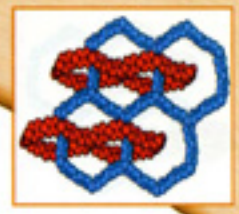


Vers des machines et des moteurs moléculaires

Jean-Paul Collin, directeur de recherche CNRS, Christiane Dietrich-Buchecker, directeur de recherche CNRS et Jean-Pierre Sauvage*, directeur de recherche CNRS

Summary **Towards molecular machines and motors**

Much synthetic effort is currently being invested in the design and synthesis of molecular motors or machines, i.e. synthesis of multicomponent molecular assemblies able to undergo various motions under the action of an external signal (heat, light, redox processes...). Catenanes and rotaxanes, both characterized by their mechanical links, appear well suited for the construction of artificial molecular machines in which some parts can be set in motion while the others stay motionless.Taking advantage both of the topological properties of rotaxanes and of the stereoelectronic requirements of transition metals we achieved recently the synthesis of a multicomponent system able to undergo contraction and stretching motions analogous, at the molecular level, to those observed in skeletal muscles and that of a photoactive rotaxane in which the threading/dethreading process can be induced by heat and light respectively.

Mots-clés Muscle moléculaire, rotaxane, photoactif, métaux de transition.
Key-words Molecular muscle, rotaxane, photoactive, transition metals.

Olivier Kahn et son école ont contribué de manière spectaculaire au développement de la chimie de coordination, non seulement par leur travail de pionnier dans le domaine du magnétisme moléculaire [1, 2] mais également en élaborant des édifices à réseaux entrelacés particulièrement séduisants du point de vue esthétique et à topologie originale [3].

Nos travaux dans le domaine de la chimie topologique ont principalement été orientés vers l'élaboration de molécules à graphe moléculaire non-plan. L'effet de matrice tridimensionnelle (« template effect »), induit par un ou plusieurs atomes de cuivre(I), a permis de synthétiser des caténanes (anneaux entrelacés) ou des nœuds moléculaires (dont le classique nœud de trèfle) [4]. Ces molécules semblaient inaccessibles avant l'introduction des méthodologies de synthèse de type « template » [5].

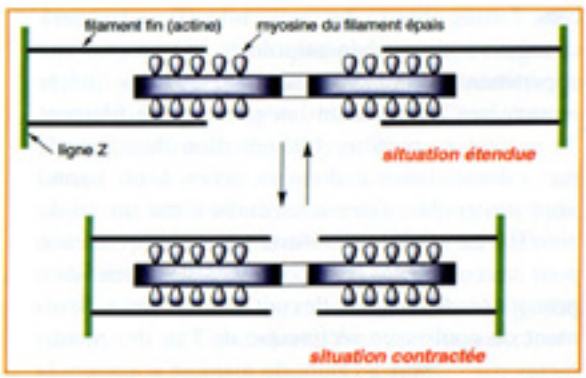


Figure 1 - Représentation schématique des deux formes (contractée ou étirée) du muscle strié.

Depuis 7 ou 8 ans, notre groupe [6] ainsi que d'autres équipes [7, 8] ont ajouté une **dimension dynamique** à l'élaboration de ces composés : sous l'action d'un signal extérieur (souvent électrochimique), un anneau se déplace le long d'un axe sur lequel il est enfilé ou une roue tourne d'un demi-tour autour de son axe central. De tels systèmes, à plusieurs constituants, ont été baptisés « machines moléculaires ». Une partie de la molécule se déplace de manière contrôlée, alors que les autres constituants peuvent être considérés comme immobiles. De nombreux systèmes biologiques possèdent cette propriété, dont certains sont essentiels au fonctionnement de la cellule : ATPase (moteur rotatif) [9] ou kinésine-microtubule [10]. Au cours de cette courte revue, nous aimerions discuter deux exemples récents issus des travaux de notre équipe : (1) un dimère de « rotaxane », dont le comportement peut rappeler celui d'un muscle et (2) une première approche à des composés mis en mouvement par voie purement photochimique.

Vers des muscles moléculaires de synthèse

L'étude de la structure et du mode de fonctionnement des muscles striés, amplement développée au cours des trois dernières décennies, permet aujourd'hui de comprendre comment se font les mouvements dans ces moteurs linéaires que sont nos muscles [11]. Le complexe actine/myosine, constituant essentiel des muscles striés, est schématiquement représenté *figure 1*.

* Laboratoire de chimie organominérale, UMR 7513 du CNRS, Université Louis Pasteur, Faculté de Chimie, 4, rue Blaise Pascal, 67070 Strasbourg Cedex. Tél. : 03 90 24 13 61. Fax : 03 90 24 13 68. E-mail : sauvage@chimie.u-strasbg.fr

Magnétisme moléculaire
Un hommage à Olivier Kahn

Cette forme simplifiée d'un système biologique complexe a le mérite de montrer que le mouvement de translation du filament épais le long des filaments minces d'actine présente, à l'évidence, de fortes analogies avec un moteur linéaire classique constitué par un piston actionné à l'intérieur d'un cylindre.

Dans l'optique d'un modèle moléculaire synthétique capable d'assumer des fonctions semblables à celles observées dans le complexe myosine/actine, un rotaxane (assemblage moléculaire constitué d'un cycle enfilé sur un brin linéaire) dont l'anneau peut se déplacer réversiblement le long de l'axe sur lequel il est enfilé, peut être pris en considération, même si ce modèle est primitif.

Cependant, il nous a semblé qu'un édifice moléculaire plus complexe présentant la topologie d'un **dimère de rotaxane** semblable à celle représentée sur la *figure 2*, pourrait être le siège de mouvements de contraction et d'étirement déclenchés par un signal extérieur et de ce fait constituerait, à l'échelle moléculaire, un modèle nettement plus élaboré d'un muscle strié.

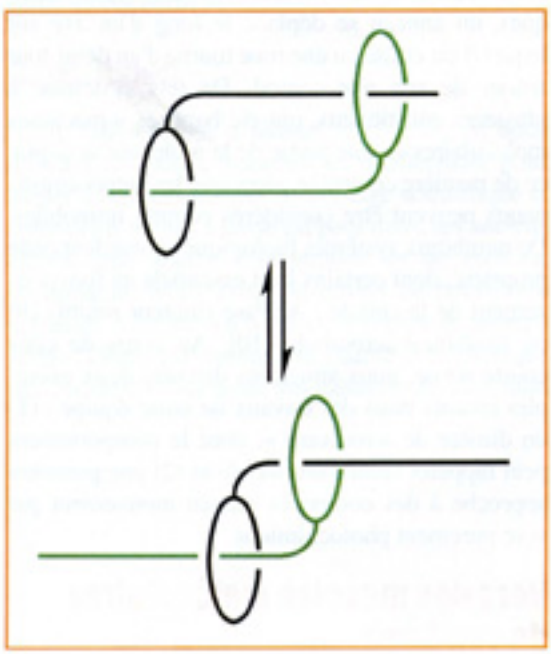


Figure 2 - Un dimère de rotaxane présente la topologie idéale pour mimer le fonctionnement du muscle.

Principe de construction et de mouvement

Comme le montre clairement le schéma de la *figure 2*, la molécule cible doit contenir deux entités monomères, identiques mais distinctes (par exemple une verte et une noire), chacune de ces entités comportant un cycle lié de manière covalente à un fragment linéaire ou filament. L'édifice moléculaire obtenu par réaction de dimérisation entre deux telles unités monomères étant constitué par deux anneaux et deux filaments liés de manière exclusivement mécanique, on conçoit aisément qu'il pourra être le siège de mouvements de contraction-étirement par simple coulissement réciproque de l'anneau appartenant à l'une des unités le long du filament de l'autre unité.

Le principe très général d'un modèle de muscle étant acquis, restait à préciser comment pourront être induits des mouvements de translation réciproques entre les deux unités monomères constitutives du système envisagé. Tirant profit de l'expérience et des informations collectées tout au long de nos travaux antérieurs (synthèses « templates » de rotaxanes, caténanes et nœuds mettant en jeu les couples phénanthroline-cuivre(I) ou terpyridine-fer(II) [4, 12]), il semblait judicieux d'utiliser un macrocycle contenant une phénanthroline comme site chélatant alors que la partie linéaire contiendrait deux sites de coordination différents, à savoir un site bidenté (phénanthroline) et un site terdenté (terpyridine). C'est précisément la présence de deux sites de coordination différents dans les filaments qui, associée aux exigences stéréoélectroniques spécifiques de deux métaux de transition distincts [cuivre(I) et zinc(II)], sera à l'origine d'un mouvement de type contraction-étirement déclenché par un signal chimique. Le schéma de la *figure 3* décrit le mode de fonctionnement théorique du modèle envisagé.

Le processus de double enfilage conduisant au rotaxane dimère étant induit par le cuivre(I), bien connu pour former préférentiellement des complexes tétracoordinés à géométrie tétraédrique, le « muscle » moléculaire sera au départ obtenu sous sa forme étendue (haut de la *figure 3*). Dans cette forme, chacun des ions cuivre(I) se trouvera coordiné à deux phénanthrolines bidentées, l'une appartenant au macrocycle de l'une des unités monomères, l'autre étant intégrée dans le filament du second monomère. L'élimination du cuivre(I) par « démétalation » donnera accès à un ligand libre susceptible d'être « remétallé » par un sel de zinc(II). Le zinc(II) manifeste une forte préférence pour des complexes pentacoordinés. Cette tendance prononcée du zinc(II) devrait induire un mouvement de coulissage réciproque de l'un des monomères par rapport à l'autre de manière à amener la phénanthroline de chacun des macrocycles en face du site terpyridinique de chacun des filaments. Ce mouvement de contraction, permettant à chacun des ions zinc(II) d'être pentacoordiné, devrait conduire

Magnétisme moléculaire
Un hommage à Olivier Kahn

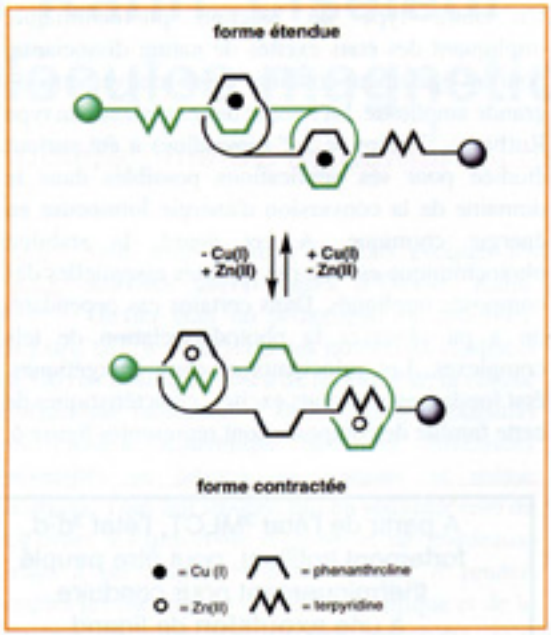


Figure 3 - Les deux formes (étendue et contractée) du muscle moléculaire synthétique. L'interconversion (réversible) entre les deux formes est déclenchée en modifiant la nature des deux métaux localisés dans les sites de coordination du rotaxane dimère.

au « muscle » dans sa forme contractée (bas de la *figure 3*). Un mouvement inverse d'extension devrait permettre de retourner à la forme étendue initiale. Ce dernier pourrait simplement être provoqué par une addition de sel de cuivre(I) au complexe dinucléaire de zinc(II).

Réalisation [13, 14]

La synthèse effective d'un édifice moléculaire présentant toutes les caractéristiques topologiques et les propriétés dynamiques du système théorique de la *figure 3* impliquait bien sûr un choix judicieux de tous ses éléments constitutifs. Ces choix, dictés à la fois par des considérations de taille, de géométrie, de rigidité et d'affinité des ligands vis-à-vis du cuivre(I) et du zinc(II), nous ont progressivement amenés à définir de manière très précise la nature chimique de chacun des fragments (*figure 4*).

Un macrocycle contenant 31 atomes s'avéra de taille optimum : à la fois suffisamment grand, de manière à permettre un enfilage aisé d'un brin linéaire, mais en même temps suffisamment petit et rigide, évitant de ce fait la formation d'un complexe de cuivre(I) intramoléculaire entre la phénanthroline du cycle et la phénanthroline de la partie linéaire adjacente.

La phénanthroline du filament a été choisie substituée par deux groupements méthyle en α des azotes (afin d'obtenir des complexes de Cu(I) stables) et deux groupements phényle en position 3 et 8, afin de conférer au brin la plus grande rigidité et linéarité possible. Pour le constituant terdenté, une 5,5"-diméthyl-terpyridine convenait parfaitement dans la mesure où la fonctionalisation aisée des groupements méthyle permettait sa connexion ultérieure aux autres fragments.

L'intégrité de l'édifice moléculaire, subissant des mouvements de contraction et d'étirement, devait être assurée par l'adjonction à chacune de ses extrémités de « bouchons » volumineux interdisant tout processus de désenfilage. Le couplage de tous ces différents synthons entre eux a donné accès au ligand multisite monomère nécessaire à la construction d'un « muscle » synthétique (bas de la *figure 4*). Enfin la réaction de double enfilage induite par le cuivre(I) entre deux tels ligands monomères a conduit au complexe dinucléaire, dimère de « rotaxane » dans sa forme étendue, la forme contractée étant obtenue comme prévu par la « démétalation » au cyanure de potassium, suivie par une « remétalation » avec du nitrate de zinc(II). L'addition d'un excès de cuivre(I) au complexe de zinc nous a effectivement permis de retrouver, et cela de manière quantitative, le « muscle » sous sa forme étendue initiale.

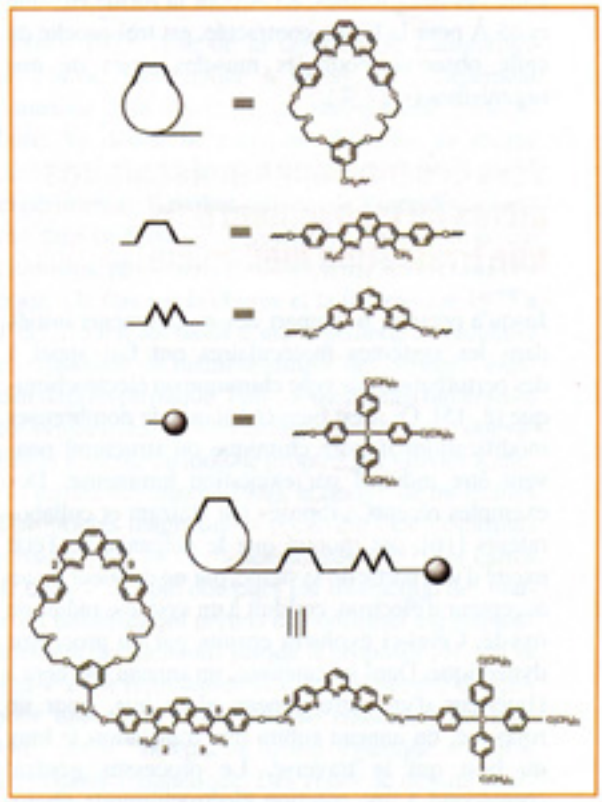
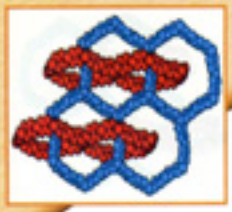


Figure 4 - Signification chimique des symboles utilisés et unité constitutive du dimère de rotaxane.



Magnétisme moléculaire
Un hommage à Olivier Kahn

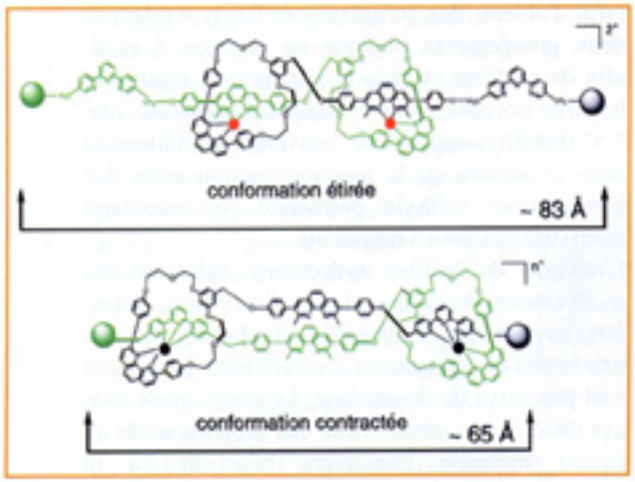


Figure 5 - Les deux états du « muscle » avec leurs longueurs respectives : 83 Å pour la forme étirée, 65 Å pour la forme contractée.

Ces mouvements alternés de contraction-étirement déclenchés par un signal chimique nous ont ainsi donné accès aux deux formes possibles du « muscle » représentées sur la *figure 5*, en même temps que leurs longueurs respectives évaluées à l'aide de modèles moléculaires compacts (CPK). Il est intéressant de noter que la variation de longueur entre ces deux formes, 83 Å pour la forme étendue et 65 Å pour la forme contractée, est très proche de celle observée pour les muscles striés de nos organismes (~ 27 %).

Vers des machines moléculaires mises en mouvement par une irradiation lumineuse

Jusqu'à présent, la plupart des mouvements initiés dans les systèmes moléculaires ont fait appel à des perturbations de type chimique ou électrochimique [8, 15]. Or il est bien établi que de nombreuses modifications d'ordre chimique ou structural peuvent être induites par excitation lumineuse. Des exemples récents, proposés par Balzani et collaborateurs [16], ont montré que le piégeage de l'état excité d'une partie du système, par un donneur ou un accepteur d'électron, conduit à un système réduit ou oxydé. Celui-ci évoluera ensuite par un processus dynamique. Dans un caténane, un anneau tournera à l'intérieur d'un autre anneau alors que, pour un rotaxane, un anneau subira une translation le long du brin qui le traverse. Le processus général correspond à une réaction électrochimique photoinduite avec consommation d'un piégeur redox (« sacrifié »).

Un autre type de réaction photochimique, impliquant des états excités de nature dissociante, pourrait également conduire à des mouvements de grande amplitude. La famille des complexes du type $Ru(bipy)_3^{2+}$ (bipy = 2,2'-bipyridine) a été surtout étudiée pour ses applications possibles dans le domaine de la conversion d'énergie lumineuse en énergie chimique. A cet égard, la stabilité photochimique est une des qualités essentielles des composés impliqués. Dans certains cas cependant, on a pu observer la photodissociation de tels complexes. Les principaux niveaux énergétiques, état fondamental et états excités, caractéristiques de cette famille de composés sont représentés *figure 6*.

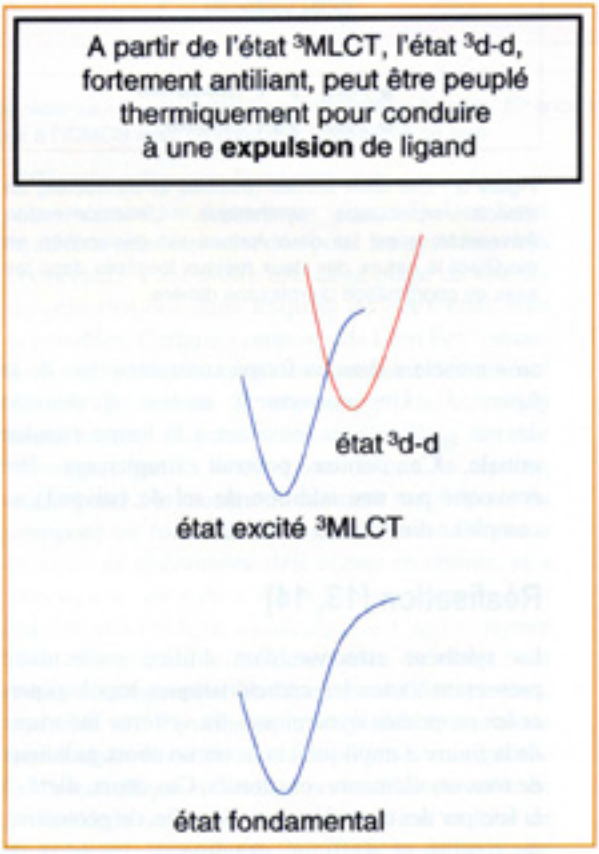
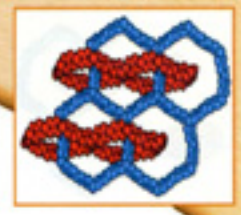


Figure 6 - Les principaux niveaux énergétiques de la famille des complexes du type $Ru(bipy)_3^{2+}$ (bipy = 2,2'-bipyridine).

Il apparaît que le peuplement thermique d'un état fortement antiliant ^{3}d-d peut intervenir à partir d'un état ^{3}MLCT, à condition que le champ de ligand autour du métal soit tel qu'il rapproche suffisamment ces niveaux. L'utilisation de ligands stériquement encombrés du type 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine (dmbp) ou 4,4'-diméthyl-6,6'-diphényl-2,2'-bipyridine (dm-dphbp) associés à un cœur $Ru(phen)_2$, (phen = 1,10-phénanthroline) conduit à des complexes de ruthénium(II) très stables à l'état

MAGNÉTISME MOLÉCULAIRE
UN HOMMAGE À OLIVIER KAHN



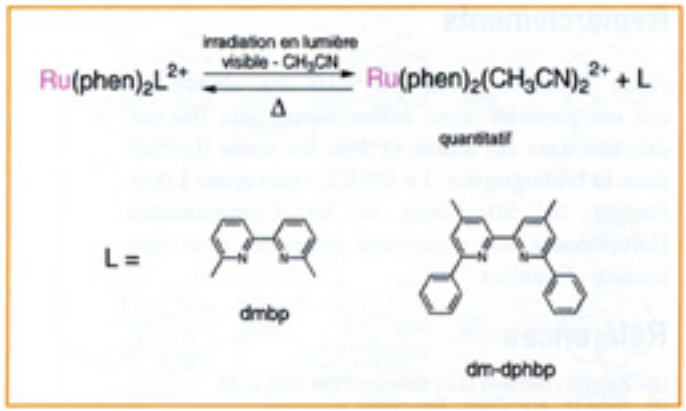


Figure 7 - Labilisation photochimique sélective d'un ligand stériquement encombrant (L) dans les complexes du type $Ru(phen)_2L^{2+}$. L = 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine (dmbp) ou 4,4'-diméthyl-6,6'-diphényl-2,2'-bipyridine (dm-dphbp).

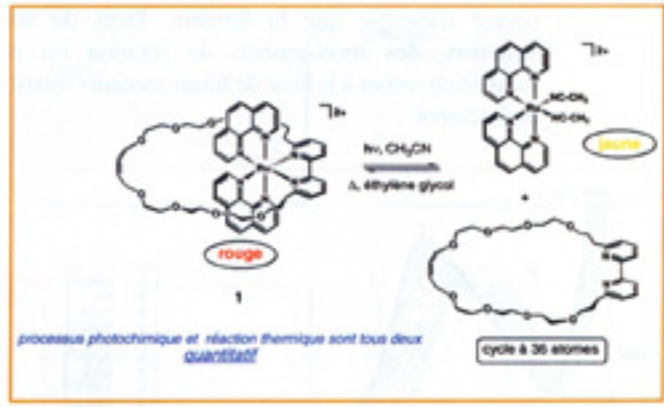


Figure 9 - Sous irradiation lumineuse le macrocycle est expulsé sélectivement et quantitativement du complexe de ruthénium – sa « recoordination », obtenue par voie thermique, s'avère elle aussi quantitative.

fondamental mais susceptibles de subir une dissociation par voie photochimique [17].

Comme indiqué sur la *figure 7*, ces complexes subissent, par irradiation lumineuse dans un solvant coordinant (CH_3CN), une photolabilisation du ligand encombré, sélective et efficace. La sphère de coordination du ruthénium est alors complétée par deux molécules de solvant. Le système est réversible car la réaction thermique inverse s'avère être quantitative.

Un autre système, dans lequel la bipyridine encombrée est substituée photochimiquement par un chélate du type bis-nitrile [18], a permis de montrer que la photosubstitution d'un chélate par un autre chélate était aussi réalisable avec la même sélectivité et efficacité. Ces deux exemples ouvrent la voie à des systèmes plus complexes pouvant faire intervenir caténanes et rotaxanes.

Un système réversible fondé sur un rotaxane, dans lequel la dissociation photochimique serait suivie d'une recombinaison thermique, est représenté schématiquement *figure 8* [19].

Une première approche synthétique, dont le schéma de principe est donné *figure 9*, a été réalisée sur la base des systèmes décrits précédemment.

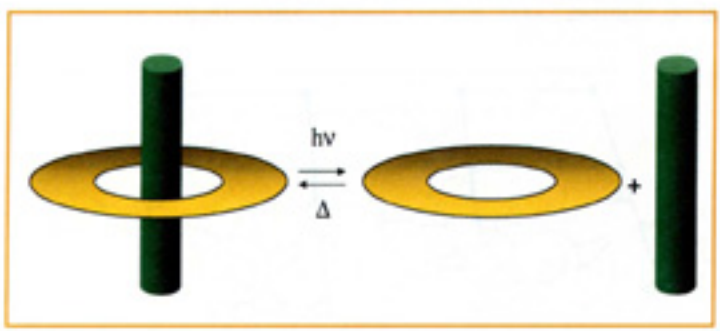


Figure 8 - Vers des rotaxanes photoactifs : insertion de l'axe dans l'anneau et sa dissociation.

Dans ce système, le chélate bipyridine est incorporé dans un macrocycle (36 atomes) englobant l'entité $Ru(phen)_2$, la contrainte stérique étant assurée par les fonctionnalisations opérées en position α des azotes de la bipyridine. Le comportement photochimique du complexe **1** a été examiné dans l'acétonitrile, à la fois par spectroscopie UV-visible et par RMN du proton. Sous irradiation lumineuse, la photolabilisation sélective et quantitative du macrocycle a été observée par ces deux méthodes d'investigation. La *figure 10* représente les différents spectres d'absorption électronique d'une solution du complexe **1** dans l'acétonitrile enregistrés au cours de l'irradiation.

Après quelques minutes d'irradiation, il n'y a plus d'évolution et le dernier spectre enregistré correspond bien au complexe $Ru(phen)_2(CH_3CN)_2^{2+}$ attendu. La présence de deux points isosbestiques à 342 et 406 nm traduit la grande sélectivité de la réaction photochimique. L'efficacité de ce système est légèrement moindre à celle observée pour le complexe $Ru(phen)_2(dmbp)^{2+}$ [16], ce qui semble indiquer que le macrocycle, malgré sa taille importante, amène une gêne lors du processus de désenfilage. La réaction thermique de « recoordination » du chélate macrocyclique, bien qu'obtenue dans des conditions de réaction drastiques (éthylène glycol à reflux), s'est avérée être également quantitative.

Ces premiers résultats encourageants devraient permettre la synthèse d'édifices moléculaires plus complexes de type caténane ou rotaxane et conduire ainsi à l'obtention de « machines moléculaires » mises en mouvement par voie purement photochimique, sans utilisation d'aucune autre

source d'énergie que la lumière. Dans de tels systèmes, des mouvements de rotation ou de translation seront à la base de futurs moteurs rotatifs ou linéaires.

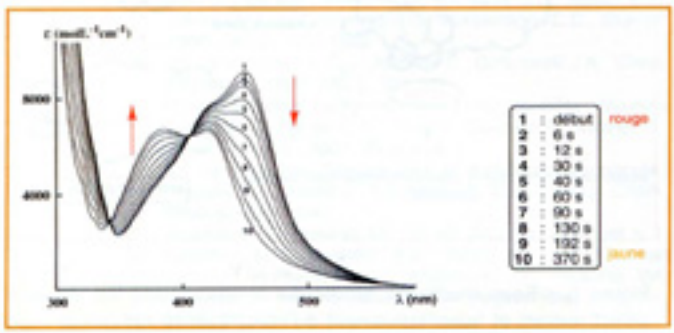


Figure 10 - Variation du spectre d'absorption électronique d'une solution d'acétonitrile contenant le complexe de ruthénium **1** en fonction du temps d'irradiation.

Conclusion

A l'évidence, Olivier Kahn était sensible à la beauté des objets moléculaires. Il était également fasciné par les composés possédant une topologie originale, et en particulier les entrelacs ou les nœuds. Cependant, son œuvre démontre clairement qu'il attachait une grande importance à la fonction et aux propriétés des assemblages moléculaires élaborés dans son groupe. A travers un certain nombre de discussions avec notre équipe, il avait exprimé son intérêt pour la dimension dynamique des machines moléculaires primitives réalisées à partir de caténanes et de rotaxanes. Malheureusement, une vraie collaboration associant propriétés magnétiques et molécules en mouvement n'a pas eu le temps de voir le jour.

Remerciements

Nous voudrions remercier tous les chercheurs qui ont participé avec enthousiasme aux travaux discutés dans cet article et dont les noms figurent dans la bibliographie. Le CNRS, l'université Louis Pasteur de Strasbourg et les Communautés Européennes sont également remerciés pour leur soutien financier.

Références

[1] Kahn O., Martinez C.J.; *Science*, **1998**, *279*, p. 44.
[2] Kahn O., *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, p. 647.
[3] Stumpf H.O., Ouahab L., Pei Y., Grandjean D., Kahn O., *Science*, **1993**, *261*, p. 447.
[4] Dietrich-Buchecker C., Rapenne G., Sauvage J.-P., *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots*; J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker, Éd. Wiley-VCH Weinheim, **1999**.
[5] *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. MacNicol, F. Vögtle, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, M.W. Hosseini, Éditors, volume *9*, *Templating, self-assembly, and self-organization*, **1996**.
[6] Sauvage J.-P., *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, p. 611.
[7] Balzani V., Credi A., Raymo F.M., Stoddart J.F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 3348.
[8] Bissel R.A., Córdova E., Kaifer A.E., Stoddart J.F., *Nature*, **1994**, *369*, p. 133.
[9] Boyer P.D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, p. 2296.
[10] Sablin E.P., *Current Opinion in Cell Biology*, **2000**, *12*, p. 35.
[11] Rayment I., Holden H.M., Whittaker M., Yohn C.B., Lorenz M., Holmes K.C., Milligan R.A., *Science*, **1993**, *261*, p. 58.
[12] Collin J.-P., Gaviña P., Sauvage J.-P., *Chem. Commun.* **1996**, p. 2005.
[13] Jiménez M.C., Dietrich-Buchecker C., Sauvage J.-P., De Cian A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 1295.
[14] Jiménez M.C., Dietrich-Buchecker C., Sauvage J.-P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, p. 3284.
[15] Livoreil A., Dietrich-Buchecker C.O., Sauvage J.-P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 9399.
[16] a) Livoreil A., Sauvage J.-P., Armaroli N., Balzani V., Ventura B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, p. 1214.
b) Armaroli N., Balzani V., Collin J.-P., Gavinà P., Sauvage J.-P., Ventura B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 4397.
[17] Laemmel A.C., Collin J.-P., Sauvage J.-P., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, p. 383.
[18] Baranoff E., Collin J.-P., Furusho Y., Laemmel A.C., Sauvage J.-P., *J.C.S. Chem. Comm.*, **2000**, p. 1935.
[19] Collin J.-P., Laemmel A.C., Sauvage J.-P., *New J. Chem.*, **2001**, *25*, p. 22.