

Les « boîtes-pyrènes », des cages de confinement dynamiques

Résumé Les capsules ou cages moléculaires ou supramoléculaires font partie des objets fonctionnels qui suscitent actuellement beaucoup d'attention pour leurs fonctions fondamentales générant une nouvelle chimie dans des milieux confinés et pour leurs applications multiples, notamment dans le domaine de la santé. Les travaux présentés ici illustrent des avancées très récentes sur le confinement par des assemblages supramoléculaires encapsulant des composés biogéniques en milieux aqueux, très proche des conditions biologiques. En effet, grâce à une conception judicieuse, de nouvelles architectures programmées se constituent de façon spontanée et réversible pour générer des cages à la fois robustes, dynamiques et capables de s'adapter pour répondre à différentes fonctions. Plusieurs études approfondies ont permis de mettre en lumière des applications variées (compression, catalyse, sélection) en utilisant un outil unique, la « boîte-pyrène », une sorte de pince multiprise dans le domaine de l'encapsulation supramoléculaire fonctionnelle. Les techniques de caractérisation à l'état solide (cristallographie) et en solution ont été utilisées pour mettre en évidence la stabilisation par confinement d'espèces hautement instables ainsi que la détermination de la structure tridimensionnelle d'espèces non cristallines ou polymorphes.

Mots-clés Cages supramoléculaires dynamiques, liaison hydrogène, auto-assemblage, encapsulation.

Abstract "Pyrene-box": dynamic confinement cages

Molecular or supramolecular capsules or cages are part of functional objects that are currently attracting much attention for their basic functions generating new chemistry in confined environments and for their multiple applications, especially in the field of health. The work presented here illustrates very recent advances in confinement by supramolecular assemblies encapsulating biogenic compounds in aqueous media, very close to biological conditions. Indeed, thanks to a judicious design, new programmed architectures are made spontaneously and reversibly to generate cages that are robust, dynamic and able to adapt to meet different functions. Several in-depth studies have made it possible to highlight various applications (compression, catalysis, selection) using a unique tool called "pyrene-box", a kind of multi-pliers in the field of functional supramolecular encapsulation. Solid state (crystallography) and solution characterization techniques were used to demonstrate the stabilization by confinement of highly unstable species and the determination of the three-dimensional structure of non-crystalline or polymorphic species.

Keywords Dynamic supramolecular cages, hydrogen bonding, self-assembly, encapsulation.

Encapsulation et chimie des milieux confinés

Depuis de nombreuses années, les chimistes synthétisent, catalysent, immobilisent, vectorisent en inventant sans cesse de nouveaux outils pour générer une chimie nouvelle et fonctionnelle. Cependant depuis des millénaires, les organismes vivants orchestrent des processus merveilleux dans la nature. Les usines des organismes biologiques sont évidemment capables de former des liaisons covalentes entre atomes, mais les assemblages les plus complexes reposent le plus souvent sur une proportion non négligeable de liaisons non covalentes. Ce type de liaisons est parfaitement adapté aux réactions rapides et dynamiques, mais également à l'adaptation et au processus de correction, primordial dans le monde du vivant. De son côté, le chimiste peut également former des liaisons covalentes et depuis environ un demi-siècle, il explore les avantages des interactions non covalentes regroupées sous le terme de chimie supramoléculaire [1].

L'encapsulation moléculaire est un domaine fascinant car les propriétés des composés encapsulés sont généralement différentes dans un milieu confiné par rapport à leurs propriétés en solution. En traversant la barrière solution/capsule, des phénomènes dynamiques inattendus peuvent être observés dans un espace chimique « compartimenté », ouvrant la porte à de nouveaux domaines émergents de chimie et de physique dans des conditions confinées. La compartimentation est également une caractéristique fondamentale des processus

biologiques, car la plupart des processus physiologiques se produisent dans les cellules et dépendent des échanges sélectifs de métabolites entre la cellule et son extérieur [2].

En chimie, l'encapsulation s'avère importante, voire nécessaire dans de nombreuses situations. Les matériaux poreux sont fabriqués avec une grande surface spécifique (rapport entre surface et volume) mais ne constituent pas une protection moléculaire individualisée. Dans certains cas, la réactivité des molécules est telle que dès que deux molécules identiques entrent en contact, elles réagissent l'une avec l'autre pour reformer un nouveau produit, non désiré. Pour éviter ce phénomène, il est alors nécessaire d'isoler de façon individualisée chacune des molécules. Une autre situation courante dans le domaine de la synthèse organique est de souhaiter une forme très précise de produit et non pas sa forme jumelle inversée (son image miroir), avec un rendement le plus élevé possible. Il faut pour cela user de stratégies complexes et parfois non suffisantes. L'encapsulation de deux réactifs au lieu d'un dans un espace confiné peut permettre de restreindre l'angle et la position de réaction et de former ainsi seulement le produit désiré. Cette même stratégie peut être utilisée lorsque la réactivité est très faible : le fait de rapprocher spatialement les partenaires en interaction peut permettre d'augmenter leur probabilité de réagir ensemble.

Une capsule peut ainsi servir de véhicule, notamment pour voyager à l'intérieur des organismes vivants. Le chemin d'accès aux organes s'apparente en effet souvent à un parcours difficile

pour les médicaments puisque le corps est capable de créer des environnements très différents (pH, etc.) selon la zone traversée. L'encapsulation dans une coquille est donc considérée comme une voie très prometteuse, non seulement pour fournir une protection et améliorer la pénétration, mais également pour moduler la cinétique de relargage du médicament dans le temps.

Nous allons découvrir ci-après l'historique de cette nouvelle voie de synthèse qui est non seulement utile aux chimistes, mais aussi dans les domaines de la santé, de l'environnement, de l'énergie et bien d'autres encore.

Des cages moléculaires aux capsules supramoléculaires adaptatives

Les plus anciens modèles de capsules ont été conçus par les organismes vivants. En effet, certaines enzymes – souvent de relativement grosses molécules ou un assemblage de molécules – ont pour seule fonction de piéger, réagir et libérer une autre molécule modifiée suivant le besoin de l'organisme. Il est difficile de dresser un historique exhaustif de la formation des capsules artificielles puisqu'il existe de multiples façons de catégoriser ces objets complexes. Par exemple, on dénombre une multitude de cibles (cation, anion, solvant, gaz, etc.), et chaque cible est quasiment un nouveau domaine d'étude. Nous allons simplement mentionner ici quelques exemples marquants dans l'évolution du domaine qui nous concerne.

La découverte des éther-couronnes (*figure 1a*), composés macrocycliques de taille variable, constitue indéniablement un commencement dans l'étude des molécules complexantes [3]. Leurs analogues en trois dimensions, les cryptands, découverts par Jean-Marie Lehn (cible piégée dans une crypte, *figure 1b*), sont une famille de ligands synthétiques bicycliques

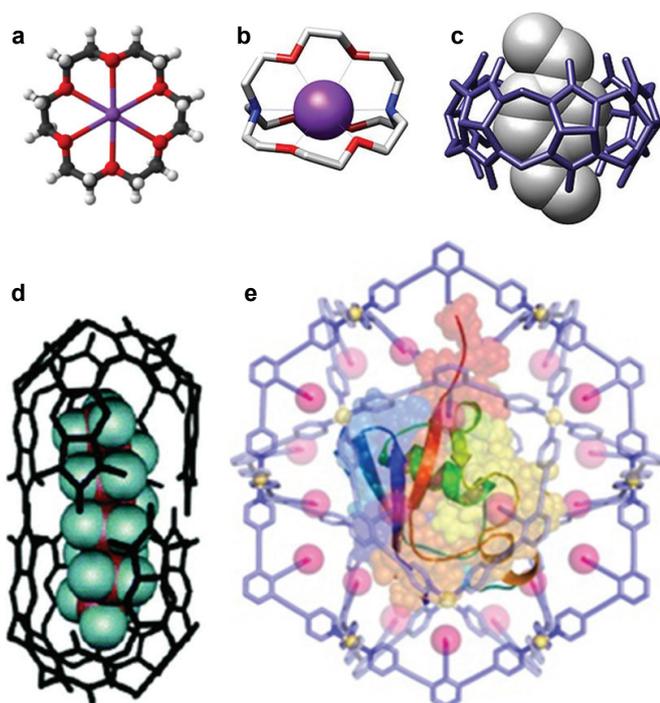


Figure 1 - Structure cristalline ou représentation tridimensionnelle d'une sélection de cages moléculaires dont : a) l'éther 18-couronne 6 complexant K^+ ; b) le 2.2.2-cryptand complexant K^+ ; c) le cavitand cucurbituril complexant le p-xylylènediammonium ; d) le cavitand tétraimide piégeant une chaîne alkyle ; et e) une capsule métallo-supramoléculaire auto-assemblée et construite à partir de molécules organiques et d'ions palladium encapsulant une protéine dans la cavité.

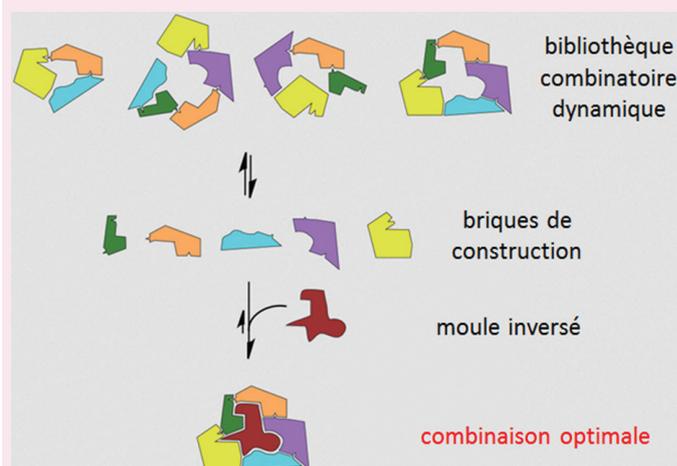
La chimie constitutionnelle dynamique

La chimie constitutionnelle dynamique (CCD) fournit une approche évolutive pour la génération de la diversité chimique à la fois sur les niveaux moléculaire et supramoléculaire, grâce à la mise en place de réactions covalentes réversibles et d'interactions intermoléculaires non covalentes, respectivement. L'auto-assemblage des composants dans des architectures bien définies, contrôlées par la maîtrise des affinités moléculaires/supramoléculaires, traduit le flux d'informations structurelles du niveau moléculaire vers des dimensions à l'échelle nanométrique. Ce processus de construction dépend fortement de la nature du réseau et est influencé par des facteurs tels que la forme, la valence, l'orientation et la flexibilité des composants. Suivant l'analogie proposée par E. Fisher de la clé dans la serrure et grâce à ce type d'approche, des molécules complexes assimilées à une clé se forment à l'intérieur d'un moule. Dans l'étude présente, plusieurs molécules auto-associées constituent une sorte de serrure modulable dans laquelle viennent s'insérer des molécules variées.

Pour en savoir plus

Lehn J.-M., *From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry*, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, p. 151.

Constitutional Dynamic Chemistry, M. Barboiu (ed.), Springer, **2012**, vol. 322.



ou polycycliques. C'est leur sélectivité accrue qui leur a valu leur succès malgré un coût élevé et une préparation complexe [4]. Dès 1983, Donald Cram introduisit le terme cavitand pour désigner des molécules ayant la forme d'un tonneau ou container (*figure 1c*) [5]. Conjointement, les cyclodextrines, les calixarènes ou les cucurbiturils furent les premières versions des molécules avec une cavité complexante, présentant une complémentarité de taille et de forme avec l'espèce encapsulée. L'inconvénient principal de ces magnifiques molécules d'accueil réside dans leur construction. La plupart demandent des stratégies de synthèse hautement complexes donc coûteuses et nécessitent d'être reconsidérées parfois totalement pour chaque nouvel objet à encapsuler.

Une nouvelle approche pour réaliser ces capsules est de s'appuyer sur les concepts de la chimie constitutionnelle dynamique (voir encadré) et de l'auto-assemblage de deux (ou plus) briques moléculaires. D'autre part, la stabilité des assemblages dynamiques est certainement moindre par rapport à une cage formée uniquement de liaisons covalentes. Les avantages ne sont pas des moindres, le plus important étant l'extrême simplicité de synthèse puisque dans certains cas, la cage supramoléculaire peut être conçue simplement en mélangeant quelques produits commerciaux peu coûteux.

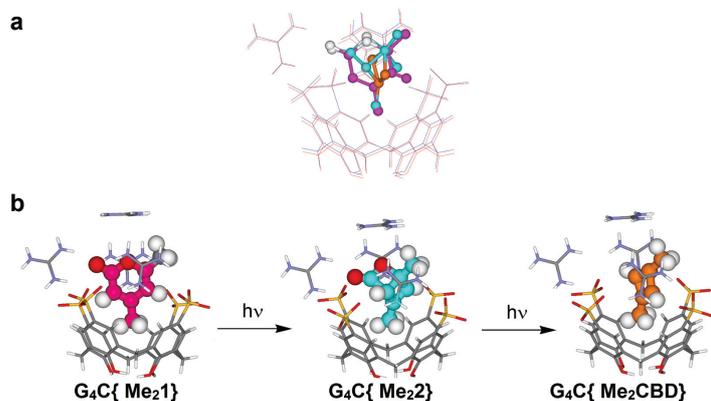


Figure 2 - Observation cristallographique de la voie de formation par photolyse du 1,3-diméthylcyclobutadiène à partir de la 4,6-diméthyl- α -pyrone : a) vues des structures de rayons X initiales (lignes rouges) et irradiées (lignes bleues), illustrant la stabilité de la matrice cristalline G4C, encapsulant les produits invités représentés superposés comme observés par les données expérimentales ; b) structures cristallines des complexes hôte-invité stabilisés sous confinement par la matrice hôte G4C de la 4,6-diméthyl- α -pyrone qui, par irradiation UV, se transforme progressivement en 4,6-diméthyl-Dewar- β -lactone et finalement en 1,3-diméthylcyclobutadiène.

La modularité et la flexibilité sont d'autres points forts de cette approche. Un atout majeur supplémentaire réside dans la possibilité de construire la cage autour de la molécule, en sa présence, sans modifier les attributs ni de cette dernière ni des composants de l'assemblage.

Tout naturellement, de nombreux autres exemples de cages supramoléculaires ont été développés par la suite, comme la « balle de tennis » de Julius Rebek (figure 1d) [6]. De même, Makoto Fujita est un contributeur incontournable de ce domaine avec le développement de cages métallo-supramoléculaires dès le début des années 1990 [7] et encore aujourd'hui avec ses architectures cristallines surnommées « éponges moléculaires » utilisées comme matrices pour la détermination de la structure moléculaire des composés non cristallins ou difficiles à cristalliser (figure 1e) [8]. Des cages inorganiques de plus en plus grandes et complexes ont vu le jour, comme le « citron bleu » et la « roue géante » d'Achim Müller, constitués de polyoxomolybdates [9]. Un motif qui a particulièrement attiré notre attention est l'association de dérivés anioniques organosulfonate avec le cation guanidinium liés entre eux par des liaisons hydrogène (liaisons-H). Le premier à avoir exploré de façon approfondie les structures à base d'organo-sulfonate/guanidinium est M.D. Ward dès la fin des années 1990 [10]. L'intérêt majeur pour ce motif vient de la robustesse des interactions non covalentes grâce à des liaisons-H fortes ainsi qu'à la complémentarité de celles-ci : six donneurs de liaisons-H du guanidinium pour six paires d'électrons portées par les trois oxygènes du groupement sulfonate. À cela s'ajoutent les interactions coulombiques entre les ions de charges opposées. Plusieurs études préliminaires basées sur le 1,5- ou le 2,6-naphthalène disulfonate n'ont pas permis de générer des cages.

Le sel de tétraguandinium calix[4]arène-sulfonate (G4C) s'est révélé être un système supramoléculaire très utile, capable non seulement d'encapsuler des molécules de solvant [11], mais aussi d'agir comme un flacon moléculaire pour la stabilisation des molécules instables [12-13]. Ce système a été utilisé pour la formation photochimique des espèces chimiques hautement instables comme la 4,6-diméthyl-Dewar- β -lactone et le 1,3-diméthylcyclobutadiène (CBD) qui sont suffisamment stables dans des conditions confinées à 175 K pour permettre une détermination de structure classique par diffraction des

rayons X (figure 2) [12]. Il est important de noter que pendant l'irradiation, la matrice stable du sulfonate de tétraguandinium-calixarène reste inchangée (figure 2a), alors que la structure confinée de la 4,6-diméthyl- α -pyrone a été modifiée durant la série successive d'irradiations. Compte tenu de la carte de densité électronique qui peut être connectée de manière raisonnable, nous pouvons soutenir que la structure cristalline n'est pas vraiment associée à un désordre local, mais avec les superpositions de la 4,6-diméthyl-Dewar- β -lactone et de la 1,3-diméthylcyclobutadiène présentant une similitude étonnante des longueurs de liaison et des angles tels que ceux prédits par la théorie (figure 2b) [13].

Étant donné ces exemples, un organosulfonate idéal pour construire une capsule supramoléculaire discrète devrait avoir au moins quatre groupes sulfonylés afin d'empêcher la formation de formes cristallines lamellaires ou empilées, tout en ayant une structure plane et rigide pour la stabilité conformationnelle. Le 1,3,5,8-pyrène-tétrasilfonate est le candidat idéal qui doit satisfaire toutes ces conditions, tout en étant peu coûteux, non toxique et disponible commercialement comme marqueur fluorescent pour les réservoirs d'eau. Le travail décrit ici se focalise sur un type de cage surnommé « boîte-pyrène » (BP) généré à partir d'anions 1,3,5,8-pyrène-tétrasilfonate (PTS⁴⁻) et des dérivés de cations guanidinium. Nous avons choisi la boîte-pyrène pour expliciter ce concept innovant de cages moléculaires dynamiques ou « adaptatives ».

Construction de la « boîte-pyrène »

À notre connaissance, la boîte-pyrène (figure 3) est le premier exemple de capsule supramoléculaire constituée simplement en mélangeant des réactifs bon marché et non toxiques dans le solvant le plus écologique et biologique possible qu'est l'eau.

Inspirée notamment par les assemblages guanidinium-organosulfonate combinant liaisons ioniques et réseaux de liaisons-H, une nouvelle cage de forme parallélépipédique a été conçue (figure 3a). Les liaisons ioniques sont formées entre les anions des groupements sulfonate décorant le composé aromatique pyrène et les cations des dérivés de guanidinium (figure 3b). Les quatre fonctions sulfonate du 1,3,5,8-pyrène-tétrasilfonate qui se trouvent aux quatre « coins » d'une paroi plane et rigide sont susceptibles de former des liaisons de part et d'autre du plan formé par le dérivé pyrène, et permettent surtout de créer des espaces discrets à l'inverse de composés ditopiques (deux pôles) comme le 2,6-naphthalène disulfonate qui s'auto-associe sans générer de cavités empilées vacantes [14]. La fonction guanidinium procure une charge positive tout en générant un triple réseau de liaisons-H dans un seul plan. Ces particularités confèrent de la multivalence sans rendre infinies les possibilités de connexion, ce qui serait contre-productif pour la cristallisation. La combinaison de ces deux molécules constitue un ensemble robuste, y compris dans l'eau puisque la présence de la cage peut être confirmée par analyse RMN en solution. À l'état solide, l'organisation en trois dimensions est obtenue grâce à la diffraction des rayons X sur monocristaux (figure 3c).

Piégeage de molécules comprimées, flexibles

L'utilisation de cette boîte-pyrène a permis de piéger des molécules constituées de longues chaînes alkyles (dix à douze atomes de carbone). De façon assez surprenante, l'ensemble

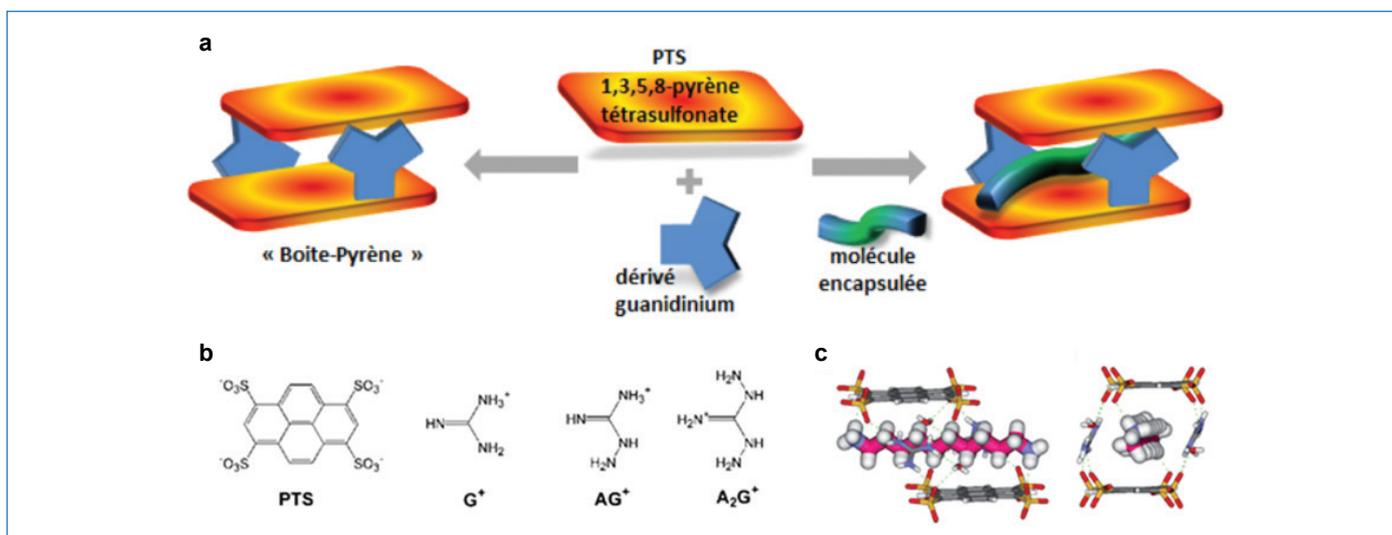


Figure 3 - a) Représentation schématique de la formation de la boîte-pyrène (BP) à partir de 1,3,5,8-pyrène-tétrasulfonate (PTS) et des cations de guanidinium. b) Structures chimiques des constituants des différentes BP. c) Vues de côté et de face de la structure cristallographique de la BP encapsulant une molécule de 1,10-diammonium-décane (cristallisation dans une solution aqueuse). Les liaisons-H sont indiquées par un trait vert pointillé.

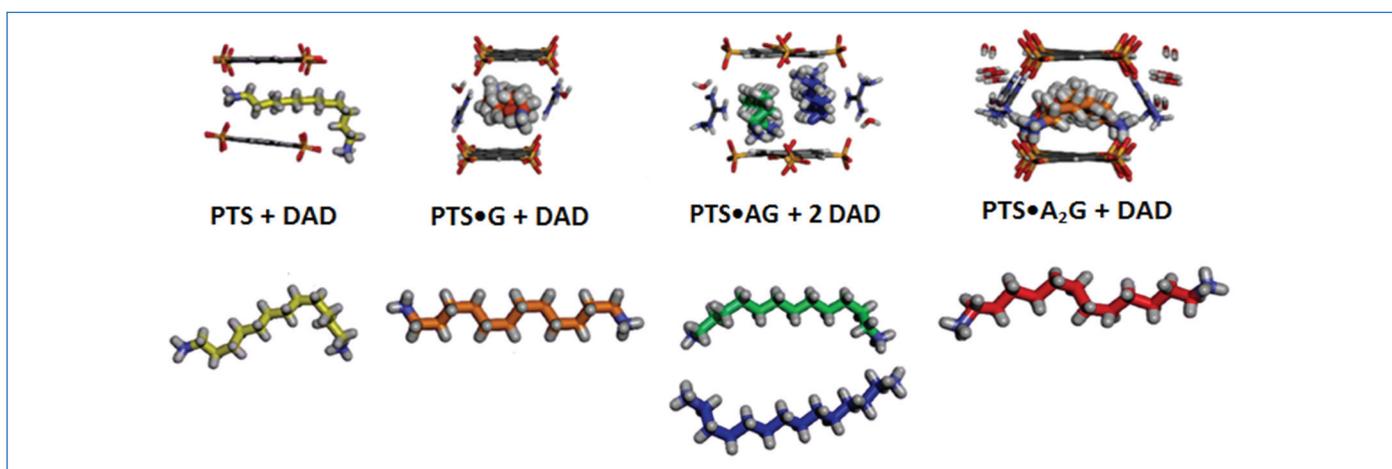


Figure 4 - Structures cristallines du composé 1,12-diammonium-dodécane (DAD) piégé dans différentes matrices de BP (sans G, avec G, AG et A₂G) et conformations correspondantes du DAD dans la cage (en dessous).

cristallise tout aussi bien, voire mieux que la boîte vide. Ceci permet de déterminer la conformation de chaque molécule, comment elles interagissent avec les autres molécules et comment ces groupes de molécules s'empilent en trois dimensions. Dans certains cas, il est difficile de savoir si la capsule se forme grâce à la molécule piégée ou si la capsule se forme, s'ouvre et se referme autour de la molécule. Dans le cas présent, il a été possible d'obtenir et de caractériser la capsule vide ; il n'y a donc pas de doute sur sa formation spontanée dans l'eau, même en l'absence des molécules invitées. C'est un avantage puisque cela signifie que la formation du complexe est assez peu liée à l'invité mais dépend surtout du gain énergétique (entropique et enthalpique) que le processus d'encapsulation va engendrer. Un autre avantage est l'aspect dynamique, car si la capsule se forme en premier, l'invité pourrait dans certains cas ne pas pouvoir entrer si les connections étaient irréversibles.

Le processus d'assemblage supramoléculaire est plutôt flexible, la structure pouvant intégrer des molécules d'eau dans son réseau de liaisons-H afin d'accueillir des invités plus grands ou utiliser différents dérivés de guanidinium asymétriques. Enfin, il convient de noter que tous les composants de la BP sont non toxiques et solubles dans l'eau, ce qui permet une synthèse très facile dans des conditions ambiantes.

Il est important de noter également que la BP a permis de piéger des composés qui cristallisent difficilement autrement (voir ci-après).

Adaptation et sélection de la boîte-pyrène

Comme il a été observé dans l'étude d'encapsulation de 1,12-diammonium-dodécane (DAD), en l'absence de cations guanidinium, la cage n'est pas vraiment bien délimitée, et les composés à encapsuler ne sont qu'à moitié inclus dans l'espace qui n'est pas assez englobant (figure 4) [15]. L'utilisation des dérivés du guanidinium bloque l'espace latéral de la cage et confine ainsi le composé DAD. La cage BP confère un environnement relativement restreint pour le composé DAD ; ainsi une seule molécule invitée est contenue dans la cage.

Lorsque la taille du dérivé guanidinium (amino-guanidinium, AG) augmente très légèrement, l'espace interne de la cage s'agrandit de façon significative et cette fois, deux molécules de composé DAD peuvent être accommodées au sein de l'enceinte formée. Le dérivé diamino-guanidinium (A₂G) présente une nouvelle particularité puisque le motif multi-aminé possède de nombreuses fonctions donneuses de liaisons-H et constitue ainsi des ponts entre plusieurs plateformes pyrène, de sorte que cette fois-ci, la boîte n'est plus discrète

mais infinie dans une direction. Le composé DAD prend alors ses aises et adopte une position atypique à cheval entre deux plateformes PTS. L'observation des conformations variables des chaînes d'alcane offre des perspectives intéressantes sur la compréhension de leurs comportements chimiques de manière dynamique lorsqu'en interaction dans un espace confiné, pertinents pour de nombreux processus biologiques. Les amines biogènes constituent une autre classe d'invités d'intérêt général. À notre connaissance, seuls quelques éléments structurels ont jusqu'à présent été rapportés sur l'élucidation du comportement des neurotransmetteurs, notamment leur assemblage, dans des conditions confinées [16] et la plupart des études sont basées sur des calculs de modélisation moléculaire. Notre étude a porté sur les amines biogènes simples mais avec des fonctions biologiques importantes : l'histamine (HIS), la dopamine (DOP) et la sérotonine (SER) (figure 5c), trois composés relativement difficiles à faire cristalliser. Grâce à leur encapsulation dans la boîte-pyrène, leur structure à l'état solide a pu être obtenue très facilement par diffraction des rayons X, et il a été observé qu'elles partagent des caractéristiques similaires mais qu'elles ne sont pas isomorphes [17]. Par exemple, trois cations de guanidinium pour chaque molécule invitée sont inclus dans le réseau de liaisons-H de chacune des structures et les invités ont la même orientation relative par rapport aux molécules PTS. Le nombre de molécules d'eau incluses dans la structure est cependant différent : deux dans la structure de l'histamine, six pour la dopamine et quatre pour la sérotonine. Le réseau de liaisons-H global de la BP s'adapte pour compenser le petit volume des invités. Un autre aspect très intéressant est la manière dont ces amines biogènes sont liées par liaisons-H à la cage BP. Dans aucun des trois cas, la molécule invitée n'est directement liée aux faces supérieures ou inférieures de la boîte. Seul dans le cas de PTSG{HIS}, les groupes ammonium de la fraction histamine se trouvent directement liés par liaison-H aux groupements sulfonate provenant de boîtes différentes. Dans les deux autres exemples, PTSG{DOP} et PTSG{SER}, DOP ou SER sont uniquement liées à l'hydrogène par des molécules d'eau, sans une seule liaison-H pour renforcer le processus d'encapsulation. Une conséquence directe de cela est le nombre inhabituellement élevé de molécules d'eau incluses dans la structure, qui assure les liaisons-H entre l'invité et l'hôte.

Modulation de la molécule piégée

Ayant accès à la structure tridimensionnelle par l'intermédiaire des mesures en diffraction de rayons X, il a été possible de comparer la conformation exacte à l'état solide de nombreux dérivés piégés dans la BP. Dans le cas de molécules flexibles, leur conformation peut être modulée suivant plusieurs critères. Si la molécule piégée est plus longue que l'espace interne de la boîte, un phénomène de compression peut avoir lieu, comme expliqué ci-après [18]. De même, si le volume de la boîte change, les composés encapsulés peuvent adopter diverses conformations, grâce à la modulation de l'espace interplanaire (pyrène). Étant donné la largeur du plan pyrène, les molécules vont même pouvoir s'associer par paire pour former des dimères à l'intérieur de la cage.

Les molécules de poly(éthylène glycol) (PEG) constituent d'autres composés d'intérêt biologique puisqu'elles sont largement utilisées dans les crèmes hydratantes et comme vecteurs de pénétration cutanée. Ces molécules présentent de nombreux groupements méthylène qui leur confèrent de

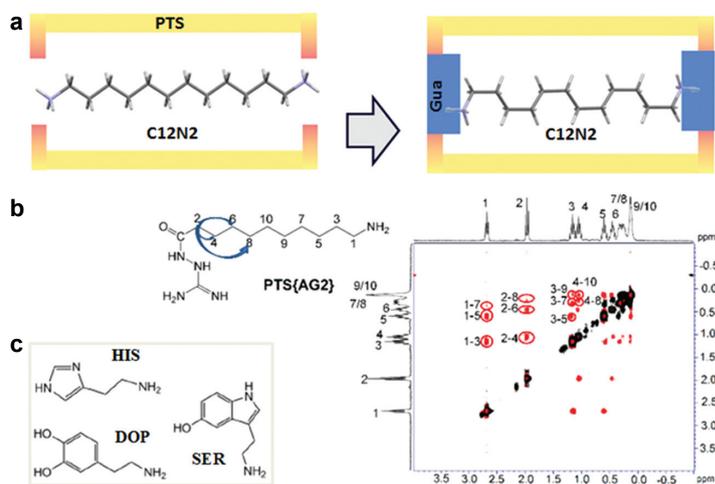


Figure 5 - a) Superposition des structures cristallines de C12N2 dans une conformation « zigzag » non compressée et une conformation « créneau » comprimée avec un schéma représentant le PTS et la BP, respectivement. b) Spectre $^1\text{H-RMN-2D}$ dans l'eau deutérée montrant les interactions intramoléculaires longues distances entre les atomes d'hydrogène de la molécule AG2 dans le complexe PTS{AG2}. c) Structures chimiques de trois amines biogènes : histamine (HIS), dopamine (DOP) et sérotonine (SER).

nombreux points communs avec les chaînes alkyles (longueur, conformation, empilement des chaînes). Mais à la différence des composés mentionnés jusqu'ici, les PEG possèdent des sites éther pouvant former des liaisons-H. La conformation de ces molécules en condition de confinement peut apporter des informations intéressantes. Des dérivés 1, ω -diammonio-oligo-(éthylène glycol) (OEG) ont été encapsulés à l'intérieur de cages BP et étudiés en solutions aqueuses et à l'état solide [19]. L'arrangement de certaines molécules OEG assez longues et confinées est dirigé par la formation de liaisons-H intramoléculaires, qui sont responsables du repliement de la molécule invitée : les ressorts plus longs sont serrés à l'intérieur de l'espace chimique fixe de l'hôte BP, dirigé par des interactions non covalentes à l'intérieur des cages. Il est assez surprenant de constater que la même cage est capable d'encapsuler à la fois des composés relativement polaires et d'autres plutôt apolaires.

Une autre étude a porté sur trois dérivés diamino-alkyle – 1,10-diammonium décane (C10N2), 1,11-diammonium undécane (C11N2), 1,12-diammonium dodécane (C12N2) – dont la seule différence est un méthylène ($-(\text{CH}_2)_{10}$, $-(\text{CH}_2)_{11}$, $-(\text{CH}_2)_{12}$) [20]. Alors que C10N2 adopte une conformation complètement étirée ou en « zigzag », C12N2 est complètement recroquevillé ou en « créneau » comme un ressort que l'on aurait compressé (figure 5a). Le composé C11N2 intermédiaire subit une compression partielle. La conformation créneau est loin d'être courante et il est surtout exceptionnel de l'observer de façon inéquivoque grâce aux rayons X sur une chaîne d'une telle longueur (14 atomes). La présence de liaisons tout aussi inhabituelles a été mise en évidence par plusieurs techniques. En effet, les interactions $-\text{CH}\cdots\text{HC}-$ sont régulièrement considérées comme répulsives ; or comme d'autres auteurs ont pu le prédire, une contribution attractive non négligeable a été mesurée pour la première fois entre des contacts dits dihydrogènes homopolaires, stabilisant la structure inédite en créneaux. La compression moléculaire de chaînes alkyles avait été supposée par d'autres études auparavant [6], mais n'avait jamais été mise en évidence par analyse cristallographique, qui constitue la méthode de choix pour de tels phénomènes. Dans cette étude, il est surprenant de constater que la BP auto-assemblée par des liaisons non covalentes maintient

une structure fixe ; on observe une très petite variation du volume alors que la longueur théorique du composé encapsulé varie de façon significative. Dans le cas des acides aminés comme dans celui des longues chaînes alkyles, il est possible de discriminer en solution les interactions entre différentes parties de la même chaîne, grâce au suivi des atomes d'hydrogène par résonance magnétique nucléaire [21] (figure 5b).

Des vaisseaux pour explorer la complexité

La chimie de l'encapsulation introduit une nouvelle vision étonnante pour l'exploration de l'espace chimique vers des systèmes avec une complexité fonctionnelle croissante. Cela se réfère directement à des applications spéciales (en médecine, galénique, dans les nanotechnologies), mais aura aussi une pertinence cruciale pour de nombreux scénarios chimiques, physiques et biologiques en raison de divers phénomènes qui peuvent être maintenant étudiés et déterminés. Les boîtes-pyrènes constituent des composantes incontournables si l'on veut tendre vers des systèmes construits par sélection naturelle, notamment capables de moduler leur fonction. Construire une cage autour d'une molécule pour la comprimer, l'isoler dans un mélange, la transporter... est un rêve de chimiste.

[1] Lehn J.-M., *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, Wiley, 1995.
 [2] Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P., *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed., Garland, 2002.
 [3] Pedersen C.J., Cyclic polyethers and their complexes with metal salts, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, p. 7017.
 [4] Lehn J.-M., Sauvage J.-P., Cryptates. XVI. [2]-cryptates. Stability and selectivity of alkali and alkaline-earth macrobicyclic complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, p. 6700.
 [5] Cram D.J., Cram J.M., *Container Molecules and Their Guests*, Royal Society of Chemistry, 1994.
 [6] Hof F., Palmer L.C., Rebek J., Synthesis and self-assembly of the "tennis ball" dimer and subsequent encapsulation of methane: an advanced organic chemistry laboratory experiment, *J. Chem. Educ.*, 2001, 78, p. 1519.
 [7] Harris K., Fujita D., Fujita M., Giant hollow M_nL_{2n} spherical complexes: structure, functionalisation and applications, *Chem. Commun.*, 2013, 49, p. 6703.
 [8] Inokuma Y. et al., X-ray analysis on the nanogram to microgram scale using porous complexes, *Nature*, 2013, 495, p. 461 ; Corrigendum: *Nature*, 2013, 501, p. 262.

[9] Müller A., Gouzerh P., From linking of metal-oxide building blocks in a dynamic library to giant clusters with unique properties and towards adaptive chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, 41, p. 7431.
 [10] Russell V.A., Ward M.D., Molecular crystals with dimensionally controlled hydrogen-bonded nanostructures, *Chem. Mater.*, 1996, 8, p. 1654.
 [11] Barboiu M. et al., Crystallization-driven multicomponent encapsulation of coulombically repulsive guests, *Cryst. Growth Des.*, 2015, 15, p. 3525.
 [12] Legrand Y.-M., van der Lee A., Barboiu M., Single-crystal X-ray structure of 1,3-dimethylcyclobutadiene by confinement in a crystalline matrix, *Science*, 2010, 329, p. 299.
 [13] Legrand Y.-M., Gilles A., Petit E., van der Lee A., Barboiu M., Unprecedented synthesis of 1,3-dimethyl-cyclobutadiene in solid state and aqueous solution, *Chem. Eur. J.*, 2011, 17, p. 10021.
 [14] Dumitrescu D. et al., Aminoguanidinium and diaminoguanidinium as adaptive cationic building blocks in guanidinium-organosulfonate crystalline superstructures, *Cryst. Growth Des.*, 2012, 12, p. 4258.
 [15] Dumitrescu D. et al., New "Pyrene Box" cages for adaptive guest conformations, *Org. Lett.*, 2015, 17, p. 2178.
 [16] Seyedi S.M. et al., Synthesis of new series of alpha-cyclodextrin esters as dopamine carrier molecule, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, 19, p. 4307.
 [17] Feng W.X. et al., "Pyrene Box" cages for the confinement of biogenic amines, *Chem. Eur. J.*, 2017, 23, p. 4037.
 [18] Dumitrescu D. et al., Progressive compression of 1,ω-diammonium-alkanes inside a rigid crystalline molecular cage, *Chem. Commun.*, 2014, 50, p. 14086.
 [19] Dumitrescu D.G. et al., Compression of 1,ω-diammonio-oligo(ethylene glycol) chains within the "Pyrene Box", *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, 22, p. 3282.
 [20] Dumitrescu D. et al., Adaptive binding and selection of compressed 1,ω-diammonium-alkanes via molecular encapsulation in water, *Chem. Sci.*, 2015, 6, p. 2079.
 [21] Feng W.-X. et al., Adaptive encapsulation of ω-amino acids and their guanidinium-amide congeners, *Org. Lett.*, 2016, 18, p. 5556.

Yves-Marie LEGRAND et **Arie VAN DER LEE** sont ingénieurs de recherche et **Mihail BARBOIU*** est directeur de recherche au CNRS à l'Institut Européen des Membranes (IEM, UMR 5635), Montpellier.

*mihail-dumitru.barboiu@umontpellier.fr

ENS

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE, DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Mis à disposition
CAPES et AGRÉGATION
aux épreuves orales

Site de ressources en **Chimie** pour les enseignants

Thèmes en lien avec les **PROGRAMMES D'ENSEIGNEMENT**

Contenu validé par des **CHERCHEURS**

Articles, Vidéos, Diaporamas

AGENDA, ACTUALITÉS

événements, conférences, parutions scientifiques...

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>