

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Institut de Chimie de Strasbourg – UMR 7177

Laboratoire de Synthèse des Assemblages

Moléculaires Multifonctionnels (LSAMM)

THÈSE présentée par :

Sonia ADROUCHE

soutenue le : 15 décembre 2023

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

Discipline/ Spécialité : Chimie Moléculaire et Supramoléculaire

**Contrôle allostérique
de la synthèse et des propriétés de [2]rotaxanes
incorporant une cage moléculaire**

THÈSE dirigée par :

Mme HEITZ Valérie
Mme DUROT Stéphanie

Professeur, Université de Strasbourg
Maître de conférences, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. GOEB Sébastien
M. VIVES Guillaume

Directeur de recherche, Université d'Angers
Maître de conférences, Sorbonne Université

AUTRES MEMBRES DU JURY :

M. CHAMBRON Jean-Claude
M. DEVILLERS Charles

Directeur de recherche, Université de Strasbourg
Professeur, Université de Bourgogne

Table des matières

Liste des abréviations.....	5
Chapitre I : Introduction	7
I/ Introduction générale	7
II/ Les cages moléculaires à taille de cavité et propriétés modulables par un stimulus externe	8
II.1/ Stimulus lumineux.....	8
II.2/ Stimulus chimique.....	9
II.3/ Stimulus redox	11
III/ Contrôle allostérique	13
III.1/ Définition de l'allostérie	13
III.2/ Régulation allostérique dans la nature : exemple de l'hémoglobine	14
III.3/ Contrôle allostérique dans les récepteurs artificiels	15
III.3.1/ Dimère de cage de coordination du groupe de G. H. Clever	15
III.3.2/ Le cavitand de coordination du groupe de C. A. Mirkin	17
III.3.3/ Cage covalente multisites développée au laboratoire.....	19
IV/ Molécules imbriquées mécaniquement.....	22
IV.1/ Les rotaxanes.....	22
IV.2/ Rotaxanes incorporant une cage moléculaire.....	25
IV.2.1/ Catalyseur processif artificiel du groupe de R. J. M. Nolte	25
IV.2.2/ Muscle moléculaire artificiel développé par le groupe de Chiu	26
IV.3/ Entrelacs moléculaires utilisant une transition allostérique.....	27
IV.3.1/ Navette moléculaire du groupe de D. Leigh.....	27
IV.3.2/ Récepteur commutable du groupe de J.-P. Sauvage	28
IV.3.3/ Formation d'un [2]rotaxane grâce à la formation d'un macrocycle par contrôle allostérique.....	29
IV.3.4/ Contrôle allostérique négatif d'un [2]rotaxane.....	30
IV.3.5/ [2]Semirotaxane développé dans l'équipe.....	32
V/ Projet de thèse	33
Chapitre II : Contrôle allostérique de la formation d'un [2]semirotaxane incorporant une station naphtalène diimide.	35
I/ Introduction	35
II/ Synthèse des précurseurs du [2]semirotaxane S1	37
II.1/ Synthèse de l'axe monobouchonné A1.....	37
II.1.1/ Synthèse du bouchon moléculaire B	37
II.1.2/ Synthèse du NDI fonctionnalisé 9	39
II.1.3/ Formation de l'axe mono-bouchonné A1	41
III/ Synthèse du [2]semirotaxane S1	44
III.1/ Ouverture de la cage C par des ions Ag(I).....	44

III.2/ Tests de formation du [2]semirotaxane S1	44
IV/ Synthèse du [2]rotaxane R1	52
IV.1/ Synthèse du catalyseur [Cu(tren')]BArF	52
IV.2/ Synthèse de l'haltère H1	53
IV.3/ Essai de formation du [2]rotaxane R1	54
V/ Conclusion	57
Chapitre III : Contrôle allostérique par différents cations métalliques de la synthèse d'un [2]rotaxane incorporant une station pyrazine et étude de son mouvement.....	58
I/ Synthèse du [2]rotaxane R2-Ag incorporant la cage [Ag₄C](BArF)₄	58
I.1/ Introduction	58
I.2/ Synthèse du [2]semirotaxane S2-Ag	59
I.2.1/ Synthèse de l'axe monobouchonné A2	59
I.2.1.1/ Synthèse de la pyrazine fonctionnalisée 16	59
I.2.1.2/ Formation de l'axe monobouchonné A2	60
I.2.2/ Formation du [2]semirotaxane S2-Ag	63
I.3/ Synthèse et caractérisations du [2]rotaxane R2-Ag	71
II/ Synthèse du [2]rotaxane R2-Na incorporant la cage [Na₄C](BArF)₄	80
II.1/ Essai d'ouverture de la cage C par des ions alcalins	80
II.2/ Synthèse de la cage [Na₄C](BArF)₄ et sa caractérisation	80
II.3/ Formation du [2]rotaxane R2-Na	86
III/ Etude du mouvement de la cage C induit par la décoordination des ions métalliques	91
III.1/ Synthèse du [2]rotaxane R2	91
III.2/ Etude en température du [2]rotaxane R2	93
III.3/ Essais d'enfilage de l'haltère H2 dans les cages C et [Ag₄C](BArF)₄	95
IV/ Etude cinétique du désenfilage du [2]rotaxane R2	100
V/ Conclusions	105
Conclusion et perspectives	107
Communications et publications	110
Experimental part	112
I/ Methods and materials	112
II/ Experimental procedures	113
I.1 / Chapter II.....	113
II.2/ Chapter III.....	126
III/ Crystallographic data	140
Liste des molécules	142
Références	145

Liste des abréviations

MIM : molécules imbriquées mécaniquement
LH : liaison hydrogène
WLA : Weak Link Approach
BArF⁻ : tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate)
CuAAC : cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée au cuivre(I)
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DCM : dichlorométhane
DMSO : diméthylsulfoxyde
THF : tétrahydrofurane
DMF : diméthylformamide
MeOH : méthanol
EtOAc : acétate d'éthyle
NDA : dianhydride 1,4,5,8-naphtalène tétracarboxylique
NDI : N,N'-1,4,5,8,-naphtalène diimide
DBNDI : N,N'-dibuyl-1,4,5,8,-naphtalène diimide
RMN : résonance magnétique nucléaire
COSY : correlation spectroscopy
NOESY : nuclear overhauser effect spectroscopy
DOSY : diffusion-ordered spectroscopy
UV-vis : ultraviolet-visible
ESI : Electrospray ionization
RX : rayons-X
TA : température ambiante
Ar : argon
CCM : chromatographie sur couche mince
TBACl : chlorure de tétrabutylammonium
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TFA : acide trifluoroacétique
TIPSCI : chlorure de triisopropylsilyle
TMSCl : chlorure de triméthylsilyle
DIPEA : N,N-diisopropyléthylamine
K_{ass} : constante d'association
LDA : diisopropylamidure de lithium
TEG : triéthylène glycol

Chapitre I : Introduction

I/ Introduction générale

Définie par Jean-Marie Lehn en 1978, la chimie supramoléculaire est la chimie des interactions intermoléculaires réversibles^{1,2} (interactions de van der Waals, interactions π , liaisons hydrogènes, liaisons de coordination...). Ces interactions interviennent lors de la formation d'assemblages de deux ou plusieurs molécules ainsi que dans la reconnaissance moléculaire. Elles interviennent également dans de nombreux processus biologiques tels que le transport d'ions ou de petites molécules ou la transcription de l'ADN. La formation d'un complexe hôte-invité repose sur l'affinité du substrat pour le récepteur. Elle nécessite d'une part une complémentarité géométrique basée sur le concept « clé-serrure » introduit par E. Fischer en 1894³ et une complémentarité des interactions permettant la stabilisation du substrat. Le domaine de la chimie supramoléculaire a connu un développement considérable suite aux travaux pionniers de C. J. Pedersen sur les éthers couronnes,^{4,5} J.-M. Lehn sur les cryptands^{6–8} et D. J. Cram sur les sphérands^{9,10} (**Figure I.1**). Le prix Nobel de chimie 1987 leur a été attribué pour le développement et l'utilisation de molécules hôtes ayant des interactions spécifiques à leur structure et de haute sélectivité pour le substrat.

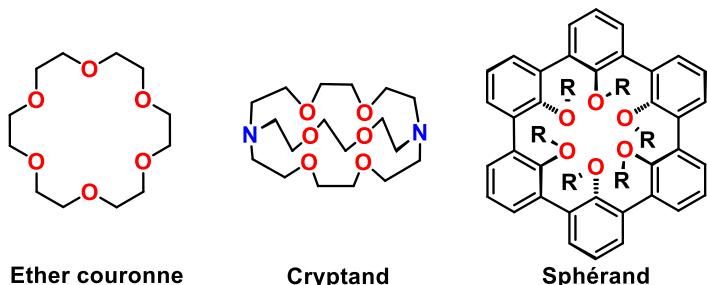


Figure I.1 : Exemples de récepteurs développés par C. J. Pedersen,^{4,5} J.-M. Lehn^{6–8} et D. J. Cram.^{9,10}

Depuis a été développée et étudiée une large variété de récepteurs, notamment les cages moléculaires qui présentent une cavité tridimensionnelle conférant au système une meilleure préorganisation que leurs analogues macrocycliques. Les cryptands possèdent une telle cavité et peuvent être considérés comme des cages moléculaires. Des récepteurs de tailles et propriétés différentes, parmi lesquels les calixarènes,¹¹ les cucurbituriles,¹² les cyclodextrines¹³ ont fait l'objet de nombreuses recherches.

La suite de l'introduction discutera, dans une première partie, des cages moléculaires à taille de cavité et propriétés modulables par l'utilisation d'un stimulus. Après définition de l'allostérie, les molécules imbriquées mécaniquement (MIM) seront abordées. Une attention particulière sera portée sur les rotaxanes incorporant une cage moléculaire. Enfin, la dernière partie détaillera mon projet de thèse.

II/ Les cages moléculaires à taille de cavité et propriétés modulables par un stimulus externe

Les cages moléculaires, en plus de leurs propriétés réceptrices, peuvent être dotées de fonctionnalités distinctes par l'introduction de composants actifs au sein de leurs structures. Un stimulus externe, lumineux, chimique ou électrochimique, peut induire des changements au niveau de la structure du récepteur conduisant à des modifications des propriétés d'encapsulation de molécules invitées. Divers exemples de cages à taille de cavité modulable ont été décrits dans la littérature,¹⁴⁻²⁵ trois exemples de stimuli appliqués aux cages seront détaillés dans la partie suivante.

II.1/ Stimulus lumineux

L'utilisation de la lumière comme stimulus nécessite la fonctionnalisation du récepteur moléculaire avec des unités photochromes, comme les azobenzènes, les stilbènes et les diarylénthènes, couramment employés.^{21,22,25-29}

Le groupe de Clever a développé une cage auto-assemblée par des ions palladium(II) à partir de ligands incorporant des chromophores dithiènylesthènes (DTE) (**Figure I.2a**).²¹ Le DTE présente deux isomères différents, à savoir la forme ouverte flexible et la forme fermée rigide, le passage d'une forme à l'autre étant possible par un stimulus lumineux adapté. Lorsque le ligand ouvert (représenté en blanc **Figure I.2a**) est irradié à 365 nm, le DTE subit une électrocyclisation à six électrons rendant ainsi le ligand rigide (en bleu **Figure I.2a**). Ce processus est réversible par irradiation de la forme cyclisée du ligand par de la lumière blanche. Lorsque le ligand dans sa conformation ouverte est mis en présence d'un demi équivalent d'ions Pd(II), la cage se forme quantitativement. Tout comme les ligands, la cage peut adopter deux formes distinctes, interconvertibles suivant le type d'irradiation utilisé. Des tests d'encapsulation d'anions dodécafluorodécaborates $[B_{12}F_{12}]^{2-}$ dans la cage avec le DTE cyclisé ou non, ont été réalisés. L'affinité de $[B_{12}F_{12}]^{2-}$ est plus faible pour la cage avec le DTE cyclisé ($K_{ass} = 6,7 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$) que pour sa version non cyclisée ($K_{ass} = 3,2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$). Cette dernière présente une grande

flexibilité lui permettant d'ajuster sa taille et donc de mieux stabiliser la molécule invitée. Une cage de coordination assemblée à partir d'un ligand ditopique analogue a par la suite été exploitée pour l'encapsulation contrôlée de molécules chirales (**Figure I.2b**).²² Le ligand, dans sa forme ouverte, possède deux configurations isoénergétiques hélicoïdales *P* et *M*. L'insertion du 1*R*-(–) sulfonate de camphre dans la cage de Pd(II) correspondante induit un transfert de chiralité de la molécule invitée vers l'hôte, en faveur de la configuration *M* du ligand. L'irradiation du complexe hôte-invité à 313 nm génère la photocyclisation du premier connecteur terminé par deux ligands isoquinoléine formant la configuration (S,S) de la forme cyclisée avec un excès énantiomérique de 28% à 77 K. Ceci, provoque l'éjection de l'anion chiral en raison de changements structuraux significatifs.

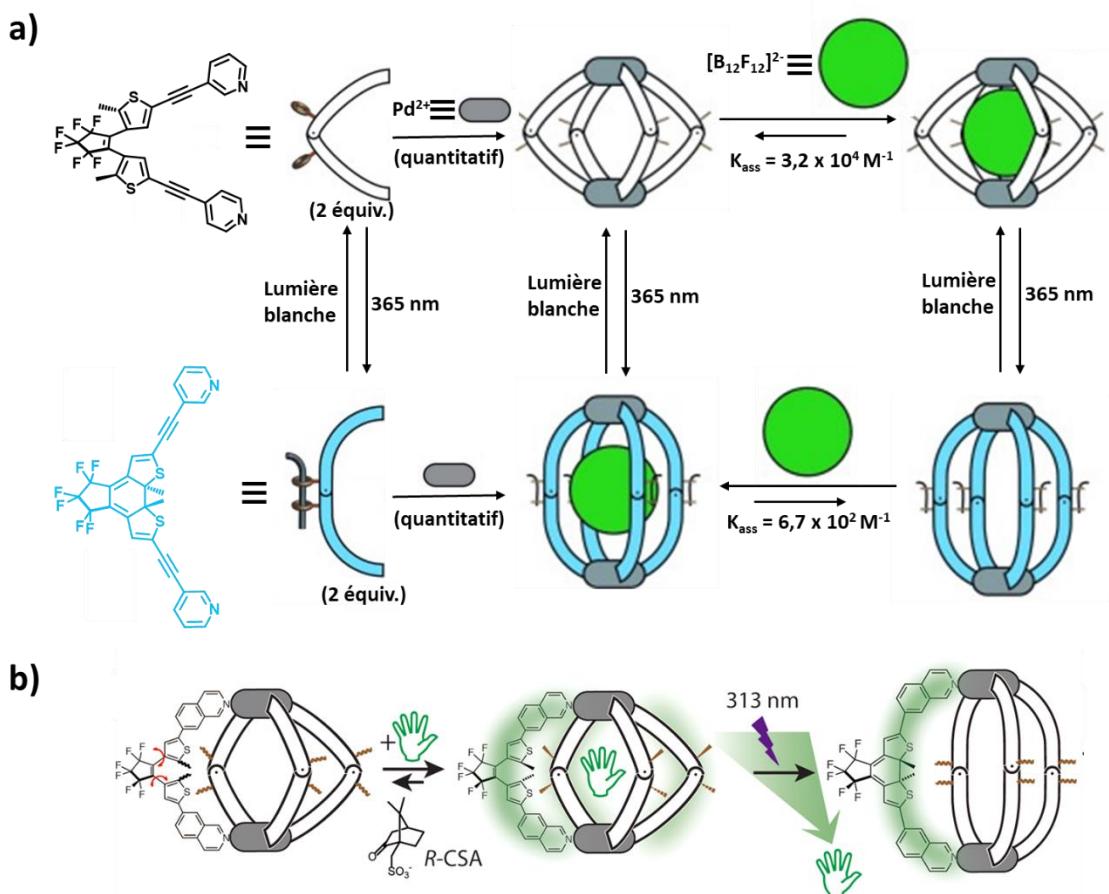


Figure I.2 : a) Cage à taille de cavité contrôlée par un stimulus lumineux du groupe de Clever,
b) Contrôle de l'encapsulation d'une molécule invitée chirale dans la cavité d'une cage analogue à la première développée dans le groupe de Clever. Schémas adaptés des réf.^{21,22} avec l'autorisation de Wiley-VCH.

II.2/ Stimulus chimique

La modification par un stimulus chimique d'hôtes supramoléculaires peut s'effectuer de diverses manières, par variation du pH, du solvant, de la stœchiométrie ligand:métal, par

ajouts d'ions, de ligands, d'oxydants ou de réducteurs (voir II.3.), de donneurs ou accepteurs de liaisons hydrogène ou de molécules invitées.²⁵ D'une manière générale, ces architectures ne répondent qu'à un signal spécifique, les systèmes activés par de multiples stimuli sont plus rares, malgré l'intérêt évident qu'ils pourraient présenter en terme d'applications.

Une cage de coordination capable de répondre à plusieurs stimuli chimiques (**Figure I.3a**) a été développée dans le groupe de M. Shionoya en 2020.³⁰ Le constituant élémentaire de cet assemblage est une porphyrine de zinc fonctionnalisée en position *meso* par trois ligands bipyridyl (bpy) et un méthylpyridinium. Une capsule de forme tétraédrique (**B**) de formule $[Zn_4\text{Porphyrine}_4]$ peut être assemblée à 70°C dans un mélange $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1 par coordination d'ions Zn(II) aux unités bipyridyl lorsque le rapport porphyrine/Zn(II) est de 1:1. Lorsqu'il est de 1:1,4, une face du tétraèdre est absente, et une capsule ayant la forme d'un tétraèdre dont une face a été retirée (**A**) de formule $[Zn_4\text{Porphyrine}_3\text{X}_6]$ est obtenue. X peut être un solvant ou un contre-ion triflate, qui complète la sphère de coordination des ions Zn(II) périphériques (en orange **Figure I.3a**), tandis que l'ion à la base de l'édifice (en rose) est du type $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{bpy})_3]^{2+}$.

L'interconversion entre ces deux formes peut s'effectuer de diverses manières. Le contrôle de la stœchiométrie ligand:métal permet logiquement de passer d'une forme à l'autre. En effet, l'ajout de 0,4 équiv. du ligand au récepteur cornet (**A**) dans CD_3CN permet la formation de la capsule tétraédrique (**B**) mais nécessite un chauffage prolongé. Ce processus est réversible par l'ajout de 0,56 équiv. de $[\text{Zn}(\text{OTf})_2]$ à la capsule formée précédemment. L'équilibre entre $[Zn_4\text{Porphyrine}_3\text{X}_6]$ et $[Zn_4\text{Porphyrine}_4]$ fait intervenir une espèce $[\text{ZnX}_6]$ qui peut être modifiée par différents stimuli pour déplacer l'équilibre vers l'une ou l'autre forme (**Figure I.3b**). Ainsi, la présence de ligands exogènes (1,10-phénantroline, thiocyanate), de solvants coordonnants (eau, DMSO), d'acide (trifluorométhanesulfonique en l'occurrence) ou de base (*N,N*-diisopropyléthylamine) ou de molécules invitées (adamantane, le N-(4-méthoxyphényl)-4-nitrobenzenesulfonamide) permet de former sélectivement l'hôte le plus adapté. Ces multiples possibilités permettent, d'après les auteurs, d'envisager des applications dans le domaine des matériaux ou des transporteurs moléculaires.

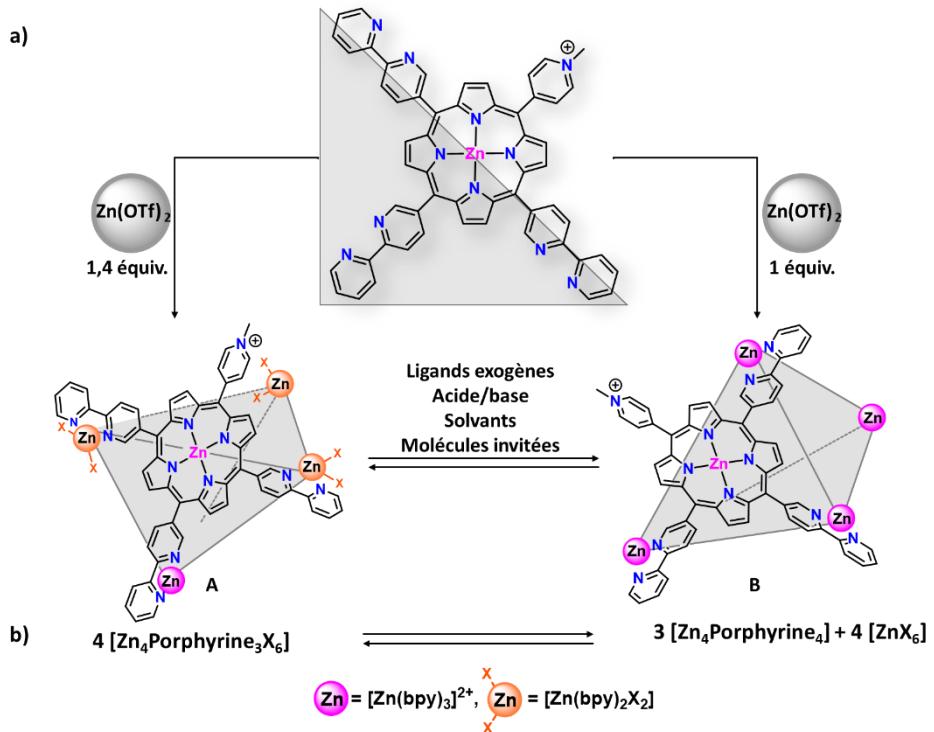


Figure I.3 : a) Cages moléculaires interchangeables du groupe de M. Shionoya.³⁰ b) Equilibre entre les cages **A** et **B**.

II.3/ Stimulus redox

Le changement des propriétés de récepteurs de type cage par modification de l'état redox de certains constituants peut se faire de différentes façons, soit par ajout d'oxydant ou de réducteur, soit par la voie électrochimique.

Les unités viologènes, acridiniums et tétrathiafulvalènes (TTF) sont des briques de base couramment utilisées pour leurs propriétés redox dans l'élaboration de MIM ou de récepteurs moléculaires sensibles à ce type de stimuli.^{18,31–34}

Parmi les exemples de systèmes incorporant des motifs TTF, une cage moléculaire a été élaborée dans le groupe de M. Sallé pour l'encapsulation contrôlée de molécules invitées.³⁵ Cette cage est formée à partir de ligands tétrapyridyle (LTEG) construits sur des unités TTF étendues précédemment développées dans le groupe³² et de complexes neutres de platine(II) à géométrie plan carré [*cis*-Pt(dctfb)₂(cod)] (dctfb = 3,5-dichloro-2,4,6-trifluorobenzényle, cod = 1,5-cyclooctadiène) (**Figure I.4a**). La cage formée [Pt₄(LTEG)₂] est neutre et capable de former un complexe hôte-invité avec le coronène, une molécule polyaromatique plane avec une constante d'association de $8,6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ dans un mélange CDCl₃/CD₃NO₂ 1/1.³⁵ La formation

de ce complexe a été mise en évidence par différentes expériences spectroscopiques ainsi que par l'obtention de sa structure par diffraction aux rayons X.

L'encapsulation et la libération de cette molécule invitée peut s'effectuer de façon réversible par un contrôle redox sans désassemblage de la cage (**Figure I.4b**). L'oxydation des unités TTF du complexe d'inclusion par Ag^+BF_4^- génère l'espèce tétracationique $[\text{Pt}_4(\text{LTEG}^{2+})_2]$ et s'accompagne de l'éjection du coronène. Les contre-ions BF_4^- jouent un rôle important dans ce processus. D'après les calculs DFT, des interactions électrostatiques s'établissent avec la cage chargée positivement, favorisant l'encapsulation de quatre anions à l'intérieur de la cavité et le relargage du coronène dans le milieu. Le phénomène inverse est induit par une réduction chimique, en utilisant le tétrakis(diméthylamino)éthylène (TDAE). De plus, la stabilité de cette cage renforce l'intérêt de ses propriétés de reconnaissance modulables par un processus redox.

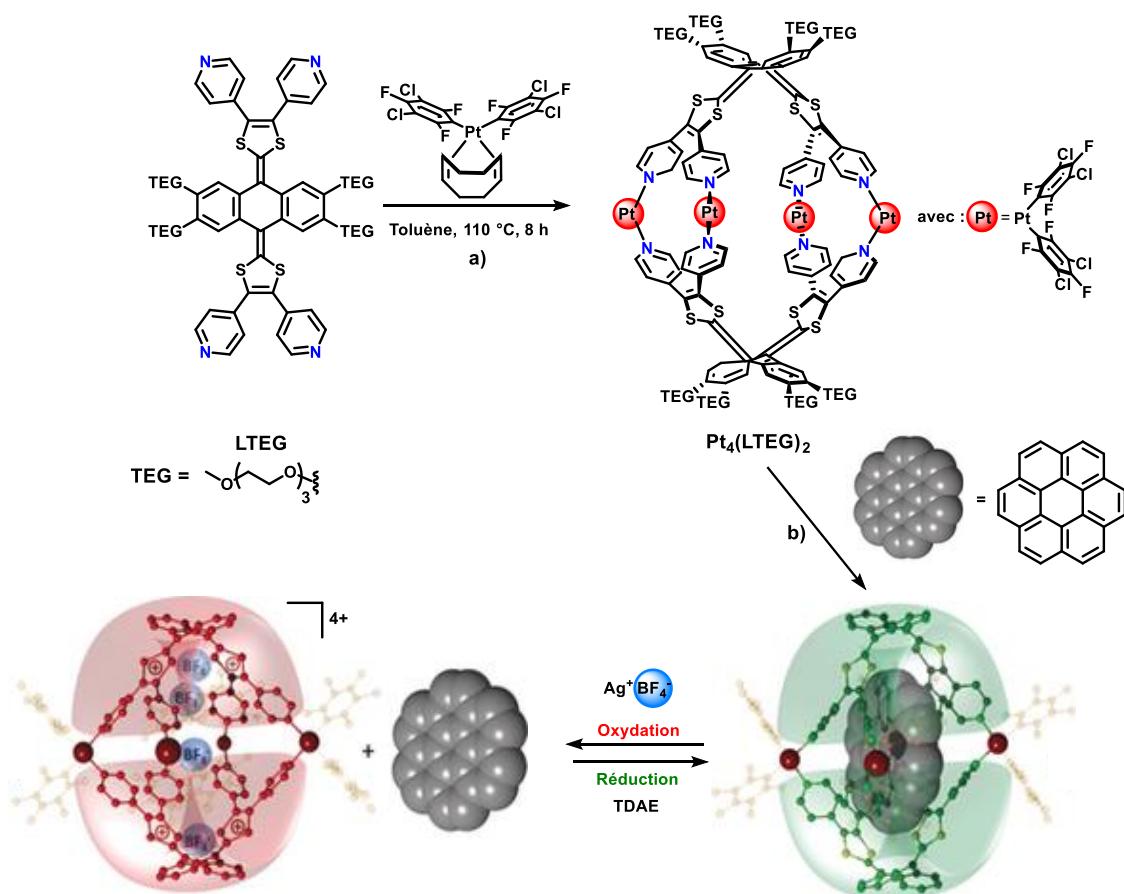


Figure I.4 : a) Synthèse de la cage de platine (II) développée dans le groupe de M. Sallé et b) contrôle redox de l'encapsulation/libération du coronène. Adapté de la réf.³⁵ avec l'autorisation de l'ACS.

Les propriétés des récepteurs supramoléculaires artificiels peuvent être modifiées réversiblement par une grande variété de stimuli externes. L'inspiration peut provenir des systèmes biologiques. En particulier, certaines protéines peuvent subir des changements conformationnels réversibles suite à un contrôle à distance connu sous le nom de transition allostérique.

III/ Contrôle allostérique

III.1/ Définition de l'allostérie

Le terme « allostérie » a été introduit pour la première fois dans les années soixante par Monod *et al.*^{36,37} Cette propriété joue un rôle important dans les processus biologiques et la régulation de leurs fonctions. La transition allostérique s'effectue par la fixation d'un ligand (molécule, ion, ...) appelé effecteur allostérique sur un site dit allostérique distinct du site actif de la protéine, induisant ainsi un changement conformationnel spécifique et une modulation de ses propriétés de complexation d'une molécule (substrat, ligand, molécule invitée). La régulation allostérique peut être qualifiée d'homotrope, si effecteur et substrat sont une même espèce chimique (**Figure I.5**). Dans le cas contraire, on parle d'effet allostérique hétérotrope. Par ailleurs, l'effet allostérique peut être positif si l'affinité du site actif est accrue pour le substrat et négatif quand elle est diminuée.

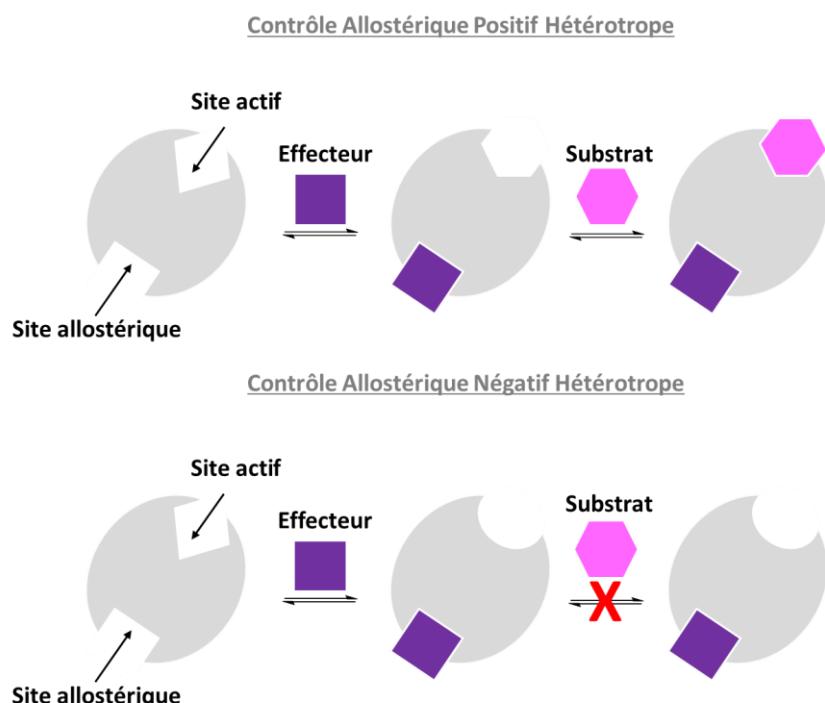


Figure I.5 : Contrôle allostérique de la complexation d'un substrat par un récepteur.

Le modèle de régulation allostérique Monod-Wyman-Changeux a été proposé en 1965 par Changeux *et al.*³⁸ Ce modèle concerté stipule que les protéines oligomériques existent dans deux états conformationnels, l'un dit « relâché » (R) dans lequel tous les monomères sont liés à l'effecteur et l'autre désigné comme « tendu » (T), dans lequel aucun effecteur n'est lié à une sous-unité protéique. Ces deux états sont en équilibre, l'effecteur ne fait que déplacer l'équilibre entre ces deux conformations, en stabilisant sélectivement celle pour laquelle il a la plus grande affinité (R).^{39,40}

Le modèle séquentiel, proposé par Koshland-Némethy-Filmer (KNF),⁴¹ propose quant à lui un mécanisme d'ajustement induit par étapes, la complexation d'un effecteur dans une sous-unité provoque un changement conformationnel de celle-ci qui n'entraîne pas nécessairement la fixation des effecteurs dans les autres monomères.

III.2/ Régulation allostérique dans la nature : exemple de l'hémoglobine

L'allostérie en biologie fait l'objet d'études continues depuis ces premiers travaux. L'archétype des protéines allostériques est l'hémoglobine.

L'hémoglobine est une protéine tétramérique, constituée de deux sous-unités α et deux β (**Figure I.6**).⁴² Elle est responsable du transport du dioxygène dans l'organisme humain et chez les autres mammifères. Chaque sous-unité contient un groupe prosthétique, appelé hème. Il s'agit d'une porphyrine de fer(II) reliée à la chaîne protéique par un résidu histidine, qui constitue un ligand axial de l'ion Fe(II). L'hémoglobine est capable de fixer quatre molécules de dioxygène par un procédé coopératif,⁴³ le dioxygène y joue à la fois le rôle d'effecteur et de substrat. Lorsque le centre métallique de l'hème est au degré d'oxydation +II, il sort légèrement du plan de la porphyrine. Lorsqu'une molécule de dioxygène se fixe au Fe(II), ce dernier passe au degré d'oxydation +III. De ce fait, le diamètre du cation métallique diminue, ce qui permet son repositionnement dans le plan de la porphyrine et entraîne avec lui l'histidine proximale. Ceci provoque un changement de la conformation des autres sous-unités de la protéine, qui augmente l'affinité pour la fixation du dioxygène des autres hèmes. La fixation du dioxygène est un exemple d'effet allostérique homotrope positif. Elle est réversible, la libération du dioxygène se fait dans les tissus, milieux acides avec une forte concentration en dioxyde de carbone.

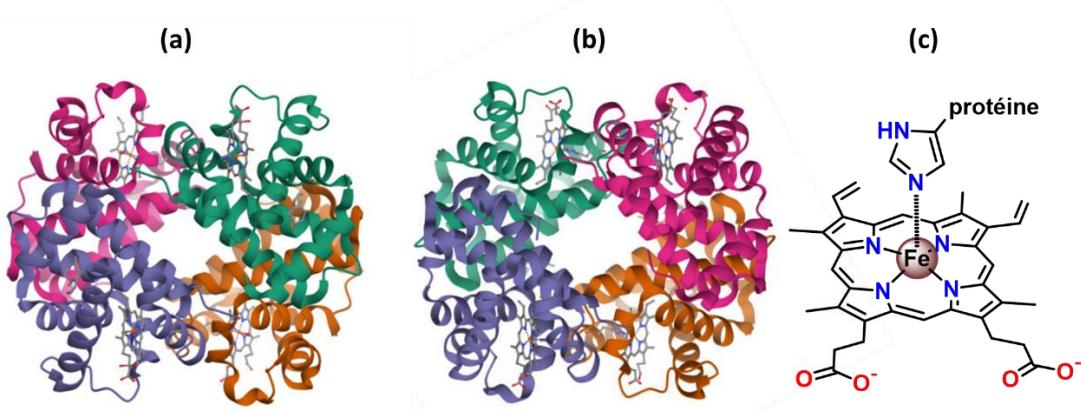


Figure I.6 : Structures cristallographiques de l'hémoglobine⁴² : (a) oxyhémoglobine, (b) désoxyhémoglobine. (c) Structure moléculaire de l'hème relié à un résidu histidine dans la désoxyhémoglobine.

III.3/ Contrôle allostérique dans les récepteurs artificiels

L'allostéries, depuis sa formulation en 1960, a suscité un grand intérêt pour la conception et le contrôle des propriétés de récepteurs moléculaires artificiels.^{24,44–51} Le développement de tels dispositifs supramoléculaires est difficile, les exemples fonctionnels restent limités, néanmoins, ils s'avèrent de plus en plus complexes. Parmi les exemples de récepteurs tridimensionnels présentant des caractéristiques allostériques, trois exemples de cages moléculaires seront détaillés.

III.3.1/ Dimère de cage de coordination du groupe de G. H. Clever

La formation de cages de coordination se fait par autoassemblage à partir de ligands organiques autour de cations métalliques. Cette stratégie modulaire permet l'élaboration d'architectures variées ayant des tailles de cavité et des propriétés bien définies, certaines pouvant être d'une grande complexité. L'exploitation de leurs applications a connu un développement considérable dans divers domaines tels que la catalyse,^{52,53} la stabilisation de molécules invitées,^{54–56} les capteurs.⁵⁷

L'incorporation de composés actifs dans ce type de récepteurs permet, comme exposé précédemment (paragraphe II), d'influencer leurs propriétés hôte-invité. Quelques exemples dans la littérature font intervenir une modification structurale et rentrent ainsi dans le cadre des systèmes allostériques.^{58–62} Dans le groupe de Clever, l'auto-assemblage de ligands bis-pyridyle en forme de banane (L) et de cations Pd(II) selon une stœchiométrie 4:2 a abouti en 2012 à un édifice composé de deux cages interpénétrées.⁶² Il comporte trois compartiments

pouvant contenir des anions non coordonnants. Toute une famille de cages de coordination interpénétrées a été synthétisée en partant de ligands L de tailles et de compositions chimiques différentes.⁶³

Par la suite, un motif acridone a été utilisé pour orienter deux ligands pyridyle dans le connecteur L dans le but de synthétiser la double cage au palladium (II) correspondante de formule $[Pd_4L_8]^{8+}$ (**Figure I.7**).⁶⁴ A l'état initial, cette cage contient dans ses trois compartiments des anions tétrafluoroborate (BF_4^-). L'ajout de deux équivalents d'ions chlorure, plus petits, permet d'échanger les anions BF_4^- des deux cavités extérieures, ce qui s'accompagne d'une augmentation de la taille de la cavité centrale. Ce changement structural rend possible l'encapsulation de petites molécules neutres comme le benzène, le cyclohexane ou le norbornadiène dans la cavité centrale avec des constantes d'association dans CD_3CN à 298 K de : $2,02 \times 10^3 M^{-1}$, $3,19 \times 10^3 M^{-1}$ et $2,02 \times 10^3 M^{-1}$ respectivement. Ce processus s'accompagne de l'expulsion de l'ion BF_4^- . En l'absence d'ions chlorure, l'échange de molécules invitées n'a pas lieu. L'encapsulation de molécules neutres dans cet assemblage s'effectue ainsi selon un mécanisme allostérique.

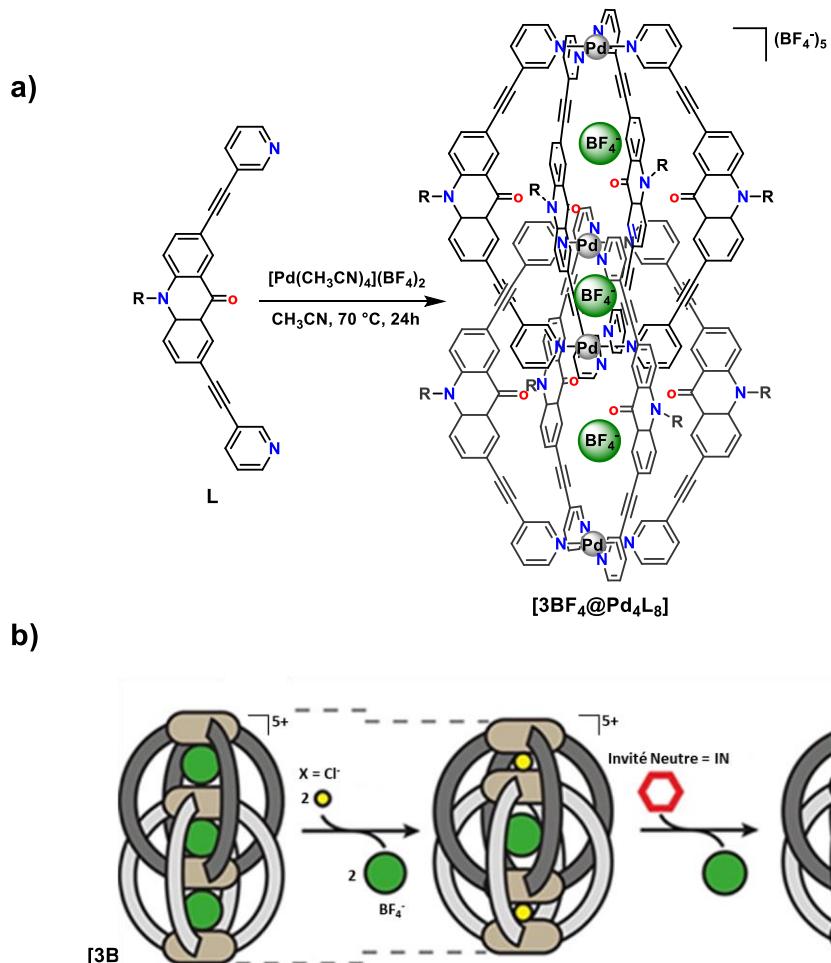


Figure I.7 : a) Synthèse de la double cage du groupe de Clever, b) encapsulation allostérique de molécules invitées neutres contrôlée par les ions Cl^- . Schéma adapté de la réf.⁶⁴ avec autorisation de l'ACS.

III.3.2/ Le cavitand de coordination du groupe de C. A. Mirkin

Une approche différente nommée la Weak Link Approach ou WLA basée sur des liaisons de coordination faibles et réversibles pour la modification de la sphère de coordination d'un métal de transition a été développée dans le groupe de Mirkin.^{65,66} Ce dernier a décrit en 2014 un cavitand constitué d'un motif calix[4]arène fonctionnalisé, dont la taille et la charge sont régulées par des ligands, permettant ainsi l'encapsulation de molécules invitées aromatiques (**Figure. I.8**).²⁴

Le motif calix[4]arène est bloqué dans sa conformation cône par la fonctionnalisation du bord inférieur par des chaînes alkyles. Le bord supérieur est, lui, lié par l'intermédiaire d'espaces de type phényle, à deux groupements thioéthyle de diphénylphosphine hémilabiles, coordonnés à un ion Pt(II) (issu du $[\text{Pt}(\text{Cl})_2]$). Sous cette forme (**Figure. I.8**), l'ion Pt(II) est dans une géométrie plan carré, avec les deux atomes de soufre en position *cis*. L'ajout

d'effecteurs (1 équivalent d'ions Cl^- ou 2 équivalents d'ions CN^-) à la forme **I** permet d'accéder à deux autres complexes de formes semi-ouverte et ouverte (**II** et **III**, respectivement), chacune des trois ayant des propriétés réceptrices spécifiques.

Afin de les déterminer, des titrages suivis par spectroscopie RMN ^1H en présence de molécules invitées aromatiques électro-déficientes (le cation *N*-méthylpyridinium et la pyridine N-oxyde neutre) ont été réalisés et complétés par l'analyse des structures cristallographiques obtenues. Ces études ont permis d'arriver aux conclusions suivantes :

Lorsque le complexe est sous la forme **I**, aucune encapsulation de molécule invitée n'est observée, le récepteur est dit fermé. Ceci peut s'expliquer par la petite taille de la cavité provoquée par la coordination bidente des deux ligands hémilabiles à l'ion Pt(II), rapprochant ainsi les groupes phényle des espaces et induisant une forte interaction π entre eux.

L'ajout au complexe **I** d'un ion chlorure, qui remplace un atome de soufre dans la sphère de coordination de l'ion Pt(II), provoque le passage à une conformation semi-ouverte **II**. L'espace libéré par le déplacement du thioéther est accessible sélectivement à l'invité neutre, le pyridine N-oxyde. Le complexe hôte-invité est stabilisé par les interactions π entre l'invité et le phényle fonctionnalisé avec le ligand thioéther non coordonné, et par l'interaction électrostatique entre l'oxygène chargé négativement de l'invité et l'ion Pt(II), chargé positivement de l'hôte. A l'inverse, la forte répulsion électrostatique du centre métallique avec le *N*-méthylpyridinium est responsable de l'absence d'inclusion de ce cation.

L'ajout de deux ligands cyanure au récepteur **I** ou **II** permet d'accéder au complexe **III** neutre, de conformation dite « ouverte ». Dans ce complexe, les atomes de phosphore liés au Pt(II) adoptent une conformation *trans*, en raison du fort effet *trans* des ligands cyanure. Ceci confère au récepteur une cavité élargie. Cette fois, l'invité encapsulé sélectivement est le cation *N*-méthylpyridinium, stabilisé par l'interaction π avec un des groupements phényle des espaces et par interaction cation– π avec la cavité du calix[4]arène.

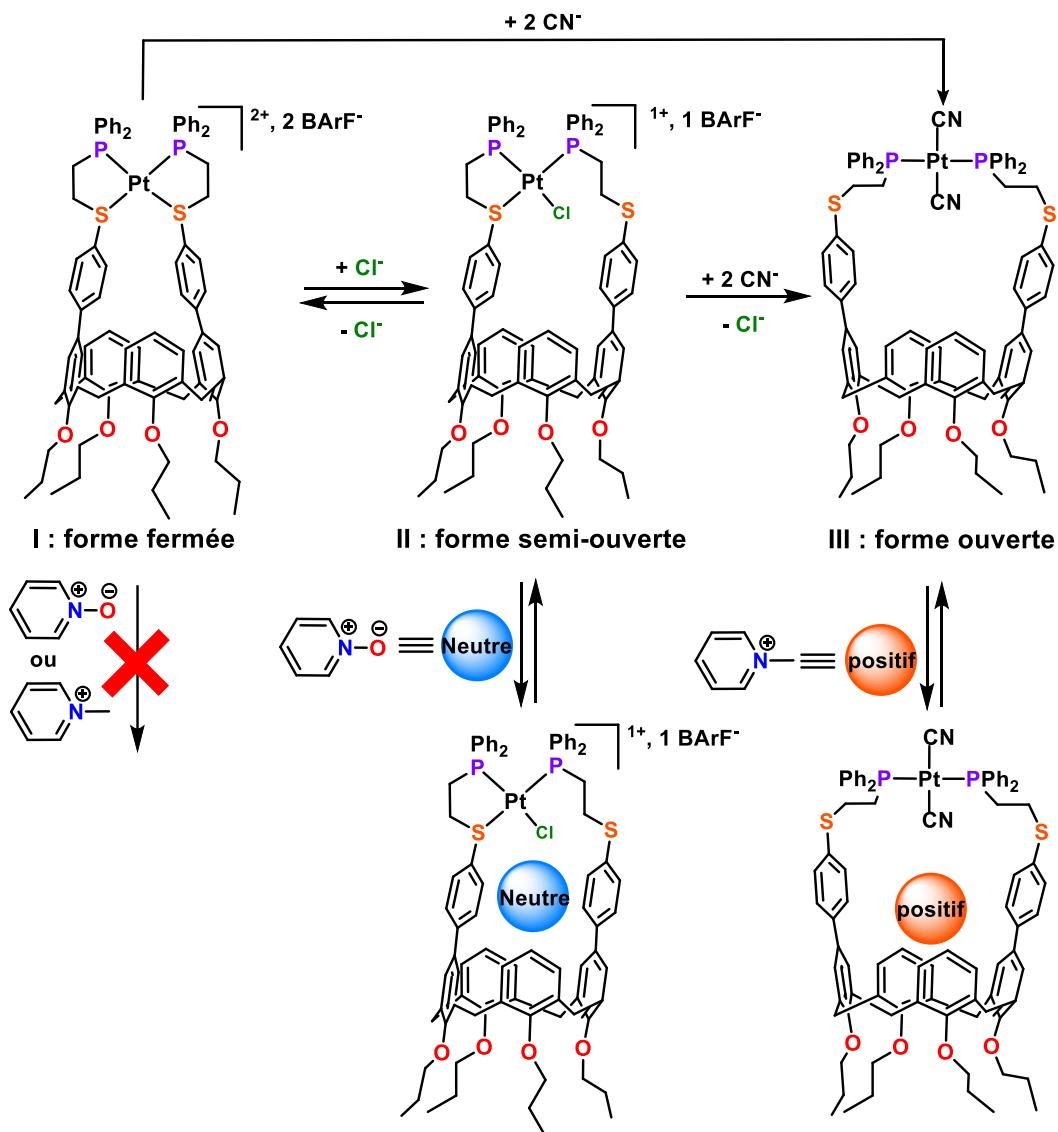


Figure I.8 : Les trois formes du récepteur allostérique du groupe de Mirkin.²⁴

Ce récepteur moléculaire voit ainsi ses propriétés d'encapsulation et sa sélectivité régulées par des ligands externes. Le passage réversible entre les formes I et II a été démontré, faisant de cet assemblage un récepteur allostérique.

III.3.3/ Cage covalente multisites développée au laboratoire

Les porphyrines sont des briques de base de choix dans l'élaboration des récepteurs supramoléculaires⁶⁷ et les cages moléculaires.^{68,69} Ces macrocycles tétra-pyrroliques jouent un rôle important dans certains processus biologiques tels que la photosynthèse et le transport de dioxygène. En plus de leurs propriétés photophysiques et redox très intéressantes, les porphyrines possèdent un système π conjugué étendu, constitué de 18 électrons π délocalisés, et capable d'interagir par des interactions π - π avec des molécules aromatiques. De plus, la présence d'un centre métallique permet la coordination de ligands.

Des cages porphyriniques covalentes ont été développées dans le groupe de V. Heitz.^{70,71} Ces cages sont ainsi dotées de porphyrines de zinc(II), en tant que sites de reconnaissance de molécules invitées. Ces deux porphyrines sont reliées par des anses flexibles contenant des ligands 1,2,3-triazoles qui permettent par coordination à un ion métallique de contrôler la taille de la cavité. Ainsi, le passage d'une conformation dite aplatie à une conformation ouverte s'effectue par ajout de quatre équivalents d'ions argent(I).^{70,71} Ce processus est réversible par ajout d'ions chlorure (**Figure I.9a**).

Des études d'encapsulation de molécules invitées dans la cavité de la cage ont été réalisées.⁷² Elles ont montré que la cage se comportait comme un récepteur allostérique pour le N,N'-dibutyl-1,4,5,8-naphtalène diimide (DBNDI), molécule aromatique électro-déficiente et la pyrazine, un ligand ditopique. En effet ces molécules ne sont encapsulées que lorsque les ions Ag(I) se lient aux triazoles qui jouent ainsi le rôle de sites allostériques. Les constantes d'association des complexes formés avec les molécules invitées DBNDI et la pyrazine et la $[\text{Ag}_4\mathbf{C}](\text{BArF})_4$ à anses courtes ($n=1$) à 298 K sont $95 \pm 20 \text{ M}^{-1}$ et $(4,47 \pm 0.02) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ dans le CD_2Cl_2 et le dichlorométhane respectivement.

Les propriétés photo-physiques du complexe formé par la cage ($n = 2$) en présence de quatre équivalents de triflate d'argent en présence de DBNDI ont également été étudiées (**Figure I.9b**).⁷³ Lorsque ce complexe est irradié, un transfert d'électron photoinduit se produit entre une porphyrine de zinc (II) vers le DBNDI, se traduisant par une extinction de l'émission des porphyrines. En l'absence d'ions Ag(I), la luminescence de la cage **C** n'est pas piégée par addition du DBNDI puisqu'aucun changement notable des spectres d'absorption ou d'émission n'est observé. L'extinction de luminescence observé témoigne ainsi de l'encapsulation allostérique du DBNDI par la cage $[\text{Ag}_4\mathbf{D}](\text{OTf})_4$.

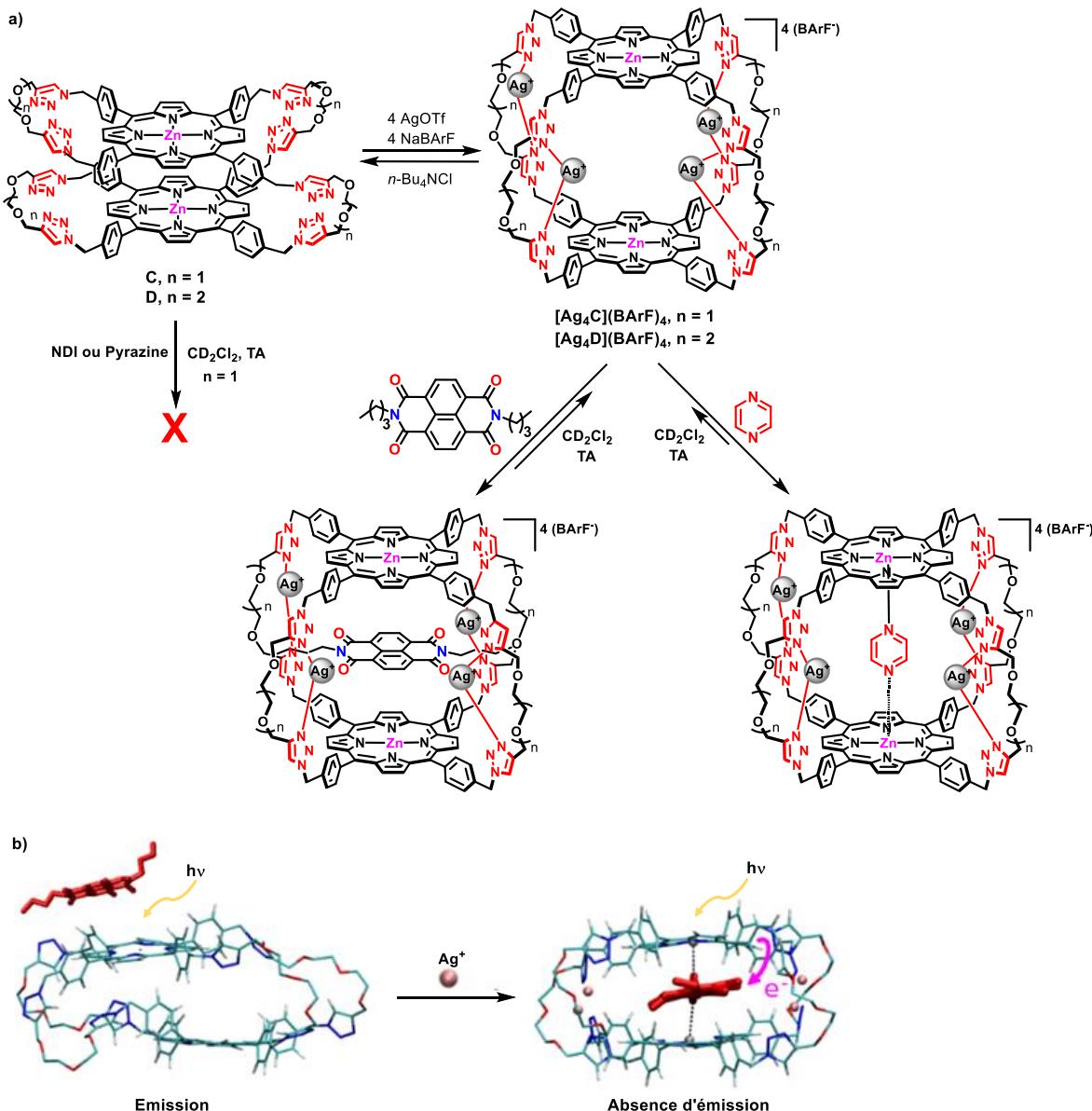


Figure I.9 : a) Contrôle de l'ouverture/fermeture des cages **C** et **D** par un stimulus chimique et de l'encapsulation allostérique du DBNDI et de la pyrazine par ces deux cages, b) Contrôle des propriétés photo-physiques du complexe formé par la cage $[\text{Ag}_4\text{D}](\text{OTf})_4$ et le DBNDI par un stimulus lumineux.⁷³ avec l'autorisation de Wiley-VCH.

Au-delà de leurs propriétés de reconnaissance, les macrocycles, cryptands et certains types de cages moléculaires ont également été introduits comme constituants dans la conception d'architectures moléculaires entrelacées. Ces entités sont connues sous le nom de molécules imbriquées mécaniquement (MIM).

IV/ Molécules imbriquées mécaniquement

La liaison mécanique est définie comme étant un enchevêtrement spatial de molécules dont la séparation n'est possible qu'en rompant une liaison covalente.⁷⁴ Les molécules entrelacées sont des entités formées de deux ou plusieurs composants liés mécaniquement. Les caténanes et les rotaxanes sont les archétypes de telles MIM.⁷⁵ Les caténanes sont composés de deux ou plusieurs anneaux entrelacés. La forme la plus simple de rotaxanes est le [2]rotaxane, il s'agit d'un composant macrocyclique traversé par un axe linéaire, la dissociation de ces deux constituants étant empêchée par des unités volumineuses aux extrémités de l'axe, appelées bouchons moléculaires (**Figure I.10**). La nomenclature employée avec ces systèmes consiste à mettre entre crochets le nombre de sous-unités (fils, macrocycles) avant le nom du composé.⁷⁶

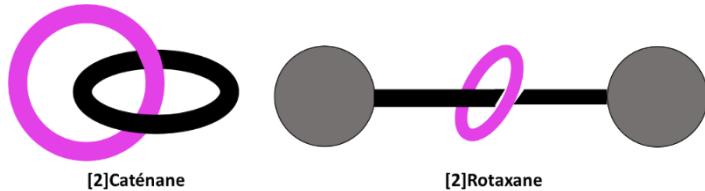


Figure I.10 : Représentation schématique d'un [2]caténane et d'un [2]rotaxane.

IV.1/ Les rotaxanes

Dans les années soixante ont été décrites les premières synthèses de molécules à topologie non triviale.⁷⁷⁻⁷⁸ Les chimistes de synthèse se sont intéressés au développement de stratégies efficaces pour la préparation de MIM.

En 1967, I. T. Harrison et S. Harrison ont publié pour la première fois la synthèse d'un [2]rotaxane. Leur stratégie reposait sur une approche statistique.⁷⁸ Le [2]rotaxane a été synthétisé par passage répété (70 fois) sur une colonne contenant une résine greffée à un macrocycle, d'un mélange de décane-1,10-diol et de chlorure de trityle en présence de pyridine (**Figure I.11**). Le [2]rotaxane a été obtenu avec un rendement de 6 % après clivage de la résine et purification.

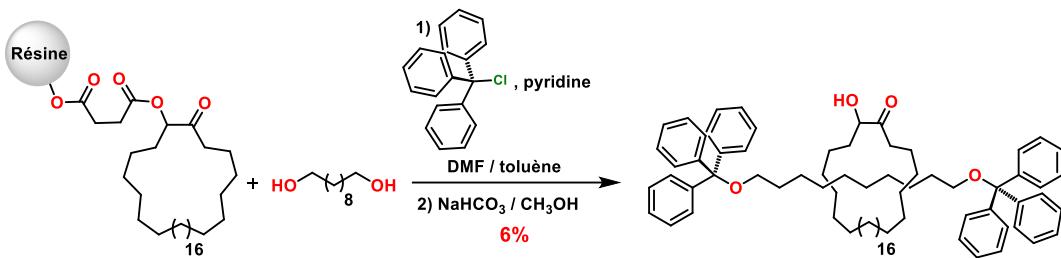


Figure I.11 : Première synthèse d'un [2]rotaxane publiée par I. T. Harrison et S. Harrison.⁷⁸

Les MIM ont ensuite connu un essor considérable ces quatre dernières décennies grâce aux méthodes de synthèse qui les ont rendues accessibles à l'échelle du gramme. En effet, en 1983 C. O. Dietrich-Buchecker et J.-P. Sauvage ont développé une nouvelle méthode basée sur l'effet de matrice de l'ion cuivre(I) pour l'élaboration d'un métallo-[2]caténane avec un rendement nettement amélioré de 42%.⁷⁹ Cette méthode a marqué un tournant dans le développement du domaine des MIM, et des rotaxanes en particulier. En raison du nombre important de publications dans ce domaine, ce chapitre ne saurait être exhaustif et les articles cités sont choisis pour leur intérêt historique ou en relation avec le projet de thèse.

La synthèse de rotaxanes a également connu un large succès grâce à l'utilisation d'interactions π,⁸⁰ des liaisons hydrogène,⁸¹ la coordination à des métaux,^{82,83} les effets hydrophobes⁸⁴... Les interactions intermoléculaires se font entre l'anneau et l'axe moléculaire fonctionnalisé avec un site d'interaction permettant la stabilisation et la préorganisation de l'entrelacs. Diverses stratégies de synthèse basées sur ce principe ont été élaborées pour la formation de rotaxanes.⁸⁵ Les stratégies discutées se restreindront à celles permettant la formation de [2]rotaxanes (**Figure I.12**).⁸⁵

La première approche appelée « enfilage et bouchonnage » consiste en la formation préalable d'un [2]pseudorotaxane, issu de l'enfilage de l'axe à travers l'anneau. Des bouchons moléculaires sont ensuite fixés aux extrémités de l'axe pour empêcher la dissociation de l'entrelacs.⁸⁶ La deuxième méthode est similaire, car l'intermédiaire formé est un [2]semirotaxane constitué de l'anneau préorganisé autour d'un axe bouchonné à une extrémité. La formation du [2]rotaxane correspondant s'effectue par ajout du deuxième bouchon à l'autre extrémité.⁸⁷ Cette méthode a l'avantage de permettre l'accès à des rotaxanes non symétriques. La troisième stratégie, par fermeture de cycle, repose sur l'interaction d'une molécule non cyclisée avec un haltère moléculaire, c'est-à-dire un axe bouchonné à chaque extrémité. Le [2]rotaxane est obtenu après formation de l'anneau.^{88,89} La quatrième approche

nommée « glissement » fait réagir l'anneau et un haltère préalablement formé, elle repose sur la capacité de l'anneau à passer la barrière énergétique imposée par les bouchons de l'haltère dans des conditions expérimentales contrôlées, à température élevée.⁹⁰ La dernière stratégie appelée « effet de matrice active » fut introduite d'une part par le groupe de Leigh⁹¹⁻⁹³ et d'autre part, par celui de Saito.⁹⁴ Le métal utilisé joue à la fois le rôle de template en se liant à l'anneau et aux deux précurseurs de l'axe et le rôle de catalyseur de la réaction de formation du [2]rotaxane.

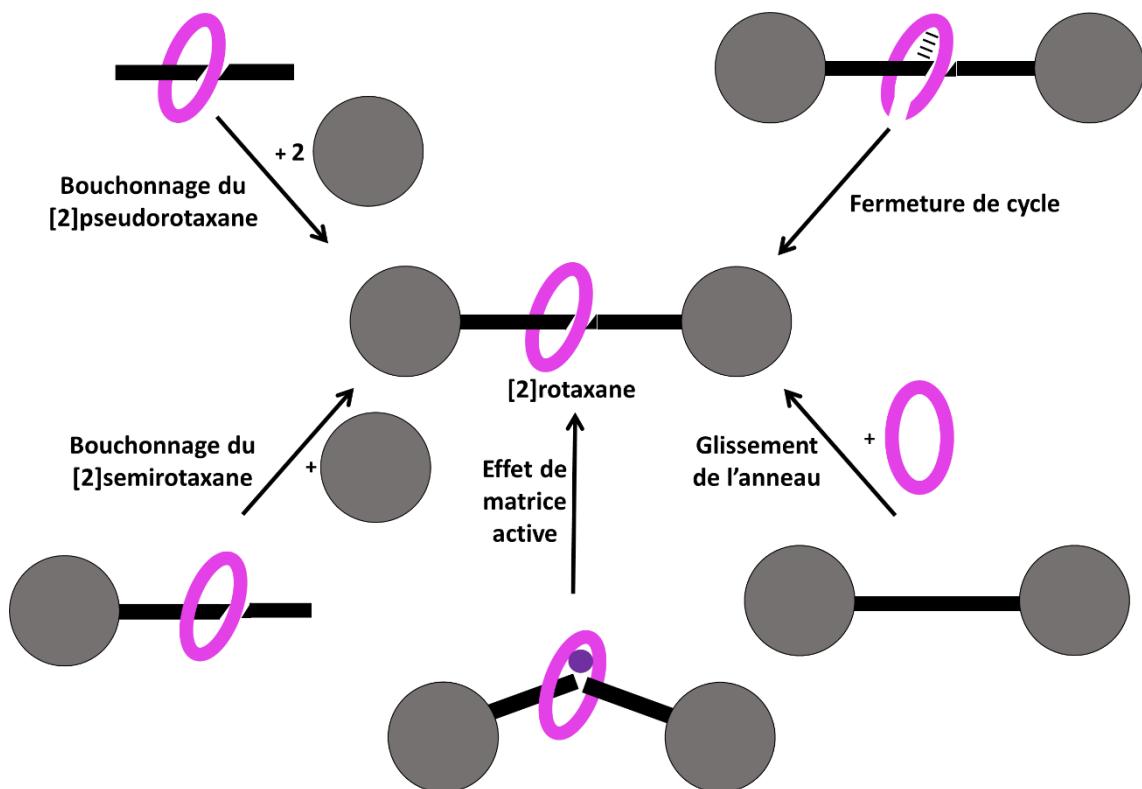


Figure I.12 : Exemples de stratégies utilisées pour la formation de [2]rotaxanes.

Les progrès réalisés dans la synthèse des rotaxanes et le contrôle possible du mouvement de leurs composants a donné lieu à diverses applications, dans le domaine de la catalyse,⁹⁵⁻⁹⁷ des matériaux⁹⁸ et des machines moléculaires. Dans ce dernier, on peut citer les moteurs moléculaires,⁹⁹ les cliquets moléculaires,¹⁰⁰ les ascenseurs,¹⁰¹ ... Les travaux pionniers des lauréats récompensés par le prix Nobel de chimie en 2016, Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart et Ben L. Feringa, ont été déterminants pour les avancées dans le domaine des machines moléculaires.^{76,102,103}

La partie suivante se divise en deux sous-parties. Dans la première seront détaillés deux exemples de rotaxanes dont les anneaux sont des cages moléculaires. La deuxième partie

s'intéressera à quelques exemples de MIM utilisant une transition allostérique pour le contrôle de certaines de leurs propriétés.

IV.2/ Rotaxanes incorporant une cage moléculaire

L'utilisation d'une cage moléculaire à la place d'un macrocycle classique dans la formation de rotaxanes a ses avantages. En effet, le passage d'une cavité bidimensionnelle à une cavité tridimensionnelle augmente le nombre d'interactions possibles de l'espèce creuse avec l'axe, induisant ainsi une préorganisation accrue du système.^{104–109} De nombreux (poly)rotaxanes avec des cyclodextrines,¹¹⁰ cucurbituriles¹¹¹ et calixarènes,¹¹² ont été décrits. Seuls les quelques exemples reposant sur un choix judicieux des constituants permettant d'apporter de nouvelles fonctionnalités seront détaillés ici.

IV.2.1/ Catalyseur processif artificiel du groupe de R. J. M. Nolte

Le groupe de Nolte a formé un [2]pseudorotaxane (**Figure I.13b**) en enfilant un axe polybutadiène dans la cavité d'une cage moléculaire covalente composée d'un motif glycolorile en forme de U lié à une porphyrine de manganèse(III) (**Figure I.13a**).⁹⁷ Les porphyrines de Mn(III) sont utilisées en catalyse d'oxydation d'alcènes, en présence d'oxydants comme l'ion hypochlorite. La présence d'un ligand axial encombré, la *tert*-butyl pyridine (*t*BuPy), sur la face extérieure de la porphyrine de manganèse(III) dans la cage de la figure I.13a, évite la formation de dimères μ -oxo et la désactivation du catalyseur. Ainsi, la réaction d'époxydation des alcènes testés (α -pinène, *cis*- ou *trans*-stilbène) a lieu à l'intérieur de la cavité.¹¹³

La même approche appliquée à un axe polybutadiène aboutit à la formation du [2]pseudorotaxane correspondant (**Figure I.13b**).⁹⁷ La cage joue le rôle de catalyseur processif artificiel et l'iodosylbenzène est utilisé comme donneur d'atome d'oxygène. Dans cet assemblage, la cage est capable d'oxyder en époxyde plusieurs fonctions alcènes se trouvant sur la même chaîne sans dissociation du complexe hôte-invité, mimant ainsi le caractère processif de certaines enzymes. Néanmoins, la conversion du polybutadiène en polyépoxyde est 2,2 fois plus lente qu'avec la tétraméthoxyporphyrine de Mn(III), en raison de l'encombrement stérique supérieur dans ce cas précis de catalyse supramoléculaire. Par ailleurs, la conversion des fonctions alcènes n'est pas nécessairement séquentielle, elle a

plutôt lieu de façon aléatoire, la cage se déplaçant dans les deux sens le long de la chaîne polymérique, comme illustré (**Figure I.13b**).

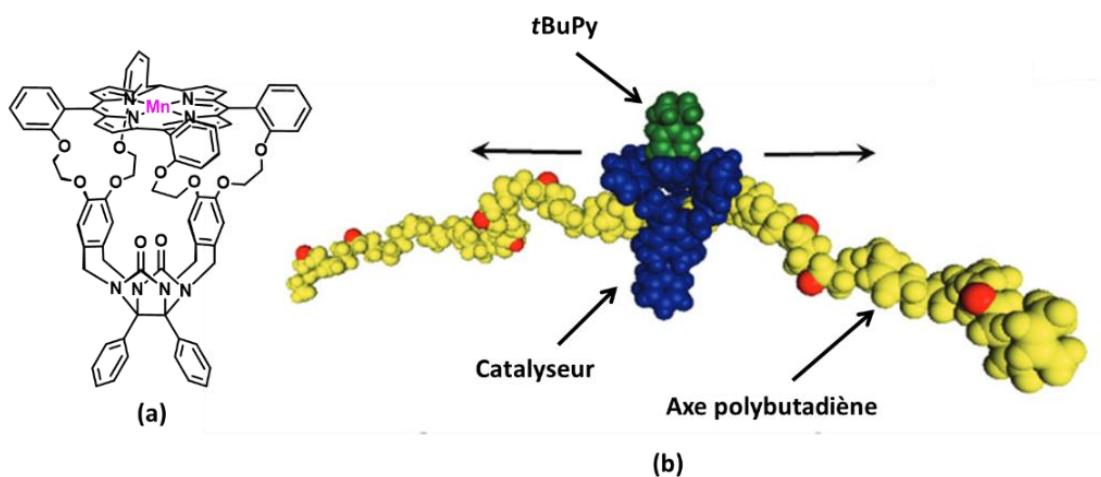


Figure I.13 : (a) Cage moléculaire du groupe de J. M. Nolte ;¹¹³ (b) Représentation schématique de l'époxydation du polybutadiène du [2]pseudorotaxane dont la cage moléculaire sert de catalyseur. Schéma adapté de la réf.¹¹⁴ avec l'autorisation de la Royal Society of Chemistry.

IV.2.2/ Muscle moléculaire artificiel développé par le groupe de Chiu

Les machines moléculaires naturelles accomplissent des tâches importantes et essentielles pour la survie de cellules dans les milieux biologiques. Dans les tissus musculaires par exemple, les machines responsables des mouvements des muscles sont les protéines myosine et actine qui sont des filaments protéïniques enchevêtrés.^{115–117}

Des équipes de recherche se sont intéressées à la reproduction de ce mouvement à l'échelle moléculaire.^{118–124} Notamment, le groupe de Chiu a conçu un [2]rotaxane incorporant une cage moléculaire et se comportant comme muscle moléculaire artificiel (**Figure I.14**).¹²¹ L'axe est constitué de deux groupements pyridinium et deux ammonium secondaires jouant les rôles de sites d'interaction de la cage moléculaire. La cage, quant à elle, se compose de deux unités trypticène reliées à deux éther-couronnes dibenzo-24-couronne-8 (DB24C8). Initialement, les éther-couronnes interagissent fortement avec les groupements ammonium de l'axe, le [2]rotaxane se trouve dans une forme étirée. Ce résultat est confirmé par la structure cristallographique obtenue. L'ajout d'ions fluorure sous la forme de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF), provoque le passage des éther-couronnes de la cage sur les stations pyridinium, l'axe est ainsi comprimé. Les ions fluorure provoquent la rupture des liaisons hydrogène qui existaient entre les atomes d'oxygène des anses et les stations

ammonium. Les études par dynamique moléculaire indiquent une diminution de la distance de l'axe dans sa forme contractée d'environ 36%. Cette valeur est bien supérieure à celle calculée pour le muscle humain qui est de 27%. Ce processus est réversible par ajout d'ions calcium qui provoquent la précipitation de CaF_2 .

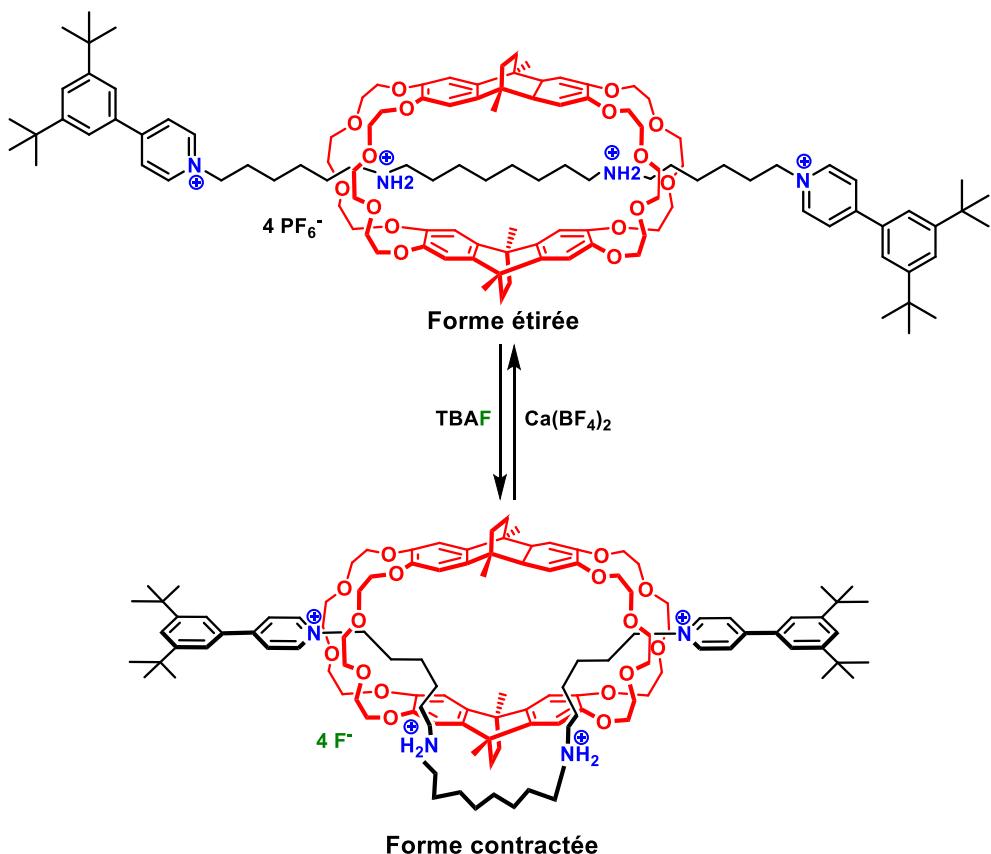


Figure I.14 : Représentation schématique du muscle moléculaire artificiel du groupe de Chiu.¹²¹

IV.3/ Entrelacs moléculaires utilisant une transition allostérique

Le contrôle allostérique de la synthèse et du mouvement des sous-unités de MIM présente l'avantage de ne pas altérer les sites d'interaction, en dehors des sites de fixation de l'effecteur. Ainsi, les fonctions de la MIM sont préservées. De fait, certaines MIM allostériques ont été développées, néanmoins, un faible nombre d'exemples décrits dans la littérature concerne des rotaxanes allostériques,^{125–136} certains exemples seront discutés ci-dessous.

IV.3.1/ Navette moléculaire du groupe de D. Leigh

Le groupe de D. Leigh a conçu un [2]rotaxane jouant le rôle de navette moléculaire dont le mouvement de l'anneau est contrôlé de manière allostérique.^{125,135} Cette navette (**Figure I.15**) est constituée d'un macrocycle doté de deux groupements isophtalamide, donneurs de

liaisons hydrogène, enfilé sur une chaîne alkyle fonctionnalisée par deux stations acceptrices de liaisons hydrogène, un site succinamide (en vert **Figure I.15**) et un amide ester succinique (en orange **Figure I.15**). L'axe se termine par un groupe tridente de type *bis*-(2-picoly)amide (BPA) et un groupe diphenylacétyle servant de bouchons moléculaires

Dans le [2]rotaxane, en l'absence d'effecteur, le macrocycle se fixe sélectivement à la station succinamide, l'amide étant meilleur accepteur de liaison hydrogène que l'ester. Lorsqu'un ion Cd(II) est ajouté, celui-ci se lie au bouchon BPA après rotation des groupements pyridyle, induisant une gêne stérique au niveau du macrocycle, ce qui génère sa translation d'environ 1,5 nm vers la station amide ester succinique. Un traitement au cyanure de sodium permet de décoordiner l'ion Cd(II) du bouchon BPA et provoque le retour du macrocycle sur la station succinamide. La position du macrocycle est donc régie par contrôle allostérique.

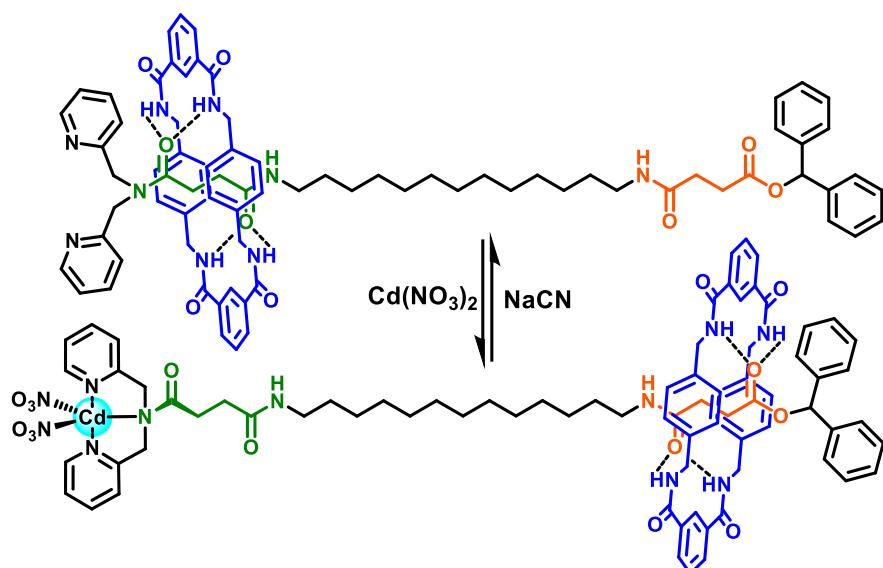


Figure I.15 : [2]rotaxane jouant le rôle de navette moléculaire du groupe de D. Leigh.¹²⁵

IV.3.2/ Récepteur commutable du groupe de J.-P. Sauvage

Un récepteur moléculaire commutable sous la forme d'un [4]rotaxane cyclique a été élaboré dans le groupe de J.-P. Sauvage (**Figure I.16**).^{126,136} L'ajout ou le retrait d'ions cuivre(I) permet une réorganisation nanomécanique réversible. En effet, la coordination d'ions cuivre(I) au niveau des ligands phénanthroline des macrobicycles rigides (menottes) et aux stations bipyridyle de l'axe préorganise les deux porphyrines de zinc au centre des menottes en position coplanaire idéale pour l'encapsulation d'une molécule invitée entre ces deux unités. Ainsi, des ligands ditopiques, tels que le DABCO et le 1,4-diaminobutane, sont coordonnés aux métalloporphyrines de ce système. L'ajout de cyanure de potassium génère le rotaxane dépourvu d'ions cuivre(I) et l'effondrement de la structure de ce système du fait de la

coordination d'un ligand triazole de l'axe en position axiale d'une porphyrine de zinc d'un bis-anneau. Dans cette conformation, l'édifice supramoléculaire perd ses propriétés de récepteur pour ces molécules invitées.

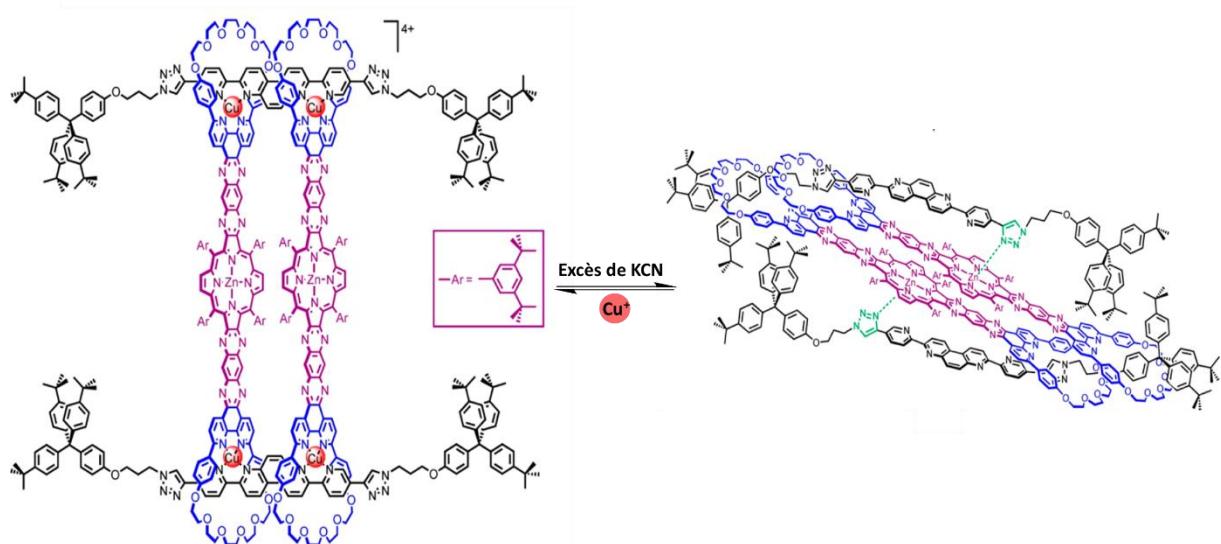


Figure I.16 : Récepteur moléculaire du groupe de Sauvage.^{126,136} Schéma adapté de la réf.¹⁹ avec l'autorisation de l'ACS.

IV.3.3/ Formation d'un [2]rotaxane grâce à la formation d'un macrocycle par contrôle allostérique

Le groupe de T. Nabeshima a développé la synthèse d'un [2]rotaxane par formation de cycle en une seule étape à partir de l'haltère et d'un pseudo-macrocycle, grâce à la labilité d'ions Cu(I). Le pseudo-macrocycle allostérique est considéré comme un récepteur d'anion (Figure I.17).¹²⁹ Le pseudo-macrocycle est constitué de trois sites de reconnaissance d'anions, à savoir, un groupement thiourée fonctionnalisé de part et d'autre par deux groupements urée et de deux ligands bipyridines terminaux. Ces derniers complexent l'ion cuivre (I) après ajout d'un équivalent de $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6^-$ ce qui permet de former le pseudo-macrocycle $[\mathbf{1}.\text{Cu}]^+$. Les propriétés réceptrices du pseudo-macrocycle $[\mathbf{1}.\text{Cu}]^+$ pour l'anion diester phosphate ($3,5\text{-di-}t\text{BuC}_6\text{H}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-$) sont bien plus favorables que celle du ligand **1**, avec des constantes d'association ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}/\text{DMSO-d}_6 = 15/1/4$ (v/v/v) à 298 K) de 5580 M^{-1} et 360 M^{-1} respectivement. Ce résultat peut s'expliquer d'une part, par des liaisons hydrogène renforcées entre les anions et unités thiourée grâce la préorganisation du macrocycle par l'ion Cu(I), et d'une autre part, par les interactions électrostatiques entre les anions et le complexe chargé positivement. Ceci est un effet allostérique positif.

A la suite de ces résultats, un [2]rotaxane a été formé à partir du récepteur $[1.\text{Cu}]^+$ et d'un haltère moléculaire fonctionnalisé avec une station anionique phosphate par un mécanisme d'ouverture/fermeture du pseudomacrocycle (Figure I.17). La formation du [2]rotaxane est favorisée par la coordination cinétiquement labile entre **1** et Cu^+ et thermodynamiquement stable.

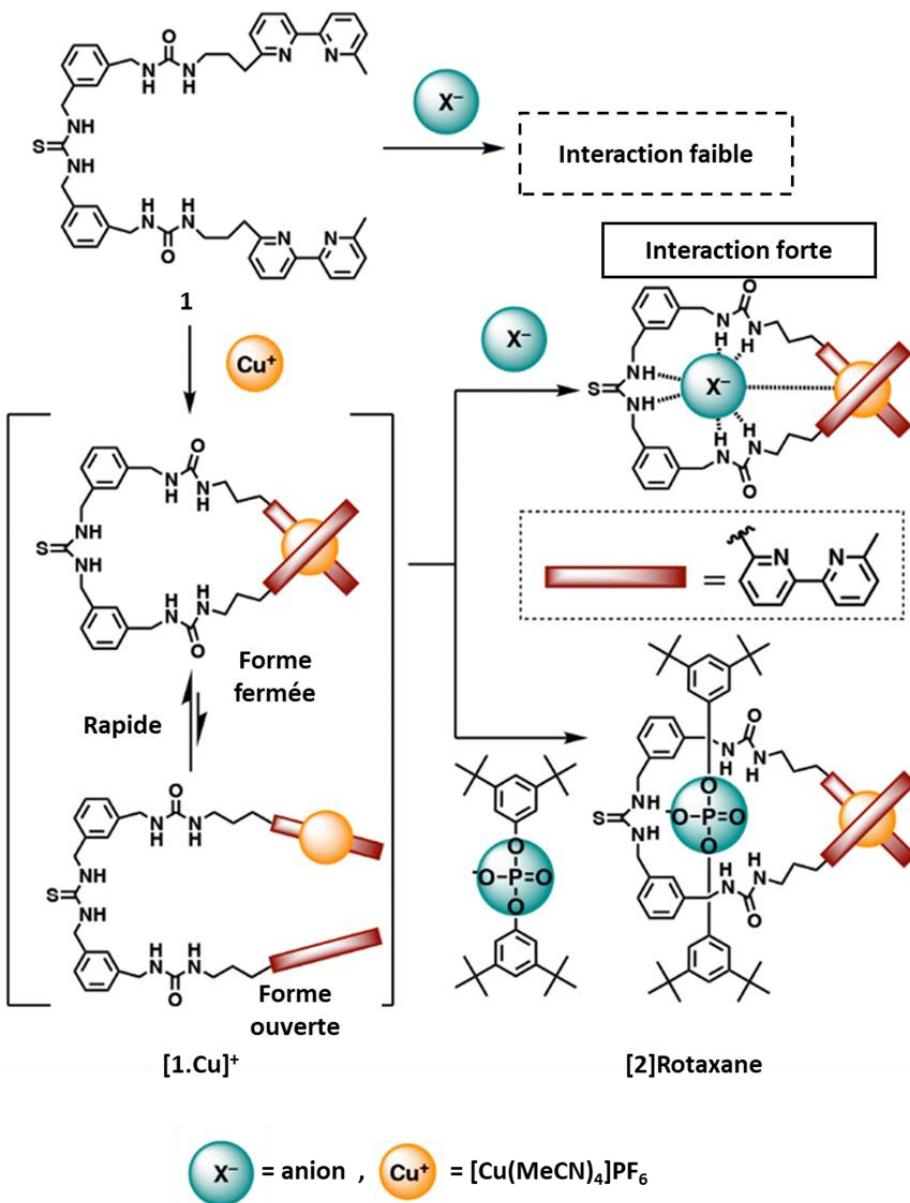


Figure I.17 : [2]rotaxane développé dans le groupe de T. Nabeshima. Schéma adapté de la réf.¹²⁹ avec l'autorisation de la RCS.

IV.3.4/ Contrôle allostérique négatif d'un [2]rotaxane

Le groupe de M. Schmittel a beaucoup mis à profit les propriétés de coordination des ions Cu^+ , mais a également exploité celle des ions $\text{Ag}(\text{I})$. Dans l'exemple ci-dessous, un effet allostérique négatif consistant en l'inhibition des propriétés dynamiques et de l'activité

catalytique d'une navette moléculaire a été observé.¹³¹ Le [2]rotaxane est constitué d'un haltère moléculaire comprenant deux stations triazole séparées par un benzaldéhyde central. L'anneau fonctionnalisé par un ligand pyridine est stabilisé par coordination d'un ion Ag(I) sur l'une ou l'autre des deux stations triazole (**Figure I.18**). Les études RMN ¹H attestent du mouvement d'échange du macrocycle lié à l'ion Ag(I) entre les deux stations à température ambiante. La formation d'une imine par réaction de la 4-méthoxyaniline sur la fonction aldéhyde de l'axe du [2]rotaxane crée une barrière stérique qui empêche le mouvement de translation du macrocycle entre les deux stations triazoles. L'activité catalytique de l'ion Ag(I) dans une réaction de 6-endocyclisation du substrat **A** en isoquinoline *N*-oxyde **B** (**Figure I.18**) a été testée en présence et en l'absence de l'imine centrale, avec 2 mol% de [2]rotaxane. Après 1,5 h de réaction dans CD₂Cl₂ à température ambiante, la conversion est nulle dans le premier cas, tandis que 35 % de produit **B** s'est formé, dans le deuxième cas. Différentes études ont montré que l'espèce active correspond à celle où l'ion Ag(I) est coordonné à une station triazole, mais pas à la pyridine du macrocycle, pouvant ainsi jouer son rôle de catalyseur. La 4-méthoxyaniline joue ici le rôle d'effecteur dans le contrôle allostérique à la fois du mouvement de la navette moléculaire dégénérée et de l'activité catalytique du[2]rotaxane.

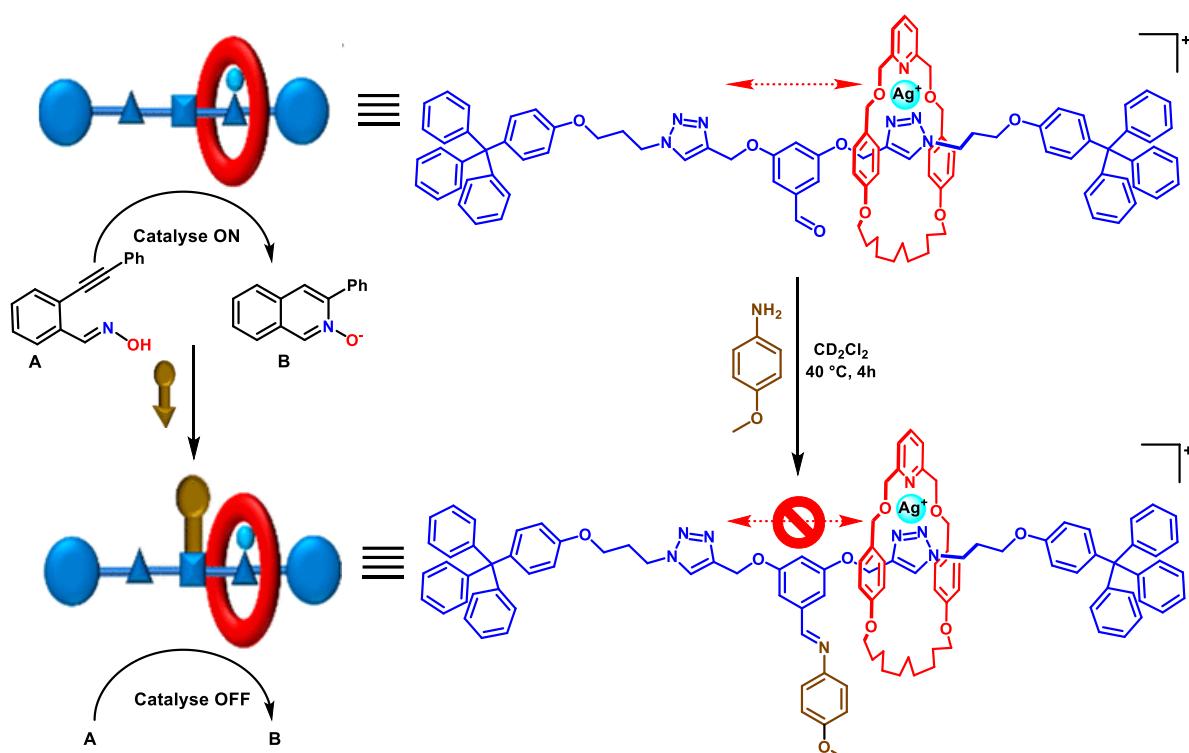


Figure I.18 : Principe de la régulation allostérique de la navette moléculaire du groupe de M. Schmittel. Adaptée de la réf.¹³¹ avec l'autorisation de l'ACS.

IV.3.5/ [2]Semirotaxane développé dans l'équipe

Le potentiel des ions Ag(I) d'agir comme effecteur a été exploité pour l'ouverture de la cage moléculaire **C** précédemment décrite (Partie II.3.3) et la formation d'un [2]semirotaxane. Ce travail a été initié dans l'équipe dans le cadre de la thèse de Ryan Djemili.¹³⁷ Le [2]semirotaxane élaboré se compose de la cage moléculaire $[Ag_4C](BArF)_4$ et d'un axe moléculaire monobouchonné contenant comme station une unité pyrazine (Figure I.19). La pyrazine, comme mentionné auparavant (Partie II.3.3), n'est coordonnée au sein de la cage qu'en présence des ions Ag(I), et ceci avec une forte constante de complexation. Ainsi, sans ions Ag(I), le mélange équimolaire de cage **C** et d'axe monobouchonné ne conduit pas à la formation de [2]semirotaxane. En revanche, l'enfilage de l'axe mono-bouchonné est contrôlé de manière allostérique par l'ouverture de la cage par quatre équivalents d'ions Ag(I).¹³⁸ La décoordination des ions Ag(I) par ajout de $(nBu)_4NCl$ provoque le désassemblage de l'entrelacs. Une réaction de bouchonnage de l'axe du [2]semirotaxane pour tenter de former le [2]rotaxane correspondant a été réalisée. Néanmoins, cette étape de fixation d'un deuxième bouchon par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire azoture-alcyne n'a pas abouti à la formation du [2]rotaxane désiré. Pour expliquer cela, l'hypothèse d'un encombrement trop important au niveau des fonctions réactives a été émise.

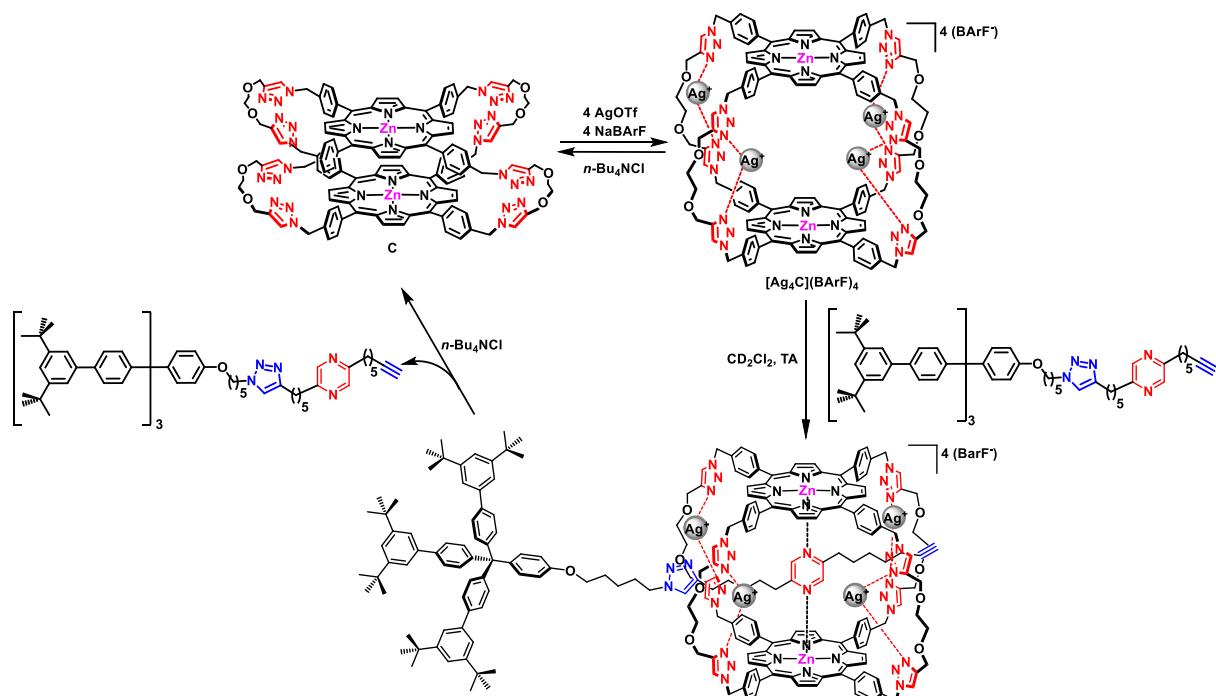


Figure I.19 : Contrôle allostérique de la formation d'un [2]semirotaxane.

V/ Projet de thèse

L'utilisation de l'allostéries pour contrôler la formation de MIM ou le mouvement des molécules les constituant est encore peu explorée à ce jour. Elle peut également entraîner la modulation des propriétés des molécules entrelacées. Le but de mon travail de thèse a été de synthétiser et de contrôler les propriétés de [2]rotaxanes par des effecteurs moléculaires en utilisant les sites allostériques de la cage moléculaire **C** (**Figure I.19**).

La stratégie envisagée pour accéder aux [2]rotaxanes ciblés consiste en : (a) l'ouverture de la cage moléculaire avec quatre équivalents d'ions Ag(I) ou Na⁺, (b) la formation du [2]semirotaxane par enfilage d'un axe mono-bouchonné fonctionnalisé par un site d'interaction, (c) la fixation du deuxième bouchon moléculaire (**Figure I.20.a-c**). D'autre part, le contrôle de la position de la cage **C** sera étudié par coordination/décoordination des ions Ag(I)/Na⁺ (**Figure I.20d**).

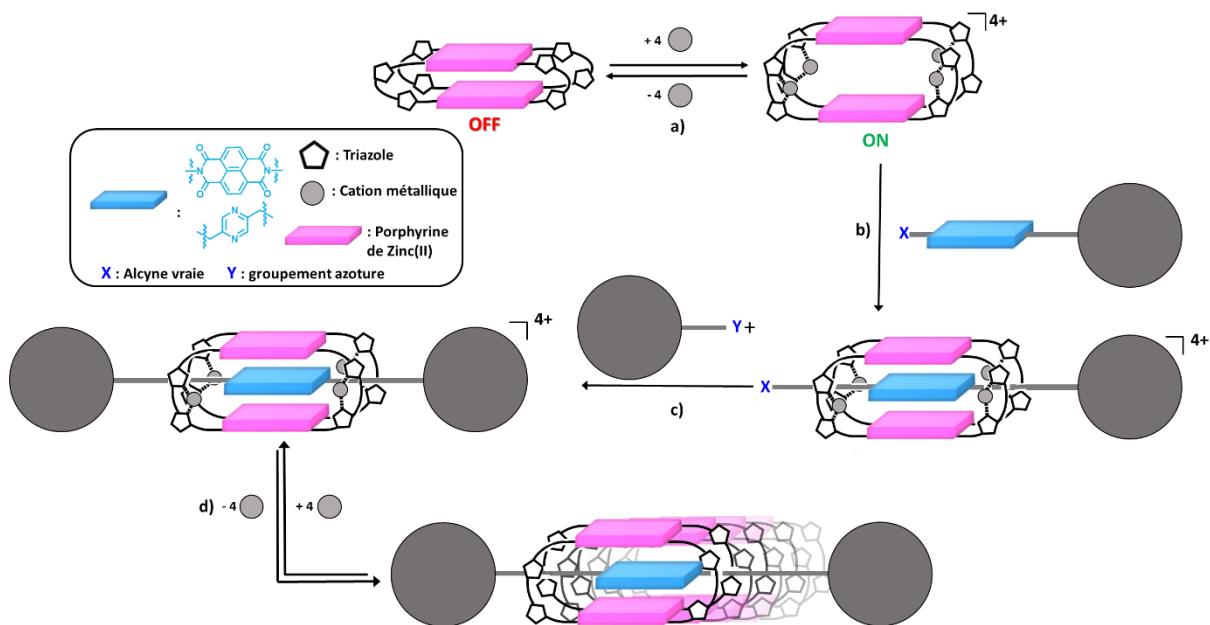


Figure I.20 : Représentation schématique du contrôle allostérique de la synthèse et des propriétés d'un [2]rotaxane.

La première partie de mon travail décrit la synthèse d'un [2]rotaxane dont la station moléculaire est un motif naphtalène diimide (NDI). En effet, le choix s'est porté sur la station NDI car la distance N—N de 7 Å dans cette molécule aromatique électro-déficiente permet d'éloigner les fonctions alcynes de la cage ouverte aux ions Ag(I) et de réduire l'encombrement stérique lors de la formation du [2]rotaxane cible. La synthèse et la caractérisation des précurseurs de cet entrelacs seront décrivées.

Dans la seconde partie, la synthèse et la caractérisation de [2]rotaxanes dont l'axe est fonctionnalisé par une pyrazine reliée à de longues chaînes alkyles sera discutée. En plus de l'utilisation des ions Ag(I), l'utilisation des ions Na⁺ comme nouveau stimulus chimique pour l'ouverture de la cage **C**, et sa caractérisation sera étudiée. Enfin, La mise en mouvement de la cage **C** suite à la décoordination des ions Ag(I) ou Na⁺ dans les [2]rotaxanes synthétisés sera discutée.

Chapitre II : Contrôle allostérique de la formation d'un [2]semirotaxane incorporant une station naphtalène diimide.

I/ Introduction

Ce chapitre de thèse s'intéresse à la formation du [2]rotaxane **R1** constitué de la cage moléculaire **[Ag₄C](BArF)₄** et d'un haltère composé d'un motif NDI comme station moléculaire, de deux ligands triazoles et de bouchons volumineux **B** (**Figure II.1**).

En effet, le NDI est une molécule plane à caractère π -accepteur. Les études réalisées précédemment dans le groupe ont montré son interaction avec les porphyrines de zinc de la cage lorsque cette dernière est en conformation ouverte.⁷² La constante d'association du complexe hôte-invité composée de la cage **[Ag₄C](BArF)₄** et du DBNDI est de $K_{ass} = (95 \pm 20)$ M⁻¹ dans le dichlorométhane deutéré à 298 K.

Comme décrit dans la partie IV.3.4 de l'introduction., la formation du [2]rotaxane **R1** a été envisagée en deux étapes (**Figure II.1**). La première implique la formation du [2]semirotaxane **S1** par enfilage de l'axe monobouchonné **A1** (**Figure II.1**) dans la cage **[Ag₄C](BArF)₄**. La deuxième étape consiste en la formation du [2]rotaxane **R1** par bouchonnage du [2]semirotaxane **S1**. Pour cette dernière étape, le choix s'est porté sur une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire azoture-alcyne catalysée par l'ion cuivre(I) (CuAAC) qui se fait dans des conditions douces et avec des rendements élevés. En effet, la réaction « CuAAC » est couramment utilisée dans la synthèse d'assemblages supramoléculaires entrelacés.¹³⁹ L'utilisation du NDI comme site d'interaction avec la cage présente l'avantage d'éloigner le centre de la cage moléculaire **[Ag₄C](BArF)₄** de la fonction alcyne réactive de l'axe monobouchonné **A1**. En effet, la distance N—N étant de 7 Å dans le NDI, la distance entre le centre de la station et la triple liaison terminale de **A1** peut être évaluée à 9,8 Å, d'après les modèles CPK. Cette distance est supérieure à la moitié (8,5 Å) de la distance entre deux ions Ag(I) de la plus grande fenêtre de la cage en conformation ouverte, et ceci devrait favoriser le succès de l'étape de formation du [2]rotaxane **R1** cible.

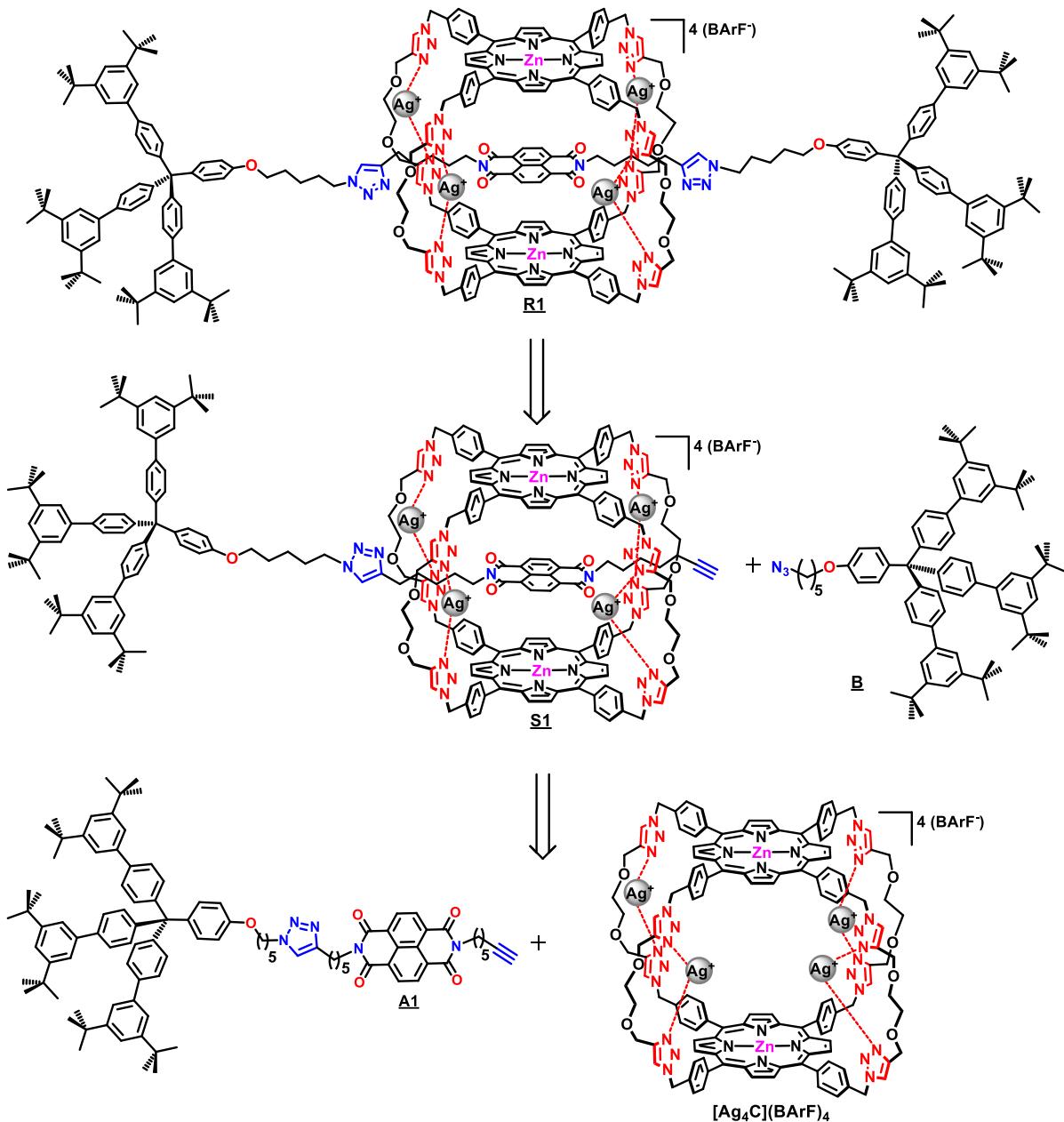


Figure II.1 : Schéma représentant la rétrosynthèse du [2]rotaxane **R1** cible.

La suite de ce chapitre se divise en trois parties, la première aborde la synthèse des différents précurseurs de l'axe mono-bouchonné **A1** et l'ouverture de la cage **C** avec les ions $\text{Ag}(\text{I})$. La synthèse de la cage **C** a été effectuée de manière reproductible, suivant un protocole développé au laboratoire et déjà décrit.^{70,71} Ainsi, elle ne sera pas détaillée ici. La seconde partie s'intéresse à la formation du [2]semirotaxane **S1** et la troisième décrit la synthèse du [2]rotaxane **R1**.

II/ Synthèse des précurseurs du [2]semirotaxane S1

II.1/ Synthèse de l'axe monobouchonné A1

La synthèse de l'axe A1 (**Figure II.2**) implique la formation du NDI **9** non-symétrique, à partir du dianhydride de l'acide naphtalène-1,4,5,8-tétracarboxylique, et du bouchon **B**.

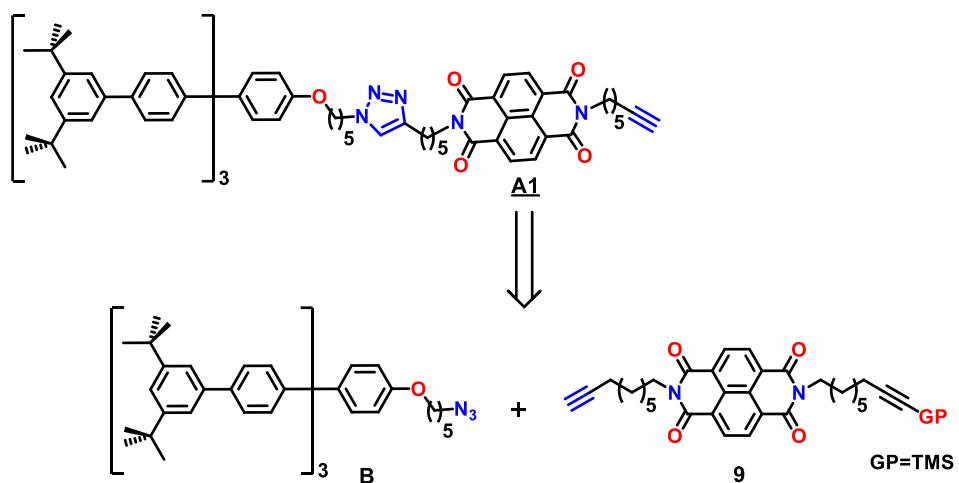


Figure II.2: Rétrosynthèse de l'axe monobouchonné A1.

II.1.1/ Synthèse du bouchon moléculaire B

Les groupements trityle ont la forme d'un tripode et sont couramment utilisés comme bouchons dans les rotaxanes.¹⁴⁰ Comme décrit auparavant, les bouchons moléculaires jouent le rôle de groupements bloquants dans les rotaxanes, dans le but d'éviter le phénomène de désenfilage, autrement dit la dissociation des deux composants du [2]rotaxane. Dans notre cas, la structure cristallographique de la cage **[Ag₄C](BArF)₄** a révélé une largeur de cavité de 17 Å entre deux ions Ag(I).⁷² Cette largeur est supérieure au diamètre des macrocycles usuellement utilisés et les bouchons décrits dans la littérature sont trop petits pour éviter le désenfilage. Un bouchon plus volumineux a ainsi été conçu et des calculs de minimisation de géométrie réalisés avec Spartan ont permis d'évaluer que la distance entre deux groupes méthyle, 21 Å (**figure II.3**), est supérieure aux ouvertures latérales de la cage **[Ag₄C](BArF)₄** et devrait suffire à prévenir la dissociation des molécules imbriquées, A1 et **[Ag₄C](BArF)₄**. Ces calculs ont été effectués sur le précurseur du bouchon moléculaire B, le composé tris[3',5'-di-*tert*-butyl-(1,1'biphényl)-4-yl]méthanol **2**. La synthèse du bouchon moléculaire B mise au point par le Dr. Ryan Djemili lors de sa thèse a été réalisée en cinq étapes à partir du 1-bromo-3,5-di-*tert*-butylbenzène (**Figure II.3**).^{137,138} Cet aryle bromé est transformé en un

organomagnésien en présence de magnésium solide puis engagé dans un couplage de Kumada avec le 1,4-dibromobenzène. Après purification par chromatographie sur colonne de silice, le biaryle bromé **1** a été obtenu avec un rendement de 53%.¹⁴² Un organolithien est ensuite préparé à partir de **1** par un échange halogène-métal avec du *t*-BuLi puis est converti en alcool tertiaire en présence de carbonate de diéthyle. Après purification par chromatographie sur colonne d'alumine neutre, l'alcool **2** a été isolé avec un rendement de 94%.

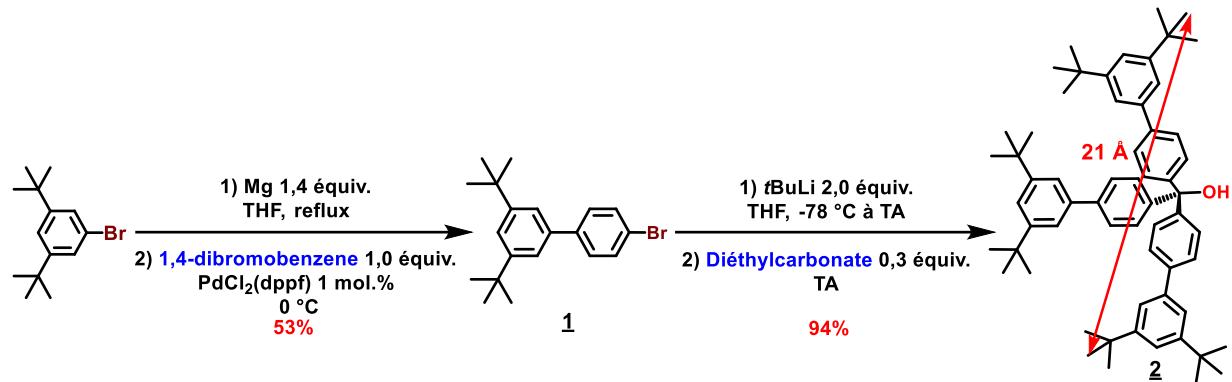


Figure II.3: Synthèse de l'alcool **2**.

L'alkylation du phénol a été réalisée par une substitution électrophile aromatique par le carbocation issu de l'alcool **2** après son activation par le chlorure d'acétyle (Figure II.4). Le bouchon **3** est isolé après purification sur colonne de silice avec un rendement de 93%. Il est ensuite fonctionnalisé par une réaction de Williamson en présence de carbonate de potassium et de 1,5-dibromopentane en excès pour conduire, après purification par chromatographie sur colonne de silice, au composé **4** avec un rendement de 73%. Le bouchon final **B** est obtenu par azoturation de **4** avec NaN₃ dans le DMF et isolé après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 99%.

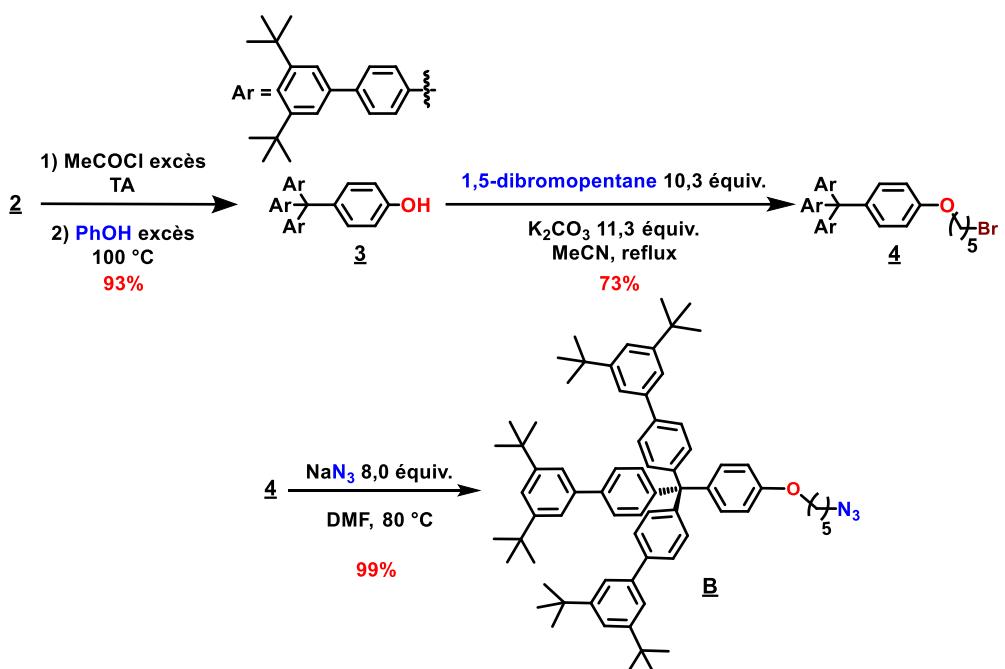


Figure II.4: Synthèse du bouchon moléculaire **B**.

II.1.2 / Synthèse du NDI fonctionnalisé **9**

La synthèse du NDI non-symétrique **9** peut être réalisée suivant deux stratégies différentes à partir du dianhydride de l'acide naphtalène-1,4,5,8-tétracarboxylique (NDA) (**Figure II.5**). La première nécessite la synthèse de deux chaines pentyle fonctionnalisées à une extrémité par une amine et à l'autre par un alcyne protégé. Une des chaines comporte un groupement triisopropylsilyle (TIPS) et l'autre un groupement triméthylsilyle (TMS). La déprotection sélective du TMS permet d'accéder au NDI non-symétrique **9**.

La deuxième stratégie, quant à elle, implique la formation du NDI symétrique comportant des chaines pentyle terminées par des fonctions alcynes protégées par des groupements identiques, soit deux TIPS, soit deux TMS. Cette étape est suivie d'une mono-déprotection statistique. Cette stratégie nécessite la synthèse d'une seule amine fonctionnalisée.

Les deux stratégies ont été testées. La deuxième voie impliquant la synthèse de la chaîne pentyle portant l'alcyne protégé par un TMS a montré de meilleurs résultats en termes de rendement et de reproductibilité. De plus, la réaction visant à obtenir l'axe monobouchonné **A1** nécessite la déprotection du groupement protecteur de la fonction alcyne. Dans le cas du TIPS, l'utilisation d'ions fluorure est nécessaire pour son clivage. Or, dans ces conditions, l'axe monobouchonné se dégrade.

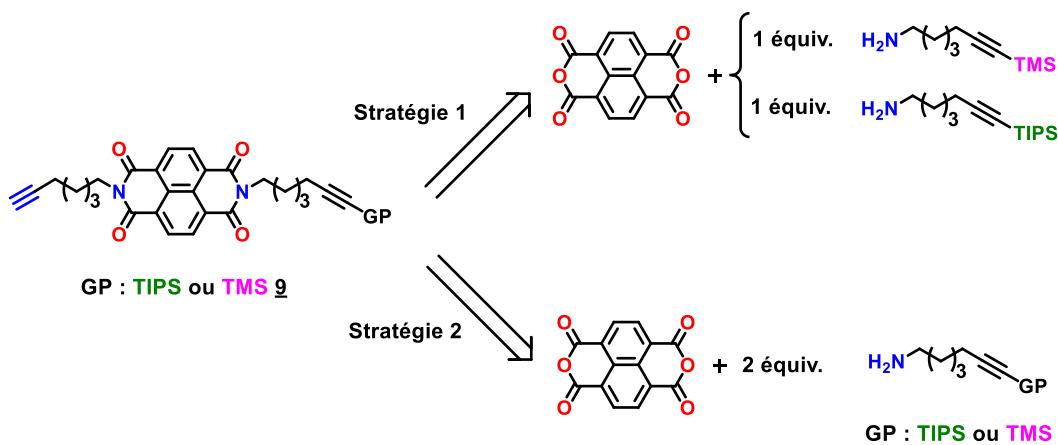


Figure II.5 : Rétrosynthèse de la station NDI fonctionnalisée.

La formation du NDI **9** nécessite d'abord la formation de l'amine **7** à partir du 1,5-dibromopentane (**Figure II.6**). La synthèse débute par la formation du triméthylsilyl acétylure, suivie d'une substitution nucléophile sur le 1,5-dibromopentane pour conduire après purification par chromatographie sur colonne de silice au dérivé bromé **5** avec un rendement de 55%. Cette étape est suivie par la substitution nucléophile du brome par du phtalimide de potassium pour former, après purification par chromatographie sur colonne de silice, le précurseur d'amine **6** avec un rendement de 86%.¹⁴³ Le traitement du phtalimide **6** par trois équivalents d'hydrazine permet d'obtenir, après filtration sur célite, l'amine primaire fonctionnalisée **7** avec un rendement de 98%.¹⁴⁴

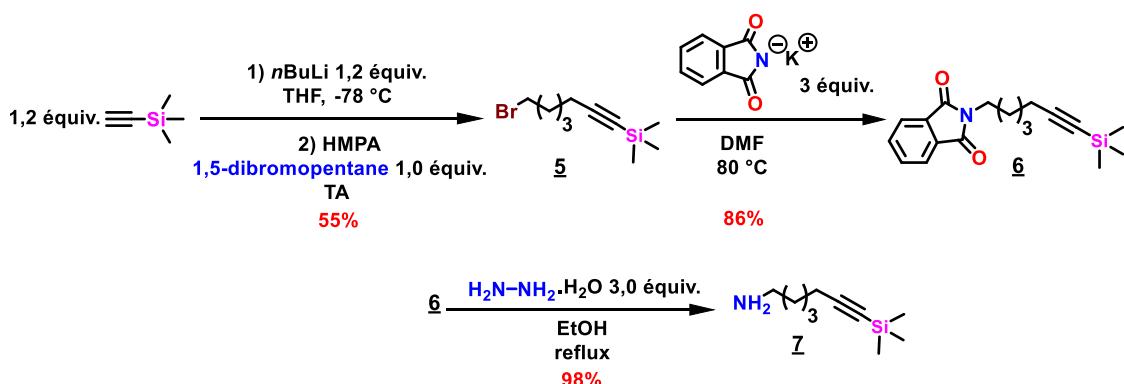


Figure II.6: Synthèse de l'amine **7**.

La synthèse du NDI fonctionnalisé avec des alcynes protégés par des groupements TMS **8** a été réalisée en s'appuyant sur une procédure établie dans le groupe de J. K. M. Sanders pour la synthèse de NDI symétriques et non-symétriques.¹⁴⁵ Cette méthode de synthèse utilise le chauffage par micro-ondes au lieu d'un chauffage à reflux des solvants à haute température d'ébullition. Ceci permet de réduire considérablement les temps de réaction (une vingtaine

de minutes au lieu de plusieurs heures) et d'utiliser des amines sensibles sans risquer de les dégrader au cours de la réaction.

Ainsi, la condensation de 2,2 équivalents de l'amine 7 avec un équivalent de NDA dans le DMF par chauffage par micro-ondes, est effectuée en utilisant deux paliers de température (**Figure II.7**).¹⁴⁶ Le NDI 8 a été obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 90%. Cette étape est suivie de la mono-déprotection d'une des deux fonctions alcyne de manière statistique en conditions basiques. Cette réaction a nécessité plusieurs essais afin de parvenir à trouver les conditions idéales de mono-déprotection sans dégradation du produit. Le produit 8 a été mis en réaction pendant trois heures avec vingt équivalents de carbonate de potassium pour conduire à la formation du NDI mono-protégé 9 après purification par chromatographie sur colonne de silice, avec un rendement de 30%. A noter que le produit totalement déprotégé a été formé de manière minoritaire et le composé 8 n'ayant pas réagi est récupéré après purification par chromatographie sur colonne de silice et peut être réengagé dans la même réaction.

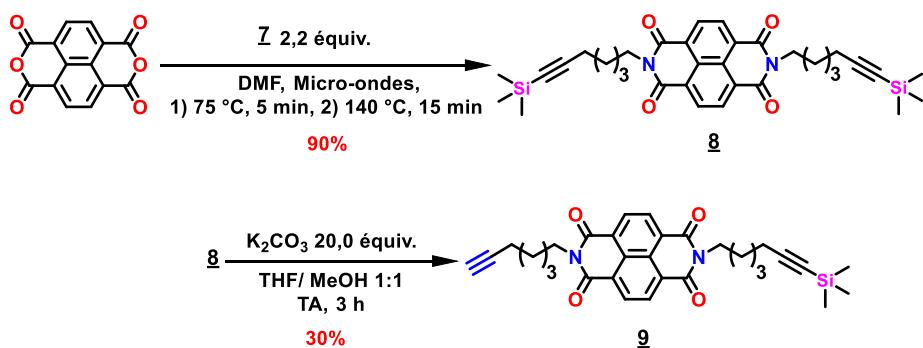


Figure II.7: Formation du NDI non-symétrique 9.

II.1.3 / Formation de l'axe mono-bouchonné A1

La synthèse de l'axe mono-bouchonné A1 a été envisagée par une réaction de CuAAC entre le bouchon moléculaire B et la station NDI fonctionnalisée 9 (**Figure II.8**).

La formation de l'axe 10 a été réalisée à partir du bouchon azoturé B et le NDI mono-protégé 9 en présence de sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium qui joue le rôle de réducteur sacrificiel pour former le Cu(I) qui catalyse la réaction de CuAAC. L'axe 10 est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 80%. Le groupement protecteur silylé est ensuite retiré en présence de quinze équivalents d'hydroxyde de sodium avec un temps de réaction de trois heures. Ces conditions ont été

mises au point après diverses tentatives nécessitant l'usage de différentes bases, concentrations et différents temps de réaction. En effet, le but est d'éviter la dégradation du composé **10** qui s'est avéré très peu stable dans les conditions classiques de déprotection de groupements TMS. L'axe mono-bouchonné **A1** a été obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de silice, avec un rendement de 67%.

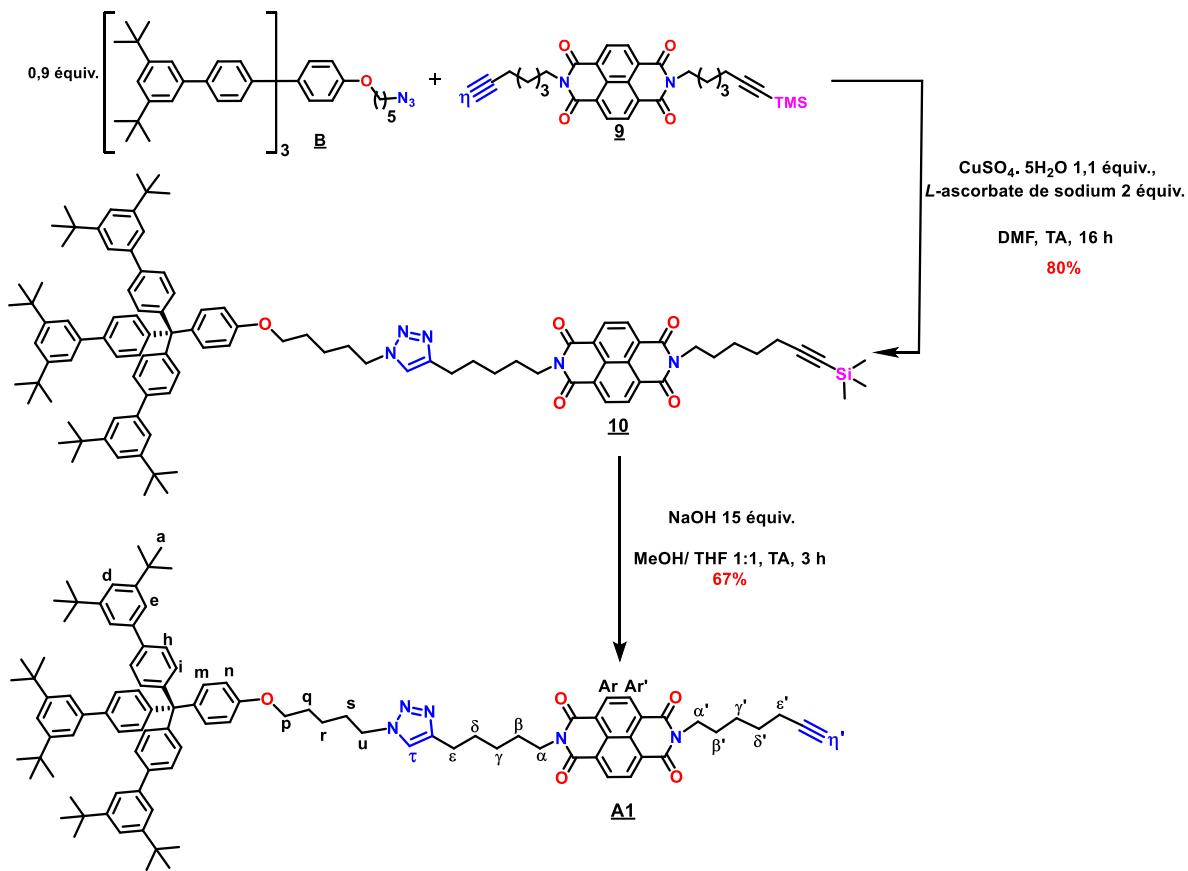


Figure II.8 : Synthèse de l'axe mono-bouchonné **A1.**

La formation de l'axe **A1** a été confirmée par RMN ^1H , par la formation de l'hétérocycle triazole et l'apparition du signal du proton H_τ (**Figure II.9**) et la disparition du signal des protons du groupement TMS à 0.07 ppm et l'apparition du signal du proton de l'alcyne vrai $\text{H}_{\eta'}$, à un déplacement chimique (1,96 ppm dans CD_2Cl_2) proche de celui de l'alcyne vrai H_η (1,93 ppm) dans le NDI **9**.

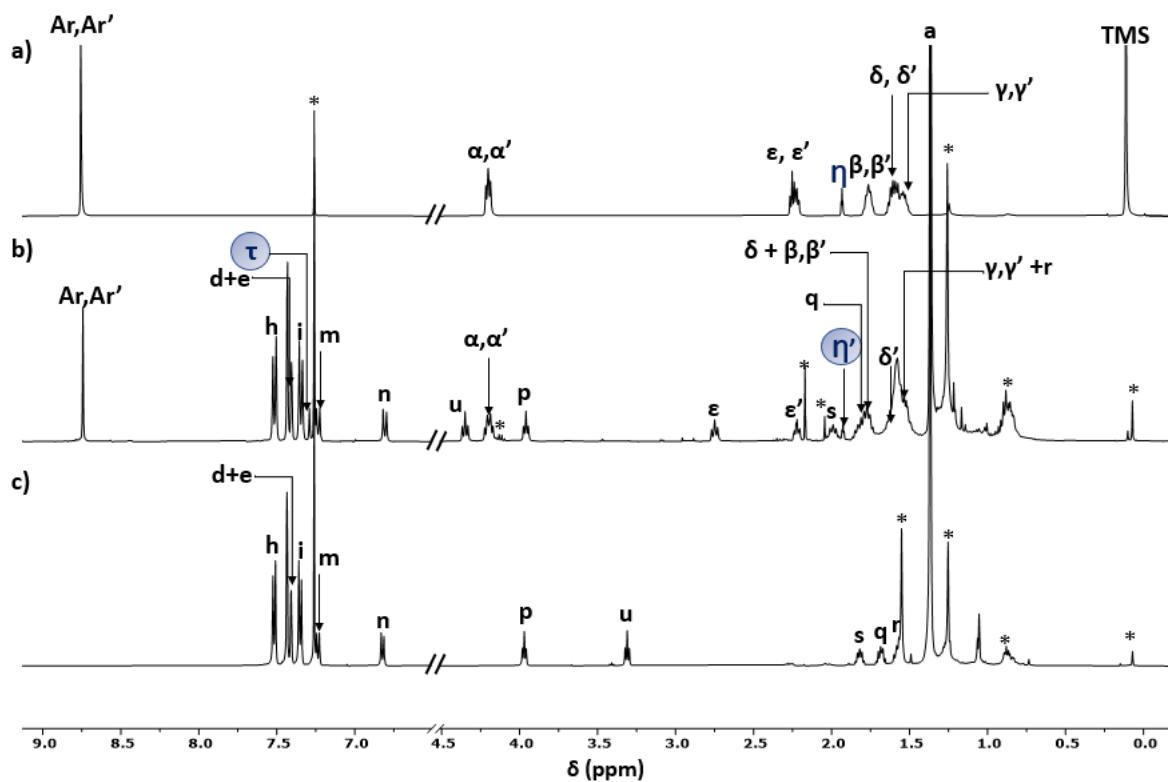


Figure II.9: Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 298 K) de : a) NDI 9, b) axe A1 et c) bouchon B.
 * : solvants résiduels et graisse.

L'analyse par spectrométrie de masse confirme l'obtention de A1, par la présence du signal $[\text{M} + \text{H}]^+$ à 1466,90 (Figure II.10).

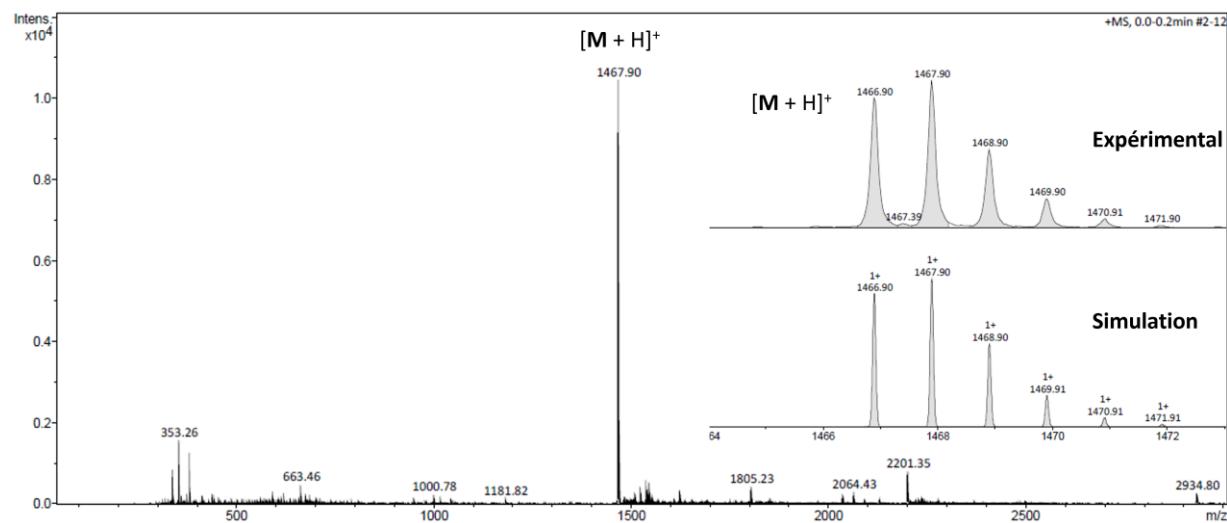


Figure II.10: Spectre de masse ESI-MS de A1. Insert : profils isotopiques expérimentaux et simulés de $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($\text{M} = \text{A1}$).

III/ Synthèse du [2]semiotaxane S1

III.1/ Ouverture de la cage C par des ions Ag(I)

La formation du [2]semiotaxane **S1** a été envisagée par enfilage contrôlé de manière allostérique par les ions Ag(I) de l'axe monobouchonné **A1** à travers la cage moléculaire $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ issue de la cage **C** (**Figure II.11**).

L'ouverture de cette cage **C** a été effectuée par ajout de quatre équivalents de triflate d'argent et de quatre équivalents de NaBArF (**Figure II.11**). L'utilisation de contre-ions BArF⁻ permet la solubilisation de la cage dans le dichlorométhane. La cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ a été obtenue après des lavages à l'eau avec un rendement quantitatif.

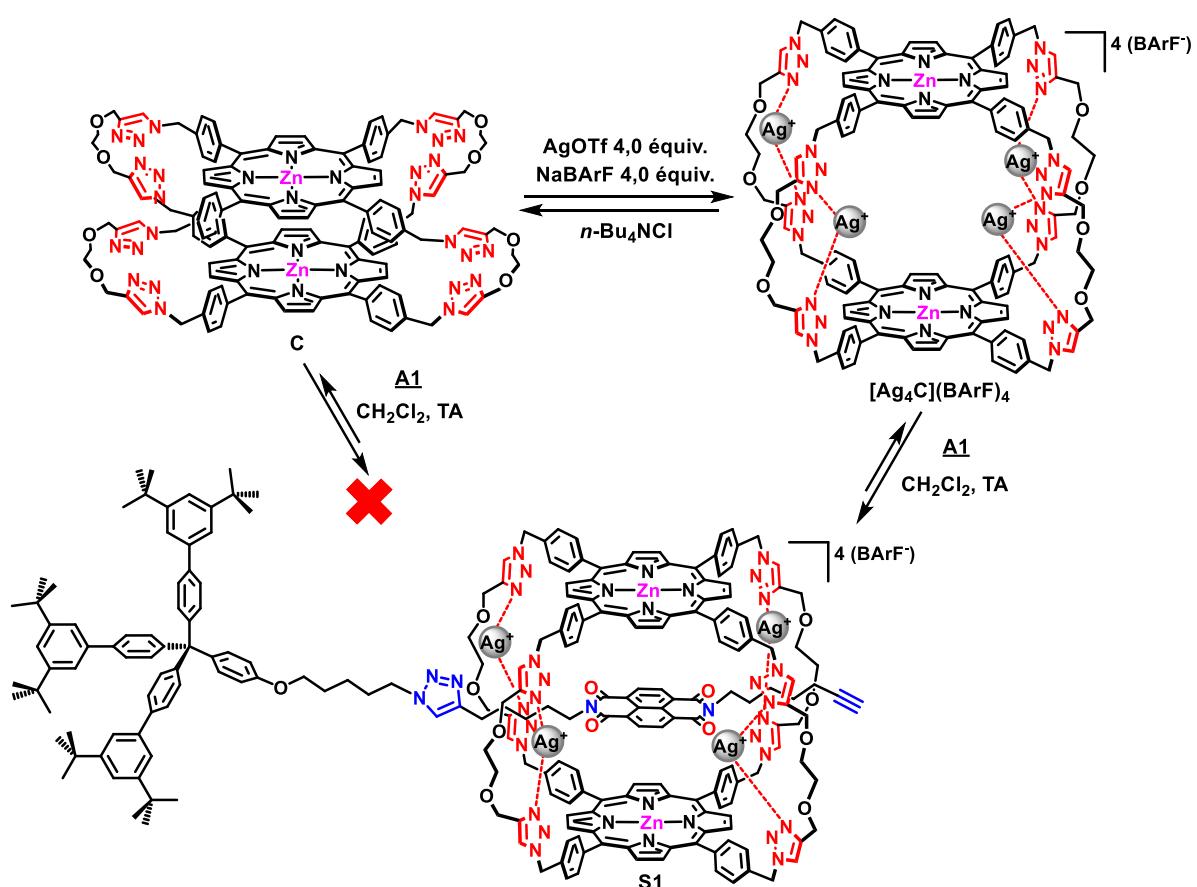


Figure II.11: Formation du [2]semiotaxane **S1**.

III.2/ Tests de formation du [2]semiotaxane S1

Deux tests ont été réalisés. Le premier implique l'ajout d'un seul équivalent de l'axe **A1** à une solution de cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ enregistré à 298 K dans CD_2Cl_2 à une concentration de 5×10^{-3} M (**Figure II.12**). L'analyse du spectre RMN ¹H du mélange réactionnel après une

heure a été effectuée. Les signaux observés pour l'axe monobouchonné **A1** sont ceux de la partie bouchon, ils sont identiques à ceux observés pour l'axe **A1** en l'absence de la cage **[Ag₄C](BArF)₄**. Les signaux des protons aromatiques du NDI (à 8,71 ppm pour **A1**), et des chaînes pentyles portées par le NDI ($\alpha - \varepsilon$ et $\alpha' - \varepsilon'$) et entre le triazole et le bouchon (p, q, r, s, u) n'ont pas été clairement identifiés. Les signaux des protons de la cage **[Ag₄C](BArF)₄** sont, quant à eux, élargis mais tous observés. Ces résultats montrent une interaction entre la cage et la partie centrale de l'axe **A1**, éloignée du bouchon, et témoignent d'un régime d'échange intermédiaire de ces protons à l'échelle de temps de la RMN. L'hypothèse d'une espèce enfilée **S1** en équilibre avec l'axe monobouchonné **A1** et la cage **[Ag₄C](BArF)₄** a été formulée.

Une expérience de RMN ¹H à température variable de 298 K à 253 K a donc été réalisée dans CD₂Cl₂ afin de mettre en évidence la formation du [2]semirotaxane **S1**. Cependant, aucun changement n'est observé à basse température. Par ailleurs, l'analyse par RMN 2D (COSY, NOESY) à 298 K et 253 K ne montre aucune corrélation entre axe et cage et ne permet pas de confirmer la formation de cet assemblage.

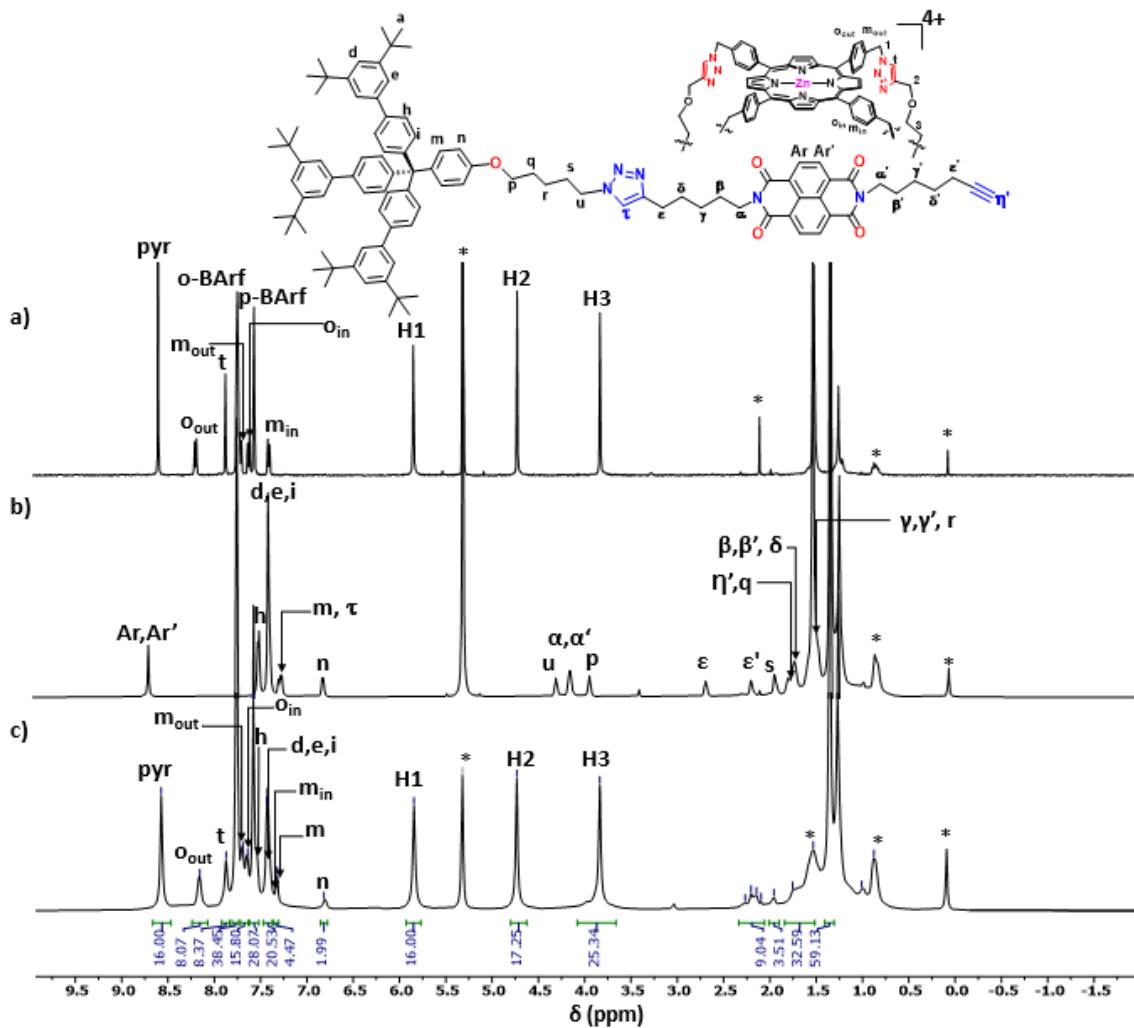


Figure II.12 : Spectres RMN ¹H (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 298 K) de : a) $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$, b) axe A1 et c) mélange 1/1 de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ /A1. * : solvants résiduels et graisse.

Pour augmenter la proportion du [2]semirotaxane à l'équilibre, il a été envisagé de travailler avec un excès d'axe mono-bouchonné A1. En effet, avec une constante d'association de l'ordre 10^2 M^{-1} pour le NDI et une concentration en hôte d'un maximum de $5 \times 10^{-3} \text{ M}$, l'ajout de dix équivalents de l'axe A1 permettrait la formation d'environ 80% d'espèce enfilée d'après une simulation effectuée avec le logiciel BindSim.¹⁴⁷

Ce mélange a donc été réalisé dans les mêmes conditions que précédemment par ajout cette fois de dix équivalents d'axe A1 à la solution de cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ (Figure II.11).

L'analyse de ce mélange a d'abord été réalisée par spectroscopie RMN (RMN ¹H, NOESY, COSY) à 298 K (Figure II.13A et B). Il convient de noter que le temps de réaction n'exerce aucune influence sur l'établissement de l'équilibre, le même spectre est observé après une semaine.

(A)

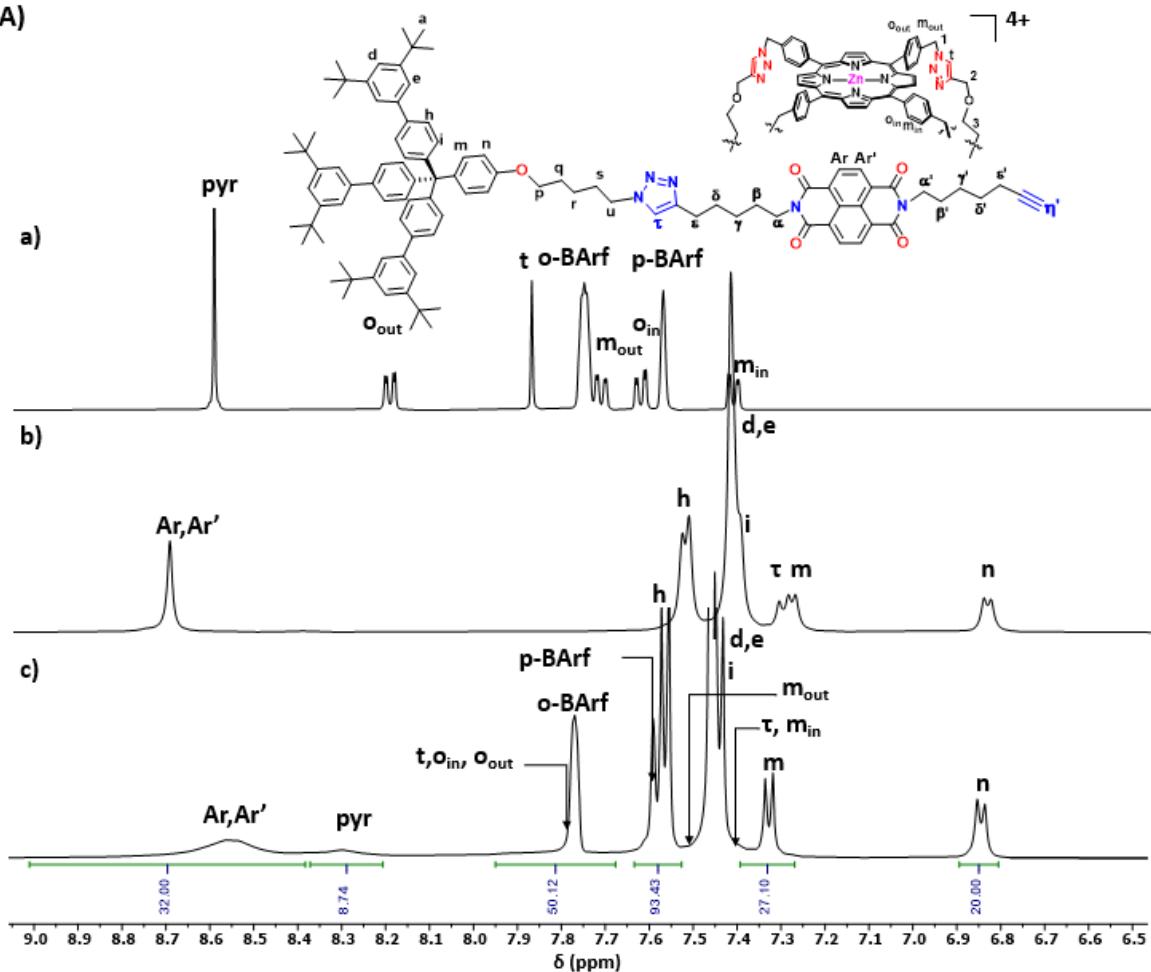


Figure II.13A : Spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 298 K) de 9,0 ppm à 6,5 ppm de : a) $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$, b) axe A1 et c) mélange 1/10 de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4/\text{A}1$.
 * : solvants résiduels et graisse.

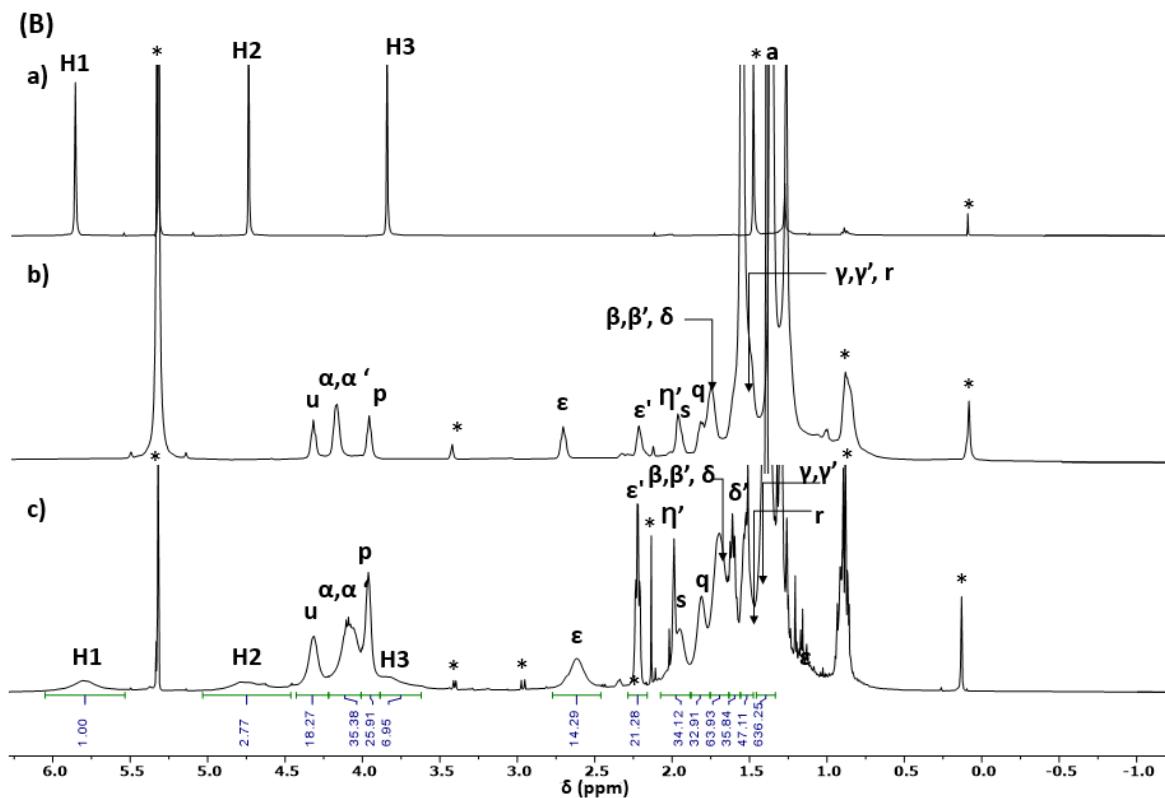


Figure II.13B : Spectre RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 298 K) de 6,25 ppm à -1,25 ppm de : a) $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$, b) axe A1 et c) mélange 1:10 de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4/\text{A1}$.
* : solvants résiduels et graisse.

Tous les signaux correspondant aux protons de la cage sont très élargis et de faible intensité à 298 K. Ce résultat peut s'expliquer par un phénomène dynamique impliquant la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$, l'axe mono-bouchonné A1 et le [2]semirrotaxane S1. Néanmoins, l'attribution de la totalité des signaux a cette fois été possible par analyse des spectres RMN ^1H NOESY et COSY.

A 298 K, les déplacements chimiques des signaux des protons phényle de la cage sont affectés. Les protons $\text{H}_{\text{o}in}$ qui pointent vers l'intérieur de la cavité de la cage sont déblindés ($\Delta\delta_{\text{min}} = 0,04 \text{ ppm}$, $\Delta\delta_{\text{o}in} = 0,22 \text{ ppm}$), tandis que ceux pointant vers l'extérieur de la cavité sont blindés ($\Delta\delta_{\text{m}out} = -0,18 \text{ ppm}$, $\Delta\delta_{\text{o}out} = -0,24 \text{ ppm}$), ceci témoigne d'un changement conformationnel et l'ouverture de la cage est maintenue, sinon, les protons $\text{H}_{\text{o}in}$ et H_{min} auraient été blindés, or leurs déplacements chimiques sont supérieurs à 7,2 ppm. Les protons H_1 , H_2 et H_3 sont très élargis.

Les signaux correspondant aux protons de l'axe A1 subissent aussi un changement, excepté ceux de la partie bouchon. Le signal du proton du triazole est légèrement déblindé ($\Delta\delta_{\text{r}} = 0,10 \text{ ppm}$). Concernant les protons aromatiques du NDI et ceux des chaînes pentyle

adjacentes, leurs signaux sont tous élargis et subissent un blindage. Les protons Ar,Ar' sont blindés de $-0,16$ ppm en raison de leur localisation dans les cônes d'anisotropie des deux porphyrines de zinc de la cage. Il en est de même pour les protons α,α' et ε ($\Delta\delta = -0,08$ ppm) et β,β' et δ ($\Delta\delta = -0,04$ ppm). Une expérience par RMN ^1H à basse température (208 K) a également été réalisée mais a conduit à la formation d'un précipité.

Une analyse par RMN ^1H NOESY a également été effectuée. A 298 K, aucune corrélation n'est observée entre les signaux de la cage et de l'axe mono-bouchonné **A1**. En augmentant considérablement le nombre d'acquisitions (de 8 à 32), le spectre (**Figure II.14A et B**) obtenu montre des taches de corrélation intenses entre les signaux des protons (α,α') , (β,β') de l'axe **A1** et les signaux des protons pyrroliques de la cage. De plus, la RMN ^1H NOESY montre des corrélations entre les signaux m_{in} de la cage avec (α,α') ainsi que des corrélations entre H_1 et les protons Ar,Ar' du fragment NDI. Ces résultats suggèrent la présence d'une espèce correspondant au [2]semirotaxane **S1** par enfilage de l'axe mono-bouchonné **A1** à l'intérieur de la cavité de la cage **[Ag₄C](BArF)₄**.

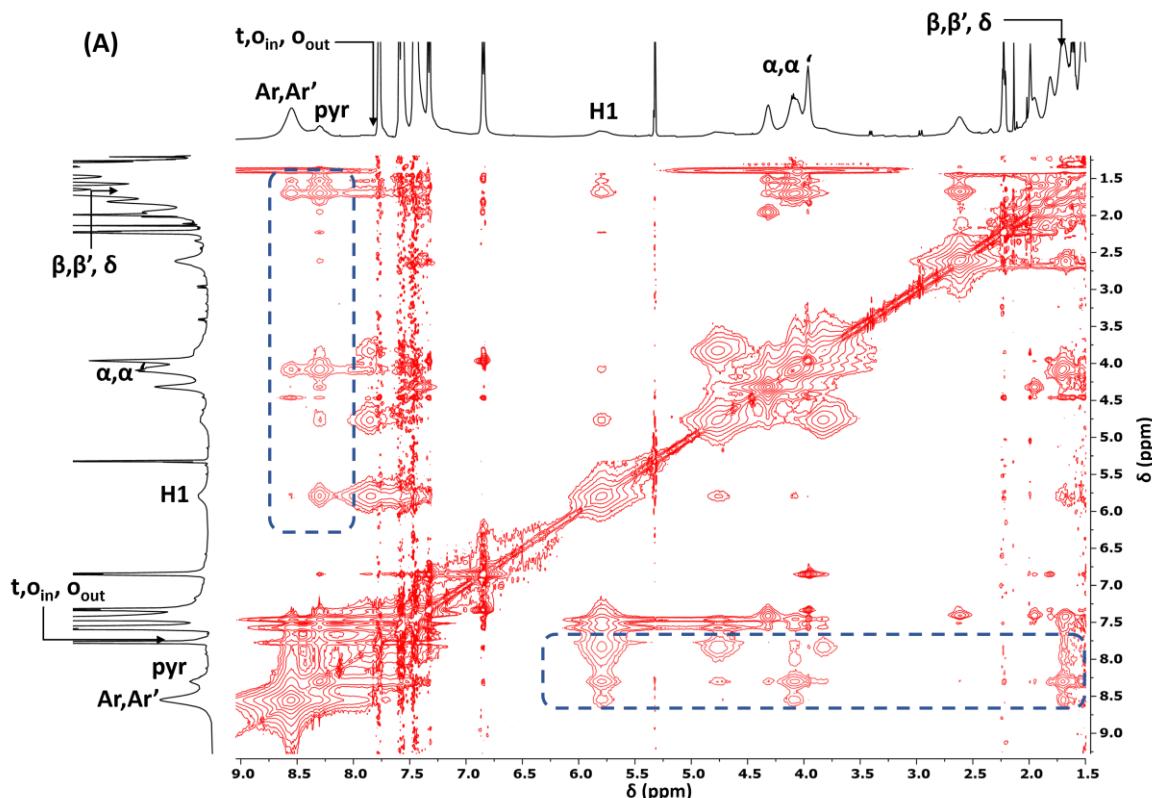


Figure II.14A : Spectre RMN ^1H NOESY (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 298 K) du mélange 1:10 de **[Ag₄C](BArF)₄** et **A1**.

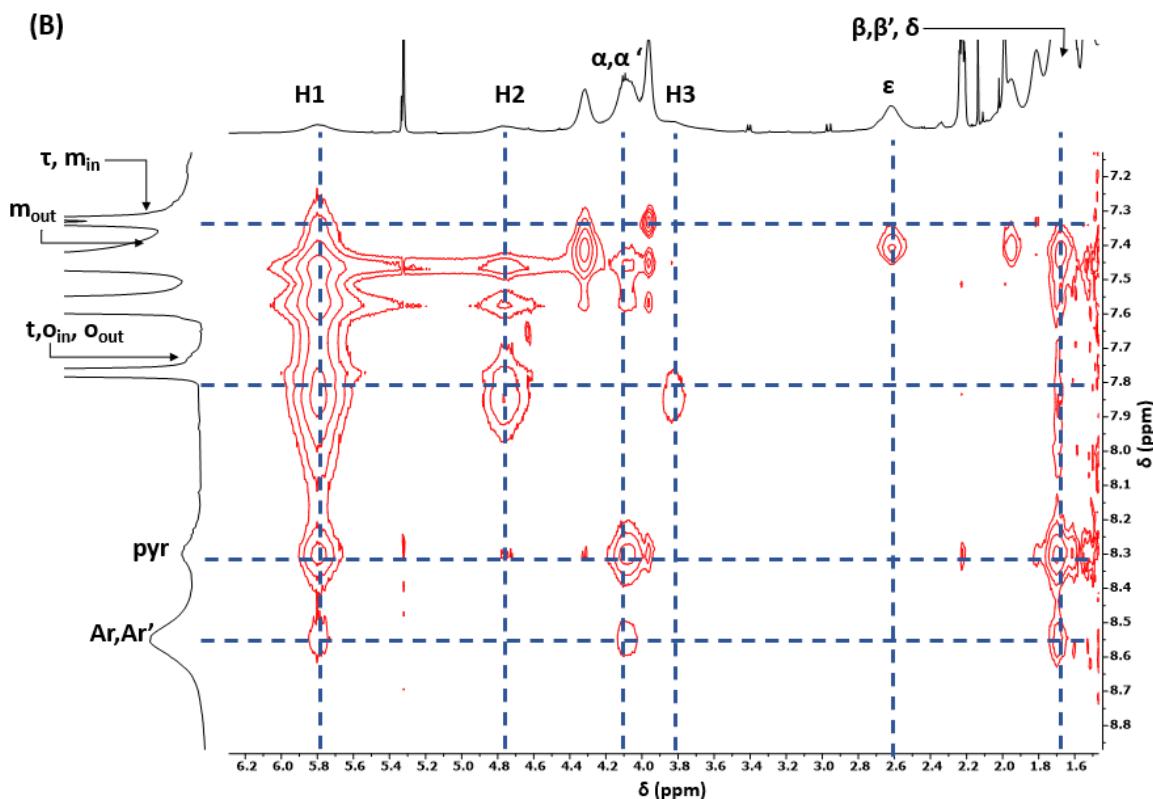


Figure II.14B : Zoom du spectre RMN ^1H NOESY (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 298 K de 6,2 ppm à 1,6 ppm et de 8,8 ppm à 7,2 ppm, du mélange 1/10 de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4/\underline{\text{A1}}$.

L'expérience par RMN ^1H DOSY à 298 K du mélange 1:10 de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ et A1 montre que les signaux correspondent à la diffusion de deux molécules différentes (Figure II.15 et Tableau II.1). Un coefficient de diffusion $D = 165 \pm 40 \mu\text{m}^2/\text{s}$ est associé aux signaux de la cage et un coefficient $D = 275 \pm 33 \mu\text{m}^2/\text{s}$ est associé à ceux de l'axe. Ces valeurs sont significativement plus faibles que celles des constituants libres. Ceci témoigne de la présence d'un équilibre entre l'axe, la cage et le [2]semirrotaxane S1.

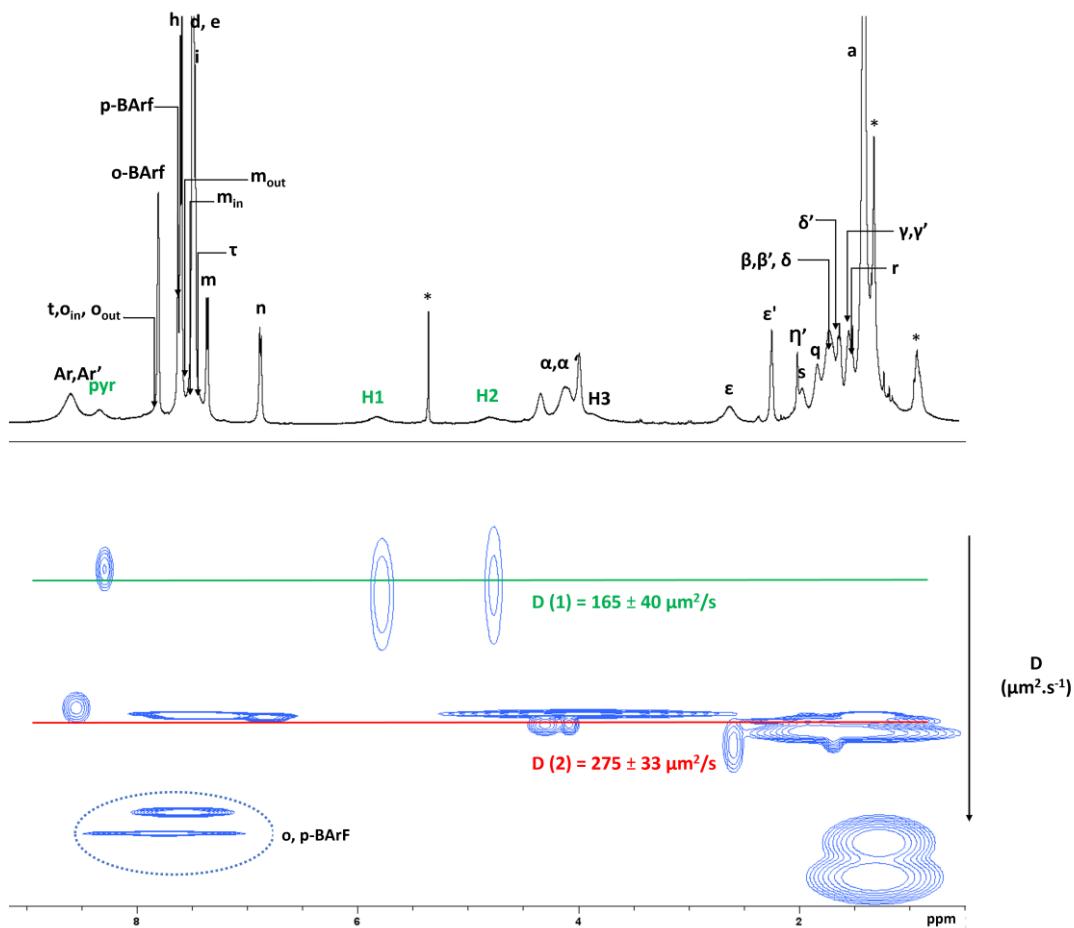


Figure II.15 : Spectre RMN ^1H DOSY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) du mélange 1:10 de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ et A1.

Constituants	Coefficient de diffusion ($\mu\text{m}^2/\text{s}$)
$[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}$ + BArF^-	343 ± 17 478 ± 24
Axe <u>A1</u>	490 ± 11
D (1) $[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}/\text{A1}$ + BArF^-	165 ± 40 420 ± 31
D (2) $[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}/\text{A1}$ + BArF^-	275 ± 33 420 ± 31

Tableau II.1 : Coefficients de diffusion à 298 K de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$, de l'axe A1 et du mélange 1/10 $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4/\text{A1}$.

Enfin, l'analyse par spectrométrie de masse confirme la formation de l'espèce enfilée par la présence du pic du [2]semiotaxane S1 ayant perdu quatre anions BArF^- et un ion argent(I) $[\text{M-Ag-4BArF}]^{3+}$ à $m/z = 1377,12$ (Figure II.16).

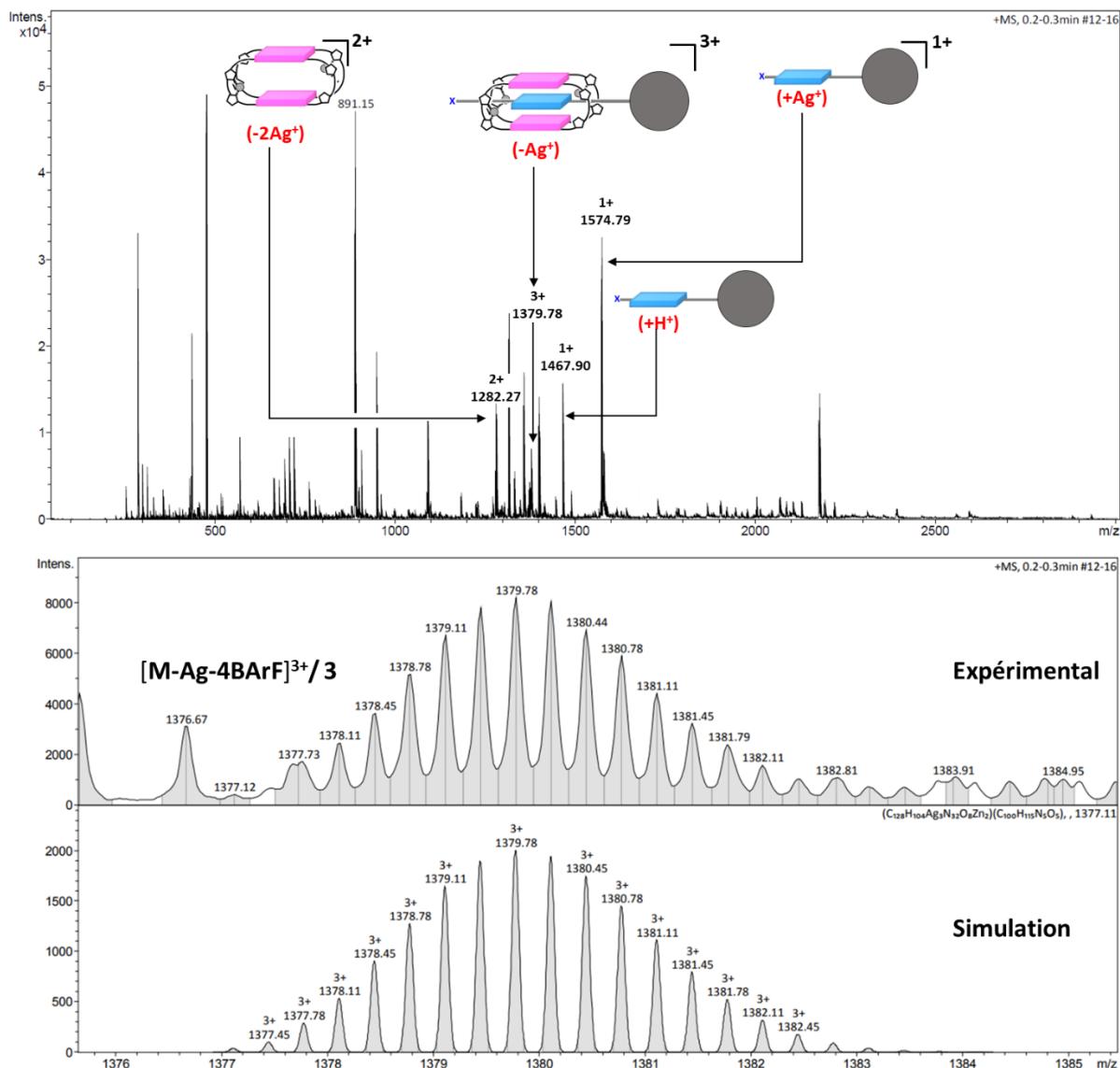


Figure II.16 : Spectre de masse ESI-MS de **S1** et profils isotopiques expérimentaux et simulés de $[M\text{-Ag-4BArF}]^{3+}$ ($M = \text{S1}$).

IV/ Synthèse du [2]rotaxane R1

L'obtention du [2]semirotaxane **S1** nous a permis d'envisager la synthèse du [2]rotaxane **R1** par une réaction de CuAAC.

IV.1/ Synthèse du catalyseur $[\text{Cu}(\text{tren}')]\text{BArF}$

Le catalyseur choisi est le $[\text{Cu}(\text{tren}')]\text{BArF}$, le tren' étant un ligand azoté tétradente encombré (**Figure II.17**). Le choix du ligand tren' permet de stabiliser cinétiquement et thermodynamiquement l'ion Cu(I) et de limiter d'une part son oxydation et d'autre part la transmétallation des ions Ag(I) de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ lors de la réaction de CuAAC. Le contre-ion BArF⁻ est, quant à lui, utilisé pour éviter la formation d'espèces polychargées avec

différents contre-ions, en vue de faciliter la purification du produit final et également d'éviter la précipitation de la cage. En effet, comme démontré précédemment par une expérience de métathèse anionique,¹³⁷ les anions PF₆⁻ conduisent à la précipitation de la cage [Ag₄C](PF₆)₄, ce qui empêche la formation de rotaxane.

Le catalyseur [Cu(tren')]BArF est synthétisé en deux étapes à partir du tétrafluoroborate de tétrakis(acétonitrile)cuivre(I).¹⁴⁸ Ce dernier est mis en réaction avec le sel NaBArF pour former après purification, le complexe [Cu(MeCN)₄]BArF avec un rendement de 64%. Ce complexe est ensuite engagé dans une réaction avec un équivalent de tren' préalablement synthétisé par une méthode développée par le groupe de J.-M. Vincent.¹⁴⁹ Le [Cu(tren')]BArF est obtenu avec un rendement quantitatif.

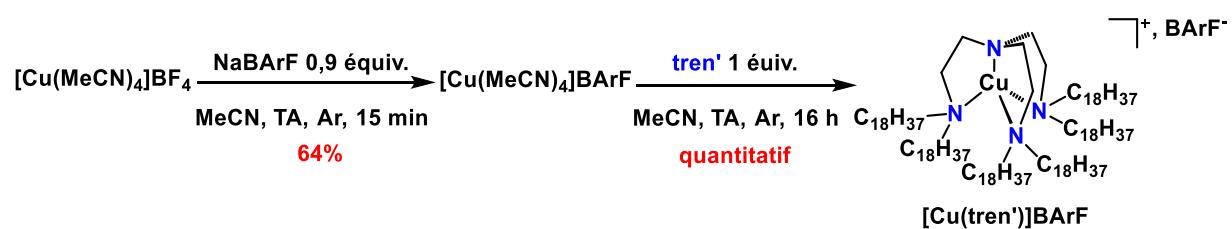


Figure II.17 : Synthèse du catalyseur [Cu(tren')]BArF.

IV.2 / Synthèse de l'haltère H1

Afin de l'utiliser comme référence pour faciliter le suivi de la formation du [2]rotaxane R1, l'haltère moléculaire H1 (Figure II.18) a été synthétisé sous atmosphère inerte à partir de l'axe A1, 1,1 équivalents de bouchon B, 2 équivalents de catalyseur [Cu(tren')]BArF et 2 équivalents de carbonate de sodium. Après purification par chromatographie sur colonne de silice, l'haltère H1 est isolé avec 90% de rendement. Ceci valide également la performance du catalyseur et des conditions choisies.

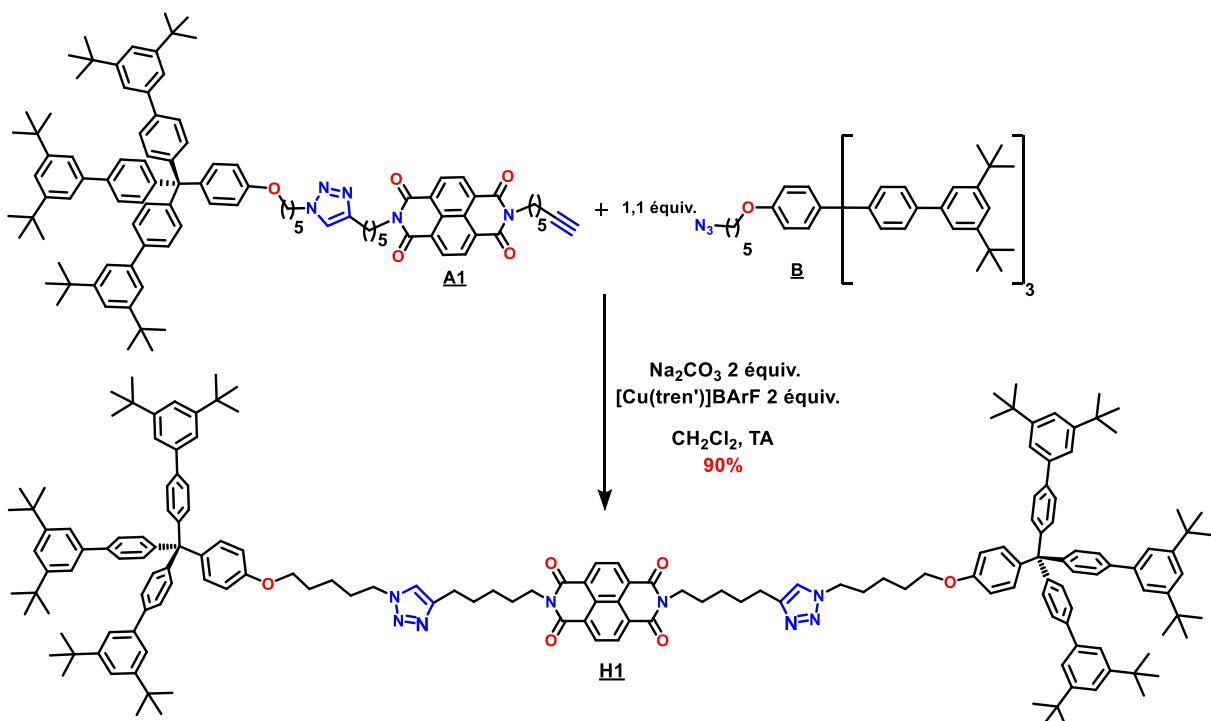


Figure II.18 : Schéma représentant la synthèse de l'haltère moléculaire H2.

IV.3 / Essai de formation du [2]rotaxane R1

La synthèse du [2]rotaxane R1 s'effectue à partir du [2]semirotaxane S1 obtenu sous atmosphère inerte dans les conditions décrites précédemment. A ce mélange sont ajoutés le bouchon moléculaire B (10 équivalents), $[\text{Cu}(\text{tren}')]\text{BArF}$ et la base, le carbonate de sodium (**Figure II.19**).

Un suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince (CCM) sur silice a été réalisé. L'analyse du milieu réactionnel après 24 h montre la présence de cage, d'axe monobouchonné A1 et de bouchon B et elle révèle également la formation d'un nouveau produit. En comparant le rapport frontal de ce composé avec celui de l'haltère moléculaire H1, nous avons conclu qu'il s'agit du même produit. A ce stade, le produit désiré ne semble pas être formé.

Après 72 h, la CCM indique la disparition des tâches du bouchon et de l'axe, elle montre aussi l'intensification de celle de l'haltère moléculaire. Un nouveau produit coloré pourpre, coloration identique à celle de la cage, est observé. Ce produit pourrait correspondre au [2]rotaxane R1. Diverses tentatives de purification par lavages avec différents solvants ainsi que par chromatographie sur colonne de silice ont été effectuées pour isoler ce produit.

Aucune n'a permis d'isoler ce produit seul, de plus le [2]rotaxane **R1** a été formé en quantité minoritaire, contrairement à l'haltère moléculaire dont la formation est majoritaire.

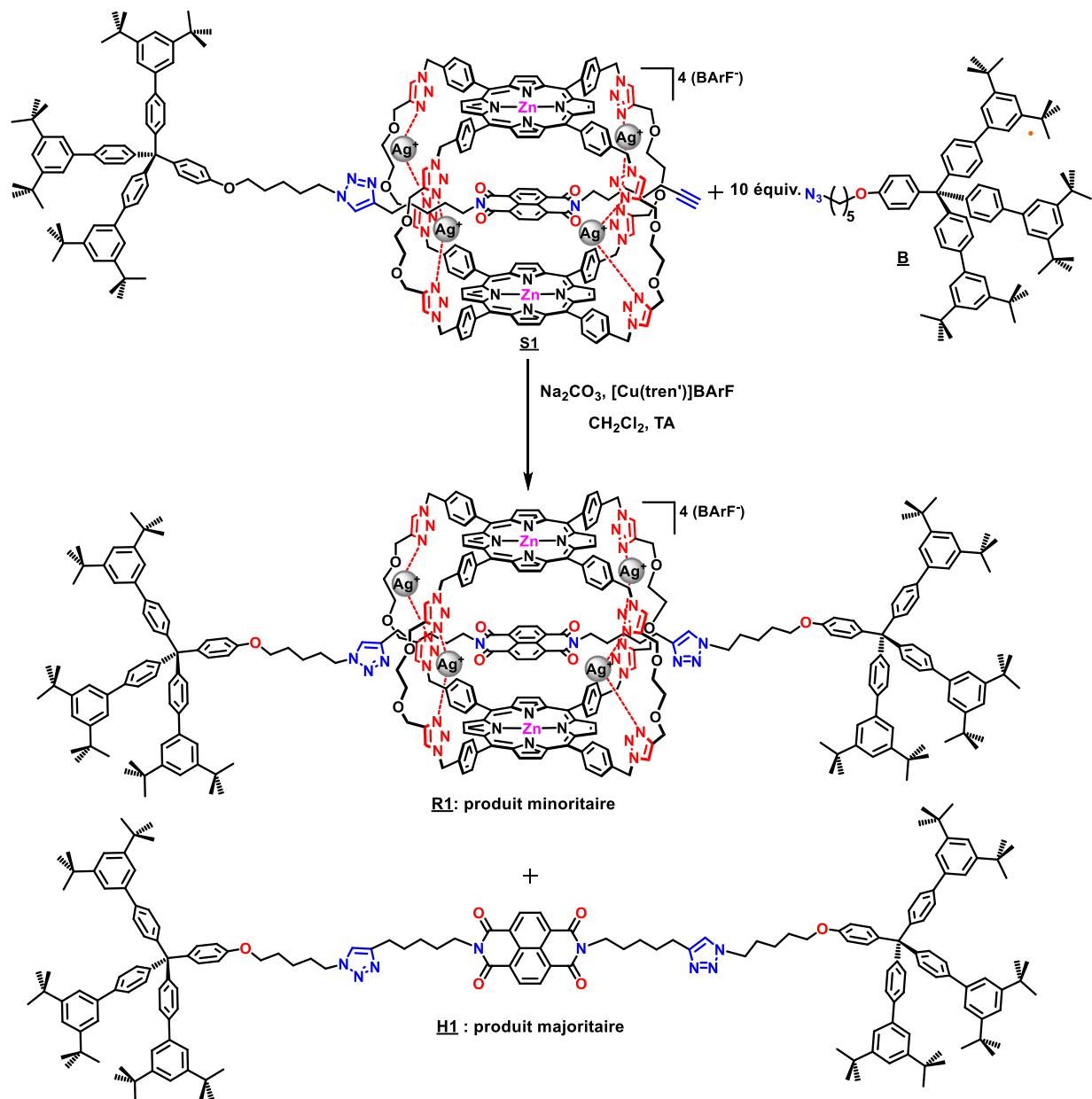


Figure II.19 : Synthèse du [2]rotaxane **R1.**

Néanmoins, une fraction isolée d'environ 3 mg contenant le [2]rotaxane **R1**, après purification par chromatographie sur colonne de silice a été analysée par spectrométrie de masse basse résolution. Cette analyse a permis de mettre en évidence la formation du [2]rotaxane **R1** par l'observation d'un pic correspondant à **R1** protoné trois fois et ayant perdu les quatre ions Ag(I) et les contre-ions BArF⁻ $[M-4Ag-4BArF + 3H]^{3+}$ et **R1** protoné quatre fois et ayant perdu les quatre ions Ag(I) et les contre-ions BArF⁻ $[M-4Ag-4BArF + 4H]^{4+}$ (**Figure II.19**).

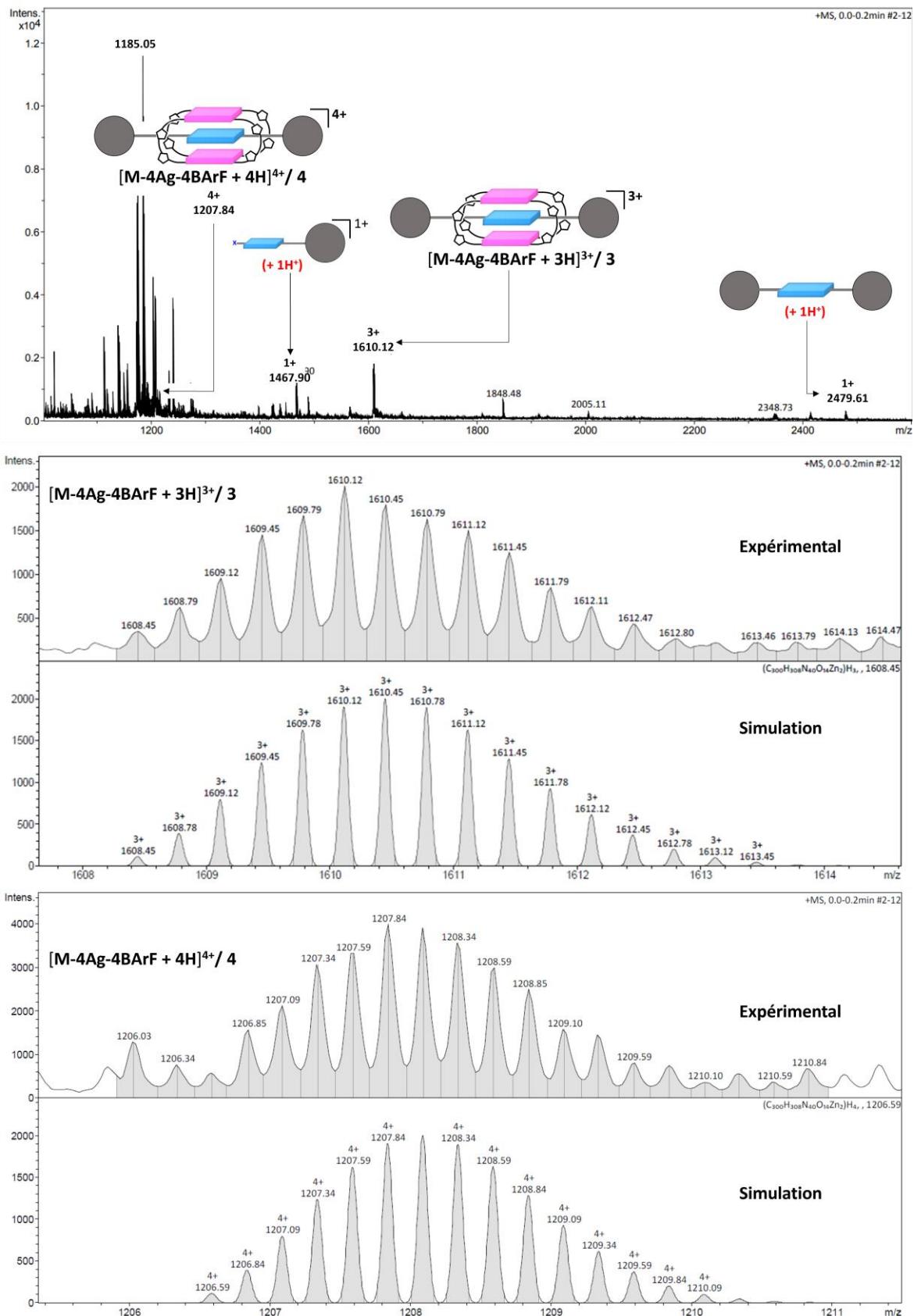


Figure II.19 : Spectre de masse ESI-MS de R1 et profils isotopiques expérimentaux et simulés de $[M\text{-}4\text{Ag}\text{-}4\text{BArF} + 3\text{H}]^{3+}$ et de $[M\text{-}4\text{Ag}\text{-}4\text{BArF} + 4\text{H}]^{4+}$. ($M = \underline{\text{R1}}$).

V/ Conclusion

Le contrôle allostérique de la synthèse d'un [2]semirotaxane incorporant le NDI comme site d'interaction a été réalisé. La formation de cet assemblage supramoléculaire a été mise en évidence par diverses techniques d'analyses (RMN ^1H 1D et 2D et spectrométrie de masse).

La tentative de synthèse et de purification du [2]rotaxane **R1** ciblé n'a pas permis d'isoler le produit pur. Plusieurs explications peuvent être formulées. Premièrement, la formation de l'haltère **H1** est favorisée par la présence d'un excès d'axe **A1** utilisé dans la synthèse du [2]semirotaxane **S1** et d'un excès de bouchon **B**. De ce fait, la conversion de l'axe monobouchonné **A1** en haltère déplace l'équilibre de formation du [2]semirotaxane **S1** dans le sens des espèces issues du désenfilage. D'autre part, le [2]semirotaxane **S1** pourrait ne pas être totalement converti en [2]rotaxane **R1** du fait d'un encombrement stérique autour de la fonction alcyne réactive malgré la longueur de l'axe choisie. Enfin, le manque de stabilité du [2]rotaxane **R1** sur les supports chromatographiques peut être responsable de la faible quantité de rotaxane isolée comme nous l'avons constaté dans la suite de ce travail.

A la suite de ce résultat, la formation d'un nouveau [2]rotaxane a été envisagée pour la suite du projet. Ce dernier incorpore un haltère moléculaire doté d'une station pyrazine fonctionnalisée avec des chaînes tridécyle.

Chapitre III : Contrôle allostérique par différents cations métalliques de la synthèse d'un [2]rotaxane incorporant une station pyrazine et étude de son mouvement.

I/ Synthèse du [2]rotaxane R2-Ag incorporant la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$

I.1/ Introduction

Cette partie est dédiée à la synthèse et l'étude du mouvement du [2]rotaxane **R2-Ag** dont l'haltère moléculaire est fonctionnalisé par une station de type pyrazine, pour stabiliser la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ par liaison de coordination (**Figure III.1**).

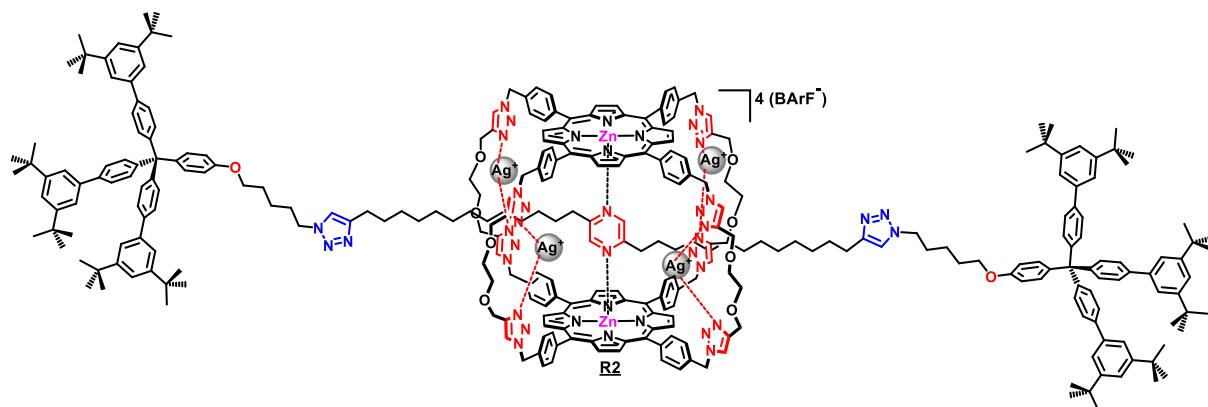


Figure III.1 : Structure du [2]rotaxane **R2-Ag** incorporant la pyrazine comme station moléculaire.

En raison des résultats obtenus dans le chapitre II et ceux issus de la thèse du Dr. Ryan Djemili,^{137,138} la longueur de l'axe a été modifiée. Les chaînes liant le ligand pyrazine aux bouchons moléculaires ont été allongées en se basant sur des modèles CPK, passant ainsi de chaînes pentyle à des chaînes portant treize atomes de carbone. Cet allongement a pour but de limiter l'encombrement stérique autour de la fonction alcyne impliquée dans l'étape de formation de l'entrelacs **R2-Ag**. D'autre part, le choix de la pyrazine au lieu du NDI dans l'haltère moléculaire est motivé par la grande affinité des porphyrines de zinc(II) de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ pour ce ligand. Comme décrit dans le chapitre I, la constante de complexation pyrazine- $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ est plus élevée (47000 fois) que celle du complexe formé avec l'invité π -accepteur NDI.⁷² De plus, la stratégie de synthèse choisie impliquant la formation du [2]semirotaxane (**Figure III.7**) permettra d'augmenter sa stabilité, favorisant ainsi la formation du [2]rotaxane **R2-Ag**.

Dans la suite de cette partie, seront détaillées, (i) la fonctionnalisation du noyau pyrazine pour former ensuite l'axe mono-bouchonné **A2**, (ii) la formation du [2]semirotaxane **S2-Ag** et sa caractérisation, (iii) la synthèse du [2]rotaxane **R2-Ag** et sa caractérisation.

I.2/ Synthèse du [2]semirotaxane **S2-Ag**

La stratégie de synthèse choisie implique la synthèse d'un précurseur de l'axe non-symétrique, permettant la fixation successive des groupements bloquants.

I.2.1/ Synthèse de l'axe monobouchonné **A2**

La formation de l'axe **A2** a été envisagée à partir du bouchon moléculaire **B** décrit précédemment (**Chapitre II**) et d'une pyrazine fonctionnalisée **16** (**Figure III.2**).

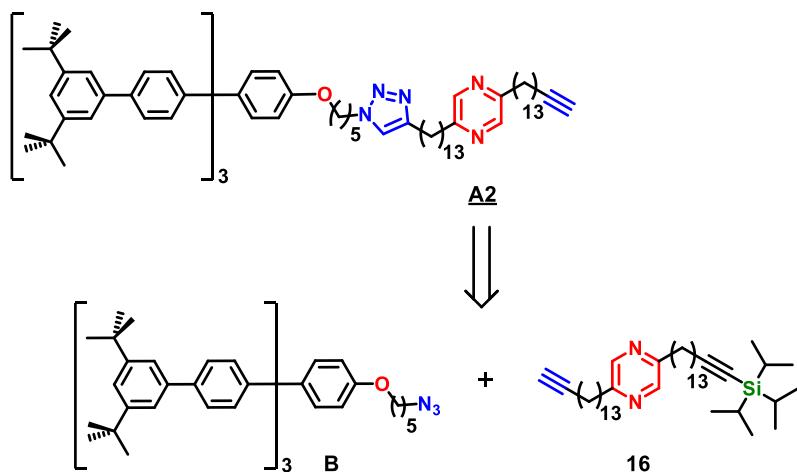


Figure III.2 : Rétrosynthèse de l'axe mono-bouchonné **A2**.

I.2.1.1/ Synthèse de la pyrazine fonctionnalisée **16**

La fonctionnalisation du noyau pyrazine à partir d'un réactif accessible n'est que très peu décrite dans la littérature.¹⁵⁰ Nous avons choisi la 2,5-diméthylpyrazine qui est un réactif commercial et dont les groupements méthyle peuvent être déprotonés par une base forte et réagir ensuite avec une molécule électrophile appropriée.¹⁵¹ La procédure suivie pour fonctionnaliser la 2,5-diméthylpyrazine avec de longues chaînes latérales est similaire à celle développée au laboratoire.^{137,138} De ce fait, le précurseur pyrazinique **16** a été obtenu en cinq étapes (**Figure III.3**).

La synthèse débute avec la préparation des deux dérivés bromés **12** et **13**, portant en bout de chaîne une fonction alcyne protégée par un groupe triisopropylsilyle dans le cas de **12** et triméthylsilyle pour **13** à partir du 1,12-dibromododécane. Les composés **12** et **13** ont été isolés après purification par chromatographie sur colonne de silice avec des rendements

respectifs de 37% et de 52%. En raison de sa robustesse, l'électrophile **12** est mis en réaction en premier avec la 2,5-diméthylpyrazine préalablement traitée par le diisopropylamidure de lithium (LDA). La pyrazine monofonctionnalisée **14** est obtenue après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 39%. Cette étape est répétée à partir de **14** avec le dérivé **13** pour introduire la seconde chaîne. Après purification par chromatographie sur colonne de silice, l'intermédiaire **15** dont les alcynes sont protégés par des groupements TMS et TIPS, est isolé avec un rendement de 59%. La déprotection sélective du groupement TMS est ensuite effectuée en présence de carbonate de potassium pour obtenir après purification par chromatographie sur colonne de silice la pyrazine non-symétrique mono-déprotégée **16** avec un rendement de 92%.

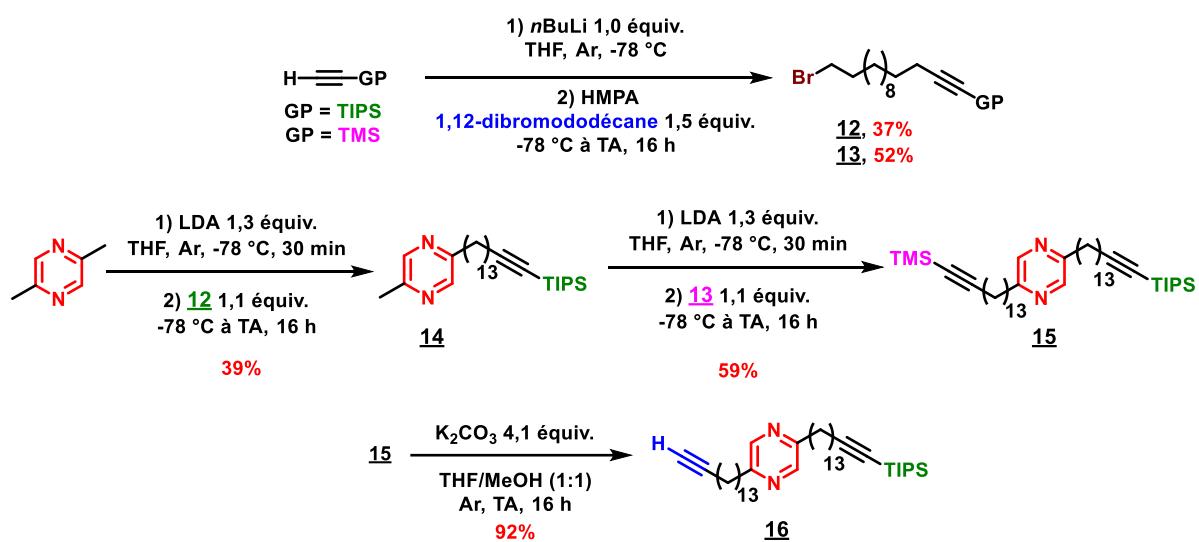


Figure III.3 : Synthèse de la pyrazine fonctionnalisée **16.**

I.2.1.2/ Formation de l'axe monobouchonné **A2**

La pyrazine fonctionnalisée **16** obtenue, la synthèse de l'axe monobouchonné **A2** a été réalisée par une réaction de CuAAC en présence d'ions cuivre(I) formés *in situ* à partir de sulfate de cuivre(II) et d'ascorbate de sodium et du bouchon **B** (**Figure III.4**). La purification par chromatographie sur colonne de silice a permis d'accéder au précurseur de l'axe **17** avec un rendement de 72%. Le groupement TIPS est ensuite déprotégé par réaction avec le fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF) pour former, après purification par chromatographie sur colonne de silice, l'axe monobouchonné **A2** avec un rendement de 92%.

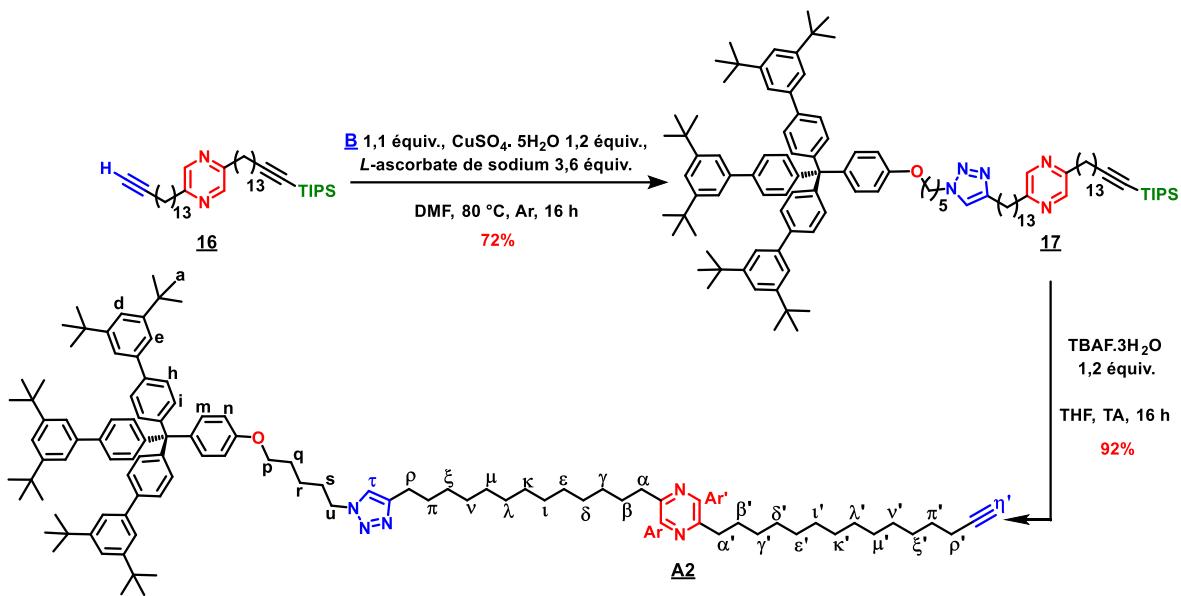


Figure III.4 : Synthèse de l'axe monobouchonné **A2**.

L'analyse par spectroscopie RMN 1D ^1H et 2D (COSY, NOESY, HSQC et HMBC) dans le CD_2Cl_2 à 298 K confirme la formation de l'axe **A2** désiré et a permis l'attribution des différents signaux aux protons de cet axe (**Figure III.5**). On observe sur le spectre RMN ^1H la présence de H_τ du noyau triazole à 7,28 ppm et celui de $\text{H}_{\eta'}$ de la fonction alcyne vraie à 1,93 ppm.

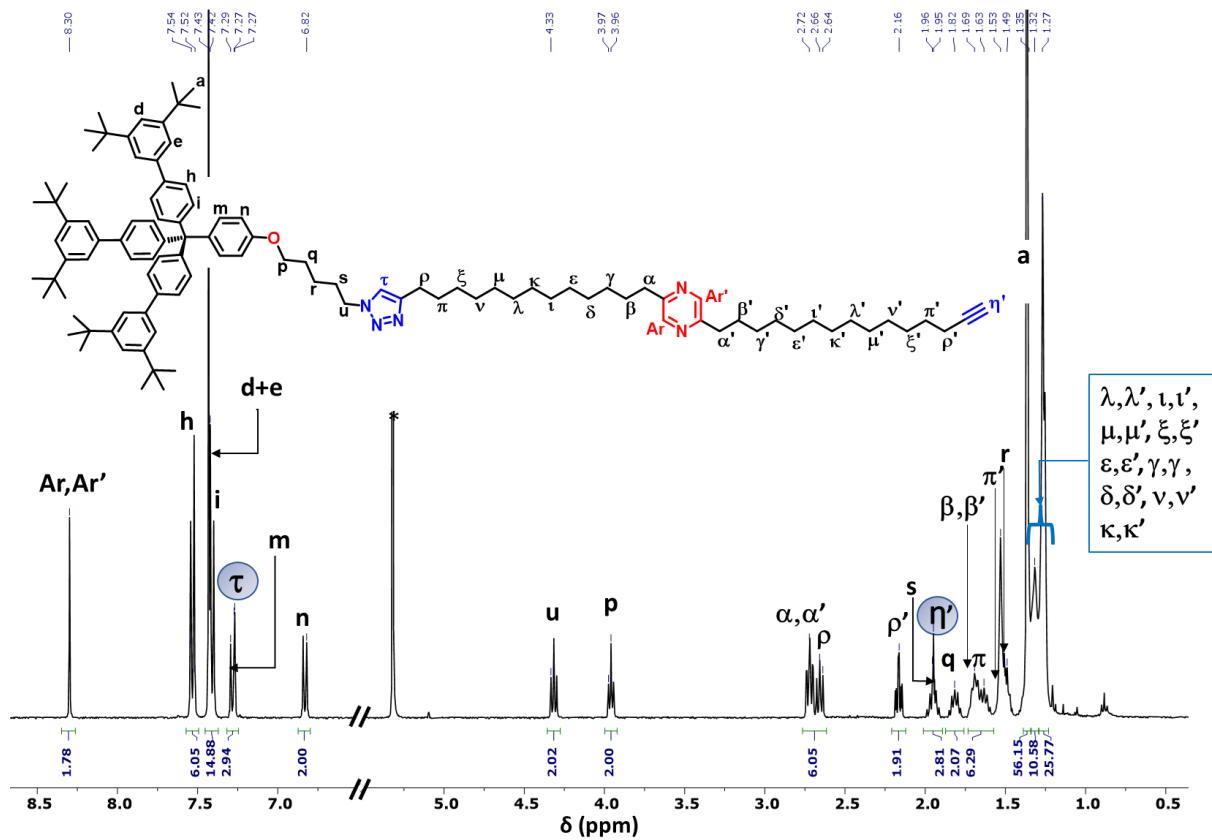


Figure III.5 : Spectre RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de l'axe monobouchonné **A2**
* : solvants résiduels et graisse.

L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution atteste également de la formation de l'axe **A2**, le pic majoritaire détecté correspond à l'axe $[\text{M} + \text{H}]^+$ de rapport m/z égal à 1505,1511 (Figure III.6).

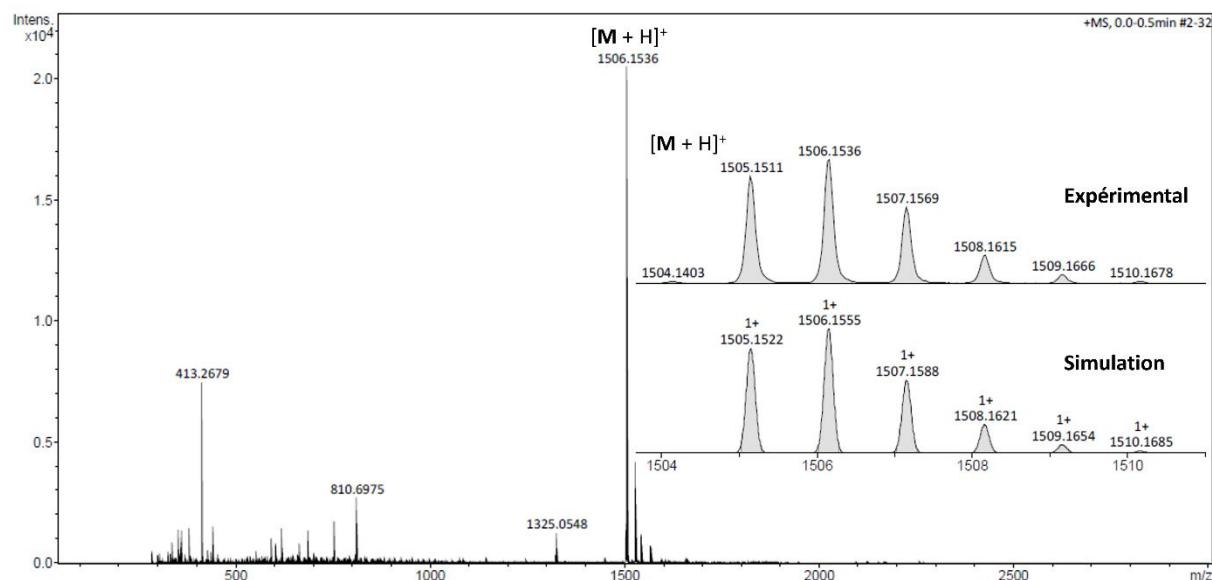


Figure III.6 : Spectre de masse HR ESI-MS de **A2**. Insert : profils isotopiques expérimentaux et simulés de $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($\text{M} = \text{A2}$).

I.2.2/ Formation du [2]semirotaxane **S2-Ag**

Dans l'optique de former le [2]semirotaxane **S2-Ag**, l'enfilage contrôlé par les ions Ag(I) de l'axe monobouchonné **A2** au travers de la cage ouverte $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ a été réalisé (**Figure III.7**).

La première étape implique l'ouverture de la cage **C** par ajout de quatre équivalents de AgOTf et quatre équivalents de NaBArF pour former la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ (**Figure III.7**). La deuxième étape concerne l'enfilage par ajout à température ambiante d'un équivalent de l'axe **A2** à une solution dans CD_2Cl_2 de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ (1 équiv.) à une concentration de 3×10^{-3} M (**Figure III.7**). La solution a ensuite été agitée pendant une demi-heure.

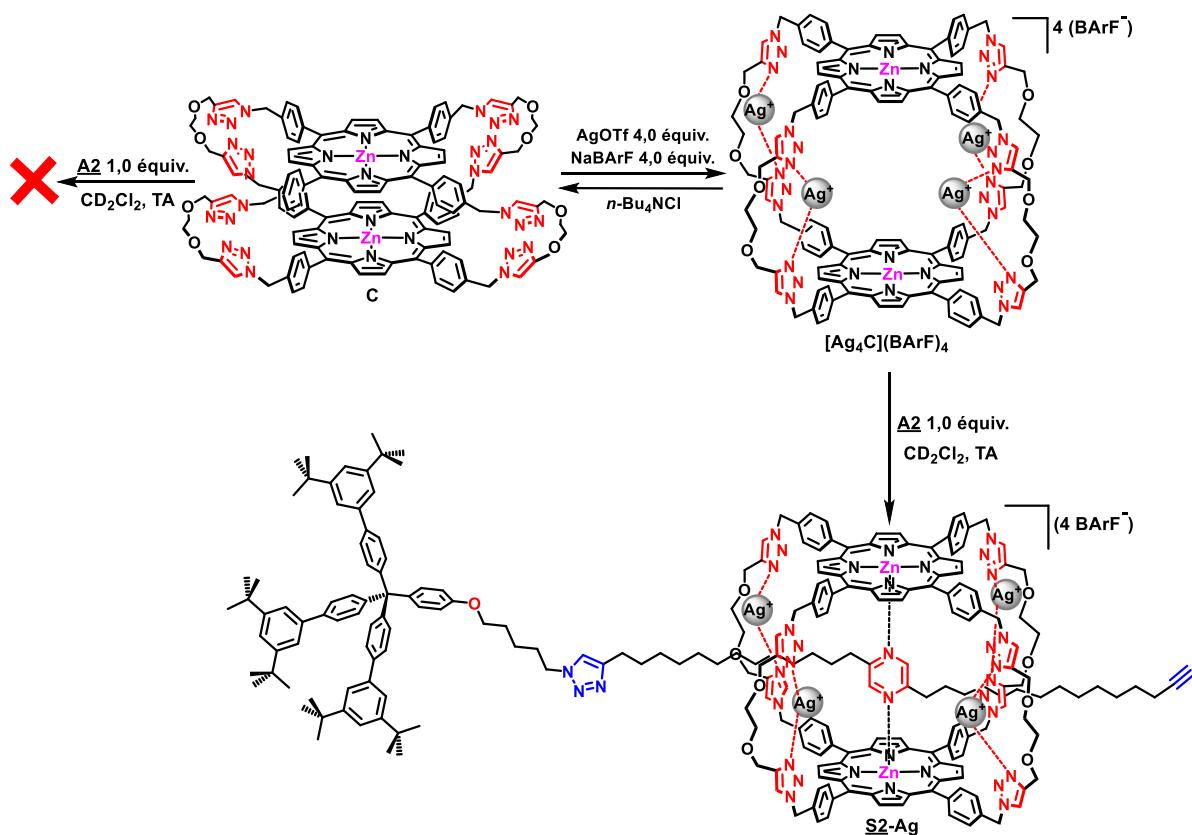


Figure III.7 : Formation du [2]semirotaxane **S2-Ag**.

La formation de l'assemblage **S2-Ag** a été démontrée par analyse par spectroscopie RMN ^1H , COSY et NOESY à 298 K et 253 K, dans CD_2Cl_2 . Ces expériences ont également permis l'attribution des signaux à tous les protons de l'entrelacs (**Figure III.8**). L'analyse du spectre RMN ^1H immédiatement après le mélange de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ et l'axe **A2** ou après quelques heures ou jours ne montre aucun changement, attestant ainsi de la formation instantanée du [2]semirotaxane **S2-Ag** et de sa stabilité dans le temps.

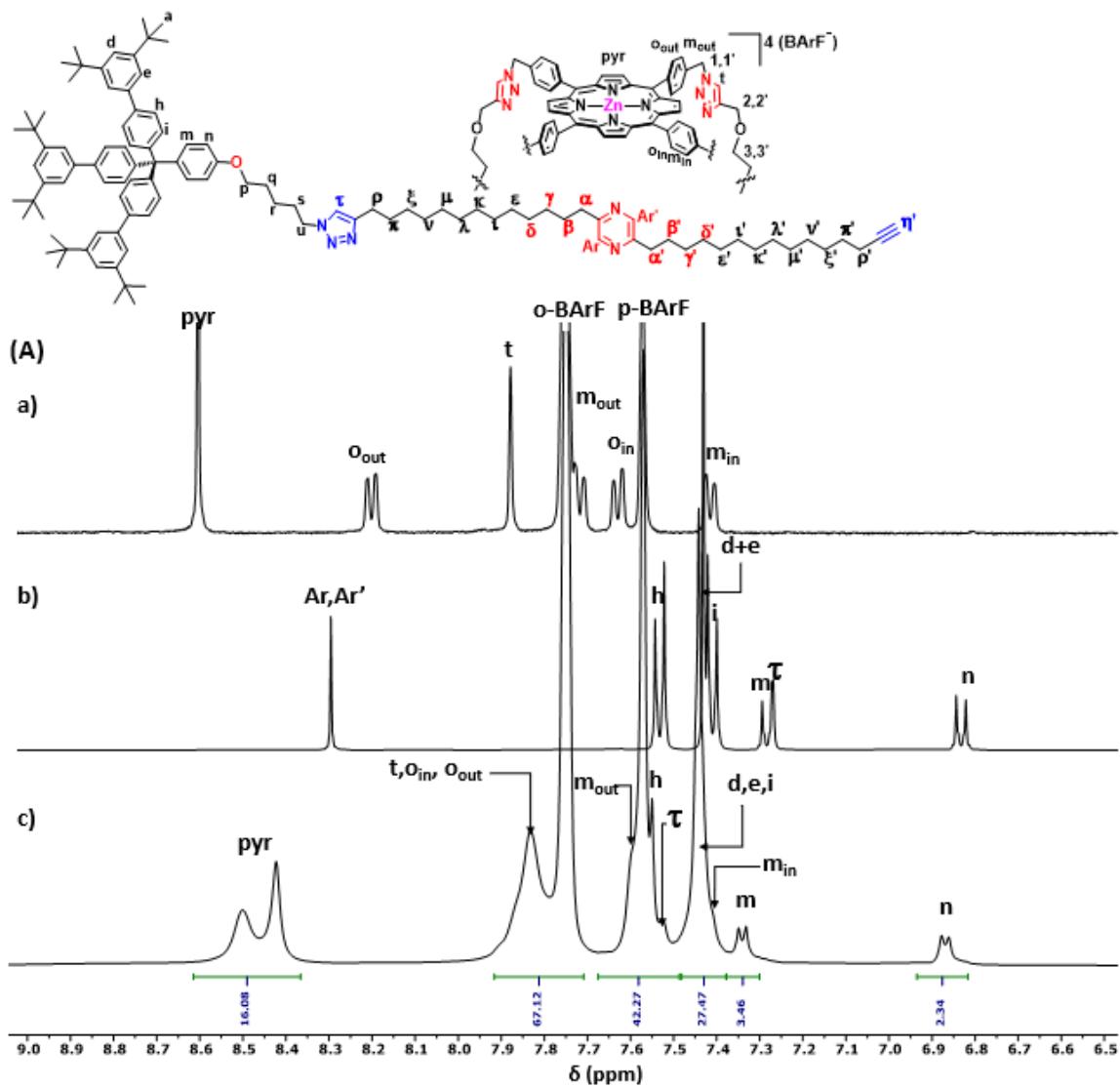


Figure III.8A : Zoom de 9,0 ppm – 6,5 ppm du spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 298 K) de :
a) $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$, b) Axe **A2**, c) [2]semirotaxane **S2-Ag**.

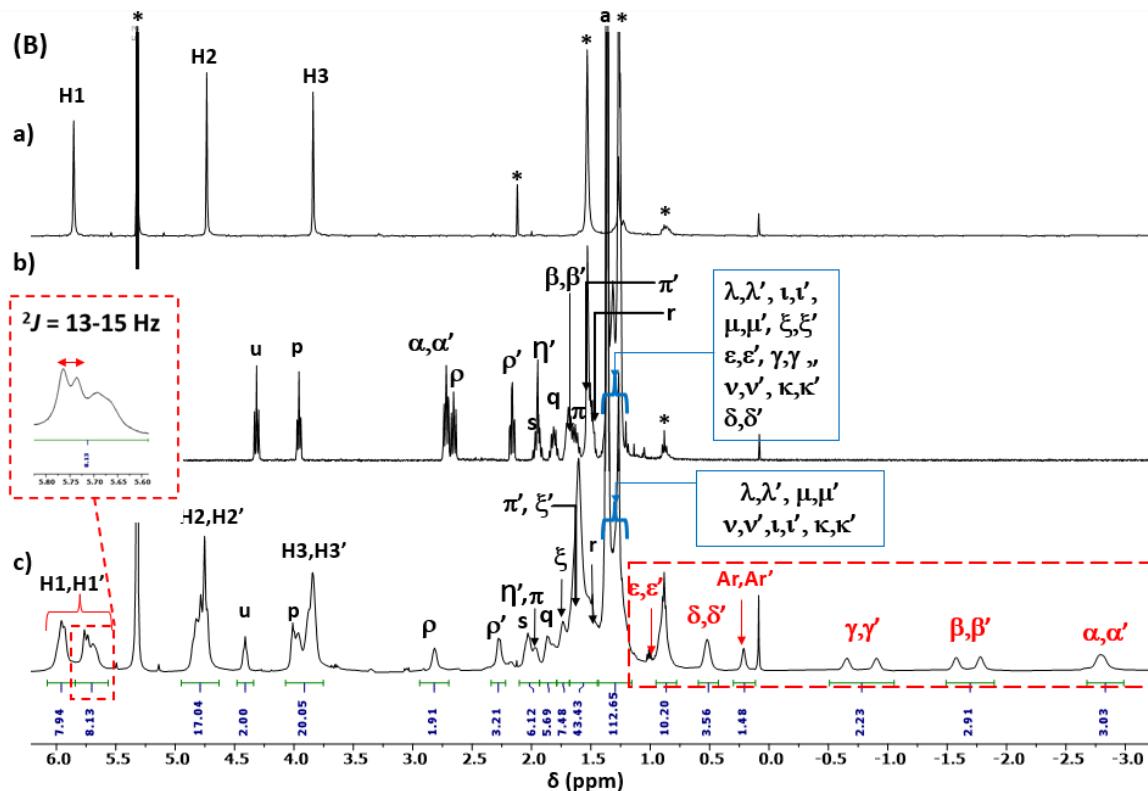


Figure III.8B : Zoom de 6,0 ppm – 3,0 ppm du spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 298 K) de : a) $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$, b) Axe A2, c) [2]semiotaxane S2-Ag.
* : solvants résiduels et graisse.

Le spectre RMN ^1H à 298 K montre une augmentation du nombre de signaux de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ et un élargissement de ces derniers. En l'absence de l'axe A2, la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ est de symétrie D_{4h} et possède entre autres un axe C_4 , l'axe Zn–Zn. Les protons pyrroliques sont ainsi équivalents. Il en est de même pour les autres protons de la cage à l'exception des protons o et m des groupements phényles, qui sont différenciés en o_{in} , o_{out} et m_{in} , m_{out} selon qu'ils soient orientés vers l'intérieur ou l'extérieur de la cage respectivement (Figure III.8A).

En revanche, le [2]semiotaxane S2-Ag possède un seul plan de symétrie, celui contenant l'axe non-symétrique A2. Les protons de part et d'autre de l'axe A2 ne sont pas équivalents chimiquement et les deux protons des groupements CH_2 de H1, H2 et H3 des liens flexibles de la cage sont diastéréotopes. De plus, la pyrazine peut s'échanger entre les deux porphyrines de zinc(II) de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ en raison de la grande distance entre les deux plans porphyriniques (9,5 Å), cette distance étant supérieure à la distance optimale pour la coordination de ce ligand (7,1 Å) dont la distance N–N est de 2,8 Å. Un mouvement de rotation de la pyrazine ou de déplacement entre les sites porphyriniques peut conduire aussi à l'élargissement des pics observés.

Les déplacements chimiques des signaux de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ sont affectés par l'enfilage de l'axe monobouchonné **A2**. Notamment les signaux des protons $\text{H}_{\text{o}in}$ et $\text{H}_{\text{o}out}$ qui sont dorénavant au même déplacement chimique et sont les plus affectés en raison de leur proximité avec les porphyrines ($\Delta\delta_{\text{o}in} = 0,13$ ppm, $\Delta\delta_{\text{o}out} = -0,35$ ppm). La cage reste néanmoins dans une conformation ouverte d'après les déplacements chimiques observés pour H_{min} et $\text{H}_{\text{o}in}$, supérieurs à 7 ppm.

Concernant l'axe monobouchonné **A2**, la majorité des signaux ont été affectés. Les signaux des protons du bouchon (H_α à H_n) et ceux de la chaîne pentyle reliant ce dernier au noyau triazole (H_p à H_u) restent quant à eux sensiblement aux mêmes déplacements chimiques. Le signal du proton τ est déblindé ($\Delta\delta_{\text{H}\tau} = 0,28$ ppm) en présence de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$, ce qui pourrait témoigner de la proximité de ce proton avec la cage.

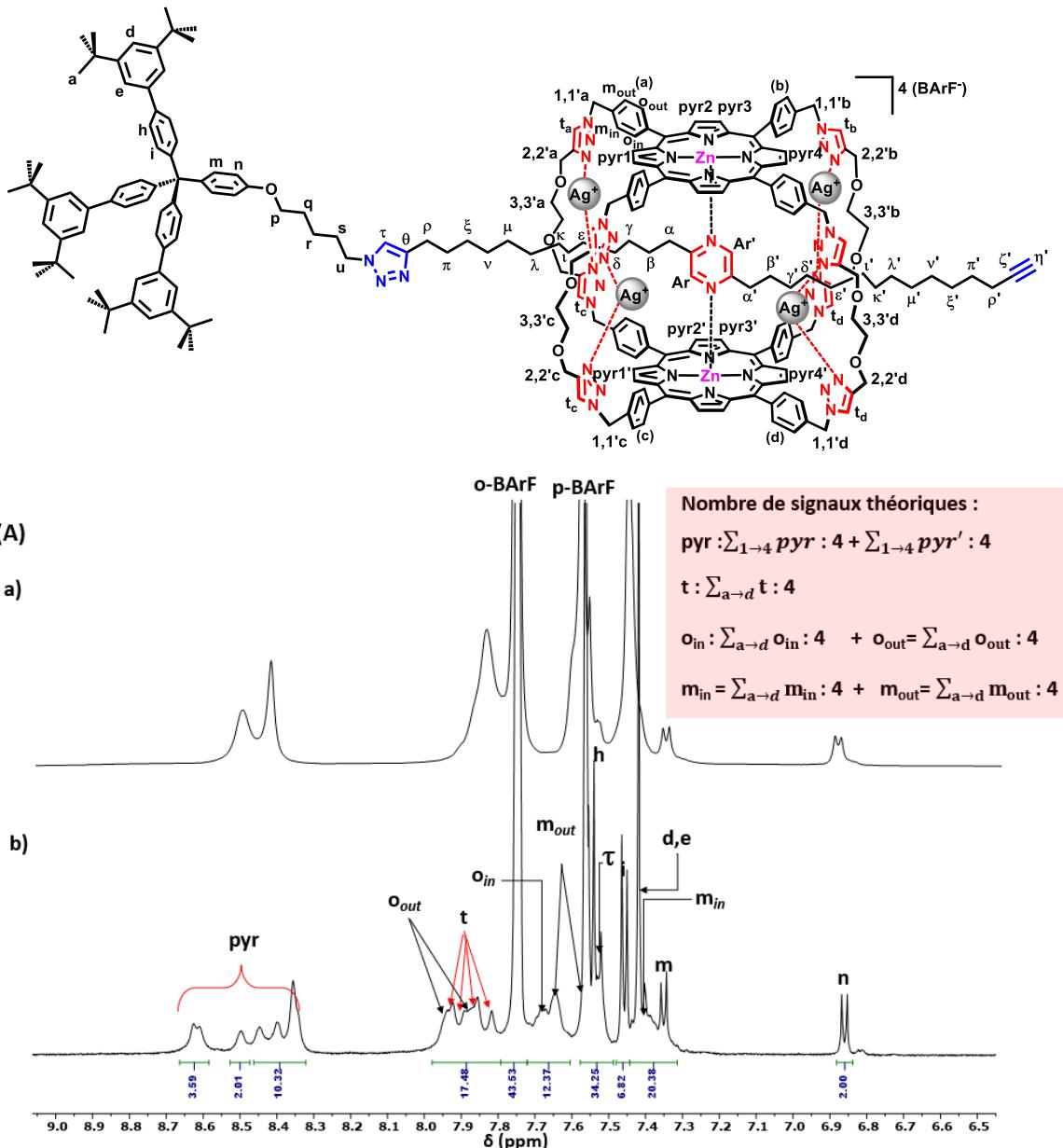
En revanche, les signaux des protons de la station pyrazine (Ar, Ar') et ceux portés par les chaînes alkyles latérales se trouvant de part et d'autre (de $\text{H}_{\alpha,\alpha'}$ à $\text{H}_{\varepsilon,\varepsilon'}$) sont tous fortement blindés (**Tableau III.1**). Notamment, les signaux $\text{H}_{\text{Ar},\text{Ar}'}$ à 0,22 ppm sont blindés d'environ 8 ppm, ce qui atteste de la présence du cycle pyrazine au sein de la cavité de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ et de son positionnement dans les cônes d'anisotropie des porphyrines de zinc(II). Il en est de même pour les protons α,α' , β,β' et γ,γ' dont les signaux sont situés à des déplacements chimiques négatifs. On remarque que ce blindage est d'autant plus fort que les protons sont proches du noyau pyrazine, cet effet s'accompagne d'un élargissement de ces signaux témoignant de phénomènes dynamiques.

H / δ (ppm)	Ar, Ar'	α, α'	β, β'	γ, γ'	δ, δ'	$\varepsilon, \varepsilon'$
S2-Ag	0,22	-2,80	-1,78 ; -1,57	-0,65 ; -0,90	0,52	0,92
A2	8,30	2,72	1,69	1,32	1,26	1,30
$\Delta\delta$ (ppm) = δ (S2-Ag) - δ (A2)	-8,08	-5,52	-3,47 ; -3,26	-1,97 ; -2,22	-0,74	-0,38

Tableau III.1 : Déplacements chimiques des protons de l'axe **A2** en présence et en l'absence de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$.

Nous avons ensuite réalisé des spectres RMN ^1H , COSY et NOESY du [2]semiotaxane **S2-Ag** à 253 K pour observer l'effet de la température sur la dynamique de l'assemblage (**Figure III. 9**). En effet, sur le spectre RMN ^1H on constate au niveau de la cage un éclatement des signaux des protons aromatiques et aliphatiques, en raison de la dissymétrie du système. Bien

que les signaux soient un peu larges, on identifie les quatre singulets attendus pour les protons triazole de la cage, plusieurs signaux pour les pyrroliques (2 doublets et 2 singulets attendus pour chaque porphyrine). Huit doublets sont attendus pour les protons diastéréotopes H1,H1', un multiplet est observé. Pour des raisons de symétrie également, on observe également un dédoublement du signal des protons de la pyrazine conduisant à deux singulets pour Ar,Ar'.



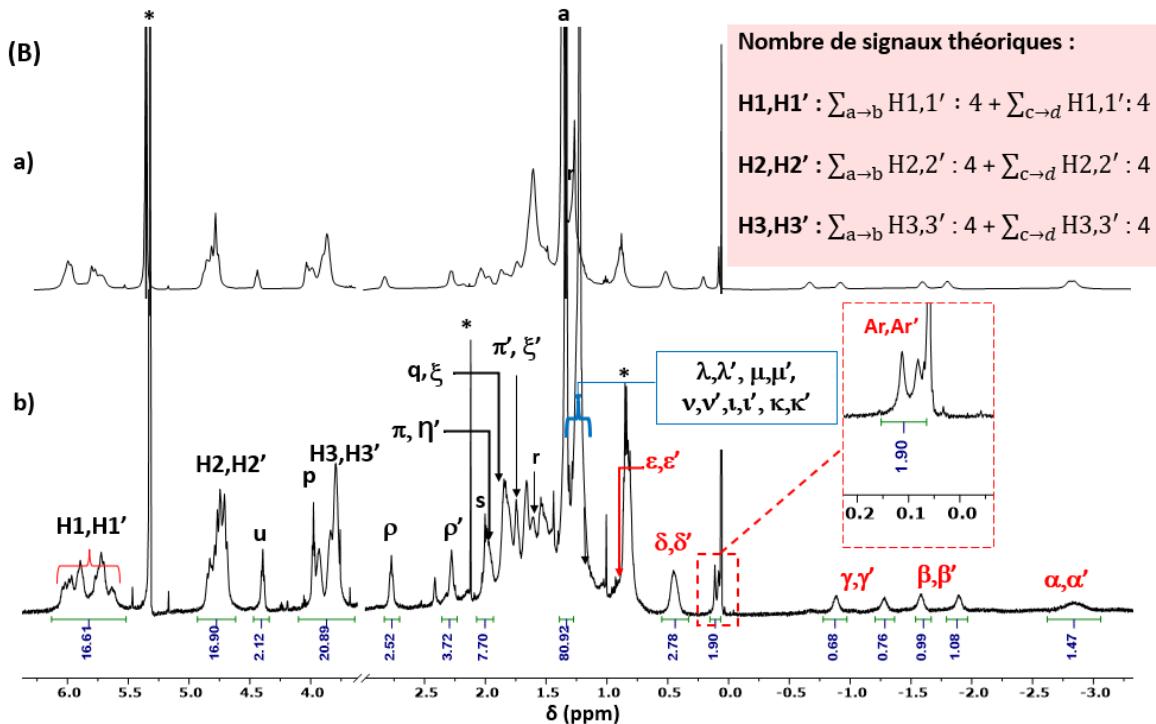


Figure III.9 : Spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 600 MHz) de : a) **S2-Ag** à 298 K, b) **S2-Ag** à 253 K. (A) : zoom de 9,0 ppm – 6,5 ppm, (B) : zoom de 6,0 ppm à –3,0 ppm.
 * : solvants résiduels et graisse.

L'analyse par spectroscopie RMN ^1H NOESY à 253 K confirme la formation du [2]semirotaxane **S2-Ag** par observation de différentes corrélations dipolaires entre les signaux des deux partenaires de l'assemblage (**Figure III.10**). On observe notamment des corrélations entre les signaux des protons de α, α' à ϵ, ϵ' et ceux de la pyrazine Ar, Ar' de l'axe **A2** avec les signaux de la cage dont ceux des protons pyrroliques H_{pyr} et des protons des fragments phényle pointant vers l'intérieur de la cavité de la cage H_{min} et H_{oip} (tâches de corrélation se trouvant dans les rectangles en rouge). Ce résultat est en faveur de la formation de l'entrelacs **S2-Ag** par la présence de la pyrazine dans la cavité de la cage indiquant ainsi l'enfilage de l'axe **A2** dans la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$.

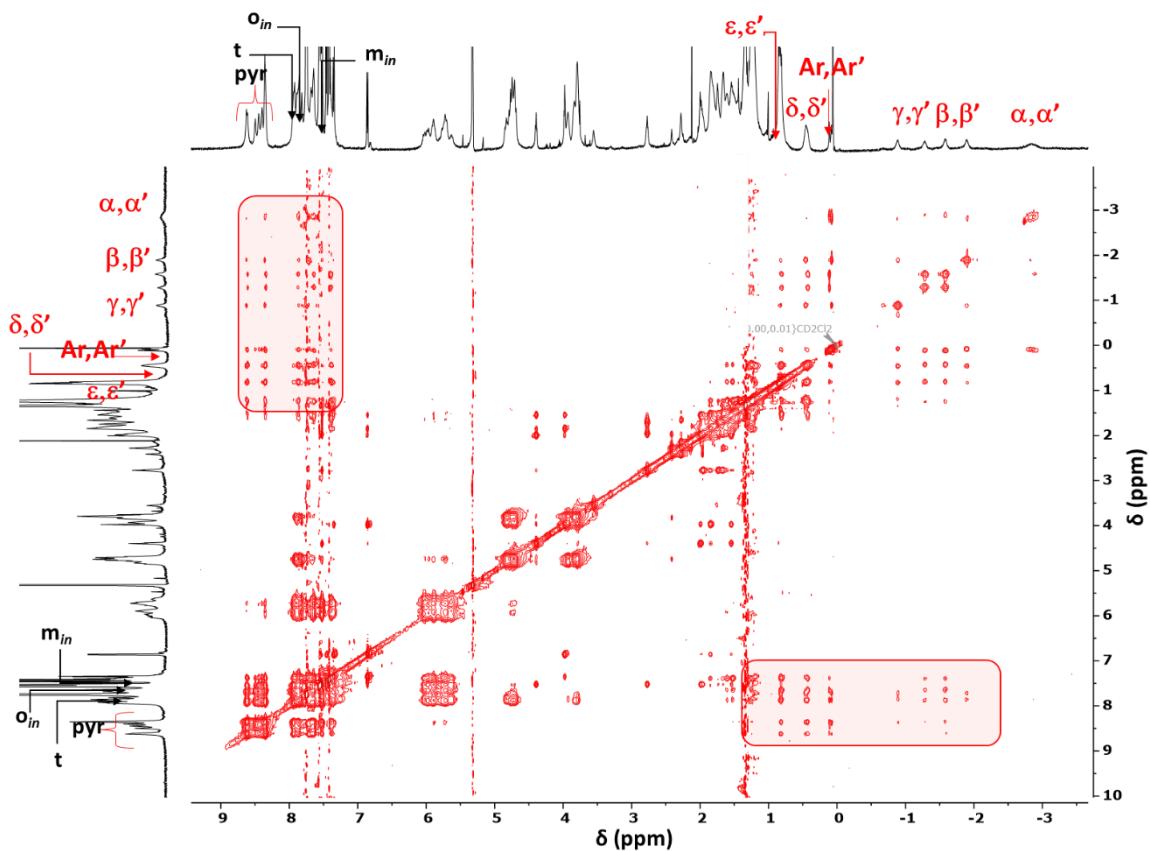


Figure III.10 : Spectre RMN ^1H NOESY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 253 K) du [2]semirotaxane **S2-Ag**.

Une analyse par spectroscopie RMN ^1H DOSY à 298 K a également été effectuée. Cette expérience prouve la formation du [2]semirotaxane **S2-Ag** par la diffusion d'une espèce discrète en solution (Figure III.11 et Tableau III.2). En effet, l'axe **A2** et la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ diffusent à la même vitesse ($308 \pm 10 \mu\text{m}^2/\text{s}$). Ce coefficient de diffusion est inférieur à celui des entités qui le composent, l'axe **A2** et la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ confirmant ainsi la formation d'une nouvelle espèce plus volumineuse, le[2]semirotaxane **S2-Ag**.

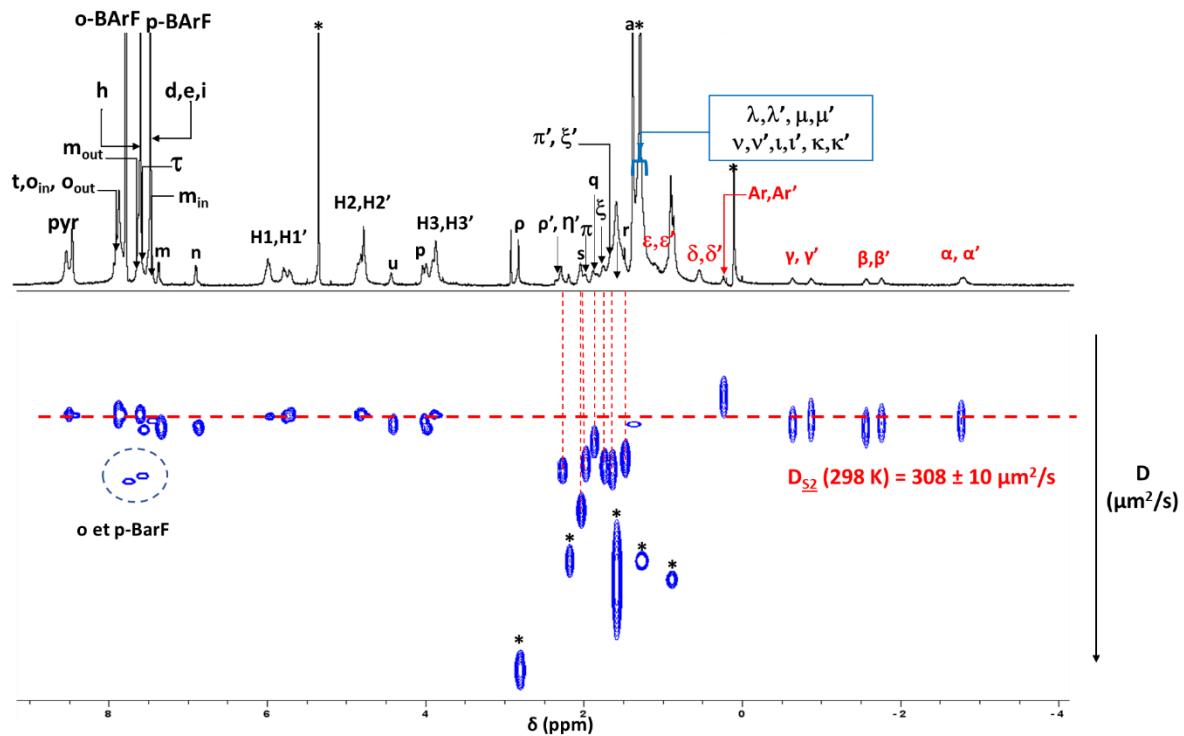


Figure III.11 : Spectre RMN ^1H DOSY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) du [2]semiotaxane S2-Ag.
 * : solvants résiduels et graisse.

Composés	Coefficient de diffusion ($\mu\text{m}^2/\text{s}$)
$[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}$	343 ± 17
BArF^-	478 ± 24
Axe <u>A2</u>	472 ± 26
<u>S2</u> -Ag	308 ± 10
BArF^-	465 ± 11

Tableau III.2 : Coefficients de diffusion à 298 K de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$, de l'axe A2 et [2]semiotaxane S2-Ag.

En plus des résultats précédents, l'analyse par spectrométrie de masse haute résolution confirme la formation du [2]semiotaxane S2-Ag par la présence du pic de faible intensité de S2-Ag ayant perdu quatre anions BArF^- et deux ions Ag (I) $[\text{M}-2\text{Ag}-4\text{BArF}]^{2+}$ à 2031,3326 (Figure III.12).

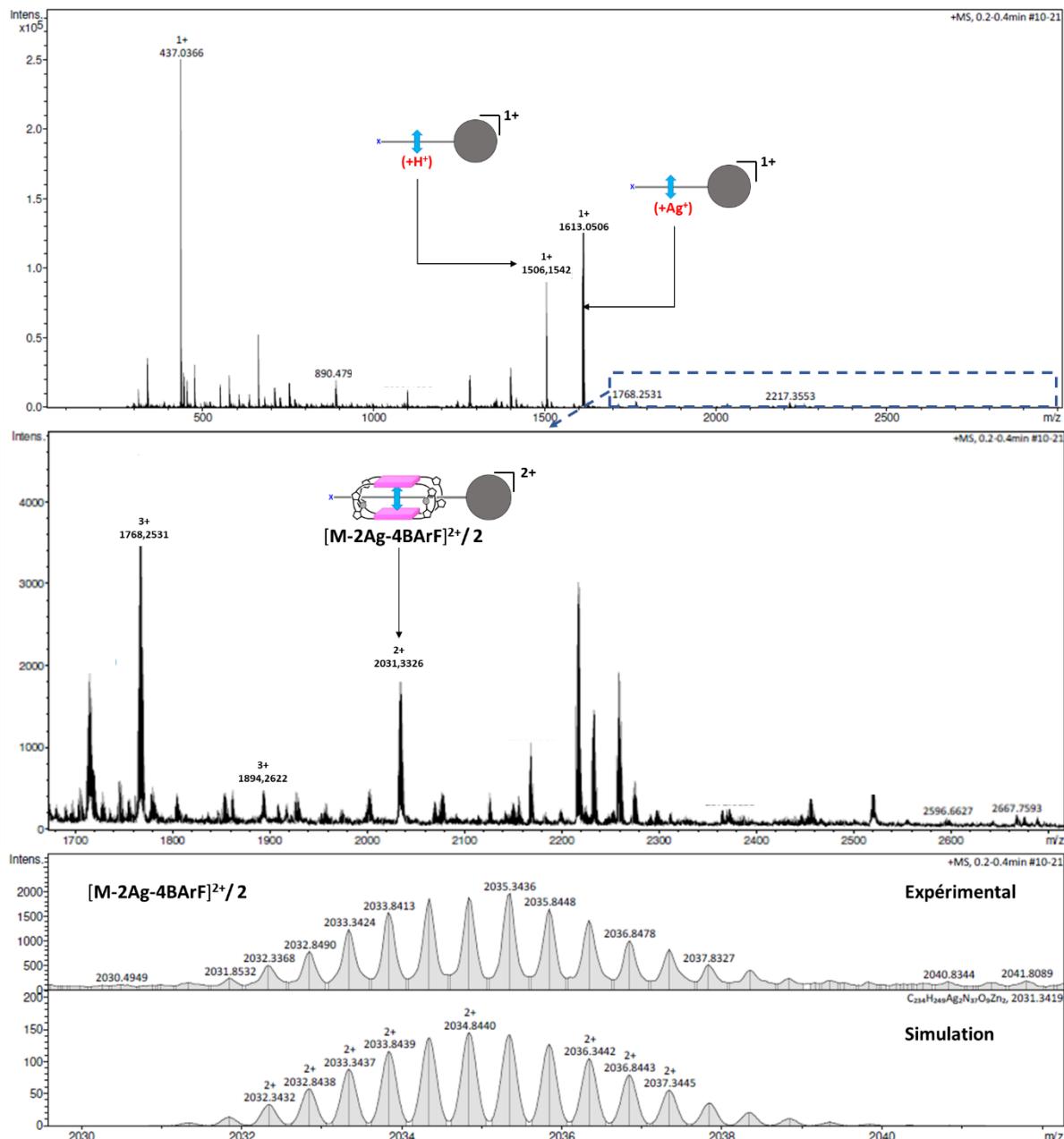


Figure III.12 : Spectre de masse HR ESI-MS de **S2-Ag** et profils isotopiques expérimentaux et simulés de $[M-2\text{Ag}-4\text{BArF}]^{2+}$ ($M = \text{S2-Ag}$).

I.3 / Synthèse et caractérisations du [2]rotaxane **R2-Ag**

Suite à la formation du [2]semirotaxane **S2-Ag**, l'étape suivante vers la synthèse du [2]rotaxane **R2-Ag** implique l'ajout du goupement bloquant **B** à l'entrelacs **S2-Ag** par une réaction de CuAAC.

La synthèse du [2]rotaxane **R2-Ag** a été effectuée à partir d'une solution du [2]semirotaxane **S2-Ag** dans le dichlorométhane à une concentration de $3 \times 10^{-3} \text{ M}$ à température ambiante préalablement préparée. La formation du [2]semirotaxane **S2-Ag** est

contrôlée par un analyse RMN ^1H . A cette solution sont ajoutés le bouchon moléculaire **B**, le carbonate de sodium et le complexe de Cu(I) $[\text{Cu}(\text{tren}')]\text{BArF}$ (Figure III.13).

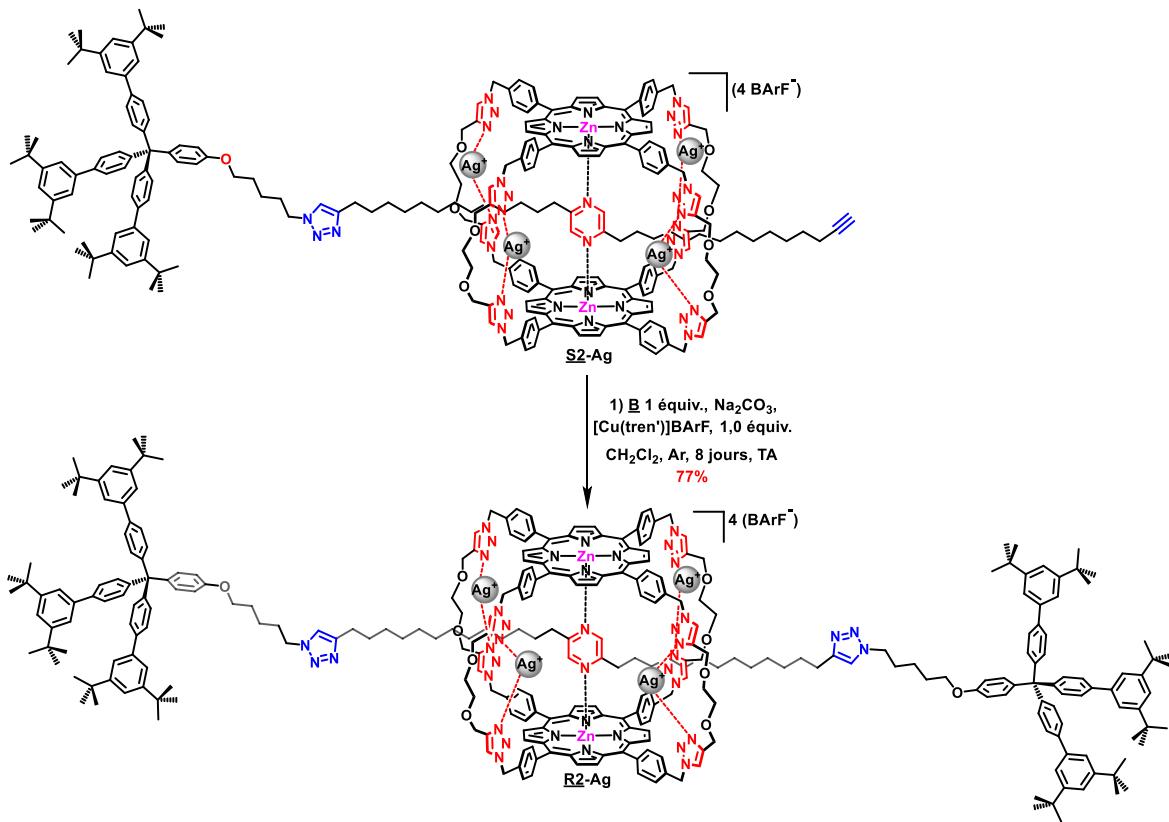


Figure III.13 : Schéma de synthèse du [2]rotaxane **R2-Ag**.

Un suivi de la réaction a été réalisé par CCM sur Al_2O_3 . Après 48 h de réaction, le milieu réactionnel a été analysé et révèle la présence des réactifs et l'apparition d'une nouvelle tâche pourpre très intense. Au bout de huit jours de réaction, l'analyse par CCM montre la disparition de la tache de l'axe **A2**, qui est donc totalement consommé. Sur cette CCM, on détecte la trace du bouchon **B** et de la cage de très faibles intensités. La tache pourpre du nouveau produit s'est intensifiée, ce qui semble indiquer que ce dernier est majoritaire et pourrait correspondre au composé désiré. Un autre produit s'est également formé dont la tache peu intense est révélée par irradiation lumineuse à 254 nm. La polarité de ce composé est proche de celle de l'axe **A2** et pourrait correspondre à l'haltère moléculaire que l'on note **H2**. Suite à cette analyse, la réaction a été arrêtée et le solvant de la réaction évaporé. Une synthèse directe de **H2** non optimisée a été effectuée par ailleurs, pour faciliter l'analyse des résultats. Sa synthèse est décrite dans la partie expérimentale correspondant à ce chapitre.

La purification s'est avérée délicate pour plusieurs raisons. Parmi elles, (i) la présence de différents sites de coordination protonables, (ii) la présence de cuivre (II) issu du catalyseur,

(iii) la décoordination possible des ions Ag(I) lors de la purification par chromatographie sur colonne et (iv) la variation de la polarité de la molécule suivant l'état de protonation. Diverses conditions de purification ont été testées.

Les premiers tests de purification ont été effectués par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane/méthanol avec un gradient allant de 100:0 à 95:5. Les masses des fractions isolées contenant le produit désiré étaient très faibles (< 5 mg). De plus, l'analyse par CCM sur SiO₂ de ces fractions révèle toujours la présence de la cage **C** et l'haltère **H2** difficiles à séparer du composé cible. Les faibles masses récupérées pourraient témoigner d'un phénomène de désenfilage. En effet, l'acidité de la silice pourrait déstabiliser l'interaction de la cage avec la pyrazine d'une part et favoriser la décoordination des ions Ag(I) d'une autre part. La réaction a été refaite plusieurs fois en raison de la perte de produit lors des essais de purification.

Pour remédier à ce problème, nous avons décidé de remplacer la silice par de l'alumine neutre pour la purification par chromatographie sur colonne. Cette dernière a nécessité le même éluant DCM/MeOH mais avec un gradient de 100:0 jusqu'à 98,5:1,5. L'analyse des fractions isolées par RMN ¹H atteste de la formation du [2]rotaxane mais également de la présence d'haltère **H2** libre. Afin d'enlever ce composé, des centrifugations dans un mélange de solvants (pentane/acétate d'éthyle 8:2) ont été effectuées et ont permis d'isoler le produit final. Dans ces conditions, après analyse par RMN ¹H, le [2]rotaxane isolé contient seulement deux équivalents d'AgBArF. Une décoordination partielle des ions Ag(I) a donc eu lieu lors de cette purification. Néanmoins, l'ajout de deux équivalents d'AgOTf et de NaBArF ont permis d'obtenir le [2]rotaxane **R2-Ag** dont la formation a été confirmée par spectroscopie RMN ¹H (**Figure III.14**).

Encouragée par ce résultat et afin d'éviter la perte du rotaxane lors de la purification sur colonne, différents essais de purification sans utiliser de chromatographie sur colonne ont été testées. Les conditions nous ayant permis d'obtenir le [2]rotaxane **R2-Ag** sont les suivantes : Plusieurs lavages à l'eau pour retirer les sels du brut réactionnel sont d'abord effectués. Puis des triturations du brut réactionnels dans un mélange de solvants (pentane/acétate d'éthyle 8:2) suivies de centrifugations ont été réalisées. Cette étape est répétée plusieurs fois jusqu'à ce que le surnageant ne contienne plus de bouchon **B** ni d'haltère **H2** formé. En effet, ce mélange de solvants permet de solubiliser ces deux composés et de les

séparer du [2]rotaxane. Le solide est ensuite repris dans le dichlorométhane, le [2]rotaxane **R2-Ag** étant soluble alors que la cage résiduelle reste en suspension. En centrifugeant ce mélange, il est alors possible de séparer le [2]rotaxane **R2-Ag** présent dans le surnageant. Le spectre RMN ^1H du produit concorde avec celui obtenu dans le précédent essai de purification. Le [2]rotaxane **R2-Ag** sous forme d'un sel de BArF a été ainsi isolé avec un très bon rendement de 77%.

L'attribution des signaux RMN ^1H aux protons du [2]rotaxane **R2-Ag** a réalisée par des expériences RMN ^1H COSY et NOESY dans le CD_2Cl_2 à 298 K (**Figure III.14**).

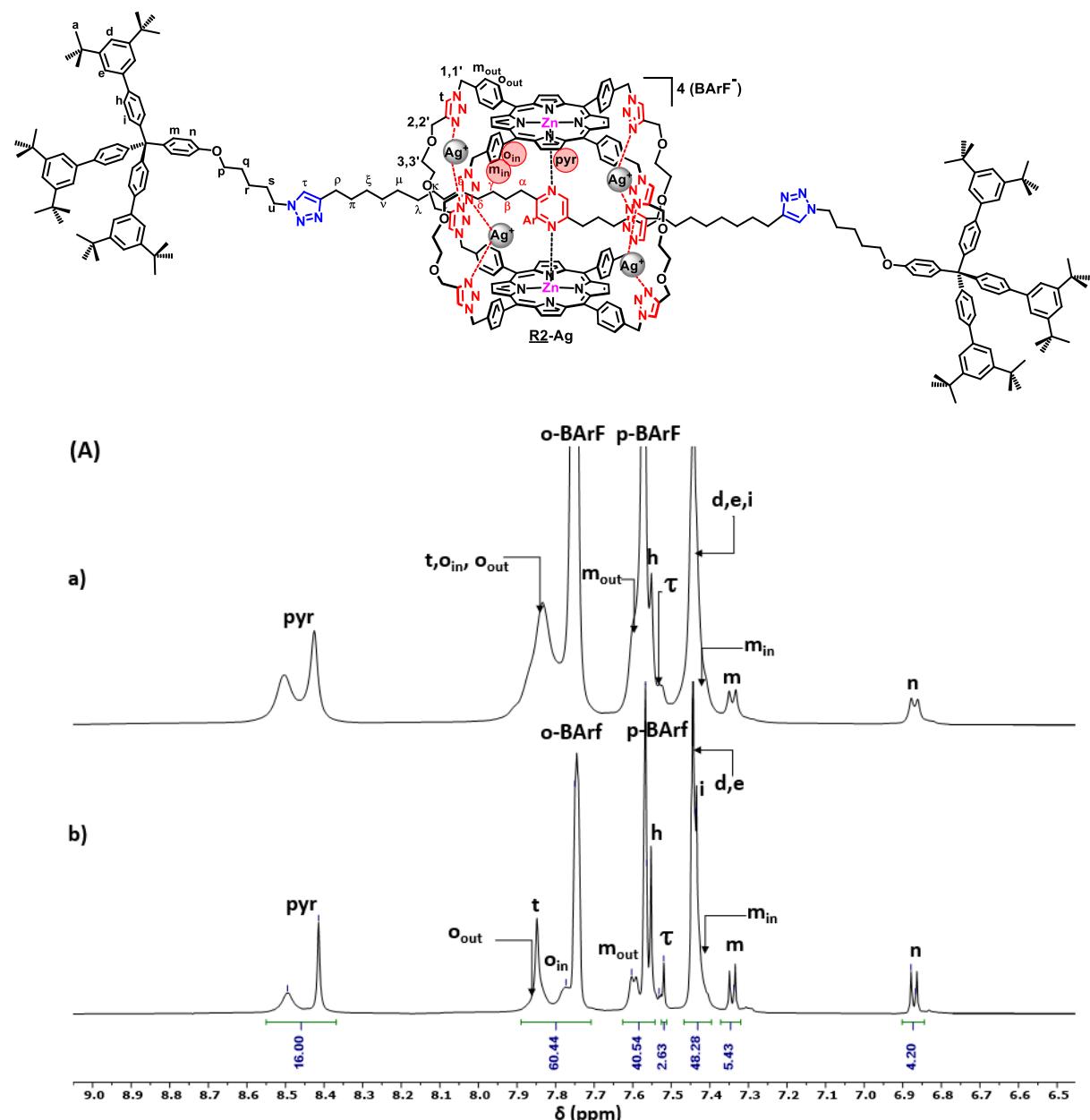


Figure III.14A : Zoom de 9,0 ppm – 6,5 ppm des spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) de : a) [2]semirotaxane **S2-Ag**, b) [2]rotaxane **R2-Ag**.

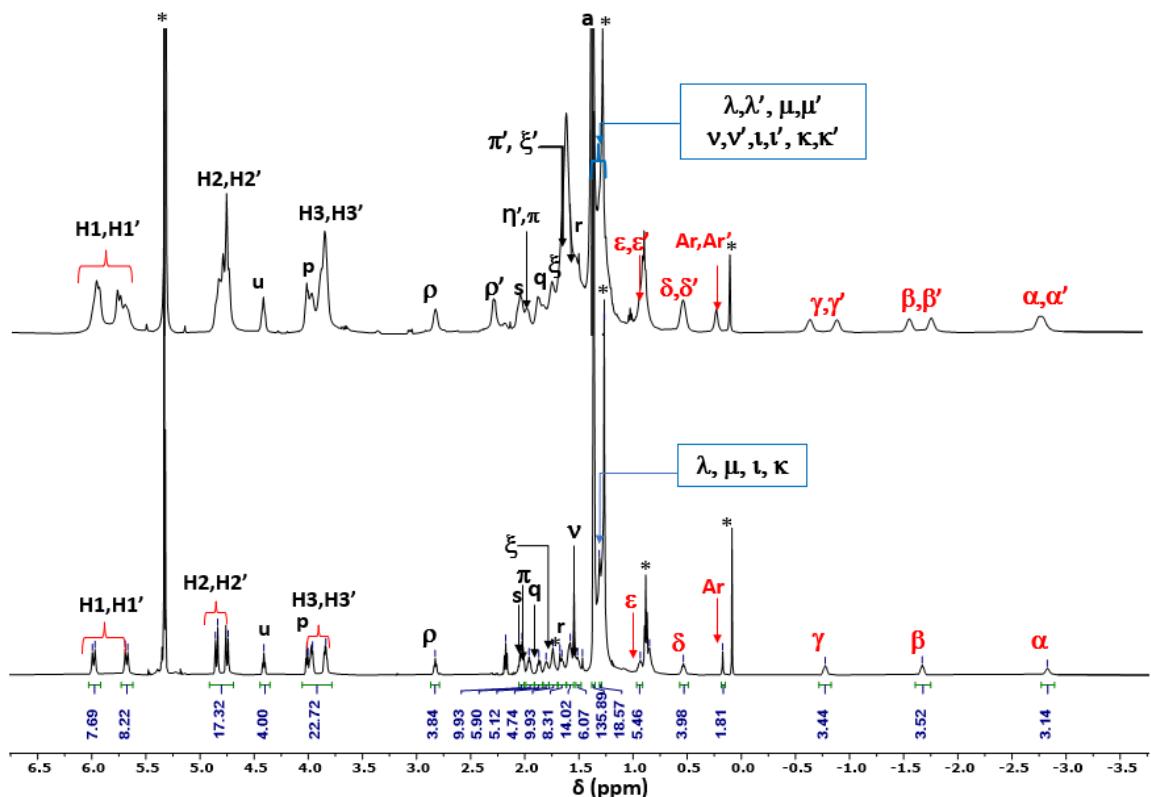


Figure III.14B : Zoom de 6,5 ppm à -3,5 ppm des spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) de : a) [2]semirotaxane S2-Ag, b) [2]rotaxane R2-Ag.

* : solvants résiduels et graisse.

En comparaison avec le spectre RMN ^1H du [2]semirotaxane S2-Ag, on constate sur le spectre du [2]rotaxane R2-Ag la conservation de la position d'équilibre de la pyrazine au sein de la cavité de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ par la présence des signaux dans la partie négative du spectre notés en rouge et correspondant à des protons fortement blindés, H_{Ar} et H_{α} à H_{ϵ} (Figure III.14 B).

En revanche, on note que les intégrales des signaux des protons aliphatiques et aromatiques de la partie bouchon de l'entrelacs ont doublé, dont celle du proton τ du cycle triazole à 7,25 ppm, confirmant ainsi la formation de l'haltère moléculaire, constituant du [2]rotaxane R2-Ag. De plus, contrairement au [2]semirotaxane S2-Ag, le [2]rotaxane R2-Ag possède en plus du plan de symétrie de l'haltère, un centre d'inversion situé au centre du noyau pyrazine. Ce gain de symétrie diminue de moitié le nombre de signaux observés pour les protons des chaines alkyles de α à p . Les signaux de H_1, H_1' et H_2, H_2' , protons diastéréotopes, sont sous forme de doublets bien résolus. Concernant les protons des deux porphyrines, on observe deux singulets larges d'intensité proportionnelle à huit protons chacun, comme attendu.

Afin de conforter ce résultat, nous avons réalisé une analyse par spectroscopie RMN ^1H NOESY à 298 K (**Figure III.15**). En effet, on observe des corrélations intenses entre les signaux des protons aromatiques de la pyrazine et de ceux se trouvant à proximité portés par les chaînes alkyles latérales, avec les signaux de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$, H_{pyr} des porphyrines de zinc et H_{min} et H_{oxy} des groupements phényle et qui pointent vers l'intérieur de la cavité de la cage (corrélations mises en évidence dans les cadres rouges). Ces observations confirment d'une part la position de stabilité de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ par coordination des porphyrines de zinc(II) au noyau pyrazine, et d'autre part le succès de la réaction de bouchonnage du [2]semirotaxane **S2-Ag** et la formation du [2]rotaxane **R2-Ag**.

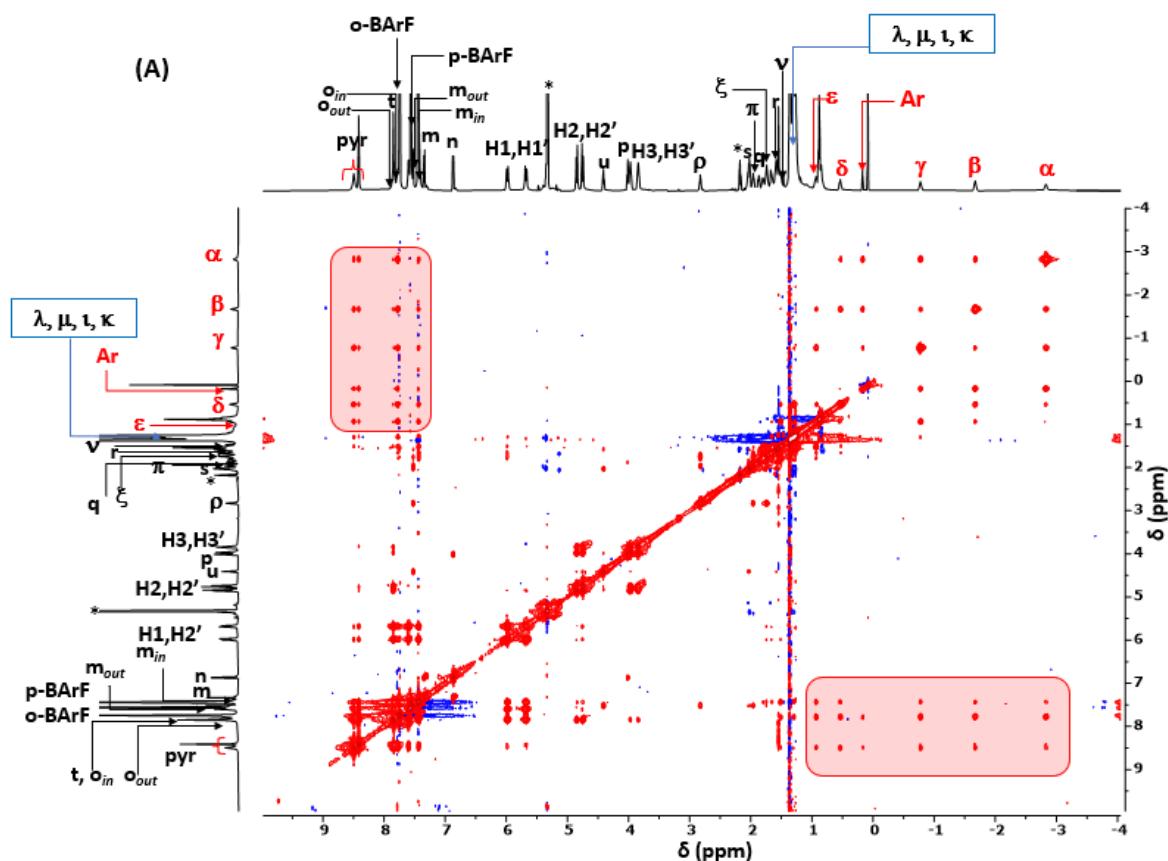


Figure III.15A : Spectre RMN ^1H NOESY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) du [2]rotaxane **R2-Ag**.
* : solvants résiduels et graisse.

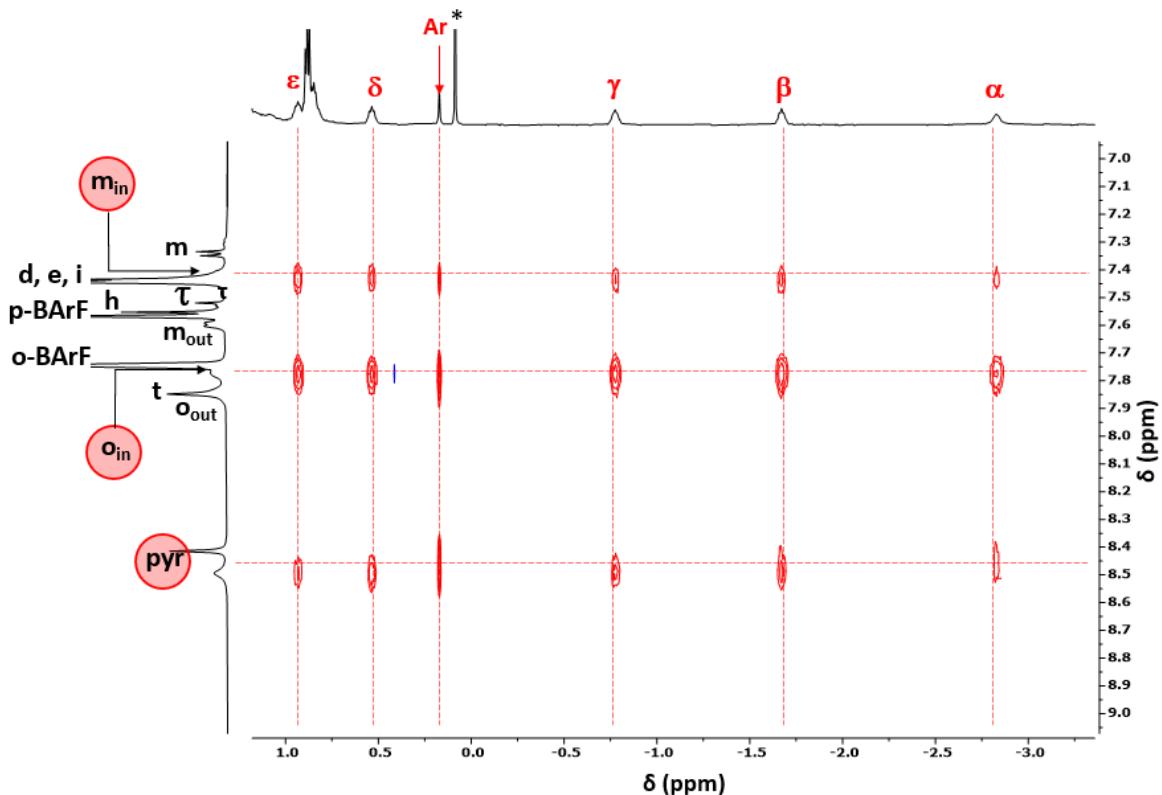


Figure III.15B : Zoom de 1,0 ppm - -3,0 et de 9,0 ppm - 7,0 ppm du spectre RMN ^1H NOESY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) du [2]rotaxane **R2-Ag**.

* : solvants résiduels et graisse.

De plus, le [2]rotaxane **R2-Ag** montre une très grande stabilité en solution après un suivi par RMN ^1H dans CD_2Cl_2 à 298 K pendant une longue période (des mois), aucun désenfilage n'est observé.

Afin de déterminer le coefficient de diffusion de cette espèce, une analyse par RMN ^1H DOSY dans CD_2Cl_2 à 298 K a été réalisée (**Figure III.16** et **Tableau III.3**). Elle confirme la formation d'une nouvelle espèce discrète dont le coefficient de diffusion est de $255 \pm 10 \mu\text{m}^2/\text{s}$. Cette valeur est inférieure à celle mesurée pour le [2]semirotaxane **S2-Ag** ($308 \pm 10 \mu\text{m}^2/\text{s}$) et de celle de ses composants, la cage et l'haltère (**Tableau III.3**), en raison de l'augmentation du volume de la molécule.

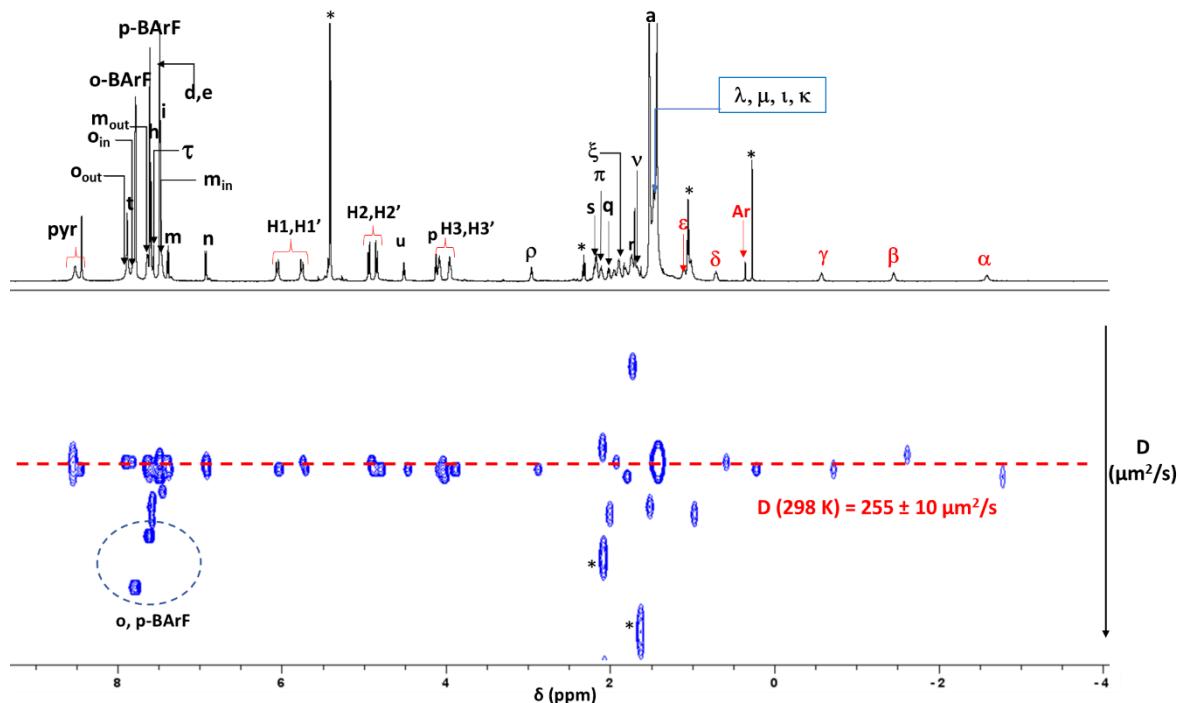


Figure III.16 : Spectre RMN ^1H DOSY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) du [2]rotaxane R2-Ag.
* : solvants résiduels et graisse.

Composés	Coefficient de diffusion ($\mu\text{m}^2/\text{s}$)
$[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}$	343 ± 17
BArF^-	478 ± 24
Haltère <u>H2</u>	380 ± 18
[2]rotaxane <u>R2-Ag</u>	255 ± 10
BarF^-	455 ± 13

Tableau III.3 : Coefficients de diffusion à 298 K de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BarF})_4$, de l'haltère H2 et du [2]rotaxane R2-Ag.

Une analyse par spectrométrie de masse haute résolution a été effectuée. Plusieurs pics correspondant au [2]rotaxane R2-Ag ont été détectés (Figure III.17). Il s'agit des ions moléculaires suivants : (i) l'ion moléculaire $[\text{M}-4\text{BArF}]^{4+}$ de rapport $m/z = 1322,2897$ qui correspond au [2]rotaxane R2-Ag ayant perdu ses quatre anions BArF^- ; (ii) l'ion moléculaire $[\text{M}-1\text{Ag}-4\text{BArF}]^{3+}$ de rapport $m/z = 1727,0928$ attribué au [2]rotaxane R2-Ag ayant perdu ses quatre anions BArF^- et un ion Ag(I) et (iii) l'ion moléculaire $[\text{M}-2\text{Ag}-4\text{BArF}]^{2+}$ dont $m/z = 2537,1781$ qui correspond au [2]rotaxane R2-Ag ayant perdu quatre ions BArF^- et deux ions

Ag^+ .

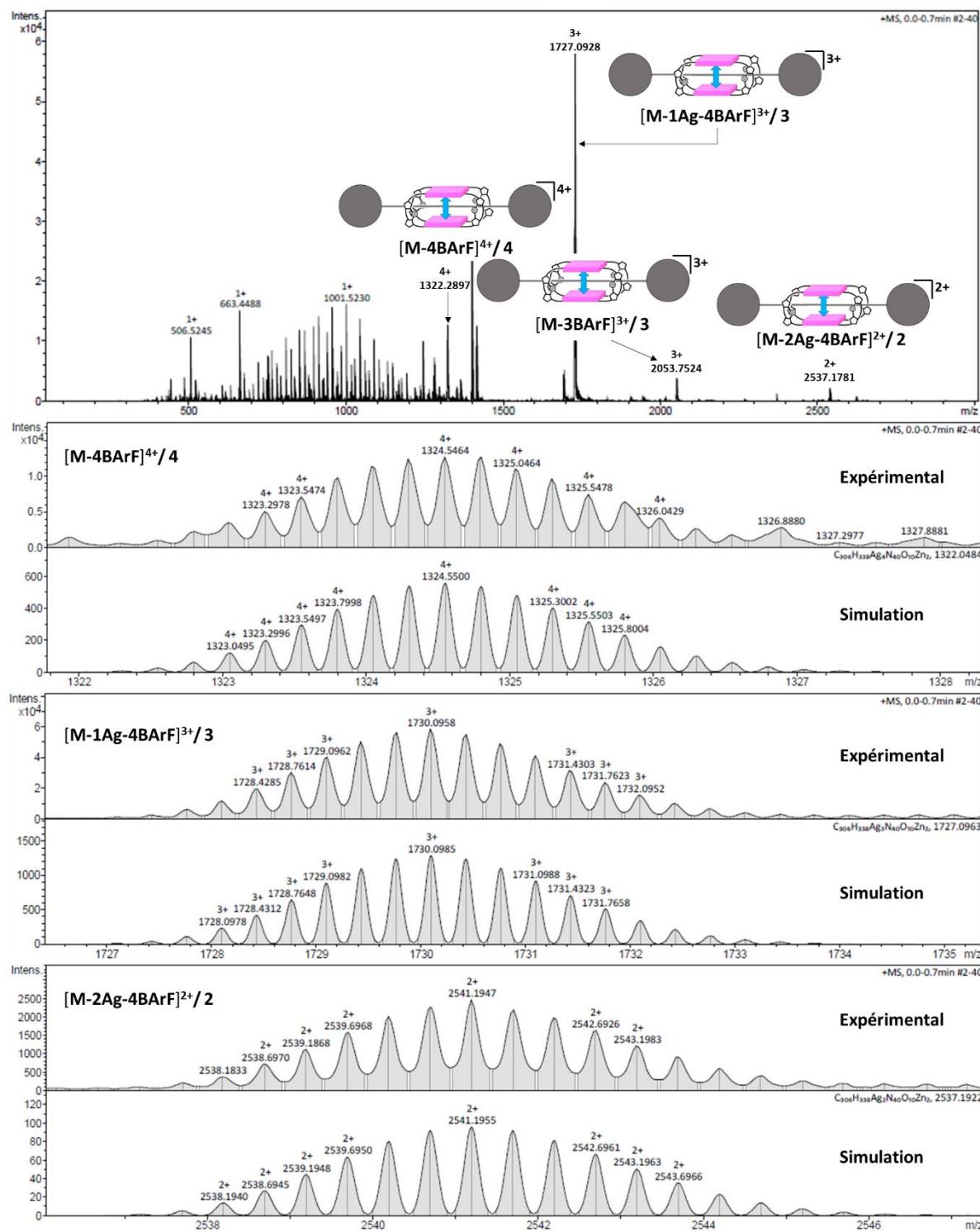


Figure III.17 : Spectre de masse HR ESI-MS de R2-Ag et profils isotopiques expérimentaux et simulés de $[\text{M-4BArF}]^{4+}$, $[\text{M-1Ag-4BArF}]^{3+}$ et $[\text{M-2Ag-4BArF}]^{2+}$ ($\text{M} = \underline{\text{R2}}\text{-Ag}$).

En parallèle de ce travail, nous avons d'autre part voulu explorer l'ouverture de la cage **C** par d'autres cations métalliques et son exploitation pour la formation d'un [2]rotaxane. Il s'agit des ions Li^+ , K^+ et Na^+ .

II/ Synthèse du [2]rotaxane R2-Na incorporant la cage $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BArF})_4$

II.1/ Essai d'ouverture de la cage **C par des ions alcalins**

L'utilisation d'ions métalliques tel que les cations lithium, potassium ou sodium pour l'ouverture de la cage **C** a été envisagée. En effet, les anses de la cage **C** comportent chacune deux atomes d'oxygène en plus des ligands triazole pouvant complexer des cations alcalins. De plus, les ions alcalins sont oxophiles et de coordinence et géométrie variables.

L'utilisation de cations alcalins peut s'avérer avantageuse car les sels des complexes d'argent (**I**) sont assez sensibles à l'humidité et à la lumière. L'utilisation de sels de BArF^- (Li^+ , K^+ ou Na^+) pour l'ouverture de la cage **C** permettrait de s'affranchir de ces paramètres. De plus, les ions alcalins sont moins toxiques. Les propriétés des alcalins ont suscité un grand intérêt depuis la mise en évidence de leur rôle de template dans la synthèse des éthers couronnes. Ces cations sont depuis utilisés dans la synthèse de MIM par effet de matrice, ils permettent également l'accès à des fonctionnalités intéressantes dans divers domaines d'application tels que la catalyse ou les matériaux.¹⁵² L'utilisation des ions alcalins peut également faciliter l'obtention du [2]rotaxane par démétallation. En effet, ils sont moins coordonnants que les ions $\text{Ag}(\text{I})$ et plus facile à décomplexer.

II.2/ Synthèse de la cage $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ et sa caractérisation

Les sels testés pour cette expérience sont les produits commerciaux disponibles KBArF , NaBarF et le LiBArF_{20} (constitués d'un cation métallique M^+ et d'un anion A^-). De plus, ces anions sont non coordonnants et augmentent la solubilité dans les solvants organiques, notamment le dichlorométhane. L'ouverture de la cage **C** a été réalisée par ajout de quatre équivalents de M^+ , A^- à une suspension de la cage **C** dans le CD_2Cl_2 à 298 K. On observe une solubilisation instantanée de la cage **C** en présence de NaBarF (**Figure III.18**) ; dans le cas des autres sels, la cage **C** reste très peu soluble. Ce résultat peut s'expliquer par la taille de ces ions. En effet, les ions sodium sont de taille intermédiaire à celle des deux autres cations utilisés et conduisent à une stabilisation plus importante de la cage complexée en raison de la complémentarité géométrique entre les anses et les ions Na^+ .

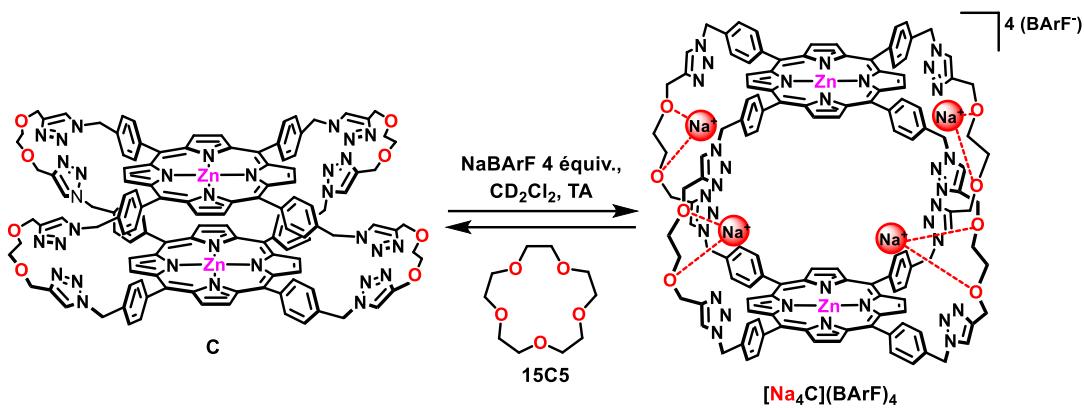


Figure III.18 : Contrôle de l'ouverture/fermeture de la cage **C** par un stimulus chimique.

L'analyse par spectroscopie RMN ^1H du mélange de **C** en présence de quatre équivalents de NaBArF a été réalisée (**Figure III.19**). En parallèle, nous avons également réalisé le spectre RMN ^1H dans CD_2Cl_2 de la cage **C-H2** dont les porphyrines sont démétallées (**Figure III.19a**). En effet, comme mentionné précédemment, la cage **C** n'est pas soluble dans le dichlorométhane contrairement à son analogue avec les porphyrines bases libres **C-H2** qui est soluble à faible concentration. En comparant le spectre de notre mélange avec celui de la cage **C-H2**, on constate que la symétrie d'ordre quatre de la cage est maintenue. On remarque également que la quasi-totalité des protons aromatiques de la cage ainsi que les protons H_1 sont fortement déblindés. C'est le cas notamment des protons pyrroliques ($\Delta\delta\text{H}_{\text{pyr}} = 0,22 \text{ ppm}$) et des protons ortho et méta pointant vers l'intérieur de la cavité de la cage ($\Delta\delta\text{H}_{\text{oin}} = 0,70 \text{ ppm}$ et $\Delta\delta\text{H}_{\text{min}} = 0,59 \text{ ppm}$), dont les déplacements chimiques sont supérieurs à 7 ppm. Ceci témoigne du changement de conformation de la cage, passant d'une conformation aplatie à une conformation ouverte comme observé pour la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BarF})_4$. Cependant, on constate que les protons H_t sont très peu affectés ($\Delta\delta\text{H}_t = -0,05 \text{ ppm}$), contrairement à ce qui est observé dans le cas de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BarF})_4$ où ces derniers subissent un fort déblindage en raison de la coordination des ions Ag(I) aux triazoles. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'ion Na^+ est un cation dur, contrairement à l'ion Ag(I). S'il est lié aux triazoles, ce serait par des liaisons labiles plus faibles que celles impliquant l'argent(I). En solution, nous n'avons donc pas de preuve que le sodium est stabilisé par les triazoles. Les résultats témoignent néanmoins de l'éloignement des deux porphyrines de zinc(II) de la cage **C** par la complexation des ions Na^+ par les atomes d'oxygène des chaines polyéther pour former la cage $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BarF})_4$.

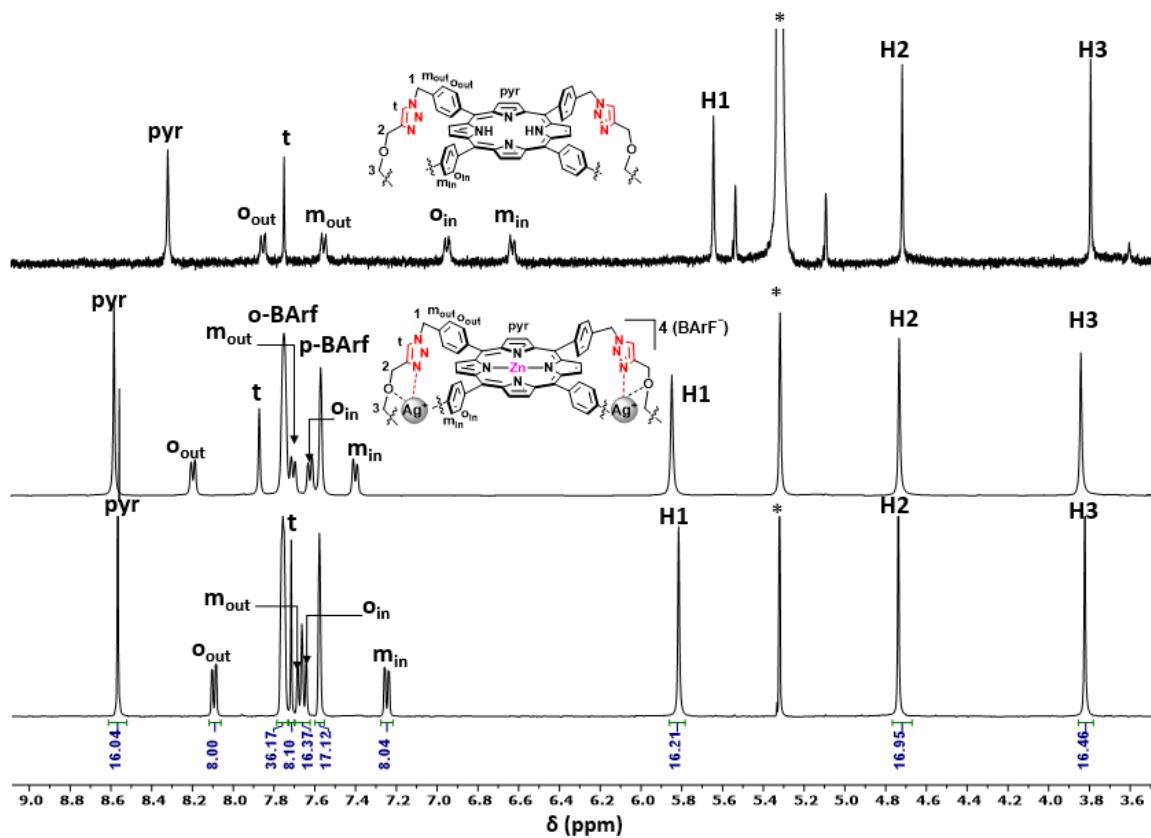


Figure III.19 : Spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de : a) **C-H2**, b) **[Ag₄C](BArF)₄** et c) cage **C** + NaBArF (4 équiv.).

* : solvants résiduels.

Des ajouts successifs de NaBArF à une solution de cage **C** dans CD_2Cl_2 ont été effectués et les échantillons ont été analysés par RMN ^1H (**Figure III.20**). La cage **C**, initialement insoluble dans CD_2Cl_2 , se solubilise partiellement après ajout de 2 et 3 équivalents de NaBArF. Les déplacements chimiques de H_{pyr} , H_{min} et H_{oout} sont déplacés à champ faible et sont caractéristiques de ceux d'une cage dans une conformation ouverte. Au bout de quatre équivalents de NaBArF, la cage se solubilise totalement. De plus, le complexe formé **[Na₄C](BArF)₄** est stable même en présence d'un excès d'ions Na^+ car les déplacements chimiques des protons n'évoluent plus à partir de 4 équivalents.

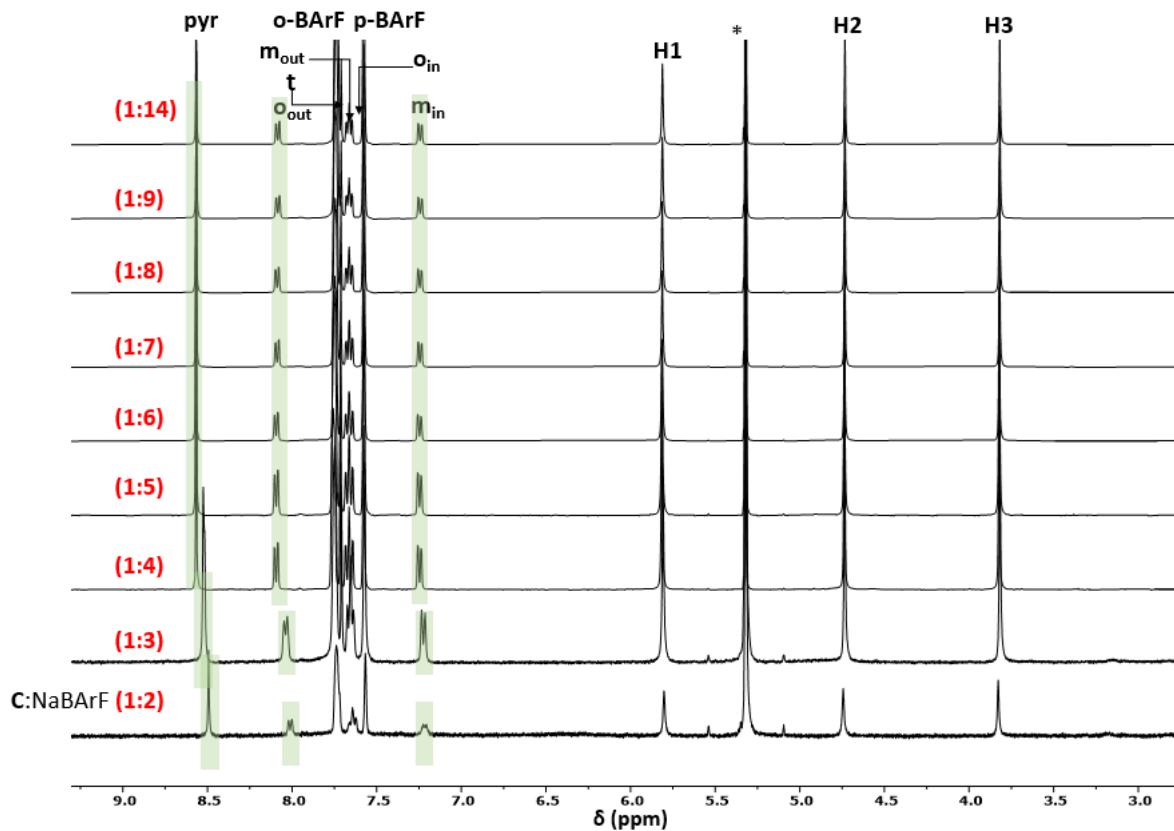


Figure III.20 : Ajouts de NaBArF à la cage **C** suivis par RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K).
* : solvants résiduels.

Par ailleurs, l'ouverture de la cage **C** par les ions Na^+ a été confirmée par la RMN ^1H DOSY dans CD_2Cl_2 à 298 K (Figure III.21 et Tableau III.4). On note la diffusion d'une espèce discrète en solution avec un coefficient de diffusion très similaire à celui de la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$. Les rayons hydrodynamiques des cages $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ et $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ sont proches tous les deux de l'ordre de 14 Å.

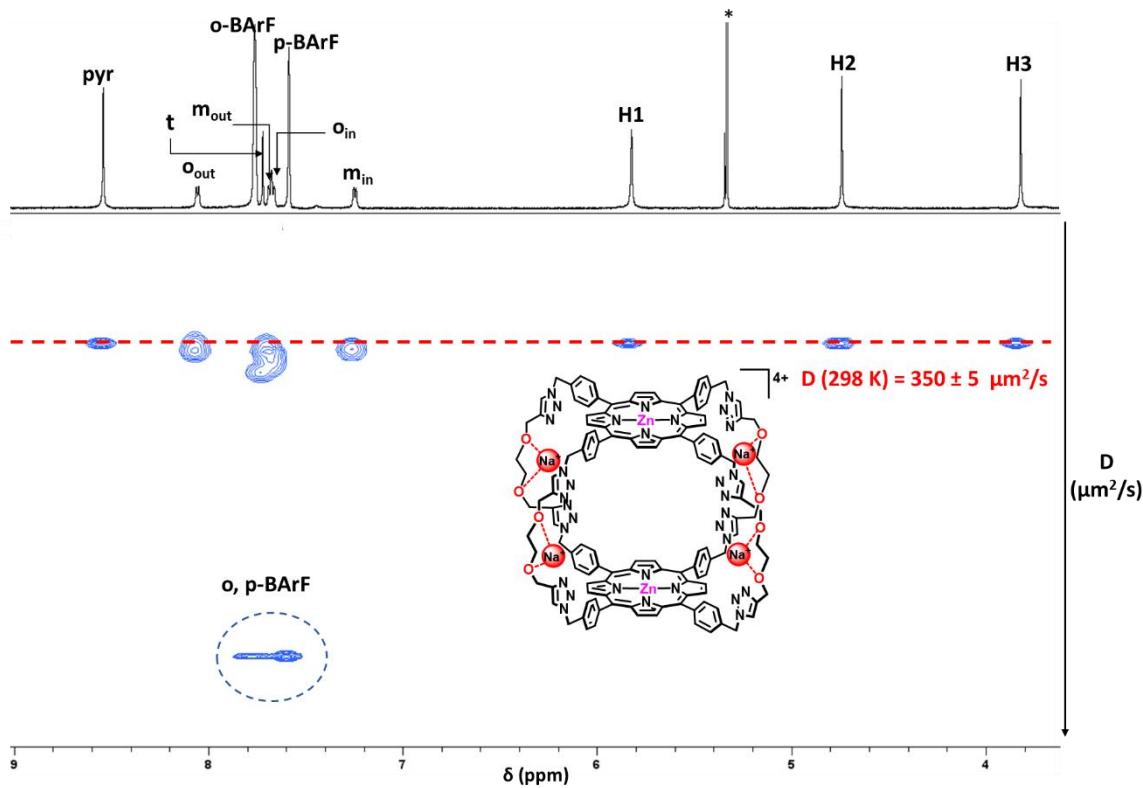


Figure III.21 : Spectre RMN ^1H DOSY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) de la cage $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BarF})_4$.

Composés	Coefficient de diffusion ($\mu\text{m}^2/\text{s}$)	Rayons hydrodynamiques (\AA)
$[\text{Na}_4\text{C}]^{4+}$	350 ± 5	14,3
BarF^-	540 ± 5	
$[\text{Ag}_4\text{C}]^{4+}$	343 ± 17	13,8
BArF^-	478 ± 24	

Tableau III.4 : Coefficients de diffusion à 298 K des cages $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BarF})_4$ et $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BarF})_4$ dans CD_2Cl_2 .

Dans le but de démontrer que l'ouverture de la cage **C** est régie par la complexation des ions Na^+ et n'implique pas des interactions avec les ions BArF^- , l'ajout d'un complexant de l'ion Na^+ , l'éther 15-couronne-5 (15C5),¹⁵³ au précédent échantillon contenant la cage $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BarF})_4$ a été effectué (Figure III.18). Après ajout de six équivalents de cet éther couronne, on observe la précipitation instantanée de la cage **C**, l'échantillon est ensuite analysé par RMN ^1H (Figure III.22). On observe sur le spectre RMN ^1H obtenu qu'il reste seulement les signaux des protons ortho et méta des ions BArF^- et l'apparition d'un signal singulet intense à

3,64 ppm correspondant aux protons de l'éther couronne. Les ions Na^+ sont complexés par les éthers couronnes au sein de leur cavité, formant des complexes supramoléculaires dont les ions BArF^- sont les contre-ions.

Ces résultats encourageants permettent de conclure que l'ouverture de la cage **C** peut s'effectuer par un autre type de stimulus chimique que les ions $\text{Ag}(\text{I})$, les cations sodium dont la source est un sel de NaBArF . Ce processus est réversible par ajout d'un excès d'éther 15-couronne-5. L'utilisation d'une source d'ions chlorure telle que le chlorure de tétrabutylammonium TBACl permet également de décoordonner les ions Na^+ et de modifier la conformation de la cage. Nous avons ainsi trouvé un stimulus chimique permettant de contrôler l'ouverture/fermeture de la cage avec des conditions de mise en œuvre simples et rapides.

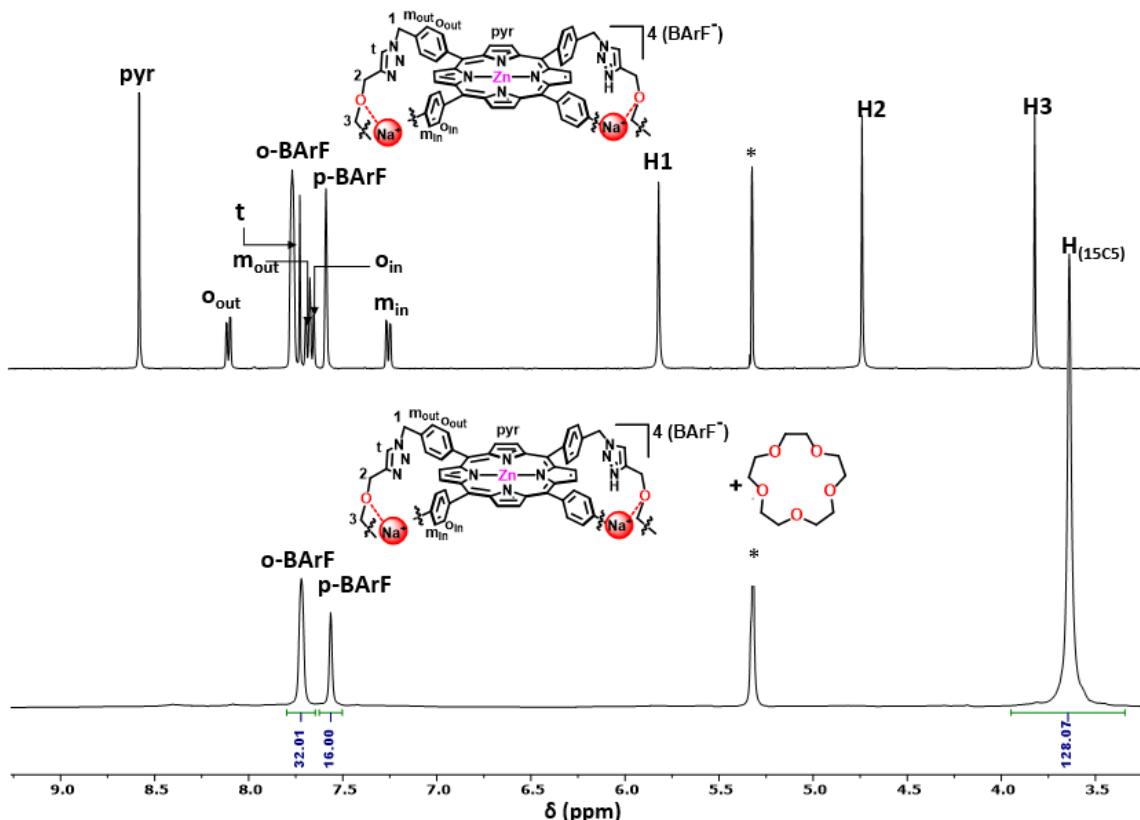


Figure III.22 : Spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de : a) $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ et b) $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BArF})_4 + 15\text{C}5$ (6 équiv.).

* : solvants résiduels.

Des tentatives de cristallisation de la cage $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ ont été réalisées. Nous avons obtenu des monocristaux par diffusion liquide-liquide de cyclohexane dans une solution de la cage $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ dans le 1,2-dichloroéthane. La structure cristallographique a été résolue dans le cadre d'une collaboration avec le Pr. Kari Rissanen et le Dr. Jas S. Ward (**Figure III.23**). La qualité

de la structure obtenue est faible ($wR_2 = 0,4385$ et $R_1 = 0,1699$) en raison de la faible diffraction obtenue pour le sodium au niveau des anses de la cage. La structure a été affinée en fixant des contraintes sur la position des ions Na^+ . De ce fait, les grandeurs telles que les longueurs/angles de liaison impliquant l'ion Na^+ ne peuvent pas être discutées. Néanmoins, la structure obtenue nous permet de confirmer l'identité et la connectivité des atomes.

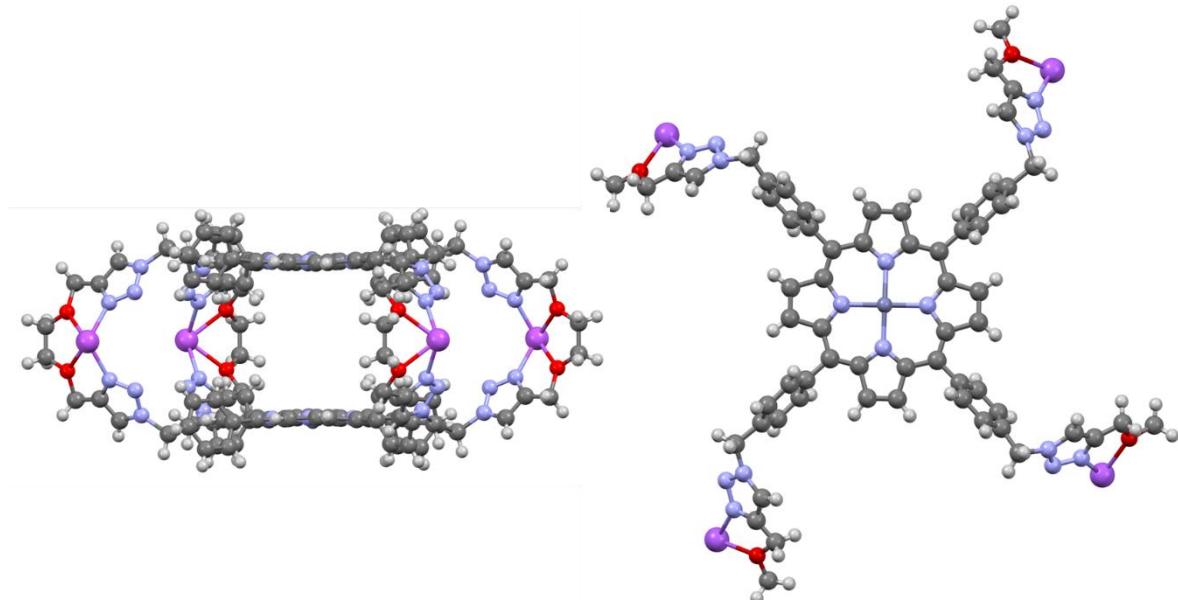


Figure III.23 : Représentations en modèle boules et bâtons de la structure cristallographique de $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BArF})_4$. Les anions BArF^- et les molécules de solvant ont été omis pour plus de clarté.

Cette structure est similaire à celle obtenue pour la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$.⁷² La complexation des quatre ions sodium se fait au niveau des anses de la cage. Ce mode de complexation positionne les deux porphyrines de zinc(II) dans une conformation co-faciale éclipsée dans laquelle les deux plans des porphyrines sont parallèles. La distance mesurée entre les deux ions zinc(II) de la cage $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ est de 7,9 Å. Cette distance est inférieure à celle obtenue pour la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ qui est de 9,4 Å.

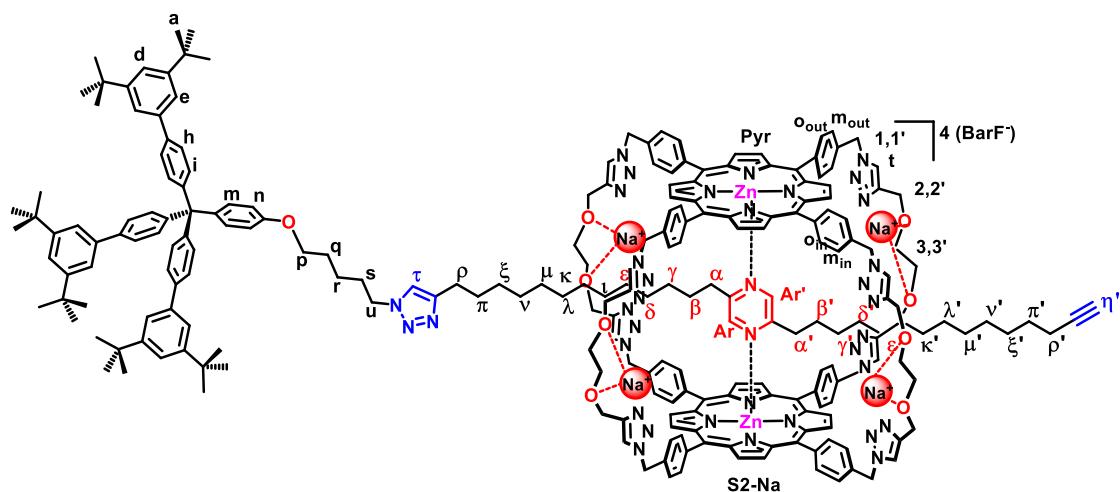
II.3/ Formation du [2]rotaxane R2-Na

L'ouverture réversible de la cage **C** par des ions Na^+ nous a permis d'envisager la synthèse d'un [2]rotaxane incorporant la cage $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BArF})_4$. Nous avons d'abord mis à profit les ions Na^+ comme effecteurs pour la synthèse d'un [2]semirotaxane **S2-Na** en présence de l'axe monobouchonné **A2**.

La réaction a été effectuée dans les conditions réactionnelles décrites pour la formation du [2]semirotaxane **S2-Ag**. L'analyse par spectroscopie RMN ^1H du mélange 1/1 de

[Na₄C](BarF)₄/ A2 a été réalisée (**Figure III.24 A et B**). Des spectres RMN ¹H COSY et NOESY ont également été enregistrés et ont permis l'attribution de la majorité des signaux. Des incertitudes restent au niveau des protons centraux des chaines tridécyle, et des protons aromatiques de la pyrazine.

En comparant le spectre du mélange précédent avec celui du [2]semirotaxane **S2-Ag**, on constate que les deux spectres présentent de très fortes similitudes. On observe cela notamment au niveau des signaux des protons aliphatiques des deux constituants. Le signal large situé à 0.19 ppm a été attribué aux protons aromatiques du noyau pyrazine par analogie, car aucune corrélation NOE le concernant n'est observable en raison d'une qualité moyenne du spectre (**Figure III.24 C**). Comme pour le [2]semirotaxane **S2-Ag**, on observe un fort blindage des signaux protons de l'axe **A2** notés en rouge, indiquant que la pyrazine est coordonnée aux porphyrines de zinc(II) au sein de la cage **[Na₄C](BarF)₄**.



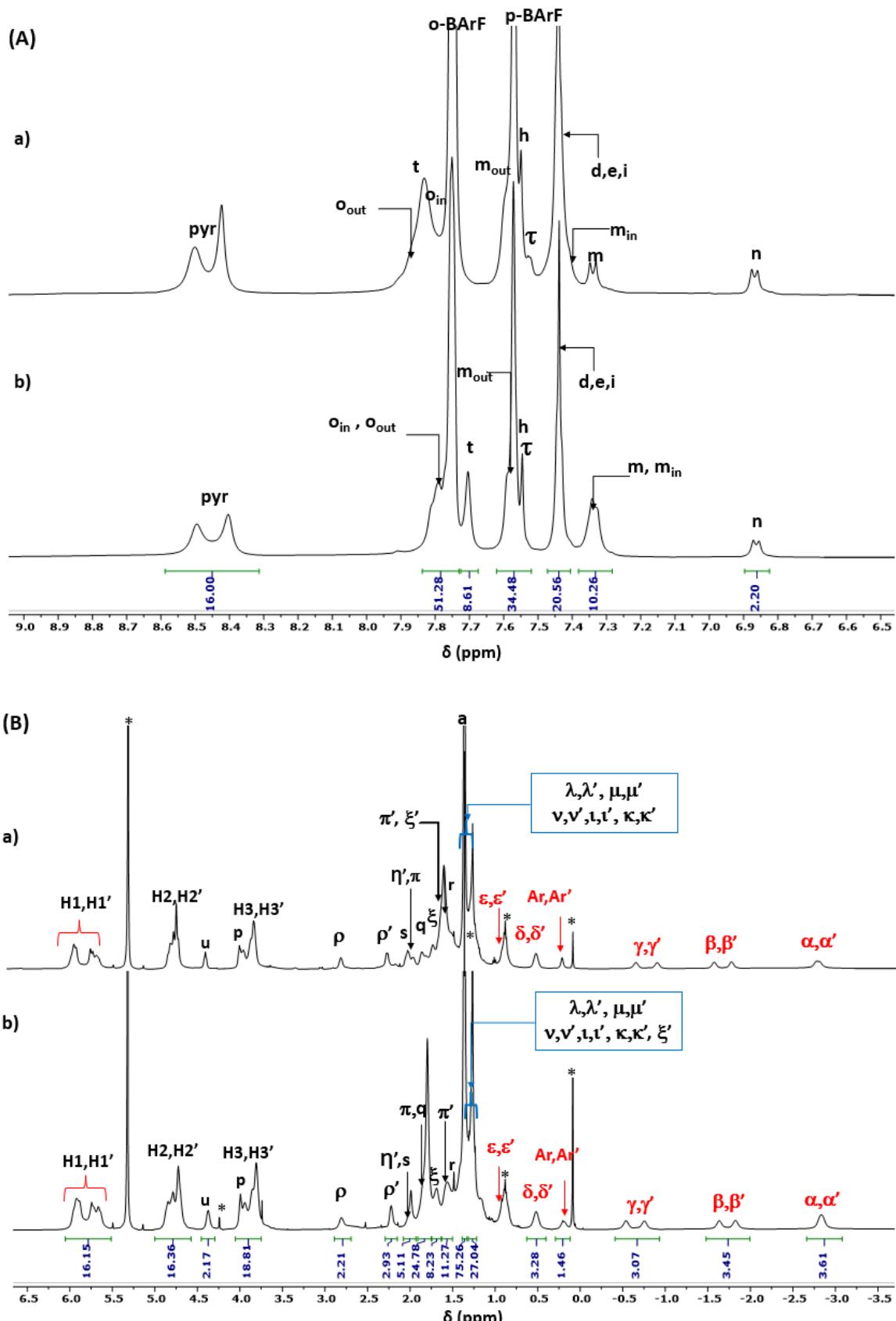


Figure III.24: Spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) de : a) [2]semirotaxane **S2-Ag**, b) [2]semirotaxane **S2-Na**. (A) : zoom de 9,0 ppm – 6,5 ppm, (B) : zoom de 6,5 ppm - –3,5 ppm.

* : solvants résiduels et graisse.

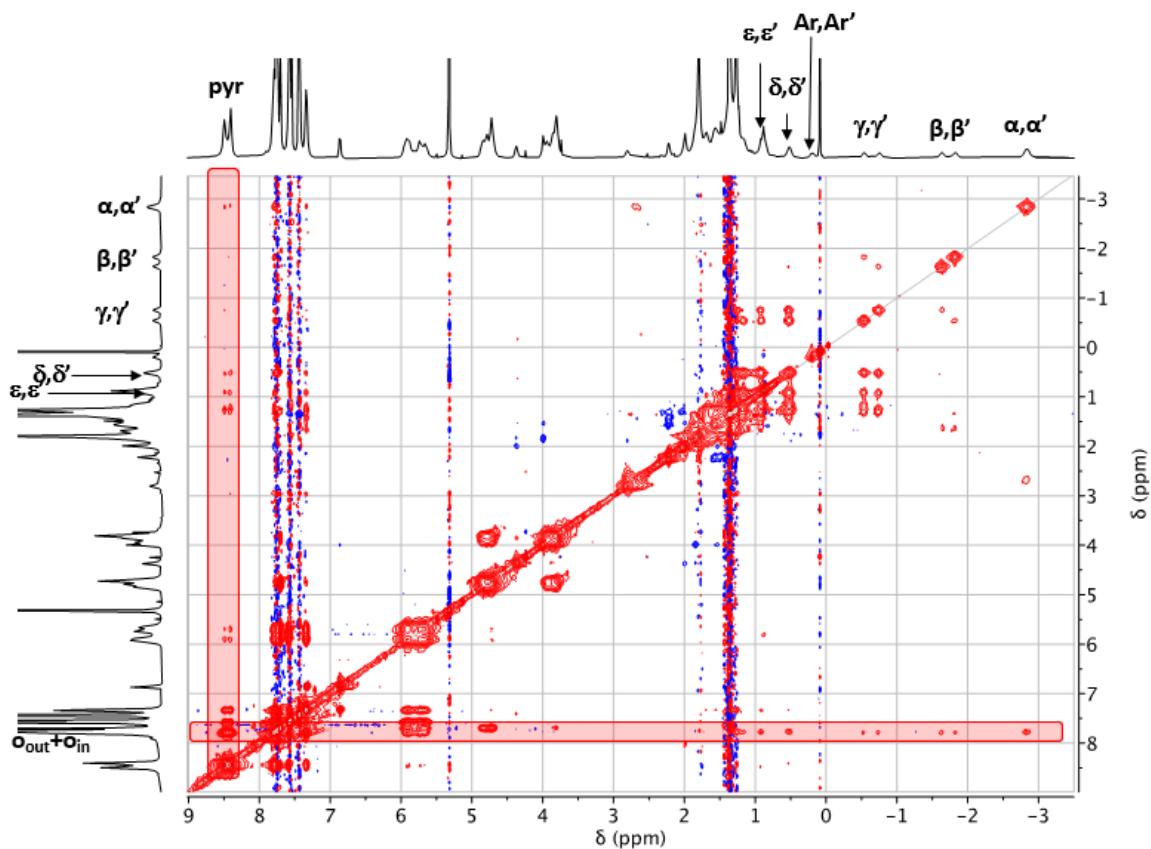


Figure III.24C : Spectre RMN ^1H NOESY (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 298 K) du [2]rotaxane **R2-Na**.
 * : solvants résiduels et graisse.

L'analyse du spectre RMN ^1H NOESY confirme la position de la pyrazine au sein de la cavité de la cage par diverses taches de corrélation entre les protons $\text{H}_{\alpha,\alpha'} \text{ à } \text{H}_{\varepsilon,\varepsilon'}$ de l'axe **A2** et les signaux protons $\text{H}_{\text{o,in}}$ (rectangle rouge horizontal) d'une part et les protons $\text{H}_{\alpha,\alpha'}, \text{H}_{\delta,\delta'}$ et $\text{H}_{\varepsilon,\varepsilon'}$ de l'axe **A2** pyrroliques H_{pyr} de la cage **[Na₄C](BarF)₄**. On en conclut que le [2]semirotaxane **S2-Na** a été formé par un contrôle allostérique avec comme effecteur, les ions Na^+ , puisque le test en l'absence d'ions Na^+ ou Ag(I) a déjà démontré l'absence d'assemblage.

Ces résultats nous ont ensuite permis de poursuivre ce projet par la synthèse du [2]rotaxane. La réaction a été réalisée à partir du [2]semirotaxane **S2-Na** et du bouchon **B** dans les mêmes conditions que celles décrites pour la formation du [2]rotaxane **R2-Ag** (Figure III.25). Le suivi de la réaction a été effectué par CCM sur Al_2O_3 , la formation d'un nouveau produit a été observée au bout de deux jours de réaction. Le rapport frontal Rf de ce produit est égal à celui du [2]rotaxane **R2-Ag** en l'absence des ions Ag(I) , car le support de la CCM induit la décoordination des ions Ag^+ et Na^+ . Un équivalent de catalyseur et de base ont été ajoutés après sept jours de réaction. L'axe monobouchonné **A2** et le bouchon **B** sont totalement consommés au bout de quinze jours de réaction.

Les conditions appliquées pour la purification du [2]rotaxane **R2-Ag** n'ont pas pu être appliquées pour ce rotaxane en raison de la grande solubilité du brut réactionnel dans les solvants organiques utilisés (pentane et acétate d'éthyle). Ceci est dû à la présence d'une grande quantité de sels de BArF^- . La purification a nécessité la précipitation des ions sodium en présence d'un excès de TBACl . La réaction est répétée deux fois afin de pouvoir décoordonner la totalité des ions Na^+ (**Figure III.25**). Le traitement du brut réactionnel se fait ensuite par diverses triturations dans un mélange de solvant pentane/acétate d'éthyle 80:20 suivies de centrifugations pour donner le [2]rotaxane **R2** avec un rendement sur deux étapes estimé à 31%.

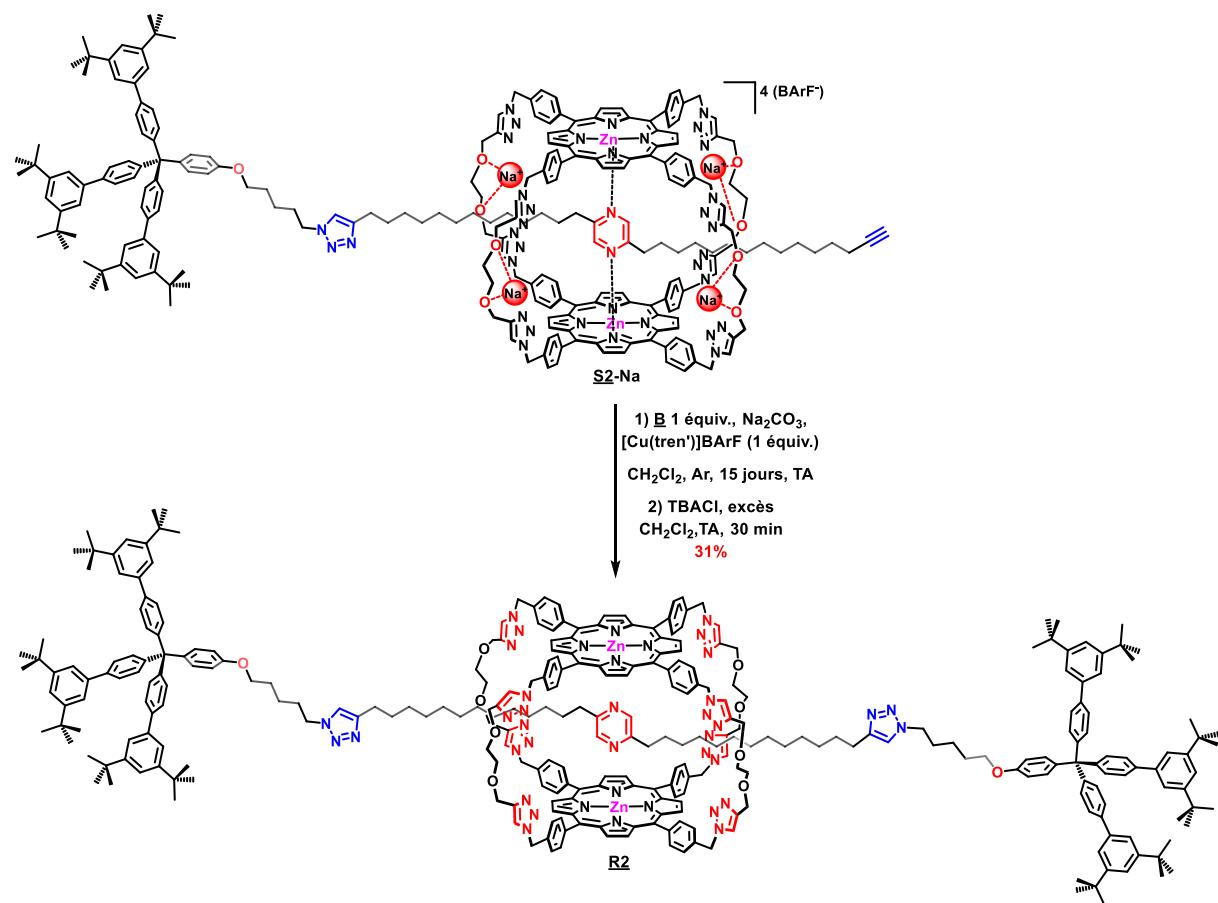


Figure III.25 : Schéma de synthèse du [2]rotaxane **R2**.

III/ Etude du mouvement de la cage C induit par la décoordination des ions métalliques

III.1/ Synthèse du [2]rotaxane R2

Pour étudier les mouvements du [2]rotaxane **R2**, la démétallation des ions Ag(I) du [2]rotaxane **R2-Ag** a également été réalisée.

La décoordination des ions Ag(I) a été effectuée par précipitation des ions Ag(I) par réaction du [2]rotaxane **R2-Ag** avec un excès de TBACl dans les mêmes conditions que celles décrites pour la purification du [2]rotaxane **R2-Na** (Figure III.26). Le [2]rotaxane **R2** a été isolé avec un rendement de 48%.

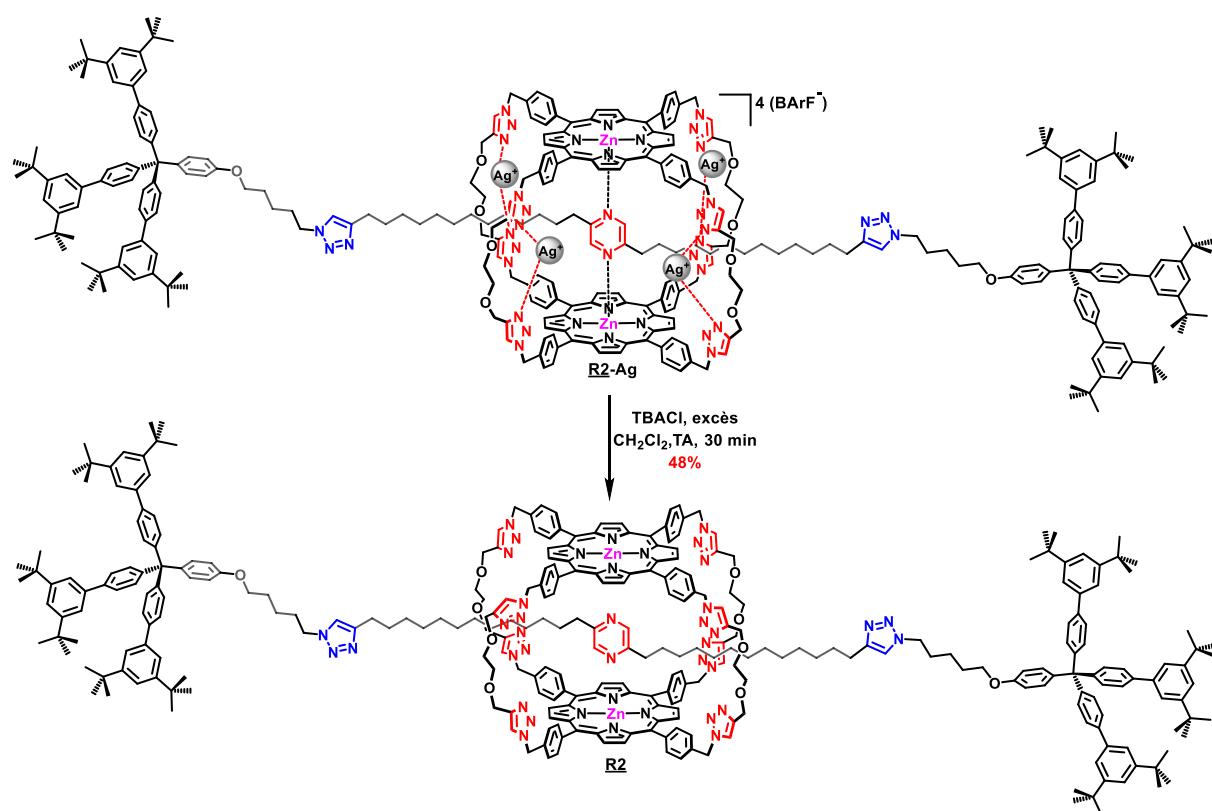


Figure III.26 : Synthèse du [2]rotaxane **R2** par décoordination des ions Ag(I).

L'analyse des deux [2]rotaxanes obtenus par décoordination des ions Na⁺/Ag(I) a été effectuée par spectroscopie RMN ¹H dans CD₂Cl₂ à 298 K (Figure III.27). Les spectres obtenus pour les deux entrelacs présentent des signaux aux mêmes déplacements chimiques, on vérifie aussi l'absence des signaux des protons ortho et para des phényle des ions BArF⁻, ce qui atteste de la décoordination totale des ions Na⁺/Ag(I) et de l'obtention du [2]rotaxane **R2**.

La disparition des signaux dans la zone des déplacements chimiques négatifs correspondant aux protons de la partie haltère de l'entrelacs de part et d'autre de la pyrazine,

et les signaux des protons H_p à H_u , entre autres, de la partie bouchon ne sont pas non plus détectés. Ce résultat témoigne d'un phénomène dynamique qui est également confirmé par l'élargissement des signaux des protons de la cage **C**. En effet, différents mouvements peuvent être envisagés. La cage **C** devenant plus flexible, elle peut alors se comprimer pour adopter une conformation optimale pour être coordonnée par le ligand pyrazine, elle peut également se déplacer latéralement le long de l'haltère pour permettre la coordination d'un triazole à la porphyrine de Zn(II) de la cage. Les déplacements chimiques des signaux protons de la cage **C** pointant vers l'intérieur de la cavité (H_{min} et H_{oin}) sont affectés mais restent supérieurs à 7 ppm indiquant que la cage subit des changements conformationnels mais qu'elle reste ouverte.

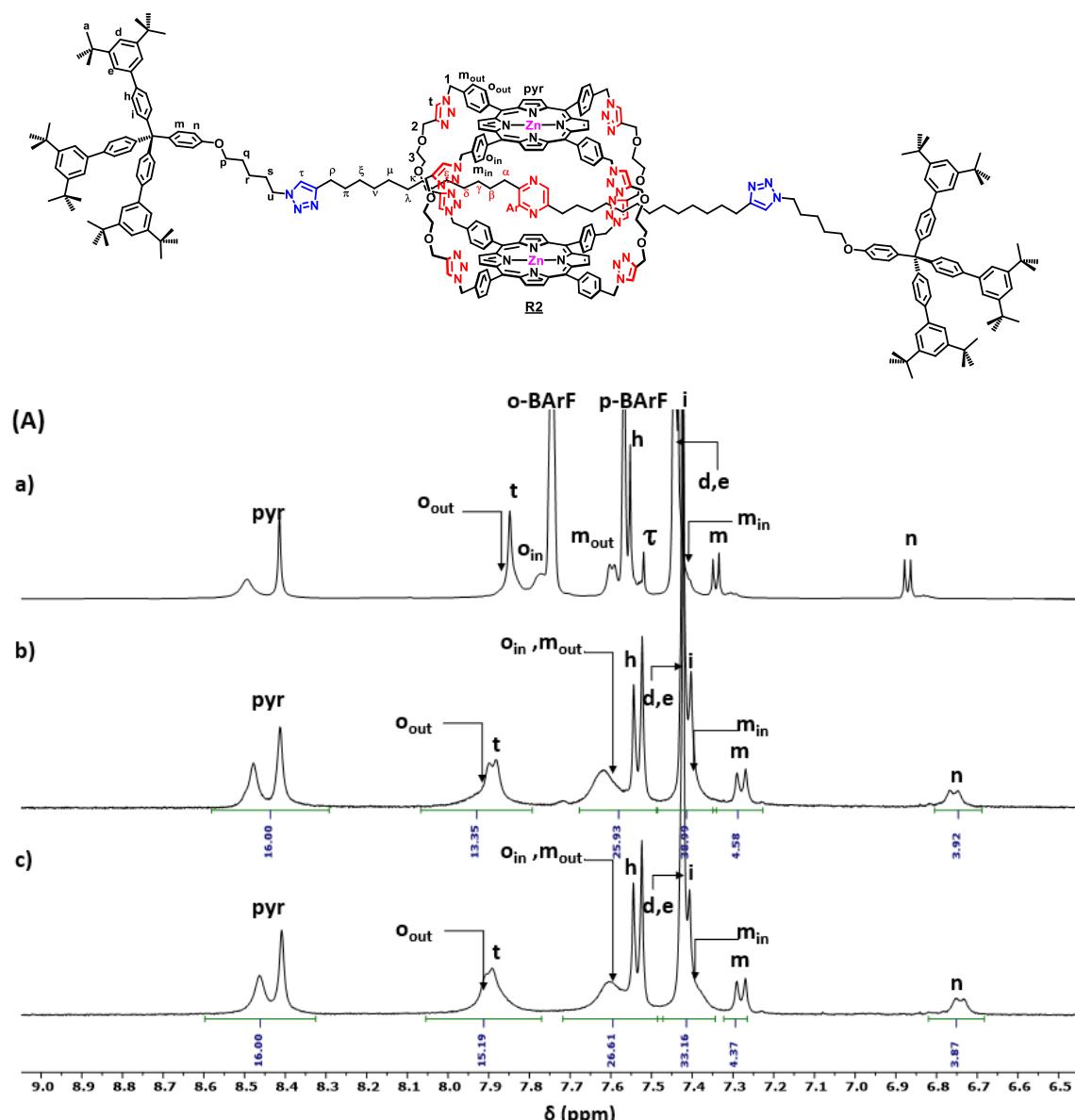


Figure III.27A : Zoom de 9,0 ppm – 6,5 ppm des spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 298 K) de : a) [2]rotaxane **R2-Ag**, b) [2]rotaxane **R2** issu du [2]rotaxane **R2-Na**, c) [2]rotaxane **R2** issu du [2]rotaxane **R2-Ag**. * : solvants résiduels et graisse.

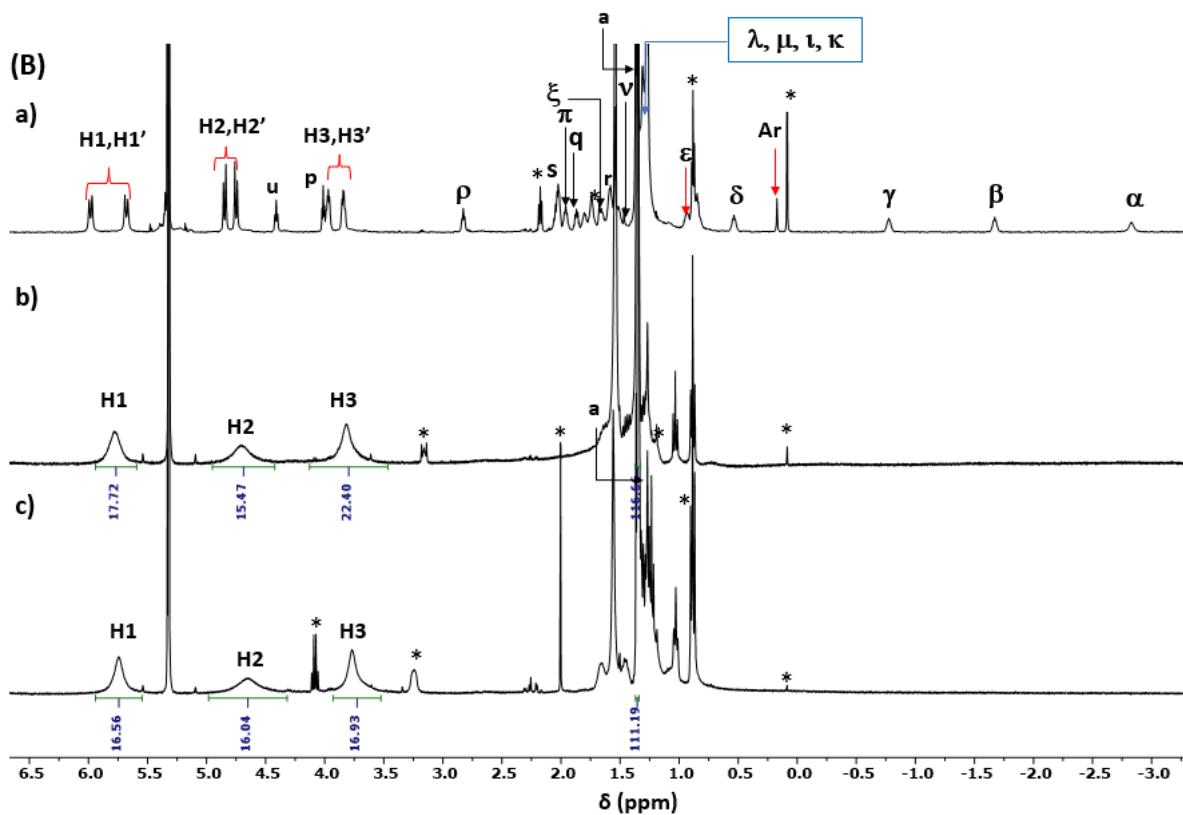


Figure III.27B : Zoom de 6,5 ppm - -3,0 ppm des spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 298 K) de : a) [2]rotaxane R2-Ag, b) [2]rotaxane R2 issu du [2]rotaxane R2-Na, c) [2]rotaxane R2 issu du [2]rotaxane R2-Ag.

* : solvants résiduels et graisse.

D'après les résultats obtenus suite à l'analyse des spectres RMN ^1H précédents, on peut émettre l'hypothèse d'un mouvement de translation de la cage **C** le long de l'haltère moléculaire (**Figure III.28**).

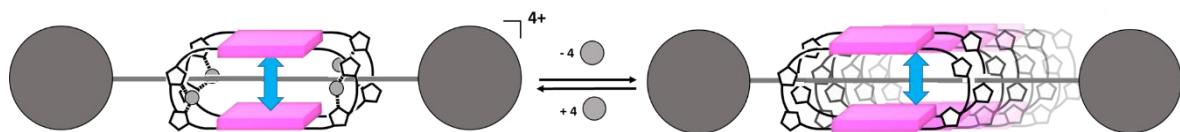


Figure III.28 : Représentation schématique du mouvement de la cage **C** dans le [2]rotaxane R2 par décoordination des ions Na^+ / $\text{Ag}(\text{I})$.

III.2/ Etude en température du [2]rotaxane R2

De ce fait, une analyse par RMN ^1H du [2]rotaxane R2 à température variable de 298 K à 223 K a été effectuée dans le but de ralentir le mouvement de la cage **C** et de déterminer sa position d'équilibre (**Figure III.29**).

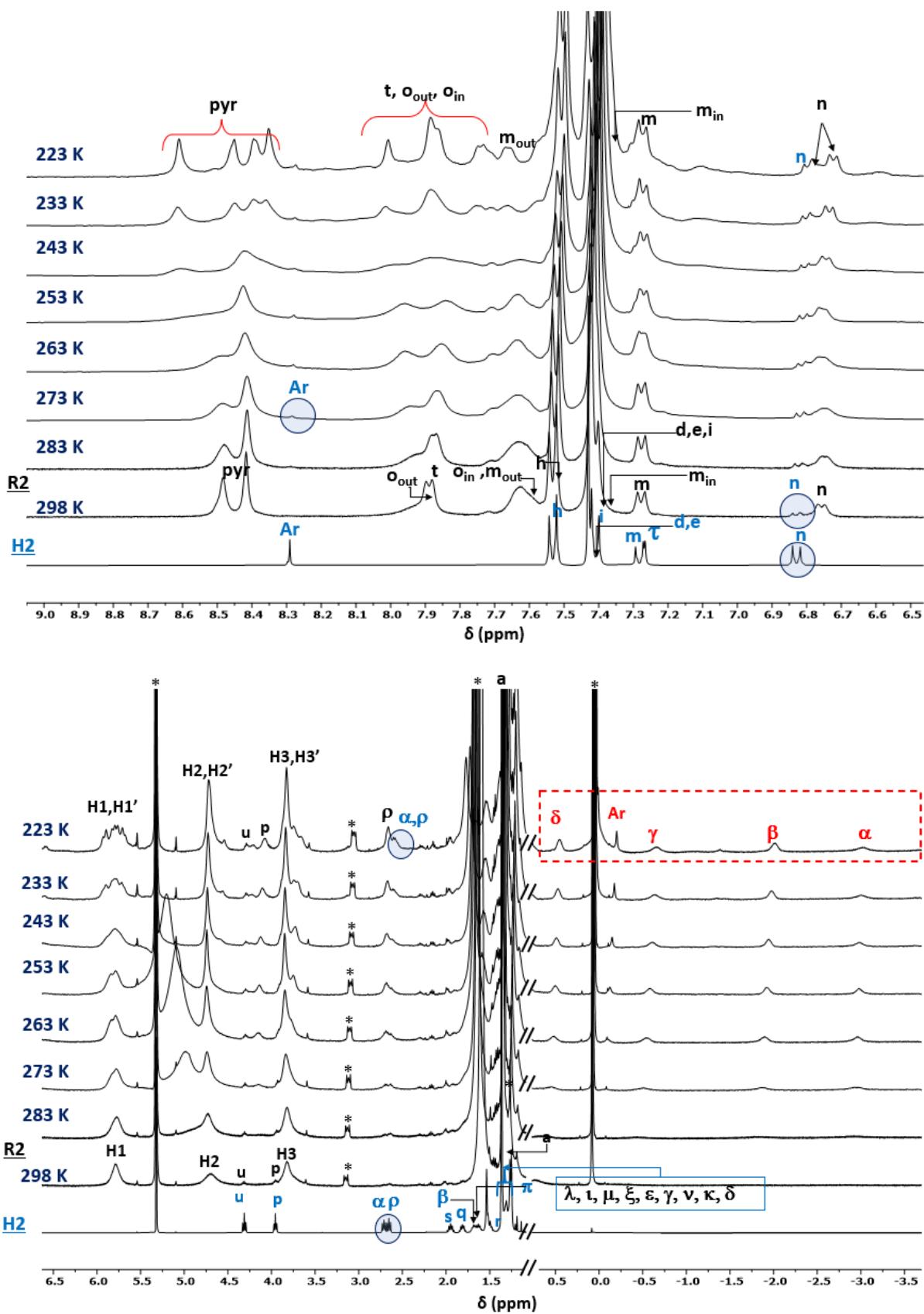


Figure III.29 : Spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) de a) H2 à 298 K, b) [2]rotaxane R2 de 298 K à 223 K. Partie (A) : zoom de 9,0 ppm – 6,5 ppm, (B) : zoom de 6,5 ppm - –3,5 ppm.

* : solvants résiduels et graisse.

A température ambiante, on observe sur le spectre RMN ^1H du même échantillon, l'apparition d'un nouveau signal de faible intensité. Ce signal à 6,83 ppm correspond aux protons n (encerclé en bleu) du phénoxy du bouchon dans l'haltère moléculaire H2 dans sa forme libre. Il résulte du désenfilage de l'haltère moléculaire à travers la cage **C** dans le [2]rotaxane R2. Ce résultat est également confirmé par l'apparition à 273 K du signal de H_{Ar} du noyau pyrazine dans H2, vers 8,30 ppm. Les signaux des protons de la cage **C** résultant du désenfilage ne sont, quant à eux, pas observés car elle précipite dans CD_2Cl_2 . La proportion de l'haltère par rapport au [2]rotaxane R2 est de l'ordre de 20%.

Concernant les signaux des protons du [2]rotaxane R2, lorsqu'on descend en température, on observe d'abord un élargissement au niveau des signaux de la cage **C** puis leur démultiplication en plusieurs signaux. A partir de 273 K, les signaux des protons de la partie haltère du rotaxane apparaissent, notamment dans la zone comprise entre 0,8 et -3,5 ppm. Ces derniers signaux correspondent aux protons fortement blindés de la station pyrazine H_{Ar} et H_α à H_δ se trouvant à proximité sur les chaînes latérales. Leurs déplacements chimiques indiquent que la pyrazine se trouve au sein de la cavité de la cage **C** à cette température. Ainsi, on identifie, à basse température, l'haltère moléculaire H2 issu du désenfilage ainsi que le [2]rotaxane R2, dont la pyrazine est coordinée aux porphyrines de zinc(II). Il ne nous a pas été possible d'identifier les triazoles de l'haltère du [2]rotaxane R2, mais leur coordination à la cage conduirait à un fort blindage des signaux de $\text{H}_{\text{u à p}}$ et de H_ρ qui n'a pas été observé.

A basse température, la pyrazine joue le rôle de site d'interaction pour la cage du [2]rotaxane alors qu'un mouvement de translation autour de cette position a lieu lorsque la température augmente.

III.3/ Essais d'enfilage de l'haltère H2 dans les cages **C** et $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$

Suite au désenfilage observé précédemment en l'absence d'ions Ag(I), nous avons voulu tester le processus inverse.

Une fois l'entrelacs R2 totalement dissocié, nous avons tenté de réenfiler l'haltère H2 obtenu par la méthode de glissement dans la cage **C**. Différentes tentatives ont été menées dans différentes conditions : par chauffage à reflux dans différents solvants, dont le DMSO, le DMF, le dichloroéthane et le méthanol pendant plusieurs jours, ou par sonication à température ambiante ou à 60 °C pendant 8 h. Dans ces différentes conditions, nous n'avons

pas observé d'enfilage. Contrairement à l'haltère **H2**, soluble dans tous les solvants cités, la cage **C** n'est soluble que dans le DMSO ou partiellement dans le DMF à TA.

L'enfilage de l'haltère moléculaire **H2** dans la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ par la méthode de glissement décrite auparavant a été réalisé dans le dichlorométhane où l'haltère et la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ sont solubles. Un mélange 1:1 de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4/\text{H2}$ a été préparé dans CD_2Cl_2 à une concentration de $1,5 \times 10^{-3}$ M (**Figure III.30**). Un précipité se forme instantanément dans la solution, dont la coloration reste néanmoins rose, en raison de la cage libre $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ ou impliquée dans d'autres espèces solubles.

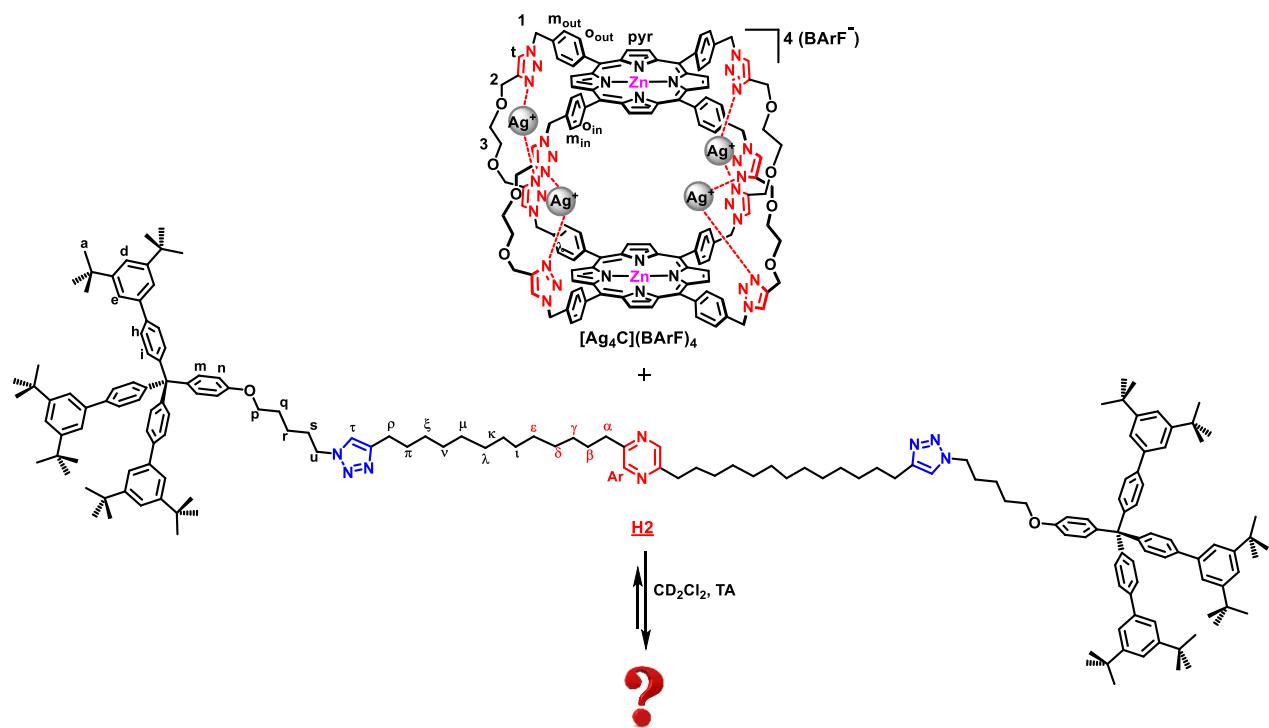


Figure III.30 : Schéma représentant le mélange 1:1 de $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4/\text{H2}$.

L'espèce ayant précipité dans le mélange ne se dissout pas avec le temps (jusqu'à 45 jours), ni par agitation, ni par dilution de la solution. Cette espèce insoluble pourrait correspondre à la coordination externe des porphyrines de zinc(II) par la pyrazine de l'haltère **H2** et la formation d'oligomères. Des expériences complémentaires devront être effectuées pour la caractérisation.

L'échantillon a été analysé par spectroscopie RMN ^1H à 298 K et un suivi a été effectué sur plusieurs jours (**Figure III.31**). Les espèces identifiées en solution correspondent à la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ (en rouge), à l'haltère **H2** (en bleu) et à une nouvelle espèce (en noir) qui ne correspond pas au [2]rotaxane **R2**. Cette nouvelle espèce de plus faible symétrie semble se

former par complexation de la pyrazine de l'haltère **H2** à l'intérieur de la cavité de la cage **[Ag₄C](BArF)₄**. En effet, comme on peut le voir sur les spectres RMN ¹H, on observe le signal des protons H_{Ar} fortement blindés de la pyrazine ($\delta = 0,21$ ppm) ainsi que les protons α , β , γ , δ et ϵ dans la zone du spectre de déplacements chimiques inférieurs à 1,2 ppm (rectangle rouge) comme dans le cas du [2]rotaxane **R2**. En revanche, les signaux protons de la cage **[Ag₄C](BArF)₄** sont quant à eux d'une multiplicité plus élevée et différente de celle du [2]rotaxane **R2-Ag**. On constate également que la proportion de cette nouvelle molécule augmente au fur et à mesure des jours. Par ailleurs, nous n'avons pas pu évaluer exactement les proportions de chaque constituant en raison de la présence du précipité. Une expérience devra être réalisée en présence d'une référence interne.

L'hypothèse émise suite à ces résultats est que l'espèce identifiée et majoritaire correspond à une invagination de l'haltère **H2** permettant de coordonner la pyrazine dans la cavité de la cage (**Figure III.32**). Les chaines alkyles de part et d'autre de la pyrazine, pénètrent dans la cavité et subissent les effets du cône d'anisotropie magnétique des porphyrines.

Cette expérience nous permet également de confirmer que l'enfilage allostérique de l'axe monobouchonné **A2** dans la cage **[Ag₄C](BArF)₄** ne se fait pas par le côté du bouchon , mais du côté de l'alcyne vrai. Par conséquent cet enfilage est directionnel.

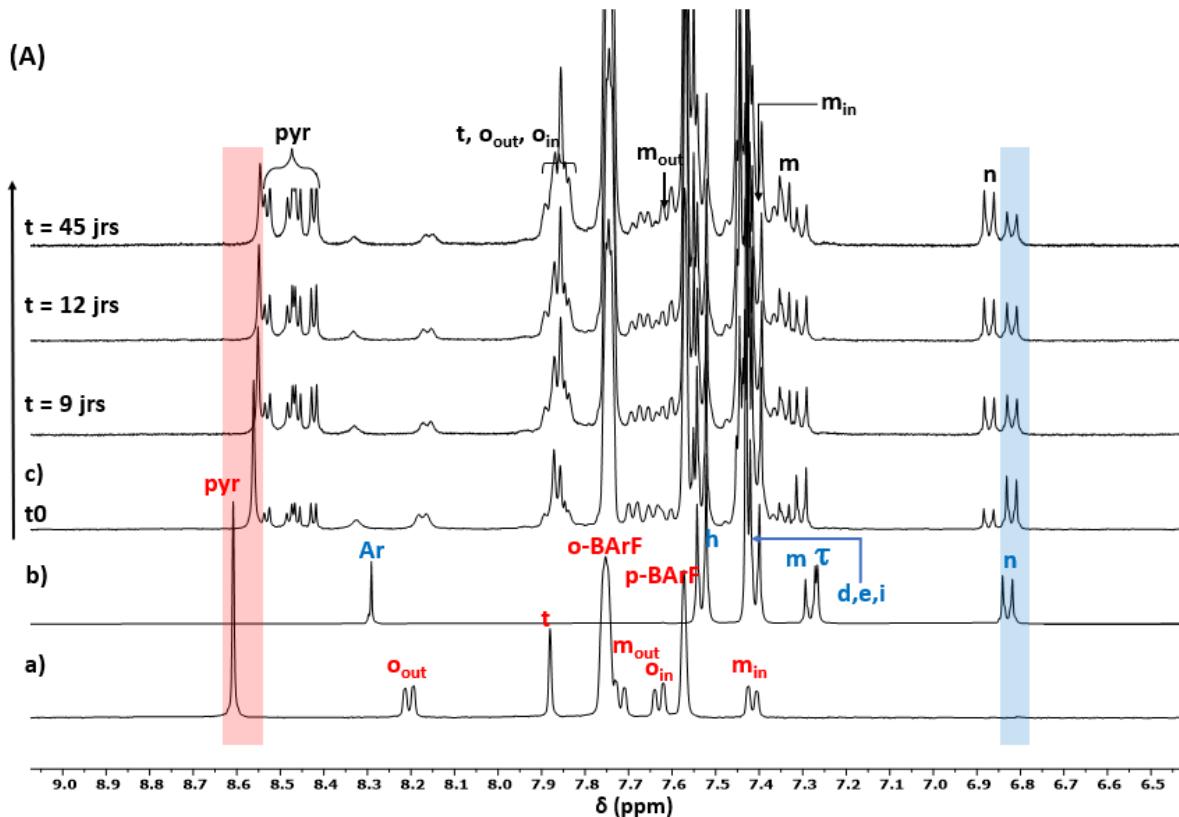


Figure III.31A : Zoom de 9,0 ppm – 6,5 ppm des spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de a) $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$, b) H2, c) Mélange 1:1 $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4/\text{H2}$. * : solvants résiduels et graisse.

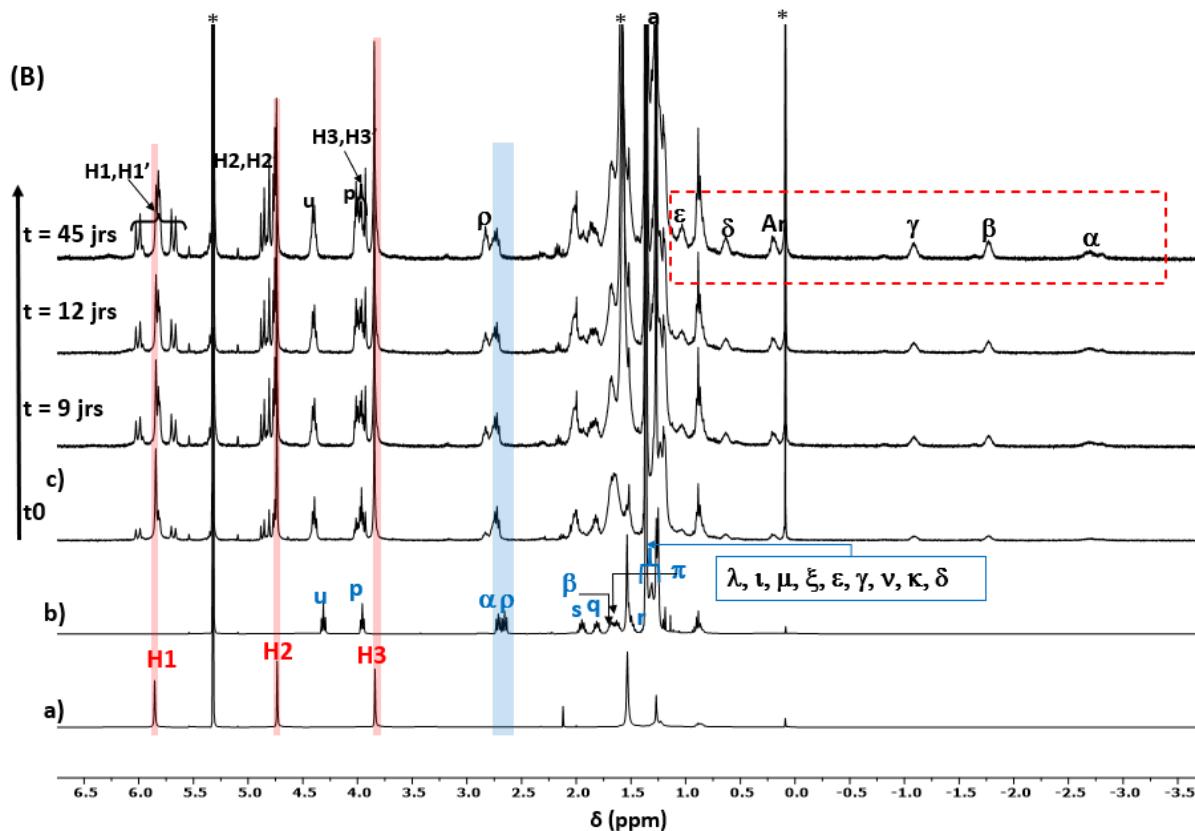


Figure III.31B : Zoom de 6,5 ppm - –3,5 ppm des spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298 K) de a) $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$, b) H2, c) Mélange 1:1 $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4/\text{H2}$. * : solvants résiduels et graisse.

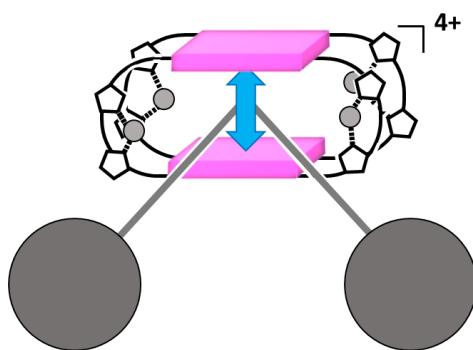


Figure III.32 : Schéma représentant la structure hypothétique de la molécule formée par le mélange 1:1 $\text{[Ag}_4\text{C]}\text{(BArF)}_4\text{/H}_2$.

Nous avons réalisé un spectre RMN ^1H DOSY de cet échantillon (après 45 jours) dans le CD_2Cl_2 à 298 K (**Figure III.33**). On identifie trois espèces présentant un coefficient de diffusion différent qui sont la cage $\text{[Ag}_4\text{C]}\text{(BArF)}_4$, l'haltere moléculaire H_2 et l'espèce résultant de la coordination de la pyrazine par invagination de l'haltere à partir des deux constituants précédents. Cette espèce diffuse à une vitesse plus faible que celles de ces constituants libres, elle est ainsi plus volumineuse. La valeur de son coefficient de diffusion est très proche de celui du [2]rotaxane R2-Ag ($255 \pm 10 \mu\text{m}^2/\text{s}$). Ce résultat est cohérent avec l'hypothèse émise précédemment. Cette étude montre que dans ces conditions, la taille et la rigidité de la cage complexée aux ions Ag(I) ne permettent pas le passage de l'haltere à travers la cage.

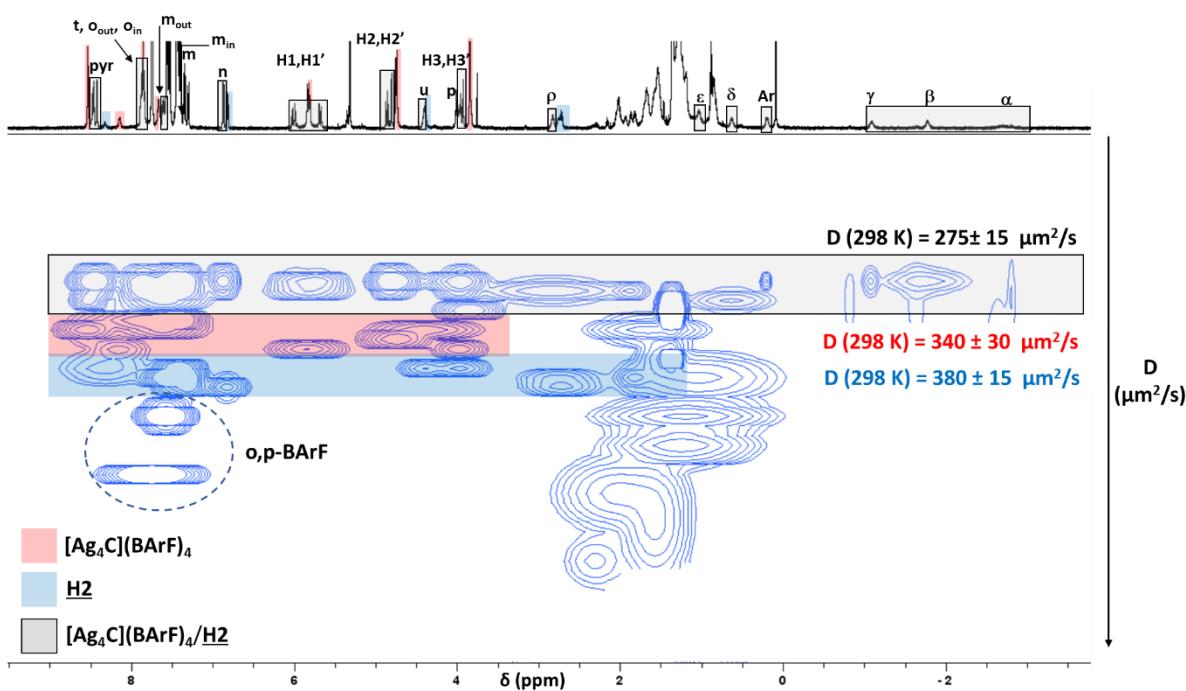


Figure III.33 : Spectre RMN ^1H DOSY (CD_2Cl_2 , 600 MHz, 298 K) du mélange 1:1 $\text{[Ag}_4\text{C]}\text{(BArF)}_4\text{/H}_2$.

IV/ Etude cinétique du désenfilage du [2]rotaxane R2

Une première étude cinétique du désenfilage du [2]rotaxane **R2** a été effectuée durant la rédaction du manuscrit. Afin de déterminer les paramètres cinétiques associés au désenfilage de **H2** du [2]rotaxane **R2**, nous avons réalisé un suivi par RMN ^1H à trois différentes températures 291 K, 298 K et 305 K. L'expérience a été effectuée à partir d'une solution à $2,28 \times 10^{-3}$ M dans le CD_2Cl_2 contenant le [2]rotaxane **R2**. Il est difficile d'obtenir un échantillon de [2]rotaxane **R2** sans la présence de l'haltère **H2** issu du désenfilage. De ce fait, la solution initiale utilisée contient une proportion de l'haltère **H2** évaluée à 38%. Une référence interne, le tétrabromoéthane (TBE, $\delta_{\text{TBE}} = 6,12$ ppm dans CD_2Cl_2) a également été ajoutée à cette solution. Celle-ci permet de s'assurer qu'aucune des deux espèces, [2]rotaxane **R2** et l'haltère **H2** ne précipite lors de l'étude.

Pour cette étude, nous nous sommes inspirés du protocole décrit dans une publication récente de S. J. Rowan¹⁵⁴ et d'une publication plus ancienne de J.-P. Sauvage.¹⁵⁵ Les enregistrements des spectres RMN ^1H à trois températures ont été effectués sur le même échantillon. L'échantillon en solution a d'abord été analysé par RMN ^1H à 298 K pendant 22 heures et 3 minutes puis il est directement analysé à 305 K pendant 8 heures et 5 minutes et enfin, l'échantillon est refroidi à 291 K pour une durée d'analyse de 46 heures et 16 minutes (**Figure III.34**). La proportion du [2]rotaxane **R2** présent en solution a été déterminée par intégration des deux signaux des protons H_n de l'haltère seul (noté en bleu) et de l'haltère du [2]rotaxane **R2** (noté en noir). Seuls ces signaux permettent d'évaluer cette proportion, car ils ne se superposent pas avec d'autres signaux. L'intégrale des signaux protons de la référence interne est fixée à 10 protons. La proportion initiale de rotaxane a été évaluée à 62,1 %. Dans la **figure III.34** seule une partie des spectres est montrée pour plus de clarté. Les spectres ont été enregistrés toutes les 40 minutes à 291 K et à 298 K, et toutes les 20 minutes à 305 K.

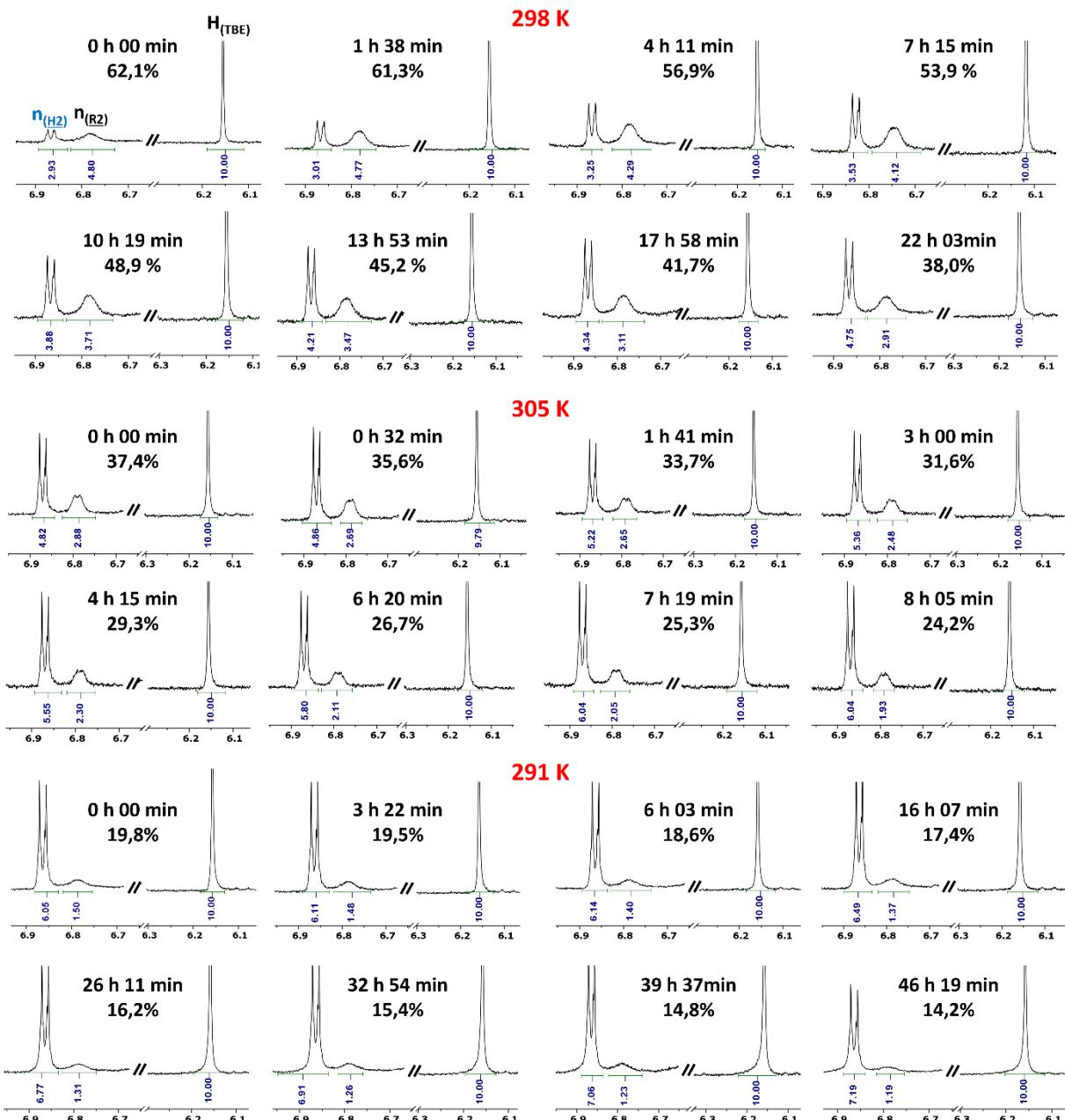


Figure III.34 : Spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 600 MHz) issus de l'étude cinétique du désenfilage du [2]rotaxane R2. Régions allant de 6,9 ppm à 6,1 ppm.

On observe sur ces spectres une nette diminution des signaux du [2]rotaxane R2 en fonction du temps, et une augmentation des signaux de l'haltère H2 libre.

Sur la base des mesures effectuées à ces trois températures différentes, il a été possible de déterminer les constantes de vitesse k , les temps de demi-vie $t_{1/2}$ et d'évaluer les paramètres cinétiques de ce désenfilage. Les valeurs obtenues précédemment nous ont permis de tracer les courbes correspondants à $\ln \left(\frac{[R2]_t}{[R2]_{t_0}} \right) = f(t)$ pour les trois températures (Figure III.35).

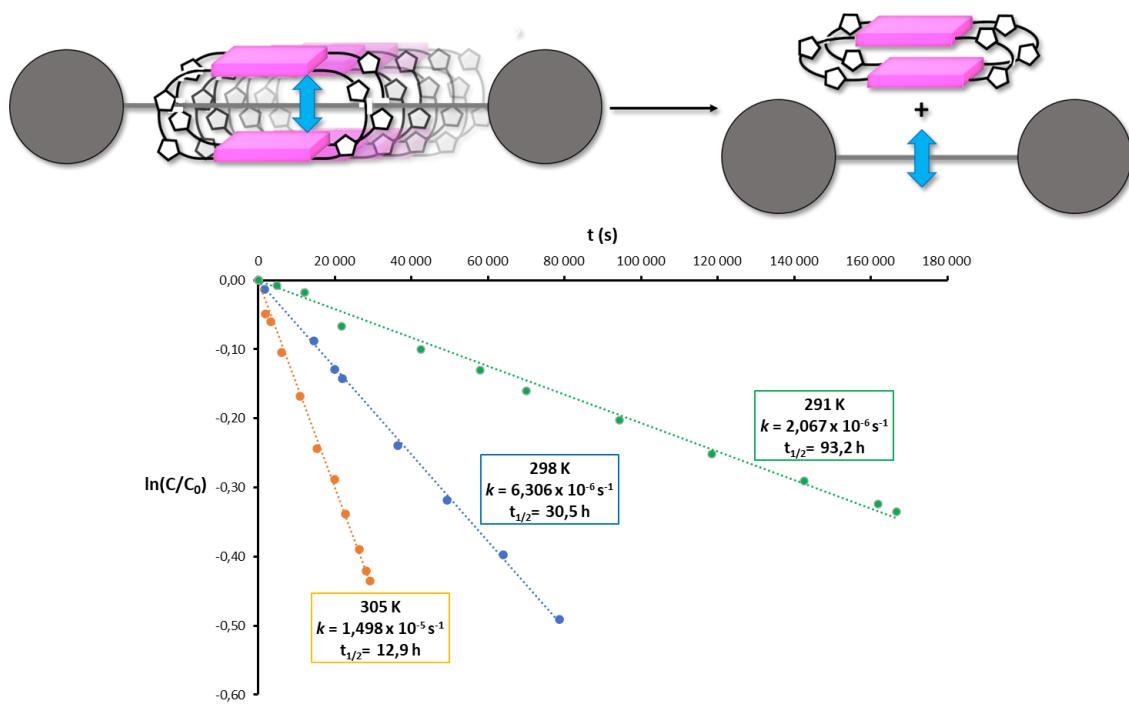


Figure III.35 : Tracé de $\ln\left(\frac{[R2]_t}{[R2]_{t_0}}\right)$ en fonction du temps à 291 K, 298 K et 305 K.

Aucune autre espèce différente de celles initialement présentes en solution n'a été détectée au cours de l'étude. La linéarité du tracé $\ln\left(\frac{[R2]_t}{[R2]_{t_0}}\right)$ montre que cette réaction de désenfilage suit bien une cinétique du 1^{er} ordre. Les constantes de vitesses k à chaque température ont été déterminées en se basant sur l'équation de vitesse $\ln\left(\frac{[R2]_t}{[R2]_{t_0}}\right) = -k \cdot t$, où k est coefficient directeur de chaque courbe. Elles sont de $1,498 \times 10^{-5} s^{-1}$ (305 K), $6,306 \times 10^{-6} s^{-1}$ (298 K) et $2,067 \times 10^{-6} s^{-1}$ (291 K). On en déduit que la vitesse de désenfilage augmente avec l'augmentation de la température. Les temps de demi-vie ont quant à eux été calculés en utilisant l'équation $t_{1/2} = \ln(2)/k$. On constate logiquement que la vitesse de réaction de désenfilage est plus faible à 291 K et avec un temps de demi-vie plus élevé (93,2 h) pour le [2]rotaxane **R2** par rapport aux autres températures (30,5 h à 298 K et 12,9 h à 305 K). On en déduit que ce dernier est plus stable à basse température.

Les constantes de vitesses nous ont permis de calculer l'énergie d'activation E_a en utilisant la relation d'Arrhenius (1). Nous avons tracé $R \ln k = f(1/T)$ en nous basant sur l'équation (2), où E_a correspond à l'opposé du coefficient directeur de la courbe (**Figure III.36**).

$$(1) \dots k = A e^{\frac{-Ea}{RT}}$$

$$(2) \dots Rlnk = RlnA - \frac{Ea}{T}$$

Avec k : constante de vitesse (s^{-1}) ; A : facteur pré-exponentiel (s^{-1}).

Ea : énergie d'activation ($J.mol^{-1}$) ; R : constante des gaz parfaits ($J.mol^{-1}.K^{-1}$).

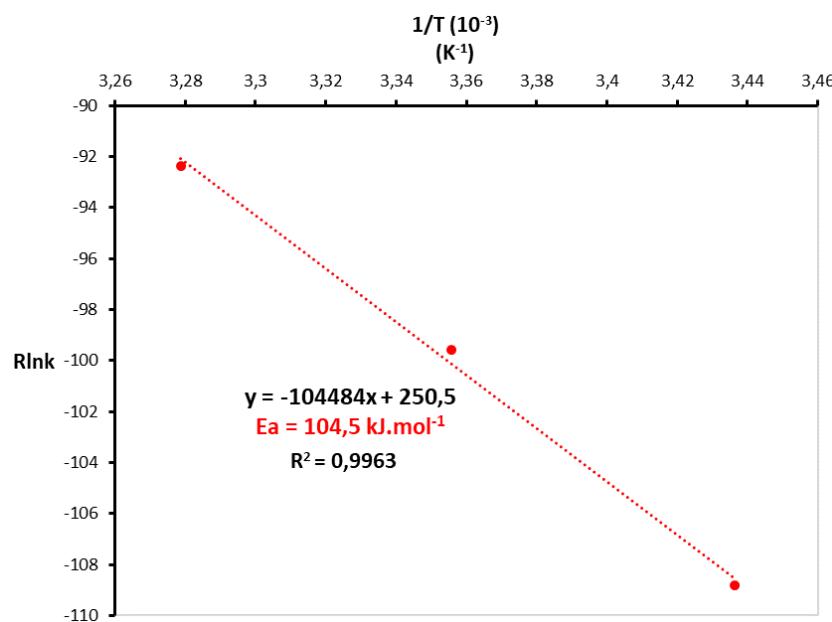


Figure III.36 : Tracé d'Arrhenius $R \ln k = f(1/T)$ du désenfilage du [2]rotaxane **R2**.

Nous avons également déterminé les paramètres cinétiques que sont l'enthalpie d'activation Δ_rH^\ddagger , l'entropie d'activation Δ_rS^\ddagger et l'enthalpie libre d'activation Δ_rG^\ddagger pour cette réaction de désenfilage (**Tableau III.5**). Pour ce faire, nous avons utilisé l'équation d'Eyring (3), puis à partir de l'équation (4) déduite de (3), nous avons tracé $R \ln(\frac{hk}{k_B T}) = f(\frac{1}{T})$ (**Figure III.37**).

$$(3) \dots k = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{-\Delta_r G^\ddagger}{RT}}$$

$$(4) \dots R \ln\left(\frac{hk}{k_B T}\right) = -\frac{\Delta_r H^\ddagger}{T} + \Delta_r S^\ddagger$$

Où : k : constante de vitesse (s^{-1}); k_B : constante de Boltzmann $k_B = 1.38 \times 10^{-23} m^2.kg.s^{-2}.K^{-1}$.

h : constante de Planck, $h = 6,62 \times 10^{-34} m^2.Kg.s^{-1}$; R : constante des gaz parfaits.

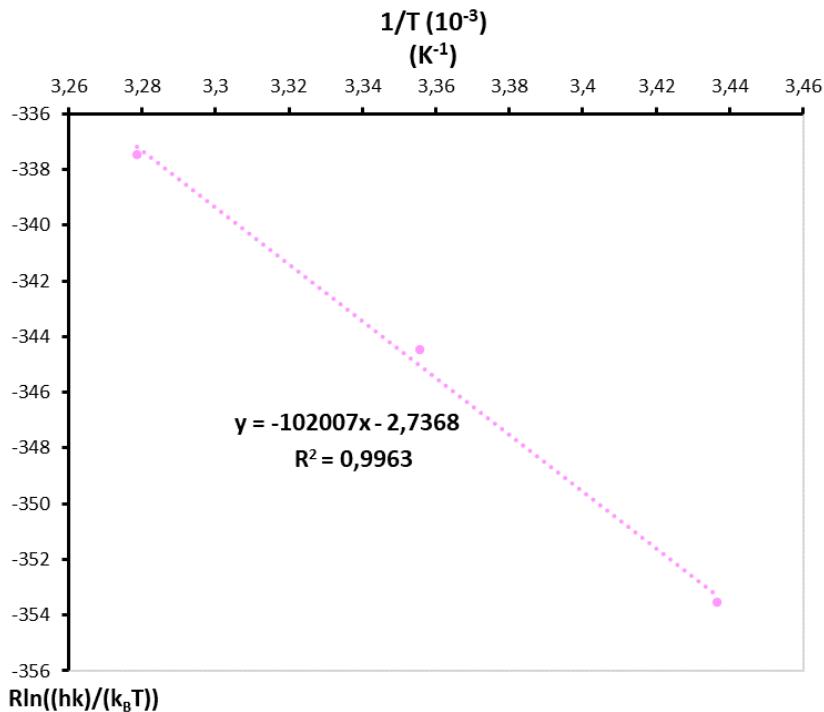


Figure III.37 : Courbe d'Eyring $R \ln\left(\frac{h k}{k_B T}\right) = f\left(\frac{1}{T}\right)$ du désenfilage du [2]rotaxane **R2**.

	$t_{1/2}$ (h) 291 K	$t_{1/2}$ (h) 298 K	$t_{1/2}$ (h) 305K	Ea (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta_r H^\ddagger$ (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta_r S^\ddagger$ (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	$\Delta_r G^\ddagger$ (kJ.mol ⁻¹) 298 K
Valeur	93,2	30,5	12,9	104,5	102	-2,74	102,8

Tableau III.5 : Tableau récapitulatif des valeurs des paramètres cinétiques déterminés.

Selon l'équation (4), nous pouvons de la droite obtenue, déterminer l'enthalpie réactionnelle d'activation $\Delta_r H^\ddagger$ et l'entropie réactionnelle d'activation $\Delta_r S^\ddagger$. L'enthalpie libre réactionnelle d'activation $\Delta_r G^\ddagger$ est ensuite calculée à partir de la relation $\Delta_r G^\ddagger = \Delta_r H^\ddagger - T \Delta_r S^\ddagger$.

L'entropie standard d'activation $\Delta_r S^\ddagger$ est associée à l'entropie translationnelle, rotationnelle et vibrationnelle. La valeur de $\Delta_r S^\ddagger$ est généralement négative pour les réactions de désenfilage en raison d'une diminution des degrés de liberté du complexe activé.^{90,156–158} La faible valeur négative obtenue pour le désenfilage du [2]rotaxane suggère que le complexe activé demeure d'une grande flexibilité. La valeur positive élevée de $\Delta_r H^\ddagger$ s'explique par la diminution des interactions entre l'haltère et la cage et en particulier la décoordination de la pyrazine.

Dans le cadre d'une collaboration avec le Dr. Alain Chaumont de l'UMR 7140 Chimie de la Matière Complexe à Strasbourg, des études par dynamique moléculaire sont en cours pour mettre en évidence les changements conformationnels qui ont lieu lors du désenfilage du [2]rotaxane **R2**.

V/ Conclusions

Nous avons pu montrer que les ions Na^+ en présence de contre-ions BArF^- peuvent être utilisés comme nouveau stimulus chimique pour l'ouverture de la cage **C**. Ils se lient au niveau des atomes d'oxygène situés dans les anses comme l'atteste la structure cristallographique de $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ obtenue.

Le contrôle allostérique de la synthèse de deux [2]semirotaxanes a été réalisée avec succès grâce à l'utilisation de deux types d'effecteurs, les ions $\text{Ag}(\text{I})$ et les cations Na^+ qui stabilisent la cage en conformation ouverte.

Nous avons ainsi pu poursuivre par la synthèse de deux rotaxanes, complexé par les ions $\text{Ag}(\text{I})$ ou Na^+ .

Par une réaction CuAAC permettant de bloquer l'haltère, nous avons converti le [2]semirotaxane **S2-Ag** en [2]rotaxane **R2-Ag** avec un très bon rendement après optimisation des conditions réactionnelles et de purification. Les caractérisations par RMN ^1H (1D et 2D) démontrent que la cage $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ se positionne au niveau de la station pyrazine. En présence des ions $\text{Ag}(\text{I})$, la stabilité de ce [2]rotaxane **R2-Ag** est remarquable. La décoordination des ions $\text{Ag}(\text{I})$ a permis d'obtenir ce même [2]rotaxane **R2**.

Le [2]semirotaxane **S2-Na** a été converti en [2]rotaxane **R2-Na**, mais à ce jour les conditions de purification n'ont pas permis de l'isoler sous sa forme complexée en raison de la labilité des ions Na^+ . Néanmoins, le [2]rotaxane **R2** issu de la décoordination totale des ions alcalins a été obtenu avec un rendement de 31%.

Une étude cinétique sur le désenfilage du [2]rotaxane **R2** a été réalisée par un suivi par RMN ^1H . L'exploitation des données obtenues a permis de déterminer les différents paramètres cinétiques de cette réaction.

Les ions Ag^+ et Na^+ jouent le rôle d'effecteurs permettant à la fois un contrôle de la synthèse de [2]rotaxanes mais également du désassemblage de l'axe et de l'haltère suite à leur décomplexation.

Conclusion et perspectives

L'étape d'enfilage est un élément clé dans la formation de nombreux rotaxanes ainsi que pour la formation d'architectures plus complexes telles que les navettes moléculaires. Dans le cadre de mon travail de thèse, la stratégie de synthèse pour la formation de [2]rotaxanes a été envisagée par un enfilage contrôlé par un effecteur chimique, d'un axe monobouchonné doté d'une station moléculaire dans une cage moléculaire covalente. Cette étape est suivie de l'introduction d'un deuxième groupe bloquant à l'axe du [2]semirotaxane correspondant.

La première partie de mon travail a été dédiée au contrôle de la synthèse d'un [2]semirotaxane **S1**. Ce dernier a été obtenu à partir de la cage **[Ag₄C](BArF)₄** et de l'axe monobouchonné **A1** comportant un groupement NDI comme site d'interaction. L'obtention de cet entrelacs a été confirmée par diverses caractérisations par spectroscopie RMN et par spectrométrie de masse haute résolution. La formation du [2]semirotaxane **S1** n'est possible qu'en présence des ions Ag(I), cet enfilage est par conséquent contrôlé de manière allostérique et met ainsi en lumière une stratégie d'enfilage très peu explorée. La synthèse du [2]rotaxane **R1** à partir du [2]semirotaxane **S1** et du bouchon moléculaire **B** a été testée. Sa formation a été confirmée par spectrométrie de masse. En revanche, les diverses tentatives de purification mises en œuvre n'ont pas permis d'isoler ce [2]rotaxane. Pour expliquer ce résultat, diverses hypothèses ont été émises, dont les conditions de réaction favorisant la formation de l'haltère moléculaire **H2** et déplaçant l'équilibre vers les molécules non imbriquées. Par ailleurs, l'encombrement de la fonction alcyne vraie impliquée dans la formation du [2]rotaxane **R1** pourrait encore être trop important, malgré le choix d'une station NDI plus étendue que la station pyrazine précédemment testée au laboratoire.

Dans la deuxième partie de mon projet, la synthèse de [2]rotaxanes dont l'axe a été modifié, a été envisagée. En effet, le choix s'est porté sur un axe moléculaire **A2** fonctionnalisé par une station pyrazine comportant des chaines tridécyle au lieu de chaines pentyle comme décrit auparavant. L'enfilage de l'axe **A2**, dont la synthèse nécessite six étapes, a été effectué à travers la cage **[Ag₄C](BArF)₄** pour former le [2]semirotaxane **S2-Ag**. Sa formation a été validée par des expériences RMN et par spectrométrie de masse. La réaction du [2]semirotaxane **S2-Ag** avec le bouchon moléculaire **B** par une réaction de CuAAC catalysée

par le complexe [Cu(tren')]BarF a permis d'obtenir le [2]rotaxane **R2-Ag**. Les difficultés de purification rencontrées ont été surmontées et le rotaxane a été isolé avec un très bon rendement de 77%. Il a été caractérisé par spectroscopie RMN (^1H , ^{13}C , COSY, NOESY, DOSY) et par spectrométrie de masse haute résolution. Les résultats obtenus attestent de la stabilité du [2]rotaxane **R2-Ag** et de la position de la cage **[Ag₄C](BArF)₄** liée à la pyrazine. Ce résultat encourageant témoigne de l'efficacité de la stratégie d'enfilage contrôlé par allostérie grâce à la coordination des ions Ag(I), suivi de la fixation d'un second bouchon. Une méthode alternative permettant de former ce [2]rotaxane par le passage de la cage **[Ag₄C](BArF)₄** au travers de l'haltère **H2** a également été testée mais n'a pas conduit à **R2-Ag**. Néanmoins, une espèce invaginée, a été détectée par spectroscopie RMN ^1H et NOESY. En outre, cette étude nous a permis de conclure que la formation du [2]semirotaxane par enfilage de l'axe **A2** dans la cage **[Ag₄C](BArF)₄** est directionnel et que la taille des bouchons empêche la cage **[Ag₄C](BArF)₄** de passer au travers.

Par ailleurs, l'ouverture de la cage **C** par un nouveau stimulus chimique, à savoir les ions Na⁺ en présence de contre-ions BArF⁻, s'est révélée être un succès. Elle s'effectue par liaison des ions Na⁺ aux atomes d'oxygène portés par les anses de la cage. La formation de la cage **[Na₄C](BArF)₄** a été mise en évidence par spectroscopie RMN ^1H et DOSY. Grâce à notre collaboration avec le Pr. Kari Rissanen et le Dr. Jas Ward de l'université Jyväskylä en Finlande, nous avons également obtenu une première structure cristallographique de cette cage mettant en évidence une cavité de taille importante en raison de l'éloignement des porphyrines.

Ce nouveau stimulus chimique a été exploité pour le contrôle de l'enfilage de l'axe **A2** dans la cage **[Na₄C](BArF)₄**, qui a bien autorisé l'obtention du [2]semirotaxane **S2-Na**. Par la suite, la synthèse du [2]rotaxane **R2-Na** a été tentée par réaction de CuAAC entre le bouchon **B** et l'entrelacs **S2-Na**. Lors de la purification, en raison de la labilité des ions Na⁺, le [2]rotaxane **R2** dépourvu d'ions alcalins a été isolé. La décoordination des ions Ag(I) de **R2-Ag** a permis par ailleurs d'obtenir ce même [2]rotaxane **R2**, dont la formation a été confirmée par différentes caractérisations par spectroscopie RMN à 298 K et par RMN ^1H à température variable, de 298 K à 223 K. Cette étude montre qu'à basse température, la position de stabilité de la cage **C** est sur la pyrazine alors que cette cage effectue un mouvement de translation le long de l'axe à plus haute température.

Suite à la décoordination des ions Ag(I) ou Na⁺, un phénomène de désenfilage a été décelé par RMN ¹H sur le [2]rotaxane **R2**. Une étude cinétique de la réaction de désassemblage du [2]rotaxane **R2** en ses composants **H2** et **C** a été menée par spectroscopie RMN ¹H à trois différentes températures (291 K, 298 K et 305 K). Elle a permis de confirmer l'ordre un de la réaction et de déterminer différents paramètres cinétiques. La réaction de désenfilage est, sans surprise, favorisée par l'augmentation de la température, avec un temps de demi-vie à 298K de 30,5 h. Ces résultats éclairent d'un jour nouveau les difficultés rencontrées pour isoler le [2]rotaxane **R1**. Elles pourraient résulter d'une taille du bouchon **B** insuffisante pour éviter le désenfilage.

Les travaux de cette thèse ont permis de mettre en évidence l'efficacité d'une stratégie originale de synthèse de [2]rotaxanes dont l'enfilage d'un axe monobouchonné à travers une cage moléculaire est contrôlé de manière allostérique par des ions Ag(I) ou Na⁺.

D'autre part, dans le cadre d'une collaboration avec le Dr. Barbara Ventura de l'université de Bologne en Italie, les interactions d'un antibiotique (éthionamide) avec la cage **[Ag₄C](BArF)₄** ou celle comportant des porphyrines base libre ont été étudiées. Les résultats obtenus demandent à être complétés et n'ont pas été discutés dans ce manuscrit par manque de temps lors de la rédaction, mais un certain temps de mon travail a été consacré à ce projet. Les résultats devraient faire l'objet d'une publication ultérieurement.

Pour la suite de ce travail et afin de tirer avantage de la stratégie de synthèse décrite précédemment, une seconde station moléculaire en plus de la pyrazine pourrait être introduite sur un axe afin de former un [2]rotaxane à deux stations et d'exploiter les propriétés commutables de la cage pour définir les positions de stabilité sur l'haltère moléculaire. A cette fin, cette station devra être reconnue par les porphyrines de zinc(II) de la cage ouverte avec les ions Ag(I)/ Na⁺. Un bouchon plus volumineux et moins flexible serait à concevoir pour augmenter la stabilité de la navette moléculaire.

L'utilisation des ions Cu(I), pour jouer le rôle de stimulus chimique pour l'ouverture de la cage **C** d'une part et de matrice active lors de la formation de [2]rotaxanes incorporant cette cage d'autre part, pourrait être envisagée également.

Communications et publications

Communications orales

Sonia Adrouche, Ryan Djemili, Stéphanie Durot and Valérie Heitz

« **An Allosterically Controlled Synthesis of a [2]Rotaxane** »

GDR Mapyro, Pyrrolic Macrocycles, Journée scientifique Mapyro à Strasbourg (France),
26/08/2022.

Sonia Adrouche, Ryan Djemili, Stéphanie Durot and Valérie Heitz

« **Towards an Allosterically Controlled Synthesis of a [2]Rotaxane** »

44th International Conference on Coordination Chemistry ICCC 2022, Rimini (Italie),
28/08/2022 au 02/09/2022.

Sonia Adrouche, Ryan Djemili, Stéphanie Durot and Valérie Heitz

« **Towards the Synthesis of a [2]Rotaxane Incorporating a Molecular Cage with Allosteric Binding Sites** »

Journée des doctorants, Strasbourg (France), 07/11/2022.

Communications par affiche

Sonia Adrouche, Stéphanie Durot and Valérie Heitz

« **Allosteric Control of the Synthesis of a [2]Rotaxane Incorporatinga Molecular Cage** »

GDR Mapyro, Pyrrolic Macrocycles, Journées scientifiques Mapyro à Paris (France), 22-23/06/2023.

Publications

Sánchez-Resa, D.; Daidone, I.; Djemili, R.; Adrouche, S.; Durot, S.; Heitz, V.; Zanetti-Polzi, L.; Ventura, B. Photophysical and Computational Insights into Ag(I) Complexation of Porphyrinic Covalent Cages Equipped with Triazoles-Incorporating Linkers. *J. Phys. Chem. B.* **2022**, *126*, 3450-3459.

Hu, J.; Adrouche, S.; Gauthier, E. S.; Le Breton, N.; Cecchini, M.; Gourlaouen, C.; Choua, S.; Heitz, V.; Jacquot de Rouville, H.-P. Dual-Readout of the Mechanical Response of a bis-Acridinium [2]Rotaxane. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, 1-7.

Jacquot de Rouville, H.-P.; Adrouche, S.; Bouju, X.; Launay, J.-P.; Rapenne, G.; Joachim, C. From Early Prototypes to On-Surface Drivable Single Molecule Nano-vehicles. In *Single molecule Mechanics on a Surface. Advances in atom and Single Molecule Machines*. Springer, Cham. **2022**, 59-82.

Djemili, R.; Adrouche, S.; Durot, S.; Heitz, V.; Allosterically Driven Assembly of a Multisite Cage-Based [2]Semirotaxane. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 14760–14766.

Experimental part

I/ Methods and materials

All chemicals were of the best commercially available grade from Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar, TCI or Acros-Organics and used without further purification. Technical grade solvents were distilled before use (CH_2Cl_2 was distilled over CaH_2 and THF was distilled over sodium/benzophenone). Anhydrous DMF was purchased from ACROS organics. Anhydrous acetonitrile, 1,2-dichloroethane and methanol were purchased from Sigma-Aldrich. All reactions were carried out under argon atmosphere.

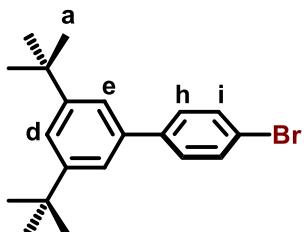
Column chromatography was performed on Merck silica gel 63-200 μm or 40-63 μm or aluminum oxide (Merck, aluminum oxide 90 standardized). Analytical Thin layer chromatography (TLC) was performed using Merck TLC silica gel 60 F₂₅₄ aluminium sheets.

NMR spectra for ^1H were recorded on Bruker Avance 300, 400, 500 and 600 MHz spectrometers. At 253 K, ^1H , COSY and NOESY NMR spectra were acquired on Brucker Avance III 600 MHz spectrometer. At 298 K, COSY and NOESY and ^{13}C NMR spectra were acquired on a Bruker Avance 500 MHz spectrometer. The ^1H and ^{13}C spectra were referenced to residual solvent peaks (CD_2Cl_2 , 5.32 ppm and 53.84 ppm; CDCl_3 , 7.26 ppm and 77.16 ppm). Coupling constants (J) are reported in hertz (Hz). Standard abbreviations indicating the multiplicity were used as follows: q = quartet, t = triplet, d = doublet, s = singlet, br = broad. Measurement of self-diffusion coefficients were performed on a BRUKER 600 MHz spectrometer - Avance III, equipped with a BBI probe developing a pulsed field gradient of 50 G/cm. Diffusion NMR data were acquired using a stimulated echo pulse sequence with bipolar z gradients. Limited Eddy current delay was fixed to 5 ms. A recycling delay of 5 s was respected between scans. Experiments were recorded at 253K and 298K. The gradient strength varied linearly in 32 or 34 experiments. The diffusion time was set to 150 ms and the duration of the smoothed square gradients to 1500 or 1400 μs . DOSY spectra were generated with Bruker's Dynamic center software using 3 components for exponential fitting. High-resolution electrospray ionization mass spectrometry (HR ESI-MS) was carried out on a Bruker MicroTOF spectrometer at the mass spectrometry service at the University of Strasbourg.

II/ Experimental procedures

I.1 / Chapter II

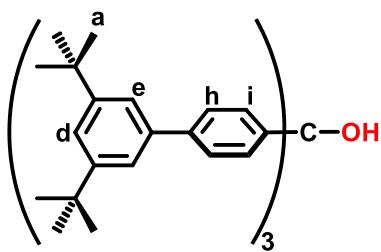
4'-bromo-3,5-di-tert-butyl-1,1'-biphenyl (1)¹⁴²



To a solution of 1-bromo-3,5-di-*tert*-butylbenzene (2.00 g, 7.44 mmol, 1 eq.) in dry degassed THF (2 mL), was added powdered magnesium (253 mg, 10.40 mmol, 1.4 eq.). The reaction mixture was heated to reflux for 16 h. After cooling to room temperature and diluting with THF (4 mL), the resulting mixture was then added dropwise to a solution of 1,4-dibromobenzene (1.50 g, 6.32 mmol, 1 eq.) and Pd(dppf)Cl₂ (54 mg, 0.07 mmol, 1 mol %) in degassed THF (2 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. After evaporation of the solvent, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/AcOEt: 99:1). The desired product was obtained as a white solid in 53% yield (1.36 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.56 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H_i), 7.47 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H_h), 7.46 (t, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, H_d), 7.37 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 2H, H_e), 1.39 (s, 18H, H_a).

Trityl alcohol-functionalized stopper (2)¹⁵⁹

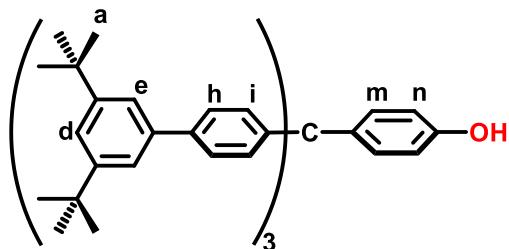


To a solution of 4'-bromo-3,5-di-*tert*-butyl-1,1'-biphenyl 1 (800 mg, 2.32 mmol, 1 eq.) in dry THF (9.7 mL), was added dropwise at -78°C a solution of *t*BuLi (1.9 M in pentane, 2.4 mL, 4.63 mmol, 2 eq.). The mixture was allowed to warm at room temperature and diethylcarbonate (94 µL, 0.77 mmol, 0.3 eq.) was added dropwise. After 1.5 h, H₂O (15 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with Et₂O and the organic layer was

washed with H₂O and brine then dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvents, the crude product was purified by column chromatography (Al₂O₃, petroleum ether/CH₂Cl₂; 100:0 to 50:50). The desired product was obtained as a white solid in 94% yield (1.80 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.59 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H_h), 7.45 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H_i), 7.43 (br s, 9H, H_{d,e}), 2.88 (s, 1H, H_{OH}), 1.39 (s, 54H, H_a).

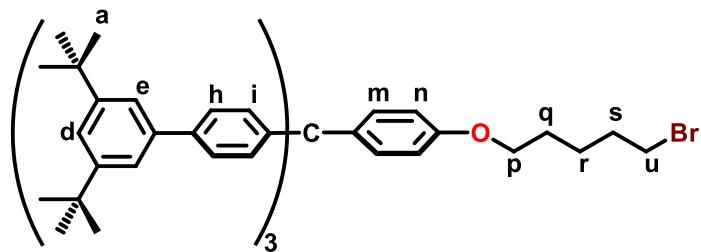
Phenol-functionalized stopper (3**)¹⁶⁰**



A solution of **2** (434 mg, 0.53 mmol, 1 eq.) in acetyl chloride (11.3 mL, 161 mmol, excess) was stirred at room temperature for 20 min. After evaporation of the solvent, phenol (7.00 g, 76.3 mmol, excess) was added. The reaction mixture was refluxed for 16 h. After cooling down to room temperature, CH₂Cl₂ (20 mL) and aqueous KOH (1 mol·L⁻¹, 30 mL) were added. The organic layer was washed with H₂O and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂: 100:0 to 50:50). The desired product was obtained as a white solid in 93% yield (444 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.52 (d, ³J = 8.4 Hz, 6H, H_h), 7.43 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 6H, H_e), 7.41 (t, ⁴J = 1.8 Hz, 3H, H_d), 7.35 (d, ³J = 8.4 Hz, 6H, H_i), 7.21 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, H_m), 6.77 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, H_n), 4.69 (s, 1H, H_{OH}), 1.37 (s, 54H, H_a).

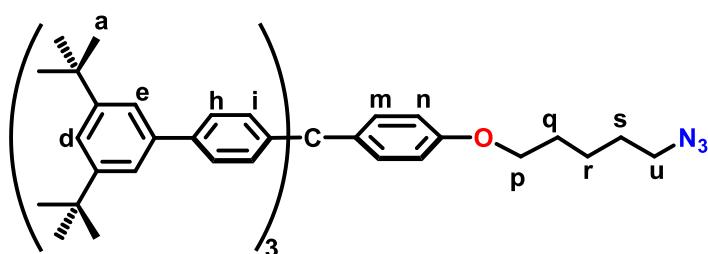
Bromide-functionalized stopper (4**)**^{Adapted from 161}



To a solution of **3** (325 mg, 0.36 mmol, 1 eq.) in dry MeCN (11 mL), was added 1,5-dibromopentane (0.5 mL, 3.7 mmol, 10.3 eq.) and K₂CO₃ (438 mg, 3.71 mmol, 10.3 eq.). The reaction mixture was heated under reflux for 16 h. After cooling down to room temperature and evaporation of the solvent, CH₂Cl₂ (15 mL) was added. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄ and filtered. After evaporation of the solvent, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂: 100:0 to 80:20) to afford **4** as a white solid in 73% yield (276 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.52 (d, ³J = 8.5 Hz, 6H, H_h), 7.44 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 6H, H_e), 7.41 (t, ⁴J = 1.8 Hz, 3H, H_d), 7.35 (d, ³J = 8.5 Hz, 6H, H_i), 7.24 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H_m), 6.82 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H_n), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_p), 3.44 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H, H_u), 1.96 (tt, ³J = 7.4 Hz, 2H, H_s), 1.82 (tt, ³J = 6.5 Hz, 2H, H_q), 1.70 – 1.61 (m, 2H, H_r), 1.37 (s, 54H, H_a).

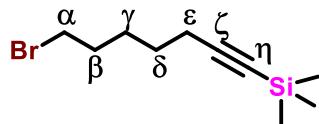
Azide-functionalized stopper (B**)**^{Adapted from 161}



To a solution of **4** (252 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) in dry degassed DMF (7.4 mL), was added sodium azide (120 mg, 1.84 mmol, 8 eq.). The reaction mixture was heated at 80°C for 16h. After cooling to room temperature, CH₂Cl₂ (20 mL) was added. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄ and filtered. After evaporation of the solvents, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂: 100:0 to 50:50). The desired product was obtained as a white solid in 99% yield (241 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.52 (d, ³J = 8.5 Hz, 6H, H_h), 7.44 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 6H, H_e), 7.41 (t, ⁴J = 1.8 Hz, 3H, H_d), 7.35 (d, ³J = 8.5 Hz, 6H, H_i), 7.24 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H_m), 6.82 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H_n), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_p), 3.31 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H, H_u), 1.82 (tt, ³J = 7.4 Hz, 2H, H_q), 1.73 – 1.64 (m, 2H, H_s), 1.61 – 1.50 (m, 2H, H_r), 1.37 (s, 54H, H_a).

5-Bromo-1-trimethylsilyl-pent-1-yne (**5**)^{Adapted from 143}

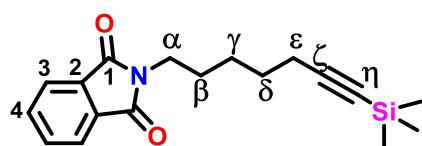


To a solution of trimethylsilyl acetylene (1.50 mL, 10.6 mmol, 1 eq.) in dry THF (20 mL), was added dropwise at -78°C a solution of *n*BuLi (2.5 M in hexane, 4.25 mL, 10.6 mmol, 1 eq.). After 1 h at -78°C, hexamethylphosphoramide (HMPA) (1.86 mL, 10.5 mmol, 1 eq.) was added. A solution of 1,5-dibromopentane (1.74 mL, 123 mmol, 1.2 eq.) in dry THF (20 mL) was then added dropwise to the resulting mixture. After 5 min at -78°C, the reaction mixture was allowed to warm at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (40 mL) and THF was removed under vacuum. The organic layer was extracted with CH₂Cl₂ and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvents, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc: 95:5). The desired product was obtained as a colorless oil in 55% yield (1.436 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 3.41 (t, ³J = 6.8 Hz, 2H, H_α), 2.36 – 2.22 (m, 2H, H_ε), 1.91 – 1.85 (m, 2H, H_β), 1.57 – 1.52 (m, 4H, H_{δ,γ}), 0.15 (s, 9H, H_{TMS}).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 107.1 (C_ζ), 85.0 (C_η), 33.8 (C_α), 32.4 (C_β), 27.9 (C_δ or _γ), 27.5 (C_δ or _γ), 19.9 (C_ε), 0.30 (C_{TMS}).

5-N-Phtalimido-1-trimethylsilyl-pent-1-yne (**6**)^{Adapted from 143}



To a solution of **5** (1.364 g, 5.52 mmol, 1 eq.) in dry DMF (55 mL), was added potassium phtalimide (3.065 g, 16.55 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was heated at 80°C for 16 h.

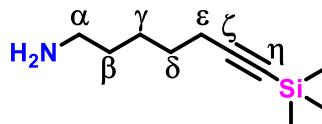
After cooling to room temperature, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (120 mL) and DMF was removed under vacuum. The organic layer was extracted with CH₂Cl₂ and dried over Na₂SO₄ and filtered. After evaporation of the solvents, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc: 95:05). A colorless oil was obtained in 86% yield (1.488 g).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 7.85 – 7.80 (m, 2H, H₃), 7.72 – 7.67 (m, 2H, H₄), 3.68 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H, H_α), 2.21 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, H_ε), 1.74 – 1.61 (m, 2H, H_β), 1.59 – 1.51 (m, 2H, H_δ), 1.48 – 1.38 (m, 2H, H_γ), 0.10 (s, 9H, H_{TMS}).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 168.5 (C₁), 134.0 (C₄), 132.3 (C₂), 123.3 (C₃), 107.2 (C_ζ), 84.7 (C_η), 38.0 (C_α), 28.2 (C_{β, δ}), 26.1 (C_γ), 19.8 (C_ε), 0.25 (C_{TMS}).

ESI-MS: m/z = 314.16 [M+H]⁺; calcd for C₁₈H₂₄NO₂Si 314.16.

5-amino-1-trimethylsilyl-pent-1-yne (7)^{Adapted from 144}



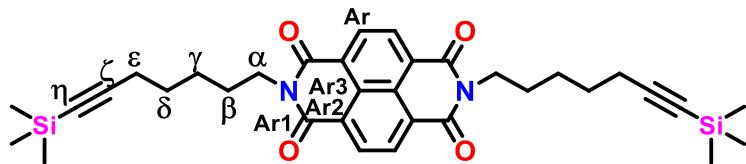
To a solution of 6 (471 mg, 1.50 mmol, 1 eq.) in dry EtOH (25 mL), was added the monohydrate form of hydrazine (220 μL, 4.50 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was refluxed for 16 h. After cooling to room temperature, the precipitate was filtered off and the filtrate was concentrated under vacuum. The desired product was obtained as a yellowish oil in 98% yield (270 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 2.68 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H, H_α), 2.22 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, H_ε), 1.53 (tt, ³J = 7.2 Hz, 2H, H_δ), 1.49 – 1.36 (m, 4H, H_{β, γ}), 1.29 (br s, 2H, H_{NH2}), 0.13 (s, 9H, H_{TMS}).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 107.6 (C_ζ), 84.6 (C_η), 42.2 (C_α), 33.4 (C_β), 28.6 (C_δ), 26.2 (C_γ), 20.0 (C_ε), 0.3 (C_{TMS}).

ESI-MS: m/z = 184.15 [M+H]⁺; calcd for C₁₀H₂₂NSi 184.15.

Bis-trimethylsilyl-pent-1-yne NDI (8**)**^{Adapted from 146}



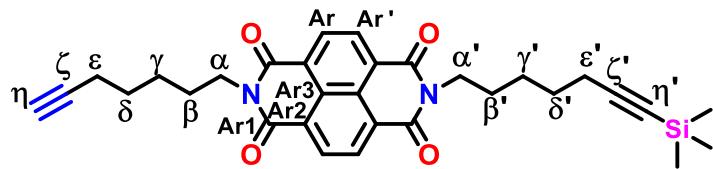
A reaction mixture containing **7** (270 mg, 1.47 mmol, 2.2 eq.) and 1,4,5,8-naphthalenetetracarboxylic dianhydride (179 mg, 0.67 mmol, 1 eq.) in dry degassed DMF (5mL) was put into a pressure-tight microwave tube and heated under microwave irradiation for 5 min at 75°C and then for 15 min at 140°C with a maximum power input set to 300 W. After evaporation of DMF, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc: 90 :10). The desired product was obtained as a pink solid in 90% yield (361 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ(ppm) = 8.76 (s, 4H, H_{Ar}), 4.20 (t, ³J = 7.6 Hz, 4H, H_α), 2.31 (t, ³J = 7.0 Hz, 4H, H_ε), 1.76 (tt, ³J = 7.6 Hz, 4H, H_β), 1.64 – 1.57 (m, 4H, H_δ), 1.56 – 1.49 (m, 4H, H_γ), 0.11 (s, 18H, H_{TMS}).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 163.0 (C_{Ar1}), 131.1 (C_{Ar}), 126.84 (C_{Ar3}), 126.75 (C_{Ar2}), 107.3 (C_ζ), 84.8 (C_η), 40.9 (C_α), 28.4 (C_δ), 27.7 (C_β), 26.4 (C_γ), 19.9 (C_ε), 0.3 (C_{TMS}).

ESI-MS: m/z = 621.25 [M+Na]⁺; calcd for C₃₄H₄₂N₂O₄Si₂Na 621.26.

Monoprotected NDI (H-TMS) (**9**)



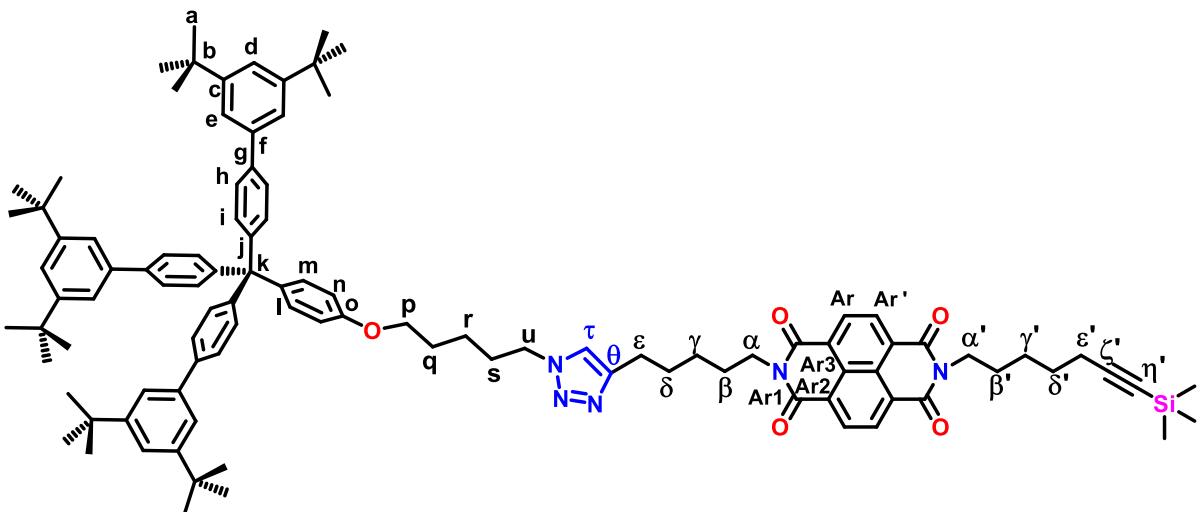
A solution of **8** (361 mg, 0.60 mmol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (1.666 g, 12.0 mmol, 20.0 eq.) in a dry degassed mixture of THF/MeOH (1:1) (60 mL) was stirred at room temperature. The proportions of the reactant **8**, product **9** and totally deprotected product **9'** were regularly checked by TLC analysis. After 3 h a saturated solution of NaHCO_3 (50 mL) was added. Solvents were evaporated under vacuum and CH_2Cl_2 (50 mL) was added. The organic layer was washed with H_2O and dried over Na_2SO_4 . After filtration and evaporation of the solvent, the crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc: 92:8). The desired product was obtained as a pale pink solid in 30% yield (96 mg). The totally deprotected product **9'** was also obtained.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 8.76 (br s, 4H, $\text{H}_{\text{Ar}, \text{Ar}'}$), 4.20 (t, ${}^3J = 7.6$ Hz, 4H, H_α, α'), 2.25 (t, ${}^3J = 7.0$ Hz, 2H, H_ϵ'), 2.22 (td, ${}^3J = 7.0$ Hz, ${}^4J = 2.6$ Hz, 2H, H_ϵ), 1.93 (t, ${}^4J = 2.6$ Hz, 1H, H_η), 1.81 – 1.71 (m, 4H, H_β, β'), 1.66 – 1.56 (m, 4H, H_δ, δ'), 1.56 – 1.48 (m, 4H, H_γ, γ'), 0.11 (s, 9H, H_{TMS}).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 163.0 ($\text{C}_{\text{Ar}1}$), 131.1 ($\text{C}_{\text{Ar}, \text{Ar}'}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{Ar}3}$), 126.75, 126.73 ($\text{C}_{\text{Ar}2}, \text{Ar}2'$), 107.3 (C_ζ), 84.77 (C_η'), 84.42 (C_η), 68.6 (C_ζ), 40.89, 40.86 (C_α, α'), 28.36 (C_δ'), 28.20 (C_δ), 27.71, 27.67 (C_β, β'), 26.34, 26.24 (C_γ, γ'), 19.9 (C_ϵ'), 18.4 (C_ϵ), 0.3 (C_{TMS}).

ESI-MS: $m/z = 529.21$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺; calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiNa}$ 549.22.

TMS-protected monostoppered NDI (10**)**



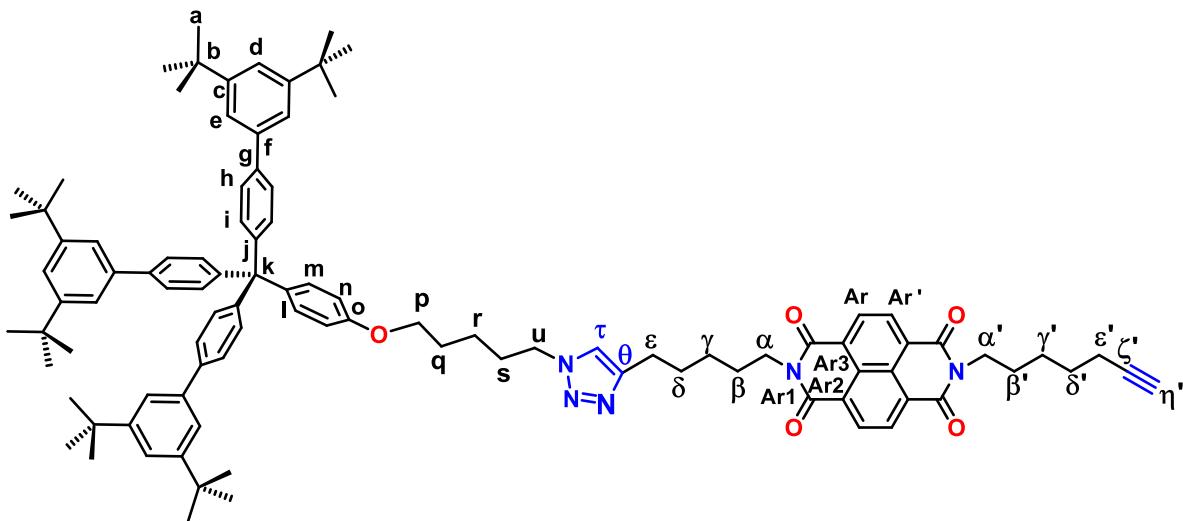
To a solution of **9** (96 mg, 0.18 mmol, 1 eq.) and the stopper **B** (185 mg, 0.18 mmol, 1 eq.) in dry degassed DMF (40 mL), was added CuSO₄.5H₂O (50 mg, 0.20 mmol, 1.1 eq.) and sodium ascorbate (71 mg, 0.36 mmol, 2 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h and then quenched with a saturated solution of NH₄Cl (80 mL) and CH₂Cl₂ (60.0 mL) was added. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄ and filtered. After evaporation of the solvents, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc: 60:40). The desired product was obtained as a yellow solid in 80% yield (222 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 8.74 (s, 4H, H_{Ar, Ar'}), 7.51 (d, ³J = 8.6 Hz, 6H, H_h), 7.43 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 6H, H_e), 7.41 (t, ⁴J = 1.8 Hz, 3H, H_d), 7.35 (d, ³J = 8.6 Hz, 6H, H_i), 7.28 (s, 1H, H_τ), 7.23 (d, ³J = 9.0 Hz, 2H, H_m), 6.81 (d, ³J = 9.0 Hz, 2H, H_n), 4.35 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, H_u), 4.24 – 4.16 (m, 4H, H_{α, α'}), 3.96 (t, ³J = 6.1 Hz, 2H, H_p), 2.74 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H, H_ε), 2.25 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H, H_{ε'}), 1.99 (tt, ³J = 7.5 Hz, 2H, H_s), 1.87 – 1.82 (m, 2H, H_q), 1.80 – 1.74 (m, 6H, H_{δ, β, β'}), 1.63 – 1.57 (m, 2H, H_{δ'}), 1.56 – 1.47 (m, 6H, H_{r, γ, γ'}), 1.37 (s, 54H, H_a), 0.12 (s, 9H, H_{TMS}).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 163.0 (C_{Ar1, Ar1'}), 157.1 (C_o), 151.2 (C_c), 148.2 (C_θ), 146.0 (C_j), 140.21 (C_f), 139.91 (C_g), 139.22 (C_l), 132.45 (C_m), 131.53 (C_i), 131.11 (C_{Ar, Ar'}), 126.86 (C_{Ar3, Ar3'}), 126.78 126.76 (C_{Ar2, Ar2'}), 126.49 (C_h), 121.67 (C_e), 121.46 (C_d), 120.65 (C_τ), 113.4 (C_n), 107.1 (C_{ζ'}), 84.8 (C_{η'}), 67.4 (C_p), 63.8 (C_k), 50.2 (C_u), 40.95, 40.90 (C_{α, α'}), 35.1 (C_b), 31.7 (C_a), 30.3 (C_s), 29.25 (C_δ), 28.91 (C_q), 28.38 (C_{δ'}), 27.92, 27.72 (C_{β, β'}), 26.79, 26.35 C_{γ, γ'}), 25.68 (C_ε), 23.5 (C_r), 19.9 (C_{ε'}), 0.3 (C_{TMS}).

HR ESI-MS: m/z = 1560.9152 [M+Na]⁺; calcd for C₁₀₃H₁₂₃N₅O₅SiNa 1560.9186.

Monostoppered NDI (A1)



To a solution of **10** (191 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.) in a dry degassed mixture of THF/MeOH (1:1) (30 mL), was added NaOH (75 mg, 1.86 mmol, 15 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature. The completion of the reaction was checked by TLC analysis. The reaction was quenched after 3 h with a solution of HCl 10 % (30 mL). Solvents were evaporated under vacuum and CH₂Cl₂ (50 mL) was added. The organic layer was washed with H₂O and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc: 60:40). The desired product was obtained as a white solid in 67% yield (118 mg).

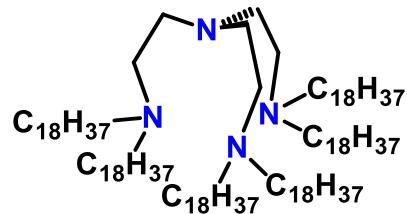
¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ (ppm) = 8.71 (s, 4H, H_{Ar,Ar'}), 7.53 (d, ³J = 8.0 Hz, 6H, H_h), 7.44 – 7.42 (m, 9H, H_{e,d}), 7.40 (d, ³J = 8.0 Hz, 6H, H_i), 7.31 (s, 1H, H_τ), 7.28 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, H_m), 6.84 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, H_n), 4.32 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, H_u), 4.20 – 4.15 (m, 4H, H_{α,α'}), 3.96 (t, ³J = 6.3 Hz, 2H, H_p), 2.71 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, H_ε), 2.22 (td, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 2H, H_{ε'}), 2.00 – 1.91 (m, 3H, H_{η',s}), 1.86 – 1.79 (m, 2H, H_q), 1.79 – 1.70 (m, 6H, H_{δ,β,β'}), 1.65 – 1.57 (m, 2H, H_{δ'}), 1.55 – 1.45 (m, 6H, H_{γ,γ',r}), 1.36 (s, 54H, H_a).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂, 298 K): δ (ppm) = 163.2 (C_{Ar1,Ar1'}), 157.5 (C_o), 151.7 (C_c), 148.2 (C_θ), 146.5 (C_j), 140.44 (C_f), 140.23 (C_g), 139.39 (C_l), 132.39 (C_m), 131.58 (C_i), 131.12 (C_{Ar,Ar'}), 127.12, 127.08 (C_{Ar2,Ar2',Ar3,Ar3'}), 126.88 (C_h), 121.92 (C_e), 121.85 (C_d), 120.96 (C_τ), 113.8 (C_n), 84.7 (C_{ζ'}), 68.53 (C_p), 67.91 (C_{η'}), 64.1 (C_k), 50.4 (C_u), 41.05, 40.95 (C_{α,α'}), 35.3 (C_b), 31.7 (C_a), 30.52 (C_s),

29.53 (C_δ), 29.15 (C_q), 28.55 ($C_{\delta'}$), 28.09, 27.85 ($C_{\beta,\beta'}$), 26.99, 26.51 ($C_{\gamma,\gamma'}$), 25.87 (C_ϵ), 23.6 (C_r), 18.6 ($C_{\epsilon'}$).

ESI-MS: m/z = 1466.90 [M+H]⁺; calcd for $C_{100}H_{116}N_5O_5$ 1466.90.

Ligand tris(2(dioctadecylamino)ethyl)amine (tren')¹⁴⁹



To a solution of tris(2-aminoethyl)amine (526 mg, 3.60 mmol) in dry acetonitrile (50 mL) was added, 1-iodooctadecane (8.22 g, 21.60 mmol) and potassium carbonate (5.46 g, 35.50 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 48h. After cooling the mixture in an ice bath, the solution was filtrated. The solid residue was then washed with acetonitrile, H₂O and methanol and then dissolved in hot toluene. The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent, the crude product was purified by recrystallization in 1,4-dioxane. The mixture is then filtered and the solid was dried *in vacuo* to afford tren' as a white powder in 80% yield (4.784 g).

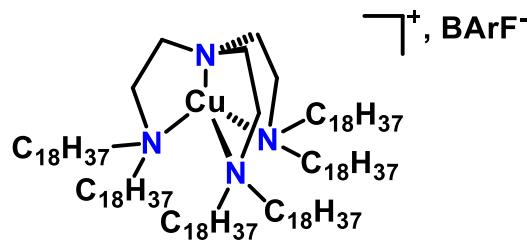
¹H NMR (300 MHz, C₆D₆, 298 K): δ (ppm) = 2.93 – 2.72 (m, 12H), 2.65 – 2.51 (m, 12H), 1.64 (br s, 12H), 1.39 (br s, 180H), 1.01 – 0.93 (m, 18H).

[Cu(MeCN)₄]BArF¹⁴⁸

A mixture of [Cu(MeCN)₄]BF₄ (150.0 mg, 0.48 mmol, 1 eq.) and NaBArF (422.5 mg, 0.48 mmol, 1 eq.) in dry degassed acetonitrile (3.8 mL) was stirred at rt for 15 min. After evaporation of the solvent, dry degassed diethyl ether (19 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h at rt. The formed precipitate was filtered under argon and the filtrate was concentrated *in vacuo*. To the colorless oil was added pentane (10 mL) and the reaction mixture was allowed to cool down to - 25 °C for 2 h. The supernatant was then removed from the mixture. The solid is washed twice under argon with pentane/methanol 5:1 (6 mL) and dried under vacuum. [Cu(MeCN)₂]BArF is obtained as a white solid (336 mg, 64%).

¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈, 298 K): δ (ppm) = 7.78 (br s, 8H, H_{o-BArF-}), 7.57 (br s, 4H, H_{p-BArF-}), 2.20 (s, 12H, H_{Me}).

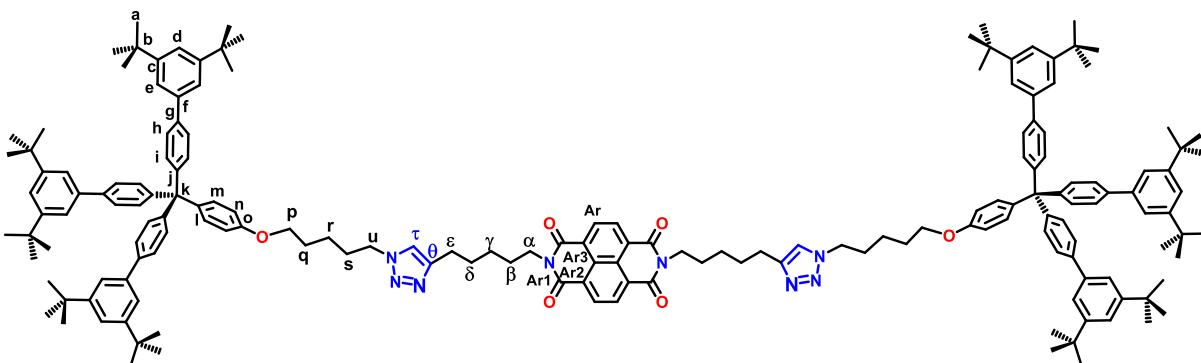
[Cu(tren')]BArF^{Adapted from 149}



To a solution of **[Cu(MeCN)₄]BArF** (96.2 mg, 95.0 μ mol, 1 eq.) in acetonitrile (5 mL), was added **tren'** (146.5 mg, 95.0 μ mol, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at rt for 18 h and then concentrated *in vacuo* to afford **[Cu(tren')]BArF** as a green solid with a quantitative yield (243 mg).

Note: the catalyst was first tested before being used for synthesizing the [2]rotaxanes **R1**, **R2-Ag** and **R2-Na**.

Dumbbell-shaped axle (**H1**)



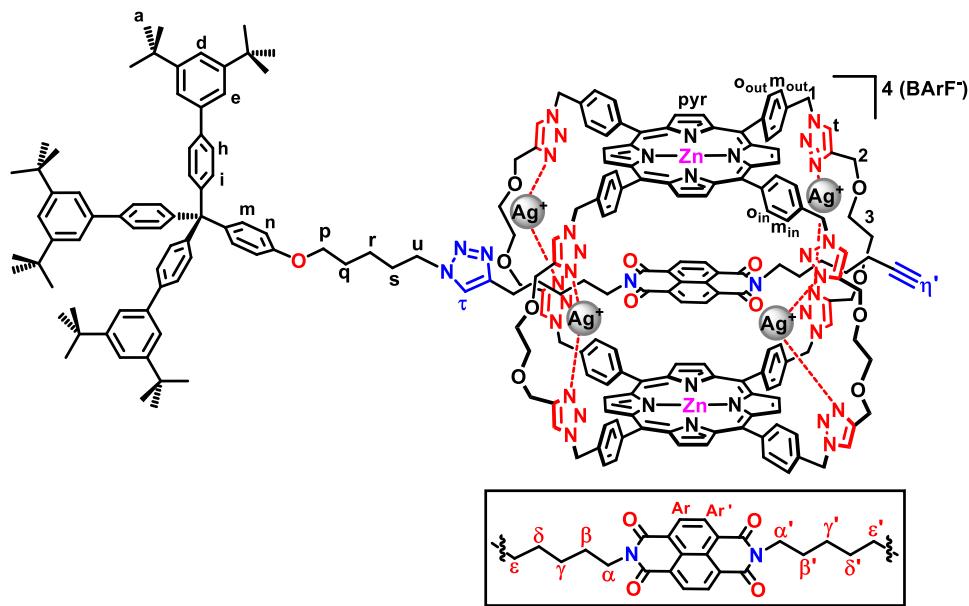
To a mixture of monostoppered axle **A1** (10 mg, 6.82 μmol , 1 eq.) and stopper **B** (7.6 mg, 7.50 μmol , 1.1 eq.) in anhydrous degassed DCM (2 mL) was added [Cu(tren)']BArF (35.3 mg, 13.64 μmol , 2.0 eq.) and sodium carbonate (3.6 mg, 34.1 μmol , 5 eq.). The reaction mixture was stirred at rt for 16 h. The organic layer was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 80:20 to 50:50) to afford **H1** as yellow solid in 90% yield (15.2 mg).

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ (ppm) = 8.70 (s, 4H, H_{Ar}), 7.53 (d, 3J = 8.5 Hz, 12H, H_{h}), 7.44 – 7.42 (m, 18H, $\text{H}_{\text{e}, \text{d}}$), 7.41 (d, 3J = 8.5 Hz, 12H, H_{i}), 7.31 (s, 2H, H_{τ}), 7.28 (d, 3J = 8.9 Hz, 4H, H_{m}), 6.83 (d, 3J = 8.9 Hz, 4H, H_{n}), 4.32 (t, 3J = 7.2 Hz, 4H, H_{u}), 4.20 – 4.13 (m, 4H, H_{α}), 3.96 (t, 3J = 6.3 Hz, 4H, H_{p}), 2.70 (t, 3J = 7.6 Hz, 4H, H_{ε}), 2.00 – 1.91 (tt, 3J = 7.5 Hz, 4H, H_{s}), 1.86 – 1.79 (m, 4H, H_{q}), 1.79 – 1.69 (m, 8H, $\text{H}_{\delta, \beta}$), 1.54 – 1.44 (m, 8H, $\text{H}_{\gamma, \text{r}}$), 1.36 (s, 108H, H_{a}).

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ (ppm) = 163.2 ($\text{C}_{\text{Ar}1}$), 157.5 (C_{o}), 151.6 (C_{c}), 148.2 (C_{θ}), 146.5 (C_{j}), 140.39 (C_{f}), 140.18 (C_{g}), 139.33 (C_{l}), 132.34 (C_{m}), 131.53 (C_{i}), 131.07 (C_{Ar}), 127.07, 127.04 ($\text{C}_{\text{Ar}2, \text{Ar}3}$), 126.86 (C_{h}), 121.89 (C_{e}), 121.82 (C_{d}), 120.93 (C_{τ}), 113.8 (C_{n}), 67.9 (C_{p}), 64.1 (C_{k}), 50.3 (C_{u}), 41.0 (C_{α}), 35.2 (C_{b}), 31.62 (C_{a}), 30.50 (C_{s}), 29.52 (C_{δ}), 29.11 (C_{q}), 28.06 (C_{β}), 27.0 (C_{γ}), 25.8 (C_{ε}), 23.6 (C_{r}).

HR ESI-MS: m/z = 2500.5789 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; calcd for $\text{C}_{172}\text{H}_{204}\text{N}_8\text{O}_6\text{Na}$ 2500.5796.

[2]semirotaxane (**S1**)



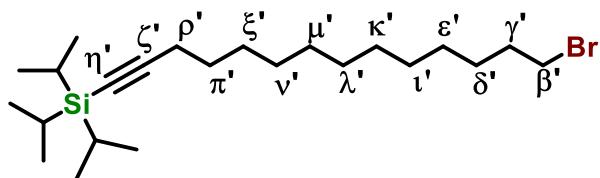
To a solution of $[\text{Ag}_4\text{C}](\text{BArF})_4$ (18.7 mg, 3.0 μmol , 1.0 eq.) in DCM (0.6 mL), was added **A1** (44.0 mg, 30.0 μmol , 10.0 eq.). The mixture was stirred for 15 min and concentrated *in vacuo*. The solid was solubilized in deuterated solvent for characterization.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) δ (ppm) : 8.55 (br s, 32H, $\text{H}_{\text{Ar},\text{Ar}'}$), 8.39 – 8.16 (m, 9H, H_{pyr}), 7.95 – 7.78 (m, 24H, $\text{H}_t, \text{o}_{in}, \text{o}_{out}$), 7.77 (br s, 32H, $\text{H}_{\text{o-BArF}}$), , 7.59 (s, 16H, $\text{H}_{\text{p-BArF}}$), 7.56 (d, 77H, $^3J = 8.5$ Hz, H_h), 7.49 – 7.41 (m, 167H, $\text{H}_{\text{mout}}, \text{d}, \text{e}, \text{i}, \text{min}, \tau$), 7.33 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 27H, H_m), 6.84 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 20H, H_n), 5.80 (br s, 1H, H_1), 4.77 (br s, 3H, H_2), 4.31 (br s, 18H, H_l), 4.08 (m, 35H, $\text{H}_{\alpha,\alpha'}$), 3.96 (m, 26H, H_p), 3.90 – 3.62 (m, 7H, H_3), 2.62 (br s, 14H, H_e), 2.26 - 2.18 (br td, 21H, $\text{H}_{e'}$), 2.07 – 1.88 (m, 34H, $\text{H}_{s,\eta'}$), 1.81 (br s, 33H, H_q), 1.76 – 1.64 (m, 60H, $\text{H}_{\beta,\beta',\delta}$), 1.64 – 1.57 (br tt, 39H, H_δ), 1.57 – 1.46 (m, 60H, $\text{H}_{\gamma,\gamma',r}$), 1.39 (s, 590H, H_a).

ESI-MS: $m/z = 1377.12$ $[\text{M-Ag-4BArF}]^{3+}$; calcd for $(\text{C}_{128}\text{H}_{104}\text{Ag}_3\text{N}_{32}\text{O}_8\text{Zn}_2)(\text{C}_{100}\text{H}_{115}\text{N}_5\text{O}_5)$ 1377.11.

II.2/ Chapter III

TIPS-protected 12-bromododec-1-yne (12)



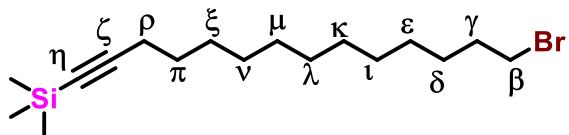
To a solution of triisopropylsilyl acetylene (1.2 mL, 5.4 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (8 mL), was added dropwise at -78°C a solution of *n*BuLi (2.5 M in hexane, 2.2 mL, 5.4 mmol, 1 eq.). After 1 h at -78°C , HMPA (0.94 mL, 5.5 mmol, 1 eq.) was added. A solution of 1,12-dibromododecane (2.7 g, 8.2 mmol, 1.5 eq.) in dry THF (8 mL) was then added dropwise to the resulting mixture. After 5 min at -78°C , the reaction mixture was allowed to warm at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (30 mL) and THF was removed under vacuum. The organic layer was extracted with CH₂Cl₂ and dried over Na₂SO₄. After evaporation of the solvents, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether). The desired product **12** was obtained as a colorless oil in 37% yield (860 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) : 3.41 (t, 2H, ³J = 6.9 Hz, H_{β'}), 2.24 (t, 2H, ³J = 6.9 Hz, H_{ρ'}), 1.85 (tt, 2H, ³J = 7.1, 6.9 Hz, H_γ), 1.52 (tt, 2H, ³J = 7.2, 6.9 Hz, H_{π'}), 1.48 – 1.38 (m, 4H, H_{δ',ξ'}), 1.35 – 1.25 (m, 12H, H_{ε',ι',κ',λ',μ',ν'}), 1.19 – 0.92 (m, 21H, H_{CH, Me'}).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) : 109.5 (C_{ζ'}), 80.1 (C_{η'}), 34.2 (C_{β'}), 33.0 (C_{γ'}), 29.67, 29.59, 29.19, 28.97 (C_{ε',ι',κ',λ',μ',ν'}), 28.92 (C_{ξ'}), 28.80 (C_{π'}), 28.33 (C_{δ'}), 20.0 (C_{ρ'}), 18.8 (C_{Me'}), 11.4cc (C_{CH}).

HR ESI-MS: m/z = 428.2434 [M+H]⁺; calcd for C₂₃H₄₅BrSi 428.2468.

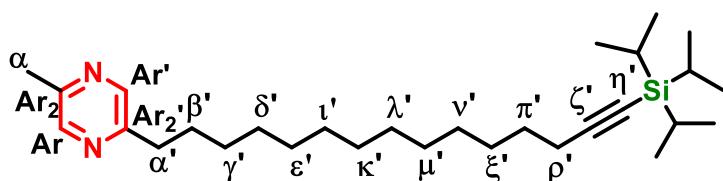
TMS-protected 12-bromododec-1-yne (**13**)¹⁶²



To a solution of trimethylsilyl acetylene (0.76 mL, 5.4 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (8 mL), was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a solution of *n*BuLi (2.5 M in hexane, 2.2 mL, 5.5 mmol, 1 eq.). After 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, HMPA (0.94 mL, 5.4 mmol, 1 eq.) was added. A solution of 1,12-dibromododecane (2.7 g, 8.2 mmol, 1.5 eq.) in dry THF (8 mL) was then added dropwise to the resulting mixture. After 5 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (30 mL) and THF was removed under vacuum. The organic layer was extracted with CH₂Cl₂ and dried over Na₂SO₄. After evaporation of the solvents, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether). The desired product **12** was obtained as a colorless oil in 52% yield (963 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) : 3.40 (t, 2H, ³J = 6.9 Hz, H_β), 2.21 (t, 2H, ³J = 7.2 Hz, H_ρ), 1.85 (tt, 2H, ³J = 6.9, 6.9 Hz, H_γ), 1.51 (tt, 2H, ³J = 7.2, 7.1 Hz, H_π), 1.46 – 1.33 (m, 4H, H_{δ, ξ}), 1.33 – 1.21 (m, 12H, H_{ε, τ, λ, μ, ν}), 0.18 – 0.11(m, 9H, H_{Me}).

TIPS-protected pyrazine (**14**)



To a solution of dimethylpyrazine (113 μ L, 1.0 mmol, 1 eq.) in dry THF (4.5 mL), was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a solution of lithium diisopropylamide (655 μ L of 2.0 M in THF/heptane/ethylbenzene 6:3:1, 1.3 mmol, 1.3 eq.). After 30 min, TIPS-protected alkyne **12** (1.5 mL of 0.8 M in THF, 1.2 mmol, 1.2 eq.) was added, the mixture was allowed to warm to rt and stirred for 16 h. After evaporation of the solvent, CH₂Cl₂ (30 mL) was added. The organic layer was washed with H₂O and dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum

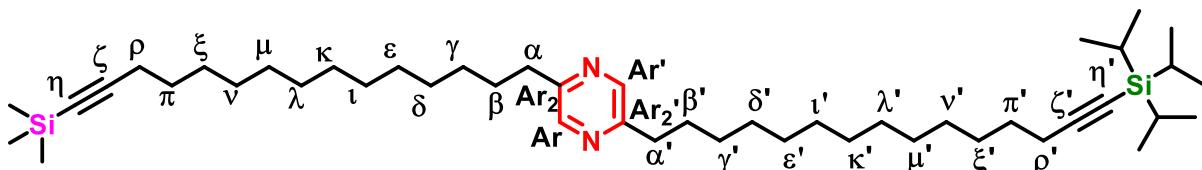
ether/ethyl acetate 100:0 to 85:15) to afford pyrazine **14** as a light yellow oil in 39% yield (184 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) : 8.36 (d, 1H, ⁵J = 1.5 Hz, H_{Ar}), 8.32 (d, 1H, ⁵J = 1.5 Hz, H_{Ar'}), 2.76 (t, 2H, ³J = 7.8 Hz, H_{α'}), 2.53 (s, 3H, H_α), 2.24 (t, 2H, ³J = 6.9 Hz, H_{p'}), 1.71 (tt, 2H, ³J = 7.3, ³J = 7.2 Hz, H_{β'}), 1.51 (tt, 2H, ³J = 7.5, 6.9 Hz, H_{π'}), 1.44 – 1.36 (m, 2H, H_{ξ'}), 1.39 – 1.29 (m, 2H, H_{γ'}), 1.29 – 1.14 (m, 14H, H_{δ'}, ε', ν', κ', λ', μ', ν'), 1.11 – 0.87 (m, 21H, H_{CH, Me'}).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) : 154.7 (C_{Ar2'}), 150.8 (C_{Ar2}), 143.8 (C_{Ar}), 143.3 (C_{Ar'}), 109.5 (C_{ζ'}), 80.1 (C_{η'}), 35.2 (C_{α'}), 29.77, 29.74, 29.72, 29.70, 29.68, 29.57 (C_{δ', ε', ν', κ', λ', μ', ν'}), 29.44 (C_{β'}), 29.21 (C_{γ'}), 28.99 (C_{ξ'}), 28.82 (C_{π'}), 21.2 (C_α), 20.0 (C_{ρ'}), 18.8 (C_{Me'}), 11.5 (C_{CH}).

HR ESI-MS: m/z = 457.3961 [M+H]⁺; calcd for C₂₉H₅₃N₂Si 457.3973.

TIPS,TMS- protected pyrazine (15)



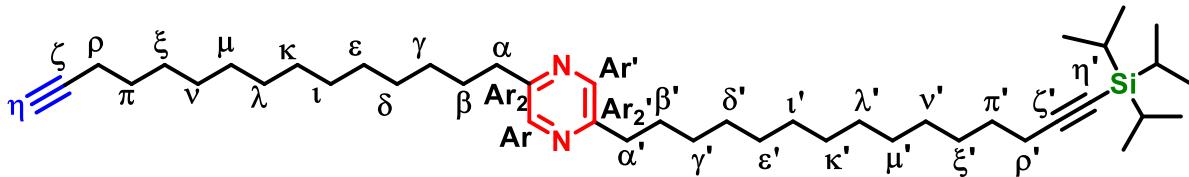
To a solution of pyrazine **14** (158 mg, 0.35 mmol, 1eq.) in dry THF (1.5 mL), was added dropwise at -78 °C a solution of lithium diisopropylamide (220 µL of 2.0 M in THF/heptane/ethylbenzene 6:3:1, 0.44 mmol, 1.3 eq.)). After 30 min, TMS-protected alkyne **13** (0.5 mL of 0.8 M in THF, 0.42 mmol, 1.2 eq.) was added, the mixture was allowed to warm to rt and stirred for 16 h. After evaporation of the solvent, CH₂Cl₂ (30 mL) was added. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvents, the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/ethyl acetate 93:7) to afford pyrazine **15** as a light yellow oil in 59% yield (149 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ (ppm) : 8.34 (s, 2H, H_{Ar,Ar'}), 2.76 (t br, 4H, H_{α,α'}), 2.24 (t, 2H, ³J = 6.9 Hz, H_{ρ'}), 2.20 (t, 2H, ³J = 7.2 Hz, H_ρ), 1.75 – 1.68 (m, 4H, H_{β,β'}), 1.54 – 1.47 (m, 4H, H_{π, π'}), 1.45 – 1.36 (m, 4H, H_{ξ,ξ'}), 1.36 – 1.20 (m, 32H, H_{γ, δ, ε, ι, κ, λ, μ, ν, γ', δ', ε', ι', κ', λ', μ', ν'}), 1.08 – 1.02 (m, 21H, H_{CH, Me'}), 0.16 – 0.12 (m, 9H, H_{Me}).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) : 154.8 ($\text{C}_{\text{Ar}2,\text{Ar}2'}$), 143.4 ($\text{C}_{\text{Ar},\text{Ar}'}$), 109.5 ($\text{C}_{\zeta'}$), 108.0 (C_{ζ}), 84.4 (C_{η}), 80.1 ($\text{C}_{\eta'}$), 35.2 ($\text{C}_{\alpha,\alpha'}$), 29.78 (s br), 29.74, 29.70, 29.69, 29.64, 29.58 ($\text{C}_{\delta,\varepsilon,\iota,\kappa,\lambda,\mu,\nu,\delta',\varepsilon',\iota',\kappa',\lambda',\mu',\nu'}$), 29.49 ($\text{C}_{\beta,\beta'}$), 29.23, 29.21 ($\text{C}_{\gamma,\gamma'}$), 29.0, 28.95 ($\text{C}_{\xi,\xi'}$), 28.82, 28.79 ($\text{C}_{\pi,\pi'}$), 20.01, 19.98 ($\text{C}_{\rho,\rho'}$), 18.8 ($\text{C}_{\text{Me}'}$), 11.5 (C_{CH}), 0.3 (C_{Me}).

HR ESI-MS: m/z = 722.6234 [M+H]⁺; calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{85}\text{N}_2\text{Si}_2$ 722.6246.

TIPS-monoprotected pyrazine (16)



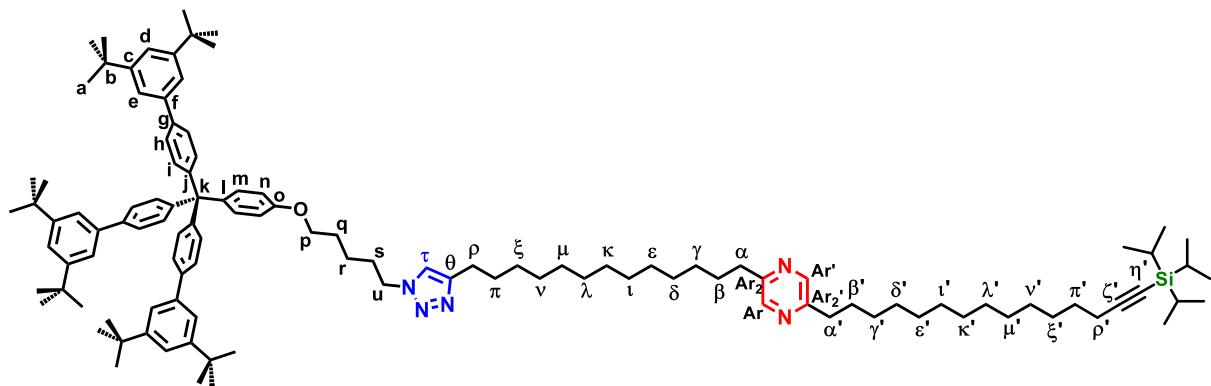
To TIPS,TMS-pyrazine 15 (149 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.) in THF/MeOH 1:1 (5 mL) was added potassium carbonate (117 mg, 0.85 mmol, 4.1 equiv.). After 16 h stirring, solvents were removed *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (30 mL). The organic layer was washed with H_2O (2 x 40 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 100:0 to 93:7) to afford 16 as a pale yellow solid in 92% yield (125 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) : 8.34 (s, 2H, $\text{H}_{\text{Ar},\text{Ar}'}$), 2.76 (t br, 4H, $\text{H}_{\alpha,\alpha'}$), 2.24 (t, 2H, $^3J = 6.9$ Hz, $\text{H}_{\rho'}$), 2.18 (td, 2H, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, H_{ρ}), 1.93 (t, 1H, $^4J = 2.6$ Hz, H_{η}), 1.72 (tt, 4H, $^3J = 7.4$ Hz, $\text{H}_{\beta,\beta'}$), 1.56 – 1.47 (m, 4H, $\text{H}_{\pi,\pi'}$), 1.44 – 1.35 (m, 4H, $\text{H}_{\xi,\xi'}$), 1.35 – 1.20 (m, 32H, $\text{H}_{\gamma,\delta,\varepsilon,\iota,\kappa,\lambda,\mu,\nu,\gamma',\delta',\varepsilon',\iota',\kappa',\lambda',\mu',\nu'}$), 1.09 – 1.02 (m, 21H, $\text{H}_{\text{CH, Me}'}$).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ (ppm) : 154.8 ($\text{C}_{\text{Ar}2,\text{Ar}2'}$), 143.5 ($\text{C}_{\text{Ar},\text{Ar}'}$), 109.5 ($\text{C}_{\zeta'}$), 85.0 (C_{ζ}), 80.1 (C_{η}), 68.2 ($\text{C}_{\eta'}$), 35.2 ($\text{C}_{\alpha,\alpha'}$), 29.78, 29.76, 29.74, 29.73, 29.70, 29.69, 29.67, 29.65, 29.59, 29.57 ($\text{C}_{\delta,\varepsilon,\iota,\kappa,\lambda,\mu,\nu,\delta',\varepsilon',\iota',\kappa',\lambda',\mu',\nu'}$), 29.49, 29.48 ($\text{C}_{\beta,\beta'}$), 29.26, 29.21 ($\text{C}_{\gamma,\gamma'}$), 29.00, 28.92 ($\text{C}_{\xi,\xi'}$), 28.82 ($\text{C}_{\pi'}$), 28.65 (C_{π}), 20.0 ($\text{C}_{\rho'}$), 18.78 ($\text{C}_{\text{Me}'}$), 18.55 (C_{ρ}), 11.5 (C_{CH}).

HR ESI-MS: m/z = 649.5812 [M+H]⁺; calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{Si}$ 649.5851.

TIPS-protected monostoppered pyrazine axle (**17**)



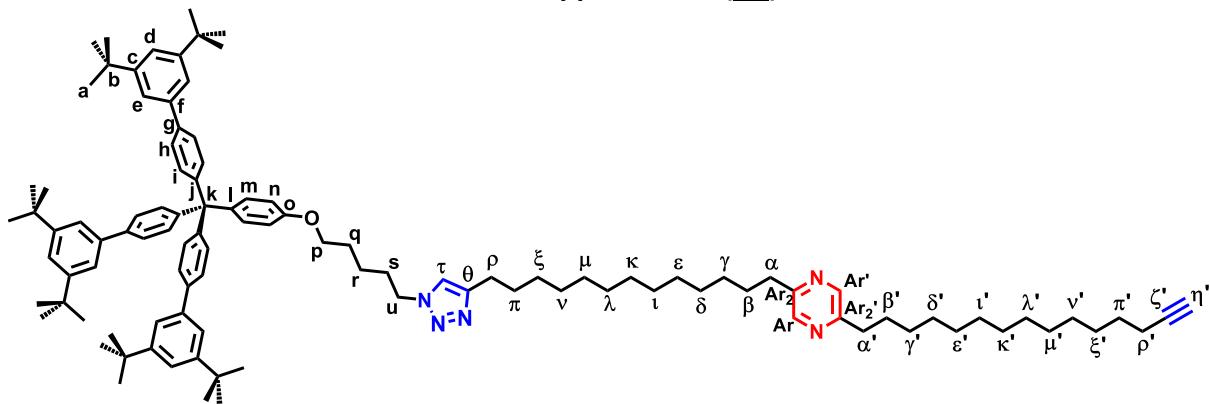
To a mixture of pyrazine **16** (57 mg, 87.80 µmol, 1.0 eq.) and stopper **B** (98 mg, 96.58 µmol, 1.1 eq.) in anhydrous degassed DMF (24 mL) was added CuSO₄.5H₂O (26 mg, 105.36 µmol, 1.2 eq.) and sodium ascorbate (63 mg, 316.10 µmol, 3.6 eq.). The reaction mixture was stirred at rt for 16 h. After evaporation of the solvent, CH₂Cl₂ (20 mL) was added. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 100:0 to 70:30) to afford **17** as a white solid in 72% yield (105 mg).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ (ppm) : 8.33 (s, 2H, H_{Ar,Ar'}), 7.52 (d, ³J = 8.4 Hz, 6H, H_h), 7.44 (d, 6H, ⁴J = 1.7 Hz, H_e), 7.43 (t, 3H, ⁴J = 1.7 Hz, H_d), 7.35 (d, ³J = 8.5 Hz, 6H, H_i), 7.25 (s, 1H, H_τ), 7.24 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H_m), 6.80 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H_n), 4.34 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, H_u), 3.95 (t, ³J = 6.1 Hz, 2H, H_p), 2.75 (2t, 4H, ³J = 7.8 Hz, H_{α,α'}), 2.70 (t, 2H, ³J = 7.8 Hz, H_p), 2.24 (t, 2H, ³J = 7.0 Hz, H_{p'}), 1.98 (tt, 2H, ³J = 7.5 Hz, H_s), 1.82 (tt, 2H, ³J = 6.9 Hz, H_q), 1.75 – 1.68 (m, 4H, H_{β,β'}), 1.68 – 1.61 (m, 2H, H_π), 1.55 – 1.47 (m, 4H, H_{π',H_r}), 1.44 – 1.20 (m, 36H, H_{γ,δ,ε,ι,κ,λ,μ,ν,ξ,γ',δ',ε',ι',κ',λ',μ',ν',ξ'}), 1.37 (s, 54H, H_a), 1.08 – 0.98 (m, 21H, H_{TIPS}).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ (ppm) : 157.1 (C_o), 154.8 (C_{Ar2,Ar2'}), 151.2 (C_c), 148.7 (C_θ), 146.0 (C_g), 143.5 (C_{Ar,Ar'}), 140.22 (C_f), 139.92 (C_j), 139.23 (C_l), 132.4 (C_m), 131.5 (C_i), 126.5 (C_h), 121.67 (C_e), 121.46 (C_d), 120.53 (C_τ), 113.4 (C_n), 109.5 (C_{ζ'}), 80.1 (C_{η'}), 67.4 (C_p), 63.8 (C_k), 50.2 (C_u), 35.24 (C_{α,α'}), 35.12 (C_b), 31.7 (C_a), 30.29 (C_s), 29.79, 29.78, 29.75, 29.73, 29.69, 29.68, 29.58, 29.55, 29.50, 29.47, 29.21, (C_{β,γ,δ,ε,ι,κ,λ,μ,ν,ξ,π,γ',β',δ',ε',ι',κ',λ',μ',ν',ξ'}), 28.99 (C_q), 28.89 (C_{π'}), 25.9 (C_ρ), 23.5 (C_r), 20.0 (C_{ρ'}), 18.8 (C_{Me'}), 11.5 (C_{CH}).

HR ESI-MS : m/z = 1661.2832 [M+H]⁺; calcd for C₁₁₅H₁₆₆N₅OSi 1661.2856.

Monostoppered axle (**A2**)



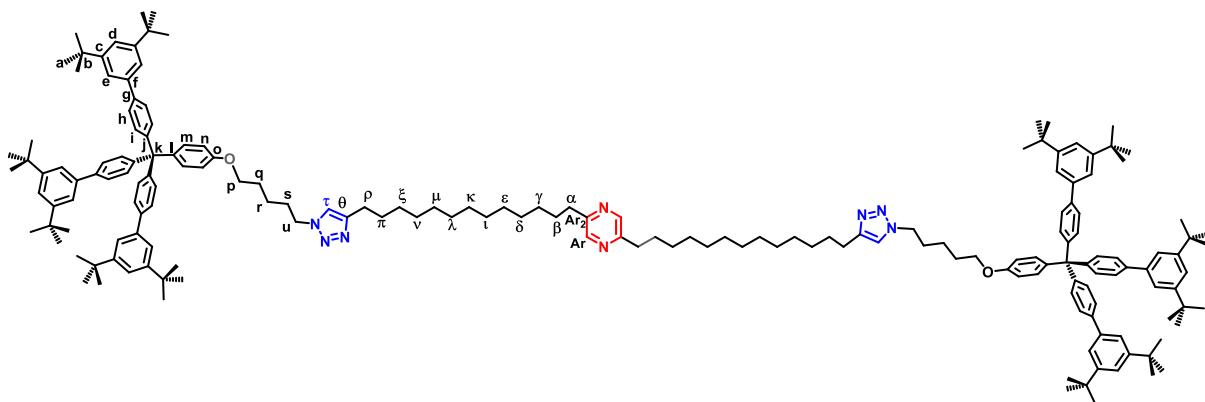
To a solution of **17** (105 mg, 63.20 μmol , 1.0 eq.) in THF (10 mL), was added TBAF \cdot 3H₂O (1 M in THF, 76 μL , 75.82 μmol , 1.2 eq.). After 16 h stirring at rt, the mixture was quenched with CaCl₂ (70 mg, 0.63 mmol, 10 eq.). The solvent was removed *in vacuo* and CH₂Cl₂ was added (30 mL). The organic layer was washed with H₂O (3 x 70 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 80:20 to 75:25) to afford **A2** as a pale yellow solid in 92% yield (88 mg).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ (ppm) : 8.30 (s, 2H, H_{Ar,Ar'}), 7.54 (d, ³J = 8.6 Hz, 6H, H_h), 7.45 (br s, 9H, H_{d,e}), 7.42 (d, ³J = 8.6 Hz, 6H, H_i), 7.29 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H_m), 7.28 (s, 1H, H_t), 6.83 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, H_n), 4.32 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, H_u), 3.96 (t, ³J = 6.3 Hz, 2H, H_p), 2.72 (2t, 4H, ³J = 7.2 Hz, ³J = 7.0 Hz, H_{a,a'}), 2.66 (t, 2H, ³J = 7.7 Hz, H_p), 2.17 (td, 2H, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, H_{p'}), 1.99 – 1.90 (m, 3H, H_{s,η'}), 1.86 – 1.77 (m, 2H, H_q), 1.74 – 1.66 (m, 4H, H_{β,β'}), 1.66 – 1.61 (m, 2H, H_π), 1.55 – 1.45 (m, 4H, H_{π',η'}), 1.37 (s, 54H, H_a), 1.34 – 1.21 (m, 36H, H_{γ, δ, ε, ι, κ, λ, μ, ν, ξ, γ', δ', ε', ι', κ', λ', μ', ν', ξ'}).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ (ppm) : 157.5 (C_o), 155.1 (C_{Ar2, Ar2'}), 151.6 (C_c), 148.6 (C_θ), 146.5 (C_g), 143.6 (C_{Ar, Ar'}), 140.42 (C_f), 140.21 (C_j), 139.37 (C_l), 132.36 (C_m), 131.56 (C_i), 126.9 (C_h), 121.91 (C_e), 121.84 (C_d), 120.84 (C_τ), 113.8 (C_n), 85.1 (C_{ζ'}), 68.2 (C_{η'}), 67.9 (C_p), 64.1 (C_k), 50.3 (C_u), 35.36 (C_{α, α'}), 35.26 (C_b), 31.6 (C_a), 30.50 (C_s), 30.05, 30.03, 30.01, 29.99, 29.95, 29.94, 29.90, 29.89, 29.84, 29.83, 29.80 29.69, 29.68, 29.16 (C_{β, γ, δ, ε, ι, κ, λ, μ, ν, ξ, β', γ', δ', ε', ι', κ', λ', μ', ν', ξ'}), 29.50 (C_π), 29.11 (C_q), 28.95 (C_{π'}), 26.0 (C_ρ), 23.6 (C_r), 18.7 (C_{ρ'}).

HR ESI-MS : m/z = 1505.1511 [M+H]⁺; calcd for C₁₀₆H₁₄₆N₅O 1505.1522.

Dumbbell-shaped axle (H2)



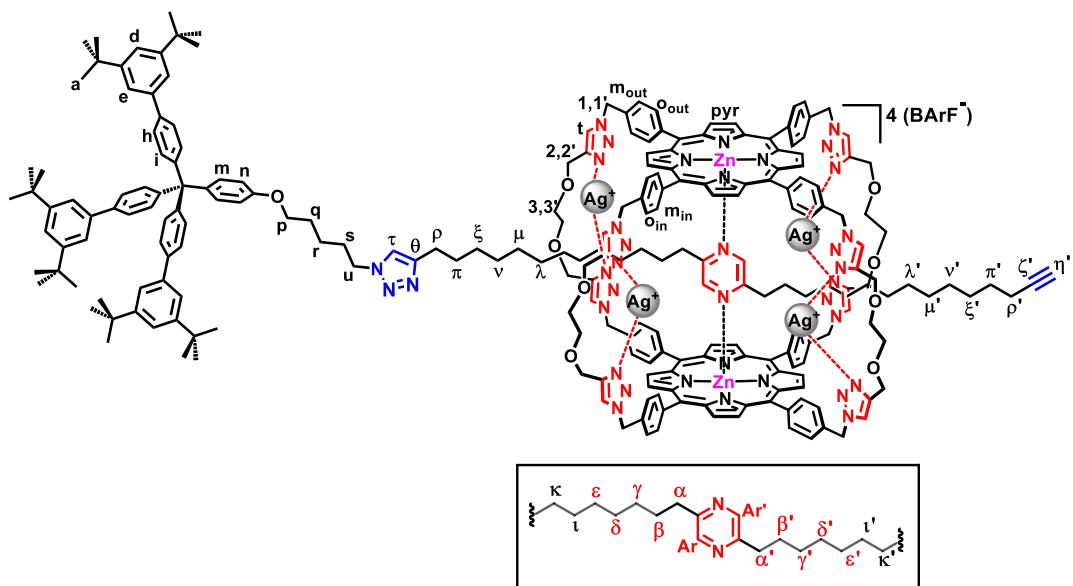
To a mixture of monostoppered axle **A2** (15.0 mg, 9.96 μmol , 1 eq.) and stopper **B** (11.1 mg, 11.0 μmol , 1.1 eq.) in anhydrous degassed DCM (2 mL) was added [Cu(tren)']BArF (51.55 mg, 19.90 μmol , 2.0 eq.) and sodium carbonate (5.28 mg, 49.8 μmol , 5 eq.). The reaction mixture was stirred at rt for 48 h. The organic layer was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 80:20 to 60:40) to afford **H2** as a white solid in 44% yield (11 mg).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) δ (ppm) : 8.30 (s, 2H, H_{Ar}), 7.53 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 12H, H_h), 7.43 (br s, 18H, $\text{H}_{d,e}$), 7.41 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 12H, H_i), 7.28 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 4H, H_m), 7.27 (s, 2H, H_τ), 6.83 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 4H, H_n), 4.31 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 4H, H_u), 3.95 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 4H, H_p), 2.72 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 4H, H_α), 2.66 (t, 2H, $^3J = 7.7$ Hz, H_ρ), 1.95 (tt, $^3J = 7.2$ Hz, 4H, H_s), 1.81 (tt, $^3J = 6.5$ Hz, 4H, H_q), 1.73 – 1.65 (m, 4H, H_β), 1.65 – 1.57 (m, 4H, H_π), 1.53 – 1.44 (m, 4H, H_r), 1.36 (s, 108H, H_a), 1.34 – 1.20 (m, 36H, $\text{H}_\gamma, \delta, \varepsilon, \iota, \kappa, \lambda, \mu, \nu, \xi$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) δ (ppm) : 157.6 (C_0), 155.0 ($\text{C}_{\text{Ar}2}$), 151.7 (C_c), 148.7 (C_θ), 146.5 (C_g), 142.5 (C_{Ar}), 140.44 (C_j), 140.32 (C_f), 139.67 (C_l), 132.4 (C_m), 131.6 (C_i), 126.9 (C_h), 121.91 (C_e), 121.84 (C_d), 120.5 (C_τ), 113.8 (C_n), 67.9 (C_p), 64.1 (C_k), 50.4(C_u), 35.32 (C_α), 35.3 (C_b), 31.7 (C_a), 30.5 (C_s), 30.08, 30.05, 30.03, 30.00, 29.96, 29.95, 29.88, 29.84, 29.81, 29.69, 29.68 ($\text{C}_\beta, \gamma, \delta, \varepsilon, \iota, \kappa, \lambda, \mu, \nu, \xi, \pi$), 29.1 (C_q), 26.0 (C_ρ), 23.6 (C_r). $\text{C}_{\text{Ar}2}$, C_θ , C_τ could only be observed in 2D spectra due to a too low concentration.

HR ESI-MS : $m/z = 2516.8501$ [$\text{M}+\text{H}]^+$; calcd for $\text{C}_{178}\text{H}_{235}\text{N}_8\text{O}_2$ 2516.8528.

[2]Semirotaxane (S2-Ag)

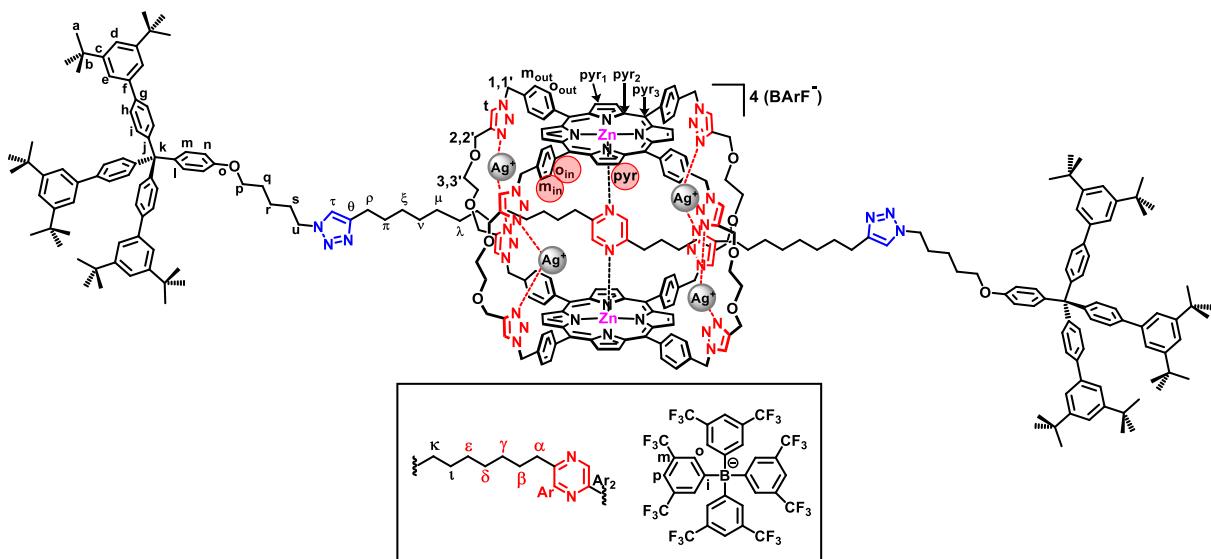


To a solution of **[Ag₄C](BArF)₄** (11.22 mg, 1.80 µmol, 1.0 eq.) in CD₂Cl₂ (0.6 mL), was added **A2** (2.71 mg, 1.80 µmol, 1.0 eq.). After stirring for 15 min, the compound was directly characterized by ¹H NMR.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ (ppm) : 8.64 – 8.32 (m, 16H, H_{pyr}), 7.94 – 7.78 (m, 24H, H_t, o_{in}, o_{out}), 7.75 (s, 32H, H_{o-BArF}), 7.65 – 7.58 (m, 8H, H_{mout}), 7.56 (s, 16H, H_{m-BArF}), 7.56 – 7.53 (m, 6H, H_h), 7.52 (s, 1H, H_t), 7.49 – 7.42 (m, 15H, H_{d,e,i}), 7.43 – 7.37 (m, 8H, H_{min}), 7.34 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, H_m), 6.87 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H_n), 6.20 – 5.56 (m, 16H, H_{1,1'}), 4.97 – 4.60 (m, 16H, H_{2,2'}), 4.37 – 4.35 (m, 2H, H_u), 4.06 – 3.99 (m, 2H, H_p), 3.99 – 3.73 (m, 16H, H_{3,3'}), 2.82 (br s, 2H, H_p), 2.34 – 2.21 (m, 2H, H_{p'}), 2.09 – 1.99 (m, 3H, H_{s,η'}), 1.99 – 1.91 (m, 2H, H_π), 1.91 – 1.83 (m, 2H, H_q), 1.77 – 1.71 (m, 2H, H_ξ), 1.68 – 1.54 (m, 4H, H_{π',ξ'}), 1.54 – 1.44 (m, 2H, H_r), 1.36 (s, 54H, H_a), 1.34 – 1.14 (m, 20H, H_{l,κ,λ,μ,ν,ι',κ',λ',μ',ν'}), 0.98 – 0.85 (m, 4H, H_{ε,ε'}), 0.52 (br s, 4H, H_{δ,δ'}), 0.22 (br s, 2H, H_{Ar,Ar'}), -0.65 (br s, 2H, H_{γ or γ'}), -0.90 (br s, 2H, H_{γ or γ'}), -1.57 (br s, 2H, H_{β or β'}), -1.78 (br s, 2H, H_{β or β'}), -2.80 (br s, 4H, H_{α,α'}).

HR ESI-MS : m/z = 2031.3326 [M-2Ag-4BArF]²⁺; calcd for C₂₃₄H₂₄₉Ag₂N₃₇O₉Zn₂ 2031.3419

[2]Rotaxane (R2-Ag)



To a solution of cage **[Ag₄C](BArF)₄** (48.45 mg, 7.77 μmol, 1.0 eq.) in dry degassed DCM (2.5 mL), was added monostoppered axle **A2** (11.70 mg, 7.77 μmol, 1.0 eq.). The solution was stirred at room temperature for 30 min, then stopper **B** (8.26 mg, 8.16 μmol, 1.05 eq.), **[Cu(tren')]**BArF**** (20.11 mg, 7.77 μmol, 1.0 eq.) and sodium carbonate (4.12 mg, 38.85 μmol, 5 eq.) were added. The reaction mixture was stirred at rt for 8 days. The organic layer was washed with H₂O to remove sodium carbonate and copper salts and the solvent was evaporated *in vacuo*. The recovered solid was then triturated in a solvent mixture (pentane/ethyl acetate 8:2) and centrifuged. This step was repeated several times until the supernatant no longer contained any stopper and dumbbell. The solid was then solubilized in a small amount of DCM in which the residual cage remained in suspension. The suspension was centrifuged to recover the supernatant which after evaporation, afforded [2]rotaxane **R2-Ag** as a bright purple solid in 77% yield (53.2 mg).

¹H NMR (600 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ (ppm) : 8.58 – 8.34(m, 16H, H_{pyr}), 7.90 – 7.81 (m, 16H, H_t, o_{out}), 7.77 (br s, 8H, H_{o in}), 7.75 (s, 32H, H_{o-BArF}), 7.64 – 7.58 (m, 8H, H_{mout}), 7.58 (s, 16H, H_{p-BArF}), 7.57 – 7.54 (m, 12H, H_h), 7.52 (s, 2H, H_τ), 7.48 – 7.42 (m, 30H, H_{d,e,i}), 7.42 – 7.37 (m, 8H, H_{min}), 7.34 (d, ³J = 8.9 Hz, 4H, H_m), 6.87 (d, ³J = 8.9 Hz, 4H, H_n), 5.98 (d, ²J = 14.7 Hz, 8H, H₁), 5.68 (d, ²J = 14.7 Hz, 8H, H_{1'}), 4.85 (d, ²J = 12.8 Hz, 8H, H₂), 4.75 (d, ²J = 12.8 Hz, 8H, H_{2'}), 4.41 (t, ³J = 7.1 Hz, 4H, H_u), 4.01 (t, ³J = 6.0 Hz, 4H, H_p), 3.97 (m, 8H, H₃), 3.84 (m, 8H, H_{3'}), 2.83 (t, ³J = 7.2 Hz, 4H, H_p), 2.04 – 1.99 (m, 4H, H_s), 1.96 (tt, ³J = 7.25, 6.8 Hz, 4H, H_π), 1.87 (tt, ³J = 7.6, 6.3 Hz, 4H, H_q), 1.77 – 1.71 (m, 4H, H_ξ), 1.59 – 1.56 (m, 4H, H_r), 1.53 – 1.49 (m, 4H, H_v), 1.36 (s, 108H, H_a),

1.34 – 1.24 (m, 16H, H_{i, κ, λ, μ}), 0.98 – 0.90 (m, 4H, H_ε), 0.58 – 0.49 (m, 4H, H_δ), 0.17 (s, 2H, H_{Ar}), - 0.72 -- 0.84 (m, 4H, H_γ), - 1.61 -- 1.73 (m, 4H, H_β), - 2.83 (br s, 4H, H_α).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ (ppm) : 162.1 (q, ¹J_{C-B} = 50 Hz, iBArF⁻), 157.5 (C_o), 151.7 (C_c), 150.07 (C_{pyr2}), 149.56 (C_{Ar2}), 149.41 (C_θ), 146.46 (C_j), 145.87 (C₆), 143.7 (C₄), 140.39 (C_f), 140.32 (C_g), 139.67 (C_l), 137.8 (C_{Ar}), 135.35 (C_{oout}), 135.21 (s, oBArF⁻), 134.98 (C_{oin}), 133.77 (C₅), 132.5 (C_m), 132.02 (C_{pyr1}), 131.66 (C_{pyr1}), 131.58 (C_i), 129.3 (q, ²J_{C-F} = 31 Hz, mBArF⁻), 126.93 (C_h), 126.32 (C_{mout}), 125.55 (C_{min}), 124.95 (q, ¹J_{C-F} = 272 Hz, CF₃ BArF⁻), 122.89 (C_t), 122.17 (C_τ), 121.90 (C_d), 121.89 (C_e), 120.0 (C_{pyr3}), 117.90 (s, pBArF⁻), 113.8 (C_n), 70.49 (C_{3,3'}), 67.8 (C_p), 64.17 (C_k), 63.97 (C_{2,2'}), 55.1 (C_{1,1'}), 51.33 (C_u), 35.3 (C_b), 31.65 (C_a), 31.37 (C_ε), 30.66 (C_δ), 30.36, 30.27, 30.13, 30.10, 30.07, 30.03, 29.96, 29.92, 29.77, 29.73, 29.66, 29.63, 29.61, 29.56 (C_s, _{i, κ, λ, μ, ν, ξ, π}), 29.10 (C_q), 28.06 (C_γ), 26.47 (C_β), 25.91 (C_p), 23.69 (C_r). C_α could not be observed or assigned due to broadening.

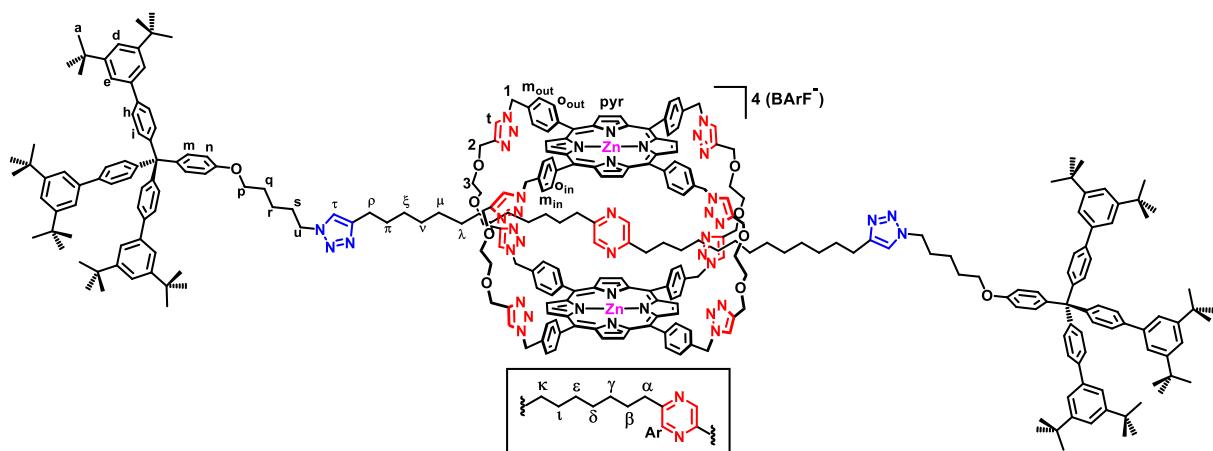
HR ESI-MS : m/z = 1322.2897 [M-4BArF]⁴⁺; calcd for C₃₀₆H₃₃₈Ag₄N₄₀O₁₀Zn₂ 1322.0484.

m/z = 2537.1781 [M-2Ag-4BArF]²⁺; calcd for C₃₀₆H₃₃₈Ag₂N₄₀O₁₀Zn₂ 2537.1922.

m/z = 2050.4256 [M-3BArF]³⁺; calcd for C₃₃₈H₃₅₀Ag₄BF₂₄N₄₀O₁₀Zn₂ 2050.4196.

m/z = 1727.0928 [M-1Ag-4BArF]³⁺; calcd for C₃₀₆H₃₃₈Ag₃N₄₀O₁₀Zn₂ 1727.0963.

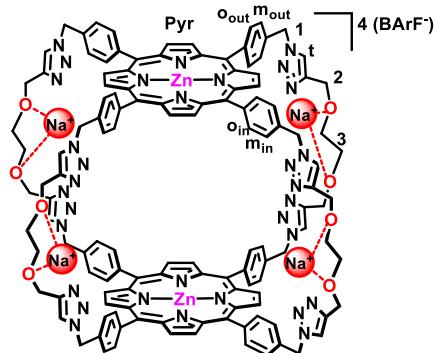
[2]Rotaxane (R2) from [2]Rotaxane R2-Ag



TBACl (14.26 mg, 51.3 μmol , 30 eq.) was added to a solution of [2]rotaxane R2-Ag (15.00 mg, 1,71 μmol , 1 eq.) in dry DCM (5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. The organic layer was washed with H_2O and the solvent was evaporated *in vacuo*. The recovered solid was then triturated in a solvent mixture (pentane/ethyl acetate 8:2) and centrifuged. This step was repeated several times until the supernatant no longer contained any soluble salt. The [2]rotaxane R2 was isolated as a purple solid in 48% yield (4.0 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) δ (ppm) : 8.58 – 8.33 (m, 16H, H_{pyr}), 8.02 – 7.79 (m, 16H, H_t , o_{out}), 7.77 (br s, 8H, $\text{H}_{\text{o}in}$), 7.69 – 7.56 (m, 16H, $\text{H}_{\text{o}in}$, m_{out}), 7.53 (d, 3J = 8.3 Hz, 12H, H_h), 7.48 – 7.37 (m, 30H, $\text{H}_{\text{d,e,i}}$), 7.28 (d, 3J = 8.5 Hz, 4H, H_m), 6.76 (d, 3J = 8.3 Hz, 4H, H_n), 5.78 (br s, 16H, H_1), 4.71 (br s, 16H, H_2), 3.82 (br s, 16H, H_3), 1.35 (s, 108H, H_a).

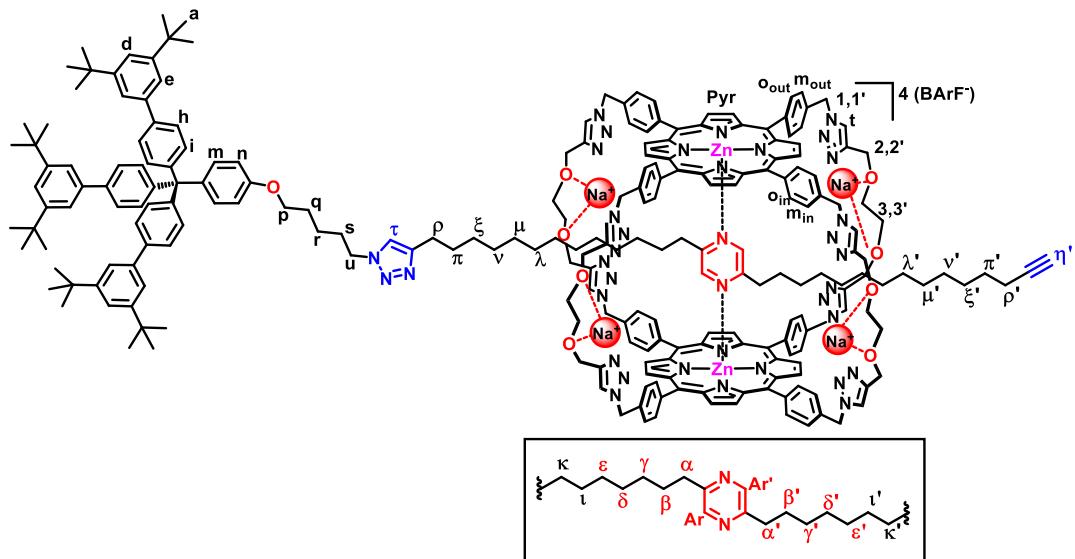
Cage $[\text{Na}_4\text{C}](\text{BArF})_4$



To a suspension of cage **C** (2.0 mg, 0.85 μmol , 1 eq.) in CD_2Cl_2 was added NaBArF (3.0 mg, 3.41 μmol , 4 eq.). The mixture was sonicated for 2 min and then characterized.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) δ (ppm) : 8.57 (s, 16H, H_{pyr}), 8.09 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 8H, H_{oout}), 7.75 (br s, 32H, $\text{H}_{\text{o-BArF-}}$), 7.72 (s, 8H, H_t), 7.70 – 7.66 (m, 8H, H_{mout}), 7.66 – 7.63 (m, 16H, H_{oin}), 7.58 (br s, 16H, $\text{H}_{\text{p-BArF-}}$), 7.25 (d, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 8H, H_{min}), 5.82 (s, 16H, H_1), 4.74 (s, 16H, H_2), 3.82 (s, 16H, H_3).

[2]semiotaxane S2-Na

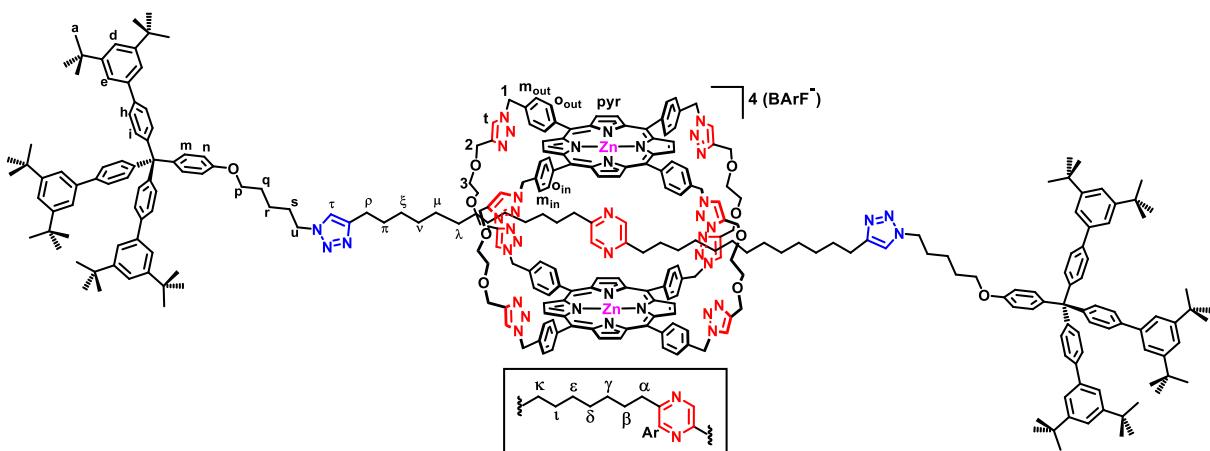


To a solution of cage **C** (4.24 mg, 1.80 μmol , 1 eq.) and NaBArF (6.38 mg, 7.20 μmol , 4 eq.) in CD_2Cl_2 (0.6 mL), was added the monostoppered axle **A2** (2.72 mg, 1.80 μmol , 1 eq.). The product was directly characterized.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) δ (ppm) : 8.60 – 8.30 (m, 16H, H_{pyr}), 7.88 – 7.77 (m, 16H, $\text{H}_{\text{oin}}, \text{H}_{\text{oout}}$), 7.75 (br s, 32H, $\text{H}_{\text{o-BArF-}}$), 7.70 (br s, 8H, H_t), 7.62 – 7.58 (m, 8H, H_{mout}), 7.57 (br s, 16H,

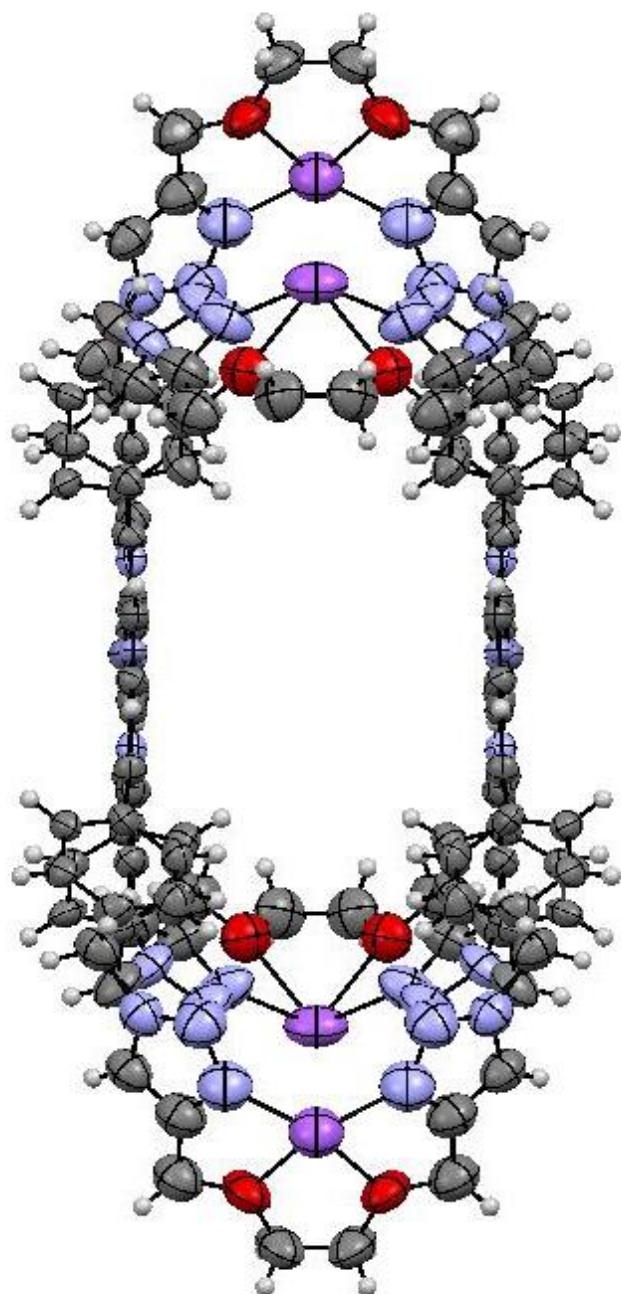
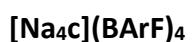
$H_{p\text{-}BArF})$, 7.56 – 7.51 (m, 7H, $H_{h,\tau}$), 7.47 – 7.41 (m, 15H, $H_{d,e,i}$), 7.38 – 7.28 (m, 10H, $H_{m,min}$), 6.86 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, H_n), 6.06 – 5.56 (m, 16H, $H_{1,1'}$), 4.96 – 4.61 (m, 16H, $H_{2,2'}$), 4.37 (br s, 2H, H_u), 4.06 – 3.97 (m, 2H, H_p), 3.97 – 3.64 (m, 16H, $H_{3,3'}$), 2.81 (br s, 2H, H_ρ), 2.22 (m, 2H, $H_{\rho'}$), 2.08 – 1.92 (m, 3H, $H_{s,\eta'}$), 1.91 – 1.81 (m, 4H, $H_{\pi,q}$), 1.74 – 1.63 (m, 2H, H_ξ), 1.62 – 1.53 (m, 4H, $H_{\pi',r}$), 1.45 – 1.40 (m, 4H, $H_{\lambda,\lambda'}$), 1.36 (s, 54H, H_a), 1.34 – 1.19 (m, 14H, $H_{\kappa,\mu,v,\kappa',\mu',v',\xi'}$), 1.19 – 1.10 (m, 4H, $H_{l,l'}$), 0.98 – 0.90 (m, 4H, $H_{\varepsilon,\varepsilon'}$), 0.52 (br s, 4H, $H_{\delta,\delta'}$), 0.19 (br s, 2H, $H_{Ar,Ar'}$), -0.54 (br s, 2H, $H_{\gamma \text{ or } \gamma'}$), -0.76 (br s, 2H, $H_{\gamma \text{ or } \gamma'}$), -1.64 (br s, 2H, $H_{\beta \text{ or } \beta'}$), -1.83 (br s, 2H, $H_{\beta \text{ or } \beta'}$), -2.84 (br s, 4H, $H_{\alpha,\alpha'}$). $H_{\xi'}$ could not be accurately assigned.

[2]Rotaxane (R2**) from [2]semirotaxane **S2-Na****



To a solution of cage **C** (24.03 mg, 10.23 µmol, 1.0 eq.) in dry degassed DCM (2.5 mL), was added NaBArF (36.26 mg, 40.92 µmol, 4.0 eq.). The mixture was sonicated for 2 min, then the monostoppered axle **A2** (15.40 mg, 10.23 µmol, 1.0 eq.) was added. The solution was stirred at room temperature for 30 min, then stopper **B** (10.63 mg, 10.74 µmol, 1.05 eq.), [Cu(tren')]BArF (25.79 mg, 10.23 µmol, 1.0 eq.) and sodium carbonate (5.30 mg, 51.15 µmol, 5 eq.) were added. The reaction mixture was stirred at rt for 15 days. The organic layer was washed with H₂O to remove sodium carbonate and copper salts and the solvent was evaporated *in vacuo*. The crude product (73 mg) was then solubilized in DCM (5.0 mL) and TBACl (113.72 mg, 0.41 mmol, excess) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. The organic layer was washed with H₂O and the solvent was evaporated *in vacuo*. The recovered solid was then triturated in a mixture of solvents (pentane/ethyl acetate 8:2) and centrifuged. This step was repeated several times until the supernatant no longer contained any stopper, dumbbell and soluble salts. The solid was then solubilized in a small amount of DCM in which the residual cage remained in suspension. The suspension was centrifuged to recover the supernatant which after evaporation, afforded [2]rotaxane **R2** as a bright purple solid in 31% yield (15.4 mg). **R2** was characterized by ¹H NMR and the assignments were identical as those for the [2]Rotaxane (**R2**) obtained from [2]rotaxane **R2-Ag**.

III/ Crystallographic data

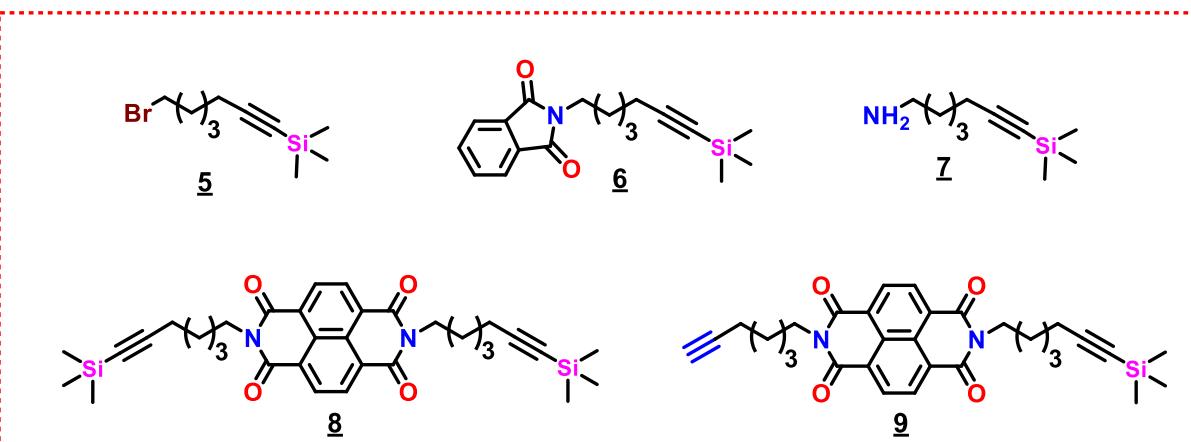
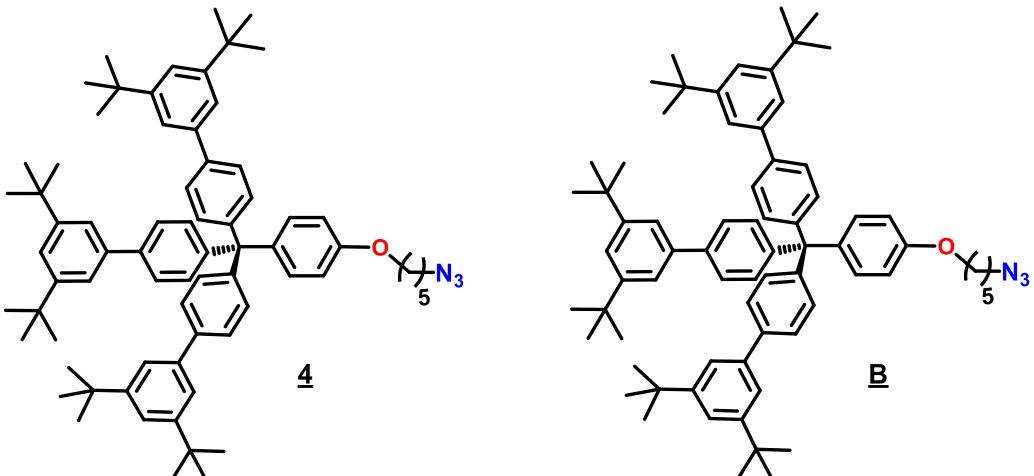
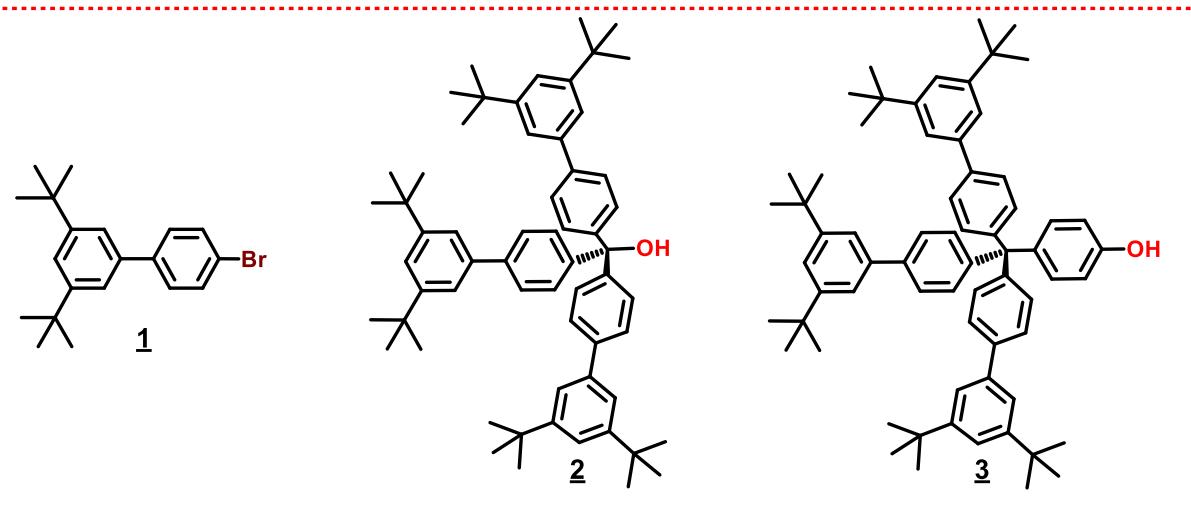


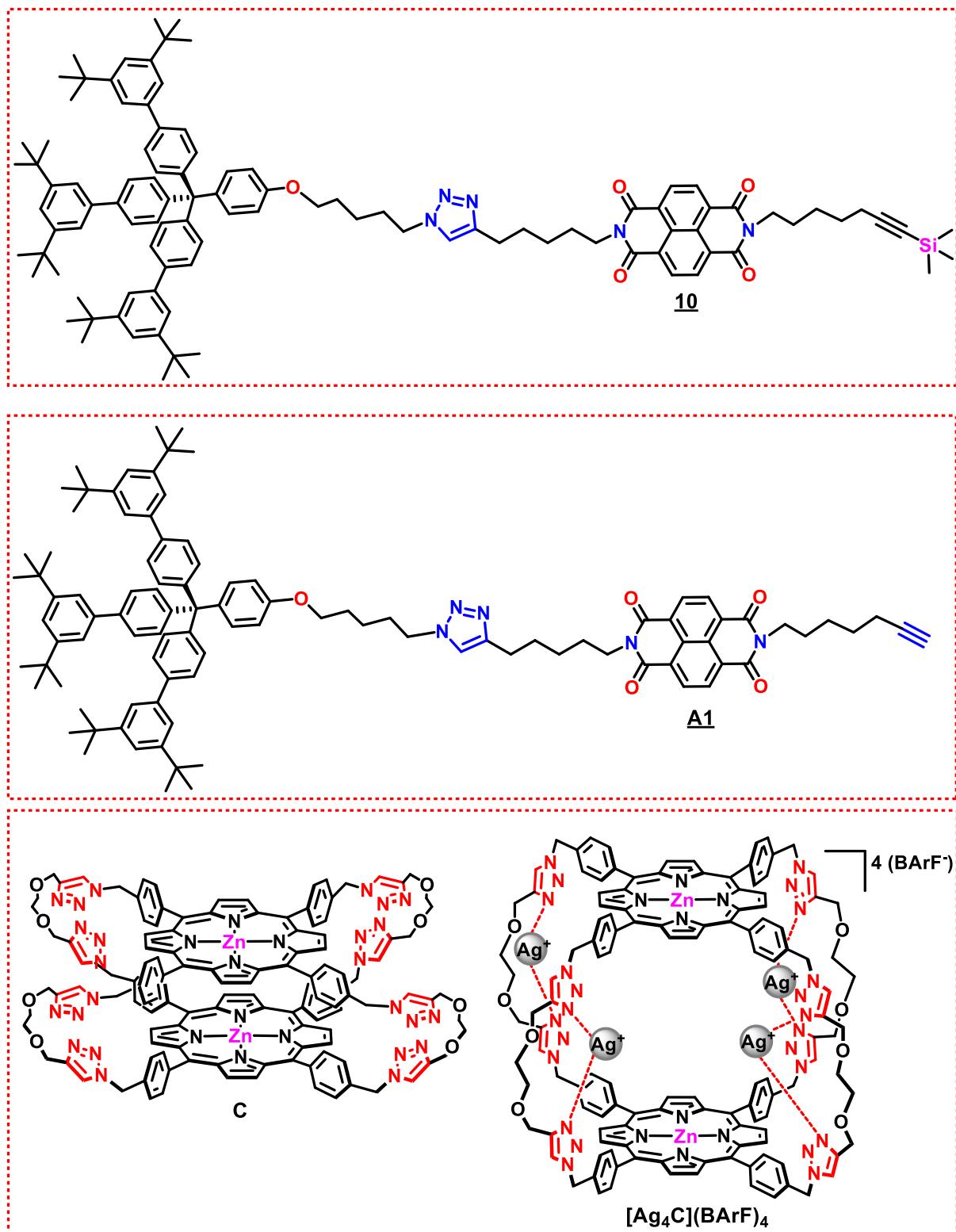
ORTEP view of $[\text{Na}_4\text{c}](\text{BArF})_4$. Ellipsoids drawn at 15% probability. Single crystals were obtained by liquid-liquid diffusion of cyclohexane in a solution of the cage $[\text{Na}_4\text{c}](\text{BArF})_4$ in 1,2-dichloroethane.

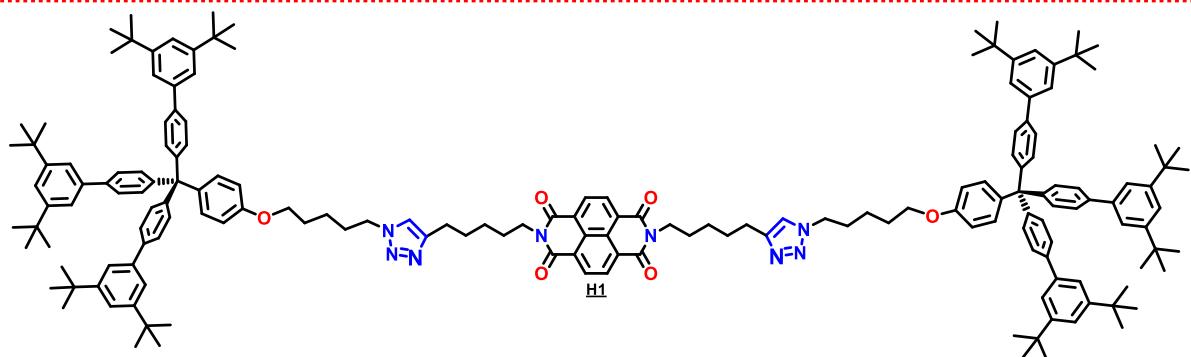
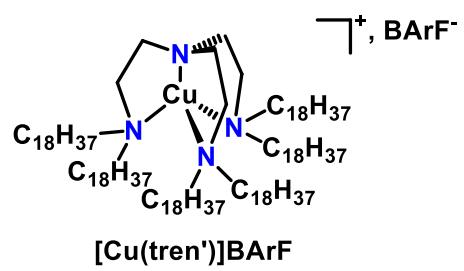
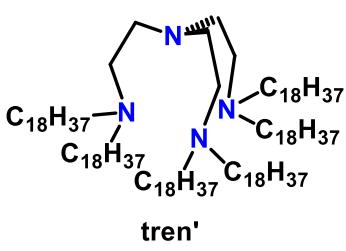
Empirical formula	$C_{256}H_{152}B_4F_{96}N_{32}Na_4O_8Zn_2$
Formula weight	5894.03
Temperature/K	120.01(10)
Crystal system	Monoclinic
Space group	C 1 2/m 1
Hall group	-C 2y'
<i>a</i> /Å	19.2047(6)
<i>b</i> /Å	40.0555(15)
<i>c</i> /Å	19.2675(6)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90.607(3)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	14820.8(9)
<i>Z</i>	2
ρ_{calc} g/cm ³	1.321
Crystal size/mm ³	0.132 × 0.109 × 0.033
Radiation	CuK/a ($\lambda = 1.54184$)
2Θ range for data collection/°	2.206 to 52.648
Reflections collected	60944
restraints/parameters	1004/3648
Goodness-of-fit on F ²	1.588
Final R indexes [$ I \geq 2\sigma(I)$]	R1 = 0.1699, wR2 = 0.4385
Final R indexes [all data]	R1 = 0.2471, wR2 = 0.4811

Liste des molécules

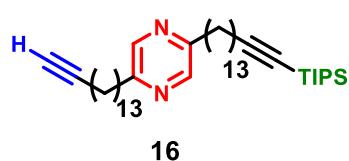
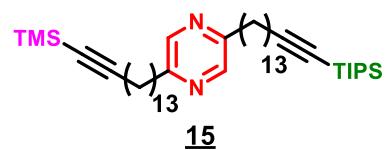
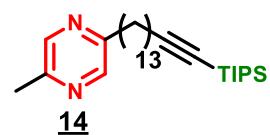
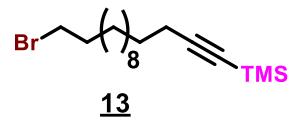
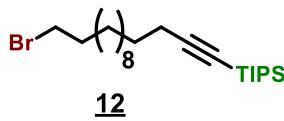
CHAPITRE II

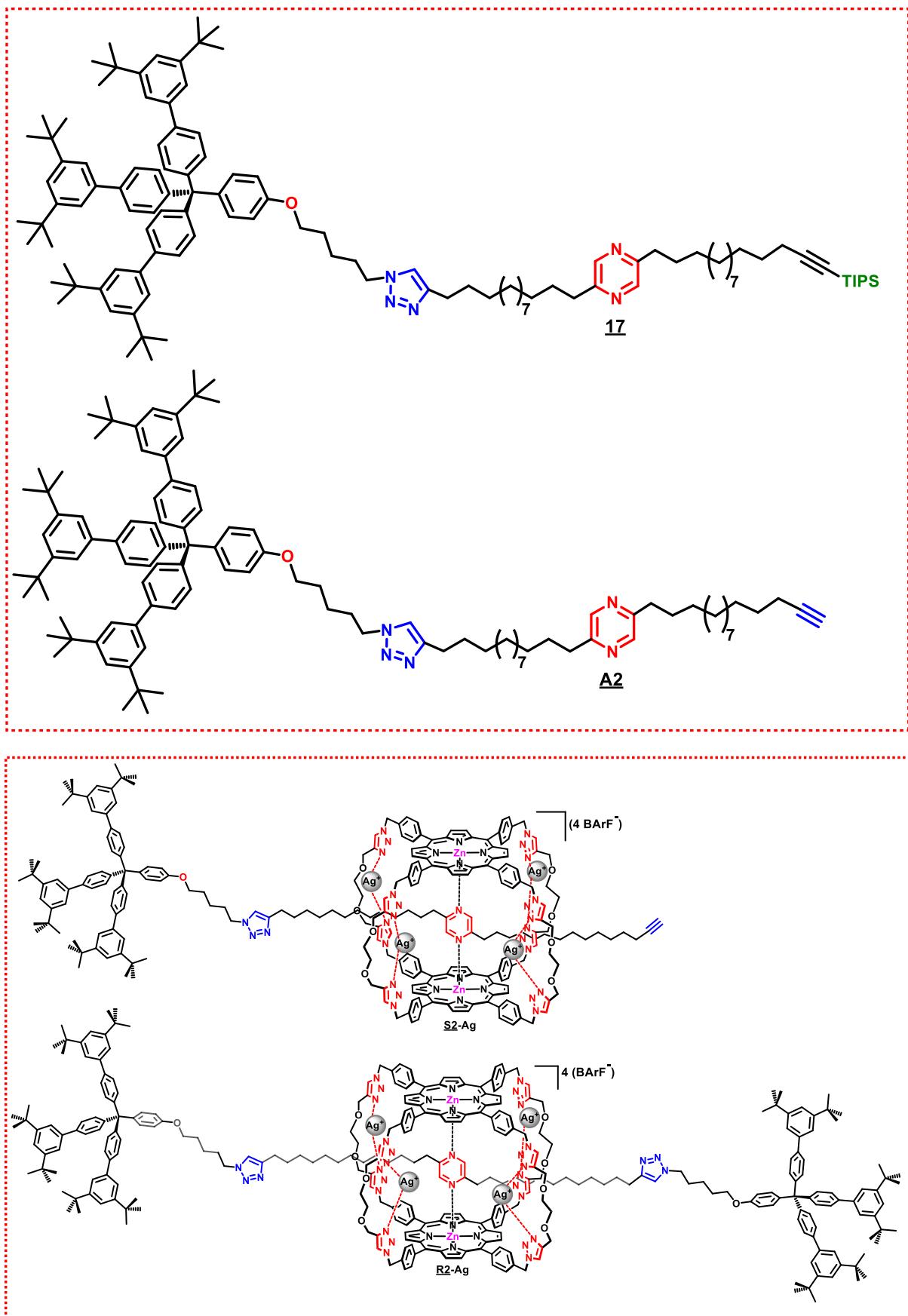


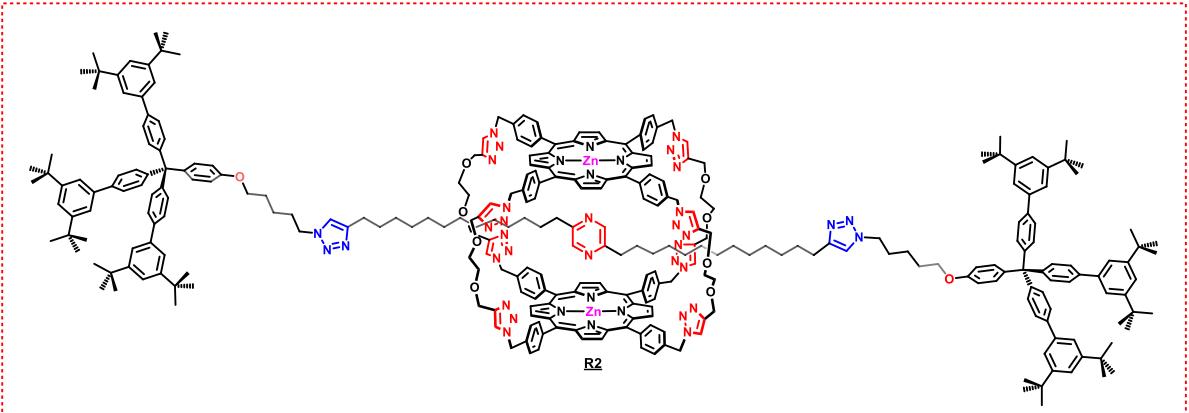
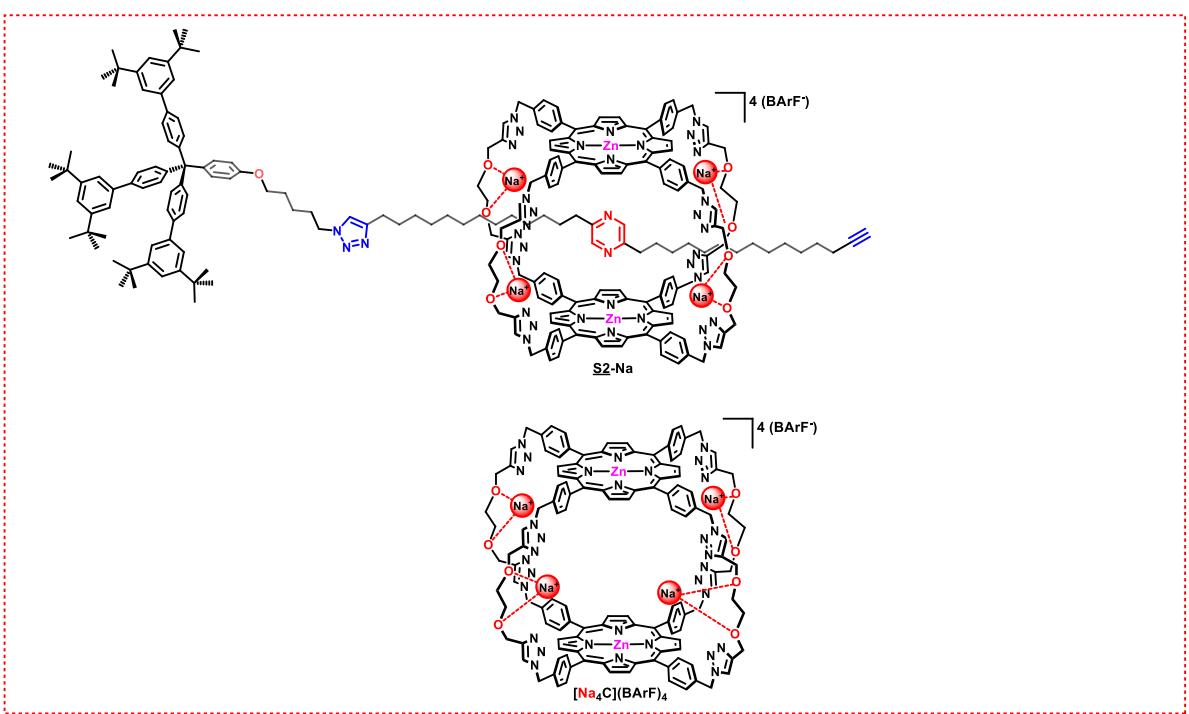
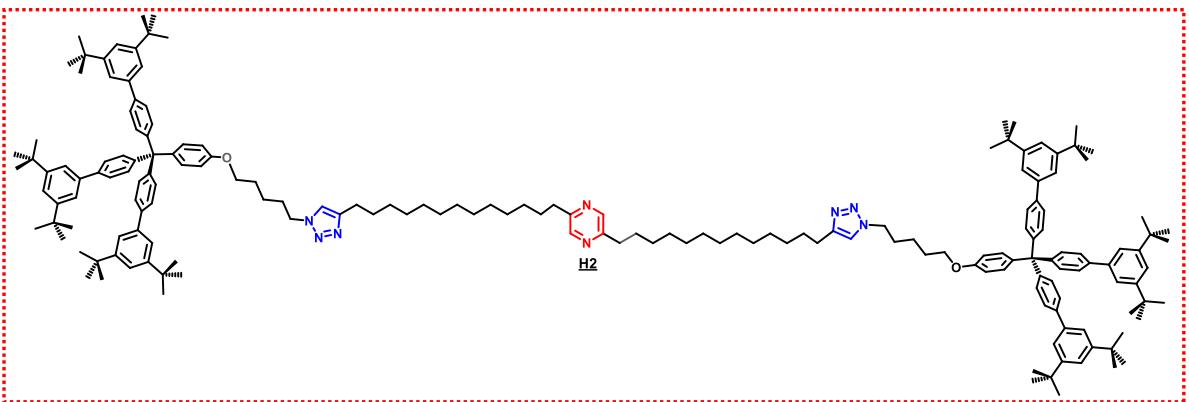




CHAPITRE III







Références

- (1) Lehn, J. M. Cryptates: The Chemistry of Macropolycyclic Inclusion Complexes. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11* (2), 49–57.
- (2) Lehn, J. M. Cryptates : Inclusion Complexes of Macropolycyclic Receptor Molecules. *Pure & appl. Chem.* **1978**, *50*, 871–892.
- (3) Fischer, E. Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27* (3), 2985–2993.
- (4) Pedersen, C. J. Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (10), 2495–2496.
- (5) Pedersen, C. J. The Discovery of Crown Ethers (Noble Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27* (8), 1021–1027.
- (6) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. Diaza-polyoxa-macrocycles et macrobicycles. *Tetrahedron Letters* **1969**, *10* (34), 2885–2888.
- (7) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. Les Cryptates. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10* (34), 2889–2892.
- (8) Lehn, J.-M. Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices(Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27* (1), 89–112.
- (9) Cram, D. J.; Kaneda, T.; Helgeson, R. C.; Lein, G. M. Spherands : Ligands Whose Binding of Cations Relieves Enforced Electron-Electron Repulsions. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (22), 6752–6754.
- (10) Cram, D. J. The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27* (8), 1009–1020.
- (11) Shinkai, S. Calixarenes : The Third Generation Of Supramolecules. *Tetrahedron* **1993**, *49* (40), 8933–8968.
- (12) Lee, J. W.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Kim, H.-J.; Kim, K. Cucurbituril Homologues and Derivatives: New Opportunities in Supramolecular Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36* (8), 621–630.
- (13) Breslow, R.; Dong, S. D. Biomimetic Reactions Catalyzed by Cyclodextrins and Their Derivatives. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (5), 1997–2012.

- (14) Yamada, Y.; Okamoto, M.; Furukawa, K.; Kato, T.; Tanaka, K. Switchable Intermolecular Communication in a Four-Fold Rotaxane. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (3), 709–713.
- (15) Sun, Q.-F.; Sato, S.; Fujita, M. An M₁₈L₂₄ Stellated Cuboctahedron through Post-Stellation of an M₁₂L₂₄ Core. *Nature Chem.* **2012**, *4* (4), 330–333.
- (16) Busseron, E.; Lux, J.; Degardin, M.; Rebek Jr., J. Synthesis and Recognition Studies with a Ditopic, Photoswitchable Deep Cavitand. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (42), 4842.
- (17) Bivaud, S.; Goeb, S.; Croué, V.; Dron, P. I.; Allain, M.; Sallé, M. Self-Assembled Containers Based on Extended Tetraphiafulvalene. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (27), 10018–10021.
- (18) Goeb, S.; Sallé, M. Electron-Rich Coordination Receptors Based on Tetraphiafulvalene Derivatives: Controlling the Host–Guest Binding. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54* (4), 1043–1055.
- (19) McConnell, A. J.; Wood, C. S.; Neelakandan, P. P.; Nitschke, J. R. Stimuli-Responsive Metal–Ligand Assemblies. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (15), 7729–7793.
- (20) Yamada, Y.; Iida, H.; Shibano, S.; Mihara, N.; Kato, T.; Tanaka, K. Significant Effect of the Flexibility of Bridging Alkyl Chains on the Proximity of Stacked Porphyrin and Phthalocyanine Conjugated with a Fourfold Rotaxane Linkage. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28* (37), 1–7.
- (21) Han, M.; Michel, R.; He, B.; Chen, Y.-S.; Stalke, D.; John, M.; Clever, G. H. Light-Triggered Guest Uptake and Release by a Photochromic Coordination Cage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (4), 1319–1323.
- (22) Li, R.-J.; Holstein, Julian. J.; Hiller, W. G.; Andréasson, J.; Clever, G. H. Mechanistic Interplay between Light Switching and Guest Binding in Photochromic [Pd₂Dithienylethene₄] Coordination Cages. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (5), 2097–2103.
- (23) Ajami, D.; Rebek Jr., J. Coiled Molecules in Spring Loaded Devices. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (47), 15038–15039.
- (24) Mendez-Arroyo, J.; Barroso-Flores, J.; Lifschitz, A. M.; Sarjeant, A. A.; Stern, C. L.; Mirkin, C. A. A Multi-State, Allosterically-Regulated Molecular Receptor With Switchable Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (29), 10340–10348.
- (25) Lin, H.-Y.; Wang, Y.-T.; Shi, X.; Yang, H.-B.; Xu, L. Switchable Metallacycles and Metallacages. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, *52* (3), 1129–1154.
- (26) Harris, K.; Fujita, D.; Fujita, M. Giant Hollow MnL_{2n} Spherical Complexes : Structure, Functionalisation and Applications. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (60), 6703–6712.

- (27) Park, J.; Sun, L.-B.; Chen, Y.-P.; Perry, Z.; Zhou, H.-C. Azobenzene-Functionalized Metal-Organic Polyhedra for the Optically Responsive Capture and Release of Guest Molecules. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (23), 5842–5846.
- (28) Irie, M. Diarylethenes for Memories and Switches. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (5), 1685–
- (29) Qu, D.-H.; Wang, Q.-C.; Zhang, Q.-W.; Ma, X.; Tian, H. Photoresponsive Host–Guest Functional Systems. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (15), 7543–7588.
- (30) Endo, K.; Ube, H.; Shionoya, M. Multi-Stimuli-Responsive Interconversion between Bowl- and Capsule-Shaped Self-Assembled Zinc(II) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (1), 407–416.
- (31) Sun, J.; Wu, Y.; Wang, Y.; Liu, Z.; Cheng, C.; Hartlieb, K. J.; Wasielewski, M. R.; Stoddart, J. F. An Electrochromic Tristable Molecular Switch. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (42), 13484–13487.
- (32) Croué, V.; Goeb, S.; Szalóki, G.; Allain, M.; Sallé, M. Reversible Guest Uptake/Release by Redox-Controlled Assembly/Disassembly of a Coordination Cage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (5), 1746–1750.
- (33) Jana, A.; Bähring, S.; Ishida, M.; Goeb, S.; Canevet, D.; Sallé, M.; Jeppesen, J. O.; Sessler, J. L. Functionalised Tetrathiafulvalene- (TTF-) Macrocycles: Recent Trends in Applied Supramolecular Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (15), 5614–5645.
- (34) Hu, J.; Ward, J. S.; Chaumont, A.; Rissanen, K.; Vincent, J.; Heitz, V.; Jacquot De Rouville, H. A Bis-Acridinium Macrocycle as Multi-Responsive Receptor and Selective Phase-Transfer Agent of Perylene. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (51), 23206–23212.
- (35) Szalóki, G.; Croué, V.; Carré, V.; Aubriet, F.; Alévêque, O.; Levillain, E.; Allain, M.; Aragó, J.; Ortí, E.; Goeb, S.; Sallé, M. Controlling the Host-Guest Interaction Mode through a Redox Stimulus. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (51), 16272–16276.
- (36) Jacob, F.; Monod, J. Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins. *J. Mol. Biol.* **1961**, *3*, 318–356.
- (37) Monod, J.; Jacob, F. General Conclusions : Teleonomic Mechanisms in Cellular Metabolism, Growth, and Differentiation. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* **1961**, *26* (0), 389–401.
- (38) Monod, J.; Wyman, J.; Changeux, J.-P. On the Nature of Allosteric Transitions : A Plausible Model. *J. Mol. Biol.* **1965**, *12*, 88–118.

- (39) Changeux, J.-P.; Edelstein, S. J. Allosteric Mechanisms of Signal Transduction. *Science* **2005**, *308* (5727), 1424–1428.
- (40) Changeux, J.-P. Allosteric Receptors: From Electric Organ to Cognition. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2010**, *50* (1), 1–38.
- (41) Koshland, D. E.; Némethy, G.; Filmer, D. Comparison of Experimental Binding Data and Theoretical Models in Proteins Containing Subunits. *Biochemistry* **1966**, *5* (1), 365–385.
- (42) Park, S.-Y.; Yokoyama, T.; Shibayama, N.; Shiro, Y.; Tame, J. R. H. 1.25 Å Resolution Crystal Structures of Human Haemoglobin in the Oxy, Deoxy and Carbonmonoxy Forms. *J. Mol. Biol.* **2006**, *360* (3), 690–701.
- (43) Perutz, M. F. Stereochemistry of Cooperative Effects in Haemoglobin. *Nature* **1970**, *228*, 726–732.
- (44) Oliveri, C. G.; Gianneschi, N. C.; Nguyen, S. T.; Mirkin, C. A.; Stern, C. L.; Wawrzak, Z.; Pink, M. Supramolecular Allosteric Cofacial Porphyrin Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (50), 16286–16296.
- (45) Rebek Jr., J.; Trend, J. E.; Wattley, R. V.; Chakravorti, S. Allosteric Effects in Organic Chemistry. Site-Specific Binding. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (15), 4333–4337.
- (46) Rebek Jr., J.; Wattley, R. V. Allosteric Effects. Remote Control of Ion Transport Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4853–4854.
- (47) Rebek Jr., J.; Costello, T.; Marshall, L.; Wattley, R.; Gadwood, R. C.; Onan, K. Allosteric Effects in Organic Chemistry: Binding Cooperativity in a Model for Subunit Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (25), 7481–7487.
- (48) Takeuchi, M.; Imada, T.; Shinkai, S. A Strong Positive Allosteric Effect in the Molecular Recognition of Dicarboxylic Acids by a Cerium(IV) Bis[Tetrakis(4-Pyridyl)Porphyrinate] Double Decker. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (15), 2096–2099.
- (49) Kawaguchi, M.; Ikeda, A.; Shinkai, S. A Novel Porphyrin–Homooxacalix[3]Arene Conjugate Which Creates a C₃-Symmetrical Capsular Space. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (22), 3725–3728.
- (50) Masar, M. S.; Gianneschi, N. C.; Oliveri, C. G.; Stern, C. L.; Nguyen, S. T.; Mirkin, C. A. Allosterically Regulated Supramolecular Catalysis of Acyl Transfer Reactions for Signal Amplification and Detection of Small Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (33), 10149–10158.

- (51) Kovbasyuk, L.; Krämer, R. Allosteric Supramolecular Receptors and Catalysts. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (6), 3161–3188.
- (52) Yoshizawa, M.; Klosterman, J. K.; Fujita, M. Functional Molecular Flasks: New Properties and Reactions within Discrete, Self-Assembled Hosts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (19), 3418–3438.
- (53) Saha, R.; Mondal, B.; Mukherjee, P. S. Molecular Cavity for Catalysis and Formation of Metal Nanoparticles for Use in Catalysis. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (14), 12244–12307.
- (54) Dong, V. M.; Fiedler, D.; Carl, B.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. Molecular Recognition and Stabilization of Iminium Ions in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (45), 14464–14465.
- (55) Zarra, S.; Wood, D. M.; Roberts, D. A.; Nitschke, J. R. Molecular Containers in Complex Chemical Systems. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (2), 419–432.
- (56) Mal, P.; Breiner, B.; Rissanen, K.; Nitschke, J. R. White Phosphorus Is Air-Stable Within a Self-Assembled Tetrahedral Capsule. *Science* **2009**, *324* (5935), 1697–1699.
- (57) Shanmugaraju, S.; Mukherjee, P. S. Self-Assembled Discrete Molecules for Sensing Nitroaromatics. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (18), 6656–6666.
- (58) Lifschitz, A. M.; Rosen, M. S.; McGuirk, C. M.; Mirkin, C. A. Allosteric Supramolecular Coordination Constructs. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (23), 7252–7261.
- (59) Rizzuto, F. J.; Nitschke, J. R. Stereochemical Plasticity Modulates Cooperative Binding in a Co(II)₁₂L₆ Cuboctahedron. *Nature Chem.* **2017**, *9* (9), 903–908.
- (60) Rizzuto, F. J.; Von Krbek, L. K. S.; Nitschke, J. R. Strategies for Binding Multiple Guests in Metal–Organic Cages. *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3* (4), 204–222.
- (61) Xue, W.; Wu, K.; Ouyang, N.; Brotin, T.; Nitschke, J. R. Allosterically Regulated Guest Binding Determines Framework Symmetry for an Fe^{II}₄L₄ Cage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62* (18), 1–6.
- (62) Freye, S.; Hey, J.; Torras-Galán, A.; Stalke, D.; Herbst-Irmer, R.; John, M.; Clever, G. H. Allosteric Binding of Halide Anions by a New Dimeric Interpenetrated Coordination Cage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (9), 2191–2194.
- (63) Frank, M.; Johnstone, M. D.; Clever, G. H. Interpenetrated Cage Structures. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (40), 14104–14125.
- (64) Löffler, S.; Lübben, J.; Krause, L.; Stalke, D.; Dittrich, B.; Clever, G. H. Triggered Exchange of Anionic for Neutral Guests inside a Cationic Coordination Cage. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (3), 1060–1063.

- (65) Farrell, J. R.; Mirkin, C. A.; Guzei, I. A.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L. The Weak-Link Approach to the Synthesis of Inorganic Macrocycles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (4), 465–467.
- (66) Gianneschi, N. C.; Masar, M. S.; Mirkin, C. A. Development of a Coordination Chemistry-Based Approach for Functional Supramolecular Structures. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38* (11), 1–10.
- (67) Valderrey, V.; Aragay, G.; Ballester, P. Porphyrin Tweezer Receptors: Binding Studies, Conformational Properties and Applications. *Coordination Chemistry Reviews* **2014**, *258*–270.
- (68) Durot, S.; Taesch, J.; Heitz, V. Multiporphyrinic Cages: Architectures and Functions. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (17), 8542–8578.
- (69) Bar, A. K.; Mohapatra, S.; Zangrando, E.; Mukherjee, P. S. A Series of Trifacial Pd₆Molecular Barrels with Porphyrin Walls. *Chemistry A European J* **2012**, *18* (31), 9571–9579.
- (70) Kocher, L.; Durot, S.; Heitz, V. Control of the Cavity Size of Flexible Covalent Cages by Silver Coordination to the Peripheral Binding Sites. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (67), 13181–13184.
- (71) Schoepff, L.; Kocher, L.; Durot, S.; Heitz, V. Chemically Induced Breathing of Flexible Porphyrinic Covalent Cages. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (11), 5845–5851.
- (72) Djemili, R.; Kocher, L.; Durot, S.; Peuroren, A.; Rissanen, K.; Heitz, V. Positive Allosteric Control of Guests Encapsulation by Metal Binding to Covalent Porphyrin Cages. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 1481–1487.
- (73) Zanetti-Polzi, L.; Djemili, R.; Durot, S.; Heitz, V.; Daidone, I.; Ventura, B. Allosteric Control of Naphthalene Diimide Encapsulation and Electron Transfer in Porphyrin Containers: Photophysical Studies and Molecular Dynamics Simulation. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26* (72), 17514–17524.
- (74) Stoddart, J. F. The Chemistry of the Mechanical Bond. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (6), 1802.
- (75) Amabilino, D. B.; Stoddart, J. F. Interlocked and Intertwined Structures and Superstructures. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (8), 2725–2828.
- (76) Sauvage, J.-P. From Chemical Topology to Molecular Machines (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (37), 11080–11093.
- (77) Schill, G.; Lüttringhaus, A. The Preparation of Catena Compounds by Directed Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3* (8), 546–547.

- (78) Harrison, I. Thomas.; Harrison, Shuyen. Synthesis of a Stable Complex of a Macrocycle and a Threaded Chain. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (22), 5723–5724.
- (79) C. O Dietrich-Buchecker; Sauvage, J.-P. Une Nouvelle Famille de Molécules : Les Métallo-Caténanes. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (46), 5095–5098.
- (80) Anelli, P. L.; Spencer, N.; Stoddart, J. F. A Molecular Shuttle. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (13), 5131–5133.
- (81) Gatti, F. G.; Leigh, D. A.; Nepogodiev, S. A.; Slawin, A. M. Z.; Teat, S. J.; Wong, J. K. Y. Stiff, and Sticky in the Right Places: The Dramatic Influence of Preorganizing Guest Binding Sites on the Hydrogen Bond-Directed Assembly of Rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (25), 5983–5989.
- (82) Beves, J. E.; Blight, B. A.; Campbell, C. J.; Leigh, D. A.; McBurney, R. T. Strategies and Tactics for the Metal-Directed Synthesis of Rotaxanes, Knots, Catenanes, and Higher Order Links. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (40), 9260–9327.
- (83) Lewis, J. E. M.; Beer, P. D.; Loeb, S. J.; Goldup, S. M. Metal Ions in the Synthesis of Interlocked Molecules and Materials. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46* (9), 2577–2591.
- (84) Ogino, H. Relatively High-Yield Syntheses of Rotaxanes. Syntheses and Properties of Compounds Consisting of Cyclodextrins Threaded by Alpha,Omega-Diaminoalkanes Coordinated to Cobalt(III) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (5), 1303–1304.
- (85) Xue, M.; Yang, Y.; Chi, X.; Yan, X.; Huang, F. Development of Pseudorotaxanes and Rotaxanes: From Synthesis to Stimuli-Responsive Motions to Applications. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (15), 7398–7501.
- (86) Mullen, K. M.; Gunter, M. J. Toward Multistation Rotaxanes Using Metalloporphyrin Coordination Templating. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (9), 3336–3350.
- (87) Isnin, R.; Kaifer, A. E. Novel Class of Asymmetric Zwitterionic Rotaxanes Based on .Alpha.-Cyclodextrin. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (21), 8188–8190.
- (88) Brown, A.; Beer, P. D. Porphyrin-Functionalised Rotaxanes for Anion Recognition. *Dalton Trans.* **2012**, *41* (1), 118–129.
- (89) Hu, J.; Adrouche, S.; Gauthier, E.; Breton, N.; Cecchini, M.; Gourlaouen, C.; Choua, S.; Heitz, V.; Jacquot De Rouville, H.-P. Dual-Readout of the Mechanical Response of a bis-Acridinium [2]Rotaxane. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*.

- (90) Ashton, P. R.; Baxter, I.; Fyfe, M. C. T.; Raymo, F. M.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. Rotaxane or Pseudorotaxane? That Is the Question! *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (10), 2297–2307.
- (91) Aucagne, V.; Berná, J.; Crowley, J. D.; Goldup, S. M.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Ronaldson, V. E.; Slawin, A. M. Z.; Viterisi, A.; Walker, D. B. Catalytic “Active-Metal” Template Synthesis of [2]Rotaxanes, [3]Rotaxanes, and Molecular Shuttles, and Some Observations on the Mechanism of the Cu(I)-Catalyzed Azide–Alkyne 1,3-Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (39), 11950–11963.
- (92) Aucagne, V.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Walker, D. B. Catalytic “Click” Rotaxanes: A Substoichiometric Metal-Template Pathway to Mechanically Interlocked Architectures. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (7), 2186–2187.
- (93) Crowley, J. D.; Goldup, S. M.; Lee, A.-L.; Leigh, D. A.; McBurney, R. T. Active Metal Template Synthesis of Rotaxanes, Catenanes and Molecular Shuttles. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (6), 1530–1541.
- (94) Saito, S.; Takahashi, E.; Nakazono, K. Synthesis of [2]Rotaxanes by the Catalytic Reactions of a Macroyclic Copper Complex. *Org. Lett.* **2006**, *8* (22), 5133–5136.
- (95) Leigh, D. A.; Marcos, V.; Wilson, M. R. Rotaxane Catalysts. *ACS Catalysis* **2014**, *4* (12), 4490–4497.
- (96) Blanco, V.; Carlone, A.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Lewandowski, B. A Rotaxane-Based Switchable Organocatalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (21), 5166–5169.
- (97) Thordarson, P.; Bijsterveld, E. J. A.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. Epoxidation of Polybutadiene by a Topologically Linked Catalyst. *Nature* **2003**, *424* (6951), 915–918.
- (98) Mena-Hernando, S.; Pérez, E. M. Mechanically Interlocked Materials. Rotaxanes and Catenanes beyond the Small Molecule. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 5016–5032.
- (99) Kassem, S.; Van Leeuwen, T.; Lubbe, A. S.; Wilson, M. R.; Feringa, B. L.; Leigh, D. A. Artificial Molecular Motors. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46* (9), 2592–2621.
- (100) Serreli, V.; Lee, C.-F.; Kay, E. R.; Leigh, D. A. A Molecular Information Ratchet. *Nature* **2007**, *445* (7127), 523–527.
- (101) Badjić, J. D.; Balzani, V.; Credi, A.; Silvi, S.; Stoddart, J. F. A Molecular Elevator. *Science* **2004**, *303* (5665), 1845–1849.
- (102) Feringa, B. L. The Art of Building Small : From Molecular Switches to Motors (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (37), 11060–11078.

- (103) Stoddart, J. F. Mechanically Interlocked Molecules (MIMs)-Molecular Shuttles, Switches, and Machines (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (37), 11094–11125. <https://doi.org/10.1002/anie.201703216>.
- (104) La Cognata, S.; Miljkovic, A.; Mobili, R.; Bergamaschi, G.; Amendola, V. Organic Cages as Building Blocks for Mechanically Interlocked Molecules: Towards Molecular Machines. *ChemPlusChem* **2020**, *85* (6), 1145–1155.
- (105) Zhang, M.; Yan, X.; Huang, F.; Niu, Z.; Gibson, H. W. Stimuli-Responsive Host–Guest Systems Based on the Recognition of Cryptands by Organic Guests. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (7), 1995–2005.
- (106) Meng, Z.; Xiang, J.-F.; Chen, C.-F. Tristable [n]Rotaxanes: From Molecular Shuttle to Molecular Cable Car. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (4), 1520. <https://doi.org/10.1039/c3sc53295j>.
- (107) Clever, G. H.; Shionoya, M. A Ph Switchable Pseudorotaxane Based on a Metal Cage and a Bis-Anionic Thread. *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16* (39), 11792–11796.
- (108) Han, T.; Chen, C. F. Efficient Potassium-Ion-Templated Synthesis and Controlled Destruction of [2]Rotaxanes Based on Cascade Complexes. *Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73* (19), 7735–7742.
- (109) Coumans, R. G. E.; Elemans, J. A. A. W.; Thordarson, P.; Nolte, R. J. M.; Rowan, A. E. Synthesis of Porphyrin-Containing [3]Rotaxanes by Olefin Metathesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (6), 650–654.
- (110) Hashidzume, A.; Yamaguchi, H.; Harada, A. Cyclodextrin-Based Rotaxanes: From Rotaxanes to Polyrotaxanes and Further to Functional Materials. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (21), 3344–3357.
- (111) Kim, K. Mechanically Interlocked Molecules Incorporating Cucurbituril and Their Supramolecular Assemblies. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31* (2), 96–107.
- (112) Arduini, A.; Bussolati, R.; Credi, A.; Pochini, A.; Secchi, A.; Silvi, S.; Venturi, M. Rotaxanes with a Calix[6]Arene Wheel and Axles of Different Length. Synthesis, Characterization, and Photophysical and Electrochemical Properties. *Tetrahedron* **2008**, *64* (36), 8279–8286.
- (113) Elemans, J. A. A. W.; Bijsterveld, E. J. A.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. A Host–Guest Epoxidation Catalyst with Enhanced Activity and Stability. *Chem. Commun.* **2000**, *24*, 2443–2444.

- (114) Elemans, J. A. A. W.; Nolte, R. J. M. Porphyrin Cage Compounds Based on Glycoluril – from Enzyme Mimics to Functional Molecular Machines. *Chem. Commun.* **2019**, 55 (65), 9590–9605.
- (115) Huxley, H.; Hanson, J. Changing in the Cross-Striations of Muscle during Contraction Stretch and Their Structural Interpretation. *Nature* **1954**, 173 (4412), 973–976.
- (116) Spudich, James. A.; Rock, Ronald. S. A Crossbridge Too Far. *Nat. Cell Biol.* **2002**, 4, 8–10.
- (117) Geeves, M. A. Stretching the Lever-Arm Theory. *Nature* **2002**, 415 (6868), 129–131.
- (118) Jiménez, M. C.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P. Towards Synthetic Molecular Muscles: Contraction and Stretching of a Linear Rotaxane Dimer. *Angew. Chem.* **2000**, 112 (18), 3422–3425.
- (119) Jimenez-Molero, M. C.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P. Towards Artificial Muscles at the Nanometric Level. *Chem. Commun.* **2003**, No. 14, 1613.
- (120) Bruns, C. J.; Stoddart, J. F. Rotaxane-Based Molecular Muscles. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47 (7), 2186–2199.
- (121) Chuang, C. J.; Li, W. S.; Lai, C. C.; Liu, Y. H.; Peng, S. M.; Chao, I.; Chiu, S. H. A Molecular Cage-Based [2]Rotaxane That Behaves as a Molecular Muscle. *Org. Lett.* **2009**, 11 (2), 385–388.
- (122) Li, H.; Li, X.; Wu, Y.; Ågren, H.; Qu, D.-H. A Musclelike 2Rotaxane: Synthesis, Performance, and Molecular Dynamics Simulations. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (15), 6996–7004.
- (123) Coutrot, F.; Romuald, C.; Busseron, E. A New pH-Switchable Dimannosyl[C2]Daisy Chain Molecular Machine. *Org. Lett.* **2008**, 10 (17), 3741–3744.
- (124) Dawson, R. E.; Lincoln, S. F.; Easton, C. J. The Foundation of a Light Driven Molecular Muscle Based on Stilbene and α -Cyclodextrin. *Chem. Commun.* **2008**, No. 34, 3980.
- (125) Marlin, D. S.; González Cabrera, D.; Leigh, D. A.; Slawin, A. M. Z. An Allosterically Regulated Molecular Shuttle. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45 (9), 1385–1390.
- (126) Durola, F.; Heitz, V.; Reviriego, F.; Roche, C.; Sauvage, J.-P.; Sour, A.; Trolez, Y. Cyclic [4]Rotaxanes Containing Two Parallel Porphyrinic Plates: Toward Switchable Molecular Receptors and Compressors. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47 (2), 633–645.
- (127) Cantekin, S.; Markvoort, A. J.; Elemans, J. A. A. W.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. Allosterically Controlled Threading of Polymers through Macrocyclic Dimers. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137 (11), 3915–3923.

- (128) Ragazzon, G.; Schäfer, C.; Franchi, P.; Silvi, S.; Colasson, B.; Lucarini, M.; Credi, A. Remote Electrochemical Modulation of pK_a in a Rotaxane by Co-Conformational Allostery. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2018**, *115* (38), 9385–9390.
- (129) Aizawa, T.; Akine, S.; Saiki, T.; Nakamura, T.; Nabeshima, T. Rotaxane Formation by an Allosteric Pseudomacrocyclic Anion Receptor Utilising Kinetically Labile Copper(I) Coordination Properties. *Dalton Trans.* **2022**, *51* (45), 17277–17282.
- (130) Paul, I.; Ghosh, A.; Bolte, M.; Schmittel, M. Remote Control of the Synthesis of a [2]Rotaxane and Its Shuttling via Metal-Ion Translocation. *ChemistryOpen* **2019**, *8* (11), 1355–1360.
- (131) Kundu, S.; Mondal, D.; Elramadi, E.; Valiyev, I.; Schmittel, M. Parallel Allosteric Inhibition of Shuttling Motion and Catalysis in a Silver(I)-Loaded [2]Rotaxane. *Org. Lett.* **2022**, *24* (36), 6609–6613.
- (132) Marcos, V.; Stephens, A. J.; Jaramillo-Garcia, J.; Nussbaumer, A. L.; Woltering, S. L.; Valero, A.; Lemonnier, J.-F.; Vitorica-Yrezabal, I. J.; Leigh, D. A. Allosteric Initiation and Regulation of Catalysis with a Molecular Knot. *Science* **2016**, *352* (6293), 1555–1559.
- (133) Kuwabara, J.; Stern, C. L.; Mirkin, C. A. A Coordination Chemistry Approach to a Multieffector Enzyme Mimic. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (33), 10074–10075.
- (134) Barrell, M. J.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Slawin, A. M. Z. An Ion-Pair Template for Rotaxane Formation and Its Exploitation in an Orthogonal Interaction Anion-Switchable Molecular Shuttle. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (42), 8036–8039.
- (135) Marlin, D. S.; González Cabrera, D.; Leigh, D. A.; Slawin, A. M. Z. Complexation-Induced Translational Isomerism: Shuttling through Stepwise Competitive Binding. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (1), 77–83.
- (136) Collin, J.-P.; Durola, F.; Heitz, V.; Reviriego, F.; Sauvage, J.-P.; Trolez, Y. A Cyclic [4]Rotaxane That Behaves as a Switchable Molecular Receptor: Formation of a Rigid Scaffold from a Collapsed Structure by Complexation with Copper(I) Ions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (52), 10172–10175.
- (137) Djemili, R. Thèse de Doctorat, Synthèse et Etudes de Cages Moléculaires Commutables : Récepteurs Allostériques et Composants de Systèmes Entrelacés. Université de Strasbourg, 2019.
- (138) Djemili, R.; Adrouche, S.; Durot, S.; Heitz, V. Allosterically Driven Assembly of a Multisite Cage-Based [2]Semirotaxane. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 14760–14766.

- (139) Hänni, K. D.; Leigh, D. A. The Application of CuAAC ‘Click’ Chemistry to Catenane and Rotaxane Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (4), 1240–1251.
- (140) Gibson, H. W.; Lee, S. H.; Engen, P. T.; Lecavalier, P.; Sze, J.; Shen, Y. X.; Bheda, M. New Triarylmethyl Derivatives: “Blocking Groups” for Rotaxanes and Polyrotaxanes. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (14), 3748–3756.
- (141) Moreira, R.; Havranek, M.; Sames, D. New Fluorogenic Probes for Oxygen and Carbene Transfer: A Sensitive Assay for Single Bead-Supported Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (17), 3927–3931.
- (142) Fer, M. J.; Bouhss, A.; Patrão, M.; Le Corre, L.; Pietrancosta, N.; Amoroso, A.; Joris, B.; Mengin-Lecreux, D.; Calvet-Vitale, S.; Gravier-Pelletier, C. 5'-Methylene-Triazole-Substituted-Aminoribosyl Uridines as MraY Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (26), 7193–7222.
- (143) Rozkiewicz, D. I.; Jańczewski, D.; Verboom, W.; Ravoo, B. J.; Reinhoudt, D. N. “Click” Chemistry by Microcontact Printing. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (32), 5292–5296.
- (144) Pengo, P.; Dan Pantoş, G.; Otto, S.; Sanders, J. K. M. Efficient and Mild Microwave-Assisted Stepwise Functionalization of Naphthalenediimide with α -Amino Acids. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (18), 7063–7066.
- (145) Tambara, K.; Ponnuswamy, N.; Hennrich, G.; Dan Pantoş, G. Microwave-Assisted Synthesis of Naphthalenemonoimides and N-Desymmetrized Naphthalenediimides. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (9), 3338–3347.
- (146) *Supramolecular - BindSim*. <http://app.supramolecular.org/bindsim/> (accessed 2023-09-05).
- (147) Rivada-Wheelaghan, O.; Aristizábal, S. L.; López-Serrano, J.; Fayzullin, R. R.; Khusnutdinova, J. R. Controlled and Reversible Stepwise Growth of Linear Copper(I) Chains Enabled by Dynamic Ligand Scaffolds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (51), 16267–16271.
- (148) Barré, G.; Taton, D.; Lastécouères, D.; Vincent, J.-M. Closer to the “Ideal Recoverable Catalyst” for Atom Transfer Radical Polymerization Using a Molecular Non-Fluorous Thermomorphic System. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (25), 7764–7765.
- (149) Turck, A.; Plé, N.; Mongin, F.; Quéguiner, G. Advances in the Directed Metallation of Azines and Diazines (Pyridines, Pyrimidines, Pyrazines, Pyridazines, Quinolines, Benzodiazines and Carbolines). Part 2 : Metallation of Pyrimidines, Pyrazines, Pyridazines and Benzodiazines. *Tetrahedron* **2001**, *57* (21), 4489–4505.

- (150) Behun, J. D.; Levine, R. The Chemistry of Pyrazine and Its Derivatives. IV. The Alkylation and Arylation of Methylpyrazine. *J. Org. Chem.* **1961**, *26* (9), 3379–3382.
- (151) Inthasot, A.; Tung, S.-T.; Chiu, S.-H. Using Alkali Metal Ions To Template the Synthesis of Interlocked Molecules. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (6), 1324–1337.
- (152) Lehn, J. M.; Dietrich, B.; Viout, P. *Aspects de la chimie des composés macrocycliques*, CNRS Editions.; Savoirs Actuels; 1991.
- (153) Hertzog, J. E.; Maddi, V. J.; Hart, L. F.; Rawe, B. W.; Rauscher, P. M.; Herbert, K. M.; Bruckner, E. P.; de Pablo, J. J.; Rowan, S. J. Metastable Doubly Threaded [3]Rotaxanes with a Large Macrocycle. *Chem. Sci.* **2022**, *13* (18), 5333–5344.
- (154) Prikhod'ko, A. I.; Sauvage, J.-P. Passing Two Strings through the Same Ring Using an Octahedral Metal Center as Template: A New Synthesis of [3]Rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (19), 6794–6807.
- (155) Affeld, A.; Hübner, G. M.; Seel, C.; Schalley, C. A. Rotaxane or Pseudorotaxane? Effects of Small Structural Variations on the Deslipping Kinetics of Rotaxanes with Stopper Groups of Intermediate Size. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001* (15), 2877.
- (156) Chiu, S.-H.; Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Glink, P. T.; Garrell, R. L.; Stoddart, J. F. A Rotaxane-Like Complex with Controlled-Release Characteristics. *Org. Lett.* **2000**, *2* (23), 3631–3634.
- (157) Kage, Y.; Shimizu, S.; Kociok-Köhn, G.; Furuta, H.; Dan Pantoş, G. Subphthalocyanine-Stoppered [2]Rotaxanes: Synthesis and Size/Energy Threshold of Slippage. *Org. Lett.* **2020**, *22* (3), 1096–1101.
- (158) Wang, C.; Yamamoto, H. Tungsten-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Allylic and Homoallylic Alcohols with Hydrogen Peroxide. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (4), 1222–1225.
- (159) Kawai, H.; Umehara, T.; Fujiwara, K.; Tsuji, T.; Suzuki, T. Dynamic Covalently Bonded Rotaxanes Cross-Linked by Imine Bonds between the Axle and Ring: Inverse Temperature Dependence of Subunit Mobility. *Angew. Chem.* **2006**, *118* (26), 4387–4392.
- (160) Li, H.-G.; Wang, G.-W. Liquid-Assisted One-Pot Mechanosynthesis and Properties of Neutral Donor–Acceptor [2]Rotaxanes. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (12), 6341–6348.
- (161) Cai, C.; Vasella, A. Oligosaccharide Analogues of Polysaccharides. Part 3. A New Protecting Group for Alkynes: Orthogonally Protected Dialkynes. *Helvetica Chimica Acta* **1995**, *78* (3), 732–757.

Contrôle allostérique de la synthèse et des propriétés de [2]rotaxanes incorporant une cage moléculaire

Résumé

Les travaux effectués dans le cadre de cette thèse portent sur le contrôle allostérique de la synthèse et des propriétés de [2]rotaxanes dont le constituant habituel, le macrocycle, est remplacé par une cage moléculaire. Cette cage moléculaire est constituée de deux porphyrines de zinc(II) liées par quatre anses flexibles dont chacune incorpore deux ligands triazoles. La stratégie de synthèse employée pour la formation de ces entrelacs repose sur la formation d'un [2]semirotaxane par un contrôle allostérique de la réaction d'enfilage de la cage au travers de l'axe monobouchonné, grâce à des ions Ag(I) ou Na⁺. Trois [2]semirotaxanes ont été synthétisés avec succès. Dans le premier, l'axe incorpore une station de nature π-accepteur de type naphtalène diimide (NDI), tandis que les deux autres contiennent un ligand ditopique, la pyrazine. Les [2]semirotaxanes dont l'axe est fonctionnalisé par une station pyrazine ont été convertis en [2]rotaxanes avec de bons rendements. La stabilité du [2]rotaxane contenant quatre ions Ag(I) a été démontrée. La décoordination des ions Ag(I) ou Na⁺ modifie la flexibilité de la cage des [2]rotaxanes et permet le désenfilage de l'haltère. La cinétique de désenfilage du [2]rotaxane a été étudiée par RMN ¹H et les temps de demi-vie ont été évalués à trois températures. L'ensemble des résultats obtenus lors de ces travaux témoignent de l'efficacité du contrôle allostérique pour la formation de rotaxanes et pour l'étude de leurs mouvements.

Mots-clés : Chimie supramoléculaire, cage moléculaire, contrôle allostérique, MIM, [2]semirotaxane, [2]rotaxane, CuAAC, étude cinétique.

Résumé en anglais

The work carried out in this thesis focuses on the allosteric control of the synthesis and properties of [2]rotaxanes in which the ring component is replaced by a molecular cage. The cage consists of two zinc(II)-porphyrins linked by four flexible linkers each endowed with two triazole ligands. The strategy chosen to obtain these interlocked molecules is based on the formation of a [2]semirotaxane, by allosteric control of the threading of a half-dumbbell through a molecular cage, using Ag(I) or Na⁺ ions as effectors. Three [2]semirotaxanes were successfully synthesized. The first one incorporates in the axis a π-acceptor napthalenediimide (NDI) moiety as a station, while the other two contain a pyrazine ditopic ligand. The [2]semirotaxanes with a pyrazine station were converted to [2]rotaxanes in good yield. The stability of the Ag(I)-complexed [2]rotaxane has been proven. Removal of Ag(I) or Na⁺ ions modifies to a large extent the flexibility of the cage leading to the dethreading of the dumbbell. The dethreading kinetics of the [2]rotaxane was studied by ¹H NMR and the half-life was evaluated at three temperatures. Taken together, these results demonstrate the efficiency of the allosteric control for the formation of rotaxanes and for triggering their movement.

Keywords: Supramolecular chemistry, molecular cage, allosteric control, MIM, [2]semirotaxane, [2]rotaxane, CuAAC, kinetic study.