

Les [2.2]paracyclophanes : de nouvelles dimensions à explorer

Résumé Les [2.2]paracyclophanes fascinent depuis longtemps la communauté scientifique de par leur géométrie originale et leurs propriétés électroniques particulières. Cet article décrit différentes méthodes permettant de fonctionnaliser sélectivement ces objets moléculaires originaux, de contrôler leur chiralité planaire et de moduler leur comportement photophysique. La polyvalence de ces composés tridimensionnels dans différents domaines de recherche, allant de la chimie des luminophores organiques et organométalliques jusqu'à la photocatalyse et la biochimie, est également illustrée.

Mots-clés Chiralité planaire, luminophores organiques, complexes de lanthanides, photocatalyseurs organiques, ligands d'ARN.

Abstract [2.2]paracyclophanes: exploring new dimensions
[2.2]paracyclophanes attracted considerable attention in recent years due to their original geometry as well as their unusual electronic properties. This article describes different methods to selectively functionalize these original molecular objects, control their planar chirality and tune their photophysical behaviours. The versatility of these three-dimensional compounds in different research fields, ranging from luminophores chemistry to photocatalysis and biochemistry, is finally highlighted.

Keywords Planar chirality, organic luminophores, lanthanide complexes, organophotocatalysts, RNA ligands and binders.

Une architecture moléculaire unique

Le [2.2]paracyclophane (pCp) est le plus petit membre de la famille des [n.n]cyclophanes. Découverte par hasard, cette molécule originale a été isolée pour la première fois en 1949 par Brown et Farthing comme sous-produit lors de la réaction de pyrolyse en phase gazeuse du *para*-xylène [1] (figure 1).

L'étude de cristaux par diffraction des rayons X a révélé que le pCp est constitué de deux anneaux benzéniques (« decks ») empilés de manière co-faciale l'un par rapport à l'autre et reliés entre eux par deux ponts éthylène en position *para*. À cause de cette géométrie particulière, les deux « decks » du pCp adoptent une conformation déformée inhabituelle de type « bateau » [2] (figure 1). En effet, les atomes de carbone en tête de pont se retrouvent hors du plan défini par les autres atomes de carbone trigonaux. Par conséquent, la distance entre les atomes de carbone portant les ponts éthylène (2,78 Å) est plus courte que la distance inter-annulaire du pCp (3,09 Å).

La géométrie du [2.2]paracyclophane a longtemps été débattue. Pendant de nombreuses années, on a supposé que le pCp présentait une conformation totalement éclipsée avec une symétrie moléculaire D_{2h} . Cependant, des études expérimentales et théoriques plus récentes suggèrent qu'à très basse température le pCp puisse adopter une conformation décalée de symétrie D_2 , avec un angle de torsion entre 6 et 9°. Ainsi, le pCp de symétrie D_{2h} est maintenant considéré comme un état intermédiaire entre les deux conformères énantiomères du pCp de symétrie D_2 (figure 1). Néanmoins, la rapide interconversion s'effectuant à température ambiante entre ces différentes conformations permet de considérer le pCp non substitué comme une molécule achirale [3].

Du fait de ces caractéristiques structurales uniques influençant significativement la distribution électronique et la réactivité du système, le [2.2]paracyclophane est aujourd'hui considéré comme une plateforme moléculaire prometteuse pour le développement de nouvelles molécules organiques

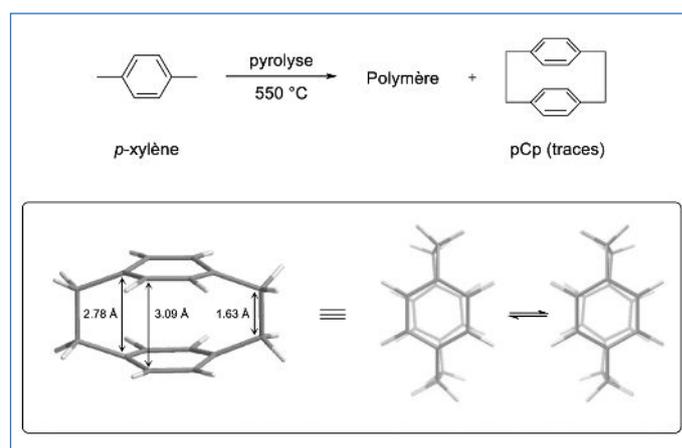


Figure 1 - Première synthèse et structure du [2.2]paracyclophane (pCp).

aromatiques polyvalentes possédant une architecture tridimensionnelle originale.

Une réactivité atypique

Le pCp et ses dérivés sont généralement inertes vis-à-vis de bases, d'acides et de la lumière. Ils présentent également une bonne stabilité thermique jusqu'à 200 °C. Au-delà de cette température, une rupture homolytique des ponts éthylène est observée, entraînant l'ouverture du motif paracyclophane [4]. Cette caractéristique s'est révélée être très utile dans le cadre de la préparation de plusieurs polymères aromatiques via des processus de pyrolyse à basse pression ou bien par dépôt chimique en phase vapeur (CVD) [5]. Aujourd'hui, le [2.2]paracyclophane non substitué est disponible commercialement à faible coût car il est employé au niveau industriel comme monomère pour la préparation du parylène [6], un polymère très utile pour protéger uniformément différents matériaux grâce à sa conformabilité, son inertie chimique, sa transparence et sa bonne tenue diélectrique. De ce fait,

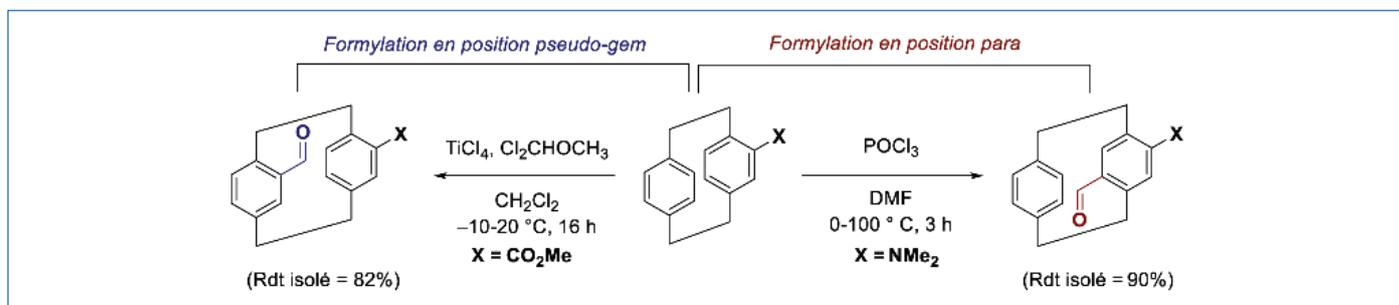


Figure 2 - Fonctionnalisation sélective des pCp en position *pseudo-gem* (en bleu) ou *para* (en rouge).

l'obtention de pCp substitués est préférentiellement réalisée par fonctionnalisation du composé parent plutôt que par synthèse directe.

Les deux unités aromatiques du [2.2]paracyclophane possèdent un total de huit sites de modification possibles. La chimie classique des dérivés du benzène (réactions de Friedel-Crafts, halogénations, couplages métallo-catalysés...) peut être transposée aux pCp. Cependant, la réactivité des unités aromatiques de ces composés pose souvent de réels défis synthétiques, en raison de la délocalisation électronique pouvant s'effectuer à travers l'espace entre les deux systèmes π très proches l'un de l'autre [7]. Dans certains cas, une réactivité similaire à celle des doubles liaisons isolées peut être observée. L'introduction de substituants sur l'un des deux « decks » du pCp modifie la répartition de la densité électronique de la molécule, ce qui peut conduire à l'activation ou à la désactivation de certaines positions du deuxième « deck ». Ainsi, les substituants électroattracteurs peuvent activer et permettre la fonctionnalisation sélective du pCp en position *pseudo-gem* (en bleu dans la figure 2) [8].

L'introduction de plusieurs substituants sur un seul des deux cycles aromatiques du [2.2]paracyclophane reste à ce jour une tâche difficile à accomplir. Au cours de nos études, nous avons pu développer une méthode sélective de formylation « en *para* » d'amines dérivées du pCp (en rouge dans la figure 2). Cette approche permet de préparer, rapidement et sur des échelles synthétiquement utiles, des aldéhydes différemment substitués utilisables en tant qu'intermédiaires clés pour l'obtention de molécules plus complexes [9].

Une chiralité inhabituelle

Une fois substitués, les [2.2]paracyclophanes peuvent présenter une chiralité planaire en raison de leur structure rigide, qui empêche tout mouvement de rotation des deux motifs aryle [10]. En augmentant le nombre de substituants, différentes molécules chirales complexes peuvent être obtenues (voir encadré 1).

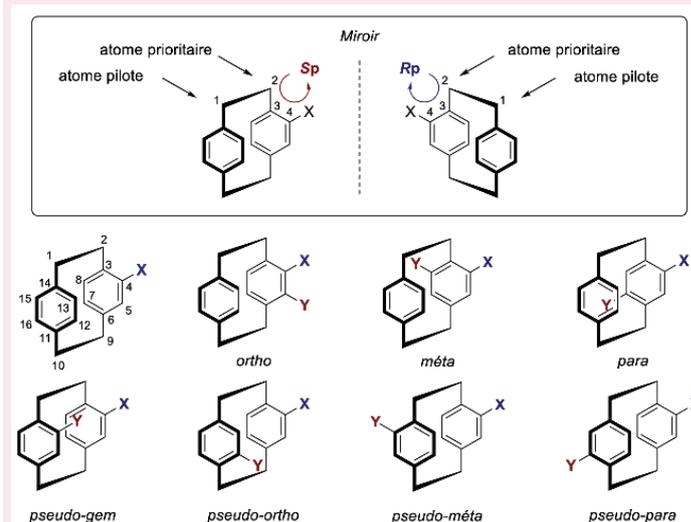
La préparation de paracyclophanes polysubstitués énantiopurs reste un défi à relever. Le manque de procédés efficaces conduisant à l'obtention de ces objets chiraux sur des échelles synthétiquement utiles limite encore grandement l'utilisation des pCp non seulement en chimie organique, mais aussi dans de nombreux autres domaines de recherche. Le développement de nouveaux procédés permettant d'élargir l'espace chimique et le champ d'application de ces molécules originales peut donc être considéré comme l'enjeu majeur de la chimie moderne des [2.2]paracyclophanes.

Bien que la chiralité planaire des [2.2]paracyclophanes ait été décrite pour la première fois en 1955 [10], il a fallu attendre 1990 pour que des dérivés chiraux énantiopurs de ces

Encadré 1

Stéréodescripteurs, numérotation et nomenclature propres aux pCp

L'attribution de la configuration absolue R_p ou S_p (la lettre p désignant la chiralité planaire) des pCp suit les règles de Cahn, Ingold et Prelog proposées pour ce type de composés [11]. Le cycle aromatique du pCp possédant les atomes (ou groupes caractéristiques) prioritaires est considéré comme étant le « plan chiral ». L'atome de carbone du pont éthylène proche du substituant du plan chiral est dit « atome prioritaire », tandis que le deuxième atome de carbone de ce même pont, celui hors du plan chiral, est nommé « atome pilote ». Le paracyclophane doit être dessiné de la manière suivante : le cycle aromatique le moins substitué devant, le plan chiral en arrière (voir figure).



Exemples de pCp présentant une chiralité planaire.

Partant de l'atome pilote, les atomes de carbone du pCp sont numérotés en respectant les règles de Cahn, Ingold et Prelog. Ainsi, à partir de l'atome prioritaire, si la numérotation décrit un cercle dans le sens horaire, le stéréodescripteur R_p sera attribué. Inversement, dans le cas où l'ordre de priorité décrit un cercle anti-horaire, le paracyclophane aura un stéréodescripteur S_p .

À partir de pCp chiraux monosubstitués, divers dérivés disubstitués peuvent être préparés. La nomenclature de ces composés prend en compte l'orientation relative de leurs substituants dans l'espace. En plus des molécules *ortho*-, *mé*ta- et *para*-disubstitués, possédant deux groupes différents sur le même cycle aromatique du motif pCp, des composés *pseudo-gem*, *pseudo-ortho*, *pseudo-mé*ta ou *pseudo-para* peuvent être obtenus lorsque les substituants sont situés sur les deux cycles aromatiques (voir figure).

composés trouvent leurs premières applications en catalyse asymétrique [12]. Aujourd'hui, les paracyclophanes énantiopurs sont également de plus en plus utilisés comme éléments de base pour le développement de matériaux innovants.

Des polymères chiraux mésoporeux ont notamment pu être obtenus, ainsi que des structures organométalliques (« metal organic frameworks », MOF) permettant de différencier les deux énantiomères d'une même molécule organique, ou encore des objets moléculaires de formes différentes (X, V, M ou N entre autres) pouvant émettre efficacement de la lumière circulairement polarisée [13].

Dans de nombreux cas, la synthèse de pCp chiraux différemment substitués repose sur la préparation et la modification structurale d'intermédiaires clés structurellement plus simples. Pour obtenir de tels composés sous leur forme énantiopure, différentes stratégies ont été développées au fil des années [14]. La plupart de ces méthodes impliquent la séparation des énantiomères par chromatographie sur des phases stationnaires chirales via l'utilisation d'instrumentations onéreuses. Des dédoublements chimiques classiques passant par la formation de produits diastéréoisomères ont également été décrits, mais ces approches comportent souvent plusieurs étapes et peuvent se révéler chronophages.

Nous nous sommes donc intéressés au développement de méthodes plus efficaces conduisant à l'obtention directe de pCp énantioenrichis. Nous avons notamment envisagé la possibilité d'accéder rapidement à des aldéhydes énantioenrichis via des réactions de dédoublement cinétique de pCp racémiques ou de désymétrisation de pCp *méso* (voir encadré 2).

Les procédures que nous avons mises au point reposent sur des réactions de transfert asymétrique d'hydrure et font intervenir des catalyseurs de Noyori commerciaux [15] (figure 3). Après optimisation, ces processus de réduction asymétrique se sont avérés capables de fournir de nombreux produits énantioenrichis (figure 3). Ces molécules possèdent sur chaque cycle aromatique du noyau pCp des substituants (groupes carbonyle, groupes hydroxyle, atomes d'halogène) pouvant être engagés dans des réactions orthogonales de modification fonctionnelle (condensations, substitutions, additions de réactifs de Grignard, couplages catalysés par les métaux de transition, réactions d'oléfination...).

Des propriétés photophysiques hors du commun

Du fait de la communication électronique s'effectuant à travers l'espace entre leurs deux noyaux benzéniques [7], les pCp possèdent des propriétés spectroscopiques non classiques. Ainsi, le [2.2]paracyclophane non substitué présente un spectre UV-visible atypique, avec des différences de maxima d'absorption notables par rapport à des molécules benzéniques classiques. On observe en particulier une faible bande d'absorption à 302 nm appelée « bande cyclophane » [16] très déplacée vers le rouge par rapport à l'absorption du *para*-xylène par exemple. Le pCp possède également une émission de fluorescence caractéristique avec un maximum à 356 nm.

En raison de sa géométrie originale et de ses propriétés d'absorption et d'émission inhabituelles, le pCp a été largement utilisé comme élément de base pour développer différents luminophores tridimensionnels [17]. Récemment, notre équipe a pu démontrer que les paracyclophanes pouvaient être fonctionnalisés au niveau de leurs noyaux benzéniques pour former des squelettes (hétéro)aromatiques polycondensés. Différentes familles de luminophores ont été synthétisées [18], telles que des pCp-naphtalènes ou des pCp-coumarines par exemple. La caractérisation spectroscopique de ces

Encadré 2

Dédoublement cinétique, désymétrisation et transfert asymétrique d'hydrure

Les dédoublements cinétiques constituent des outils attractifs pour les chimistes organiciens en tant qu'alternatives aux méthodes de séparations chromatographiques et aux dédoublement chimiques classiques. Les dédoublements cinétiques reposent sur l'utilisation de catalyseurs chiraux pouvant promouvoir des transformations chimiques de mélanges racémiques. Dans ce type de réactions, l'un des énantiomères (*S*-A, figure A) réagit plus rapidement que l'autre (*R*-A). La différence entre les vitesses de réaction est proportionnelle à la différence entre les énergies d'activation ($\Delta\Delta G^\ddagger$) nécessaires pour atteindre les deux états de transition diastéréomères formés lors de l'interaction entre substrat et catalyseur ($TS_{R,R}$ et $TS_{S,R}$). Ainsi, dans des conditions idéales, lorsque la réaction aura atteint 50 % de conversion, un seul énantiomère sera isolé en tant que produit de réaction (*S*-C), tandis que l'autre sera récupéré en tant que substrat de départ (*R*-A).

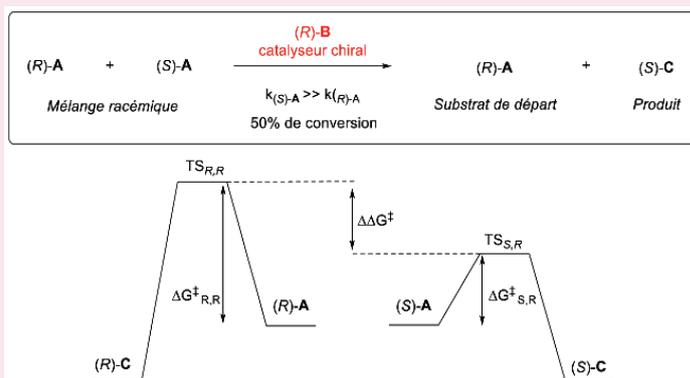


Figure A - Principe du dédoublement cinétique.

La principale limitation de toutes les méthodes de dédoublement est leur rendement maximal théorique de 50 %, conséquence logique de la séparation de mélanges racémiques. Au contraire, les méthodes de désymétrisation de composés *méso* peuvent, théoriquement, fournir des produits énantiopurs avec un rendement de 100 %. Ce type de processus, qui repose sur l'utilisation de catalyseurs capables de différencier les sites prochiraux de molécules achirales, a jusqu'à présent rarement été appliqué aux [2.2]paracyclophanes.

La réaction de transfert asymétrique d'hydrure comporte l'échange d'un hydrure et d'un proton entre un donneur d'hydrogène (DH_2 , figure B) et une molécule insaturée à l'aide d'un catalyseur chiral (M^* , figure B). Plusieurs complexes métalliques pouvant promouvoir efficacement cette transformation ont été développés par Ryōji Noyori (colauréat avec William Standish Knowles du prix Nobel de chimie de 2001) et sont aujourd'hui disponibles dans le commerce.



Figure B - Réaction de transfert asymétrique d'hydrure.

La réaction de transfert asymétrique d'hydrure est souvent utilisée en chimie organique afin d'accéder à des alcools chiraux énantioenrichis par réduction des cétones correspondantes. Les imines et les alcènes peuvent également être soumis à ce type de transformation. L'originalité de notre approche a consisté à utiliser cette réaction développée pour contrôler la chiralité centrale en l'appliquant à la réduction d'aldéhydes pour le contrôle de la chiralité plane.

composés a permis de montrer que leurs propriétés photophysiques (longueurs d'onde d'absorption et d'émission, déplacements de Stokes, solvatochromisme, rendements

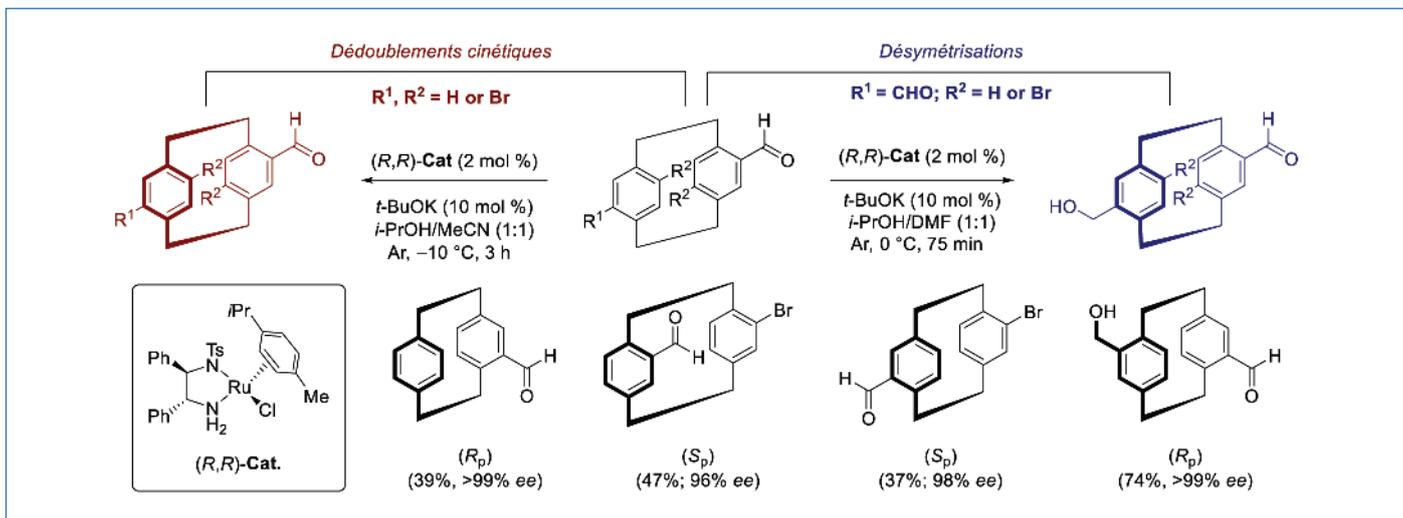


Figure 3 - Dédoubléments cinétiques et désymétrisation d'aldéhydes dérivés du pCp.

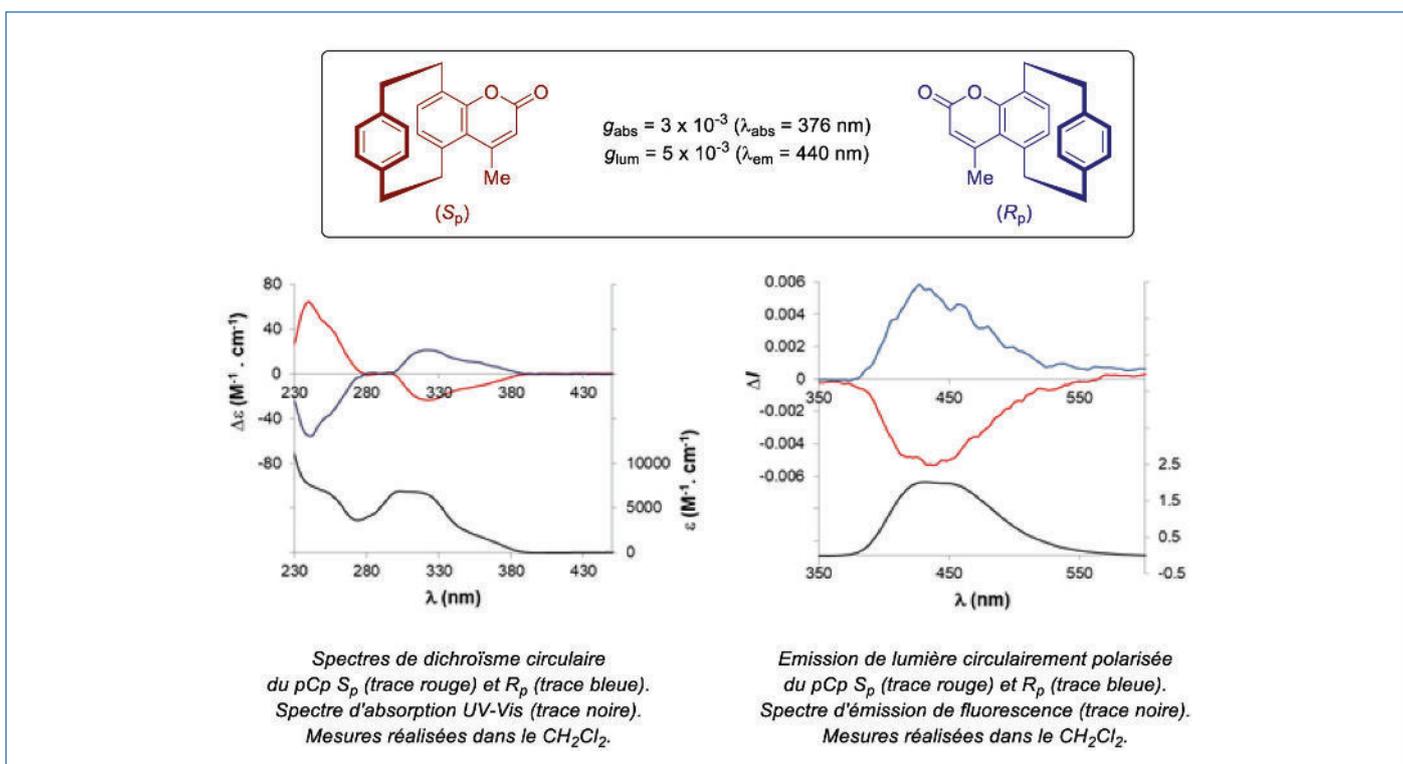


Figure 4 - Propriétés chiroptiques de coumarines énantiopures dérivées du pCp.

quantiques...) peuvent facilement être modulées en jouant sur la nature et la disposition dans l'espace de leurs groupes caractéristiques.

En nous appuyant sur les méthodes de dédoublement cinétique et de désymétrisation mises au point au laboratoire, nous avons pu préparer des molécules lumineuses énantiopures à partir des aldéhydes optiquement actifs. Certains des luminophores à chiralité planaire obtenus au laboratoire ont montré des propriétés chiroptiques prometteuses à la fois en dichroïsme circulaire (CD) et en émission de luminescence circulairement polarisée (CPL, *figure 4*). Des facteurs de dissymétrie d'absorption et d'émission élevés (g_{abs} et g_{lum})⁽¹⁾ ont été obtenus pour ces composés organiques très compacts (collaboration avec J. Crassous et L. Favereau, Institut des Sciences Chimiques de Rennes). De tels comportements photophysiques originaux, qui peuvent offrir une dimension supplémentaire d'information (c'est-à-

dire l'état de polarisation), sont aujourd'hui de plus en plus recherchés pour des applications potentielles dans différents domaines tels que la cryptographie (chiffrement des données dans le cadre de la lutte anti-contrefaçon), les nouvelles technologies d'affichage (diminution de la consommation énergétique des écrans et augmentation de leur contraste) ou l'imagerie biologique (apport de contrastes ou d'informations additionnelles) [19].

Sur la base des études photophysiques réalisées au laboratoire, nous avons anticipé la possibilité d'utiliser les luminophores dérivés du pCp en tant qu'antennes pour sensibiliser les ions lanthanide (Ln). Ces derniers possèdent en effet d'intéressantes propriétés optiques telles que, par exemple, des luminescences caractéristiques allant du visible au proche infrarouge et une durée de vie très longue de leurs états excités (de l'ordre de la milliseconde dans certains cas) [20].

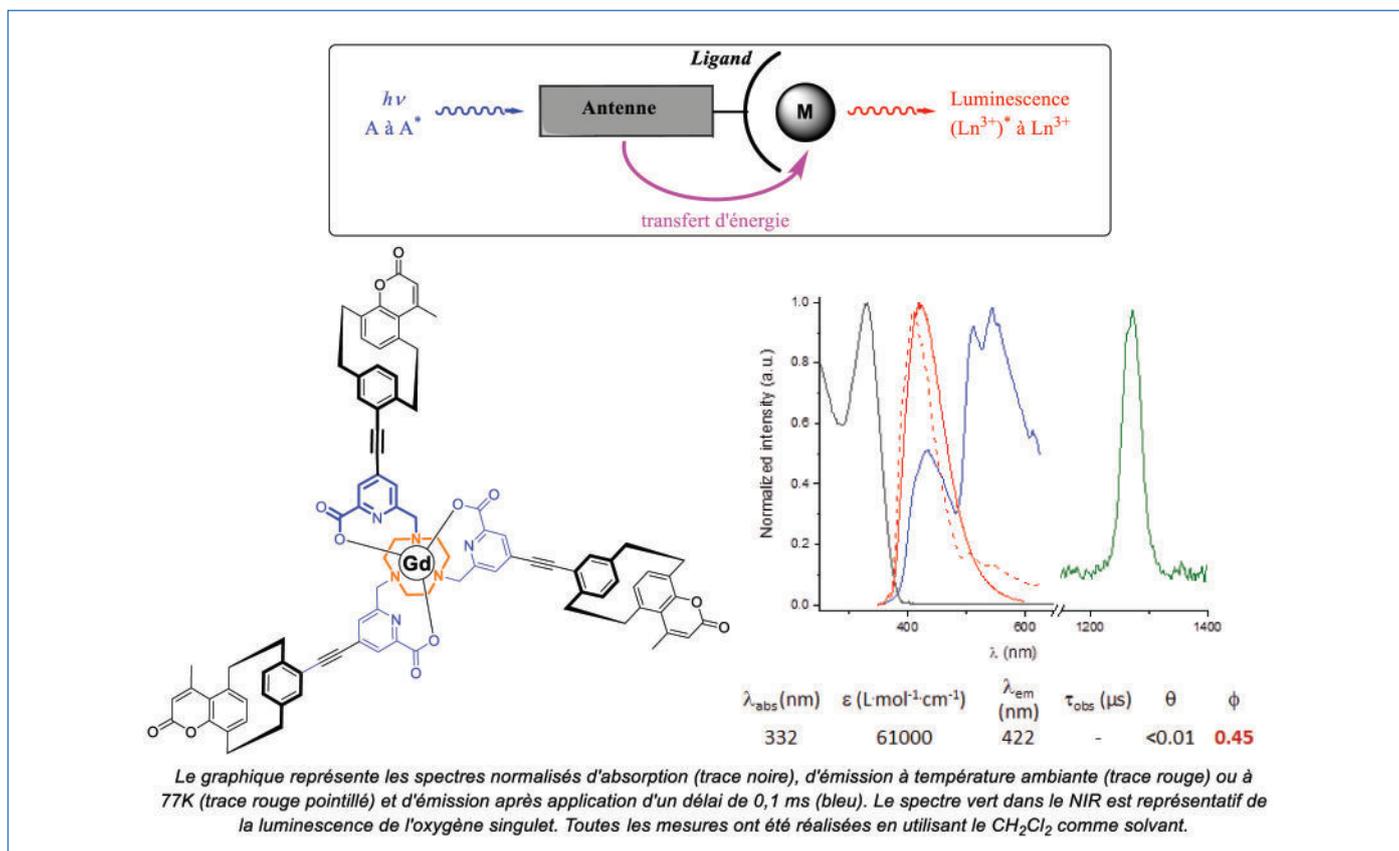


Figure 5 - Utilisation d'un pCp en tant qu'antenne pour la sensibilisation des lanthanides.

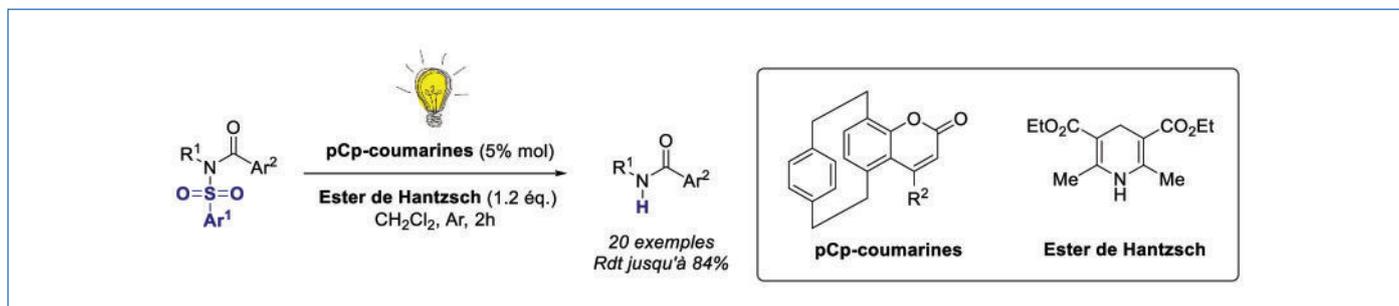


Figure 6 - Utilisation d'une pCp-coumarine en tant que photocatalyseur organique.

Les lanthanides présentent néanmoins des coefficients molaires d'absorption très faibles (inférieurs à 1-3 L.mol⁻¹.cm⁻¹), ce qui rend toute sensibilisation directe assez difficile. Pour pallier cet inconvénient, des stratégies de sensibilisation indirecte ont été développées, reposant sur l'utilisation de chromophores organiques capables d'absorber la lumière et transférer efficacement l'énergie au centre métallique [20] (figure 5).

Nous avons voulu incorporer une coumarine dérivée du pCp possédant une triple liaison en position *pseudo-para* dans différents complexes de lanthanides (collaboration avec O. Maury et L. Abad Galan, ENS Lyon). La caractérisation photophysique de l'antenne a mis en évidence que, après excitation, le motif pCp coumarine subit un croisement inter-système rapide de son état singulet à l'état triplet [$E(T_1) = 19\,500\text{ cm}^{-1}$]. Grâce à ce comportement, l'antenne pCp coumarine s'est révélée capable de transférer efficacement l'énergie absorbée à l'ion ytterbium ou de produire du dioxygène singulet lorsqu'elle est associée à l'ion gadolinium ($\phi = 0,45$, figure 5) [21].

L'utilisation de pCp énantio-purs en tant qu'antennes ou ligands des ions lanthanide est en cours d'étude au laboratoire, avec comme objectif le développement de nouveaux objets moléculaires multifonctionnels originaux capables de combiner propriétés de luminescence, magnétisme et chiralité (collaboration avec F. Pointillart, Institut des Sciences Chimiques de Rennes ; O. Maury et B. Bagueard, ENS Lyon). Récemment, nous avons également pu montrer que des coumarines dérivées du pCp peuvent jouer le rôle de photocatalyseurs organiques dans des transformations chimiques activées par la lumière. L'utilisation de cette source d'énergie pour réaliser de nouvelles réactions suscite depuis quelques années un intérêt grandissant de la part de la communauté scientifique [22]. Les pCp-coumarines se sont avérées capables de promouvoir des photo-coupages réductrices de sulfonamides sous irradiation lumineuse ($\lambda = 300\text{ nm}$), à température ambiante, en combinaison avec l'ester de Hantzsch [23] (figure 6). Cette étude, preuve de concept, ouvre de nouveaux horizons pour élargir la gamme d'applications des [2.2]paracyclophanes dans le domaine de la photocatalyse organique.

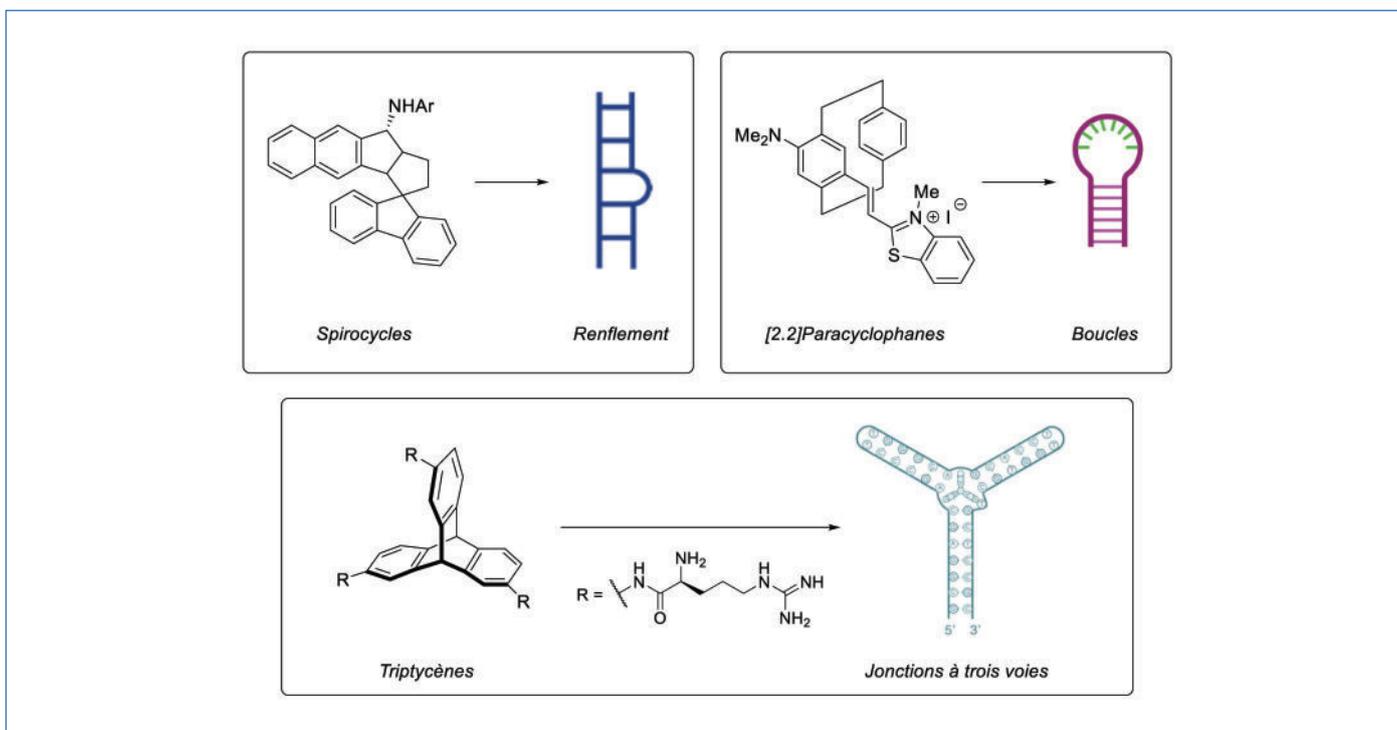


Figure 7 - Exemples de petites molécules ciblant des zones de l'ARN non appariées en double hélice (renflements, boucles ou jonctions à trois voies).

Des applications originales en biologie

En dépit de ses nombreuses applications dans différents domaines de recherche, le [2.2]paracyclophane a rarement été utilisé comme motif de base pour la conception de petites molécules pouvant posséder des propriétés biologiques. Les rares exemples décrits jusqu'à présent portent principalement sur des composés pouvant interagir avec les protéines [24].

Au laboratoire, nous avons envisagé la possibilité d'utiliser les pCp comme briques de base pour le développement de nouveaux ligands des acides ribonucléiques (ARN). Les ARN sont des biomolécules essentielles impliquées dans la régulation de nombreux processus cellulaires et sont de plus en plus associés au développement de diverses pathologies telles que certains cancers ou encore des maladies neurodégénératives [25]. À l'heure actuelle, très peu de composés se sont révélés capables de se lier à l'ARN avec de bonnes affinités et sélectivités. Il existe donc un réel besoin d'identifier de nouvelles architectures moléculaires capables de se fixer spécifiquement à l'ARN et ainsi espérer développer, dans le futur, de nouveaux principes actifs pouvant interférer avec l'activité biologique de ces biomolécules.

Les petites molécules peuvent se lier aux acides nucléiques de différentes manières. Par exemple, les composés chargés positivement peuvent interagir avec les ponts phosphodiester des acides nucléiques grâce à des interactions électrostatiques [26]. Les molécules aromatiques peuvent se lier aux bases hétéroaromatiques des nucléotides par des liaisons π via deux manières principales : en s'intercalant entre les bases d'une double hélice ou en épousant les sillons de la structure hélicoïdale caractéristique de doubles brins [27]. Cependant, ces modes d'interaction ne permettent généralement pas une forte sélectivité entre l'ARN et l'ADN (acide désoxyribonucléique). Pour remédier à ce manque de sélectivité, plusieurs équipes de recherche ont utilisé des motifs aromatiques non plans pour moduler les interactions entre petites molécules et ARN en ciblant des zones non appariées en double hélice.

Ainsi, des composés spirocycliques se sont avérés capables de se lier préférentiellement avec des séquences présentant des régions non appariées de types renflements [28], alors que des triptycènes interagissent exclusivement avec des ARN caractérisés par des jonctions à trois voies [29] (figure 7).

De façon analogue, le pCp peut former des interactions π avec les bases non appariées des acides nucléiques via ses cycles benzéniques, sans pour autant être en mesure de s'intercaler dans des motifs en double hélice pour des raisons stériques [2] (figure 7). De plus, les propriétés de fluorescence de cette molécule peuvent être exploitées afin de suivre ses interactions avec l'ARN. Par ailleurs, le nombre, la nature et les orientations possibles des sites de modifications du pCp en font une molécule de choix pour l'introduction de diversité à la fois chimique et spatiale.

Au laboratoire, nous avons validé cette approche par une étude de preuve de concept. Nous avons remplacé le cycle benzénique (en rouge, figure 8) d'une cyanine connue comme étant un bon ligand des acides nucléiques en général [30] par une unité pCp (en bleu, figure 8). Cette modification structurale a entraîné un changement de forme de la molécule (2D vs 3D) conduisant à une nouvelle sonde luminescente capable de discriminer des acides nucléiques de nature différente (figure 8). En effet, contrairement à son homologue plan, la nouvelle molécule a montré une exaltation de fluorescence (I_{\max}/I_0 , figure 8) beaucoup plus importante en présence d'ARN présentant des motifs non appariés (ARNt, ARNr, ARN ss) par rapport aux acides nucléiques double brin (ADN ou ARN ds) (figure 8). La cyanine dérivée du pCp s'est notamment avérée sélective de séquences d'ARN monobrin possédant des structures de type tige-boucle [31] (figure 7).

Cette étude, très préliminaire, ouvre d'intéressantes perspectives avec l'exploration de nouveaux espaces chimiques pour la conception de ligands d'ARN. Sur le plus long terme, la recherche dans ce domaine pourrait mener à de nouvelles applications biomédicales et de nombreux traitements thérapeutiques potentiels.

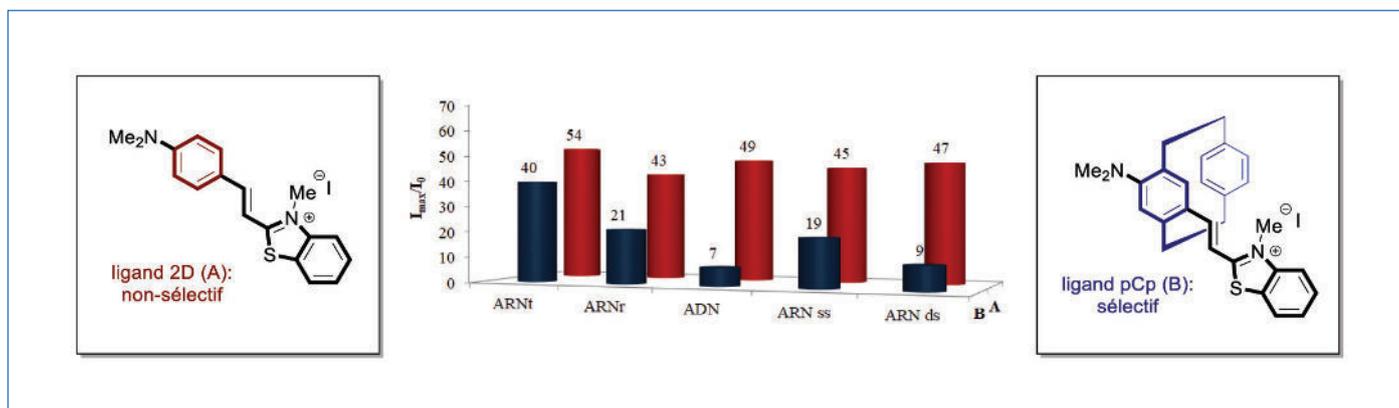


Figure 8 - Exaltation de fluorescence de la sonde « 2D » (A) et pCp (B) en présence d'acides nucléiques de nature différente.

À la poursuite de recherches inédites

De par leur géométrie originale, leurs propriétés électroniques et leur réactivité hors du commun, le [2.2]paracyclophane et ses dérivés ont attiré une attention croissante de la part de la communauté scientifique. Nous avons présenté ici différentes approches permettant aussi bien de fonctionnaliser sélectivement les cycles aromatiques de ces composés que de contrôler leur chiralité planaire et moduler leurs propriétés photophysiques. Les intermédiaires synthétiques clés obtenus en utilisant les méthodes développées au laboratoire ont permis d'accéder rapidement à des pCp de structures plus complexes. Ces molécules organiques tridimensionnelles originales peuvent trouver d'intéressantes applications dans différents domaines de recherche tels que la chimie des luminophores organiques et organométalliques, la photocatalyse ou la biochimie. Aujourd'hui, de nombreux défis synthétiques restent à relever pour parvenir à élargir davantage le champ d'application des pCp. Le développement de méthodes permettant la fonctionnalisation sélective des ponts éthylène ou des positions *mé*ta et *pseudo-mé*ta de ces composés peut être cité à titre d'exemple. La possibilité d'utiliser des pCp chiraux énantio-purs en catalyse photoredox mérite sans doute d'être explorée davantage dans le but d'accéder à des photocatalyseurs organiques originaux pouvant promouvoir des transformations asymétriques activées par la lumière. En chimie des lanthanides, le design de ligands luminescents à chiralité planaire pourrait permettre d'obtenir d'intéressants complexes métalliques multimodaux. Enfin, l'approche suivie au laboratoire conduisant à l'obtention des nouveaux ligands d'ARN incorporant le motif pCp mériterait d'être approfondie et généralisée, afin de pouvoir caractériser davantage les interactions entre ARN et petites molécules. De nombreuses possibilités s'ouvrent ainsi pour la poursuite de recherches inédites dans ce domaine fascinant de la chimie.

Erica Benedetti remercie le CNRS pour l'attribution de la Médaille de bronze en 2022, et tous les auteurs remercient les soutiens financiers sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour – le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, le CNRS, l'Université Paris Cité (projet IdEx « dynamique recherche », ANR-18-IDEX-0001), l'Agence nationale de la recherche (projet JCJC PhotoChiraPhane, ANR-19-CE07-0001-01), le Chinese Scholarship Council (CSC) et le centre de calcul intensif GENCI (2022-AD010813916) – ainsi que toutes les personnes impliquées dans le travail présenté ici, en particulier Laura Abad Galan, Jeanne Crassous, Ludovic Favereau, Sonia Lajnef, Antoine Maruani, Olivier Maury, Fabienne Peyrot, Corinne Sagné et Serge Turcaud.

(1) Les facteurs de dissymétrie permettent de quantifier l'absorption et l'émission de lumière circulairement polarisée. Ils peuvent être obtenus en utilisant les équations suivantes : $g_{abs} = \Delta\epsilon/\epsilon$ ($\Delta\epsilon = \epsilon_L - \epsilon_R$; $\epsilon = (\epsilon_L + \epsilon_R)/2$), ϵ étant le coefficient d'extinction molaire ; $g_{lum} = 2(IL - IR)/(IL + IR)$, IL et IR étant les intensités de l'émission de lumière circulairement polarisée vers la gauche et la droite respectivement.

[1] C.J. Brown, A.C. Farthing, Preparation and structure of di-p-xylylene, *Nature*, **1949**, *164*, p. 915-916.

[2] H. Hope, J. Bernstein, K.N. Trueblood, The crystal and molecular structure of 1,1,2,2,9,9,10,10-octafluoro[2.2]paracyclophane and a reinvestigation of the structure of [2.2]paracyclophane, *Acta Cryst.*, **1972**, *B28*, p. 1733-43.

[3] D. Henseler, G. Hohlneicher, Theoretical study on the molecular distortions in [2.2]paracyclophane and cyclobutene, *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, p. 10828-833 ; S.E. Walden, D.T. Glatzhofer, Distinctive normal harmonic vibrations of [2.2]paracyclophane, *J. Phys. Chem. A*, **1997**, *101*, p. 8233-41 ; T. Mori, Y. Inoue, Recent theoretical and experimental advances in the electronic circular dichroisms of planar chiral cyclophanes, *Top. Curr. Chem.*, **2011**, *298*, p. 99-128.

[4] W. Sander, Reactive intermediates from cyclophanes, in *Modern Cyclophane Chemistry*, R. Gleiter, H. Hopf (eds.), Wiley-VCH, **2004**, p. 211-228 ; G.J. Rowlands, Planar chiral phosphines derived from [2.2]paracyclophane, *Isr. J. Chem.*, **2012**, *52*, p. 60-75.

[5] Z. Hassan, D. Varadharajan, C. Zippel, S. Begum, J. Lahann, S. Bräse, Design strategies for structurally controlled polymer surfaces via cyclophane-based CVD polymerization and post-CVD fabrication, *Adv. Mater.*, **2022**, *34*, art. 2201761.

[6] D. Klee, N. Weiss, J. Lahann, Vapor-based polymerization of functionalized [2.2]paracyclophanes: a unique approach towards surface-engineered microenvironments, in *Modern Cyclophane Chemistry*, R. Gleiter, H. Hopf (eds.), Wiley-VCH, **2004**, p. 463-484 ; <https://vsiparylene.com/parylene-advantages/process/> (consulté le 29/10/23).

[7] J.L. Zafra *et al.*, Fingerprints of through-bond and through-space exciton and charge π -electron delocalization in linearly extended [2.2]paracyclophanes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, p. 3095-3105.

[8] V.I. Rozenberg *et al.*, Enantiomerically pure (R)- and (S)-15-hydroxy[2.2]paracyclophane-4-carbaldehyde (iso-FHPC): a novel parent compound for planar chiral ligands, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *2003*, p. 2056-61.

[9] S. Felder, L. Micouin, E. Benedetti, Para-functionalization of N-substituted 4-amino[2.2]paracyclophanes by regioselective formylation, *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, *2021*, p. 4015-18.

[10] D.J. Cram, N.L. Allinger, Macro rings. XII. Stereochemical consequences of steric compression in the smallest paracyclophane, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, p. 6289-94.

[11] R.S. Cahn, C.K. Ingold, V. Prelog, Specification of molecular chirality, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1966**, *5*, p. 385-415.

[12] S.E. Gibson, J.D. Knight, [2.2]paracyclophane derivatives in asymmetric catalysis, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, p. 1256-69.

[13] Y. Morisaki, M. Gon Y. Chujo, Conjugated microporous polymers consisting of tetrasubstituted [2.2]paracyclophane junctions, *Polym. Chem.*, **2013**, *51*, p. 2311-16 ; M. Cakici *et al.*, Planar-chiral building blocks for metal-organic frameworks, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, p. 4796-98 ; Y. Morisaki, Y. Chujo, Planar chiral [2.2]paracyclophanes: optical resolution and transformation to optically active π -stacked molecules, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **2019**, *92*, p. 265-274.

[14] S. Felder, S. Wu, J. Brom, L. Micouin, E. Benedetti, Enantiopure planar chiral [2.2]paracyclophanes: synthesis and applications in asymmetric organocatalysis, *Chirality*, **2021**, *33*, p. 506-527.

[15] M.-L. Delcourt, S. Turcaud, E. Benedetti, L. Micouin, Efficient and scalable kinetic resolution of racemic 4-formyl[2.2]paracyclophane via asymmetric transfer hydrogenation,

Adv. Synth. Catal., **2016**, *358*, p. 1213-18; M.-L. Delcourt, S. Felder, E. Benedetti, L. Micouin, Highly enantioselective desymmetrization of centrosymmetric pseudo-para-diformyl[2.2]paracyclophane via asymmetric transfer hydrogenation, *ACS Catal.*, **2018**, *8*, p. 6612-16; M.-L. Delcourt *et al.*, Highly enantioselective asymmetric transfer hydrogenation: a practical and scalable method to efficiently access planar chiral [2.2]paracyclophanes, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, p. 5369-82.

[16] P. Rademacher, UV/Vis spectra of cyclophanes, in *Modern Cyclophane Chemistry*, R. Gleiter, H. Hopf (eds), Wiley-VCH, **2004**, p. 275-310.

[17] G.P. Bartholomew, G.C. Bazan, Bichromophoric paracyclophanes: models for interchromophore delocalization, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, p. 30-39.

[18] E. Benedetti, M.-L. Delcourt, B. Gatin-Fraudet, S. Turcaud, L. Micouin, Synthesis and photophysical studies of through-space conjugated [2.2]paracyclophane-based naphthalene fluorophores, *RSC Adv.*, **2017**, *7*, p. 50472-476; M.-L. Delcourt *et al.*, 3D coumarin systems based on [2.2]paracyclophane: synthesis, spectroscopic characterization, and chiroptical properties, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, p. 888-899; S. Felder *et al.*, Planar chiral analogues of PRODAN based on a [2.2]paracyclophane scaffold: synthesis and photophysical studies, *J. Org. Chem.*, **2022**, *87*, p. 147-158; S. Felder *et al.*, Compact CPL emitters based on a [2.2]paracyclophane scaffold: recent developments and future perspectives, *J. Mater. Chem. C*, **2023**, *11*, p. 2053-62.

[19] Y. Deng *et al.*, Circularly polarized luminescence from organic micro-/nano-structures, *Light Sci. Appl.*, **2021**, *10*, art. 76; S.C.J. Meskers, Circular polarization of luminescence as a tool to study molecular dynamical processes, *ChemPhotoChem*, **2022**, *6*, art. e20210015.

[20] J.-C.G. Bünzli, C. Piguet, Taking advantage of luminescent lanthanide ions, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, p. 1048-77.

[21] S. Wu *et al.*, Tuning the excited state properties of [2.2]paracyclophane-based antennas to ensure efficient sensitization of lanthanide ions or singlet oxygen generation, *Inorg. Chem.*, **2021**, *60*, p. 16194-203.

[22] M.H. Shaw, J. Twilton, D.W.C. MacMillan, Photoredox catalysis in organic chemistry, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, p. 6898-926.

[23] J. Brom *et al.*, [2.2]paracyclophane-based coumarins: effective organo-photocatalysts for light-induced desulfonation processes, *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, <https://doi.org/10.1039/D3OB01711G> (preprint: *ChemRxiv* <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2023-n4ds3>).

[24] M. Skultety, H. Hübner, S. Löber, P. Gmeiner, Bioisosteric replacement leading to biologically active [2.2]paracyclophanes with altered binding profiles for aminergic G-protein-coupled receptors, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, p. 7219-28.

[25] R. Roshan, T. Ghosh, V. Scaria, B. Pillai, MicroRNAs: novel therapeutic targets in neurodegenerative diseases, *Drug Discov. Today*, **2009**, *14*, p. 1123-29.

[26] A. Paul, S. Bhattacharya, Chemistry and biology of DNA-binding small molecules, *Current Sci.*, **2012**, *102*, p. 212-231.

[27] G. Padroni, N.N. Patwardhan, M. Schapira, A.E. Hargrove, Systematic analysis of the interactions driving small molecule-RNA recognition, *RSC Med. Chem.*, **2020**, *11*, p. 802-813.

[28] S.T. Meyer, P.J. Hergenrother, Small molecule ligands for bulged RNA secondary structures, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, p. 4052-55.

[29] S.A. Barros, D.M. Chenoweth, Recognition of nucleic acid junctions using triptycene-based molecules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 13746-750.

[30] I. Sigmundová, P. Zahradník, D. Loos, Synthesis and study of novel benzothiazole derivatives with potential nonlinear optical properties, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2007**, *72*, p. 1069-93.

[31] S. Felder, C. Sagné, E. Benedetti, L. Micouin, Small molecule 3D ligand for RNA recognition: tuning selectivity through scaffold hopping, *ACS Chem. Biol.*, **2022**, *17*, p. 3069-76.

Erica BENEDETTI*, chargée de recherche au CNRS, **Marie-Léonie DELCOURT**, doctorante, **Simon FELDER**, doctorant, **Shiqi WU**, doctorant, **Jules BROM**, doctorant, et **Laurent MICOUIN**, directeur de recherche au CNRS, Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques (UMR 8601 CNRS), Université Paris Cité.



E. Benedetti

Erica BENEDETTI a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2022.

* erica.benedetti@u-paris.fr

WILEY-VCH

Chemistry
Europe

Your research is important
and needs to be shared with the world

Articles published open access have higher readership
Articles are cited more often than comparable subscription-based articles
All articles freely available to read, download and share.

Submit your paper today.

www.chemistry-europe.org