

## Les molécules enchevêtrées photoactives, le futur des machines moléculaires

**Résumé** Les molécules enchevêtrées dynamiques et les architectures mécaniquement verrouillées ont inspiré toute une génération de chimistes. Au-delà de leur côté esthétique, certaines d'entre elles agissent comme des machines nanoscopiques et un éventail d'approches a été décrit pour tirer profit des propriétés des sous-unités moléculaires, incluant des variantes photoactives. Dans cet article sont considérés plusieurs processus photo-induits au sein de ces architectures multicomposants bien définies en se focalisant principalement sur des exemples récents des laboratoires bordelais. Les interconversions photochimiques (ex. rotaxane-caténane) ainsi que le transfert d'électron photo-induit et le transfert d'énergie électronique sont décrits.

**Mots-clés** Photochimie, transfert d'énergie électronique, rotaxane, pseudorotaxane, caténane, liaisons hydrogène.

**Abstract** Photoactive interpenetrating molecules: the future of molecular machines

Dynamic interpenetrating molecules and mechanically-interlocked structures have inspired chemists in recent times. Beyond their aesthetically-pleasing aspect, certain variants have been lauded as potential nanoscopic machines and devices and a diversity of approaches to take advantage of molecular subunit properties have been adopted, including photoactivated variants. Several photoinduced processes within these well-defined multicomponent architectures are considered here, exemplified by examples from Bordeaux laboratories. Photochemical interconversion (e.g. rotaxane-to-catenane) as well as fast photoinduced electron transfer and electronic energy transfer are presented.

**Keywords** Photochemistry, electronic energy transfer, rotaxane, pseudorotaxane, catenane, hydrogen bonds.

### Des molécules inspirées du vivant

Les caténanes (molécules type « anneaux entrelacés ») et les rotaxanes (molécules type « anneau sur fil ») représentent deux classes majeures de molécules enchevêtrées (*figure 1a-b*). Un troisième type de structure dans cette famille regroupe les pseudorotaxanes, analogues aux rotaxanes mais comprenant un macrocycle non mécaniquement verrouillé (*figure 1c*). Ces types de structure ont été observés dans les systèmes biologiques (ex. l'ADN) et des variantes multi-états constituent les pierres angulaires dans la conception d'interrupteurs et de machines nanométriques artificiels futurs [1]. En fonction de leurs structures, ces systèmes induisent des processus particuliers sous l'effet de divers stimuli, comme par exemple le mouvement de sous-unités, le transfert d'énergie ou le transfert d'électron photo-induit.

De nos jours, un effort considérable est fait pour étendre la gamme de composants moléculaires fonctionnels présents dans la boîte à outils utilisée pour la construction de rotaxanes et de caténanes. Dans ce but, nos principales contributions décrites ci-après sont d'une part l'élaboration d'architectures supramoléculaires basées sur de nouveaux motifs permettant d'élargir le nombre et la nature des composants auto-assemblant adaptés au développement de molécules entrelacées, et d'autre part l'étude et l'implémentation de propriétés photo-activables, en termes de conversion topologique et de fonctionnalité à l'échelle de la molécule.

### Rotaxanes formés à l'aide d'un gabarit barbiturique

Bien que la synthèse des rotaxanes ait constitué un défi majeur en synthèse organique pendant plusieurs années, de nos jours plusieurs stratégies ont été développées afin d'assurer la capture covalente des molécules entrelacées avec des

rendements acceptables [1]. Typiquement, dans la synthèse d'un rotaxane, une interaction supramoléculaire (ou la coordination d'un ion métallique) permet de former un assemblage supramoléculaire de type pseudorotaxane, par exemple un macrocycle qui accueille un fil moléculaire interpénétrant en s'appuyant sur les interactions tels les liaisons hydrogène, l'effet hydrophobe, les interactions donneur-accepteur d'électron... Par la suite, cette structure dynamique peut être verrouillée mécaniquement en introduisant des groupements terminaux encombrants (« bouchons ») *via* une réaction covalente, transformant ainsi un pseudorotaxane en rotaxane.

À la chimiothèque relativement étroite des motifs décrits pour la formation d'un [2]rotaxane, nous avons ajouté l'utilisation d'un barbiturique comme gabarit (« template ») pour l'assemblage [2]. Un récepteur cyclique **1** (*figure 2a*), dérivé d'un récepteur synthétique versatile introduit par Hamilton pour complexer des petites molécules [3], et un barbiturique comportant de courts bras fonctionnalisables forment spontanément un assemblage dynamique en utilisant six liaisons hydrogène complémentaires, avec une constante d'association élevée ( $K_{ass} = 25,000 \text{ M}^{-1}$  dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Comme montré dans la *figure 2a*, la structure formée « hôte-invité » entre ce barbiturique (barbital **2**) et le récepteur cyclique de type Hamilton, le complexe d'inclusion étant représenté par la notation **2**⊂**1**, est telle que les substituants du carbone  $\text{sp}^3$  en position 5 du barbiturique sont orthogonaux au plan du récepteur. Il a donc été anticipé qu'un pseudorotaxane puisse être obtenu en combinant un fil moléculaire approprié avec cet anneau. Sachant que ces deux unités sont accessibles en deux étapes de synthèse à partir de produits commerciaux, ceci constitue un nouvel exemple de motif pouvant être utilisé dans la construction de molécules entrelacées.

Le [2]rotaxane (**3**⊂**1**, *figure 2b*) a été obtenu (rdt = 20 %) en mettant à profit une réaction de Huisgen, c'est-à-dire la

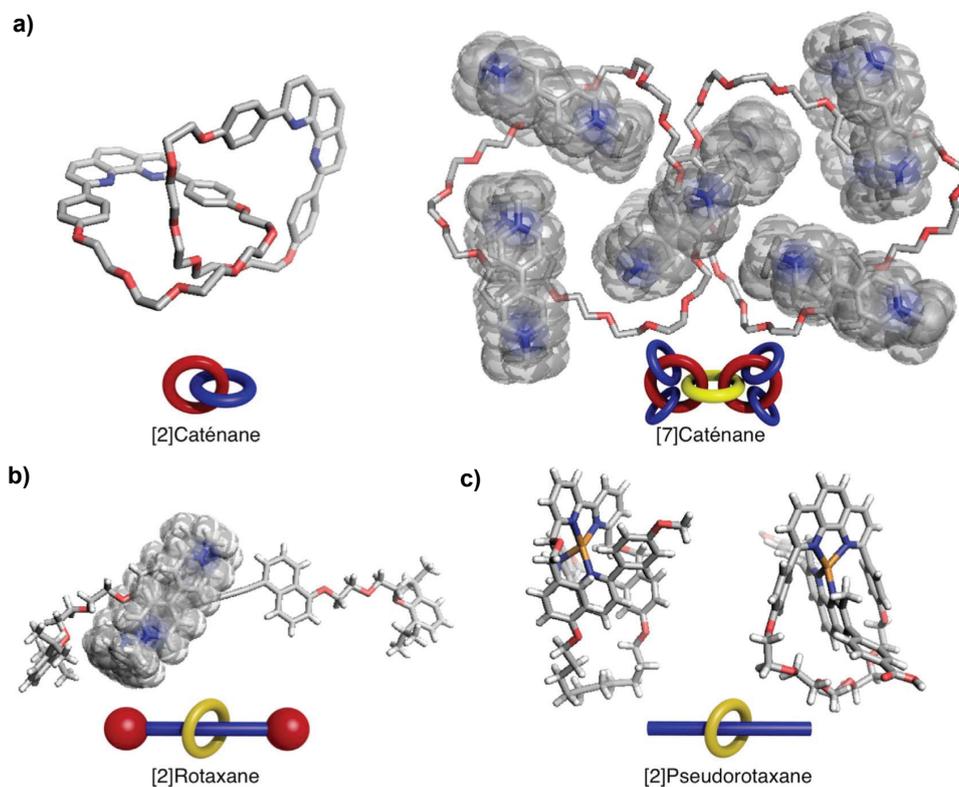


Figure 1 - Exemples d'architectures basées sur des molécules entrelacées : a) [2]- et [7]caténane [1b], b) [2]rotaxane [1d], c) pseudorotaxane [1e-f].

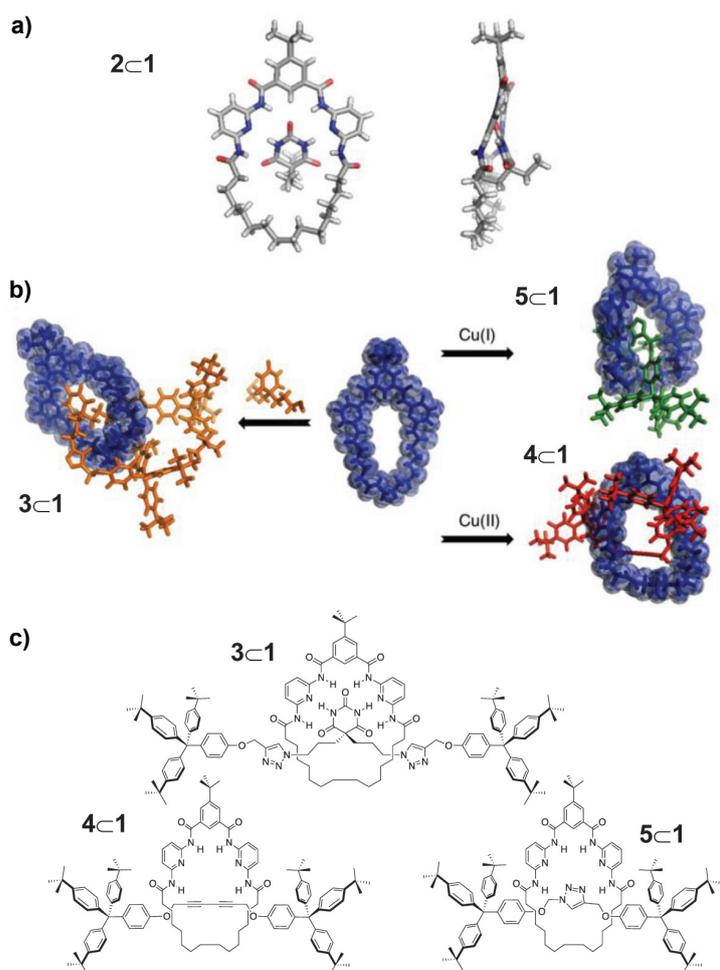


Figure 2 - a) Structure RX montrant un complexe moléculaire 1:1 formé *via* six liaisons hydrogène spécifiques entre un macrocycle et le barbitural. b) Rotaxane formé en utilisant un barbiturique doté des groupements réactifs en tant que gabarit (gauche) et synthèse des [2]rotaxanes par effet template en utilisant des réactions de type Glaser (4<math>\subset</math>1) et Huisgen (5<math>\subset</math>1) (droite). c) Formules structurales des rotaxanes 3<math>\subset</math>1, 4<math>\subset</math>1 et 5<math>\subset</math>1.

cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne terminal et un azoture catalysée par le cuivre(I) entre les sous-unités encombrantes dotées d'un groupement alcyne et le pseudorotaxane doté de deux azotures. Également, une réaction de Glaser, un homocouplage d'alcynes catalysé par le Cu(II) (4<math>\subset</math>1, figure 2b), en absence de barbiturique, a offert une autre méthode pour la formation d'un rotaxane (rdt = 10 %) [4]. Dans ce cas, le métal joue le double rôle de gabarit et de catalyseur (approche dite « active template synthesis »). C'est également le cas dans une réaction de type click (5<math>\subset</math>1, figure 2b, droite).

### Changements topologiques photo-induits des rotaxanes

Ayant établi que la combinaison d'un barbiturique et d'un récepteur de type Hamilton approprié induit le niveau de structuration nécessaire pour le piégeage covalente de molécules entrelacées, nous avons développé un système supramoléculaire où la formation d'une telle structure peut être effectuée grâce à la lumière (figure 3) [5]. Le [2]rotaxane (figure 3, droite) a été obtenu en irradiant un récepteur acyclique de type Hamilton (6) en présence du fil moléculaire 3. En effet, les groupements anthracène sont connus pour participer à une réaction de photodimérisation de type [4<math>\pi</math>+4<math>\pi</math>] [6], et le récepteur 6 participe donc à la formation d'un [2]rotaxane en se localisant sur le fil à l'aide de liaisons hydrogène puis en induisant un photoprocessus avec un rendement quantique ( $\Phi_r$ ) de photocyclomérisation [4<math>\pi</math>+4<math>\pi</math>] égal à 0,06 (rdt isolé = 60 %). Ceci représente un exemple original de photoassemblage de rotaxane à partir de composants acycliques, et donc une nouvelle voie pour la formation de rotaxane par « photocliping » d'un récepteur synthétique sur un fil moléculaire préalablement développé. Une étude de ce système prototype a montré la réversibilité du processus, qui présente néanmoins une fatigabilité importante (30 % après quatre cycles).

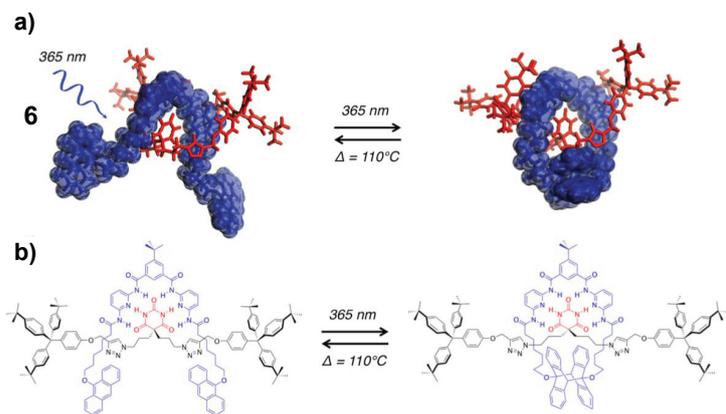


Figure 3 - a) Représentation de la photocapture réversible d'un [2]rotaxane à partir de sous-unités moléculaires acycliques. b) Formules structurales des molécules utilisées.

Les exemples d'interconversion topologique d'un rotaxane vers un caténane sont rares et ceux basés sur l'utilisation de la lumière sont inconnus. La lumière peut être considérée comme le stimulus le moins invasif pour effectuer un tel changement, ne nécessitant ni l'ajout d'électrodes, ni d'espèces chimiques supplémentaires. Afin de réaliser une étape de photocaténation et donc une conversion topologique, accompagnée par une commutation de fluorescence, la photodimérisation  $[4\pi+4\pi]$  d'antracène a de nouveau été utilisée [7]. Cette réaction donne des rendements élevés, une réversibilité sous certaines conditions, et elle est compatible avec des motifs de reconnaissance supramoléculaire divers. Un [2]rotaxane a ainsi été synthétisé dans lequel le composant fil moléculaire, entouré par un macrocycle dibenzo-24-couronne-8, comporte un groupement dibenzylammonium central et des « bouchons » terminaux de type 9-alkoxyanthracène. Cette molécule (7) participe à une réaction de photocaténation efficace, donnant l'interconversion topologique envisagée. Lorsque deux photoproduits sont formés, l'instabilité de la forme tête-tête (« HH »), qui revient rapidement à sa forme initiale au contraire de la forme tête-bêche (« HT »), résulte en un fort enrichissement de ce dernier photoproduit.

Le [2]rotaxane cible ( $7.PF_6$ ), ainsi que les deux produits de photocaténation attendus résultant d'une interconversion topologique efficace, sont présentés dans la figure 4. La cyclo-réversion a été effectuée en irradiant la solution à 280 nm (conversion > 90 %), de nombreux cycles pouvant être réalisés (figure 4b). L'actinométrie chimique a permis d'établir le rendement quantique de ce processus, qui est indépendant de la concentration (0,14) et similaire au fil moléculaire libre (0,15), montrant ainsi que l'anneau n'empêche pas la photoréaction. Cette étude montre une conversion de topologie [2]rotaxane-[2]caténane bidirectionnelle induite par la lumière.

Le transfert d'informations dans le monde biologique repose sur l'envoi et la transduction de signaux chimiques, notamment les ions et molécules de petite taille, par exemple dans la transmission synaptique, le système endocrinien, les contractions musculaires ou bien dans la vision. Cependant, les systèmes moléculaires artificiels cherchant à utiliser le transfert chimique entre molécules sont rares et sont typiquement basés sur le transfert d'ions métalliques ou de protons. La figure 5 présente un système moléculaire prototype où un messager photoguidé (2, rouge) gouverne le comportement d'une machine moléculaire distante (8) [8]. Plus précisément, l'amplitude et la vitesse de mouvement de l'anneau (vert) sur l'axe (noir) d'un rotaxane sont régulées par le biais d'un effecteur (transducteur) chimique photolibéré qui peut complexer

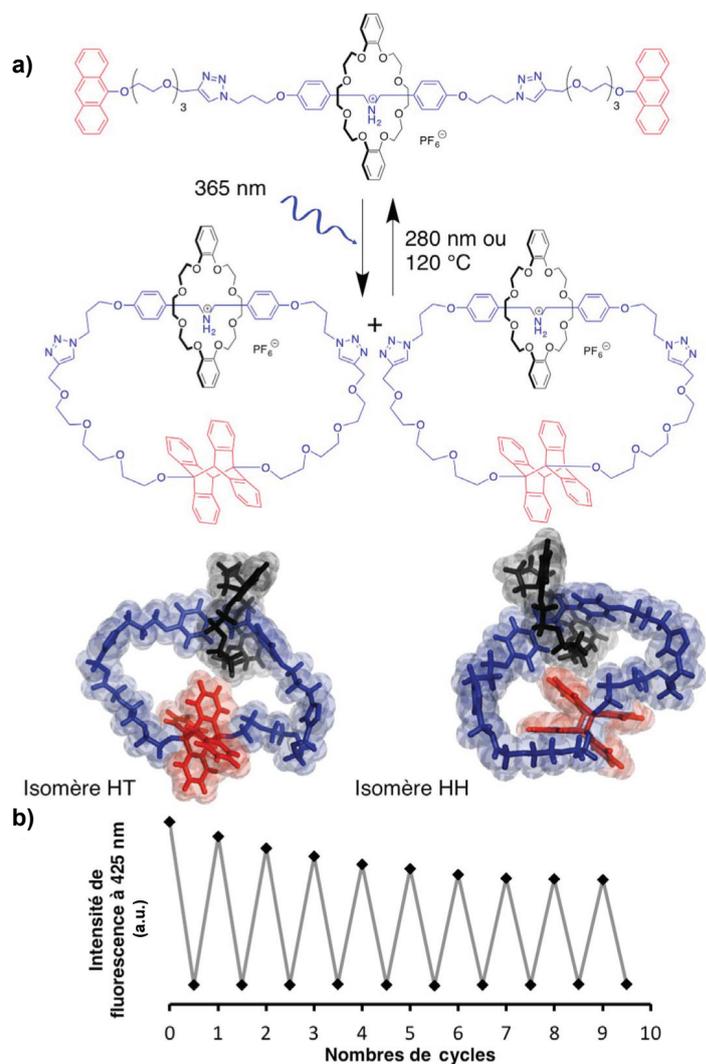


Figure 4 - a) Structure du [2]rotaxane cible ( $7.PF_6$ ) et des deux photoproduits possibles (HT et HH) formés (modélisation PM6) via une photocycloaddition de type  $[4\pi+4\pi]$  des groupements 9-alkoxyanthracène terminaux. b) Interconversion de topologies moléculaires suivie par fluorescence (9,5 cycles).

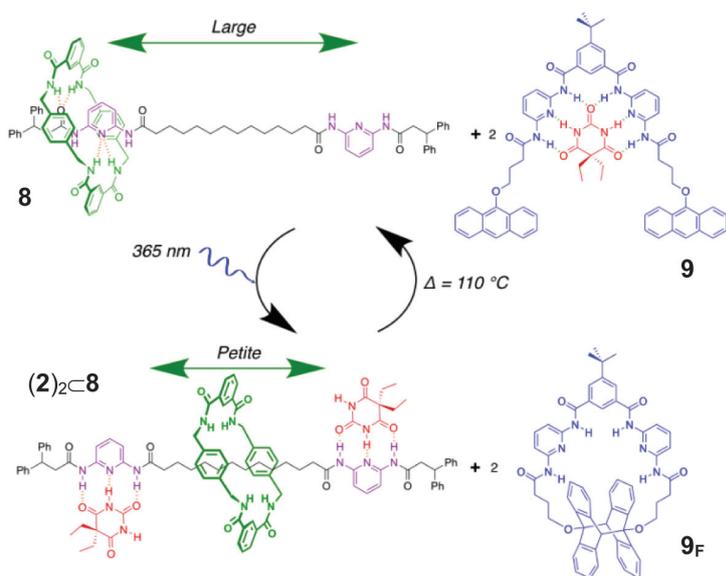


Figure 5 - Photolibération d'un messager chimique pour guider un [2]rotaxane distant.

le fil, modifiant ainsi le trajet de l'anneau. Pour réaliser un tel système, nous avons combiné un rotaxane (8) avec un récepteur photoréglable connu (9) présentant une grande affinité pour l'effecteur, et qui est structurellement similaire à celui

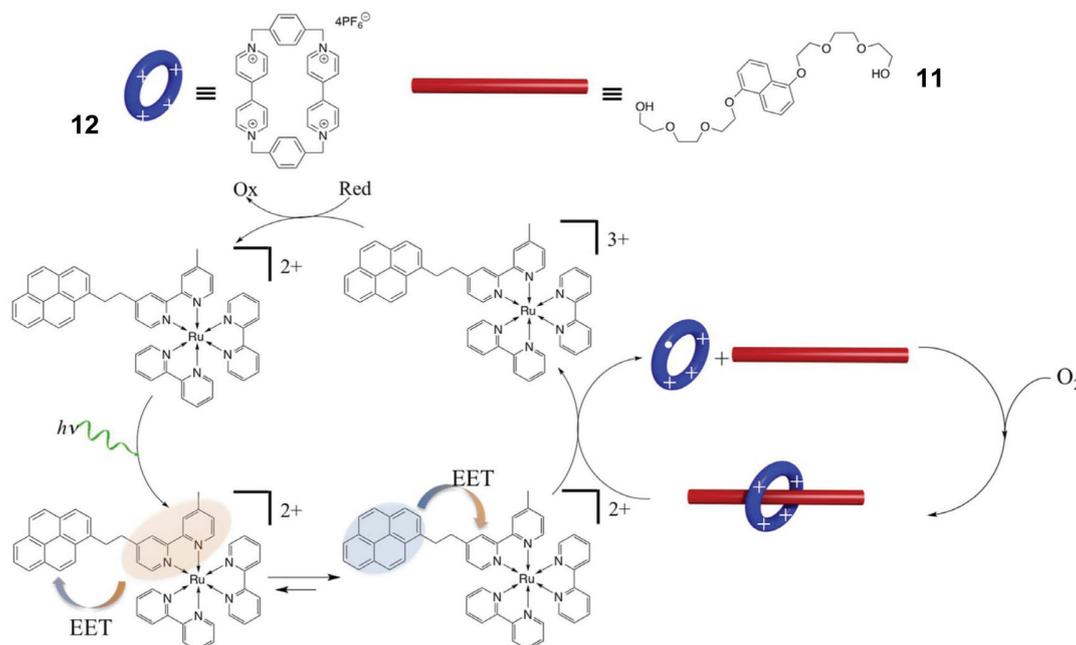


Figure 6 - Un piston moléculaire photoguidé **11**↔**12** par le transfert d'électron photo-induit couplé avec le transfert d'énergie électronique réversible.

de la figure 3. Par contre, ses bras plus courts assurent que suite à une photodimérisation, la petite cavité du macrocycle formé ne puisse pas accueillir un barbiturique. Elle libère donc le messager barbiturique qui peut ainsi communiquer avec le rotaxane.

L'état de ce système photoactif a été caractérisé par RMN dynamique permettant, par des mesures des constantes de diffusion et d'échange, d'identifier des espèces libres et complexées et de déterminer la dynamique du système. La fluorescence et la spectrophotométrie ont également permis la visualisation de l'état du récepteur, grâce à la disparition de la fluorescence caractéristique de l'anthracène une fois dimérisé. Ces analyses révèlent qu'en plus de diminuer l'amplitude du mouvement de l'anneau, la vitesse de translation du macrocycle est accélérée trois fois (de 4 900 à 14 000 s<sup>-1</sup> à 223 K) une fois l'effecteur complexé aux sites diamidopyridine du rotaxane.

En ouvrant la forme fermée de **9** (i.e. **9f**), soit thermiquement soit en irradiant ( $\lambda = 280$  nm), l'effecteur revient préférentiellement dans le récepteur ; le système pourrait ainsi être remis à zéro pour une opération multi-cycle.

### Les pseudorotaxanes, une ingénierie moléculaire guidée par la lumière

Le transfert d'énergie dans des systèmes multi-composants (multichromophoriques) est l'objet de recherches intensives, en partie du fait de la possibilité de mimer les processus fondamentaux intervenant dans des systèmes photosynthétiques naturels. Cependant, la plupart des exemples se focalisent sur le transfert d'énergie unidirectionnel qui suit un gradient d'énergie, et peu de travaux publiés considèrent le transfert d'énergie électronique réversible (« reversible electronic energy transfer », REET) qui peut avoir lieu entre deux chromophores différents à condition que certains paramètres énergétiques et cinétiques soient respectés. Ce processus de REET peut induire de nouvelles propriétés photophysiques utiles en changeant la durée de vie et la nature de l'état excité [9]. Une approche d'ingénierie moléculaire permet d'optimiser les cinétiques d'échange et la distribution d'énergie entre les états excités des deux unités.

Le couple de chromophores Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (bpy = 2,2'-bipyridyl) et pyrène permet ce processus REET, car leurs états excités (de type <sup>3</sup>MLCT et <sup>3</sup>( $\pi$ - $\pi^*$ ), où MLCT = « metal-to-ligand charge transfer »/transfert de charge du métal au ligand) sont quasi-isoénergétiques ( $\Delta E = \text{ca. } 150 \text{ cm}^{-1}$ ) et donc thermiquement accessibles de l'un à l'autre. À cela s'ajoute une désexcitation intrinsèquement lente qui rend le transfert d'énergie entre chromophores relativement rapide et donc efficace. Une molécule bichromophore intégrant des chromophores de type Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> et pyrène (**10**, figure 6) produit, grâce au processus REET, un photosensibilisateur facilitant le transfert d'électron et ayant une plus longue durée de vie de l'état excité, ce qui est idéal pour les processus bimoléculaires limités par la diffusion. La figure 6 montre un pseudorotaxane/piston moléculaire classique (**11**↔**12**) où un mouvement moléculaire, i.e. l'assemblage/désassemblage, est guidé par la lumière.

En effet, l'intégrité structurale du pseudorotaxane repose sur l'interaction entre le cyclophane pauvre en électrons et le fil doté d'une unité riche en électrons, de telle sorte qu'un transfert d'électron photo-induit par un photosensibilisateur déstabilise l'ensemble, provoquant le désassemblage. Par rapport à la molécule mère Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, une augmentation de 300 % du désassemblage photo-induit est observée, en accord avec la combinaison inédite de deux processus photophysiques – le transfert d'électron photo-induit et le transfert d'énergie électronique réversible –, servant ainsi à guider le piston moléculaire [10]. Par la suite, l'introduction de dioxygène permet le réassemblage des composants.

En analogie avec la nomenclature des rotaxanes qui considère une rotule sur un axe, un « foldaxane » est constitué d'un foldamère sur un axe moléculaire. Un foldamère peut être défini comme un polymère/oligomère supramoléculaire ayant une forte tendance à adopter une conformation compacte bien définie, comme pour une hélice.

Un foldaxane photoactif où une double hélice entoure un fil moléculaire est illustré figure 7 [11]. Du fait de la différence significative de comportement à l'état excité du fil libre (**13**) ou complexé (**13**↔(**14**)<sub>2</sub>), l'enfilement dans la double hélice vide et l'assemblage du foldaxane sont suivis en temps réel

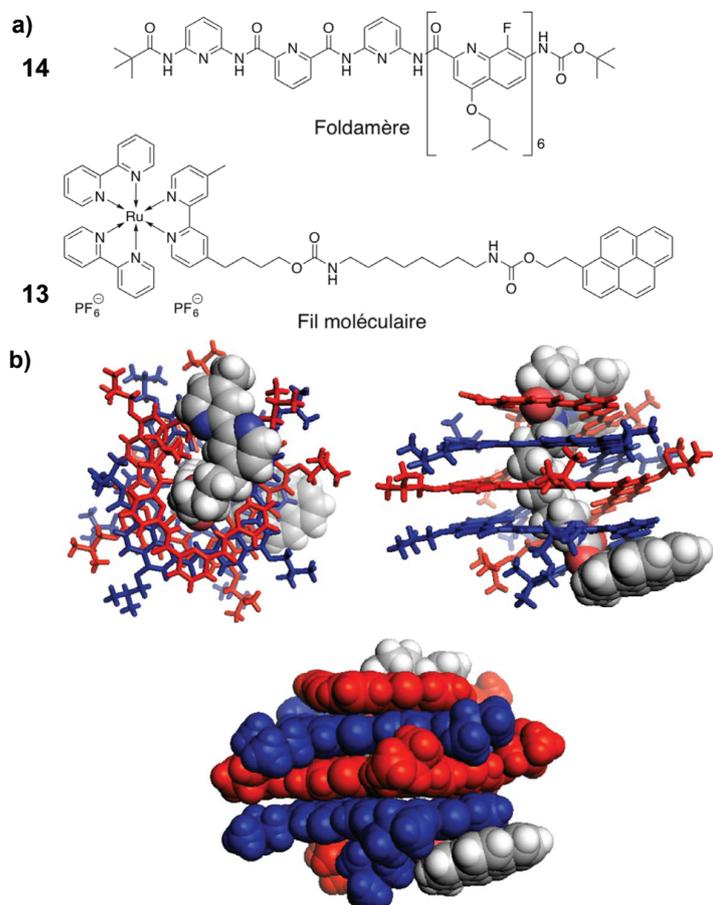


Figure 7 - a) Formules structurales d'un assemblage de type foldaxane comprenant une double hélice sur un ligand/fil moléculaire. b) Structure cristallographique du foldaxane **13**-(**14**)<sub>2</sub>.

par des mesures de durée de vie, et ce grâce à l'observation du processus de transfert d'énergie électronique réversible. En considérant le déclin de luminescence du centre métallique en l'absence de l'hélice, on constate deux déclins distincts : un de quelques nanosecondes et un second de quelques microsecondes. Le premier déclin est associé à la répartition d'énergie entre deux états excités (localisés sur le pyrène et le centre métallique) suite à l'absorption d'un photon. Le deuxième déclin est prolongé par rapport à celui de Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> du fait du transfert d'énergie réversible entre les deux chromophores (les cinétiques pourraient être décrites comme la moyenne pondérée des paramètres de désexcitation des deux chromophores en fonction de la distribution d'énergie à l'état excité entre eux). La présence de ces deux déclins montre donc que les deux extrémités s'approchent et interagissent quand la molécule est photoexcitée.

En se complexant avec l'hélice, les extrémités s'éloignent, le processus de transfert d'énergie Dexter interchromophore de faible portée n'est plus efficace et la durée de vie typique du Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> est donc obtenue. *A priori*, cette stratégie a le potentiel d'être généralisable pour étudier, par exemple, le repliement de polypeptides/protéines. En étant plus sensible aux variations de distances, elle offre une alternative aux méthodes classiques de mesures de distances nanométriques telles que les mesures de FRET (« Förster resonance energy transfer »).

## Demain, réguler des fonctions cellulaires

Les molécules interpénétrées représentent aujourd'hui un domaine de recherche riche et varié avec une gamme

d'exemples allant des molécules de petites tailles jusqu'aux macromolécules qui pourraient répondre à diverses stimulations chimiques, électrochimiques et photoniques. En plus des applications en électronique moléculaire, telles que les mémoires moléculaires tirant profit de la nature bistable de certaines variantes nanoscopiques, l'interaction avec des biomacromolécules est également envisageable. Pour ce type de système, notre capacité à les « interroger » avec la lumière visible, ou de préférence par le proche IR, jouera sans doute un rôle important pour réguler, par exemple, certaines fonctions cellulaires.

Les auteurs remercient l'ANR (projets PETIMIT & FOSET) et le MENRT (bourse de thèse d'Arnaud Tron) pour leur aide financière, leurs collaborateurs dans ces travaux – J. Berna (Univ. Murcia, Espagne), J.H.R. Tucker (Univ. Birmingham, R.-U.), I. Huc, Y. Ferrand, S. Denisov et G. Jonusauskas (CNRS) –, ainsi que les anciens et actuels membres du groupe.

[1] a) *From Non-Covalent Assemblies to Molecular Machines*, J.-P. Sauvage, P. Gaspard (eds), Wiley-VCH, **2010**; b) Bruns C.J., Stoddart J.-F., *The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines*, Wiley-VCH, **2016**; c) 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*, p. 2592; d) Yoon I., Miljanic O.S., Benitez D., Khan S.I., Stoddart J.F., An interdigitated functionally rigid [2]rotaxane, *Chem. Commun.*, **2008**, *38*, p. 4561; e) Coskun A., Hmadeh M., Barin G., Gändare F., Li Q., Choi E., Strutt N.L., Cordes D.B., Slawin A.M.Z., Stoddart J.F., Sauvage J.-P., Yaghi O.M., Metal-organic frameworks incorporating copper-complexed rotaxanes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 2160; f) Campbell C.J., Leigh D.A., Vitorica-Yrezabal I.J., Woltering S.L., A simple and highly effective ligand system for the copper(I) mediated assembly of rotaxanes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 13771.

[2] Tron A., Thornton P., Rocher M., Jacquot de Rouville H.-P., Desvergne J.-P., Kauffmann B., Buffeteau T., Cavagnat D., Tucker J.H.R., McClenaghan N.D., Formation of a hydrogen-bonded barbiturate [2]-rotaxane, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, p. 1358.

[3] Tron A., Rocher M., Thornton P.J., Tucker J.H.R., McClenaghan N.D., Supramolecular architectures incorporating hydrogen-bonding barbiturate receptors, *Asian J. Org. Chem.*, Special issue Molecular devices and machines, **2015**, *4*, p. 192.

[4] Tron A., Thornton P., Kauffmann B., Tucker J.H.R., McClenaghan N.D., [2]Rotaxanes comprising a macrocyclic Hamilton receptor obtained using active template synthesis: synthesis and guest complexation, *Supramol. Chem.*, **2016**, *28*, p. 733.

[5] Tron A., Thornton P.J., Lincheneau C., Desvergne J.-P., Spencer N., Tucker J.H.R., McClenaghan N.D., Reversible photocapture of a [2]rotaxane harnessing a barbiturate template, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, p. 988.

[6] Bouas-Laurent H., Castellan A., Desvergne J.-P., Lapoyade R., Photodimerization of anthracenes in fluid solution: structural aspects, *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, *29*, p. 43.

[7] Tron A., Jacquot de Rouville H.-P., Ducrot A., Tucker J.H.R., Baroncini M., Credi A., McClenaghan N.D., Photodriven [2]rotaxane-[2]catenane interconversion, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, p. 2810.

[8] Tron A., Pianet I., Martinez-Cuevas A., Tucker J.H.R., Pisciotanni L., Alajarín M., Berná J., McClenaghan N.D., Remote photoregulated ring gliding in a [2]rotaxane via a molecular effector, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, p. 154.

[9] Denisov S., Yu S., Jonusauskas G., Pozzo J.-L., McClenaghan N.D., Harnessing reversible electronic energy transfer: from molecular dyads to molecular machines, *ChemPhysChem*, **2016**, *17*, p. 1794.

[10] Scarpantonio L., Tron A., Destribats C., Godard P., McClenaghan N.D., Concatenation of reversible electronic energy transfer and photoinduced electron transfer to control a molecular piston, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 3981.

[11] Denisov S.A., Gan Q., Wang X., Scarpantonio L., Ferrand Y., Kauffmann B., Jonusauskas G., Huc I., McClenaghan N.D., Electronic energy transfer modulation in a dynamic foldaxane: proof-of-principle of a lifetime-based conformation probe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, p. 1328.

**Arnaud TRON\***,  
postdoctorant à l'Université de Cambridge (Royaume-Uni),  
Department of Chemistry.

**Nathan D. McCLENAGHAN\*\***,  
directeur de recherche au CNRS à l'Institut des Sciences  
Moléculaires, Université Bordeaux/CNRS, Talence.

\* tron.arnaud@gmail.com

\*\* nathan.mcclenaghan@u-bordeaux.fr