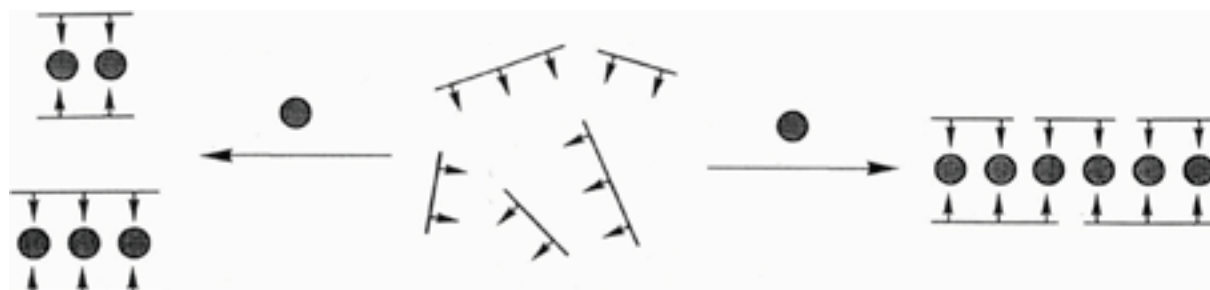


Figure 4. La formation d'un mélange de deux hélicates de longueurs différentes (*gauche*), au détriment d'une seule d'hélicate mixte par un mécanisme de type vernier (*droite*) à partir d'un mélange de brins oligobipyridines de 2 ou 3 unités bipyridines (représentées par les flèches) et d'ions Cu(I) (représentés par les sphères grisées).^[55]

En dotant les entités moléculaires de liaisons covalentes qui peuvent se former et se casser réversiblement, il devient alors possible de changer continuellement la constitution d'un système par réorganisation, incorporation et échange entre les briques de construction de la même manière qu'avec les interactions non covalentes. Ainsi, une chimie dynamique covalente émerge, avec une chimie dynamique non-covalente.^[61-68] Ces deux domaines ont été rassemblés sous le concept général de chimie dynamique constitutionnelle (CDC) qui couvre à la fois les niveaux moléculaires et supramoléculaires.^[1,2,7,12,69] La CDC de par son caractère dynamique génère une diversité d'entités moléculaires et supramoléculaires et permet des mécanismes de variation et de sélection. Dans les processus biologiques, des enzymes sont utilisées pour convertir des espèces inertes en espèces réactives et rendre les systèmes dynamiques^[70,71] (comme dans le cas de l'hydrolyse de peptides par des protéases qui procèdent par des intermédiaires tordus déstabilisés, les liaisons amides desquels sont suffisamment affaiblies pour être clivées).

La mise en œuvre de la sélection constitutionnelle en chimie supramoléculaire lui donne un nouvel essor et introduit de nouvelles perspectives. La sélection est un mécanisme fondamental pour mettre en œuvre des procédés biologiques dans les organismes. Reproduire des mécanismes sélectifs en laboratoire ouvre la voie à la création de systèmes efficaces pour une grande variété de domaines allant de la biologie moléculaire à la science des matériaux en passant par la catalyse chimique. La CDC fait fonctionner la sélection sur la diversité constitutionnelle dynamique en réponse à la pression de facteurs soit chimiques ou physiques, internes ou externes, pour accomplir de l'adaptation, permettant ainsi une chimie adaptative.^[1,2,7,12]

Ainsi, comme expliqué précédemment, en plus des dynamiques réactionnelles et de mouvement moléculaires^[14,15,72-75] existantes,^[7] un autre type de procédé chimique dynamique doit être considéré : les dynamiques constitutionnelles. Une entité chimique, étant moléculaire et supramoléculaire, peut subir des changements dans sa constitution par dissociation en composants variés et par reconstitution en entités identiques ou différentes. L'émergence de ce type de dynamique requiert de rendre les liaisons covalentes dynamiques (réversibles) pour doter les espèces moléculaires de la capacité à subir des échanges dynamiques et des procédés de réorganisation par la formation et la destruction réversibles des connexions covalentes. Cela implique de travailler avec des connexions suffisamment labiles, et ouvre de nouvelles perspectives pour la chimie covalente réversible (Figure 5).^[76] Des réactions réversibles et des catalyseurs qui permettent de créer et de casser des liaisons covalentes, préférentiellement sous des conditions douces ont été développées (par exemple sur les condensations de Diels-Alder,^[77-79] les échanges de disulfures,^[80-84] les formations d'imines,^[85-87] ...) donnant lieu à la création d'une grande

diversité constitutionnelle.^[88] Alors que les entités supramoléculaires sont dynamiques par nature, les entités moléculaires sont rendues dynamiques par dessein.^[6]

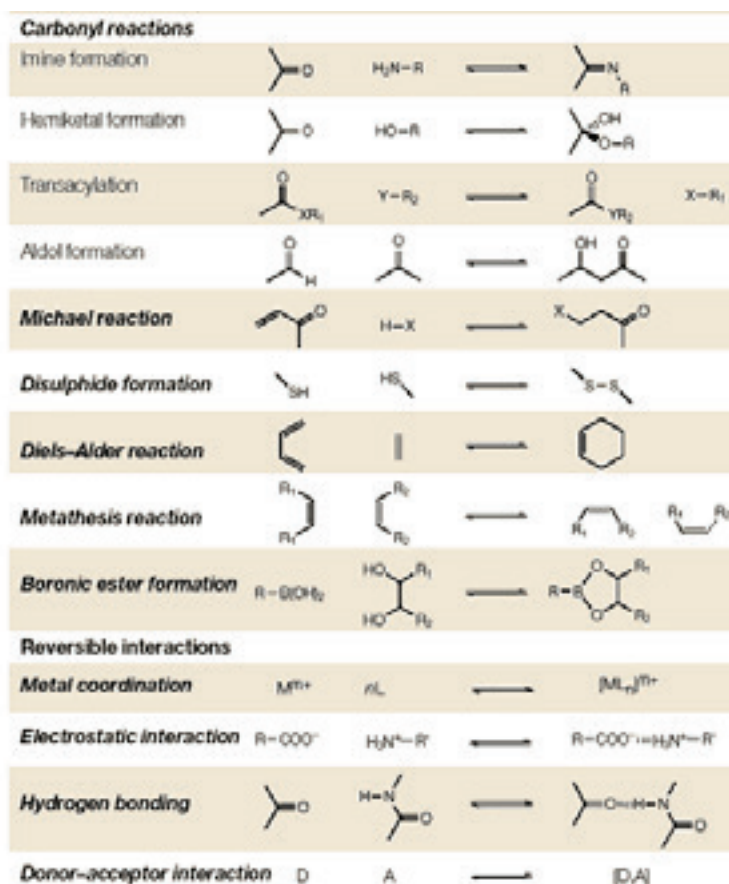


Figure 5. Des liaisons réversibles utilisables en chimie covalente et des interactions non covalentes.^[88]

Pour mettre en avant le caractère de recombinaison des entités moléculaires et supramoléculaires utilisées, la chimie combinatoire dynamique (CCD) est définie.^[61-68,89] Alors que la chimie combinatoire usuelle statique est basée sur de grandes bibliothèques de molécules préfabriquées, la CCD est enrichie par des connexions réversibles d'ensembles de briques de base (Figure 5) pour donner accès à des bibliothèques combinatoires virtuelles.^[61,90] Ses constituants se composent de toutes les combinaisons possibles qui peuvent potentiellement être générées (mais qui n'ont pas besoin d'être effectivement présentes initialement). Il s'agit d'un moyen puissant de générer de la diversité et puis de permettre de répondre aux stimuli d'effecteurs. Les constituants sélectionnés et vraiment formés parmi tous ceux accessibles sont ceux présentant la plus forte interaction avec la cible sous contrôle thermodynamique, par la reconnaissance moléculaire récepteur/substrat la plus élevée (Figure 6).^[91,92] Ce procédé contourne le besoin de synthétiser tous les constituants de la bibliothèque combinatoire un à un en laissant la cible réaliser l'assemblage

du partenaire optimale à partir de l'ensemble virtuel de constituants. Un exemple de ce principe est présenté dans la génération d'inhibiteurs de l'enzyme anhydrase carbonique à partir d'une bibliothèque covalente dynamique d'imines.^[93]

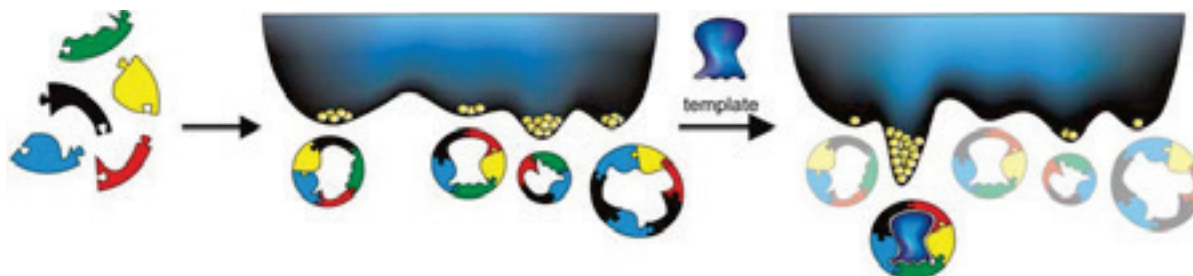


Figure 6. La surface d'énergie libre d'un mélange de constituants interchangeables à l'équilibre avant (*gauche*) et après (*droite*) l'addition d'un template (représenté en bleu) qui lie sélectivement et fortement un récepteur, changeant ainsi la surface d'énergie au profit de la formation du récepteur en interaction avec le template.^[83]

Associer la chimie supramoléculaire à la CCD permet de moduler la constitution des composés d'entités moléculaires et supramoléculaires (dans leurs natures, leurs nombres, leurs arrangements), générant ainsi de la diversité moléculaire et supramoléculaire à travers la recomposition continue, la recombinaison, la construction et la déconstruction de l'ensemble. Ces changements ont lieu sous la pression de facteurs internes et de stimuli environnementaux externes. Le système peut répondre à ces effecteurs en exprimant aux constituants présents une meilleure adaptation à une situation donnée, par sélection du constituant le plus fiable parmi ceux disponibles.

Les variations de l'expression de différents constituants face aux facteurs des paramètres externes représentent une adaptation du système aux conditions environnementales, comme le milieu (solvant), la présence d'espèces qui interagissent (protons, ions métalliques, molécules substrats, ...) ou d'effecteurs physiques (température, pression, champs magnétique ou électrique, ...).

3. Mise en œuvre de la chimie dynamique constitutionnelle, vers une chimie adaptative

Outre les recherches sur de nouvelles réactions réversibles^[86] potentiellement utilisables dans les procédés dynamiques covalents, la CDC a été développée dans trois domaines principaux : le développement de méthodologies dans la recherche de substances

bioactives, la génération dynamique de récepteurs ou de substrats conduite par des procédés de reconnaissance moléculaire et l'essor de matériaux dynamiques.

3.1 La recherche dynamique de substances biologiquement actives

A l'image du principe clé/serrure énoncé par Emile Fischer en 1894,^[94] la découverte de molécules biologiquement actives revient à chercher une clé moléculaire pour ouvrir une serrure biologique. La réversibilité de la connexion d'interaction faible entre la clé et la serrure permet d'explorer la compatibilité de toutes les différentes clés avec la serrure afin de trouver la clé adaptée et de pouvoir essayer toutes les clés dans ce but. Une sélection est ainsi opérée entre toutes les différentes clés par reconnaissance supramoléculaire serrure/clé (Figure 7).^[95-98] Pour ce faire, une approche classique consiste à concevoir la meilleure clé unique, correcte, et repose sur l'exécution de la reconnaissance moléculaire. Une vaste collection de candidats clés est souvent synthétisée par chimie combinatoire et sont tous analysés. Une autre approche résulte de la mise en œuvre de la CCD reposant sur le fait que les différentes clés peuvent être composées de différentes pièces qui s'inter-échan- gent entre elles, qui s'associent et se dissocient par liaisons réversibles. L'ensemble virtuel de clés potentielles représentent toutes les combinaisons possibles, et en contient une (ou plus) qui ouvre la serrure, soit sous la sélection thermodynamique, représentant l'interaction clé/serrure la plus forte, ou par sélection cinétique, donnant la clé qui se forme la plus vite dans la serrure (Figure 7). Ainsi, cette approche efficace combine la diversité fournie par le procédé combinatoire, avec la sélection conduite par la reconnaissance et l'auto-exploration permise par la dynamique constitutionnelle.

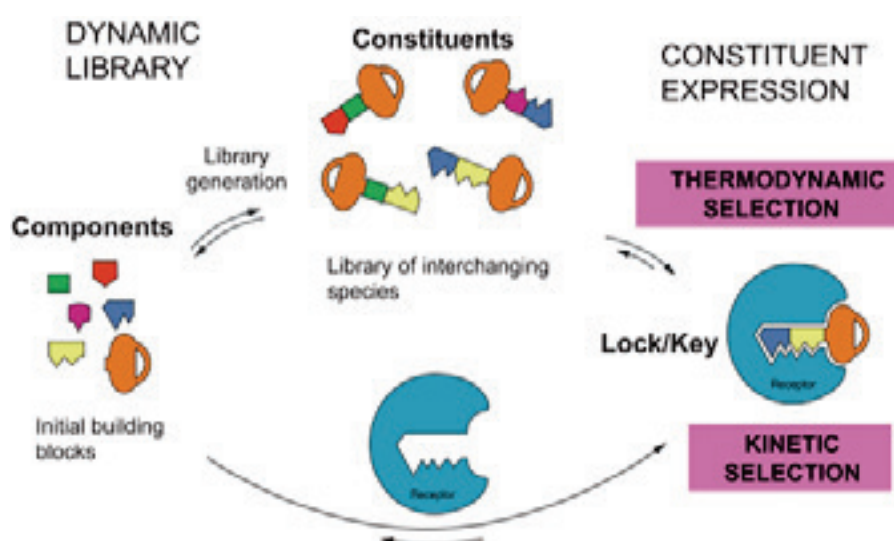


Figure 7. La représentation schématique du concept clé/serrure de la CCD et des bibliothèques combinatoires virtuelles.^[88]

3.2 La génération dynamique de récepteurs et de substrats

De nombreuses études ont été réalisées sur la génération, à partir de bibliothèques combinatoires dynamiques, de récepteurs moléculaires dynamiques pour substrats ou de substrats dynamiques pour récepteurs (Figure 8).^[88,99–106]

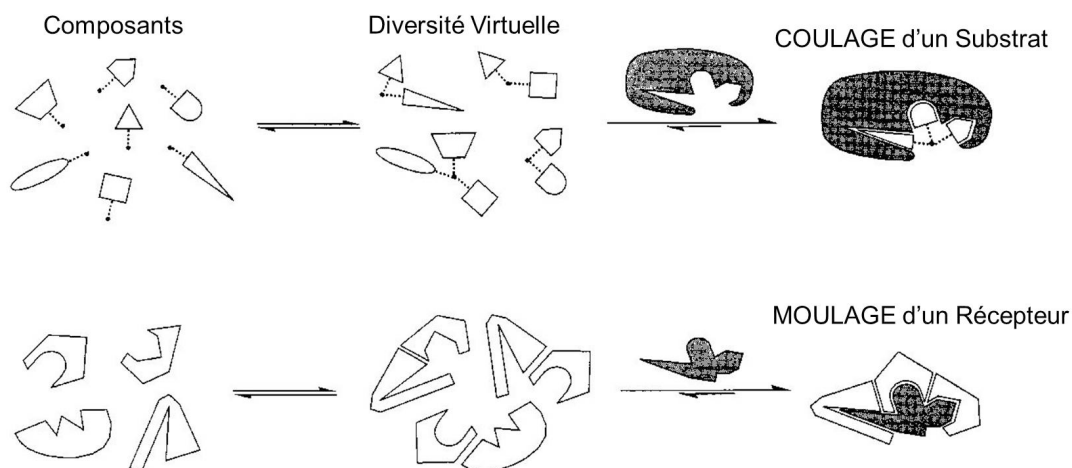


Figure 8. La formation dynamique de bibliothèques combinatoires virtuelles. (*en haut*) Le coulage d'un substrat assemblé dans le récepteur par auto-assemblage des pièces de substrats complémentaires à partir d'une collection de composés servant de briques de construction. Cela revient à la sélection du substrat optimal à partir de la bibliothèque de substrats virtuels (Figure 7). (*en bas*) Le moulage d'un récepteur assemblé autour d'un substrat induit par auto-assemblage de pièces de récepteurs complémentaires à partir d'une collection de composés servant de briques de construction. Cela revient à la sélection du récepteur optimal à partir de la bibliothèque de récepteurs virtuels (Figure 6).^[61]

Un cas particulièrement illustratif (Figure 9) est celui de la sélection d'un récepteur induite par l'adéquation expression/amplification avec un substrat barbiturate, parmi un ensemble d'entités dans une bibliothèque triplement dynamique (constitutionnelle, configurationnelle, et conformationnelle).^[107]

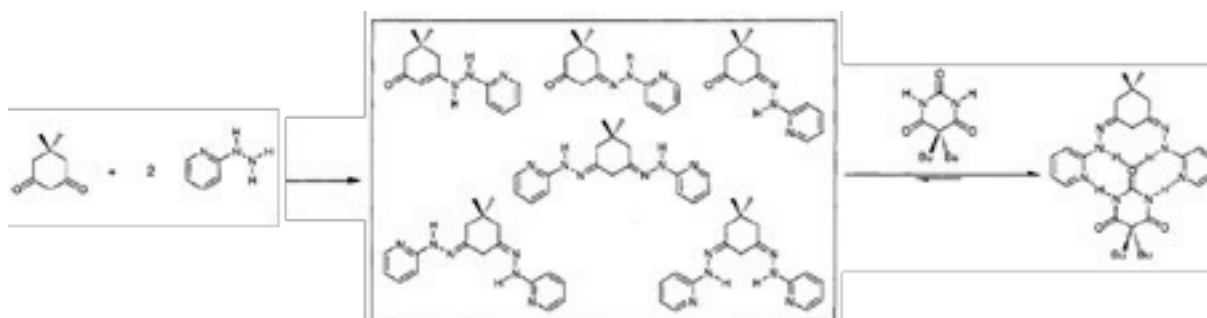


Figure 9. L'ajustement de la forme et l'amplification d'un récepteur de Hamilton à la présence d'un substrat barbiturate.^[107]

D'un autre point de vue, un cation métallique peut être considéré comme un récepteur qui induit la formation préférentielle d'un ligand spécifique pour former des architectures métallosupramoléculaires stables, comme dans le cas des grilles [2x2] (Figure 10).^[48,108–111] Les propriétés de telles architectures ont été étudiées.^[112–114]

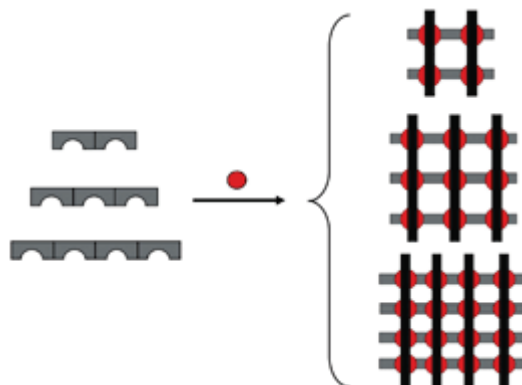


Figure 10. La représentation schématique de l'auto-assemblage d'architectures de types grilles métallosupramoléculaires [2X2], [3X3] et [4X4] à partir de brins de ligands contenant respectivement 2, 3 et 4 unités de complexation. Ces unités de complexation contiennent soit 2 ou 3 sites de coordination (i.e. des sites azote) correspondant respectivement à des ions métalliques de coordination tétraédriques et octaédriques et qui donne une grille carré parce que les espèces octaédriques et tétraédriques se forment de deux plans orthogonaux avec 3 ou 2 atomes donneurs chacun.^[12]

3.3 Les matériaux constitutionnels dynamiques

Les matériaux dynamiques moléculaires et supramoléculaires peuvent être définis comme des matériaux dont les composants sont liés par des connections réversibles covalentes et non-covalentes et subissant des changements spontanés et continus de constitution par des procédés d'assemblages/désassemblages dans un ensemble de conditions données. Ces matériaux répondent à des stimuli physiques et chimiques multiples par des variations constitutionnelles et agissent ainsi comme des matériaux adaptatifs.^[7,115,116]

L'application de ces considérations à la chimie des polymères conduit à la formation de dynamères.^[23,24] Ce sont des polymères dynamiques formés par des interactions non covalentes réversibles et/ou par des liaisons covalentes réversibles. Les composés réversiblement incorporés et décorporés dans ces polymères dépendent de la nature des connections et des interactions avec leur environnement, donnant aux dynamères un caractère dynamique qui leur permet de s'adapter à des stimuli externes. Ils disposent de propriétés remarquables comme l'auto-cicatrisation,^[117–120] la réponse à des stimuli comme la lumière,^[121] ... Il a par exemple été montré que l'échange de monomères d'acylhydrazones à

l'interface entre deux films polymériques^[122] peut modifier les caractéristiques mécaniques^[123] et optiques^[124] des films (Figure 11).

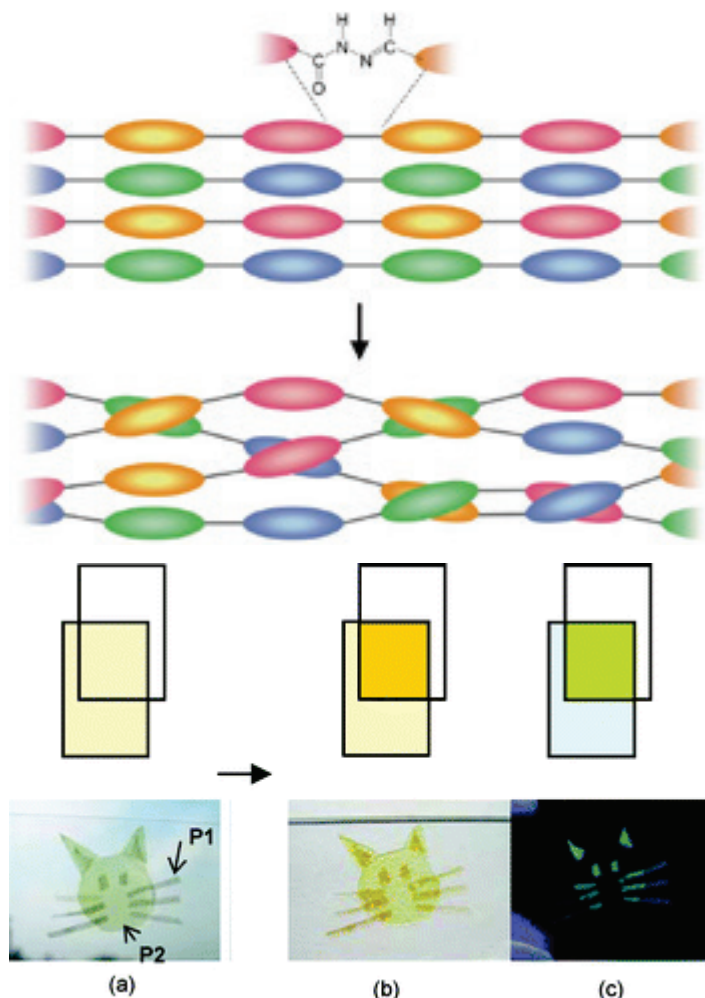


Figure 11. Les changements de couleur et de fluorescence de films dynamiques P1 et P2 superposés induits par l'échange de composants à l'interface des films. (*en haut*) La représentation schématique de l'échange réversible de monomères acylhydrazones entre deux films. (*au milieu*) La représentation schématique du procédé produisant une nouvelle combinaison à l'interface des deux films superposés. (*en bas*) Les photographies de l'expérience avant (a) et après (b et c) superposition des films, montrant un changement de leurs propriétés optiques (de couleur et de fluorescence) par recombinaison des monomères des deux films.^[124]

4. Adaptation dans des systèmes dynamiques constitutionnels moléculaires et supramoléculaires

La chimie adaptative explore les réponses d'un système à des agents physiques ou chimiques à travers la variation constitutionnelle dynamique par la sélection de composés.

Ces agents sont des stimuli physiques (température, pression, champs électrique, champs magnétique et champs gravitationnel), des effecteurs chimiques (protons, cations métalliques, anions, molécules neutres ou chargées) et des changements physico-chimiques (environnement / solvant, modulation rédox, modification de morphologie, de forme ou de structure).

a. Adaptation à l'application de stimuli physiques

L'influence de stimuli physiques sur le comportement d'une bibliothèque dynamique constitutionnelle a été étudiée. Par exemple, la température induit la réorganisation constitutionnelle dynamique d'une bibliothèque d'imines.^[125] Un autre cas analysé est celui de l'induction de propriétés de cristaux liquides par un champ électrique agissant sur une bibliothèque dynamique d'imines et d'amines.^[126] A partir d'un ensemble d'imines et d'amines, dont une seule imine contient la propriété de cristal liquide, l'application d'un champ électrique induit une amplification de cette imine qui interagit avec le champ pour conduire à la formation d'une phase cristal liquide.

b. Adaptation à un changement d'état

Une adaptation claire et nette à un changement d'état se déroule en passant d'un état liquide à un état solide.^[127-129] Voici un exemple où un ligand bis-pyridine réagit avec des ions Cu(I) en solution pour générer à l'équilibre un ensemble de constituants par auto-assemblage oligomérique (des espèces métallo-supramoléculaires de type hélicate, triangle et grille [2X2], Figure 12).^[127] Après cristallisation, l'ensemble complet se transforme complètement en une seule entité hélicate comme unique composant dans l'état solide sous l'action des interactions labiles et de faibles forces entre les molécules du cristal.

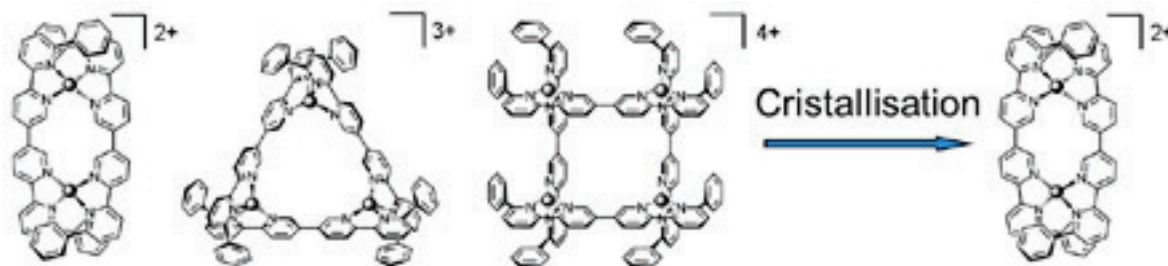


Figure 12. Mélange à l'équilibre constitué d'espèces hélicate, triangulaire et grille [2X2] formées à partir de ligands bis-bipyridine et d'ions Cu(I)PF₆. Ce mélange conduit à la formation unique de l'hélicate lors de la cristallisation.^[127]

Un exemple similaire est donné dans la formation d'un hydrogel à partir de l'auto-assemblage de quartets de guanine dans une bibliothèque dynamique d'acylhydrazones. Il a été montré qu'une sélection de composants aldéhydes se déroule lors de la formation d'une phase hydrogel constituée d'acylhydrazones dans un procédé de sélection de phase (Figure 13).^[130] La formation du gel et la sélection de composés est thermo-réversible. Le procédé conduit à une auto-organisation dirigée par la formation d'une phase ordonnée, le gel sous l'action d'interactions collectives dans l'assemblage de G-quartets. De manière générale, cela montre le comportement d'un système dynamique en réponse à un changement d'état.

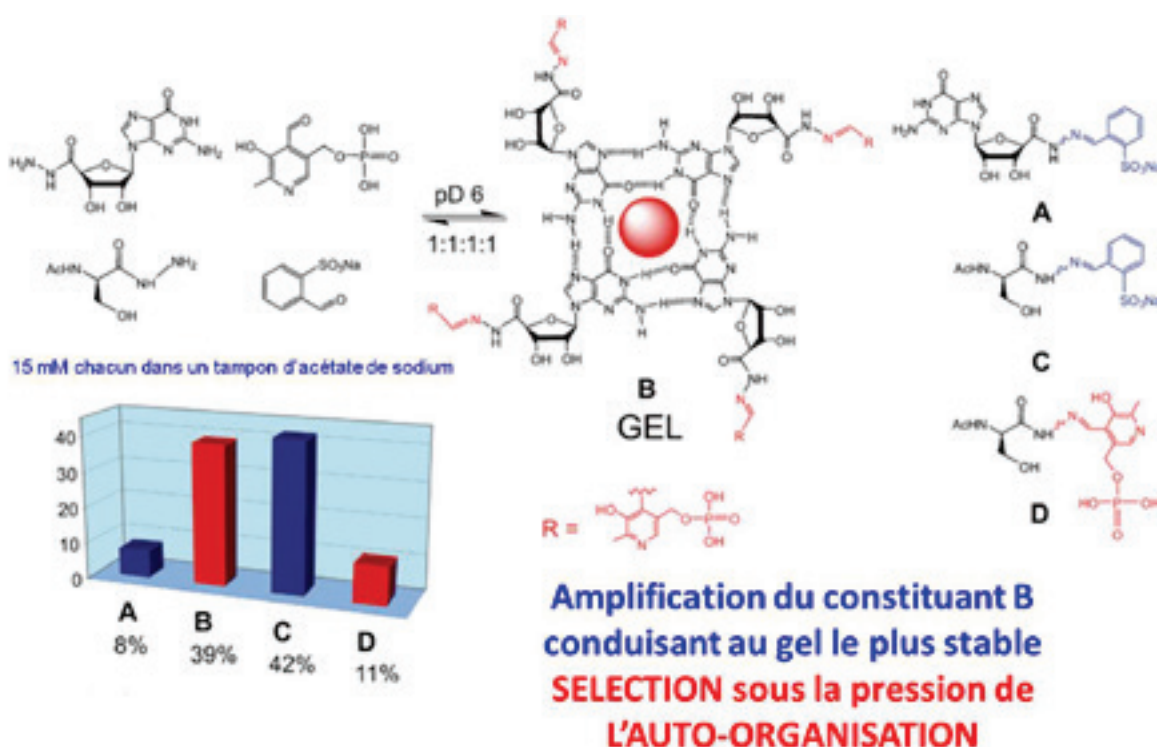


Figure 13. La sélection de composants dans une bibliothèque virtuelle d'acylhydrazones sous l'action de cations potassium pour induire la formation préférentielle d'un gel composé de structures G-quartets B. Les constituants A, C et D ne forment pas de gel.^[130]

c. Adaptation à un changement de milieu

Les phénomènes de transports membranaires mettent en jeu le passage d'environnement hydrophile à hydrophobe ou l'inverse, et ainsi induisent des changements de milieux physico-chimiques. Dans l'exemple d'un mélange organo-aqueux acétonitrile/eau, la séparation de phases produite par l'addition d'effecteurs chimiques (comme un sel inorganique ou un carbohydrate) ou par stimulus physique (e.g. la température) conduit à la

formation de deux environnements de solvants distincts à partir d'un seul.^[131] Ces deux milieux (l'acétonitrile et l'eau) diffèrent considérablement de la phase homogène dans leurs propriétés physico-chimiques, et promeuvent dans un système constitutionnel dynamique covalent la formation des composants les plus stables dans leurs environnements respectifs. Ce système a été étudié sur une bibliothèque dynamique covalente d'imines et a montré une amplification des constituants les plus stables dans chaque phase et une diminution des constitutions amphiphiles par échange de composés (Figure 14). La réversibilité de l'adaptation du système à la séparation de phases a été prouvée.

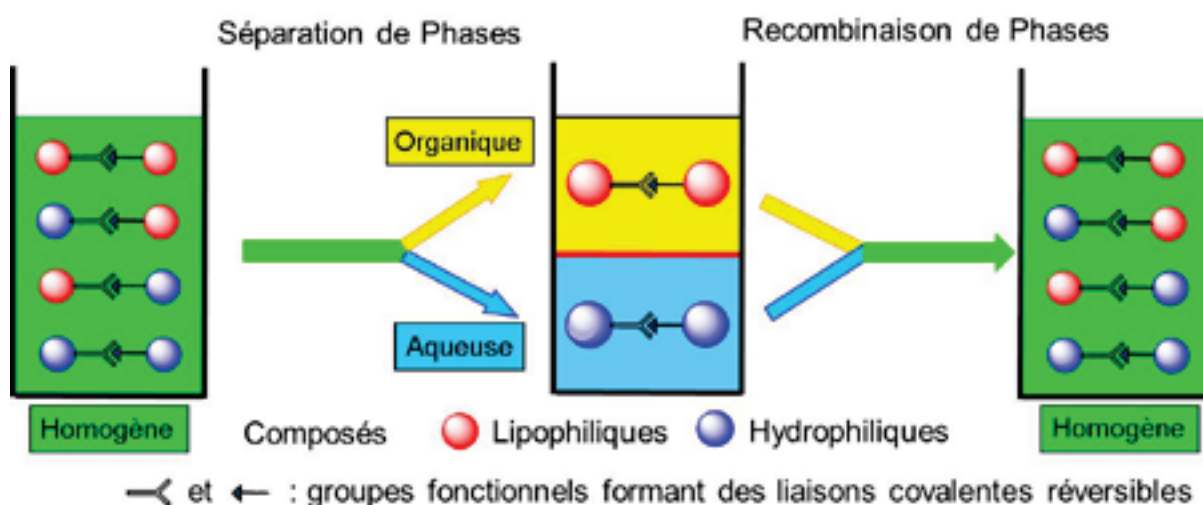


Figure 14. L'adaptation réversible d'une bibliothèque d'imines à la séparation de phases d'un mélange acétonitrile/eau, avec amplification de l'imine hydrophile dans la phase aqueuse et de l'imine lipophile dans la phase organique.^[131] Lors de la réunification des phases la bibliothèque de départ est réobtenue.

d. Adaptation à la formation de structures moléculaires : repliement et coordination à des effecteurs

La sélection de composants peut être dirigée par des facteurs internes plutôt qu'externes. Ainsi, l'accès à une structure pliée stable conduit à la sélection de composés qui la formeront préférentiellement.^[132-135] Tel est le cas de brins repliés hélicoïdaux à base d'unités pyrimidines qui se forment par échange entre les liaisons hydrazones et imines à partir d'un mélange de composés (Figure 15).^[134]

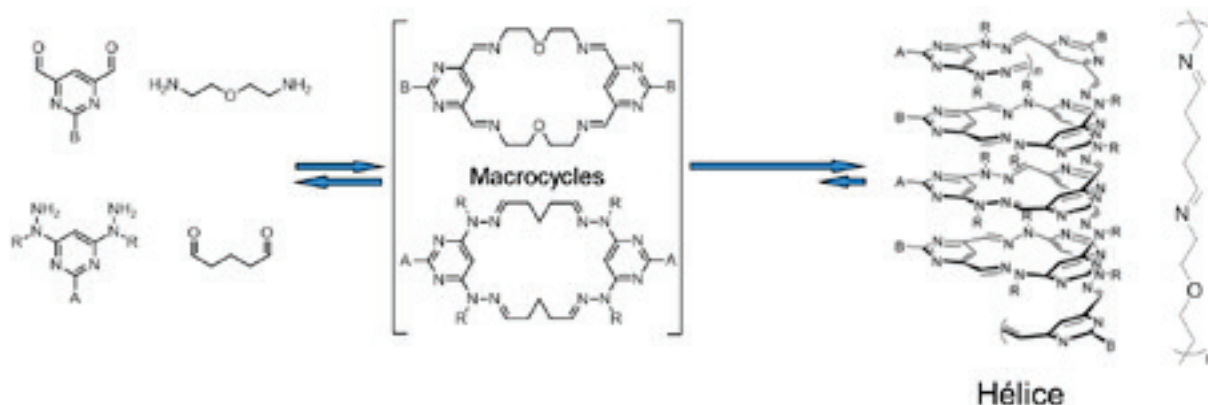


Figure 15. Le mélange de composants dialdéhydes, diamines et dihydrazines présenté conduit spontanément à la formation d'espèces macrocycliques. La recombinaison des composants de la solution conduit à la formation sélective d'un polymère hélicoïdal dirigé par le repliement de celui-ci. Les groupes latéraux (R=Me, A=Ph B=3,4,5-(MeO)₃C₆H₂) sont omis par souci de clarté.^[134]

L'évolution d'une bibliothèque constitutionnelle dynamique de brins dynamériques peut être dirigée par la coordination à des ions métalliques vers la formation d'une entité métallosupramoléculaire spécifique, comme une grille [2x2] (Figure 16),^[136] ou d'un dynamère présentant des interactions et des propriétés spécifiques.^[137]

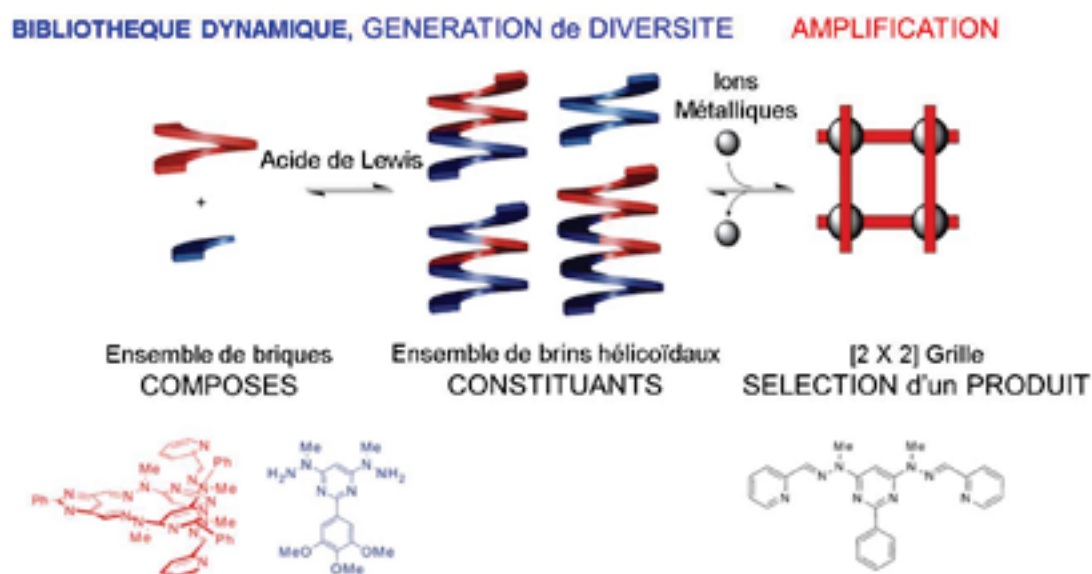


Figure 16. L'évolution d'une bibliothèque de brins dynamériques hélicoïdaux (Figure 15) vers la formation de grilles [2X2] lors de l'addition de cations métalliques.^[136]

Les résultats présentés sur l'adaptation d'un système à la formation de structures moléculaires stables ont conduit à l'élaboration de brins moléculaires polyhétérocycliques contenant à la fois un domaine linéaire et hélicoïdal, conduisant à des mouvements

moléculaires d'extension et de contraction (Figure 17).^[138,139] En réagissant avec des cations de plomb, sous l'effet de la coordination du cation, la partie hélicoïdale se déplie en une partie linéaire (partie rose de la figure 17) et le domaine linéaire se replie en partie hélicoïdale enroulée autour du cation (partie bleue de la figure 17). Ces brins sont ainsi capables de générer une interconversion dépliement/repliement combinée lors de la complexation/décomplexation aux cations métalliques. Ces changements peuvent aussi être modulés par un influx de protons. Le procédé décrit accomplit des mouvements moléculaires d'extension et de contraction comme un moteur linéaire alimenté par des cations.

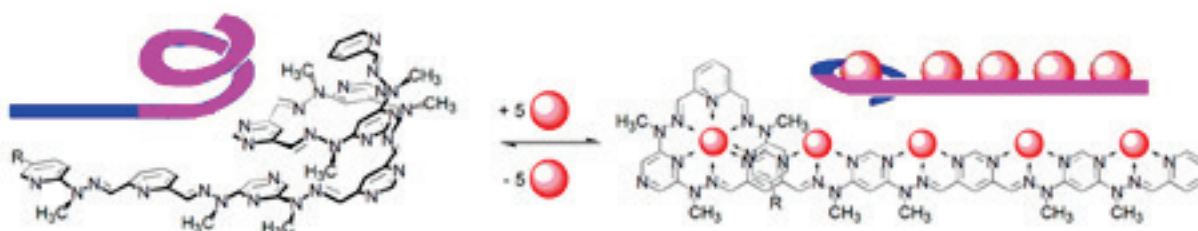


Figure 17. La réaction du ligand avec cinq équivalents de cations plomb (représentés par des boules rouges) conduisant à la formation d'une structure moléculaire plus stable qui complexe les cations et à un mouvement moléculaire de contraction/extension.^[139]

e. Adaptation à un changement morphologique : la commutation de forme

Des commutateurs moléculaires^[13,140] (des molécules qui passent réversiblement d'un état à un autre) présentant différentes morphologies sous l'action d'agents et inclus dans une bibliothèque constitutionnelle dynamique représentent un exemple d'adaptation constitutionnelle.^[141-143] Dans le cas présenté ici, un commutateur dialdéhyde change de morphologie par complexation de cations métalliques (Figure 18). Il est incorporé dans une bibliothèque dynamique de diamines afin d'induire un équilibre entre des états polymériques et macrocycliques selon la morphologie du commutateur avec sélection de différents composés spécifiques dans chaque état. Le système présente des propriétés de sélection d'ions métalliques et de composés dues à l'adaptation de sa constitution à la morphologie des commutateurs.^[143]

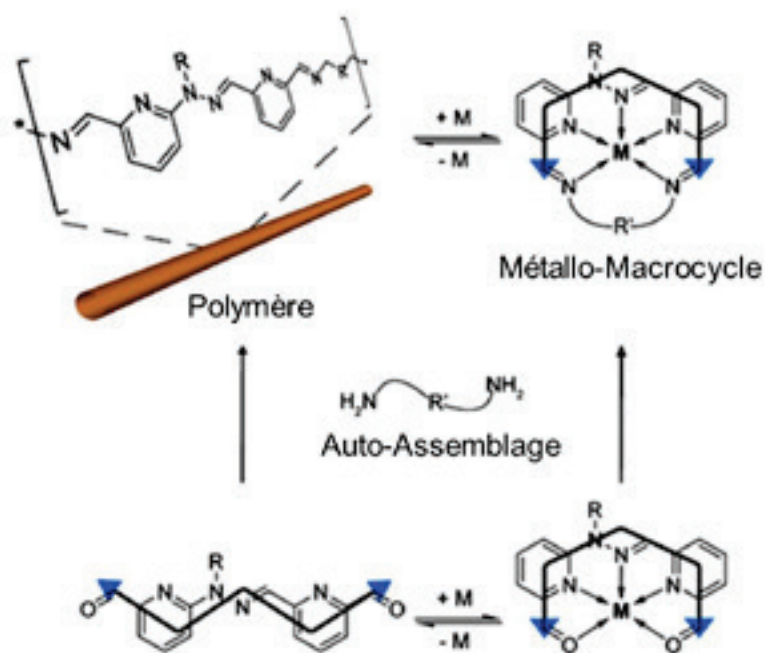


Figure 18. La représentation schématique du processus de commutation constitutionnelle entre des états macrocycliques et polymériques en réponse à un changement de morphologie de W à U en raison de la coordination à un cation métallique noté M.^[141]

5. Dynamiques multiples et réseaux dynamiques – Utilisation des fonctions hydrazones et acylhydrazones

De multiples exemples de dynamiques se combinent dans des procédés de différentes natures, soit de types moléculaires ou supramoléculaires, constitutionnels, réactionnels ou de mouvements moléculaires.^[7] Ces procédés dynamiques sont orthogonaux, sous contrôle thermodynamique ou cinétique, et permettent en principe d'adapter des systèmes aux moyens de stimuli ou d'effecteurs appropriés. Il y a trois niveaux de contrôle de la dynamique d'auto-organisation d'un système : au niveau de la réaction chimique (dirigée par la réactivité des molécules),^[144] au niveau de la constitution (en faisant et défaisant les liaisons chimiques réversibles), et au niveau du mouvement moléculaire (en induisant des déplacements contrôlés intermoléculaires de molécules les unes par rapport aux autres, ou intramoléculaires de parties de molécules les unes par rapport aux autres).

Dans la construction de systèmes à dynamiques multiples, les imines, les acylhydrazones et les hydrazones sont d'excellents outils, de par leurs grandes variabilités structurelles, leurs réversibilités, leurs synthèses faciles, leurs capacités à former des complexes stables et ont été largement étudiées en chimie supramoléculaire.^[85,145–147]

a. Les multiples dynamiques des imines, des acylhydrazones et des hydrazones

Les pyridyl-imines, les pyridyl-acylhydrazones et les pyridyl-hydrazones présentent la très intéressante caractéristique d'être des entités triplement dynamiques capables de réaliser à la fois : (i) des dynamiques configurationnelles, par des isomérisations cis-trans photochimique et thermique, (ii) des dynamiques conformationnelles, par commutation de forme lors de la coordination avec un cation aux sites de coordination tridentate NNN ou NNO (iii) des dynamiques constitutionnelles, par échange des composés amines ou carbonyles (Figure 19). Ces composés sont assez représentés dans la littérature, notamment pour les activités antifongiques.^[148,149]

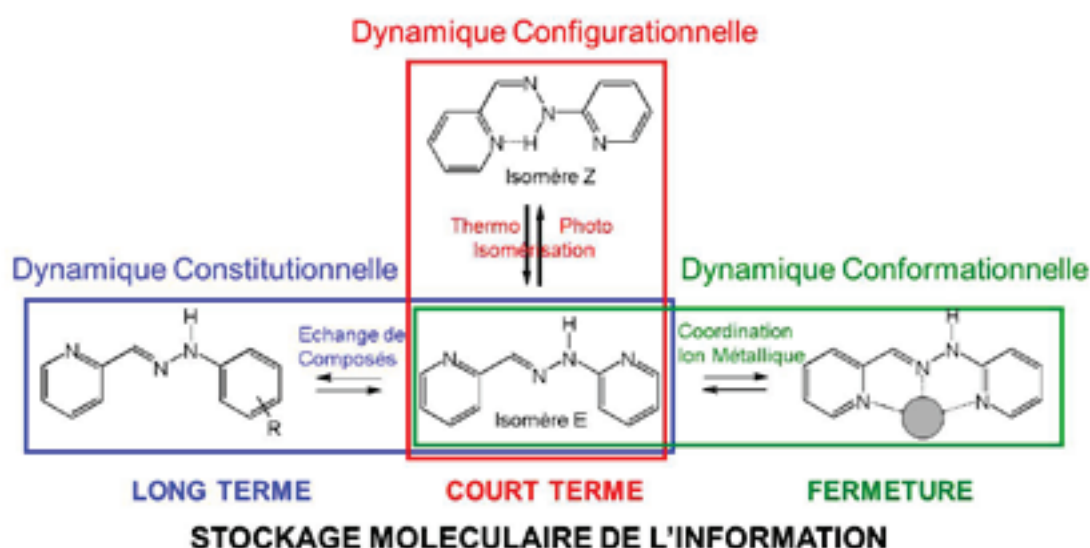


Figure 19. Les trois types de processus dynamiques réversibles à partir d'une hydrazone bis-pyridyl sont: constitutionnel (à gauche), configurationnel par la coordination à un cation métallique (à droite) et par photoisomérisation- et thermoisomérisation (en haut). Ces procédés conduisent à du stockage de l'information à court et long terme et à un blocage de l'information par complexation.^[150]

i) *Les dynamiques configurationnelles.* Les hydrazones, les acylhydrazones et les imines sont isomérisées de E à Z sous irradiation lumineuse.^[151,152] Cette photoisomérisation se déroule lors de l'affaiblissement de la liaison C=N par la transition électronique de l'orbitale π de la partie amine vers l'orbitale π^* de la molécule entière, soit une transition π - π^* et ainsi favorise l'isomérisation syn/anti.^[153] Cette photoisomérisation est aussi observée dans l'état solide.^[154] Le mécanisme de photoisomérisation se déroule par une rotation en dehors du plan autour de la liaison double C=N passant par une forme perpendiculaire (Figure 20).^[155] L'isomérisation thermique retour de Z à E se déroule par inversion de l'azote dans le plan, passant par un état de transition "linéaire".

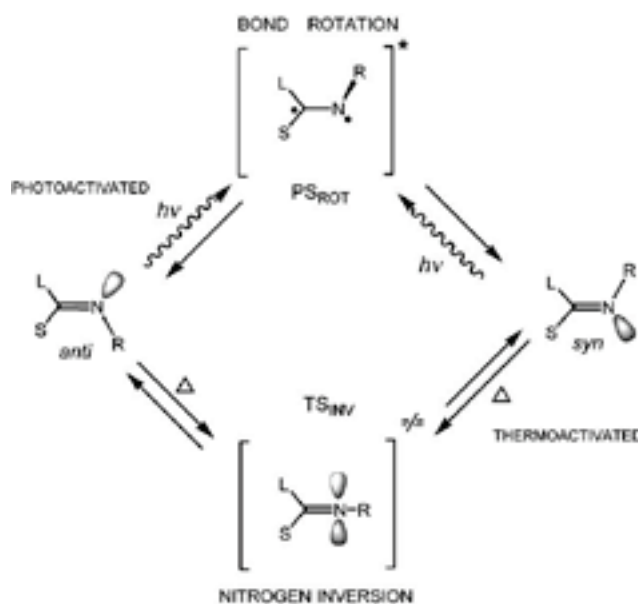


Figure 20. La représentation des deux isomérisations configurationnelles syn/anti des composés contenant une liaison C=N. (*en haut*) L'interconversion photoactivée de la forme anti à syn par une rotation hors du plan autour de la liaison C=N en passant par l'état excité perpendiculaire PS_{ROT} . (*en bas*) L'interconversion thermique retour de la forme syn à anti par une inversion de l'azote dans le plan en passant par un état de transition linéaire TS_{INV} . L et S sont deux substituants différents.^[155]

Dans le cas des pyridyl-hydrzones et des pyridyl-acylhydrzones, l'isomère Z est stabilisé par la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire liée à la partie pyridine (Figure 19).^[156–159]

Outre la lumière, il a été montré qu'en jouant sur la présence de groupements accepteurs de protons et des changements de pH, des isomérisations E/Z sur des hydrzones peuvent être induites (Figure 21).^[160–162]

ii) Les dynamiques conformationnelles. Des commutations des hydrzones et des acylhydrzones sont aussi observées par la complexation à des cations métalliques. Dans le cas des dérivées pyridyls, la présence d'un site de coordination tridentate (NNN et NNO) permet la formation de complexes très stables avec des métaux de transition.^{[163–174][147,175–180]} Le couplage de la coordination et la déprotonation permet de jouer avec des isomérisations E/Z concomitantes.^[181–183]

A part les hydrzones et les acylhydrzones, il existe de nombreux autres commutateurs moléculaires^[13] qui changent de morphologie sous l'action de stimuli (comme la lumière^[184,185], des influx de cations, des signaux électriques^[186,187], ...) mais peu d'entre eux contiennent des liaisons réversibles, de manière à ce que la constitution intrinsèque du commutateur et du système entier puisse s'adapter.

iii) *Les dynamiques constitutionnelles.* La liaison C=N est particulièrement intéressante au regard de sa réversibilité. Les hydrazones sont cinétiquement inertes sous des conditions neutres, à cause de la conjugaison C=N-N qui diminue l'électrophilie de la liaison C=N, les rendant plus stables. Des échanges d'hydrazones ont cependant pu être réalisés sur des composés possédant des groupements électroattracteurs.^[188] Les acylhydrazones s'échangent plus facilement car la conjugaison du site azote de l'acylhydrazone sur le groupe carbonyle décroît la conjugaison avec la liaison C=N, ce qui rend les acylhydrazones plus réactives face à l'attaque de nucléophiles. Ceci explique que la dynamique constitutionnelle d'échange des composés acylhydrazones a été largement étudiée dans des conditions de catalyse acide de Brønsted.^[130,189-192] De leur côté, les imines sont échangeables sous des conditions plus douces.^[86,193]

iv) *Les dynamiques de mouvements moléculaires.* En outre, les dynamiques multiples des hydrazones et des acylhydrazones peuvent être utilisées pour le contrôle de mouvement moléculaire dans le domaine des commutateurs moléculaires et des nano-machines.^[14,15] Les machines moléculaires incorporent de plus en plus de fonctions complexes (synthèse de peptides^[194], contraction/décontraction musculaire^[195,196], compression/décompression de cages moléculaires^[197], moteur photocontrôlé^[198], mouvement mécanique induit par la lumière^[199]....) et nécessitent ainsi de disposer d'une boîte à outils moléculaires de plus en plus sophistiquée. Les groupes fonctionnels hydrazones et acylhydrazones sont de très bons candidats pour ces systèmes au vu de leurs qualités énumérées ci-dessus. Par exemple, Ils ont déjà été utilisés comme tels dans un système de rotor induit par protonation/déprotonation qui participe à la formation d'une phase cristaux liquides (Figure 21).^[200]

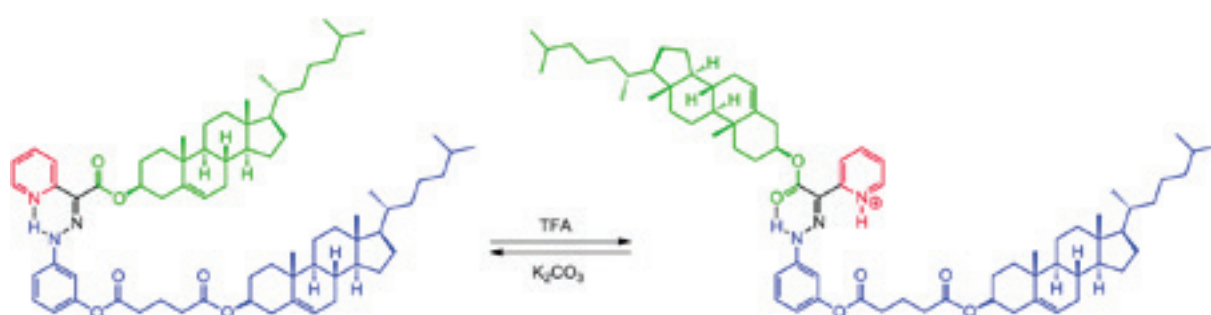


Figure 21. L'isomérisation E/Z contrôlée par le pH d'une hydrazone dérivée de deux unités cholestérol. Cette isomérisation s'accompagne d'un changement d'orientation relative des deux unités cholestérol. Ce constituant est un mésogène qui peut induire (par dopage) la formation de phases chirales nématiques dans un matériel cristal liquide achiral. L'isomérisation E/Z de l'hydrazone change les propriétés de la phase cristal liquide.^[200]

Plus particulièrement, les dérivées d'acylhydrazones forment une classe de composés très attractifs notamment grâce à la facilité de synthèse des hydrazides à partir des acides carboxyliques. Ils permettent l'introduction d'une dynamique multiple dans une grande variété d'entités d'intérêt en science des matériaux, en chimie biophysique, ainsi que dans les matériaux de stockage d'information.

b. Mise en œuvre de systèmes complexes à partir de procédés de dynamiques multiples

Les procédés qui combinent plusieurs types de dynamiques utilisent à la fois des interactions covalentes et non-covalentes, comme dans l'assemblage d'architectures métallo-supramoléculaires portant des groupes fonctionnels.^[109,201] Des systèmes complexes prenant l'avantage de dynamique constitutionnelle multiple peuvent être envisagées en combinant différentes réactions orthogonales, covalentes et réversibles (les échanges orthogonaux de disulfures face à des imines, des acylhydrazones ou des hydrazones^[202–204] ont par exemple été utilisés ensemble dans la conception d'un marcheur moléculaire induit par la lumière,^[205] Figure 22) avec différents processus non-covalents (e.g., liaisons hydrogène, coordination métallique).

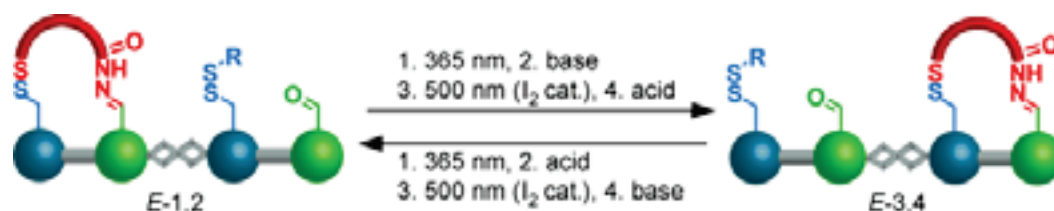


Figure 22. Un lieur (en rouge) est capable de marcher unidirectionnellement le long d'un chemin constitué de quatre points d'appui (représentés en vert et bleu, sur l'image le marcheur se déplace des points 1, 2 à 3, 4), lors d'une séquence de quatre stimuli externes : ajout d'acide et de base, irradiation de lumière UV et de lumière visible en présence de diiode. L'isomérisation E/Z contrôlée par la lumière d'unités stilbène situées sur le chemin entre les points 2 et 3 joue un rôle moteur car elle change les tensions de cycle induites sur le lieur et rend le déplacement unidirectionnel.^[205]

c. Dynamiques multiples pour le traitement de l'information

Les commutateurs multi-dynamiques contenant des liaisons C=N décrits ci-dessus sont des candidats à l'élaboration de système de stockage de l'information. En effet, l'isomérisation configurationnelle (voir ci-dessus i) se déroule avec la conservation de l'intégrité constitutionnelle de la substance et est relativement rapide (ou peut être rendue ainsi), alors

que les échanges de composés (voir ci-dessus iii) génèrent une nouvelle molécule à une vitesse qui peut être contrôlée chimiquement et qui est usuellement bien plus lente. Ainsi, les entités de type imines permettent le stockage de l'information à la fois à court terme et à long terme, respectivement, dans la configuration et dans la constitution de la molécule. Le stockage à court terme est porté structurellement dans la morphologie moléculaire, et le stockage à long terme est inscrit dans la formation d'une nouvelle molécule.^[150] Plus important encore, ces deux procédés sont orthogonaux et peuvent être séparément contrôlés et opérés.

L'hydrazone bis-pyridyl (Figure 19), très souvent étudiée dans la littérature,^[163–174] est au cœur d'un système chimique dynamique triple dont les différents états peuvent être transformés l'un en autre par un stimulus physique ou un effecteur chimique spécifique. Les états configurationnels E et Z peuvent subir des interconversions photochimique et thermique, les états constitutionnels sont interconvertibles par échange de composés et les états de coordination impliquent le verrouillage ou le déverrouillage du stockage par complexation et décomplexation à un ion métallique. Ce système permet donc le stockage et le traitement d'information à la fois à long et à court terme (mémoire) d'une manière contrôlable (Figure 19).^[150]

Ces entités dynamiques exhibent trois niveaux de contrôle de l'information et génèrent différentes propriétés physiques (e.g. spectroscopique, d'absorption, de fluorescence) de manière commutable. Ils représentent ainsi des composés pour la conception de systèmes présentant de plus grands degrés de complexité et peuvent être utilisés pour la modulation de propriétés dans des assemblages supramoléculaires.^[206]

d. Les réseaux dynamiques constitutionnels (RDCs)

Dans les progrès réalisés pour créer des systèmes présentant de plus grands degrés de complexité,^[207–212] la CDC donne accès à la génération de réseaux de constituants dynamiquement interconvertibles connectés structurellement (au niveau moléculaire et supramoléculaire) et éventuellement aussi réactionnellement (dans un ensemble de réactions connectées).^[6,7,125,131,134,213] Ils définissent des réseaux dynamiques constitutionnels (RDCs) qui peuvent en particulier être couplé avec des procédés thermodynamiques réversibles ou irréversibles et présentent une stabilité spécifique aux perturbations extérieures. Les connectivités entre les constituants de la bibliothèque dynamique définissent des relations agonistes et antagonistes décrites telles que l'augmentation de l'expression d'un constituant donné conduise respectivement à la diminution ou à l'augmentation d'un ou plus des autres constituants. Ainsi, le retour en arrière entre deux (ou plus) des espèces (i.e., un substrat ou son récepteur) peuvent conduire à une optimisation simultanée des deux (plusieurs), i.e. la

génération d'un récepteur potentiel favorise l'expression du substrat correspondant et inversement.

Cet ensemble dynamique de composés interconnectés peut être représenté par un graphique carré, où les côtés et les diagonales décrivent les connections entre les membres de l'ensemble, leurs relations agonistes et antagonistes, ainsi que leurs quantités relatives. La figure 23 illustre le cas le plus simple, où quatre composés **A**, **A'**, **B** et **B'** génèrent quatre constituants **AB**, **A'B**, **AB'** et **A'B'** par des connections réversibles de **A**, **A'** avec **B**, **B'**. Ce type de réseau est adaptatif car l'importance des sommets, des côtés et des diagonales répond à l'application d'un stimulus ou d'un effecteur. En effet, lorsque ce système interagit avec un effecteur **E** et en considérant que cet effecteur a l'interaction la plus forte avec le constituant **AB**, l'équilibre conduit à l'amplification de **AB** (et donc de son agoniste **A'B'** aussi) et à la diminution des antagonistes **AB'** et **A'B**.

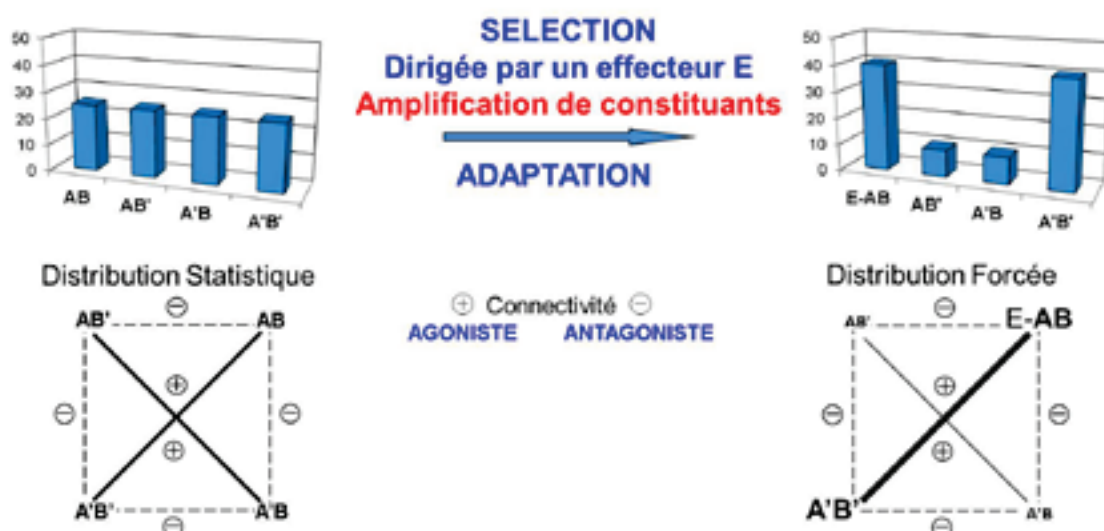


Figure 23. L'évolution d'un système dynamique constitutionnel sous la pression d'un effecteur **E**, conduisant à l'adaptation par la génération d'une distribution renforcée (*en haut*). La représentation graphique de la sélection par un réseau (*en bas*).

L'action de deux effecteurs différents peut commuter un RDC d'une distribution donnée à une autre. La figure 23 représente ce type de commutation constitutionnelle dynamique dans le cas le plus simple de quatre constituants répondant à deux effecteurs différents. De plus, chaque état peut être caractérisé par la génération de différentes propriétés. Ici, l'amplification du constituant **AB** répondant à l'effecteur **Y** (un cation métallique) amplifie son agoniste **A'B'** qui est capable d'interagir avec un substrat pyrène, et ainsi de générer un signal optique (i.e. un changement de couleur) d'une manière indirecte (Figure 24).^[213]

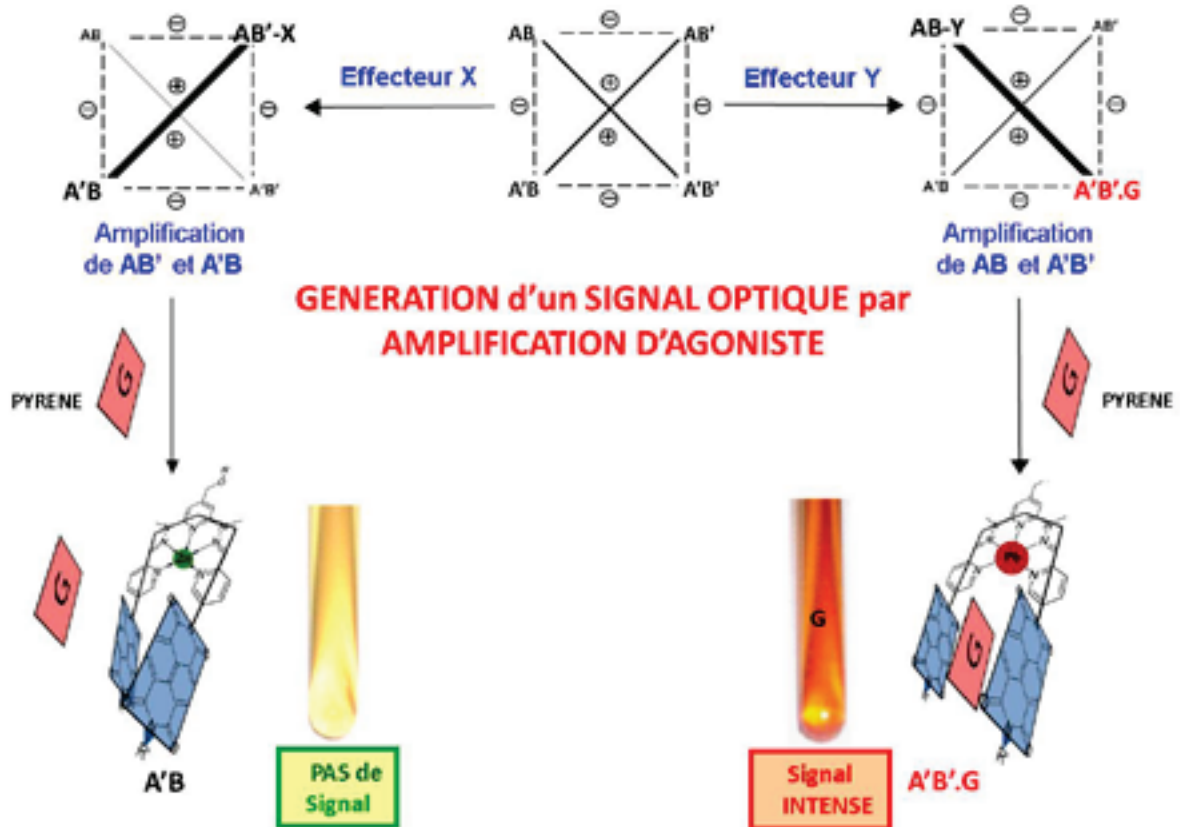


Figure 24. La commutation d'un RDC et l'amplification d'agoniste. (*en haut*) La représentation schématique des RDCs en carrés montrant l'adaptation du système à l'ajout des effecteurs X et Y par amplification de **AB'-X** (*à gauche*) et **AB-Y** (*à droite*) respectivement par sélection de composés. L'amplification des agonistes est mise en évidence par les amplifications de **A'B** (*à gauche*) et **A'B'** (*à droite*) respectivement. (*en bas à droite*) La génération d'un signal optique par intercalation d'une molécule de pyrène dans le senseur optique **A'B'**, mettant en évidence visuellement (apparition de la couleur) l'amplification d'agoniste. (*en bas à gauche*) La répression d'un signal optique par amplification de l'agoniste inactif **A'B**.^[213]

Cet exemple met aussi en évidence le principe de l'évolution connectée. Une considération spécialement intrigante est que des constituants reliés antagonistement s'amplifient l'un et l'autre dans un processus de co-évolution. En conséquence, l'amplification du constituant formant les interactions les plus fortes avec un effecteur donné (comme **AB** dans le cas de la figure 23 lors d'une interaction avec l'effecteur Y) induit aussi la promotion, et la survie d'un constituant à l'interaction faible avec l'effecteur (**A'B'** dans ce cas-là)!

Ces RDCs mettent en jeu la création d'une nouvelle expression de la matière complexe.^[12]

6. Positionnement du projet de recherche

Les travaux de thèse présentés étudient l'adaptation de systèmes chimiques à des agents externes. Ces systèmes représentent des RDCs. L'hypothèse de départ est que l'amplification d'une espèce, sélectionnée par un stimulus externe sur un RDC induit un changement d'organisation du système, qui s'adapte au stimulus. Ici les RDCs étudiés visent en particulier à déclencher des réponses orthogonales lors de la réception de deux stimuli différents.

Toutes les parties de la thèse utilisent les propriétés dynamiques des hydrazones et des acylhydrazones pour créer des systèmes répondant à des stimuli par adaptation de leur constitution.

Le chapitre 2 porte sur l'étude de l'adaptation de RDCs à deux stimuli externes : un influx de cations métalliques et un signal lumineux. Les RDCs étudiés sont constitués d'hydrazones et d'acylhydrazones.

Le chapitre 3 est dédié à l'étude de la photolibération de cations lorsque les deux commutations (métallo- et photo-) sont associées. Les travaux ont mené à la mise au point d'un matériel photoadaptatif, à des séparations de phases photoinduites et à des variations de pH sous l'action de la lumière. Des RDCs à trois dimensions ont alors été introduits.

Le chapitre 4 s'intéresse à l'adaptation d'un système à la photomodulation de la morphologie d'un commutateur. Les changements de morphologie du commutateur provoqués par la lumière au sein d'un système covalent dynamique induisent un équilibre entre des états polymériques et macrocycliques. Des réponses orthogonales sont obtenues face à des stimuli différents.

Le chapitre 5 aborde les questions de relation entre tension moléculaire et réactivité. La formation d'un métallo-macrocycle, constitué de liaisons covalentes réversibles, formé par l'effet template d'un métal, aboutit à la synthèse d'un ligand hautement tendu en absence de métal. L'hydrolyse de ce ligand tendu est étudiée.

Références

- [1] J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, 99, 4763–4768.
- [2] J.-M. Lehn, *Science* **2002**, 295, 2400–2403.
- [3] S. Camazine, *Self-Organization in Biological Systems*, Princeton University Press, **2003**.
- [4] J.-M. Lehn, *C. R. Chim* **2011**, 14, 348–361.
- [5] P. Ball, *Nature* **2006**, 442, 500–502.
- [6] J.-M. Lehn, in *Const. Dyn. Chem.* (Ed.: M. Barboiu), Springer Berlin Heidelberg, **2012**, pp. 1–32.
- [7] J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2836–2850.
- [8] C.-A. Palma, M. Cecchini, P. Samorì, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3713–3730.

- [9] J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 89–112.
- [10] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, Wiley, **1995**.
- [11] F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 68–69.
- [12] J.-M. Lehn, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 151–160.
- [13] B. L. Feringa, W. R. Browne, *Molecular Switches*, Wiley, **2011**.
- [14] J.-P. Sauvage, P. Gaspard, *From Non-Covalent Assemblies to Molecular Machines*, Wiley, **2011**.
- [15] V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, in *Mol. Devices Mach.*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2008**, pp. 1–21.
- [16] G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, *254*, 1312–1319.
- [17] D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2229–2260.
- [18] D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1154–1196.
- [19] J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1304–1319.
- [20] G. F. Swiegers, T. J. Malefetse, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3483–3538.
- [21] L. F. Lindoy, I. M. Atkinson, *Self-Assembly in Supramolecular Systems*, Royal Society of Chemistry, **2000**.
- [22] J.-M. Lehn, *Chem. – Eur. J.* **2000**, *6*, 2097–2102.
- [23] J.-M. Lehn, *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 814–831.
- [24] J.-M. Lehn, *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 611–623.
- [25] T. F. A. De Greef, M. M. J. Smulders, M. Wolffs, A. P. H. J. Schenning, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5687–5754.
- [26] T. Aida, E. W. Meijer, S. I. Stupp, *Science* **2012**, *335*, 813–817.
- [27] H. R. Marsden, I. Tomatsu, A. Kros, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1572–1585.
- [28] J. Voskuhl, B. J. Ravoo, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 495–505.
- [29] P. Xing, T. Sun, A. Hao, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 24776–24793.
- [30] G. R. Desiraju, *The Crystal as a Supramolecular Entity*, John Wiley & Sons, **2008**.
- [31] M. W. Hosseini, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 313–323.
- [32] S. I. Stupp, L. C. Palmer, *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 507–518.
- [33] T. S. Balaban, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 612–623.
- [34] L. Maggini, D. Bonifazi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 211–241.
- [35] P. A. Gale, J. W. Steed, *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, Wiley, Chichester, West Sussex, **2012**.
- [36] E. C. Constable, *Chimia* **2013**, *67*, 388–392.
- [37] D. N. Reinhoudt, M. Crego-Calama, *Science* **2002**, *295*, 2403–2407.
- [38] S. Vázquez-Campos, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *Supramol. Chem.* **2007**, *19*, 95–106.
- [39] M. Albrecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6448–6451.
- [40] E. Constable, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10013–10059.
- [41] C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2005–2062.
- [42] M. Albrecht, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3457–97.
- [43] M. D. Ward, P. R. Raithby, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1619–1636.
- [44] W.-Y. Sun, M. Yoshizawa, T. Kusukawa, M. Fujita, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 757–764.
- [45] M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, B. Therrien, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 369–378.
- [46] L. F. Lindoy, K.-M. Park, S. S. Lee, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1713–1727.
- [47] N. Lanigan, X. Wang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8133–8144.
- [48] J. Harrowfield, J.-M. Lehn, *Chem. N. Z.* **2011**, 170–173.
- [49] S. M. Biroš, J. Rebek, Jr., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 93–104.
- [50] M. Albrecht, R. Fröhlich, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 797–808.
- [51] P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11829–11830.
- [52] M. M. J. Smulders, I. A. Riddell, C. Browne, J. R. Nitschke, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1728–1754.
- [53] T. Nakamura, H. Ube, M. Shionoya, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 328–334.
- [54] J. R. Nitschke, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 103–112.
- [55] R. Kramer, J.-M. Lehn, A. Marquis-Rigault, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1993**, *90*, 5394–5398.
- [56] M. Ruben, J. Rojo, F. J. Romero-Salguero, L. H. Uppadine, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3644–3662.
- [57] D. P. Funeriu, J.-M. Lehn, K. M. Fromm, D. Fenske, *Chem. – Eur. J.* **2000**, *6*, 2103–2111.
- [58] B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1838–1840.

- [59] J.-F. Ayme, J. E. Beves, D. A. Leigh, R. T. McBurney, K. Rissanen, D. Schultz, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 15–20.
- [60] S. Ghosh, L. Isaacs, in *Dyn. Comb. Chem.* (Ed.: B.L. Miller), Wiley, Hoboken, N. J., **2010**, pp. 118–154.
- [61] J.-M. Lehn, *Chem. - Eur. J.* **1999**, *5*, 2455–2463.
- [62] S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898–952.
- [63] B. L. Miller, *Dynamic Combinatorial Chemistry in Drug Discovery, Bioorganic Chemistry, and Materials Science*, Wiley, Hoboken, N.J., **2010**.
- [64] J. N. H. Reek, S. Otto, *Dynamic Combinatorial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [65] P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652–3711.
- [66] S. Ladame, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 219–226.
- [67] J. D. Cheeseman, A. D. Corbett, J. L. Gleason, R. J. Kazlauskas, *Chem. - Eur. J.* **2005**, *11*, 1708–1716.
- [68] F. B. L. Cougnon, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2211–2221.
- [69] M. Barboiu, *Constitutional Dynamic Chemistry*, Springer, **2012**.
- [70] W. N. Lipscomb, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1725–1732.
- [71] W. L. Mock, *Bioorganic Chem.* **1976**, *5*, 403–414.
- [72] R. D. Vale, *Cell* **2003**, *112*, 467–480.
- [73] M. von Delius, D. A. Leigh, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3656–3676.
- [74] A. Coskun, M. Banaszak, R. D. Astumian, J. F. Stoddart, B. A. Grzybowski, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *41*, 19–30.
- [75] B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 504–513.
- [76] J. R. Nitschke, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1798–1799.
- [77] B. Masci, S. Pasquale, P. Thuéry, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4835–4838.
- [78] N. Roy, J.-M. Lehn, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2419–2425.
- [79] P. Reutenauer, E. Buhler, P. J. Boul, S. J. Candau, J.-M. Lehn, *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 1893–1900.
- [80] S. Otto, R. L. Furlan, J. K. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12063–12064.
- [81] M. Li, K. Yamato, J. S. Ferguson, B. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12628–12629.
- [82] O. Ramström, J.-M. Lehn, *ChemBioChem* **2000**, *1*, 41–48.
- [83] S. Otto, *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 3357–3361.
- [84] S. P. Black, J. K. M. Sanders, A. R. Stefankiewicz, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1861–1872.
- [85] M. E. Belowich, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2003–2024.
- [86] N. Wilhelms, S. Kulchat, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 2635–2651.
- [87] M. Ciaccia, R. Cacciapaglia, P. Mencarelli, L. Mandolini, S. D. Stefano, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2253–2261.
- [88] O. Ramström, J.-M. Lehn, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 26–36.
- [89] J. Li, P. Nowak, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9222–9239.
- [90] K. Severin, *Chem. - Eur. J.* **2004**, *10*, 2565–2580.
- [91] R. F. Ludlow, J. Liu, H. Li, S. L. Roberts, J. K. Sanders, S. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5762–5764.
- [92] P. T. Corbett, J. K. Sanders, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9390–9392.
- [93] I. Huc, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1997**, *94*, 2106–2110.
- [94] E. Fischer, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985–2993.
- [95] A. Valade, D. Urban, J.-M. Beau, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1023–1027.
- [96] R. Caraballo, M. Sakulsombat, O. Ramström, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1600–1606.
- [97] M. Hochgürtel, H. Kroth, D. Piecha, M. W. Hofmann, C. Nicolau, S. Krause, O. Schaaf, G. Sonnenmoser, A. V. Eliseev, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 3382–3387.
- [98] T. Bunyapaiboonsri, O. Ramström, S. Lohmann, J.-M. Lehn, L. Peng, M. Goeldner, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 438–444.
- [99] O. Ramström, J.-M. Lehn, in *Compr. Med. Chem. II* (Eds.: Editors-in-Chief: John B. Taylor, David J. Triggle), Elsevier, Oxford, **2007**, pp. 959–976.
- [100] T. Hotchkiss, H. B. Kramer, K. J. Doores, D. P. Gamblin, N. J. Oldham, B. G. Davis, *Chem. Commun.* **2005**, 4264–4266.
- [101] M. Hochgürtel, J.-M. Lehn, in *Fragm.-Based Approaches Drug Discov.* (Eds.: W. Jahnke, D.A. Erlanson), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2006**, pp. 341–364.
- [102] J. M. Klein, V. Saggiomo, L. Reck, M. McPartlin, G. D. Pantoş, U. Lüning, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3371–3373.

- [103] H. Y. Au-Yeung, P. Pengo, G. D. Pantoş, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **2009**, 419–421.
- [104] R. T. S. Lam, A. Belenguer, S. L. Roberts, C. Naumann, T. Jarrosson, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Science* **2005**, *308*, 667–669.
- [105] S. Otto, K. Severin, in *Creat. Chem. Sens. Syst.* (Ed.: T. Schrader), Springer Berlin Heidelberg, **2007**, pp. 267–288.
- [106] O. Ramström, S. Lohmann, T. Bunyapaiboonsri, J.-M. Lehn, *Chem. – Eur. J.* **2004**, *10*, 1711–1715.
- [107] V. Berl, I. Huc, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3089–3094.
- [108] X.-Y. Cao, J. Harrowfield, J. Nitschke, J. Ramírez, A.-M. Stadler, N. Kyritsakas-Gruber, A. Madalan, K. Rissanen, L. Russo, G. Vaughan, J.-M. Lehn, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *18*, 2944–2965.
- [109] J. R. Nitschke, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, *100*, 11970–11974.
- [110] N. Giuseppone, J.-L. Schmitt, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4902–4906.
- [111] A. Petitjean, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2004**, 1168–1169.
- [112] E. A. Osorio, M. Ruben, J. S. Seldenthuis, J.-M. Lehn, H. S. J. van der Zant, *Small* **2010**, *6*, 174–178.
- [113] N. Parizel, J. Ramírez, C. Burg, S. Choua, M. Bernard, S. Gambarelli, V. Maurel, L. BreLOT, J.-M. Lehn, P. Turek, A.-M. Stadler, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10951–10953.
- [114] A. R. Stefankiewicz, J.-M. Lehn, *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 2500–2503.
- [115] E. Moulin, G. Cormos, N. Giuseppone, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1031–1049.
- [116] N. Giuseppone, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2178–2188.
- [117] N. Roy, E. Buhler, J.-M. Lehn, *Polym. Int.* **2013**, n/a–n/a.
- [118] N. Roy, E. Buhler, J.-M. Lehn, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 8814–8820.
- [119] E. B. Murphy, F. Wudl, *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 223–251.
- [120] R. P. Wool, *Soft Matter* **2008**, *4*, 400–418.
- [121] Y. Zhao, T. Ikeda, *Smart Light-Responsive Materials: Azobenzene-Containing Polymers and Liquid Crystals*, John Wiley & Sons, **2009**.
- [122] T. Ono, T. Nobori, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2005**, 1522–1524.
- [123] T. Ono, S. Fujii, T. Nobori, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2006**, 46–48.
- [124] T. Ono, S. Fujii, T. Nobori, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2007**, 4360–4362.
- [125] N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 1715–1722.
- [126] N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4619–4624.
- [127] P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, K. Rissanen, *Chem. Commun.* **1997**, 1323–1324.
- [128] H. Takahagi, N. Iwasawa, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 13680–13688.
- [129] M. Barboiu, F. Dumitru, Y.-M. Legrand, E. Petit, A. van der Lee, *Chem. Commun.* **2009**, 2192–2194.
- [130] N. Sreenivasachary, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 5938–5943.
- [131] N. Hafezi, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12861–12868.
- [132] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893–4012.
- [133] K. Oh, K.-S. Jeong, J. S. Moore, *Nature* **2001**, *414*, 889–893.
- [134] L. L. Lao, J.-L. Schmitt, J.-M. Lehn, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 4903–4910.
- [135] A. Petitjean, H. Nierengarten, A. van Dorsselaer, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3695–3699.
- [136] N. Giuseppone, J.-L. Schmitt, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4902–4906.
- [137] N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11448–11449.
- [138] M. Barboiu, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 5201–5206.
- [139] A.-M. Stadler, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3400–3409.
- [140] D. Trauner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 870–871.
- [141] S. Ulrich, E. Buhler, J.-M. Lehn, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 271–292.
- [142] S. Ulrich, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2240–2243.
- [143] S. Ulrich, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5546–5559.
- [144] T. Fujii, Y. Rondelez, *ACS Nano* **2013**, *7*, 27–34.
- [145] X. Su, I. Aprahamian, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1963.
- [146] A. Herrmann, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3195–3204.
- [147] A.-M. Stadler, J. Harrowfield, *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 4298–4314.
- [148] D. M. Neumann, A. Cammarata, G. Backes, G. E. Palmer, B. S. Jursic, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 813–826.

- [149] A. G. Tyrkov, M. A. Abdel'rakhim, L. T. Sukhenko, O. V. Degtyarev, *Pharm. Chem. J.* **2014**, *47*, 589–592.
- [150] M. N. Chaur, D. Collado, J.-M. Lehn, *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 248–258.
- [151] A. C. Pratt, *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 63–81.
- [152] A. Padwa, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 37–68.
- [153] D. G. Belov, B. G. Rogachev, L. I. Tkachenko, V. A. Smirnov, S. M. Aldoshin, *Russ. Chem. Bull.* **2000**, *49*, 666–668.
- [154] Y. E. Semenov, V. A. Smirnov, S. M. Aldoshin, B. G. Rogachev, *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 2471–2472.
- [155] J.-M. Lehn, *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12*, 5910–5915.
- [156] J. L. Wong, M. F. Zady, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2512–2516.
- [157] V. V. Syakaev, S. N. Podyachev, B. I. Buzykin, S. K. Latypov, W. D. Habicher, A. I. Kononov, *J. Mol. Struct.* **2006**, *788*, 55–62.
- [158] P. Courtot, R. Pichon, J. Le Saint, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1181–1184.
- [159] R. Pichon, J. Le Saint, P. Courtot, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1517–1524.
- [160] S. M. Landge, I. Aprahamian, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18269–18271.
- [161] S. M. Landge, E. Tkatchouk, D. Benítez, D. A. Lanfranchi, M. Elhabiri, W. A. Goddard, I. Aprahamian, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9812–9823.
- [162] X. Su, I. Aprahamian, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 30–33.
- [163] B. Chiswell, J. F. Geldard, A. T. Phillip, F. Lions, *Inorg. Chem.* **1964**, *3*, 1272–1277.
- [164] J. F. Geldard, F. Lions, *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 270–282.
- [165] R. W. Green, P. S. Hallman, F. Lions, *Inorg. Chem.* **1964**, *3*, 376–381.
- [166] C. F. Bell, G. R. Mortimore, G. L. Reed, *Org. Magn. Reson.* **1976**, *8*, 45–48.
- [167] C. F. Bell, D. R. Rose, *J. Chem. Soc. Inorg. Phys. Theor.* **1969**, 819–822.
- [168] C. F. Bell, D. R. Rose, *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 325–329.
- [169] C. F. Bell, G. R. Mortimore, G. L. Reed, *Org. Magn. Reson.* **1976**, *8*, 45–48.
- [170] D. C. Weatherburn, *Inorg. Chim. Acta* **1977**, *21*, 209–215.
- [171] A. Casey, B. Hoskins, I. Traverso, *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 739–749.
- [172] E. W. Ainscough, A. M. Brodie, S. L. Ingham, J. M. Waters, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *249*, 47–55.
- [173] M. L. Heit, D. E. Ryan, *Anal. Chim. Acta* **1965**, *32*, 448–455.
- [174] F. Lions, K. V. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3858–3865.
- [175] A. A. R. Despaigne, J. G. da Silva, A. C. M. do Carmo, F. Sives, O. E. Piro, E. E. Castellano, H. Beraldo, *Polyhedron* **2009**, *28*, 3797–3803.
- [176] O. Puralimardan, A.-C. Chamayou, C. Janiak, H. Hosseini-Monfared, *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 1599–1608.
- [177] N. A. Mangalam, S. Sivakumar, S. R. Sheeja, M. R. Prathapachandra Kurup, E. R. T. Tiekink, *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 4191–4197.
- [178] S. E. Livingstone, J. E. Oluka, *Transit. Met. Chem.* **1978**, *3*, 261–267.
- [179] N. A. Mangalam, S. R. Sheeja, M. R. P. Kurup, *Polyhedron* **2010**, *29*, 3318–3323.
- [180] M. S. Shongwe, S. H. Al-Rahbi, M. A. Al-Azani, A. A. Al-Muharbi, F. Al-Mjeni, D. Matoga, A. Gismelseed, I. A. Al-Omari, A. Yousif, H. Adams, M. J. Morris, M. Mikuriya, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 2500–2514.
- [181] X. Su, T. F. Robbins, I. Aprahamian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1841–1844.
- [182] D. Ray, J. T. Foy, R. P. Hughes, I. Aprahamian, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 757–762.
- [183] X. Su, T. Lessing, I. Aprahamian, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 872–876.
- [184] M.-M. Russew, S. Hecht, *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 3348–3360.
- [185] W. Szymański, J. M. Beierle, H. A. V. Kistemaker, W. A. Velema, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6114–6178.
- [186] J.-P. Collin, J.-M. Kern, L. Raehm, J.-P. Sauvage, in *Mol. Switch.* (Ed.: B.L. Feringa), Wiley-VCH Verlag GmbH, **2001**, pp. 249–280.
- [187] J. W. Canary, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 747–756.
- [188] R. Nguyen, I. Huc, *Chem. Commun.* **2003**, 942–943.
- [189] L. A. Ingerman, M. L. Waters, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 111–117.
- [190] J. M. Klein, V. Saggiomo, L. Reck, U. Lüning, J. K. M. Sanders, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 60–66.
- [191] M. G. Simpson, M. Pittelkow, S. P. Watson, J. K. M. Sanders, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1181–1187.
- [192] V. T. Bhat, A. M. Caniard, T. Luksch, R. Brenk, D. J. Campopiano, M. F. Greaney, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 490–497.

- [193] P. Kovaříček, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9446–9455.
- [194] B. Lewandowski, G. D. Bo, J. W. Ward, M. Papmeyer, S. Kuschel, M. J. Aldegunde, P. M. E. Gramlich, D. Heckmann, S. M. Goldup, D. M. D'Souza, A. E. Fernandes, D. A. Leigh, *Science* **2013**, *339*, 189–193.
- [195] G. Du, E. Moulin, N. Jouault, E. Buhler, N. Giuseppone, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12504–12508.
- [196] M. C. Jimenez-Molero, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Chem. Commun.* **2003**, 1613–1616.
- [197] J.-P. Collin, V. Heitz, J.-P. Sauvage, in *Mol. Mach.* (Ed.: T.R. Kelly), Springer Berlin Heidelberg, **2005**, pp. 29–62.
- [198] A. Cnossen, L. Hou, M. M. Pollard, P. V. Wesenhagen, W. R. Browne, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17613–17619.
- [199] S. Iamsaard, S. J. Aßhoff, B. Matt, T. Kudernac, J. J. L. M. Cornelissen, S. P. Fletcher, N. Katsonis, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 229–235.
- [200] X. Su, S. Voskian, R. P. Hughes, I. Arahamian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10734–10739.
- [201] V. Goral, M. I. Nelen, A. V. Eliseev, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2001**, *98*, 1347–1352.
- [202] R. J. Sarma, S. Otto, J. R. Nitschke, *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13*, 9542–9546.
- [203] A. G. Orrillo, A. M. Escalante, R. L. E. Furlan, *Chem. Commun.* **2008**, 5298–5300.
- [204] Z. Rodriguez-Docampo, S. Otto, *Chem. Commun.* **2008**, 5301–5303.
- [205] M. J. Barrell, A. G. Campaña, M. von Delius, E. M. Geertsema, D. A. Leigh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 285–290.
- [206] S. Yagai, A. Kitamura, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1520–1529.
- [207] J. J. Peyralans, S. Otto, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 705–713.
- [208] G. M. Whitesides, R. F. Ismagilov, *Science* **1999**, *284*, 89–92.
- [209] R. A. R. Hunt, S. Otto, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 847–858.
- [210] J. Stankiewicz, L. H. Eckardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 342–344.
- [211] M. Kindermann, I. Stahl, M. Reimold, W. M. Pankau, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6750–6755.
- [212] R. F. Ludlow, S. Otto, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *37*, 101–108.
- [213] S. Ulrich, J.-M. Lehn, *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 5640–5645.

Chapitre II : Réseaux Dynamiques Constitutionnels

Introduction

Dans l'exploration de systèmes présentant de plus grands degrés de complexité, la chimie dynamique constitutionnelle (CDC) génère de la diversité chimique aux niveaux moléculaires et supramoléculaires à travers l'échange de composés entre les constituants, en utilisant respectivement des réactions covalentes réversibles et des interactions labiles non-covalentes. La CDC offre une variation et opère une sélection dans la diversité dynamique constitutionnelle en réponse à la pression d'agents chimiques ou physiques, pour réaliser une adaptation, permettant ainsi de la chimie adaptative.

Comme il est expliqué dans l'introduction générale (Chapitre I, dans la partie 5.4), un ensemble de constituants dynamiquement interconvertibles d'une bibliothèque forme un réseau dynamique constitutionnel (RDC).^[1] Celui-ci peut être représenté graphiquement par un carré (Figure 1). Au niveau moléculaire, la bibliothèque dynamique constitutionnelle contient des constituants interconvertis par des réactions chimiques réversibles et devient alors une bibliothèque dynamique covalente (BDC).

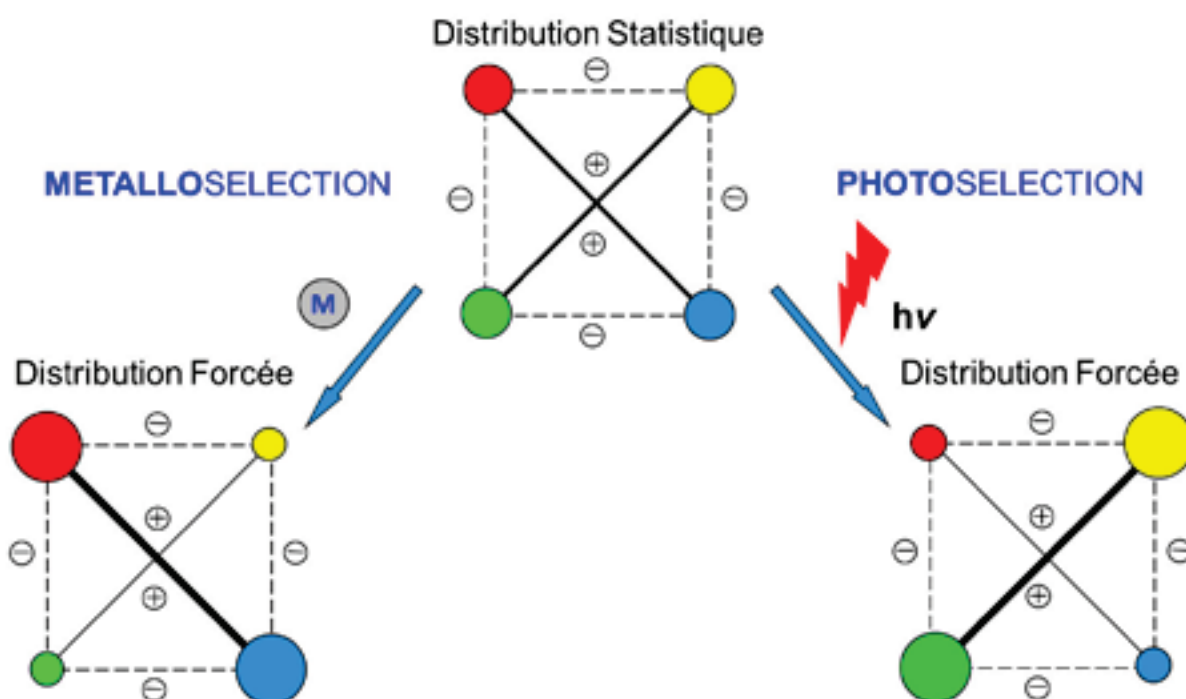


Figure 1. Le schéma des RDCs représentés par des graphiques carrés montrant une adaptation par métallosélection (à gauche) et par photosélection (à droite) donnant l'amplification des constituants de deux diagonales orthogonales à partir d'une distribution statistique de la BDC vers des distributions forcées. Les diagonales et les côtés du carré joignent respectivement les constituants agonistes (+) et antagonistes (-).

Ce chapitre décrit la capacité d'un RDC à réaliser une *double adaptation* en étudiant ses réponses à des agents orthogonaux: un effecteur chimique, e. g. un cation métallique, et un stimulus physique, l'irradiation lumineuse. A cette fin, la sélection et l'adaptation de différents RDCs de quatre constituants chacun formés des hydrazones ${}^a\mathbf{A}^b\mathbf{B}$ et des acylhydrazones ${}^a\mathbf{A}^c\mathbf{C}$ (Figure 2) ont été analysées. Ces hydrazones et ces acylhydrazones ont été choisies pour leurs caractéristiques décrites dans l'introduction générale (Chapitre I dans la partie 5.1).^[2] Elles ont été générées par la condensation d'aldéhydes ou de cétones (fragments ${}^a\mathbf{A}$) avec des hydrazines (fragments ${}^b\mathbf{B}$) ou des hydrazides (fragments ${}^c\mathbf{C}$). Ces ensembles de constituants ont été exposés à interagir soit avec des cations métalliques soit à la lumière dans des conditions permettant l'échange de composés, conduisant ainsi à leur adaptation par des processus de sélection orthogonaux, respectivement soit la métallosélection (Figures 5 et 9) soit la photosélection (Figures 8 et 9). Ils forment des RDCs carrés qui commutent en réponse à ces deux agents externes indépendants.

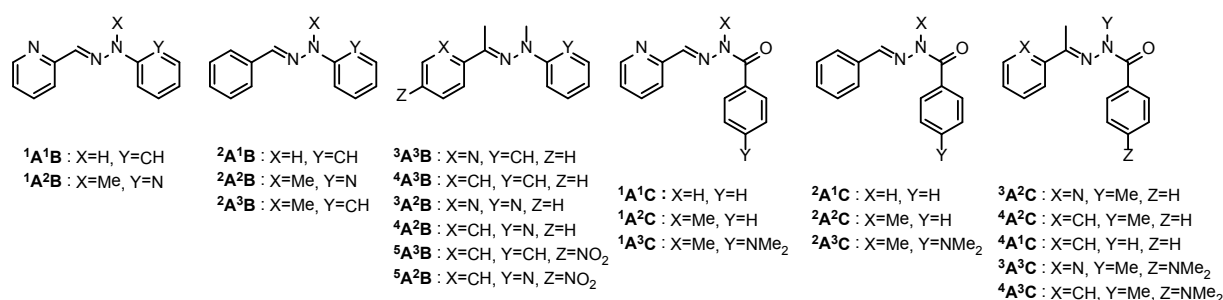


Figure 2. Les structures des hydrazones ${}^a\mathbf{A}^b\mathbf{B}$ et des acylhydrazones ${}^a\mathbf{A}^c\mathbf{C}$ obtenues par condensation d'aldéhydes et de cétones avec des hydrazines et des hydrazides. Les fragments issus des aldéhydes et des cétones sont désignés par la lettre **A**, issus des hydrazines par la lettre **B** et issus des hydrazides par la lettre **C**. Tous les composés sont indiqués dans leur configuration E de la liaison C=N, qui est celle obtenue lors de leur synthèse.

1. Adaptation dans une BDC d'hydrazones

En collaboration avec Prof. Shimei Jiang

1.1 Echange de constituants dans deux BDCs d'hydrazones [$^1A^1B$, $^1A^2B$, $^2A^1B$, $^2A^2B$] et [$^3A^2B$, $^3A^3B$, $^4A^2B$, $^4A^3B$]

Le premier ensemble de quatre hydrazones étudié est $^1A^1B$, $^1A^2B$, $^2A^1B$ et $^2A^2B$. Il peut être généré soit en mélangeant des quantités équimolaires de chaque constituant synthétisé séparément, soit par échange au hasard entre deux constituants, par exemple entre $^1A^1B$ et $^2A^2B$, par échange de leurs fragments (Figure 3). Les hydrazones sont cinétiquement inertes sous des conditions neutres à cause de la conjugaison du fragment $C=\bar{N}-\bar{N}$ qui décroît l'électrophilie de la liaison $C=N$, la rendant trop stable pour être utilisée dans les BDCs. Seuls des procédés d'échange entre des hydrazones portant des groupes électroattracteurs ont été décrits.^[3] Pour contourner ce problème, des conditions pour faciliter les échanges entre les composants carbonyle et hydrazine des hydrazones ont été cherchées. Trois procédures d'échange différentes par mécanisme d'hydrolyse et de recondensation ont été développées: i) par catalyse acide avec chauffage dans un four à micro-ondes, ii) par organo-catalyse avec l'aniline^[4] et iii) par introduction de groupes méthyle dans le but de distordre et de déstabiliser la connexion hydrazone par des gênes stériques. Une autre méthode pour induire l'échange d'hydrazones est d'ajouter un excès suffisant de fragments hydrazines bB à la solution.^[2,5] Toutes les réactions d'échange ont été suivies par spectroscopie RMN 1H (voir les figures dans la partie expérimentale, Chapitre VI).

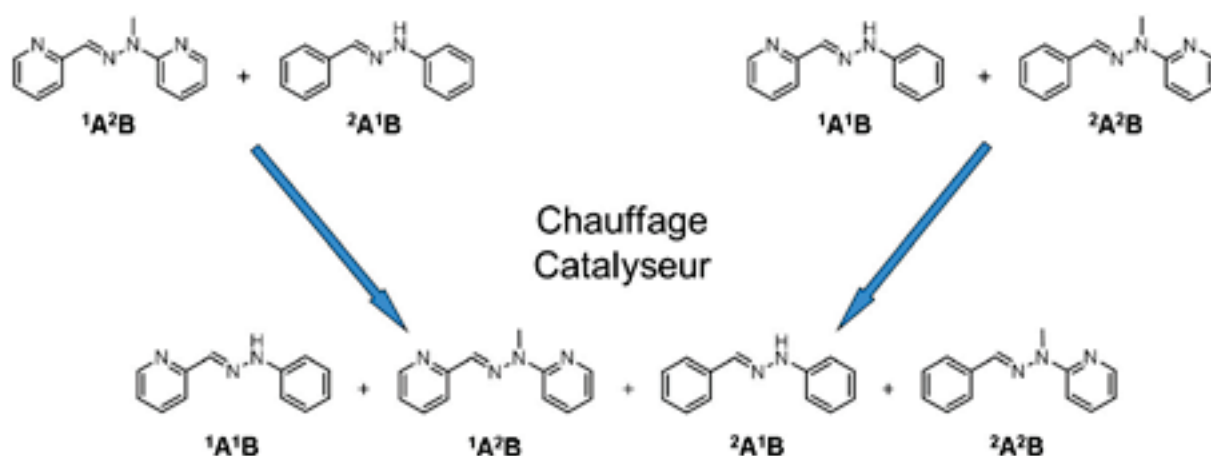


Figure 3. La génération d'un ensemble de quatre hydrazones $^1A^1B$, $^1A^2B$, $^2A^1B$ et $^2A^2B$ par échange de composés entre soit $^1A^2B$ et $^2A^1B$ (*en haut à gauche*) ou soit $^1A^1B$ et $^2A^2B$ (*en haut à droite*) donnant la même distribution statistique de la bibliothèque dynamique.

i) *Catalyse par un acide de Lewis*. L'échange d'hydrazones a été catalysé par le triflate de scandium (III), sous chauffage intense dans un four à micro-ondes.^[5] Quand une solution des deux hydrazones $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ et $^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ (10 mM chacune) dans un mélange 4/1 acétonitrile/eau est chauffée à 170°C au four à micro-ondes en présence de triflate de scandium (2 mM) durant 20 minutes (sous 12 bars), l'ensemble complet des quatre constituants $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, $^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ et $^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ est formé. Les composés s'échangent sur le site C=N, et une distribution de 32/17/21/18% de $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}/^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}/^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}/^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ avec 12% d'hydrolyse est obtenue (voir le spectre RMN ^1H dans la partie expérimentale Chapitre VI, Figure II1). La même distribution est obtenue en commençant avec $^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ et $^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ dans les mêmes conditions. Dans les deux cas, $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ est présent à la fois dans ses configurations E et Z après l'échange (63% et 37% respectivement). De plus, quand E- $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ ou Z- $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ sont sujets séparément à ces conditions d'échange constitutionnel, le même mélange 3/2 des deux isomères de configuration E- $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ et Z- $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ est obtenu (Figures II2 et II3 de la partie expérimentale). Il est à noter que seul le benzaldéhyde est formé durant l'échange à cause de la plus grande sensibilité des hydrazones correspondantes à l'hydrolyse par rapport au pyridine-2-carboxaldéhyde. Cet échange d'hydrazones peut aussi être catalysé dans les mêmes conditions par l'addition d'acide trifluoroacétique (2 mM) à la place du triflate de scandium. La réaction d'échange semble se dérouler par un procédé de transimination, d'hydrolyse et de recondensation grâce à la présence d'eau. Il est à noter que dans ces conditions de chauffage au four à micro-ondes, il n'y a pas de produits de dégradation. De plus, des tentatives ont été entreprises pour diminuer la quantité d'hydrolyse. Cependant, la diminution de la quantité d'eau dans le solvant n'a pas conduit à une diminution significative de l'hydrolyse mais à une augmentation marquée du temps de réaction. De plus, il est à noter qu'une coloration jaune apparaît lors de l'ajout du triflate de scandium sur certaines hydrazones (et acylhydrazones). Le mécanisme proposé pour cet échange est celui d'une addition/élimination d'eau avec la reformation des parties aldéhydes et hydrazines. Des mécanismes de métathèses sont parfois envisagés dans la littérature^[6] en présence de métaux mais sans doute moins probables ici.

ii) *Organo-catalyse*. L'échange d'hydrazones a aussi été réalisé par organo-catalyse, via l'addition d'aniline (10% en volume, environ 100 eq.) à une solution d'acétonitrile 10 mM des deux hydrazones $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ et $^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ en présence d'acide trifluoroacétique (2 mM). L'échange a été produit et l'équilibre entre les hydrazones $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, $^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ et $^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ a été obtenu après une journée à 25°C, donnant une distribution de 32/21/21/26% de $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}/^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}/^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}/^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ respectivement. Aucune hydrolyse n'est observée sur le spectre RMN ^1H après l'échange (Figure II4). Dans ce cas, environ 50% de E- $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ est converti en Z- $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ indiquant un

mécanisme d'interconversion E/Z lors du processus de catalyse. D'autres organo-catalyseurs ont aussi été testés pour l'échange comme la 4-bromoaniline, la 4-fluoroaniline, l'acide 5-methoxyanthranilique^[4f] et l'acide 3,5-diaminobenzoïque^[4f] avec succès. En revanche, l'échange n'est pas observé avec la N,N-diméthylaniline, la piperidine, la 4-aminopyridine et la butylamine. Ces résultats soulignent en particulier l'importance de la fonction amine primaire qui doit s'additionner directement sur le carbone de la liaison C=N.

Il est à noter que l'organo-catalyse par l'aniline^[4] permet une équilibration des BDCs dans des conditions douces. Ce fait pourrait avoir une utilité significative dans un grand nombre de procédés de sélection et d'adaptation sous l'action d'une grande variété d'agents pour des systèmes présentant de plus grands degrés de complexité que ceux présentés ici.

iii) *Activation par la tension dans la BDC des hydrazones* ${}^3\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, ${}^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}$, ${}^4\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ et ${}^4\mathbf{A}^3\mathbf{B}$. Nous avons envisagé que les gênes stériques causées par l'interaction CH_3/CH_3 lors de l'introduction de groupes méthyle sur les sites carbone de C=N et $\bar{\text{N}}$ - de l'hydrazone devrait sensiblement tordre le fragment $\text{C}=\bar{\text{N}}-\bar{\text{N}}$,^[7] diminuant ainsi sa conjugaison. Par conséquent, une augmentation de la réactivité de la liaison hydrazone est attendue, facilitant ainsi l'échange de composés entre les hydrazones doublement méthylées comme ${}^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ et ${}^4\mathbf{A}^2\mathbf{B}$. Ces prévisions ont été confirmées par la détermination de la structure moléculaire de l'état solide par cristallographie des rayons X de l'hydrazone ${}^5\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ (un groupe nitro a été introduit pour obtenir un état solide à 25°C, car les hydrazones encombrées ${}^3\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, ${}^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}$, ${}^4\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ et ${}^4\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ sont des liquides à 25°C, Figure 4). L'angle dièdre entre les plans contenant les fragments $\text{CH}_3-\text{C}=\bar{\text{N}}$ et $=\bar{\text{N}}-\bar{\text{N}}-\text{CH}_3$ dans ${}^5\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ est de 61°, comparé à un angle de torsion de seulement 2° dans l'unité $\text{H}-\text{C}=\bar{\text{N}}-\bar{\text{N}}-\text{CH}_3$ de ${}^2\mathbf{A}^3\mathbf{B}$,^[8] montrant clairement la torsion imposée dans l'hydrazone par les interactions stériques entre les deux groupes méthyle. De plus, pour apporter une autre preuve de la diminution de la conjugaison, l'azote $-\bar{\text{N}}(\text{CH}_3)-$ est partiellement pyramidalisé dans ${}^5\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ (l'azote est localisé à une distance de 0.3 Å du plan contenant les trois atomes NCC connectés) alors que l'azote de ${}^2\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ est plan. Une augmentation de la réactivité en raison de la déconjugaison est un phénomène très documenté dans la littérature, par exemple dans la sensibilité des amides tendus envers les attaques nucléophiles.^[9] Et en effet, une augmentation marquée dans la vitesse d'échange entre les hydrazones est observée: quand les deux hydrazones ${}^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ et ${}^4\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ sont mélangées dans une solution d'acétonitrile à 10 mM en présence de triflate de scandium (2 mM) à 60°C pendant 8 heures, l'ensemble complet ${}^3\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, ${}^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}$, ${}^4\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ et ${}^4\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ est formé (Figure II5). Ainsi, ces hydrazones portant des groupes méthyle présentent une réactivité plus proche de celle des imines. A titre de comparaison, les hydrazones non méthylées ${}^{1,2}\mathbf{A}^{1,2}\mathbf{B}$ ne s'échangent pas à 60°C dans les mêmes conditions.

Le même échange entre les hydrazones méthylées a été réalisé par organo-catalyse: l'aniline (10% en volume, environ 100 eq.) a été ajoutée à une solution d'acétonitrile 10 mM des deux hydrazones $^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ et $^4\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ (10 mM chacune) en présence d'acide trifluoroacétique (2 mM). L'échange est observé et l'équilibre entre les hydrazones $^3\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, $^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}$, $^4\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ et $^4\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ est obtenu après 6 heures à 60°C. La présence d'aniline n'a pas produit une accélération aussi importante que celle constatée précédemment, certainement à cause de l'encombrement du carbone C=N dans les hydrazones méthylées, ce qui empêche l'addition rapide de l'aniline.

La déformation induite sur le site de coordination par les deux groupes méthyle n'exclut cependant pas la formation de complexes de métaux de transition par le ligand tridentate $^3\mathbf{A}^2\mathbf{B}$. La détermination de la structure moléculaire de l'état solide par cristallographie des rayons X de l'hydrazone $^3\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ complexée aux cations zinc (II) montre un angle de torsion de 39° entre les deux plans des fragments $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\bar{\text{N}}$ et $=\bar{\text{N}}-\bar{\text{N}}-\text{CH}_3$ (Figure 4e,f).

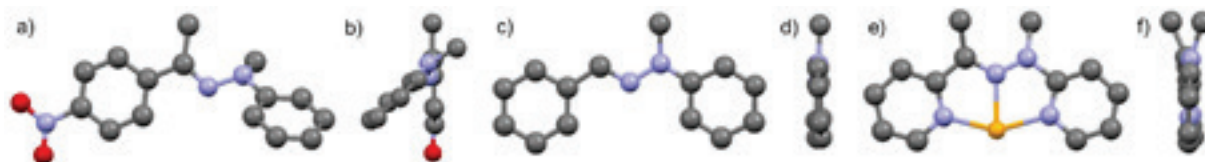


Figure 4. Les deux vues des structures moléculaires de l'état solide des hydrazones méthylées $^5\mathbf{A}^3\mathbf{B}$, $^2\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ et $\text{Zn}(\mathbf{A}^2\mathbf{B})\text{Cl}_2$. (a) Dans $^5\mathbf{A}^3\mathbf{B}$, la partie phényle- $\text{C}(\text{CH}_3)=\bar{\text{N}}$ - est dans le plan de la figure alors que la partie $=\bar{\text{N}}-\bar{\text{N}}(\text{CH}_3)$ -phényle est localisée dans un plan faisant un angle d'environ 61°. (c) La structure moléculaire de l'état solide de l'hydrazone $^2\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ dans le plan de la figure.^[8] (b,d) Vues perpendiculaires de $^5\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ (b) et $^2\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ ^[8] (d) montrant clairement l'angle de torsion dans $^5\mathbf{A}^3\mathbf{B}$. (e) Dans l'hydrazone complexée avec les cations zinc (II), la partie pyridine- $\text{C}(\text{CH}_3)=\bar{\text{N}}$ - est dans le plan de la figure alors que la partie $=\bar{\text{N}}-\bar{\text{N}}(\text{CH}_3)$ -pyridine est localisée dans un plan faisant un angle dièdre d'environ 39°. Les complexes sont pontés par des anions ZnCl_4^{2-} (Figure II6). (f) Vue perpendiculaire de $\text{Zn}(\mathbf{A}^2\mathbf{B})$. Les protons et les anions chlorure sont omis par souci de clarté. (gris = carbone; rouge = oxygène; bleu = azote; orange = zinc).

1.2 La métallosélection dans les trois BDCs des hydrazones [$^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, $^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, $^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$], [$^3\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, $^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}$, $^4\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, $^4\mathbf{A}^3\mathbf{B}$] et [$^3\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, $^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}$, $^5\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, $^5\mathbf{A}^3\mathbf{B}$]

Les quatre hydrazones $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, $^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ et $^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ ont été sélectionnées pour analyser l'adaptation de l'ensemble à l'addition de cations zinc. Les pyridyl-hydrazones sont connues pour former des complexes stables avec une grande variété de cations métalliques par coordination au site tridentate NNN.^[10] C'est aussi le cas pour l'hydrazone $^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, par rapport aux autres hydrazones qui présentent seulement des sites de coordination bidentate et

monodentate. Les hydrazones $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ et $^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ (10 mM chacune) sont traitées avec du triflate de zinc (5 mM) sous des conditions d'équilibration avec ou sans triflate de scandium (2 mM, voir ci-dessous) dans une solution 4/1 acétonitrile/eau 10 mM et chauffé à 170°C dans le four à micro-ondes durant 20 minutes. Dans tous les cas, la bibliothèque dynamique subit une réorganisation pour amplifier l'hydrazone $^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ sous forme du complexe $\text{Zn}(\mathbf{A}^2\mathbf{B})_2$ ainsi que son agoniste $^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$. La distribution obtenue est de 14/29/38/11% pour les constituants $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}/^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ -complexé/ $^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}/^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ respectivement, ensemble avec 8% hydrolyse (Figure 5, Figure II8). La distribution des constituants ne change pas par chauffage prolongé. Cet ensemble conduit donc à une amplification à la fois de $^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ -complexé (12%) et de $^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ (17%), alors que les quantités de $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ et $^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ diminuent significativement, démontrant l'adaptation du système à l'addition de triflate de zinc par métallosélection. Il y a 8% d'hydrolyse venant exclusivement de la partie benzaldéhyde, et pas du pyridine-2-carboxaldéhyde. De plus, comme des résultats similaires sont obtenus avec ou sans triflate de scandium, les ions zinc jouent un double rôle: ils facilitent l'équilibration et sont incorporés dans l'ensemble final des produits.

La réversibilité de cette métallosélection a été étudiée. En partant de la distribution obtenue par métallosélection, la décomplexation de $\text{Zn}(\mathbf{A}^2\mathbf{B})_2$ a été réalisée par l'addition d'hexacyanoferrate de potassium (III) (5 mM, 1 eq. par rapport aux ions Zn (II)), qui précipite les cations zinc hors de la solution 4/1 acétonitrile/eau. Le mélange est ensuite filtré et chauffé pendant 20 minutes à 170°C dans le four à micro-ondes, en présence de triflate de scandium (2 mM) comme catalyseur. La bibliothèque homogène de départ est régénérée, confirmant la réversibilité du procédé.

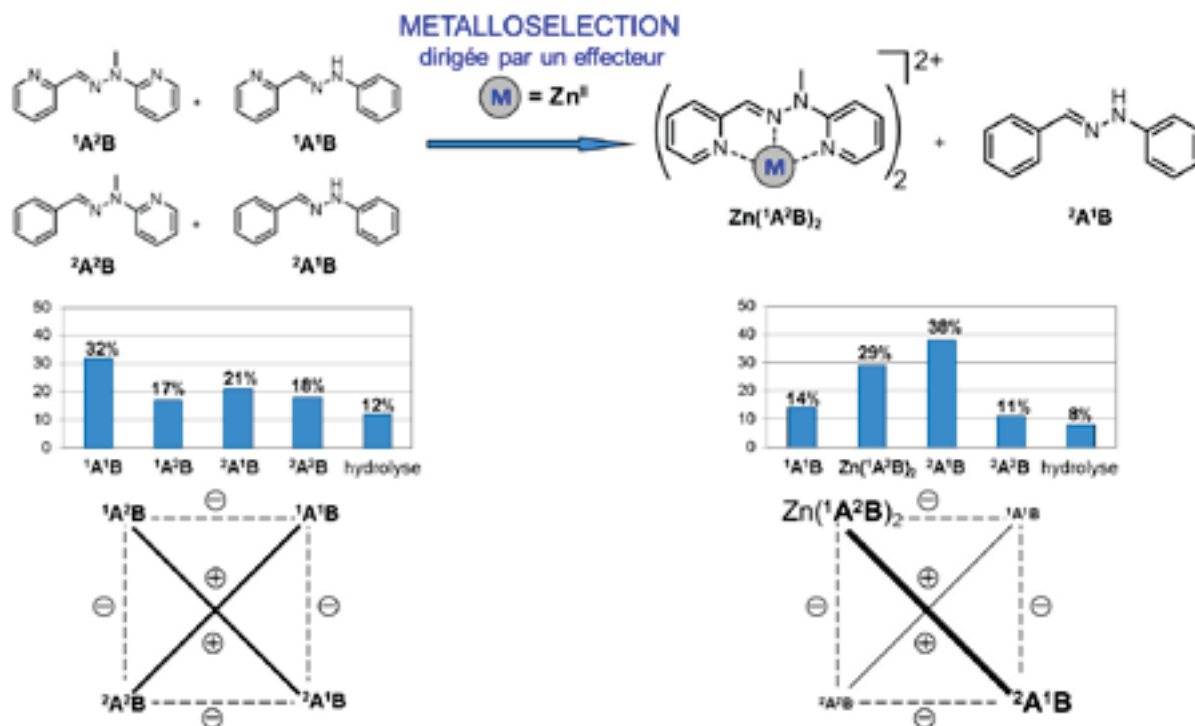


Figure 5. (en haut) L'adaptation de la BDC de quatre constituants hydrazone $^1A^1B$, $^1A^2B$, $^2A^1B$ et $^2A^2B$ par métallosélection lors de l'addition de cations zinc conduite par l'amplification du constituant le plus adapté $^1A^2B$ qui forme le complexe de zinc le plus stable. Par souci de clarté, seuls les composés majoritaires $Zn(^1A^2B)_2$ et $^2A^1B$ sont représentés sur la partie droite. (au milieu) Les distributions des constituants de la BDC avant (au milieu à gauche) et après (au milieu à droite) l'addition de cations zinc montrant l'adaptation dirigée par un effecteur. (en bas) La représentation de l'adaptation de la bibliothèque comme un RDC montrant l'amplification des agonistes et la diminution des antagonistes. Les erreurs sur la détermination des pourcentages sont d'environ 5%.

La métallosélection sur le même ensemble des quatre hydrazones $^1A^1B$, $^1A^2B$, $^2A^1B$ et $^2A^2B$ a aussi été étudiée dans des conditions plus douces, par organo-catalyse avec l'aniline pour établir des conditions d'équilibration. Les hydrazones $^1A^1B$ et $^2A^2B$ (10 mM chacune) sont traitées avec du triflate de zinc (5 mM) en présence d'aniline (10% en volume, environ 100 eq.) dans une solution d'acétonitrile et chauffées à 80°C pendant 6 heures. La bibliothèque dynamique se réorganise une nouvelle fois comme observé ci-dessus donnant une distribution de 4/45/44/7% pour les constituants $^1A^1B/{}^1A^2B$ -complexé/ $^2A^1B/{}^2A^2B$ respectivement, sans hydrolyse significative (Figure II9).

La métallosélection de l'ensemble d'hydrazones méthylées $^3A^2B$, $^3A^3B$, $^4A^2B$ et $^4A^3B$ en présence de cations zinc a pu être réalisée à température plus basse (60°C en 12 heures) sans addition de catalyseur, en accord avec l'échange de composants facilité sur ces hydrazones (voir ci-dessus). Ces conditions donnent l'amplification de $Zn(^3A^2B)_2$ et de $^4A^3B$. La distribution obtenue est de 42/5/6/47% pour les constituants $^3A^2B$ -

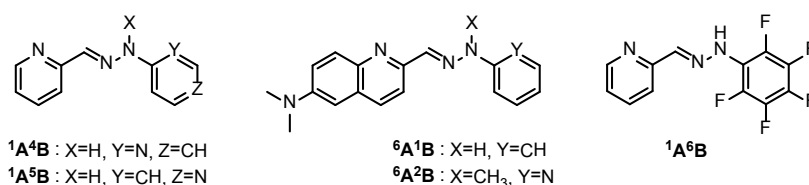
complexé/ $^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}/^4\mathbf{A}^2\mathbf{B}/^4\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ respectivement, sans hydrolyse (Figure II10). La distribution des constituants ne change pas par chauffage prolongé. Cependant, le système n'a pas davantage été étudié parce que la photosélection ne peut pas être réalisé ici en raison de l'absence de liaison N-H pour stabiliser l'isomère Z par liaison hydrogène (voir ci-dessous).

Ces métallosélections ont aussi été conduites avec des ions métalliques de mercure (II) et de plomb (II). Des résultats similaires ont été obtenus. Il est à noter que la métallosélection ne fonctionne pas avec les cations calcium qui forment un complexe trop faible avec l'hydrazone $^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$.

1.3 Tentatives de photosélection dans la BDC des hydrazones [$^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, $^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, $^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$]

Un certain nombre d'expériences ont été réalisées dans le but de réaliser la photosélection par génération de $Z\text{-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ à partir de la forme $E\text{-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ dans l'ensemble d'hydrazones $^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, $^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ et $^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$. Cependant, lors de l'irradiation de la solution des hydrazones préformées (10 mM chacune dans 4/1 acétonitrile/eau, voir partie expérimentale) aucune amplification de $Z\text{-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ par conversion de $E\text{-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ à $Z\text{-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ n'est observée dans les conditions d'équilibration catalysées par le triflate de scandium (voir ci-dessus, section 1.1i). En fait, les échanges d'hydrazones donnent le même mélange 3/2 E/Z en présence ou en absence d'irradiation. Des tentatives pour augmenter la quantité d'isomères Z dans ces conditions en irradiant la solution directement à l'intérieur du four à micro-ondes ont été infructueuses (Figure II11). Un autre problème est l'instabilité des hydrazones à la lumière ce qui contraint à limiter la durée d'exposition des solutions lors des échanges.^[11] De plus, la photosélection dans les conditions de l'échange d'hydrazones par organo-catalyse par l'aniline (voir section 1.1ii) ne fonctionne pas non plus. Il semble que la photosélection induite par conversion de $E\text{-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ en $Z\text{-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ est incompatible avec les conditions exigées pour réaliser l'échange de composés (une structure moléculaire de l'état solide d'une hydrazone Z est visible sur la figure II12).

La photoisomérisation de nombreuses hydrazones a été étudiée. Les résultats les plus intéressants à extraire de ces expériences sont les suivants.



a) Les hydrazones $E\text{-}{}^1\mathbf{A}^5\mathbf{B}$ et $E\text{-}{}^1\mathbf{A}^6\mathbf{B}$ s'isomérisent quantitativement en $Z\text{-}{}^1\mathbf{A}^5\mathbf{B}$ et $Z\text{-}{}^1\mathbf{A}^6\mathbf{B}$ après 10 minutes d'irradiation à 25°C en solution de 10 mM dans l'acétonitrile. Ces isomérisations sont six fois plus rapides que celle de $E\text{-}{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ indiquant que les effets attracteurs des groupes 4-pyridine et pentafluorophényle permettent de générer une liaison hydrogène plus forte par l'acidification du proton de la liaison N-H.

b) L'hydrazone $E\text{-}{}^6\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ dérivée de la 6-diméthylaminoquinoléine s'hydrolyse lors de l'irradiation. A titre de comparaison l'hydrazone ${}^6\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ ne s'hydrolyse pas lors de l'irradiation, soulignant le rôle de la liaison N-H. L'utilisation du catalyseur $\text{Ru}(\text{bipy})_3^{[12]}$ (1.6 mol%) a été envisagée pour conduire à l'isomérisation de $E\text{-}{}^6\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, avec irradiation par la lumière bleue, sans succès car l'hydrolyse est toujours observée. Cependant, cette hydrazone $E\text{-}{}^6\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ présente la caractéristique intéressante d'être fluorescente alors que son isomère Z ne l'est pas (Figure 6). L'extinction de fluorescence lors de l'isomérisation de la forme E à Z^[2] induite par irradiation a été entreprise, sans succès car $E\text{-}{}^6\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ s'hydrolyse au cours de l'irradiation et que le fragment ${}^6\mathbf{A}$ est lui-même fluorescent.

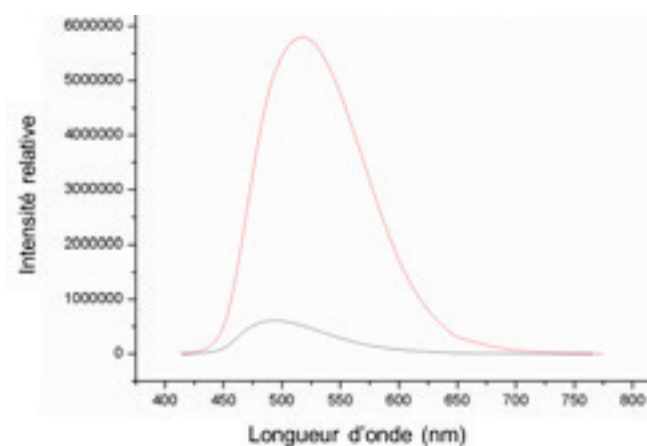


Figure 6. Spectre de fluorescence de $E\text{-}{}^6\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ (en rouge) et $Z\text{-}{}^6\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ (en noir) à 404 nm en solution dans le méthanol à 10^{-4} M.

Une bibliothèque contenant les hydrazones méthylées et non méthylées ensemble ${}^3\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, ${}^3\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ et ${}^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ a été étudiée dans le but d'utiliser la facilité d'échange entre les hydrazones méthylées pour accomplir la photosélection. Le problème qui survient est

l'incompatibilité entre les conditions d'échange des hydrazones $^3\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ et $^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ et les conditions de formation d'un complexe stable $\mathbf{Zn}(\mathbf{A}^1\mathbf{B})_2$ de l'hydrazone méthylée $^3\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ qui s'hydrolyse dans les conditions expérimentales de la métallosélection.

Comme la photosélection n'a pas pu être accomplie sur les hydrazones $^a\mathbf{A}^b\mathbf{B}$, notre attention s'est tournée vers les acylhydrazones $^a\mathbf{A}^c\mathbf{C}$.

2. Adaptation dans une BDC d'acylhydrazones

2.1 Echange de constituants dans les trois BDCs d'acylhydrazones [$^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, $^1\mathbf{A}^2\mathbf{C}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, $^2\mathbf{A}^2\mathbf{C}$], [$^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, $^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, $^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$] et [$^3\mathbf{A}^3\mathbf{C}$, $^3\mathbf{A}^2\mathbf{C}$, $^4\mathbf{A}^3\mathbf{C}$, $^4\mathbf{A}^2\mathbf{C}$]

Un grand nombre d'exemples d'échange entre les acylhydrazones en présence de catalyseurs acides de Brønsted ont été décrits dans la littérature.^[13] Ainsi, l'échange de composés entre les acylhydrazones semble se dérouler plus facilement qu'entre les hydrazones. En effet, la conjugaison du site $\bar{\text{N}}$ de l'hydrazone avec le groupe carbonyle devrait réduire sa conjugaison avec la liaison $\text{C}=\text{N}$, laquelle devient ainsi plus réactive envers les attaques de nucléophiles. D'autre part, un but de cette étude est de dessiner une BDC qui serait susceptible de réaliser deux adaptations différentes par métallosélection et par photosélection. Dans ce but, des BDCs basées sur différents constituants ont été explorées. Tout d'abord, les deux acylhydrazones $^1\mathbf{A}^2\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ ont été mélangées dans une solution 3/2 acétonitrile/eau en présence de triflate de scandium (2 mM) à 60°C pendant 12 heures. L'échange est observé, aboutissant à la formation de l'ensemble complet $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, $^1\mathbf{A}^2\mathbf{C}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^2\mathbf{C}$ dans une distribution quasi-statistique des constituants: 25/23/28/22% respectivement avec 2% d'hydrolyse (Figure II13). Aucun changement n'est observé par chauffage prolongé. La même distribution est obtenue en débutant avec les acylhydrazones $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^2\mathbf{C}$. Dans les deux cas, $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ est obtenu comme un mélange des configurations E et Z (respectivement 75% et 25%). Comme précédemment, l'échange entre les acylhydrazones a pu être réalisé dans des conditions plus douces par organo-catalyse avec l'addition d'aniline (1% en volume seulement, environ 10 eq.). Il conduit à un équilibre thermique après deux heures à 25°C et la distribution statique attendue est obtenue: 27/23/27/21% de $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}/^1\mathbf{A}^2\mathbf{C}/^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}/^2\mathbf{A}^2\mathbf{C}$ respectivement avec seulement 2% d'hydrolyse (Figure II14). Les configurations E et Z de $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ sont présentes (respectivement 48% et 52%).

Cependant, dans l'ensemble $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, $^1\mathbf{A}^2\mathbf{C}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^2\mathbf{C}$, la capacité des acylhydrazones $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et $^1\mathbf{A}^2\mathbf{C}$ à se complexer à un cation métallique est trop similaire pour aboutir à une

métallosélection significative. Dans le but d'augmenter l'aptitude du site de coordination NNO d'un des constituants à se lier à un cation métallique (voir ci-dessous, section 2.3), une BDC contenant un composé benzhydrazone portant un substituent para-diméthylamine ($^3\mathbf{C}$) a été étudiée. Ainsi, dans les conditions présentées ci-dessus, en présence de triflate de scandium, les deux acylhydrazones $^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ s'échangent, et produisent l'ensemble complet $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, $^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ dans une distribution quasi-statistique des constituants: 24/25/20/23% respectivement avec 8% d'hydrolyse (Figure II15). Les configurations E et Z de $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ ont été obtenues dans les mêmes proportions énoncées ci-dessus. La même distribution est atteinte en commençant avec $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$. De nouveau, en présence d'aniline, l'équilibre thermique est obtenu après une heure à 25°C, donnant la distribution statistique attendue de 26/25/23/24% de $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}/^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}/^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}/^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ respectivement avec seulement 2% d'hydrolyse (Figure II16). Les deux configurations E et Z de $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ sont présentes, comme précédemment.

Activation par la tension dans la BDC des acylhydrazones $^3\mathbf{A}^3\mathbf{C}$, $^3\mathbf{A}^2\mathbf{C}$, $^4\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ et $^4\mathbf{A}^2\mathbf{C}$. L'activation de l'échange entre les hydrazones par des tensions (voir ci-dessus) a aussi été testée dans le cas présent sur les acylhydrazones. L'introduction d'un groupe méthyle à la fois sur la carbone C=N et sur le site $\bar{\text{N}}$ - de l'acylhydrazone induit une torsion prononcée du fragment C= $\bar{\text{N}}$ - $\bar{\text{N}}$ -C=O, confirmée par la structure moléculaire de l'état solide de $^4\mathbf{A}^2\mathbf{C}$ déterminée par cristallographie des rayons X (Figure 7). L'angle dièdre entre H₃C-C= $\bar{\text{N}}$ et = $\bar{\text{N}}$ - $\bar{\text{N}}$ -CH₃ trouvé dans $^4\mathbf{A}^2\mathbf{C}$ s'élève à 126°, une torsion presque deux fois plus élevée que dans l'hydrazone $^5\mathbf{A}^3\mathbf{B}$. Celle-ci est causée par la conjugaison du site $\bar{\text{N}}$ - acylhydrazone avec le groupe carbonyle, qui réduit la conjugaison avec le fragment C= $\bar{\text{N}}$ - $\bar{\text{N}}$, augmentant le caractère de liaison simple de la liaison N-N et permettant une torsion plus grande. En conséquence, dans une solution 3/2 acétonitrile/eau en présence de triflate de scandium (2 mM) à 60°C pendant 12 heures, l'hydrolyse complète est observée et dans l'acétonitrile pur l'échange entre les constituants $^3,4\mathbf{A}^{2,3}\mathbf{C}$ est observé, mais avec 50% d'hydrolyse (Figure II17). La très grande quantité d'hydrolyse est indicative de l'instabilité de ces hydrazones méthylées comparées à celles non-méthylées.

Comme dans le cas des hydrazones, la torsion induite par l'encombrement sur le fragment C= $\bar{\text{N}}$ - $\bar{\text{N}}$ est réduite par la coordination à un ion métallique, comme il est observé dans la structure moléculaire de l'état solide du complexe Zn($^3\mathbf{A}^2\mathbf{C}$)(BF₄)₂ (Figure 7).

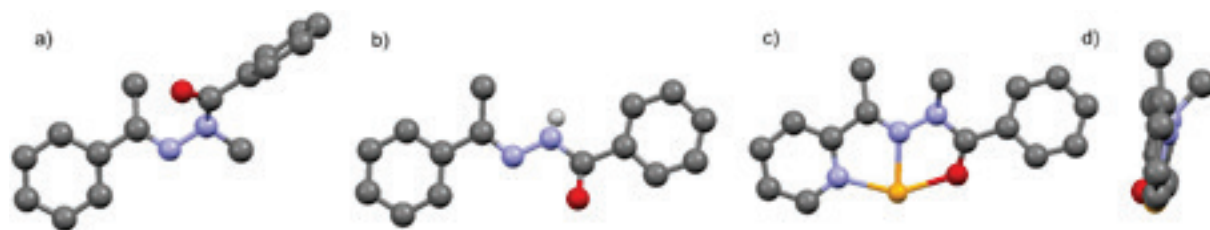


Figure 7. Les vues des structures moléculaires de l'état solide des acylhydrazones ${}^4\mathbf{A}^2\mathbf{C}$, ${}^4\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ ^[14] et $\text{Zn}({}^3\mathbf{A}^2\mathbf{C})(\text{BF}_4)_2$. (a) ${}^4\mathbf{A}^2\mathbf{C}$: la partie phényle- $\text{C}(\text{CH}_3)=\bar{\text{N}}$ - est dans le plan de la figure alors que la partie $=\bar{\text{N}}-\bar{\text{N}}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})$ -phényle se situe dans un plan faisant un angle dièdre d'environ 126° . (b) ${}^4\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ ^[14]: la partie phényle- $\text{C}(\text{CH}_3)=\bar{\text{N}}$ - est dans le plan de la figure alors que la partie $=\bar{\text{N}}-\bar{\text{N}}\text{H}-\text{C}(=\text{O})$ -phényle est située dans un plan faisant un angle dièdre d'environ 18° , montrant clairement une plus petite torsion que dans ${}^4\mathbf{A}^2\mathbf{C}$. (c) $\text{Zn}({}^3\mathbf{A}^2\mathbf{C})$: la partie pyridine- $\text{C}(\text{CH}_3)=\bar{\text{N}}$ - est dans le plan de la figure alors que la partie $=\bar{\text{N}}-\bar{\text{N}}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})$ -phényle est située dans un plan faisant un angle dièdre d'environ 45° . Vue perpendiculaire de $\text{Zn}({}^3\mathbf{A}^2\mathbf{C})$. Les anions tétrafluoroborate sont omis par souci de clarté. Voir la figure II18 pour une structure correspondant au complexe $\text{Pb}({}^3\mathbf{A}^2\mathbf{C})_2(\text{OTf})_2$. (gris = carbone; rouge = oxygène; bleu = azote; jaune = zinc; blanc = hydrogène).

2.2 Photosélection dans la BDC d'acylhydrazones [E - ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{C}$, ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, ${}^2\mathbf{A}^2\mathbf{C}$]

La photosélection a d'abord été étudiée sur les acylhydrazones parents E - ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{C}$, ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et ${}^2\mathbf{A}^2\mathbf{C}$. En se basant sur les résultats obtenus précédemment^[2] dans cet ensemble, seule E - ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ peut photoisomériser, en raison de la présence à la fois de la liaison N-H et de la partie pyridine, qui permet de stabiliser l'isomère Z par formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire. D'autre part, cet ensemble ne réalise pas de métallosélection (voir ci-dessus). Une solution 3/2 acétonitrile/eau des deux acylhydrazones ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{C}$ et ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ (10 mM chacune) est traitée avec une quantité catalytique de triflate de scandium (2 mM) pour se placer dans les conditions d'équilibre, et le mélange est irradié à 25°C . Après quatre heures d'irradiation, un changement de composition de la bibliothèque est observé sur le spectre RMN ${}^1\text{H}$ de la solution. 99% de l'acylhydrazone E - ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ sont isomérisés en Z - ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et la bibliothèque équilibrée s'est réorganisée pour promouvoir l'état métastable Z - ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$. La distribution de la bibliothèque de constituants obtenue est de 40/9/8/38% de Z - ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}/{}^1\mathbf{A}^2\mathbf{C}/{}^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}/{}^2\mathbf{A}^2\mathbf{C}$ respectivement, avec 5% d'hydrolyse (Figure II19, Figure 8). Par rapport à la distribution obtenue sans irradiation, 25/23/28/22% de ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}/{}^1\mathbf{A}^2\mathbf{C}/{}^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}/{}^2\mathbf{A}^2\mathbf{C}$ respectivement (voir section 2.1), ces données représentent une amplification photoinduite (d'environ 15%) de, à la fois, Z - ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, et de son agoniste ${}^2\mathbf{A}^2\mathbf{C}$ et définissent la réponse de la BDC à l'irradiation par la génération d'une nouvelle distribution de constituants.

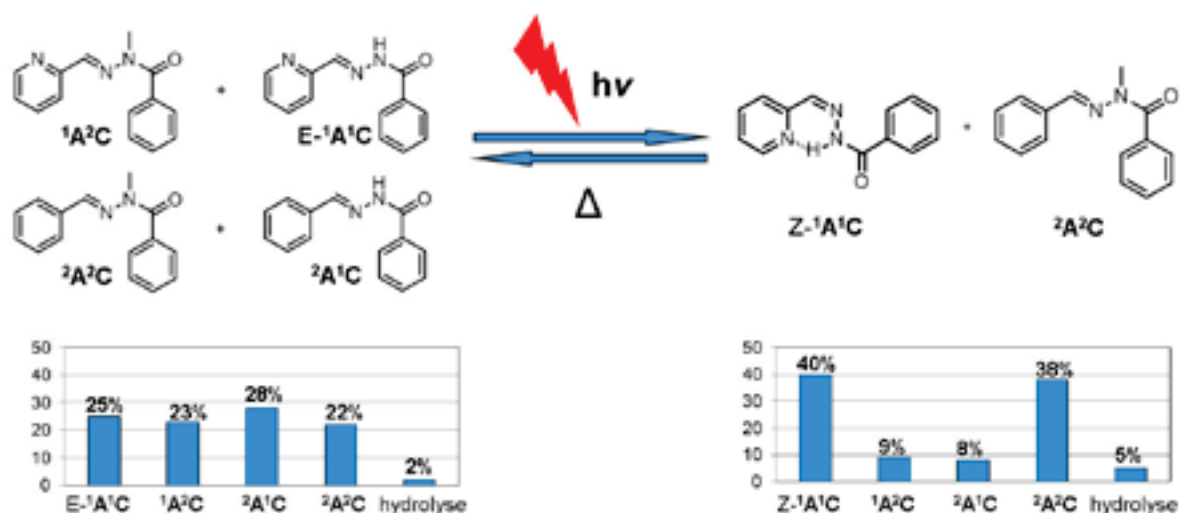


Figure 8. L'adaptation de la BDC des quatre constituants acylhydrazone E-1^A1^C, 1^A2^C, 2^A1^C et 2^A2^C par photosélection des fragments A, C lors de l'irradiation lumineuse, dirigée par l'amplification du constituant le plus adapté 1^A1^C qui forme l'isomère métastable Z. Par souci de clarté, seuls les composés majoritaires Z-1^A1^C et 2^A2^C sont représentés sur la partie droite. (en bas) Les distributions des constituants de la BDC avant (à gauche) et après (à droite) irradiation.

2.3 Métallosélection et photosélection dans la BDC d'acylhydrazones [E-1^A1^C, 1^A3^C, 2^A1^C, 2^A3^C]

Métallosélection. Les pyridyl-acylhydrazones lient les cations métalliques par leur site de coordination tridentate NNO (voir Figures II20-II22).^[15] Dans le but de réaliser de la métallosélection dans une BDC d'acylhydrazones, le cation métallique doit sélectionner un ligand parmi les différentes unités NNO présentes. En effet, quand un mélange 1/1 de deux acylhydrazones 1^A1^C et 1^A2^C très légèrement différentes est traité avec 0.5 eq. de triflate de zinc, à peu près la même quantité des deux complexes Zn(1^A2^C)₂ (environ 45%) et Zn(1^A1^C)₂ (environ 55%) est obtenue, indiquant aucune coordination préférentielle au cation. Ainsi, une BDC d'acylhydrazones a été créée possédant des fragments ^oC avec différentes affinités de coordination en raison de la présence de substituants.

En revanche, une différence importante dans la coordination à un cation métallique existe entre les acylhydrazones 1^A1^C et 1^A3^C, résultant de la présence sur le fragment ³C d'un groupe électron donneur para-diméthylamine qui augmente la basicité du carbonyle et ainsi la force de son interaction avec le cation métallique. Effectivement, l'effet du groupe donneur d'électrons diméthylamine est confirmé par la comparaison des spectres infrarouge de 1^A3^C et 1^A1^C. La fréquence de la bande d'élongation de la liaison carbonyle C=O de 1^A3^C est de 1645.4 cm⁻¹, ce qui est environ 2.5 cm⁻¹ plus faible que dans 1^A2^C, et est en accord avec la donation électronique dans la liaison C=O de 1^A3^C. En conséquence, le mélange de 1^A3^C et

$^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ 1/1 avec 0.5 eq. de triflate de zinc, montre la formation presque exclusive de $\text{Zn}(\mathbf{A}^3\mathbf{C})_2$ (environ 85%) par rapport à $\text{Zn}(\mathbf{A}^1\mathbf{C})_2$, démontrant l'effet fort du groupe para-diméthylamine. La métallosélection a ensuite été étudiée sur la BDC d'acylhydrazones $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, $^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ par l'addition de triflate de zinc (5 mM) dans une solution 3/2 acétonitrile/eau. L'ajout d'un catalyseur n'est pas nécessaire car les cations zinc agissent à la fois comme catalyseur et effecteur (voir aussi section 1.2). Comme il est expliqué ci-dessus, dans cet ensemble, le cation zinc forme le complexe le plus stable avec $^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ par rapport à $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$. En effet, à 25°C, la bibliothèque se réorganise en 12 heures (ou moins) pour promouvoir l'acylhydrazone qui forme le complexe $\text{Zn}(\mathbf{A}^3\mathbf{C})_2$ (Figure II23). La distribution obtenue est de 9/41/36/12% pour les constituants $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}/^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ -complexé/ $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}/^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ respectivement, avec 2% d'hydrolyse (Figure 9, à gauche). La bibliothèque n'évolue pas en chauffant davantage. Ces pourcentages indiquent une augmentation de 17% de $^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ -complexé ($\text{Zn}(\mathbf{A}^3\mathbf{C})_2$) et de 13% de son agoniste $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et une diminution des deux antagonistes $^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ et $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et représentent une adaptation de la BDC à l'addition de triflate de zinc (voir Figure 10).

La même métallosélection sur la BDC des acylhydrazones $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, $^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ a été étudiée dans des conditions plus douces sous organo-catalyse avec de l'aniline. Les acylhydrazones $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ (10 mM chacune) sont traitées avec du triflate de zinc (5 mM) sous des conditions d'équilibre en présence d'aniline (1% en volume, environ 10 eq.) dans une solution d'acétonitrile 10 mM et laissées à 25°C durant 30 minutes (Figure II24). La bibliothèque dynamique se réorganise par amplification de l'acylhydrazone $\text{Zn}(\mathbf{A}^3\mathbf{C})_2$ et de son agoniste $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$.

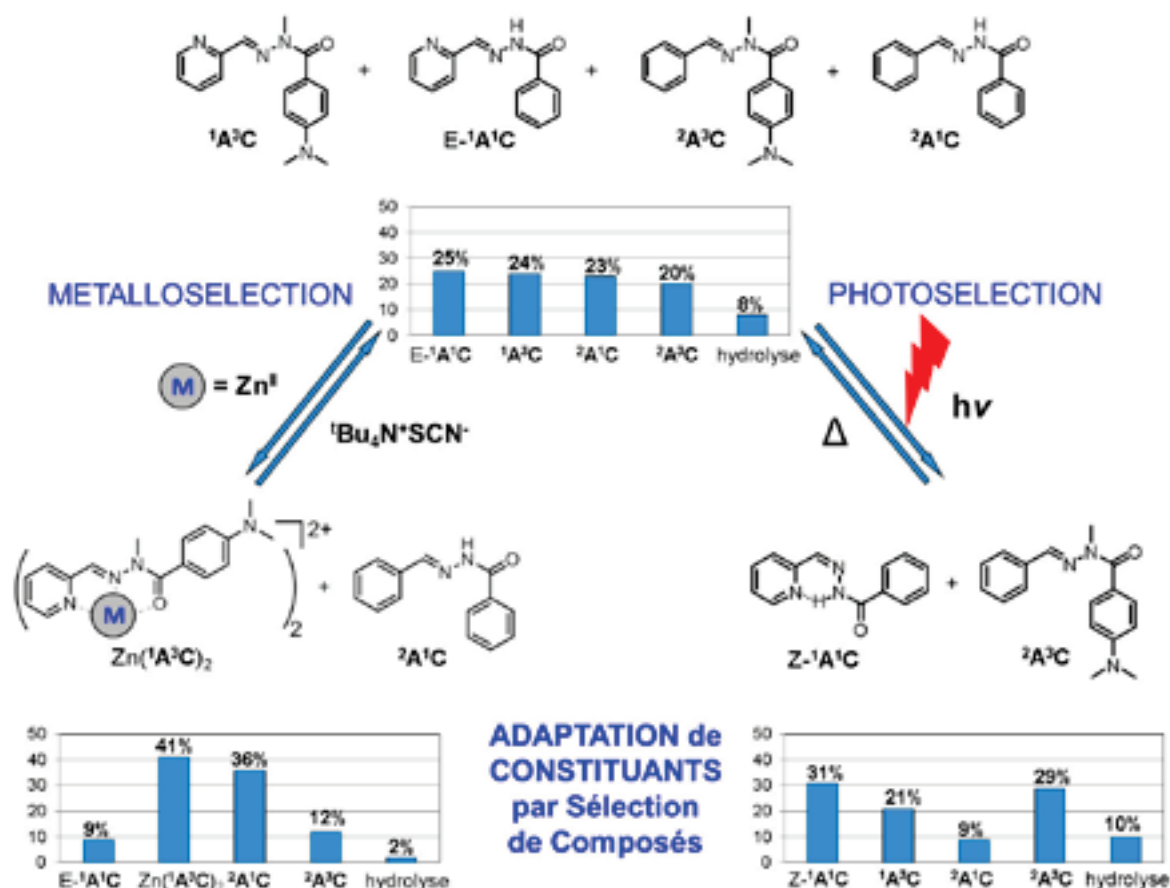


Figure 9. L'adaptation de la BDC des quatre constituants acylhydrazone $^1A^1C$, $^1A^3C$, $^2A^1C$ et $^2A^3C$ par modification des distributions sous (à gauche) métallosélection par l'addition de cations métalliques zinc via la formation d'un complexe stable $Zn(^1A^3C)_2$ et (à droite) photosélection par photoisomérisation de E- $^1A^1C$ en Z- $^1A^1C$ par irradiation. Les distributions des constituants de la BDC avant (milieu), après métallosélection (en bas à gauche) et après photosélection (en bas à droite). Par souci de clarté, seules les structures des constituants majoritaires sont représentées sur les côtés droit et gauche. Pour la représentation des RDC voir la figure 10 ci-dessous.

Photosélection. Dans le but de réaliser à la fois la métallosélection et la photosélection sur le même système, l'irradiation a été conduite sur la BDC qui présente de la métallosélection lors de la réponse à un influx de cations zinc (voir ci-dessus, Figure 9 à gauche). Ainsi, la solution 3/2 acétonitrile/eau d'un mélange équimolaire des acylhydrazones $^1A^3C$ et $^2A^1C$ (10 mM chacune), contenant du triflate de scandium (2 mM) comme catalyseur pour se placer dans les conditions d'échange, est irradiée pendant quatre heures à 25°C. E- $^1A^1C$ est formé et s'isomérisse quantitativement en Z- $^1A^1C$, donnant l'ensemble des quatre constituants Z- $^1A^1C$ / $^1A^3C$ / $^2A^1C$ / $^2A^3C$ dans une distribution de 31/21/9/29% respectivement, avec 10% d'hydrolyse (Figure 9 à droite), comme observé en RMN 1H (Figure II25). L'irradiation prolongée cause davantage d'hydrolyse. La distribution indique une amplification des constituants Z- $^1A^1C$ et $^2A^3C$ d'environ 7%. Cela représente une réponse de la BDC à

l'application de la lumière, stimulus orthogonal par rapport à l'influx de cations. L'amplification observée est plus faible que celle obtenue par métallosélection (voir ci-dessus), probablement en conséquence de la plus grande quantité d'hydrolyse, elle-même liée à l'effet donneur du groupe para-diméthylamine de $^3\mathbf{C}$, qui doit rendre la fonction C=N plus susceptible à l'hydrolyse.

Pour les deux BDCs, la photosélection dans les conditions de l'échange d'acylhydrazones par organo-catalyse avec l'aniline ne fonctionne pas, car les deux configurations E et Z de $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ sont générées dans les proportions 48% et 52% respectivement. Il semble que ces conditions d'échange avec l'aniline sont incompatibles avec la photoisomérisation quantitative de $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$.

2.4 Réversibilité de la métallosélection et de la photosélection de la BDC d'acylhydrazones [$^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, $^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, $^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$]

Pour compléter le travail, la réversibilité des procédés de sélection examinés a été étudiée. En partant du mélange de Z- $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ obtenu par photosélection, le chauffage à 80°C régénère la bibliothèque originale complète, avec la conversion retour des isomères Z à E et l'équilibration des acylhydrazones.

Ensuite, en commençant par la distribution obtenue par métallosélection, la décomplexation de $\text{Zn}(^1\mathbf{A}^3\mathbf{C})_2$ a été réalisée par l'addition de thiocyanate de tétrabutylammonium (2 eq. par rapport aux ions Zn(II)), qui lie les cations zinc plus fortement. Le mélange est ensuite irradié pendant quatre heures à 25°C et une augmentation des constituants Z- $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ sur la diagonale orthogonale est observée, donnant la même distribution de la bibliothèque que celle obtenue par photosélection.

Ces résultats confirment la réversibilité des deux procédés de sélection, interconvertissant deux distributions de constituants différentes via la formation intermédiaire de la bibliothèque complète, et confirment la possibilité de commuter entre la métallosélection et la photosélection.

2.5 La représentation en RDCs des procédés de métallosélection et de photosélection

Les procédés décrits ici concernent des RDCs de quatre membres. Ils forment des réseaux qui peuvent être représentés par des graphiques carrés, où les sommets correspondent aux quatre constituants alors que les diagonales et les côtés décrivent les relations agonistes et antagonistes entre les membres de l'ensemble. Les poids relatifs des sommets et des liens

répondent à l'application d'un effecteur chimique, des ions métalliques, ou d'un stimulus physique, la lumière, d'une manière adaptative.

Ainsi, l'ensemble des quatre acylhydrazones $E^{-1}A^1C$, $^1A^3C$, $^2A^1C$ et $^2A^3C$ forme un RDC répondant à la fois à un influx de cations et à la lumière. La comparaison dans la variation de la distribution des constituants obtenue par métallosélection (Figure 10 à gauche) et par photosélection (Figure 10 à droite) révèle une amplification des agonistes situés sur deux diagonales différentes, respectivement $[Zn(^1A^3C)_2$ et $^2A^1C]$ et $[Z^{-1}A^1C$ et $^2A^3C]$, ensemble avec une diminution des antagonistes correspondants $[E^{-1}A^1C$ et $^2A^3C]$ et $[^1A^3C$ et $^2A^1C]$. Ce comportement correspond à une commutation orthogonale d'un réseau^[1d] en réponse à deux agents différents par sélection constitutionnelle (Figure 10).

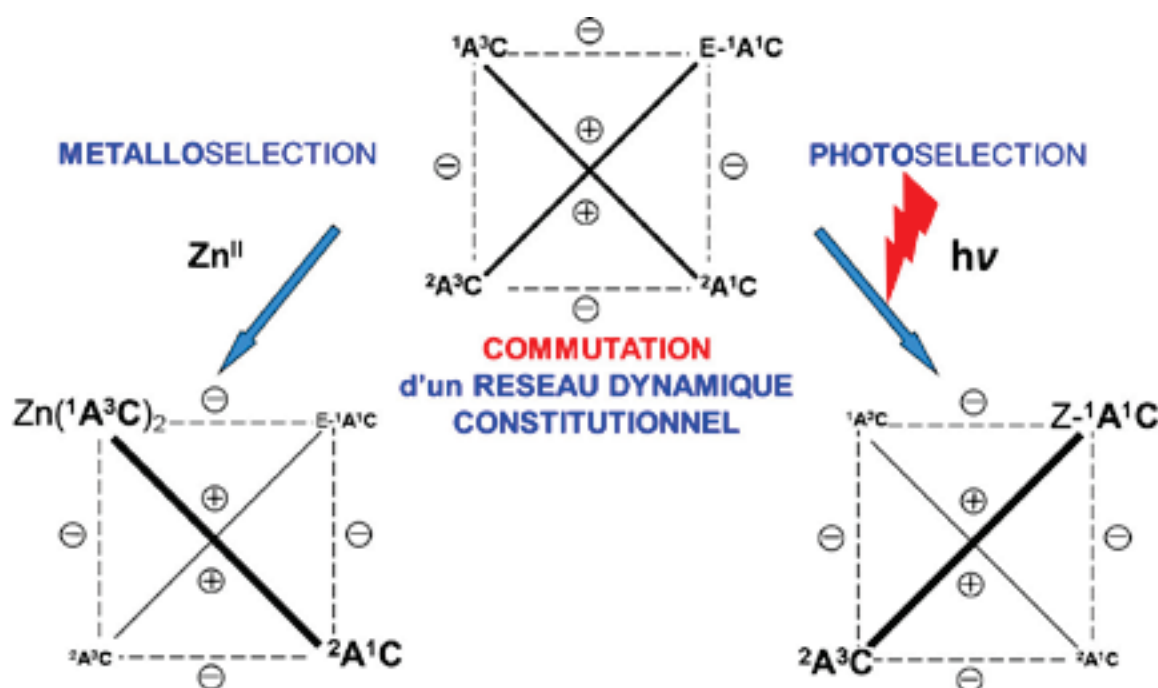


Figure 10. Les représentations en graphique des RDCs de constituants $^1A^1C$, $^1A^3C$, $^2A^1C$ et $^2A^3C$. L'adaptation par l'addition de cations métalliques, *métallosélection*, est représentée par la sélection et l'amplification de la diagonale $Zn(^1A^3C)_2$ et $^2A^1C$ (à gauche). L'adaptation par irradiation, *photosélection*, est représentée par la sélection et l'amplification de la diagonale $Z^{-1}A^1C$ et $^2A^3C$ (à droite). Les diagonales et les côtés du carré joignent respectivement les constituants agonistes (+) et antagonistes (-).

Dans le cas des quatre hydrazones étudiées ci-dessus, seule la métallosélection a pu être obtenue (partie 1.2). Le RDC correspondant met en évidence une amplification de $Zn(^1A^2B)_2$ ensemble avec son agoniste $^2A^1B$ et une diminution des deux antagonistes $^1A^1B$ et $^2A^2B$. L'évolution correspondante en RDC est représentée sur la figure 5.

3. Phénomène de co-évolution

Ces procédés de métallosélection et photosélection représentent des cas d'amplification avec un phénomène de co-évolution à cause de l'amplification conjointe de la molécule sélectionnée et de son agoniste. Cette co-évolution est très bien mise en évidence dans les RDCs par sélection d'une diagonale du carré.

Un exemple utilisant des molécules colorées a été étudié pour tirer un avantage de cette co-évolution. En commençant avec une solution jaune contenant les deux hydrazones ${}^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ et ${}^5\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ (10 mM chacune), l'équilibration avec du triflate de scandium (2 mM) produit l'ensemble des quatre constituants ${}^3\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, ${}^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}$, ${}^5\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ et ${}^5\mathbf{A}^3\mathbf{B}$, qui, sous traitement avec des cations zinc (5 mM), conduit à une solution rouge contenant $\text{Zn}({}^3\mathbf{A}^2\mathbf{B})_2$ et ${}^5\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ (Figure 11). La distribution des constituants obtenue après métallosélection est la suivante: 44/11/7/38% de ${}^3\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ -complexé/ ${}^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ / ${}^5\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ / ${}^5\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ respectivement (Figure II26). Comme la couleur obtenue est induite par le constituant ${}^5\mathbf{A}^3\mathbf{B}$, c'est l'amplification de ${}^3\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ par métallosélection qui indirectement renforce la formation de son agoniste ${}^5\mathbf{A}^3\mathbf{B}$, qui apporte lui une caractéristique optique à la solution (pour un cas similaire voir la référence 1d). Des résultats équivalents sont obtenus quand l'expérience est réalisée avec des hydrazones non-méthylées, dans des conditions d'échange plus dures.

Le phénomène observé ici est celui de l'amplification d'une espèce non sélectionnée directement par un agent, et qui cependant change les caractéristiques de son environnement (ici par un signal optique). Il représente une niche environnementale pour le développement et l'amplification de ce composé agoniste.

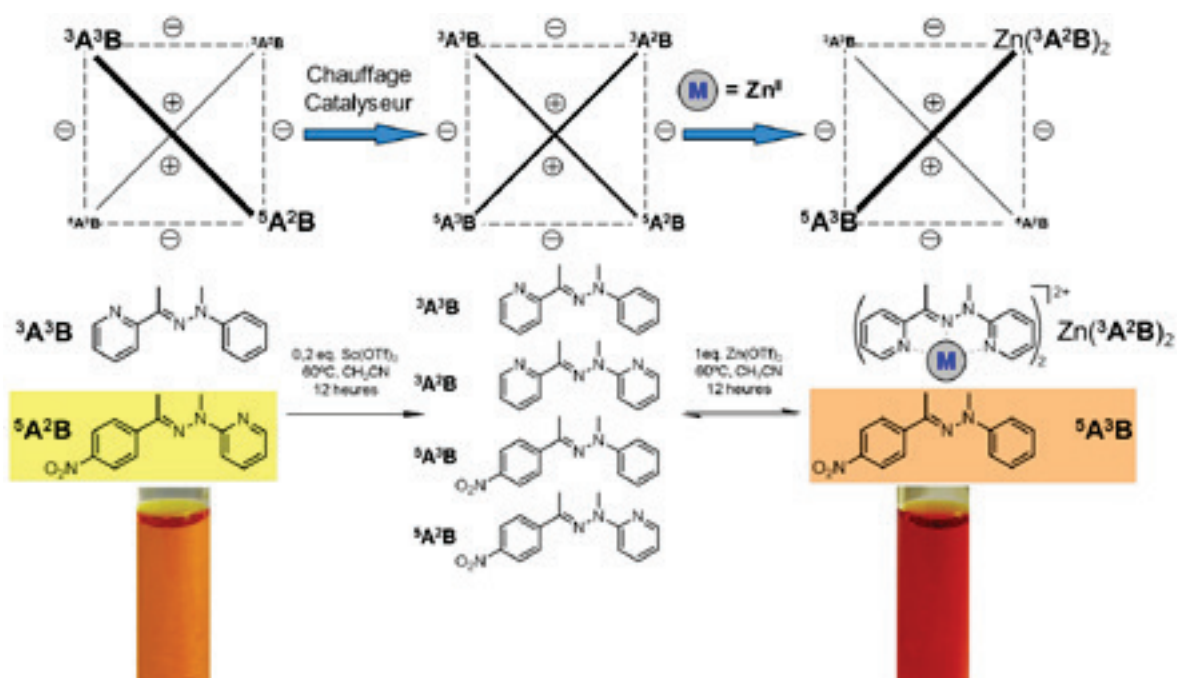


Figure 11. (en haut) Les représentations graphiques des RDCs des constituants $^3A^2B$, $^3A^3B$, $^5A^2B$ et $^5A^3B$. (en haut à gauche) L'échange entre les constituants $^3A^3B$ et $^5A^2B$ sous des conditions d'équilibre donnant le RDC complet. (en haut à droite) La métallosélection est représentée par la sélection et l'amplification de la diagonale $Zn(^3A^2B)_2$ et $^5A^3B$. Par souci de clarté, seuls les constituants majoritaires $Zn(^3A^2B)_2$ et $^5A^3B$ sont représentés sur la partie droite. (en bas) Les photographies des solutions avant l'équilibration (à gauche) et après la métallosélection (à droite) montrant un changement de couleur de la solution, de jaune à rouge.

4. Empreinte dynamique constitutionnelle dans un RDC / Stockage moléculaire de l'information

Nous avons montré que l'échange entre les hydrazones, ainsi que la sélection et l'amplification d'une hydrazone par un effecteur (par un cation métallique notamment) sont des processus très lents (ou peuvent être rendus ainsi), alors que la complexation d'une hydrazone par un cation métallique est comparativement un processus très rapide (de l'ordre de la seconde, trop rapide pour suivre le processus en RMN 1H). En d'autres termes, les changements conformationnels, configurationnels et constitutionnels sont comparativement des procédés rapides et lents, tels que les hydrazones permettent respectivement le stockage d'informations à court et long termes.^[2,16] Cette différence de vitesse est utilisée ici pour créer un système de stockage d'informations réversible entraîné à restituer une information mémorisée.

4.1 L'empreinte dynamique constitutionnelle sur le RDC des hydrazones [${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, ${}^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$]

Dans le processus de métallosélection sur la BDC d'hydrazones ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ et ${}^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ décrit dans la partie 1.2 ci-dessus, et en considérant que l'addition de cations zinc constitue une information à stocker, le stockage de cette information passe par un changement constitutionnel du système. Tout se passe comme si l'information (l'influx de cations zinc) dépose une empreinte dynamique constitutionnelle sur le RDC par la sélection et l'amplification de la diagonale [$\text{Zn}({}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B})_2, {}^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$], et que la réversibilité de la métallosélection efface l'information stockée par un retour à la bibliothèque complète dans une distribution statistique (Figure 12).

Cependant, entre le moment du retrait des cations zinc de leur ligand et le retour à la bibliothèque complète dans une distribution statistique, le système est dans un état hors-équilibre (pour être plus exact, dans un état d'équilibre local) où la constitution du système reste la même (celle avec l'amplification de la diagonale [${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}, {}^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$]) car l'échange entre les hydrazones est très lent. Ainsi, le système garde l'information stockée en mémoire jusqu'à ce que les hydrazones s'échangent pour reformer la BDC complète. De plus, lors d'un nouveau contact avec un influx de cations zinc, la reconnaissance de l'information par la réponse du système est bien plus rapide car le système est déjà prêt dans sa constitution à complexer les cations grâce à la sélection et l'amplification de la diagonale [$\text{Zn}({}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B})_2, {}^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$] gardées en mémoire. Ainsi, le système se souvient de l'information « effecteur zinc » dans sa constitution et il la reconnaît plus rapidement lors d'un deuxième contact. D'une certaine façon, le RDC a été éduqué.

L'objet utilisé ici pour induire le stockage en mémoire est un influx de cations métalliques. Des travaux récents sur les mécanismes de la mémoire présentent l'hypothèse qu'ils soient en effet régis par des influx de métaux et justifient ainsi l'utilisation de cet effecteur.^[17]

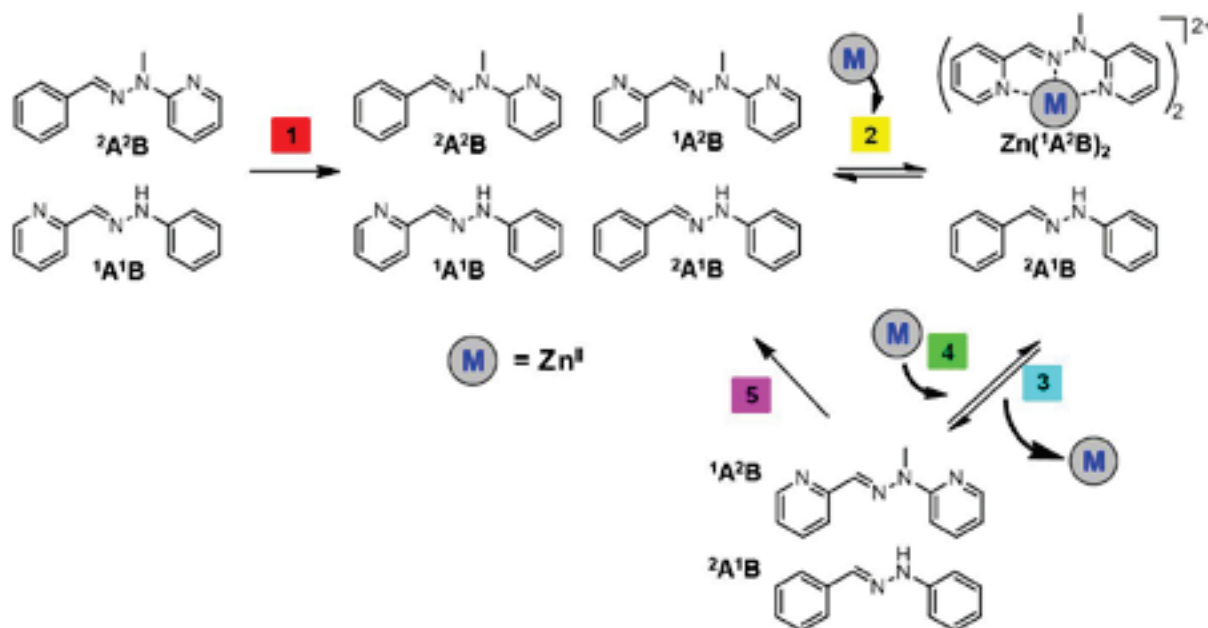


Figure 12. Le schéma de l’empreinte constitutionnelle déposée sur le RDC avec stockage et reconnaissance d’une information restituée. L’étape 1 correspond à la formation de la BDC [${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, ${}^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$] dans les conditions d’échange présentées dans la partie 1.1. L’étape 2 coïncide avec l’ajout de cations zinc qui dépose une empreinte constitutionnelle sur la BDC par métallosélection de $\text{Zn}({}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B})_2$ et ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$. L’étape 3 consiste à faire précipiter les cations zinc par l’ajout d’hexacyanoferrate de potassium (voir partie 1.2 ci-dessus). Le système garde la constitution de ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ et ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ majoritaire et est alors hors équilibre. Lors d’un nouvel ajout de cations zinc dans l’étape 4, la formation du complexe $\text{Zn}({}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B})_2$ est immédiate, la réponse du système est très rapide par rapport à celle de l’étape 2. Le système a appris à reconnaître les cations zinc. L’information stockée peut être effacée dans l’étape 5 par échange constitutionnel entre les hydrazones ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ et ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$ pour reconduire à la BDC complète [${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{B}$, ${}^2\mathbf{A}^2\mathbf{B}$].

Les conditions expérimentales des différentes étapes sont les suivantes : 1) 10 mM, 0.2 eq. $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 8/2, 170°C MW 20 minutes. 2) 0.5 eq. $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, 170°C MW 20 minutes. 3) 0.5 eq. $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. 4) 0.5 eq. $\text{Zn}(\text{OTf})_2$. 5) MW 170°C 20 minutes.

Le même stockage d’information peut être obtenu avec des cations métalliques différents. Le cas des cations plomb (II) a été étudié.

4.2 Deux empreintes dynamiques constitutionnelles orthogonales sur le RDC des acylhydrazones [${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, ${}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$, ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, ${}^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$].

Afin de montrer que ce type de système peut générer le stockage de plusieurs informations, le RDC des acylhydrazones ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, ${}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$, ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et ${}^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ a été utilisé. Dans cette BDC, les cations plomb forment le complexe le plus stable avec l’acylhydrazone ${}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ (voir ci-dessus dans la partie 2.3) par la formation du complexe $\text{Pb}({}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C})_2$. En effet, à 25°C , la bibliothèque

se réorganise en 12 heures et amplifie ${}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ dans sa forme complexée aux cations plomb et ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$. La distribution obtenue est de 13/35/33/17% pour les constituants ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}/{}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ -complexé/ ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}/{}^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ respectivement, avec 2% d'hydrolyse (Figure II27, Figure 13, à droite). Ainsi, une amplification de $\text{Pb}({}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C})_2$ et de ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ est observée.

Les cations plomb ont été précipités par l'ajout d'hexacyanoferrate de potassium, décomplexant ainsi ${}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$. Le système se retrouve alors dans un état hors équilibre où les deux acylhydrazones ${}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ et ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ s'échangent très lentement (environ 5% d'échange en 12 heures à 25°C). Lors d'un nouvel ajout de cations plomb, la sélection et l'amplification de $\text{Pb}({}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C})_2$ et de ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ est bien plus rapide que lors de la première exposition (quelques secondes), ce qui montre une sorte d'apprentissage du RDC à la reconnaissance des cations plomb. Pour effacer cette information stockée, le chauffage de la solution en présence de catalyseur après la précipitation des cations plomb permet de revenir à la bibliothèque complète de départ (de la même façon qu'avec les cations zinc dans la partie 2.4).

Dans le but de réaliser une sélection orthogonale sur ce même CDN en présence d'un autre cation métallique, la différence structurale entre les acylhydrazones ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et ${}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ a été exploitée. En effet, une différence importante entre les acylhydrazones ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et ${}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ est la présence d'un hydrogène ionisable sur le site $-\bar{\text{N}}-$ de l'acylhydrazone ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ dont la déprotonation devrait conduire à un complexe métallique plus stable. La formation du complexe $\text{Zn}({}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C})_2$ rend ce proton suffisamment acide pour être déprotoné en présence de triéthylamine, et s'accompagne d'une coloration rouge de la solution. En conséquence, le mélange de ${}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ et ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ 1/1 avec 0.5 eq. de triflate de zinc en présence de 1 eq. de triéthylamine montre la formation presque exclusive du complexe neutre $\text{Zn}({}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}^-)_2$.

Les quatre acylhydrazones ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, ${}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$, ${}^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et ${}^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ (5 mM chacune) ont été traitées avec de l'aniline (2% en volume, 100 mM) en présence de triéthylamine (10 mM) dans une solution d'acétonitrile et le mélange a été chauffé à 80°C durant 48 heures. La bibliothèque se réorganise pour amplifier le complexe neutre $\text{Zn}({}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}^-)_2$. La distribution des constituants obtenue est de 39/8/7/44% de ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}^-$ -complexé/ ${}^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}/{}^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}/{}^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ respectivement avec 2% d'hydrolyse (Figure II28, Figure 13, à gauche). Ces pourcentages indiquent une amplification de 13% de $\text{Zn}({}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}^-)_2$ et de 20% de ${}^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$. Ils représentent une adaptation orthogonale du RDC à la métallosélection, et le stockage d'une information différente par un influx de cations métalliques différents dans des conditions différentes (en présence ou en absence de base).

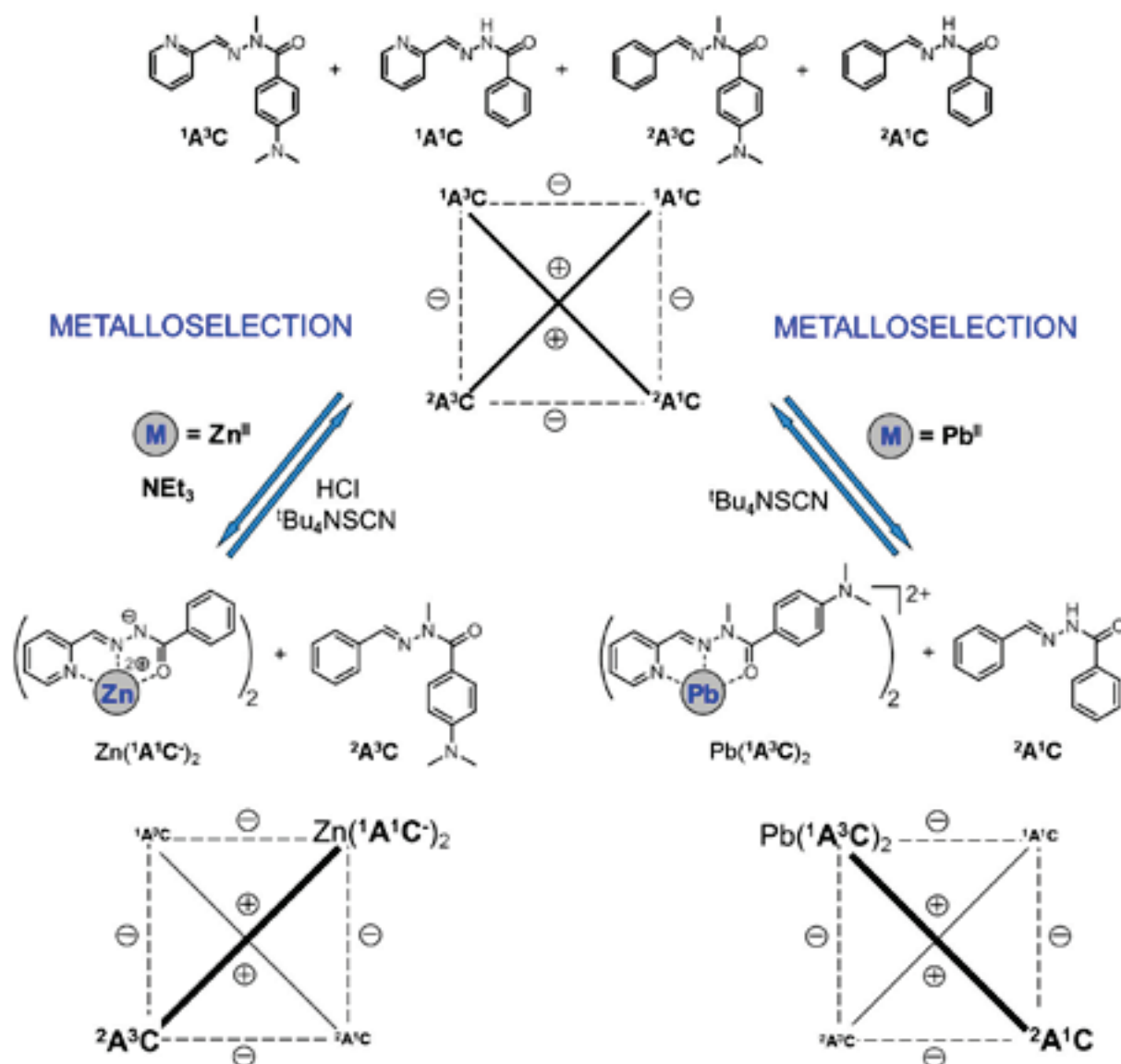


Figure 13. L'adaptation de la BDC des constituants $1A^1C$, $1A^3C$, $2A^1C$ et $2A^3C$ par modification des distributions sous (à gauche) la métallosélection par l'addition de cations métalliques zinc et de triéthylamine via la formation d'un complexe stable $Zn(1A^1C)_2$ et sous (à droite) la métallosélection par l'addition de cations métalliques plomb via la formation d'un complexe stable $Pb(1A^3C)_2$. Les représentations des RDCs avant (*milieu*) et après la métallosélection aux cations zinc en présence de triéthylamine (*en bas à gauche*) et après la métallosélection aux cations plomb (*en bas à droite*). Par souci de clarté, seules les structures des constituants majoritaires sont représentées sur les côtés droit et gauche.

De la même façon qu'avec les cations plomb, le stockage et la reconnaissance plus rapide des cations zinc ont été mis en évidence par l'addition d'hexacyanoferrate de potassium (1 eq. par rapport aux ions $Zn(II)$) pour précipiter les cations métalliques.

Ce type de stockage d'informations avec apprentissage de la reconnaissance d'effecteurs pourrait être utilisé sur des bibliothèques de molécules bien plus larges, où l'affinité entre ses membres et différents cations métalliques pourrait conduire à des empreintes constitutionnelles différentes.

4.3 Deux empreintes dynamiques configurationnelles orthogonales sur le RDC des acylhydrazones [$^1A^1C$, $^1A^3C$, $^2A^1C$, $^2A^3C$].

En joignant les résultats obtenus sur la BDC des acylhydrazones [$^1A^1C$, $^1A^3C$, $^2A^1C$, $^2A^3C$] sur la métallosélection en présence de base dans la partie 4.2 et sur la photosélection dans la partie 2.3 (Figure 14), un système émerge dans lequel la même empreinte constitutionnelle est obtenue (la même diagonale du RDC est amplifiée) par métallosélection et photosélection mais la configuration de l'acylhydrazone $^1A^1C$ obtenue est différente, E et Z respectivement. Au regard de travaux réalisés au laboratoire précédemment,^[2] ce système montre le stockage d'informations à court terme, dans la configuration de la molécule,^[17] à partir de l'obtention de la même constitution du RDC.

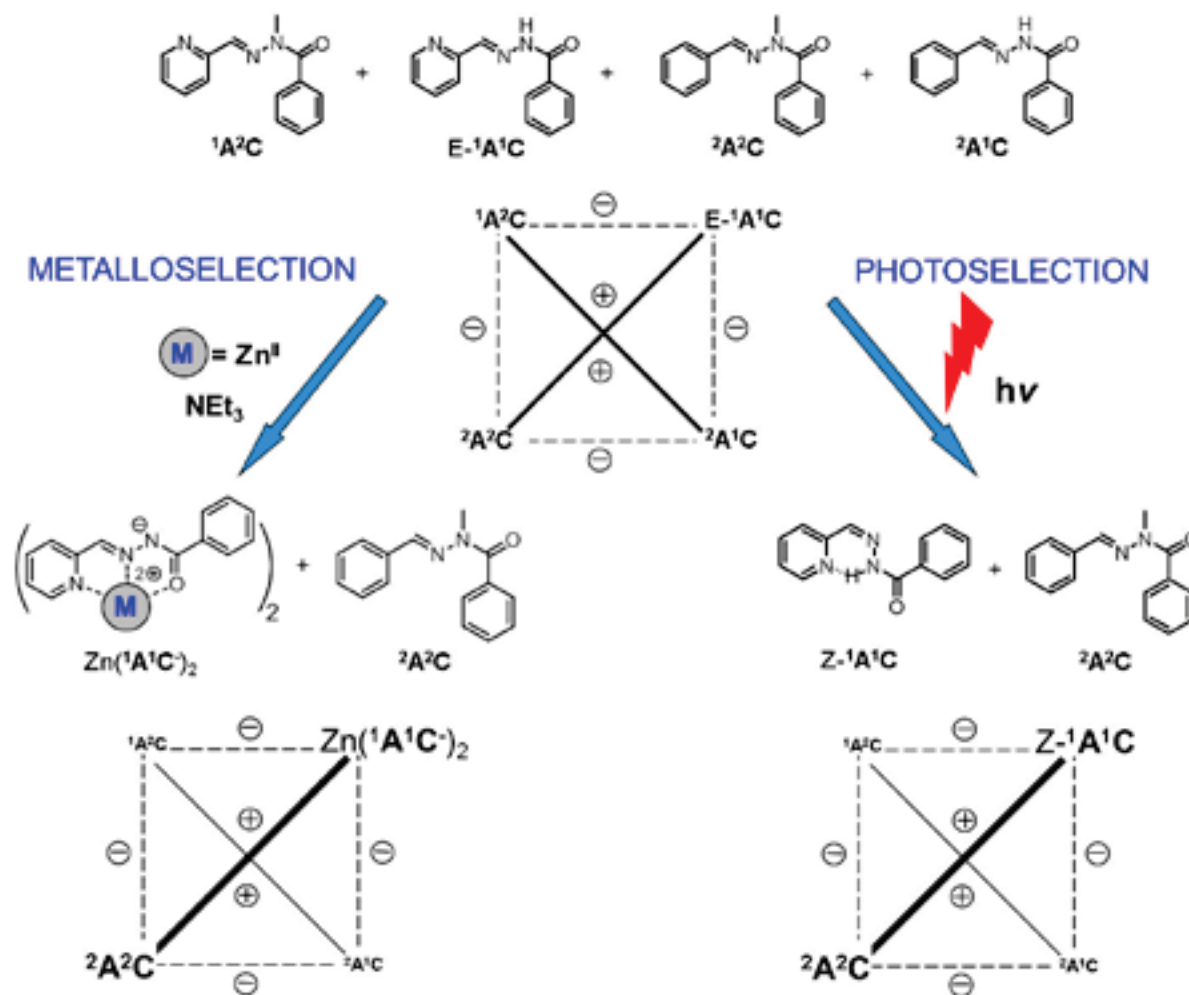


Figure 14. L'adaptation de la BDC des constituants $E-1A^1C$, $1A^3C$, $2A^1C$ et $2A^3C$ par modification des distributions sous la métallosélection (à gauche) par l'addition de cations métalliques zinc et de triéthylamine via la formation d'un complexe stable $Zn(1A^1C)_2$ et sous la photosélection (à droite) par photoisomérisation de $E-1A^1C$ en $Z-1A^1C$ par irradiation. Les représentations des RDCs avant (milieu), après la métallosélection (en bas à gauche) et après la photosélection (en bas à droite). Par souci de clarté, seules les structures des constituants majoritaires sont représentées sur les côtés droit et gauche.

Conclusion

Les résultats décrits accomplissent la modulation de BDCs par deux agents différents, une étape supplémentaire dans la modélisation et l'opération de réseaux complexes adaptatifs. Ils présentent un nombre de caractéristiques qui conduisent aux conclusions ci-dessous.

- 1) Des BDCs d'hydrazones et d'acylhydrazones ont été générées par des réactions d'échange de constituants utilisant différents types de procédés catalytiques en se

servant de cations métalliques, d'organo-catalyseurs et de l'activation par des tensions.

- 2) La BDC des quatre acylhydrazones $E\text{-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, $^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$, $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ réalise de l'adaptation en réponses constitutionnelles orthogonales à deux agents externes: l'addition de cations métalliques et la lumière (Figures 9 et 10). La métallosélection est observée lors de l'addition de cations zinc qui conduit à l'amplification de $\text{Zn}(^1\mathbf{A}^3\mathbf{C})_2$ par sélection du constituant le plus adapté, avec une réorganisation simultanée diminuant la quantité des antagonistes $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$. La photosélection procède par l'irradiation du système, conduisant à la photoisomérisation de $E\text{-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ en $Z\text{-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ avec l'amplification de ce dernier, et de $^2\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ et la diminution de $^1\mathbf{A}^3\mathbf{C}$ et $^2\mathbf{A}^1\mathbf{C}$.
- 3) Les procédés d'adaptation sont réversibles via la restauration intermédiaire de la bibliothèque complète.
- 4) Cette BDC forme un RDC carré qui montre une commutation du réseau par une adaptation orthogonale en réponse à la métallosélection et de la photosélection.
- 5) La distribution complète des constituants dans le RDC et sa régulation peuvent être considérées comme un système de stockage d'informations et de traitement dépendant des caractéristiques des agents agissant sur elle. Les informations peuvent être effacées via la réversibilité du procédé. De plus, le retrait de l'agent place le système dans un état hors-équilibre où il garde en mémoire l'information codée, permettant ainsi une reconnaissance plus rapide lors d'une nouvelle présentation de l'agent (Figure 12).

Références

- [1] Pour des exemples de RDCs, voir par exemple: a) N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1715-1722; b) N. Hafezi, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12861-12868; c) L. L. Lao, J.-L. Schmitt, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4903-4910; d) S. Ulrich, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5640-5645; e) S. Ghosh, P. Mukhopadhyay, L. Isaacs, *J. Syst. Chem.* **2010**, *1*, 1-6.
- [2] M. N. Chaur, D. Collado, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 248-258.
- [3] R. Nguyen, Y. Huc, *Chem. Commun.* **2003**, 942-943.
- [4] a) W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, New York, **1969**, p 493-496; b) E. H. Cordes, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 826-831; c) V. T. Bhat, A. M. Caniard, T. Luksch, R. Brenk, D. J. Campopiano, M. F. Greaney, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 490-497; d)

- A. Dirksen, S. Dirksen, T. M. Hackeng, P. E. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15602-15603; e) M. Rashidian, M. M. Mahmoodi, R. Shah, J. K. Dozier, C. R. Wagner, M. Distefano, *Bioconjugate Chem.* **2013**, *24*, 333-342; f) Pour la formation d'hydrazones catalysée par des dérivés d'aniline, voir: P. Crisalli, E. T. Kool, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1184-1189.
- [5] a) N. Giuseppone, J.-L. Schmitt, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4902-4906; b) N. Giuseppone, J.-L. Schmitt, E. Schwartz, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5528-5539; c) N. Giuseppone, J.-L. Schmitt, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16748-16763.
- [6] a) G. K. Cantrell, T. Y. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8035-8042; b) R. L. Zuckerman, S. W. Krska, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 751-761; c) J. W. Bruno, X. J. Li, *Organometallics* **2000**, *19*, 4672-4674; d) G. Toth, I. Pinter, A. Messmer, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *9*, 735-738.
- [7] Pour un cas récent d'hydrazones méthylées, voir: A.-M. Stadler, J.-J. Jiang, H.-P. Wang, C. Bailly, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3784-3786.
- [8] G. Tosi, L. Cardellini, G. Bocelli, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1988**, *44*, 55-63.
- [9] Pour une discussion détaillée sur les caractéristiques et la réactivité des amides tordus, voir: S. Yamada, in A. Greenberg, ed., *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*, Wiley-Interscience, **2000**, p. 215.
- [10] a) F. Lions, K. V. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3858-3865; b) J. F. Geldard, F. Lions, *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 270-282; c) C. F. Bell, D. R. Rose, *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 325-329; d) C. F. Bell, D. R. Rose, *J. Chem. Soc. A* **1969**, 819-822; e) R. W. Green, P. S. Hallman, F. Lions, *Inorg. Chem.* **1963**, *3*, 376-381; f) B. Chiswell, J. F. Geldard, A. T. Phillip, F. Lions, *Inorg. Chem.* **1964**, *3*, 1272-1277; g) M. L. Heit, D. E. Ryan, *Anal. Chim. Acta* **1965**, *32*, 448-455; h) C. F. Bell, G. R. Mortimore, G. L. Reed, *Org. Magn. Reson.* **1976**, *8*, 45-48; i) D. C. Weatherburn, *Inorg. Chim. Acta* **1977**, *21*, 209-215; j) A. T. Casey, B. F. Hoskins, I. P. Traverso, *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 739-749; k) E. W. Ainscough, A. M. Brodie, S. L. Ingham, J. M. Waters, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *249*, 47-55.
- [11] a) R. W. Binkley, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2796-2801; b) J. Pacansky, H. C. Coufal, D. W. Brown, *J. Photochem.* **1987**, *37*, 293-313.
- [12] Il semblerait que l'isomérisation en présence de Ru(bipy)₃ procède par un transfert d'électrons, voir les travaux non publiés de Dr. Nema Hafezi. Et a) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. Macmillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363; b) M. Wrighton, J. Markham, *J. Phys. Chem.* **1973**, *77*, 3042-3044; c) R. R. Islangulov, F. N. Castellano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5957-5959.
- [13] a) M. G. Simpson, M. Pittelkow, S. P. Watson, J. K. M. Sanders, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1181-1187; b) T. S. Lam, A. Belenguer, S. Roberts, C. Naumann, T. Jarrosson, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Science* **2005**, *308*, 667-669; c) R. L. E. Furlan, Y.-F. Ng, S. Otto, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8876-8877; d) T. Bunyapaiboonsri, H. Ramström, O. Ramström, J. Haiech, J.-M. Lehn, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5803-5811; e) J. Y. Liu, K. R. West, C. R. Bondy, J. K. M. Sanders, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 778-786.
- [14] H.-K. Fun, K. V. Sujith, P. S. Patil, B. Kalluraya, S. Chantrapromma, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2008**, *64*, o1961-o1962.

[15] a) A.-M. Stadler, J. Harrowfield, *Inorg. Chim. Acta* **2009**, 362, 4298-4314; b) O. Pouralimardan, A.-C. Chamayou, C. Janiak, H. Hosseini-Monfared, *Inorg. Chim. Acta* **2007**, 360, 1599-1608; c) N. A. Mangalam, S. Sivakumar, S. R. Sheeja, M. R. Prathapachandra Kurup, E. R. T. Tiekink, *Inorg. Chim. Acta* **2009**, 362, 4191-4197; d) S. E. Livingstone, J. E. Oluka, *Transition Met. Chem.* **1978**, 3, 261-267; e) M. S. Shongwe, S. H. Al-Rahbi, M. A. Al-Azani, A. A. Al-Muharbi, F. Al-Mjeni, D. Matoga, A. Gismelseed, I. A. Al-Omari, A. Yousif, H. Adams, M. J. Morris, M. Mikuriya, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 2500-2514; f) N. A. Mangalam, S. R. Sheeja, M. R. Prathapachandra Kurup, *Polyhedron* **2010**, 29, 3318-3323; g) A. A. Recio Despaigne, J. G. da Silva, A. C. M. do Carmo, F. Sives, O. E. Piro, E. E. Castellano, H. Beraldo, *Polyhedron* **2009**, 28, 3797-3803.

[16] La mémoire à court terme implique des effecteurs chimiques, alors que la mémoire à long terme requiert la synthèse de nouvelles molécules (protéines); a) E. R. Kandel, *Science* **2001**, 294, 1030-1038; b) E. R. Kandel, *Nobel Lectures Physiology or Medicine 1996-2000* (Ed.: H. Jörnvall) World Scientific, New York, **2003**, 392-439; c) A. Barco, C. H. Bailey, E. R. Kandel, *J. Neurochem.* **2006**, 97, 1520-1533; Le stockage de la mémoire est un mécanisme moléculaire : d) G. Richter-Levin, I. Akirav, *Mol. Neurobiol.* **2000**, 22, 11-20; e) T. Shomrat, M. Levin, *J. Exp. Biol. Advance* **2013**, 216, 3799-3810.

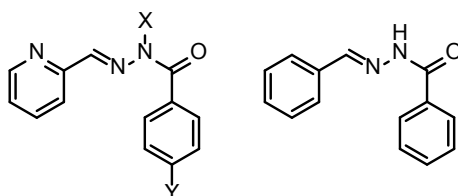
[17] G. Marx, C. Gilon, *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, 3, 8, 633-642.

Chapitre III : Photolibération de cations

1. Assemblages supramoléculaires photosensibles et thermosensibles : Photoéjection réversible d'ions potassium K^+ et dynamique constitutionnelle

L'auto-assemblage d'entités supramoléculaires organisées de grandes tailles, contrôlé par des stimuli externes, est un sujet d'investigation actif, en particulier pour sa mise en œuvre dans le domaine de la matière molle photosensible et thermosensible.^[1,2] D'un autre côté, les matériaux contenant des liaisons covalentes réversibles permettent des changements constitutionnels par l'incorporation et l'échange de composés, et se comportent ainsi comme des matériaux dynamiques. La combinaison de ces trois caractéristiques : auto-assemblage supramoléculaire, dynamique constitutionnelle, et réponse à des stimuli, est particulièrement intéressante et attractive. Nous présentons ici un exemple dans lequel des assemblages supramoléculaires générés à partir de complexes de ligands dynamiques peuvent être dissociés par chauffage ou par irradiation lumineuse, avec la photo éjection d'ions métalliques.

Des études précédentes par notre groupe de recherche montrent que les acylhydrazones, comme $^1A^1C$, $^1A^4C$, $^1A^5C$ et $^1A^6C$ lient les cations par leur site de coordination tridentate NNO et ont la très attractive caractéristique d'être des entités doublement dynamiques capables de 1) dynamique configurationnelle par photoisomérisation de E à Z, où l'isomère Z est stabilisé par une liaison hydrogène intramoléculaire lié à la partie pyridine et 2) dynamique constitutionnelle par échange de composants impliquant la liaison acylhydrazone réversible.^[3,4] Avec le système décrit ici, nous explorons ces deux caractéristiques. Des assemblages supramoléculaires cristallins ont été générés réversiblement par la coordination d'un cation au ligand $^1A^1C$ et sa photoéjection par photoisomérisation de E- $^1A^1C$ à Z- $^1A^1C$, lequel ne peut pas lier le cation (Figures 1 et 2).



$^1A^1C$: X=H, Y=H
 $^1A^2C$: X=Me, Y=H
 $^1A^4C$: X=H, Y=NMe₂
 $^1A^5C$: X=H, Y=OMe
 $^1A^6C$: X=H, Y=NO₂

$^2A^1C$

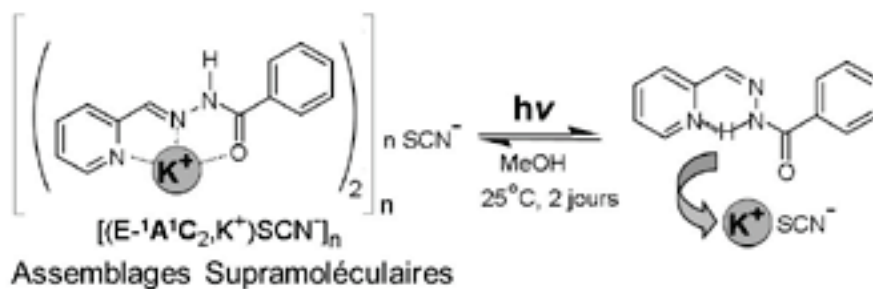


Figure 1. La photoisomérisation du ligand E-¹A¹C dans l'unité complexe [E-¹A¹C₂,K⁺SCN]_n formant l'assemblage supramoléculaire, en isomère Z-¹A¹C, avec libération de cations potassium. L'isomérisation thermique retour restaure les assemblages.

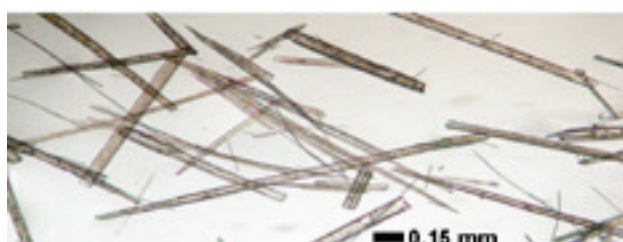


Figure 2. L'observation au microscope optique du solide cristallin formé [E-¹A¹C₂,K⁺SCN]_n.

1.1 Formation réversible d'assemblages microcristallins

L'acylhydrazone E-¹A¹C forme un complexe avec du thiocyanate de potassium (KSCN) avec une constante d'association de $24.8 \pm 4.6 \text{ M}^{-1}$ et une stœchiométrie 1:1 (sur la base d'un graphique de Job, voir dans la partie expérimentale, Chapitre VI Figure III1) dans une solution d'acétonitrile à 25°C, comme déterminé par les données spectroscopiques RMN ¹H (Figures III2 et III3). Quand la concentration en ligand E-¹A¹C atteint 70 mM en présence de thiocyanate de potassium (35 mM) à 25°C (dans un bain thermostaté), un matériau composé d'objets fins ressemblant à des fibres (Figure III4) est généré. Dans le méthanol, les assemblages cristallins sont obtenus à des concentrations plus élevées; à 200 mM de E-¹A¹C avec du thiocyanate de potassium (1 eq.) sont nécessaires à cause de la coordination plus faible de K⁺ à E-¹A¹C dans le méthanol ($K_f = 2.4 \pm 0.2 \text{ M}^{-1}$) à 25°C (voir Figure III5). Des cristaux appropriés pour l'analyse de diffraction des rayons X ont été obtenus par lente diffusion de diéther dans la solution de E-¹A¹C-KSCN dans l'acétonitrile. La détermination de la structure moléculaire de l'état solide montre que le matériau cristallin est composé d'assemblages du complexe [(E-¹A¹C₂-K⁺)SCN]_n, dans lequel le ligand ¹A¹C dans sa forme E se coordine au cation K⁺ avec une stœchiométrie 2:1 (Figure 3). Ces complexes s'empilent les uns sur les autres à une distance de 4.70 Å entre deux ligands successifs (ou cation K⁺) pour former un long tunnel de cations K⁺. Les cations assurent la cohésion de

l'assemblage par des interactions entre les sites oxygènes des complexes situés au-dessus et en-dessous. Les distances $K^+ \cdots O$ sont similaires (2.90 Å) dans le complexe et entre les complexes empilés. Les anions thiocyanate sont désordonnés et occupent l'espace entre deux empilements par formation de liaisons hydrogène avec le groupe N-H de E- $^1A^1C$ (moyenne de la distance $N \cdots O, S$: 3.28 Å). Seul un complexe 1:1 a été détecté en solution, le second ligand a probablement une constante d'association encore plus faible. Le ligand E- $^1A^1C$ subit une commutation conformationnelle par rotation de la liaison amide -NH-C(=O) lors de sa coordination au cation métallique (voir Figure 1). Des cristaux des assemblages E- $^1A^4C$ -KSCN ont aussi été obtenus. Les assemblages de E- $^1A^4C$ -KSCN ont la même structure que celle observée pour l'assemblage E- $^1A^1C$ -KSCN (Figure III6).

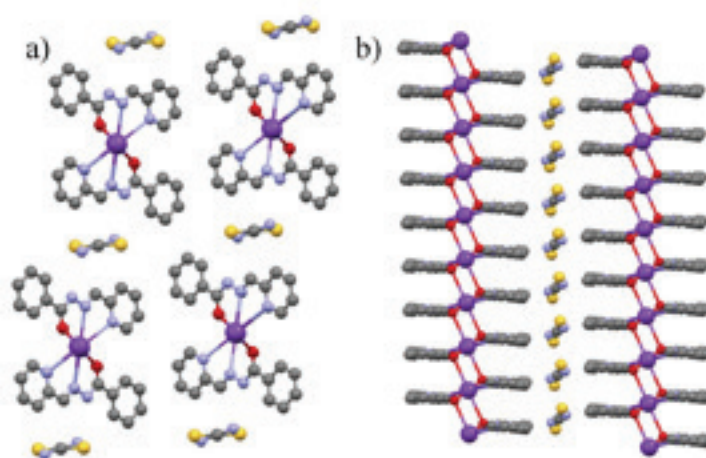


Figure 3. La structure moléculaire de l'état solide par diffraction des rayons X sur l'assemblage cristallin formé par le complexe $[(E-^1A^1C_2, K^+)SCN]_n$: a) vue de haut ; b) vue de côté montrant les interactions entre les unités adjacentes dans chaque empilement de complexes. Les anions SCN^- sont désordonnés. (gris = carbone; rouge = oxygène; bleu = azote; violet = potassium; jaune = soufre).^[5]

Pour comprendre plus en détails les caractéristiques qui contrôlent ce procédé d'auto-assemblage remarquable, nous avons réalisé un certain nombre d'expériences. Le rendement de la formation des assemblages a été déterminé à 64% à 25°C et à 85% à -10°C pour une solution de ligand E- $^1A^1C$ (100 mM) et de thiocyanate de potassium (50 mM) dans l'acétonitrile; 36% et 15% de ligands restent en solution, respectivement. L'échec des acylhydrazones $^1A^2C$ et $^2A^1C$ à générer les assemblages souligne l'importance du groupe pyridine, qui peut lier le cation K^+ , et de la liaison hydrogène entre le groupe N-H et l'anion SCN^- . Les assemblages sont formés sélectivement avec les cations potassium, rubidium et ammonium (voir Figure III7 pour une structure moléculaire du complexe formé entre E- $^1A^1C$ et NH_4ClO_4), mais pas avec les cations sodium et césium, bien que les cations sodium lient aussi E- $^1A^1C$ ($K_f = 33.0 \pm 4.1 M^{-1}$ à 25°C pour le thiocyanate de sodium dans l'acétonitrile,

Figure III8). L'absence de la formation d'assemblages avec Na^+ peut être liée à sa plus petite taille (avec un rayon d'environ 0.95 Å, comparé à 1.33 Å pour K^+), ce qui le rend incapable de lier les ligands des empilements voisins.

Dans le méthanol, à 25°C, 200 mM de $\text{E-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ avec du thiocyanate de potassium (1 eq.) forme 43% d'assemblages. Ainsi, 0.086 M de ligand $\text{E-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et 0.043 M de K^+ sont contenus dans les assemblages, et 0.027 M de complexe $[\text{E-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}, \text{K}^+\text{SCN}]$, 0.087 M de ligand libre $\text{E-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et 0.13 M de cations K^+ libres sont présents en solution.

La formation d'assemblages dépend de la géométrie des anions (dans des solutions de 50-200 mM). Ils se forment avec des anions linéaires triatomiques (comme les thiocyanates, azotures et cyanates) ainsi qu'avec des anions de géométrie tétraédrique (comme le perchlorate), mais pas avec des anions octaédriques (comme l'hexafluorophosphate) ou trigonaux (comme l'acétate ou le benzoate). De plus, une sélection d'anions est obtenue dans la série tétraédrique : les perchlorates donnent des assemblages, contre les triflates et les méthanesulfonates qui n'en donnent pas. Une explication possible réside dans l'espace disponible entre les deux complexes de potassium : il peut être assez large pour accueillir un anion perchlorate mais pas un triflate ou un méthanesulfonate.

La sélectivité combinée envers à la fois les cations et les anions est illustrée par des expériences impliquant l'addition successive de sels dans la solution de $\text{E-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$. Séparément, le thiocyanate de tétrabutylammonium et l'hexafluorophosphate de potassium ne forment pas d'assemblages, mais en forment quand ils sont mélangés ensemble. Des combinaisons de sels divers ont été étudiées pour leur capacité à former des assemblages (à différentes concentrations dans l'acétonitrile ainsi que dans le méthanol dans certain cas, voir Tableau III1). Les résultats confirment les sélectivités indiquées précédemment.

Le chauffage de la solution contenant les assemblages cause leur disparition et donne une solution transparente à 50°C et 65°C respectivement pour les solutions à 100 mM et 200 mM de $\text{E-}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ dans l'acétonitrile avec du thiocyanate de potassium (0.5 eq.; voir Figure III9). Le procédé est réversible : le refroidissement de la solution régénère les assemblages. La température de fusion des assemblages dépend aussi du ligand et des sels utilisés. Avec les anions cyanate, azoture, tétrachloroplatinate et perchlorate ces températures sont respectivement de 139-140°C, 147-148°C, 196-197°C et 157-158°C. De plus, les substituants ont une importance sur la température de fusion: $\text{E-}^1\mathbf{A}^5\mathbf{C}$, $\text{E-}^1\mathbf{A}^4\mathbf{C}$ et $\text{E-}^1\mathbf{A}^6\mathbf{C}$ fondent respectivement à 130-131°C, 204-205°C et 240-241°C avec le thiocyanate de potassium. Dans une suspension de 200 mM dans le méthanol, les assemblages disparaissent à 45°C avec du thiocyanate de potassium et du cyanure de potassium.

1.2 Photoéjection de cations potassium K^+

Les assemblages cristallins décrits ci-dessus ont montré d'intéressantes propriétés photochimiques. Les acylhydrazones comme $E-{}^1A^1C$ s'isomérisent de la forme E à Z par la lumière. Les assemblages $[(E-{}^1A^1C_2-K^+)SCN]_n$ obtenus dans l'acétonitrile disparaissent suite à leur irradiation (1 heure) à la lumière (${}^1A^1C$ absorbe à 300 nm), qui conduit à la formation de l'isomère Z en solution, comme observé en spectroscopie RMN 1H (Figure III10).

La transformation configurationnelle photoinduite du ligand $E-{}^1A^1C$ en $Z-{}^1A^1C$ cause l'éjection concomitante des ions K^+ dans la solution (car $Z-{}^1A^1C$ ne peut pas lier les cations) et la disparition des assemblages de type fibreux (Figure 1). Ainsi, dans l'acétonitrile, la quantité totale de cations en solution augmente de 36% par rapport à la quantité totale de sels de départ (déterminée par le spectre RMN 1H en présence d'une référence interne); les cations sont en partie libres et en partie complexés par les ligands non isomérisés, d'après la constante d'association. Dans l'acétonitrile, à 25°C, 0.1 M de $E-{}^1A^1C$ avec du thiocyanate de potassium (0.5 eq.) conduise à 64% d'assemblages. Ainsi, 0.064 M de ligand $E-{}^1A^1C$ et 0.032 M de K^+ sont contenus dans les assemblages, et 0.007 M de complexe $[E-{}^1A^1C, K^+SCN]$, 0.029 M de ligand libre $E-{}^1A^1C$ et 0.011 M de K^+ libre sont présents dans la solution d'acétonitrile. Lors de l'irradiation pendant une heure à 25°C, tous les assemblages présents (64% par rapport à la quantité totale de ${}^1A^1C$) disparaissent, conduisant à la libération de 64% de K^+ en solution, en équilibre avec le complexe $[E-{}^1A^1C, K^+SCN]$. Après irradiation, 0.047 M de ligand $E-{}^1A^1C$ (53% de $E-{}^1A^1C$ est isomérisé en $Z-{}^1A^1C$, qui ne lie pas les cations K^+) et 0.05 M de K^+ sont présents en solution pour donner 0.02 M de complexe $[E-{}^1A^1C, K^+SCN]$ ainsi que 0.027 M de ligand libre ${}^1A^1C$ et 0.03 M de cations libres K^+ (calculé à partir de la constante de stabilité) en solution.

Les études cinétiques montrent une vitesse d'isomérisation E-Z légèrement plus faible dans la solution contenant les assemblages ($5.33 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$) que dans la solution de $E-{}^1A^1C$ seul ($5.68 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$), probablement à cause de la stabilisation de l'état E par la coordination de K^+ à la fois dans les assemblages et dans la solution l'acétonitrile (Figures III11-III13).

Des résultats similaires ont été obtenus dans le méthanol. Lors de l'irradiation pendant une heure à 25°C, tous les assemblages présents en solution (43% par rapport à la quantité totale de $E-{}^1A^1C$) disparaissent, conduisant à la libération de $43\% / 2 = 21.5\%$ de K^+ dans la solution, en équilibre avec le complexe $[E-{}^1A^1C, K^+SCN]$. Après irradiation, 0.072 M du ligand $E-{}^1A^1C$ (64% de $E-{}^1A^1C$ est isomérisé en $Z-{}^1A^1C$, qui ne peut pas lier les cations K^+ , Figure III14) et 0.2 M de K^+ sont présents en solution pour donner 0.022 M de complexe $[E-{}^1A^1C, K^+SCN]$ ainsi que 0.05 M de $E-{}^1A^1C$ libre et 0.178 M de K^+ libre (calculé à partir de la constante de stabilité) en solution. Les études cinétiques donnent une vitesse de photoisomérisation de $1.43 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ pour $E-{}^1A^1C$ dans une solution de méthanol, en

présence de thiocyanate de potassium et en équilibre avec le complexe dans les assemblages, alors que pour E-¹A¹C seul il est de $2.21 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ (Figures III15 et III16).

De plus, dans le méthanol, un solvant qui perturbe les liaisons hydrogène, les assemblages cristallins sont régénérés par le retour de l'état métastable Z-¹A¹C à l'état stable E-¹A¹C après 2 jours à température ambiante (voir Figure III17). La vitesse de la conversion thermique retour de Z-¹A¹C à E-¹A¹C est plus rapide en présence de thiocyanate de potassium ou de triflate de potassium (conditions sous lesquelles les assemblages ne se forment pas avec les anions triflate) qu'en absence de sels de potassium, ce qui montre que la transformation retour Z-E est accélérée par la formation de complexe faible en solution (les vitesses de conversion retour sont de $4 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ sans thiocyanate de potassium, $7 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ avec du thiocyanate de potassium et $6 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ avec du triflate de potassium, voir Figures III18-III20). Le chauffage à 40°C en présence de thiocyanate de potassium (1 eq.) accélère la transformation retour de Z à E par un facteur 6 (La vitesse est alors de $4.3 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, voir Figure III21). La dissociation photoinduite des assemblages se déroule aussi dans l'acétonitrile, mais ils ne se reforment pas après un mois à 25°C en raison de la plus grande stabilité de Z-¹A¹C dans ce solvant.

L'observation par microscopie électronique de l'état solide avant et après l'irradiation révèle un changement dans la morphologie de l'assemblage de bâtonnets cristallins bien définis à des taches amorphes (voir Figure III22). Ainsi, les complexes eux-mêmes dans le matériel cristallin sont photolabiles.

1.3 Formation constitutionnelle de l'assemblage

La présence d'une liaison réversible C=N dans les composés acylhydrazones permet l'échange d'unités moléculaires par transimination (Figure 4) et permet ainsi une modification constitutionnelle dynamique en connexion avec le procédé d'assemblage. Quand l'acylhydrazone ¹A²C et le thiocyanate de potassium sont mélangés dans le méthanol à 25°C, l'assemblage ne se forme pas. L'addition de benzhydrazide à la solution induit un échange lent d'hydrazides (à une vitesse de $3 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$, Figure III23), qui permet la formation de l'acylhydrazone E-¹A¹C (Figure 5). Après 10 jours, le solide apparaît en suspension, à la même vitesse que l'échange. Ainsi, les dynamiques covalentes permettent la conversion de l'acylhydrazone ¹A²C, qui ne peut pas former d'assemblage, en E-¹A¹C, qui le peut. En irradiant le mélange, le même comportement que celui décrit ci-dessus est observé, i.e. la disparition des assemblages cristallins comme résultat de la photoconversion de E-¹A¹C en Z-¹A¹C.

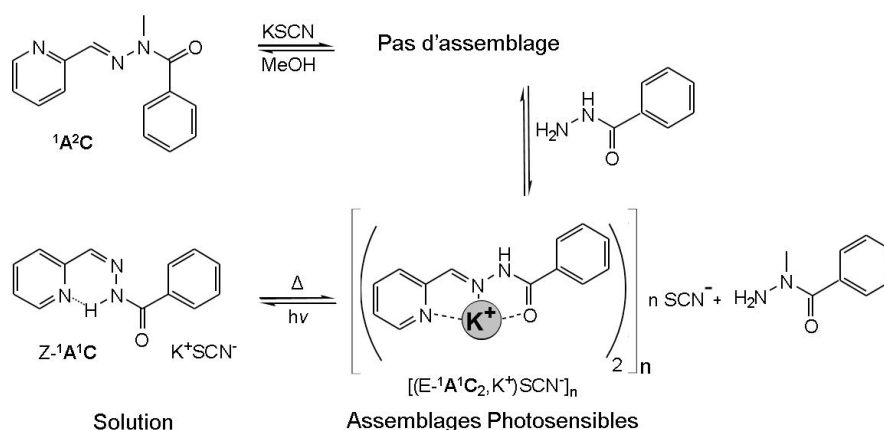


Figure 4. La réaction d'échange dynamique covalent entre l'acylhydrazone $1A^2C$ et la benzhydrazide pour former $E-1A^1C$ et son assemblage par la complexation de thiocyanate de potassium dans le méthanol.

La vitesse de l'échange décroît de 30% en absence de thiocyanate de potassium, pour tomber à $2 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ (Figure 5, Figure III24) et croît d'un facteur de 6 et 10 en présence de thiocyanate de potassium (5 eq.) et de perchlorate de baryum (1 eq.; un meilleur coordinaant du ligand $1A^2C$, $K_f = 2.4 \times 10^5 \pm 0.21$ à 25°C avec $Ba(ClO_4)_2$ dans le méthanol, Figure III25), respectivement. Les vitesses d'échange obtenues sont de $1.7 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ avec 5 eq. de thiocyanate de potassium (Figure III26) et de $3.2 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ avec un équivalent de perchlorate de baryum (Figure III27). Elle reste inchangée en présence de triflate de potassium (1 eq.; conditions sous lesquels l'assemblage cristallin n'est pas formé; voir Figure III28). Après 17 jours, la quantité de $1A^1C$ était 7% plus grande en présence de thiocyanate de potassium qu'en absence. Ainsi, bien que la formation d'un complexe et de son assemblage induisent une catalyse d'échange plutôt faible et une sélection de composants (relative à celle observée avec d'autres systèmes), la dynamique constitutionnelle permet la génération d'entités capables de former des assemblages supramoléculaires.

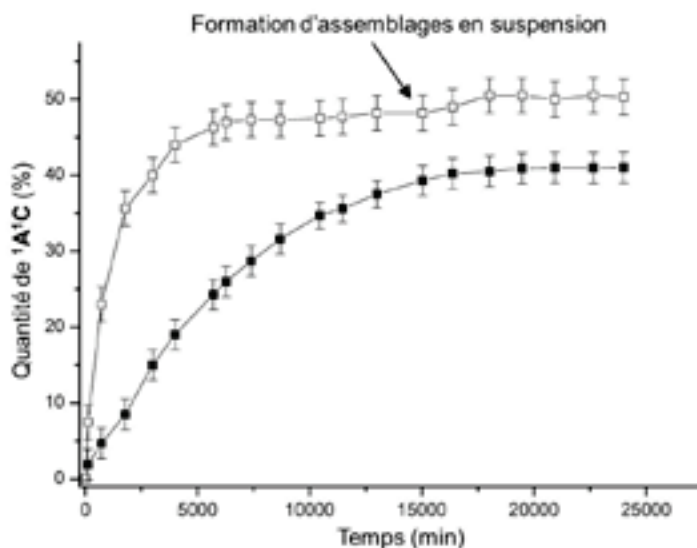


Figure 5. La fraction de la quantité totale de $1A1C$ formée (présent en tant que $E-1A1C$ et $Z-1A1C$ en solution et plus tard dans les assemblages $E-1A1C$) par échange dynamique covalent entre $1A2C$ (300 mM) et la benzhydrazide (1 eq.) en présence (□) et en absence (■) de thiocyanate de potassium (1 eq.) dans le méthanol par rapport à la quantité de $1A2C$. Après 15 000 min (10 jours), la pente change légèrement lorsque les objets cristallins apparaissent.

En conclusion, les acylhydrazones comme $E-1A1C$ forment des auto-assemblages d'entités supramoléculaires organisées longitudinalement lors de leur coordination avec des sels de métaux spécifiques. La formation d'assemblages cristallins dépend considérablement de la charge et de la taille des cations ainsi que de leur géométrie. Ces assemblages affichent une réponse réversible à des stimuli physiques de chauffage et de lumière. Le chauffage de la suspension conduit à la dissolution graduelle des assemblages, et ceux-ci sont régénérés par simple refroidissement. L'irradiation des assemblages cristallins induit une photoisomérisation configurationnelle de $E-1A1C$ à $Z-1A1C$ et provoque leur disparition. Le procédé est thermoréversible: les assemblages cristallins ont été régénérés avec le temps par retour thermique de l'état métastable $Z-1A1C$ vers l'état stable $E-1A1C$.

Le système conduit à une éjection de cations photoinduite. Lors de la photolyse des assemblages métallo-supramoléculaires cristallins, la libération de cations potassium, qui ne se lie pas à la forme photogénérée $Z-1A1C$, conduit à une nette augmentation de la concentration en cation dans le milieu. Ce fait est d'intérêt général, car il peut être utilisé pour déclencher un procédé qui dépend d'un sursaut (seuil) de cations.^[6] Ces effets sont valables à la fois pour les cations et les anions, qui sont aussi libérés lors de la photo-destruction des assemblages. Les acylhydrazones comme $1A1C$ montrent une double commutation de leur forme sous l'action de différents effecteurs orthogonaux: une conversion conformationnelle de W à U lors de l'association de cations et un changement configurationnel photoinduit de la forme E à Z . Finalement, les assemblages

métallosupramoléculaires cristallins se comportent comme des matériaux dynamiques covalents, car ils contiennent des liaisons réversibles covalentes qui permettent une variation constitutionnelle par échange de composants par catalyse des ions métalliques. Ainsi, un composant incapable de former des assemblages est converti progressivement en un composant capable de générer un matériau auto-assemblé ressemblant à des fibres.

2. Photo-séparation de phases par éjection de cations calcium

En collaboration avec Dr. Nema Hafezi

Les mélanges liquides binaires qui peuvent être séparés en deux phases distinctes sous l'action d'un stimulus physique ou d'un effecteur chimique ont été extensivement utilisés dans la purification de mélange de composants,^[7] le développement de membranes,^[8] l'extraction de protéines,^[9] etc. Ils peuvent aussi être appliqués à la modulation de la composition de bibliothèques dynamiques, générée par des procédés dynamiques covalents, et sujet à des conditions de transport biphasique et triphasique.^[10] Nous avons récemment décrit le couplage de ce type de systèmes covalents dynamiques à des séparations de phases réversibles et avons montré qu'ils répondent par adaptation de leurs constituants à la distribution de phases par sélection de composés.^[11]

L'induction de séparation de phases par la lumière est particulièrement intéressante de par ses applications potentielles aux activateurs contrôlés par la lumière,^[12] la libération photosensible de médicaments,^[13] et le transport à travers des membranes liquides,^[14] impliquant par exemple le transport photoinduit d'électrons.^[14d] Des cas de séparation de phases photoinduite ont déjà été décrits.^[15] De plus, nous avons montré dans le paragraphe précédent que l'irradiation de l'assemblage supramoléculaire $[(E-{}^1A{}^1C_2-K^+)SCN]_n$ conduit à la libération de cations métalliques en solution, un procédé qui pourrait permettre la séparation de phases d'un mélange liquide binaire.^[11]

Dans des travaux précédents sur la réponse de systèmes dynamiques covalents de constituants imines à la séparation de phases, les séparations de phases étaient produites par l'addition d'effecteurs chimiques (comme un sel inorganique ou un sucre) ou par stimulus physique (e.g. la température) pour séparer le mélange acétonitrile/eau.^[11] La partie précédente démontre la photolibération d'ions potassium à partir d'acylhydrazones photocommutables. Dans cette partie, la séparation de phases et la photolibération de cations sont couplées avec un système covalent dynamique pour réaliser une redistribution de constituants entre deux phases photo-séparées.

Plus spécifiquement, nous illustrons ici, (i) l'utilisation de la lumière comme technique non-invasive pour induire la séparation de phases d'un mélange binaire de deux solvants, acétonitrile et eau, par la libération photoinduite de cations divalents (calcium) de leurs complexes $(E\text{-}^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}, \text{Ca})\text{Cl}_2$ grâce au ligand $^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$, qui se photoisomérise de la forme E, $E\text{-}^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$, en un état Z de plus faible coordination, $Z\text{-}^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$,^[6] (ii) la réversibilité de ce système par isomérisation-retour Z-E catalysée par un acide de Brønsted, suivie d'une basification conduisant à un mélange miscible (Figure 6), et (iii) le couplage du procédé photo-thermique réversible à une bibliothèque dynamique covalente (BDC) d'imines qui répond à un changement de milieu par adaptation de sa composition.

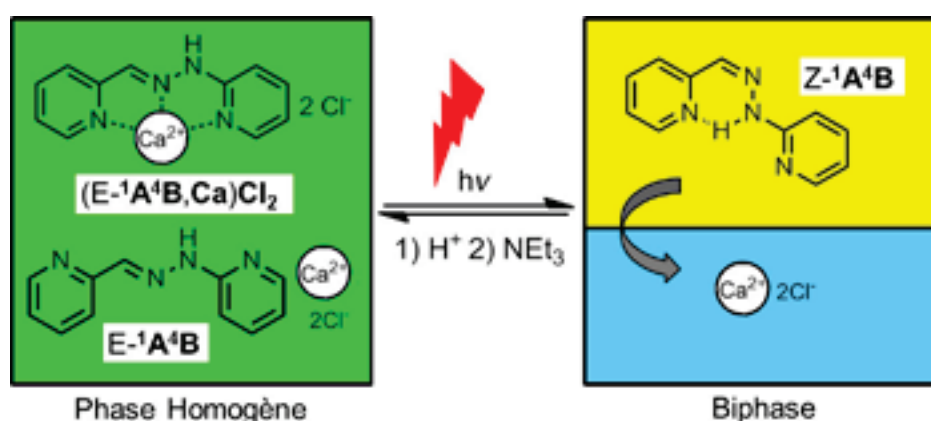


Figure 6. La photoisomérisation du ligand $E\text{-}^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$, formant le complexe $(E\text{-}^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}, \text{Ca})\text{Cl}_2$, en la forme $Z\text{-}^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$, induit une augmentation de la quantité de cations calcium libre en solution, et cause la séparation de phases. La réunification de phases se déroule par conversion-retour de $Z\text{-}^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$ en $E\text{-}^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$ via protonation séquentielle et restauration du pH initial par ajout de triéthylamine. Par souci de clarté, seule la forme $Z\text{-}^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$ et la génération d'ions calcium sont représentées sur la partie droite. La phase simple utilisée est composée d'acétonitrile/eau 3/2 v/v, i.e. 34% d'acétonitrile et 66% d'eau en pourcentage molaire dans toutes les expériences.

2.1 Coordination du calcium et séparation de phases réversibles photoinduite par l'hydrazone $E\text{-}^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$.

La séparation de phases photoinduite produite dans ce travail repose sur la capacité du ligand pyridyl-hydrazone $E\text{-}^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$ à former un complexe avec les ions calcium (voir ci-dessous). Cette hydrazone a des caractéristiques de réponses orthogonales, comprenant des propriétés de configuration et de conformation dynamiques: (i) l'isomérisation photochimique de E à Z de la liaison $\text{CH}=\text{N}$, stabilisé par la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire avec le groupe pyridine, (ii) la complexation à un cation avec son site de coordination tridentate NNN, et ainsi que (iii) des dynamiques constitutionnelles. Les deux premières caractéristiques sont exploitées ici pour produire une séparation de phases

réversible induite par la lumière. Par l'irradiation d'une solution 1:1 de $E^{-1}A^4B$ et de chlorure de calcium dans un mélange 3/2 (v/v) acétonitrile/eau, la photoisomérisation de $E^{-1}A^4B$ en $Z^{-1}A^4B$ décroît les quantités de complexes $(E^{-1}A^4B, Ca)Cl_2$ présent. En conséquence, les ions calcium sont supposés être libérés, car ils coordinent plus faiblement la forme photogénérée $Z^{-1}A^4B$ (voir ci-dessous), conduisant ainsi à une augmentation de la concentration en cations libres (Figure 6). L'atteinte du seuil ionique est exprimée visiblement à l'échelle macroscopique par la séparation des phases du mélange acétonitrile/eau en un mélange biphasique. Dans toutes les expériences et les résultats reportés ci-dessous la composition de la phase homogène est 3/2 acétonitrile/eau v/v, ie 34% d'acétonitrile et 66% d'eau en pourcentage molaire. Dans le but de comprendre ce processus, la capacité de complexation du calcium des deux formes $E^{-1}A^4B$ et $Z^{-1}A^4B$ a été d'abord étudiées.

La complexation du calcium à l'hydrazone $E^{-1}A^4B$:

Isolement et structures des complexes de $E^{-1}A^4B$ avec les cations calcium. La pyridyl-hydrazone $E^{-1}A^4B$ a été étudiée il y a plus de quarante ans comme un ligand multidendate des métaux de transition (voir référence 10 du chapitre II). Il est noté en passant qu'il n'y a pas de formation de complexe fort entre $E^{-1}A^4B$ et les ions magnésium et calcium dans des solutions aqueuses diluées.

Pour l'objectif présent, ainsi que pour l'intérêt biologique de la complexation du cation calcium, une étude plus précise est justifiée. En effet, les cristaux de trois différents complexes de $E^{-1}A^4B$ avec les cations calcium peuvent être obtenus, dépendant du contre-ion, par lente diffusion de diisopropyle éther dans la solution de $E^{-1}A^4B$ et de sels de calcium dans l'acétonitrile ou dans le méthanol (voir Figures 7, 8 et 9). Les trois structures cristallines des rayons X obtenues ont démontré sans équivoque la capacité de $E^{-1}A^4B$ à former des complexes de cations calcium en solvant organique.

Un des complexes est dimérique avec un anion triflate pontant pour une stœchiométrie 1:1 (Figure 7).

Le second complexe a une stœchiométrie 2:1 $[(E^{-1}A^4B)_2, Ca]Cl_2$ avec chaque ion Ca^{2+} lié d'une manière octa-coordinée impliquant les sites des six azotes de deux ligands $E^{-1}A^4B$ et de deux anions chlorures (Figure 8). De plus, chaque anion chlorure forme une liaison hydrogène avec l'un des deux sites N-H de la pyridyl-hydrazone d'un autre complexe (voir Figure III29).

Finalement, d'autres cristaux qui forment un complexe 3:1 ont été obtenus (Figure 9), dans lesquels l'ion calcium interagit avec neuf sites azotes de trois ligands $E^{-1}A^4B$. Les complexes des trois stœchiométries ont été observés par RMN 1H (Figure 10).

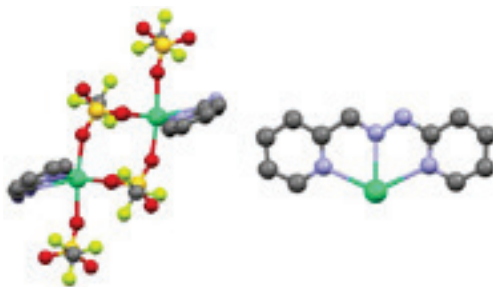


Figure 7. (à gauche) La structure moléculaire de l'état solide du complexe dimérique formé de deux complexes $(E-{}^1A^4B, Ca)(OTf)_2$ 1:1 et d'un pont avec les deux contre-ions triflates. (à droite) la vue d'un complexe 1:1 $(E-{}^1A^4B, Ca^{2+})$ isolé. Les protons et les contre-ions triflate sont omis par souci de clarté. Les cristaux ont été obtenus par diffusion de vapeur de diisopropyle éther dans une solution de $E-{}^1A^4B$ et triflate de calcium dans l'acétonitrile. (gris = carbone; rouge = oxygène; bleu = azote; vert = calcium; jaune = fluorure; orange = soufre).^[5]

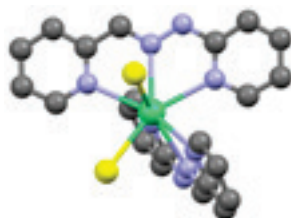


Figure 8. La structure moléculaire de l'état solide du complexe $[(E-{}^1A^4B)_2, Ca]Cl_2$. Les protons sont omis par souci de clarté. Les cristaux ont été obtenus par diffusion de vapeur de diisopropyle éther dans une solution de $E-{}^1A^4B$ et chlorure de calcium dans le méthanol. (gris = carbone; bleu = azote; vert = calcium; jaune = chlorure).^[5]

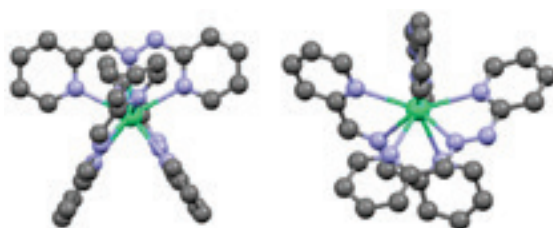


Figure 9. Deux vues de la structure moléculaire de l'état solide du complexe 3:1 $[(E-{}^1A^4B)_3, Ca](ClO_4)_2$. (à gauche) Un ligand $E-{}^1A^4B$ se trouve dans le plan et les deux autres sont dans des plans perpendiculaires. (à droite) Une vue perpendiculaire de celle de gauche. Les anions perchlorates et les protons sont omis par souci de clarté. Les atomes C17 et N6 sont désordonnés sur deux positions identiques. Les cristaux ont été obtenus par diffusion de vapeur de diisopropyle éther dans une solution de $E-{}^1A^4B$ et perchlorate de calcium dans le méthanol. (gris = carbone; bleu = azote; vert = calcium).^[5]

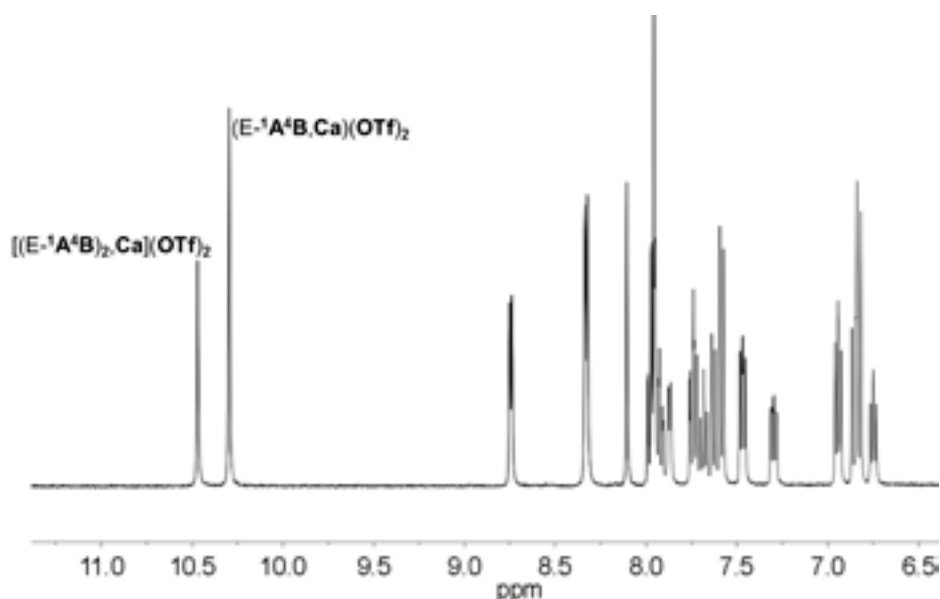


Figure 10. Une portion du spectre RMN ^1H 400 MHz de la solution de $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$ et $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ (10 mM chacun) dans l'acétonitrile- d_3 à -40°C montrant la présence de deux complexes $(\text{E-}^1\text{A}^4\text{B,Ca})(\text{OTf})_2$ et $[(\text{E-}^1\text{A}^4\text{B})_2,\text{Ca}](\text{OTf})_2$. Le complexe 3:1 et le ligand libre sont observés à différente stœchiométrie de $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$ et $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ (voir Figure III33).

Les constantes d'association de $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$ et $\text{Z-}^1\text{A}^4\text{B}$ avec les cations calcium. Quand une suspension de $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$ (355 mM) dans 3/2 acétonitrile/eau est traitée avec du chlorure de calcium (305 mM), à la place de la séparation de phases induite par CaCl_2 attendue, une rapide solubilisation de $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$ dans la solution est observée, donnant une solution homogène avec une simple phase à 25°C . L'expérience inverse a aussi été réalisée, où une solution de 3/2 acétonitrile/eau a été séparée en deux phases par le chlorure de calcium et ensuite traitée avec 1.2 eq. de $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$ par rapport à CaCl_2 . De la même manière, une rapide solubilisation de $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$ est observée, et cette fois-ci s'accompagne d'une réunification des deux phases. Ainsi, il devient très clair que le comportement observé est causé par la complexation des ions calcium par $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$ dans la phase homogène. La constante de stabilité du complexe $(\text{E-}^1\text{A}^4\text{B,Ca})\text{Cl}_2$ dans 3/2 acétonitrile/eau est de $11.0 \pm 1.4 \text{ M}^{-1}$ à 25°C , déterminée par spectroscopie UV-Vis et confirmé par les données RMN ^1H de titration obtenues par addition progressive de CaCl_2 à $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$ (voir Figure III30 et III31). La stœchiométrie 1:1 dans l'acétonitrile/eau est confirmée par la méthode de Job utilisant les données RMN ^1H à 25°C (voir Figure III32). Ceci est aussi en accord avec les données RMN dans l'acétonitrile pur (voir ci-dessous). Alors que les structures cristallines confirment la formation de complexes de Ca^{2+} avec un ligand $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$, la coordination du cation avec deux ou trois ligands n'est pas visible en solution, probablement en raison de la faible coordination du deuxième et troisième ligand dans le milieu acétonitrile/eau et de la faible sensibilité des méthodes de détection utilisées.

Dans le but d'obtenir plus d'informations sur la coordination du calcium aux formes $E^{-1}A^4B$ et $Z^{-1}A^4B$, la complexation a aussi été étudiée dans un milieu d'acétonitrile pur, à la place du mélange acétonitrile/eau, où la complexation est trop faible pour être déterminée par les méthodes utilisées expérimentalement. Les mesures RMN 1H de titration de $E^{-1}A^4B$ par $Ca(OTf)_2$ à $-40^\circ C$ montrent la présence de trois complexes de stœchiométrie 1:1, 2:1 et 3:1 ligand:cation et de ligand libre en échange lent (Figure 10, Figures III33 et III34). L'intégration du signal du proton N-H donne les constantes d'association correspondantes de $E^{-1}A^4B$ avec Ca^{2+} : $\log \beta([E^{-1}A^4B]_n, Ca)(OTf)_2 = 3.5$ ($n=1$), 6.3 ($n=2$), 7.9 ($n=3$) ± 0.3 . Le graphique de Job des données RMN 1H de titration de $E^{-1}A^4B$ par $Ca(OTf)_2$ montre deux complexes de stœchiométrie 3:1 et 1:1 dans l'acétonitrile à $25^\circ C$ (voir Figure III35).

La constante d'association de $Z^{-1}A^4B$ avec Ca^{2+} est $\log \beta((Z^{-1}A^4B, Ca)(OTf)_2) = 2.6 \pm 0.3$ à $25^\circ C$ dans l'acétonitrile, déterminée par les données de RMN 1H de titration de $Z^{-1}A^4B$ par $Ca(OTf)_2$ (voir Figure III36). Dans ce cas, un échange lent n'est pas observé à $-40^\circ C$, et les constantes d'association ne peuvent pas être directement déterminées comme dans le cas de la forme $E^{-1}A^4B$. La stœchiométrie 1:1 de $(Z^{-1}A^4B, Ca)(OTf)_2$ dans l'acétonitrile confirme le graphique de Job des données RMN 1H à $25^\circ C$ (voir Figure III37). Pour confirmer la complexation plus forte de Ca^{2+} à $E^{-1}A^4B$ comparée à $Z^{-1}A^4B$ dans les mêmes conditions, une expérience RMN 1H de compétition a été réalisée à $-40^\circ C$ dans une solution d'acétonitrile de $Ca(OTf)_2$, $E^{-1}A^4B$ et $Z^{-1}A^4B$ (10 mM chacun). Le spectre obtenu a été comparé à ceux obtenus avec $E^{-1}A^4B$ seul en présence de $Ca(OTf)_2$ (10 mM chacun dans l'acétonitrile; voir Figure III38). Les résultats montrent un changement dans les valeurs d'intégration relatives des signaux RMN 1H correspondant à la perte de 0.19 eq. de Ca^{2+} des complexes $(E^{-1}A^4B, Ca)(OTf)_2$ et $[(E^{-1}A^4B)_2, Ca](OTf)_2$, en raison de la complexation à $Z^{-1}A^4B$, qui est en accord avec les constantes de complexation calculées ci-dessus. La complexation de Ca^{2+} par $Z^{-1}A^4B$ se produit de manière bidentate, en accord avec les observations faites pour l'analogue $^1A^4C$ de l'hydrazone $^1A^4B$ (voir ci-dessous).

2.2 La séparation de phases photoinduite réversible avec l'hydrazone $E^{-1}A^4B$.

Il a été mentionné précédemment que $E^{-1}A^4B$ subit une photoisomérisation vers l'état métastable de configuration $Z^{-1}A^4B$, stabilisé par une liaison hydrogène intramoléculaire. Comme montré précédemment, l'association du calcium est plus faible avec $Z^{-1}A^4B$ que $E^{-1}A^4B$, ainsi lors de l'irradiation, la quantité de complexe $(E^{-1}A^4B, Ca)Cl_2$ diminue et les cations calcium sont libérés, restaurant ainsi leurs propriétés kosmotropiques et induisent une séparation de phases (Figure 6). Après quatre heures d'irradiation (voir la partie expérimentale, Chapitre VI, pour le protocole d'irradiation) d'une solution 3/2 acétonitrile/eau

de 355 mM de ${}^1\text{A}^4\text{B}$ et 305 mM de CaCl_2 dans un bain thermostaté à 25°C, 68% de $\text{E-}{}^1\text{A}^4\text{B}$ est isomérisé en $\text{Z-}{}^1\text{A}^4\text{B}$ et le mélange acétonitrile/eau se sépare en deux phases. La libération de 115 mM d'ions calcium libres en solution est calculée grâce aux quantités connues de $\text{E-}{}^1\text{A}^4\text{B}$ et $\text{Z-}{}^1\text{A}^4\text{B}$ présentes en solution (obtenues par intégration des signaux RMN ${}^1\text{H}$ correspondants), et à la constante d'association du calcium à $\text{E-}{}^1\text{A}^4\text{B}$ obtenue précédemment dans l'acétonitrile/eau et en considérant que la complexation de Ca^{2+} par $\text{Z-}{}^1\text{A}^4\text{B}$ est négligeable dans ces conditions. Les quantités de ${}^1\text{A}^4\text{B}$, de complexe ($\text{E-}{}^1\text{A}^4\text{B,CaCl}_2$) et de cations calcium dans chaque phase avant et après irradiation sont données dans le tableau 1. L'isomérisation de $\text{E-}{}^1\text{A}^4\text{B}$ a été suivie par ${}^1\text{H}$ RMN (Figure 11). Les compositions des phases séparées sont de 84% d'eau (en pourcentage molaire) (à la fois v/v et mol% sont utilisés) dans la phase aqueuse du bas et 57% d'acétonitrile pour la phase organique du haut. La séparation de phases est visible après une heure d'irradiation mais la différence dans la composition acétonitrile/eau des deux phases augmente après une plus longue irradiation.

	Avant irradiation	Après irradiation
$[{}^1\text{A}^4\text{B}]$ total (mM)	355	355
$[\text{Ca}^{2+}]$ total (mM)	305	305 (45 OPh, 540 APh)
$[\text{E-}{}^1\text{A}^4\text{B}]$ (mM)	355	115 (160 OPh, 60 APh)
$[\text{Z-}{}^1\text{A}^4\text{B}]$ (mM)	0	240 (440 OPh, 30 APh)
$[\text{E-}{}^1\text{A}^4\text{B}]$ libre (mM)	160	35
$[(\text{E-}{}^1\text{A}^4\text{B,Ca})\text{Cl}_2]$ (mM)	195	80
$[\text{Ca}^{2+}]$ libre (mM)	110	225
$[\text{Ca}^{2+}]$ -libéré (mM)		115

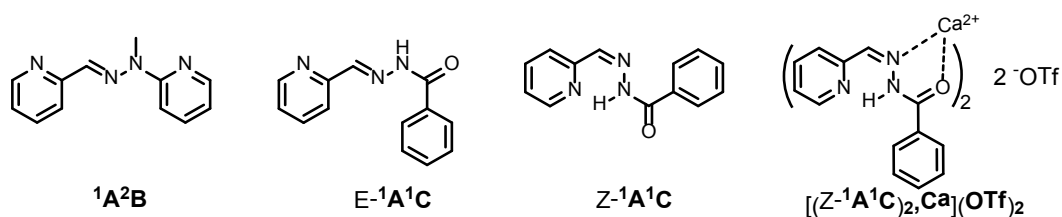
Tableau 1. Les concentrations de ${}^1\text{A}^4\text{B}$, du complexe ($\text{E-}{}^1\text{A}^4\text{B,CaCl}_2$) et des cations calcium avant et après irradiation (4 h) pour une simple phase initiale dans une solution acétonitrile/eau 3/2, calculées en utilisant les constantes de stabilité déterminées (voir le texte). Après la séparation de phases photoinduite, les deux phases ont la composition: 57% d'acétonitrile (la phase organique du haut) et 84% d'eau dans la phase aqueuse du bas (en pourcentage molaire). Les fractions totales sommées sur les deux phases sont 68% de $\text{Z-}{}^1\text{A}^4\text{B}$ et 32% de $\text{E-}{}^1\text{A}^4\text{B}$ en partie libre et en partie complexé par CaCl_2 . Les concentrations dans chaque phase (organique, OPh, et aqueuse, APh) sont aussi indiquées. Les quantités de calcium dans chaque phase sont déterminées par absorption atomique (valeurs entre parenthèses, deuxième ligne, $\pm 2\%$).

La réunification de phases est obtenue par conversion-retour de ${}^1\text{A}^4\text{B}$ de la configuration Z à E. Ainsi, en acidifiant le milieu par ajout d'acide chlorhydrique (solution > 37%, environ 2.5 eq. par rapport à $\text{E-}{}^1\text{A}^4\text{B}$ pour obtenir un pH de 1.0), la conversion-retour de $\text{Z-}{}^1\text{A}^4\text{B}$ à $\text{E-}{}^1\text{A}^4\text{B}$ se déroule en moins de 5 minutes, selon les résultats RMN ${}^1\text{H}$ à 25°C. Les deux phases sont alors toujours séparées en raison de la protonation de $\text{E-}{}^1\text{A}^4\text{B}$, lequel est incapable de lier

les ions Ca^{2+} . La basification suivante de la solution par addition de triéthylamine (1.1 eq. par rapport à l'acide chlorhydrique, pour restaurer le pH initial de 9.5), permet la régénération du complexe $(\text{E}^{-1}\text{A}^4\text{B}, \text{Ca})\text{Cl}_2$ en solution et produit ainsi une phase simple acétonitrile/eau. La solution nouvellement réunifiée est ré-irradiée pour induire à nouveau une séparation de phases, confirmant ainsi la réversibilité du processus.

L'utilisation de l'hydrazone N-méthyle $^1\text{A}^2\text{B}$ ne provoque pas la réunification des deux phases acétonitrile/eau séparées par le chlorure de calcium, soulignant l'importance de la liaison N-H acide et ionisable,^[16] qui renforce la densité électronique du site NH de l'azote dans $\text{E}^{-1}\text{A}^4\text{B}$. Alors que la présence du groupe méthyle de $^1\text{A}^2\text{B}$ conduit à une complexation plus faible des cations calcium (voir Figures III39 et III40).

Des expériences similaires ont été réalisées sur des mélanges acétonitrile/eau de phases séparées obtenues par addition d'autres chlorures de métaux alcalins et alcalino-terreux tels que LiCl , MgCl_2 , SrCl_2 , et BaCl_2 . Mais la coordination de $\text{E}^{-1}\text{A}^4\text{B}$ avec ces métaux dans le mélange 3/2 acétonitrile/eau est apparemment trop faible, car la réunification des phases n'est pas observée quand $\text{E}^{-1}\text{A}^4\text{B}$ est ajouté à des phases séparées par ces sels. Lors de l'addition de 1 eq. de LiCl , MgCl_2 ou BaCl_2 à $\text{E}^{-1}\text{A}^4\text{B}$ aucun déplacement des signaux en RMN ^1H n'est observé. La constante de stabilité du complexe $(\text{E}^{-1}\text{A}^4\text{B}, \text{Sr})\text{Cl}_2$ est d'environ $4.3 \pm 0.7 \text{ M}^{-1}$ à 25°C dans 3/2 acétonitrile/eau (v/v), déterminée par les données de spectroscopie UV-Vis de titration obtenues par addition progressive de SrCl_2 à $\text{E}^{-1}\text{A}^4\text{B}$ (voir Figure III41). La coordination de $\text{E}^{-1}\text{A}^4\text{B}$ aux cations des métaux de transition est bien plus forte, mais ces sels (par exemple ZnCl_2 , PbCl_2 ...) ne sont pas capables de générer des séparations de phases car ils sont solubles dans l'acétonitrile.



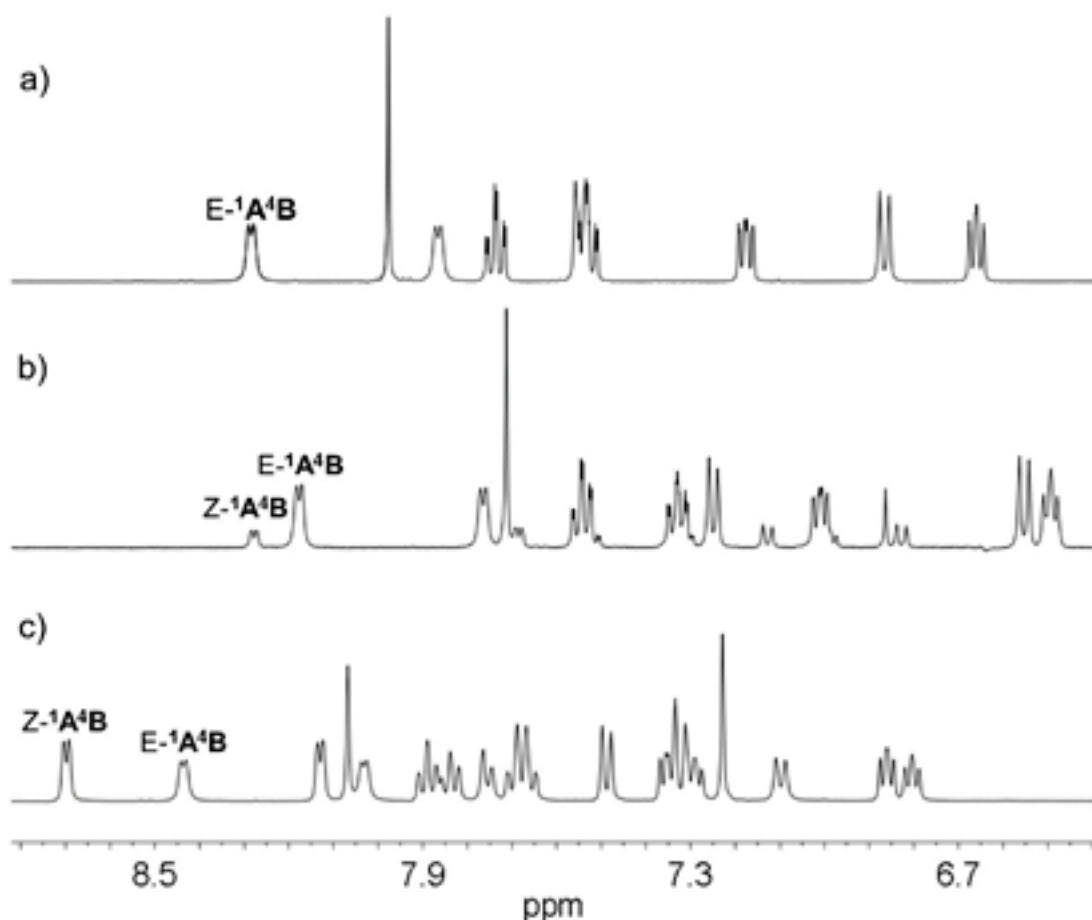


Figure 11. Les portions des protons aromatiques du spectre RMN ^1H 400 MHz de la solution de 355 mM de $E\text{-}^1\text{A}^4\text{B}$ et de 305 mM de CaCl_2 dans la solution 3/2 acétonitrile/eau avant l'irradiation (a), après l'irradiation dans les phases aqueuse (b) et organique (c).

2.3 L'association du calcium et la séparation de phases photoinduite par l'acylhydrazone $E\text{-}^1\text{A}^1\text{C}$.

Au vue de la similitude constitutionnelle des pyridyl-acylhydrazones avec les pyridylhydrazones et de leurs larges possibilités de variations structurales, et aussi à des fins de comparaison, des études ont aussi été réalisées avec l'acylhydrazone $E\text{-}^1\text{A}^1\text{C}$.

Isolement et structures des complexes de $E\text{-}^1\text{A}^1\text{C}$ et $Z\text{-}^1\text{A}^1\text{C}$ avec les cations calcium. Les structures moléculaires de l'état solide ont été déterminées par cristallographie des rayons X pour deux complexes de l'acylhydrazone $E\text{-}^1\text{A}^1\text{C}$. L'un d'eux est une association dimérique de deux complexes neutres 2:1 $E\text{-}^1\text{A}^1\text{C}:\text{Ca}^{2+}$ avec les ligands dans leurs formes ionisées sur le site N-H (voir plus loin Figure 20). L'autre est un complexe 2:1 $Z\text{-}^1\text{A}^1\text{C}:\text{Ca}^{2+}$, $[(Z\text{-}^1\text{A}^1\text{C})_2,\text{Ca}](\text{OTf})_2$, qui confirme dans ce cas l'association de Ca^{2+} par la forme Z du ligand. Il montre la formation d'un dimère entre deux ligands $Z\text{-}^1\text{A}^1\text{C}$ et deux anions triflates avec le cation Ca^{2+} qui lie chaque ligand d'une manière bidentate N,O. (Figure 12).

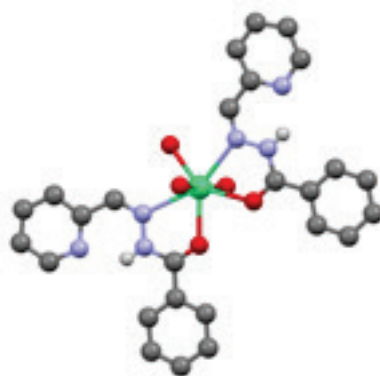


Figure 12. La structure moléculaire de l'état solide du complexe $[(Z-1A1C)_2,Ca](OTf)_2$. Les cristaux ont été obtenus par diffusion de vapeur de diisopropyle éther dans une solution de $Z-1A1C$ et $Ca(OTf)_2$ dans l'acétonitrile. Les ions triflate ont été omis par souci de clarté. (gris = carbone; blanc = hydrogène; bleu = azote; rouge = oxygène; vert = calcium).^[5]

Les constantes d'association de $E-1A1C$ et $Z-1A1C$ avec des cations calcium. Dans le but d'obtenir des informations sur la coordination des cations calcium par $E-1A1C$ et $Z-1A1C$, des expériences de spectroscopie RMN 1H ont été entreprises. La constante de stabilité du complexe $[(E-1A1C)_2,Ca]Cl_2$ dans 3/2 acétonitrile/eau est de $13.2 \pm 1.34 M^{-1}$ à $25^\circ C$, obtenue par les analyses de titration de $E-1A1C$ par $CaCl_2$ (Figure III42). La stœchiométrie 1:1 dans l'acétonitrile/eau est confirmée par la méthode de Job à $25^\circ C$ (Figure III43). La formation d'un complexe entre $Z-1A1C$ et $CaCl_2$ n'est pas observée dans ce mélange acétonitrile/eau par l'analyse des données de spectroscopie UV/Vis de la titration de $Z-1A1C$ par $CaCl_2$. Donc, comme pour $E-1A4B$ et $Z-1A4B$ ci-dessus, les constantes d'association et les stœchiométries des complexes de calcium de $E-1A1C$ et $Z-1A1C$ ont aussi été étudiées dans l'acétonitrile pur. Les constantes d'association de $E-1A1C$ et $Z-1A1C$ avec Ca^{2+} sont de $\log \beta([(E-1A1C)_n,Ca](OTf)_2) = 3.1$ ($n=1$), 6.4 ($n=2$) ± 0.3 et $\log \beta([(Z-1A1C)_n,Ca](OTf)_2) = 2.6$ ($n=1$), 5.0 ($n=2$) ± 0.3 , respectivement, déterminées par les données RMN 1H de titration de $1A1C$ par $Ca(OTf)_2$ à $25^\circ C$ dans l'acétonitrile (Figures III44 et III45). Dans ce cas, l'échange est plus rapide à l'échelle de temps de la RMN, et ainsi l'évaluation des constantes de stabilité est basée sur les déplacements de signaux spécifiques lors de l'addition de calcium et sur les expériences de compétition entre les deux formes (Figures III44-III46). La stœchiométrie 2:1 de $[(E-1A1C)_2,Ca](OTf)_2$ et $[(Z-1A1C)_2,Ca](OTf)_2$ dans l'acétonitrile est confirmée par la méthode de Job en utilisant les données de RMN 1H à $25^\circ C$ (Figures III47 et III48).

La séparation de phases photoinduite réversible avec l'acylhydrazone $1A1C$. La séparation de phases photoinduite a aussi été obtenue avec la pyridyl-acylhydrazone $E-1A1C$, comme pour $E-1A4B$ (voir ci-dessus), par conversion en la forme correspondante $Z-1A1C$. Cependant, une plus grande quantité de $E-1A1C$ (400 mM, 1.3 eq. par rapport à $CaCl_2$) est nécessaire pour réunifier les phases séparées par 305 mM de $CaCl_2$. Après 4 heures d'irradiation, 71%

de E-¹A¹C est isomérisé en Z-¹A¹C. Les compositions des deux phases sont de 85% d'eau pour la phase aqueuse et de 44% d'acétonitrile pour la phase organique, montrant une séparation de phases moins efficace que pour E-¹A⁴B, confirmée par la quantité de CaCl₂ mesurée dans chaque phase par absorption atomique (100 mM OPh, 455 mM APh, comparées avec les données de E-¹A⁴B dans le Tableau 1). Ce comportement peut être attribué à l'occurrence de la complexation de Ca²⁺ à Z-¹A¹C, comme vu à l'état solide (voir ci-dessous) et de l'interaction entre Z-¹A¹C et l'eau. En contraste avec le cas de Z-¹A⁴B, la réunification des phases a été obtenue après 48 heures à 40°C sans addition d'acide, par pur conversion-retour de Z-¹A¹C à E-¹A¹C. La conversion-retour de Z à E est ainsi plus facile avec les acylhydrazones qu'avec leurs analogues hydrazones, une propriété qui peut être très intéressante pour établir des cycles d'interconversion photo-thermique E-Z. La température de 40°C est suffisamment faible pour ne pas produire une réunification des deux phases par elle-même.

2.4 Couplage de séparation de phases photoinduite à la sélection de composants et l'adaptation constitutionnelle dans une bibliothèque dynamique d'imines.

La séparation de phases d'un mélange organo-aqueux acétonitrile/eau conduit à la formation de deux environnements de solvants distincts à partir d'un seul. Ces deux milieux diffèrent considérablement de la phase homogène dans leurs propriétés physico-chimiques, et promeuvent dans un système constitutionnel dynamique la formation des composants les plus adéquats dans leurs environnements respectifs. Ainsi, nous avons étendu l'étude précédente en couplant la séparation de phase photoinduite présentée à une BDC répondant à des environnements de solvants différents, dans le procédé présenté en Figure 13.

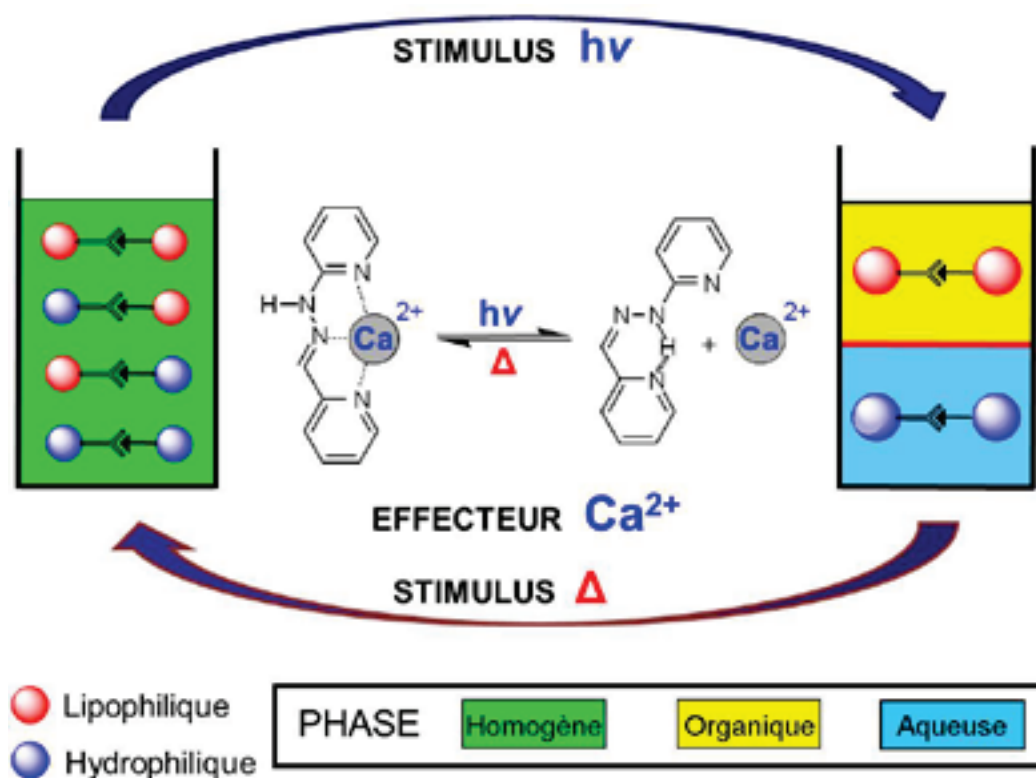


Figure 13. La représentation du couplage entre une BDC d'imines, dérivée d'amines et d'aldéhydes lipophiliques et hydrophiliques, à un cycle de séparation de phases réversible photo-thermoinduit. Le cycle comprend : (de gauche à droite) la photoisomérisation (stimulus $h\nu$) du ligand bis-pyridyl-hydrazone E en son isomère Z conduisant à une diminution de la quantité de complexe, induisant la libération de cations calcium libres en solution (effecteurs) dans la solution et à la séparation de phases simultanée, et (de droite à gauche) la conversion thermique (stimulus Δ) du retour de Z à E, causant la réunification des phases. La bibliothèque dynamique répond par une sélection réversible de composants et une adaptation à l'interconversion de phases simple/double. Dans un souci de clarté, les petites quantités de constituants amphiphiles distribués dans les deux phases n'ont pas été représentés dans les phases séparées (à droite). De la même façon, le ligand et les ions calcium libres ne sont pas montrés (au centre).

Une bibliothèque dynamique d'imines est formée de paires d'aldéhydes et d'amines hydrophiles et hydrophobes. Ainsi, les aldéhydes **4** et **5** réagissent avec les amines **6** et **7** pour former quatre imines **8-11** (Figure 14).^[11] Une solution équimolaire de 40 mM des composants **4-7** dans 3/2 acétonitrile/eau, avec 305 mM de CaCl_2 , produit une distribution d'imines, observée par RMN ^1H et quantifiée en intégrant les signaux des protons $-\text{CH}=\text{N}$ contre une référence externe. Les quatre imines possèdent des propriétés soit hydrophile-hydrophile (**8**), hydrophobe-hydrophobe (**11**) ou amphiphile (**9** et **10**). Le choix des aldéhydes et des amines est déterminé par le grand rendement de formation des salicylaldimines^[17] et leur stabilité envers l'irradiation.

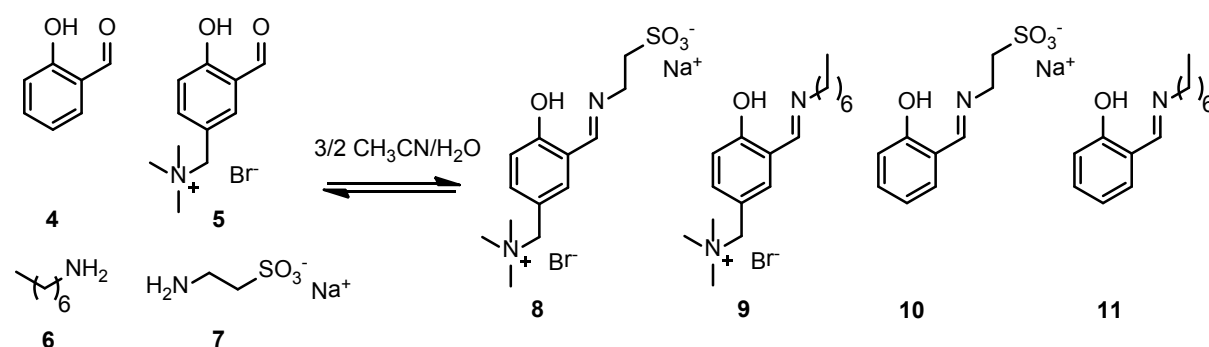


Figure 14. La BDC des constituants imines **8** (hydrophile-hydrophile), **11** (hydrophobe-hydrophobe) et **9** et **10** (amphiphiles), générées par la réaction des paires hydrophobe-hydrophile des salicyladéhydes **4** et **5** et des amines **6** et **7**.

Le dérivé du composant E-¹A⁴B deutéré en position α et 6 (voir partie expérimentale, Chapitre VI) a été préparé pour faciliter l'intégration des signaux RMN des protons CH=N qui sinon se superposent avec les signaux des protons de E-¹A⁴B. Dans 3/2 acétonitrile/eau en présence de (α-d,6-d)E-¹A⁴B (8.8 eq. par rapport aux composants de la bibliothèque, 355 mM) et CaCl₂ (7.7 eq. par rapport aux composants de la bibliothèque, 305 mM), 72% de constituants imines **8-11** ont été formés et 28% des aldéhydes et amines **4-7** restent à cause de l'hydrolyse. La bibliothèque présente une distribution de 20/18/26/36 % des constituants imines **8/9/10/11** respectivement (Figure 15).

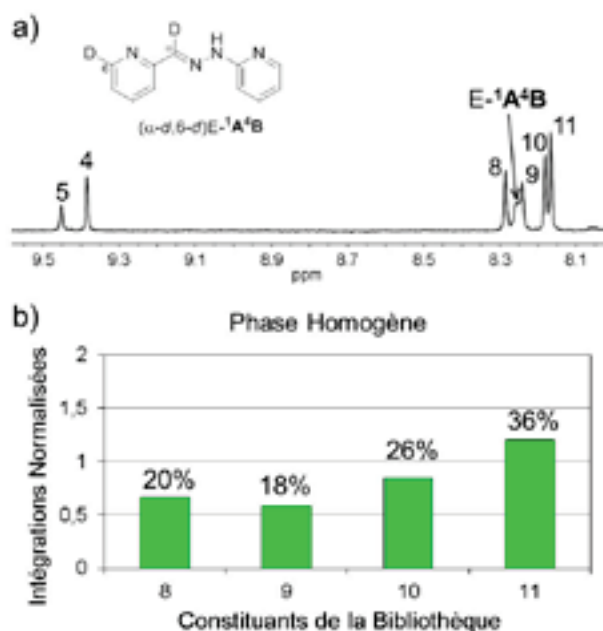


Figure 15. La distribution de la BDC d'imines **8-11** (40 mM chacun) dans la phase homogène 3/2 acétonitrile/eau en présence de 305 mM de CaCl₂. a) le spectre RMN ¹H 400 MHz du mélange: les signaux des protons -CH=N- des imines **8-11** dans la région 8.1-8.4 ppm; les signaux des protons -CHO de **4** et **5** n'ayant pas réagi entre 9.3 et 9.5 ppm. La flèche indique le signal des protons H₆

restant de E-¹A⁴B partiellement deutéré (voir partie expérimentale, Chapitre VI). b) Les quantités et les fractions des quatre imines différentes **8-11**, déterminées par intégration des signaux des protons -CH=N- correspondants contre une référence externe.

La séparation de phases a été réalisée en irradiant une solution de 355 mM de (α-d,6-d)E-¹A⁴B et de 305 mM de CaCl₂ en présence de 40 mM de chaque composants de la bibliothèque **4-7** durant 9 heures à 25°C, ce qui donne une conversion de 49% de E-¹A⁴B en Z-¹A⁴B, causant la libération de cations calcium dans la solution, comme montré ci-dessus. La composition des phases séparées obtenue possède la même composition en acétonitrile et en eau en présence et en absence de la bibliothèque après 4 heures d'irradiation. Donc, un plus long temps d'irradiation est nécessaire en présence de la bibliothèque pour obtenir la même composition des deux phases séparées.

La séparation de phases conduit à une réorganisation de la bibliothèque dynamique pour promouvoir l'imine bis-hydrophile **8** dans la phase aqueuse et l'imine bis-lipophile **11** dans la phase organique. La distribution obtenue est de 0/0/10/90% dans la phase organique et de 70/27/3/0% dans la phase aqueuse pour les imines **8/9/10/11** respectivement (Figure 16). La fraction totale (sommée sur les deux phases) s'élève à 30% de **8** et à 52% de **11**, comparé au 20% de **8** et au 37% de **11** dans la phase homogène de départ. Ces pourcentages indiquent une amplification totale de **8** et de **11** sur la séparation de phases photoinduite et présentent une adaptation du système à la création de deux milieux séparés. On peut noter que l'hydrolyse est plus élevée après la séparation de phases, ce qui réduit la quantité totale de constituants imines dans la bibliothèque (28% d'hydrolyse avant la séparation de phases et 37% d'hydrolyse après). Pour réduire l'hydrolyse, les expériences décrites ici ont été réalisées à la concentration la plus élevée en constituants qui peut être utilisée (40 mM). Des concentrations plus élevées de la bibliothèque causent une séparation de phases due à la charge des composés. La distribution de la bibliothèque dans les deux phases dépend du contenu en acétonitrile et en eau dans chaque phase, et est modifiée par un changement de ces contenus.

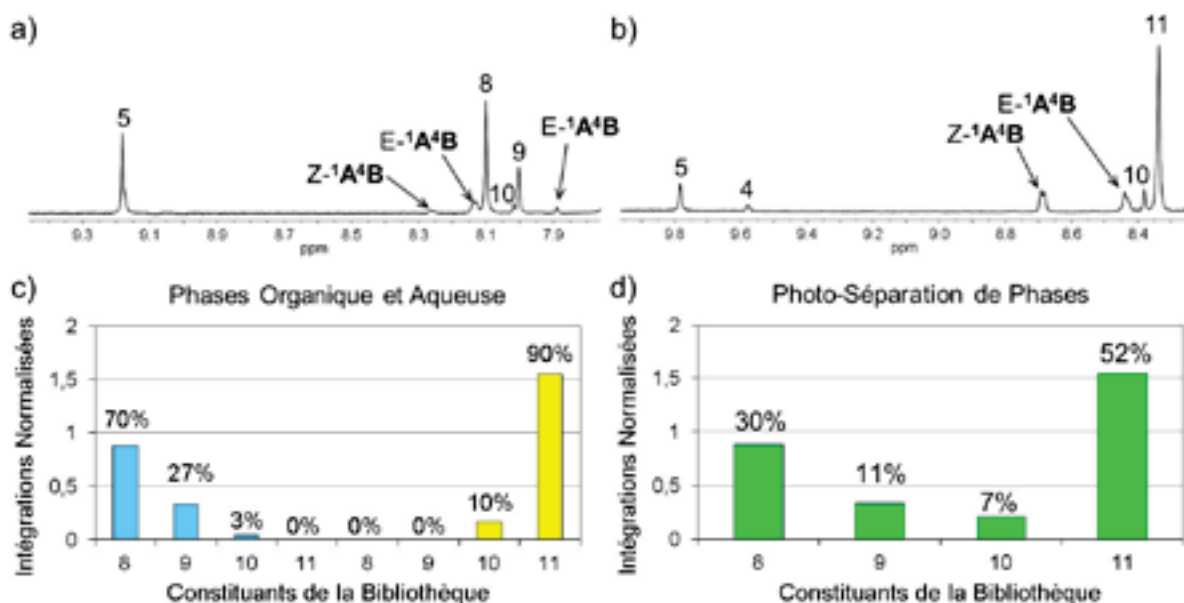


Figure 16. La distribution de la BDC d'imines **8-11** (40 mM chacun) après la séparation de phase de la solution 3/2 acétonitrile/eau par la lumière en un système biphasique. (*en haut*) Le spectre RMN ¹H 400 MHz de la phase aqueuse (a) et de la phase organique (b); les signaux des protons -CH=N- et -CHO dans les régions 8.0-8.5 et 9.1-9.8 ppm respectivement. (*au milieu*) (c) Les distributions des quatre différentes imines dans les phases respectives, aqueuse (bleu, à *gauche*) et organique (jaune, à *droite*), déterminé par l'intégration des signaux des protons correspondants -CH=N- contre une référence externe. (d) Les quantités intégrées et les fractions des quatre imines différentes **8-11** sommées sur les deux phases.

La réunification des phases est obtenue par la suite par conversion-retour de Z-¹A⁴B à E-¹A⁴B. D'abord, par l'addition d'acide chlorhydrique (solution >37%, environ 2.5 eq. par rapport à la quantité de E-¹A⁴B pour obtenir un pH d'environ 1.0) dans le mélange biphasique acétonitrile/eau à 25°C, Z-¹A⁴B est converti en E-¹A⁴B dans sa forme protonée. Dans ce milieu acide, la bibliothèque d'imines est totalement hydrolysée. Ensuite, la basification du mélange biphasique avec la triéthylamine (1.1 eq. par rapport à l'acide hydrochlorique, pour rétablir le pH initial) conduit à la restauration de la phase simple, comme au départ, avec une distribution de 24/19/27/29 % de **8/9/10/11** respectivement. La quantité d'espèces chargées dans la solution augmente par l'addition d'acide et de base, conduisant à un léger changement dans la distribution d'imines. Le procédé entier est répété sur la même solution, soulignant sa réversibilité. Au fur et à mesure des cycles, le contenu en sels change, limitant donc le nombre de cycles.

2.5 RDCs par une commutation photoinduite entre un réseau 2D (carré) et 3D (prisme)

La grande majorité des analyses et des applications concerne des réseaux à deux dimensions décrits dans le chapitre précédent. Cependant, l'illustration expérimentale de réseaux à trois dimensions est incarnée dans un système de CDC sujet à la distribution entre deux phases, quand une seule phase homogène est séparée en deux phases. Le processus subi par le système peut être représenté par la structure d'un RDC. Les quatre constituants dans la phase homogène seule définissent un carré, qui se découpe pour un système de deux phases séparées en deux carrés dont les coins sont connectés à travers l'interface, définissant ainsi un cube. Le RDC se transforme d'un carré 2D en un cube 3D (Figure 17). Les côtés du cube entre deux phases connectent les constituants identiques distribués dans les deux phases. Les diagonales à travers les deux phases connectent les agonistes entre les deux phases, en particulier les deux agonistes qui sont amplifiés lors de la séparation de phases et qui représentent les constituants les plus adaptés dans chaque phase. Donc, la génération d'un constituant adapté dans une phase est liée à celle d'un constituant adapté lui-aussi dans une autre phase, chacun occupant sa niche environnementale.

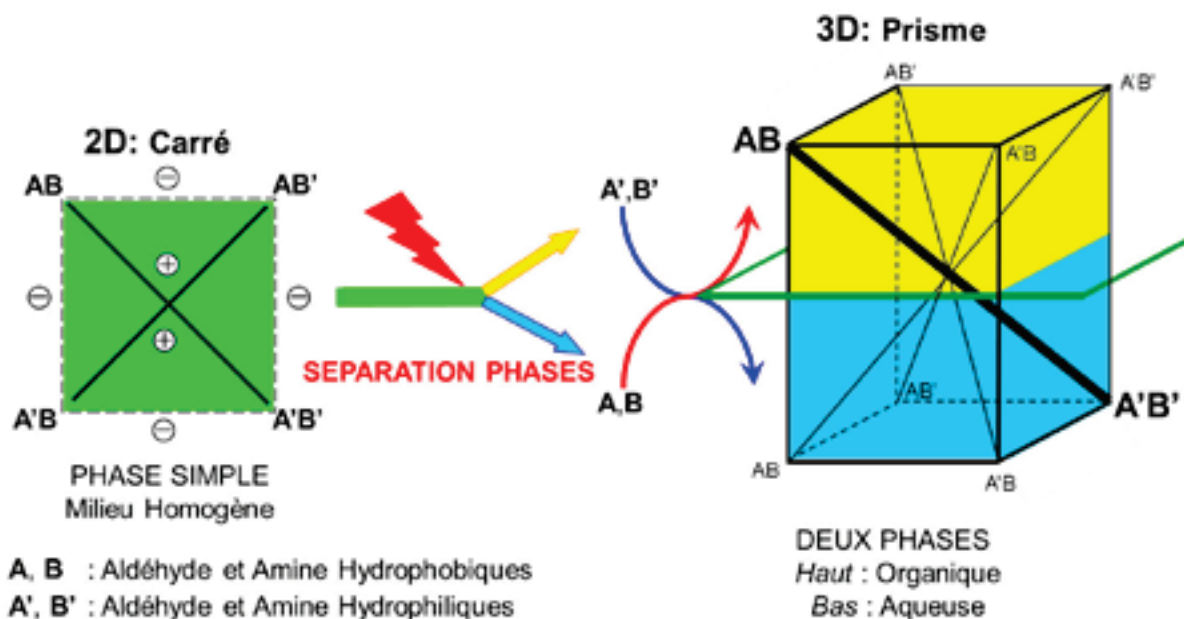


Figure 17. La division d'un RDC 2D (carré) en 3D (prisme) par séparation de phases liquide-liquide photoinduite et le transfert de phases des constituants AB , $A'B'$, $A'B$ et AB' à travers l'interface (la ligne verte) avec adaptation à chaque phase par échange de composés. Les diagonales du prisme lient les constituants agonistes (+), les côtés lient les constituants antagonistes (-) à travers l'interface. Les relations 2D sont conservées dans chaque phase.

Ces changements de phases induisent une modulation de la constitution chimique qui peut être liée à l'évolution sélective de molécules biologiques intéressantes, qui adaptent leurs constitutions à des niches environnementales spécifiquement interconnectées dans des conditions prébiotiques.

Pour conclure, les résultats décrits ici présentent un système montrant une modulation réversible d'un mélange de liquides entre des états de phases simple et double et démontrent un couplage à une bibliothèque constitutionnelle dynamique par une combinaison de procédés photochimiques et thermiques. Ils conduisent à plusieurs conclusions.

-La photoirradiation de la solution de phase simple de l'hydrazone $E-{}^1A^4B$ photocommutable et de chlorure de calcium dans l'acétonitrile/eau provoque l'isomérisation de $E-{}^1A^4B$ en $Z-{}^1A^4B$ et cause une séparation de phases photoinduite, résultant d'une augmentation de concentration en cations calciums libres en solution, en raison d'une coordination plus faible de ces cations à $Z-{}^1A^4B$. Le seuil ionique de la concentration en calcium est visible à l'échelle macroscopique par une séparation de la phase acétonitrile/eau (Figure 6).

-La séparation de phases est réversible et peut être répétée. La solution biphasique acétonitrile/eau photoobtenue est réunifiée par conversion-retour de $Z-{}^1A^4B$ à $E-{}^1A^4B$, en présence d'acide. Une basification ultérieure restaure la phase simple initiale.

-Les acylhydrazones comme ${}^1A^1C$ donnent des conversions similaires et, en principe, donnent accès à une large variété de ligands spécifiquement modifiés.

-Le processus global consiste en un cycle photo-thermique, où un état photoinduit hors-équilibre, à la fois au niveau moléculaire (la forme métastable Z) et macroscopique, est restauré en un équilibre thermodynamique par un procédé thermique (ceci est le cas pour l'acylhydrazone $E-{}^1A^1C/Z-{}^1A^1C$ et aidé pour la catalyse acide pour l'analogue pyridyl $E-{}^1A^4B/Z-{}^1A^4B$).

-Le cycle de séparation de phases réversible peut être couplé à une BDC d'imines permettant la photomodulation de l'expression et de la distribution de différents constituants d'une bibliothèque, avec amplification des constituants les plus adéquats par rapport aux phases spécifiques et restauration de la bibliothèque initiale par réunification des phases. Le système montre donc une adaptation par amplification du constituant le plus adéquat par sélection de composés (Figure 13).

-Le comportement du système couplé décrit ici peut être représenté avec la structure d'un réseau constitutionnel dynamique par une commutation photoinduite entre un réseau 2D (carré) et 3D (prisme) (Figure 17).

-Les changements photoinduits dans l'environnement décrit ci-dessus peuvent être considérés comme un système de membrane liquide photocommutable où la phase organique représente la membrane. Les échanges ont lieu à l'interface conduisant à une redistribution de la BDC d'imines. Ce processus peut en principe être appliqué à un système de transport à trois phases, où la séparation de phases établit un état hors-équilibre photoinduit pour conduire une substance à travers la membrane, éventuellement par un mécanisme avec un transporteur.^[18] Un tel système de transport pourrait avoir une caractéristique importante pour créer un potentiel par un stimulus propre, la lumière, en agissant par une séparation de phases macroscopique.

3. Photoéjection de cations réversible avec reprotonation concomitante du ligand pyridyl-acylhydrazone/ Photomodulation du pH

Les processus de relais de protons et de cascades de commutations réversibles sous l'action de stimuli externes sont omniprésents dans les systèmes biologiques^[19] parce qu'ils jouent un rôle crucial dans de nombreux procédés comme dans la réplication virale,^[20] la photosynthèse,^[21] le transport de cations métalliques^[22] et la catalyse enzymatique.^[23] Ils sont aussi de constantes sources d'inspiration pour la création de procédés qui miment leurs fonctions.^[24]

Nous montrons ici que l'irradiation d'un complexe neutre $[(E^{-1}A^1C)_2, Zn^{2+}]$ formé entre la pyridyl-acylhydrazone $E^{-1}A^1C$ et le triflate de zinc en présence d'une base conduit réversiblement à la photoéjection des cations zinc en raison de l'isomérisation de $E^{-1}A^1C$ en $Z^{-1}A^1C$ concomitante à la reprotonation du ligand $E^{-1}A^1C$ en solution. Ce relais de protons induit une photomodulation réversible du pH liée à la différence de pKa entre les isomères $E^{-1}A^1C$ et $Z^{-1}A^1C$. De plus, cette reprotonation concomitante à l'isomérisation de $E^{-1}A^1C$ a été corrélée à la génération d'un signal coloré lors de la photoéjection des cations zinc par la formation d'un complexe coloré avec le ligand ${}^6A^2B$ présent dans la solution.

3.1 Photoéjection de cations réversible avec reprotonation concomitante du ligand pyridyl-acylhydrazone $E^{-1}A^1C$

L'isomérisation de complexes de l'acylhydrazone $E^{-1}A^1C$. L'irradiation d'une solution contenant des complexes d'acylhydrazones $E^{-1}A^1C$ avec des cations métalliques montre la

possibilité de les photolibérer. Ce fait a déjà été mis en évidence avec les cations potassium et calcium dans les paragraphes précédents. Nous avons découvert que d'autres cations peuvent être photolibérés quantitativement, comme les cations métalliques ($M^{II} = Zn^{II}, Hg^{II}, Cd^{II}, Pb^{II}, \dots$) bien qu'ils forment des complexes plus stables avec les pyridyl-acylhydrazones (ces métaux ne sont pas photolibérés en solution au sens strict du terme car ils se lient à la forme $Z^{-1}A^1C$). La réversibilité de la photolibération des cations a été obtenue par chauffage pour observer la conversion-retour de $Z^{-1}A^1C$ à $E^{-1}A^1C$.

Cette photolibération des cations des métaux de transition (notés M^{II} ci-dessous) ne fonctionne pas avec la pyridyl-hydrazone $E^{-1}A^4B$. En effet, l'isomérisation de l'hydrazone $E^{-1}A^4B$ n'est pas observée lors de l'irradiation de complexes $[E^{-1}A^4B_n, M^{II}]OTf_2$ avec $n = 1$ ou 2 , certainement à cause de la plus grande stabilité de ces complexes.

L'isomérisation de complexes neutres de l'acylhydrazone $E^{-1}A^1C$. Afin d'analyser complètement ce processus de photoéjection de cations, celui-ci a été étudié sur des complexes neutres afin de coupler la libération du cation à la reprotonation concomitante du ligand avec des protons présents en solution (Figure 18).

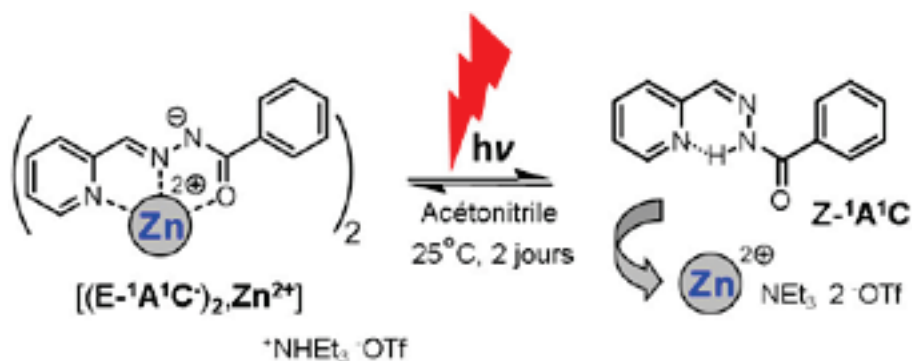


Figure 18. La photoisomérisation du ligand $E^{-1}A^1C$ dans l'unité complexe neutre $[(E^{-1}A^1C^-)_2, Zn^{2+}]$, en isomère $Z^{-1}A^1C$, avec reprotonation concomitante grâce aux protons présents en solution et libération de cations zinc en solution. L'isomérisation thermique retour restaure le complexe neutre.

Quand une solution d'acylhydrazone $E^{-1}A^1C$ est traitée en milieu 10 mM acétonitrile/eau 9/1 avec 0.5 eq. de $Zn(OTf)_2$ et 1 eq. de triéthylamine, une coloration jaune intense est observée à $25^\circ C$. La formation d'un complexe neutre 2:1 entre deux ligands $E^{-1}A^1C$ déprotonés et un cation zinc est observée en RMN 1H (Figure 19). Des cristaux de ce complexe ont été obtenus par lente évaporation du solvant acétonitrile. La structure moléculaire obtenue par rayons X est décrite dans la littérature^[25] et confirme la formation du complexe neutre $[(E^{-1}A^1C^-)_2, Zn^{2+}]$. La structure moléculaire de l'état solide montre un complexe 2:1 neutre avec deux ligands $E^{-1}A^1C$ dans leur forme ionisée $E^{-1}A^1C^-$ sur le site N-H. Cette solution contenant le complexe neutre est ensuite irradiée pendant une heure à $25^\circ C$. L'isomérisation

quantitative du ligand $E^{-1}A^1C$ en $Z^{-1}A^1C$ est observée par RMN 1H (Figure 19). Et ainsi, le ligand $E^{-1}A^1C$ s'est reprotéiné concomitamment à son isomérisation (Figure 18). Il est à noter que l'isomère $Z^{-1}A^1C$ ne se coordine pas aux cations zinc en raison de la présence de la triéthylamine, et que les cations zinc sont libérés en solution.

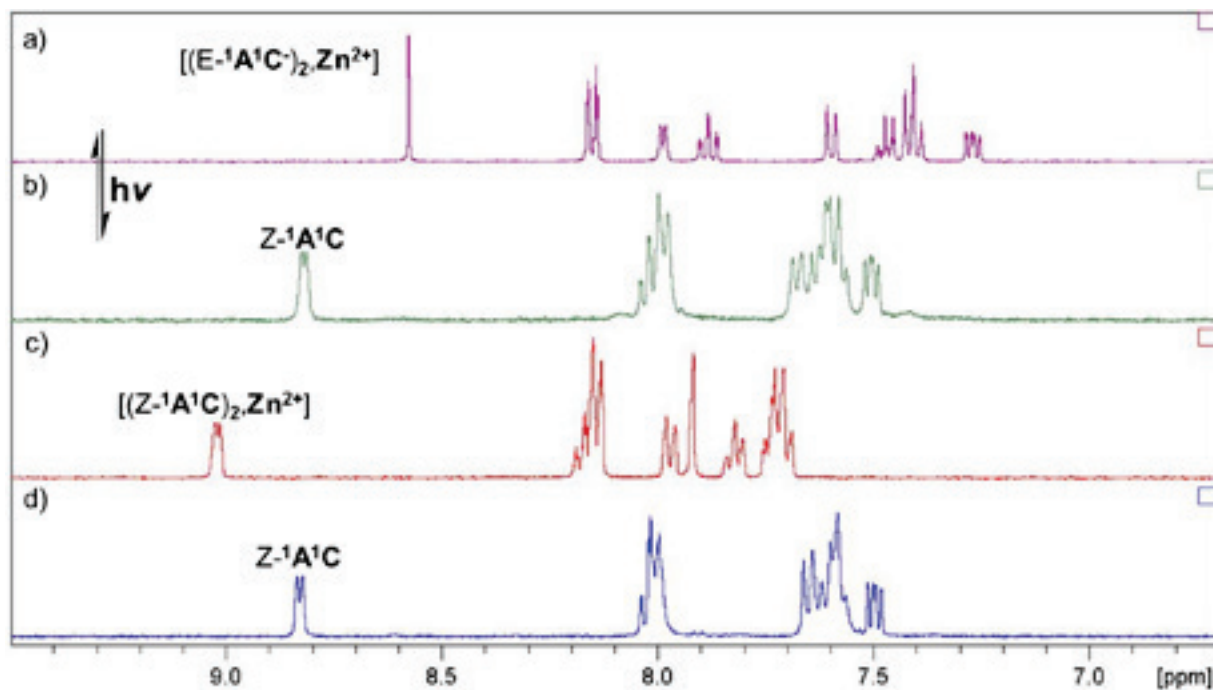


Figure 19. Les portions des spectres RMN 1H 400 MHz de la solution de $E^{-1}A^1C$, de triéthylamine et 0.5 eq. de $Zn(OTf)_2$ (10 mM dans la solution acétonitrile/eau 9/1) avant (a) et après irradiation (b), montrant la formation de $Z^{-1}A^1C$ par la superposition des signaux avec le spectre (d) de $Z^{-1}A^1C$ et non de $[(Z^{-1}A^1C)_2, Zn^{2+}]$ (c).

Pour valider ce résultat, le complexe neutre $[(E^{-1}A^1C^-)_2, Zn^{2+}]$ a été isolé et irradié en solution 10 mM acétonitrile/eau 9/1 pendant une heure. Aucun changement n'est observé par RMN 1H . L'isomérisation du ligand $E^{-1}A^1C^-$ déprotoné n'est pas observée car l'absence de l'hydrogène de la liaison N-H empêche la formation de la liaison hydrogène intramoléculaire stabilisante dans l'isomère $Z^{-1}A^1C$. Après l'ajout de chlorure de triméthylammonium (1 eq.) et une heure d'irradiation à 25°C, l'isomérisation de $E^{-1}A^1C$ en $Z^{-1}A^1C$ est observée par RMN 1H , prouvant que les protons du sel d'ammonium ajouté en solution ont protoné le ligand $E^{-1}A^1C^-$ du complexe $[(E^{-1}A^1C^-)_2, Zn^{2+}]$, et que l'irradiation a isomérisé $E^{-1}A^1C$ en $Z^{-1}A^1C$. De plus un déplacement vers les champs forts des signaux des protons de la triméthylamine est observé, confirmant la déprotonation de cette amine et ainsi la protonation concomitante du ligand $E^{-1}A^1C^-$. Il est à noter que ce procédé fonctionne aussi dans l'acétonitrile pur bien que le complexe neutre $[(E^{-1}A^1C^-)_2, Zn^{2+}]$ n'y soit pas totalement soluble. L'irradiation de la suspension redissout le précipité de $[(E^{-1}A^1C^-)_2, Zn^{2+}]$ par l'isomérisation de $E^{-1}A^1C$.

La réversibilité du processus a été obtenue à 25°C après 2 jours. La conversion retour de E-¹A¹C à Z-¹A¹C est observée par RMN ¹H par la déprotonation du complexe [(E-¹A¹C)₂,Zn²⁺] pour former le complexe neutre [(E-¹A¹C⁻)₂,Zn²⁺].

Les autres métaux testés, à savoir les cations Mg^{II}, Ca^{II}, Sr^{II}, Ba^{II}, Cd^{II} (notés M^{II} ci-dessous) ont tous permis l'isomérisation de E-¹A¹C avec reprotonation concomitante du complexe neutre [(E-¹A¹C⁻)₂,M²⁺].

Séparation de deux phases acétonitrile/eau. Par analogie avec la partie 2 ci-dessus et afin de visualiser à l'échelle macroscopique la photoéjection des cations dans le milieu avec reprotonation concomitante du ligand, le système a été testé en présence de CaCl₂ dans un mélange binaire acétonitrile/eau à des concentrations plus élevées. Lorsque CaCl₂ (305 mM) est mélangé à E-¹A¹C (400 mM) dans une solution 3/2 acétonitrile/eau, une seule phase homogène est obtenue. L'ajout de triéthylamine (305 mM) provoque la précipitation du complexe neutre [(E-¹A¹C⁻)₂,Ca²⁺] (caractérisé par cristallographie des rayons X, Figure 20). La solution contient alors deux phases, l'une solide et l'autre liquide. Après une heure d'irradiation, le solide a disparu, les deux phases acétonitrile et eau se sont séparées et la formation d'environ 60% de l'isomère Z-¹A¹C est vérifiée par RMN ¹H. Le contenu de chaque phase est de 85% d'eau dans la phase aqueuse et de 36% d'acétonitrile dans la phase organique, ce qui est une moins bonne séparation de phases que celle obtenue avec E-¹A¹C en absence de base (voir la partie 2). L'explication est sans doute à trouver par la moins bonne conversion de E-¹A¹C en Z-¹A¹C (71% dans la partie 2 contre 60% de Z-¹A¹C ici) à cause de la stabilisation de E-¹A¹C dans le précipité [(E-¹A¹C⁻)₂,Ca²⁺]. La réunification des phases est observée après une journée à 25°C, ce qui est plus rapide que la réunification de phases obtenue avec E-¹A¹C en absence de base, et est expliqué par la quantité plus faible de Z-¹A¹C à convertir en E-¹A¹C pour revenir au mélange initiale.

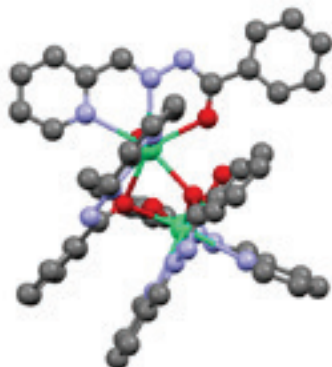


Figure 20. La structure moléculaire de l'état solide du complexe dimérique de (E-¹A¹C⁻)₂,Ca,(H₂O)₂. Les protons sont omis par souci de clarté. Les cristaux ont été obtenus par diffusion de vapeur de diisopropyle éther dans une solution de E-¹A¹C, de triéthylamine et de triflate de calcium dans l'acétonitrile. (gris = carbone; bleu = azote; vert = calcium; rouge = oxygène).

3.2 Photomodulation du pH

Le processus d'isomérisation avec reprotonation concomitante de l'acylhydrazone E-¹A¹C offre la possibilité d'agir sur le pH d'une solution par la lumière.^[26] De nombreux exemples de sauts irréversibles de concentrations en protons résultent de la photolyse de l'ortho-nitrobenzaldéhyde transformé en cage à protons.^[27] Dans le cas de l'acylhydrazone ¹A¹C, l'acidité de la forme Z-¹A¹C est diminuée par la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre la partie pyridine et la liaison N-H, alors que dans l'isomère E-¹A¹C cette liaison hydrogène n'existe pas et l'acidité intrinsèque de l'hydrogène de la liaison N-H est restaurée. La réversibilité de l'isomérisation E/Z entre E-¹A¹C et Z-¹A¹C permet d'induire des variations réversibles de pH.

Etude de la photomodulation du pH. L'étude a été réalisée dans un mélange méthanol/eau afin de ne pas provoquer de séparation de phases. Dans une solution 3/2 méthanol/eau, CaCl₂ (305 mM) est mélangé à E-¹A¹C (400 mM) et à la triéthylamine (305 mM). Un solide précipite, il s'agit du complexe neutre [(E-¹A¹C)₂,Ca²⁺]. Le pH de la suspension est de 9,4. Le système est ainsi biphasique, avec une phase liquide et une phase solide. Après quatre heures d'irradiation, le pH mesuré est de 10,9. Une augmentation de pH de 1,6 unités est notée en raison de la diminution de la quantité de protons en solution qui ont réagi sur le ligand E-¹A¹C et l'ont reprotonés. Cette expérience a été aussi réalisée dans un mélange 9/1 méthanol/eau où le complexe neutre [(E-¹A¹C)₂,Ca²⁺] ne précipite pas, la variation de pH alors obtenue est de 1,1 unités.

Il est à noter qu'une très faible variation de pH (0,2 unité) est obtenue par l'isomérisation de l'acylhydrazone E-¹A¹C en Z-¹A¹C seule dans une solution 400 mM 3/2 méthanol/eau.

Réversibilité. L'isomérisation retour de Z-¹A¹C à E-¹A¹C est observée après 12 heures à 80°C et permet la régénération du complexe [(E-¹A¹C)₂,Ca²⁺], et ainsi, restaure le pH initial. La solution obtenue est irradiée de nouveau pour réobtenir une augmentation du pH, confirmant ainsi la réversibilité du processus.

Photomodulation du pH en présence d'un indicateur coloré. Les variations de pH ont pu être mises en évidence visuellement par l'ajout d'un indicateur coloré : la thymolphtaléine (Figure 21). Sa zone de virage se situe entre pH 9,3 et pH 10,5. Elle est incolore en milieu acide et bleue en milieu basique. Lorsque CaCl₂ (305 mM) est mélangé à E-¹A¹C (400 mM) et à la triéthylamine (305 mM) dans une solution 3/2 méthanol/eau avec quelques milligrammes de thymolphtaléine, la solution est incolore et un solide jaune de [(E-¹A¹C)₂,Ca²⁺] précipite. Après 4 heures d'irradiation, le précipité a disparu et la solution est devenue bleue à cause d'une diminution de la quantité de protons en solution (une augmentation de pH) qui permet

de passer dans la zone de prédominance de la forme basique de la thymolphtaléine. Après deux jours à 25°C, le complexe neutre re-précipite et la solution redevient incolore en raison de la conversion-retour de Z-¹A¹C à E-¹A¹C et de la diminution du pH de la solution. Une nouvelle irradiation du mélange rétablit la coloration bleue et à la dissolution du solide, montrant la réversibilité du système.

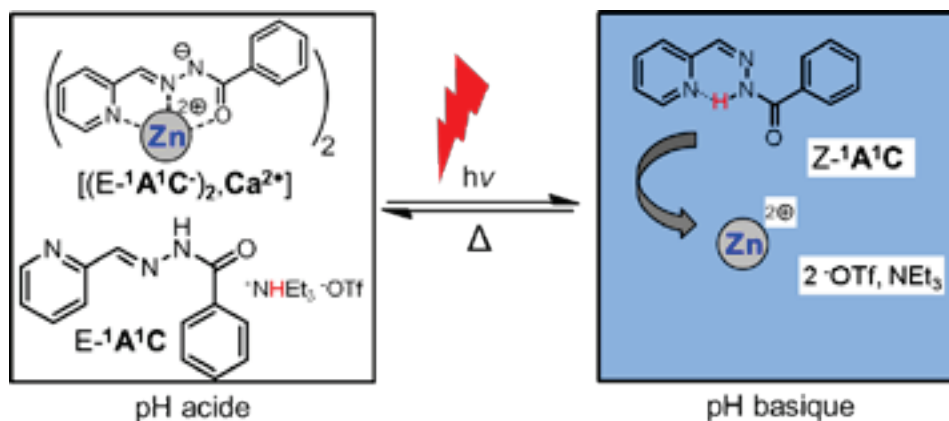


Figure 21. La représentation schématique d'un cycle photo-thermique, où la reprotonation et l'isomérisation du ligand E-¹A¹C en Z-¹A¹C dans le complexe [(E-¹A¹C)₂,Ca²⁺] induit une augmentation du pH de la solution, visible par le signal optique de la thymolphtaléine (le proton échangé est représenté en rouge).

Ces expériences ont aussi été réalisées sur des acylhydrazones E-¹A⁶C et E-¹A⁴C dont le fragment benzhydrazone est substitué avec des groupements para-nitro (E-¹A⁶C) et para-diméthylamine (E-¹A⁴C) afin de diminuer et d'augmenter respectivement la force de leurs interactions avec les cations métalliques. Cependant, l'isomérisation du ligand dans ces conditions en présence de cations calcium et de base n'est pas observée quantitativement.

Pour conclure, ces expériences permettent de coupler, dans un cycle photo-thermique, un seuil de pH à un signal optique grâce à la concordance de la variation de pH (d'environ 1,6 unités) photoinduite par l'isomérisation du ligand E-¹A¹C en Z-¹A¹C dans le complexe [(E-¹A¹C)₂,Ca²⁺] avec la zone de virage de la thymolphtaléine. Le seuil de pH photoinduit est alors visible à l'échelle macroscopique par le changement de couleur de la solution.

3.3 Photo-échange de ligands

L'isomérisation du complexe [(E-¹A¹C)₂,Zn²⁺] concomitante à sa reprotonation offre la possibilité de réaliser un photo-échange^[28] entre les ligands E-¹A¹C et ¹A²B dans leurs complexations aux cations zinc (Figure 22). En effet, une différence importante entre les ligands E-¹A¹C et ¹A²B est la présence de l'hydrogène ionisable sur le site -N- de

l'acylhydrazone ${}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ dont la déprotonation devrait conduire à un complexe de zinc plus stable qu'avec ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, et dont la formation d'une liaison hydrogène dans $\mathbf{Z}-{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ rend celui-ci bidentate, et moins bon coordinant que le tridentate ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$. Ainsi, lorsque le ligand ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ est ajouté au mélange de $\mathbf{E}-{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, de triéthylamine (10 mM chacun) et de triflate de zinc (5 mM), seul le complexe le plus stable $[(\mathbf{E}-{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}^-)_2, \mathbf{Zn}^{2+}]$ est formé et le ligand ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ est libre en solution. Après une heure d'irradiation, l'isomérisation quantitative de $\mathbf{E}-{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ en $\mathbf{Z}-{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ (voir partie 3.1) est obtenue et les cations zinc se coordinent aux ligands ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ pour former quantitativement le complexe $({}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}_2, \mathbf{Zn})$ laissant $\mathbf{Z}-{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ libre en solution. En absence de base triéthylamine dans la solution, cet échange de ligand n'est pas observé.

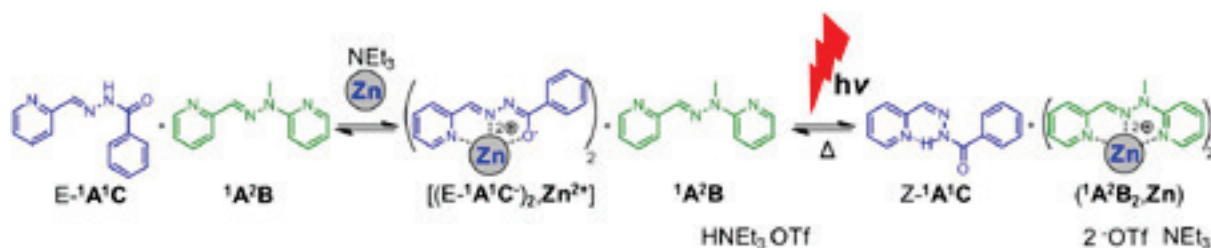


Figure 22. La cascade de commutation obtenue par le photo-échange de ligands, depuis la formation du complexe neutre $[(\mathbf{E}-{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}^-)_2, \mathbf{Zn}^{2+}]$, jusqu'à l'isomérisation de $\mathbf{E}-{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ en $\mathbf{Z}-{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ induisant le changement de ligand des cations zinc de $\mathbf{E}-{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}^-$ à ${}^1\mathbf{A}^2\mathbf{B}$.

Afin de générer un signal visuel lors de la photoéjection des cations zinc et de l'échange des ligands, nous avons travaillé avec le ligand diméthylaminoquinoliny-hydrazone ${}^6\mathbf{A}^2\mathbf{B}$. Ce ligand présente la particularité de prendre une coloration rouge lors de sa complexation avec des cations zinc et d'être fluorescent. Ainsi, lorsque le ligand ${}^6\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ est ajouté au mélange de $\mathbf{E}-{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, de triéthylamine (10 mM chacun dans l'acétonitrile) et de triflate de zinc (5 mM), une solution de couleur orange est obtenue correspondant à la formation du complexe neutre $[(\mathbf{E}-{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}^-)_2, \mathbf{Zn}^{2+}]$. Après une heure d'irradiation à 25°C , la solution prend une couleur rouge grâce à la formation du complexe $({}^6\mathbf{A}^2\mathbf{B}_2, \mathbf{Zn})$ venant de la reprotonation de $\mathbf{E}-{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ et de son isomérisation en ligand bidentate $\mathbf{Z}-{}^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ (Figure 23). Ce procédé est réversible par chauffage à 80°C pendant 12 heures.

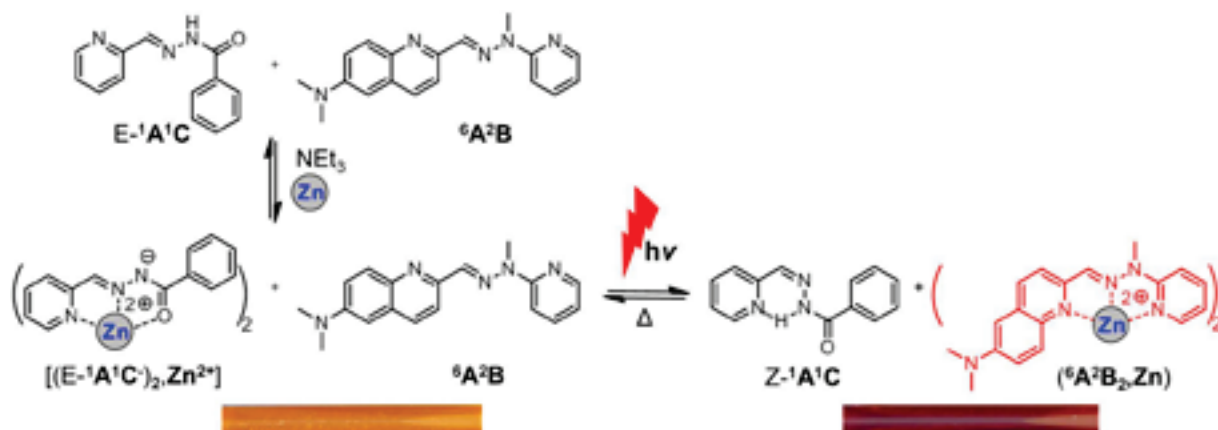


Figure 23. La représentation de l'équilibre qui se met en place lors du mélange de E-¹A¹C, ⁶A²B, de la triéthylamine (10 mM chacun) et de triflate de zinc (5 mM) (à gauche) caractérisé par la formation majoritaire du complexe neutre [(E-¹A¹C)₂, Zn²⁺]. Et (à droite) son évolution lors de l'irradiation de la solution pendant une heure à 25°C, qui aboutit à l'isomérisation de E-¹A¹C en Z-¹A¹C concomitante à la reprotonation de E-¹A¹C⁻ et à l'échange de ligands des cations zinc de E-¹A¹C⁻ à ⁶A²B. (en bas) Les photographies des solutions avant (à gauche) et après (à droite) irradiation montrant l'apparition du signal optique rouge intense après l'irradiation en raison de la complexation de ⁶A²B aux cations zinc. La formation d'un précipité de complexe neutre [(E-¹A¹C)₂, Zn²⁺] est visible dans la solution orange sur la photographie de gauche, qui disparaît après irradiation. Dans un souci de clarté, les quantités de constituants minoritaires n'ont pas été représentées.

Les propriétés de fluorescence de la diméthylaminoquinolinyldéhydrazone ⁶A²B n'ont pas été exploitées ici car la fluorescence du ligand ⁶A²B libre et complexé aux cations zinc est de même intensité. De plus, la fluorescence du complexe de zinc (⁶A²B₂, Zn) présente une très large bande sur le spectre d'émission de fluorescence. Il est à noter que l'apparition de ce signal optique est aussi observée avec d'autres cations métalliques comme les cations de mercure (II) ou de plomb (II).

3.4 Catalyse par photolibération de cations zinc

En collaboration avec Dr. Lars Ratjen

Suite aux études portant sur la photolibération réversible de cations métalliques, il a été envisagé d'utiliser ce processus afin de catalyser des réactions chimiques. Le grand avantage de cette catalyse photoinduite est le contrôle précis et localisable de la libération des cations, ainsi que la réversibilité de la libération des cations qui permet de stopper la catalyse à un moment précis.

Des essais sur la photolibération de cations zinc utilisés pour catalyser une réaction de formation d'une amide à partir d'un ester activé^[29] ont été entrepris (Figure 24). Le cation

zinc sert ici à exalter l'électrophile de l'ester afin de le rendre plus réactif vis-à-vis de l'amine nucléophile. Au départ, les cations zinc sont complexés au ligand E-¹A¹C et ne sont pas disponibles pour catalyser la formation de l'amide. Après irradiation, l'isomérisation du ligand E-¹A¹C en son isomère Z-¹A¹C est observée et la catalyse de la réaction de formation de l'amide est attendue. Cependant, celle-ci n'est pas observée car Z-¹A¹C lie aussi les cations zinc et rentre directement en compétition avec le ligand méthyl pyridine-2-carboxylate. Ainsi tout se passe comme si les cations zinc ne sont pas photolibérés en solution par l'isomérisation de E-¹A¹C et ne sont donc pas disponibles pour catalyser la réaction de formation de l'amide.

Pour rendre cette catalyse possible, des groupements attracteurs ont été ajoutés sur le ligand E-¹A¹C afin de réduire le caractère coordinant du ligand Z, sans succès.

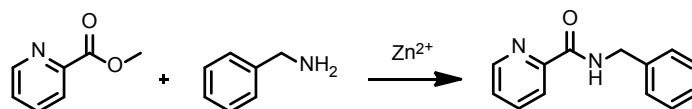


Figure 24. La réaction de formation d'un amide par addition-élimination d'une amine sur un ester, catalysé par des cations zinc.

Conclusion

Les pyridyl-hydrazones et les pyridyl-acylhydrazones sont des entités triplement dynamiques capables de dynamiques configurationnelles (par la photoisomérisation E/Z), de dynamiques conformationnelles (par coordination à un cation métallique) et de dynamiques constitutionnelles (par échange de composé grâce à la liaison C=N réversible). Ces trois caractéristiques ont été exploitées dans les différentes parties de ce chapitre et des systèmes fonctionnels en ont découlés.

- 1) L'acylhydrazone E-¹A¹C forme des assemblages supramoléculaires lors de sa coordination à des sels spécifiques, comme le thiocyanate de potassium. Ce procédé présente une sélectivité pour les cations et les anions ainsi qu'une thermo- et photo-réversibilité. En particulier, le système génère de la photoéjection de cations potassium et réalise de l'échange dynamique de composés dans l'acylhydrazone afin de former sélectivement un matériau photosensible à partir d'un matériau qui ne l'est pas.
- 2) L'irradiation d'une solution d'acétonitrile/eau de E-¹A⁴B et de chlorure de calcium a causé une séparation de phases photoinduite réversible en raison de la photoisomérisation de E-¹A⁴B en Z-¹A⁴B. Cette séparation de phase a été couplée à

une BDC d'imines, générant de la réorganisation constitutionnelle lors de la séparation de phases.

- 3) L'acylhydrazone E-¹A¹C forme un complexe neutre en présence de triflate de zinc et de triéthylamine en solution et s'isomérisé sous irradiation lumineuse avec reprotonation concomitante. Ce système provoque une variation photoinduite réversible du pH de la solution. L'isomérisation concomitante à la reprotonation a permis de réaliser un photo-échange de ligand avec l'apparition d'un signal optique.

Les systèmes présentés sont des étapes pour la mise en œuvre de systèmes organisés fonctionnels de plus en plus complexes.

Références

[1] Pour des références générales, voir par exemple: a) S. Van der Zwaag, *Self Healing Materials: An Alternative Approach to 20 Centuries of Materials Science*, Springer-Verlag, Dordrecht, **2007**; b) R. P. Wool, *Soft Matter* **2008**, *4*, 400-418; c) B. Murphy, F. Wudl, *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 223-251; d) M. W. Urban, *Handbook of Stimuli-Responsive Materials*, WILEY-VCH, Weinheim, **2011**; e) S. Minko, *Responsive Polymer Materials: Design and Applications*, Wiley-Blackwell, Ames, **2006**.

[2] Pour des matériaux photosensibles, voir par exemple: a) Y. Zhao, T. Ikeda, *Smart Light-Responsive Materials*, Wiley, Hoboken, **2009**; b) G. M. Spinks, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2285-2287; c) Y. Wang, Q. Li, *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 1926-1945; d) S. Tamesue, Y. Takashima, H. Yamaguchi, S. Shinkai, A. Harada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7461-7464; e) T. Muraoka, H. Cui, S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2946-2947; f) S. Saha, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 77-92; g) C. Brieke, F. Rohrbach, A. Gottschalk, G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8446-8476; h) M. Moriyama, N. Mizoshita, T. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *6*, 962-964; i) S. Matsumoto, S. Yamaguchi, H. Komatsu, M. Ikeda, K. Ishizuka, Y. Iko, K. V. Tabata, H. Aoki, S. Ito, H. Noji, I. Hamachi, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3977-3986; j) Y. Xin, Z. Huang, Z. Jiang, D. Li, L. Peng, J. Zhai, D. Wang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2316-2318; k) S. Yagai, A. Kitamura, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1520-1529; l) L. Zhu, R. O. Al-Kaysi, C. J. Bardeen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12569-12575; m) D. Xia, G. Yu, J. Li, F. Huang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3606-3608; n) W. Fang, X. Liu, Z. Lu, T. Tu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3313-3316; o) N.-W. Wu, L.-J. Chen, C. Wang, Y.-Y. Ren, X. Li, L. Xu, H.-B. Yang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4231-4233.

[3] voir les références de l'introduction générale, Chapitre I.

[4] M. N. Chaur, D. Collado, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 248-258.

[5] CCDC 922532 et CCDC 971152-971155 contiennent les données cristallographiques de ces structures.

[6] Pour la photolibération de cations métalliques, voir: a) M. Morad, N. W. Davies, J. H. Kaplan, H. D. Lux, *Science* **1988**, *241*, 842-844; b) J. H. Kaplan, G. C. R. Ellis-Davies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*

- 1988**, 85, 6571-6575; c) P. Plaza, I. Leray, P. Changenet-Barret, M. M. Martin, B. Valeur, *ChemPhysChem* **2002**, 3, 668-674; d) J. D. Lewis, J. N. Moore, *Chem. Commun.* **2003**, 23, 2858-2859; e) J. Cui, R. A. Gropeanu, D. R. Stevens, J. Rettig, A. del Campo, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7733-7740; f) R. Warmuth, E. Grell, J.-M. Lehn, *Soc. Gen. Physiol. Ser.* **1991**, 46, 437-440.
- [7] a) M. Tabata, M. Kumamoto, J. Nishimoto, *Anal. Chem.* **1996**, 68, 758-762; b) N. H. Chung, J. Nishimoto, O. Kato, M. Tabata, *Anal. Chim. Acta* **2003**, 477, 243-249; c) S. Haiping, J. Nishimoto, M. Tabata, *Anal. Sci.* **1997**, 13, 119-122; d) H. Walter, G. Johansson, G. E. Brooks, *Anal. Biochem.* **1991**, 197, 1-18; e) Y. Nagaosa, *Anal. Chim. Acta* **1980**, 120, 279-287; f) T. Fujinaga, Y. Nagaosa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 416-420; g) Y. Marcus, A. S. Kertes, *Ion Exchange and Solvent Extraction of Metal Complexes*, Wiley-Interscience, London, **1969**, p. 597; h) G. H. Morrison, H. Freiser, *Solvent Extraction in Analytical Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **1966**, p. 43; i) D. Dyrssen, J. O. Liljenzin, J. Rydberg, *Solvent Extraction Chemistry*, North-Holland, Amsterdam, **1967**.
- [8] a) R. Baker, *Membrane Technology and Applications*; Wiley, Chichester, **2004**; b) V. S. Vkslik, *Liquid membranes Principles and Applications in Chemical Separations and Wastewater Treatment*, Elsevier, Oxford, **2009**; c) Pour la mise en oeuvre de transfert de phases en nanotechnologies, voir: J. Yang, J. Y. Lee, J. Y. Ying, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1672-1696.
- [9] a) Y. Jiang, H. Xia, C. Guo, I. Mahmood, H. Liu, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2007**, 46, 6303-6312; b) Y. Pei, J. Wang, K. Wua, X. Xuana, X. Lu, *Sep. Purif. Technol.* **2009**, 64, 288-295; c) Z. Du, Y. L. Yu, J. H. Wang, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2130-2137; d) Z. Gu, C. E. Glatz, *J. Chromatogr. B* **2007**, 845, 38-50; e) T. Arnold, D. Linke, *BioTechniques* **2007**, 43, 427-440.
- [10] a) R. Perez-Fernandez, M. Pittelkow, A. M. Belenguer, L. A. Lane, C. V. Robinson, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **2009**, 3708-3710; b) R. Perez-Fernandez, M. Pittelkow, A. M. Belenguer, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **2008**, 1738-1740; c) V. Saggiomo, U. Lüning, *Chem. Commun.* **2009**, 3711-3713.
- [11] N. Hafezi, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12861-12868.
- [12] G. K. Knopf, Y. Otani, *Optical Nano and Micro Actuator Technology*; CRC Press, **2012**.
- [13] a) O. Shoseyov, I. Levy, *Nanobiotechnology: Bioinspired Devices and Materials of the Future*, Humana Press: Totowa, NJ, **2010**; b) Y. Shamay, L. Adar, G. Ashkenasy, A. David, *Biomaterials* **2011**, 32, 1377-1386; c) Q. Jin, F. Mitschang, S. Agarwal, *Biomacromolecules* **2011**, 12, 3684-3691; d) Y.-T. Chang, P.-Y. Liao, H.-S. Sheu, Y.-T. Tseng, F.-Y. Cheng, C.-S. Yeh, *Adv. Mater.* **2012**, 24, 3309-3314.
- [14] a) J.-P. Behr, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6108-6110; b) G. Spach, J.-M. Lehn, *Physical Chemistry of Transmembrane Ion Motions*, Elsevier, Amsterdam, **1983**, pp. 181-207; c) J.-P. Behr, M. Kirch, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 241-246; d) J. Grimaldi, S. Boileau, J.-M. Lehn, *Nature* **1977**, 265, 229-230.
- [15] a) Pour une séparation de phases irréversible passant par la fragmentation d'une espèce amphiphile photolabile, voir: A. Vesperinas, J. Eastoe, P. Wyatt, I. Grillo, R. K. Heenan, J. M. Richards, G. A. Bell, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1468-1469; b) Pour un cas sur la photoisomérisation du spiropyrane, voir: S. Kajimoto, A. Mori, H. Fukumura, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, 9, 208-212.

- [16] M. Ruben, J.-M. Lehn, G. Vaughan, *Chem. Commun.* **2003**, 12, 1338-1339.
- [17] P. Kovaricek, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9446-9455.
- [18] Pour des exemples de procédés de transport conduit par la création d'un potentiel chimique ou physique, voir les références [10] et [14] ci-dessus, ainsi que, par exemple: a) A. Hriciga, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1983**, 80, 6426-6428; b) A. Gilles, S. Mihai, G. Nasr, E. Mahon, S. Garai, A. Müller, M. Barboiu, *Isr. J. Chem.* **2013**, 53, 102-107; c) V. Oliynyk, C. Mille, J. B. S. Ng, C. von Ballmoos, R. W. Corkery, L. Bergström, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 2733-2740.
- [19] a) R. J. P. Williams, *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* **1988**, 17, 71-97; b) F. Hucho, C. Weise, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3100-3116.
- [20] a) L. H. Pinto, G. R. Dieckmann, C. S. Gandhi, C. G. Papworth, J. Braman, M. A. Shaughnessy, J. D. Lear, R. A. Lamb, W. F. Degrado, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 11301-11306; b) M. Takeda, A. Pekosz, K. Shuck, L. H. Pinto, R. A. Lamb, *J. Virol.* **2002**, 76, 1391-1399; c) F. Hu, W. Luo, M. Hong, *Science* **2010**, 330, 505-508; d) J. R. Schnell, J. J. Chou, *Nature* **2008**, 451, 591-595; e) A. L. Stouffer, R. Acharya, D. Salom, A. S. Levine, L. D. Costanzo, C. S. Soto, V. Tereshko, V. Nanda, S. Stayrook, W. F. DeGrado, *Nature* **2008**, 451, 596-599.
- [21] a) G. Feher, J. P. Allen, M. Y. Okamura, D. C. Rees, *Nature* **1989**, 339, 111-116; b) M. Paddock, M. Graige, G. Feher, M. Okamura, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 6183-6188; c) L. Utschig, O. Poluektov, D. Tiede, M. Thurnauer, *Biochemistry* **2000**, 39, 2961-2969; d) L. Gerencser, P. Maroti, *Biochemistry* **2001**, 40, 1850-1860.
- [22] a) Y. Wei, D. Fu, *J. Biol. Chem.* **2005**, 281, 23492-23502; b) E. Ohana, E. Hoch, C. Keasar, T. Kambe, O. Yifrach, M. Hershfinkel, I. Sekler, *J. Biol. Chem.* **2009**, 284, 17677-17686.
- [23] a) J. L. Dempsey, J. R. Winkler, H. B. Gray, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 7024-7039; b) V. R. I. Kaila, M. I. Verkhovskiy, M. Wikstrom, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 7062-7081.
- [24] a) R. Breslow, *J. Biol. Chem.* **2009**, 284, 1337-1342; b) D. Ray, J. T. Foy, R. P. Hughes, I. Aprahamian, *Nat. Chem.* **2012**, 4, 757-762; c) Y. Chen, M. Thorn, S. Christensen, C. Versek, A. Poe, R. C. Hayward, M. T. Tuominen, S. Thayumanavan, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 503-508; d) Y. Le Duc, M. Michau, A. Gilles, V. Gence, Y.-M. Legrand, A. van der Lee, S. Tingry, M. Barboiu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11366-11372; e) G. Calzaferri, *Langmuir* **2012**, 28, 6216-6231.
- [25] A. Ray, S. Banerjee, S. Sen, R. J. Butcher, G. M. Rosair, M. T. Garland, S. Mitra, *J. Struct. Chem.*, **2008**, 19, 209-217.
- [26] a) S. H. Kawai, S. L. Gilat, J.-M. Lehn, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2359-2366; b) L. Wen, J. Ma, Y. Tian, J. Zhai, L. Jiang, *Small* **2012**, 8, 838-842; c) S. Silvi, A. Arduini, A. Pochini, A. Secchi, M. Tomasulo, F. M. Raymo, M. Baroncini, A. Credi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13378-13379; d) C. P. Carvalho, V. D. Uzunova, J. P. Da Silva, W. M. Nau, U. Pischel, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8793-8795; e) M. Emond, J. Sun, J. Grégoire, S. Maurin, C. Tribet, L. Jullien, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 6493-6499; f) I. Molnar, K. Kurin-Csorgei, M. Orban, I. Szalai, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4158-4160.
- [27] Pour des cages photoactivables à protons, voir par exemple: a) M. V. Georges, J. C. Scaiano, *J. Phys. Chem.* **1980**, 84, 492-495; b) K. Janko, J. Reichert, *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **1987**, 905, 409-416; c) G. Bonetti, A. Veccli, C. Viappiani, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 269, 268-273; d) Pour des

cages photoactivables à phosphates, voir par exemple: S. Khan, F. Castellano, J. L. Spudich, J. A. McCray, R. S. Goody, G. P. Reid, D. R. Trentham, *Biophys. J.* **1993**, *65*, 2368-2382; Pour des cages photoactivables à sulfates, voir par exemple: e) A. Barth, J. E. T. Corrie, *Biophys. J.* **2002**, *83*, 2864-2871; f) S. Abbruzzetti, S. Sottini, C. Viappiani, J. E. T. Corrie, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2006**, *5*, 621-628.

[28] J. G. Vos, M. T. Pryce, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2519-2532.

[29] Z. Guo, E. D. Dowdy, W.-S. Li, R. Polniaszek, E. Delaney, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1843-1845.

Chapitre IV : Adaptation réversible à la commutation de forme photoinduite avec sélection de composants dans un système dynamique constitutionnel de trois états

Introduction

i) Les commutateurs moléculaires.

Les commutateurs moléculaires^[1] sont des molécules qui oscillent réversiblement entre deux ou plusieurs états sous l'action de stimuli chimiques^[2] ou physiques^[3] changeant ainsi la structure et les propriétés du système qui le compose. Ces commutateurs présentent un grand intérêt en raison de leurs rôles dans les systèmes biologiques^[4] et de leurs utilisations dans les matériaux intelligents^[5]. Des commutateurs plus complexes ont été développés récemment sous forme par exemple de commutateurs chiroptiques^[6] ou de rotaxanes^[7] et d'autres permettent aussi de créer des machines moléculaires.^[8]

La lumière est un stimulus particulièrement intéressant car il est non invasif et localisable dans le temps et l'espace. Il existe de nombreux photo-commutateurs^[9] tels que les diaryléthènes^[10], les dithienylethènes^[11], les composés azo^[12] et imines^[13], les fulgides^[14] ou les spiropyranes^[15] présentant des commutations réversibles. Le cas de l'isomérisation E/Z des doubles liaisons C=C des alcènes est d'une importance particulière en biologie, notamment parce que ce type de commutation entre dans le processus de la vision, par l'isomérisation du rétinol.^[16] Cet exemple du rétinol montre clairement qu'une commutation moléculaire peut être à l'origine d'un signal, ici un signal électrique, qui est transmis au cerveau par un influx nerveux.

ii) Les commutateurs moléculaires au sein de systèmes dynamiques covalents.

La sélection est un mécanisme clé dans les processus biologiques des organismes pour leur permettre de s'adapter aux changements internes et externes. La chimie dynamique constitutionnelle (CDC) a conduit à l'émergence et au développement d'une chimie adaptative au travers des variations constitutionnelles par des procédés de sélection de composants à la fois aux niveaux covalents et non-covalents.^[17] Récemment, la chimie covalente dynamique a éveillé un intérêt croissant, comme le montre le grand nombre d'études réalisées sur la recherche dynamique de récepteurs et de substrats, l'auto-assemblage de structures dynamiques, ainsi que le développement des matériaux dynamiques constitutionnels.^[17] La capacité à s'adapter est en particulier exprimée dans la réponse de commutateurs moléculaires à des stimuli physiques ou à des effecteurs chimiques, leurs inclusions dans des systèmes dynamiques constitutionnels ouvre ainsi la voie à la formation de systèmes adaptatifs complexes.^[18]

Des travaux réalisés précédemment au laboratoire traitent de l'adaptation de systèmes dynamiques aux changements de morphologie d'un métallo-commutateur **2** d'une forme W à

U lors de la coordination à un cation métallique (Figures 1 et 2).^[19,20] La forme du commutateur **2** conduit réversiblement le système entre deux états constitutionnels, caractérisés par la formation soit d'entités oligomériques non cycliques, soit de complexes macrocycliques, respectivement, en raison des formes W et U de **2** induites par la coordination à un ion métallique et son retrait^[19] dans un procédé présentant aussi une sélection de composants.^[20]

Nous décrivons maintenant un système s'adaptant à des irradiations lumineuses avec sélection de composants, dans lequel le changement de morphologie du photo-commutateur moléculaire **1** entre les deux isomères E-1 et Z-1 conduit respectivement à une réorganisation de la formation d'oligomères non cycliques à celle de macrocycles (Figure 1).

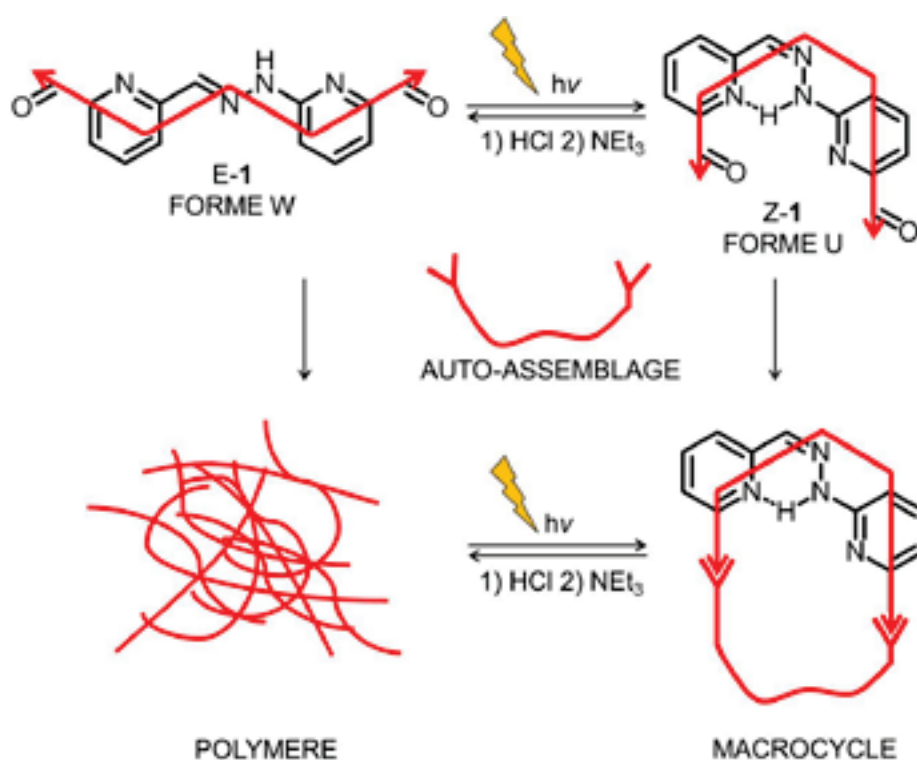


Figure 1. La représentation de la réorganisation constitutionnelle entre des états macrocycliques et polymériques formés par condensation du dialdéhyde E-1 avec différentes diamines linéaires, lors de la photo-commutation de l'unité **1** entre ses isomères configurationnels E-1 et Z-1, qui présentent respectivement des formes en W et en U. La nature des entités polymériques dépend de la concentration utilisée, à faible concentration (comme 5 mM) la formation principale étant des oligomères non cycliques.

En se basant sur les travaux présentés plus tôt sur la photo-commutation des hydrazones,^[21] nous avons travaillé avec le photo-commutateur E-1 qui, par analogie avec **2**, doit préférentiellement se polycondenser avec des diamines α - ω pour former des oligomères ou

des polymères dynamiques linéaires (des dynamères). L'irradiation de E-1 induit une isomérisation configurationnelle de la liaison C=N de l'hydrazone en son isomère Z-1, stabilisé par une liaison hydrogène intramoléculaire. Ceci résulte en une commutation du corps d'une forme W à U (avec deux branches de longueurs différentes) dans lequel les fonctions aldéhydes sont tenues proches et pointent dans la même direction (Figure 1), favorisant ainsi la formation d'un macrocycle lors d'une réaction avec une diamine appropriée. La commutation réversible entre les états dynamériques et macrocycliques a donc lieu lors des interconversions E/Z. L'information morphologique portée par ces unités photo-commutables E-1 et Z-1 est ainsi transférée à l'espace constitutionnel. La génération de deux états différents est mise en œuvre par des procédés d'assemblages dynamiques covalents avec la sélection de composants dans chaque état. Et ainsi le procédé de photo-commutation morphologique résulte en un comportement constitutionnel adaptatif induit par la lumière.

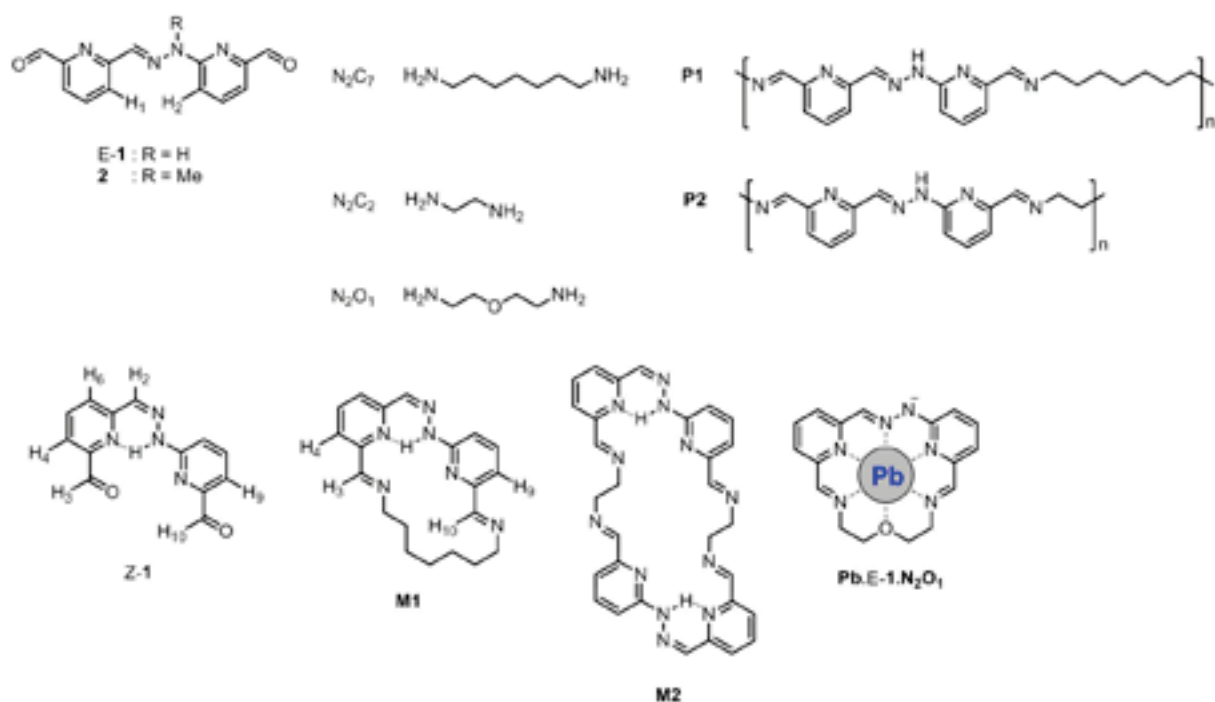


Figure 2. Les structures des deux formes E-1 et Z-1 du photo-commutateur **1**, du métallo-commutateur **2**, des oligomères **P1** et **P2**, des macrocycles **M1**, **M2**, **Pb.E-1.N₂O₁** et des diamines N₂C₇, N₂C₂, N₂O₁. Il est à noter que dans les entités **P1** et **P2** (ainsi que dans les macrocycles [2+2] comme **M2**) la dissymétrie de la structure **1** peut conduire à des condensations tête-à-tête ou tête-à-queue, qui ne sont pas représentées ici par simplicité.

1. Commutation entre les états polymériques et macrocycliques en réponse à des changements de formes photoinduits

Le photo-commutateur **1** a été synthétisé en suivant la même route synthétique que celle du métallo-commutateur **2** (voir la partie expérimentale, Chapitre VI).^[19a]

Cette voie de synthèse consiste à préparer séparément l'aldéhyde et l'hydrazine avant de les condenser ensemble (Figure 3). Ces deux entités portent chacune une fonction alcool qui sera oxydée en aldéhyde dans la dernière étape de synthèse, après la condensation. Cette oxydation ne fonctionne pas par la méthode de Dess-Martin décrite pour la synthèse du commutateur **2**^[19a] car la liaison N-H est elle aussi oxydée. Ici l'oxydation a été réalisée avec le dioxyde de manganèse. Malheureusement, les rendements de cette réaction sont inférieurs à 40% à cause de l'adsorption du composé sur la surface du dioxyde de manganèse.

Les voies de synthèse décrites ont permis la synthèse convergente du commutateur E-1 en 7 étapes avec des rendements globaux d'environ 25%.

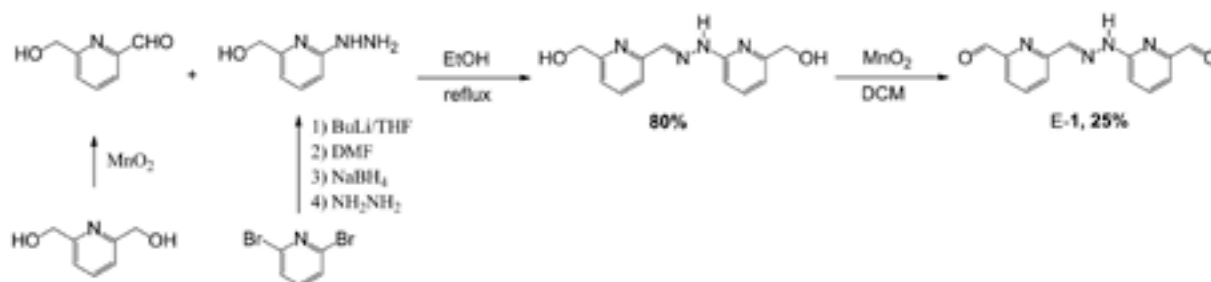


Figure 3. Le schéma synthétique du commutateur E-1 (BuLi: butyllithium; THF: tétrahydrofurane; DMF: diméthylformamide; EtOH: éthanol; DCM: dichlorométhane).^[19a]

Par analogie avec la structure du métallo-commutateur **2**,^[19-20] la conformation préférée du dialdéhyde E-1 est la forme W bis-transoïde, dans laquelle les deux groupes aldéhyde pointent dans des directions opposées, ce qui est confirmé par corrélation NOE entre les protons H1 et H2 dans le spectre RMN NOESY 2D de E-1 (voir Figure IV1). Cette structure devrait favoriser la formation d'un produit de condensation non-cyclique avec une diamine. En effet, l'addition d'un équivalent de diamine N_2C_7 sur E-1 (5 mM chacun dans $CDCl_3$) résulte en la formation d'un produit condensé, désigné par **P1**, formé par un mélange complexe d'oligomères, et de dimères [2+2], comme indiqué par le spectre de RMN 1H (Figure 4), et de MS. Il est à noter que la dissymétrie de la structure **1** peut conduire à des condensations tête-à-tête ou tête-à-queue dans les oligomères et dans le macrocycle [2+2].

L'irradiation de E-1 seul durant 30 minutes dans une solution de chloroforme 5 mM conduit à l'isomérisation de la liaison C=N en Z-1. Le signal RMN ^1H du proton N-H réalise un important déplacement de 8.77 ppm à 14.05 ppm, indiquant que le proton est impliqué dans une liaison hydrogène forte et qu'il devient plus acide dans Z-1 (Figure IV2). De plus, le déplacement du proton de l'hydrazone CH=NN est observé de 7.99 ppm à 7.33 ppm comme dans toutes les photo-commutations réalisées dans les précédents chapitres. La commutation de l'état W à U est confirmée par les corrélations NOE RMN ^1H entre les protons H2 et H6 dans l'isomère Z-1, qui présente aussi des corrélations entre les protons aldéhydiques H3, H10 et les protons pyridiniques H4, H9 respectivement (Figure IV3).

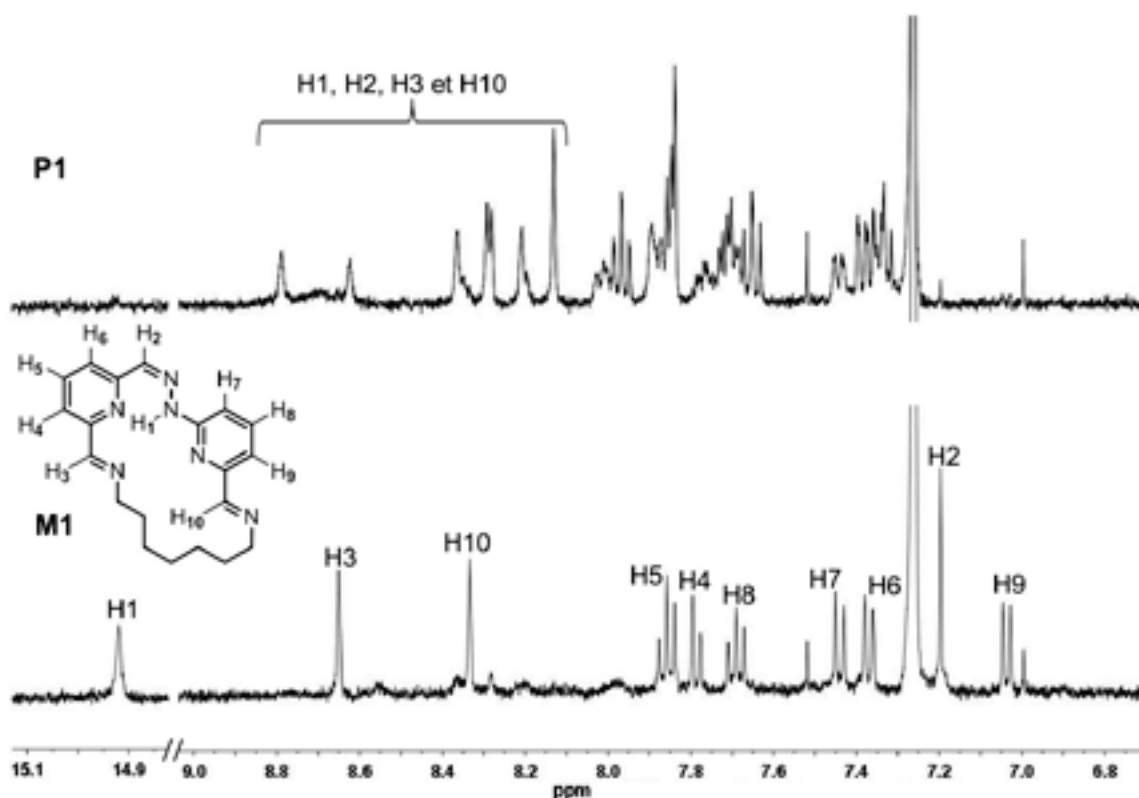


Figure 4. Les régions des protons aromatiques des spectres RMN ^1H 400 MHz de la même solution E-1 et N_2C_7 (5 mM chacun dans le chloroforme) avant (*en haut*) et après (*en bas*) 30 minutes d'irradiation. Le spectre du haut correspond à l'entité **P1** et celui du bas au macrocycle **M1**. Dans le spectre de **P1**, les signaux dans la région 8.1-8.8 ppm correspondent aux protons H1, H2, H3 et H10 des entités oligomériques et des dimères [2+2]. Dans le spectre de **M1**, les signaux larges et faibles autour de 8.20 et 8.55 ppm pourraient correspondre à de petites quantités de macrocycles [2+2] et/ou d'oligomères de la forme Z-1. Les signaux à 6.99 et 7.52 ppm sont des satellites ^{13}C du solvant.

L'isomérisation de E-1 a été comparée à celle de $^1\text{A}^4\text{B}$ car ces deux commutateurs ont une grande similitude structurale. Les azotes des unités pyridine de $^1\text{A}^4\text{B}$ sont beaucoup plus basiques que ceux de E-1 car lors de la dissolution de $^1\text{A}^4\text{B}$ dans le chloroforme une

coloration rose est observée, à cause de la protonation des azotes des unités pyridine par les traces d'acide présentes dans le chloroforme. Cette coloration n'est pas observée lorsque le chloroforme est initialement filtré sur alumine basique. Cette différence d'acidité est causée par la présence des groupes aldéhyde sur **E-1** qui réduisent la basicité des azotes. Ce fait est confirmé par la vitesse de photoisomérisation de **E** en **Z** qui est trois fois plus rapide pour $^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$ que pour **E-1**, en raison de l'acidité plus importante du NH de **E-1** par rapport à celui de $^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$.

L'addition d'un équivalent de diamine N_2C_7 à **Z-1** (5 mM chacun dans le chloroforme) résulte en la formation complète d'imines. Les analyses RMN ^1H montrent que les groupes aldéhyde ont totalement réagi, et que deux nouveaux signaux imines apparaissent, compatibles avec la formation du macrocycle **M1**. Les analyses de spectroscopie de masse et RMN 2D ^1H valident la formation du macrocycle [1+1] (Figure IV4).

L'interconversion entre les états macrocycliques et oligomériques est confirmée par la double réversibilité, constitutionnelle et configurationnelle, du procédé. Ainsi, l'irradiation durant 30 minutes à 25°C de la solution contenant le mélange **P1**, obtenu précédemment, conduit progressivement à la commutation de la liaison C=N de l'hydrazone de **P1** de la configuration **E** à **Z**, et convertit le système en macrocycle **M1**, précédemment obtenu par la réaction directe de **Z-1** préformé sur N_2C_7 (Figure 4). Les expériences DOSY de la solution obtenue montrent que les espèces présentes avant irradiation sont de plus grandes tailles que celles obtenues après (Figure IV5). L'acidification ultérieure (à 25°C avec environ 50 eq. de HCl, solution > 37%) de la solution de **M1** obtenue conduit à la précipitation de **1** en raison de sa protonation et de l'hydrolyse des imines. La basification suivante (avec environ 50 eq. de triéthylamine) résulte en la reformation de l'entité initiale **P1**. Lors des interconversions de **P1** en **M1**, l'échange d'imines^[22] est une étape clé du procédé de commutation, probablement par hydrolyse avec l'eau résiduelle présente en solution, sous contrôle thermodynamique.

Cette interconversion entre les états oligomériques et macrocycliques est aussi observée avec les diamines de longueurs de chaînes différentes. Des mélanges sont obtenus dans tous les cas, soulignant le comportement spécifique observé pour la diamine N_2C_7 .

Dans le cas de la diamine N_2C_2 , lorsqu'un équivalent de N_2C_2 est mélangé avec le commutateur **E-1** (5 mM chacun) dans le chloroforme, une solution complexe contenant le macrocycle [2+2] $(\mathbf{E-1})_2, (\mathbf{N}_2\mathbf{C}_2)_2$ et les espèces oligomériques **P2** est formée. L'irradiation de cette suspension pendant 30 minutes conduit à la formation d'un unique macrocycle [2+2] **M2** caractérisé par RMN ^1H et spectroscopie de masse.

Dans le cas des diamines N_2C_5 , N_2C_6 et N_2O_1 , après 30 minutes d'irradiation du mélange oligomérique obtenu, des macrocycles [2+2] semblent s'être formés. Les spectres RMN 1H montrent un mélange de deux espèces principales, en raison de la dissymétrie de la structure **1** qui peut conduire à des condensations tête-à-tête et tête-à-queue (Figure 5).

Dans le cas de la diamine N_2C_8 , après 30 minutes d'irradiation du mélange oligomérique obtenu, le macrocycle [1+1] **Z-1,N₂C₈** semble apparaître, d'après les spectres RMN 1H et de masse (Figure 5, tracé bleu). Les signaux larges et peu intenses entre 8.20 et 8.55 ppm et à 14.0 ppm peuvent correspondre à de petites quantités de macrocycle [2+2]. Le signal du proton NH est à 14.24 ppm, ce qui indique que les azotes des deux imines sont tournés vers l'extérieur de la cavité, contrairement à **M1** (Figure 5, tracé rouge) où le signal NH est à 14.92 ppm indiquant que les azotes des deux imines sont tournés vers l'intérieur de la cavité **U** et participent à la liaison hydrogène car le chaînon est plus court.

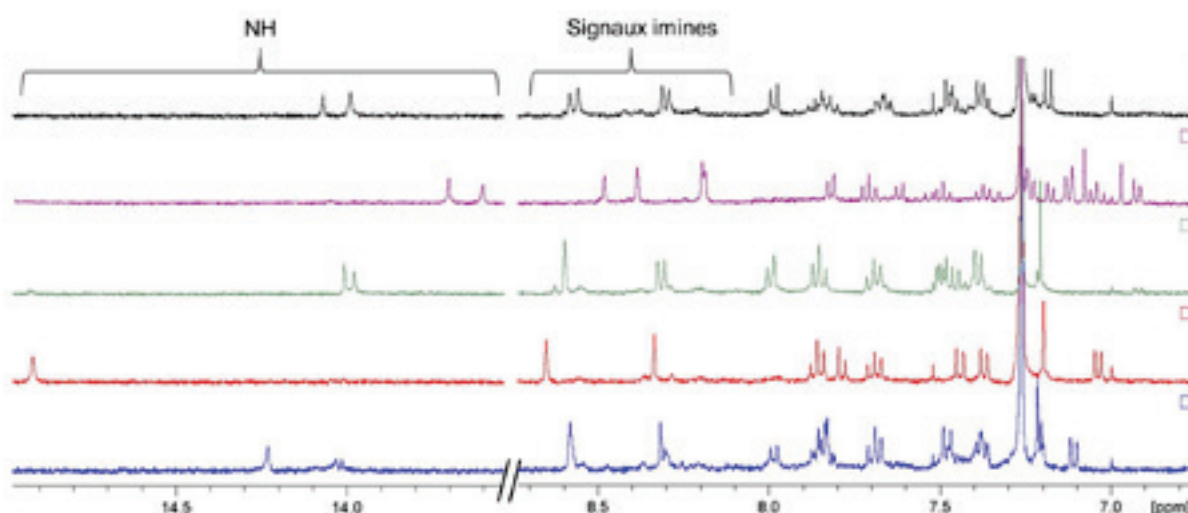


Figure 5. Les régions des protons aromatiques des spectres RMN 1H 400 MHz de $(Z-1)_2,(N_2C_5)_2$ (tracé noir), $(Z-1)_2,(N_2C_6)_2$ (tracé violet), $(Z-1)_2,(N_2O_1)_2$ (tracé vert), **M1** (tracé rouge) et **Z-1,N₂C₈** (tracé bleu) dans $CDCl_3$ obtenus après 30 minutes d'irradiation de **E-1** condensé respectivement avec les diamines N_2C_5 , N_2C_6 , N_2O_1 , N_2C_7 et N_2C_8 .

2. La sélection de composants en réponse à des changements de formes photoinduits – Photo-adaptation

L'isomère **Z-1** possède une structure bien définie avec un emplacement spécifique des fonctions aldéhyde, permettant ainsi qu'une diamine α - ω terminale d'une longueur appropriée puisse être sélectionnée dans un mélange de diamines pour former le macrocycle bis-imines [1+1] le plus stable. En conséquence, l'état oligomérique

correspondant à la forme W E-1 ne devrait pas opérer une sélection lors d'une condensation sur un mélange de diamines. En revanche, la photo-commutation de la forme Z-1 devrait résulter en la sélection de composants lors de la macrocyclisation, avec incorporation d'une diamine donnée et libération des autres, conduisant à une adaptation photoinduite du système (Figure 6).

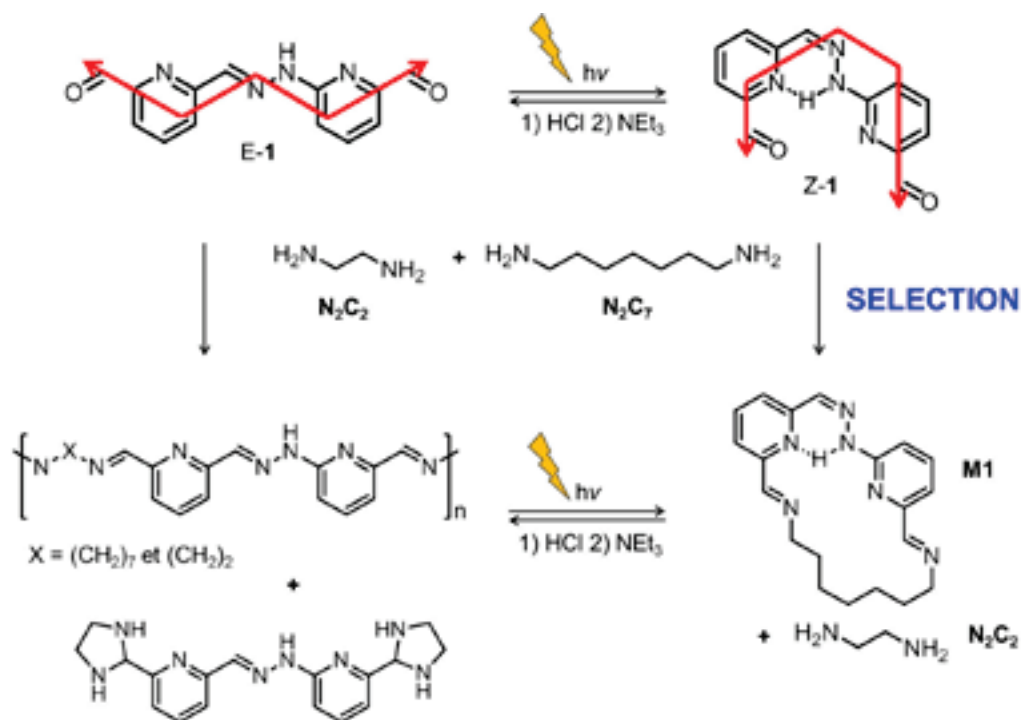


Figure 6. L'adaptation constitutionnelle par la sélection de composants dans un système dynamique covalent en réponse à une photo-commutation réversible du corps de l'unité 1 entre E-1 de forme W et Z-1 de forme U. Lors de la formation de bis-imines par condensation avec un mélange de diamines α - ω N_2C_7 et N_2C_2 , le système produit respectivement une interconversion entre un état oligomérique non cyclique et un état macrocyclique sélectif. Par souci de clarté, seuls les composants majoritaires sont représentés sur le côté droit.

Deux mélanges de diamines α - ω , $H_2N(CH_2)_XNH_2$ (N_2C_X , avec $X = 2$ et 7) d'une part, et $H_2NCH_2CH_2(OCH_2CH_2)_XNH_2$ (N_2O_X , avec $X = 1, 2$ et 3) plus N_2C_7 d'autre part, ont été choisis pour étudier l'adaptation par sélection de constituants lors de l'interconversion entre E-1 et Z-1.

En mélangeant N_2C_7 , N_2C_2 et E-1 (5 mM chacun dans le chloroforme), une solution est obtenue contenant l'oligomère **P1**, le bis-aminal de E-1 avec N_2C_2 (Figure 6) ainsi que 34 % de N_2C_2 et 66 % de N_2C_7 libres en solution et visibles sur le spectre RMN 1H (Figure 7). La réaction préférentielle de E-1 avec N_2C_2 peut être expliquée par la formation de 38% du bis-aminal cyclique stable (les produits contenant la diamine N_2C_2 étant le bis-aminal (38%),

l'oligomère **P2** (26%) et la diamine N_2C_2 libre (36%). En irradiant cette solution à 25°C, E-1 est isomérisé en Z-1 et l'équilibre est atteint après 30 minutes. De manière très contrastée avec les résultats précédents, le spectre RMN 1H montre maintenant la formation d'environ 90% de macrocycle **M1** [1+1], alors que N_2C_2 est libre en solution et qu'aucun bis-aminal n'est visible (Figure 7). Ainsi, le système s'est réorganisé en sélectionnant la diamine la plus longue N_2C_7 au détriment de la plus courte N_2C_2 pour former le macrocycle **M1**. Ceci indique aussi que les aminals se comportent comme des groupes fonctionnels dynamiques covalents, en ligne avec leurs rôles récemment décrits dans des procédés dynamiques de mouvement.^[23] Ces transformations représentent l'adaptation photoinduite d'un système en réponse à une modification configurationnelle.

La réversibilité de ce système a été réalisée par l'acidification (avec environ 50 eq. de HCl, solution > 37%) suivi de la basification (avec environ 50 eq. de triéthylamine) de la solution, redonnant le mélange initial.

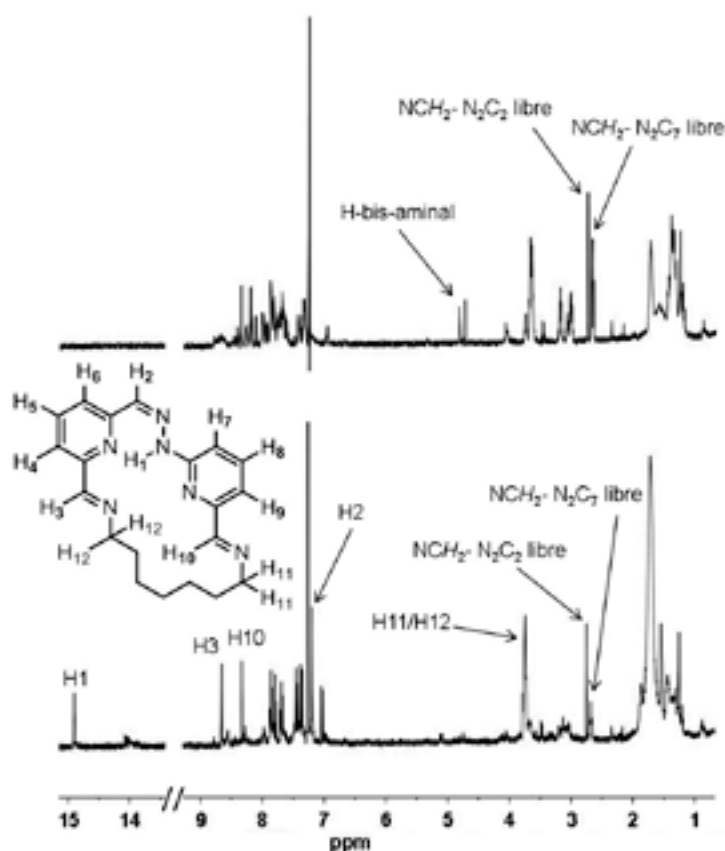


Figure 7. Les régions des protons aromatiques des spectres RMN 1H 400 MHz de la solution E-1, N_2C_7 et N_2C_2 (5 mM chacun dans le chloroforme) avant (*en haut*) et après (*en bas*) 30 minutes d'irradiation.

3. Adaptation par des procédés de métallosélection et de photosélection orthogonaux en réponse à des commutations conformationnelles et configurationnelles

Il a été montré précédemment que la commutation conformationnelle de la forme W à U par la coordination à un cation métallique conduit à une macrocyclisation avec sélection du partenaire diamine préféré.^[19-20] Dans le cas présent, le composé **1** peut réaliser soit une commutation conformationnelle de W à U, soit une commutation configurationnelle par isomérisation de E à Z respectivement par coordination à un cation métallique ou par irradiation lumineuse. Cela offre la possibilité de réaliser une commutation de l'adaptation en réponse à deux agents externes orthogonaux par la sélection des diamines N_2C_7 , N_2O_1 , N_2O_2 et N_2O_3 (Figure 8).

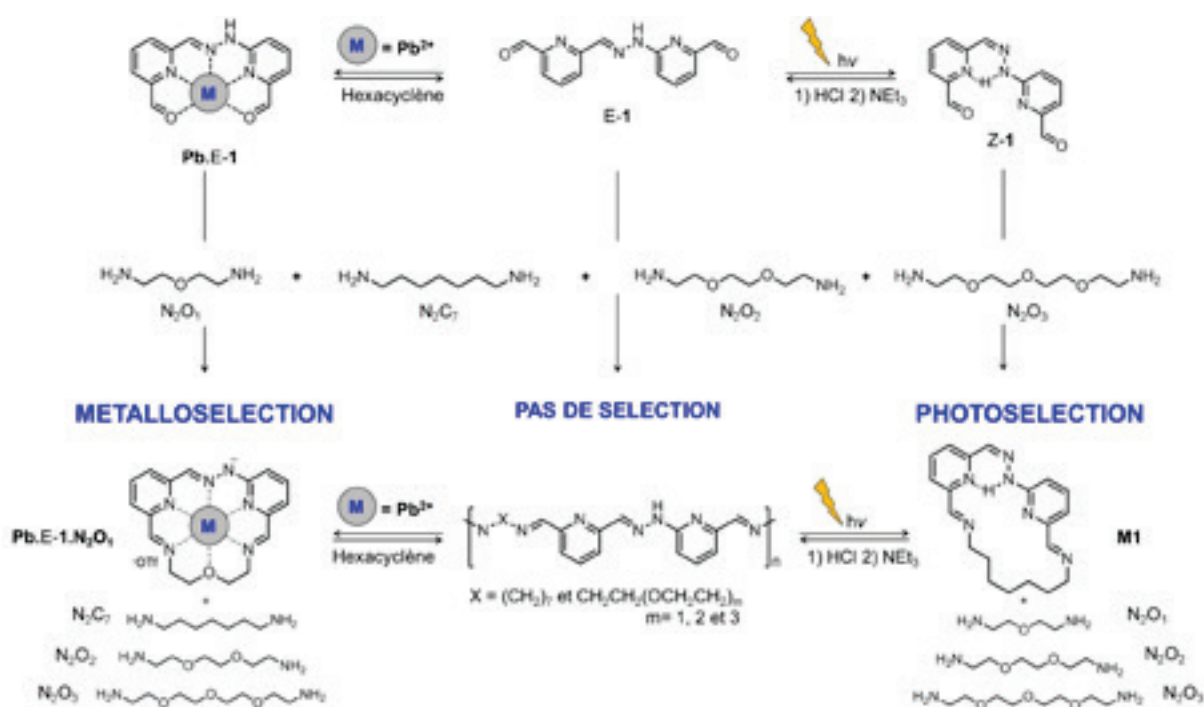


Figure 8. L'adaptation constitutionnelle d'un système à trois états: un état métal- (à gauche), un état polymérique (au milieu), et un état photo- (à droite). A partir d'oligomères non sélectifs formés à partir de $[1+N_2C_7+N_2O_1+N_2O_2+N_2O_3]$ (au milieu), deux commutations réversibles sont réalisées: la métallosélection (à gauche) et la photosélection (à droite) par sélection de constituants entre N_2C_7 , N_2O_1 , N_2O_2 et N_2O_3 . Par souci de clarté, seuls les constituants majoritaires sont représentés.

Le mélange E-1, N_2C_7 , N_2O_1 , N_2O_2 et N_2O_3 (5 mM chacun dans le chloroforme) donne une solution complexe contenant les oligomères de E-1 (complètement incorporés) formés au

hasard avec les différentes diamines. 76% de N_2O_1 , N_2O_2 et N_2O_3 (non différenciés par RMN 1H) et 24% de diamine N_2C_7 sont libres en solution indiquant l'absence de sélection (Figure IV6). L'addition de triflate de plomb (5 mM dans le DMSO) donne une couleur rouge à la solution correspondant à la formation d'un complexe entre **E-1** et le cation plomb avec déprotonation de son site N-H (dont l'acidité est augmentée par la formation d'un complexe avec le cation plomb et déprotoné par les diamines présentes en solution). La formation préférentielle du macrocycle **Pb.E-1.N₂O₁** le plus stable est observée démontrant la sélection de la diamine N_2O_1 dont la longueur est la meilleure et qui contient un site de coordination additionnel (Figure IV7). Ainsi, la métallosélection se déroule par l'amplification de **Pb.E-1.N₂O₁** alors que les autres diamines plus longues N_2O_x (avec $X = 2$ et 3) et N_2C_7 restent en solution, sans avoir réagi, dans un procédé de type métallosélection.^[24]

De manière contrastée, lors de l'irradiation UV de la même solution dynamérique dans le chloroforme durant 30 minutes, le système évolue vers la formation préférentielle de **M1** en présence des diamines libres N_2O_1 , N_2O_2 et N_2O_3 ainsi que de 14% de la diamine libre N_2C_7 et des composés oligomériques (indiqués par les faibles signaux des protons d'imines visibles sur le spectre RMN 1H , Figure IV8) en solution. Ainsi, le macrocycle le plus stable **M1** est formé par sélection photoinduite de la diamine N_2C_7 au détriment des diamines N_2O_x avec $X = 1, 2$ et 3 , dans un procédé de type photosélection.^[24] Deux facteurs peuvent contribuer à cette sélection: la longueur de la diamine N_2C_7 qui correspond le mieux à la distance entre les deux aldéhydes de **Z-1**, et les sites oxygènes polaires des diamines N_2O_x qui peuvent interférer avec les groupes imine polaires dans le macrocycle.

Pour compléter l'étude du système, la réversibilité de la photosélection a été achevée par l'acidification, suivie de la basification de la solution (voir ci-dessus). D'autre part, en commençant par la distribution obtenue par métallosélection, l'addition d'hexacyclène (environ 5 eq.) en solution induit un changement de couleur de rouge à légèrement jaune, indiquant le retrait des cations plomb et la régénération de **E-1** par sa reprotonation, simultanément avec la reformation du mélange de départ d'oligomères.

Le système présenté réalise donc des procédés de métallosélection et photosélection orthogonaux en réponse respectivement à un effecteur chimique (cations métalliques) et un stimulus physique (la lumière).

Ainsi, en prenant en compte l'état dynamérique **P1**, le présent système exhibe une adaptation constitutionnelle à trois états: oligomérique, métallosélection et photosélection (Figure 8).

Conclusion

Les résultats présentés décrivent un système dynamique constitutionnel qui réalise de l'adaptation configurationnelle dans un ensemble de trois états constitutionnels: oligomérique, de la métallosélection et de la photosélection (Figure 8). Ils présentent un certain nombre de caractéristiques énumérées ci-dessous.

- 1) La lumière agit comme un stimulus non invasif pour commuter E-1 en Z-1, changeant sa forme et la position relative des deux aldéhydes, prolongeant ainsi à une photo-commutation des études précédentes sur la métallo-commutation.^[19,20]
- 2) En conséquence, le commutateur **1** présente trois états morphologiques: une configuration E-1, une forme Z-1 formée par photo-commutation configurationnelle et une conformation en U lors de la coordination de E-1 à un cation métallique.
- 3) En présence d'une diamine α - ω , le commutateur **1** réalise une double condensation par formation de bis-imines de trois types, une oligomérique, et deux macrocycliques dépendant de son état morphologique. L'information morphologique est apportée dans les états constitutionnels macrocycliques et oligomériques, par réorganisation dynamique covalente avec adaptation en réponse aux changements de forme induits par photoisomérisation ou complexation à un cation métallique.
- 4) Tous les procédés sont réversibles par conversion retour de Z-1 à E-1 ainsi que par restauration conformationnelle de U à W en retirant l'ion métallique coordinant.
- 5) En présence d'un ensemble de diamines α,ω , le système réalise une adaptation à trois états constitutionnels: 1) oligomérisation avec incorporation non sélective de différentes diamines; 2) photosélection de la meilleure diamine lors de la commutation photoinduite de E-1 à Z-1; 3) métallosélection en réponse à la commutation de la forme W à U par la coordination à des cations métalliques avec incorporation sélective de la diamine qui donne le macrocycle présentant la plus forte interaction avec le cation. Les photosélections et métallosélections sont des procédés orthogonaux mis en œuvre par des réactions dynamiques covalentes dans un ensemble de diamines.

Références

- [1] a) B. L. Feringa, W. R. Browne, *Molecular Switches*, Wiley, 2011.

[2] a) Pour l'influence du solvant, voir par exemple: A. S. Lane, D. A. Leigh, A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11092-11093; Pour l'influence du pH, voir par exemple: b) C. Clavel, C. Romuald, E. Brabet, F. Coutrot, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2982-2989; c) J. D. Badjic, C. M. Ronconi, J. F. Stoddart, V. Balzani, S. Silvi, A. Credi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1489-1499; d) V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 4814-4817; e) M. V. Ramakrishnam Raju, P. Raghunath, M.-C. Lin, H.-C. Lin, *Macromolecules* **2013**, *46*, 6731-6743; f) S. M. Landge, I. Aprahamian, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18269-18271; Pour l'influence d'une réaction chimique, voir par exemple: g) D. A. Leigh, E. M. Perez, *Chem. Commun.* **2004**, *20*, 2262-2263; Pour l'influence de liaisons hydrogènes, voir par exemple: h) T. Umehara, H. Kawai, K. Fujiwara, T. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13981-13988; Pour l'influence électrochimique, voir par exemple: i) J. M. Spruell, W. F. Paxton, J.-C. Olsen, D. Benítez, E. Tkatchouk, C. L. Stern, A. Trabolsi, D. C. Friedman, W. A. Goddard, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11571-11580; j) C. J. Richmond, A. D. C. Parenty, Y.-F. Song, G. Cooke, L. Cronin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13059-13065.

[3] Pour l'influence de la température, voir par exemple: a) H. Kawai, T. Umehara, K. Fujiwara, T. Tsuji, T. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4281-4286; b) G. Bottari, F. Dehez, D. A. Leigh, P. J. Nash, E. M. Perez, J. K. Y. Wong, F. Zerbetto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5886-5889; Pour l'influence de stimulation mécanique, voir par exemple: c) H. Ito, T. Saito, N. Oshima, N. Kitamura, S. Ishizakz, Y. Hinatsu, M. Wakeshima, M. Kato, K. Tsuge, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10044-10045; d) S. L. Polisek, D. A. Davis, N. R. Sottos, S. R. White, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13808-13809.

[4] a) J. M. Kuiper, J. B. F. N. Engberts, *Langmuir* **2004**, *20*, 1152-1160; b) X. G. Liang, N. Takenaka, H. Nishioka, H. Asanuma, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 553-560; c) S. L. Dong, M. Lowenack, T. E. Schrader, W. J. Schereir, W. Zinth, L. Moroder, C. Renner, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1114-1120; d) A. Kocer, M. Walko, W. Meijberg, B. L. Feringa, *Science* **2005**, *309*, 755-758.

[5] a) P. Theato, B. S. Sumerlin, R. K. O'Reilly, T. H. Epps, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7055-7486; b) M. W. Urban, *Handbook of Stimuli-Responsive Materials*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**; c) S. Minko, *Responsive Polymer Materials: Design and Applications*, Wiley-Blackwell, Ames, **2006**; d) M. Schwartz, *Smart Materials*, CRC Press, Boca Raton, **2009**.

e) Pour les matériaux auto-cicatrisants, voir par exemple: B. Murphy, F. Wudl, *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 223-251.

f) Pour le changement des propriétés optiques, voir par exemple: M. Asakawa, S. Iqbal, J. F. Stoddart, N. D. Tinker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 976-978. R. A. van Delden, N. Koumura, N. Harada, B. L. Feringa, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 4945-4949. D. W. Steuerman, H. R. Tseng, A. J. Peters, A. H. Flood, J. O. Jeppesen, K. A. Nielsen, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6486-6491. H.-B. Cheng, H.-Y. Zhang, Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10190-10193.

g) Pour la libération de composés, voir par exemple: M. Ehrbar, R. Schoenmakers, E. H. Christen, M. Fussenegger, W. Weber, *Nature Mater.* **2008**, *7*, 800-804.

h) Pour le changement de la tension superficielle, voir par exemple: Y. X. Liu, P. G. Jessop, M. Cunningham, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *Science* **2006**, *313*, 958-960.

- i) Pour le changement de conductivité, voir par exemple: G. Jiang, Y. Song, X. Guo, D. Zhang, D. Zhu, *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 2888-2898.
- j) Pour le changement de l'indice de réfraction du milieu, voir par exemple: C. Bertarelli, A. Bianco, F. D'Amore, M. C. Gallazzi, G. Zerbi, *Adv. Funct. Mater.* **2004**, *14*, 357-363.
- k) Pour le changement des propriétés de fluorescence, voir par exemple: M. Barboiu, L. Prodi, M. Montalti, N. Zaccheroni, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2953-2959. A. P. deSilva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McMoyn J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515-1566.
- l) Pour la génération de mouvements, voir par exemple: H. Y. Jiang, S. Kelch, A. Lendlein, *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 1471-1475. K. Ichimura, S. K. Oh, M. Nakagawa, *Science* **2000**, *288*, 1624-1626. Y. L. Yu, M. Nakano, T. Ikeda, *Nature* **2003**, 145.
- [6] a) B. L. Feringa, R. A. van Delden, N. Koumura, E. M. Geertsema, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1789-1816; b) A. Cnossen, L. Hou, M. M. Pollard, P. V. Wesenhagen, W. R. Browne, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17613-17619; c) M. M. Pollard, M. Klok, D. Pijper, B. L. Feringa, *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17*, 718-729.
- [7] a) S. Saha, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 77-92; b) 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, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, *100*, 10-14; c) V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 4814-4817; d) V. Balzani, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2003**, *2*, 459-476; e) E. R. Kay, D. A. Leigh, *Nature* **2006**, *440*, 286-287; f) Y.-L. Sun, B.-J. Yang, S. X.-A. Zhang, Y.-W. Yang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9212-9216; g) H. Yan, L. Zhu, X. Li, A. Kwok, X. Li, H. Agren, Y. Zhao, R. Soc. Chem. Adv. **2013**, *3*, 2341-2350.
- [8] a) M. Schliwa, *Molecular Motors*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; b) S. Silvi, M. Venturi, A. Credi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2483-2489.
- [9] a) J. Zhang, Q. Zou, H. Tian, *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 378-399; b) W. Szymański, J. M. Beierle, H. A. V. Kistemaker, W. A. Velema, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6114-6178; c) M.-M. Russew, S. Hecht, *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 3348-3360; d) C. Brieke, F. Rohrbach, A. Gottschalk, G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8446-8476; e) G. Wang, J. Zhang, *J. Photochem. Photobiol. C* **2012**, *13*, 299-309; f) H. Dong, H. Zhu, Q. Meng, X. Gong, W. Hu, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1754-1808.
- [10] a) M. Irie, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1685-1716; b) C. Jia, J. Wang, C. Yao, Y. Cao, Y. Zhong, Z. Liu, Z. Liu, X. Guo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8666-8670.
- [11] a) T. Wu, H. Tang, C. Bohne, N. R. Branda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2741-2744; b) W. Zhu, L. Song, Y. Yang, H. Tian, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13388-1339.
- [12] a) T. Avellini, H. Li, A. Coskun, G. Barin, A. Trabolsi, A. N. Basuray, S. K. Dey, A. Credi, S. Silvi, J. F. Stoddart, M. Venturi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1611-1615; b) J. Ma, Y. Li, T. White, A. Urbas, Q. Li, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3463-3465. c) A. A. Beharry, G. A. Woolley, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4422-4437.
- [13] J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5910-5915.
- [14] Y. Yokoyama, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1717-1739.

- [15] G. Berkovic, V. Krongauz, V. Weiss, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1741-1753.
- [16] a) K. Nakanishi, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1399-1409; b) H. Dürr, H. Bouas-Laurent, *Photochromism: molecules and systems*, Elsevier Science, Amsterdam, **2003**; c) N. Fishkin, N. Berova, K. Nakanishi, *Chem. Rec.* **2004**, *4*, 120-135.
- [17] Voir chapitre I d'introduction générale.
- [18] Pour des auto-assemblages photosensibles : a) S. Yagai, T. Karatsu, A. Kitamura, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4054-4063; b) P. Kuad, A. Miyawaki, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12630-12631; c) F. Rakotondrandany, A. Whitehead, A. M. Lehuis, H. F. Sleiman, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4771-4780; d) M. S. Vollmer, T. D. Clark, C. Steinem, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1598-1601; e) S. Shinkai, M. Ishihara, K. Ueda, O. Manabe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1985**, 511-518; f) A. R. Stefankiewicz, E. Tamanini, G. D. Pantos, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5725-5728; g) S. Yagai, A. Kitamura, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1520-1529; h) L. A. Ingermann, M. L. Waters, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 111-117; i) S. Yagai, K. Iwai, M. Yamauchi, T. Karatsu, A. Kitamura, S. Uemura, M. Morimoto, H. Wang, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1-6; j) T. Hirose, F. Helmich, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 304-309; k) D. Xia, G. Yu, J. Li, F. Huang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3606-3608; l) J. H. Schenkel, A. Samanta, B. J. Ravoo, *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 1076-1080; m) C. Stoffelen, J. Voskuhl, P. Jonkheijm, J. Huskens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3400-3404; n) E. Orgiu, P. Samori, *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 1827-1845.
- [19] a) S. Ulrich, E. Buhler, J.-M. Lehn, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 271-292; b) S. Ulrich, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2240-2243.
- [20] S. Ulrich, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5546-5559.
- [21] M. N. Chaur, D. Collado, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 248-258.
- [22] M. E. Belowich, F. R. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2003-2024.
- [23] P. Kovaricek, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9446-9455.
- [24] a) S. Ghosh, L. Isaacs, in B. L. Miller, *Dynamic Combinatorial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, 118-154; b) M. M. Safont-Sempere, G. Fernandez, F. Würthner, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5784-5814; c) R. Kramer, J.-M. Lehn, A. Marquis-Rigault, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1993**, *90*, 5394-5398.

**Chapitre V : Réactivité induite par la
tension, l'exemple d'imines
macrocycliques**

En collaboration avec Dr. Lars Ratjen

Introduction

L'objet de ce chapitre est de mettre en relation réactivité et tension moléculaire. Dans le chapitre 2 sur les réseaux dynamiques constitutionnels, il a été montré que l'échange et la métallosélection entre les hydrazones $^{3,4}\mathbf{A}^{2,3}\mathbf{B}$ sont accélérés par des tensions stériques (voir ci-dessous Figure 1 et Chapitre II Figure 3). Il est expliqué que l'introduction de groupes méthyles sur le carbone de la liaison C=N et sur l'azote de l'hydrazone tord le fragment C=N-N, et ainsi déstabilise la liaison C=N en diminuant la conjugaison de la portion C=N-N, et ainsi déstabilise la liaison C=N en diminuant la conjugaison de la portion C=N-N. La réactivité des hydrazones $^{3,4}\mathbf{A}^{2,3}\mathbf{B}$ doublement méthylées est alors accrue par la gêne stérique entre les deux groupes méthyle et l'échange entre ces hydrazones $^{3,4}\mathbf{A}^{2,3}\mathbf{B}$ est facilité.

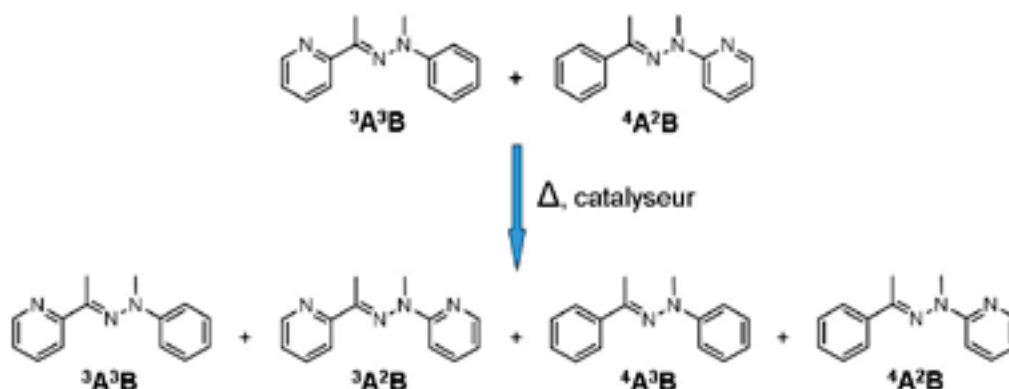


Figure 1. La formation de l'ensemble des quatre hydrazones $^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}$, $^3\mathbf{A}^2\mathbf{B}$, $^4\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ et $^4\mathbf{A}^2\mathbf{B}$ par échange de composés entre $^3\mathbf{A}^3\mathbf{B}$ et $^4\mathbf{A}^2\mathbf{B}$.

Mises à part les gênes stériques, un autre facteur d'instabilité de molécules est la tension de cycle induite quand les liaisons forment des angles anormaux.^[1] Les molécules cycliques trouvent usuellement une manière de libérer la tension de cycle via une torsion des liaisons et une déviation des angles, qui stabilisent leurs structures internes. Le cyclohexane en est un exemple simple, où les six atomes de carbone hybridés sp^3 ont besoin d'espace et causent des interactions répulsives entre les atomes d'hydrogène (tensions d'éclipse de Pitzer), résultant en une torsion de la structure en une conformation décalée. De plus, lorsque des hétéroatomes avec des doublets non liants sont présents dans la structure, l'espace demandé par ces doublets non liants est grand et résulte en une plus importante accumulation de tension. Ces tensions de cycle sont utilisées pour améliorer la réactivité de composés,^[2] comme dans le mécanisme d'action d'anticancéreux énediynes.^[3]

L'augmentation de la réactivité par déconjugaison est bien documentée dans la littérature comme dans le cas de la sensibilité des groupes amides tordus envers les réactifs nucléophiles.^[4] Généralement, la stabilité usuelle des amides est causée par la planéité de l'unité $\bar{N}-C=O$ et la délocalisation du doublet non liant d'électrons de l'azote sur le carbonyle. Cependant, lorsqu'une fonction amide est incluse dans un cycle, il en résulte une torsion de la liaison et ainsi une déconjugaison du fragment $\bar{N}-C=O$ et une augmentation de sa réactivité. Cette réactivité des amides tordus vis-à-vis des nucléophiles, induite par des tensions, explique pourquoi la synthèse précise de la structure de l'amide cyclique 2-quinuclidonium (en sel BF_4^- sur la figure 2) a été seulement présentée récemment.^[5,6] Il a été montré que ces amides cycliques sont très réactifs et s'hydrolysent très rapidement. L'augmentation de la réactivité des amides est aussi influencée par leur coordination à un cation métallique.^[7] Des effets similaires sont bien connus sur les imines coordonnées où l'addition d'un nucléophile est accélérée par la distorsion induite par coordination.^[8]

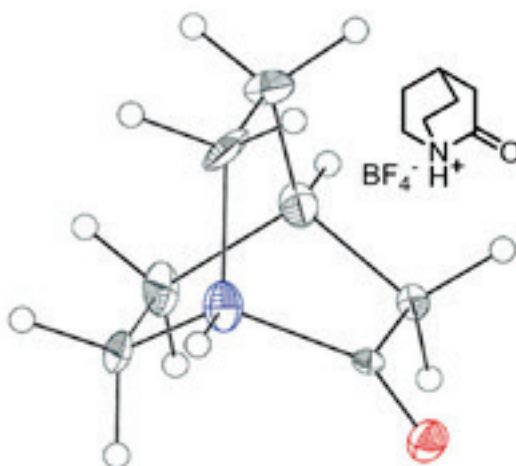


Figure 2. La structure et l'illustration ORTEP du sel HBF_4 de l'amide cyclique 2-quinuclidonium.^[5] Les carbones sont représentés par des ellipsoïdes noirs, l'azote par celui en bleu et l'oxygène en rouge.

Dans les processus biologiques, l'hydrolyse des peptides est réalisée par des enzymes nommées protéases qui procèdent par des intermédiaires tordus, les liaisons amides de ces enzymes sont alors suffisamment affaiblies pour être clivées.^[4,9] L'état dans lequel se trouve la molécule lorsqu'elle est liée à la protéine est dit entatique, i.e. un état de tension et d'instabilité (du mot entasis, en grec *εντείνω*, *enteino*, "étirer ou tendre fermement").^[10] Cet état entatique est défini par une contrainte géométrique ou électronique de la molécule qui lui donne de nouvelles propriétés de réactivité.

La relation réactivité - tension est aussi mise en évidence dans les macrocycles métalliques comme **2.Cd.N₂O₁** (Figure 3) où le ligand macrocyclique **2.N₂O₁** (Figure 4) hexadentate est synthétisé autour du cation métallique par l'effet template de celui-ci, par la coordination des hétéroatomes du dialdéhyde **2** sur le métal et condensation de la diamine N_2O_1 par formation

de liaisons imine (Figures 3 et 4).^[11] Les centres métalliques, acides de Lewis, peuvent accueillir les doublets non liants des hétéroatomes dans leurs orbitales vacantes lors de la synthèse d'entités cycliques hautement tendues par leur effet template.^[12] Ces ligands cycliques adoptent alors une configuration qu'il serait très difficile d'obtenir en utilisant les méthodes classiques de synthèse de chimie organique. Néanmoins, la longueur des liaisons C=O et les angles NCO restent normaux dans les complexes, comme le confirme la détermination de leurs structures moléculaires à l'état solide par cristallographie des rayons X.^[11]

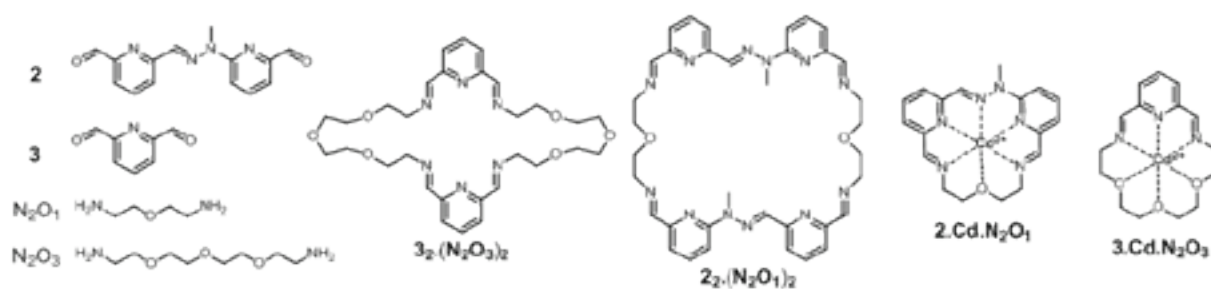


Figure 3. La représentation des dialdéhydes **2** et **3** et des diamines N_2O_1 et N_2O_3 utilisés ainsi que des macrocycles $3_2 \cdot (N_2O_3)_2$, $2_2 \cdot (N_2O_1)_2$, $2 \cdot Cd \cdot N_2O_1$ et $3 \cdot Cd \cdot N_2O_3$.

Lorsque le métal est retiré du ligand avec un agent complexant compétitif, un état tendu $2 \cdot N_2O_1$ apparemment instable est formé et se transforme rapidement en un autre produit, ce qui peut être expliqué par la répulsion électrostatique entre les doublets non liants des six hétéroatomes d'azote et d'oxygène qui se font face, et la solvataion du produit. Cet état est hors-équilibre. L'énergie de tension dans le macrocycle $2 \cdot N_2O_1$ est trop élevée et conduit à un changement de sa réactivité par l'ouverture du macrocycle. En raison de la présence d'eau résiduelle, l'hydrolyse des liaisons imines du ligand $2 \cdot N_2O_1$ est observée. Et ainsi, l'équilibre est déplacé et tend vers un état oligomérique contenant soit un mélange de cycles de tailles différentes, soit un ensemble d'oligomères, libérant ainsi la tension accumulée (Figure 4).

Les dialdéhydes **2** et **3** ont été choisis pour cette étude car ils ont beaucoup été utilisés pour la formation de macrocycle par effet template de cations métalliques.^[13-15] De nombreux cations métalliques de différentes tailles sont employés et leurs rayons ioniques influent sur les espèces macrocycliques [1+1] ou [2+2] formées.^[13] Le cation cadmium a ici été choisi pour sa grande affinité pour l'hexacyclène qui facilite ainsi la décomplexation du macrocycle métallé,^[14] et pour son diamagnétique qui permet de réaliser des études RMN.

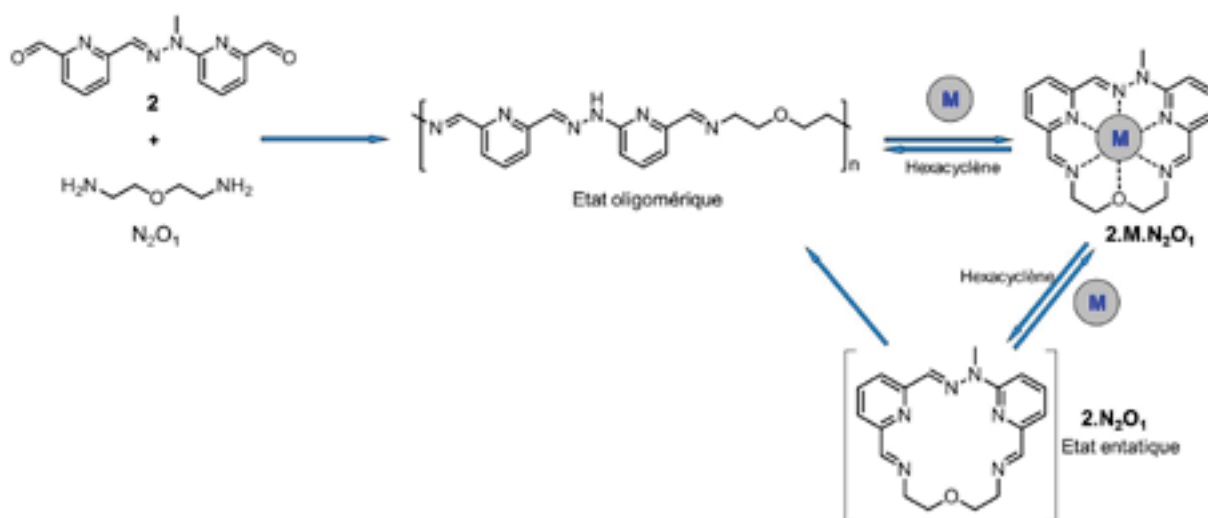


Figure 4. Le schéma de la synthèse du macrocycle métallique $2.M.N_2O_1$ issu de la formation d'une bis-imine par condensation du dialdéhyde **2** avec la diamine N_2O_1 . Le système passe par la formation d'un état oligomérique avant l'ajout de cations métalliques. La décomplexation par l'hexacyclène (un meilleur complexant des cations métalliques) conduit à la reformation de l'état oligomérique en passant par la formation du macrocycle $2.N_2O_1$ défini comme étant un état entatique probablement non planaire. Le cation métallique utilisé ici est le cadmium. Le zinc (II), le mercure (II) ou le plomb (II) donnent des résultats similaires.

L'objectif est de former des complexes monomoléculaires métalliques [1+1] et d'observer l'état tendu obtenu lors de la décomplexation puis la libération des tensions par la formation d'un état oligomérique. Tout d'abord les états non complexés ont été étudiés, puis les métallo-macrocyces [1+1] $3.Cd.N_2O_3$ et $2.Cd.N_2O_1$ ont été caractérisés et leur décomplexation a été entreprise pour analyser les états tendus macrocycliques [1+1].

1. Etude expérimentale de l'état oligomérique et étude théorique de l'état entatique

1.1 Etude expérimentale de l'état oligomérique

Dans une expérience type, la diamine N_2O_3 est ajoutée au dialdéhyde **3** (10 mM chacun dans $CDCl_3/CD_3CN$ 1/1). Le suivi des spectres RMN 1H montre la disparition des signaux aldéhydes et la formation de signaux imines (vers 8.5 ppm). La solution est chauffée à 60°C pendant six heures, jusqu'à ce que sa composition n'évolue plus. Le mélange réactionnel est ensuite analysé par RMN 1H 1D et 2D ainsi que par spectroscopie de masse (voir la partie expérimentale) et montre la formation d'un macrocycle [2+2] $3_2.(N_2O_3)_2$ (Figure 3). Le même

résultat est obtenu avec le dialdéhyde **2** qui forme le macrocycle [2+2] **2₂.(N₂O₁)₂** avec la diamine N₂O₁ (Figure 3).

1.2 Etude théorique de la valeur énergétique du macrocycle [1+1] tendu

D'après les résultats ci-dessus, la formation de macrocycle [1+1] entre les dialdéhydes **2** et **3** et les différentes diamines n'est pas observée à l'équilibre thermodynamique des mélanges. Des calculs théoriques Hartree-Fock (HF) en phase gaz ont été entrepris pour estimer les valeurs énergétiques de l'effet de répulsions des doublets non-liants des hétéroatomes dans un macrocycle [1+1] (Figure 5). Afin de simplifier le système utilisé, la chaîne carbonée du lien diamine a été remplacée par deux groupes méthyle. Les calculs HF avec l'ensemble de base 6-311G**, sur le logiciel Spartan, ont donné les valeurs de l'énergie globale de chacune des combinaisons de rotamères basée sur $\varphi_{\text{-N-C-C-N-}} = 0^\circ$ et 180° pour **2.(NMe)₂** et **3.(NMe)₂**. Les différents rotamères ont été créés par rotation du dièdre N-C-C-N à 0° et 180° . Dans le cas de **3.(NMe)₂**, l'unité aromatique centrale de la diimine est plane et les énergies des rotamères ont été calculées avec des angles dièdres $\varphi_{\text{-N-C-C-N-}}$ de 0° et 180° . La valeur énergétique pour la première interaction répulsive entre deux doublets non liants d'azotes est de $\Delta E_{180^\circ-180^\circ \rightarrow 180^\circ-0^\circ} = 5.1$ kcal/mol. L'introduction d'une seconde interaction répulsive augmente l'énergie de $\Delta E_{180^\circ-0^\circ \rightarrow 0^\circ-0^\circ} = 6.9$ kcal/mol, donnant une différence totale de 12.1 kcal/mol pour deux répulsions dans **3.(NMe)₂**.

Dans le cas de **2.(NMe)₂**, la géométrie des deux unités aromatiques centrales est plus flexible mais reste plane. Les résultats d'énergie de répulsions de **2.(NMe)₂** sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus pour **3.(NMe)₂**. Comme l'aldéhyde **2** est une molécule asymétrique, il y a quatre états énergétiques différents pour $\varphi_{\text{-N-C-C-N-}} = 0^\circ$ et 180° . La différence d'énergie induite par l'ajout d'une première interaction répulsive donne : $\Delta E_{180^\circ-180^\circ \rightarrow 180^\circ-0^\circ} = 5.4$ kcal/mol et $\Delta E_{180^\circ-180^\circ \rightarrow 0^\circ-180^\circ} = 6.2$ kcal/mol, alors que l'introduction d'une seconde répulsion donne les valeurs comparables de $\Delta E_{180^\circ-0^\circ \rightarrow 0^\circ-0^\circ} = 7.7$ kcal/mol et $\Delta E_{0^\circ-180^\circ \rightarrow 0^\circ-0^\circ} = 6.9$ kcal/mol.

Ces résultats montrent que les énergies de répulsions au sein de la structure s'additionnent et suggèrent que le coût énergétique de la décomplexation est au moins de 25 kcal/mol pour **2.(NMe)₂** et de 12 kcal/mol pour **3.(NMe)₂** à l'état gazeux. Ces calculs omettent des répulsions additionnelles possibles lors de la présence d'hétéroatomes dans le chaînon ainsi que la tension de cycle globale qui est présente dans le macrocycle fermé et la différence de solvation entre les espèces linéaires et macrocycliques. Les valeurs expérimentales dans les états entatiques **2.N₂O₁** et **3.N₂O₁** sont attendues significativement plus grandes que pour ces résultats avec **2.(NMe)₂** et **3.(NMe)₂**.

Au vu des résultats de ces calculs énergétiques, les dialdéhydes **2** et **3** condensés sur les diamines vont adopter une conformation qui minimise toutes ces interactions, par la formation de macrocycles [2+2] (voir ci-dessus partie 1.1).

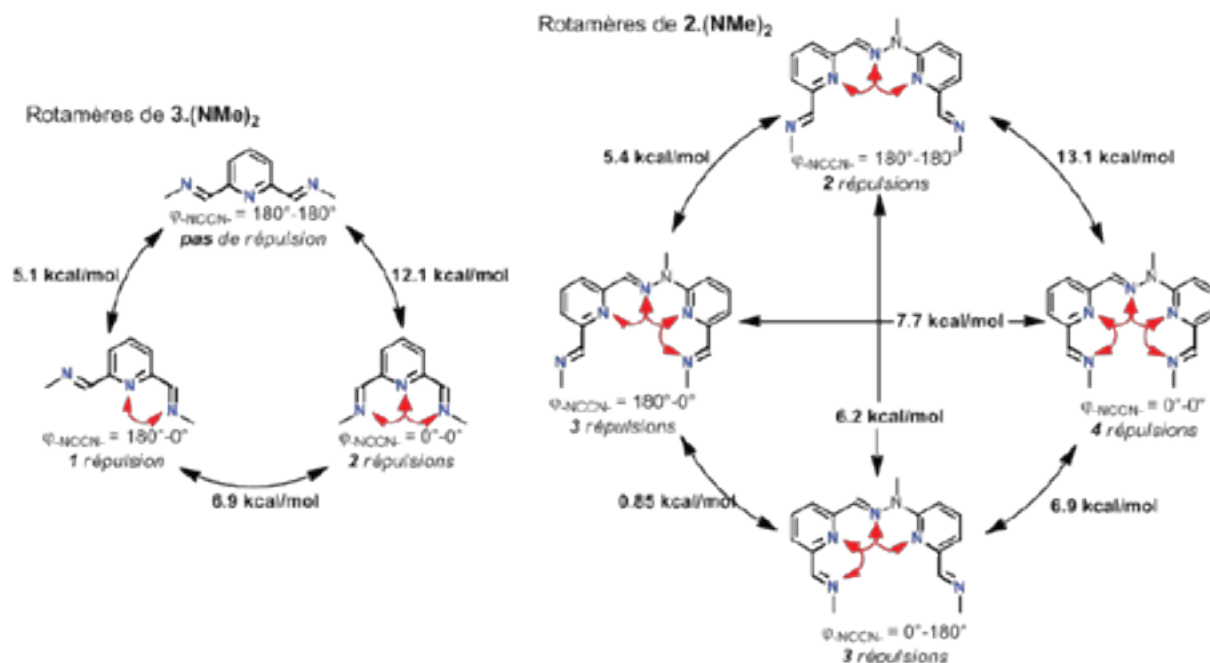


Figure 5. Les différences d'énergies entre les rotamères de **2.(NMe)₂** et **3.(NMe)₂**. Les sites de répulsions sont indiqués par des flèches rouges.

2. Etude de l'état entatique de **3.Cd.N₂O₃**

2.1 Etude de la formation du métallo-macrocycle **3.Cd.N₂O₃**

Dans une expérience type, le dialdéhyde **3** et le triflate de cadmium sont mélangés (10 mM chacun dans CDCl₃/CD₃CN 1/1) en présence de diamines **N₂O₃** et chauffés à 60°C jusqu'à ce que l'équilibre thermodynamique soit atteint (Figure 6 spectre a). Un métallo-macrocycle [1+1] **3.Cd.N₂O₃** est formé majoritairement et caractérisé par spectroscopie.^[15] La structure moléculaire de l'état solide de **3.Cd.N₂O₃** déterminée par rayons X confirme la formation du macrocycle [1+1] (Figure 7, à gauche). Cette structure montre que les atomes d'oxygènes de la chaîne diimine ne sont pas liés au cation cadmium soulignant la coordinence octaédrique préféré du cadmium.

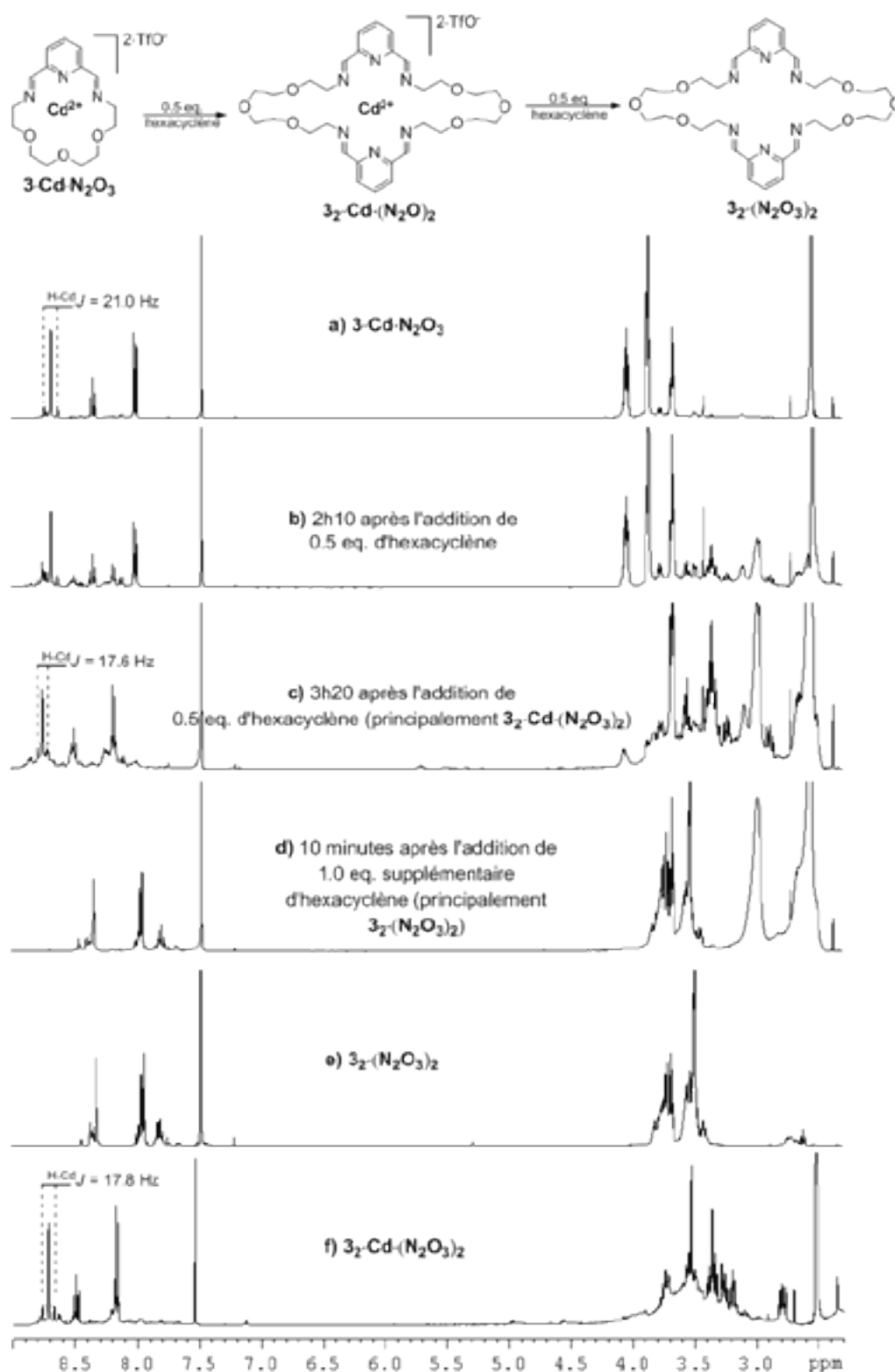


Figure 6. (en haut) Le schéma de la décomplexation du macrocycle $3.\text{Cd}.\text{N}_2\text{O}_3$ conduisant à la formation de $3.\text{N}_2\text{O}_3$ et $3_2.\text{(N}_2\text{O}_3)_2$ par addition successive d'hexacyclène. (en bas) Les portions des spectres RMN ^1H 400 MHz de la solution de $3.\text{Cd}.\text{N}_2\text{O}_3$ (a) par ajout successif d'hexacyclène à la fin en excès, en fonction du temps (b-d). Les portions des spectres RMN ^1H 400 MHz des solutions de $3_2.\text{(N}_2\text{O}_3)_2$ (e) et $3_2.\text{Cd}.\text{(N}_2\text{O}_3)_2$ (f). Ces spectres indiquent que l'ajout de 0.5 eq. d'hexacyclène sur $3.\text{Cd}.\text{N}_2\text{O}_3$ provoque la formation de $3_2.\text{Cd}.\text{(N}_2\text{O}_3)_2$ progressive au fur et à mesure du temps. L'ajout

supplémentaire d'un équivalent d'hexacyclène conduit instantanément à la formation de $3_2 \cdot (\text{N}_2\text{O}_3)_2$. Dans les spectres a, e et f, les signaux faibles visibles pourraient correspondre à de petites quantités d'oligomères.

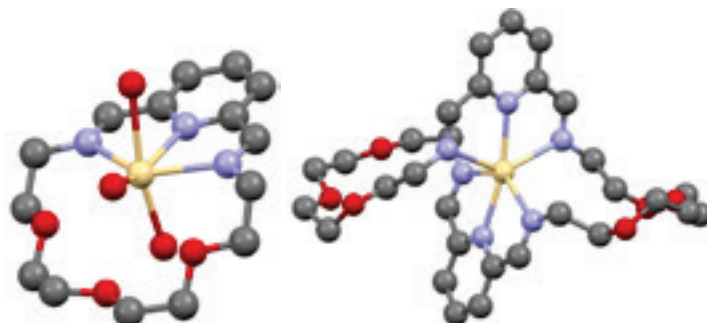


Figure 7. (à gauche) La structure moléculaire de l'état solide du complexe $3 \cdot \text{Cd} \cdot \text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{OTf}_2$. L'ion cadmium est coordonné à trois azotes du macrocycle et à trois oxygènes des contre-ions triflate. La chaîne triéthylène glycol du lieur est légèrement en-dehors du plan de la partie pyridinique. Les anions triflate ont été omis par souci de clarté. (à droite) La structure obtenue par DFT (en utilisant Spartan) du complexe $3_2 \cdot \text{Cd} \cdot (\text{N}_2\text{O}_3)_2$ montrant le croisement du ligand autour du cation cadmium et sa coordination à six atomes d'azote. (gris = carbone; rouge = oxygène; bleu = azote; jaune = cadmium).

Cette expérience a aussi été réalisée avec 0.5 eq. de triflate de cadmium. La formation d'un macrocycle [2+2] $3_2 \cdot \text{Cd} \cdot (\text{N}_2\text{O}_3)_2$ est obtenue. Une modélisation de la structure a été réalisée par des calculs de DFT et montre que le ligand est entrecroisé autour du métal (Figure 7, à droite). La partie aliphatique de son spectre RMN ^1H est assez complexe à cause de l'inéquivalence des différents protons aliphatiques dans les chaînons diimine. La partie aliphatique du $3_2 \cdot \text{Cd} \cdot (\text{N}_2\text{O}_3)_2$ est plus complexe que celle du complexe $3 \cdot \text{Cd} \cdot \text{N}_2\text{O}_3$ sans doute à cause du changement de conformation plus lent (Figure 6, spectres f et a respectivement) Une étude plus complète des structures $3 \cdot \text{Cd} \cdot \text{N}_2\text{O}_3$ et $3_2 \cdot \text{Cd} \cdot (\text{N}_2\text{O}_3)_2$ a été réalisée grâce à l'étude des couplages intenses entre les protons et les ions cadmium visibles en RMN.^[16] Les expériences RMN 1D ^{113}Cd et 2D ^1H - ^{113}Cd HMQC donnent des informations sur le positionnement des ponts triéthylène glycol dans l'espace (Figure 8).^[17] Les différences de déplacement chimique en RMN ^{113}Cd de $3 \cdot \text{Cd} \cdot \text{N}_2\text{O}_3$ (à -658.04 ppm) et de $3_2 \cdot \text{Cd} \cdot (\text{N}_2\text{O}_3)_2$ (à -489.54 ppm) permettent de dire que l'environnement des ions cadmium dans les deux structures est différent (la coordination des cations cadmium est différente: CdN_3O_3 contre CdN_6 respectivement). Dans les deux cas la sphère de coordination du cation cadmium est octaédrique mais avec des déformations différentes.

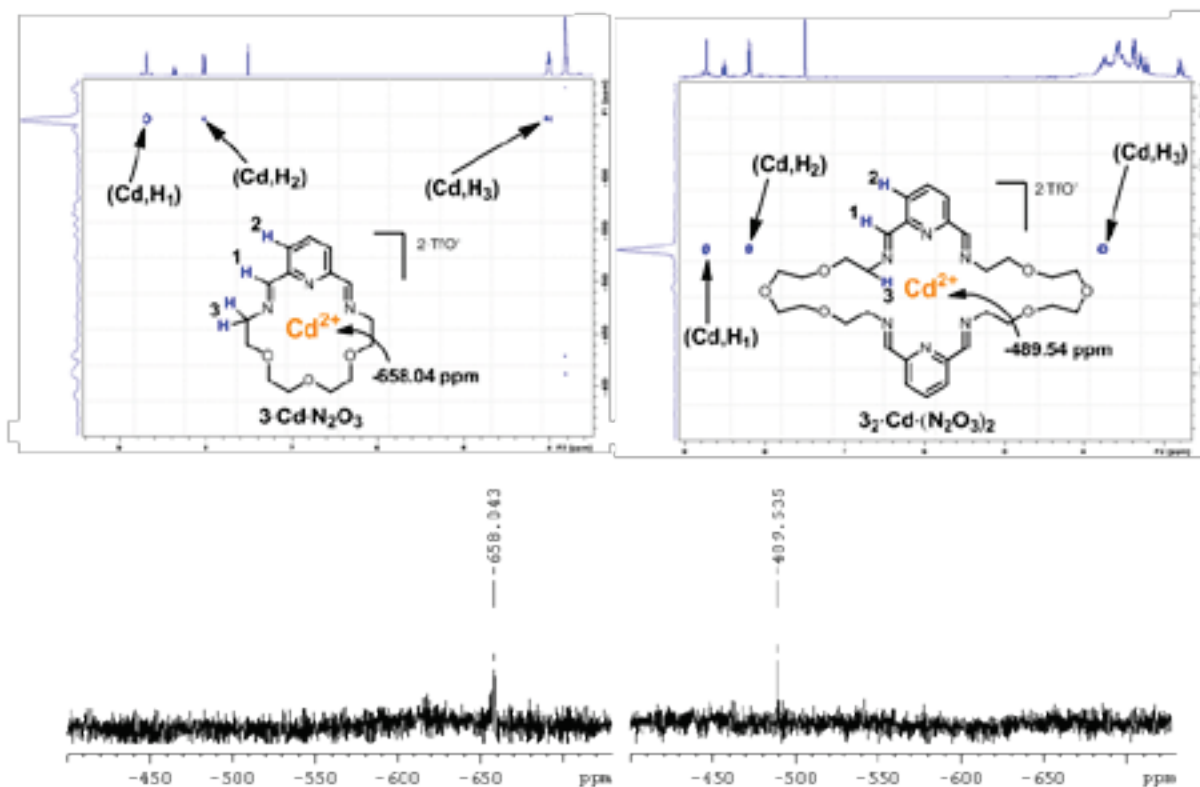


Figure 8. Les portions des spectres RMN ^{113}Cd et 2D- ^1H - ^{113}Cd -HMQC des macrocycles $3.\text{Cd}.\text{N}_2\text{O}_3$ et $3_2.\text{Cd}.\text{(N}_2\text{O}_3)_2$.

2.2 Etude de la décomplexation du métallo-macrocycle $3.\text{Cd}.\text{N}_2\text{O}_3$

Le métallo-macrocycle [1+1] $3.\text{Cd}.\text{N}_2\text{O}_3$ obtenu ci-dessus a été démétallé avec de l'hexacyclène dans le but d'observer la formation du cycle tendu $3.\text{N}_2\text{O}_3$. La tension induite par les répulsions électrostatiques dans $3.\text{N}_2\text{O}_3$ conduit à une transformation qui passe par l'hydrolyse de ces fonctions imines. A titre de comparaison ces imines ne s'hydrolysent pas dans le même milieu lorsqu'elles ne sont pas sous tension dans un macrocycle (voir la partie 1.1 où les imines sont formées dans l'état oligomérique). L'échange entre les imines est une étape clé de ce procédé de commutation, qui se déroule par hydrolyse avec l'eau résiduelle et l'excès d'hexacyclène présents en solution.

La démétallation de $3.\text{Cd}.\text{N}_2\text{O}_3$ a été suivie par RMN ^1H où le couplage ^1H - $^{111/113}\text{Cd}$ visible sur les signaux des protons du macrocycle métallé disparaît après addition de l'hexacyclène, signe que les ions cadmium ne sont plus dans le macrocycle (Figures 6 et 9). Deux expériences ont été réalisées: l'un avec ajout d'un demi-équivalent d'hexacyclène pour générer $3_2.\text{Cd}.\text{(N}_2\text{O}_3)_2$, l'autre avec l'ajout de 1.5 eq. d'hexacyclène pour générer l'état tendu $3.\text{N}_2\text{O}_3$.

L'addition d'un demi-équivalent d'hexacyclène au macrocycle [1+1] $3.\text{Cd}.\text{N}_2\text{O}_3$ conduit à la formation du macrocycle [2+2] $3_2.\text{Cd}.\text{(N}_2\text{O}_3)_2$ après trois heures à 60°C . La transition d'une

espèce à l'autre a été suivie par RMN ^1H (Figure 6 spectres b à d). Les constantes de couplages H-Cd diminuent de $^{\text{H-Cd}}J = 21.0$ Hz pour $\mathbf{3.Cd.N_2O_3}$ à $^{\text{H-Cd}}J = 17.6$ Hz pour $\mathbf{3_2.Cd.(N_2O_3)_2}$, montrant une différence de complexation de l'ion cadmium qui peut être liée à une conformation différente du ligand par des angles Cd-N-C-H différents. Après l'addition supplémentaire d'un équivalent d'hexacyclène, de nouveaux signaux apparaissent en RMN ^1H , compatibles avec la formation de l'état stable $\mathbf{3_2.(N_2O_3)_2}$, étudié dans la partie 1.1.

Une expérience similaire a été réalisée avec l'ajout de 1.5 eq. d'hexacyclène sur le macrocycle $\mathbf{3.Cd.N_2O_3}$ qui conduit à la formation du macrocycle [2+2] $\mathbf{3_2.(N_2O_3)_2}$ par la décomplexation complète des cations cadmium du macrocycle [1+1] $\mathbf{3.Cd.N_2O_3}$. Comme visible sur la figure 9, immédiatement après l'addition d'hexacyclène, une espèce identifiée comme étant le macrocycle [1+1] $\mathbf{3.N_2O_3}^\ddagger$ tendu est observée. Ce résultat est confirmé par l'absence de couplage entre les signaux des protons du macrocycle et les ions cadmium sur le spectre RMN ^1H . L'hydrolyse de $\mathbf{3.N_2O_3}$ induite par la tension est caractérisée par une durée de demi-vie de 12 ± 3 min (en présence de 4 eq. d'eau résiduelle et 1.5 eq. d'hexacyclène par rapport à la quantité de complexe macrocyclique). Cette ouverture du cycle par hydrolyse conduit à la formation du macrocycle [2+2] $\mathbf{3_2.(N_2O_3)_2}$, après apparition et disparition de l'intermédiaire tendu $\mathbf{3.N_2O_3}$.

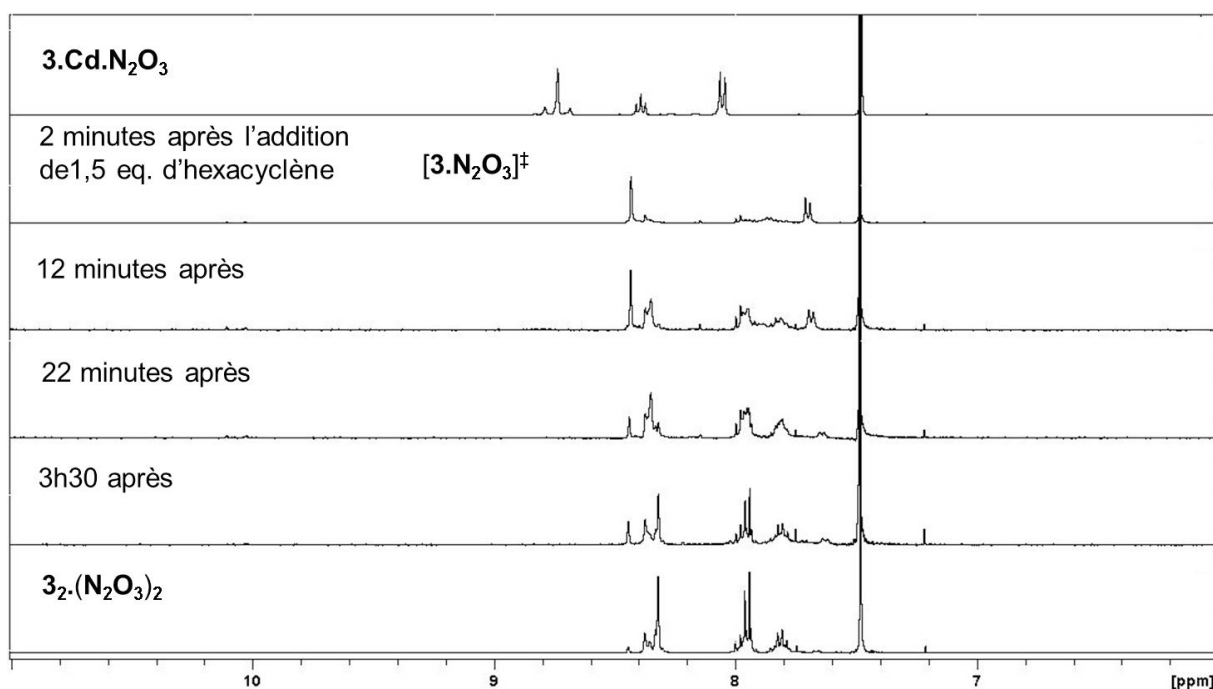


Figure 9. Les portions des spectres RMN ^1H 400 MHz de la solution de $\mathbf{3.Cd.N_2O_3}$ (*en haut*), de la solution après l'ajout de 1.5 eq. d'hexacyclène en fonction du temps et de la solution de $\mathbf{3_2.(N_2O_3)_2}$ (*en bas*). La décomplexation et la réorganisation passent par la formation du macrocycle tendu $\mathbf{3.N_2O_3}$.

3. Etude de l'état entatique de $2.Cd.N_2O_1$

3.1 Etude de la formation du métallo-macrocycle $2.Cd.N_2O_1$

Le dialdéhyde **2**, mis en solution en présence de diamines N_2O_1 et de cations cadmium résulte en la formation du complexe macrocyclique [1+1] $2.Cd.N_2O_1$. Ce complexe à partir du dialdéhyde **2** a été formé plus rapidement que ceux dérivés du dialdéhyde **3** (1 heure à 60°C pour $2.Cd.N_2O_1$ contre près de 20 heures pour $3.Cd.N_2O_3$), ce qui est probablement lié à la pré-orientation plus favorable des aldéhydes de **2** grâce à la coordination au cation qui induit un angle de pincement plus faible que pour les aldéhydes de **3**.^[11a]

Dans le cas du macrocycle $2.Cd.N_2O_1$, le signal de l'imine montre un couplage $^1H-^{111}Cd$ d'environ $J = 20$ Hz, se différenciant d'environ 1 Hz avec l'isotope ^{113}Cd (Figure 10). De plus la structure $2.Cd.N_2O_1$ a été caractérisée par 2D- $^1H-^{113}Cd$ -HMQC (Figure 11). L'augmentation successive de la sensibilité (avec des paramètres CNST-2 de $J(XH) = 145$, $J(XH) = 50$ et $J(XH) = 15$) permet de voir les couplages successifs du cation cadmium avec les hydrogènes de différents carbones du macrocycle et confirme la complexation de l'ion cadmium aux atomes d'azote.

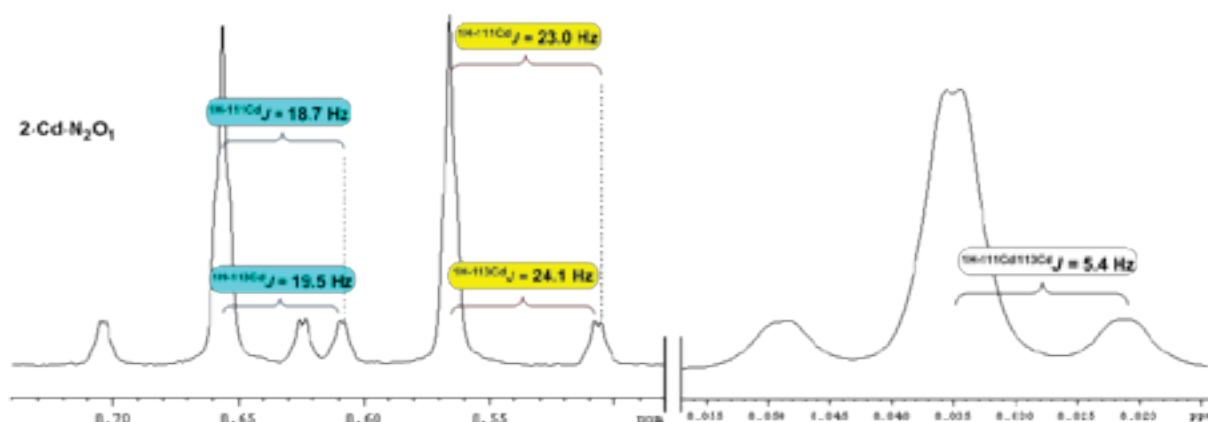


Figure 10. La portion du spectre 400 MHz RMN 1H du complexe $2.Cd.N_2O_1$ mettant en évidence les couplages ^{H-Cd}J .

Au vu des résultats précédents avec le dialdéhyde **3**, la formation du macrocycle $2_2.Cd.(N_2O_1)_2$ a été entreprise à partir d'un demi-équivalent d'ions cadmium. Un mélange contenant le métallo-macrocycle [1+1] $2.Cd.N_2O_1$ et le macrocycle [2+2] $2_2.(N_2O_1)_2$ est obtenu. La formation de métallo-macrocycle [2+2] $2_2.Cd.(N_2O_1)_2$ n'est pas observée ici. La présence de signaux dans la partie aldéhydique (vers 10 ppm) suggère un échange entre les espèces qui passe par la reformation du dialdéhyde **2** (Figure 11).

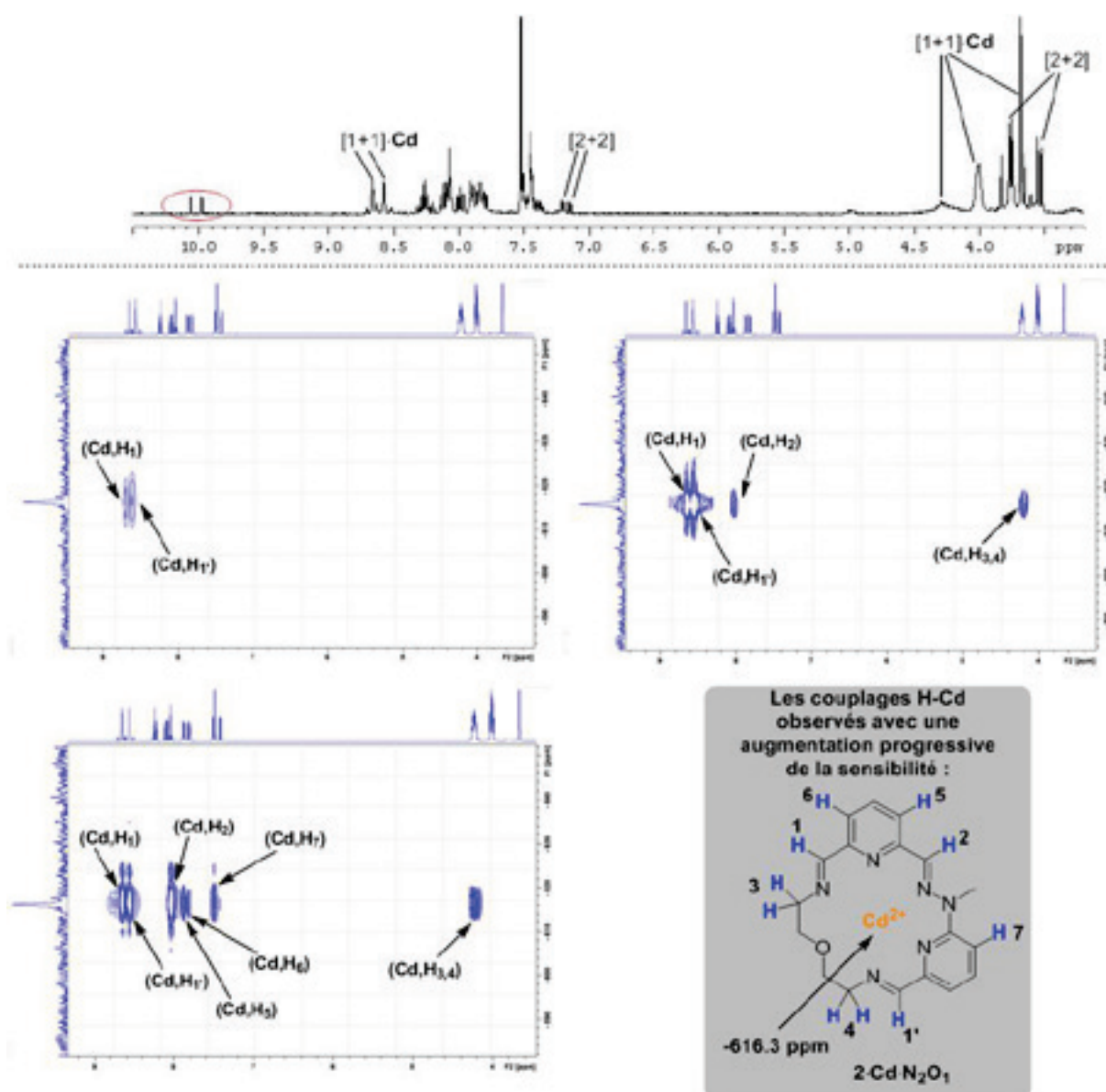


Figure 11. La portion du spectre RMN ^1H de 0.5 eq. d'ions cadmium (*en haut*) et les portions des spectres RMN 2D- ^1H - ^{113}Cd -HMBC des macrocycles $2.\text{Cd}.\text{N}_2\text{O}_1$ avec différentes sensibilités (*en bas*).

3.2 Etude de la décomplexation du métallo-macrocycle $2.\text{Cd}.\text{N}_2\text{O}_1$

La décomplexation du macrocycle $[1+1]$ $2.\text{Cd}.\text{N}_2\text{O}_1$ a été étudiée (les spectres RMN ^1H sont visibles sur la figure 12). L'ajout de 1,5 eq. d'hexacyclène à une solution $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1/1 de $2.\text{Cd}.\text{N}_2\text{O}_1$ conduit à la démétallation du macrocycle en laissant $2.\text{N}_2\text{O}_1$. Ce macrocycle hautement tendu hors-équilibre est hydrolysé et abouti à la formation du macrocycle $[2+2]$ $2_2.(\text{N}_2\text{O}_1)_2$ après équilibration thermodynamique. L'hydrolyse du macrocycle $2.\text{N}_2\text{O}_1$ démarre dès l'addition d'hexacyclène. L'apparition de signaux correspondants à des protons aldéhydiques, ainsi que l'élargissement général des signaux de la région aromatique mettent en évidence l'ouverture du macrocycle $[1+1]$, ainsi que l'échange de composés présents

dans la solution. La durée de demi-vie du macrocycle [1+1] $2.N_2O_1$ est d'environ $2h45 \pm 15$ min avec 4 eq. d'eau et 1.5 eq. d'hexacyclène dans le mélange. Les signaux aldéhydes ont été identifiés comme appartenant à des mono-aldéhydes représentés sur la figure 13. Ces composés ne sont pas seulement les premières espèces observées dans l'ouverture par hydrolyse du macrocycle $2.N_2O_1$ mais sont aussi les premiers adduits formés dans la préparation du macrocycle $2_2.(N_2O_1)_2$.

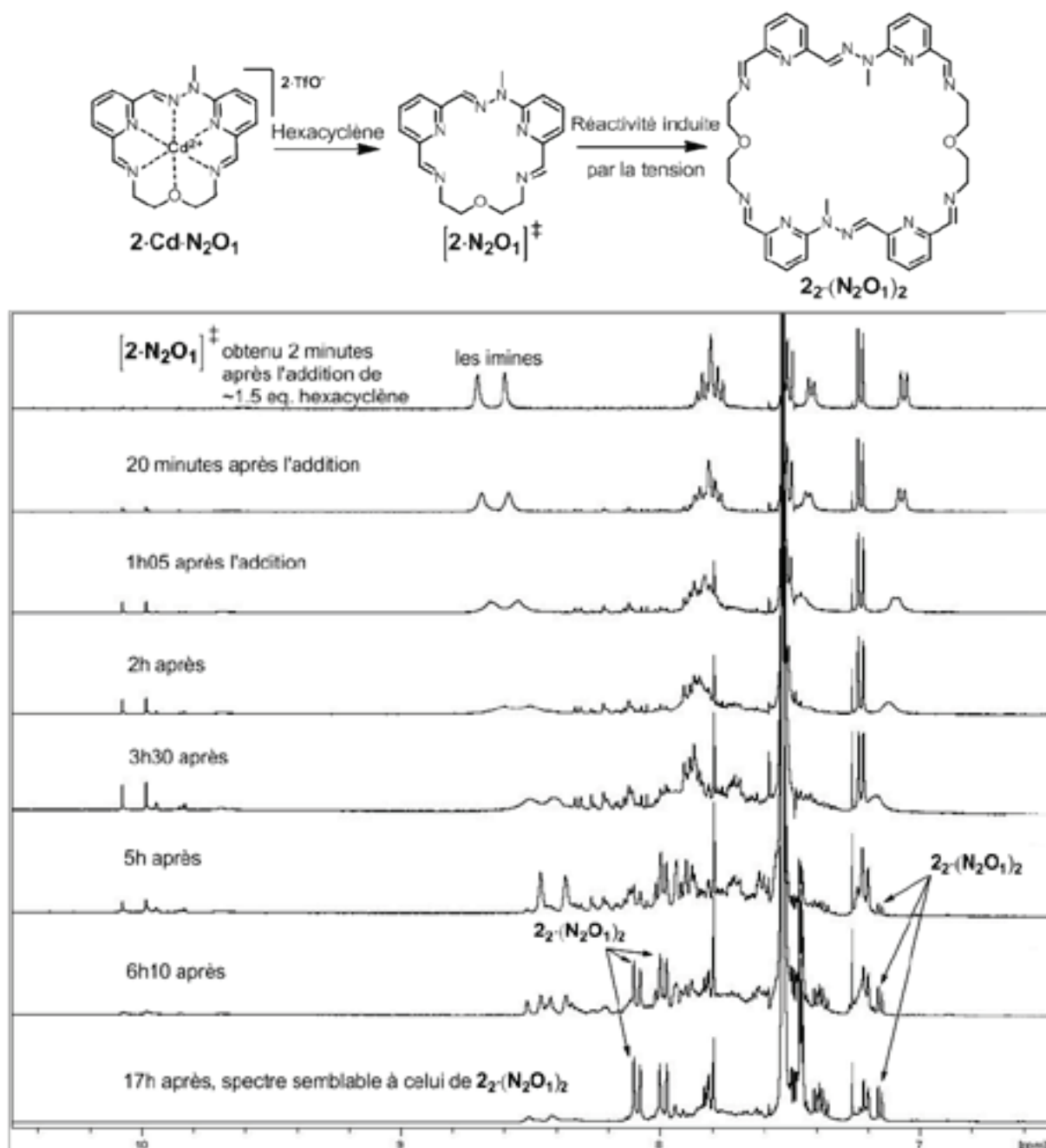


Figure 12. (en haut) Le schéma de la décomplexation du macrocycle $2.Cd.N_2O_1$ conduisant à la formation de $2_2.(N_2O_1)_2$ en passant par $2.N_2O_1$ après l'addition d'hexacyclène. (en bas) Les portions des spectres RMN 1H 400 MHz de la solution de $2.Cd.N_2O_1$ après ajout d'hexacyclène en fonction du

temps montrant la formation de $2.N_2O_1$ et son hydrolyse vers la formation de $2_2.(N_2O_1)_2$. L'hydrolyse de $2.N_2O_1$ se fait en passant par la formation d'aldéhydes (signaux visibles vers 10 ppm). Un élargissement des signaux des imines de $2.N_2O_1$ (entre 8.4 et 8.8 ppm) est visible au fur et à mesure du temps, sans doute à cause d'échanges entre les espèces présentes. De nombreuses espèces intermédiaires (comme les aldéhydes de la figure 13) sont visibles (entre 8.2 et 8.4 ppm) avant la formation du dimère $2_2.(N_2O_1)_2$.

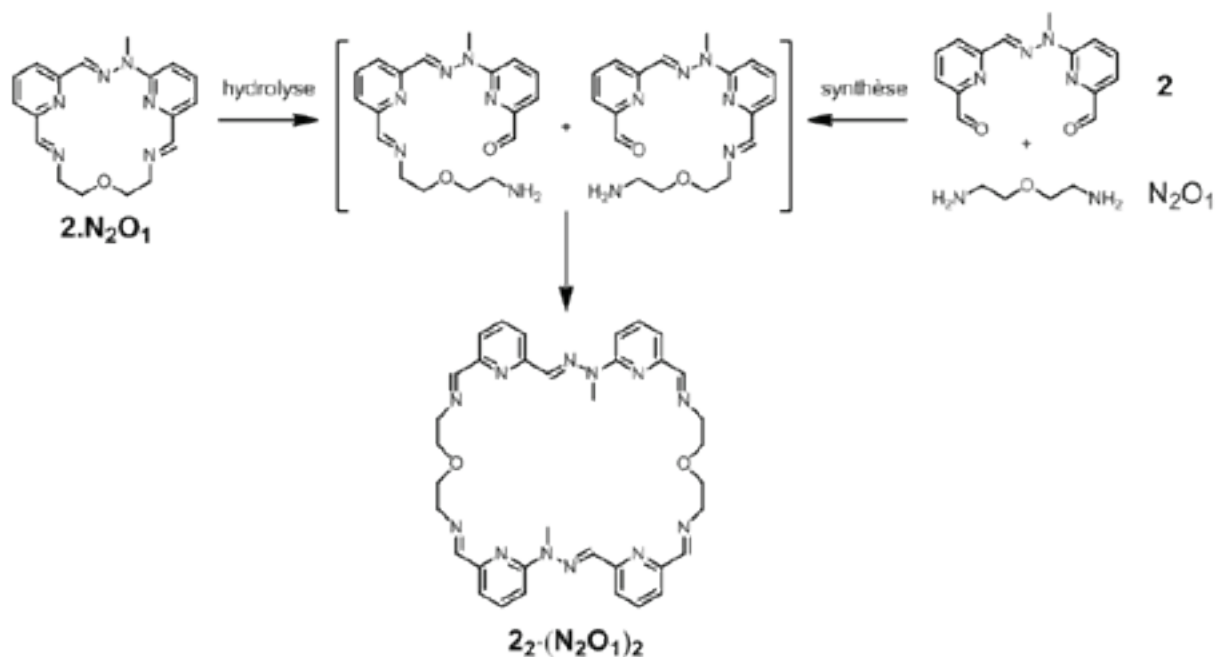


Figure 13. Le schéma de l'hydrolyse de $2.N_2O_1$ passant par la formation d'intermédiaires monoaldéhydes avant d'aboutir à la formation de $2_2.(N_2O_1)_2$.

Conclusion

La réactivité d'un état cyclique entatique est exacerbée par les tensions. Les métallo-macrocycles $2.Cd.N_2O_1$ et $3.Cd.N_2O_3$ ont été synthétisés par effet template de cations cadmium et ont ensuite été démétallés induisant ainsi la formation de macrocycles hautement tendus en raison principalement des répulsions électrostatiques entre les doublets non liants des hétéroatomes qui se font face. La déstabilisation du macrocycle conduit à une grande accélération de l'hydrolyse des fonctions imines et aboutit à la formation de macrocycles [2+2] où toutes les tensions sont minimisées.

Références

- [1] a) H. C. Brown, R. S. Fletcher, R. B. Johannesen, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 212-221; b) K. B. Wiberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 312-322.
- [2] a) X. Hong, Y. Liang, A. K. Griffith, T. H. Lambert, K. N. Houk, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 471-475; b) N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046-15047; c) X. Ning, R. P. Temming, J. Dommerholt, J. Guo, D. B. Ania, M. F. Debets, M. A. Wolfert, G.-J. Boons, F. L. Van Delft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3065-3068; d) K. Gutsmedl, C. T. Wirges, V. Ehmke, T. Carell, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2405-2408; e) S. Wallace, J. W. Chin, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1742-1744.
- [3] a) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, E. W. Yue, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1993**, *90*, 5881-5888; b) J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7630-7632; c) P. Magnus, P. Carter, J. Elliott, R. Lewis, J. Harling, T. Pitterna, W. E. Bauta, S. Fortt, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2544-2559; d) P. R. Schreiner, *Chem. Commun.* **1998**, 483-484.
- [4] a) Pour une discussion détaillée sur les liaisons amides tordues et leur réactivité, voir: S. Yamada, in A. Greenberg, ed., *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*, Wiley-Interscience, **2000**, p. 215; b) J. Clayden, *Nature* **2012**, *481*, 274-275; c) J. Clayden, W. J. Moran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7118-7120.
- [5] K. Tani, B. M. Stoltz, *Nature* **2006**, *441*, 731-734.
- [6] Pour d'autres exemples d'amides cycliques voir par exemple: a) A. J. Kirby, I. V. Komarov, P. D. Wothers, N. Feeder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 785-786; b) A. J. Bennet, Q. P. Wang, H. Slebocka-Tilk, V. Somayaji, R. S. Brown, B. D. Santarsiero, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6383-6385; c) H. Slebocka-Tilk, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 805-808; d) V. Somayaji, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2676-2686.
- [7] a) D. A. Buckingham, J. MacB. Harrowfield, A. M. Sargeson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1726-1729; b) L. M. Sayre, K. V. Reddy, A. R. Jacobson, W. Tang, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 937-939.
- [8] a) M. S. Won, Y. H. Lee, E. Rukmini, J. M. Harrowfield, Y. Kim, *Inorg. Chem. Commun.* **2013**, *38*, 156-159; b) J. K. Clegg, J. Harrowfield, Y. Kim, Y. H. Lee, J.-M. Lehn, W. T. Lim, P. Thuéry, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 4335-4357; c) C. M. Alvarez, R. Garcia-Rodriguez, J. M. Martin-Alvarez, D. Miguel, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1201-1203.
- [9] a) W. N. Lipscomb, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1725-1732; b) W. L. Mock, *Bioorganic Chem.* **1976**, *5*, 403-414; c) G. F. Swiegers, *Bioinspiration and biomimicry in chemistry*, Wiley, **2012**, p. 173; d) R. J. Williams, *Trends Biochem. Sci.* **1993**, *18*, 115-117; e) H. Sigel, R. B. Martin, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 385-426; f) W. N. Lipscomb, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1980**, *77*, 3875-3878;
- [10] a) M. W. G. De Bolster, *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 1251-1303; b) B. L. Vallee, R. J. P. Williams, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1968**, *59*, 498-505; c) G. Chaka, J. L. Sonnenberg, H. B. Schlegel, M. J. Heeg, G. Jaeger, T. J. Nelson, L. A. Ochrymowycz, D. B. Rorabacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5217-5227; d) P. Comba, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200-202*, 217-245; e) R. J. P. Williams, *Eur. J. Biochem.* **1995**, *234*, 363-381.

- [11] a) S. Ulrich, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5546-5559; b) S. Ulrich, E. Buhler, J.-M. Lehn, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 271-292; c) S. Ulrich, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2240-2243.
- [12] a) N. F. Curtis, *Coord. Chem. Rev.* **1968**, *3*, 3-47; b) B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, *Macrocyclic chemistry: aspects of organic and inorganic supramolecular chemistry*, VCH, **1993**; c) C. D. Meyer, C. S. Joiner, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1705-1723; d) D. H. Busch, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *249*, 1-65; e) L. F. Lindoy, *The chemistry of macrocyclic ligand complexes*, Cambridge University Press, Cambridge, **1989**; f) G. A. Melson, *Coordination chemistry of macrocyclic compounds*, Plenum Press, New York, **1979**.
- [13] a) D. H. Cook, D. E. Fenton, M. G. B. Drew, S. G. McFall, S. M. Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 446-449; b) M. G. B. Drew, A. H. bin Othman, S. G. McFall, P. D. A. McLlroy, S. M. Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 1173-1180; c) M. G. B. Drew, M. McCann, S. M. Nelson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 481-482; d) M. G. B. Drew, A. Rodgers, M. McCann, S. M. Nelson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 415-416; e) H. Adams, N. A. Bailey, D. E. Fenton, Y.-S. Ho, *Inorg. Chim. Acta* **1993**, *212*, 65-68; f) A. Atkinson, N. Bailey, D. Fenton, P. Hempstead, G. Westwood, *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1992**, *12*, 175-186; g) D. E. Fenton, D. H. Cook, I. W. Nowell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 274-275; h) R. Menif, D. Chen, A. E. Martell, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 4633-4639; i) M. M. Mostafa, Y.-N. Aicha, *Synth. React. Inorg. Metal-Org. Chem.* **2002**, *32*, 143-154.
- [14] a) R. W. Hay, B. Jeragh, S. F. Lincoln, G. H. Searle, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1978**, *14*, 435-440; b) R. W. Hay, M. Tofazzal, H. Tarafder, M. M. Hassan, *Polyhedron* **1996**, *15*, 725-732; c) A. Bencini, L. Fabbrizzi, A. Poggi, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 2544-2549; d) K. Miyoshi, H. Tanaka, E. Kimura, S. Tsuboyama, S. Murata, H. Shimizu, K. Ishizu, *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *78*, 23-30; e) M. Mitewa, P. R. Bontchev, G. Gencheva, E. Zhecheva, K. Kabassanov, *Inorg. Chim. Acta* **1990**, *170*, 137-138; f) A. J. Leong, L. F. Lindoy, D. C. R. Hockless, G. F. Swiegers, S. B. Wild, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *246*, 371-377.
- [15] a) A. Freiría, R. Bastida, L. Valencia, A. Macías, C. Lodeiro, H. Adams, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2383-2394; b) D. E. Fenton, R. Leonaldi, *Inorg. Chim. Acta* **1981**, *55*, L51-L53.
- [16] P. D. Ellis, *Science* **1983**, *221*, 1141-1146.
- [17] a) D. Live, I. M. Armitage, D. C. Dalgarno, D. Cowburn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1775-1777; b) P. S. Marchetti, S. Bank, T. W. Bell, M. A. Kennedy, P. D. Ellis, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2063-2066; c) P. G. Mennitt, M. P. Shatlock, V. J. Bartuska, G. E. Maciel, *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 2087-2091; d) M. Munataka, S. Kitagawa, F. Yagi, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 964-970.

Chapitre VI :
Partie Expérimentale - Experimental Part

Introduction

All reagents were purchased from commercial suppliers and used without further purifications unless otherwise noticed. Water was deionized by using Millipore Elix 10 (reverse osmosis). Anhydrous solvents were bought from the Aldrich Company. Metal salts were dried by gentle heating at 60°C under vacuum for few hours.

Flash column chromatography was performed using silica gel (Si 60, 40-63 µm, Merck) or neutral alumina (Aluminium oxide 90 active neutral, Activity stage I, Merck) on a classic glass column.

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 (CHCl₃: 7.26 ppm, DMSO: 2.50 ppm, CH₃CN: 1.94 ppm and CH₃OH: 3.31 ppm). The coupling constants *J* are given in Hertz. Peaks are described as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), doublet of doublet (dd) and multiplet (m). The assigned proton is written in *italic*. Unless otherwise noted, spectra were recorded at 25°C.

¹³C 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 peaks were taken as reference (CHCl₃: 77.0 ppm, DMSO: 39.43 ppm, CH₃CN: 1.24 ppm and CH₃OH: 49.05 ppm).

When mixtures of solvents were used, the calibration was done using the residual solvent peaks of: CH₃CN in the case of CHCl₃/CH₃CN mixtures and CH₃CN in the case of CH₃CN/H₂O mixtures.

2D NMR (COSY, NOESY, HMQC, ...) and DOSY were recorded on a Bruker Avance 400 spectrometer at 400 MHz.

Mass Spectrometry. LC/MS was performed using reverse phase on a MSQ Plus mass spectrometer with Accela LC system and hypersil gold C8, 2 µm column.

High Resolution ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry (HR-ESI-MS) analysis were performed on a Bruker Micro TOF mass spectrometer at the Service de Spectrométrie de Masse, université de Strasbourg. The given value represents the largest peak. The observed pattern was always conformed to the theoretical pattern.

MALDI-TOF analysis were performed on a Bruker AutoFlex II mass spectrometer. The given value represents the largest peak. The observed pattern was always confirmed to the theoretical pattern.

X-ray crystallography was performed at the Service de Radiocristallographie, université de Strasbourg. 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 ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$), phi scans, by using a "phiscan" type scan mode.

Elemental analysis were performed at the Service de Microanalyse, université de Strasbourg. Data are given in percentage and were measured with a "Vario EL III" from Elementar to analyze simultaneously the elements C, H and N.

pH was directly measured after calibration of the pH-meter (Standard pHmeter Mettler Toledo SevenMulti with Hamilton spinrode electrodes) in aqueous pH 4, pH 7 and pH 10 buffers (Fluka).

Microwave oven reactions were performed on a CEM Discovery microwave, with power up to 300 W, in a pressure vessel.

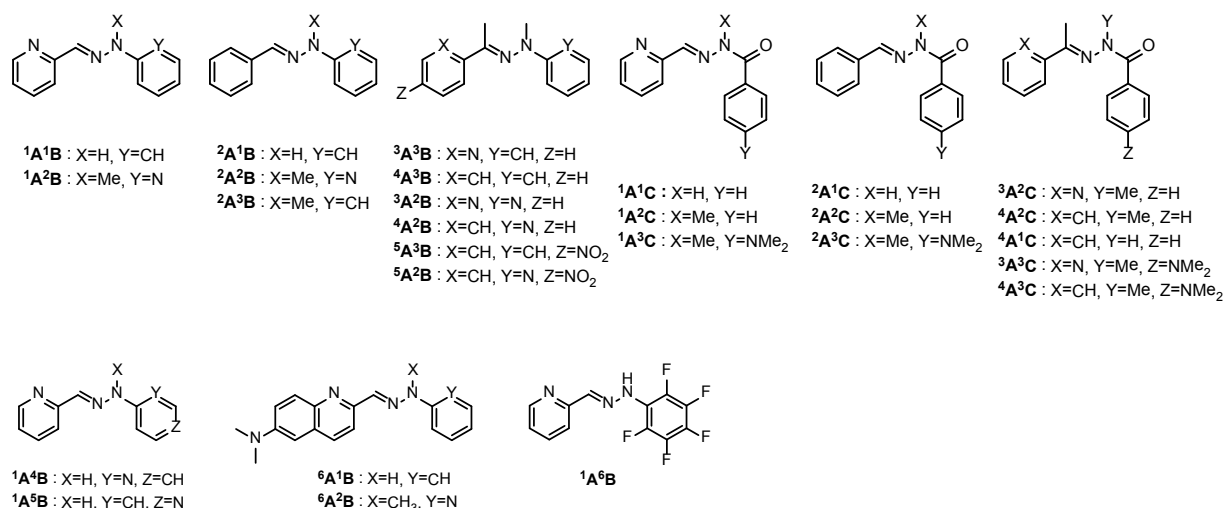
UV/Vis spectra were recorded on a JASCO dual beam spectrophotometer.

Light irradiation were carried out with a M ller Elektronik Optik Light Source Model LAX 1000 / SVX 1000 with a xenon short arc lamp XBO 1000 W / HS OFR from Osram and repeated with a UV Curing Light Source Model 38125 with a 400 W lamp UVA (from within approximately 400 to 320 nm of the spectral band), metal halide with radiant energy (intensity) 100 mW/cm^2 at 365 nm. The sample contained in an NMR tube was placed in a water bath in a thermostated beaker at 25 C in front of the lamp.

Synthesis:

Standard procedure for the preparation of substituted hydrazones and acylhydrazones. Aryl aldehyde (or ketone) (1 eq.) was added to an ethanol solution of aryl hydrazine (1 eq.), or hydrazide (1 eq.) respectively. After the reaction mixture was heated under reflux for 6 hours. The precipitates were collected on a Büchner funnel. The hydrazones and the acylhydrazones were obtained in a quantitative yield and were purified by recrystallization from ethanol and washed with diethyl ether. In all cases the isomer obtained was E.

A lot of these hydrazones and acylhydrazones were obtained before; the spectroscopy and physical properties obtained were consistent with the literature values.^[1-11] The new compounds are described below.



$3A^3B$: yellow liquid, ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 8.60 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.42 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 164.56, 157.16, 152.40, 149.67, 137.28, 129.75, 125.15, 121.61, 121.12, 116.53, 43.12, 16.12; elemental analysis calculated (%) for C₁₄H₁₅N₃: C 74.64, H 6.71, N 18.65; found: C 74.63, H 6.75, N 18.58. ESI-MS: calculated for [C₁₄H₁₅N₃+H]⁺ 226.13 found 225.80.

$4A^3B$: yellow liquid, ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 7.93 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 166.40, 152.60, 139.51, 130.76, 129.69, 129.62, 129.32, 127.62, 127.46, 120.67, 116.20, 42.68, 16.86 ppm; elemental analysis calculated (%) for C₁₅H₁₆N₂: C 80.32, H 7.19, N 12.49; found: C 80.37, H 7.26, N 12.50. ESI-MS: calculated for [C₁₅H₁₆N₂+H]⁺ 225.14 found 224.80.

³A²B: yellow liquid, ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 8.62 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.49 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 150.30, 148.08, 138.77, 137.35, 136.15, 123.60, 119.98, 117.10, 110.61, 30.03 ppm; elemental analysis calculated (%) for C₁₃H₁₄N₄: C 69.00, H 6.24, N 24.76; found: C 68.74, H 6.16, N 24.99. ESI-MS: calculated for [C₁₃H₁₄N₄+H]⁺ 227.13 found 226.81.

⁴A²B: yellow liquid, ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 8.22 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 167.27, 161.82, 148.30, 139.37, 138.00, 130.97, 129.38, 127.73, 115.67, 110.56, 39.17, 17.26 ppm; elemental analysis calculated (%) for C₁₄H₁₅N₃·0.05H₂O: C 74.64, H 6.71, N 18.65; found: C 74.08, H 6.61, N 18.87. ESI-MS: calculated for [C₁₄H₁₅N₃+H]⁺ 226.13 found 225.81.

⁵A³B: red solid, ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl₃): δ = 8.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 161.56, 152.30, 149.38, 145.70, 129.81, 128.41, 124.44, 121.45, 116.72, 43.46, 17.49 ppm; elemental analysis calculated (%) for C₁₅H₁₅N₃O₂: C 66.90, H 5.61, N 15.60; found: C 66.96, H 5.70, N 15.54. ESI-MS: calculated for [C₁₅H₁₅N₃O₂+H]⁺ 270.12 found 269.79.

(Figure 4, Chapter II) Crystals of **⁵A³B** visible on Figure 4 were obtained by slow evaporation of a solution in an ethyl acetate/heptane 1/9. Diffraction data were collected at 173 K. Formula C₁₅ H₁₅ N₃ O₂, Molecular weight: 269.30, red crystal, crystal size (mm): 0.30 x 0.24 x 0.05, Unit cell parameters: a = 13.3066(6) Å, b = 13.7374(6) Å, c = 14.7211(6) Å, α = 90.00 Å, β = 90.00 Å, γ = 90.00 Å, V = 2691.0(2) Å³, Z = 8, crystal system: orthorhombic, space groupe: P212121, calculated density = 1.329 g.cm⁻³, F(000) = 1136, linear absorption coefficient μ = 0.091 mm⁻¹, 20736 of reflections measured, R = 3.7%.

⁵A²B: orange solid, ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl₃): δ = 8.25 (m, 3H), 8.13 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 162.06, 161.53, 149.45, 148.26, 145.58, 138.18, 128.55, 124.46, 116.37, 110.95, 39.65, 17.91 ppm; elemental analysis calculated (%) for C₁₅H₁₅N₃O₂: C 62.21, H 5.22, N 20.73; found: C 62.20, H 5.24, N 20.71. ESI-MS: calculated for [C₁₄H₁₄N₄O₂+H]⁺ 271.12 found 270.79.

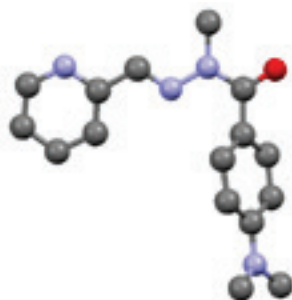
³A²C: slightly yellow solid, ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 8.61 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.40 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 155.92, 149.88, 137.59, 131.10, 129.18, 128.96, 122.06, 16.49 ppm; elemental analysis calculated (%) for C₁₅H₁₅N₃O₁: C 71.13, H 5.97, N 16.59; found: C 71.16, H 5.92, N 16.59. ESI-MS: calculated for [C₁₄H₁₃N₃O₁+H]⁺ 240.11 found 239.95.

Experimental Part

³A³C: yellow liquid, ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 8.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.38 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 153.22, 153.06, 149.85, 137.56, 131.51, 125.85, 123.10, 121.99, 111.50, 40.30, 16.46 ppm. ESI-MS: calculated for [C₁₇H₂₀N₄O₁+H]⁺ 297.17 found 296.81.

²A³C: slightly yellow solid, ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.02 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 170.85, 151.86, 140.05, 136.48, 133.03, 132.26, 130.53, 130.21, 129.74, 129.49, 127.91, 112.74, 41.34, 29.47 ppm. ESI-MS: calculated for [C₁₇H₁₉N₃O₁+H]⁺ 282.16 found 281.83.

¹A³C: slightly yellow solid, ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 8.56 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.28 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.03 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 171.10, 155.59, 153.27, 150.45, 140.06, 137.59, 133.26, 124.46, 122.23, 120.52, 111.21, 40.35, 29.69 ppm. ESI-MS: calculated for [C₁₆H₁₈N₄O₁+H]⁺ 283.16 found 282.76.



The solid state molecular structure of the acylhydrazone **¹A³C** (below). Crystals of **¹A³C** were obtained by slow evaporation of an ethanol solution. (gray = carbon; red = oxygen; blue = nitrogen). Diffraction data were collected at 173 K. Formula C₁₆H₁₈N₄O, Molecular weight: 282.34, colourless crystal, crystal size (mm): 0.50 x 0.45 x 0.40, Unit cell parameters: *a* = 19.3241(6) Å, *b* = 6.2200(2) Å, *c* = 12.2421(5) Å, α = 90.00 Å, β = 90.00 Å, γ = 90.00 Å, *V* = 1471.45(9) Å³, *Z* = 4, crystal system: orthorhombic, space groupe: Pna21, calculated density = 1.275 g.cm⁻³, *F*(000) = 600, linear absorption coefficient μ = 0.083 mm⁻¹, 9638 of reflections measured, *R* = 3.8%.

¹A²C: white solid, ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 8.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.48 (m, 4H), 7.26 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 171.61, 155.09, 150.44, 141.29, 137.55, 136.63, 131.12, 130.45, 128.47, 124.69, 120.46, 29.39 ppm; elemental analysis calculated (%) for C₁₄H₁₃N₃O₁: C 70.28, H 5.48, N 17.56; found: C 70.39, H 5.50, N 17.87. ESI-MS: calculated for [C₁₄H₁₃N₃O₁+H]⁺ 240.11 found 239.79.

⁶A¹B: yellow solid, ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 8.95 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*

= 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.06 (s, 6H) ppm; ^1H NMR (400 MHz, DMSO): $\delta = 10.65$ (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.04 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): $\delta = 150.70, 148.33, 144.82, 141.10, 137.65, 133.92, 129.17, 129.09, 128.75, 119.24, 119.07, 117.30, 112.19, 105.17, 40.19$ ppm. ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4+\text{H}]^+$ 291.16 found 290.82.

$^6\text{A}^2\text{B}$: brown solid, ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): $\delta = 8.23$ (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.06 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): $\delta = 158.57, 152.41, 149.97, 148.11, 142.64, 138.76, 137.02, 135.10, 130.44, 130.38, 120.15, 118.60, 116.96, 110.61, 106.27, 40.88, 30.04$ ppm; elemental analysis calculated (%) for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5$: C 70.80, H 6.27, N 22.93; found: C 70.41, H 6.21, N 23.12. ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5+\text{H}]^+$ 306.17 found 305.87.

$^1\text{A}^6\text{B}$: white solid, ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): $\delta = 8.66$ (s, 1H), 8.55 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): $\delta = 155.44, 151.07, 144.78, 138.16, 125.09, 120.95$ ppm; elemental analysis calculated (%) for $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{F}_5\text{N}_3$: C 50.19, H 2.11, N 14.63; found: C 50.05, H 2.01, N 14.68. ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{12}\text{H}_6\text{F}_5\text{N}_3+\text{H}]^+$ 288.06 found 287.70.

$^4\text{A}^2\text{B}$ (Figure 7, Chapter II) Diffraction data were collected at 173 K. Formula $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, Molecular weight: 252.31, colourless crystal, crystal size (mm): 0.50 x 0.45 x 0.40, Unit cell parameters: $a = 8.0852(5)$ Å, $b = 10.0984(6)$ Å, $c = 17.1492(12)$ Å, $\alpha = 77.989(3)$ Å, $\beta = 88.817(3)$ Å, $\gamma = 83.247(4)$ Å, $V = 1360.03(15)$ Å³, $Z = 4$, crystal system: triclinic, space groupe: P-1, calculated density = 1.232 g.cm⁻³, $F(000) = 536$, linear absorption coefficient $\mu = 0.078$ mm⁻¹, 12971 of reflections measured, $R = 7.3\%$.

$\text{Zn}(\text{}^3\text{A}^2\text{C})(\text{BF}_4)_2$ (Figure 7, Chapter II) Diffraction data were collected at 173 K. Formula $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_4\text{O Zn}$, Molecular weight: 533.34, colourless crystal, crystal size (mm): 0.50 x 0.45 x 0.40, Unit cell parameters: $a = 8.2888(5)$ Å, $b = 8.4335(5)$ Å, $c = 16.4611(10)$ Å, $\alpha = 76.6590(10)$ Å, $\beta = 82.8140(10)$ Å, $\gamma = 74.6560(10)$ Å, $V = 1077.21(11)$ Å³, $Z = 2$, crystal system: triclinic, space groupe: P-1, calculated density = 1.644 g.cm⁻³, $F(000) = 536$, linear absorption coefficient $\mu = 1.226$ mm⁻¹, 19083 of reflections measured, $R = 5.1\%$.

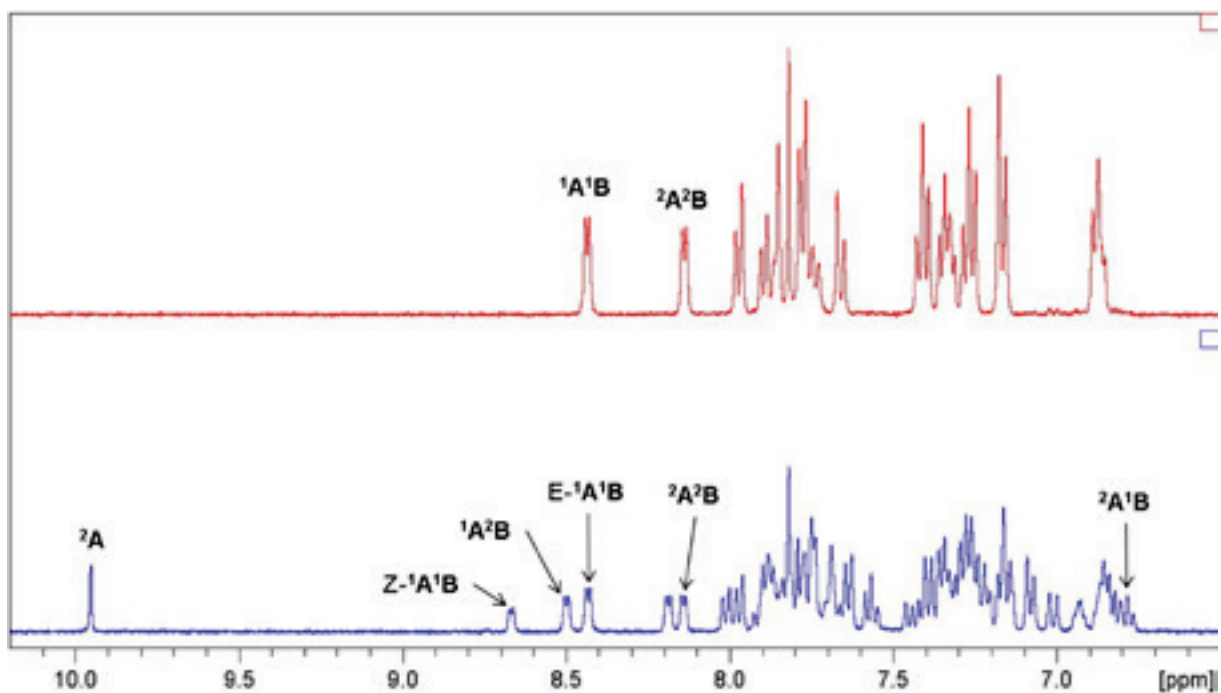


Figure II1. A portion of the 400 MHz ¹H NMR spectrum of the two hydrazones ¹A¹B and ²A²B (10 mM in CD₃CN/D₂O 4/1) with 2 mM Sc(OTf)₃ before (*top trace*) and after (*bottom trace*) 40 minutes at 170°C in the microwave oven showing the hydrazones exchange.

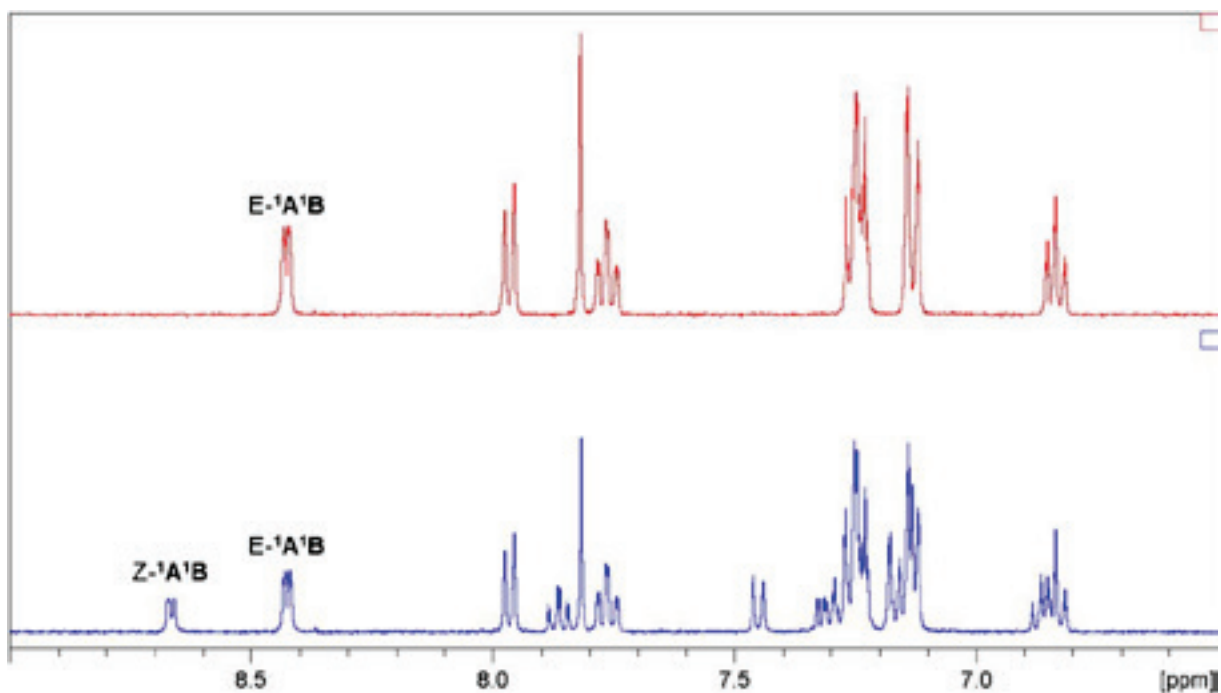


Figure II2. A portion of the 400 MHz ¹H NMR spectrum of the hydrazone E-¹A¹B after 40 minutes at 170°C into the microwave oven showing isomerization from the E isomer to the Z (63% and 37% respectively).

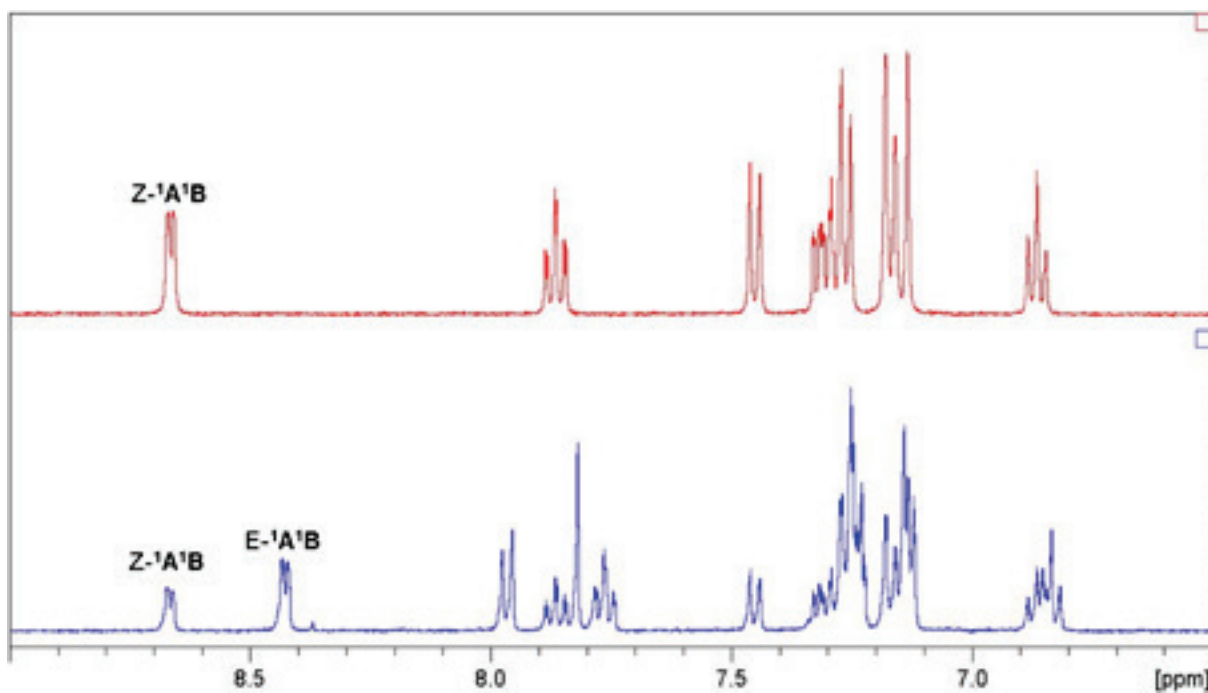


Figure II3. A portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of the hydrazone $\text{Z-}^1\text{A}^1\text{B}$ after 40 minutes at 170°C into the microwave oven showing isomerization from the E isomer to the Z (63% and 37% respectively).

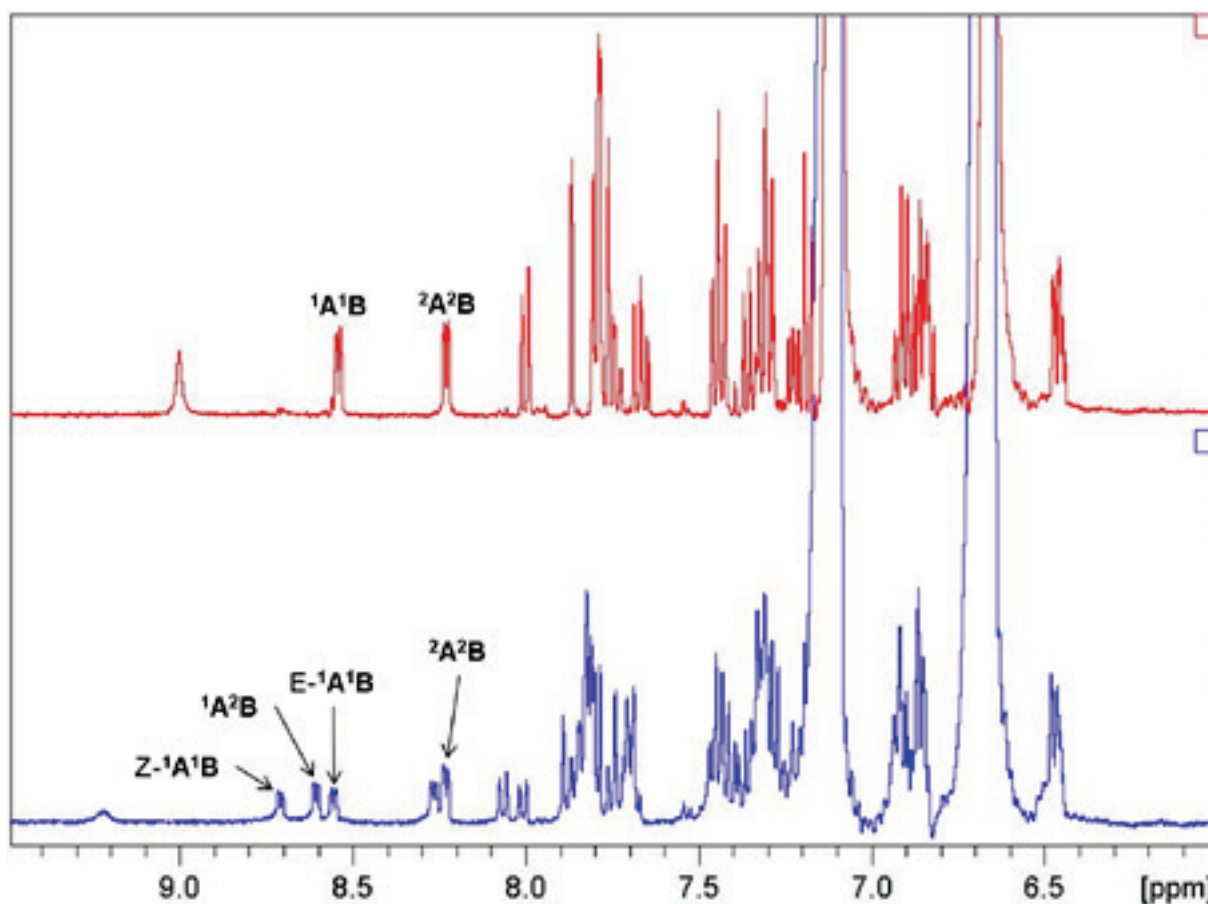


Figure II4. A portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of the two hydrazones $^1\text{A}^1\text{B}$ and $^2\text{A}^2\text{B}$ (10 mM in CD_3CN) with 10% of aniline in volume before (*top trace*) and after (*bottom trace*) one day at 25°C

Experimental Part

showing the hydrazones exchange, with also almost 50% of isomerization of E- $^1\text{A}^1\text{B}$ into Z- $^1\text{A}^1\text{B}$. Signals at 6.7 and 7.1 ppm are protons of aniline.

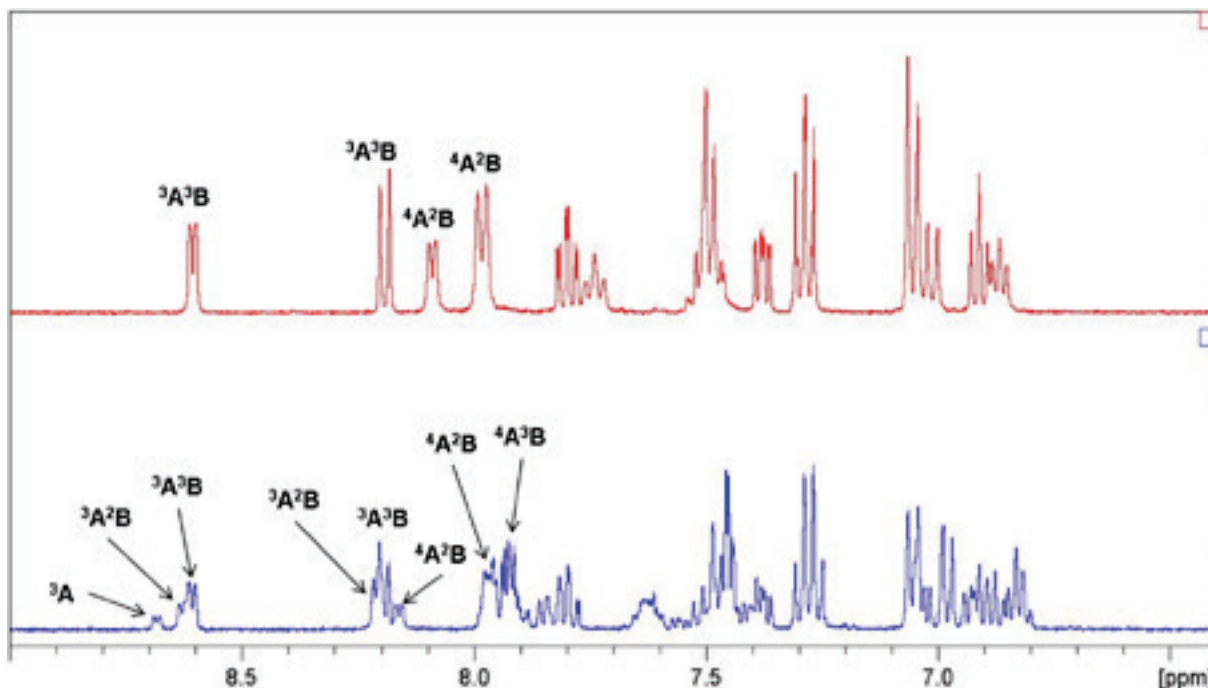


Figure II5. A portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of the two hydrazones $^3\text{A}^3\text{B}$ and $^4\text{A}^2\text{B}$ (10 mM in CD_3CN) with 2 mM $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ before (*top trace*) and after (*bottom trace*) 12 hours at 60°C showing the hydrazones exchange favored by the steric strain caused by CH_3/CH_3 interaction on these compounds.



Figure II6. The solid state molecular structures of the hydrazones $^3\text{A}^2\text{B}$ complexed with the zinc (II) cations chloride. The complexes are bridged through ZnCl_4^{2-} anions. (*left*) front view and (*right*) side view of the complex. Crystals of $(^3\text{A}^2\text{B},\text{Zn})\text{Cl}_2$ were obtained by vapor diffusion of diisopropylether into a solution of $^3\text{A}^2\text{B}$ and ZnCl_2 in acetonitrile/chloroform 1/1. (gray = carbon; blue = nitrogen; orange = zinc; green = chloride). Diffraction data were collected at 173 K. Formula $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{Zn}_2$, Molecular weight: 498.82, pale yellow crystal, crystal size (mm): 0.30 x 0.10 x 0.04, Unit cell parameters: $a = 8.8700(5)$ Å, $b = 7.0150(3)$ Å, $c = 29.3541(17)$ Å, $\alpha = 90.00$ Å, $\beta = 100.653(2)$ Å, $\gamma = 90.00$ Å, $V = 1795.02(16)$ Å³, $Z = 4$, crystal system: monoclinic, space group: P21/c, calculated density = 1.846 g.cm⁻³, $F(000) = 992$, linear absorption coefficient $\mu = 3.269$ mm⁻¹, 12536 of reflections measured, $R = 5.5\%$.

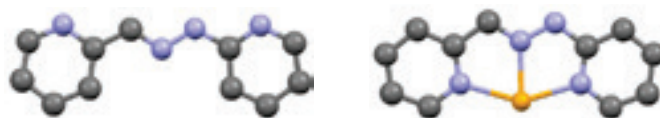


Figure II7. The solid state molecular structure of the hydrazones $E\text{-}^1\text{A}^4\text{B}$ (left) and $E\text{-}^1\text{A}^4\text{B}$ complexed with the zinc (II) chlorides (right). In the molecular structure of $E\text{-}^1\text{A}^4\text{B}$, intermolecular hydrogen bond is visible with the bond N-H of one unit and the pyridine moiety of another unit. In the molecular structure of $E\text{-}^1\text{A}^4\text{B}\cdot\text{ZnCl}_2$, an intermolecular hydrogen bond is formed between the N-H group of $E\text{-}^1\text{A}^4\text{B}\cdot\text{Zn}$ and a chloride ion coordinated to another complex. Crystals of $E\text{-}^1\text{A}^4\text{B}$ were obtained by slow evaporation of ethanol. Crystals of $(E\text{-}^1\text{A}^4\text{B}\cdot\text{Zn})\text{Cl}_2$ were obtained by vapor diffusion of diisopropylether into a solution of $E\text{-}^1\text{A}^4\text{B}$ and ZnCl_2 in acetonitrile/chloroform 1/1. (gray = carbon; blue = nitrogen; orange = zinc). Diffraction data were collected at 173 K. Formula $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{Zn}$, Molecular weight: 334.50, colourless crystal, crystal size (mm): 0.30 x 0.15 x 0.08, Unit cell parameters: $a = 7.5838(5)\text{ \AA}$, $b = 7.6374(6)\text{ \AA}$, $c = 11.6246(6)\text{ \AA}$, $\alpha = 78.032(4)\text{ \AA}$, $\beta = 84.487(4)\text{ \AA}$, $\gamma = 82.870(4)\text{ \AA}$, $V = 651.86(7)\text{ \AA}^3$, $Z = 2$, crystal system: triclinic, space group: P-1, calculated density = $1.704\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $F(000) = 336$, linear absorption coefficient $\mu = 2.279\text{ mm}^{-1}$, 6824 of reflections measured, $R = 3.5\%$.

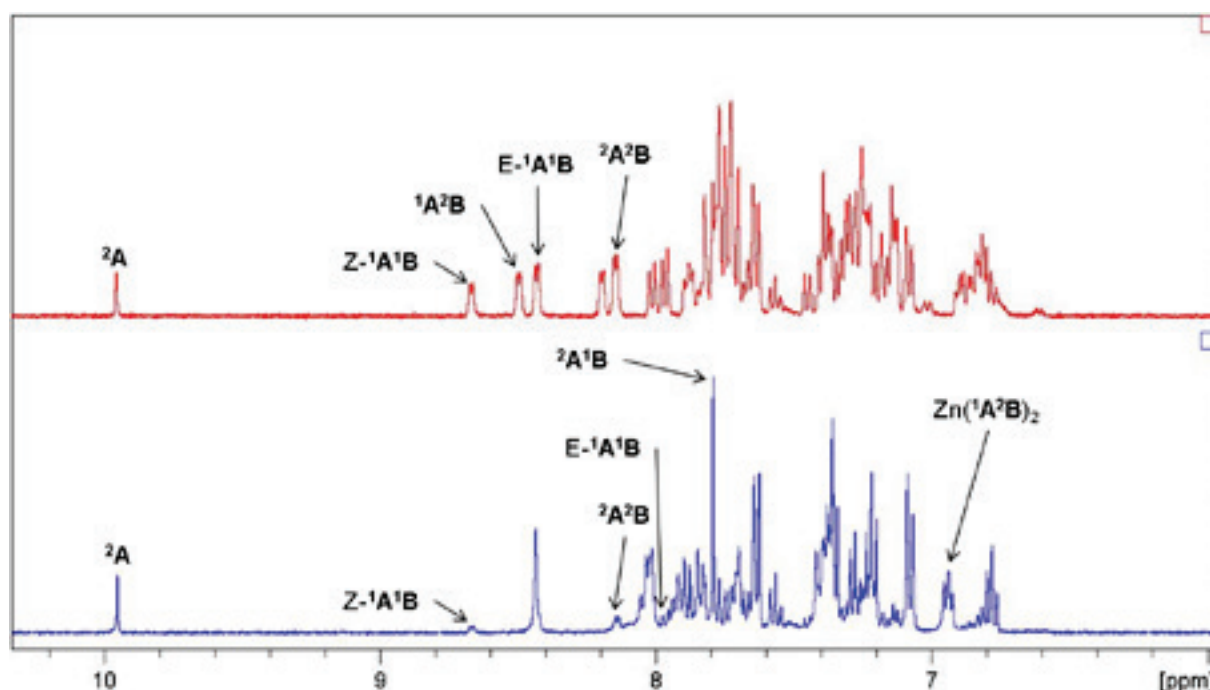


Figure II8. A portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of the library of hydrazones $^1\text{A}^1\text{B}$, $^1\text{A}^2\text{B}$, $^2\text{A}^1\text{B}$ and $^2\text{A}^2\text{B}$ formed by exchange between $^1\text{A}^1\text{B}$ and $^2\text{A}^2\text{B}$ (10 mM in $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 4/1) before (top trace) and after (bottom trace) addition of 5 mM $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ and heating during 20 minutes at 170°C in the microwave oven showing metaloselection by amplification of the hydrazone $^1\text{A}^2\text{B}$ in the form of its $\text{Zn}(^1\text{A}^2\text{B})_2$ complex as well as simultaneously its agonist $^2\text{A}^1\text{B}$.

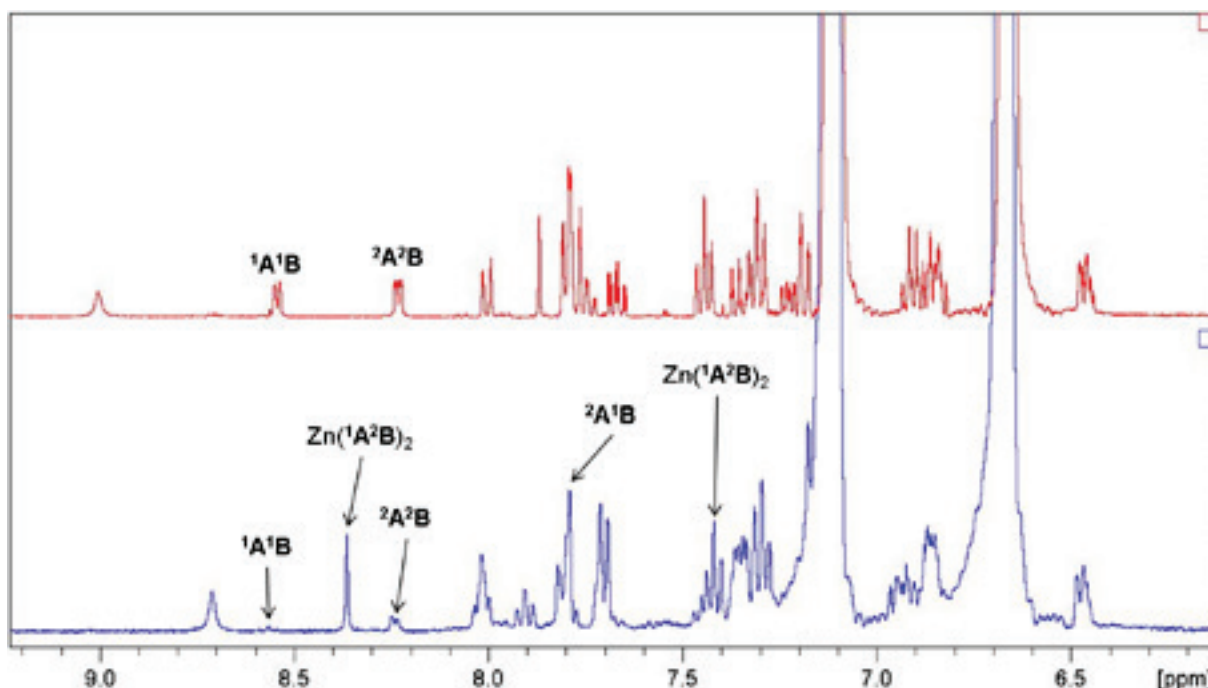


Figure II9. A portion of the 400 MHz ¹H NMR spectrum of the two hydrazones **1A¹B** and **2A²B** (10 mM in CD₃CN) with 10% aniline in volume before (*top trace*) and after (*bottom trace*) addition of 5 mM Zn(OTf)₂ and heating during 6 hours at 80°C showing metalselection by amplification of the hydrazone **1A²B** in the form of its Zn(**1A²B**)₂ complex as well as simultaneously its agonist **2A¹B**. Signals at 6.7 and 7.1 ppm are protons of aniline.

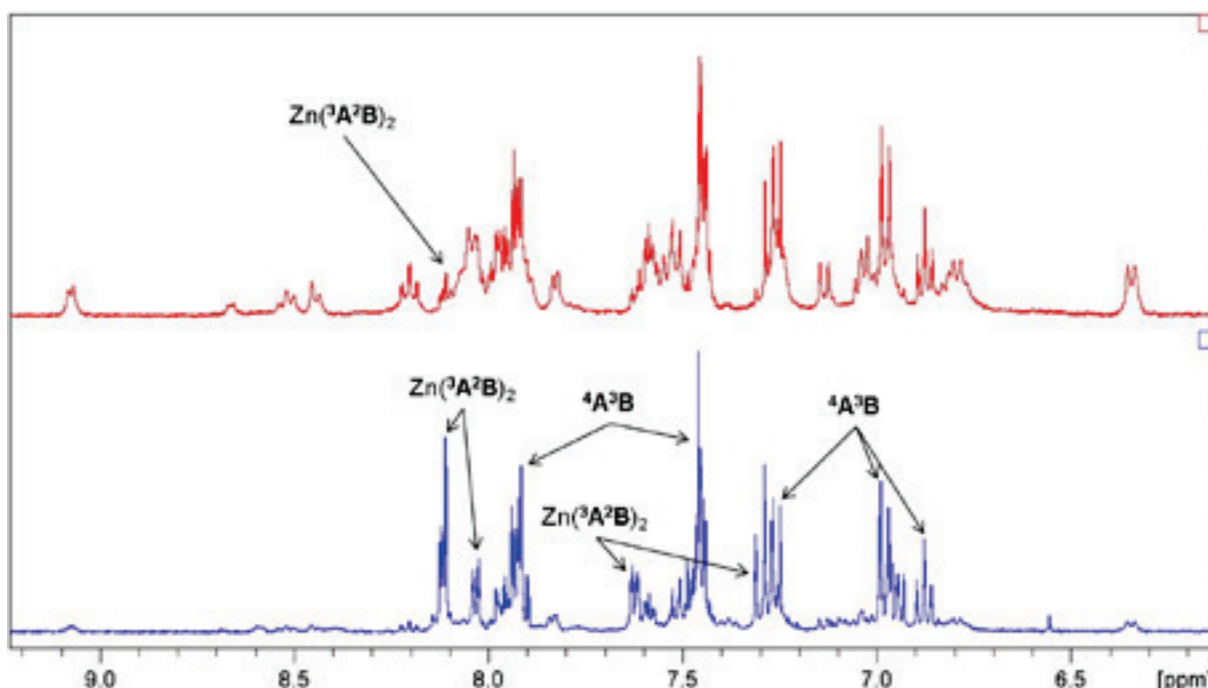


Figure II10. A portion of the 400 MHz ¹H NMR spectrum of the library of hydrazones **3A²B**, **3A³B**, **4A²B** and **4A³B** with 5 mM Zn(OTf)₂ formed by exchange between **3A³B** and **4A²B** (10 mM in CD₃CN) before (*top trace*) and after (*bottom trace*) overnight at 60°C showing metalselection by amplification of the hydrazone **3A²B** in the form of its Zn(**3A²B**)₂ complex as well as simultaneously its agonist **4A³B**.

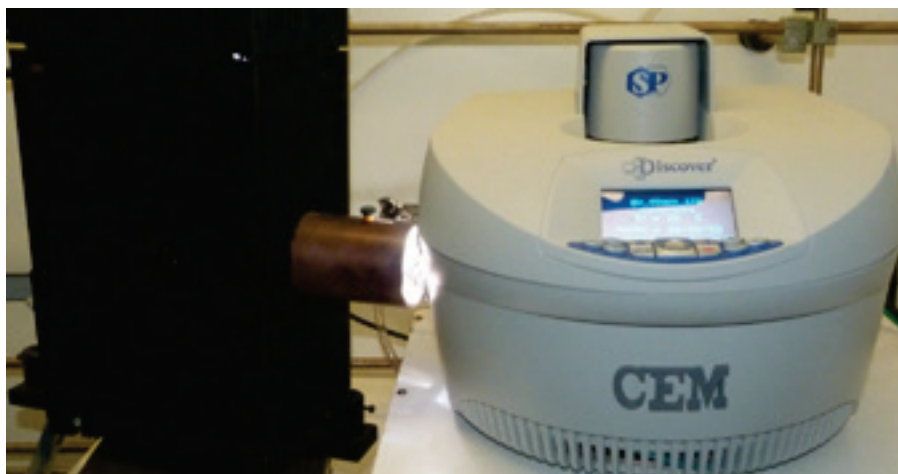


Figure II11. Picture of the test of the light irradiation directly into the microwave oven. The lamp (*on the left*) irradiates inside the microwave (CEM discovery, *on the right*) by a hole usually made to add an optional camera.

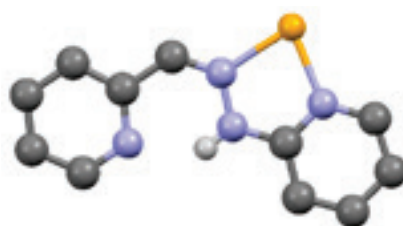


Figure II12. The solid state molecular structure of the hydrazones $Z^{-1}A^4B$ complexed with the zinc (II) chloride, showing clearly the intramolecular hydrogen bond formed in $Z^{-1}A^4B$. Crystals of $(Z^{-1}A^4B, Zn)Cl_2$ were obtained by vapor diffusion of diisopropylether into a solution of $Z^{-1}A^4B$ and $ZnCl_2$ in acetonitrile/chloroform 1/1. Zinc salts were added here to improve the crystallization of $Z^{-1}A^4B$. (gray = carbon; blue = nitrogen; white = hydrogen; orange = zinc). Diffraction data were collected at 173 K. Formula $C_{11}H_{10}Cl_2N_4Zn$, Molecular weight: 334.50, yellow crystal, crystal size (mm): 0.30 x 0.15 x 0.08, Unit cell parameters: $a = 7.7011(4) \text{ \AA}$, $b = 8.9549(5) \text{ \AA}$, $c = 19.5318(10) \text{ \AA}$, $\alpha = 102.0850(10)^\circ$, $\beta = 97.6090(10)^\circ$, $\gamma = 92.2510(10)^\circ$, $V = 1302.39(12) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, crystal system: triclinic, space group: P-1, calculated density = 1.706 g.cm^{-3} , $F(000) = 672$, linear absorption coefficient $\mu = 2.281 \text{ mm}^{-1}$, 15744 of reflections measured, $R = 3.0\%$.

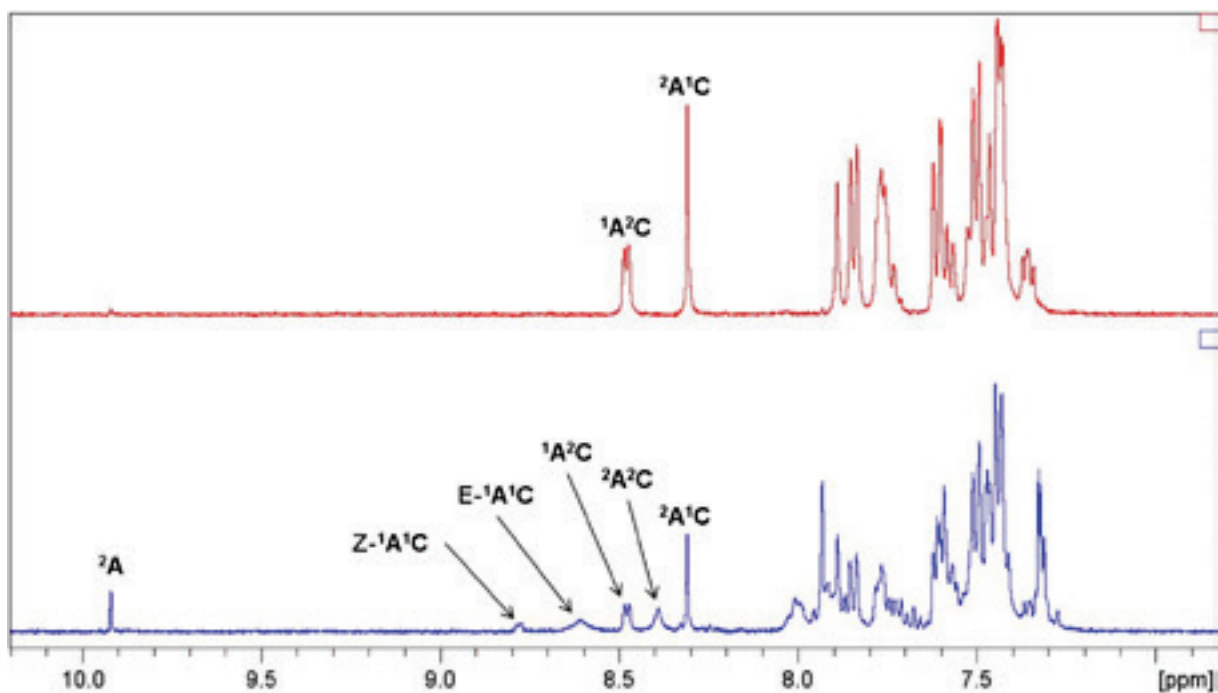


Figure II13. A portion of the 400 MHz ¹H NMR spectrum of the two acylhydrazones ¹A²C and ²A¹C (10 mM in CD₃CN/D₂O 3/2) with 0.2 mM Sc(OTf)₃ before (*top trace*) and after (*bottom trace*) 12 hours at 60°C showing the acylhydrazones exchange with also almost 25% of isomerization of E-¹A¹C into Z-¹A¹C.

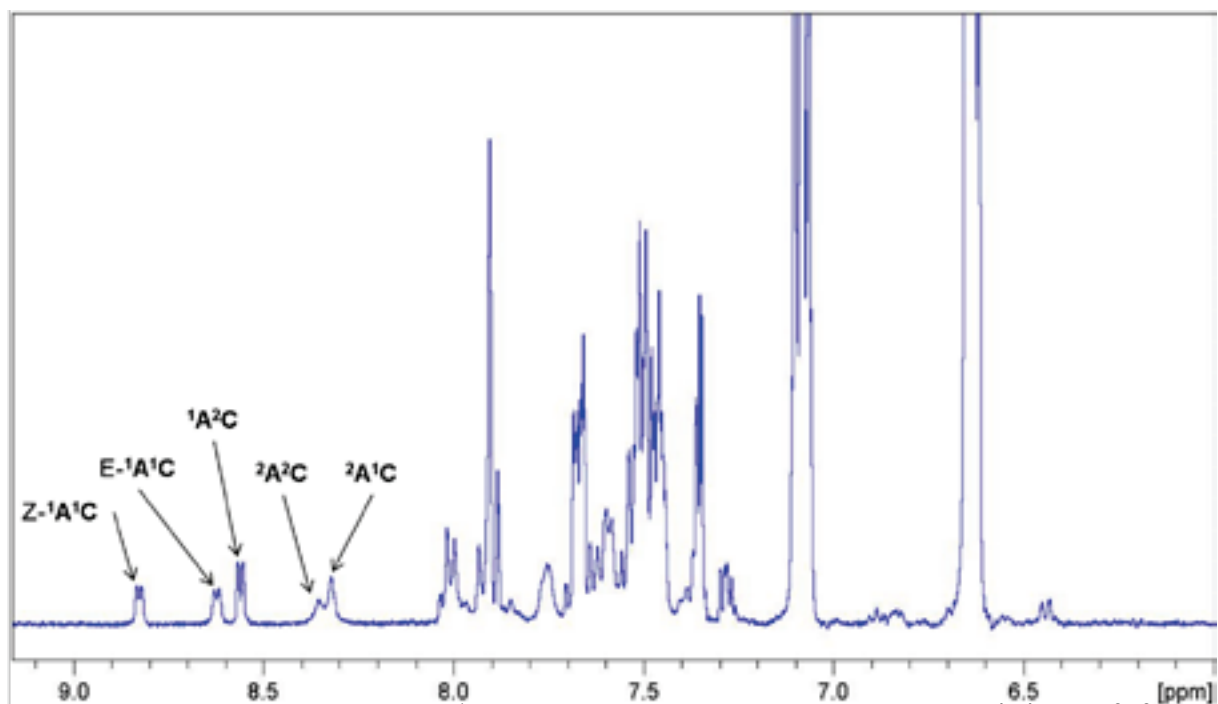


Figure II14. A portion of the 400 MHz ¹H NMR spectrum of the two acylhydrazones ¹A¹C and ²A²C (10 mM in CD₃CN) with 1% of aniline in volume after two hours at 25°C showing the acylhydrazones exchange, with also almost 52% of isomerization of E-¹A¹C into Z-¹A¹C. Signals at 6.6 and 7.1 ppm are protons of aniline.

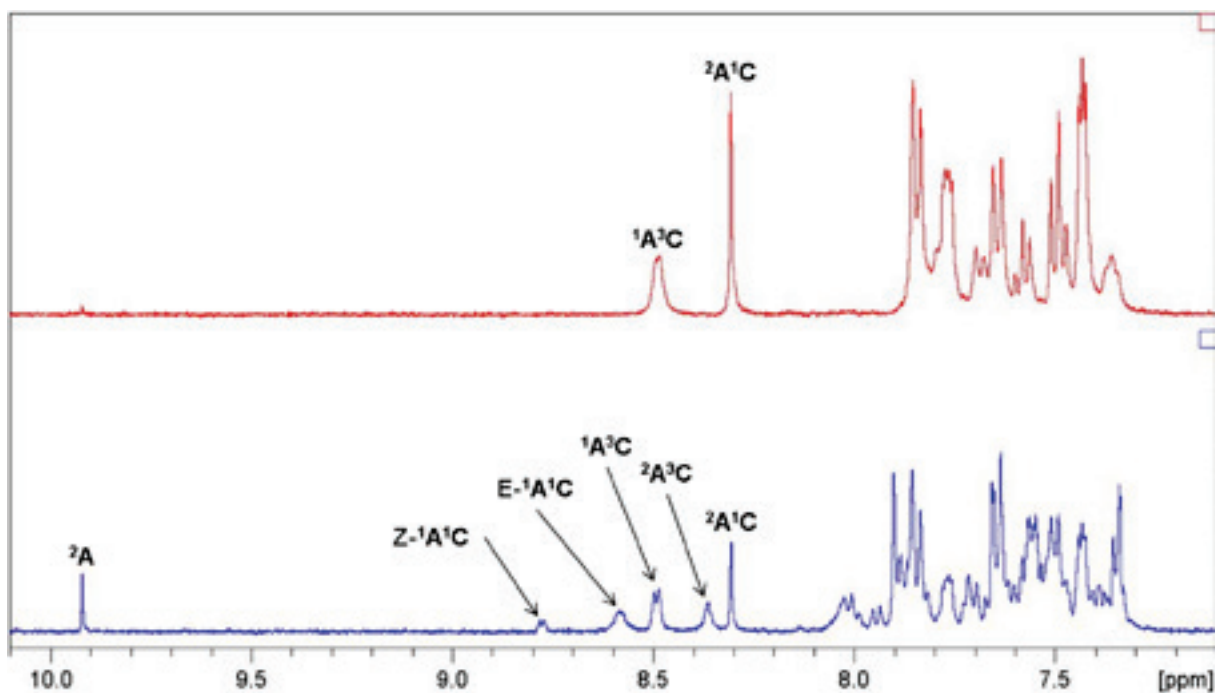


Figure II15. A portion of the 400 MHz ¹H NMR spectrum of the two acylhydrazones ¹A³C and ²A¹C (10 mM in CD₃CN/D₂O 3/2) with 0.2 mM Sc(OTf)₃ before (*top trace*) and after (*bottom trace*) 12 hours at 60°C showing the acylhydrazones exchange.

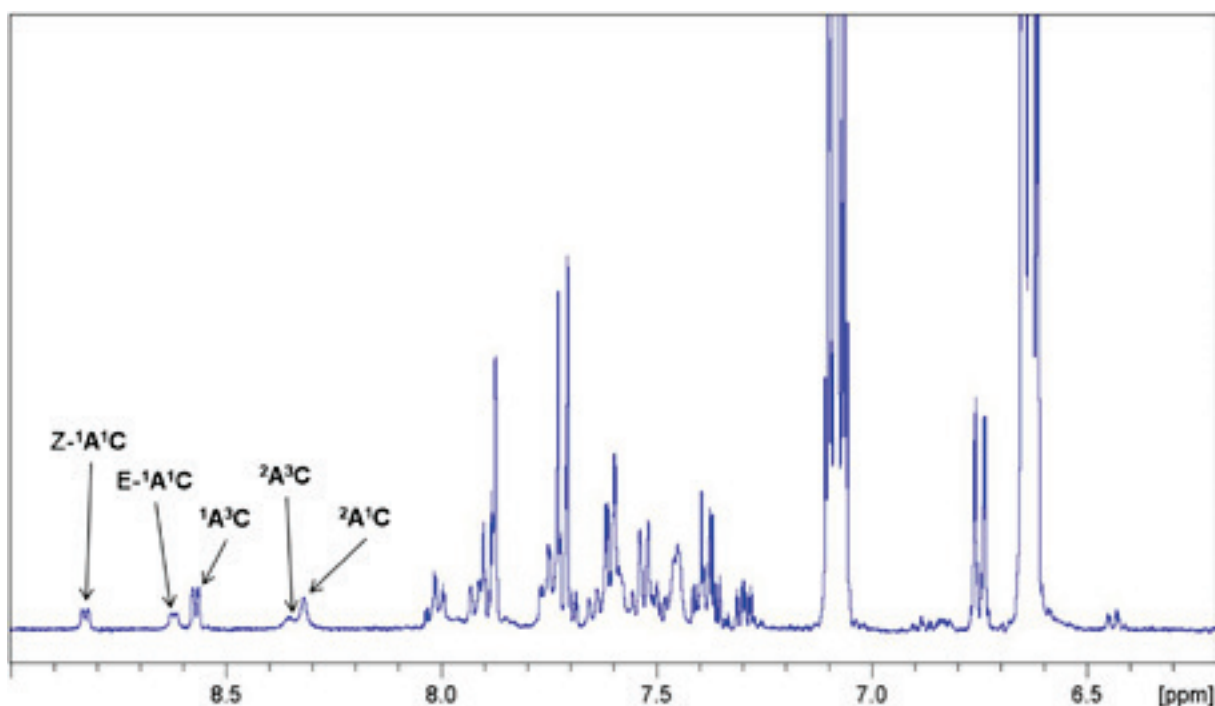


Figure II16. A portion of the 400 MHz ¹H NMR spectrum of the two acylhydrazones ¹A¹C and ²A³C (10 mM in CD₃CN) with 1% of aniline in volume after two hours at 25°C showing the acylhydrazones exchange. Signals at 6.6 and 7.1 ppm are protons of aniline.

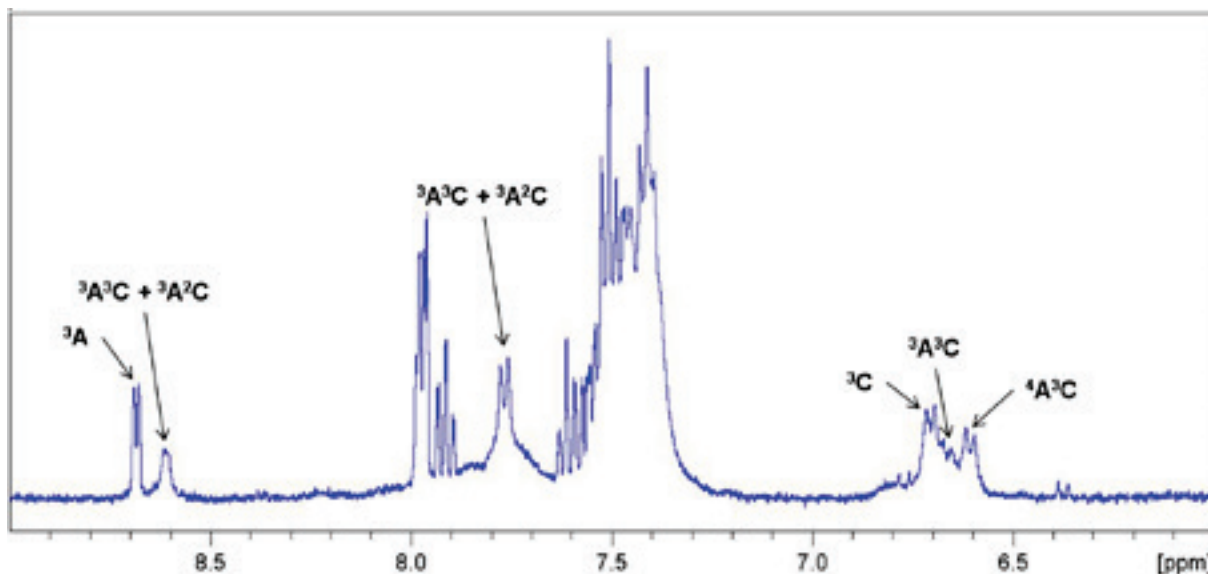


Figure II17. A portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of the two acylhydrazones $^3\text{A}^3\text{C}$ and $^4\text{A}^2\text{C}$ (10 mM in CD_3CN) with 2 mM $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ after twelve hours at 25°C showing the acylhydrazones exchange with 50% hydrolysis.

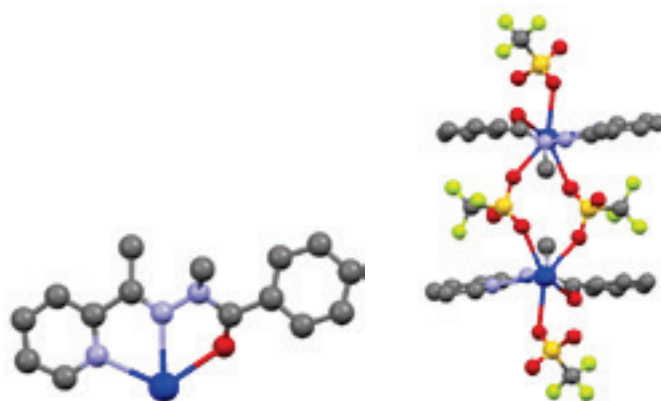


Figure II18. The solid state molecular structures of the dimeric complex formed from two $(^3\text{A}^2\text{C}_2,\text{Pb})\text{OTf}_2$ 1:1 complexes by bridging through two triflate counterions. The pyridine- $\text{C}(\text{CH}_3)=\bar{\text{N}}$ -moiety lies in the plane of the figure while the $=\bar{\text{N}}-\bar{\text{N}}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})$ -phenyl moiety is located in a plane making a dihedral angle of about 65° . Crystals of $(^3\text{A}^2\text{C}_2,\text{Pb})\text{OTf}_2$ were obtained by vapor diffusion of diisopropylether into a solution of $^3\text{A}^2\text{C}$ and PbOTf_2 in acetonitrile/chloroform 1/1. (gray = carbon; red = oxygen; blue = nitrogen; dark blue = lead; orange = sulfur; green = fluorine). Diffraction data were collected at 173 K. Formula $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_7\text{PbS}_2$, Molecular weight: 758.63, colourless crystal, crystal size (mm): 0.30 x 0.20 x 0.18, Unit cell parameters: $a = 10.497(5) \text{ \AA}$, $b = 11.315(5) \text{ \AA}$, $c = 11.884(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 117.467(5)^\circ$, $\beta = 92.232(5)^\circ$, $\gamma = 110.269(5)^\circ$, $V = 1140.9(9) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, crystal system: triclinic, space group: P-1, calculated density = 2.208 g.cm^{-3} , $F(000) = 724$, linear absorption coefficient $\mu = 7.672 \text{ mm}^{-1}$, 12948 of reflections measured, $R = 2.5\%$.

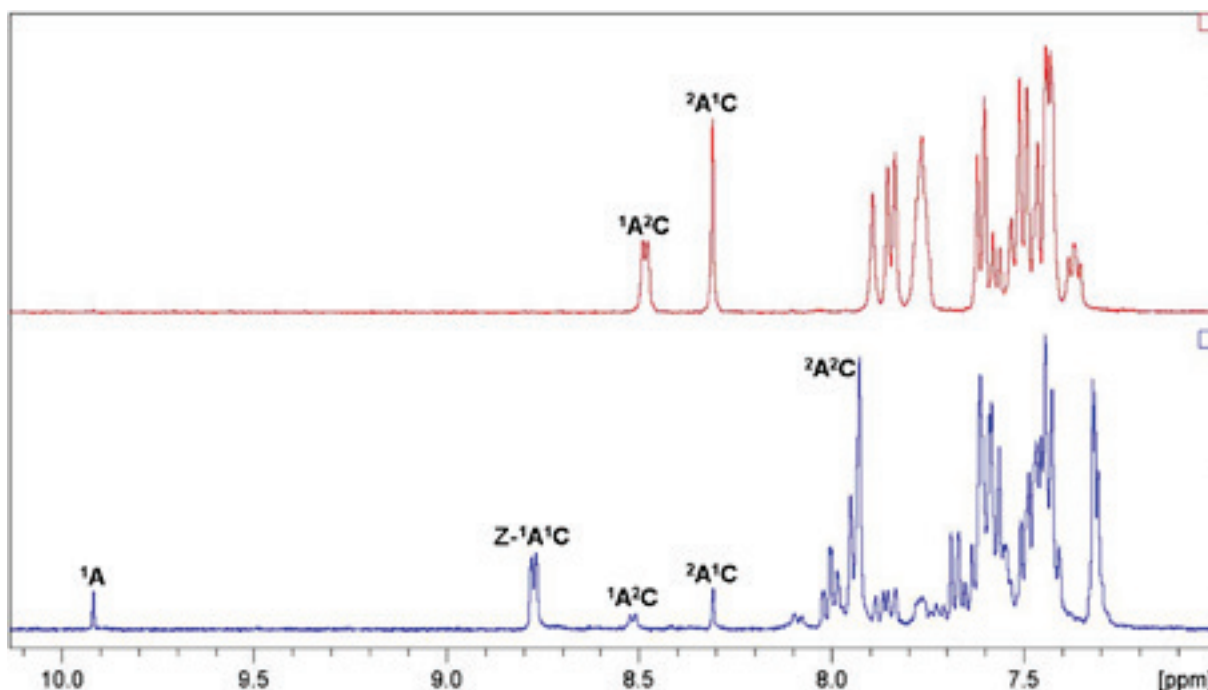


Figure II19. A portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of the two acylhydrazones $^1\text{A}^2\text{C}$ and $^2\text{A}^1\text{C}$ (10 mM in $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 3/2) with 2 mM $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ before (*top trace*) and after (*bottom trace*) four hours at 25°C in front of the light showing photoselection by amplification of the hydrazone $^1\text{A}^1\text{C}$ in its Z form as well as simultaneously its agonist $^2\text{A}^2\text{C}$.

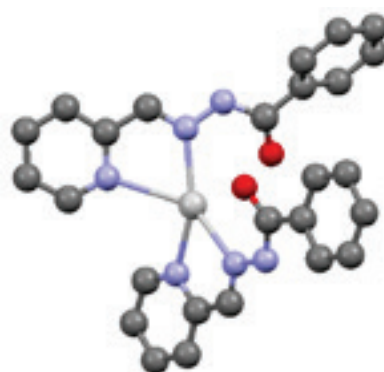


Figure II20. The solid state molecular structures of the dimeric complex form from two acylhydrazones $^1\text{A}^1\text{C}$ complexed with silver (I) perchlorate. The silver cation is tetracoordinated. The two N-H groups of the complex $(^1\text{A}^1\text{C})_2\text{Ag}$ participate to two different intermolecular hydrogen bonds: on one side with a perchlorate anion, and on the other side with the oxygen of another complex. Crystals of $[(^1\text{A}^1\text{C})_2\text{Ag}]\text{ClO}_4$ were obtained by vapor diffusion of diisopropylether into a solution of $^1\text{A}^1\text{C}$ and AgClO_4 in acetonitrile/chloroform 1/1. (gray = carbon; red = oxygen; blue = nitrogen; white = silver). Diffraction data were collected at 173 K. Formula $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{AgClN}_6\text{O}_6$, Molecular weight: 657.82, colourless crystal, crystal size (mm): 0.30 x 0.20 x 0.15, Unit cell parameters: $a = 7.2294(3)$ Å, $b = 13.9081(4)$ Å, $c = 15.1958(5)$ Å, $\alpha = 116.609(2)$ Å, $\beta = 102.517(2)$ Å, $\gamma = 92.516(2)$ Å, $V = 1316.09(8)$ Å³, $Z = 2$, crystal system: triclinic, space groupe: P-1, calculated density = $1.660\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $F(000) = 664$, linear absorption coefficient $\mu = 0.921\text{ mm}^{-1}$, 15008 of reflections measured, $R = 4.0\%$.

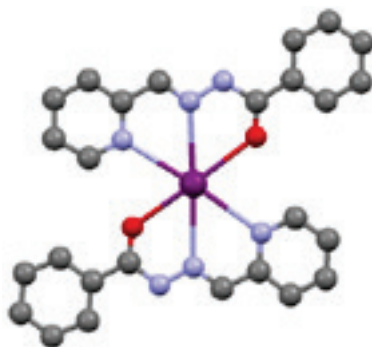


Figure II21. The solid state molecular structures of the dimeric complex formed from two acylhydrazones $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ complexed with barium (II) perchlorate. Intermolecular hydrogen bonds are formed between the N-H group and the perchlorate anions. Crystals of $[(^1\mathbf{A}^1\mathbf{C})_2\text{Ba}](\text{ClO}_4)_2$ were obtained by vapor diffusion of diisopropylether into a solution of $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ and $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ in acetonitrile/chloroform 1/1. (gray = carbon; red = oxygen; blue = nitrogen; purple = barium). Diffraction data were collected at 173 K. Formula $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BaCl}_2\text{N}_6\text{O}_{10}$, Molecular weight: 786.74, colourless crystal, crystal size (mm): 0.32 x 0.20 x 0.15, Unit cell parameters: $a = 10.1994(3) \text{ \AA}$, $b = 11.9917(5) \text{ \AA}$, $c = 13.6801(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 73.597(2)^\circ$, $\beta = 71.614(2)^\circ$, $\gamma = 82.635(2)^\circ$, $V = 1521.75(10) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, crystal system: triclinic, space group: P-1, calculated density = 1.717 g.cm^{-3} , $F(000) = 780$, linear absorption coefficient $\mu = 1.546 \text{ mm}^{-1}$, 14795 of reflections measured, $R = 4.6\%$.

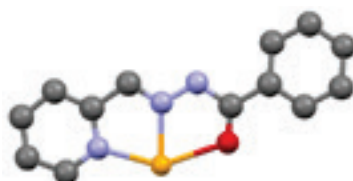


Figure II22. The solid state molecular structures of the acylhydrazones $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ complexed with the zinc (II) chloride. Intermolecular hydrogen bond is formed between the N-H group and the chloride anion. Crystals of $(^1\mathbf{A}^1\mathbf{C})_2\text{ZnCl}_2$ were obtained by vapor diffusion of diisopropylether into a solution of $^1\mathbf{A}^1\mathbf{C}$ and ZnCl_2 in acetonitrile/chloroform 1/1. (gray = carbon; red = oxygen; blue = nitrogen; orange = zinc). Diffraction data were collected at 173 K. Formula $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OZn}$, Molecular weight: 361.52, colourless crystal, crystal size (mm): 0.20 x 0.18 x 0.16, Unit cell parameters: $a = 7.4726(3) \text{ \AA}$, $b = 14.3358(6) \text{ \AA}$, $c = 14.9657(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 117.357(2)^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$, $V = 1423.91(10) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, crystal system: monoclinic, space group: P21/c, calculated density = 1.686 g.cm^{-3} , $F(000) = 728$, linear absorption coefficient $\mu = 2.097 \text{ mm}^{-1}$, 13671 of reflections measured, $R = 2.7\%$.

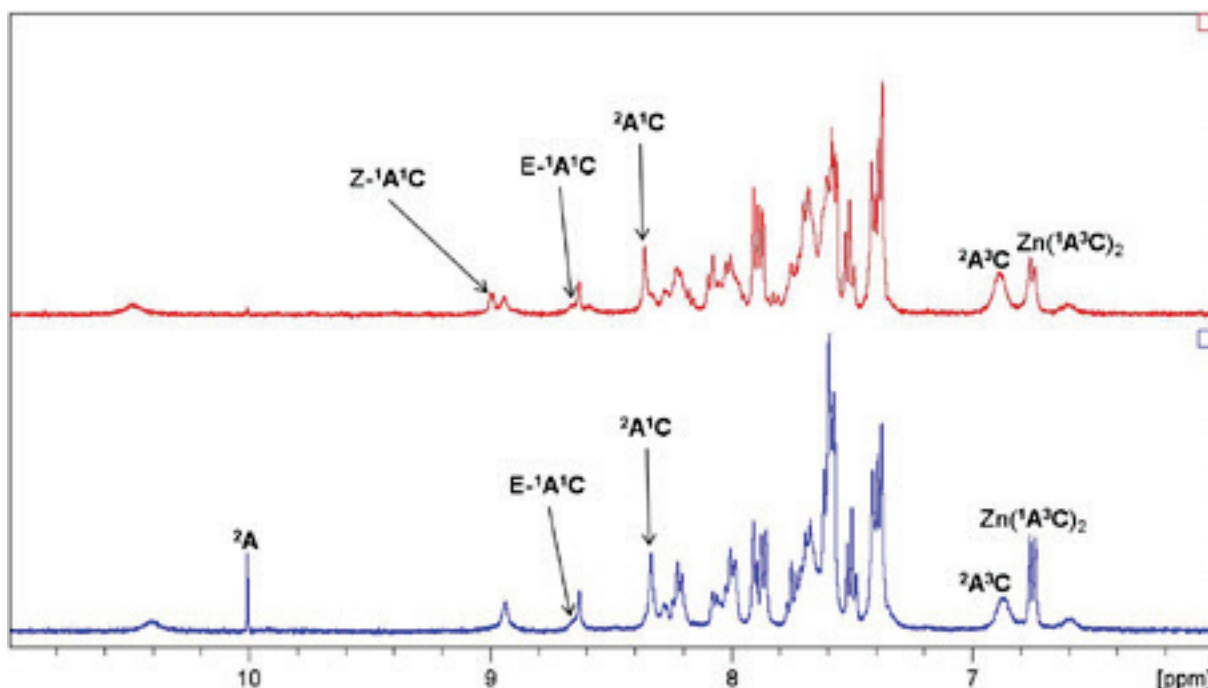


Figure II23. A portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of the library of acylhydrazones $^1\text{A}^1\text{C}$, $^1\text{A}^3\text{C}$, $^2\text{A}^1\text{C}$ and $^2\text{A}^3\text{C}$ with 5 mM $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ formed by exchange between $^1\text{A}^1\text{C}$ and $^2\text{A}^3\text{C}$ (10 mM in $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 3/2) before (*top trace*) and after (*bottom trace*) overnight at 25°C showing metalloselection by amplification of the hydrazone $^1\text{A}^3\text{C}$ in the form of its $\text{Zn}(\text{A}^3\text{C})_2$ complex as well as simultaneously its agonist $^2\text{A}^1\text{C}$.

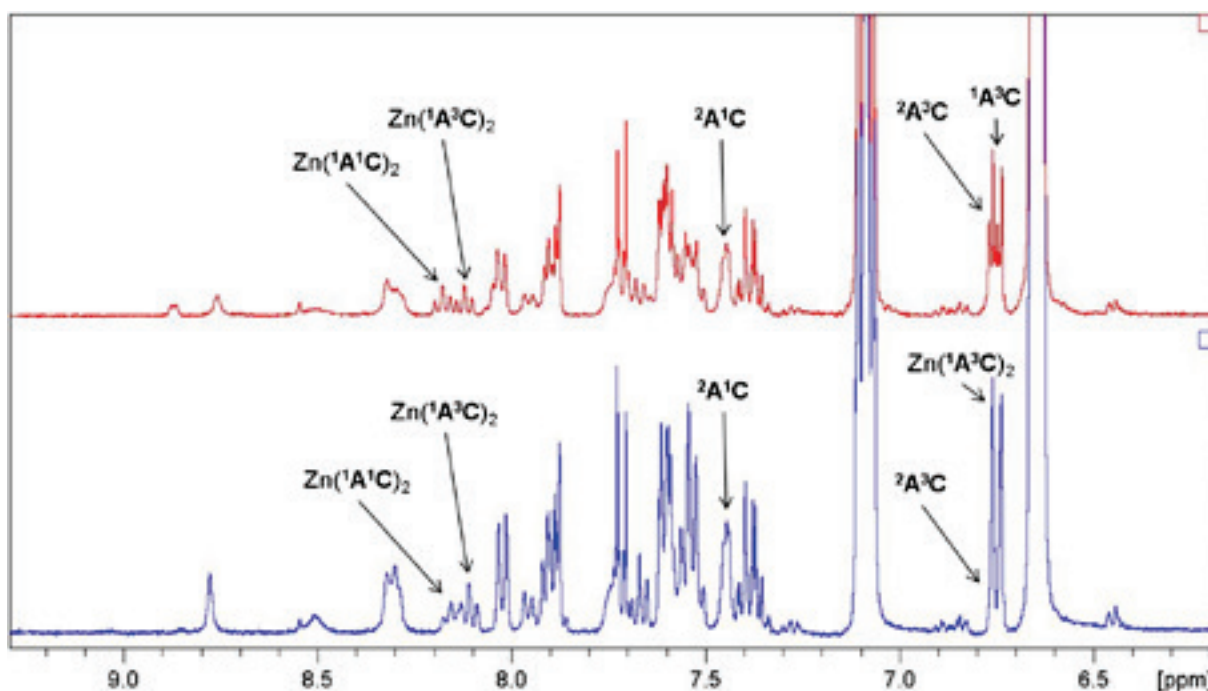


Figure II24. A portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of the four acylhydrazones $^1\text{A}^1\text{C}$, $^2\text{A}^1\text{C}$, $^1\text{A}^3\text{C}$ and $^2\text{A}^3\text{C}$ (5 mM in CD_3CN) with 1% aniline in volume and 5 mM $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ before (*top trace*) and after (*bottom trace*) 30 minutes at 25°C showing metalloselection by amplification of the hydrazone $^1\text{A}^3\text{C}$ in the form of its $\text{Zn}(\text{A}^3\text{C})_2$ complex as well as simultaneously its agonist $^2\text{A}^1\text{C}$. Signals at 6.6 and 7.1 ppm are protons of aniline.

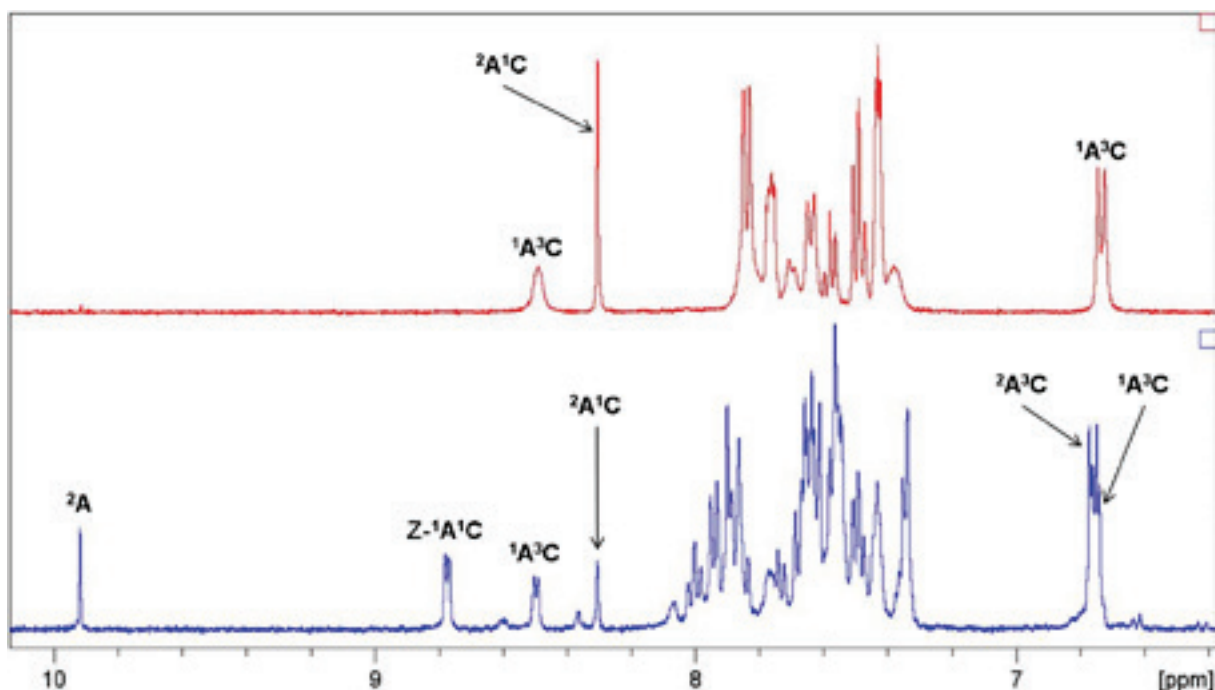


Figure II25. A portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of the two acylhydrazones $^1\text{A}^3\text{C}$ and $^2\text{A}^1\text{C}$ (10 mM in $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 3/2) with 2 mM $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ before (*top trace*) and after (*bottom trace*) four hours at 25°C in front of the light showing photoselection by amplification of the hydrazone $^1\text{A}^1\text{C}$ in its Z form as well as simultaneously its agonist $^2\text{A}^3\text{C}$.

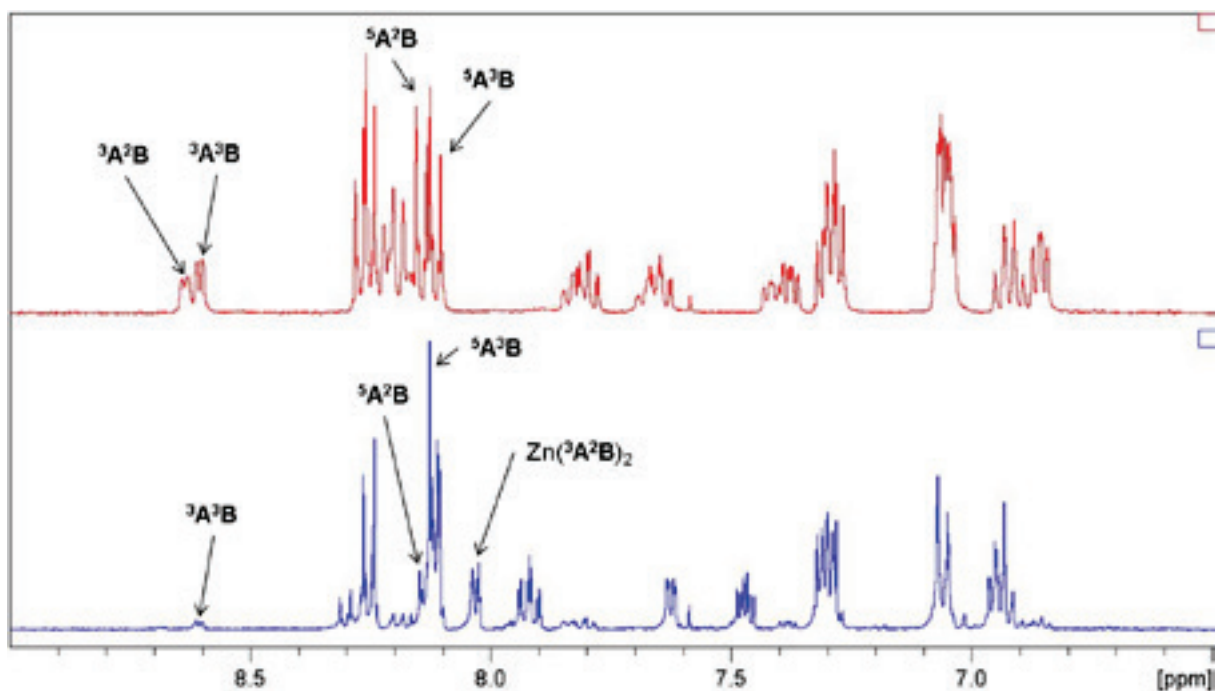


Figure II26. A portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of the four hydrazones $^3\text{A}^2\text{B}$, $^3\text{A}^3\text{B}$, $^5\text{A}^2\text{B}$ and $^5\text{A}^3\text{B}$ (5 mM in $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 3/2) with 2 mM $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ before (*top trace*) and after (*bottom trace*) addition of zinc triflate and heating at 60°C during 6 hours.

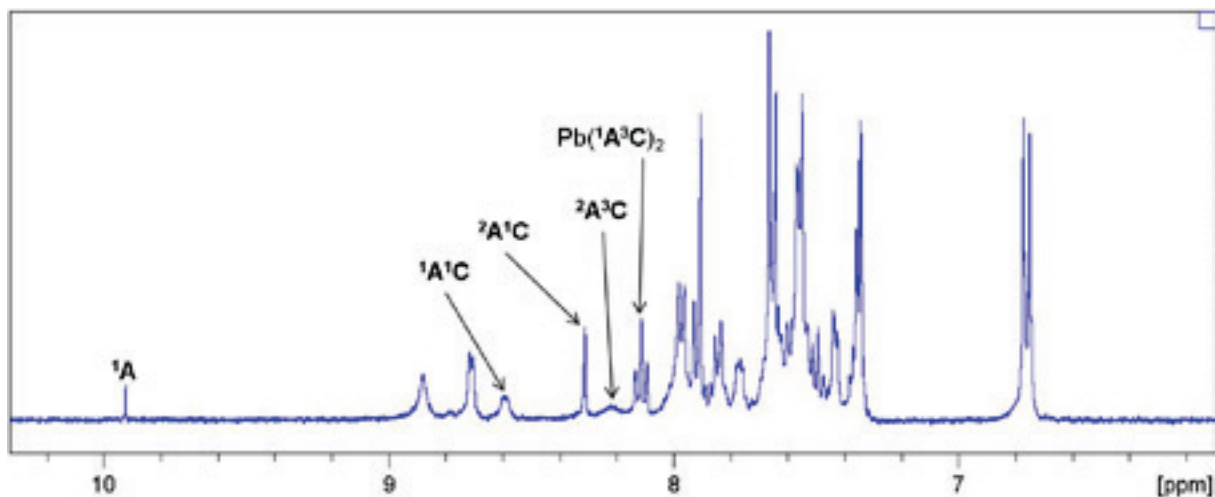


Figure II27. A portion of the 400 MHz 1H NMR spectrum of the four acylhydrazones $^1A^1C$, $^1A^3C$, $^2A^1C$ and $^2A^3C$ (5 mM in CD_3CN/D_2O 3/2) with 5 mM $Pb(OTf)_2$ after heating at $60^\circ C$ during 6 hours.

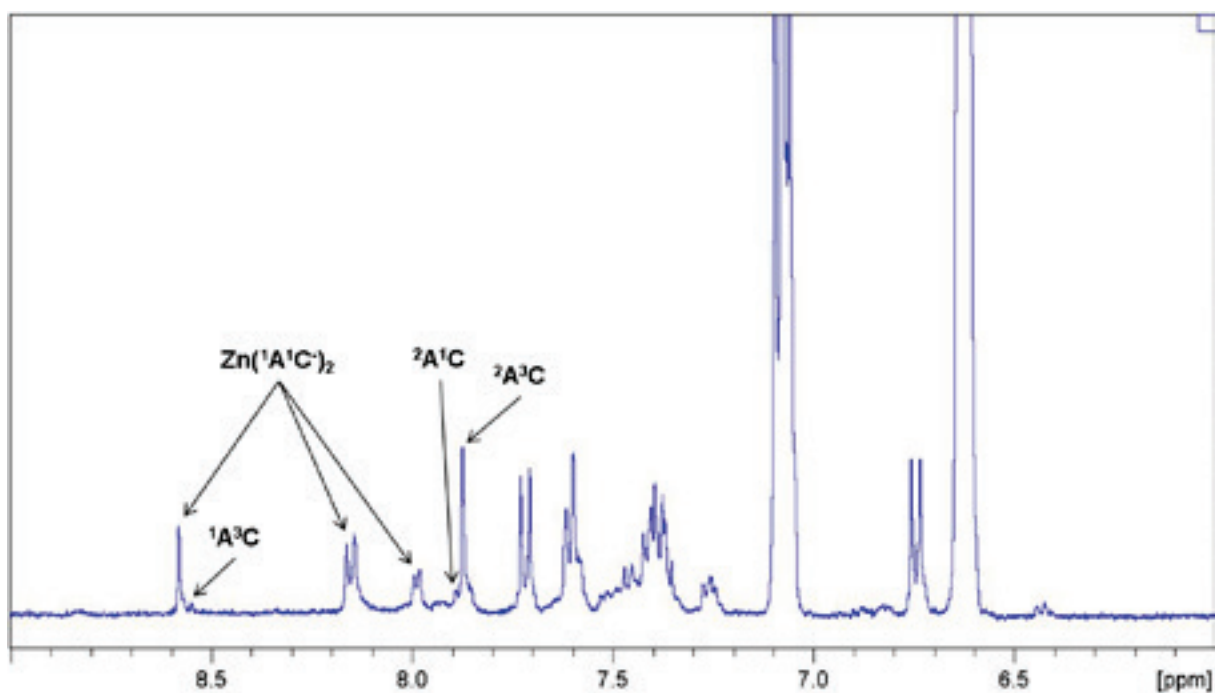


Figure II28. A portion of the 400 MHz 1H NMR spectrum of the four acylhydrazones $^1A^1C$, $^1A^3C$, $^2A^1C$ and $^2A^3C$ (5 mM in CD_3CN/D_2O 3/2) with 5 mM $Zn(OTf)_2$, 100 mM aniline and 10 mM of triethylamine after heating at $60^\circ C$ during 6 hours.

Experimental Part

Chapter III, Photo-release of cations.

Diffraction data of $[(E^{-1}A^1C_2, K^+)SCN]_n$ (Figure 3, Chapter III) were collected at 173 K. Formula C27 H22 K N7 O2 S, Molecular weight: 547.68, colourless crystal, crystal size (mm): 0.50 x 0.03 x 0.02, Unit cell parameters: $a = 27.575(3) \text{ \AA}$, $b = 4.6960(4) \text{ \AA}$, $c = 20.7802(19) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.00 \text{ \AA}$, $\beta = 105.781(2) \text{ \AA}$, $\gamma = 90.00 \text{ \AA}$, $V = 2589.4(4) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, crystal system: monoclinic, space groupe: P₂/c, calculated density = 1.405 g.cm^{-3} , $F(000) = 1136$, linear absorption coefficient $\mu = 0.326 \text{ mm}^{-1}$, 15723 of reflections measured, $R = 3.9\%$.

Diffraction data of $(E^{-1}A^4B, Ca)(OTf)_2$ (Figure 7, Chapter III) were collected at 173 K. Formula C13 H10 Ca F6 N4 O6 S2, Molecular weight: 536.45, colourless crystal, crystal size (mm): 0.30 x 0.25 x 0.05, Unit cell parameters: $a = 8.8738(9) \text{ \AA}$, $b = 10.2258(10) \text{ \AA}$, $c = 11.1100(11) \text{ \AA}$, $\alpha = 92.066(2) \text{ \AA}$, $\beta = 98.016(2) \text{ \AA}$, $\gamma = 100.127(2) \text{ \AA}$, $V = 980.84(17) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, crystal system: triclinic, space groupe: P-1, calculated density = 1.816 g.cm^{-3} , $F(000) = 540$, linear absorption coefficient $\mu = 0.631 \text{ mm}^{-1}$, 15522 of reflections measured, $R = 5.3\%$.

Diffraction data of $[(E^{-1}A^4B)_2, Ca]Cl_2$ (Figure 8, Chapter III) were collected at 173 K. Formula C26 H30 Ca Cl2 N8 O, Molecular weight: 581.56, colourless crystal, crystal size (mm): 0.40 x 0.26 x 0.16, Unit cell parameters: $a = 13.9231(9) \text{ \AA}$, $b = 13.4981(9) \text{ \AA}$, $c = 15.7366(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.00 \text{ \AA}$, $\beta = 104.682(3) \text{ \AA}$, $\gamma = 90.00 \text{ \AA}$, $V = 2860.9(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, crystal system: monoclinic, space groupe: P₂1/c, calculated density = 1.350 g.cm^{-3} , $F(000) = 1216$, linear absorption coefficient $\mu = 0.441 \text{ mm}^{-1}$, 24357 of reflections measured, $R = 5.7\%$.

Diffraction data of $[(E^{-1}A^4B)_3, Ca](ClO_4)_2$ (Figure 9, Chapter III) were collected at 173 K. Formula C33 H29 Ca Cl2 N12 O8, Molecular weight: 832.66, colourless crystal, crystal size (mm): 0.40 x 0.30 x 0.25, Unit cell parameters: $a = 11.208(2) \text{ \AA}$, $b = 19.890(4) \text{ \AA}$, $c = 18.423(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.00 \text{ \AA}$, $\beta = 96.346(4) \text{ \AA}$, $\gamma = 90.00 \text{ \AA}$, $V = 4081.9(14) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, crystal system: monoclinic, space groupe: P₂/c, calculated density = 1.355 g.cm^{-3} , $F(000) = 1716$, linear absorption coefficient $\mu = 0.347 \text{ mm}^{-1}$, 20273 of reflections measured, $R = 7.9\%$.

Diffraction data of $[(Z^{-1}A^1C)_2, Ca](OTf)_2$ (Figure 12, Chapter III) were collected at 173 K. Formula C56 H44 Ca2 F12 N12 O16 S4, Molecular weight: 1577.43, colourless crystal, crystal size (mm): 0.22 x 0.16 x 0.14, Unit cell parameters: $a = 11.2305(6) \text{ \AA}$, $b = 12.1307(7) \text{ \AA}$, $c = 13.8812(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 97.6830(10) \text{ \AA}$, $\beta = 111.4790(10) \text{ \AA}$, $\gamma = 105.0070(10) \text{ \AA}$, $V = 1643.89(16) \text{ \AA}^3$, $Z = 1$, crystal system: triclinic, space groupe: P-1, calculated density = 1.593 g.cm^{-3} , $F(000) = 804$, linear absorption coefficient $\mu = 0.411 \text{ mm}^{-1}$, 33140 of reflections measured, $R = 11.0\%$.

Diffraction data of $(E^{-1}A^1C)_2, Ca.(H_2O)_2$ (Figure 20, Chapter III) were collected at 173 K. Formula C58 H57 Ca2 N15 O8, Molecular weight: 1172.35, yellow crystal, crystal size (mm): 0.28 x 0.22 x 0.12, Unit cell parameters: $a = 12.8935(13) \text{ \AA}$, $b = 14.4392(14) \text{ \AA}$, $c = 18.0468(18) \text{ \AA}$, $\alpha = 92.810(2) \text{ \AA}$, $\beta =$

107.021(2) Å, $\gamma = 114.714(2)$ Å, $V = 2861.0(5)$ Å³, $Z = 2$, crystal system: triclinic, space group: P-1, calculated density = 1.361 g.cm⁻³, $F(000) = 1228$, linear absorption coefficient $\mu = 0.268$ mm⁻¹, 45853 of reflections measured, $R = 10.8\%$.

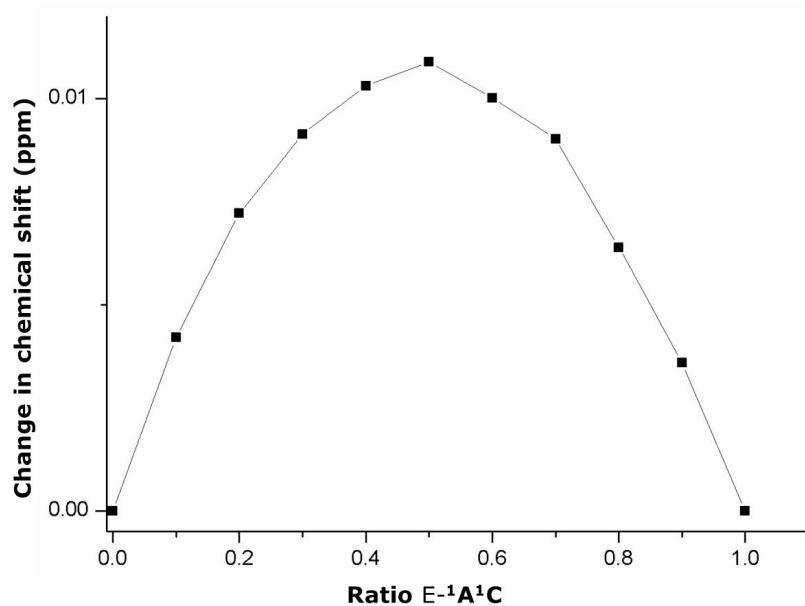


Figure III1. Job plot of E-¹A¹C with KSCN showing the formation of a 1/1 complex, in 10 mM acetonitrile solution of E-¹A¹C.

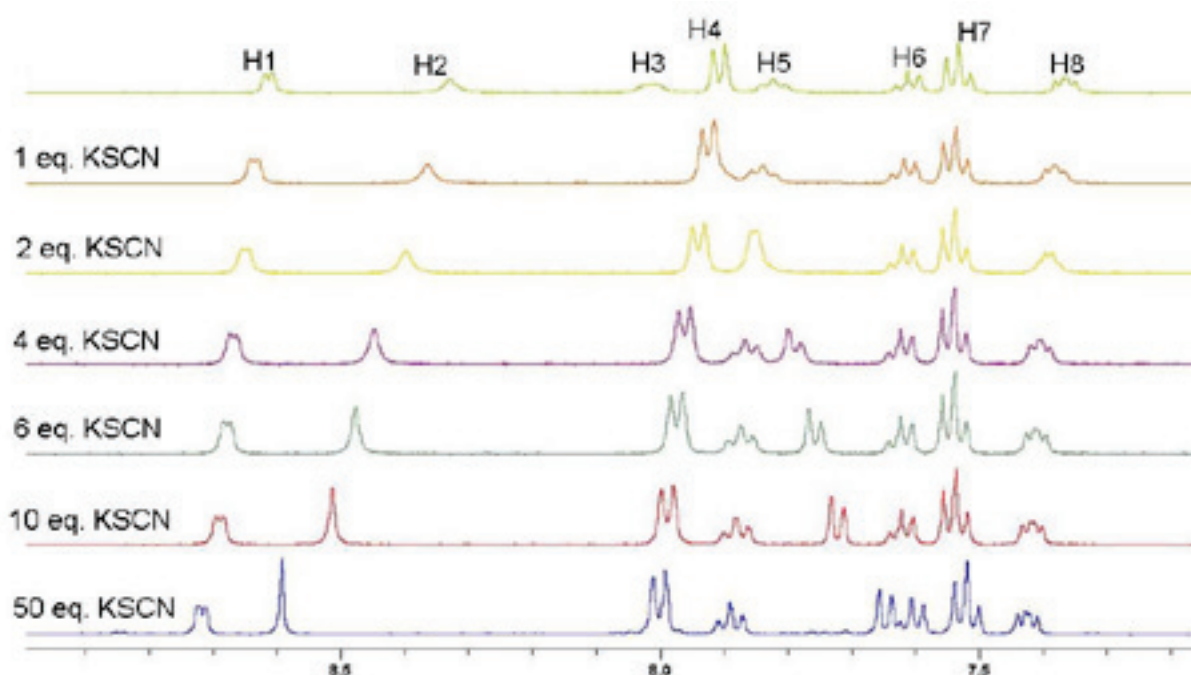
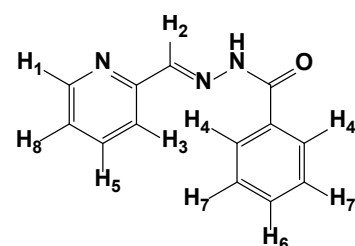


Figure III2. A portion of the 400 MHz ¹H NMR spectra showing the evolution of the chemical shifts (ppm) after addition of KSCN from a 10 mM solution of E-¹A¹C in acetonitrile. The assignment of the protons is shown here:



^1H NMR titration experiments for determination of binding constants: Stock solutions of ligand $\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}$ were prepared in CD_3CN or MeOD (10 mM) and were titrating with the corresponding metal salt. ^1H NMR spectra were recorded after each addition (Figure III2). The observed changes in chemical shift of the ligand signals as a function of concentration of metal salt were analyzed to give the association constant (Figures III3, III5, III8 and III25).

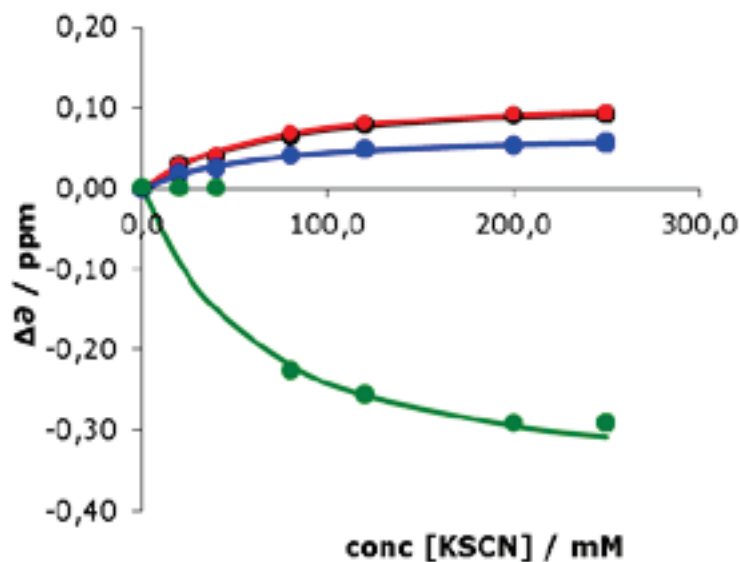


Figure III3. Fitting for the experimental data of NMR shifts for assigned protons (red: H4, black: H1, blue: H8, green: H3) of $\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}$ upon addition of KSCN in CD_3CN at 25°C . The NMR signals that overlap each other are not taken into account and appear on the graph on the baseline.



Figure III4. Photography of the fibrous material obtained by mixing 100 mM of $\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}$ with 50 mM of KSCN in acetonitrile at 25°C .

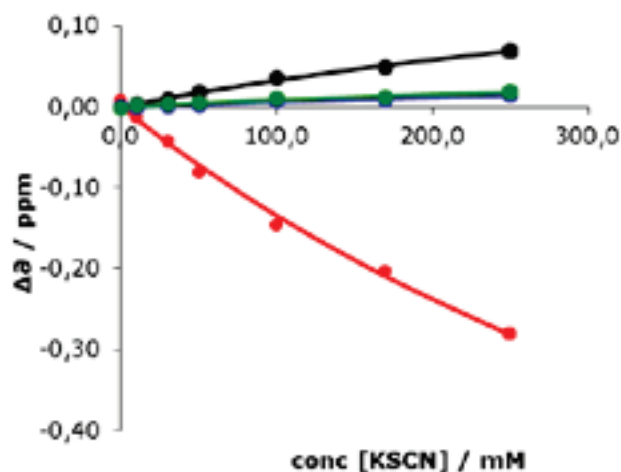


Figure III5. Fitting for the experimental data of NMR shifts for assigned signals (black: H1, blue: H5, green: H8 and red: H3) of $E^{-1}A^4C$ upon addition of KSCN in MeOD at 25°C.

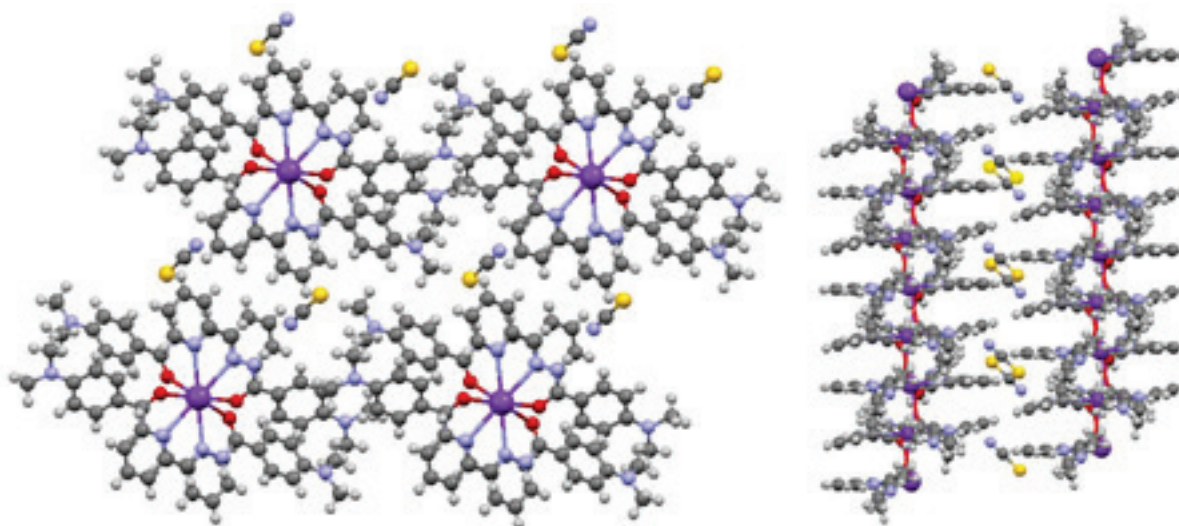


Figure III6. X-ray solid state molecular structure of the crystalline assemblies formed by the complex $(E^{-1}A^4C_2, K^+)SCN^-$: (*left side*) top-view; (*right side*) side-view showing the interaction between successive stacked units of the complex. CCDC-922533 contains the supplementary crystallographic data for this paper. (gray = carbon; white = hydrogen, red = oxygen; blue = nitrogen, purple = calcium, yellow = sulfur). Diffraction data were collected at 173 K. Formula $C_{31}H_{32}KN_9O_2S$, Molecular weight: 633.82, colourless crystal, crystal size (mm): 0.20 x 0.18 x 0.16, Unit cell parameters: $a = 8.0854(7) \text{ \AA}$, $b = 13.4349(12) \text{ \AA}$, $c = 16.6493(15) \text{ \AA}$, $\alpha = 67.619(2)^\circ$, $\beta = 79.054(2)^\circ$, $\gamma = 77.892(2)^\circ$, $V = 1623.0(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, crystal system: triclinic, space group: P-1, calculated density = 1.297 g.cm^{-3} , $F(000) = 664$, linear absorption coefficient $\mu = 0.271 \text{ mm}^{-1}$, 20180 of reflections measured, $R = 7.0\%$.

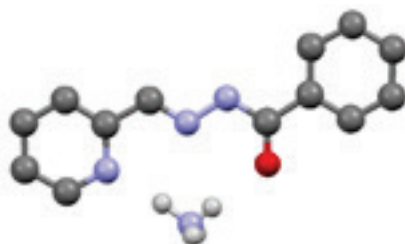


Figure III7. X-ray solid state molecular structure of the complex formed between E-¹A¹C and NH₄ClO₄, showing the formation of an intramolecular hydrogen bond between the pyridine moiety and a hydrogen of the ammonium. (gray = carbon; white = hydrogen; red = oxygen; blue = nitrogen). Diffraction data were collected at 173 K. Formula C₁₃ H₁₅ Cl N₄ O₅, Molecular weight: 342.74, colourless crystal, crystal size (mm): 0.25 x 0.20 x 0.18, Unit cell parameters: a = 7.4516(6) Å, b = 9.6826(7) Å, c = 11.0360(11) Å, α = 98.122(5) Å, β = 93.573(4) Å, γ = 103.137(4) Å, V = 763.95(11) Å³, Z = 2, crystal system: triclinic, space group: P-1, calculated density = 1.49 g.cm⁻³, F(000) = 356, linear absorption coefficient μ = 0.282 mm⁻¹, 7397 of reflections measured, R = 5.6%.

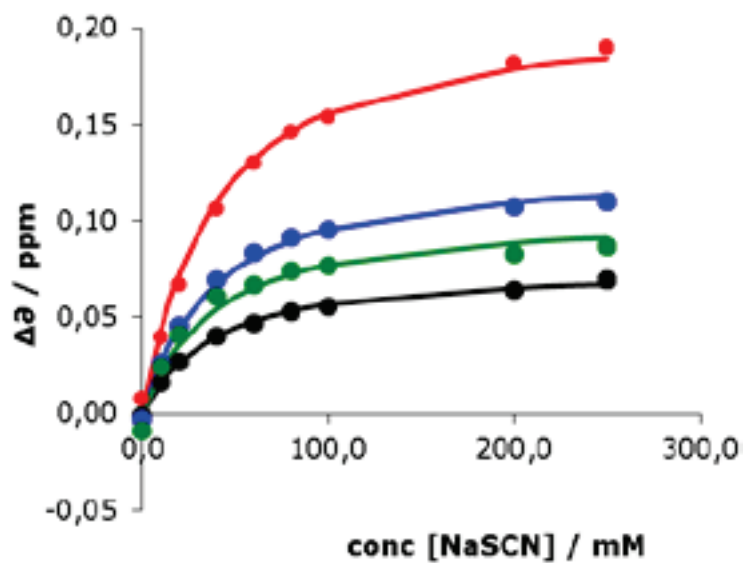


Figure III8. Fitting for the experimental data of NMR shifts for assigned signals (red: H2, blue: H5, green: H8 and black: H1) of E-¹A¹C upon addition of NaSCN in CH₃CN at 25°C.

Acylhydrazone	Salt	Solvent	Ratio Acylhydrazone/Salt	Concentration minimum	Observations
E- ¹ A ¹ C	KSCN	CH ₃ CN	1/0,5	50mM	Fibers
E- ¹ A ¹ C	NH ₄ SCN	CH ₃ CN	1/0,5	50mM	Fibers
E- ¹ A ¹ C	NaSCN	CH ₃ CN	1/1	200mM	Solution
E- ¹ A ¹ C	KOTf	CH ₃ CN	1/1	200mM	Solution
E- ¹ A ¹ C	KPF ₆	CH ₃ CN	1/1	200mM	Solution
E- ¹ A ¹ C	NaSCN + KPF ₆	CH ₃ CN	1/0,5/0,5	200mM	Fibers
E- ¹ A ¹ C	NaSCN + KPF ₆	CH ₃ CN	1/1/1	100mM	Solution
E- ¹ A ¹ C	NaN ₃ + KOTf	CH ₃ CN	1/1/1	200mM	Fibers
E- ¹ A ¹ C	NBu ₄ SCN + KPF ₆	CH ₃ CN	1/1/1	100mM	Fibers
E- ¹ A ¹ C	NBu ₄ SCN + RbI	CH ₃ CN	1/1/1	200mM	Fibers
E- ¹ A ¹ C	NBu ₄ SCN + CsI	CH ₃ CN	1/1/1	200mM	Solution
E- ¹ A ¹ C	KSCN	MeOH	1/1	200mM	Fibers
E- ¹ A ⁵ C	KSCN	MeOH	1/0,5	200mM	Fibers
E- ¹ A ⁵ C	KSCN	MeOH	1/1	100mM	Fibers
E- ¹ A ⁵ C	KOCN	MeOH	1/1	200mM	Fibers
E- ¹ A ⁵ C	NBu ₄ SCN + KBr	MeOH	1/1	200mM	Fibers
E- ¹ A ⁵ C	NBu ₄ SCN + RbI	CH ₃ CN	1/1/1	200mM	Fibers
E- ¹ A ¹ C	NaSCN + KSCN	CH ₃ CN	1/10/1	100mM	Fibres
E- ¹ A ¹ C	NBu ₄ SCN + Zn(OTf) ₂	CH ₃ CN	1/1/1	100mM	Solution
E- ¹ A ¹ C	Ba(ClO ₄) ₂	CH ₃ CN	1/1	200mM	Solution
E- ¹ A ¹ C	NH ₄ ClO ₄	CH ₃ CN	1/1	200mM	Fibers
E- ¹ A ¹ C	K ₂ PtCl ₄	CH ₃ CN	1/1	200mM	Fibers
E- ¹ A ¹ C	NBu ₄ SCN + Pb(OTf) ₂	CH ₃ CN	1/1/1	200mM	Solution

Table III1. Investigation of assemblies formation by acylhydrazones E-¹A¹C and E-¹A⁵C with combinations of salts in acetonitrile or methanol at different concentrations.

Experimental Part

Melting of the crystalline assemblies.

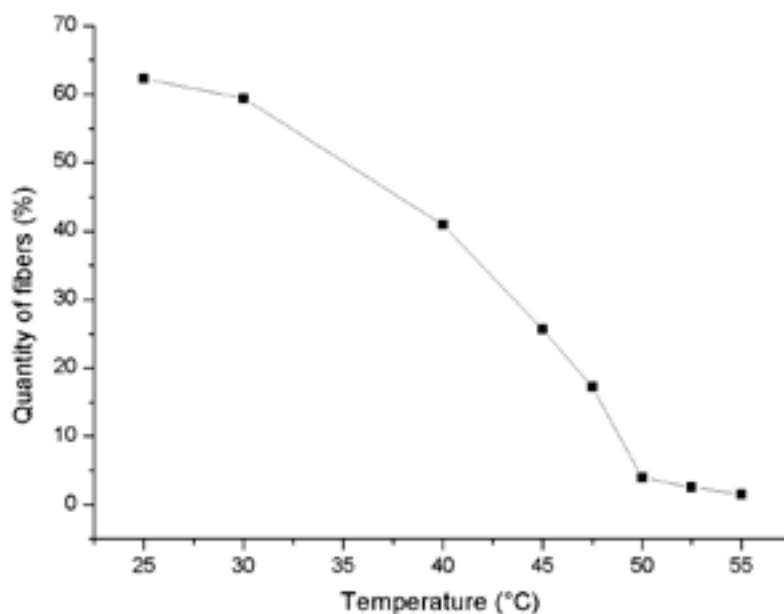


Figure III9. Relative percent of assemblies formed from E-¹A¹C and KSCN as a function of temperature in 100 mM acetonitrile solution. The quantity of assemblies is deduced from the amount of ligand E-¹A¹C observed in solution by ¹H NMR spectroscopy.

Photo-induced transformations.

General procedure for photoirradiation. A solution of fiber-like material obtained from E-¹A¹C (100 mM) and KSCN (50 mM) in acetonitrile was irradiated with UV light during 60 minutes. The changes were monitored by ¹H NMR spectroscopy. The assemblies disappeared gradually and the formation of Z-¹A¹C in solution was observed. The isomerization is confirmed in acetonitrile where the characteristic shift from 11.0 ppm to 15.6 ppm of the signal of the NH protons is visible, as ascertained by comparison with the spectrum of Z-¹A¹C formed separately in a control experiment (Figure III10).

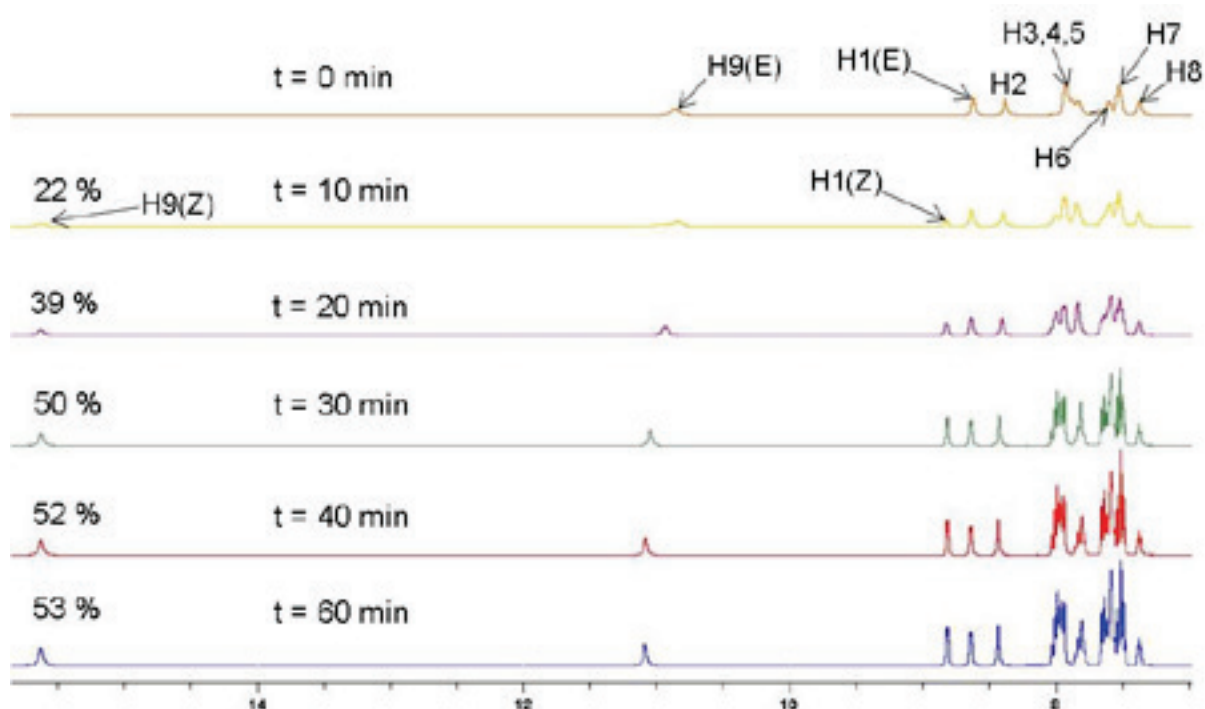
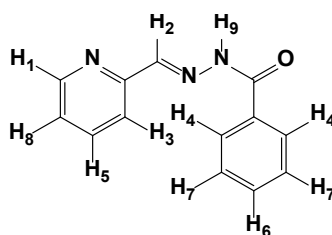
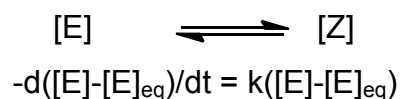


Figure III10. Portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of 100 mM solution of $\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}$ with 0.5 eq. KSCN in acetonitrile taken at various times under UV irradiation: (*top trace*) signals for $\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}$ free in solution, partially complexed with K^+ and in equilibrium with the assemblies; (*bottom traces*) mixture of photogenerated $\text{Z-}^1\text{A}^1\text{C}$ and $\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}$ partially complexed by K^+ ; no assemblies present anymore. The assignment of the protons is showing here:



Kinetics of photoisomerization. The rate constants were determined by integration of the ^1H NMR signals as a function of time and analyzing the curves obtained. The rate constants for the forward and reverse reaction were calculated as follows:



Note: The system is heterogeneous and the change in concentration in solution in the course of destruction of the assemblies has not been taken into account.

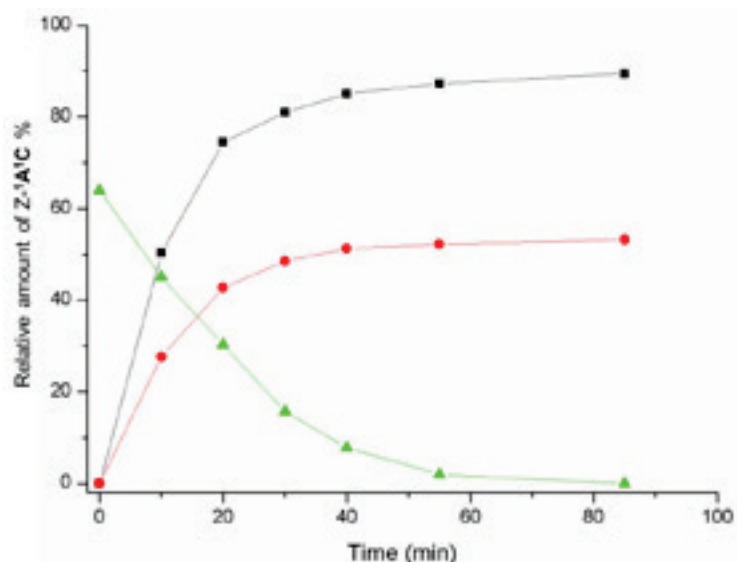


Figure III11. Relative amount of photoisomerized product Z-¹A¹C formed as a function of time on irradiation of a solution of E-¹A¹C (■ trace) and of assemblies in suspension obtained from 100 mM E-¹A¹C and 50 mM KSCN (● trace); fraction of assemblies disappearing with time (▲ trace); in acetonitrile. The smaller fraction of Z form compared to methanol solution at equilibrium may result from the stronger binding of potassium cation to the E form.

Time (min)	% E- ¹ A ¹ C	% Z- ¹ A ¹ C	[E- ¹ A ¹ C]	[Z- ¹ A ¹ C]	[E- ¹ A ¹ C-E- ¹ A ¹ C _{eq}]	d [E- ¹ A ¹ C-E- ¹ A ¹ C _{eq}]/dt
0	100	0	0,100	0,000	0,053	-0,002764
10	72	28	0,072	0,028	0,025	-0,001507
20	57	43	0,057	0,043	0,010	-0,000579
30	52	49	0,052	0,049	0,005	-0,000275
40	49	51	0,049	0,051	0,002	-6,66667E-05
55	48	52	0,048	0,052	0,001	-3,33333E-05
85	47	53	0,047	0,053	0	0

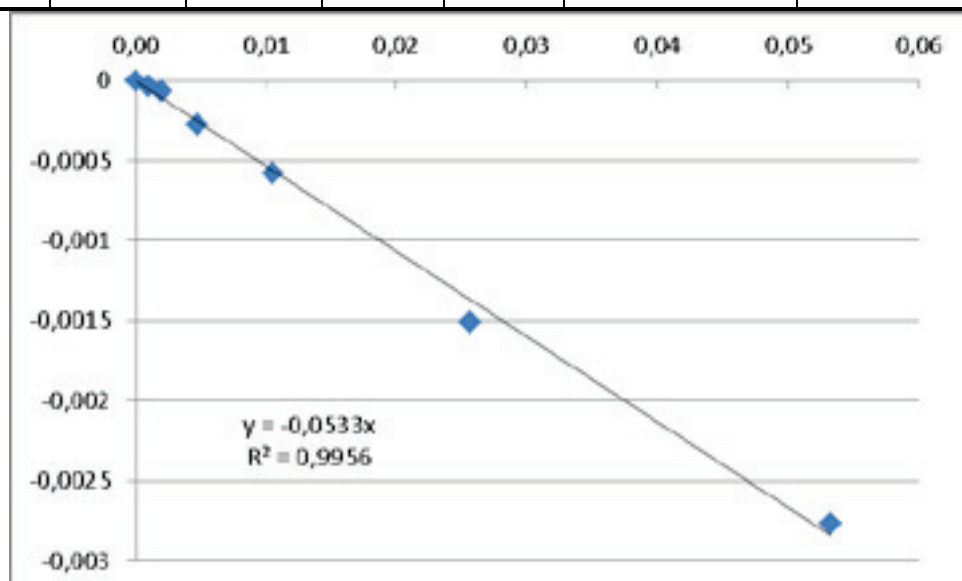


Figure III12. Kinetics study of photo-isomerization of E-¹A¹C into Z-¹A¹C (100 mM) with 0.5 eq. KSCN in acetonitrile.

time (min)	% E- ¹ A ¹ C	% Z- ¹ A ¹ C	[E- ¹ A ¹ C]	[Z- ¹ A ¹ C]	[E- ¹ A ¹ C-E- ¹ A ¹ C _{eq}]	d [E- ¹ A ¹ C-E- ¹ A ¹ C _{eq}]/dt
0	100	0	0,100	0,000	0,089	-0,005032
10	50	50	0,050	0,050	0,039	-0,002418
20	26	74	0,026	0,075	0,015	-0,000528
40	15	85	0,015	0,085	0,004	-0,0001605
60	12	88	0,012	0,088	0,001	-4,65E-05
80	11	89	0,011	0,089	0	0

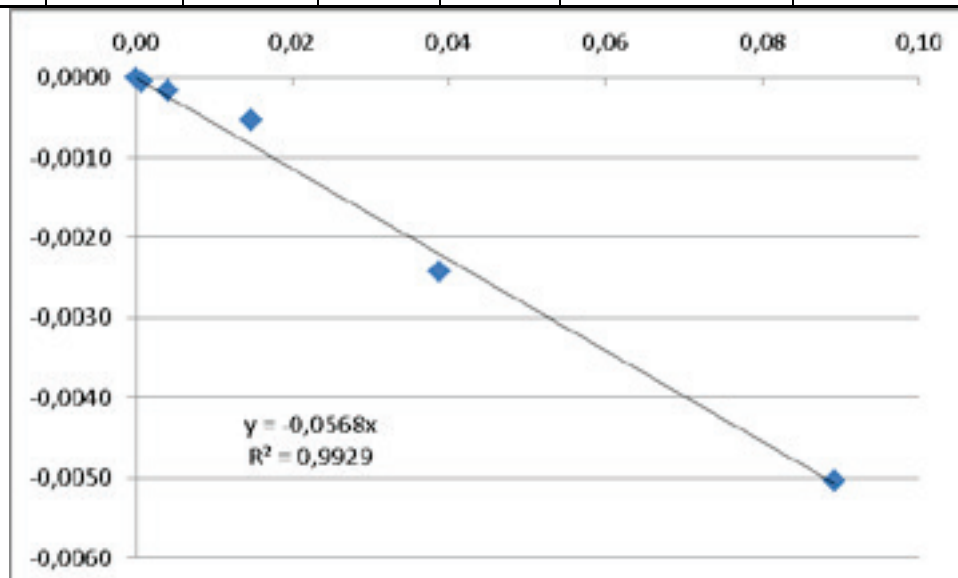


Figure III13. Kinetics study of photoisomerization of E-¹A¹C into Z-¹A¹C (100 mM) in acetonitrile.

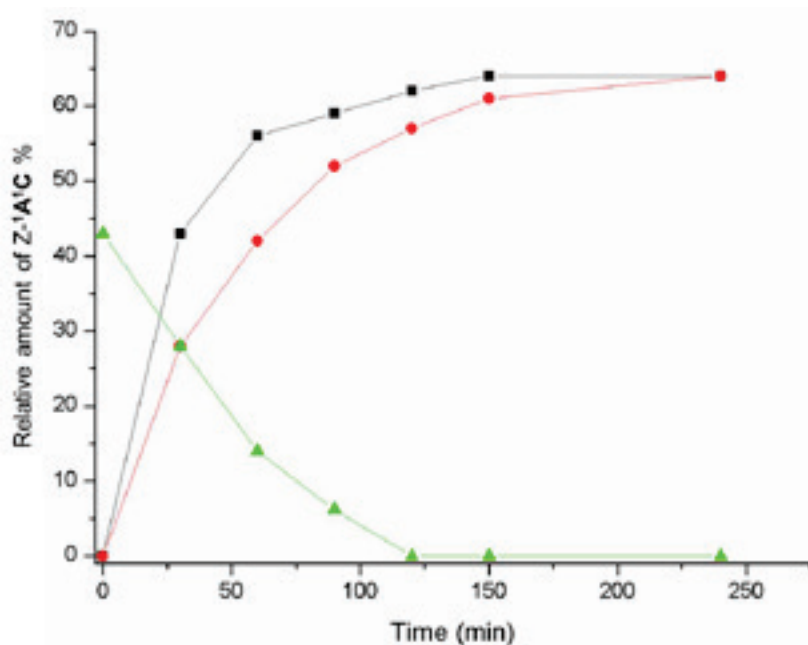


Figure III14. Relative amount of photoisomerized product Z-¹A¹C formed as a function of time on irradiation of a solution of E-¹A¹C (■ trace) and of assemblies in suspension obtained from 200 mM E-¹A¹C and 200 mM KSCN (● trace); fraction of assemblies disappearing with time (▲ trace); in methanol.

Experimental Part

Time (min)	% E- ¹ A ¹ C	% Z- ¹ A ¹ C	[E- ¹ A ¹ C]	[Z- ¹ A ¹ C]	[E- ¹ A ¹ C-E- ¹ A ¹ C _{eq}]	d [E- ¹ A ¹ C-E- ¹ A ¹ C _{eq}]/dt
0	100	0	0,200	0,000	0,128	-0,001866667
30	72	28	0,144	0,056	0,072	-0,000933333
60	58	42	0,116	0,084	0,044	-0,000666667
90	48	52	0,096	0,104	0,024	-0,000333333
120	43	57	0,086	0,114	0,014	-0,000266667
150	39	61	0,078	0,122	0,006	-6,66667E-05
240	36	64	0,072	0,128	0	0

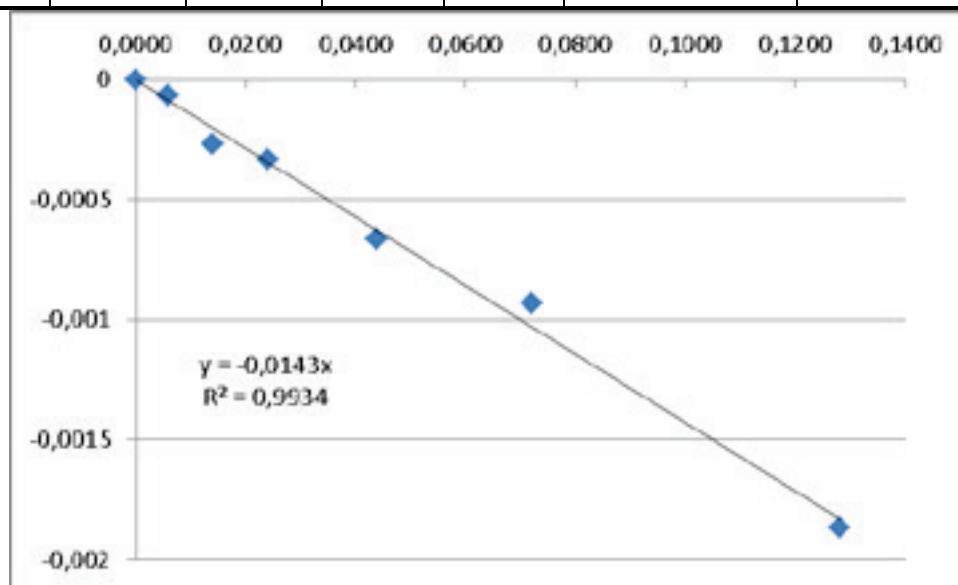


Figure III15. Kinetics study of photoisomerization of E-¹A¹C into Z-¹A¹C (200 mM) with 1 eq. KSCN in methanol.

Time (min)	% E- ¹ A ¹ C	% Z- ¹ A ¹ C	[E- ¹ A ¹ C]	[Z- ¹ A ¹ C]	[E- ¹ A ¹ C-E- ¹ A ¹ C _{eq}]	d [E- ¹ A ¹ C-E- ¹ A ¹ C _{eq}]/dt
0	100	0	0,200	0,000	0,128	-0,002866667
30	57	43	0,114	0,086	0,042	-0,000866667
60	44	56	0,088	0,112	0,016	-0,0002
90	41	59	0,082	0,118	0,010	-0,0002
120	38	62	0,076	0,124	0,004	-0,000133333
150	36	64	0,072	0,128	0	0

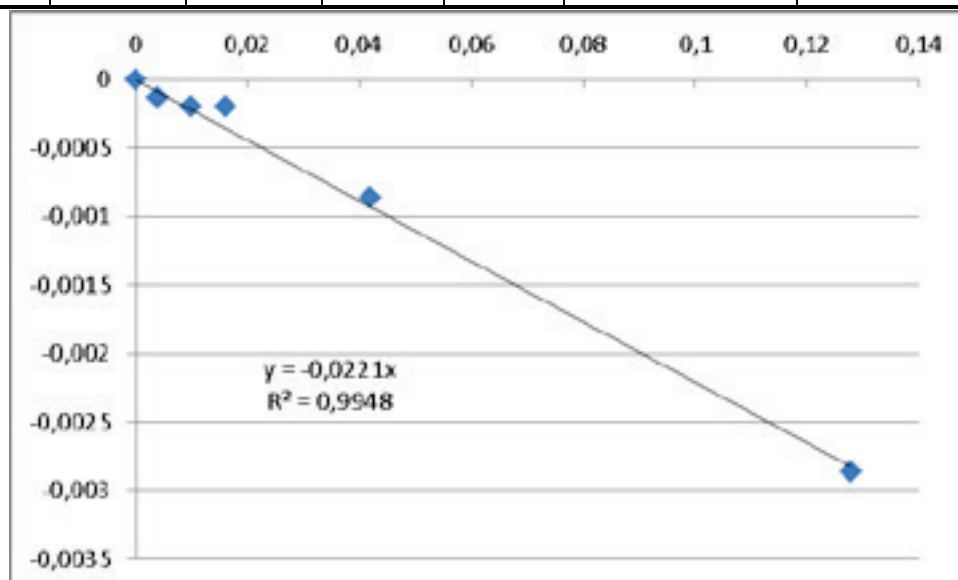


Figure III16. Kinetics study of photoisomerization of E-¹A¹C into Z-¹A¹C (200 mM) in methanol.

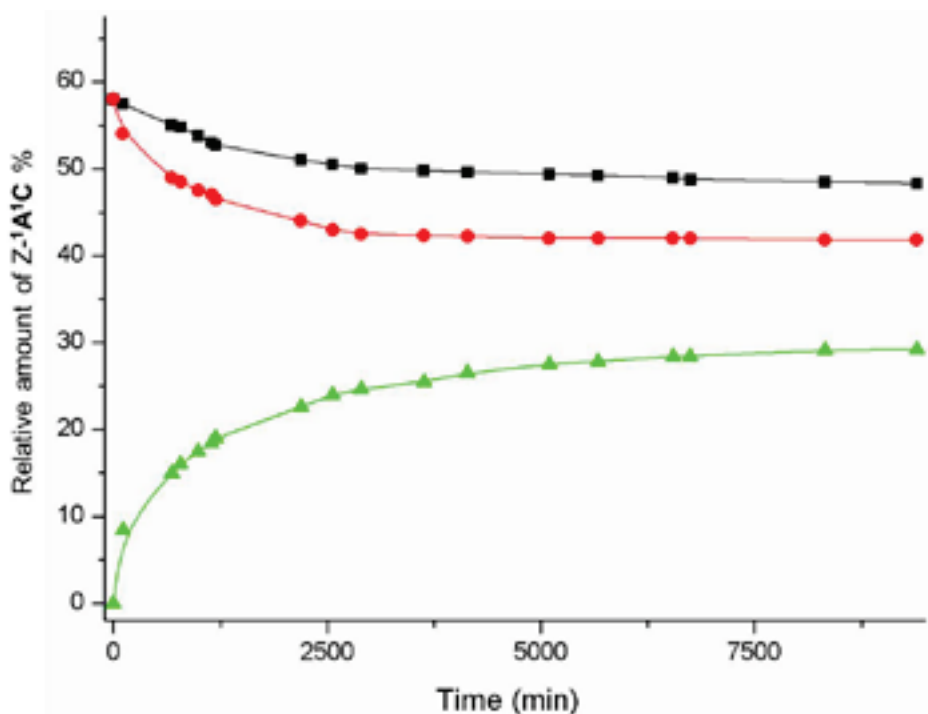


Figure III17. Relative amount of photoisomerized product Z-¹A¹C as a function of time in a solution of Z-¹A¹C alone (■ trace) and in a suspension of Z-¹A¹C (200 mM) in presence of 200 mM KSCN (● trace); fraction of assemblies reappearing with time (▲ trace) by thermal back-conversion of Z-¹A¹C to E-¹A¹C; in methanol.

Experimental Part

Time (min)	% Z- ¹ A ¹ C	% E- ¹ A ¹ C	[Z- ¹ A ¹ C]	[E- ¹ A ¹ C]	[Z- ¹ A ¹ C-Z- ¹ A ¹ C _{eq}]	d [Z- ¹ A ¹ C-Z- ¹ A ¹ C _{eq}]/dt
0	58	42	0,116	0,084	0,020	-9,09091E-06
110	57.5	42.5	0,115	0,085	0,019	-8,14815E-06
785	55	45	0,110	0,091	0,014	-4,37788E-06
2955	50	50	0,100	0,100	0,004	-5,57103E-07
6545	49	51	0,098	0,102	0,002	-5,6338E-07
8320	48,5	51.5	0,097	0,103	0,001	-5,57103E-07
9397	48	52	0,096	0,104	0	0

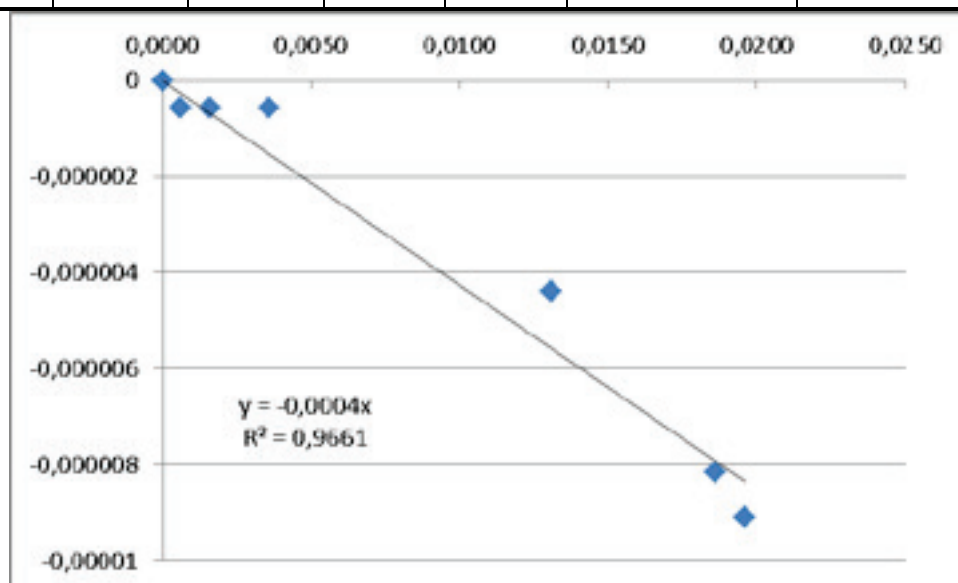


Figure III18. Kinetics study of back-conversion from Z-¹A¹C to E-¹A¹C (200 mM) in methanol.

Time (min)	% Z- ¹ A ¹ C	% E- ¹ A ¹ C	[Z- ¹ A ¹ C]	[E- ¹ A ¹ C]	[Z- ¹ A ¹ C-Z- ¹ A ¹ C _{eq}]	d [Z- ¹ A ¹ C-Z- ¹ A ¹ C _{eq}]/dt
0	55	45	0,110	0,090	0,026	-2E-05
110	54	46	0,108	0,092	0,024	-1,75439E-05
680	49	51	0,098	0,102	0,014	-9,52381E-06
1100	47	53	0,094	0,106	0,010	-5,01393E-06
2895	42,5	57,5	0,085	0,115	0,001	-4,54545E-07
5095	42	58	0,084	0,116	0,0004	-1,24031E-07
8320	41,8	58,2	0,084	0,116	0	0

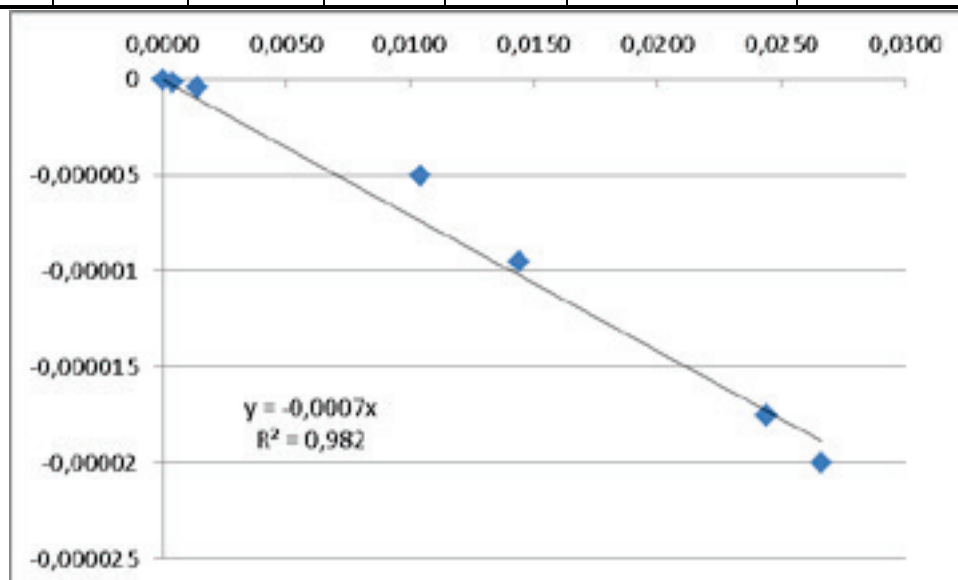


Figure III19. Kinetics study of back-conversion from Z-¹A¹C to E-¹A¹C (200 mM) with 1 eq. KSCN in methanol.

Experimental Part

Time (min)	% Z ⁻¹ A ¹ C	% E ⁻¹ A ¹ C	[Z ⁻¹ A ¹ C]	[E ⁻¹ A ¹ C]	[Z ⁻¹ A ¹ C-Z ⁻¹ A ¹ C _{eq}]	d [Z ⁻¹ A ¹ C-Z ⁻¹ A ¹ C _{eq}]/dt
0	59	41	0,118	0,082	0,026	-1,69231E-05
130	58	42	0,116	0,084	0,024	-1,64557E-05
604	54	46	0,108	0,092	0,016	-8,58369E-06
1070	52	48	0,104	0,096	0,012	-7,54717E-06
1335	51	49	0,102	0,098	0,010	-5,18471E-06
2905	47	53	0,094	0,106	0,002	-7,56098E-07
5365	46	54	0,092	0,108	0	0

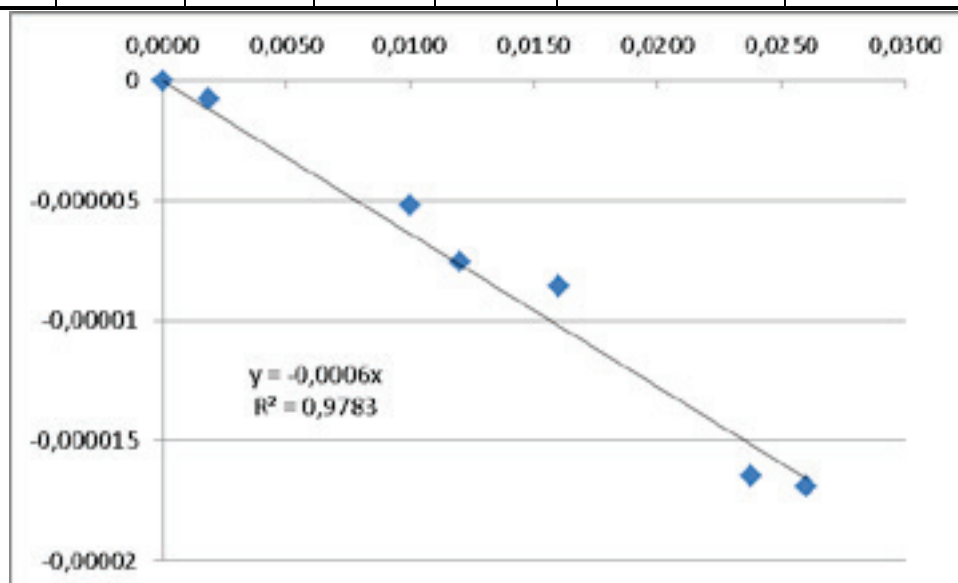


Figure III20. Kinetics study of back-conversion from Z⁻¹A¹C to E⁻¹A¹C (200 mM) with 1 eq. KOTf in methanol.

Time (min)	% Z ⁻¹ A ¹ C	% E ⁻¹ A ¹ C	[Z ⁻¹ A ¹ C]	[E ⁻¹ A ¹ C]	[Z ⁻¹ A ¹ C-Z ⁻¹ A ¹ C _{eq}]	d [Z ⁻¹ A ¹ C-Z ⁻¹ A ¹ C _{eq}]/dt
0	51	49	0,102	0,098	0,034	-0,00016
25	49	51	0,098	0,102	0,030	-0,00012
75	46	54	0,092	0,108	0,024	-9,52381E-05
220	39	61	0,078	0,122	0,010	-0,00005
260	38	62	0,076	0,124	0,008	-3,63636E-05
370	35	65	0,069	0,130	0,001	-1,11111E-05
460	34	66	0,068	0,132	0	0

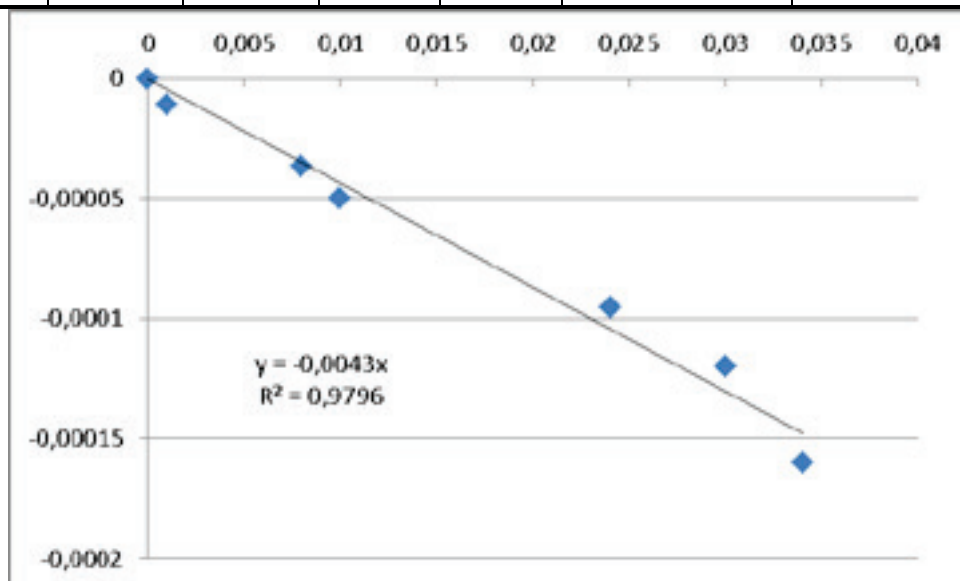


Figure III21. Kinetics study of back-conversion from Z⁻¹A¹C to E⁻¹A¹C (200 mM) with 1 eq. KSCN at 40°C in methanol.

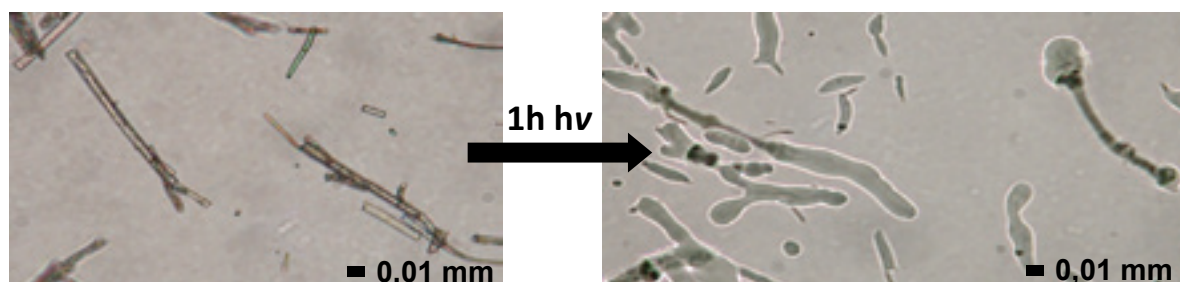
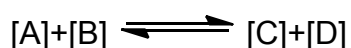


Figure III22. Observation of solid state crystalline assemblies of (E⁻¹A¹C₂,K⁺)SCN⁻ by optical microscopy before and after light irradiation.

Experimental Part

Dynamic covalent interconversion.

Kinetics of acylhydrazone exchange. The rate constants were determined by integration of the ^1H NMR signals as a function of time and analyzing the curves obtained. The graphs of $\ln[A]$ as a function of time (where $[A]$ is the concentration of either of the acylhydrazones used for a given exchange process) fitted with first order processes. The rate constants for the forward and reverse reaction were calculated as follows:



$$-d([\text{A}]-[\text{A}]_{\text{eq}})/dt = k([\text{A}]-[\text{A}]_{\text{eq}})$$

Time (min)	% $^1\text{A}^2\text{C}$	% $\text{E}^{-1}\text{A}^1\text{C}$	$[\text{A}^2\text{C}]$	$[\text{E}^{-1}\text{A}^1\text{C}]$	$[\text{A}^2\text{C}-\text{A}^2\text{C}_{\text{eq}}]$	$d[\text{A}^2\text{C}-\text{A}^2\text{C}_{\text{eq}}]/dt$
0	100	0	0,300	0,000	0,140	-4,59082E-05
1500	77	23	0,231	0,069	0,071	-1,66558E-05
1785	68	32	0,205	0,095	0,045	-9,75501E-06
5705	53.7	46.3	0,161	0,139	0,0009	-5,33175E-07
6275	53.6	46.4	0,161	0,139	0,0006	9,56175E-08
7393	53	47	0,160	0,140	0	0

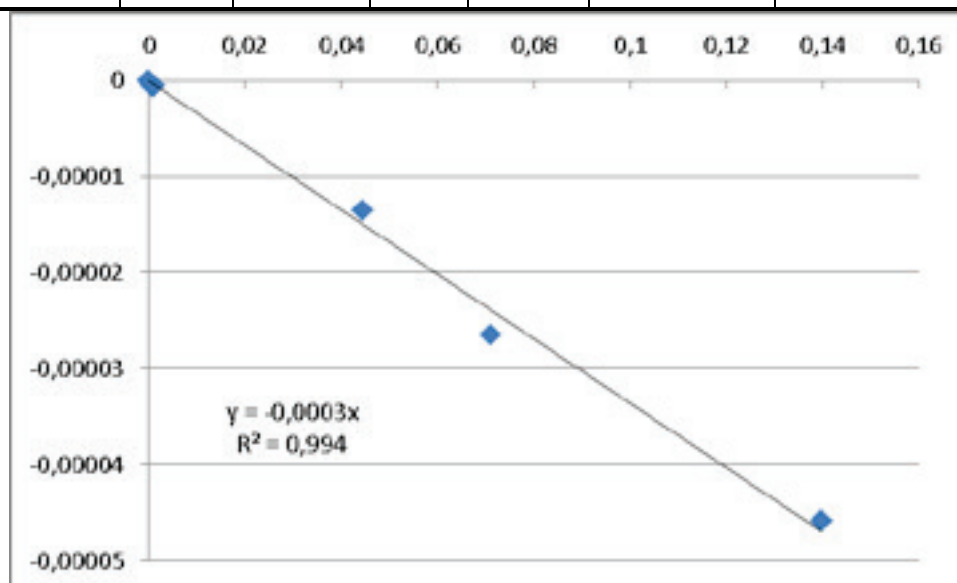


Figure III23. Kinetics study of exchange reaction between acylhydrazone $^1\text{A}^2\text{C}$ (300 mM in methanol) and benzhydrazone (1 eq.) to form $\text{E}^{-1}\text{A}^1\text{C}$ in presence of KSCN (1 eq.)

Time (min)	% $^1\text{A}^2\text{C}$	% $\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}$	$[\text{}^1\text{A}^2\text{C}]$	$[\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}]$	$[\text{}^1\text{A}^2\text{C} - \text{}^1\text{A}^2\text{C eq}]$	$d [\text{}^1\text{A}^2\text{C} - \text{}^1\text{A}^2\text{C eq}]/dt$
0	100	0	0,300	0,000	0,123	-1,95833E-05
5705	76	24	0,227	0,073	0,050	-8,94737E-06
6275	74	26	0,222	0,078	0,045	-7,24508E-06
7393	71	29	0,214	0,086	0,037	-6,70779E-06
8690	68	32	0,205	0,095	0,028	-5,28409E-06
10450	65	35	0,196	0,104	0,019	-2,64706E-06
11470	64	36	0,193	0,107	0,016	-3,02362E-06
19475	60,1	39,9	0,177	0,123	0,0002	-1,64948E-07
20930	59,01	40,99	0,17703	0,12297	3E-05	3,48837E-08
22650	59,03	40,97	0,17709	0,12291	9E-05	-6,66667E-08
24000	59	41	0,177	0,123	0	0

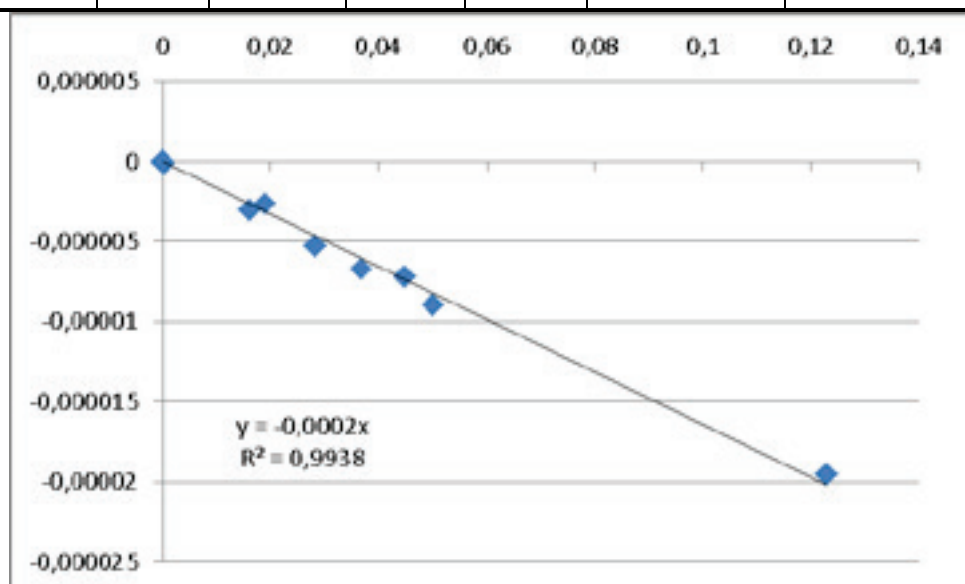


Figure III24. Kinetics study of exchange reaction between acylhydrazone $^1\text{A}^2\text{C}$ (300 mM in methanol) and benzhydrazide (1 eq.) to form $\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}$ in absence of KSCN.

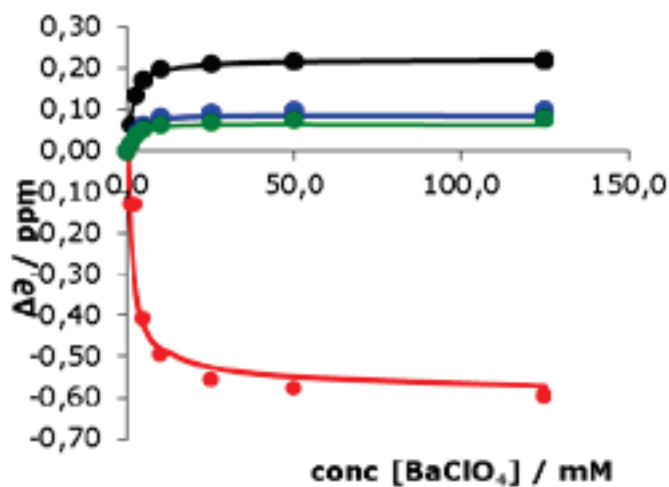


Figure III25. Fitting for the experimental data of NMR shifts for assigned signals (black: H1, blue: H4, green: H2 and red: H3) of $^1\text{A}^2\text{C}$ upon addition of BaClO_4 in MeOD at 25°C .

Experimental Part

Time (min)	% $^1\text{A}^2\text{C}$	% $\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}$	$[^1\text{A}^2\text{C}]$	$[\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}]$	$[^1\text{A}^2\text{C-}^1\text{A}^2\text{C}_{\text{eq}}]$	$d [^1\text{A}^2\text{C-}^1\text{A}^2\text{C}_{\text{eq}}]/dt$
55	91	9	0,274	0,026	0,139	-0,0002280
110	87	13	0,262	0,038	0,127	-0,0002140
170	83	17	0,249	0,051	0,114	-0,0001975
475	67	33	0,201	0,099	0,066	-0,0001290
955	52	48	0,155	0,145	0,020	-0,0000470
1015	51	49	0,152	0,148	0,017	-0,0000312
1580	45	55	0,135	0,165	0	0

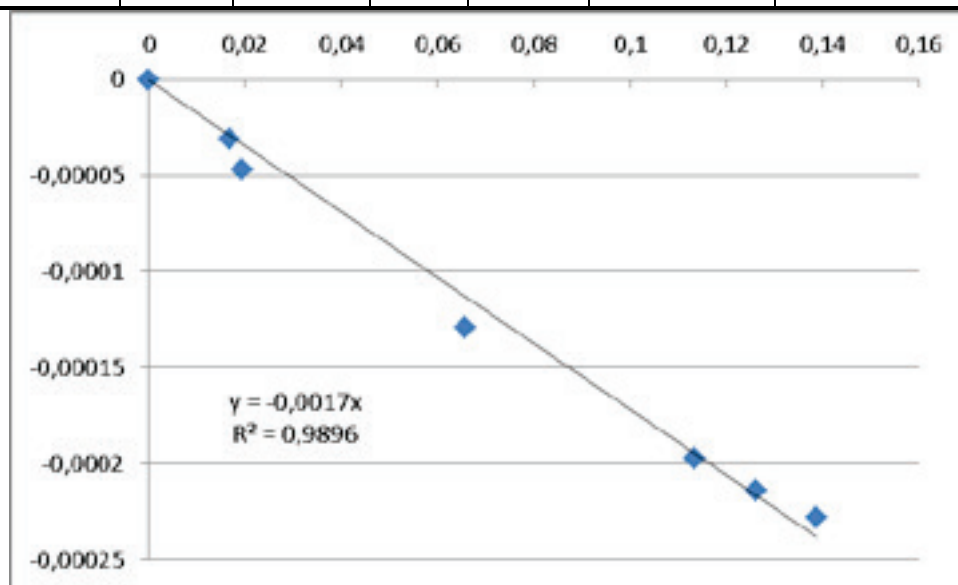


Figure III26. Kinetics study of exchange reaction between acylhydrazone $^1\text{A}^2\text{C}$ (300 mM in methanol) and benzhydrazide (1 eq.) to form $\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}$ in presence of an excess of KSCN (5 eq.).

Time (min)	% $^1\text{A}^2\text{C}$	% $\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}$	$[^1\text{A}^2\text{C}]$	$[\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}]$	$[^1\text{A}^2\text{C-}^1\text{A}^2\text{C}_{\text{eq}}]$	$d [^1\text{A}^2\text{C-}^1\text{A}^2\text{C}_{\text{eq}}]/dt$
8	95	5	0,285	0,015	0,195	-0,000675
45	85	15	0,255	0,034	0,165	-0,000488727
100	76	24	0,228	0,072	0,138	-0,000453
150	68	32	0,205	0,094	0,115	-0,000408
190	63	37	0,189	0,111	0,099	-0,000260571
285	57	43	0,170	0,130	0,080	-0,0002007
1425	32	68	0,096	0,204	0,006	-4,08387E-05
1580	30	70	0,090	0,216	0	0

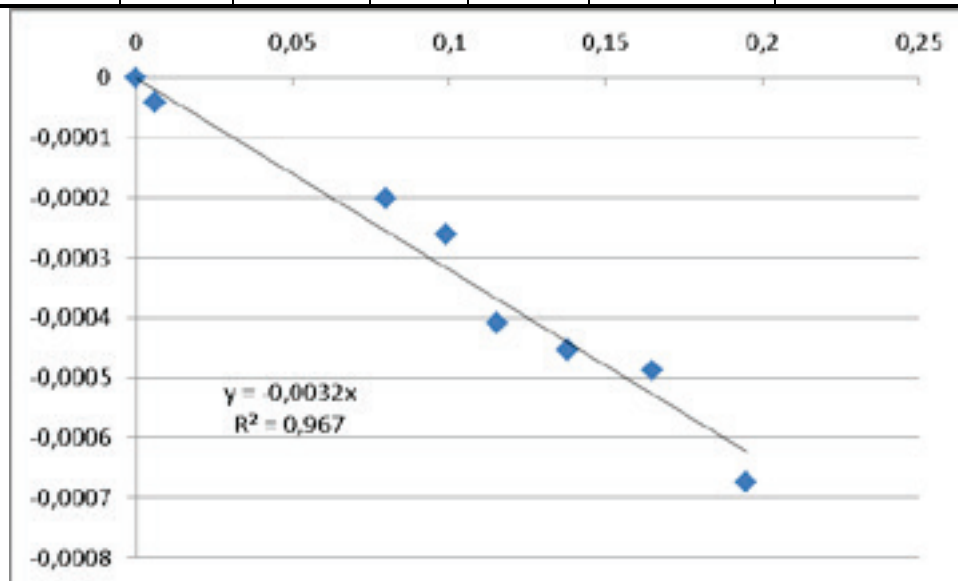


Figure III27. Kinetics study of exchange reaction between acylhydrazone $^1\text{A}^2\text{C}$ (300 mM in methanol) and benzhydrazide (1 eq.) to form $\text{E-}^1\text{A}^1\text{C}$ in presence of $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ (1 eq.).

Experimental Part

Time (min)	% $^1\text{A}^2\text{C}$	% $\text{E}^{-1}\text{A}^1\text{C}$	$[^1\text{A}^2\text{C}]$	$[\text{E}^{-1}\text{A}^1\text{C}]$	$[^1\text{A}^2\text{C}-^1\text{A}^2\text{C}_{\text{eq}}]$	$d [^1\text{A}^2\text{C}-^1\text{A}^2\text{C}_{\text{eq}}]/dt$
0	100	0	0,300	0,000	0,136	-4,70842E-05
950	85	15	0,255	0,045	0,091	-2,75636E-05
2600	70	30	0,210	0,090	0,046	-1,58351E-05
4055	62	38	0,187	0,113	0,023	-8,86598E-06
5510	58	42	0,174	0,126	0,010	-3,91837E-06
7225	56	44	0,167	0,133	0,003	-2,39114E-06
8580	55	45	0,164	0,136	0	0

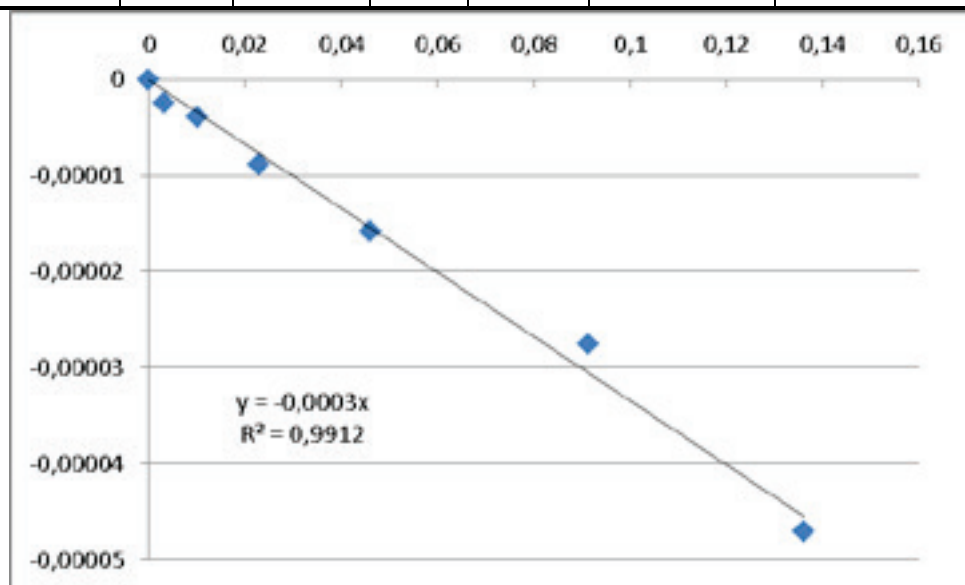
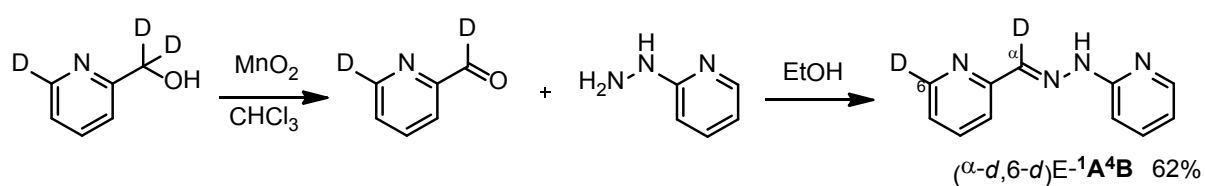


Figure III28. Kinetics study of exchange reaction between acylhydrazone $^1\text{A}^2\text{C}$ (300 mM in methanol) and benzhydrazide (1 eq.) to form $\text{E}^{-1}\text{A}^1\text{C}$ in presence of KOTf (1 eq.).

Synthesis of deuterated (α - d ,6- d) $\text{E}^{-1}\text{A}^4\text{B}$:



6- d -2-pyridinecarboxaldehyde- α - d -2-pyridylhydrazone ((α - d ,6- d) $\text{E}^{-1}\text{A}^4\text{B}$)- A solution of 2-pyridine-6- d -methan- α , α - d -2-ol- d ^[12] (1.26 g, 11.1 mmol) in 50 mL of CHCl_3 was treated with MnO_2 (4.00 g, 46.0 mmol) and heated to reflux for 14 hours under nitrogen. The suspension was cooled to room temperature and filtered through a pad of celite. The filter cake was washed with CHCl_3 , and the combined filtrates were evaporated, giving the crude 6- d -2-pyridinecarboxaldehyde- α - d , which was immediately carried over to the next step.

The crude aldehyde was dissolved in 50 mL of absolute ethanol and treated with 2-pyridylhydrazine (1.21 g, 11.1 mmol). The mixture was heated to reflux under nitrogen for

12 hours and evaporated to dryness, giving a tan solid. Recrystallization from $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ gave ((α -*d*,6-*d*) E - $^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$) as colourless needles (1.38 g, 6.89 mmol, 62%, 95% *D*).

((α -*d*,6-*d*) E - $^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$): ^1H NMR (CDCl_3): 8.20 (d, $J = 4.49$, 1H), 7.99 (d, $J = 8.03$, 1H), 7.69 (t, $J = 7.63$, 1H), 7.63 (t, $J = 7.84$, 1H), 7.42 (d, $J = 8.49$, 1H), 7.19 (d, $J = 7.20$, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.40$, $J = 5.51$, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 156.7, 154.3, 149.1 (t, $J = 26.9$), 147.4, 139.3 (t, $J = 24.3$), 138.4, 136.4, 122.9, 119.9, 116.4, 107.9. HR-ESI-MS calculated for $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{D}_2\text{N}_4+\text{H}]^+$ 201.1104, found 201.1109. Traces of $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{D}_1\text{N}_4+\text{H}]^+$ 200.1041, found 200.1039 and $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4+\text{H}]^+$ 199.0978, found 199.0981.

Calcium binding by hydrazone E - $^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$.

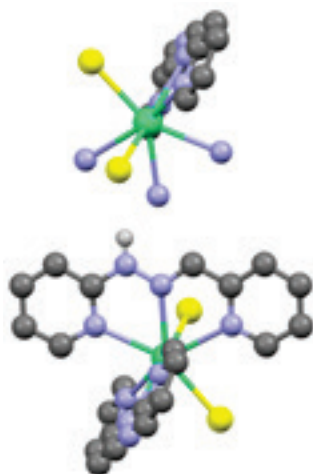


Figure III29. Solid state molecular structure of the (E - $^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}_2,\text{Ca}$) Cl_2 complex showing that each chloride anion is hydrogen bonded to one of the N-H sites of the pyridyl-hydrazone of another complex. One ligand is omitted for clarity and only its N binding sites are shown. Crystals were obtained by vapor diffusion of diisopropylether into a solution of E - $^1\mathbf{A}^4\mathbf{B}$ and CaCl_2 in methanol. CCDC 971153 contains the supplementary crystallographic data for this structure. (gray = carbon; yellow = chloride; blue = nitrogen, green = calcium).

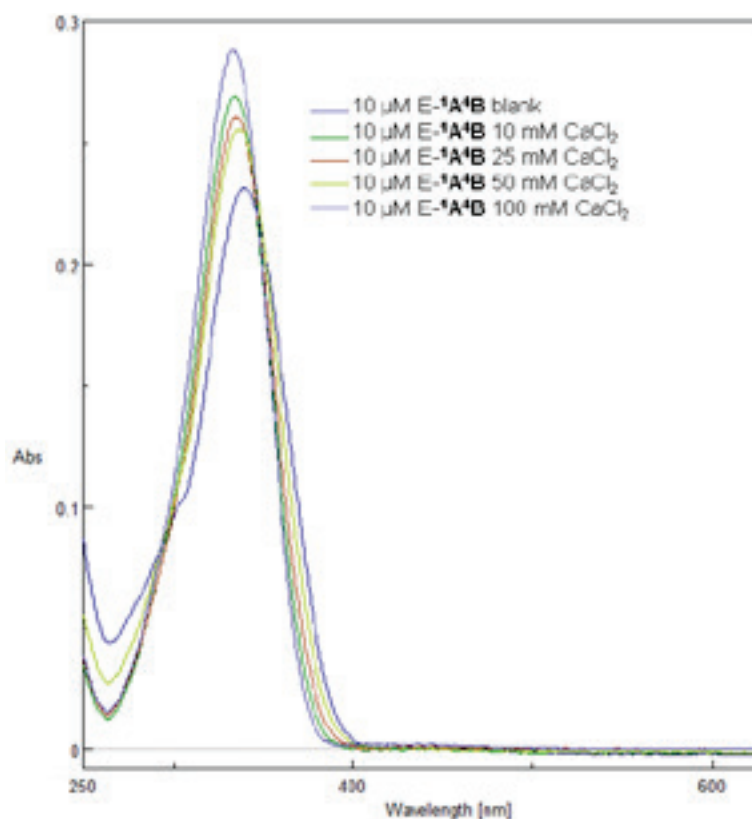


Figure III30. UV/Vis spectra of E-¹A⁴B resulting from titration with incremental additions of CaCl₂ in 3/2 acetonitrile/water. These data were analyzed by the software Chem-Equili.^[13] Stock solutions of ligand E-¹A⁴B were prepared in 3/2 acetonitrile/water (10 μM) and were titrating with CaCl₂. UV/Vis spectra were recorded after each addition. The observed changes of the ligand absorption as a function of concentration of CaCl₂ were analyzed to give the association constant by the software ChemEquili.

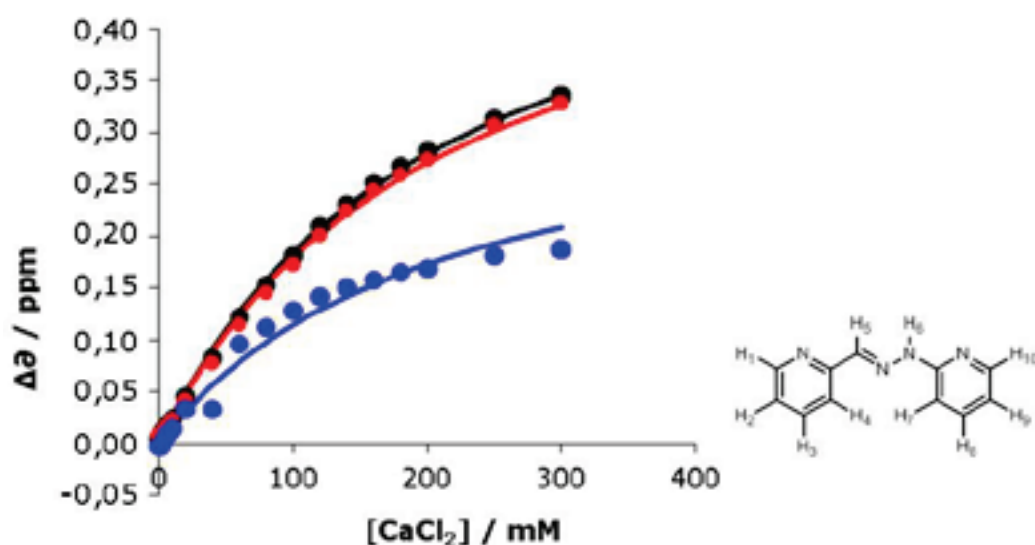


Figure III31. Fitting for the experimental data of NMR shifts for three different protons (blue: H3, red: H10 and black: H1) of E-¹A⁴B upon addition of CaCl₂ in 3/2 acetonitrile/water at 25°C.

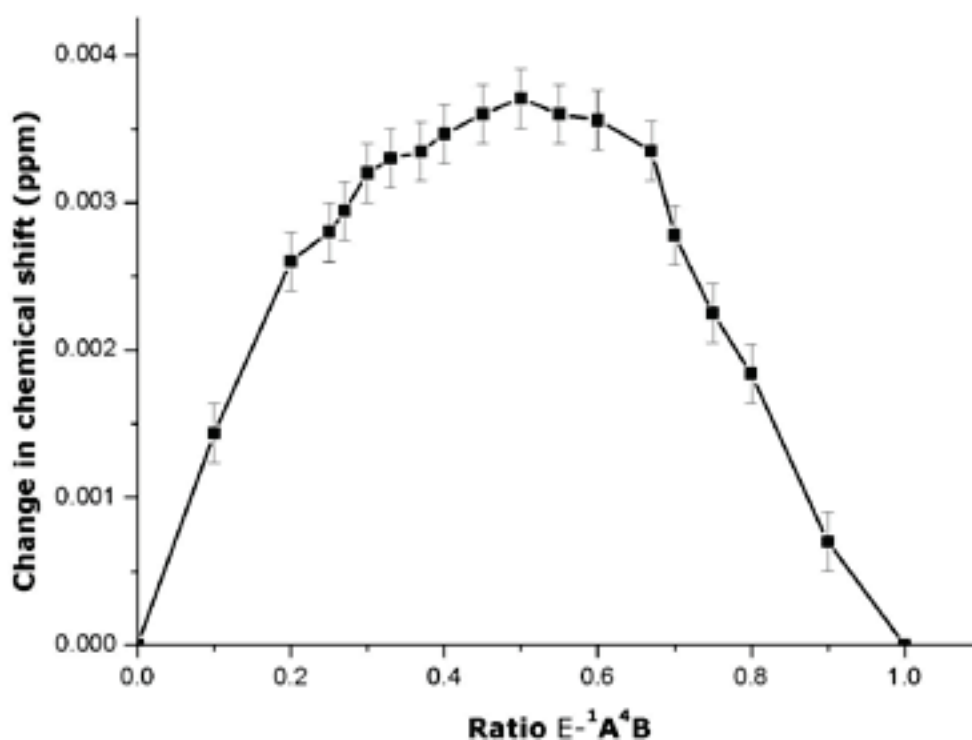


Figure III32. Job plot of E-¹A⁴B with CaCl₂ showing the formation of a 1:1 complex in 10 mM 3/2 acetonitrile/water solution in agreement with the NMR observations. The lines just connect the experimental points for easier viewing.

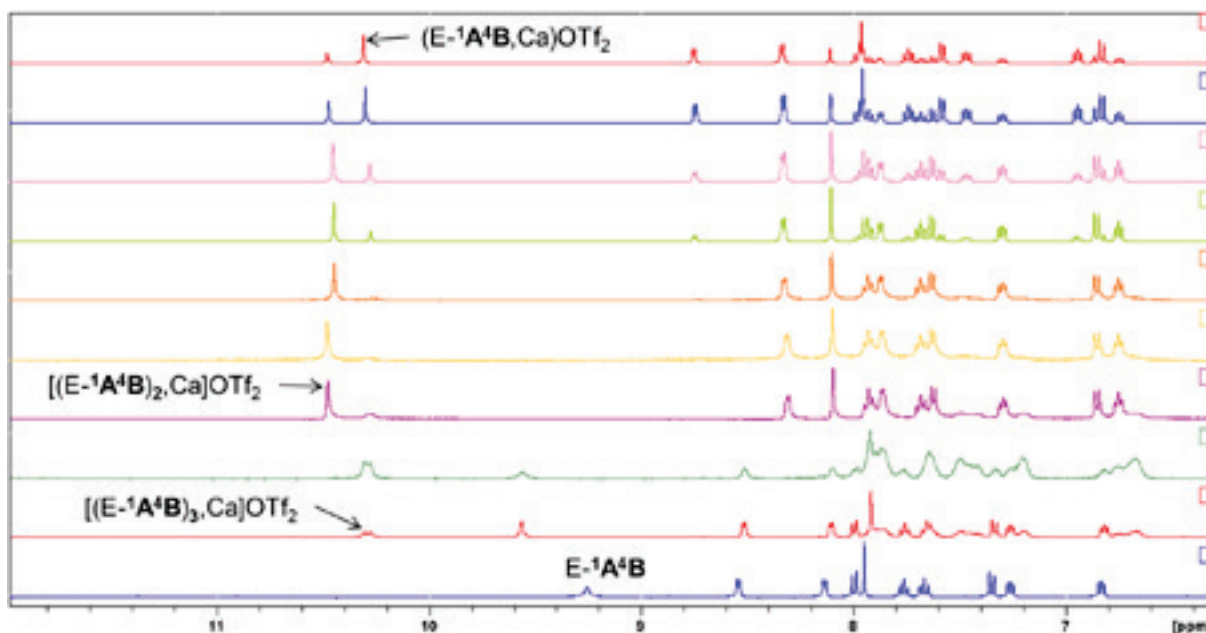


Figure III33. A portion of the 400 MHz ¹H NMR spectra showing the evolution of the chemical shifts (ppm) of E-¹A⁴B upon addition of Ca(OTf)₂ in 10 mM CD₃CN solution at -40°C (from bottom trace to top trace, 0, 0.15, 0.25, 0.43, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 1, 1.5 eq. Ca(OTf)₂). The three complexes [(E-¹A⁴B)_n, Ca](OTf)₂ (n = 1, 2 and 3) are visible in slow exchange (the assignment of NH protons are

Experimental Part

indicated in the figure). The complex $[(E^{-1}A^4B)_3, Ca](OTf)_2$ presents a doublet at 10.3 ppm due to the lack of symmetry of the complex (see X-ray structure in Figure 9 in the chapter III).

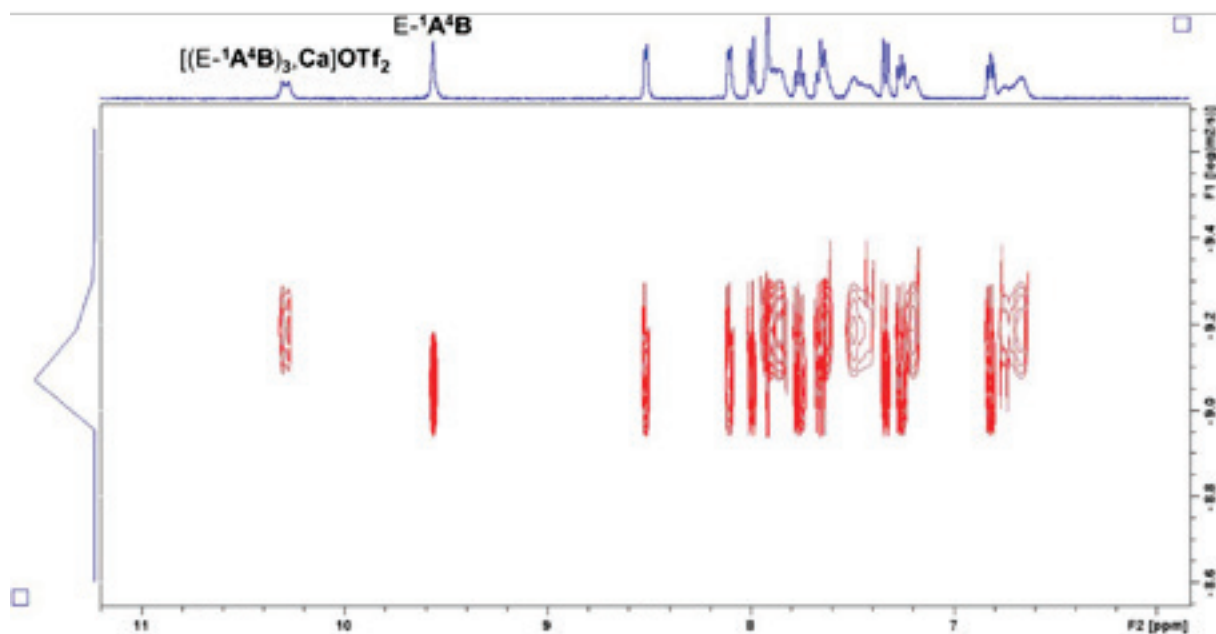


Figure III34. DOSY NMR spectrum of $E^{-1}A^4B$ with 0.15 eq. $Ca(OTf)_2$ in 10 mM solution CD_3CN at $-40^\circ C$ showing the two species $E^{-1}A^4B$ and $[(E^{-1}A^4B)_3, Ca](OTf)_2$ and their different sizes.

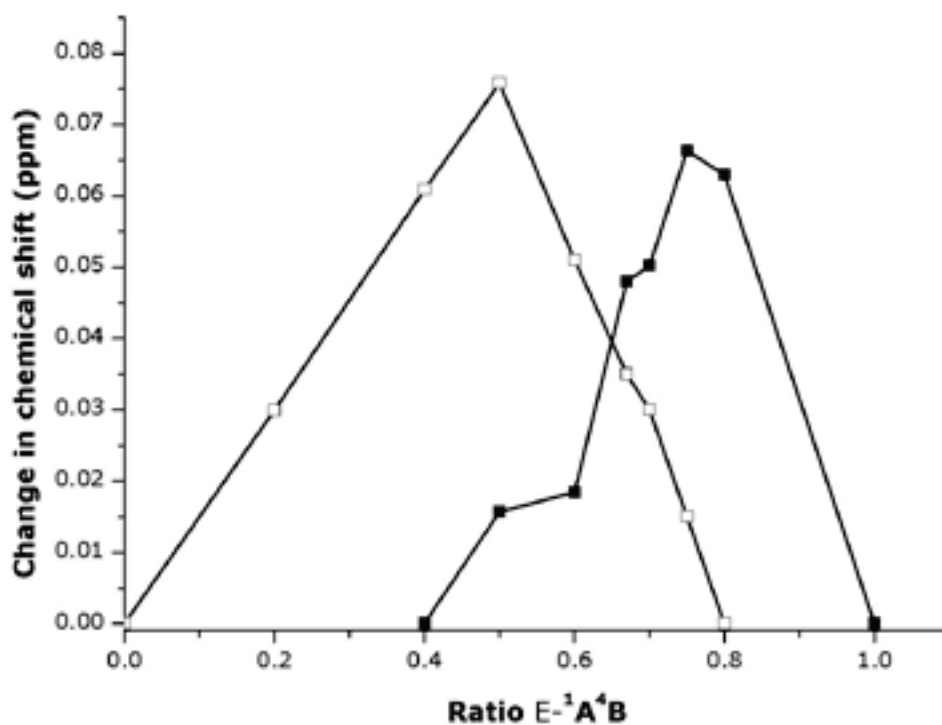


Figure III35. Job plot of $E^{-1}A^4B$ with $Ca(OTf)_2$ showing the formation of 1:1 (□ trace) and 3:1 (■ trace) complexes on progressive addition of $Ca(OTf)_2$ in 10 mM acetonitrile solution at $25^\circ C$. The lines just connect the experimental points for easier viewing.

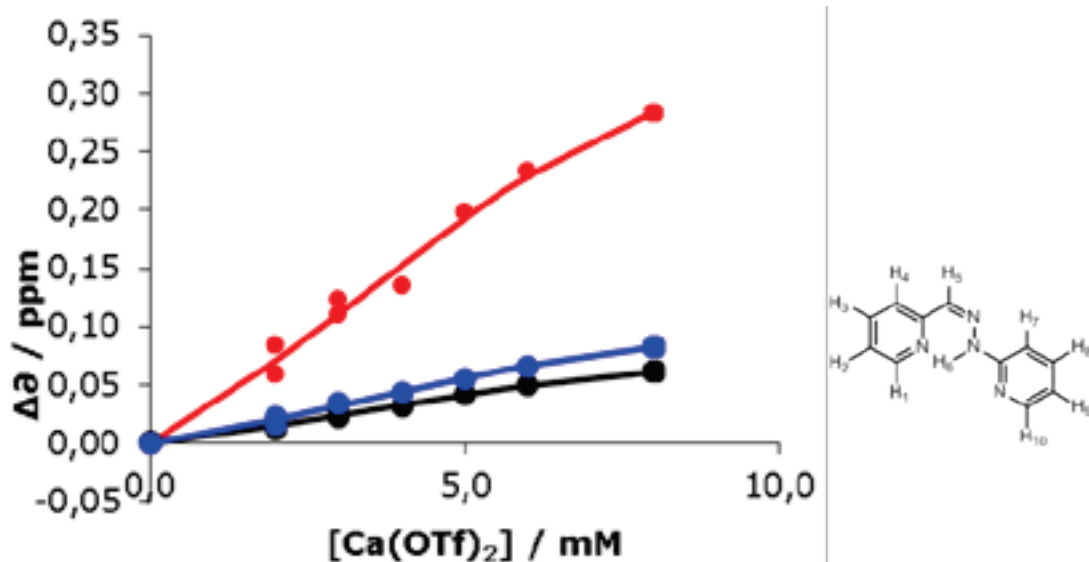


Figure III36. Fitting for the experimental data of NMR shifts for two different protons (blue: H9, red: H5 and black: H1) of Z-¹A⁴B upon addition of Ca(OTf)₂ in acetonitrile at 25°C.

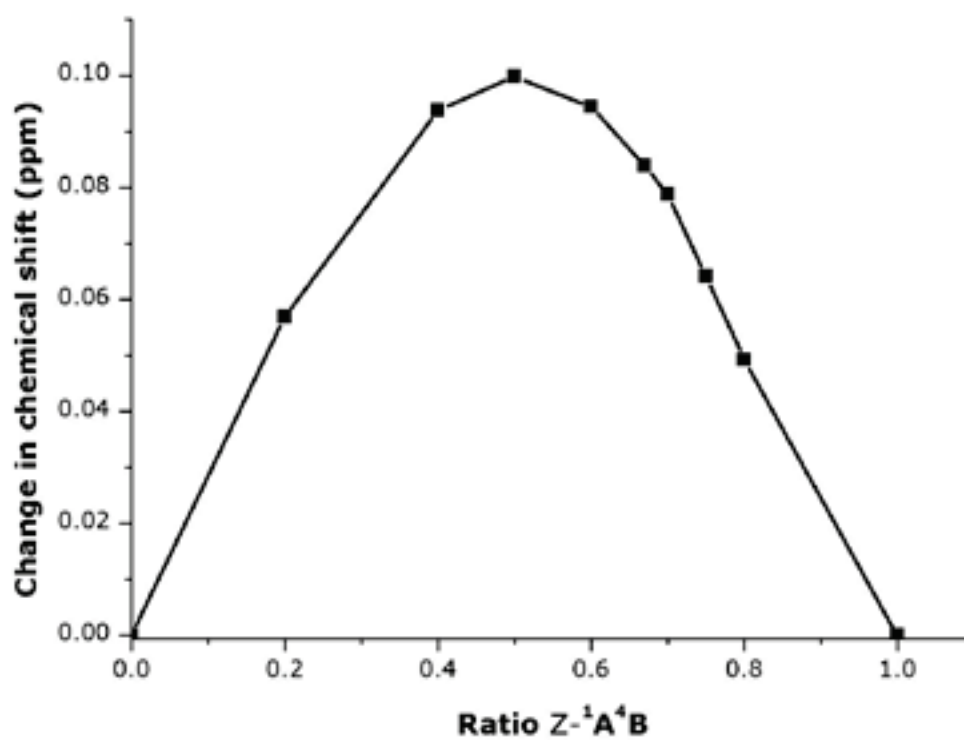


Figure III37. Job plot of Z-¹A⁴B with Ca(OTf)₂ showing the formation of a 1:1 complex in 10 mM acetonitrile solution. The lines just connect the experimental points for easier viewing.

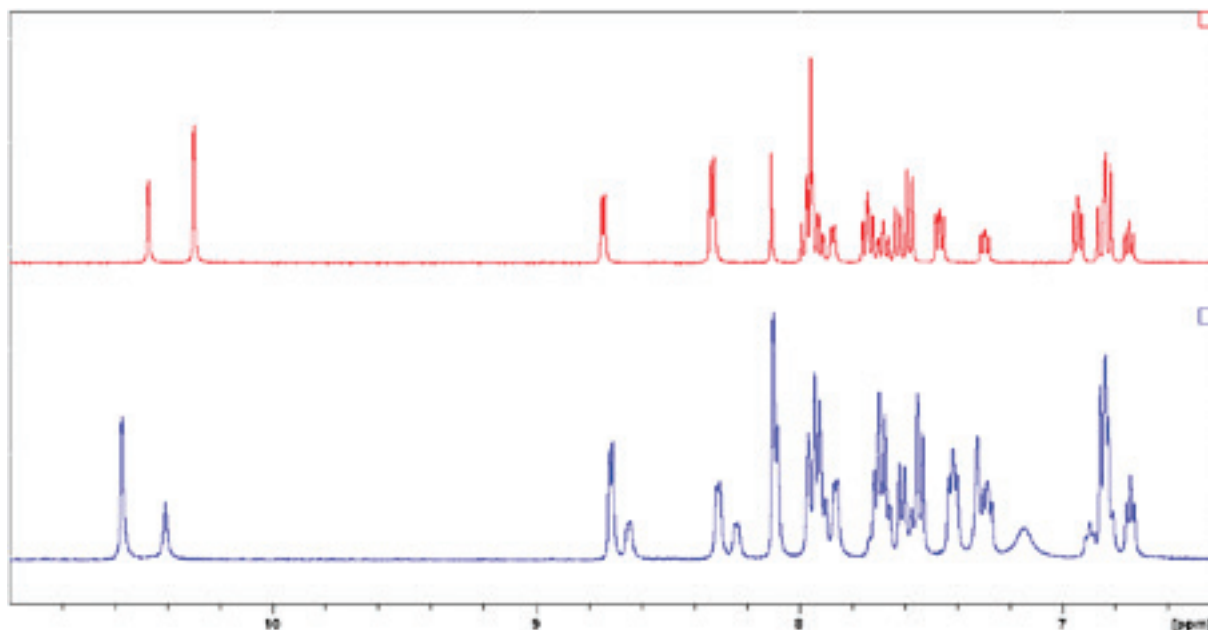


Figure III38. A portion of the 400 MHz ^1H NMR competition spectrum (*bottom trace*) between $\text{Ca}(\text{OTf})_2$, $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$ and $\text{Z-}^1\text{A}^4\text{B}$ at -40°C (10 mM each) in CD_3CN solution showing a change in the chemical signals ratio of NH (10.3-10.7 ppm) for the complexes of $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$ compared to the spectrum (*top trace*) with $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ and $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$ (10 mM each) in CD_3CN solution.

Calcium binding by hydrazone $^1\text{A}^2\text{B}$.

The stability constant of the complex $(^1\text{A}^2\text{B}, \text{Ca})\text{Cl}_2$ in 3/2 acetonitrile/water was found to be $5.4 \pm 1.1 \text{ M}^{-1}$ at 25°C as determined by analysis of the UV-vis spectroscopy titration data obtained on progressive addition of CaCl_2 to $^1\text{A}^2\text{B}$ (see Figure III39). Nevertheless, in pure acetonitrile, no difference of bindings between $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$ and $^1\text{A}^2\text{B}$ were noticed. A ^1H NMR competition experiment in pure acetonitrile did not show preferential binding of calcium cations with $\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}$ or $^1\text{A}^2\text{B}$. The experiment showed the formation of the complexes $[(\text{E-}^1\text{A}^4\text{B})_2, \text{Ca}]\text{Cl}_2$, $[(^1\text{A}^2\text{B})_2, \text{Ca}]\text{Cl}_2$ and $[(\text{E-}^1\text{A}^4\text{B}), (^1\text{A}^2\text{B}), \text{Ca}]\text{Cl}_2$ in almost the same quantity, proving that the complexes have the same stability in pure acetonitrile (see Figure III40). This experiment had been studied at -40°C to distinguish the different species in slow exchange.

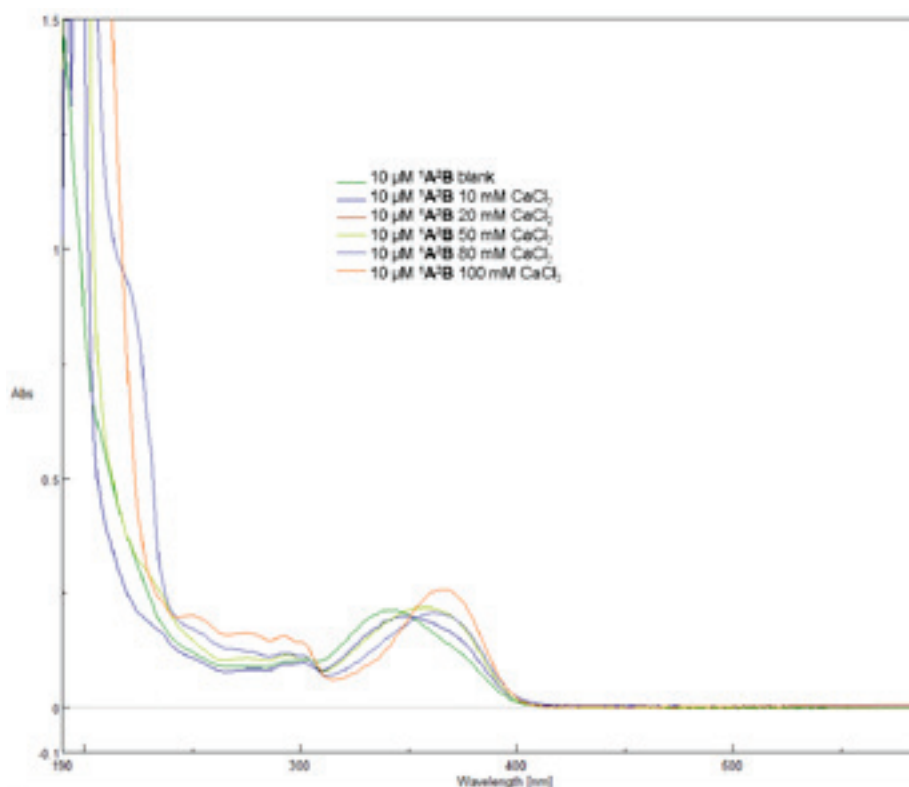


Figure III39. UV/Vis spectra of $1A^2B$ resulting from titration with incremental additions of $CaCl_2$ in 3/2 acetonitrile/water. These data were analyzed by the software Chem-Equili.^[13]

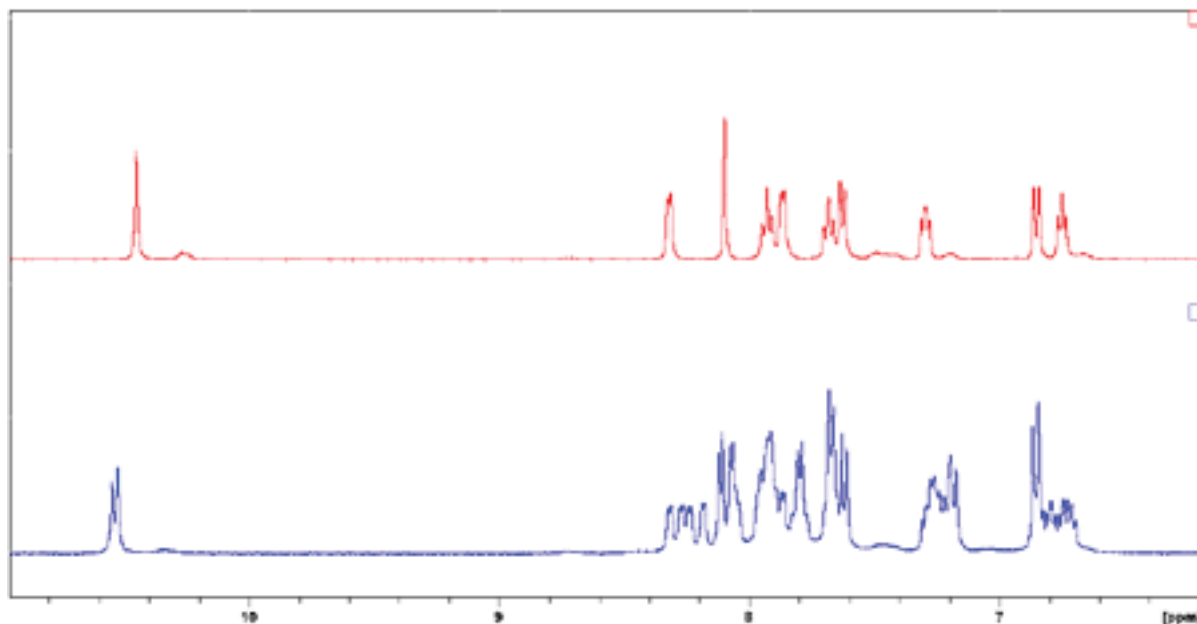


Figure III40. A portion of the 400 MHz 1H NMR competition spectrum (*bottom trace*) between $Ca(OTf)_2$, $E-1A^4B$ and $1A^2B$ (10 mM each) in CD_3CN solution at $-40^\circ C$ showing two singlets at 10.5 ppm coming from a mixture of 2:1 complexes $[(E-1A^4B)_2, Ca]Cl_2$ and $(E-1A^4B, 1A^2B, Ca)Cl_2$, compared to a portion of the 400 MHz 1H NMR spectrum (*top trace*) of $E-1A^4B$ with $Ca(OTf)_2$ (10 mM each) in CD_3CN solution at $-40^\circ C$ showing the formation of the complex $[(E-1A^4B)_2, Ca]Cl_2$.

Strontium binding by hydrazone E-¹A⁴B.

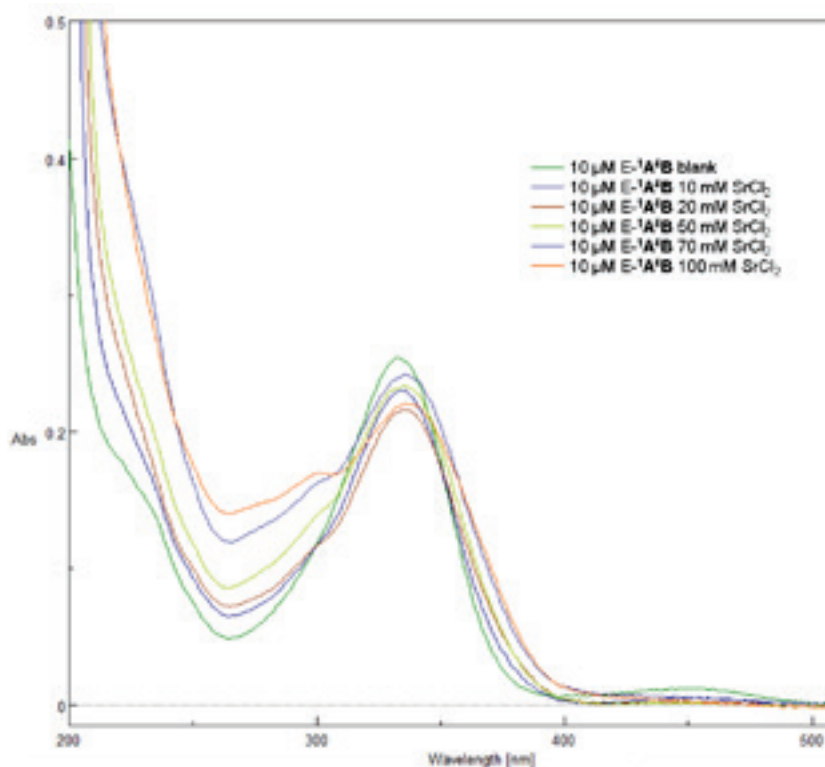


Figure III41. UV/Vis spectra of E-¹A⁴B resulting from titration with incremental additions of SrCl₂ in 3/2 acetonitrile/water. These data were analyzed by the software Chem-Equili.^[13]

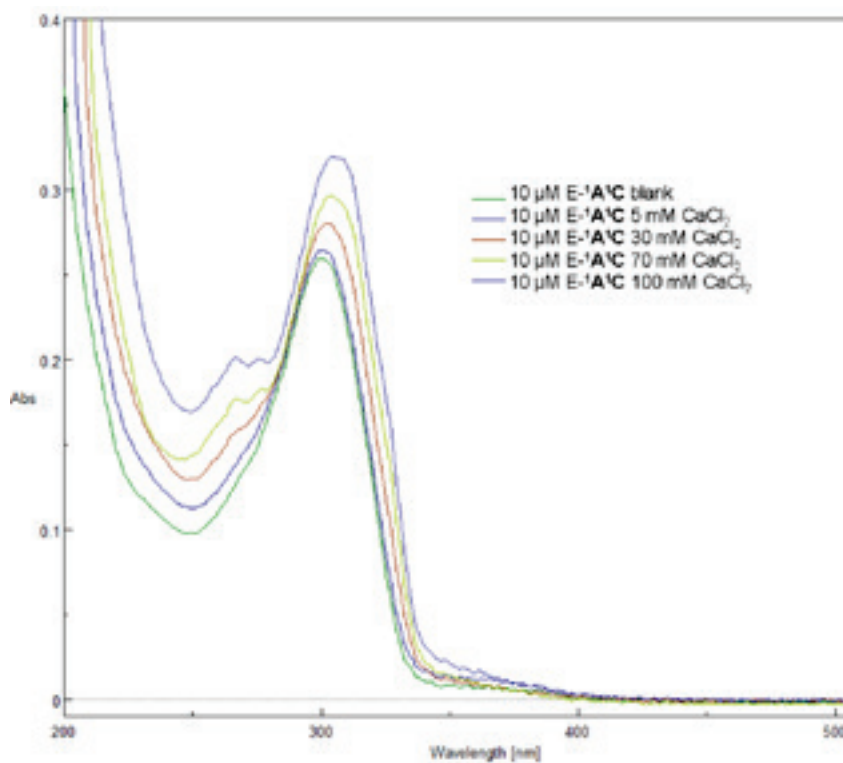


Figure III42. UV/Vis spectra of E-¹A¹C resulting from titration with incremental additions of CaCl₂ in 3/2 acetonitrile/water. These data were analyzed by the software Chem-Equili.^[13]

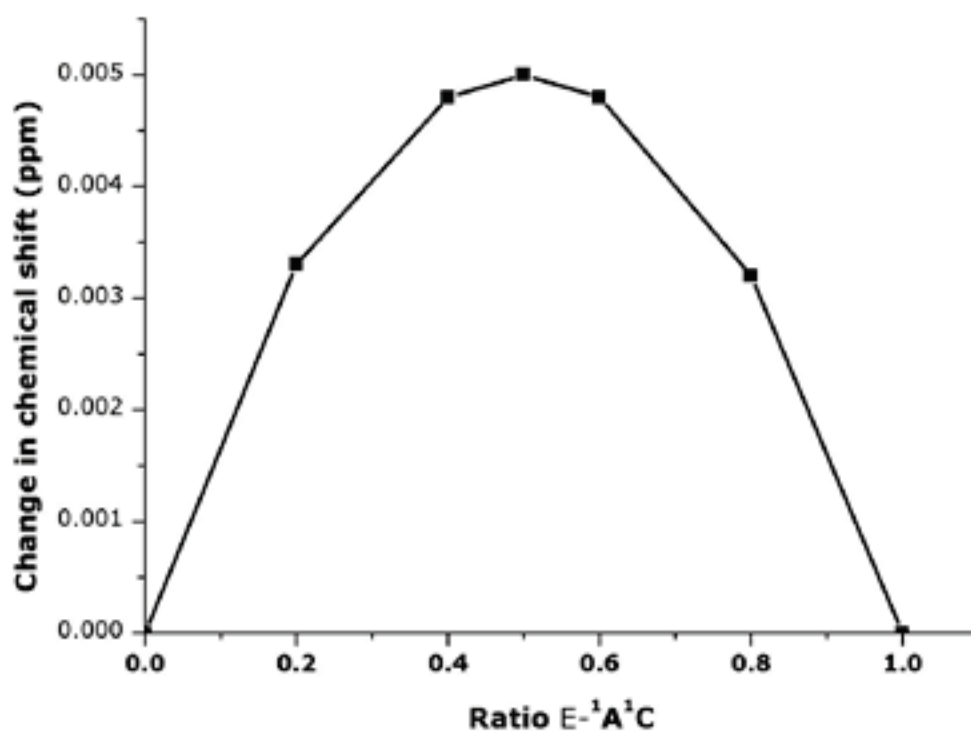


Figure III43. Job plot of E-¹A¹C with CaCl₂ showing the formation of a 1:1 complex in 10 mM 3/2 acetonitrile/water solution. The lines just connect the experimental points for easier viewing.

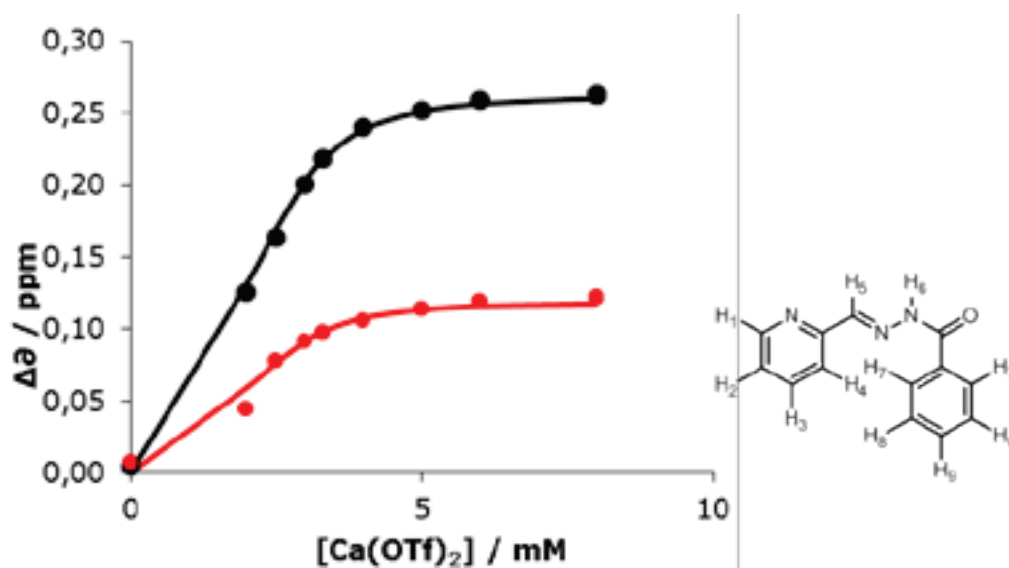


Figure III44. Fitting for the experimental data of NMR shifts for two different protons (red: H1 and black: H3) of E-¹A¹C upon addition of Ca(OTf)₂ in acetonitrile at 25°C.

Experimental Part

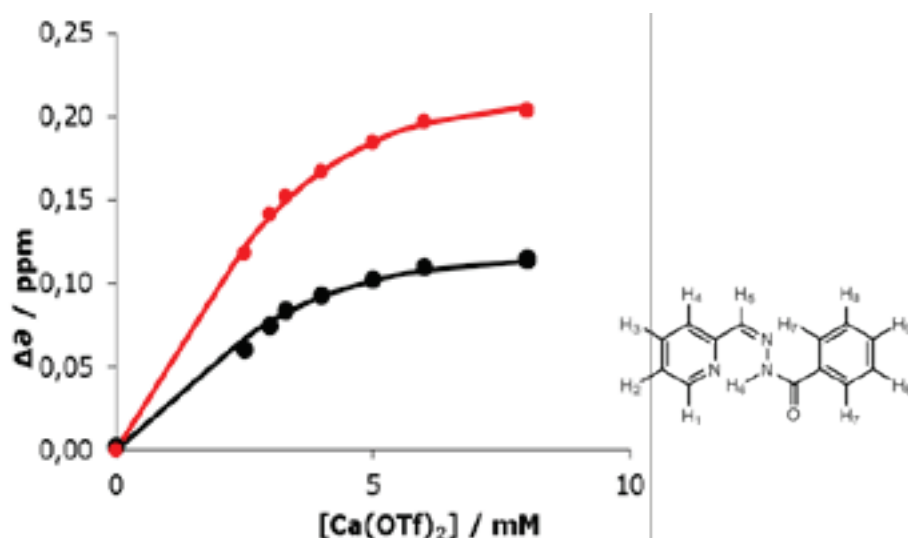


Figure III45. Fitting for the experimental data of NMR shifts for two different protons (red: H3 and black: H5) of Z-¹A¹C upon addition of Ca(OTf)₂ in acetonitrile at 25°C.

To confirm the preferential binding of Ca²⁺ with E-¹A¹C compared to Z-¹A¹C, a ¹H NMR competition experiment had been performed in pure acetonitrile 10 mM solution at 25°C in presence of Ca(OTf)₂, E-¹A¹C and Z-¹A¹C (10 mM each) and was compared to the ¹H NMR titration on progressive addition of Ca(OTf)₂ to Z-¹A¹C (see Figure III46). The results showed that the signals of Z-¹A¹C were found in the position where 0.3 eq. Ca²⁺ was bound to Z-¹A¹C, so that 0.7 eq. Ca²⁺ was bound to E-¹A¹C which confirmed the stronger binding of Ca²⁺ with E-¹A¹C.

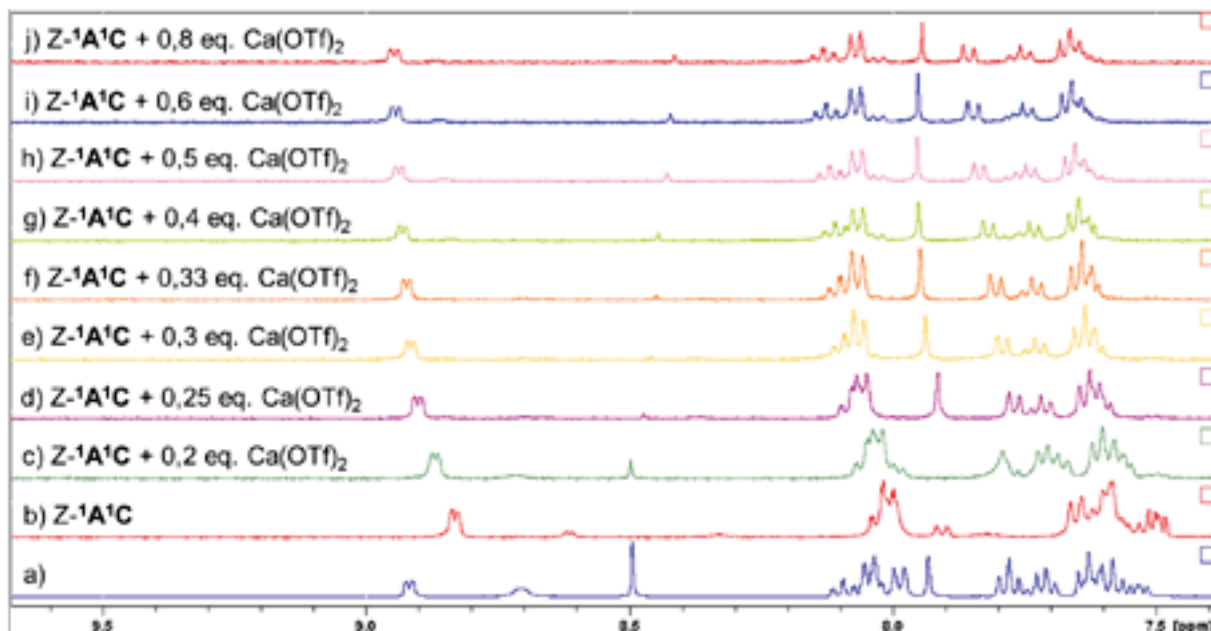


Figure III46. A portion of the 400 MHz ¹H NMR competition spectra (a) between Ca(OTf)₂, E-¹A¹C and Z-¹A¹C (10 mM each) in CD₃CN solution at 25°C compared to portions of the 400 MHz ¹H NMR spectra (b-j) of Z-¹A¹C (10 mM) with progressive addition of Ca(OTf)₂ in CD₃CN solution, showing a preferential binding of Ca²⁺ to E-¹A¹C because the chemical shifts of Z-¹A¹C in the competition experiment (a) superpose with the chemical shifts of the spectrum (e) with 0.3 eq. Ca(OTf)₂.

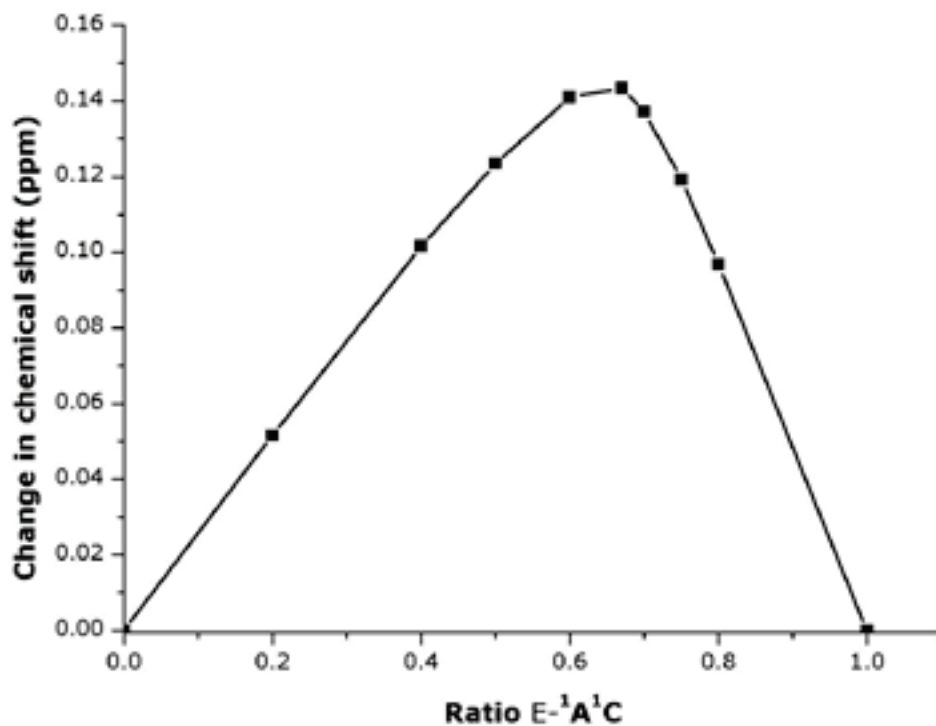


Figure III47. Job plot of E-¹A¹C with Ca(OTf)₂ showing the formation of a 2:1 complex in 10 mM acetonitrile solution. The lines just connect the experimental points for easier viewing.

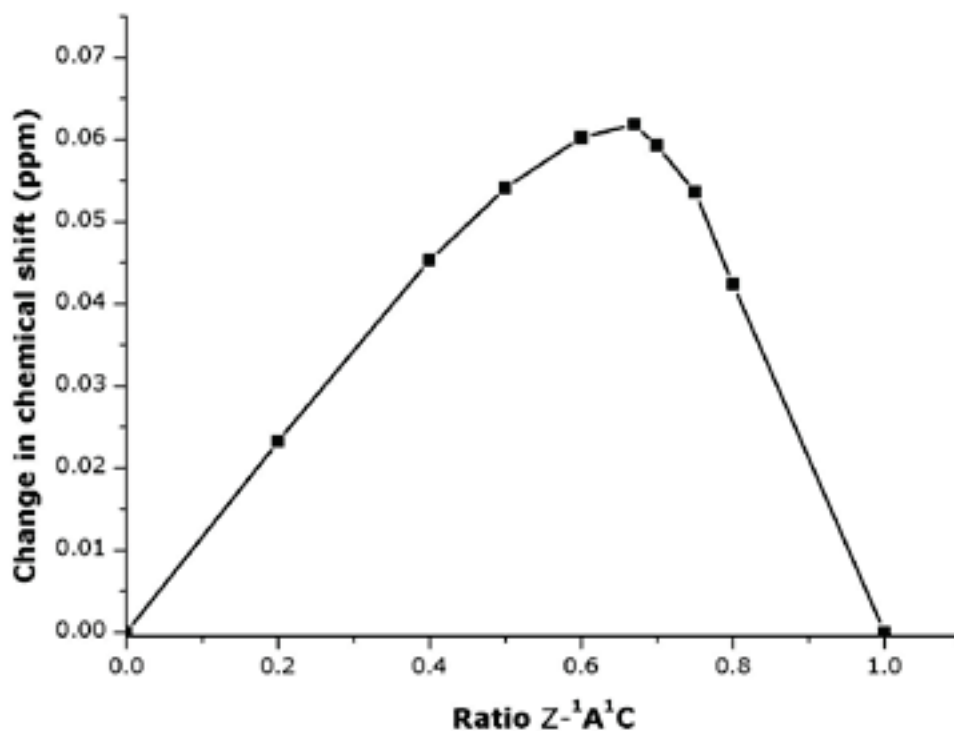
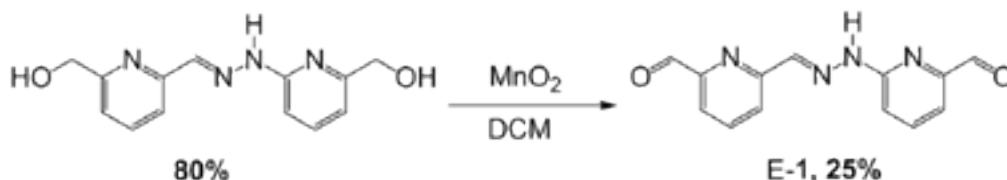


Figure III48. Job plot of Z-¹A¹C with Ca(OTf)₂ showing the formation of a 2:1 complex in 10 mM acetonitrile solution. The lines just connect the experimental points for easier viewing.

Experimental Part

Chapter IV, Reversible Adaptation to Photoinduced Shape Switching with Component Selection in a Three-state Constitutional Dynamic System.

The photo-switch E-1 has been synthesized following the same pathway as used for the synthesis of **2**. The synthesis of the dialcohol is described.^[14] The dialdehyde E-1 was obtained by oxidation with MnO₂ in dichloromethane at reflux.



The dialcohol (0.4 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 mL). MnO₂ (7.9 mmol) was added and the mixture was stirred at reflux overnight. It was then filtrated through celite. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was recrystallized in methanol. The light yellow solid E-1 was collected and the reaction yielded about 35%.

The isomerization of E-1 (5 mM in CHCl₃) was performed in an NMR tube placed in a glass thermostated bath at 25°C. The isomeric mixture obtained was then purified by aluminum oxide chromatography using CHCl₃ as eluent to obtain pure Z-1 (yield about 95%).

E-1: ¹H NMR (CDCl₃): 10.08 (s,1H, H₃), 9.93 (s,1H, H₁₀), 8.77 (s,1H, H₁), 8.23 (dd, J = 5.3, J = 3.5, 1H, H₆), 7.99 (s,1H, H₂), 7.91 (m,2H, H₄ and H₅), 7.85 (t, J = 8.0, 1H, H₈), 7.66 (d, J = 8.0, 1H, H₇), 7.52 (d, J = 8.0, 1H, H₉); ¹³C NMR (CDCl₃): 193.2 (CH₃), 192.7 (CH₁₀), 156.4 (CNH), 154.6 (CCH₂), 152.7 (CCH₃), 151.1 (CCH₁₀), 139.5 (CH₂), 139.2 (CH₈), 137.5 (CH₅), 124.0 (CH₆), 121.5 (CH₄), 116.4 (CH₉), 112.6 (CH₇). HR-ESI-MS: calculated for [C₁₃H₁₀N₄O₂+Na]⁺ 277.0696, found 277.0735. UV (CHCl₃): 241 nm, 326 nm.

Z-1: ¹H NMR (CDCl₃): 14.05 (s,1H, H₁), 10.29 (s,1H, H₃), 9.98 (s,1H, H₁₀), 8.04 (t,1H, J = 7.5, H₅), 7.98 (d,1H, J = 7.8, H₄), 7.82 (t,1H, J = 7.8, H₈), 7.67 (d,1H, J = 8.3, H₇), 7.63 (d,1H, J = 7.8, H₆), 7.53 (d,1H, J = 7.4, H₉), 7.33 (s,1H, H₂); ¹³C NMR (CDCl₃): 193.6 (CH₃), 192.1 (CH₁₀), 157.3 (CNH), 153.8 (CCH₂), 151.4 (CCH₃), 151.3 (CCH₁₀), 138.9 (CH₈), 138.6 (CH₅), 129.7 (CH₂), 128.4 (CH₆), 120.8 (CH₄), 115.3 (CH₉), 112.3 (CH₇).

P1. ESI-MS: calculated for [C₂₀H₂₄N₆+Na]⁺ 371.20, found 371.20, traces of dimeric species calculated for [C₄₀H₄₈N₁₂+Na]⁺ 719.40, found 719.40.

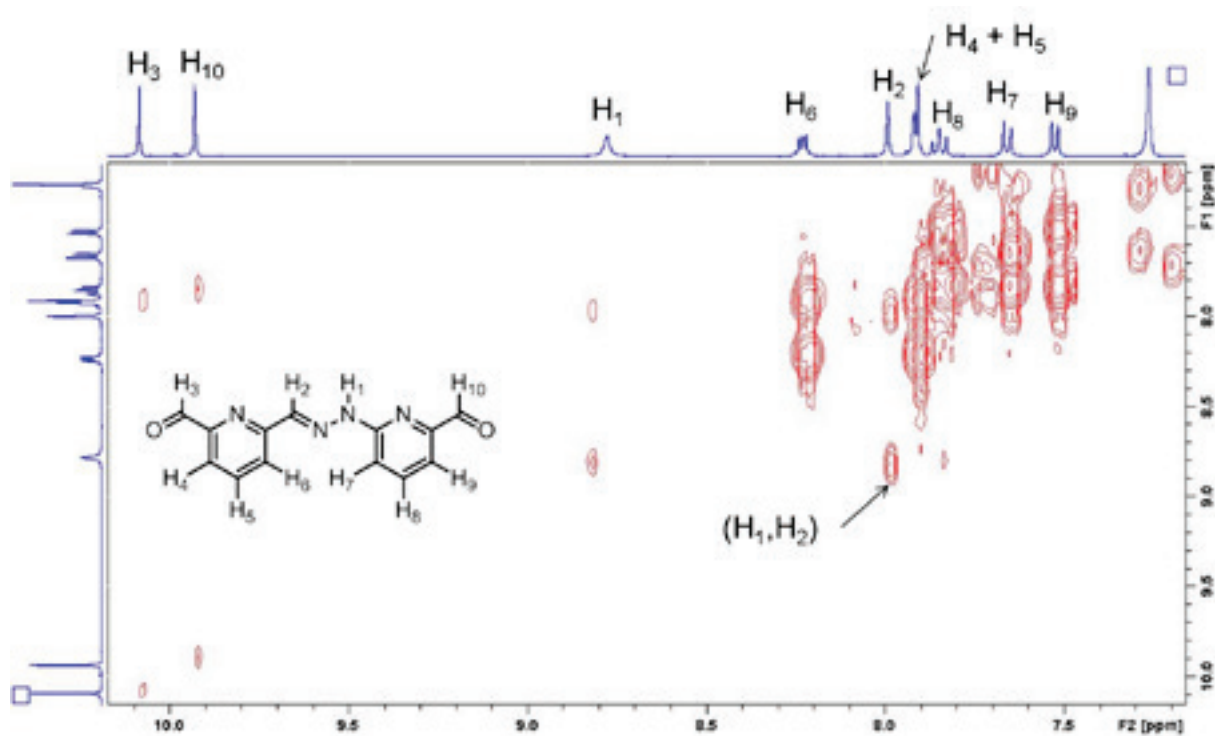


Figure IV1. A portion of the 400 MHz 2D NOESY ^1H NMR spectrum of E-1 in CDCl_3 .

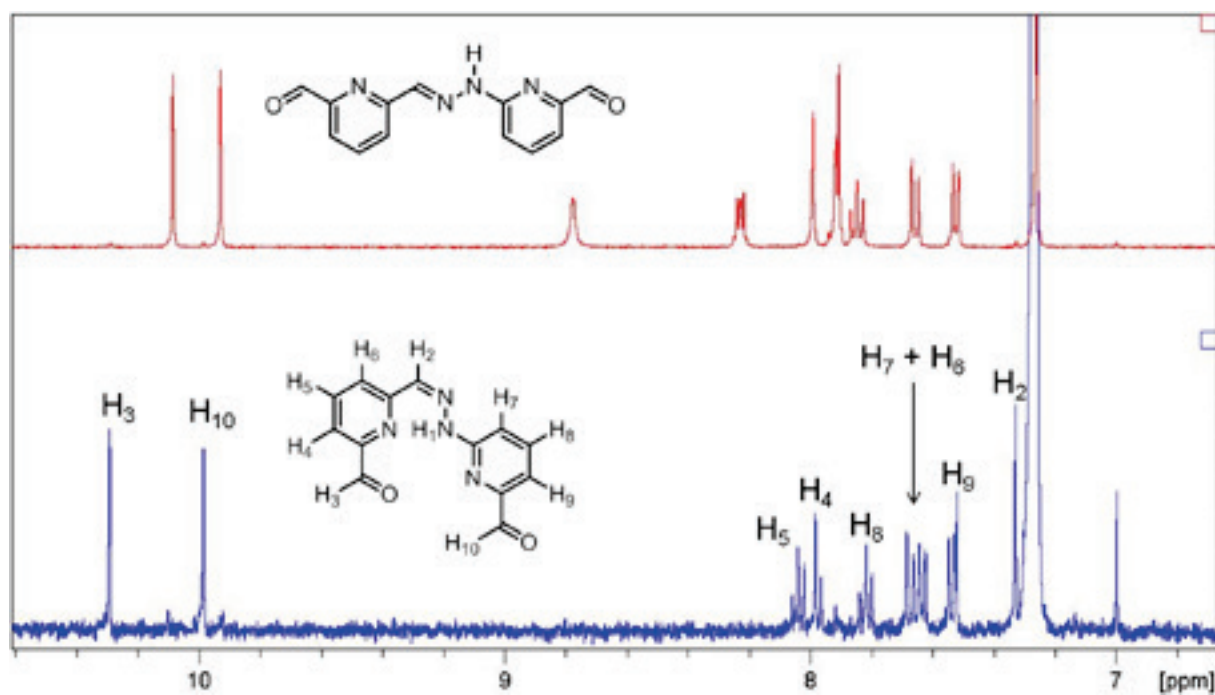


Figure IV2. A portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of the hydrazone E-1 (top trace) and of the hydrazone Z-1 (bottom trace) in CDCl_3 . Signals at 6.99 and 7.52 ppm are ^{13}C satellites of the solvent.

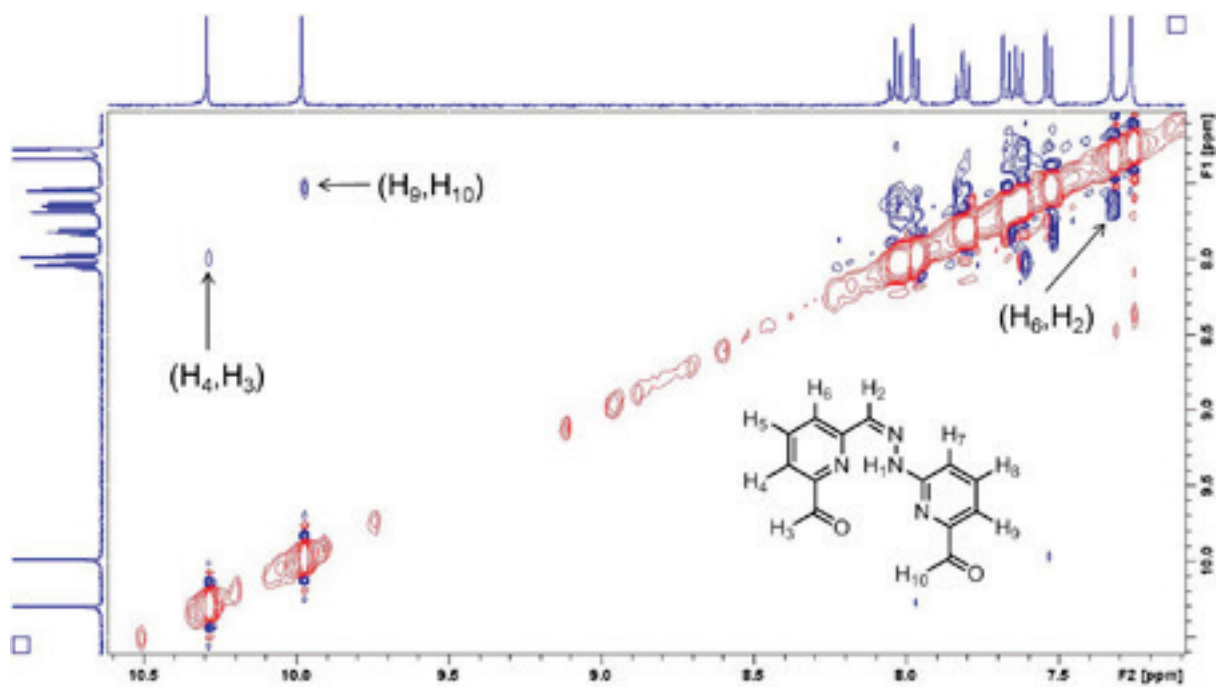


Figure IV3. A portion of the 400 MHz 2D NOESY ¹H NMR spectrum of Z-1 in CDCl₃.

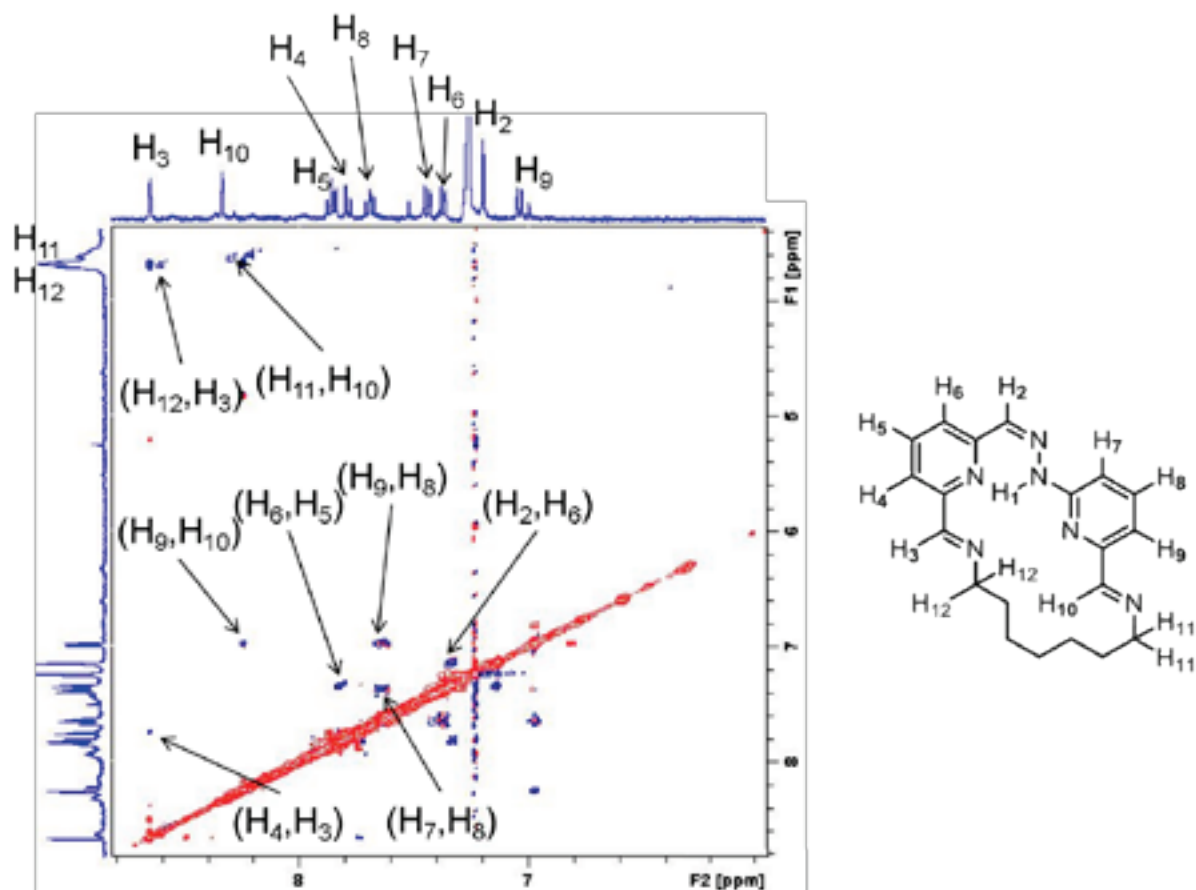


Figure IV4. A portion of the 400 MHz 2D NOESY ¹H NMR spectrum of M1 in CDCl₃.

M1: ^1H NMR (CDCl_3): 14.92 (s,1H), 8.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 7.7$, 1H), 7.79 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.69 (t, $J = 7.7$, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.40 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 7.7$, 1H), 3.74 (m, 4H, NCH_2), 1.26 (m, 10H); HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6+\text{H}]^+$ 349.21, found 349.2148.

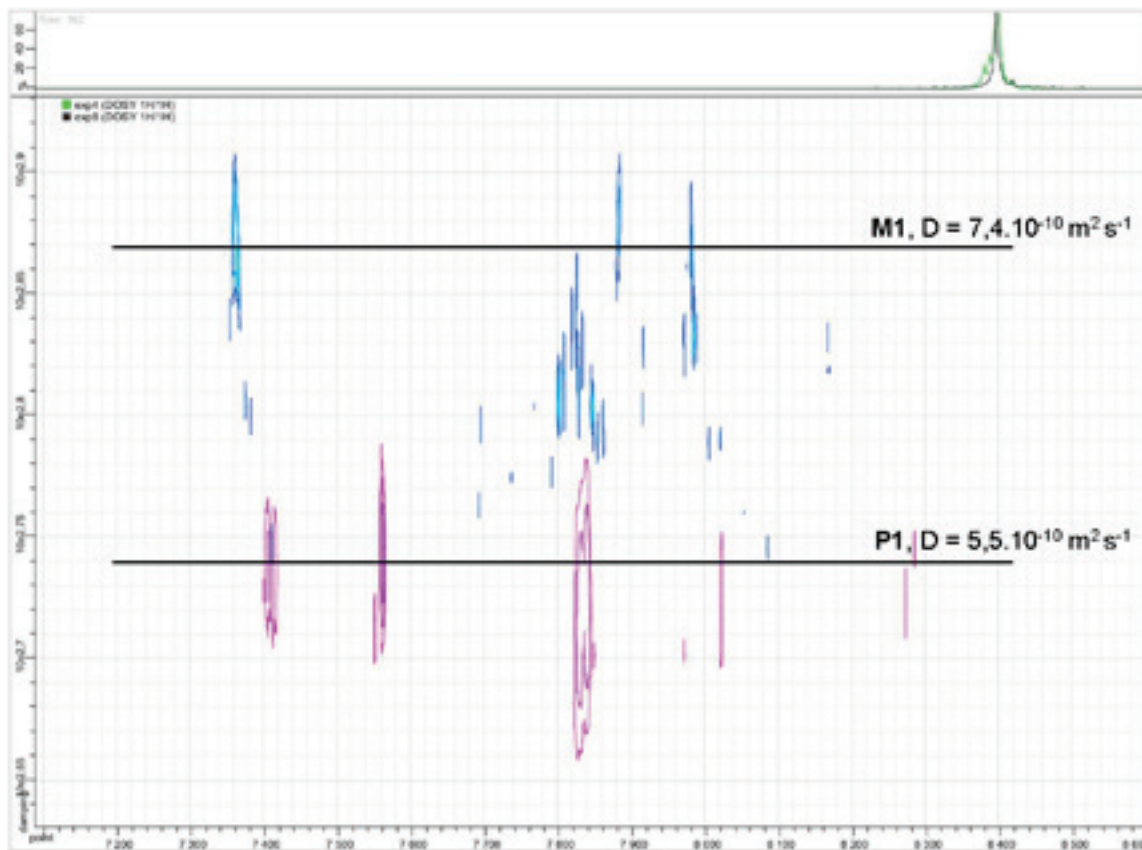


Figure IV5. A portion of the superimposition of the two 400 MHz DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy) NMR experiments of the solution of **M1** and **P1** in CDCl_3 . Diffusion coefficients are indicated in the spectrum. The incertitude on diffusion coefficients is about $\pm 0.3 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$.

M2. ^1H NMR (CDCl_3): 14.92 (s,1H), 8.65 (s,1H), 8.33 (s,1H), 7.86 (t, $J = 7.7$, 1H), 7.79 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.69 (t, $J = 7.7$, 1H), 7.44 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.40 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 7.7$, 1H), 3.74 (m, 4H, NCH_2), 1.26 (m, 10H) ; ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_{12}+\text{Na}]^+$ 579.25, found 579.25.

$(\text{Z-1})_2 \cdot (\text{N}_2\text{C}_5)_2$: ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_{12}+\text{Na}]^+$ 663.34, found 663.35.

$(\text{Z-1})_2 \cdot (\text{N}_2\text{C}_6)_2$: HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_{12}+\text{Na}]^+$ 691.37, found 691.3643.

$(\text{Z-1})_2 \cdot (\text{N}_2\text{O}_1)_2$: HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_{12}\text{O}_2+\text{Na}]^+$ 667.30, found 667.2900.

$\text{Z-1} \cdot \text{N}_2\text{C}_8$: HR-ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6+\text{Na}]^+$ 385.21, found 385.2088.

Experimental Part

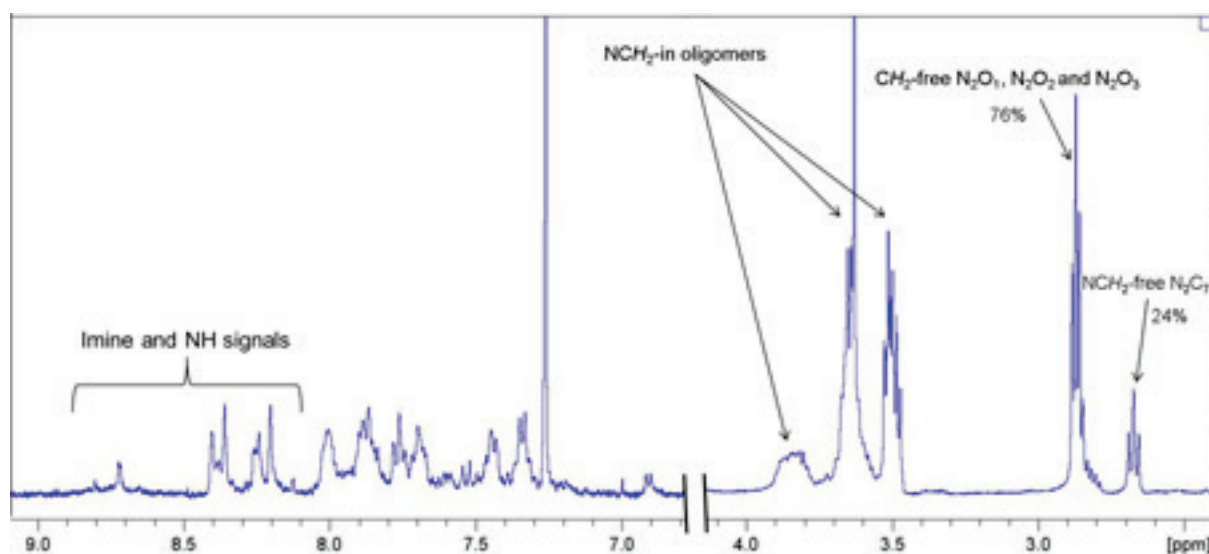
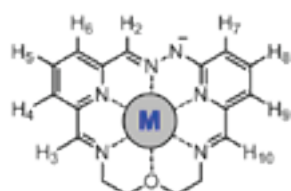


Figure IV6. A portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of a solution of E-1 and N_2C_7 , N_2O_1 , N_2O_2 and N_2O_3 (5 mM each in CDCl_3) showing the formation of a mixture of oligomers.



Pb.E-1.N₂O₁: ^1H NMR (DMSO): 8.83 (s, 1H, H_3), 8.81 (s, 1H, H_{10}), 8.55 (s, 1H, H_2), 8.10 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_5), 7.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_4), 7.62 (m, 2H, H_6 and H_8), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_7), 6.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_9), 3.92 (m, 4H, NCH_2), 3.75 (m, 4H, OCH_2). ESI-MS: calculated for $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_1 + \text{Pb}]^+$ 529.12, found 530.89.

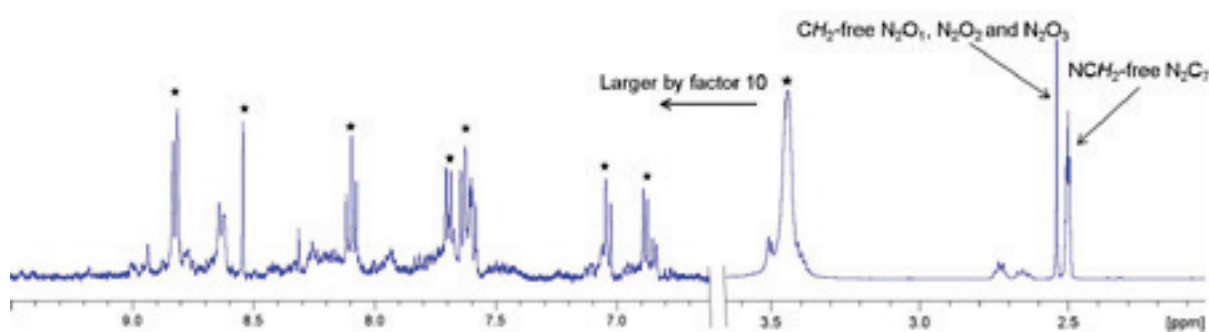


Figure IV7. A portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of a solution of E-1 and N_2C_7 , N_2O_1 , N_2O_2 and N_2O_3 (5 mM each in DMSO) after addition of $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ (5 mM) showing the selective formation of **Pb.E-1.N₂O₁** (proton signals of **Pb.E-1.N₂O₁** are indicated by stars). In the spectrum, the weak broad signals around 7.50 and 9.00 ppm may correspond to a small amount of the [2+2] macrocycle and/or of oligomers.

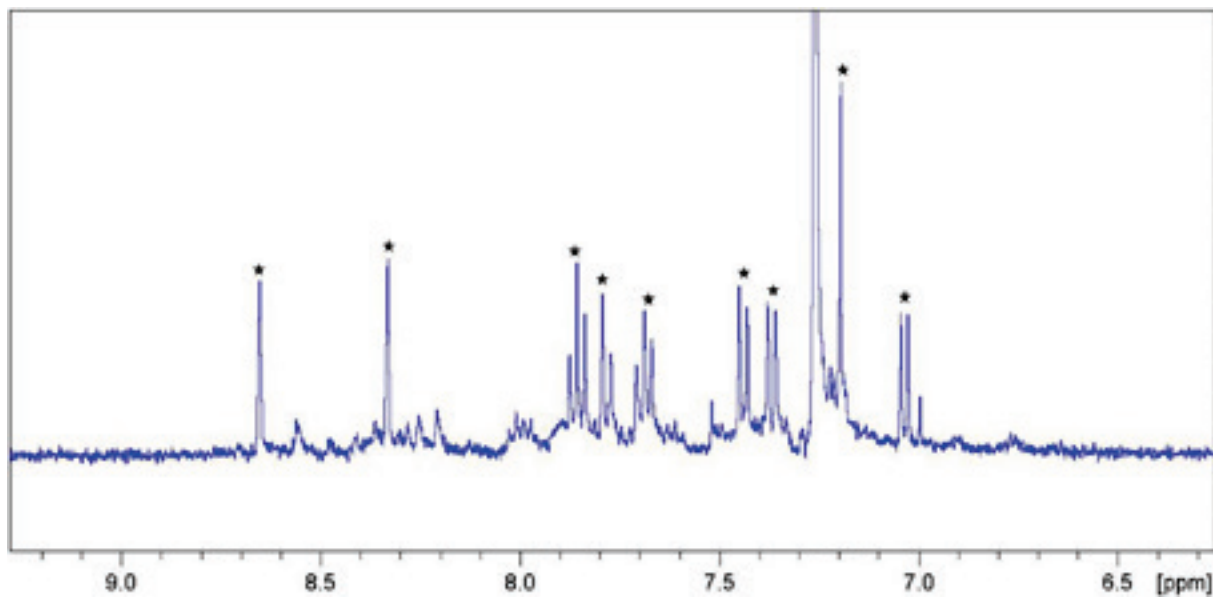
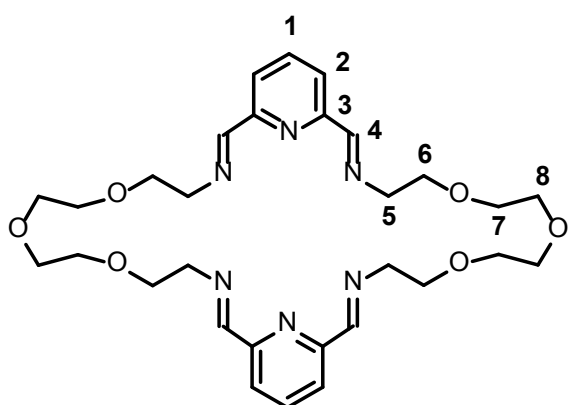


Figure IV8. A portion of the 400 MHz ^1H NMR spectrum of a solution of E-1 and N_2C_7 , N_2O_1 , N_2O_2 and N_2O_3 (5 mM each in CDCl_3) after irradiation during 30 minutes, followed by heating for 12 hours at 60°C to complete the condensation reaction. It shows the selective formation of Z-1. N_2C_7 (proton signals of Z-1. N_2C_7 are indicated by stars). The weak broad signals around 7.50 and 8.50 ppm may correspond to a small amount of the [2+2] macrocycle and/or of oligomers with diamines N_2O_1 , N_2O_2 and N_2O_3 .

Computational chemistry experiments: All calculations were carried out on a standard Microsoft Windows-PC using the *Wavefunction Inc.* Spartan '10 v. 1.1.0 software package. Semiempirical calculations were carried out using the RHF/PM6-model. Density functional calculations were carried out using the RB3LYP-method with the 6-31G(D)-basis set. All calculations were carried out in gas-phase environments.

The synthesis of **2**^[14], **3**^[15] and N_2O_3 ^[16] are described in the literature.

3₂·(N₂O₃)₂:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃CN 1/1) δ [ppm]: 8.32 (s, 4H, *H*₄), 7.95 (d, 4H, *J* = 7.8 Hz, *H*₂), 7.80 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, *H*₁), 3.66-3.82 (m, 16H, *H*₅ and *H*₆), 3.52-3.57 (m, 16H, *H*₇ and *H*₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃/CD₃CN 1/1) δ [ppm]: 163.45 (CH₄), 154.83 (C₃), 137.71 (CH₁), 122.50 (CH₂), 70.55, 70.85 (CH₇ and CH₈), 61.16 (CH₅ and CH₆).

ESI-MS: calculated for [**3₂·(N₂O₃)₂+Na⁺**] 605.305,

found 605.306, calculated for [**3₂·(N₂O₃)₂+2Na⁺**] 314.147, found 314.150.

MALDI-MS (Dithranol-matrix): calculated for [**3₂·(N₂O₃)₂+Na⁺**] 605.305, found 605.225, calculated for [**3₂·(N₂O₃)₂+2Na⁺**] 314.147, found 313.900.

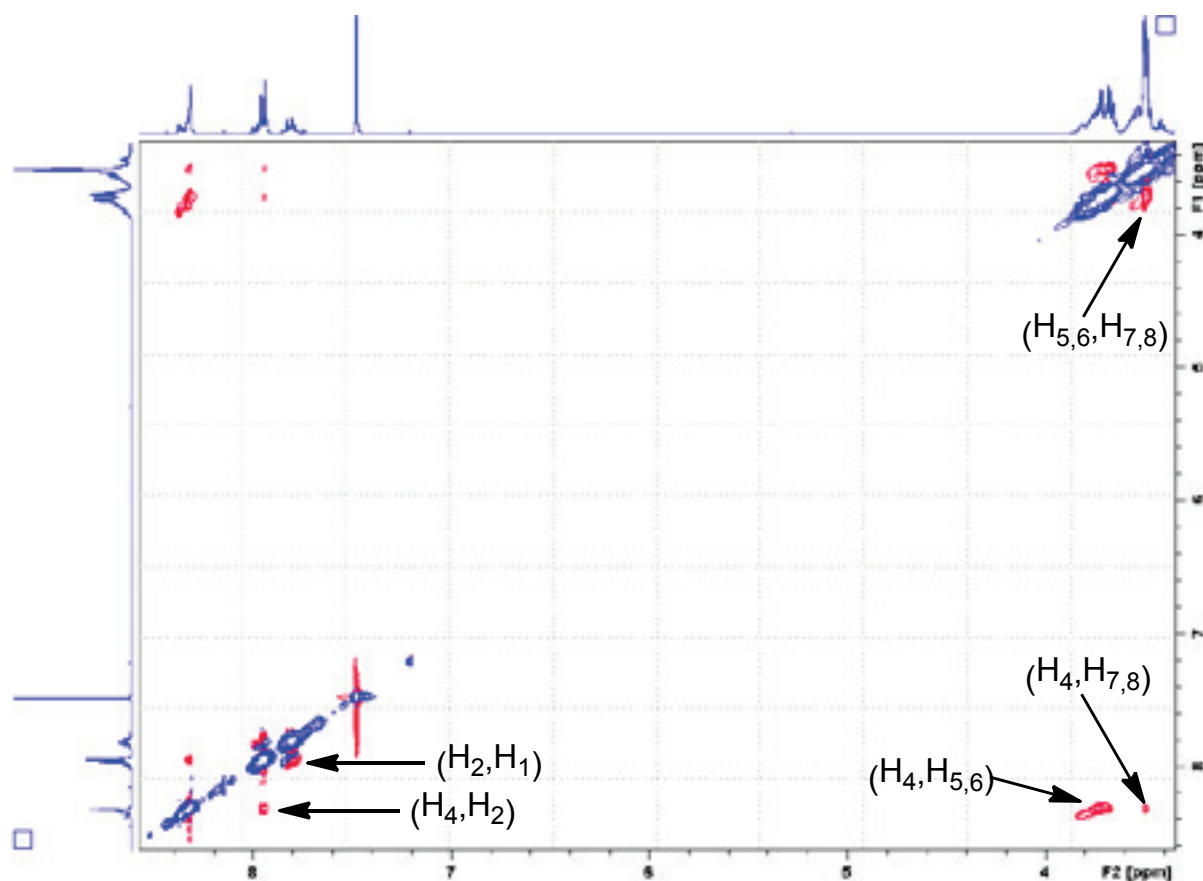
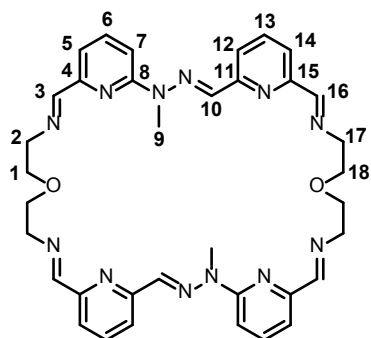


Figure V1. ^1H - ^1H -NOESY- spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$)

$2_2 \cdot (\text{N}_2\text{O}_1)_2$:



^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1/1) δ [ppm]: 8.06 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$), 8.04 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$), 7.96 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$), 7.93 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$), 7.75-7.79 (m, 2H, $-\text{CH}_{\text{Ar}}-$), 7.39-7.45 (m, 8H, $-\text{CH}_{\text{Ar}}-$ and $-\text{CH}=\text{N}-$), 7.31-7.36 (m, 2H, $-\text{CH}_{\text{Ar}}-$), 7.17 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_{\text{Ar}}-$), 7.11 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, $-\text{CH}_{\text{Ar}}-$), 3.72-3.74 (m, 16H, $-\text{CH}_2-$), 3.49, 3.52 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1/1) δ [ppm]: 164.46 ($-\text{CH}_{\text{Ar}}-$), 164.14, 163.30, 163.34, 156.68 ($-\text{CH}_{\text{Ar}}-$), 156.64, 155.05, 154.17,

154.00, 152.08, 151.96, 138.02 ($-\text{CH}_{\text{Ar}}-$), 136.85, 136.81, 134.64, 134.50, 120.24 ($-\text{CH}_{\text{Ar}}-$), 120.05, 119.55, 119.39, 112.89 ($-\text{CH}_{\text{Ar}}-$), 112.87, 111.02, 110.88, 69.38 ($-\text{CH}_2-$), 69.35, 69.11, 69.08, 61.42, 61.23, 61.20, 61.02, 29.57 ($-\text{CH}_3$), 29.44.

ESI-MS: calculated for $[2_2 \cdot (\text{N}_2\text{O}_1)_2 + \text{Na}^+]$ 695.328, found 695.327, calculated for $[2_2 \cdot (\text{N}_2\text{O}_1)_2 + \text{H}^+]$ 673.347, found 673.346, calculated for $[2_2 \cdot (\text{N}_2\text{O}_1)_2 + 2\text{Na}^+]$ 359.159, found 359.158.

MALDI-MS (Dithranol-matrix): calculated for $[2_2 \cdot (\text{N}_2\text{O}_1)_2 + \text{Na}^+]$ 695.329, found 695.359, calculated for $[2_2 \cdot (\text{N}_2\text{O}_1)_2 + 2\text{Na}^+]$ 359.159, found 359.765.

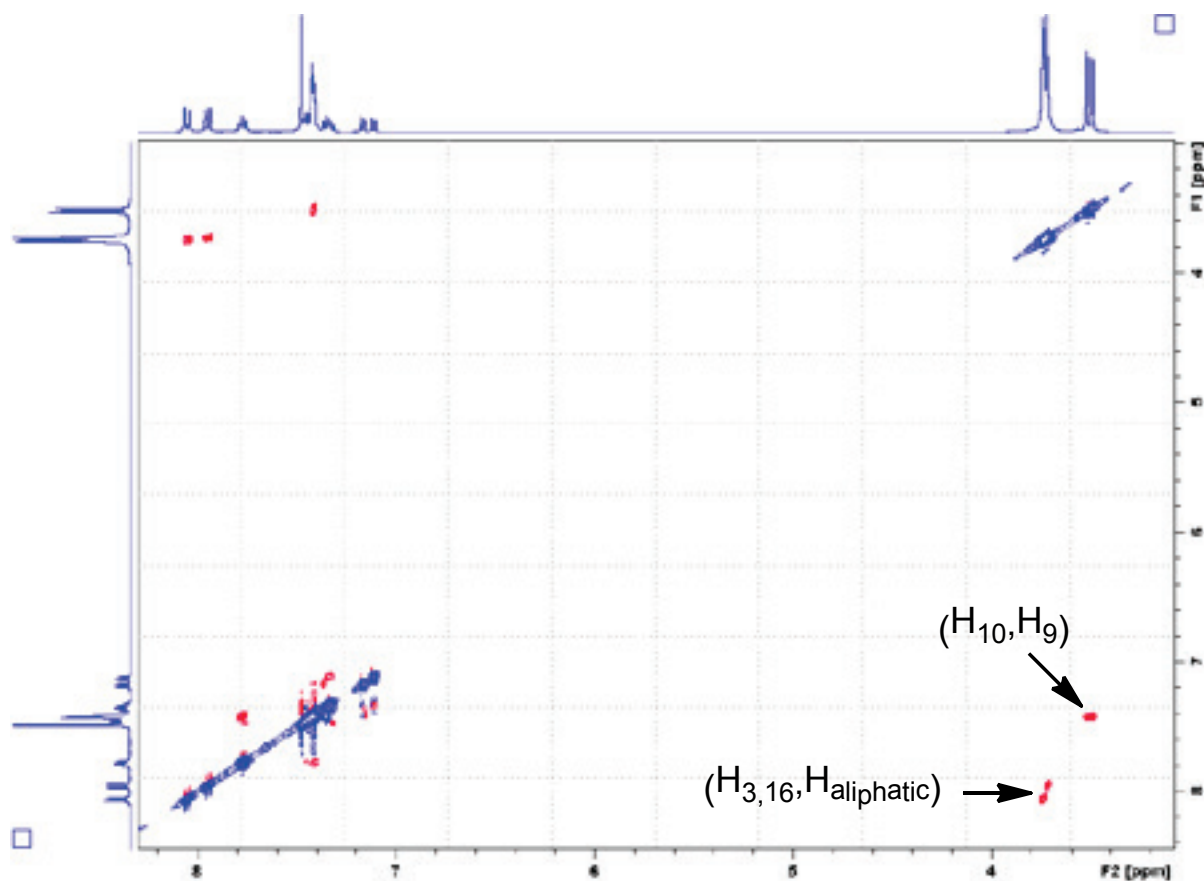
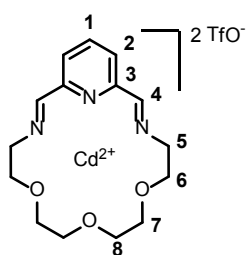


Figure V2. ^1H - ^1H -NOESY- spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$)

3.Cd.N₂O₃:



^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1/1) δ [ppm]: 8.65 (t, 2H, $^{\text{H-Cd}}J = 21.1$ Hz, H_4), 8.31 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_1), 7.96 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz, H_2), 4.02-4.04 (m, 4H, H_5), 3.84-3.85 (m, 12 H, H_6 , H_7 and H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1/1) δ [ppm]: 160.97 (CH_4), 146.71 (C_3), 143.86 (CH_1), 130.14 (CH_2), 71.18 (CH_6 , CH_7 and CH_8), 70.06, 69.41, 57.47 (CH_5).

^{113}Cd NMR (88.8 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1/1) δ [ppm]: -658.25.

ESI-MS: calculated for $[\mathbf{3}.\text{N}_2\text{O}_3+\text{Na}^+]$ 314.147, found 314.148.

MALDI-MS (Dithranol-matrix): calculated for $[\mathbf{3}.\text{N}_2\text{O}_3+\text{Cd}^{2+}+\text{TfO}^-]$ 554.013, found 553.857.

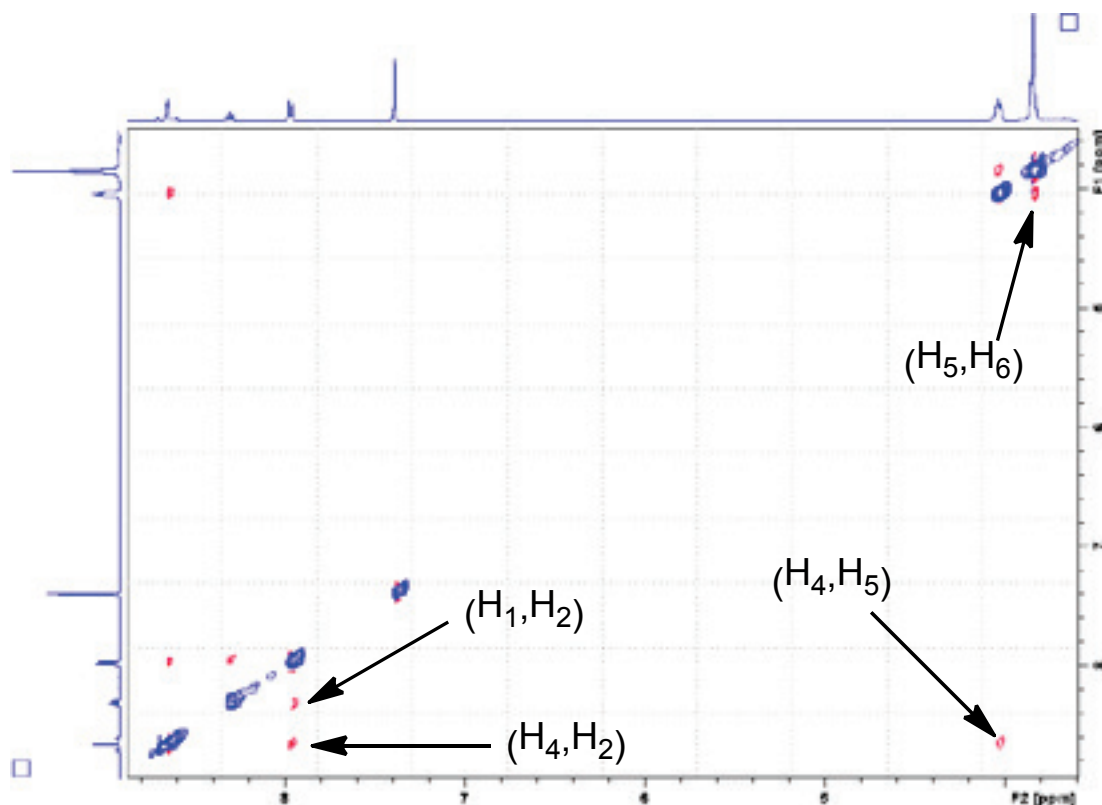
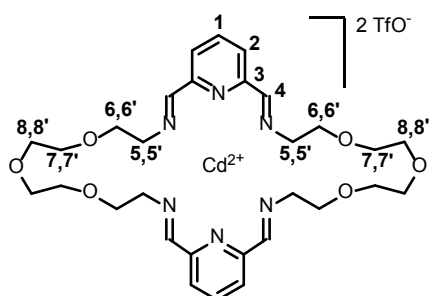


Figure V3. ^1H - ^1H -NOESY- spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$)

Diffraction data of structure Figure 7, left. Data were collected at 173 K. Formula $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{CdF}_6\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}_2$, Molecular weight: 929.83, yellow crystal, crystal size (mm): 0.20 x 0.18 x 0.10, Unit cell parameters: $a = 9.6721(3)$ Å, $b = 12.0471(5)$ Å, $c = 12.9971(6)$ Å, $\alpha = 69.239(2)$ Å, $\beta = 79.796(2)$ Å, $\gamma = 81.687(2)$ Å, $V = 1388.18(10)$ Å³, $Z = 2$, crystal system: triclinic, space group: P-1, calculated density = 1.765 g.cm⁻³, $F(000) = 740$, linear absorption coefficient $\mu = 1.035$ mm⁻¹, 14147 of reflections measured, $R = 4.1\%$.

3₂.Cd.(N₂O₃)₂:



^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1/1) δ [ppm]: 8.72 (t, 4H, $^{\text{H}}$ - $^{\text{Cd}}J = 17.7$ Hz, H_4), 8.48 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, H_1), 8.17 (d, 4H, $J = 7.8$ Hz, H_2), 3.71-3.76 (m, 4H, H_5), 3.55-3.57 (m, 4H, $H_{5'}$), 3.49-3.51 (m, 4H, H_6), 3.33-3.40 (m, 8H, H_7 and H_8), 3.24-3.29 (m, 4H, $H_{8'}$), 3.17-3.22 (m, 4H, $H_{6'}$), 2.77-2.82 (m, 4H, $H_{7'}$).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1/1) δ [ppm]: 162.40 (CH_4), 146.90 (C_3), 144.96 (CH_1), 131.15 (CH_2), 72.32 (CH_7 and $\text{CH}_{7'}$),

70.83 (CH_8 and $\text{CH}_{8'}$), 69.86 (CH_6 and $\text{CH}_{6'}$), 59.30 (CH_5 and $\text{CH}_{5'}$).

^{113}Cd NMR (88.8 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1/1) δ [ppm]: -489.67.

MALDI-MS (Dithranol-matrix): calculated for $[\mathbf{3}_2.(\text{N}_2\text{O}_3)_2+\text{Cd}^{2+}+\text{TfO}]$, 845.171, found 845.217, calculated for $[\mathbf{3}_2.(\text{N}_2\text{O}_3)_2+\text{Cd}^+]$ 696.219, found 696.221.

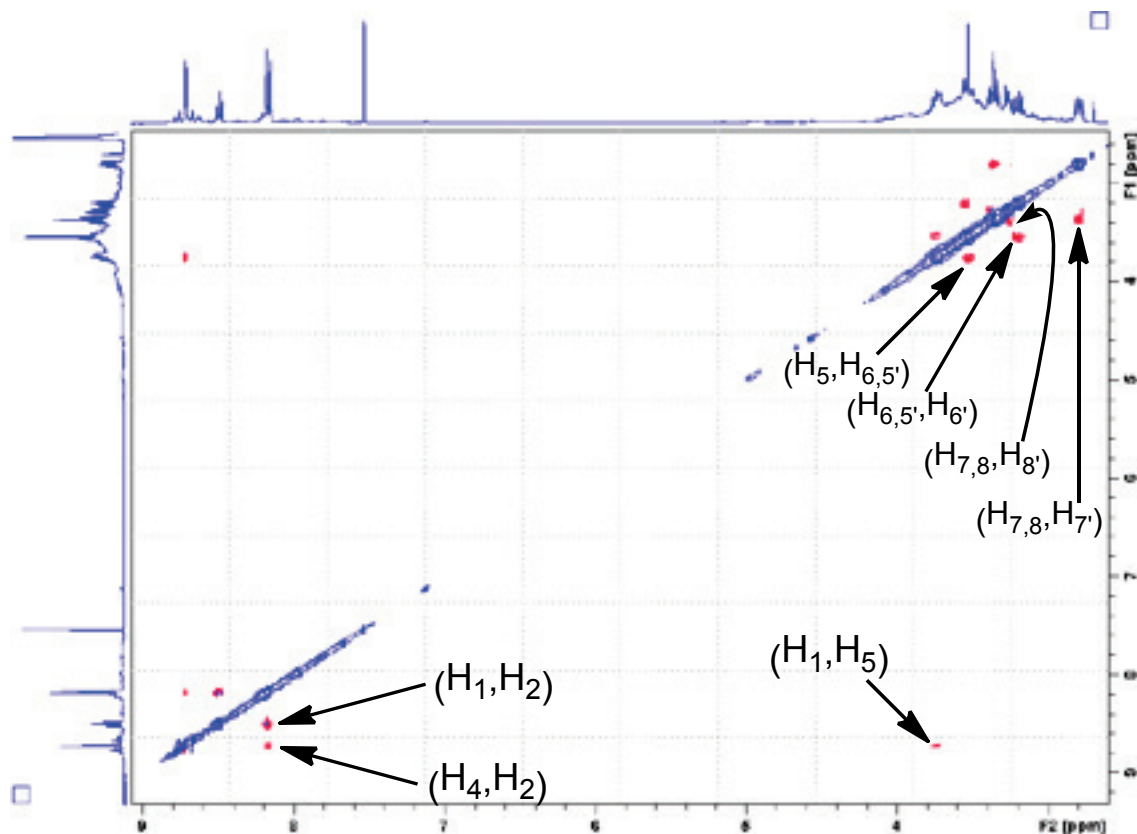
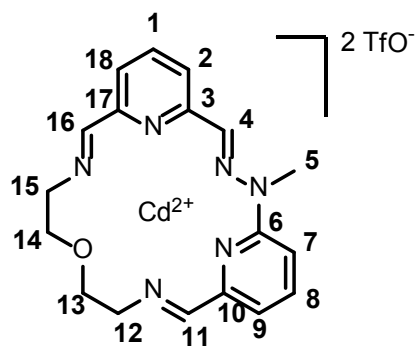


Figure V4. ^1H - ^1H -NOESY- spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$)

2.Cd.N₂O₁



^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1/1) δ [ppm]: 8.66 (t, 1H, $^{\text{H-Cd}}J = 18.8$ Hz, H_{16}), 8.57 (t, 1H, $^{\text{H-Cd}}J = 23.5$ Hz, H_{11}), 8.24 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_1), 8.07-8.11 (m, 1H, H_8), 8.04 (t, 1H, $^{\text{H-Cd}}J = 5.4$ Hz, H_4), 7.88 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, H_2), 7.82 (dd, 1H, $J = 7.6$ Hz, $J = 0.9$ Hz, H_{18}), 7.49-7.51 (m, 1H, H_7), 7.42 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H_9), 4.19-4.27 (m, 4H, H_{12} and H_{15}), 3.98-4.03 (m, 4H, H_{13} and H_{14}), 3.66 (s, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1/1) δ [ppm]: 163.99 (CH_{11}),

162.88 (CH_{16}), 153.75 (C_6), 149.75 (C_3), 146.95 (C_{17}), 145.62 (C_{10}), 143.07 (CH_8), 142.79 (CH_1), 132.17 (CH_4), 129.17 (CH_2), 128.48 (CH_{18}), 122.35 (CH_9), 114.85 (CH_7), 73.97 (CH_{13} and CH_{14}), 62.62 (CH_{12} and CH_{15}), 62.52, 33.80 (CH_5).

^{113}Cd NMR (88.8 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ 1/1) δ [ppm]: -616.3.

ESI-MS: calculated for $[\mathbf{2.N}_2\mathbf{O}_1 + \text{Cd}^{2+} + \text{TfO}]$ 599.025, found 599.025, calculated for $[\mathbf{2.N}_2\mathbf{O}_1 + \text{Cd}^{2+}]$ 225.036, found 225.036.

MALDI-MS (Dithranol-matrix): calculated for $[\mathbf{2.N}_2\mathbf{O}_1 + \text{Cd}^{2+} + \text{TfO}]$ 599.025, found 599.183.

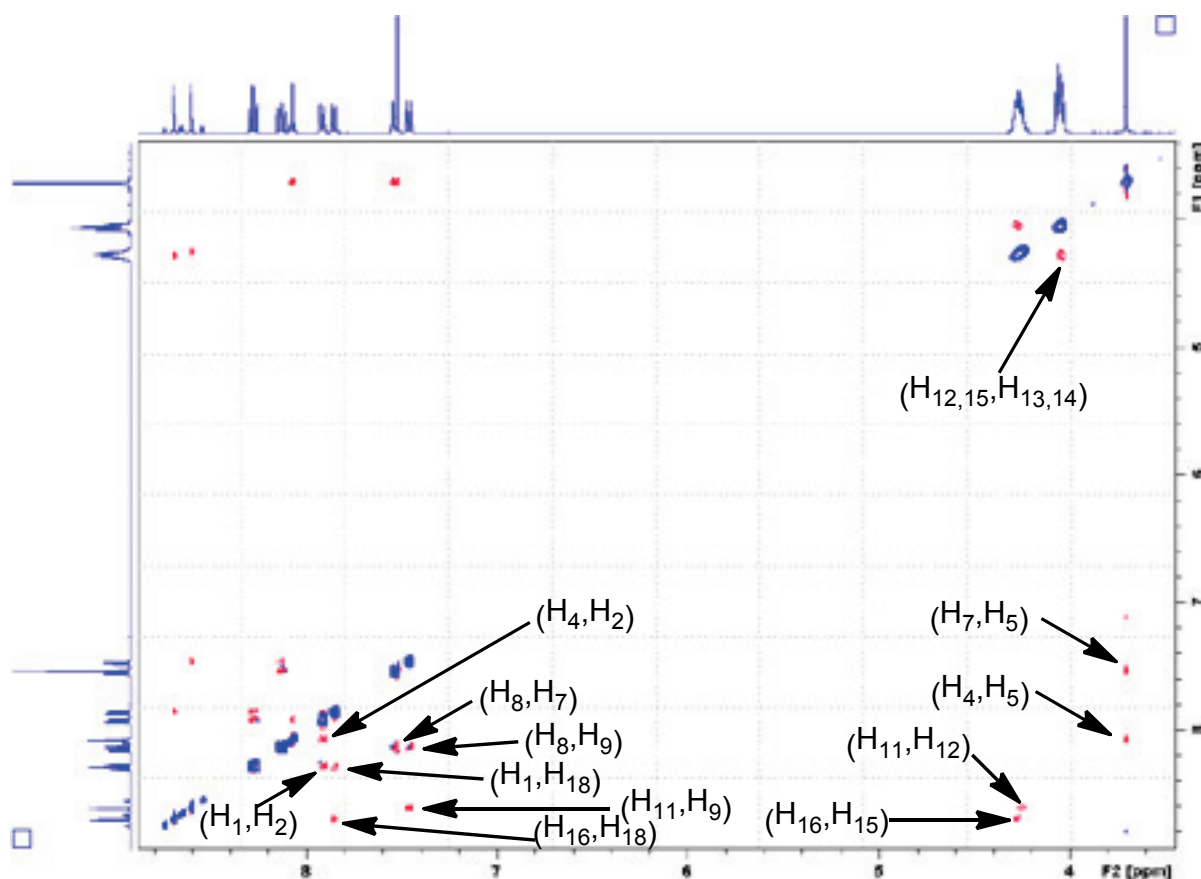


Figure V5. ^1H - ^1H -NOESY- spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$)

References

- [1] For the compounds $^1\text{A}^1\text{B}$, $^2\text{A}^3\text{B}$ and $^1\text{A}^1\text{C}$, see for instance: M. N. Chaur, D. Collado, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 248-258.
- [2] For the compound $^1\text{A}^2\text{B}$, see for instance: R. Abu-El-halawah, B. Fares Ali, S. Fares Kayed, H. Baker, M. Qandil, M. Al-Refai, M. Ibrahim, Z. Juddeh, K. Hashim Al-Obaidi, *J. Coord. Chem.* **2004**, *57*, 1139-1149.
- [3] For the compound $^2\text{A}^1\text{B}$, see for instance: B. Vickery, G. R. Willey, M. G. B. Drew, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1985**, *C41(7)*, 1072-1075.
- [4] For the compound $^2\text{A}^2\text{B}$, see for instance: R. Abu-El-Halawa, M. Al-Nuri, F. Mahmoud, *Asian J. Chem.* **2007**, *19*, 1658-1666.
- [5] For the compound $^2\text{A}^1\text{C}$, see for instance: Y. A. Al-Farkh, F. H. Al-Hajjar, H. S. Hamoud, *J. Chem. Eng. Data* **1978**, *23*, 345-349.
- [6] For the compound $^2\text{A}^2\text{C}$, see for instance: N. A. Al-Awadi, Y. A. Ibrahim, M. Patel, B. J. George, A. M. Al-Etiabi, *Int. J. of Chem. Kinet.* **2007**, *39*, 59-66.
- [7] For the compound $^4\text{A}^2\text{C}$, see for instance: R. Berger, K. Duff, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5686-5687.

Experimental Part

- [8] For the compound ${}^4\mathbf{A}^1\mathbf{C}$, see for instance: H.-K. Fun, K. V. Sujith, P. S. Patil, B. Kalluraya, S. Chantrapromma, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2008**, *64*, 1961-1962.
- [9] For the fragment ${}^3\mathbf{C}$, see for instance: S. Degorce, B. Delouvie, P. R. J. Davey, M. Didelot, H. Germain, C. S. Harris, C. Brempt Lambert-van der, H. Lebraud, G. Ouvry, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6078-6082.
- [10] For the fragment ${}^1\mathbf{A}^5\mathbf{B}$, see for instance: A. Hegarty, P. J. Moroney, F. L. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2: Phys. Org. Chem.* **1973**, *10*, 1466-1471.
- [11] For the fragment ${}^6\mathbf{A}$, see for instance: M. Petit, C. Tran, T. Roger, T. Gallavardin, H. Dhimane, F. Palma-Cerda, M. Blanchard-Desce, F. C. Acher, D. Ogden, P. I. Dalko, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6366-6369.
- [12] E. K. Pohjala, *Finn. Chem. Lett.* **1980**, *4*, 126-128.
- [13] CHEM-EQUILI is a computer program for the calculation of equilibrium constants from many types of equilibrium data (IR, NMR, UV/Vis and fluorescence spectrophotometry, potentiometry, calorimetry, conductimetry...). It is possible to use any combination of such kinds of methods simultaneously for reliable calculations of equilibrium constants. For a detailed description see: V. P. Solov'ev, E. Vnuk, N. N. Strakhova, V. P. Kazachenko, V. K. Belsky, A. A. Varnek, T. A. Volkova, G. Wipff, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 1489.
- [14] S. Ulrich, E. Buhler, J.-M. Lehn, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 271-292.
- [15] a) M. Newcomb, J. M. Timko, D. M. Walba, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6392-6398;
b) A. Garza-Ortiz, P. U. Maheswari, M. Siegel, A. L. Spek, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 6964-6973.
- [16] L. A. Canalle, S. S. van Berkel, L. T. de Haan, J. C. M. van Hest, *Adv. Funct. Mat.* **2009**, *19*, 3464-3470.

Additional solid state molecular structures obtained:

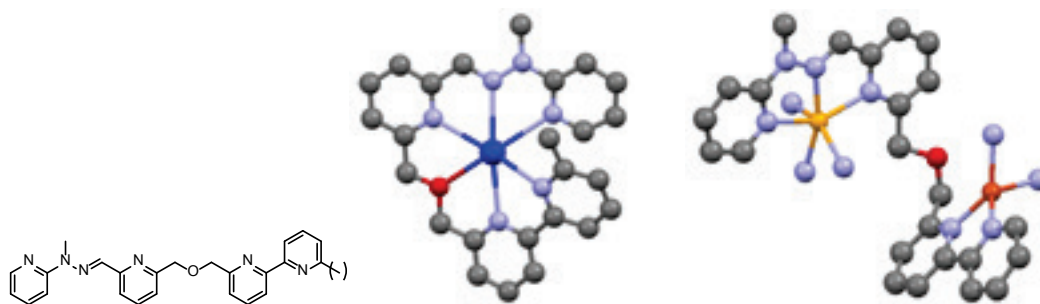


Figure VI1. X-ray solid state molecular structure of a ligand hydrazone forming an helical geometry with $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ (*left*). A similar ligand forming a 2:1 complex with $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ and $\text{Cu}(\text{OTf})$ (*right*), one ligand has been omitted for clarity. (gray = carbon; red = oxygen; blue = nitrogen; yellow = zinc; dark blue = lead, orange = copper). (*left*) Diffraction data were collected at 173 K. Formula $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_7\text{PbS}_2$, Molecular weight: 929.83, yellow crystal, crystal size (mm): 0.20 x 0.18 x 0.10, Unit cell parameters: $a = 7.6315(3) \text{ \AA}$, $b = 27.4727(11) \text{ \AA}$, $c = 16.4002(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 96.4590(10)^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$, $V = 3416.6(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, crystal system: monoclinic, space group: P21/m, calculated density = 1.808 g.cm^{-3} , $F(000) = 1808$, linear absorption coefficient $\mu = 5.145 \text{ mm}^{-1}$, 30486 of reflections measured, $R = 6.5\%$. (*right*) Diffraction data were collected at 173 K. Formula $\text{C}_{51}\text{H}_{44}\text{CuF}_9\text{N}_{12}\text{O}_{11}\text{S}_3\text{Zn}$, Molecular weight: 1397.07, red crystal, crystal size (mm): 0.30 x 0.20 x 0.15, Unit cell parameters: $a = 9.7086(18) \text{ \AA}$, $b = 14.155(3) \text{ \AA}$, $c = 21.874(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 71.772(4)^\circ$, $\beta = 85.653(4)^\circ$, $\gamma = 82.637(4)^\circ$, $V = 2829.6(9) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, crystal system: triclinic, space group: P-1, calculated density = 1.640 g.cm^{-3} , $F(000) = 1420$, linear absorption coefficient $\mu = 1.011 \text{ mm}^{-1}$, 39485 of reflections measured, $R = 4.4\%$.

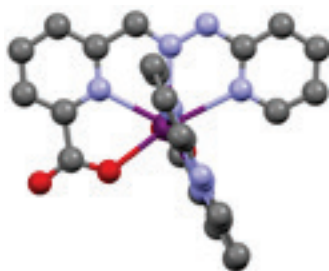


Figure VI2. X-ray solid state molecular structure of a hydrazone with a carboxylate moiety complexed with barium forming a neutral complex. (gray = carbon; red = oxygen; blue = nitrogen; purple = barium). Diffraction data were collected at 173 K. Formula $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{CaN}_8\text{O}_6$, Molecular weight: 558.58, yellow crystal, crystal size (mm): 0.30 x 0.25 x 0.15, Unit cell parameters: $a = 14.0778(5) \text{ \AA}$, $b = 10.1085(4) \text{ \AA}$, $c = 18.5597(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 107.6490(10)^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$, $V = 2516.83(16) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, crystal system: triclinic, space group: P-1, calculated density = 1.474 g.cm^{-3} , $F(000) = 1160$, linear absorption coefficient $\mu = 0.307 \text{ mm}^{-1}$, 27261 of reflections measured, $R = 4.0\%$.

Experimental Part

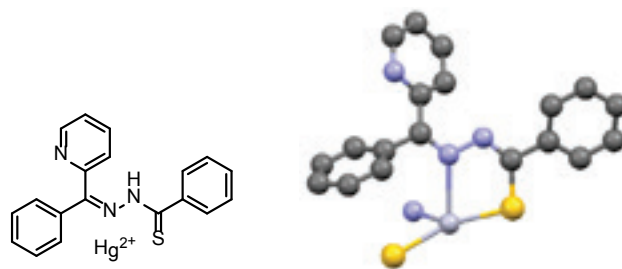


Figure VI3. X-ray solid state molecular structure of the an thioacylhydrazone complexed with $\text{Hg}(\text{OTf})_2$, showing a tetracoordination of the mercury cation. One ligand is omitted for clarity. (gray = carbon; yellow = sulfur; blue = nitrogen; white = mercury). Diffraction data were collected at 173 K. Formula $\text{C}_{38}\text{H}_{28}\text{HgN}_6\text{S}_2$, Molecular weight: 833.37, orange crystal, crystal size (mm): 0.40 x 0.35 x 0.30, Unit cell parameters: $a = 12.41540(10)$ Å, $b = 20.9072(3)$ Å, $c = 25.6499(4)$ Å, $\alpha = 90.00$ Å, $\beta = 90.00$ Å, $\gamma = 90.00$ Å, $V = 6657.98(15)$ Å³, $Z = 8$, crystal system: orthorhombic, space group: $Pbca$, calculated density = 1.663 g.cm⁻³, $F(000) = 3280$, linear absorption coefficient $\mu = 4.787$ mm⁻¹, 51651 of reflections measured, $R = 2.9\%$.

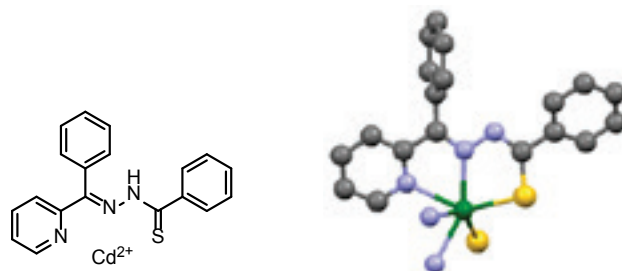


Figure VI4. X-ray solid state molecular structure of the an thioacylhydrazone complexed with $\text{Cd}(\text{OTf})_2$, showing a hexacoordination of the cadmium cation. One ligand is omitted for clarity. (gray = carbon; yellow = sulfur; blue = nitrogen; green = cadmium). Diffraction data were collected at 173 K. Formula $\text{C}_{38}\text{H}_{28}\text{CdN}_6\text{S}_2$, Molecular weight: 745.18, yellow crystal, crystal size (mm): 0.20 x 0.18 x 0.16, Unit cell parameters: $a = 10.1680(3)$ Å, $b = 32.9906(11)$ Å, $c = 19.8119(6)$ Å, $\alpha = 90.00$ Å, $\beta = 90.00$ Å, $\gamma = 90.00$ Å, $V = 6645.9(4)$ Å³, $Z = 8$, crystal system: orthorhombic, space group: $Pdd2$, calculated density = 1.490 g.cm⁻³, $F(000) = 3024$, linear absorption coefficient $\mu = 0.820$ mm⁻¹, 31884 of reflections measured, $R = 2.5\%$.

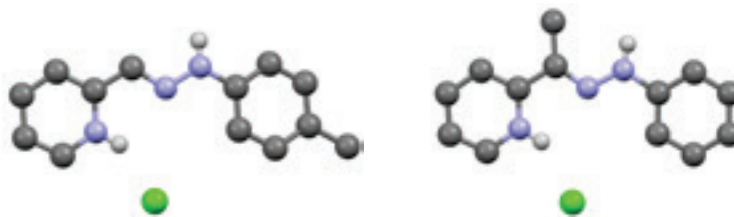


Figure VI5. X-ray solid state molecular structures of protonated hydrazones showing a switching of the hydrazone to form hydrogen bond with the chloride counterions. (gray = carbon; blue = nitrogen; white = hydrogen; green = chloride). (*left*) Diffraction data were collected at 173 K. Formula C₁₃ H₁₄ Cl N₃, Molecular weight: 247.72, yellow crystal, crystal size (mm): 0.36 x 0.34 x 0.12, Unit cell parameters: a = 13.3711(5) Å, b = 7.5524(3) Å, c = 12.6847(5) Å, α = 90.00 Å, β = 105.0370(10) Å, γ = 90.00 Å, V = 1237.09(8) Å³, Z = 4, crystal system: monoclinic, space groupe: P21/c, calculated density = 1.330 g.cm⁻³, F(000) = 520, linear absorption coefficient μ = 0.289 mm⁻¹, 10522 of reflections measured, R = 3.4%. (*right*) Diffraction data were collected at 173 K. Formula C₁₃ H₁₄ Cl N₃, Molecular weight: 247.72, yellow crystal, crystal size (mm): 0.36 x 0.34 x 0.12, Unit cell parameters: a = 11.3466(7) Å, b = 9.1104(7) Å, c = 12.3743(6) Å, α = 90.00 Å, β = 107.111(4) Å, γ = 90.00 Å, V = 1222.54(13) Å³, Z = 4, crystal system: monoclinic, space groupe: P21/c, calculated density = 1.346 g.cm⁻³, F(000) = 520, linear absorption coefficient μ = 0.293 mm⁻¹, 7050 of reflections measured, R = 5.2%.

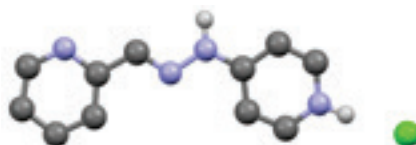


Figure VI6. X-ray solid state molecular structures of a protonated hydrazone showing the preferred protonation on the 4-pyridyl moiety, instead of the switching observed above. (gray = carbon; blue = nitrogen; white = hydrogen; green = chloride). Diffraction data were collected at 173 K. Formula C₁₁ H₁₁ Cl N₄, Molecular weight: 234.69, pale yellow crystal, crystal size (mm): 0.30 x 0.20 x 0.15, Unit cell parameters: a = 10.9968(8) Å, b = 8.4110(4) Å, c = 14.1366(8) Å, α = 90.00 Å, β = 118.870(4) Å, γ = 90.00 Å, V = 1145.05(12) Å³, Z = 4, crystal system: monoclinic, space groupe: P21/c, calculated density = 1.361 g.cm⁻³, F(000) = 488, linear absorption coefficient μ = 0.311 mm⁻¹, 4418 of reflections measured, R = 4.2%.

Conclusion

La chimie supramoléculaire vise à construire des systèmes chimiques de plus en plus complexes à partir de composés s'organisant ensemble par des forces intermoléculaires non-covalentes. Un ensemble de quatre constituants interconnectés forme un réseau constitutionnel dynamique (RDC) qui peut être représenté d'une manière schématique par un graphique carré. Ces RDCs sont des systèmes adaptatifs qui répondent à l'application d'un stimulus physique ou d'un effecteur chimique par une amplification des constituants agonistes et une diminution des constituants antagonistes.

Les bibliothèques dynamiques constitutionnelles de pyridyl-hydrzones et de pyridyl-acylhydrzones étudiées ont permis de réaliser de l'adaptation en générant des réponses constitutionnelles orthogonales à deux agents différents, une étape supplémentaire dans la conception et l'opération de réseaux adaptatifs complexes. Ces bibliothèques forment un RDC carré qui montre une commutation orthogonale du réseau en réponse à la métallosélection et à la photosélection.

En outre, les travaux sur l'adaptabilité des systèmes constitués de pyridyl-hydrzones et de pyridyl-acylhydrzones ont débouché sur la création de matériaux adaptatifs, sur des séparations de phases photoinduites, et sur des variations de pH photoinduites. La commutation des pyridyl-hydrzones a aussi permis de réaliser de l'adaptation dans un système à trois états: oligomérique, métallosensible et photosensible.

L'étude de complexes macrocycliques imines a mis en évidence la réactivité induite par des tensions lors de la décomplexation du macrocycle.

Tous ces travaux fusionnant des preuves de réponses constitutionnelles apportées à des changements d'informations configurationnelles et conformationnelles indiquent l'émergence d'une chimie adaptative et évolutive.

Communications portant sur ces travaux (en juillet 2014)

Liste des publications :

Ghislaine Vantomme, Jean-Marie Lehn; Photo- and Thermoresponsive Supramolecular Assemblies: Reversible Photorelease of K^+ Ions and Constitutional Dynamics, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3940-3943.

Ghislaine Vantomme, Nema Hafezi, Jean-Marie Lehn; A light-induced Reversible Phase Separation and its Coupling to a Dynamic Library of Imines, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1475-1483.

Ghislaine Vantomme, Shimei Jiang, Jean-Marie Lehn; Adaptation in Constitutional Dynamic Libraries and Networks, Switching between Orthogonal Metalloselection and Photoselection Processes, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9509-9518.

Ghislaine Vantomme, Jean-Marie Lehn; Reversible Adaptation to Photo-induced Shape Switching by Oligomer-Macrocyclic Interconversion with Component Selection in a Three-state Constitutional Dynamic System, *Manuscrit envoyé*.

Collaboration avec Lars Ratjen; Strain-Induced Reactivity: a contribution from Dynamic Covalent Chemistry of Macrocyclic Imines, *Manuscrit en préparation*.

Communications :

06/2014 Présentation orale, FHOB Workweek 2014 (Strasbourg, France)

01/2014 Présentation orale, Institute for Complex Molecular Systems (Eindhoven, Pays-Bas)

11/2013 Présentation orale, Journée des Doctorants (Strasbourg, France)

11/2012 Présentation de poster, ERC Grantees Conference, Council of Europe (Strasbourg, France)

10/2012 Présentation de poster, Journées André Collet de la Chiralité (Dinard, France)

09/2012 Présentation de poster, Suprachem 2012 (Strasbourg, France)

08/2012 Présentation de poster, 4th EuCheMS Chemical Congress (Prague, République Tchèque)

Réseaux Dynamiques Constitutionnels : Métallosélection – Photosélection – Adaptation

Résumé

Le domaine de la chimie supramoléculaire met en œuvre des systèmes chimiques complexes formés de composants moléculaires assemblés par des forces intermoléculaires non covalentes dans le but de créer des procédés fonctionnels. La chimie dynamique, fondée sur la constitution de composants réversibles ouvre la voie à la chimie adaptative, où la diversité constitutionnelle d'un système s'organise par sélection sous l'action d'agents externes. Dans l'élaboration de systèmes complexes, l'interconnectivité structurelle entre les différentes molécules peut être représentée de manière schématique par un réseau dynamique constitutionnel. L'utilisation de réseaux de pyridyl-hydrzones et des pyridyl-acylhydrzones met en évidence leurs adaptations orthogonales à des stimuli externes par métallosélection et par photosélection grâce aux dynamiques constitutionnelles, conformationnelles et configurationnelles de ces molécules. Ainsi, une réponse constitutionnelle du système est apportée à un changement d'informations conformationnelles et configurationnelles. Ces systèmes dynamiques permettent aussi la formation de matériaux adaptatifs, et la réalisation de séparations de phases et de modulations de pH photoinduites.

Mots-clés : chimie dynamique, commutation, bibliothèques dynamiques covalentes d'hydrzones et d'acylhydrzones, sélection.

Résumé en anglais

The field of supramolecular chemistry implements complex chemical systems formed from molecular components assembled by non covalent intermolecular forces to generate functional processes. The dynamic chemistry, based on the ability of supramolecular species to exchange their constituents, gives access to an adaptative chemistry, where the constitutional diversity of a system self-organizes by selection in response to external factors. In the progress towards systems presenting higher levels of complexity, the set of dynamically interconverting constituents of a constitutional dynamic library forms a constitutional dynamic network, which can be represented in a schematic way by a weighted graph. The use of pyridyl-hydrzones and pyridyl-acylhydrzones networks allows for orthogonal adaptation to external stimuli by metalloselection and photoselection due to the dynamic properties of constitution, conformation and configuration of these molecules. A constitutional response is expressed by conformational and configurational information changes. These dynamic systems afford also the formation of adaptative materials, and the realization of photoinduced phase separation and pH modulation.

Keywords : dynamic chemistry, switching, covalent dynamic libraries of hydrzones and acylhydrzones , selection.