

Eric Busseron et Frédéric Coutrot\*

Institut des Biomolécules Max Mousseron, (IBMM) UMR 5247 CNRS-Universités Montpellier 2 et 1  
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, Bâtiment de Recherche Max Mousseron,  
8, rue de l'École Normale, 34296 Montpellier cedex 5, France

frederic.coutrot@univ-montp2.fr - http://www.glycorotaxane.fr



## Introduction

Les machines moléculaires de type [2]rotaxane, constituent une famille de molécules entrelacées pour lesquelles un macrocycle entoure une molécule qui possède des sites d'interactions pour ce dernier et à chacune de ses extrémités un motif suffisamment volumineux pour éviter le désassemblage de la structure. Dans le cas des glycorotaxanes, une des extrémités de l'axe « encapsulé » est de nature glucidique. Ces cibles apparaissent très attrayantes car la possibilité de contrôler précisément la position de l'anneau le long de l'axe moléculaire devrait induire des différences d'affinité du motif glucidique pour leur récepteur spécifique.<sup>[1]</sup>

Dans cette communication, nous rapportons une voie d'accès très directe à la préparation de machines moléculaires mannosidiques pH-sensibles de large amplitude, et nous décrivons, par RMN, la machinerie moléculaire qui est rendue possible par une variation contrôlée du pH. Pour une des deux machines moléculaires synthétisées, une cascade conformationnelle par effet *domino* depuis une extrémité jusqu'à l'autre extrémité du rotaxane a pu être observée. En effet, dans ce cas, la déprotonation de la station la plus éloignée du glucide entraîne une translation du macrocycle autour de la station la plus proche du mannose et engendre un basculement impressionnant de la conformation du mannopyranose depuis la conformation  ${}^1C_4$  vers la conformation  ${}^4C_1$ . (Figure 1)<sup>[2]</sup>

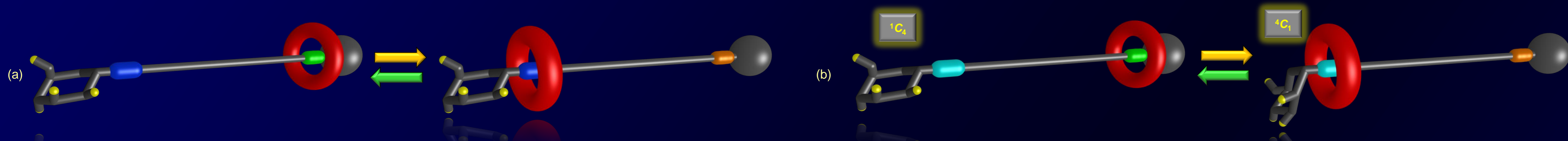


Figure 1. Machines Moléculaires mannosidiques pH-sensibles de large amplitude: (a) interrupteur moléculaire; (b) interrupteur moléculaire avec effet *domino* (déprotonation – translation du macrocycle – basculement conformationnel du mannopyranose)

## Synthèse et Etude de la Déprotonation des Machines Moléculaires

**Synthèse** - La synthèse des machines moléculaires est effectuée très directement à partir des azotures **1** et de l'alcyne anilinium **2**, en présence de la dibenzo-24-couronne-8, par cycloaddition 1,3-dipolaire de type Huisgen catalysée par le cuivre (I) (schéma 1).

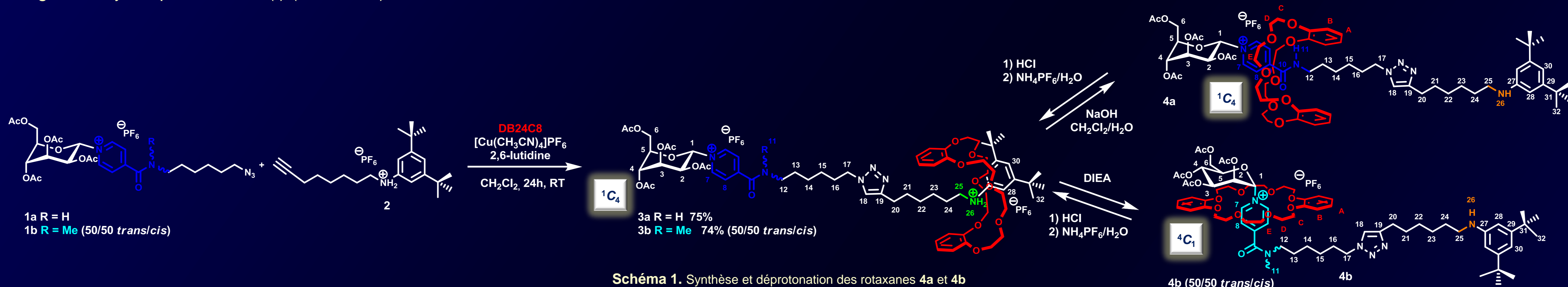


Schéma 1. Synthèse et déprotonation des rotaxanes **4a** et **4b**

**Machinerie Moléculaire par Variation du pH** – La déprotonation de la station anilinium des composés **3** a été réalisée. Après déprotonation, le macrocycle se déplace autour de la station pyridinium amide avec une localisation très légèrement différente en fonction de la substitution de la fonction amide. Alors que les hydrogènes  $H_8$  et  $H_{11}$  interagissent avec l'éther couronne dans **4a** (Figure 2), seuls les hydrogènes  $H_7$  forment des liaisons Hydrogène avec les oxygènes de la DB24C8 dans **4b** (Figure 3). Cette très légère différence de localisation de l'anneau entraîne un changement conformationnel conséquent du mannopyranose (Figure 4).

## Etude RMN ${}^1H$ de la machine moléculaire oscillante **3a/4a**

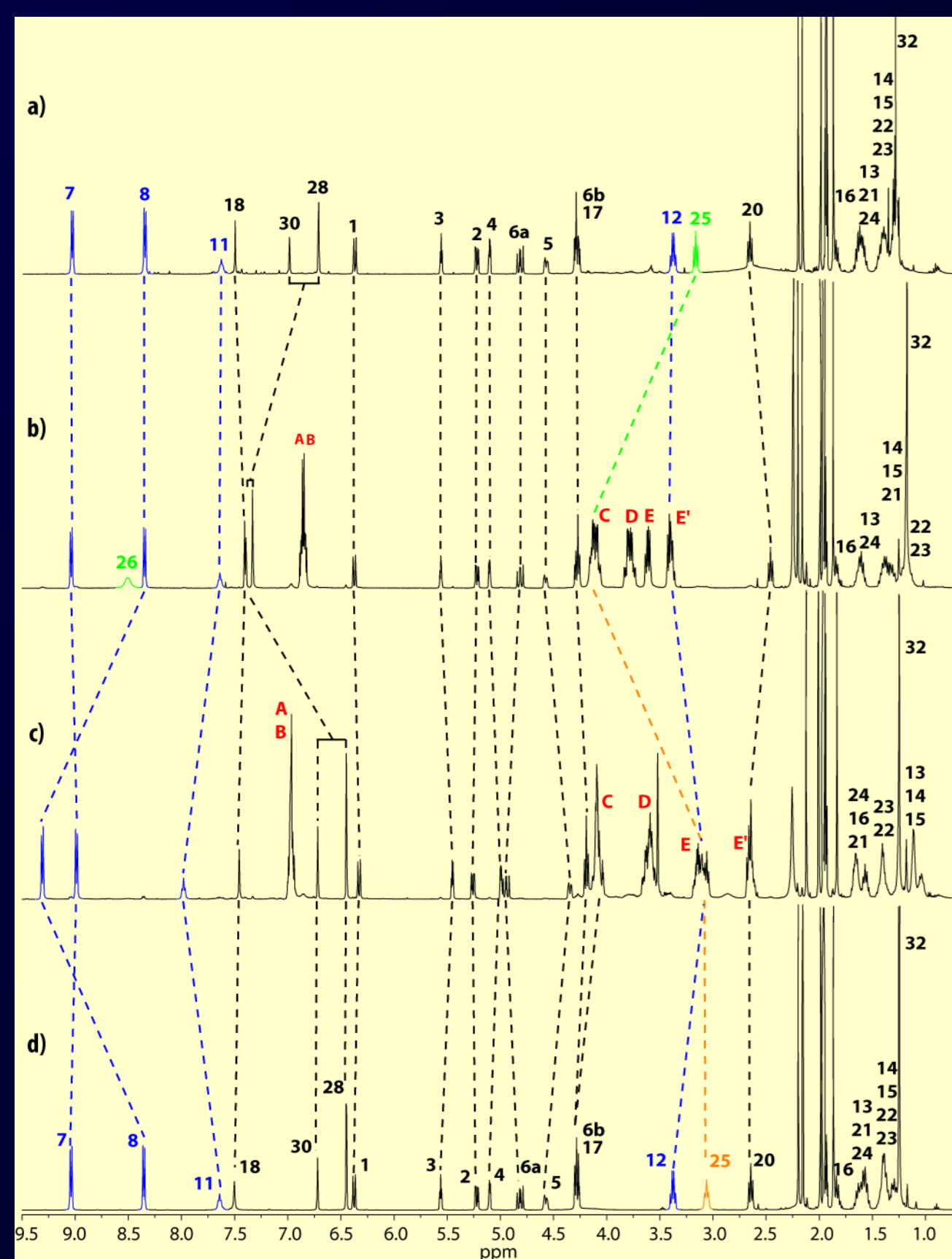


Figure 2. Spectres RMN  ${}^1H$  (400 MHz,  $CD_3CN$ , 298 K): a) de la chaîne linéaire **3au**; b) du rotaxane **3a**; c) du rotaxane **4a**; d) de la chaîne linéaire **4au**. La numérotation correspond à celle indiquée dans le schéma 1.

♦ La comparaison des spectres RMN  ${}^1H$  du rotaxane **3a** avec la chaîne linéaire non complexée **3au** confirme la nature entrelacée de la molécule et la localisation de la DB24C8 autour de la station anilinium (figure 2a-b).

♦ La comparaison des spectres RMN  ${}^1H$  des rotaxanes **3a** et **4a** démontre la nouvelle localisation du macrocycle, qui interagit avec la station pyridinium amide (figure 2b-c). Les hydrogènes  $H_{25}$  sont blindés en raison de la déprotonation du groupement anilinium voisin et du départ du macrocycle. Les hydrogènes  $H_8$  et  $H_{11}$  sont déblindés dans le rotaxane déprotoné **4a**, car ils sont impliqués dans des liaisons Hydrogène avec la DB24C8. Il est également à noter le blindage des hydrogènes  $H_{12-15}$ , à cause de leur localisation dans la cavité blindante du macrocycle.

♦ Pour finir, la comparaison des spectres RMN  ${}^1H$  du rotaxane déprotoné **4a** et de la chaîne linéaire non complexée **4au** confirme les interactions des hydrogènes  $H_8$  et  $H_{11}$  de la station pyridinium amide avec la DB24C8 dans le glycorotaxane **4a**.

## Etude RMN ${}^1H$ de la machine moléculaire **3b/4b**

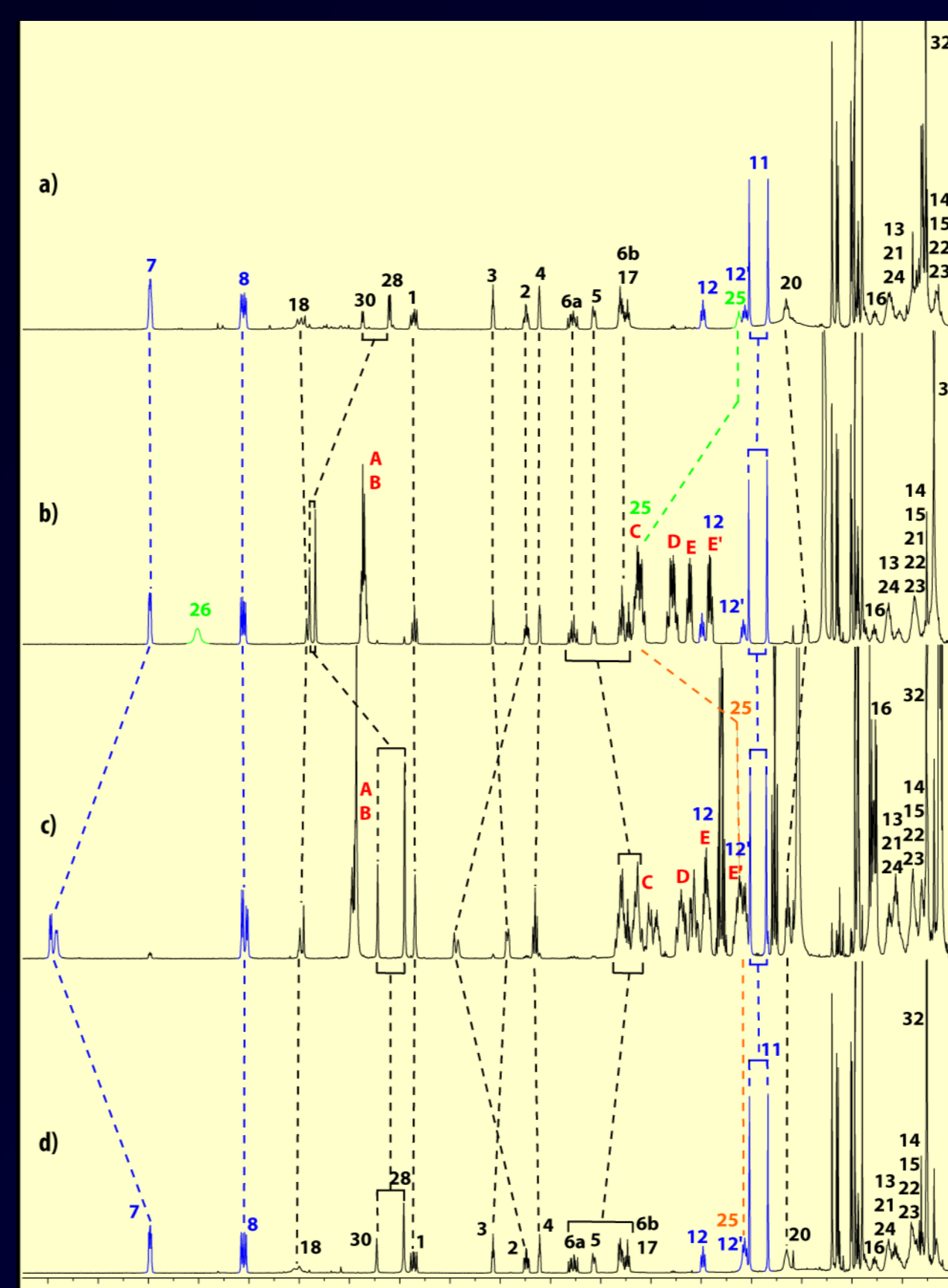


Figure 3. Spectres RMN  ${}^1H$  (400 MHz,  $CD_3CN$ , 298 K): a) de la chaîne linéaire **3bu**; b) du rotaxane **3b**; c) du rotaxane **4b**; d) de la chaîne linéaire **4bu**. La numérotation correspond à celle indiquée dans le schéma 1.

♦ La comparaison des spectres RMN  ${}^1H$  de la chaîne linéaire **3bu** non complexée avec le rotaxane **3b** permet de vérifier la position du macrocycle autour de la station anilinium dans **3b** (figure 3a-b).

♦ Après déprotonation, la nouvelle localisation du macrocycle est déduite de la comparaison directe des spectres RMN  ${}^1H$  des rotaxanes **3b** et **4b** (Figure 3b-c). Un déplacement important vers les champs forts des hydrogènes  $H_{25}$  est observé dans le rotaxane **4b**, résultant à la fois de la déprotonation de l'anilinium et du départ du macrocycle. Cependant, contrairement au rotaxane **4a**, les hydrogènes  $H_8$  ne subissent aucune variation de leur déplacement chimique. Les seuls hydrogènes à être déblindés sont les hydrogènes  $H_7$  car ils sont désormais impliqués dans des liaisons Hydrogène avec les oxygènes de la DB24C8.

♦ Cette nouvelle localisation du macrocycle est confirmée par la comparaison des spectres RMN  ${}^1H$  du rotaxane déprotoné **4b** et de la chaîne linéaire non complexée **4bu** (Figure 3c-d).

## Conclusion

En conclusion, nous avons décrit la synthèse directe de deux machines moléculaires mannosidiques pH-sensibles, à base de dibenzo-24-couronne-8, et contenant une station moléculaire pyridinium amide inédite. Une étude RMN a permis de confirmer le déplacement très contrôlé du macrocycle en fonction du pH. A pH acide, la DB24C8 est positionnée autour de la station anilinium de meilleure affinité. Après déprotonation, elle se déplace autour du motif pyridinium amide et interagit différemment avec ce dernier en fonction de sa substitution. Une très légère différence de localisation de la DB24C8 autour de la station pyridinium amide peut entraîner un changement conformationnel impressionnant du squelette glucidique lorsque le pyridinium amide est disubstitué. A la manière d'une enzyme allostérique, une perturbation de la molécule entrelacée en un endroit se fait ressentir en un endroit plus éloigné. En effet, la déprotonation d'une extrémité de l'axe mannosylé provoque un déplacement de large amplitude du macrocycle depuis la station la plus éloignée du glucide vers la station la plus proche, et induit, par extinction de l'effet anomère inverse, un changement conformationnel de l'autre extrémité de l'axe mannosylé. L'utilisation de ces machines moléculaires pour le ciblage spécifique de récepteurs glucidiques est actuellement à l'étude.

## Changement conformationnel du mannopyranose après translation du macrocycle

♦ Lors de la déprotonation du glycorotaxane **3b**, le changement des déplacements chimiques des hydrogènes du motif mannopyranose, associé à la variation importante de leurs constantes de couplage vicinal, indique sans ambiguïté le basculement du mannose de la conformation  ${}^1C_4$  (effet anomère inverse) vers la conformation  ${}^4C_1$  (Figure 4, Tableau 1).

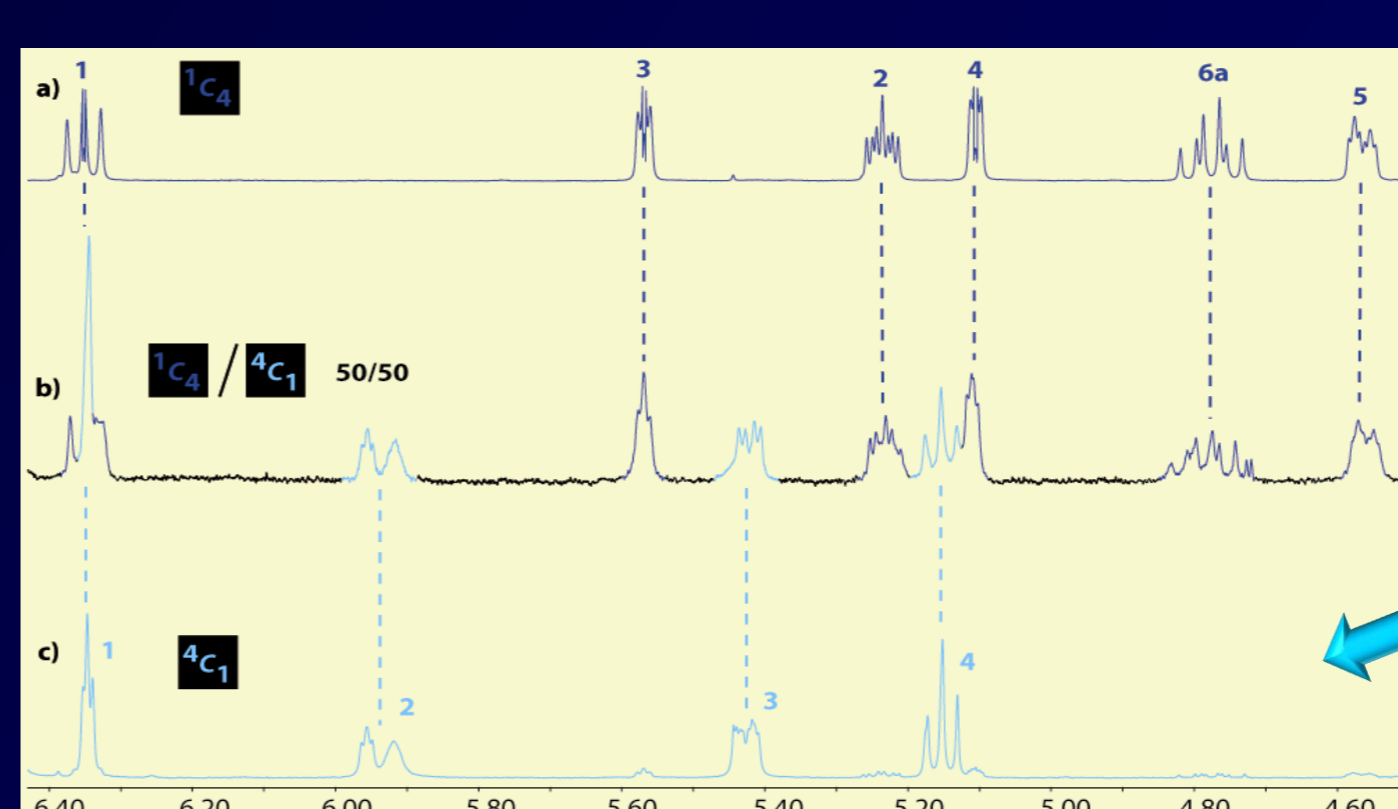


Figure 4. Spectres RMN  ${}^1H$  partiels (400 MHz,  $CD_3CN$ , 298 K) montrant le changement conformationnel du mannopyranose: a) rotaxane **3b**; b) rotaxane **3b** + 0.5 eq. de DIEA; c) rotaxane **4b** après addition de 2.5 eq. de DIEA. La numérotation correspond à celle indiquée dans le schéma 1.

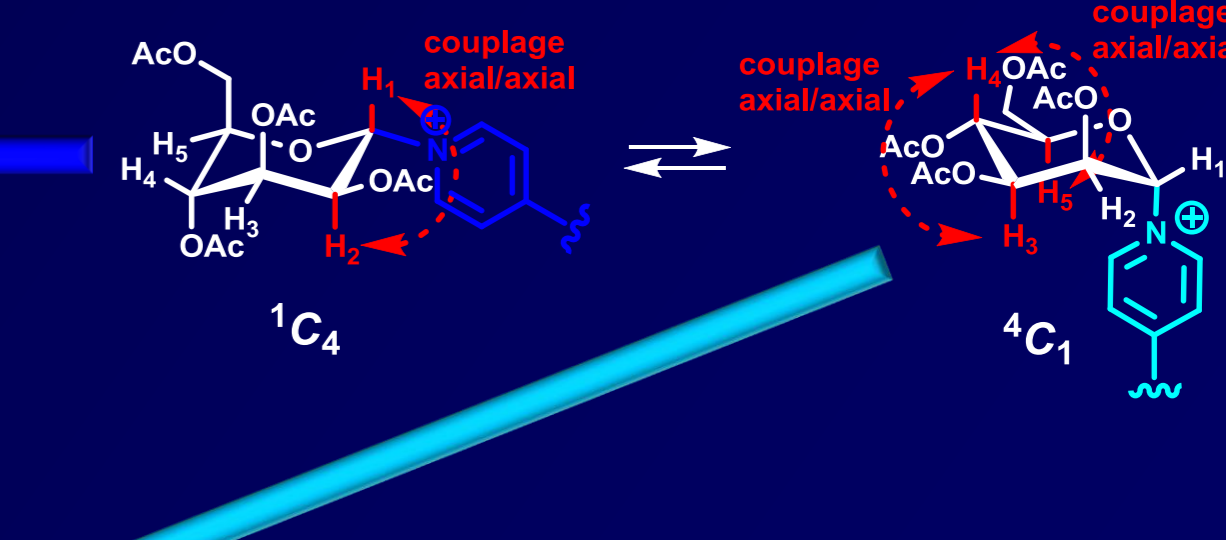


Tableau 1. Constantes de couplage vicinal des hydrogènes  $H_{1-4}$  dans les rotaxanes **3b** et **4b**.

	${}^3J_{H1-H2}$ [a]	${}^3J_{H2-H3}$ [a]	${}^3J_{H3-H4}$ [a]	${}^3J_{H4-H5}$ [a]
Rotaxane <b>3b</b>	9.4	3.2	3.2	3.2
Rotaxane <b>4b</b> <sup>[b]</sup>	2.3/3.0	- <sup>[c]</sup> 3.0	8.4/8.4	8.4/8.4

[a] La constante de couplage est donnée en Hz. [b] A cause de l'isomérisie cis/trans de la liaison amide, le rotaxane **4b** existe sous forme de 2diastéréoisomères; ainsi, une valeur de constante de couplage pour chaque stéréoisomère est donnée. [c] A cause de l'élargissement d'un signal, la constante de couplage a pu être mesurée sur un seul stéréoisomère.

## Références

- [1] F. Coutrot, E. Busseron, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4784-4787.  
[2] F. Coutrot, E. Busseron, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5186-5190.