

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

# Nouvelles architectures de type "rotaxanes-hôte" pour la catalyse supramoléculaire

par  
Ali Salhi

Département de Chimie  
Faculté des arts et sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise *es sciences*  
en chimie

Avril, 2009

Ali Salhi, 2009



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Nouvelles architectures de type "rotaxanes-hôtes" pour  
la catalyse supramoléculaire**

Présenté par :

Ali Salhi

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

**Professeur Jim Wuest**

Professeur Andreea R. Schmitzer

Professeur Joelle Pelletier

**Président-rapporteur**

Directrice de recherche

Membre du jury

## Résumé

Le grand défi dans la catalyse supramoléculaire est de maximiser les interactions productives entre des groupements fonctionnels de la structure moléculaire pour aboutir à un système complexe avec des propriétés catalytiques sélectives. Nous avons réalisé le design et commencé l'assemblage d'un nouveau système catalytique de type rotaxane-hôte dans lequel la roue, bloquée autour de l'axe, peut effectuer des rotations autour de l'axe et devrait mener à un positionnement convergent optimal et efficace des groupements catalytiques par rapport au site de liaison rigide.

Les groupements catalytiques dans notre système sont apportés par un peptide dendritique. Ce peptide est formé par la triade catalytique sérine, acide aspartique et histidine ainsi qu'une unité de branchement entre ces acides aminés. La synthèse des constituants du système et son assemblage sont présentés dans ce mémoire ainsi que les études cinétiques préliminaires avec le peptide dendritique.

**Mots-clés :** — Catalyse supramoléculaire  
— Propriétés catalytiques sélectives  
— Rotaxanes  
— Peptides dendritiques  
— Mouvement moléculaire  
— Reconnaissance moléculaire

# Abstract

The challenge in supramolecular catalysis is to harness productive interactions between functional groups within the supramolecular structure to produce a system with selectivity and catalytic properties not encountered at the level of the building blocks. We create supramolecular systems based on a rotaxane framework, where the wheel of the rotaxane is decorated with catalytically active peptide dendritic branches. The regulated motion of the wheel and axle structure, which has blocking groups on its ends to keep the wheel from dethreading, leads to an effective convergent positioning of the catalytic groups around a rigid substrate binding pocket.

The synthesized dendritic peptide is formed by the catalytic amino acid triad composed of serine, histidine and aspartate, with a building block as the branching unit. The synthesis and the assembly of the system are presented in this thesis, as well as the preliminary kinetic results on the dendritic peptide.

**Keywords:** — Supramolecular catalysis  
— Selective catalytic properties  
— Rotaxane  
— Dendritic peptide  
— Motion of the wheel  
— Molecular recognition

## Table des matières

Table des matières .....	1
Liste des schémas .....	5
Liste des figures .....	8
Abréviations .....	9
Remerciements .....	13
Introduction générale .....	14
Chapitre 1 : Modèles d'enzyme basés sur le calix[4]arène .....	15
1. 1 Introduction.....	15
1. 2 Les calixarènes.....	15
1. 2. 1 Définition.....	15
1. 2. 2 L'histoire des calixarènes .....	16
1. 2. 3 Nomenclature des calixarènes .....	17
1. 2. 4 Les processus de synthèse des calixarènes .....	19
1. 2. 4. 1 Synthèse en une étape.....	19
1. 2. 4. 2 Synthèse en plusieurs étapes.....	20
1. 2. 5 Les conformations des calixarènes .....	21
1. 2. 6 Fonctionnalisation des calixarènes .....	22
1. 2. 6. 1 Fonctionnalisation des groupements hydroxyles.....	22
1. 2. 6. 2 Fonctionnalisation en position <i>para</i> des noyaux aromatiques.....	23
1. 2. 6. 3 Substitution en position <i>mé</i> ta des noyaux aromatiques et des ponts méthyléniques .....	23
1. 3 Calix[4]arènes fonctionnalisés par des groupes catalytiques comme modèle d'enzyme	24
1. 3. 1 Métalloenzymes artificielles .....	24
1. 3. 1. 1 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec des bisimidazoles .....	24
1. 3. 1. 2 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec la 2,6- bis[(diméthylamino)méthyl]pyridine.....	25
1. 3. 1. 3 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec l'aza[18]couronne-6.....	28

1. 3. 1. 4 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec des cyclènes .....	29
1. 3. 1. 5 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec le 1,5,9-triazacyclododécane .....	30
1. 3. 1. 6 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec le Ti(O-i-Pr) <sub>4</sub> .....	31
1. 3. 2 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec des imidazoles.....	32
1. 3. 3 Calix[4]arènes chiraux fonctionnalisés avec des acides aminés.....	34
1. 3. 4 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec des groupes alcools β-aminés .....	35
1. 4 Conclusion .....	36
Bibliographie .....	37
Chapitre 2 : Les rotaxanes .....	41
2. 1 Introduction.....	41
2. 2 Les rotaxanes et les pseudorotaxanes .....	42
2. 2. 1 Les rotaxanes .....	42
2. 2. 2 Les pseudorotaxanes .....	42
2. 2. 3 Les rotaxanes et leurs mouvements .....	43
2. 3 Approches synthétiques pour l'assemblage des rotaxanes .....	44
2. 3. 1 L'approche de "capping" .....	44
2. 3. 2 L'approche de "clipping" .....	45
2. 3. 3 L'approche de "slipping" .....	47
2. 4 Contrôle du mouvement des rotaxanes.....	49
2. 4. 1 Mouvement rotationnel dans un [2]rotaxane contrôlé par l'oxydo-réduction du macrocycle.....	49
2. 4. 2 Mouvement translationnel dans un [2]rotaxane contrôlé par le changement de pH .....	50
2. 4. 3 Mouvement translationnel dans un rotaxane sous contrôle chimique .....	51
2. 5 Applications des rotaxanes .....	52
2. 5. 1 Rotaxanes catalytiques mimant une enzyme processive .....	52
2. 5. 2 Rotaxanes comme agents de transport membranaire.....	53
2. 5. 3 Rotaxane transporteur de charge .....	55
2. 5. 4 Rotaxanes pour le stockage d'information .....	55
2. 6 Conclusion .....	58
Bibliographie .....	59

Chapitre 3 : Synthèse du [2]rotaxane-hôte .....	61
3.1 Conception du projet.....	61
3.2 Composantes du [2]rotaxane-hôte .....	64
3.2.1 Axe et groupe bloquant.....	64
3.2.1.1. Approche synthétique .....	64
3.2.1.2. Synthèse de l'axe .....	65
3.2.2 La roue .....	66
3.2.2.1 Approche synthétique .....	69
3.2.2.2 Fonctionnalisation de l'éther couronne DB24C8 .....	70
3.2.2.3 Attachement de l'espaceur.....	70
3.2.3 Le site de liaison .....	71
3.2.3.1 Approche synthétique .....	72
3.2.3.2 Synthèse du site de liaison.....	73
3.2.4 Mise au point de l'assemblage du semi-rotaxane avec une roue non fonctionnalisée .....	74
3.2.4.1 Avec DB18C6.....	74
3.2.4.2 Avec DB24C8.....	76
3.2.5 Le groupe catalytique .....	78
3.3 Conclusion .....	80
Bibliographie .....	82
Chapitre 4 : Synthèse du peptide dendritique .....	86
4.1 Propriétés catalytiques .....	86
4.2 Peptide dendritique .....	87
4.2.1 Approche synthétique .....	87
4.2.2 Synthèse du peptide dendritique.....	88
4.2.2.1 Déprotection de la résine .....	88
4.2.2.2 Couplage de la sérine.....	89
4.2.2.3 Calcul du taux de chargement de la résine .....	89
4.2.2.4 Couplage de la cystéine .....	89
4.2.2.5 Protection de l'acide 3,5-diaminobenzoïque .....	90
4.2.2.6 Couplage de l'acide 3,5-diaminobenzoïque .....	90



4. 2. 2. 7 Couplage de l'acide aspartique avec les amines libres de l'acide diaminobenzoïque.....	3,5- 91
4. 2. 2. 8 Couplage de la deuxième molécule d'acide 3,5-diaminobenzoïque.....	91
4. 2. 2. 9 Couplage de l'histidine.....	92
4. 3 Conclusion.....	93
Bibliographie.....	94
Chapitre 5 : Conclusion et perspectives.....	95
5. 1 Essais catalytiques.....	95
5. 2 Variation de la structure du rotaxane.....	96
5. 2. 1 Mécanisme catalytique proposé pour ce rotaxane.....	96
5. 2. 2 Modélisation moléculaire.....	97
5. 3 Conclusion générale.....	99
Bibliographie.....	100
Partie expérimentale.....	101
I. Notes générales.....	101
II. Synthèse de l'axe.....	102
III. Fonctionnalisation de l'éther couronne DB24C8.....	103
IV. Synthèse du calix[4]arène.....	104
V. Synthèse du rotaxane.....	108
VI. Synthèse du peptide.....	109
VI. I Protection de l'acide 3,5-diaminobenzoïque.....	109
VI. II Couplage de la sérine.....	109
VI. III Déprotection des amines.....	109
VI. IV Estimation du niveau de chargement de la résine après couplage de la sérine ...	110
VI. V Couplage des acides aminés sur l'acide 3,5-diaminobenzoïque.....	110
VI. VI Test de TNBS.....	110
VI. VII Test de chloranil.....	111
VI. VIII Clivage de la résine.....	111
Bibliographie.....	112

## Liste des schémas

<b>Schéma 1.</b> Modèles d'enzyme métalliques et du HPNP.....	25
<b>Schéma 2.</b> Différentes métalloenzymes utilisées dans la catalyse du HPNP.....	26
<b>Schéma 3.</b> Mécanisme de clivage du HPNP catalysé par 7-[Zn] <sub>3</sub> .....	26
<b>Schéma 4.</b> Structure des complexes 8-Zn <sub>2</sub> , 9-Zn <sub>2</sub> , 10-Zn <sub>2</sub> et de l'ester 10'.....	27
<b>Schéma 5.</b> Mécanisme catalytique proposé du clivage de l'ester 10'.....	27
<b>Schéma 6.</b> Les métalloenzymes 1,2-vicinale (11-Ba <sub>2</sub> ), 1,3-distale (12-Ba <sub>2</sub> ) et les différentes substrats étudiés .....	28
<b>Schéma 7.</b> Substrats activés (19-21) catalysés par les modèles d'enzymes 17 et 18.....	29
<b>Schéma 8.</b> Hydrolyse de 25 et 26 par les métalloenzymes 22-M <sub>2</sub> , 23-M <sub>2</sub> et 24-M <sub>2</sub> .....	31
<b>Schéma 9.</b> Condensation aldolique du diène de Chan .....	31
<b>Schéma 10.</b> Condensation aldolique énantiosélective du diène de Chan.....	32
<b>Schéma 11.</b> Hydrolyse du benzoate et de l'acétate de <i>p</i> -nitrophényle (PNB, PNA) catalysée par les macrocycles 35-38.....	33
<b>Schéma 12.</b> Réaction de Suzuki catalysée par des sels d'imidazoliums.....	34
<b>Schéma 13.</b> Catalyse énantiosélective de la réaction d'aldolisation par les calix[4]arènes chiraux.....	35
<b>Schéma 14.</b> Hydrogénation asymétrique par des catalyseurs monofonctionnalisés avec des alcools β-aminés .....	36
<b>Schéma 15.</b> Représentation schématique de l'ATP synthétase.....	41
<b>Schéma 16.</b> Représentation schématique du [2]rotaxane.....	42
<b>Schéma 17.</b> Équilibre d'assemblage d'un pseudorotaxane.....	43
<b>Schéma 18.</b> Présentation des mouvements qui peuvent être obtenus dans un système de type rotaxane.....	44
<b>Schéma 19.</b> [2]Rotaxane formé par l'approche de "capping" .....	45
<b>Schéma 20.</b> [2]Rotaxane formé via une réaction de Diels-Alder.....	45
<b>Schéma 21.</b> [2]Rotaxane formé par l'approche de "clipping".....	46
<b>Schéma 22.</b> [2]Rotaxane formé par l'approche "clipping" de Stoddart.....	46
<b>Schéma 23.</b> [2]Rotaxane formé avec l'ion Ni(II) .....	47

<b>Schéma 24.</b> Synthèse du [2]rotaxane par l'approche de "slipping" .....	48
<b>Schéma 25.</b> Premier rotaxane formé utilisant l'approche de "slipping" .....	48
<b>Schéma 26.</b> [2]Rotaxane de Francisco formé avec l'approche de "slipping" .....	49
<b>Schéma 27.</b> Présentation de l'effet électrochimique sur la position de la roue.....	50
<b>Schéma 28.</b> Présentation du rotaxane ascenseur.....	51
<b>Schéma 29.</b> Allongement et contraction du rotaxane de Sauvage.....	52
<b>Schéma 30.</b> Rotaxane catalysant l'époxydation des alcènes.....	53
<b>Schéma 31.</b> Agent de transport membranaire.....	54
<b>Schéma 32.</b> Rotaxane transporteur de l'inhibiteur de la protéine kinase C dans les cellules COS-7.....	54
<b>Schéma 33.</b> Rotaxane transporteur de charge entre GOx et l'électrode d'or.....	55
<b>Schéma 34.</b> Représentation schématique de la mémoire basée sur des rotaxanes.....	56
<b>Schéma 35.</b> Rotaxane mémoire pour le stockage d'information.....	57
<b>Schéma 36.</b> Rotaxane utilisé par Gao sur une surface de graphite.....	58
<b>Schéma 37.</b> Présentation du rotaxane-hôte fonctionnalisé par le peptide dendritique.....	61
<b>Schéma 38.</b> Mécanisme catalytique proposé pour le rotaxane-hôte.....	62
<b>Schéma 39.</b> Assemblage du rotaxane catalytique.....	63
<b>Schéma 40.</b> Axe du rotaxane.....	64
<b>Schéma 41.</b> [2]Rotaxanes formés avec le groupe bloquant 1,3-di- <i>tert</i> -butylbenzène.....	65
<b>Schéma 42.</b> Greffage du peptide dendritique sur l'éther couronne.....	70
<b>Schéma 43.</b> Assemblage du rotaxane avec un calix[4]arène.....	71
<b>Schéma 44.</b> Assemblage du rotaxane avec un cyclophane.....	72
<b>Schéma 45.</b> Synthèse et fonctionnalisation du calix[4]arène.....	72
<b>Schéma 46.</b> Structure des sites de liaison.....	73
<b>Schéma 47.</b> Formation du semi-rotaxane avec DB18C6.....	74
<b>Schéma 48.</b> Utilisation du DCC pour piéger la roue autour de l'axe.....	76
<b>Schéma 49.</b> Formation du semi-rotaxane avec DB24C8.....	76
<b>Schéma 50.</b> Formation du rotaxane.....	77
<b>Schéma 51.</b> Hydrolyse des esters par les peptides dendritiques.....	80
<b>Schéma 52.</b> Synthèse du peptide.....	88
<b>Schéma 53.</b> Déprotection de la résine.....	88

<b>Schéma 54.</b> Couplage de la sérine.....	89
<b>Schéma 55.</b> Couplage de la cystéine.....	90
<b>Schéma 56.</b> Protection de l'acide 3,5-diaminobenzoïque.....	90
<b>Schéma 57.</b> Couplage de l'acide 3,5-diaminobenzoïque.....	90
<b>Schéma 58.</b> Première tentative de couplage de l'acide aspartique.....	91
<b>Schéma 59.</b> Deuxième tentative de couplage de l'acide aspartique.....	91
<b>Schéma 60.</b> Couplage de l'acide 3,5-diaminobenzoïque.....	92
<b>Schéma 61.</b> Couplage de l'histidine.....	92
<b>Schéma 62.</b> Clivage de la résine.....	92
<b>Schéma 63.</b> Catalyse de l'hydrolyse des deux esters avec le peptide dendritique.....	95
<b>Schéma 64.</b> Rotaxane-hôte avec deux sites de reconnaissance.....	96

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Formule générale des calix[n]arènes.....	15
<b>Figure 2.</b> Les produits issus de la condensation du phénol et du formaldéhyde.....	17
<b>Figure 3.</b> Origine du terme « calixarène » appliqué aux oligomères de Zincke.....	18
<b>Figure 4.</b> Différentes représentations du <i>p-tert</i> -butylcalix[4]arène.....	18
<b>Figure 5.</b> Schéma réactionnel de la synthèse des <i>p-tert</i> -butylcalixarènes en une seule étape .....	19
<b>Figure 6.</b> Calixarènes formés à partir de la condensation du <i>p</i> -alkylphénol avec le formaldéhyde.....	20
<b>Figure 7.</b> Les quatre conformations observées pour un calix[4]arène.....	21
<b>Figure 8.</b> Différents sites susceptibles d'être fonctionnalisés sur un calixarène.....	22
<b>Figure 9.</b> Exemple des calixarènes modifiés au niveau des ponts méthyléniques.....	23
<b>Figure 10.</b> Représentation de quelques éthers couronne utilisés dans la formation des rotaxanes.....	66
<b>Figure 11.</b> Complexation de BPP34C10 avec le cation 4,4'-bispyridinium.....	67
<b>Figure 12.</b> Complexation de DB24C8 avec le dibenzylammonium hexafluorophosphate.....	68
<b>Figure 13.</b> Complexation de DB24C8 avec le cation 1,2-bis(4,4'-dipyridinium)éthane.....	68
<b>Figure 14.</b> Complexation de l'éther couronne avec le diimide.....	69
<b>Figure 15.</b> Complexation d'un cyclophane tétracationique avec un polymère.....	69
<b>Figure 16.</b> Spectre RMN <sup>1</sup> H de la formation du rotaxane dans CD <sub>3</sub> OD.....	75
<b>Figure 17.</b> Spectre RMN <sup>1</sup> H de la formation du semi-rotaxane dans (CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD (9 :1)).... .....	77
<b>Figure 18.</b> Catalyseurs à base d'acide de Lewis.....	78
<b>Figure 19.</b> Peptides dendritiques de Raymond.....	79
<b>Figure 20.</b> Molécules de branchement des peptides dendritiques.....	86
<b>Figure 21.</b> La molécule B et les esters hydrolysés avec les peptides dendritiques de Raymond .....	87
<b>Figure 22.</b> Mécanisme catalytique proposé.....	97
<b>Figure 23.</b> Les deux conformères correspondant au minimum d'énergie... ..	98

## Abréviations

APCI	"atmospheric pressure chemical ionization"
aq.	aqueux, aqueuse
Ar	aryle
AcOH	acide acétique
AcOEt	acétate d'éthyle
ADP	adénosine diphosphate
ARN	acide ribonucléique
AT-2	aldrithiol-2
ATP	adénosine triphosphate
B	acide 3,5-diaminobenzoïque
BAMP	2,6-bis[(diméthylamino)méthyl]pyridine
BCP32C10	bis(5-carbométhoxy-1,3-phénylène)-32-couronne-10
BOP	hexafluorophosphate de benzotriazoloxo-tri-(diméthylamino) phosphonium
BPP34C10	<i>bis-p</i> -phénylène-34-couronne-10
Bu	butyle
CAM	molybdate d'ammonium cérique
CBPQT <sup>4+</sup>	cyclobis(paraquat- <i>p</i> -phénylène)
CCM	chromatographie sur couche mince
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
°C	degré Celsius
conc.	concentré
D	acide aspartique
d	doublet
DB24C8	dibenzo-24-couronne-8
DB18C6	dibenzo-18-couronne-6
DB21C7	dibenzo-21-couronne-7
DCC	dicyclohexylcarbodiimide

DCI	diisopropylcarbodiimide
DCM	dichlorométhane
DCU	<i>N,N'</i> -dicyclohexylurée
DIEA	diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthyle sulfoxyde
<i>ee</i>	excès énantiomère
EDT	1,2-éthanedithiol
éq.	équivalent(s)
ES	"electrospray"
Et	éthyle
FAB	bombardement par atome rapide
FAD	flavine adénine dinucléotide
Fmoc	9-fluorenylméthoxycarbonyle
g	gramme
GOx	glucose oxydase
h	heure
H	histidine
HOBT	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	chromatographie en phase liquide de haute performance
HPNP	2-hydroxypropyl- <i>p</i> -nitrophényl phosphate
Hz	hertz
J	constante de couplage
LCMS	chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse
m	multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molaire ou métal
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz

mL	millilitre
mmol	millimole
ms	milliseconde
<i>o</i>	<i>ortho</i>
ODCB	<i>ortho</i> -dichlorobenzène
<i>p</i>	<i>para</i>
pH	potentiel hydrogène
PhOPh	diphényl éther
PKC	protéine kinase C
PNB	benzoate de <i>p</i> -nitrophényle
PNA	acétate de <i>p</i> -nitrophényle
ppm	partie par million
PyBop	benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
q	quadruplet
R	groupement général
Rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
S	sérine
sat.	saturé, saturée
SM	spectrométrie de masse
t	triplet, temps
<i>t</i>	<i>tert</i>
T	température
t.a	température ambiante
TBTU	tétrafluoroborate de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3- tétraméthyluronium
TFA	acide trifluoroacétique
TIS	triisopropylsilane
TNBS	acide trinitrobenzènesulfonique



Trt	trityle (triphénylméthyle)
TTF	tétrathiafulvalène
UV-Vis	ultraviolet-Visible
X	halogène
$\delta$	déplacement chimique

## Remerciements

Premièrement, j'aimerais exprimer toute ma reconnaissance à ma directrice de recherche, le professeur Andreea R. Schmitzer. Je désire la remercier de m'avoir accueilli dans son groupe de recherche et de m'avoir permis de travailler sur ce projet de synthèse très intéressant. Je lui exprime aussi ma gratitude de m'avoir fourni tous les outils nécessaires, une ambiance d'apprentissage extraordinaire et tout son support qui m'ont permis de me réaliser en tant que chimiste.

Je dois exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude à ma mère et à mon père. C'est grâce à votre amour et votre encouragement que je suis rendu où je suis aujourd'hui. Même si vous vivez loin de moi, je sens votre présence autour de moi. Vous m'avez donné le courage, la force et la joie. Je remercie aussi mes sœurs et mes frères Youssef, Mohamed, Meryem, Omar, Fatima et Khadija pour leur soutien moral et leurs encouragements tout au long de mes études.

Je voudrais souligner les professeurs qui ont participé à ma formation universitaire par l'excellence des cours gradués offerts. Je remercie le Dr. Jeffrey W. Keillor, le Dr. Joëlle Pelletier et le Dr. James D. Wuest. Je remercie également Alexandra Furtos, Karine Venne et Dalbir Singh Sekhon du Centre de spectrométrie de masse ainsi que le Dr. Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau, le Dr. Cédric Malveau, Véronique Desjardins et David Quirion Vaillancourt du laboratoire de résonance magnétique nucléaire. J'aimerais aussi remercier Lyne Laurin du secrétariat de chimie pour son efficacité.

Finalement un grand merci à mon ami Salim ainsi que tous les membres du groupe que j'ai eu la chance de côtoyer tout au long de ma maîtrise. Je les remercie d'avoir créé une atmosphère de travail chaleureuse ainsi que d'avoir maintenu de bonnes discussions scientifiques. Je remercie également tous mes amis qui ont toujours été là pour moi.

## Introduction générale

La chimie supramoléculaire vit un moment fascinant de son histoire. Les avancées dans la synthèse, dans les techniques d'analyse et dans la modélisation moléculaire nous permettent de concevoir et préparer des systèmes complexes, d'étudier leurs structures en détail et de rationaliser les observations à la fin. Nous avons commencé la synthèse d'un nouveau système supramoléculaire de type "rotaxane-hôte" dont la roue est fonctionnalisée par un peptide dendritique catalytiquement actif. Dans ce système, la rotation de la roue autour de l'axe peut mener à un positionnement optimal, convergent et efficace du groupe catalytique par rapport au site de liaison rigide de type calixarène. Ainsi une catalyse sélective peut se produire après la liaison du substrat de façon non covalente au site de liaison. Cette bonne flexibilité du système devrait permettre aux produits d'être libérés facilement, ayant comme résultat l'augmentation du taux de conversion. Cette approche pourra également fournir une connaissance plus détaillée de la coopérativité entre la reconnaissance et le mouvement moléculaire dans la catalyse.

Le premier chapitre de ce mémoire fait le point sur la littérature du calix[4]arène. Il traite l'histoire de ce récepteur macrocyclique, sa fonctionnalisation par des groupes catalytiques mimant des modèles d'enzyme ainsi que quelques applications dans la catalyse.

Le second chapitre définit les rotaxanes et ses mouvements. Quelques exemples de contrôle du mouvement des rotaxanes et applications de ces systèmes sont exposés.

Le troisième chapitre présente le design, la synthèse et l'assemblage de ce nouveau système supramoléculaire. Le quatrième chapitre décrit la synthèse du peptide dendritique ainsi que la formation finale du rotaxane-hôte.

Le cinquième chapitre clôture par des perspectives concernant les essais catalytiques de l'hydrolyse sélective des esters choisis et décrit un nouveau système plus complexe qui pourra être développé suivi d'une conclusion générale.

L'ensemble des résultats expérimentaux sont regroupés au niveau du sixième chapitre (*Partie Expérimentale*). Les méthodes de synthèse sont décrites en détail ainsi que les spectres RMN proton, carbone et spectrométrie de masse (SM) de tous les produits que nous avons synthétisés et purifiés.

# Chapitre 1 : Modèles d'enzyme basés sur le calix[4]arène

## 1. 1 Introduction

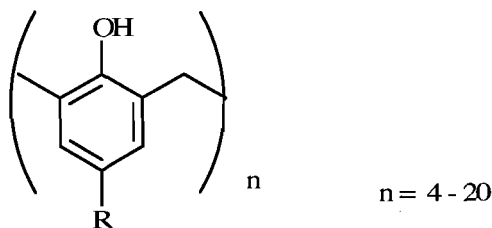
Mimer une enzyme naturelle était et reste toujours un grand défi dans la chimie supramoléculaire. Les enzymes artificielles se composent habituellement d'une cavité hydrophobe et des résidus catalytiques appropriés donnant des organisations spatiales qui favorisent la catalyse des réactions chimiques.<sup>1,2,3</sup> Cyclodextrines, cyclophanes et calixarènes ont été fonctionnalisés par des groupes catalytiques et étudiés comme modèles des hydrolases.

Le calixarène et surtout le calix[4]arène, bloqué dans sa conformation conique, semble avoir la structure adéquate pour la conception des catalyseurs multifonctionnels. Ceci est dû aux diverses possibilités d'introduction sélective d'une large variété de groupes fonctionnels que ce soit sur le bord supérieur ou inférieur du calix[4]arène.<sup>4,5</sup> L'efficacité catalytique élevée observée dans plusieurs systèmes rapportés dans la littérature est due à la pré-organisation des groupes catalytiques et à une flexibilité conformationnelle des calix[4]arènes.

## 1. 2 Les calixarènes

### 1. 2. 1 Définition

Les calixarènes sont des macrocycles formés de  $n$  unités phénoliques ( $n = 4-20$ ) reliées entre elles par des ponts méthyléniques au niveau des positions *ortho* de la fonction hydroxyle. Ces macrocycles sont obtenus par condensation du phénol avec le formaldéhyde en milieu basique.<sup>6</sup> Ils présentent une région hydrophile au niveau des groupements hydroxyles et une cavité hydrophobe entre les noyaux benzéniques. Leur formule générale est représentée dans la Figure 1.



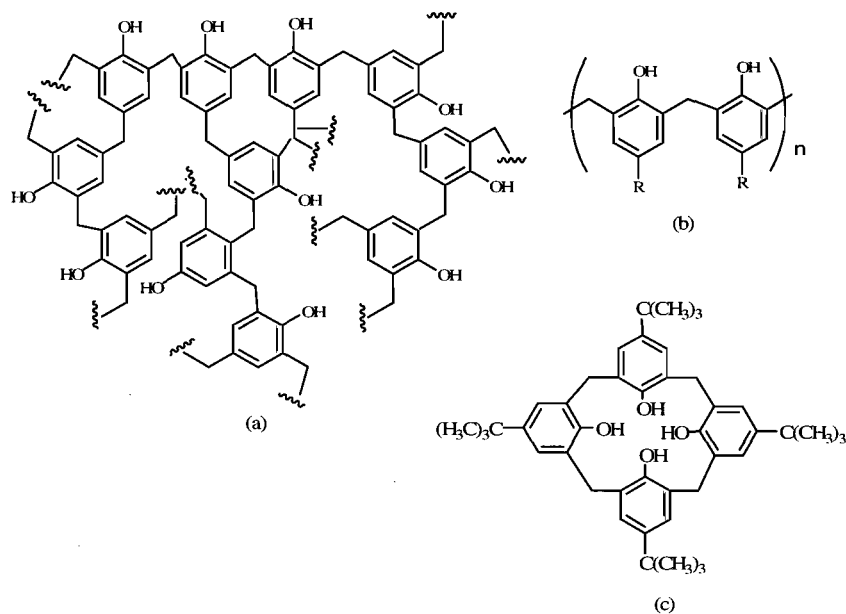
**Figure 1.** Formule générale des calix[n]arènes.

Les calixarènes connaissent depuis une vingtaine d'années un essor considérable. Ceci est principalement dû aux facteurs suivants :

- Ils peuvent être préparés facilement en grande quantité;
- Ils ont différentes tailles obtenues sélectivement;
- Ils sont facilement fonctionnalisables aux niveaux des groupements hydroxyles et des positions *para* des noyaux benzéniques.<sup>7</sup>

### 1. 2. 2 L'histoire des calixarènes

L'histoire des calixarènes a commencé en 1872, lorsque Adolphe a effectué une réaction entre le phénol et le formaldéhyde et a obtenu un produit sombre résineux qu'il n'arrive pas à caractériser.<sup>8</sup> Trente ans plus tard, Baekeland a obtenu avec une faible quantité de base une résine qui sera commercialisée sous le nom de « Bakélite ».<sup>9</sup> Le phénol peut réagir en position *ortho* et *para* pour former des polymères tridimensionnels où chaque résidu phénolique peut se lier à trois autres (Figure 2a). Zinke a démontré que la protection des positions *para* par un *p*-alkylphénol donneur ne permet que la condensation sur les 2 positions *ortho* du phénol (Figure 2b).<sup>10</sup> Le produit obtenu au terme de cette réaction est cristallin avec un point de fusion et une masse moléculaire élevés. Ce n'est qu'en 1944 que Zinke propose l'hypothèse d'une structure tétramérique cyclique. Hayes et Hunter ont confirmé en 1956 que la structure du tétramère de Zinke est cyclique (Figure 2c), en se basant sur des analyses élémentaires et spectroscopie infrarouge. Ils ont démontré que le polymère linéaire ne se forme pas (Figure 2b).<sup>11</sup>



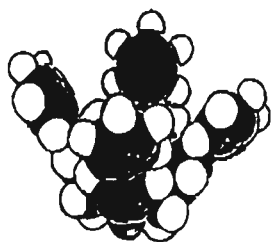
**Figure 2.** Les produits issus de la condensation du phénol avec le formaldéhyde. a) Avec un phénol non protégé, b) avec un phénol protégé, c) structure tétramérique cyclique du produit de la réaction de Zinke.<sup>9, 10,11</sup>

Gutsche a identifié et optimisé les paramètres de synthèse des macrocycles d'unités phénoliques plus grandes (cyclooligomères  $n = 6-8$ ) à partir de phénol *para*-substitué et de formaldéhyde.<sup>12</sup> En 1990, la synthèse de *p-tert*-butylcalix[9]arène, *p-tert*-butylcalix[10]arène, *p-tert*-butylcalix[11]arène et *p-tert*-butylcalix[12]arène a été réalisée. Gutsche et son équipe ont réussi à synthétiser et isoler une série plus large de macrocycles dont  $n$  varie entre 9 et 20.<sup>13</sup>

### 1. 2. 3 Nomenclature des calixarènes

En 1978, Gutsche a remarqué une ressemblance entre le tétramère cyclique décrit par Zinke et Ziegler et la forme d'un vase grec appelé « calix crater » (Figure 3). Il nomme ainsi ce produit « calixarène ». Le préfixe « calix » signifie vase et le suffixe « arène » indique la présence d'unités benzéniques formant un cycle liées entre elles par des groupements méthylène en position *ortho*. Le nombre de groupements aromatiques du macrocycle est indiqué par le chiffre correspondant placé entre calix et arène. Selon cette nomenclature

abrégée, le tétramère cyclique ( $n = 4$ ) composé d'unités *p-tert*-butylphénol est nommé *p-tert*-butylcalix[4]arène (Figure 4).

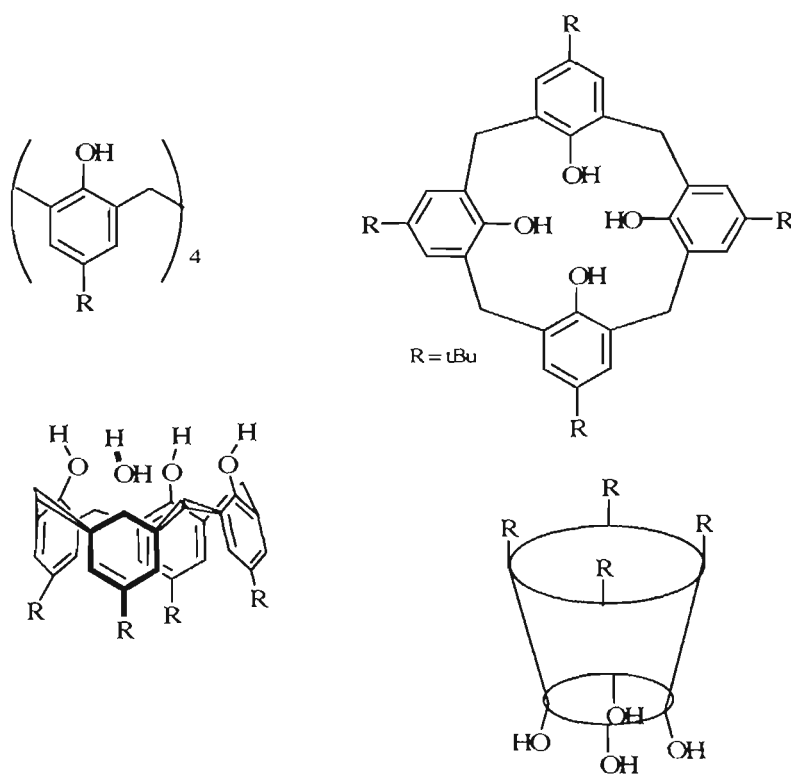


Calixarène



Calix crater

**Figure 3.** Origine du terme « calixarène » appliqué aux oligomères de Zinke.



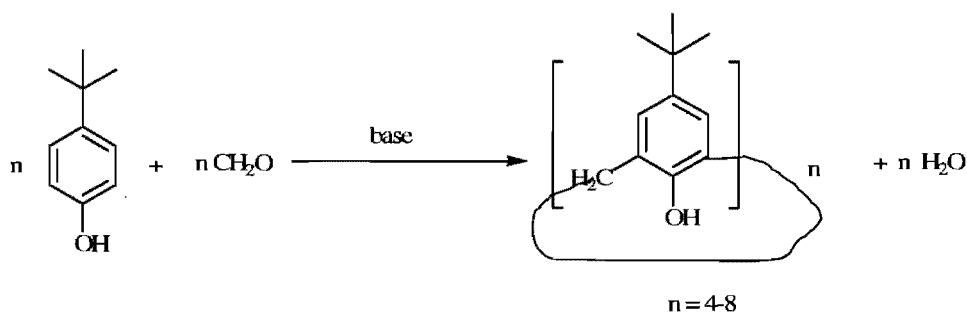
**Figure 4.** Différentes représentations du *p-tert*-butylcalix[4]arène.

## 1. 2. 4 Les processus de synthèse des calixarènes

L'intérêt que les calixarènes ont acquis au cours des dix dernières années est dû à la possibilité de les préparer aisément en grande quantité, de manière simple et à partir des produits économiques.<sup>14</sup> Il existe deux processus différents de synthèse qui sont souvent utilisés pour la préparation des calixarènes.

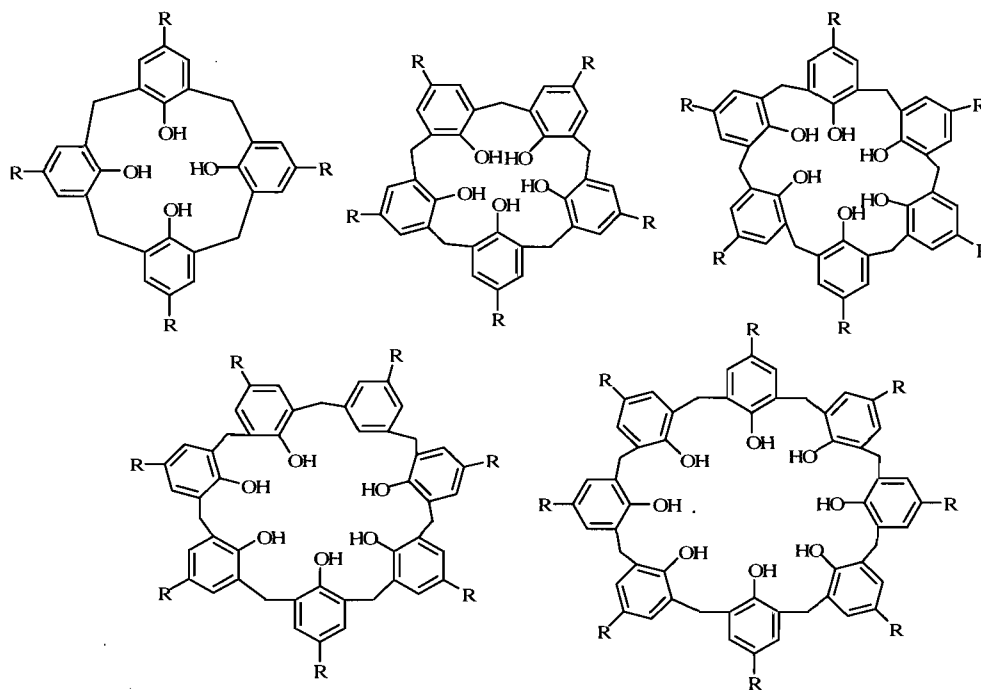
### 1. 2. 4. 1 Synthèse en une étape

La synthèse des calixarènes en une étape a été largement utilisée par Gutsche (Figure 5).<sup>15</sup> Cette synthèse permet d'obtenir les différents calix[n]arènes souhaités en changeant la base, le rapport molaire des réactifs et la température de la réaction (Figure 6).<sup>16,17</sup> Le chauffage d'un phénol en présence de formaldéhyde et d'une base appropriée conduit à la formation d'une résine appelée « précurseur ». À partir de celui-ci, l'oligomère souhaité est obtenu. Ainsi une optimisation des conditions de synthèse permet d'obtenir un tétramère, un hexamère et un octamère.<sup>18,19,20</sup> Il est à noter que les oligomères avec  $n$  impair sont difficilement obtenus et avec de très faibles rendements.



**Figure 5** : Schéma réactionnel de la synthèse des *p-tert*-butylcalixarènes en une seule étape.<sup>15</sup>





**Figure 6.** Calixarènes formés à partir de la condensation du *p*-alkylphénol avec le formaldéhyde.<sup>16,17</sup>

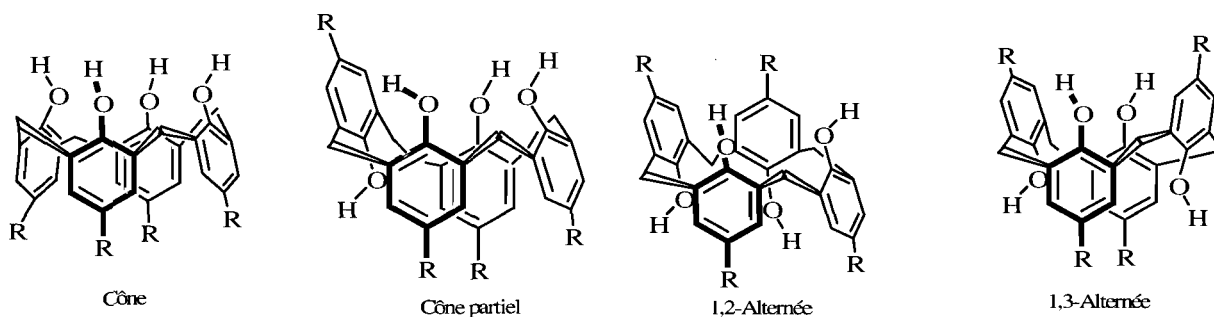
Pour les "grands" calixarènes, c'est-à-dire ayant un nombre d'unités phénoliques supérieur à 8, la synthèse en milieu acide s'est révélée plus performante et a permis d'isoler des calixarènes ayant jusqu'à 20 unités phénoliques. Ainsi, le chauffage à reflux d'une solution de chloroforme contenant un mélange de *p-tert*-butylphénol, du trioxane (source de formaldéhyde) et de l'acide *p*-toluènesulfonique (catalyseur) produit 95% de mélange de *p-tert*-butylcalixarènes.<sup>21</sup>

#### 1. 2. 4. 2 Synthèse en plusieurs étapes

Ce type de synthèse est souvent utilisé pour la préparation des calixarènes comportant des unités phénoliques différentes. Cependant, le rendement est faible à cause du grand nombre d'étapes.<sup>3</sup>

### 1. 2. 5 Les conformations des calixarènes

En général, les calixarènes montrent une mobilité conformationnelle en solution. Cette mobilité est due à la rotation des unités phénoliques autour de l'axe de la liaison  $\sigma$  des ponts méthyléniques  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ . D'après les structures cristallographiques, Cornforth a distingué quatre conformations différentes pour les calix[4]arènes, qui changent avec la température. Ces isomères conformationnels sont nommés : cône, cône partiel, 1,2-alterné, 1,3-alterné (Figure 7).<sup>22</sup>

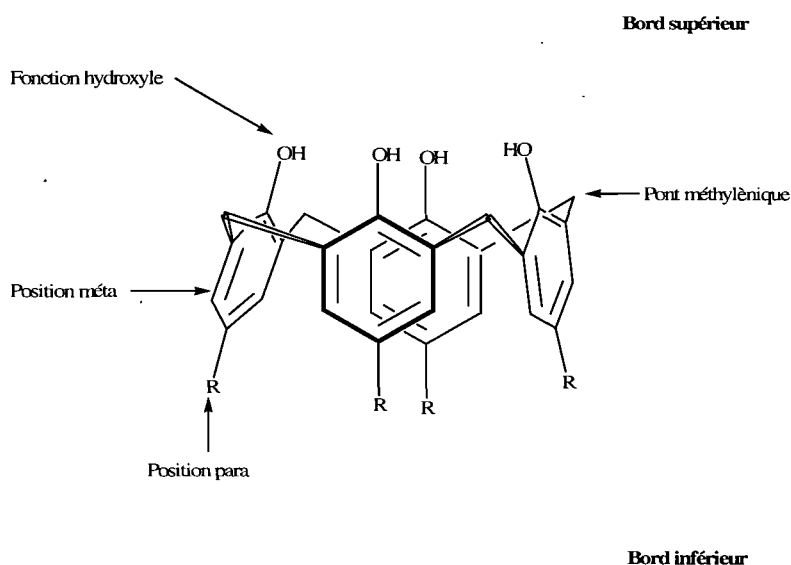


**Figure 7.** Les quatre conformations observées pour un calix[4]arène.<sup>22</sup>

En solution, chacune des quatre conformations se distingue soit par un signal de résonance des protons des ponts méthyléniques, soit par un déplacement chimique du signal des protons des groupements hydroxyles. Le signal des ponts méthyléniques varie d'une conformation à l'autre. La conformation cône se distingue par un système AB (une paire de doublets), alors que la conformation cône partiel présente deux systèmes AB. La conformation 1,2-alternée se caractérise par la présence d'un singulet et d'un système AB, tandis que la conformation 1,3-alternée se caractérise par l'apparition d'un singulet.<sup>23</sup> Le déplacement chimique du signal des protons des groupements hydroxyles est proportionnel au nombre de liaisons hydrogène entre les oxygènes et les hydrogènes au sein du calix[4]arène. Il est de quatre pour la conformation cône, de trois pour la conformation cône partiel, de deux pour les conformations 1,2-alternée et de zéro pour la conformation 1,3-alternée. À l'état solide ou à basse température, les calix[4]arènes adoptent la conformation conique observée lors des études de structures aux rayons X. Cette conformation provient de l'existence de liaisons hydrogène intramoléculaires entre les groupements hydroxyles phénoliques.<sup>24</sup>

### 1. 2. 6 Fonctionnalisation des calixarènes

Les calixarènes parents sont difficiles à manipuler en solution du fait de leur faible solubilité dans la plupart des solvants. L'introduction des groupements fonctionnels permet la synthèse d'une grande variété de dérivés plus solubles et avec de nouvelles propriétés. Les calixarènes peuvent être fonctionnalisés en quatre positions (Figure 8) :



**Figure 8.** Différents sites susceptibles d'être fonctionnalisés sur un calixarène.<sup>11</sup>

#### 1. 2. 6. 1 Fonctionnalisation des groupements hydroxyles

Grâce à leurs diverses réactivités, les groupements hydroxyles des calixarènes constituent des sites favorables pour une fonctionnalisation sélective ou complète. Des produits mono-substitués, di-substitués, tri-substitués et tétra-substitués peuvent être obtenus. Les calixarènes tétrasubstitués sont les plus étudiés (dans le cadre de la chimie des calixarènes). Les premiers calix[4]arènes tétra-O-substitués ont été synthétisés par déprotonation du *p-tert*-butylcalix[4]arène avec une base forte (NaH ou tBuOK) suivie d'une réaction avec un électrophile. Dans le cas où l'électrophile est suffisamment réactif (bromure ou iodure d'alkyle), l'utilisation d'une base faible  $K_2CO_3$  en excès suffit pour donner lieu à la tétrasubstitution.<sup>25, 26, 27</sup>

### 1. 2. 6. 2 Fonctionnalisation en position *para* des noyaux aromatiques

Après une élimination des groupes R, une substitution électrophile sélective ou complète peut se faire. Ainsi des acylations, des chlorométhylations, des halogénations, des aminométhylations, des sulfonations et des nitrations ont été effectuées.<sup>28,29</sup>

### 1. 2. 6. 3 Substitution en position *mé*ta des noyaux aromatiques et des ponts méthyléniques

Ces substitutions se font par une synthèse multi-étape.<sup>30, 31</sup> Les calixarènes dont les ponts méthyléniques sont remplacés par  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  donnent les homocalixarènes,<sup>32</sup> par  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  donnant les homooxacalixarènes,<sup>33</sup> par  $\text{CH}_2\text{NRCH}_2$  donnant les homoazacalixarènes,<sup>34</sup> ou par S donnant les thiacalixarènes.<sup>35</sup> Bien qu'ils soient obtenus directement par condensation, ces composés peuvent être considérés comme des calixarènes modifiés (Figure 9).

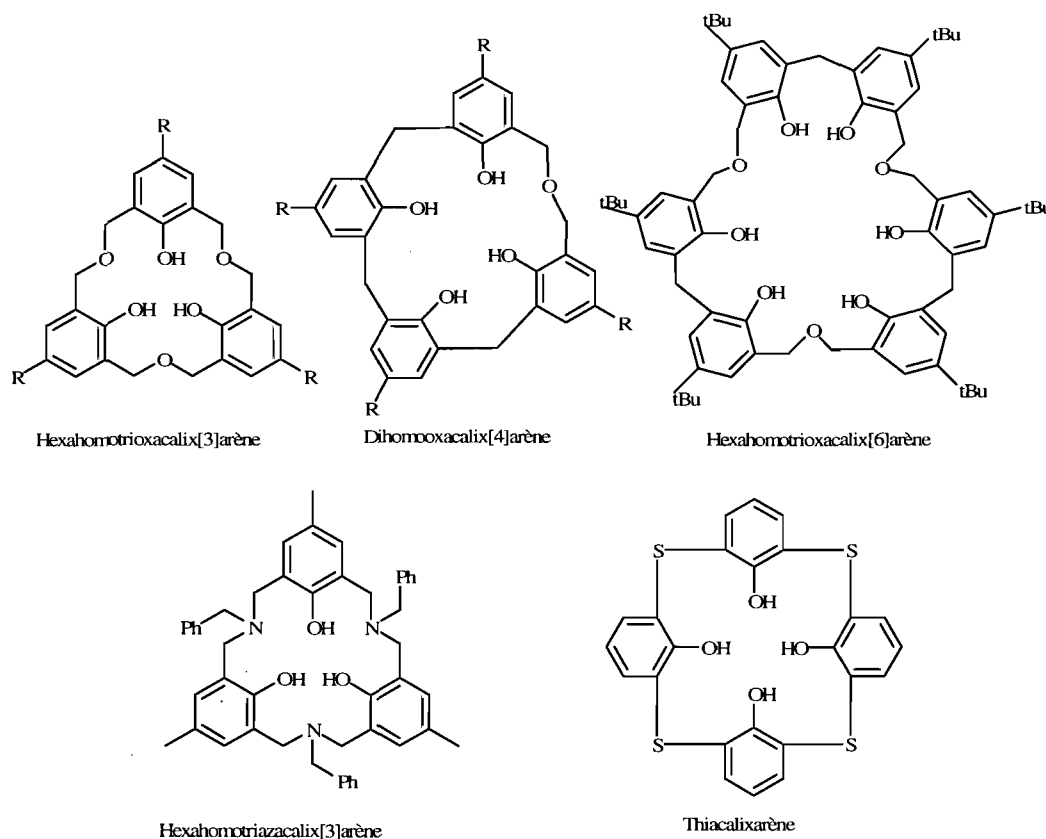


Figure 9. Exemple des calixarènes modifiés au niveau des ponts méthyléniques.<sup>30-35</sup>

### 1.3 Calix[4]arènes fonctionnalisés par des groupes catalytiques comme modèle d'enzyme

Le calix[4]arène a été fonctionnalisé avec plusieurs groupes catalytiques pour faire l'hydrolyse du 2-hydroxypropyl-*p*-nitrophénylphosphate (HPNP) comme modèle fortement activé de substrat d'acide ribonucléique (ARN). Ainsi, on trouve des groupements fonctionnels comme le bisimidazole, l'aminométhyle, la 2,6-bis[(diméthylamino)méthyl]pyridine complexée avec l'ion métallique de Zn(II) et l'aza[18]couronne-6 complexée avec les ions métalliques de Ba(II), Zn(II) et Cu(II). On trouve également des imidazoles, des groupes alcools  $\beta$ -aminés, des acides aminés et 1,5,9-triazacyclododécane.<sup>36-38,40,42,44,50,52,54,56,57</sup> Les résultats de la catalyse de ces différents modèles d'enzyme présents dans la littérature seront brièvement commentés.

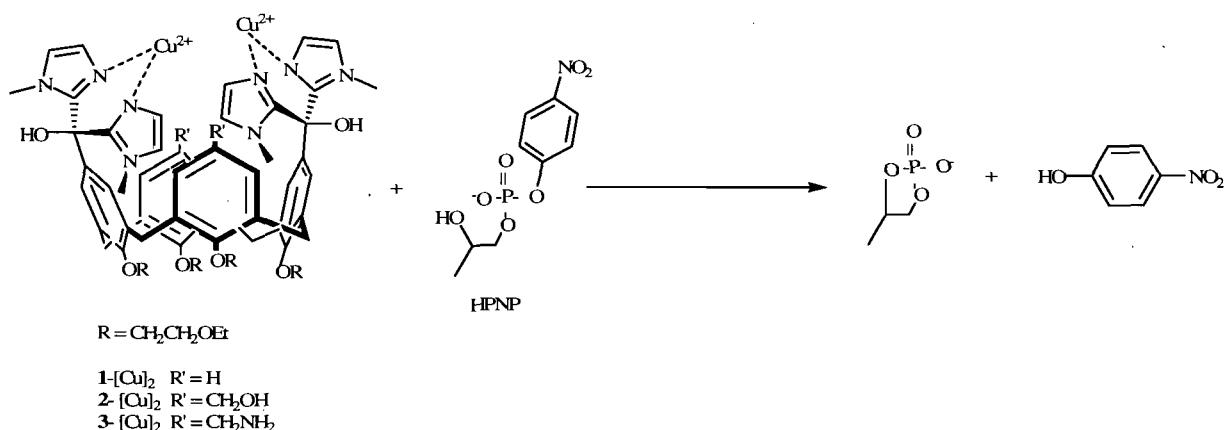
#### 1.3.1 Métalloenzymes artificielles

Dans la nature, plusieurs enzymes qui catalysent l'hydrolyse des esters contiennent dans leurs sites actifs des ions métalliques de transition tels que Zn(II), Mg(II), Mn(II), Ni(II) ou Fe(III).<sup>36</sup> Les ions métalliques hydratés présentent une certaine activité d'hydrolyse envers divers substrats<sup>37</sup>. Alors, la combinaison d'une métalloenzyme artificielle avec un ou plusieurs ions métalliques et d'une molécule réceptrice sélective va probablement améliorer l'efficacité de la catalyse. Pour identifier leurs rôles dans la catalyse, plusieurs modèles d'enzyme contenant deux à trois ions métalliques bivalents ont été étudiés.<sup>38</sup> Il a été démontré que ces ions peuvent agir coopérativement comme des acides de Lewis dans l'activation du substrat, du nucléophile et aussi dans la stabilisation de l'état de transition et du groupe partant.<sup>39</sup>

##### 1.3.1.1 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec des bisimidazoles

Peter a synthétisé le calix[4]arène qui possède deux ligands bisimidazole-Cu(II) et deux hydroxyméthyle (**2**) ou deux aminométhyle (**3**) pour faire l'hydrolyse du HPNP comme modèle de substrat d'ARN (Schéma 1).<sup>40</sup> Les trois complexes dinucléaires **1**-Cu<sub>2</sub>, **2**-Cu<sub>2</sub> et **3**-Cu<sub>2</sub> mimant les métalloenzymes ont montré qu'ils sont capables de cliver le lien diester. Les complexes **1**-Cu<sub>2</sub> et **2**-Cu<sub>2</sub> ont une activité catalytique similaire avec un taux d'accélération de  $6.9 \times 10^3$ . Le complexe **3**-Cu<sub>2</sub>, avec deux groupes aminés additionnels, montre un taux

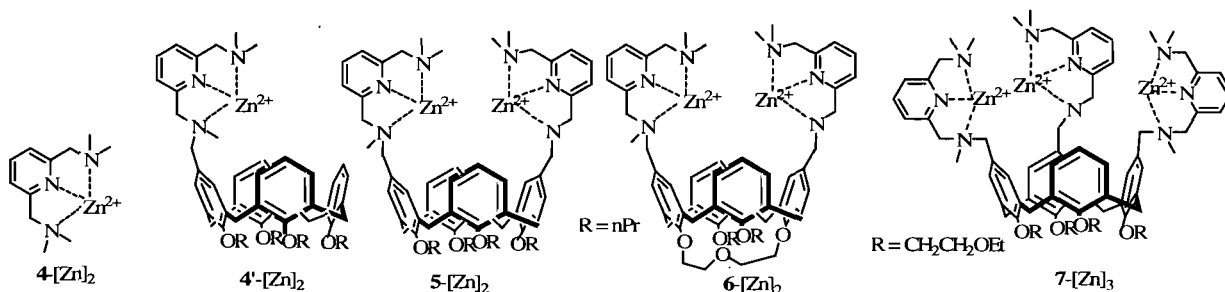
d'accélération de  $3.1 \times 10^3$  à pH = 7.4. Les groupes aminométhyles protonés de ce complexe aident probablement à la formation du complexe catalyseur-substrat et à la stabilisation de l'état de transition.



**Schéma 1.** Modèle d'enzyme métallique et du HPNP.

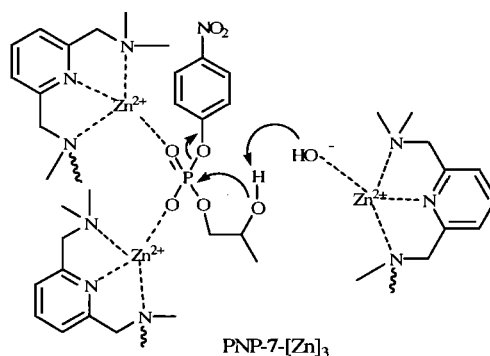
### 1. 3. 1. 2 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec la 2,6-bis[(diméthylamino)méthyl]pyridine

Molenveld a fonctionnalisé le calix[4]arène avec le groupe 2,6-bis[(diméthylamino)méthyl]pyridine (BAMP) pour obtenir des modèles d'enzyme métalliques dinucléaires **4'**, **5**, **6** et **7**-[Zn]<sub>2</sub> (Schéma 2).<sup>41</sup> Dans des conditions neutres, un taux d'accélération de  $2.3 \times 10^4$  a été enregistré dans la transestérification du HPNP en présence de **5**-[Zn]<sub>2</sub>. Une comparaison avec l'activité catalytique du complexe mononucléaire **4'**-[Zn]<sub>2</sub> et de la référence **4**-[Zn]<sub>2</sub> prouve que la catalyse est due à l'action coopérative des centres métalliques de Zn(II) et que les effets hydrophobes contribuent à la catalyse. La cinétique de saturation et les études de variation de pH démontrent que l'activité catalytique du complexe flexible **5**-[Zn]<sub>2</sub> provient d'une grande affinité de liaison du substrat ( $K_{\text{ass}} = 550 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ ). L'hydrolyse est de type Michaelis-Menten. Un analogue rigide **6**-[Zn]<sub>2</sub> a été étudié dans les mêmes conditions catalytiques et a montré une faible affinité de liaison et un taux catalytique inférieur.



**Schéma 2.** Différentes métalloenzymes utilisées dans l'hydrolyse du HPNP.

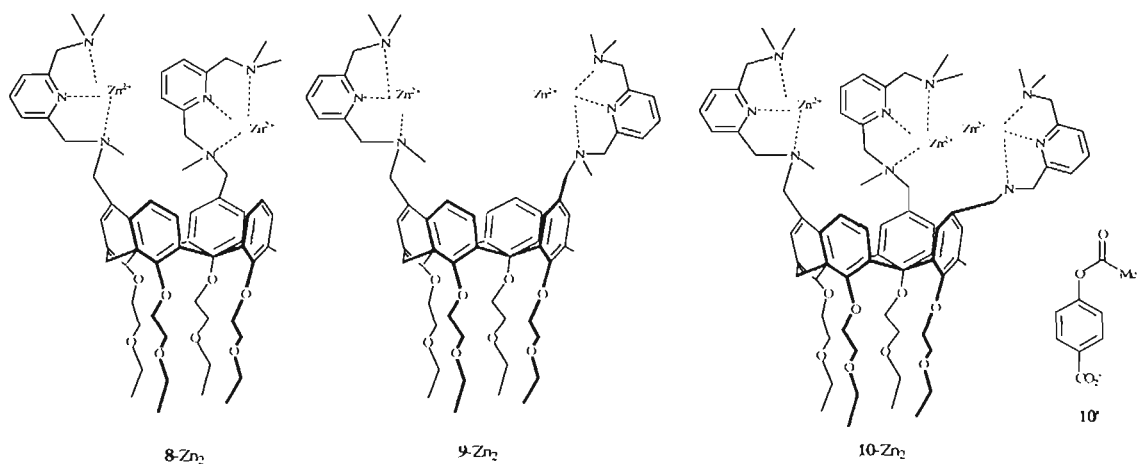
Le complexe trinucéaire **7-[Zn]<sub>3</sub>** donne un taux d'accélération de  $3.2 \times 10^4$ . Cette amélioration de la catalyse par rapport au complexe **5-[Zn]<sub>2</sub>** est accompagnée avec une diminution de l'affinité de la liaison du substrat ( $K_{\text{ass}} = 12 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ ). Côté mécanistique suggérée, deux ions Zn(II) du catalyseur **7-[Zn]<sub>3</sub>** activent le groupe phosphoryle et le troisième active le groupe hydroxyle du HPNP pour donner la cyclisation (Schéma 3).



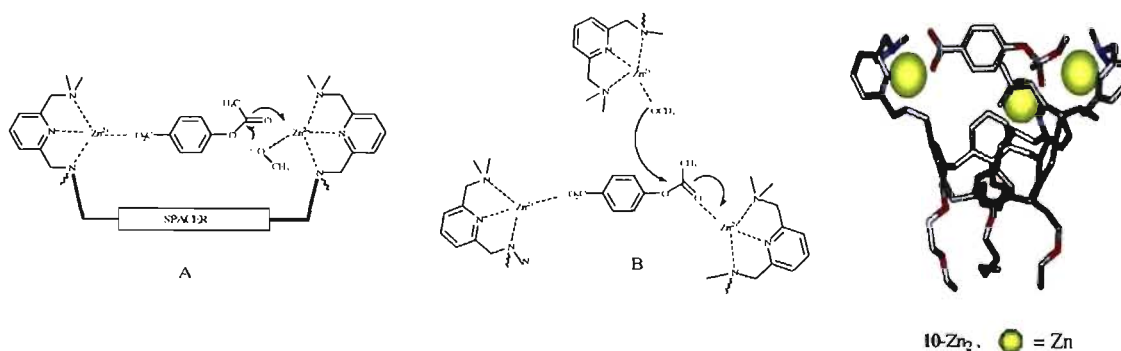
**Schéma 3.** Mécanisme de clivage du HPNP catalysé par **7-[Zn]<sub>3</sub>**.

Basé sur le système de Molenveld, Cacciapaglia a montré aussi l'influence du nombre d'atomes métalliques dans l'efficacité catalytique du complexe. Elle a trouvé un degré de coopération des deux ions métalliques dans les catalyseurs dinucléaires du complexe 1,2-vicinal (**8-Zn<sub>2</sub>**) et son régioisomère 1,3-distal (**9-Zn<sub>2</sub>**) dans l'hydrolyse de l'ester **10'** dans le méthanol (Schéma 4). Le taux d'accélération enregistré est de  $6.2 \times 10^3$  par rapport au système mononucléaire. Dans ces deux systèmes, un ion  $\text{Zn}^{2+}$  lie probablement le carboxylate tandis

que le deuxième lie le méthoxy pour attaquer le carbonyle de l'ester (Schéma 5, A). Le complexe **10-Zn<sub>2</sub>** a enregistré un taux d'accélération de  $24 \times 10^3$ . Cette efficacité catalytique élevée du complexe trinuécléaire par rapport au dinuécléaire fournit encore une fois l'accord rarement observé de la coopération des trois ions métalliques dans un mécanisme catalytique d'hydrolyse d'ester.<sup>42,43</sup> Le mécanisme proposé souligne les trois différentes fonctions des ions métalliques : (i) identification du substrat et liaison du carboxylate, (ii) activation du carbonyle de l'ester par l'acide de Lewis et (iii) livraison du nucléophile (Schéma 5, B). Le modèle établi par modélisation informatique du complexe **10-Zn<sub>2</sub>** avec l'intermédiaire tétraédrique illustre la compatibilité géométrique du catalyseur trimétallique avec le mécanisme proposé.



**Schéma 4.** Structure des complexes **8-Zn<sub>2</sub>**, **9-Zn<sub>2</sub>**, **10-Zn<sub>2</sub>** et de l'ester **10'**.

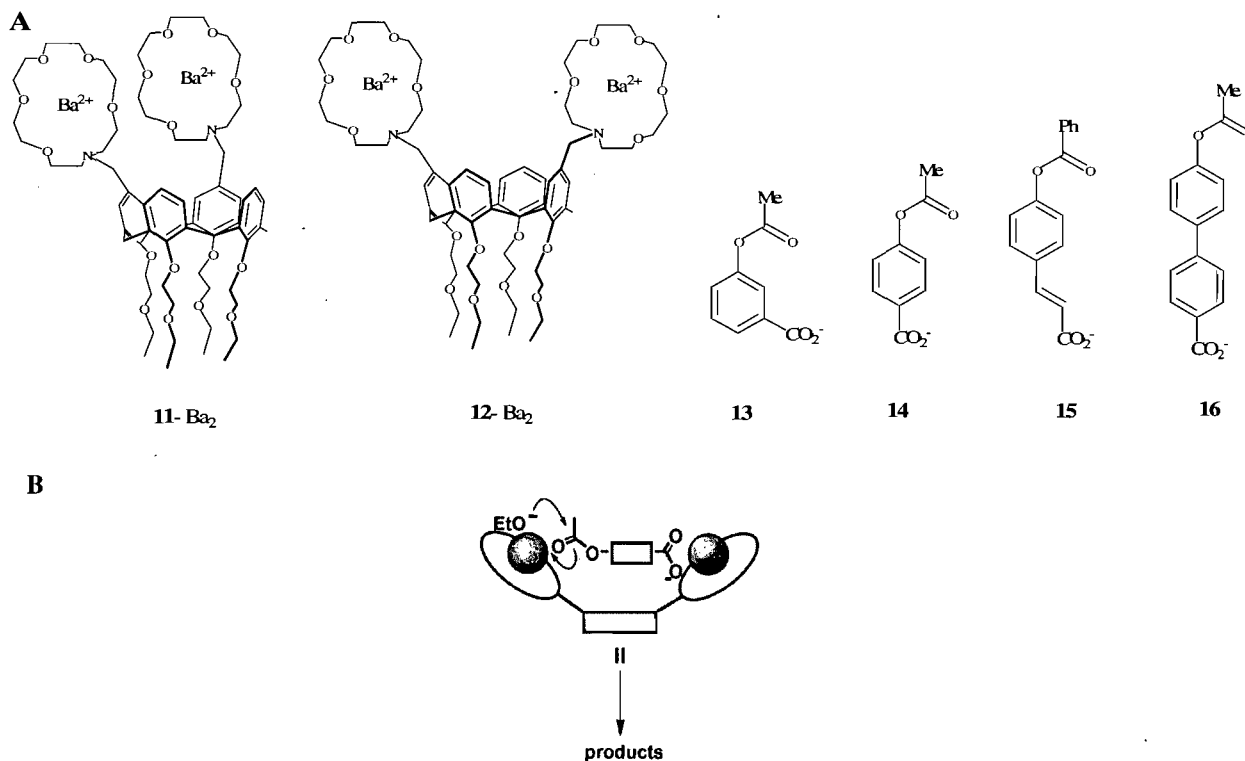


**Schéma 5.** Mécanismes catalytiques proposés dans la réaction de clivage de l'ester **10'** et le modèle établi pour **10-Zn<sub>2</sub>**.



### 1. 3. 1. 3 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec l'aza[18]couronne-6

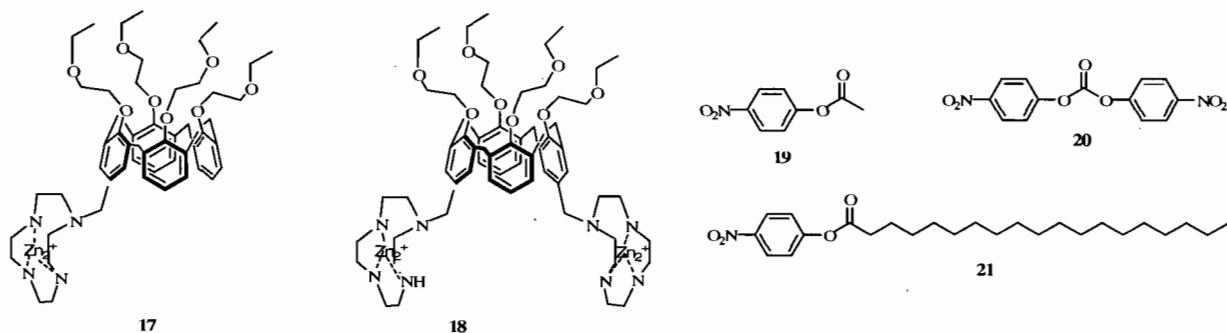
Cacciapaglia a utilisé une nouvelle métalloenzyme fonctionnalisée avec deux aza[18]couronne-6 et complexée avec l'ion  $\text{Ba}^{2+}$  pour donner le 1,2-vicinal (**11-Ba<sub>2</sub>**) et le 1,3-distal (**12-Ba<sub>2</sub>**) (Schéma 6, A).<sup>44</sup> Le rapport des constantes de la réaction d'hydrolyse d'ester du complexe mononucléaire par rapport au dinucléaire ( $k_{\text{obs}}^{\text{di}}/k_{\text{obs}}^{\text{mono}}$ ) a enregistré une valeur qui atteint jusqu'à 1:100. Le mécanisme réactionnel propose qu'un ion métallique fixe le carboxylate tandis que le deuxième active le carbonyle de l'ester (Schéma 6, B). Le catalyseur **11-Ba<sub>2</sub>** est de loin meilleur que son régioisomère **12-Ba<sub>2</sub>** avec tous les substrats étudiés (**13-16**). Cacciapaglia a confirmé que la distance entre le carboxylate et le carbonyle de l'ester influence sur l'activité catalytique. Autrement dit, plus la distance de l'ester est grande, plus les deux complexes **11-Ba<sub>2</sub>** et **12-Ba<sub>2</sub>** trouvent des difficultés à étendre leurs distances intermétalliques pour fixer l'ester.



**Schéma 6.** A) Les métalloenzymes 1,2-vicinale (**11-Ba<sub>2</sub>**), 1,3-distale (**12-Ba<sub>2</sub>**) et les différents substrats étudiés **13-16**. B) Mécanisme proposé du clivage d'ester catalysé par le dinucléaire du baryum.

### 1. 3. 1. 4 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec des cyclènes

Un nouveau modèle d'enzyme a été étudié en greffant cette fois-ci une à deux molécules de cyclène (1,4,7,10-tétra-azacyclododécane) sur le bord supérieur du calix[4]arène tétraalkylé en conformation conique (Schéma 7).<sup>45,46</sup> Le cyclène est un bon ligand qui possède une bonne affinité envers les métaux de transition.<sup>47</sup>

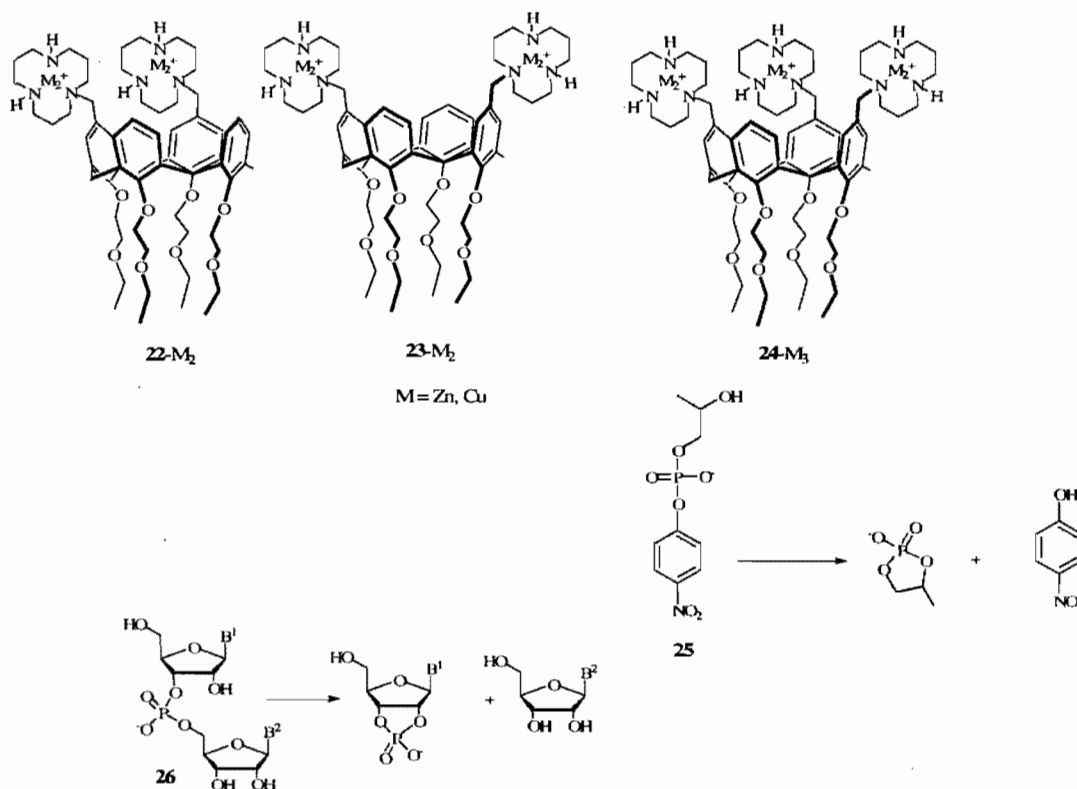


**Schéma 7.** Substrats activés (**19-21**) catalysés par les modèles d'enzymes **17** et **18**.

Le but de cette étude était de tester la coopérativité de deux centres de zinc présents dans ce nouveau complexe de Zn(II). Bizarrement, le complexe avec deux cyclènes **18** a montré une activité catalytique négligeable dans l'hydrolyse des esters **19-21**, tandis que le complexe mononucléaire **17** a montré une augmentation significative du taux de conversion de  $4 \times 10^2$  par rapport à la réaction non catalysée à pH = 8.5 dans DMSO. Cette faible efficacité catalytique est expliquée par le fait que le cyclène et particulièrement le complexe cyclène-zinc(II) est un substituant non flexible qui semble bloquer l'entrée du substrat aromatique dans la cavité du calix[4]arène. Cet encombrement stérique est beaucoup plus important dans le complexe avec deux substituants cyclène.

### 1. 3. 1. 5 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec le 1,5,9-triazacyclododécane

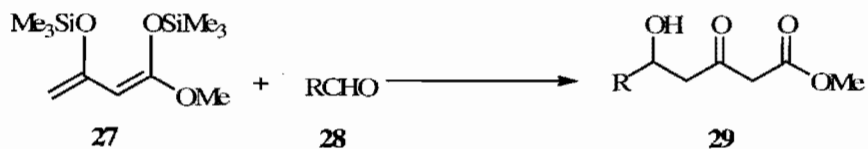
Cacciapaglia a fonctionnalisé le calix[4]arène avec le ligand 1,5,9-triazacyclododécane dans les positions 1,2-, 1,3- et 1,2,3- et les a complexés avec du Zn(II) et du Cu(II) pour catalyser l'hydrolyse des phosphodiesteres comme modèle d'ARN (Schéma 8).<sup>48</sup> Dans l'eau, ce ligand a une grande affinité envers le Zn(II) et le Cu(II) ( $\log K = 8.41$  et  $\log K = 12.63$  respectivement à 25 °C). Ceci justifie l'utilisation de ces métaux et le choix de l'eau comme solvant.<sup>49,50</sup> L'étude cinétique a montré qu'il n'y a aucune coopérativité entre les ligands pour tous les complexes du zinc et celui du cuivre (**23**-Cu<sub>2</sub>) par rapport au complexe monométallique comme référence. Le complexe 1,2-vicinal **22**-Cu<sub>2</sub> a montré une bonne efficacité catalytique et un niveau élevé de coopération entre les ions métalliques dans l'hydrolyse du HPNP (**25**) et du diribonucléoside monophosphate (**26**). Le dernier complexe métallique **24**-Cu<sub>3</sub> n'a montré aucune amélioration de l'efficacité catalytique, ce qui exclut bien évidemment toute coopération simultanée du troisième ion métallique. Le taux d'accélération de la réaction des deux complexes **22**-Cu<sub>2</sub> et **24**-Cu<sub>3</sub> est d'environ 10<sup>5</sup>. Ceci est dû à la double activation de l'acide de Lewis avec une probable participation de l'hydroxyle comme base générale intramoléculaire.



**Schéma 8.** Hydrolyse de **25** et **26** par les métalloenzymes **22-M<sub>2</sub>**, **23-M<sub>2</sub>** et **24-M<sub>2</sub>**.

### 1. 3. 1. 6 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec le Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>

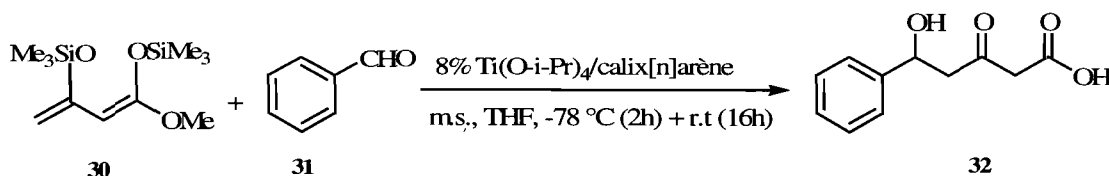
La réaction d'aldolisation est particulièrement importante en synthèse organique car elle donne des produits possédant deux nouveaux centres de chiralité (les carbones  $\alpha$  et  $\beta$  de l'aldol produit). La condensation aldolique du diène de Chan (**27**) se fait en présence d'une quantité catalytique ou stœchiométrique d'un acide de Lewis (Schéma 9).<sup>51</sup>



**Schéma 9.** Condensation aldolique du diène de Chan.

Soriente *et al.* ont récemment décrit une condensation aldolique de la molécule **30**. La condensation de cette dernière avec le benzaldéhyde a été catalysée avec seulement 8% molaire

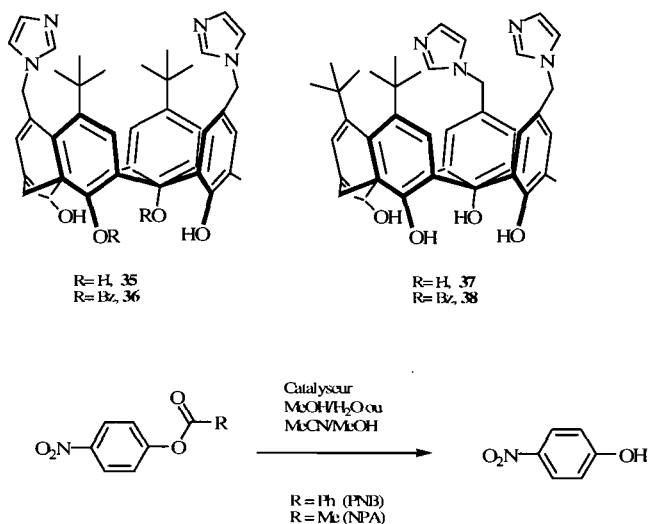
de complexes calix[n]arène/Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> et un rendement de 96% (Schéma 10).<sup>54</sup> Ces complexes semblent agir comme acide de Lewis en augmentant la réactivité de l'aldéhyde vers le diène du Chan.



**Schéma 10.** Condensation aldolique du diène de Chan.

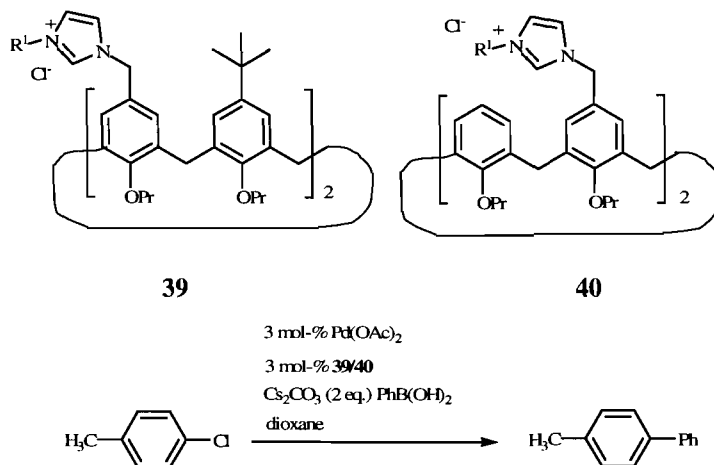
### 1. 3. 2 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec des imidazoles

La coopérativité des groupes fonctionnels est une propriété catalytique très importante dans un système supramoléculaire. Les groupes fonctionnels de type imidazole jouent souvent le rôle de couple acide-base ou nucléophile pour catalyser plusieurs réactions comme la condensation de type aldol.<sup>55</sup> Dospil a fonctionnalisé le calix[4]arène par des imidazole pour mimer la transacyltransférase (Schéma 11).<sup>56</sup> L'étude cinétique a été suivie avec le relâchement de *p*-nitrophénol à partir du benzoate de *p*-nitrophényle (PNB) détecté avec la spectroscopie UV-Vis à 410 et 450 nm. Les espèces acylées en présence des calixarènes **36** et **38** ont montré une capacité catalytique plus élevée que les calixarènes **35** et **37** qui ont seulement des groupes hydroxyles au bord inférieur. Ces résultats montrent que ce sont les groupes imidazole qui sont impliqués dans l'acylation et non les hydroxyles comme dans les calixarènes fonctionnalisés par les éthers couronnes et complexés avec les ions du baryum.<sup>57</sup> Ces résultats sont également soutenus par les études de RMN en fonction du temps qui n'ont donné aucune indication pour une acylation au bord inférieur. Le taux d'accélération trouvé est 10 fois meilleur par rapport à la réaction non catalysée.



**Schéma 11.** Hydrolyse du benzoate et de l'acétate de *p*-nitrophényle (PNB, PNA) catalysée par les macrocycles **35-38**.

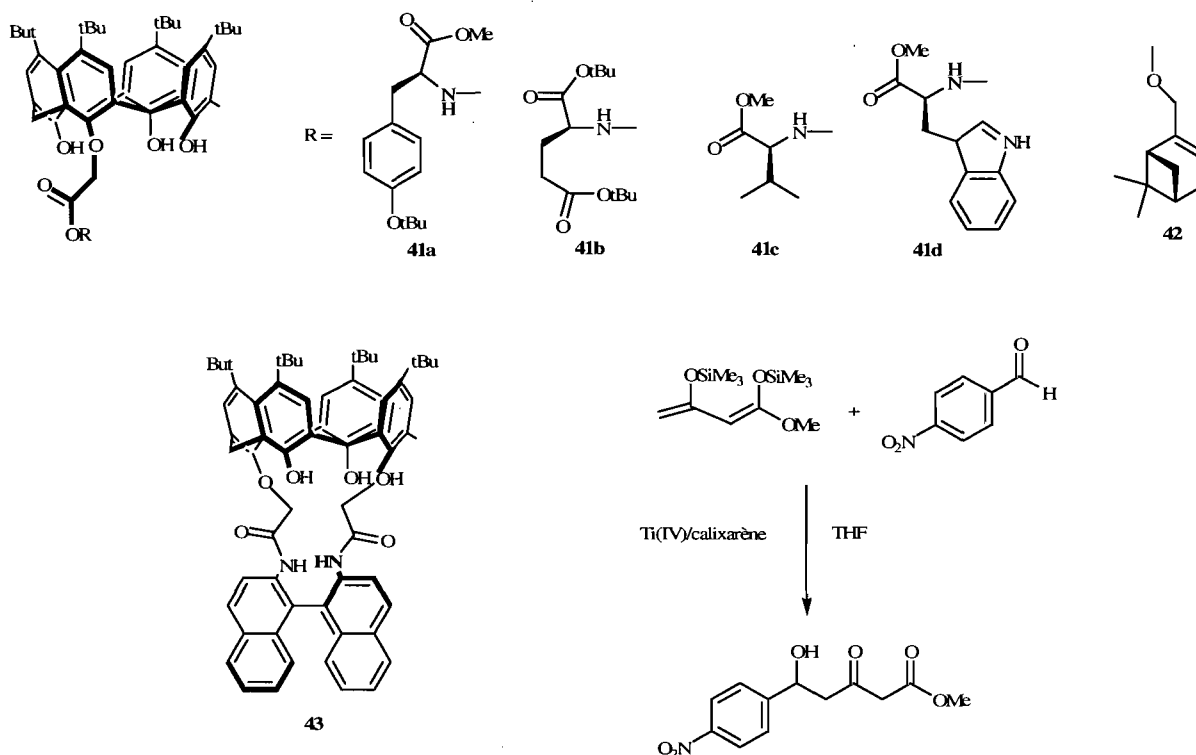
Frank a fonctionnalisé le calix[4]arène avec des propyles sur le bord inférieur. Ceci a pour rôle la fixation de la molécule dans une conformation conique et l'augmentation de sa solubilité dans les solvants organiques. Sur le bord supérieur, il a fonctionnalisé le calix[4]arène avec divers imidazoles substitués et des groupes *tert*-butyles. Il a employé ainsi un système catalytique qui se compose d'un sel imidazolium calix[4]arène, de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> comme base et d'une source de palladium. Ces complexes formés ont été employés pour catalyser la réaction de Suzuki non activée du 4-chlorotoluène (Schéma 12).<sup>58</sup> Les sels imidazolium basés sur des calix[4]arènes peuvent servir comme précurseurs macrocycliques pour les carbènes N-hétérocycliques. Les résultats obtenus sont prometteurs et le meilleur rendement du produit de couplage de la série des groupes catalytiques est 60% pour le catalyseur **39** et 50% pour **40**. Comme prévu, aucun produit de couplage n'a pas été détecté sans le sel d'imidazolium comme ligand précurseur.



**Schéma 12.** Réaction de Suzuki catalysée par des sels d'imidazolium.

### 1. 3. 3 Calix[4]arènes chiraux fonctionnalisés avec des acides aminés

Un autre domaine d'application des calixarènes, qui demeure toujours en grande partie moins étudié, est leur utilisation dans la catalyse énantiosélective. Les calixarènes chiraux peuvent être obtenus en fixant des parties chirales sur le bord supérieur ou inférieur du calixarène. Ainsi, des calix[4]arènes chiraux ont été employés dans la catalyse énantiosélective de l'hydroformylation,<sup>59a</sup> de l'alkylation allylique et de l'hydrogénation.<sup>59b</sup> Des nouveaux dérivés chiraux de calix[4]arène ont été synthétisés par Gaeta. Des acides aminés comme la L-tyrosine, l'acide L-aspartique, la L-valine, le L-tryptophane ou des pinènes comme myrtényle et homomyrtényle, ou encore l'amine du binaphtyle ont été greffés sur le bord inférieur du calixarène (Schéma 13).<sup>60</sup> Les complexes Ti(IV)/calixarène, préparés in situ, ont été testés dans la catalyse de la réaction d'aldol entre le silyloxydiène de Chan et le *p*-nitrobenzaldéhyde. Des rendements de 90% ont été obtenus pour la série **41**, **42** mais l'énantiosélectivité n'a pas dépassé 28%. Les faibles énantiosélectivités observées pour ces ligands suggèrent que ceux ayant un carbone asymétrique ont une mobilité excessive ce qui influence leur énantiosélectivité. Le calixarène **43**, qui est plus rigide, devrait donner alors un meilleur résultat. Malheureusement, un rendement plus faible de 40-56% a été enregistré avec une énantiosélectivité de 11%. Cette faible efficacité catalytique observée dans les calix[4]arènes 1,3-disubstitués est due à la faible coordination du titane avec seulement deux groupes hydroxyles.

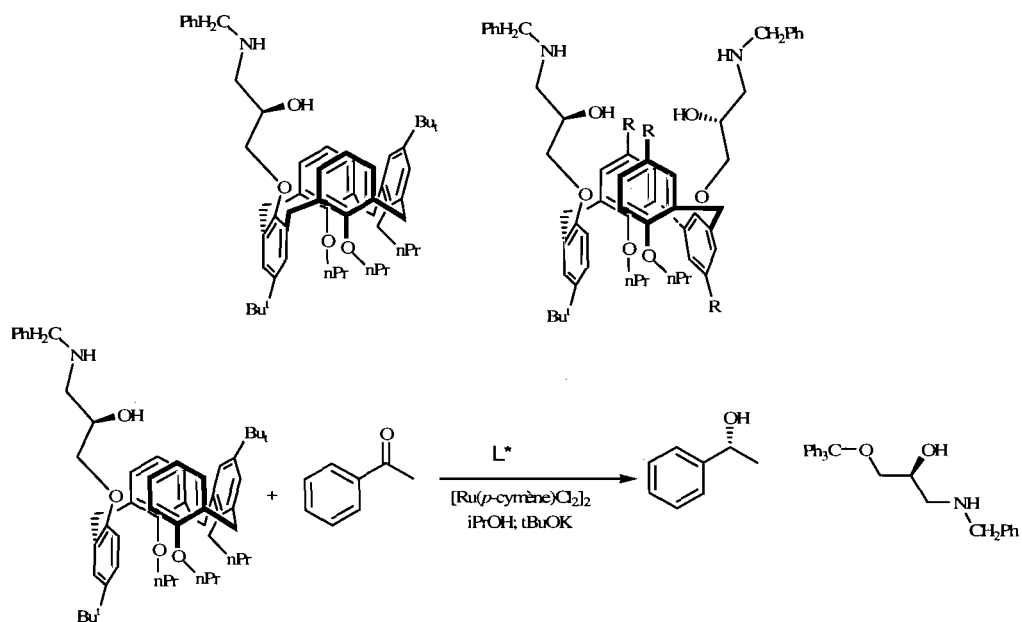


**Schéma 13.** Catalyse énantiosélective de la réaction d'aldolisation par les calix[4]arènes chiraux.

### 1. 3. 4 Calix[4]arènes fonctionnalisés avec des groupes alcools $\beta$ -aminés

L'obtention des espèces énantiomériquement pures est l'un des plus grands défis en chimie fine et médicinale. À cet égard, la catalyse énantiosélective est la méthode la plus souvent utilisée dans l'industrie pour accomplir ce but. Une nouvelle série de calix[4]arènes chiraux possédant des groupes alcools  $\beta$ -aminés sur le bord inférieur a été synthétisée (Schéma 14). Ces ligands ont été examinés avec succès dans une hydrogénation asymétrique. Le meilleur résultat obtenu est une conversion maximale de 97% avec un excès énantiomérique de 87%. Ceci a été obtenu en utilisant le ligand mono-fonctionnalisé de calix[4]arène. Le complexe avec deux ligands a donné une faible conversion, qui est due peut-être à l'effet stérique. Ces résultats montrent qu'on peut utiliser des ligands greffés sur des calix[4]arènes dans la catalyse asymétrique.<sup>61</sup>





**Schéma 14.** Hydrogénation asymétrique par des catalyseurs monofonctionnalisés avec des alcools  $\beta$ -aminés.

## 1.4 Conclusion

Bien que ces études montrent que les calix[4]arènes fonctionnalisés par des groupes catalytiques peuvent catalyser des réactions d'intérêt, l'efficacité catalytique reste de loin très modérée. Ceci est dû à la rigidité des groupes fonctionnels greffés sur le bord supérieur ou inférieur du calix[n]arène. Aussi, l'obtention d'un alignement précis des groupes fonctionnels sur un récepteur comme le calix[n]arène reste toujours difficile à réaliser du côté synthétique.

Une manière de résoudre ce problème est d'apporter de la flexibilité en utilisant un nouveau système de type rotaxane possédant un récepteur dans sa structure. Cette machine moléculaire présente l'avantage d'avoir une coopérativité entre le mouvement du groupe fonctionnel convergent et la reconnaissance moléculaire du récepteur dans la catalyse. Le groupe fonctionnel serait mobile par rapport au récepteur moyennement rigide. La relaxation du groupe fonctionnel obtenu va permettre ainsi au récepteur artificiel d'adopter une conformation favorable pour recevoir le substrat et ensuite au produit d'être libéré facilement.

## Bibliographie

- <sup>1</sup> Dospil, G. et Schatz, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7837.
- <sup>2</sup> Kirby, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *108*, 770.
- <sup>3</sup> Böhmer, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 713.
- <sup>4</sup> Molenveld, P.; Engbersen, J. F. J.; Reinhoudt, D. N. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 75.
- <sup>5</sup> Cacciapaglia, R.; Casnati, A.; Di Stefano, S.; Mandolini, L.; Paolemili, D.; Sartori, A.; Reinhoudt, D. N.; Ungaro, R. *J. Chem. Eur.* **2004**, *10*, 4436.
- <sup>6</sup> Stewart, D. R.; Gutsche C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4136.
- <sup>7</sup> Nakamura, Y.; Fujii, T.; Inokuma, S.; Nishimura J.; Asfari, Z.; Böhmer, V.; Harrowfield, J.; Vicens, J. (Eds), *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publishers **2001**, 219
- <sup>8</sup> Baeyer, A. *Chem. Ber.* **1872**, *5*, 25.
- <sup>9</sup> Baekeland, L. H. *J. Indust. Eng. Chem.* **1913**, *5*, 506.
- <sup>10</sup> Zinke, A. and Ziegler, E. *Chem. Ber.* **1944**, *77*, 264.
- <sup>11</sup> Hayes, B. T.; Hunter, R. F. *J. Appl. Chem.* **1958**, *68*, 234.
- <sup>12</sup> Gutsche. C. D.; Muthukrishnan, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4905.
- <sup>13</sup> Stewart, D. R.; Gutsche, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4136.
- <sup>14</sup> Atwood, J. L.; Orr, G. W.; Robinson, K. D.; Hamada, F. *Supramol. Chem.* **1993**, *2*, 309.
- <sup>15</sup> Gutsche, C. D.; Stoddart, J. F. "Calixarenes" -Monographs in Supramolecular Chemistry, *Royal Society of Chemistry*, Cambridge, **1989**.
- <sup>16</sup> Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; No, K.; Muthukrishnan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3782.
- <sup>17</sup> Gutsche, C. D.; Iqbal, M.; Stewart, D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 742.
- <sup>18</sup> Gutsche, C. D.; Iqbal, M. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 234.
- <sup>19</sup> Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; Leonis, M.; Stewart, D. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 238.
- <sup>20</sup> Gutsche, C. D.; Munch, J. H. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 243.
- <sup>21</sup> Stewart, D. R.; Gutsche, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4136.
- <sup>22</sup> Cornforth, J. W.; Morgan, E. D.; Potts, K. T. and Rees, R. J. W. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1659.
- <sup>23</sup> Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; Levine, J. A.; No, K. H. and Bauer, L. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 409.

- <sup>24</sup> Calixarènes : A versatile Class of Macrocyclic Componds, Topics in Inclusion Science, Vicens, J. and Böhmer Eds. V., Vol. 3, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht **1991**, 3.
- <sup>25</sup> Wamoto, K. I.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7066.
- <sup>26</sup> Wamoto, K. I.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4955.
- <sup>27</sup> Abidi, R.; Oueslati, I.; Amri, H.; Thuery, P.; Nierlich, M.; Asfari, Z.; Vicens, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1685.
- <sup>28</sup> Shinkai, S.; Araki, K.; Tsubaki, T.; Arimura, T.; Manabe, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1987**, 2297.
- <sup>29</sup> Verboom, W.; Durie, A.; Egberink, R. J. M.; Asfari, Z.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1313.
- <sup>30</sup> Verboom, W.; Bodewes, P. J.; van Essen, G.; Timmerman, P.; van Hummel, G. J.; Harkema, S.; Reinhoudt, D. N. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 499.
- <sup>31</sup> Biali, S. E.; Böhmer, V.; Cohen, S.; Fergusson, G.; Grüttner, C.; Grynszpan, F.; Paulus, E.; Thondorf, F.I.; Vögtle, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12938.
- <sup>32</sup> "Homocalixarènes"  
Nakamura, Y.; Fyil, T.; Inokuma, S.; Nishimura, J.; Asfari, Z.; Bohmer, V.; Harrowfied, J.; Vicens, J. *Kluwer Academic Publishers*, **2001**, 219.
- <sup>33</sup> Masci, B. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2841.
- <sup>34</sup> "Calixarenes" -Monographs in Supramolecular Chemistry  
Gutsche, C. D.; Stoddart, J. F. *The Royal Society of Chemistry*, Cambridge, **1989**.
- <sup>34</sup> Gutsche, C. D. In *Calixarenes Revisited*; Stoddart, J. F., Ed.; Monographs in Supramolecular Chemistry; Royal Society of Chemistry: London, **1998**.
- <sup>35</sup> Kumagai, H.; Hasegawa, M.; Miyanari, S.; Sugawa, Y.; Sato, Y.; Hori, T.; Ueda, S.; Kamiyama, H.; Miyano, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3971.
- <sup>36</sup> Komiyama, M.; Yoshinari, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2155.
- <sup>37</sup>(a) Moss, R. A.; Gong, P. K.; Morales-Rojas, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1835. (b) Tsang, J. S. W.; Neverov, A. A.; Brown, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1559.
- <sup>38</sup> (a) Sträter, N.; Lipscomb, W. N.; Klablunde, T.; Krebs, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2024. (b) Wilcox, D. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2435.
- <sup>39</sup>(a) Perreault, D. M.; Anslyn, E. V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 433.  
(b) Thompson, J. E.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5467.

- <sup>40</sup> Molenveld, P.; Johan F. J. E. and David, N. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6337.
- <sup>41</sup> Molenveld, P.; Wendy, M. G. S.; Kooijman, H.; Anthony L. S.; Johan, F. J. E. and David, N. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3896.
- <sup>42</sup> Cacciapaglia, R.; Casnati, A.; Mandolini, L.; Reinhoudt, D. N.; Salvio, R.; Sartori, A. and Ungaro, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5398.
- <sup>43</sup> Cacciapaglia, R.; Casnati, A.; Mandolini, L.; David N. R.; Salvio, R.; Sartori A. and Ungaro, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 624.
- <sup>44</sup> Cacciapaglia, R.; Casnati, A.; Di Stefano, S.; Mandolini, L.; Paolemili, D.; David, N. R.; Sartori A. and Ungaro, R. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4436.
- <sup>45</sup> Stastny, V.; Lhotak, P.; Stibor, I. and Konig B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5748.
- <sup>46</sup> Ozturk, G. and Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 241.
- <sup>47</sup> Poon, C. K.; Che, C. M. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 1640.
- <sup>48</sup> Cacciapaglia, R.; Casnati, A.; Mandolini, L.; Reinhoudt, D. N.; Salvio, R.; Sartori, A. and Ungaro, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12322.
- <sup>49</sup> Kimura, E.; Shiota, T.; Koike, T.; Shiro, M.; Kodama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5805.
- <sup>50</sup> Zompa, L. J. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 2531.
- <sup>51</sup> Brownbridge, P.; Chan, T. H.; Brook, M. A.; Kang, G. J. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 688.
- <sup>52</sup> Soriente, A.; De Rosa, M.; Villano, R.; Scettri, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2255.
- <sup>53</sup> Soriente, A.; De Rosa, M.; Stanzione, M.; Villano, R.; Scettri, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 959.
- <sup>54</sup> Soriente, A.; Fruilo, M.; Gregoli, L. and Neri, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6195.
- <sup>55</sup> Breslow, R. *J. Mol. Catal.* **1994**, *91*, 161.
- <sup>56</sup> Dospil, G. et Schatz, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7837.
- <sup>57</sup> Cacciapaglia, R.; Mandolini, L.; Arnecke, R.; Böhmer, V.; Vogt, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *2*, 419.
- <sup>58</sup> Frank, M.; Maas, G.; and Schatz, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 607.
- <sup>59</sup>(a) Loeber, C.; Wieser, C.; Matt, D.; De Cian, A.; Fischer, J.; Toupet, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 166. (b) Dieleman, C.; Steyer, S.; Jeunesse, C.; Matt, D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, *17*, 2508.

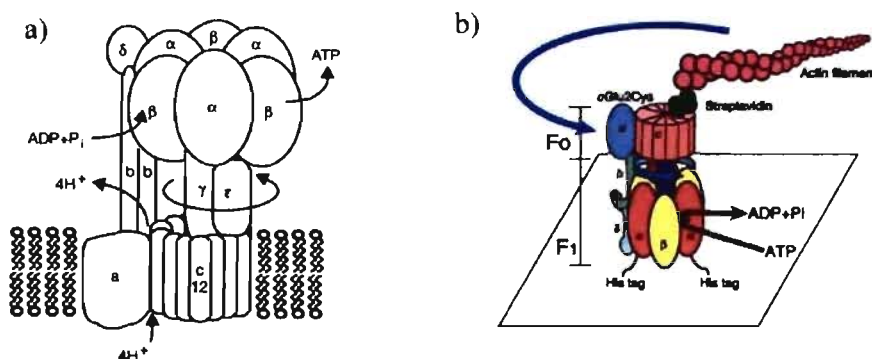
<sup>60</sup> Gaeta, C.; De Rosa, M.; Fruilo, M.; Soriente A. and Neri, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2333.

<sup>61</sup> Quintard, A.; Darbost, U.; Vocanson, F.; Pellet-Rostaing S. and Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1926.

## Chapitre 2 : Les rotaxanes

### 2.1 Introduction

Avec les dernières avancées dans le domaine de la synthèse organique, les méthodes de la caractérisation et surtout la compréhension des interactions qui gouvernent les assemblages supramoléculaires, plusieurs systèmes complexes ont été synthétisés pour réaliser une fonction précise. Un exemple fascinant de structure moléculaire qui peut réaliser un mouvement moléculaire dans un but précis peut être trouvé dans la nature. L'une des machines naturelles parmi les plus impressionnantes est l'ATPase. Yoshida et Futai ont montré l'existence d'un moteur moléculaire responsable de la production de l'énergie biologique ATP (adénosine triphosphate) à partir d'ADP (adénosine diphosphate) et d'un phosphate inorganique.<sup>1,2,3</sup> Cette synthèse s'effectue dans les mitochondries sous l'action de l'ATP synthase. Ce moteur est mis en rotation par le gradient de protons de part et d'autre de la membrane cellulaire. Lors de chaque rotation du rotor, trois molécules d'ATP sont produites (Schéma 15).<sup>4</sup>



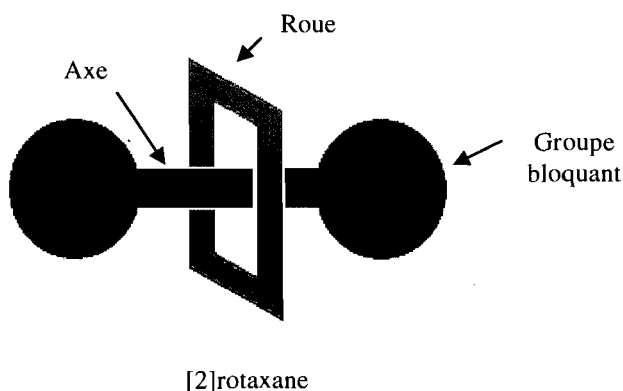
**Schéma 15.** a) Présentation schématique de l'ATP synthétase. b) Mise en évidence de la rotation par Futai<sup>2</sup>.

Après cette découverte, les chercheurs s'y sont inspirés pour synthétiser des machines moléculaires mimant des moteurs moléculaires biologiques. Différentes machines moléculaires basées sur l'architecture des rotaxanes ont été développées, que ce soit pour une application donnée ou juste pour un défi synthétique.

## 2. 2 Les rotaxanes et les pseudorotaxanes

### 2. 2. 1 Les rotaxanes

Le terme rotaxane vient du latin *rota* (roue) et *axis* (axe) (Schéma 16). Les rotaxanes sont une classe de composés formés à partir des espèces linéaires et cycliques liées ensemble dans une structure filetée. L'axe possède au moins un site de reconnaissance, entouré par un ou plusieurs composés cycliques, et se termine par deux groupes bloquants. Sans ces groupes ou lorsqu'ils ne sont pas assez encombrants, la roue et l'axe peuvent se dissocier. Un tel système s'appelle pseudorotaxane.<sup>5</sup>



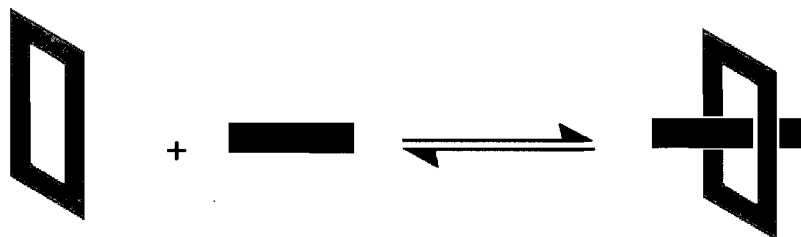
**Schéma 16.** Représentation schématique du [2]rotaxane.

Le système d'appellation adopté pour les rotaxanes consiste à placer le nombre  $n$  entre crochet devant le mot rotaxane. Ce chiffre  $n$  représente le nombre de composants formant le complexe.<sup>6</sup> Le [2]rotaxane, par exemple, indique une composition d'un axe et d'une roue simplement piégée par deux groupes bloquants situés aux deux extrémités de l'axe. Les rotaxanes sont connus également sous le nom de machines moléculaires grâce aux propriétés dynamiques des composants de ses systèmes.

### 2. 2. 2 Les pseudorotaxanes

Le pseudorotaxane est un complexe dans lequel une molécule invitée linéaire (l'axe du rotaxane) passe à travers la cavité d'un ou plusieurs récepteurs macrocycliques (la roue) formant un complexe supramoléculaire en équilibre. Le cas le plus simple est celui du

[2]pseudorotaxane qui se compose d'un macrocycle et un axe (Schéma 17).<sup>7</sup> Un complexe avec un seul groupe bloquant lié à l'axe est appelé semi-rotaxane.<sup>8</sup>



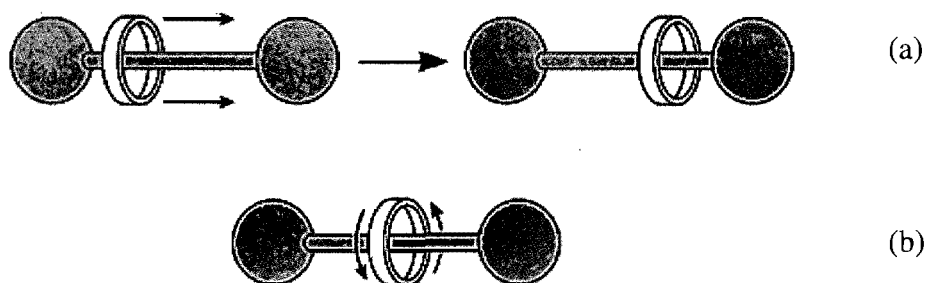
**Schéma 17.** Équilibre d'assemblage d'un pseudorotaxane.

Les liaisons présentes entre l'axe et le macrocycle sont de nature non covalente.<sup>6</sup> Grâce aux sites de reconnaissance, les interactions mises en jeu sont des liaisons hydrogène, des interactions ions-dipôle, des empilements  $\pi$ - $\pi$ , des interactions de type métal-ligand etc. Bien que la structure du rotaxane donne à la première vue l'impression d'une structure rigide, ce n'est pas le cas pour la majorité des rotaxanes rapportés dans la littérature.<sup>9</sup>

### 2. 2. 3 Les rotaxanes et leurs mouvements

Une des propriétés particulières du rotaxane est le mouvement du macrocycle. En effet, deux mouvements intéressants peuvent être envisagés, à savoir la translation le long de l'axe et la rotation. La translation reste le mouvement le plus commun dans les machines moléculaires de type rotaxane (Schéma 18).<sup>10</sup>





**Schéma 18.** Présentation des mouvements qui peuvent être obtenus dans un système de type rotaxane. (a) Translation de la roue le long de l'axe. (b) Rotation de la roue.

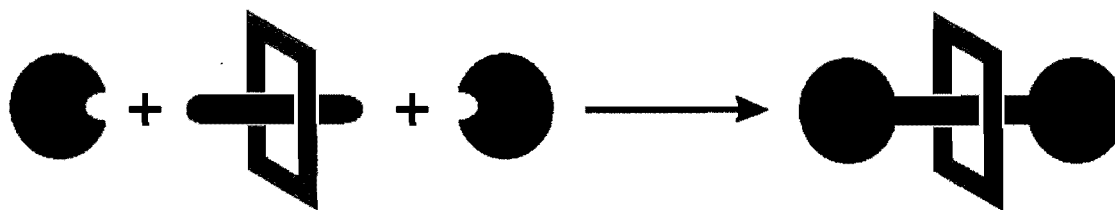
### 2.3 Approches synthétiques pour l'assemblage des rotaxanes

Il y a trois approches qui peuvent être utilisées pour assembler un rotaxane :

- L'approche de "capping" (attachement des groupements bloquants sur un pseudorotaxane préformé);
- L'approche de "clipping" (fermeture du macrocycle autour d'un axe possédant déjà les groupements bloquants);
- L'approche de "slipping" (glissement du macrocycle par dessus des groupements bloquants).<sup>11</sup>

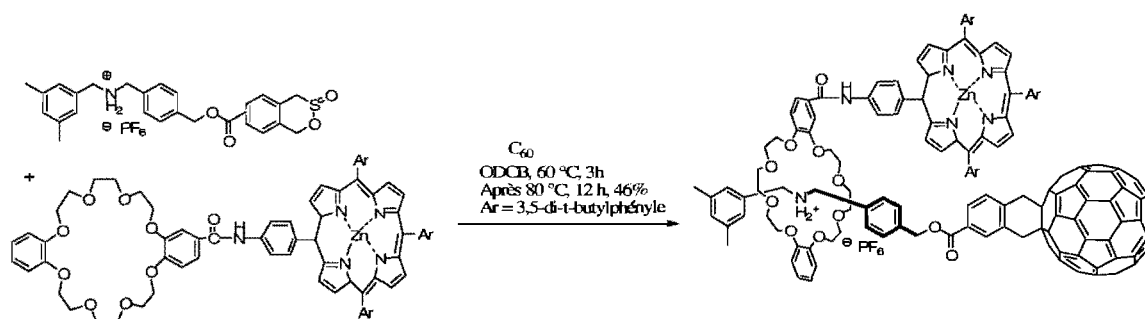
#### 2.3.1 L'approche de "capping"

L'approche de "capping" est la méthode la plus largement utilisée pour assembler des rotaxanes. Elle exige la formation d'un pseudorotaxane suite à une affinité entre la roue et l'axe. Le rotaxane est formé après la liaison des groupes bloquants aux deux extrémités du complexe (Schéma 19).<sup>12</sup>



**Schéma 19.** [2]Rotaxane formé par l'approche de "capping".

Sasabe *et al.* ont formé un [2]rotaxane utilisant carrément un fullerène comme groupe bloquant avec un rendement de 46%. Le rotaxane a été obtenu via une réaction de Diels-Alder appliquée au diénophile  $C_{60}$  avec un pseudorotaxane préformé (Schéma 20).<sup>13</sup>



**Schéma 20.** [2]Rotaxane formé via une réaction de Diels-Alder.

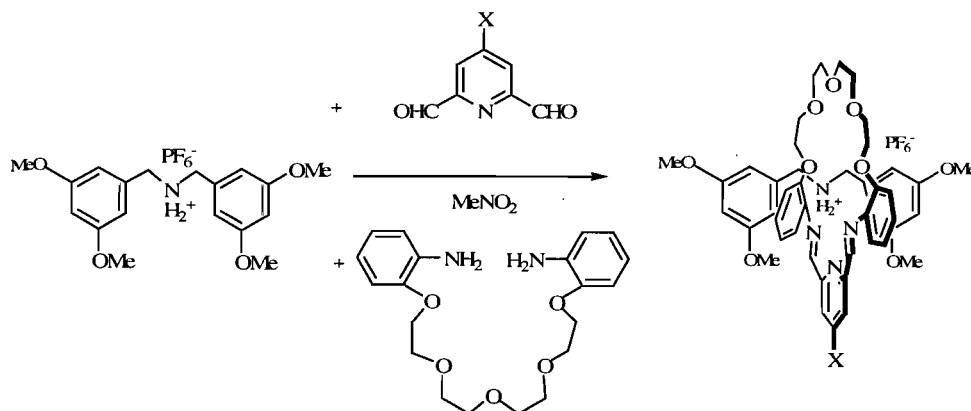
### 2. 3. 2 L'approche de "clipping"

L'approche de "clipping" exige la fermeture d'un macrocycle partiellement formé, capable de se complexer avec l'axe grâce à des interactions supramoléculaires. Cet axe est fonctionnalisé aux deux extrémités avec des groupes bloquants. Le morceau final du macrocycle qui manque est alors greffé d'une manière covalente avec les deux extrémités du macrocycle partiel pour donner le [2]rotaxane (Schéma 21).<sup>15</sup>



**Schéma 21.** [2]Rotaxane formé par l'approche de "clipping".

Tout récemment, Stoddart *et al.* ont synthétisé un [2]rotaxane en utilisant cette approche. Ils ont complexé tout d'abord le macrocycle partiellement formé avec l'ion ammonium de l'axe. Puis, ils ont réalisé la fermeture du macrocycle en faisant une réaction de condensation entre le 2,6-pyridinedicarboxaldéhyde et les amines présentes aux deux extrémités du macrocycle partiel. Le rendement obtenu est de l'ordre de 70% (Schéma 22).<sup>16</sup>



**Schéma 22.** [2]Rotaxane formé par l'approche "clipping" de Stoddart.

Narita *et al.* ont rapporté la synthèse d'un rotaxane dans lequel deux groupes bloquants de type triphénylphosphine forment un complexe en équilibre avec un macrocycle qui peut s'ouvrir ou se fermer en formant une imine. L'addition de l'acétate de nickel favorise la fermeture du macrocycle et conduit ainsi à la formation du [2]rotaxane avec un rendement de 26%. Ce rotaxane est stabilisé par une tétra-coordination de l'ion de nickel dans le macrocycle formé (Schéma 23).<sup>14</sup>

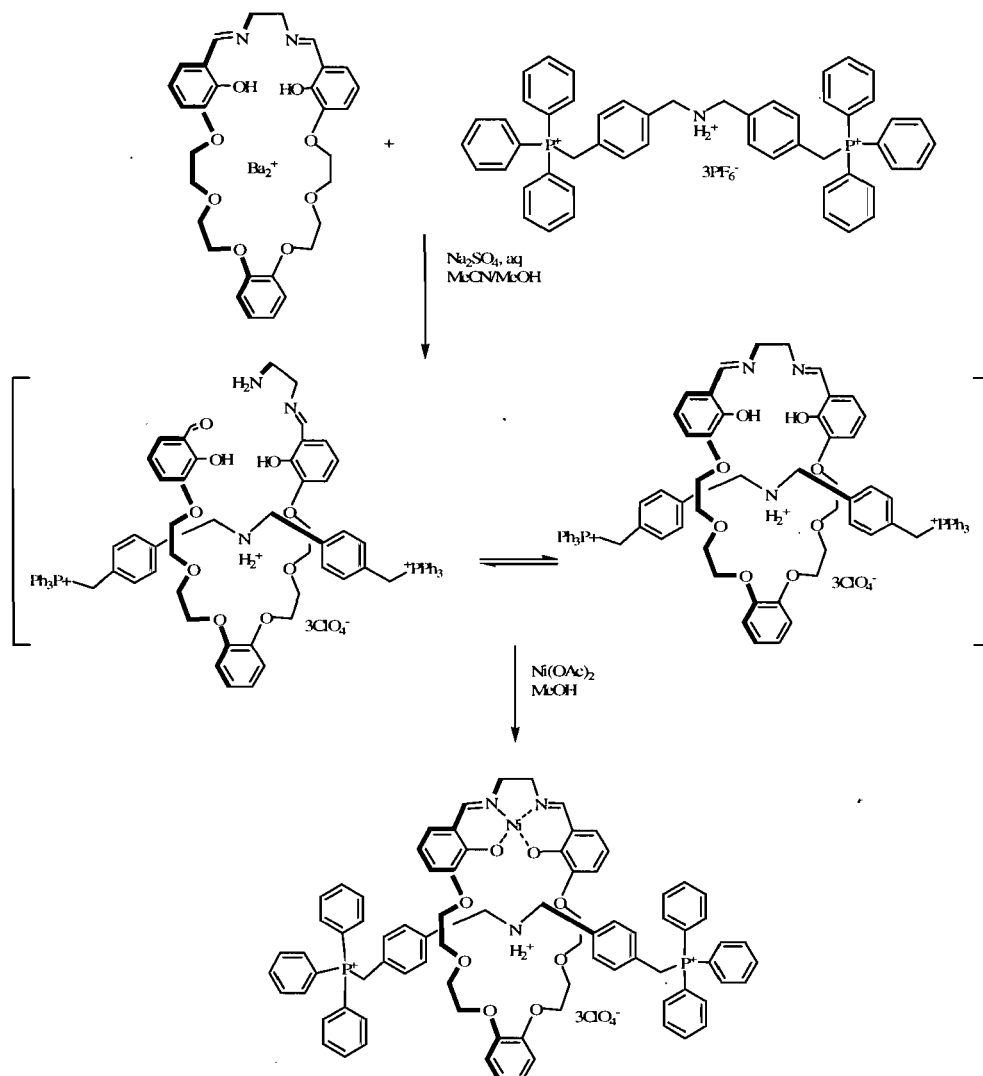
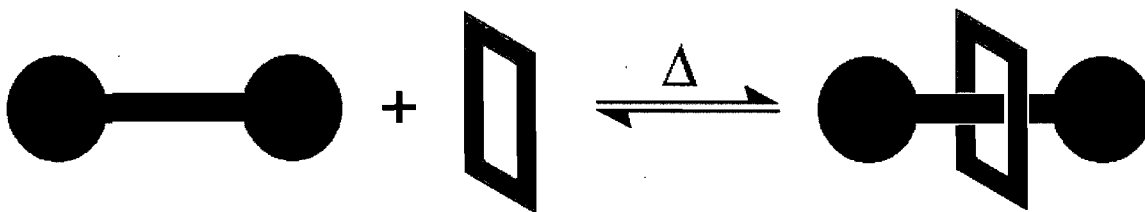


Schéma 23. [2]Rotaxane formé avec l'ion Ni(II).

### 2. 3. 3 L'approche de "slipping"

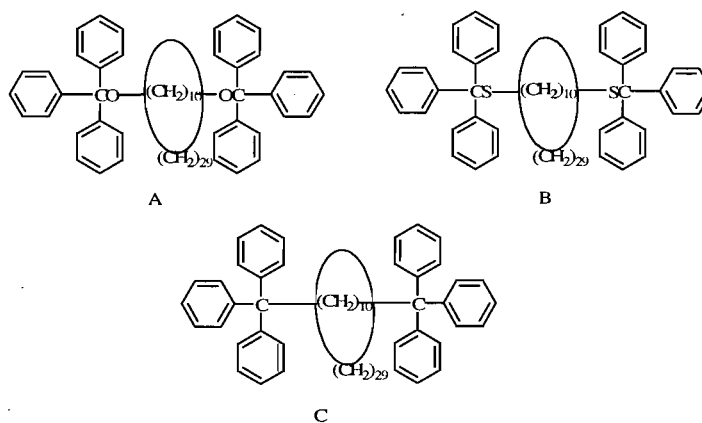
La dernière approche est le "slipping". Elle est réalisée avec un macrocycle complètement formé et un axe avec ses deux groupes bloquants liés aux extrémités. À température ambiante, aucune interaction n'a lieu lorsqu'on mélange les deux entités. Ceci est dû à la taille des deux groupes bloquants qui empêchent le macrocycle de glisser sur l'axe. Après avoir augmenté la température du système, le macrocycle peut s'étirer et traverser la

barrière stérique imposée par les groupements bloquants. Quand le système revient à la température ambiante, le macrocycle devient cinétiquement emprisonné car il ne possède plus d'énergie pour glisser au-dessus des groupes bloquants (Schéma 24).<sup>11</sup>



**Schéma 24.** Synthèse du [2]rotaxane par l'approche de "slipping".

Cette approche a été appliquée la première fois par Harrison.<sup>17</sup> À 120 °C, il a démontré la formation d'un [2]rotaxane à partir d'un axe linéaire avec ses deux groupes bloquants attachés, et un macrocycle libre constitué de 14 à 42 groupes méthylènes (Schéma 25). Le [2]rotaxane formé avec le macrocycle contenant 29 groupes méthylène a été assez stable pour être isolé. Ceux avec moins de 29 groupes méthylène étaient trop petits pour pouvoir passer à travers les groupes bloquants de type triphénylméthyle.



**Schéma 25.** Premier rotaxane formé en utilisant l'approche de "slipping".

Un autre exemple de formation du rotaxane par cette approche est de celui de Raymo *et al.*<sup>18</sup> L'axe contient le bipyridinium comme site de reconnaissance et deux groupes bloquants de type (4*R*)-phényl-bis(4-*tert*-butylphényle)méthane. La roue est un éther couronne de type

BPP34C10. En chauffant ce mélange d'axe et roue, il a réussi à faire passer la roue à travers le groupe bloquant et former ainsi le [2]rotaxane (Schéma 26).

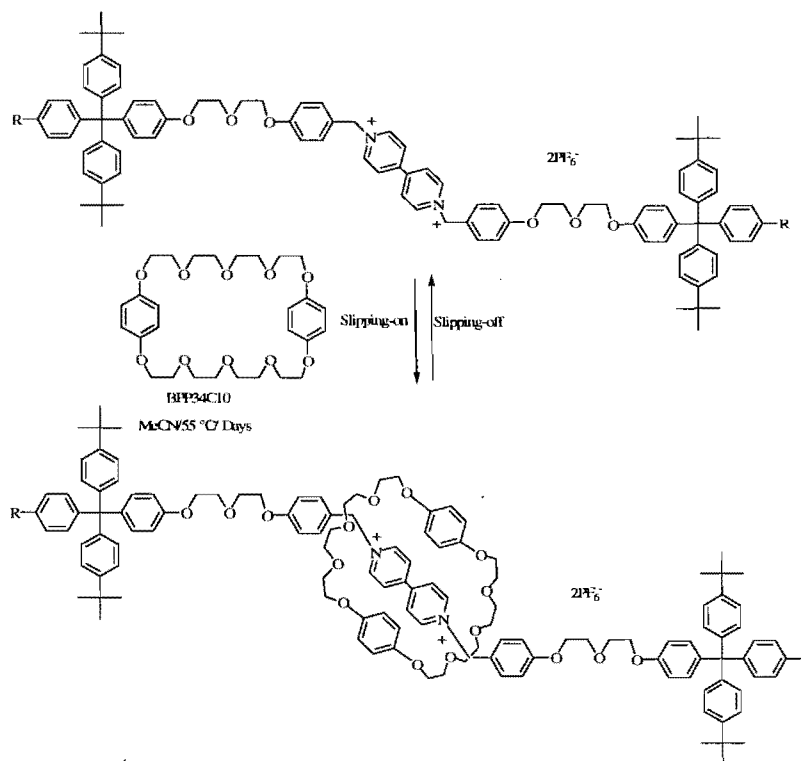


Schéma 26. [2]Rotaxane de Francisco formé avec l'approche de "slipping".

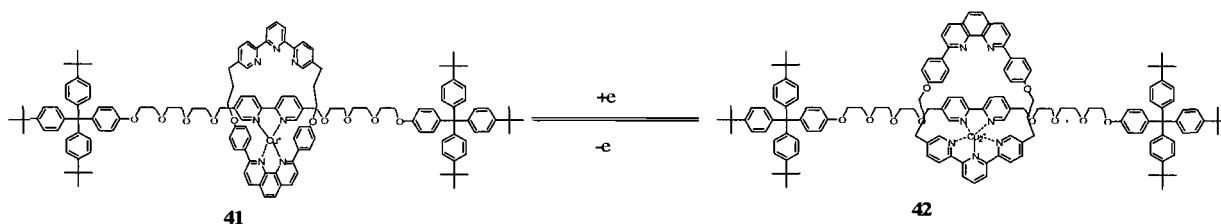
## 2. 4 Contrôle du mouvement des rotaxanes

Les avancées dans la synthèse, dans les techniques d'analyses, ainsi que dans la modélisation moléculaire nous permettent de concevoir et de préparer des systèmes plus complexes et d'étudier leurs structures en détail. Dans ce qui suit, quelques exemples de contrôle du mouvement des rotaxanes et certaines applications de ces systèmes seront brièvement commentés. Certains rotaxanes sont vus sous forme de nanomachines qui peuvent fonctionner sous contrôle chimique, électrochimique et photochimique.<sup>19</sup>

### 2. 4. 1 Mouvement rotationnel dans un [2]rotaxane contrôlé par l'oxydo-réduction du macrocycle

Balzani *et al.* ont conçu un rotaxane où la roue peut changer de position autour de l'axe par voie électrochimique. Le composé **41** contient un ion Cu(I) qui est en coordination

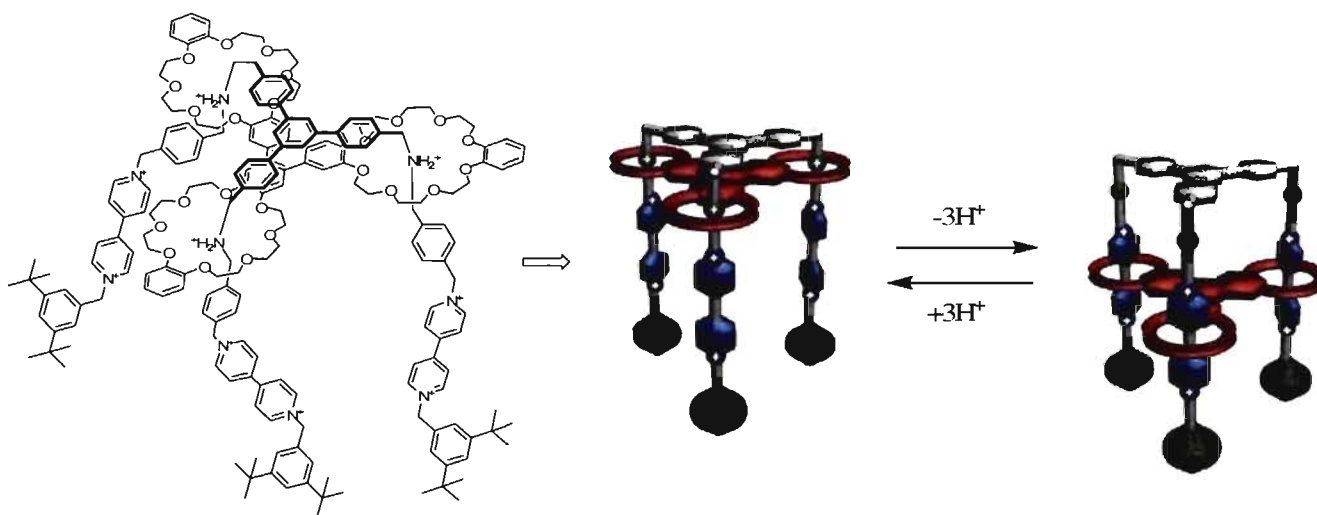
tétraédrique avec les ligands 2,2'-bipyridine et 1,10-phénanthroline, présents dans l'axe et le macrocycle, respectivement. L'oxydation électrochimique de l'ion Cu(I) dans l'acétonitrile donne l'ion Cu(II) (Schéma 27). Ce dernier a pour préférence une penta-coordination et va exploiter la présence du deuxième site de coordination de la roue pour s'y lier. Ce réarrangement mène à une conformation où le Cu(II) est dans un complexe plus stable.<sup>10</sup>



**Schéma 27.** Représentation de l'effet électrochimique sur la position de la roue.

#### 2. 4. 2 Mouvement translationnel dans un [2]rotaxane contrôlé par le changement de pH

Badjic *et al.* ont synthétisé une machine moléculaire qui se comporte comme ascenseur. Elle est formée de trois éthers couronnes et trois axes avec deux sites de reconnaissance : l'ion ammonium et le 4,4'-bipyridinium. Les trois roues sont complexées tout d'abord avec les ions d'ammonium présents dans l'axe. Après l'addition d'une base forte, une déprotonation de ces ions a lieu et par conséquent, les trois roues se déplacent vers le bas pour se complexer avec les trois unités bipyridinium. L'addition d'un acide re-protone les ammoniums quaternaires et les roues se déplacent de nouveau au niveau supérieur, plus stable (Schéma 28).<sup>20</sup>

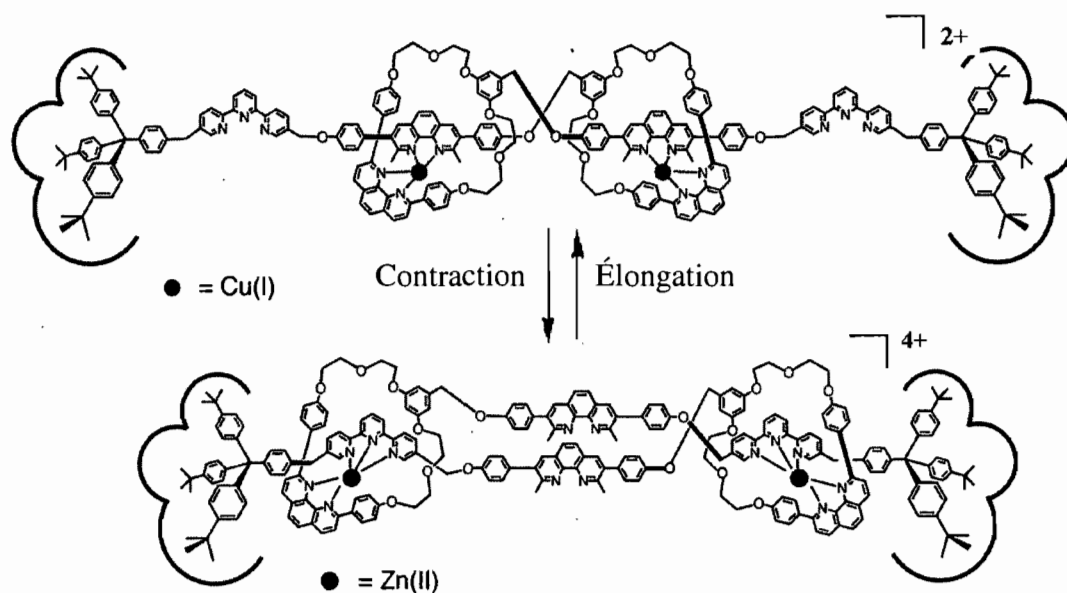


**Schéma 28.** Présentation du rotaxane ascenseur.

### 2. 4. 3 Mouvement translationnel dans un rotaxane sous contrôle chimique

S'inspirant du muscle naturel, Sauvage *et al.* ont préparé en 23 étapes une molécule capable de se contracter et de s'allonger sous l'action d'un signal chimique. Il s'agit d'un rotaxane constitué de deux unités identiques. Chaque unité est constituée d'une roue et d'un axe contenant tous les deux le site de reconnaissance 1,10-phénanthroline. Du fait de leurs tétra-coordinations, deux ions de Cu(I) forment chacun un complexe entre un macrocycle et un axe (Schéma 29).<sup>21</sup> Une conformation étendue a été obtenue avec une distance de 18.3 Å entre les deux ions de cuivre et une longueur totale de la molécule de 40 Å. Le traitement de cette conformation prolongée avec un excès de KCN dans CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> donne le ligand libre. Après l'ajout de Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, la conformation contractée avec Zn(II) est obtenue. Ceci est dû à la penta-coordination de l'ion Zn(II) avec le 1,10-phénanthroline présent dans la roue et la terpyridine présente dans l'axe. Ce mouvement est quantitativement réversible, car en ajoutant un excès de [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> dans CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sur le complexe de dizinc, la conformation étendue est de nouveau obtenue.





**Schéma 29.** Allongement et contraction du rotaxane de Sauvage.

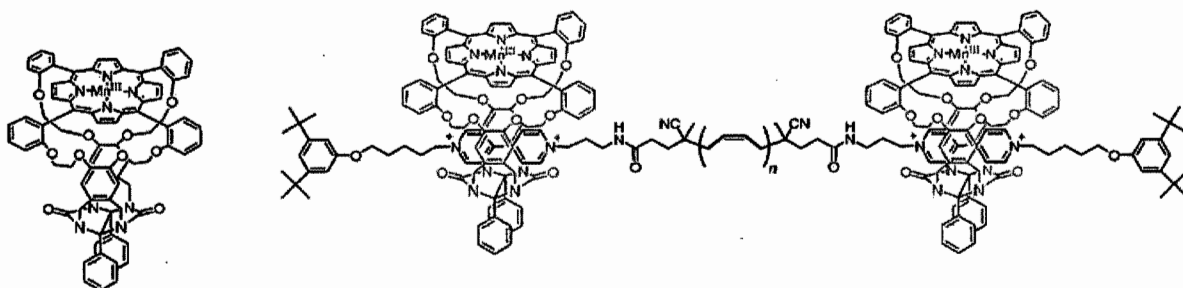
## 2.5 Applications des rotaxanes

Les rotaxanes restent pour l'instant confinés aux laboratoires de recherche. Aucune application de ces systèmes à grande échelle n'a pas été rapportée jusqu'à présent. Cependant, d'importantes perspectives s'ouvrent avec ces systèmes pour des applications dans plusieurs domaines. Ces exemples d'application des rotaxanes sont présentés ci-dessous.

### 2.5.1 Rotaxanes catalytiques mimant une enzyme processive

Plusieurs enzymes processives possèdent une géométrie de type rotaxane et se basent principalement sur le mouvement de leurs composantes pour faire la catalyse. Ces enzymes peuvent être considérées comme des moteurs moléculaires catalytiques des réactions chimiques. Thordarson *et al.* ont synthétisé un rotaxane catalytique qui mime ce type d'enzymes avec une roue capable de se déplacer le long d'un polybutadiène (l'axe) pour catalyser l'époxydation des alcènes qui s'y trouvent (Schéma 30).<sup>22</sup> Il s'agit d'un macrocycle qui lie dans sa cavité la porphyrine du manganèse (III) pour donner un composé avec une cavité centrale capable de

lier le substrat polymérique. Cette porphyrine a été étudiée intensivement en tant que catalyseur capable d'oxyder les alcènes en époxydes.<sup>23</sup> En présence d'un donneur d'oxygène (PhIO ou NaOCl), il y a formation des espèces  $Mn(V)=O$  qui transfèrent des atomes d'oxygène aux alcènes et ainsi catalysent la formation des époxydes.<sup>23</sup> Les résultats obtenus montrent que ce rotaxane catalyse les réactions d'époxydation. Cependant, le taux catalytique enregistré était faible. Ceci est dû probablement au déplacement lent et aléatoire des deux roues le long du polybutadiène.

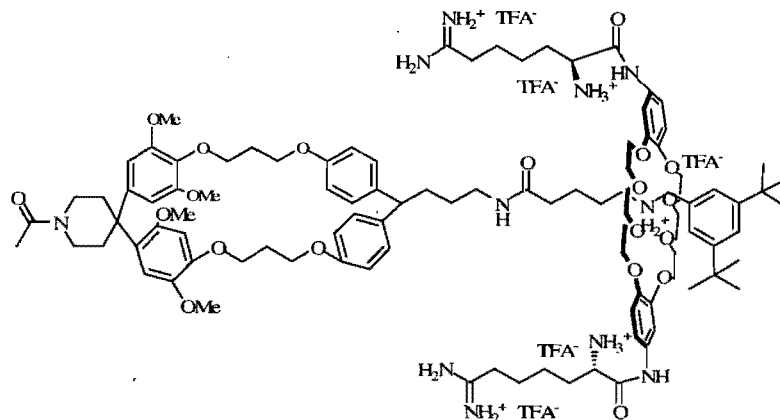


**Schéma 30.** Rotaxanes catalysant de l'époxydation des alcènes:

### 2. 5. 2 Rotaxanes comme agents de transport membranaire

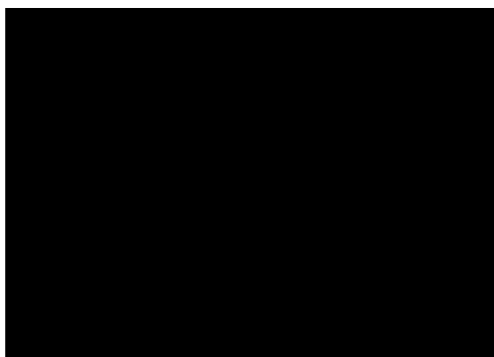
La perméabilité de la membrane est un grand problème rencontré lors de la production d'un médicament. Beaucoup d'argent et d'effort sont investis chaque année pour obtenir une molécule qui se lie efficacement et sélectivement à sa cible. Pourtant, si le composé ne peut pas y accéder, il aura alors peu ou aucune valeur médicinale. Dvornikovs *et al.* ont synthétisé un nouveau système de type rotaxane jouant le rôle d'agent de transport cellulaire utilisant l'approche de "capping". Il s'agit d'un hôte-[2]rotaxane qui contient un récepteur à base de cyclophane et l'éther couronne dibenzo-24-couronne-8 fonctionnalisé par deux arginines (Schéma 31).<sup>24</sup> Lorsque l'inhibiteur de la protéine kinase C (PKC) (une fluorescéine conjuguée) est placé seul en présence de cellules COS-7, il ne pénètre pas à l'intérieur de ces cellules. En présence du rotaxane, la fluorescéine est transportée avec succès et détectée par microscope à fluorescence à l'intérieur de la cellule (Schéma 32). Jusqu'à présent, aucune

explication n'a été donnée pour le mécanisme de ce transport. Par contre, il a été proposé que le complexe change probablement de conformation, ce qui lui permet de pénétrer dans la cellule.



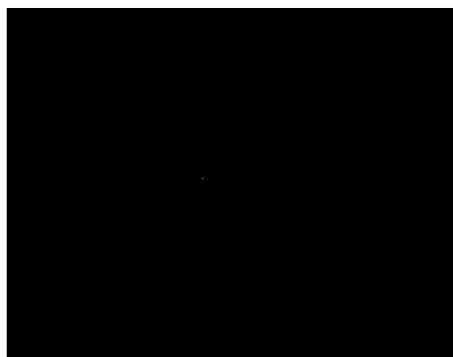
**Schéma 31.** Agent de transport membranaire.

**A**



Pas de transport dans la cellule

**B**



Fluorescéine transportée à l'intérieur de la cellule

**Schéma 32.** Rotaxane transporteur de l'inhibiteur de la protéine kinase C dans la cellule COS-7.

### 2. 5. 3 Rotaxane transporteur de charge

Les enzymes redox sont de très bons catalyseurs des réactions électrochimiques. Elles peuvent être immobilisées à la surface d'électrodes pour la réalisation de systèmes bio-électrochimiques tels que les biocapteurs et les bio-piles à combustible. Le groupe de Willner *et al.* a rapporté un rotaxane mimant une enzyme redox. Il est formé d'un axe linéaire contenant un site de reconnaissance de type diimine et lié sur une surface d'or. Cet axe est fileté par la roue CBPQT<sup>4+</sup> et bloqué par la flavine adénine dinucléotide (FAD) qui est un bon site de liaison pour l'enzyme glucose oxidase (GOx) (Schéma 33).<sup>25</sup> Willner a montré que l'oxydation du glucose conduit à la réduction de la roue ce qui la mène à se positionner près de l'électrode d'or où elle va s'oxyder de nouveau. Elle retourne ainsi à sa place initiale pour se complexer de nouveau avec le diimine. Le CBQT<sup>4+</sup> joue donc le rôle d'une navette de transport de charge entre l'électrode d'or et le FAD.

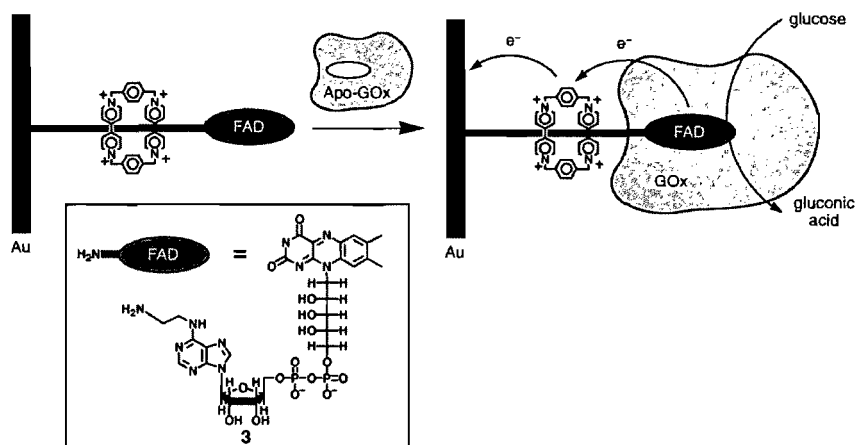
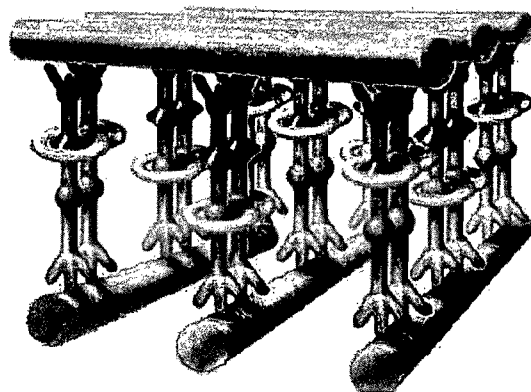


Schéma 33. Rotaxane transporteur de charge entre GOx et l'électrode d'or.

### 2. 5. 4 Rotaxanes pour le stockage d'information

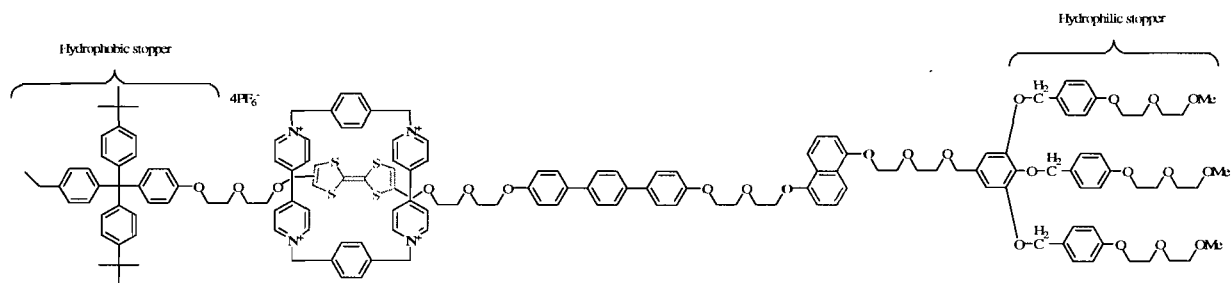
En 2001, Heath *et al.*<sup>26</sup> ont réalisé la première mémoire organique pour stocker des informations électroniques. Ils ont rapporté la préparation d'une mémoire à 16 bits basée sur des rotaxanes placés à l'intersection de tubes en silicium et titane (Schéma 34). Ils ont remarqué qu'en contrôlant les voltages dans chaque branche du circuit, il est possible de placer

les rotaxanes dans un état donné (0 ou 1) et ensuite de lire cet état. Ce précieux travail a été élu « découverte de l'année » par le journal *Science* pour l'année 2001.



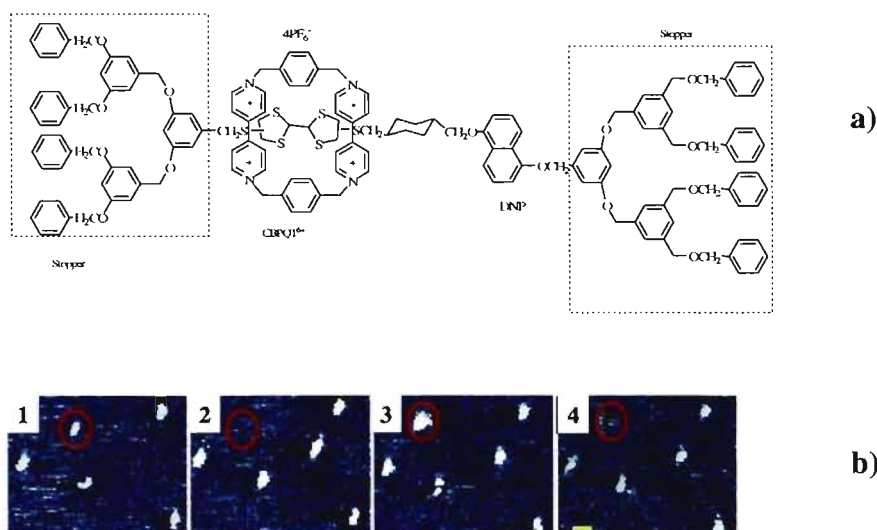
**Schéma 34.** Représentation schématique de la mémoire basée sur des rotaxanes.

Cette même équipe a réussi en janvier 2007 la préparation d'une mémoire de 160 kilobits. Le circuit est basé sur des rotaxanes placés à l'intersection de conducteurs en silicium. L'état initial du rotaxane utilisé est de faible conductance ou de conformation 0. Le cycle pauvre en électrons est situé au niveau du groupe tétrathiafulvalène qui est riche en électrons (TTF) (Schéma 35).<sup>27</sup> La molécule est orientée entre les électrodes par le groupe bloquant hydrophile en contact avec les nano-électrodes de silicium. L'oxydation du groupe TTF en  $TTF^{+1}$  (ou  $TTF^{+2}$ ) mène à la translation du rotaxane, par répulsion électronique, vers le groupe dioxynaphtalène (riche en électrons). Ensuite, le  $TTF^+$  est réduit en TTF pour former un conformère métastable de haute conductance correspondant à l'état 1. Cet état métastable possède une demi-vie d'environ une heure. En appliquant une tension de +1,5 V par rapport à l'électrode de silicium, on fait passer le rotaxane à l'état 1 qui peut être lu en appliquant une tension de + 0,2 V. Le rotaxane à l'état 0 est de nouveau obtenu après une tension de -1,5 V. Cette mémoire, malgré son intérêt, présente quelques faiblesses. En effet, une partie des bits ne sont pas valides et ceux-ci ne supportent pas plus de 10 cycles de lecture/écriture.



**Schéma 35.** Rotaxane mémoire pour le stockage d'information.

Basé sur le système Heath, l'équipe de Gao *et al.* ont déposé des rotaxanes sur une surface de graphite. La pointe d'un microscope à effet tunnel permet l'écriture, l'effacement et la réécriture sur ce film de rotaxanes (Schéma 36).<sup>28</sup> L'écriture et l'effacement sont réalisés en appliquant respectivement une tension de + 2V et -2V pendant 3 ms. Les marques faites sur ce film ont un diamètre près de 3 nm et sont stables plus de 12 heures à l'air et à température ambiante. Bien que les possibilités offertes par ce film soient bien réelles, le problème de cette nouvelle technique est que l'utilisation d'un microscope à effet tunnel n'est pas encore à la portée de tout le monde.



**Schéma 36.** a) Rotaxane utilisé par Gao et al. b) Film de rotaxane déposé sur graphite. Les images (2) (3) et (4) montrent respectivement l'effacement, l'écriture et le ré-effacement.

## 2.6 Conclusion

Ce chapitre donne une vue globale sur les différents systèmes de type rotaxane présentés dans la littérature. Ces systèmes supramoléculaires peuvent être des transporteurs de charge, des mémoires, des agents de transport membranaire, des ascenseurs etc... Cependant, les applications de ces systèmes restent peu utilisées, notamment dans le domaine de la catalyse supramoléculaire. Dans le chapitre suivant, nous allons présenter la synthèse d'une nouvelle architecture de type rotaxane qui est unique en son genre. Caractérisé par son mouvement, ce rotaxane pourra éventuellement jouer le rôle d'un analogue des systèmes biologiques dans lesquels les événements dynamiques sont souvent rencontrés lors des processus catalytiques.

## Bibliographie

- <sup>1</sup> Noji, H.; Yasida, R.; Yoshida, M.; Kinoshita, K. *Nature* **1997**, 386, 299.
- <sup>2</sup> Sambongi, Y.; Iko, Y.; Tanabe, M.; Omote, H.; Iwamoto-Kihara, A.; Ueda, I.; Yanagida, T.; Wada, Y.; Futai, M. *Science* **1999**, 286, 1722.
- <sup>3</sup> Voet D., Voet J.G., Biochimie – 2<sup>ème</sup> édition, **2005**.
- <sup>4</sup> Rastogi, V. K.; Girvin, M. E. *Nature* **1999**, 402, 263.
- <sup>5</sup> Lee, J. W.; Kim, K. *Top. Curr. Chem.* **2003**, 228, 111.
- <sup>6</sup> Macromolecular Nomenclature Note No. 24, E. S. Wilks Nomenclature Committee, ACS Division of Polymer Chemistry, Inc.
- <sup>7</sup> Bryant, W. S.; Guzei, I. A.; Rheingold, A. L.; Gibson, H. W. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7634.
- <sup>8</sup> Nepogodiev, S. A.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1959.
- <sup>9</sup> Schalley, C. A.; Weilandt, T.; Bruggemann, J.; Vögtle, F. *Top. Curr. Chem.* **2004**, 248, 141.
- <sup>10</sup> Balzani, V.; Credi, A.; Silvi, S.; Venturi, M. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 1135.
- <sup>11</sup> Doddi, G.; Ercolani, G.; Franconeri, S. and Mencarelli, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4950.
- <sup>12</sup> Deetz, M. J.; Shukla, R.; Smith, B. D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 799.
- <sup>13</sup> Sasabe, H.; Kihara, N.; Furusho, Y.; Mizuno, K.; Akiya, O.; Toshikazu, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3957.
- <sup>14</sup> Narita, Y. M.; Goto, M.; Shimizu, T.; Asakawa, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2341.
- <sup>15</sup> Doddi, G.; Ercolani, G.; Franconeri, S.; Mencarelli, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4950.
- <sup>16</sup> Wu, J.; Leung, K. C.-F. and Stoddart, J. F. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, 104, 17266.
- <sup>17</sup> (a) Harrison, I. T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 231. (b) Schill, G.; Beckmann, W.; Schweickert, N.; Fritq, E. *Chem. Ber.* **1986**, 119, 2647.
- <sup>18</sup> Raymo, F. M.; Houk, K. N.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9318.
- <sup>19</sup> Sauvage, J.-P. *Chem. Commun.* **2005**, 12, 1507.
- <sup>20</sup> Badjic, J. D.; Balzani, V.; Credi, A.; Silvi, S.; Stoddart, J. F. *Science* **2004**, 303, 1845.
- <sup>21</sup> Jimenez-Molero, M. C.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J. P. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1456.
- <sup>22</sup> Thordarson, P.; Bijsterveld, E. J. A.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *Nature* **2003**, 424, 915.
- <sup>23</sup> Meunier, B. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1411.

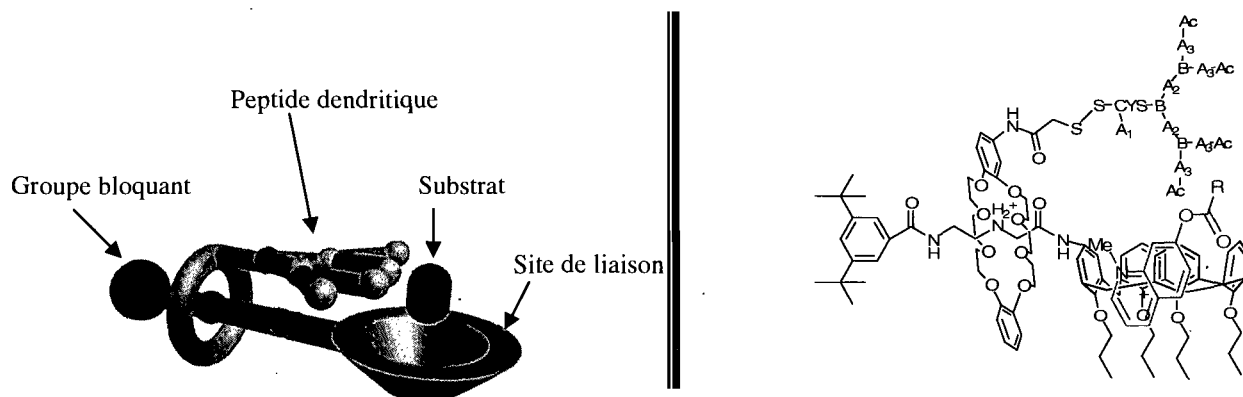


- <sup>24</sup>Dvornikovs, V.; House, B. E.; Kaetzel, M.; Dedman, J. R. and Smithrud, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8290.
- <sup>25</sup>Katz, E. L.; Sheeney, H.-I.; Willner, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3292.
- <sup>26</sup>Service, R.F. *Science* **2001**, *294*, 2442.
- <sup>27</sup>Green, J. E.; Choi, J. W.; Boukai, A.; Bunimovich, Y.; Johnston-Halperin, E.; Delonno, E.; Luo, Y.; Sheriff, B. A.; Tseng, H. R.; Stoddart, J. F.; Heath, J.R. *Nature* **2007**, *445*, 414.
- <sup>28</sup>Feng, M.; Gao, L.; Deng, Z.; Ji, W.; Guo, X.; Du, S.; Shi, D.; Zhang, D.; Zhu, D.; Gao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2204.

## Chapitre 3 : Synthèse du [2]rotaxane-hôte

### 3.1 Conception du projet

Dans ce chapitre nous allons présenter le design, la synthèse et l'assemblage d'un nouveau système supramoléculaire de type "rotaxane-hôte" avec une roue fonctionnalisée par un peptide dendritique catalytiquement actif. Dans ce système, la rotation de la roue autour de l'axe peut mener à un positionnement optimal convergent et efficace du groupe catalytique par rapport à un site de liaison rigide. Ainsi, une catalyse sélective peut se produire après la liaison du substrat d'une façon non covalente au site de liaison (Schéma 37). Cette bonne flexibilité du système pourrait permettre aux produits d'être libérés facilement, ayant pour résultat l'augmentation du taux de conversion. Cette approche pourra également fournir une connaissance plus détaillée de la coopérativité entre la reconnaissance et le mouvement moléculaire dans la catalyse.

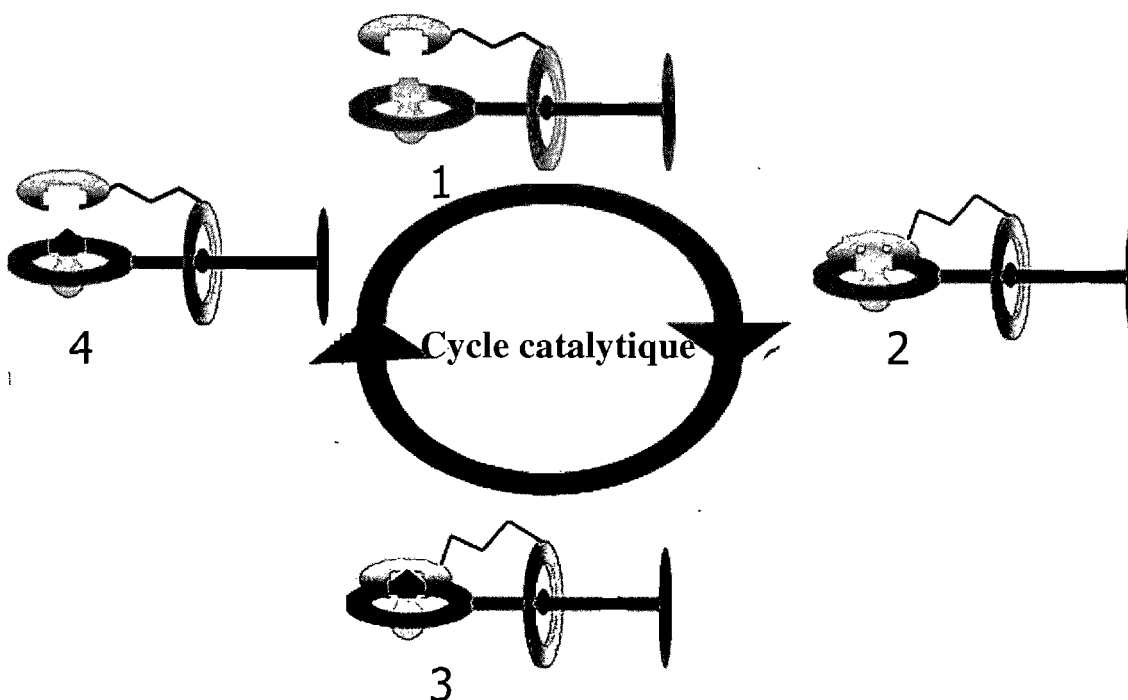


**Schéma 37.** Présentation du rotaxane-hôte fonctionnalisé par un peptide dendritique.

L'axe du rotaxane contient un ion ammonium qui est un site de liaison pour la complexation de l'éther couronne. Le groupe catalytique est un peptide dendritique attaché à la roue. Le site de liaison du substrat est un calix[4]arène tétraalkylé. Comme nous pouvons le constater, ce système supramoléculaire contient tous les éléments essentiels pour un système modèle d'enzyme basé sur les calixarènes. Cependant, ce système diffère de ceux précédemment présentés, car il y a la possibilité d'avoir un mouvement du groupe catalytique

entraîné par le mouvement de la roue à laquelle il est attaché. Ce mouvement peut être comparé à celui observé dans le cas des protéines et pourrait être un atout par rapport aux systèmes déjà existants. Le mécanisme possible proposé pour le cycle catalytique de cette machine est classé en quatre étapes suivantes (Schéma 38) :

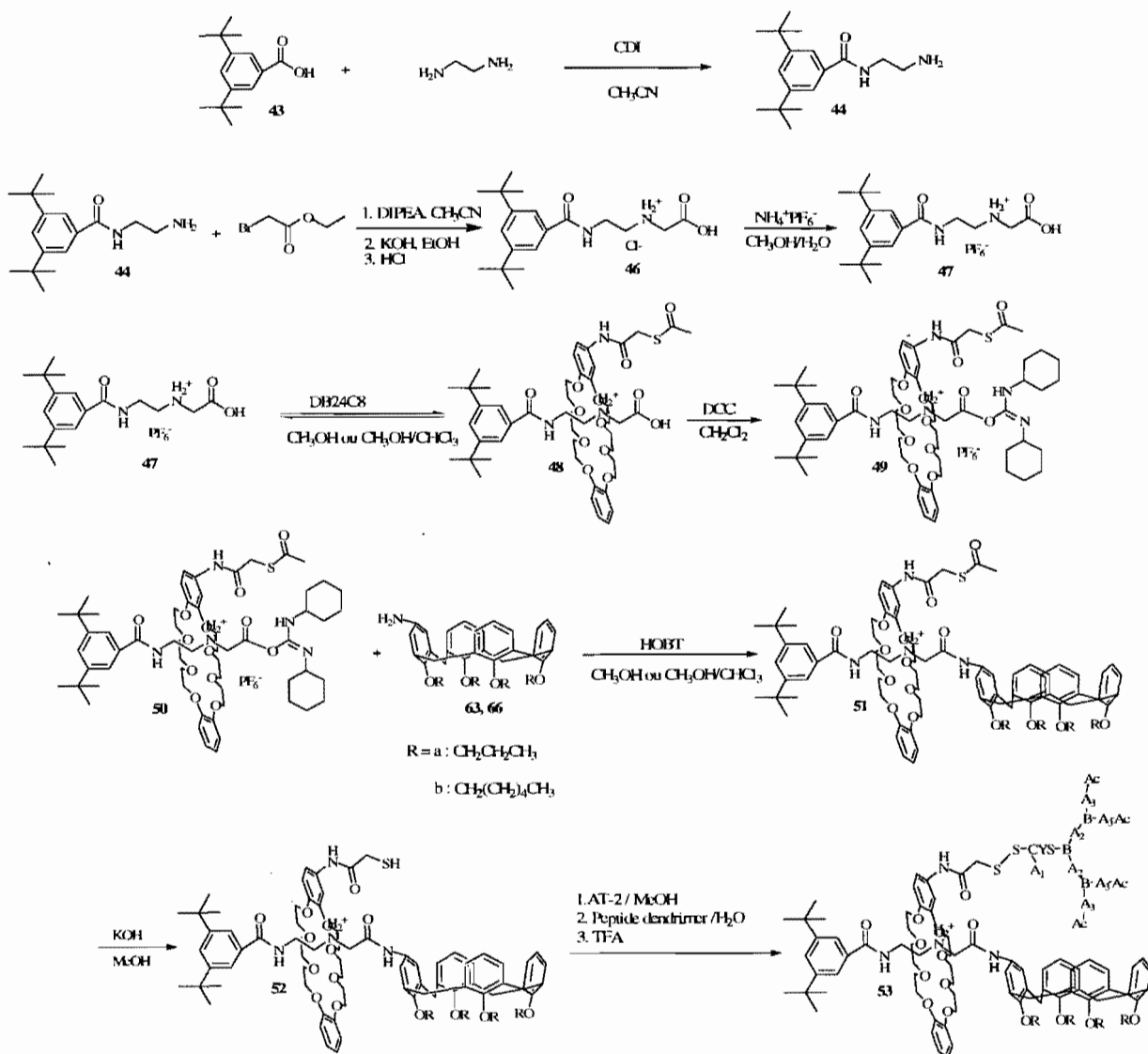
- 1) Liaison du substrat dans la cavité du site de liaison et rotation de la roue;
- 2) Ajustement de la roue contenant le groupe catalytique et liaison du substrat;
- 3) Transformation chimique;
- 4) Libération du produit et régénération du catalyseur.



**Schéma 38.** Mécanisme catalytique proposé pour le rotaxane-hôte.

L'assemblage du rotaxane consiste tout d'abord à attacher le groupe bloquant à une extrémité de l'axe (Schéma 39). Puis, l'introduction de l'éther couronne déjà fonctionnalisé par un thiol protégé autour de l'axe nous permet de former le semi-rotaxane. Ensuite l'utilisation de l'agent de couplage DCC in situ formera un ester activé qui sera attaqué par le calixarène mono-aminé pour donner un rotaxane non catalytique. Enfin la déprotection du thiol suivi de

l'attachement du peptide dendritique nous donnera notre rotaxane catalytique. Le fait d'attacher le groupe catalytique à la dernière étape va nous permettre d'avoir un meilleur rendement et de laisser la possibilité d'attacher différents groupes catalytiques.



**Schéma 39.** Assemblage du rotaxane catalytique.

## 3. 2 Composantes du [2]rotaxane-hôte

### 3.2.1 Axe et groupe bloquant

L'axe choisi pour notre rotaxane contient un ion ammonium qui sert à complexer la roue, un acide carboxylique pour greffer le site de liaison et un groupe bloquant attaché à son extrémité (Schéma 40).

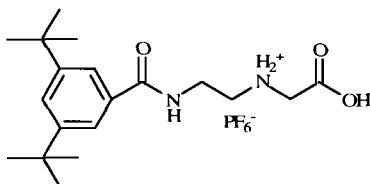
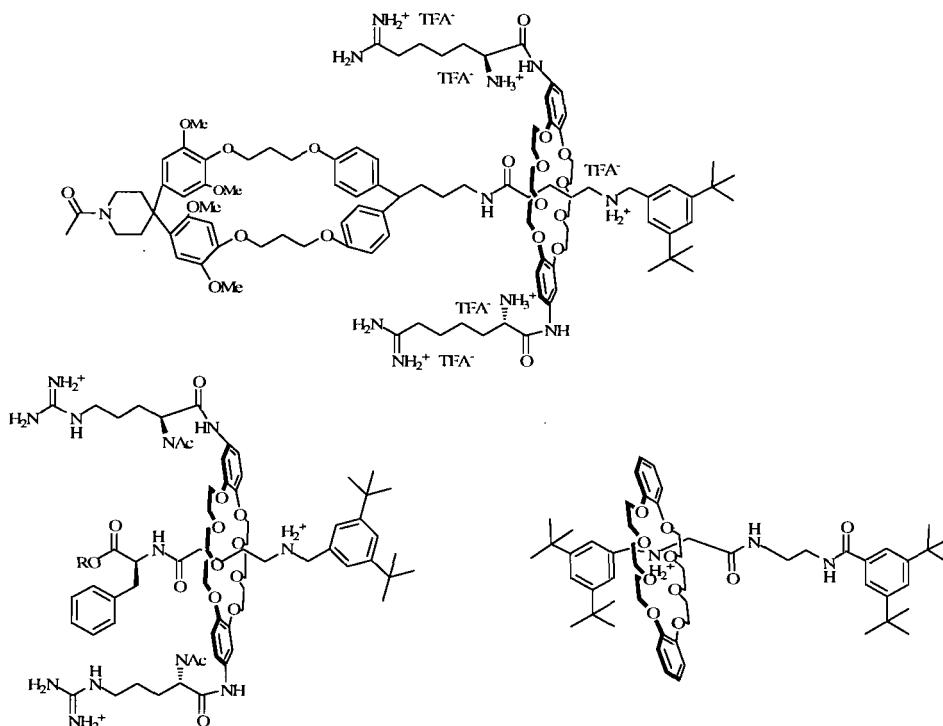


Schéma 40. Axe du rotaxane.

#### 3. 2. 1. 1. Approche synthétique

Les trois réactions utilisées dans la synthèse de cet axe sont une amidation suivie d'une substitution nucléophile et une saponification (Schéma 39). L'acide 1,3-di-*tert*-butylbenzène carboxylique est le groupe bloquant choisi pour notre système. Il est largement utilisé dans la formation des rotaxanes pour piéger des éthers couronnes tel que le DB24C8.<sup>1,2,3</sup> Ses deux groupes *tert*-butyles possèdent une taille assez grande pour empêcher le DB24C8 de quitter son site de complexation (Schéma 41).



**Schéma 41.** [2]Rotaxanes formés avec le groupe bloquant 1,3-di-*tert*-butylphényle.<sup>1,2,3</sup>

### 3. 2. 1. 2. Synthèse de l'axe

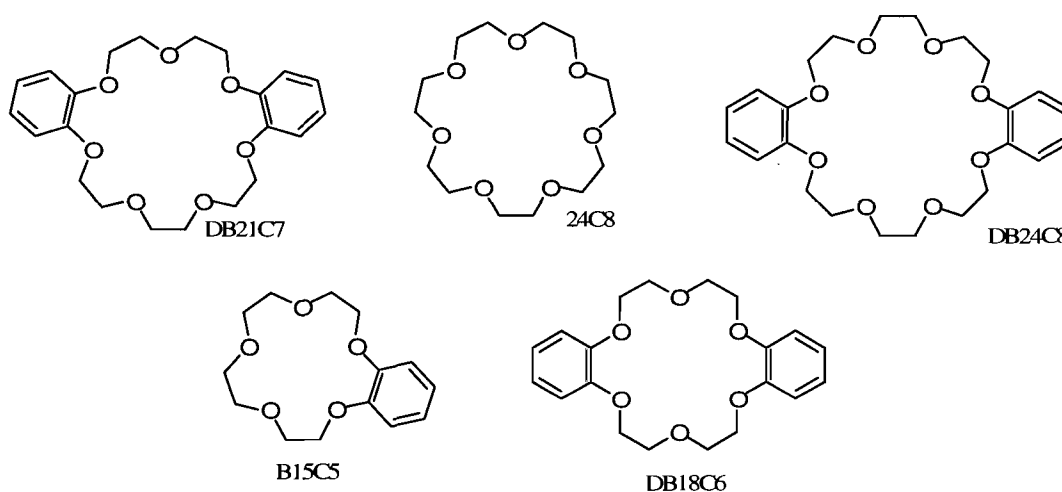
La première étape de la synthèse a été décrite par Donald *et al.*<sup>2</sup> Il s'agit d'une réaction d'amidation entre l'acide 3,5-di-*tert*-butylbenzoïque et l'éthylènediamine en utilisant du carbonyldiimidazole (CDI) comme agent de couplage (Schéma 39). Le produit obtenu est difficile à purifier sur colonne car il reste fortement adsorbé par la silice. Ainsi, vu que ce produit était suffisamment pur (70%), nous avons décidé de l'utiliser tel qu'il est dans l'étape suivante, sans purification préalable. La deuxième réaction est une substitution nucléophile de type  $S_N2$ . Il s'agit de greffer l'acétate d'éthyle en présence de diisopropyléthylamine (DIEA) dans  $CH_3CN$  anhydre (Schéma 39). Le suivi de la réaction par CCM nous a permis d'avoir l'ester avec un rendement global de 69% après une purification sur colonne.<sup>4</sup>

La dernière étape de la synthèse de cet axe est une saponification avec une solution basique de KOH dans EtOH suivie d'une acidification. Le produit **46** est obtenu avec un très bon rendement de 98% (Schéma 39).<sup>4</sup>

Il a été démontré que le contre-ion  $\text{PF}_6^-$  est fortement dissocié de l'ion ammonium dans les solvants organiques. Ceci nous a permis d'améliorer le rendement lors de la formation du complexe avec l'éther couronne DB24C8. Le contre-ion  $\text{Cl}^-$  a été échangé alors avec  $\text{PF}_6^-$  en faisant une extraction de l'axe dans le méthanol avec une solution aqueuse de  $\text{NH}_4^+\text{PF}_6^-$ . Après une agitation d'une heure, l'axe précipite sous forme d'un produit blanc solide (Schéma 39).<sup>2</sup>

### 3. 2. 2 La roue

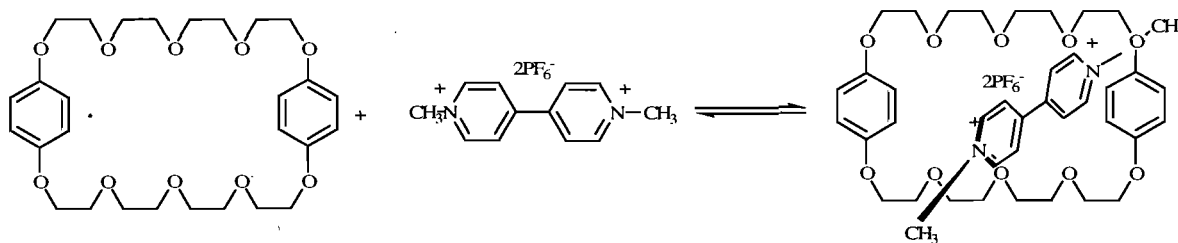
Il existe plusieurs composés cycliques utilisés pour la formation des rotaxanes et les éthers couronnes restent les composés les plus employés (Figure 10). Grâce à leurs atomes d'oxygène, ces composés cycliques peuvent se complexer avec différents sites de reconnaissance et former des ponts hydrogène avec des protons acides attachés aux hétéroatomes, tels que OH et NH.



**Figure 10.** Présentation de quelques éthers couronnes utilisés dans la formation des rotaxanes.

Les éthers couronnes sont nommés x-couronne-y où x représente le nombre total d'atomes constituant le cycle et y le nombre d'atomes d'oxygène y présents. Tous les éthers couronnes sont synthétisés par l'approche "2+2" en deux étapes. Ceux formés en une seule étape donnent généralement des faibles rendements.<sup>5</sup> La première étape consiste à former un précurseur avec une réaction de Williamson des éthers suivie d'une cyclisation. Par exemple,

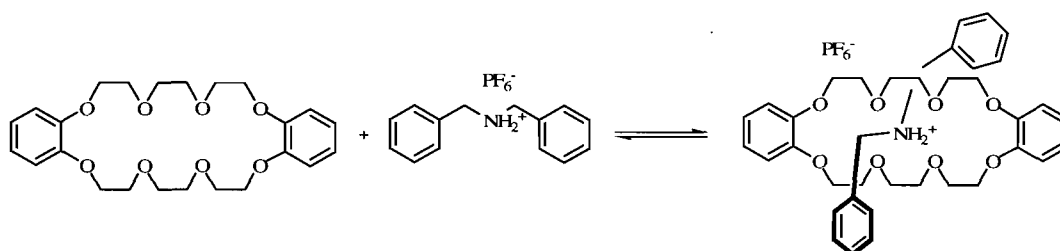
la formation de bis(5-carbométhoxy-1,3-phénylène)-32-couronne-10 (BCP32C10) à partir de méthyl-3,5- dihydroxybenzoate et 1,11-dichloro-3,6,9-trioxaundécane donne un rendement de 46% obtenu en deux étapes,<sup>6</sup> alors qu'un rendement de seulement 9% pour la même réaction en une seule étape fut obtenu.<sup>5</sup> Stoddart *et al.* ont démontré que le bis-*p*-phénylène-34-couronne-10 (BPP34C10) se complexe avec le 4,4'-bispyridinium pour former un pseudorotaxane (Figure 11). Ce complexe est principalement basé sur la liaison d'hydrogène CH...O et l'interaction électrostatique entre les électrons  $\pi$  de l'hydroquinol et les électrons  $\pi$  de l'éther couronne. Lors du mélange équimolaire des deux réactifs dans l'acétone, un changement immédiat de couleur (d'incolore à l'orange) a été noté, ce qui indique une interaction de transfert de charge. La constante d'association pour ce complexe est de l'ordre de  $760 \text{ M}^{-1}$  dans l'acétone- $d_6$  à  $25^\circ\text{C}$ . Cette complexation est de type (1:1) et considérée parmi les plus intéressantes des éthers couronnes.<sup>7-14</sup>



**Figure 11.** Complexation du BPP34C10 avec le cation 4,4'-bispyridinium.<sup>7-14</sup>

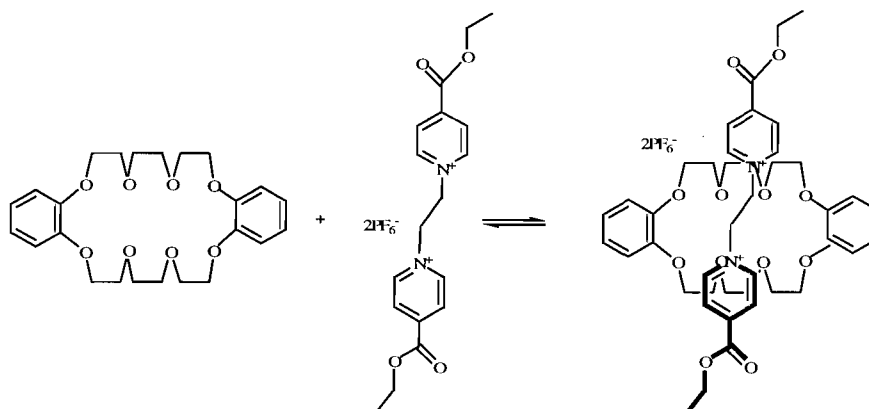
Le même groupe de recherche a également démontré la complexation (1:1) du dibenzo-24-couronne-8 avec un sel d'ammonium secondaire. Le dibenzylammonium hexafluorophosphate était non soluble dans le chloroforme et après l'ajout d'une quantité stœchiométrique de DB24C8, l'ammonium secondaire devient complètement soluble (Figure 12).<sup>15-17</sup> La constante d'association estimée est de  $2.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  dans le chloroforme deutéré à  $25^\circ\text{C}$ . Les interactions mises en jeu dans ce complexe sont de type liaison hydrogène entre le groupement  $\text{NH}_2^+$  et les oxygènes du DB24C8, ainsi que des empilements  $\pi$  des unités benzéniques de l'axe (pauvres en électrons) et ceux du catéchol (riche en électrons). Ce complexe de type (1:1) a été également observé en phase gazeuse en utilisant l'ionisation douce de la spectrométrie de masse par bombardement par atome rapide (FAB).





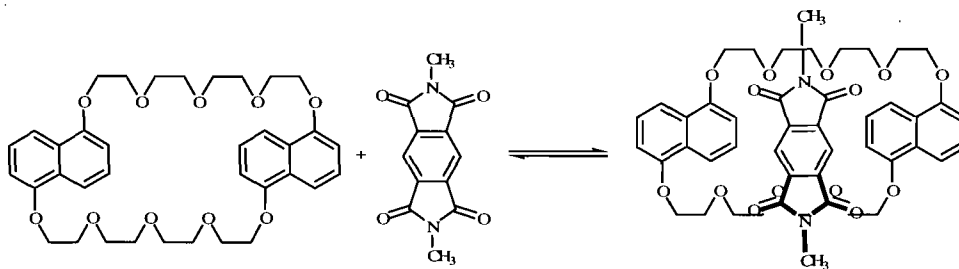
**Figure 12.** Complexation du DB24C8 avec le dibenzylammonium hexafluorophosphate.<sup>15-17</sup>

En 1998, un autre exemple de complexation de DB24C8 avec 1,2-bis(4,4'-dipyridinium)éthane a été étudié par le groupe Loeb *et al.* Huit ponts hydrogène de type C-H...O ont été présents, démontrés par analyse de rayons-X. La constante d'association enregistrée dans l'acétonitrile- $d_3$  est trois fois meilleure que celle du motif de reconnaissance de Stoddart (Figure 13).<sup>18,19</sup>



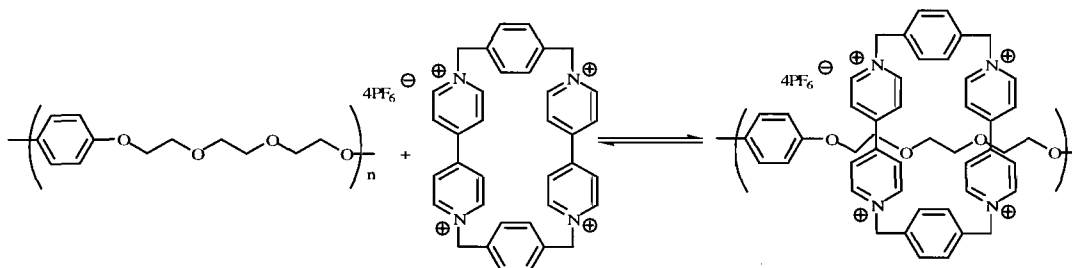
**Figure 13.** Complexation du DB24C8 avec le cation 1,2-bis(4,4'-dipyridinium)éthane.<sup>18,19</sup>

Sanders *et al.* ont aussi étudié un nouveau complexe accompagné d'un changement de couleur lors de sa formation. Une coloration orange est immédiatement apparue quand des solutions équimolaires de l'éther couronne et le diimide dans le diméthylformamide ont été mises en contact. Ils ont attribué la formation de ce complexe aux interactions de transfert de charge entre les naphthols riches en électrons et le benzène central du diimide pauvre en électrons (Figure 14).<sup>20,21</sup>



**Figure 14.** Complexation de l'éther couronne avec le diimide.<sup>20,21</sup>

Un autre type de complexe formé cette fois-ci avec un cyclophane tétra-cationique et un polymère contenant des unités aromatiques a été présenté par Gibson et Hodge (Figure 15). Les interactions mises en jeu sont de type pont hydrogène et empilement  $\pi$  entre les unités aromatiques présents dans le polymère et celles du cyclophane.<sup>22-25</sup>



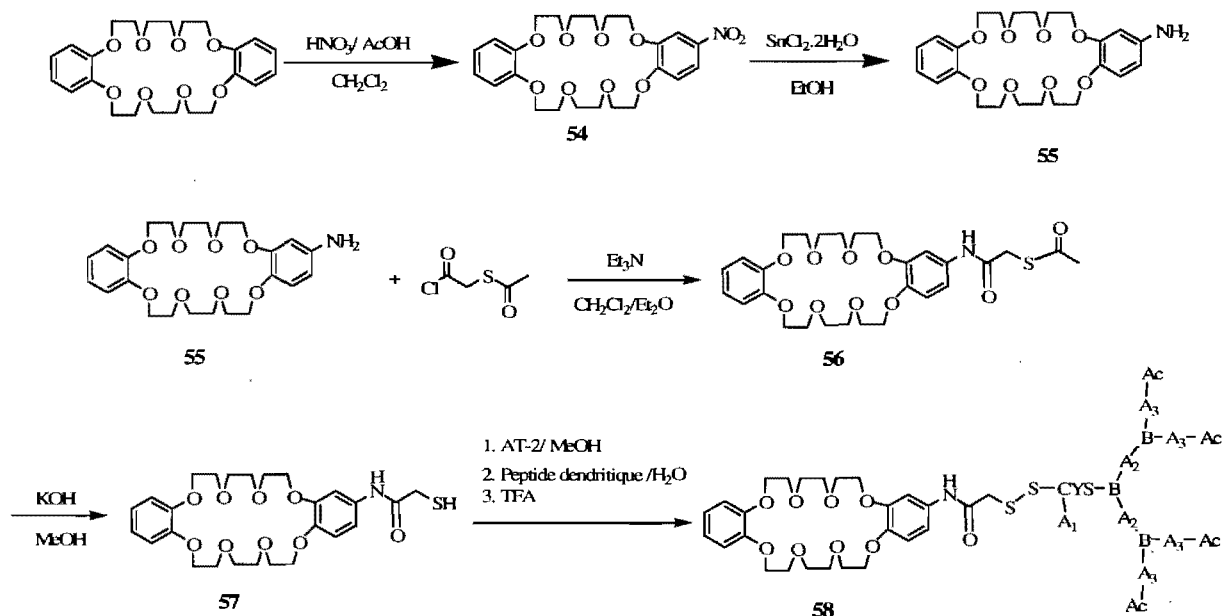
**Figure 15.** Complexation d'un cyclophane tétracationique avec un polymère.<sup>22-25</sup>

Après ce bref aperçu sur quelques exemples de complexation des éthers couronnes, nous pouvons affirmer que ces roues présentent suffisamment d'avantages pour les utiliser. De plus, les éthers couronnes présentent l'avantage d'être solubles dans la plupart des solvants organiques ce qui permet une purification facile en enlevant les espèces non solubles par filtration lors de la formation du rotaxane.<sup>26,27</sup> DB24C8 est l'éther couronne le plus utilisé dans la littérature et celui qu'on a choisi dans notre système de rotaxane.

### 3. 2. 2. 1 Approche synthétique

Il s'agit dans un premier temps de fonctionnaliser l'éther couronne sélectivement par un espaceur ayant un groupe thiol. Ensuite, il faut greffer le peptide dendritique en formant un lien

disulfure entre cet espaceur et une cystéine présente à l'extrémité du peptide catalytique (Schéma 42).



**Schéma 42.** Greffage du peptide dendritique sur l'éther couronne.

### 3. 2. 2. 2 Fonctionnalisation de l'éther couronne DB24C8

La roue fut tout d'abord fonctionnalisée sélectivement par  $\text{NO}_2$  suite à une nitration avec  $\text{HNO}_3$  et  $\text{AcOH}$  dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à t.a. (Schéma 42).<sup>28</sup> Ensuite le produit nitré est réduit en amine libre en utilisant du chlorure d'étain dihydraté ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) dans l'éthanol sous agitation à reflux pendant 24h. Le rendement des deux étapes est de 34%. Zeng *et al.* ont fait une monoamination de DB18C6 en utilisant  $\text{HNO}_3$  pour la nitration suivie d'une réduction avec  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{H}_2$ . À notre connaissance, c'est la première fois que l'éther couronne DB24C8 fut fonctionnalisé sélectivement avec une amine (Schéma 42).<sup>28,29</sup>

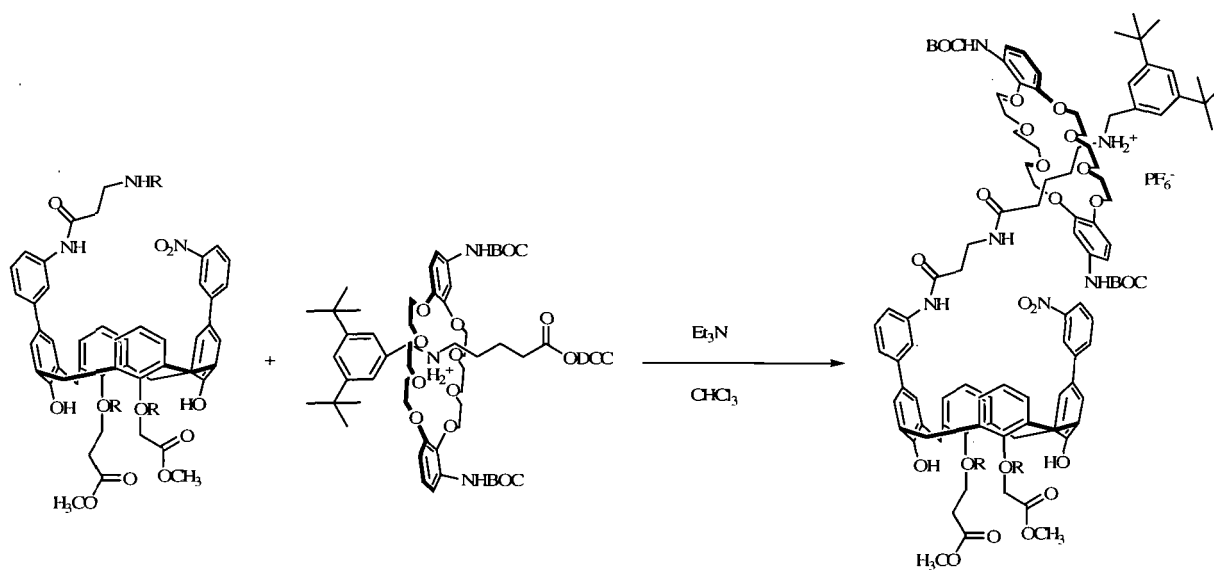
### 3. 2. 2. 3 Attachement de l'espaceur

L'avant-dernière étape dans cette partie de synthèse est l'attachement de l'espaceur qui contient à son extrémité un thiol protégé. La réaction a été faite en utilisant  $\text{Et}_3\text{N}$  dans un mélange de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et  $\text{Et}_2\text{O}$  sous azote (Schéma 42). Malheureusement après 24h d'agitation à

t.a., la réaction n'a pas eu lieu. Nous pensons que ceci est dû à l'instabilité de l'espaceur et que ce dernier s'hydrolyse avant de donner lieu au couplage.<sup>31</sup>

### 3. 2. 3 Le site de liaison

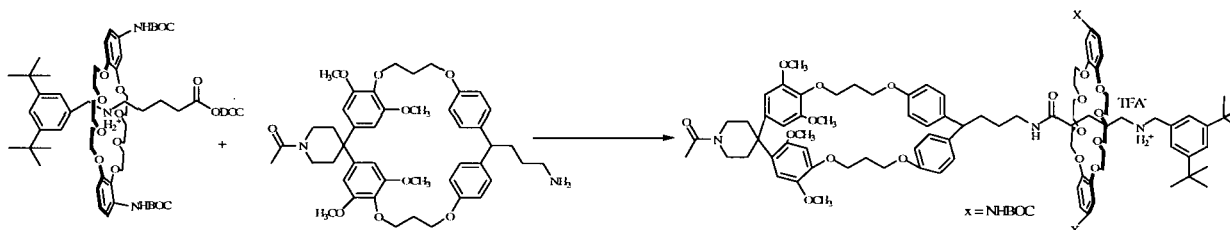
La synthèse et la conception de nouveaux ligands pour la reconnaissance moléculaire est un domaine en plein essor dans la chimie supramoléculaire. Les calixarènes, en particulier les calix[4]arènes, ont été largement utilisés pour la reconnaissance sélective des cations, des anions et des molécules neutres en solution, à l'état solide et gazeux par des interactions intermoléculaires.<sup>32-34</sup> Le calix[4]arène peut être utilisé comme site de liaison seul ou attaché à un groupe portant un catalyseur. Dans notre système, nous avons choisi de le fonctionnaliser avec une amine primaire pour l'attacher ensuite au semi-rotaxane. Cette technique a été beaucoup utilisée dans la littérature avec de bons rendements. Smukste *et al.* ont fonctionnalisé un calix[4]arène avec un espaceur portant à son extrémité une amine primaire. Ils ont formé leur semi-rotaxane avec DB24C8 suivie d'une activation de l'acide carboxylique par l'agent de couplage DCC. Une réaction d'amidation dans le chloroforme en présence de Et<sub>3</sub>N avec le calix[4]arène monoaminé a permis de former un rotaxane avec un rendement de 67% (Schéma 43).<sup>35</sup>



**Schéma 43.** Assemblage du rotaxane avec un calix[4]arène.

Un autre exemple de formation du rotaxane est celui du groupe de Dvornikovs. Il a fonctionnalisé le cyclophane avec une amine primaire. Les mêmes conditions opératoires que

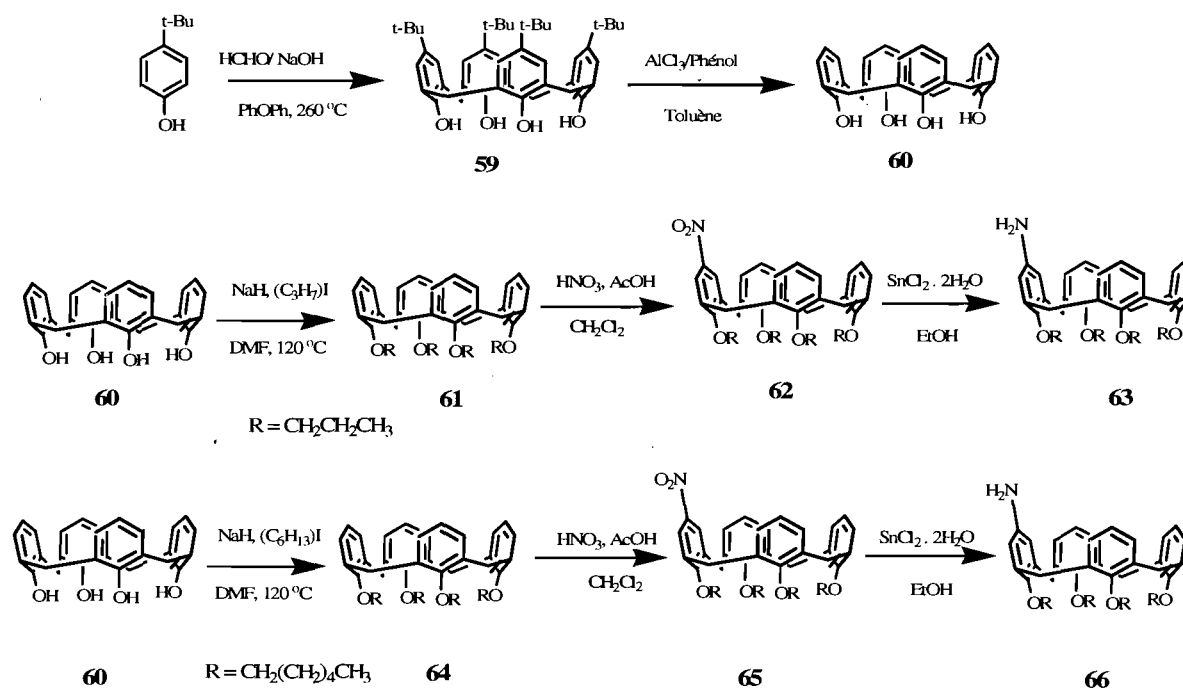
celui du groupe Smukste ont été suivies pour obtenir le rotaxane avec un rendement de 65% (Schéma 44).<sup>1</sup>



**Schéma 44.** Assemblage du rotaxane avec un cyclophane.

### 3. 2. 3. 1 Approche synthétique

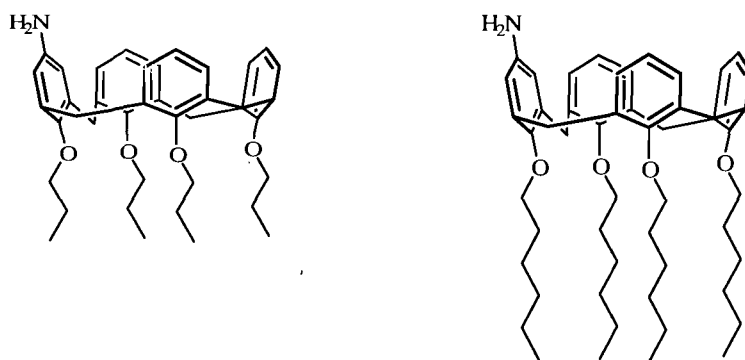
Deux calix[4]arènes ont été synthétisés afin de savoir quel site de liaison est le plus convenable pour notre substrat (Schéma 45).



**Schéma 45.** Synthèse et fonctionnalisation du calix[4]arène.

### 3. 2. 3. 2 Synthèse du site de liaison

Le site de liaison est un calix[4]arène fonctionnalisé d'une façon sélective avec une amine primaire. Il est tétraalkylé avec un groupement propyle ou hexyle afin d'obtenir une conformation conique favorable à la liaison du substrat et aussi pour le rendre soluble dans la plupart des solvants organiques (Schéma 46).<sup>36</sup>



**Schéma 46.** Structure des sites de liaison.

Bien que le calix[4]arène soit disponible commercialement, nous avons décidé de le synthétiser dans notre laboratoire avec un faible coût et une assez bonne pureté. Tout d'abord, le *tert*-butyl-calix[4]arène est obtenu par condensation de *p-tert*-butylphénol en présence du formaldéhyde et NaOH sous une température de 110-120 °C afin d'obtenir une résine (le précurseur) suivi d'un chauffage à 260 °C dans le diphenyl éther (Schéma 45). Le *p-tert*-butylcalix[4]arène est obtenu avec un rendement de 60%. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit contient le pic caractéristique des quatre groupes OH du *tert*-butyl-calix[4]arène avec un déplacement chimique de 10.39 ppm. Le groupe de Percec avait rapporté cette synthèse avec un rendement de seulement 49%.<sup>37</sup> Ensuite, les groupes *tert*-butyles ont été enlevés en utilisant un acide de Lewis (AlCl<sub>3</sub>) et du phénol dans du toluène à t.a., sous azote. Le produit est obtenu avec un rendement de 48% après un lavage avec Et<sub>2</sub>O (Schéma 45).<sup>37</sup> Après une déprotonation des OH avec la base NaH dans du DMF, une tétra-alkylation a été suivie avec de l'iodopropane et de l'iodohexane à une température de 120 °C. Un produit solide jaune est obtenu avec des rendements de 92% et 90% pour **61** et **64**, respectivement (Schéma 45).<sup>16</sup> Le calix[4]arène

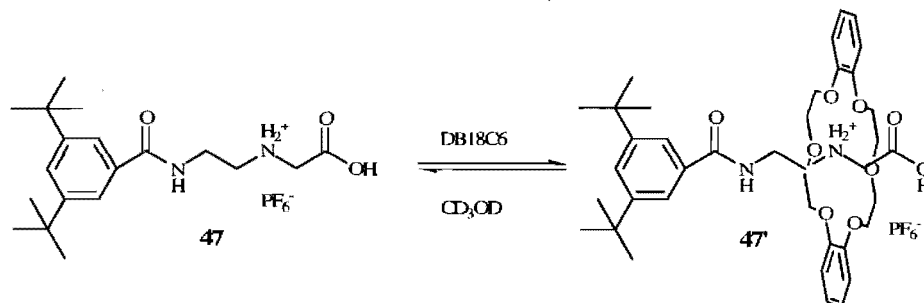
tétraalkylé est fonctionnalisé sélectivement avec  $\text{NO}_2$  suite à une réaction de nitration avec  $\text{HNO}_3$  et  $\text{AcOH}$  (Schéma 45). Le produit brut est utilisé tel quel sans étapes de purification.<sup>29</sup> Enfin, les groupes nitro ont été réduits en amines primaires en utilisant du  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dans  $\text{EtOH}$ . Les calixarènes **63** et **66** sont obtenus après purification sur gel de silice avec des rendements de 34% et 31% respectivement pour les deux étapes (Schéma 45).<sup>29</sup>

### 3. 2. 4 Mise au point de l'assemblage du semi-rotaxane avec une roue non fonctionnalisée

La complexation de l'axe a été testée avec les éthers couronnes DB18C6, DB24C8 et DB21C7 dans différents solvants tels que  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CDCl}_3$  et  $\text{CD}_3\text{CN}$ . La complexation a eu lieu seulement avec les deux premiers éthers couronnes dans le  $\text{CD}_3\text{OD}$  et le  $\text{CDCl}_3$ .

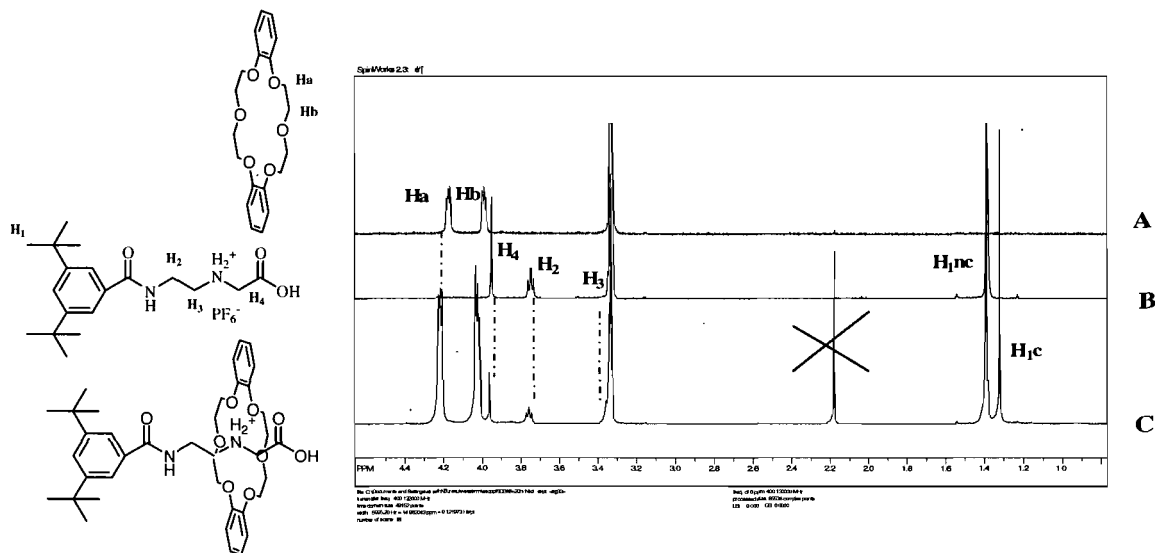
#### 3. 2. 4. 1 Avec DB18C6

Tout d'abord, il faut signaler que notre axe est soluble seulement dans le  $\text{CD}_3\text{OD}$ . C'est pour cette raison le semi-rotaxane a été formé dans ce solvant entre l'axe (1 éq.) et l'éther couronne DB18C6 (2 éq.) à  $40^\circ\text{C}$  pendant 1 h afin d'accélérer la complexation. Le nombre d'équivalents de DB18C6 est deux fois celui de l'axe pour favoriser le déplacement de l'équilibre vers la formation du complexe et ainsi obtenir le meilleur rendement possible pour cette complexation (Schéma 47).



**Schéma 47.** Formation du semi-rotaxane avec DB18C6.

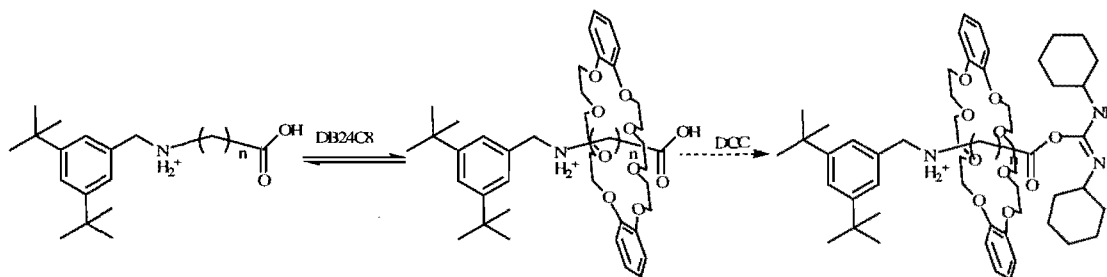
Cet essai de complexation a été suivi par RMN  $^1\text{H}$  dans  $\text{CD}_3\text{OD}$  et a donné le spectre suivant (Figure 16) :



**Figure 16.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la formation du semi-rotaxane à t.a. dans  $\text{CD}_3\text{OD}$  : A) DB18C6 seul, B) Axe  $\text{PF}_6^-$  seul et C) semi-rotaxane avec un rendement de 50% après 24 h. (c : complexé, nc : non complexé).

Tous les pics des protons de l'axe du semi-rotaxane ont connu un déplacement vers les champs faibles (Figure 16). Une différence de déplacement chimique de 0.1 ppm des protons des groupes méthyles de l'axe seul et celui complexé a été enregistrée. Le rendement de la complexation est de 50%, calculé à partir du rapport de l'aire du pic des méthyles complexés par rapport à ceux non complexés. Nous avons choisi ensuite de faire une amidation en utilisant l'agent de couplage DCC sur l'acide carboxylique présent sur l'axe du complexe. Ceci permettra de piéger la roue et faciliter le couplage du calix[4]arène monoaminé et ainsi former notre [2]rotaxane (Schéma 48). Cette technique est beaucoup utilisée dans la formation des rotaxanes avec de bons rendements. Donald *et al.* ont réussi à purifier un DCC-[2]rotaxane par une chromatographie sur colonne. Le produit séché a été stocké au congélateur pendant une semaine avant d'être converti en rotaxane, ce qui montre que ce produit est assez stable.<sup>2,3</sup>



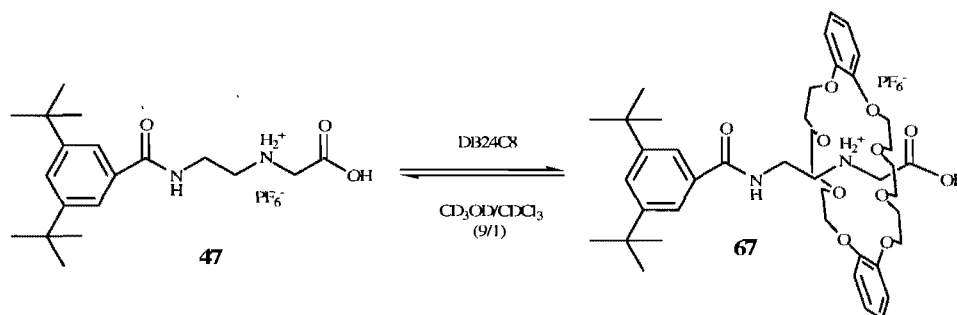


**Schéma 48.** Utilisation du DCC pour piéger la roue autour de l'axe.

Après la formation du semi-rotaxane, l'agent de couplage DCC a été ajouté en présence du catalyseur DMAP à  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Une réaction d'amidation a été suivie avec l'ajout du calix[4]arène monoaminé à température ambiante pendant 24 h. Malheureusement le rotaxane n'a pas été formé. Nous avons essayé ensuite la même réaction avec chauffage à reflux pendant 24 h, mais sans succès. Nous pensons probablement que l'encombrement stérique créé par l'éther couronne empêche l'amine du calixarène d'effectuer le couplage avec l'axe. Le méthanol qui est un solvant très polaire pourrait aussi défavoriser cette réaction.

### 3. 2. 4. 2 Avec DB24C8

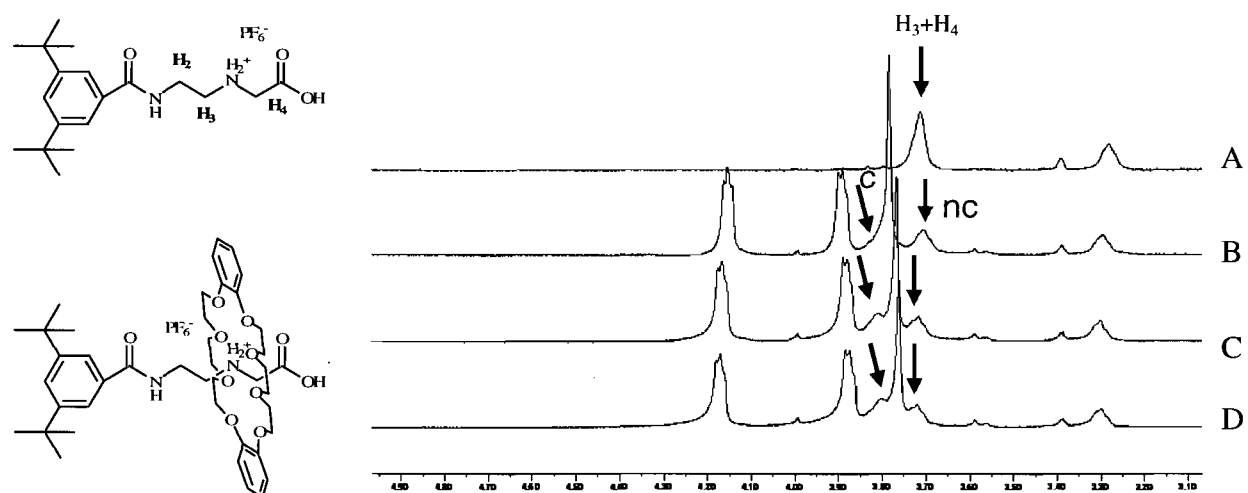
La meilleure complexation avec DB24C8 a été obtenue dans un mélange de solvant moins polaire ( $\text{CD}_3\text{Cl}_3/\text{CD}_3\text{OD} : (9/1)$ ) (Schéma 49).



**Schéma 49.** Formation du semi-rotaxane avec DB24C8.

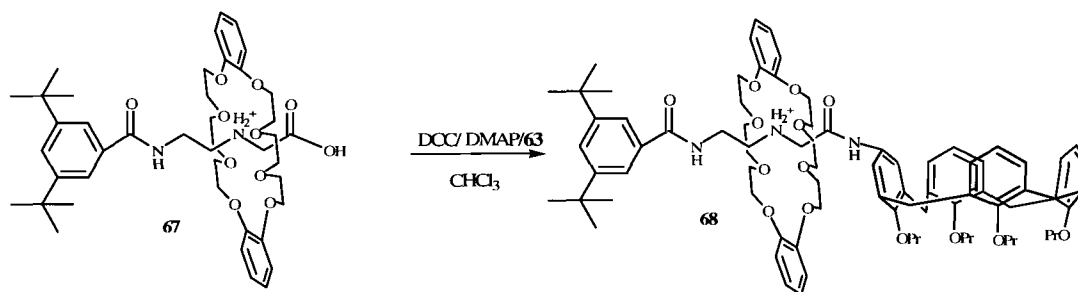
Cette complexation a été suivie avec RMN  $^1\text{H}$  en fonction du temps. Sur le spectre, on voit les signaux des protons  $\text{H}_3$  et  $\text{H}_4$  complexés et non complexés de l'axe. Lors de la complexation, les protons  $\text{H}_3$  et  $\text{H}_4$  ont connu un déplacement vers les champs faibles avec une différence de déplacement chimique de  $\approx 0.1\text{ ppm}$  (Figure 17). Le rendement de la

complexation est de 60%, calculé à partir du rapport de l'aire du pic des protons H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub> complexés et non complexés.



**Figure 17.** Spectre RMN <sup>1</sup>H de la formation du semi-rotaxane à t.a dans (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD : (9 :1)) en fonction du temps. : A) Axe seul, B), C) et D) Axe + DB24C8 après 20 min, 24 H et 36 H, respectivement. D) semi-rotaxane formé avec un rendement de 60%. (c : complexé, nc : non complexé).

Après la formation du semi-rotaxane, nous avons ajouté du DCC et du DMAP pour réaliser une réaction d'amidation avec le calix[4]arène monoaminé à reflux dans CHCl<sub>3</sub> anhydre pendant 24 h (Schéma 50).<sup>1</sup> Une analyse par HPLC-SM a montré la formation de notre rotaxane. Faute de faible rendement, nous n'avons pas pu le purifier.

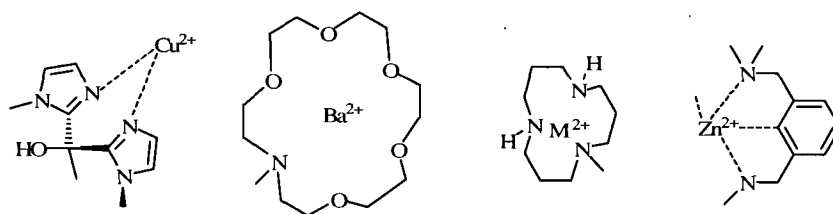


**Schéma 50.** Formation du rotaxane sans peptide dendritique.

Dans le but d'améliorer le rendement de cette réaction, le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) est utilisé à la place du DCC. Cependant, il n'y a pas eu de couplage. Ceci est dû sûrement à sa petite taille par rapport à celui de DCC ce qui ne lui permet pas de bloquer la roue. Nous avons également essayé d'autres agents de couplage comme le BOP, sans succès.

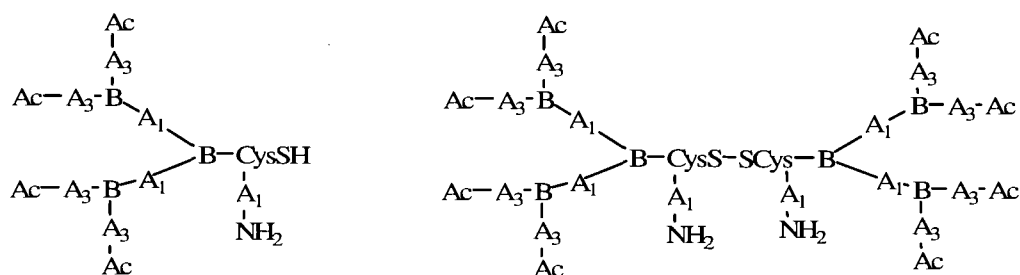
### 3. 2. 5 Le groupe catalytique

La compréhension du mécanisme d'action des enzymes a permis aux chercheurs de préparer des enzymes artificielles. Ainsi, la conception des anticorps catalytiques,<sup>38</sup> des polymères catalytiques,<sup>39</sup> des peptides, des modèles catalytiques de protéine,<sup>40-42</sup> des métalloprotéines et des métallopeptides a été réalisées.<sup>11</sup> Comme présenté dans le premier chapitre, les propriétés catalytiques de plusieurs enzymes naturelles sont dues à la présence des ions métalliques de transition tels que Zn(II), Mg(II), Mn(II), Ni(II), ou Fe(III) dans leurs sites actifs.<sup>43</sup> Ces ions métalliques seuls hydratés présentent une certaine activité d'hydrolyse envers divers substrats.<sup>44</sup> Alors, une métalloenzyme artificielle qui combine un ou plusieurs ions métalliques et une molécule qui joue le rôle de récepteur sélectif, tel que le calix[4]arène, ne peut qu'améliorer la catalyse. Plusieurs catalyseurs à base des ions métalliques greffés au calix[4]arène (présentés au chapitre 1) ont été conçus et étudiés surtout pour la réaction d'hydrolyse des esters tel que bisimidazolyl-Cu(II),<sup>45</sup> le 6-bis[(diméthylamino)méthyl]pyridine,<sup>46</sup> l'aza[18]couronne-6 complexé avec l'ion métallique ( $Ba^{2+}$ ) et le 1,4,7,10-tétraazacyclododécane (Figure 18).<sup>48</sup> Ces catalyseurs jouent un rôle dans l'activation du substrat, du nucléophile et aussi dans la stabilisation de l'état de transition et du groupe partant.<sup>47</sup>



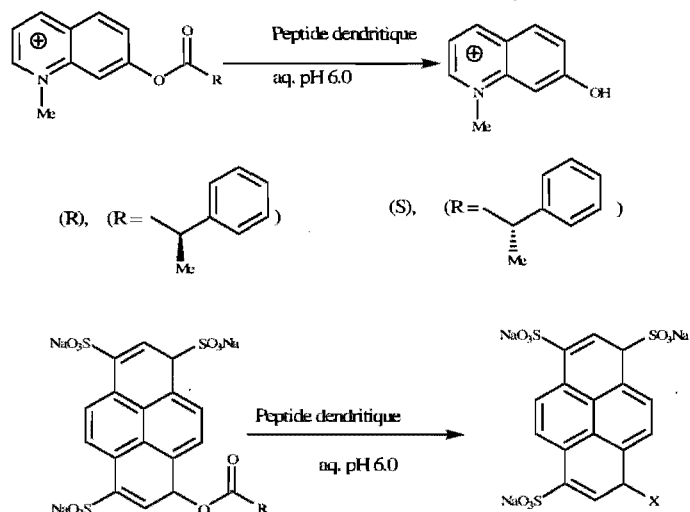
**Figure 18.** Catalyseurs à base d'acide de Lewis.<sup>45,46,48</sup>

Dans la plupart de ces études, l'utilisation de plusieurs ions métalliques a montré une certaine coopérativité entre eux lors de la catalyse. Récemment, un peptide dendritique fut décrit comme un intéressant catalyseur mimant des enzymes. Il a une structure ramifiée qui présente l'avantage de ne pas se replier, contrairement au peptide. Il permet de profiter des interactions productives entre les groupes fonctionnels dans une structure supramoléculaire pour produire un système avec des propriétés catalytiques intéressantes. Bien que les peptides dendritiques soient étudiés comme mimiques des protéines, agents antiviraux, anticancéreux et vaccins<sup>48</sup>, selon notre connaissance la construction de tels peptides pour la catalyse reste peu étudiée. Récemment, le groupe de Reymond *et al.* ont rapporté une nouvelle approche aux enzymes artificielles. Ils ont montré que des acides aminés peuvent être assemblés dans un peptide dendritique pour profiter des interactions productives entre ses groupes fonctionnels et permettant ainsi d'avoir des propriétés catalytiques énantiosélectives. Leurs peptides dendritiques étaient basés sur la triade catalytique sérine, histidine, acide aspartique et l'acide 3,5-diaminobenzoïque comme molécule de branchement pour mimer une estérase. Vingt et un dendrimers ont été obtenus par des permutations des acides aminés aux positions A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, et A<sub>3</sub> (Figure 19).<sup>49,50</sup>



**Figure 19.** Peptides dendritiques de Reymond.<sup>49,50</sup>

Ils ont démontré l'hydrolyse d'une série d'esters avec un taux de conversion de  $10^3$  par rapport à la réaction non catalysée. Ces peptides dendritiques ont montré également une sélectivité modérée envers un mélange énantiomérique (*e.e.* = 2.8%) (Schéma 51). Une histidine protonée du peptide lie probablement le groupe sulfonate du substrat, alors que sa forme libre agit en tant que base générale ou catalyseur nucléophile pour l'hydrolyse.<sup>49</sup>



**Schéma 51.** Hydrolyse des esters catalysés avec les peptides dendritiques.

L'efficacité des enzymes naturelles est largement liée à leur flexibilité surtout au moment de la liaison avec le substrat et du relâchement du produit. Beaucoup de protéines, y compris la triosephosphate isomerase<sup>51</sup> et la dihydrofolate réductase,<sup>52-56</sup> emploient leurs peptides mobiles pour lier des substrats ou pour augmenter le taux de la transformation du produit de la réaction.<sup>57-59</sup> Une façon d'améliorer l'efficacité et la sélectivité du peptide dendritique de Reymond est de le greffer sur la roue de notre rotaxane-hôte. On aura ainsi combiné le mouvement et la flexibilité de la catalyse enzymatique, ce qui va nous permettre non seulement de catalyser l'hydrolyse des esters comme dans la plupart des études décrites dans la littérature, mais également d'autres réactions comme la transamination, la racémisation, la décarboxylation et l'aldolisation. Le peptide sera synthétisé sur un support solide, ce qui nous permettra d'avoir une librairie de peptides dendritiques et par la suite trouver la meilleure combinaison pour la meilleure catalyse.

### 3.3 Conclusion

Ce chapitre nous a donné une vue globale sur la conception de notre nouveau système rotaxane-hôte. Nous avons vu la synthèse de ses différents constituants ainsi que l'assemblage du rotaxane avec un éther couronne non fonctionnalisé.

Dans le chapitre suivant, nous allons présenter la synthèse de notre peptide dendritique catalytique ainsi que la formation finale du rotaxane-hôte.

## Bibliographie

- <sup>1</sup> Dvornikovs, V.; House, B-E.; Kaetzel, M.; Dedman, J-R. and Smithrud, D-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8290.
- <sup>2</sup> Donald, W. Z. and David, B. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2485.
- <sup>3</sup> Smukste, I. and Smithrud, D. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2547.
- <sup>4</sup> Donald, W. Z. and David, B. S. *Org. Lett.* 2001, *3*, 16.
- <sup>5</sup> Delaviz, Y.; Gibson, H. W. *Macromolecules* **1992**, *25*, 18.
- <sup>6</sup> Gibson, H. W.; Nagvekar, D. S.; Yamaguchi, N.; Wang, F.; Bryant, W. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4798.
- <sup>7</sup> Amabilino, D. B.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2715.
- <sup>8</sup> Allwood, B. L.; Spencer, N.; Shahriari-Zavareh, H.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1064.
- <sup>9</sup> Allwood, B. L.; Shahriari, H.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1058.
- <sup>10</sup> Ashton, P. R.; Philp, D.; Reddington, M. V.; Slawin, A. M. Z.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1680.
- <sup>11</sup> Amabilino, D. B.; Ashton, P. R.; Balzani, V.; Brown, C. L.; Credi, A.; Fréchet, J. M. J.; Leon, J. W.; Raymo, F. M.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Venturi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12012.
- <sup>12</sup> Asakawa, M.; Ashton, P. R.; Ballardini, R.; Balzani, V.; Beloharadsky, M.; Gandolfi, T.; Kocian, O.; Prodi, L.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; Venturi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 302.
- <sup>13</sup> Raymo, F. M.; Houk, K. N.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9318.
- <sup>14</sup> Ashton, P. R.; Baxter, I.; Cantrill, S. J.; Fyfe, M. C. T.; Glink, P. T.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1294.
- <sup>15</sup> Fyfe, M. C. T.; Stoddart, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 393.
- <sup>16</sup> Ashton, P. R.; Fyfe, M. C. T.; Martinez, M.-V.; Menzer, S.; Schiavo, C.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1523.

- <sup>17</sup> Ashton, P. R.; Baxter, I.; Fyfe, M. C. T.; Raymo, F.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2297.
- <sup>18</sup> Loeb, S. J.; Wisner, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2757.
- <sup>19</sup> Loeb, S.; Wisner, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2838.
- <sup>20</sup> Hamilton, D. G.; Sanders, J. K. M.; Davis, J. E.; Clegg, W.; Teat, S. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 897.
- <sup>21</sup> Hamilton, D. G.; Davies, J. E.; Prodi, L.; Sanders, J. K. M. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 608.
- <sup>22</sup> Owen, G. J.; Hodge, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 11.
- <sup>23</sup> Mason, P. E.; Parsons, I. W.; Tolley, M. S. *Polymer* **1998**, *39*, 3981.
- <sup>24</sup> Mason, P. E.; Parsons, I. W.; Tolley, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2238.
- <sup>25</sup> Mason, P. E.; Bryant, W. S.; Gibson, H. W. *Macromolecules* **1999**, *32*, 1559.
- <sup>26</sup> Gibson, H.; Marand, H. *Adv. Mater.* **1993**, *5*, 11.
- <sup>27</sup> (a) Philp, D.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1154. (b) Amabalino, D. B., Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725.
- <sup>28</sup> Zeng, W.; Mao, Z. H.; Li, J. Z. and Qin, S. *Synthesis* **2004**, *7*, 1011.
- <sup>29</sup> Zeng, C.-C.; Zheng, Q.-Y.; Tang, Y.-L.; Huang, Z.-T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *59*, 2539.
- <sup>30</sup> Furusho, Y.; Rajkumar, G.A.; Oku T. and Takata, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6609.
- <sup>31</sup> Arnaud, F.; Schwing, M. J.; Ziat, K.; Cremin, S.; Harris, S.J.; Mckervervey, M. A. *New J. Chem.*, **1991**, *15*, 33.
- <sup>32</sup> Chang, S. K.; Cho, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1986**, 211.
- <sup>33</sup> Iki, N.; Kumagai, H.; Morohashi, N.; Ejima, K.; Hasegawa, M.; Miyanari, S.; Miyano, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7559.
- <sup>34</sup> Smukste, I.; House, B.-E. and Smithrud, D.-B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2559.
- <sup>35</sup> Frank, M.; Maas, G. and Schatz, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *3*, 607.
- <sup>36</sup> Percec, V.; Bera, T-K.; Binod, B-D.; Sanai, Y.; Smith, J.; Holerca, M.-N. and Barboiu, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2104.
- <sup>37</sup> (a) Lerner, R. A.; Benkovic, S. J.; Schultz, P. G. *Science* **1991**, *252*, 659. (b) Schultz, P. G.; Lerner, R. A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 391. (c) Schultz, P. G.; Lerner, R. A. *Science* **1995**, *269*, 1835. (d) MacBeath, G.; Hilvert, D. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 433.



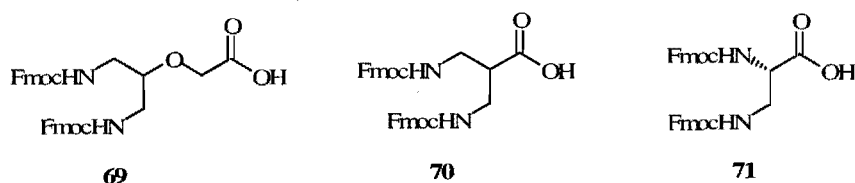
- <sup>39</sup> (a) Wulff, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1812. (b) Hodge, P. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 417. (c) Suh, J. *Adv. Supramol. Chem.* **2000**, *6*, 245. (d) Suh, J.; Sung-Ju, M. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4890.
- <sup>40</sup> (a) Kerstin, S.; Nilsson, H.; Nilsson, J.; Baltzer, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10287. (b) Baltzer, L. K.; Broo, S.; Nilsson, H.; Nilsson, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 83. (c) Nilsson, J.; Baltzer, L. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2214. (d) Andersson, L. K.; Caspersson, M.; Baltzer, L. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3687.
- <sup>41</sup> (a) Bolon, D. L.; Mayo, S. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2001**, *98*, 14274. (b) Wei, Y.; Hecht, M. H. *Protein Eng. Des.* **2004**, *17*, 67.
- <sup>42</sup> (a) Xing, G.; DeRose, V. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 196. (b) Sissi, C.; Rossi, P.; Felluga, F.; Formaggio, F.; Palumba, M.; Tecilla, P.; Toniolo, C.; Scrimin, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3169. (c) Moffet, D. A.; Certain, L. K.; Smith, A. J.; Kessel, A. J.; Beckwith, K. A.; Hecht, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7612. (e) Berkessel, A.; Herault, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *32*, 102. (f) Di Costanzo, L.; Wade, H.; Geremia, S.; Randaccio, L.; Pavone, V.; DeGrado, W. F.; Lombardi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12749. (g) Looger, L.; Dwyer, M. W.; Smith, J. J.; Hellinga, H. W. *Nature* **2003**, *423*, 185. (i) Dai, Q.-H.; Tommos, C.; Fuentes, E. J.; Blomberg, M. R. A.; Dutton, P. L.; Wand, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10952.
- <sup>43</sup> Zinke, A. and Ziegler, E. *Chem. Ber.* **1944**, *77*, 264.
- <sup>44</sup> Stewart, D. R.; Gutsche, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4136.
- <sup>45</sup> Baekeland, L. H. *J. Ind. Eng. Chem.* **1913**, *5*, 506.
- <sup>46</sup> Hayes, B. T.; Hunter, R. F.; *Appl. J. Chem.* **1958**, *68*, 234.
- <sup>47</sup> Asakawa, M.; Ashton, P. R.; Ballardini, R.; Balzani, V.; Beloharadsky, M.; Gandolfi, T.; Kocian, O.; Prodi, L.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; Venturi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 302.
- <sup>48</sup> (a) Cloninger, M. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 742. (b) Crespo, L.; Sanclimens, G.; Montaner, B.; Perez-Tomas, R.; Royo, M.; Pons, M.; Albericio, F.; Giralt, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8876. (c) Sadler, K.; Tam, J. P. *Rev. Mol. Biotechnol.* **2002**, *90*, 195. (d) Tam, J. P.; Lu, Y.-A.; Yang, J.-L. *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 923. (e) Higashi, N.; Koga, T.; Niwa, M. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 448. (f) Boas, U.; Sontjens, S. H. M.; Jensen, K. J.; Christensen, J. B.; Meijer, E. W. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 433. (g) Kinberger, G. A.; Welbo, C.; Goodman, M.

- J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15162. (h) Muhanna, A. M. A.; Ortiz-Salmeron, E.; Garcia-Fuentes, L.; Gimenez-Martinez, J. J.; Vargas-Berenguel, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6125. (i) Tung, C.-H.; Mueller, S.; Weissleder, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3609. (j) Wimmer, N.; Marano, R. J.; Kearns, P. S.; Rakoczy, E. P.; Toth, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *12*, 2635.
- <sup>49</sup> Douat-Casassus, C.; Darbre, T.; Reymond, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7817.
- <sup>50</sup> Lagnoux, D.; Delort, E.; Douat-Casassus, C.; Esposito, A.; Reymond, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1215.
- <sup>51</sup> a) Rozovsky, S.; Jogl, G.; Tong, L.; McDermott, A.-E. *J. Mol. Biol.* **2001**, *310*, 271. b) Rozovsky, S.; McDermott, A. E. *J. Mol. Biol.* **2001**, *310*, 259.
- <sup>52</sup> Agarwal, P. K.; Billeter, S. R.; Hammes-Schiffer, S. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 3283.
- <sup>53</sup> Radkiewicz, J. L.; Brooks, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 225.
- <sup>54</sup> Sawaya, M.; Kraut, J. *Biochemistry* **1997**, *36*, 586.
- <sup>55</sup> Miller, G.; Benkovic, S. *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 105
- <sup>56</sup> Epstein, D.; Benkovic, S.; Wright, P. *Biochemistry* **1995**, *34*, 11037
- <sup>57</sup> Li, C. S.; Medina, J. C.; Maguire, G. E. M.; Abel, E.; Atwood, J.L.; Gokel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1609
- <sup>58</sup> a) Takase, M.; Inouye, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, *23*, 2432. b) Inouye, M.; Takase, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1746. c) Inouye, M., Nakazumi, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2704
- <sup>59</sup> Arienzo, R.; Kilburn, J. D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 711

## Chapitre 4 : Synthèse du peptide dendritique

### 4.1 Propriétés catalytiques

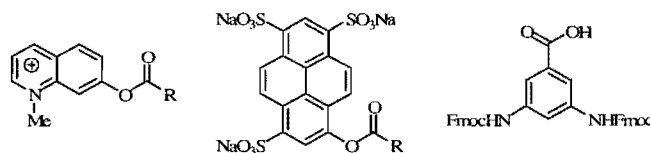
Le 4-méthylimidazole est connu pour sa capacité de catalyser l'hydrolyse des esters en milieu aqueux.<sup>1</sup> Les peptides dendritiques incorporant l'histidine pourraient donc présenter des propriétés catalytiques intéressantes, surtout s'ils sont combinés avec la sérine et l'acide aspartique pour mimer ainsi la triade catalytique trouvée dans plusieurs enzymes de type estérase. Pour qu'un peptide dendritique catalyse une réaction donnée, il faut qu'il adopte une structure ouverte et convergente permettant ainsi d'avoir des interactions entre ses groupes fonctionnels et ceux du substrat.<sup>1</sup> En 2004, Reymond *et al.* ont utilisé des peptides dendritiques basés sur la triade catalytique sérine, acide aspartique, histidine et trois molécules flexibles de branchement **62-64** (Figure 20).<sup>2</sup> Chacune de ces trois molécules contient une fonction acide et deux fonctions amines pour lier les acides aminés et ainsi former des peptides ramifiés. Malheureusement, ces peptides dendritiques ont donné des structures compactes empêchant l'interaction coopérative entre les acides aminés et les substrats. Ceci a conduit par conséquent à une faible catalyse dans la réaction d'hydrolyse d'esters.



**Figure 20.** Molécules de branchement des peptides dendritiques.<sup>2</sup>

Dans une seconde étude, Reymond *et al.* ont pu surmonter ce problème en remplaçant ces trois molécules flexibles **62-64** par l'acide 3,5-diaminobenzoïque qui est une molécule plus rigide. Ceci a permis de construire une chaîne peptidique ramifiée, ouverte, rigide et symétrique, ce qui a largement amélioré la catalyse.<sup>1</sup> Les esters étudiés dans la réaction d'hydrolyse sont : le 7-hydroxy-*N*-méthylquinolinium et le 8-hydroxypyrrène-1,3,6-trisulfonate

(Figure 21). Ces deux esters sont des substrats bien connus pour les lipases et les estérases.<sup>1</sup> Leurs groupes fluorogènes chargés permettent de réaliser l'identification moléculaire par des interactions hydrophobes, empilements  $\pi$  ou des interactions électrostatiques en présence des peptides dendritiques.



**Figure 21.** Les esters hydrolysés avec les peptides dendritiques de Reymond.<sup>1</sup>

L'activité catalytique a été observée surtout quand l'histidine occupe la position extérieure du peptide dendritique et dont l'ordre des acides aminés est le suivant : sérine, acide aspartique et histidine. Nous avons donc décidé d'utiliser ce peptide dans notre système hôte-rotaxane. En combinant le mouvement et la reconnaissance moléculaire, nous pourrions améliorer la catalyse de l'hydrolyse de ces esters et également la sélectivité envers un mélange racémique.

## 4. 2 Peptide dendritique

### 4. 2. 1 Approche synthétique

Pour effectuer la synthèse du peptide dendritique, nous avons utilisé la stratégie du groupe protecteur Fmoc sur le support solide "Rink amide résine" et la méthode standard basée sur l'agent de couplage BOP et la base DIEA. L'utilisation de la cystéine dans notre peptide dendritique sert à former un lien disulfure avec le thiol de l'éther couronne lors de l'assemblage final du rotaxane. Voici les différentes étapes de cette synthèse peptidique (Schéma 52).<sup>1,3,4</sup>

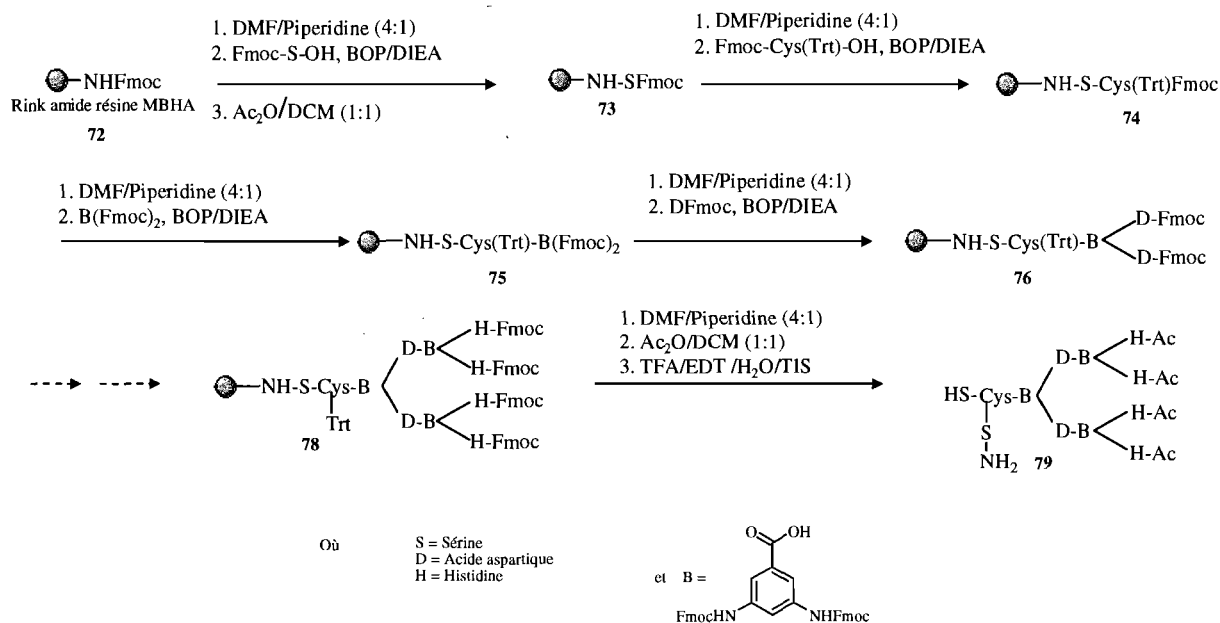


Schéma 52. Synthèse du peptide.

## 4. 2. 2 Synthèse du peptide dendritique

### 4. 2. 2. 1 Déprotection de la résine

La résine contient une fonction amine protégée avec le groupe Fmoc. La première étape consiste alors à faire la déprotection avec DMF/pipéridine (4:1) suivi du test de contrôle TNBS pour vérifier si la déprotection a bien réussi (Schéma 53).<sup>5</sup>

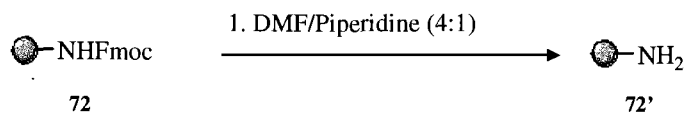


Schéma 53. Déprotection de la résine.

#### 4. 2. 2. 2 Couplage de la sérine

La résine est couplée avec la sérine protégée (3 éq.) en présence de BOP (3 éq.) et DIEA (5 éq.) dans du DMF. Après une agitation mécanique de 45 min, la résine est lavée avec du DMF, MeOH, DCM et contrôlée par le TNBS. Ce test était positif ce qui montre qu'il restait encore des groupes amines de la résine non couplés avec la sérine. Nous avons répété alors cette étape et le nouveau test du TNBS était négatif, ce qui montre que le couplage est réussi (Schéma 54).

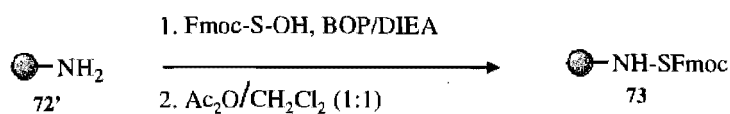


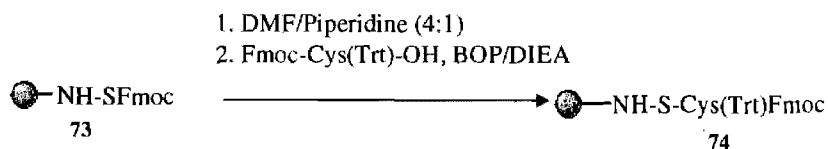
Schéma 54. Couplage de la sérine.

#### 4. 2. 2. 3 Calcul du taux de chargement de la résine

Pour déterminer le taux de chargement de la résine par la sérine, une déprotection est effectuée de la résine-SFmoc. L'échantillon est analysé par spectroscopie UV-Visible à 290 nm.<sup>5</sup> Un rendement de couplage de 70% fut obtenu. Les amines libres de la résine qui n'ont pas réagi ont été acétylées avec l'anhydride acétique pour s'assurer qu'elles ne vont pas réagir lors du prochain couplage.

#### 4. 2. 2. 4 Couplage de la cystéine

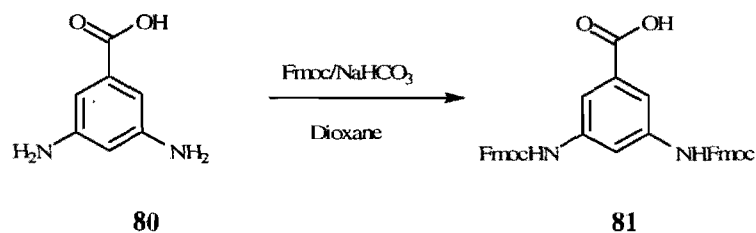
Ce couplage suit la même procédure que celle mentionnée pour la sérine, suivi du contrôle de TNBS. Le rapport d'équivalent d'acide aminée, BOP et DIEA reste le même et fut calculé par rapport aux taux de chargement de la résine. Ceci est applicable aussi pour le reste de la synthèse peptidique (Schéma 55).



**Schéma 55.** Couplage de la cystéine.

#### 4. 2. 2. 5 Protection de l'acide 3,5-diaminobenzoïque

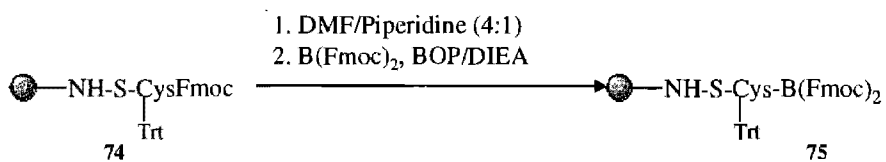
Pour utiliser l'acide 3,5-diaminobenzoïque dans la synthèse peptidique il a fallu protéger ses deux fonctions amines. Ceci est fait en utilisant le groupe Fmoc en présence d'une solution de  $\text{NaHCO}_3$  (10% ) à t.a. Un produit blanc pur a été obtenu avec un rendement de 70% (Schéma 56).



**Schéma 56.** Protection de l'acide 3,5-diaminobenzoïque.

#### 4. 2. 2. 6 Couplage de l'acide 3,5-diaminobenzoïque

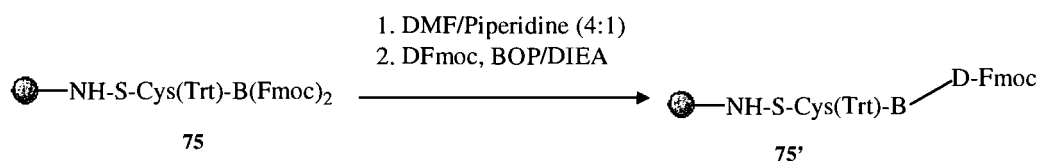
Ce couplage est le même que celui mentionné pour la cystéine (Schéma 57).



**Schéma 57.** Couplage de l'acide 3,5-diaminobenzoïque.

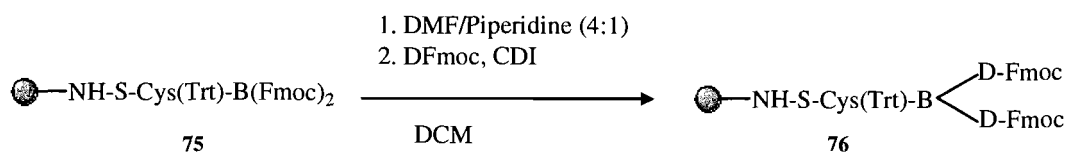
#### 4. 2. 2. 7 Couplage de l'acide aspartique avec les amines libres de l'acide 3,5-diaminobenzoïque

Le couplage de l'acide 3,5-diaminobenzoïque (B) avec l'acide aspartique (D) en présence de BOP et DIEA a donné seulement un produit mono-acylé. La deuxième acylation n'a pas eu lieu sur la molécule B en raison de la désactivation induite par la première (Schéma 58).<sup>6</sup>



**Schéma 58.** Première tentative de couplage de l'acide aspartique.

Nous avons alors choisi une voie différente. Après la formation de l'anhydride symétrique de l'acide aspartique en utilisant du DCI dans DCM anhydre à 0 °C, le produit **68** déprotégé est ajouté sous agitation mécanique pendant 12 h. Un test chloranil était négatif ce qui montre que le couplage est réussi. Après clivage de quelques milligrammes de la résine, une analyse SM-HPLC a confirmé la formation du produit **69** (Schéma 59).

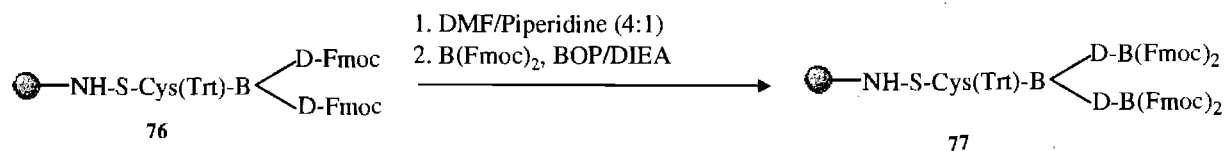


**Schéma 59.** Deuxième tentative de couplage de l'acide aspartique.

#### 4. 2. 2. 8 Couplage de la deuxième molécule d'acide 3,5-diaminobenzoïque

Cette synthèse est la même que celle de la cystéine sauf que le nombre d'équivalents est deux fois plus pour BOP, DIEA et l'acide B. Après clivage de quelques milligrammes de la résine, une analyse par SM-HPLC a confirmé la formation de notre produit (Schéma 60).

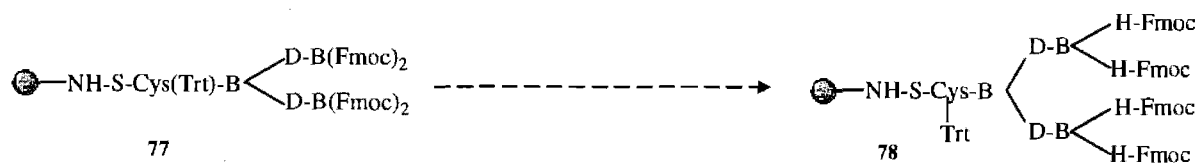




**Schéma 60.** Couplage de l'acide 3,5-diaminobenzoïque.

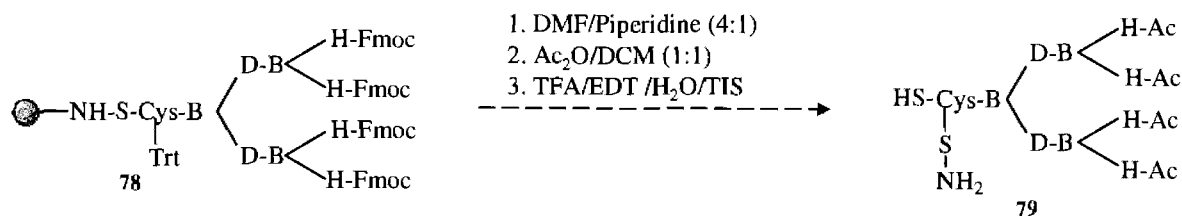
#### 4. 2. 2. 9 Couplage de l'histidine

Cette synthèse suit le même mode opératoire que celui du couplage de l'acide aspartique. Le test chloranil était positif ce qui montre qu'il n'y a pas de couplage (Schéma 74).



**Schéma 61.** Couplage de l'histidine.

Après clivage de quelques milligrammes de la résine, une analyse par SM-HPLC a confirmé l'absence de formation du produit **71**. La dernière étape de cette synthèse sera la déprotection de l'histidine suivie d'une acylation avec l'anhydride acétique, clivage de la résine et une purification par HPLC (Schéma 62).



**Schéma 62.** Clivage de la résine.

### 4.3 Conclusion

Bien que la synthèse du peptide dendritique ne soit pas terminée, une bonne partie a été faite et c'est juste la dernière étape qui n'était pas réussie. D'autres agents de couplage peuvent être essayés tel que HOBt, TBTU, ou PyBOP afin de coupler l'histidine. Dans le chapitre suivant, nous allons présenter les essais catalytiques qui devraient être faits une fois que la machine moléculaire sera assemblée avec son peptide dendritique.

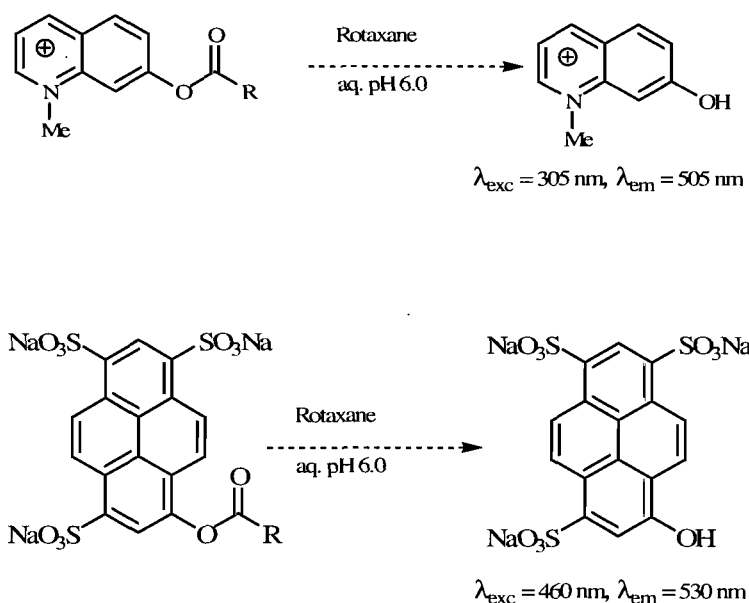
## Bibliographie

- <sup>1</sup> Douat-Casassus, C.; Darbre, T.; Reymond, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7817.
- <sup>2</sup> Lagnoux, D.; Delort, E.; Douat-Casassus, C.; Esposito, A.; Reymond, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1215.
- <sup>3</sup> (a) Lloyd-Williams, P.; Albericio, F.; Giralt, E. *Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*; CRC Press : Boca Raton, FL, New York, **1997**. (b) Chan, C.; White, P.-D. *Fmoc Solid-Phase Peptide Synthesis : A Practical Approach*; Oxford Press: New York, **2000**.
- <sup>4</sup> Carpino, L. A.; El-Faham, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5401.
- <sup>5</sup> Hancock, W. S. and Battersby, J. E. *Anal. Biochem.* **1976**, *71*, 261.
- <sup>6</sup> (a) Fu, Y.; Hammer, R. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 237. (b) Jensen, K. J.; Alsina, J.; Songster, M. F.; Vagner, J.; Albericio, F.; Barany, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5441.

## Chapitre 5 : Conclusion et perspectives

### 5.1 Essais catalytiques

Après la formation du rotaxane et le greffage du peptide dendritique, nous commencerons les essais catalytiques d'hydrolyse des esters. En attendant la fin de la synthèse, les conditions des études catalytiques ont été mises au point sur un peptide fourni par le groupe du professeur Reymond. La réaction d'hydrolyse sera faite en utilisant 200  $\mu\text{M}$  du substrat fluorescent et 5  $\mu\text{M}$  de catalyseur solubilisé dans une solution tampon appropriée (Schéma 63).<sup>1</sup>



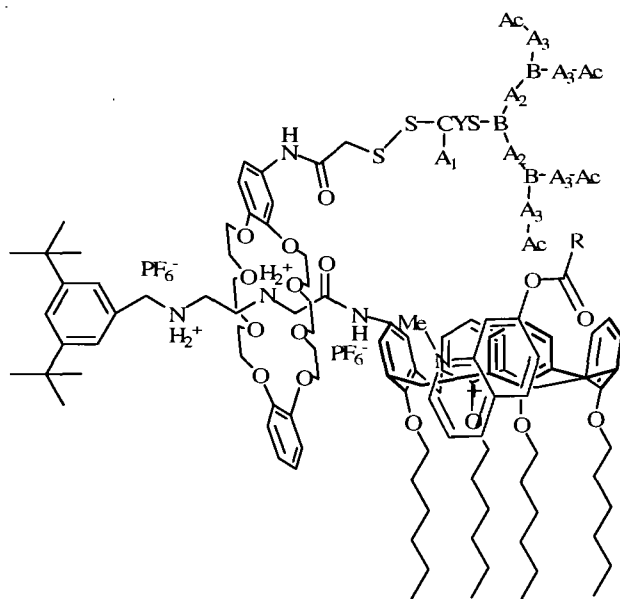
**Schéma 63.** Catalyse de l'hydrolyse des esters avec le rotaxane catalytique

De manière générale, la catalyse est confirmée par l'identification du produit par SM-HPLC dans le mélange réactionnel. Les mesures cinétiques sont effectuées en utilisant un fluorimètre avec des longueurs d'onde d'excitation et d'émission correspondant au substrat mesuré (*N*-méthylquinolinium,  $\lambda_{\text{ex}} = 350 \text{ nm}$  et  $\lambda_{\text{em}} = 505 \text{ nm}$ , pyrène  $\lambda_{\text{ex}} = 460 \text{ nm}$  et  $\lambda_{\text{em}} = 530 \text{ nm}$ ). Suite à une courbe d'étalonnage, les données de fluorescence sont converties en

concentration du produit et ceci nous permet de déterminer le rapport  $V_{\text{cat}}/V_{\text{uncat}}$ . ( $V_{\text{uncat}}$  est la vitesse de la formation du produit en absence de catalyseur et  $V_{\text{cat}}$  est égale à  $V_{\text{app}} - V_{\text{uncat}}$  où  $V_{\text{app}}$  est la vitesse de formation du produit en présence de catalyseur). La courbe  $V_{\text{cat}}$  versus [Substrat] permet de savoir s'il s'agit d'une cinétique de saturation et de calculer la constante de Michaelis-Menten  $K_M$ , ainsi que  $V_{\text{max}}$  et  $k_{\text{cat}}$ . Il sera également intéressant d'étudier la sélectivité de la réaction en présence du rotaxane-hôte d'un mélange racémique en déterminant l'excès énantiomérique. Les résultats obtenus seront comparés avec ceux des modèles d'estérase rapportées dans la littérature.

## 5. 2 Variation de la structure du rotaxane

En introduisant un deuxième ion d'ammonium sur l'axe du rotaxane-hôte, la roue va faire une translation entre les deux sites de reconnaissance en plus de sa rotation autour de l'axe (Schéma 64). Cette translation devrait permettre au substrat de s'introduire plus facilement dans le site de liaison et aussi au produit d'être libéré après sa formation.

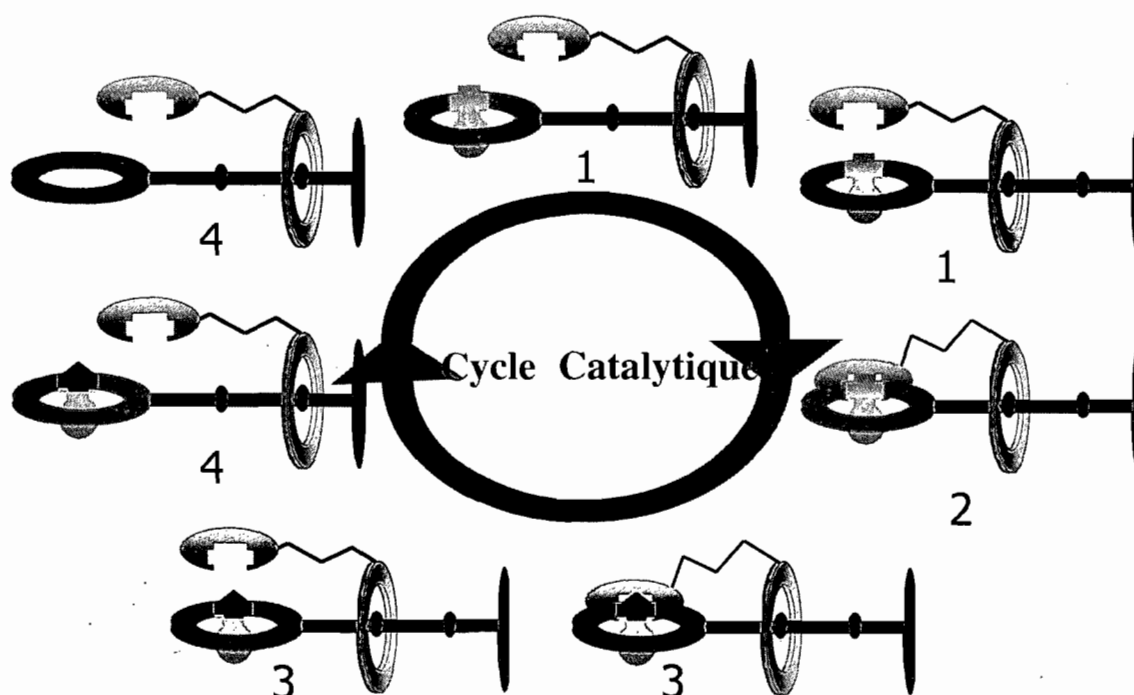


**Schéma 64.** Rotaxane-hôte avec deux sites de reconnaissance.

### 5. 2. 1 Mécanisme catalytique proposé pour ce rotaxane

Le mécanisme catalytique proposé pour ce rotaxane sera similaire à celui décrit auparavant avec un mouvement de translation supplémentaire de la roue (Figure 22) :

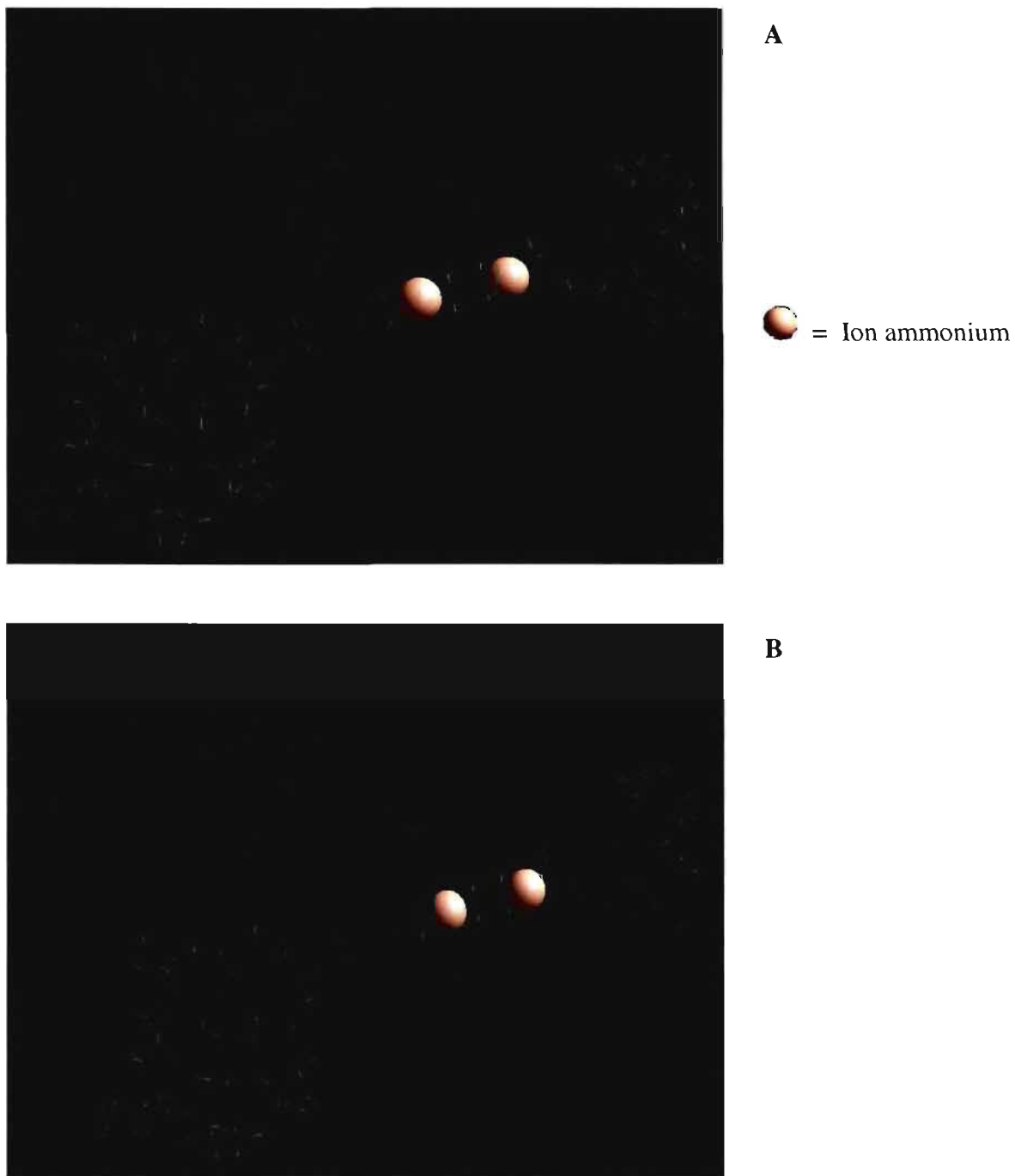
- 1- Rotation et translation de la roue le long et autour de l'axe et liaison du substrat;
- 2- Reconnaissance moléculaire entre le peptide et le substrat;
- 3- Transformation chimique;
- 4- Relâchement du produit et régénération du système.



**Figure 22.** Mécanisme catalytique proposé.

### 5. 2. 2 Modélisation moléculaire

Ce rotaxane-hôte présente deux conformations intéressantes selon le positionnement de la roue sur l'axe. Dans le groupe de recherche, une modélisation moléculaire (sans variation de pH) a été effectuée pour ces deux positionnements afin d'identifier les conformations de plus basse énergie (Figure 23) (logiciel HyperChem 7.5).



**Figure 23.** Les deux conformères correspondant au minimum d'énergie (Hyperchem 7.0). A : Complexation de la roue avec le premier ion ammonium; B : Complexation de la roue avec le deuxième ion ammonium et positionnement du peptide au dessus du calix[4]arène.

La conformation **A** (Figure 23) montre que la complexation de la roue avec le premier ion ammonium positionne le peptide dendritique loin du site de liaison ce qui permet au substrat de se lier facilement dans le site du calixarène. La conformation **B** présente la complexation de la roue avec le deuxième ion ammonium. Cette position permet au peptide de se positionner d'une façon convergente exactement au-dessus du site de liaison. Ceci devrait permettre d'avoir une meilleure reconnaissance, par conséquent une meilleure catalyse. La position de la roue peut être contrôlée par un simple ajustement de pH vu que chaque site de reconnaissance possède son propre pKa.

### 5.3 Conclusion générale

Le développement des réactions biomimétiques reste un grand défi pour les chimistes et offre plusieurs opportunités d'application en chimie bioorganique. Nous avons commencé le développement d'un système complexe rotaxane-hôte pour aboutir à un système bioorganique supramoléculaire qui pourrait avoir des applications en catalyse. Notre principal but est de combiner la reconnaissance moléculaire avec le mouvement et la flexibilité pour s'approcher le plus possible des systèmes observés dans la nature. Malgré le fait que l'assemblage du système n'a pas été complété, des grands pas ont été faits dans ce projet et toutes les étapes clé de cet assemblage ont été mises au point. En effet, lorsque le dernier acide aminé de la triade catalytique sera installé sur le peptide dendritique, l'assemblage du système sera possible. Même si les résultats obtenus dans ce système ne seront pas fabuleux, toute information qu'on aura apprise des études cinétiques nous permettra de mieux orienter le design de ces systèmes, que ça soit pour la nature du site de liaison, du groupe catalytique ou l'architecture du rotaxane.



## Bibliographie

<sup>1</sup> Douat-Casassus, C.; Darbre, T.; Reymond, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7817.

## Partie expérimentale

### I. Notes générales

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'azote dans de la verrerie séchée pendant un minimum de huit heures à 120 °C. Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui, à moins d'une indication contraire, réfèrent aux produits purs obtenus après extraction, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les solvants usuels provenaient de la compagnie VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour (Irvine, Californie). Tous les produits utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Fluka Analytical et Novabiochem. Ils ont été utilisés directement sans purification supplémentaire.

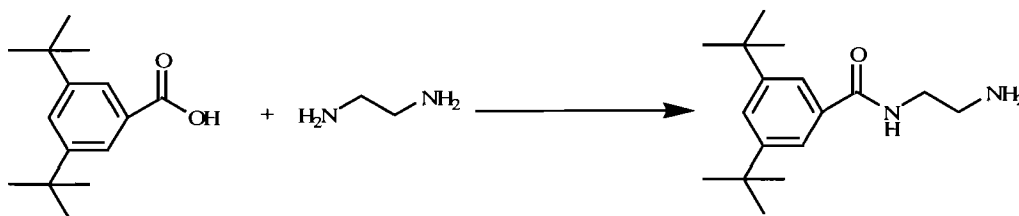
Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (Merck GF-UV254, 0.25 mm) qui sont imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution de molybdate d'ammonium cérique (CAM) et solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO<sub>4</sub>). Les chromatographies sur colonne de type "flash" ont été réalisées selon la procédure décrite par Still<sup>1</sup> en utilisant un gel de silice (230-400 mesh).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz, 75 MHz), et AV-400 (400 MHz, 100 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant deutéré. L'analyse des spectres de RMN est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité, de sa constante ou de ses constantes de couplage et du nombre de proton.

Les spectres de masse de basse résolution (LRMS) ont été effectués sur un appareil LC-MS Agilent 1100 avec un détecteur UV à barette de diodes sans utiliser de colonne et avec un éluant 100% d'acétonitrile ou composé d'un mélange d'eau et de méthanol. Le détecteur de

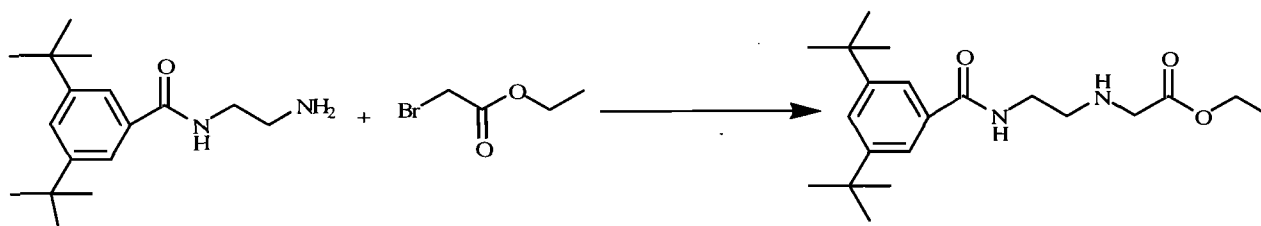
masse était muni d'une source APCI (atmospheric pressure chemical ionization) ou d'une source ES (electrospray).

## II. Synthèse de l'axe



**N-(2-aminoéthyl)-3,5-di-*tert*-butylbenzamide (44)**

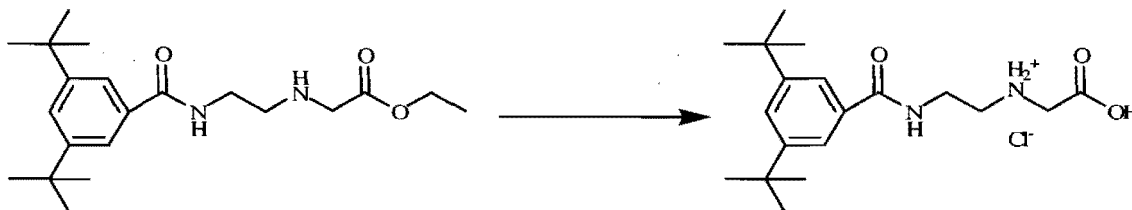
La synthèse de ce produit a été réalisée selon le protocole décrit dans la référence de Donald *et al.*<sup>2</sup> Le produit **44** est utilisé tel quel sans purification (70%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.31 (s, 18H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.5, 150.6, 134.0, 125.1, 121.3, 50.0, 48.2, 34.6, 31.1; MS (*m/z*) calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup> : 277.22; observée : 277.10.



**[2-(3,5-di-*tert*-butylbenzamido)éthyl]aminoacétate d'éthyle (45)**

L'ester (**45**) est obtenu sous forme de solide blanc selon le protocole décrit dans la référence de Kurtan *et al.*<sup>3</sup> avec un rendement de 52.6%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (t,

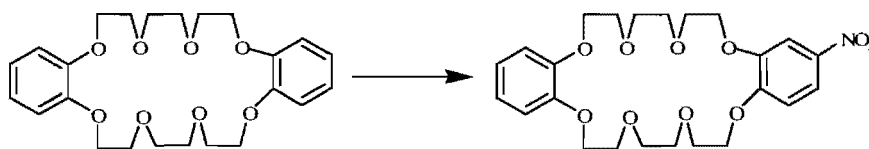
$J = 4.94$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.73$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 1.73$  Hz, 1H), 3.94 (q,  $J = 7.11$  Hz, 2H), 3.32 (q,  $J = 5.63$  Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.65 (t,  $J = 5.63$  Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.11 (s, 18H), 1.03 (t,  $J = 7.11$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 172.4, 169.0, 150.6, 134.0, 124.9, 121.3, 60.4, 50.0, 48.2, 39.5, 34.6, 31.1, 13.9; MS ( $m/z$ ) calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3^+$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  : 363.26; observée : 363.20.



#### Acide 2-(2-(3,5-di-*tert*-butylbenzamido)éthylamino)acétique chlorhydrate (46)

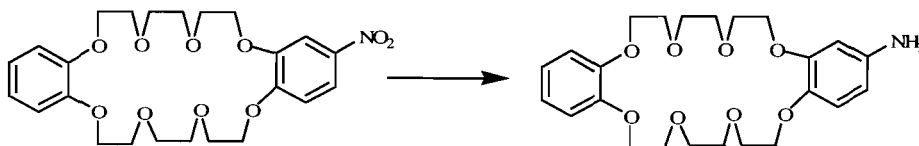
Dans un ballon de 50 mL contenant une solution d'ester (45) (1.3 g, 3.5 mmol) dans EtOH (40 mL) est ajoutée une solution aqueuse de KOH (50 mL, 1M). Le mélange est gardé sous agitation pendant 2h à t.a. Après évaporation du solvant organique, la phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 60$  mL) et acidifiée avec HCl (1N) jusqu'à pH = 3. Après filtration et séchage, le sel 46 est obtenu avec un bon rendement (1.17 g, 98%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 7.67 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.97 (s, 2 H), 3.73 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.33 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 1.37 (s, 18H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  179.27, 170.10, 150.76, 132.58, 125.34, 121.01, 113.91, 40.03, 36.26, 34.13, 29.99; MS ( $m/z$ ) calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3^+$   $[\text{M}]$  : 335.23, observée : 335.24.

### III. Fonctionnalisation de l'éther couronne DB24C8



4-Nitrodibenzo-18-couronne-6 (54)

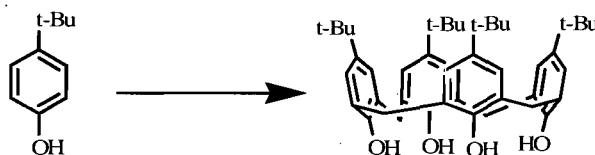
La synthèse de ce produit a été réalisée selon le protocole décrit dans la référence de Wei *et al.*<sup>4</sup> Le produit (**54**) brut est utilisé dans la prochaine étape sans étapes de purification.



#### 4-Aminodibenzo-18-couronne-6 (**55**)

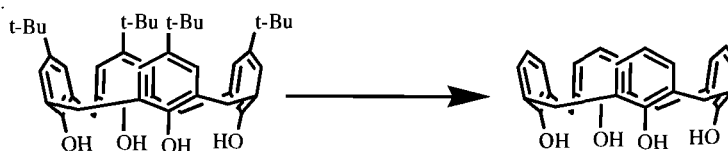
La synthèse de ce produit a été réalisée selon le protocole décrit dans la référence de Zeng *et al.*<sup>5</sup> Le calixarène monoaminé (**55**) est obtenu avec un rendement de 34% pour les deux étapes après une purification sur gel de silice (Éluant : 95% CHCl<sub>3</sub>/MeOH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.89 (s, 4H), 6.72 (d, *J* = 8.52 Hz, 1H), 6.26-6.19 (m, 2H), 4.22-4.04 (m, 4H), 3.96-3.78 (m, 16H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.9, 148.7, 141.3, 141.2, 121.1, 117.0, 113.9, 106.9, 102.3, 70.8, 70.6, 70.3, 69.8, 69.5, 69.1, 69.0, 68.7; MS (*m/z*) calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 464.22; observée : 464.20.

#### IV. Synthèse du calix[4]arène



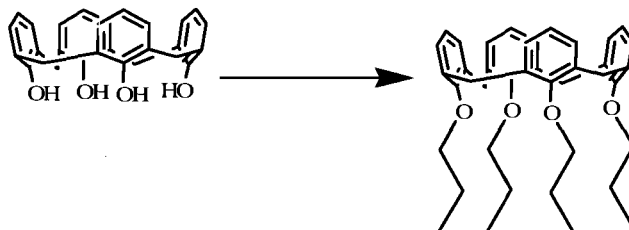
#### *p*-Tert-butylcalix[4]arène (**59**)

La synthèse du produit **59** a été réalisée selon le protocole décrit dans la référence de Percec *et al.*<sup>6</sup> avec un rendement brut de 60%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.39 (s, 4H), 7.09 (s, 8H), 4.30 (d, *J* = 14.0 Hz, 4H), 3.54 (d, *J* = 14.0 Hz, 4H), 1.26 (s, 36H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.1, 144.6, 127.6, 125.8, 33.9, 31.3, 31.26; MS (*m/z*) calculée pour C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>O<sub>4</sub> [M-H] : 647.42; observée : 647.50.



**Calix[4]arène (60)**

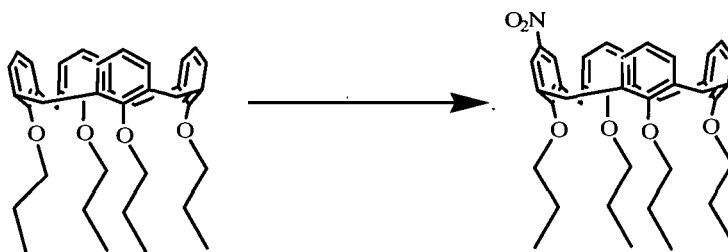
La synthèse du produit **60** a été réalisée avec un rendement de 48% selon le protocole décrit dans la référence de Percec *et al.*<sup>6</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.23 (s, 4H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 8H), 6.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 4.29 (br s, 4H), 3.59 (br s, 4H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.4, 128.6, 127.9, 121.9, 31.4; MS (*m/z*) calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> : 424.17; observée : [M-H] : 423.30.



**25,26,27,28-O-tétrapropylcalix[4]arène (61)**<sup>7</sup>

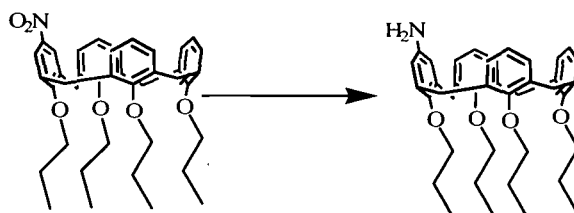
La synthèse du produit **61** a été réalisée avec un rendement de 92% selon le protocole décrit dans la référence de Stoddart *et al.*<sup>7</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.67-6.55 (m, 12H), 4.49 (d, *J* = 13.4 Hz, 4H<sub>équatorial</sub>), 3.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 8H), 3.18 (d, *J* = 13.4 Hz, 4H<sub>axial</sub>), 1.96 (m, 8H), 1.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 12H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.2, 134.7, 127.7, 121.5,

76.3, 36.0, 22.9, 10.0; MS ( $m/z$ ) calculée pour  $C_{40}H_{49}O_4^+ [M + H]^+$  : 593.36; observée : 593.30.



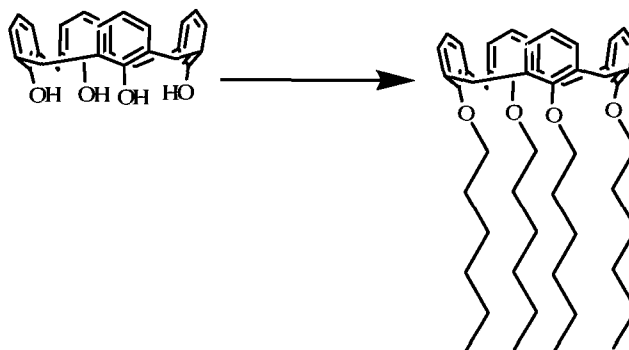
**25,26,27,28-Tétrapropyl-5-nitrocalix[4]arène (62)**

La synthèse de ce produit a été réalisée selon le protocole décrit dans la référence du groupe Zeng *et al.*<sup>5</sup> Le produit (62) brut est utilisé dans la prochaine étape tel quel sans purification.



**25,26,27,28-Tétrapropyl-5-aminocalix[4]arène (63)<sup>5</sup>**

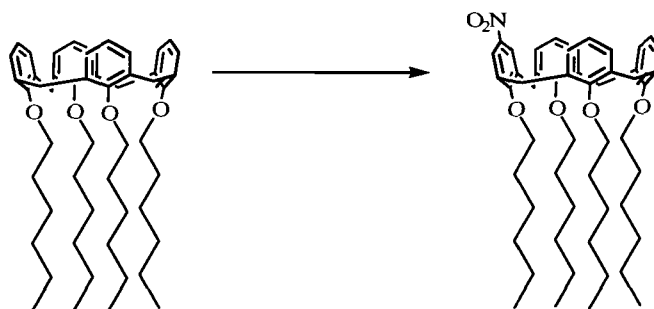
La synthèse du produit **63** a été réalisée selon le protocole décrit dans la référence de Zeng *et al.*<sup>5</sup> avec un rendement de 34% pour les deux étapes. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.70–6.56 (m, 9H), 5.97 (s, 2H), 4.44 (dd,  $J = 13.3$  Hz, 32.4 Hz, 4H), 3.90–3.81 (m, 6H), 3.77 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.12 (dd,  $J = 13.3$ , 48.9 Hz, 8H), 1.99–1.85 (m, 8H), 1.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 12H); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  156.3, 134.9, 134.8, 134.7, 127.8, 127.7, 121.4, 121.2, 76.3, 47.28, 30.6, 22.8, 10.0; MS ( $m/z$ ) calculée pour  $C_{40}H_{50}NO_4^+ [M + H]^+$  : 608,37; observée : 608.38.



**25,26,27,28-Tétrahexylcalix[4]arène (64)**

Voir le mode opératoire du produit (64).

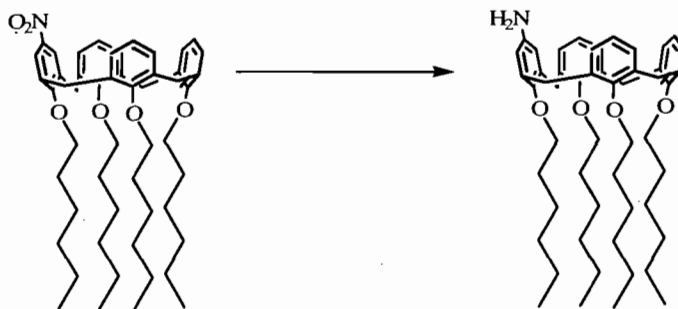
R = 90%, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.74–6.60 (m, 12H), 4.55 (dd,  $4\text{H}_{\text{équatorial}}$ ), 4.02–3.9 (m, 8H), 3.23 (dd,  $4\text{H}_{\text{axial}}$ ), 2.07–1.9 (m, 8H), 1.57–1.40 (m, 24H), 1.09 (t, 12H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.3, 134.9, 127.8, 121.6, 74.8, 31.8, 30.7, 30.0, 25.7, 22.5, 13.8; MS ( $m/z$ ) calculée pour  $\text{C}_{52}\text{H}_{73}\text{O}_4^+ [\text{M} + \text{H}]^+$  : 761.54; observée : 761.40.



**25,26,27,28-Tétrahexyl-5-nitrocalix[4]arène (65)**

Voir le mode opératoire de la synthèse du produit (65).

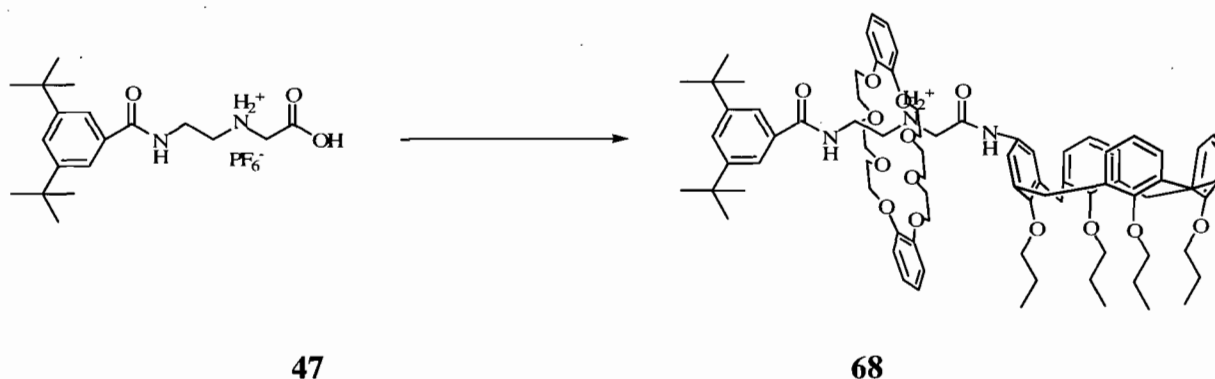




### 25,26,27,28-Tétrahexyl-5-aminocalix[4]arène (66)

Voir le mode opératoire de la synthèse du produit (66). R = 31%,  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.73–6.58 (m, 9H), 5.99 (s, 2H), 4.45 (dd,  $J = 13.3, 32.2$  Hz, 4H), 3.95–3.79 (m, 8H), 3.13 (dd,  $J = 13.3, 48.9$  Hz, 4H), 2.00–1.86 (m, 8H), 1.49–1.33 (m, 24H), 0.95 (t,  $J = 6$  Hz, 12H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.3, 149.5, 139.9, 135.3, 134.8, 127.7, 121.2, 115.0, 74.8, 31.8, 31.7, 30.3, 29.9, 25.6, 22.5, 13.8; MS ( $m/z$ ) calculée pour  $\text{C}_{52}\text{H}_{74}\text{NO}_4^+$  : 776.55; observée : 776.56.

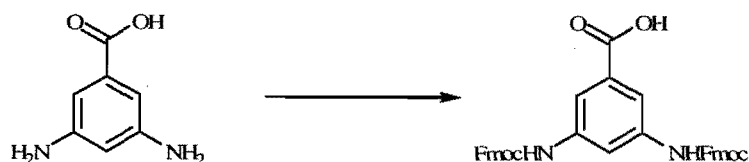
### V. Synthèse du rotaxane



La synthèse du produit 68 a été réalisée selon le protocole décrit dans la référence du groupe de Vadims.<sup>8</sup> Une HPLC-MS du produit brut a montré la présence des traces du rotaxane. MS ( $m/z$ ) calculée pour  $\text{C}_{83}\text{H}_{110}\text{NO}_{14}^+$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  : 1372.80; observée : 1372.80.

## VI. Synthèse du peptide

### VI. I Protection de l'acide 3,5-diaminobenzoïque



#### Acide 3,5-Bis-(9H-fluoren-9-ylméthoxycarbonylamino)benzoïque (80)

Cette protection a été réalisée selon le protocole décrit dans la référence du groupe de Reymond.<sup>9</sup> Un produit blanc est obtenu après précipitation dans l'éther diéthylique avec un rendement de 70%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 7.5-7.24 (m, 8H), 7.83-7.6 (m, 6H), 7.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 8.02 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.4, 166.7, 152.9, 143.3, 140.3, 139.3, 131.2, 127.3, 126.7, 124.8, 119.7, 65.4, 46.1; MS (*m/z*) calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>10</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 597.19; observée : 597.20.

### VI. II Couplage de la sérine

La résine (400 mg, 0.264 mmol) a été acétylée avec de la sérine (0.30 g, 0.79 mmol) en présence du BOP (0.35 g, 0.79 mmol) et du DIEA (0.23 mL, 1.32 mmol). Après 45 min d'agitation mécanique, la résine est lavée avec du DMF, MeOH et DCM (2 × chaque) et le couplage est vérifié avec l'acide trinitrobenzensulfonique.<sup>9</sup>

### VI. III Déprotection des amines

La déprotection des amines est effectuée avec une solution pipéridine/DMF ((4 : 1), ≈ 2 mL) sous agitation mécanique pendant 30 min. Après filtration, la procédure est répétée une autre fois et la résine est lavée avec DMF, MeOH et DCM suivi du test de contrôle TNBS.<sup>10</sup>

#### VI. IV Estimation du niveau de chargement de la résine après couplage de la sérine

À une cellule UV contenant 5.24 mg de la résine (0.66 mmol/g) est ajoutée une solution de pipéridine/DMF récemment préparée ((4 :1), ≈ 1 mL) et du DMF (3 mL). Après une agitation pendant 3 min avec une pipette Pasteur, une lecture de l'absorbance s'est faite à 290 nm<sup>10</sup> :

$$\text{Taux de chargement : mmol/g} = (\text{Abs}_{\text{éch.}} - \text{Abs}_{\text{ref.}}) / (1.65 \times \text{mg de la résine})$$

$\text{Abs}_{\text{éch.}} = 4.8$ ,  $\text{Abs}_{\text{ref.}} = 0.8$ .

#### VI. V Couplage des acides aminés sur l'acide 3,5-diaminobenzoïque

À une solution contenant l'acide aminé (12 éq.) dans DCM anhydre est ajouté du DCI (6 éq.) sous azote. Quelques gouttes de DMF sont nécessaires pour une complète dissolution. Le mélange réactionnel est porté sous agitation à 0 °C pendant 20 min. En même temps la résine est suspendue dans DCM anhydre. Après filtration, l'anhydride symétrique formé est ajouté goutte à goutte sur la résine et le mélange est porté sous agitation mécanique pendant 4h. La résine est filtrée et lavée avec DMF, MeOH et DCM. Le couplage est vérifié avec le test de chloranil.<sup>10</sup> En ce qui concerne le couplage de la deuxième génération, il faut utiliser 24 équivalents d'acide aminé et 12 équivalents de DCI sous agitation durant une nuit.

#### VI. VI Test de TNBS

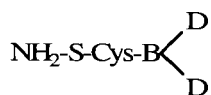
Quelques milligrammes de la résine sont lavés plusieurs fois avec du DMF et suspendus dans ce solvant (1 mL). Une goutte de la solution DIEA/DMF (10%) suivie d'une goutte de la solution acide 2,4,6-trinitrobenzensulfonique/DMF (1%) sont ajoutées. Le mélange est gardé sous agitation pendant 5 min. La résine est filtrée et lavée avec du DMF. Un test positif est indiqué par une coloration bleue de la résine, ce qui indique la présence des amines libres.<sup>10</sup>

## VI. VII Test de chloranil

Une goutte de la solution 2% acétaldéhyde dans DMF est ajoutée sur 5 mg de la résine suivie d'une goutte de la solution 2% de *p*-chloranil dans DMF. Une coloration bleue de la résine indique la présence des amines primaires.<sup>10</sup>

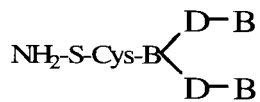
## VI. VIII Clivage de la résine

Le clivage de la résine a été effectué dans une solution de TFA /EDT /H<sub>2</sub>O/TIS (94.5/2.5/2.5/1) sous agitation à t. a. pendant 4h. Le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le peptide brut est analysé par HPLC-SM.<sup>9</sup>



81

MS (*m/z*) calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 572.17;  
observée : 572.18.



82

MS (*m/z*) calculée pour C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 840.27;  
observée : 840.27.

## Bibliographie

- <sup>1</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- <sup>2</sup> Donald, W. Z.; David B. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2485.
- <sup>3</sup> Kurtan, T.; Nesnas, N.; Li, Y.-Q.; Huang, X.; Nakanishi, K. and Berova, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5962.
- <sup>4</sup> Wei, Z.; Zhihua, B.; Jianzhang, L.; Shengying, Q. *Synthesis*, **2004**, *7*, 1011.
- <sup>5</sup> Zeng, C.-C.; Zheng, Q.-Y.; Tang, Y.-L. and Huang, Z.-T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *59*, 2539.
- <sup>6</sup> Percec, V.; Bera, T.-K.; Binod, B.-D.; Sanai, Y.; Smith, J.; Holerca, M.-N. and Barboiu, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2104.
- <sup>7</sup> Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1523.
- <sup>8</sup> Vadims, D.; Brian, E. H.; Marcia, K.; John, R. D. and David, B. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8290.
- <sup>9</sup> Douat-Casassus, C.; Darbre, T. and Reymond, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7817.
- <sup>10</sup> Blake, J. and Li, C. H. *Int. J. peptide Protein Res.* **1975**, *7*, 495.