

Camille Romuald, 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'Ecole Normale, 34296 Montpellier cedex 5, France

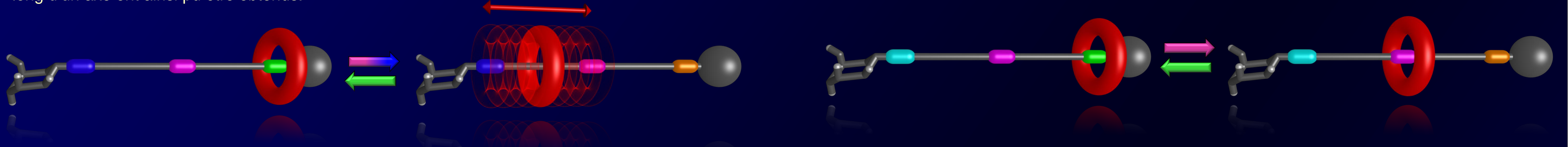
frederic.coutrot@univ-montp2.fr - http://www.glycorotaxane.fr



Introduction

Les rotaxanes ont fait l'objet d'un intérêt croissant au cours des dernières années, essentiellement parce que de tels composés entrelacés peuvent être utilisés en tant que machines moléculaires dans le domaine des nanotechnologies. De nombreux rotaxanes incorporant la dibenzo-24-couronne-8 (DB24C8) comme macrocycle et un groupement cationique comme « template » ont déjà été décrits. En effet, depuis que Bush *et al.* ont rapporté la capacité de la DB24C8 à fortement interagir avec les ammoniums, différentes stations moléculaires pour la DB24C8 ont été décrites et concernent essentiellement des cations ammonium benzyle, anilinium *N*-benzyle, *N,N'*-dialkyl-4,4'-bipyridinium ou 1,2-bis(pyridinium)éthane.

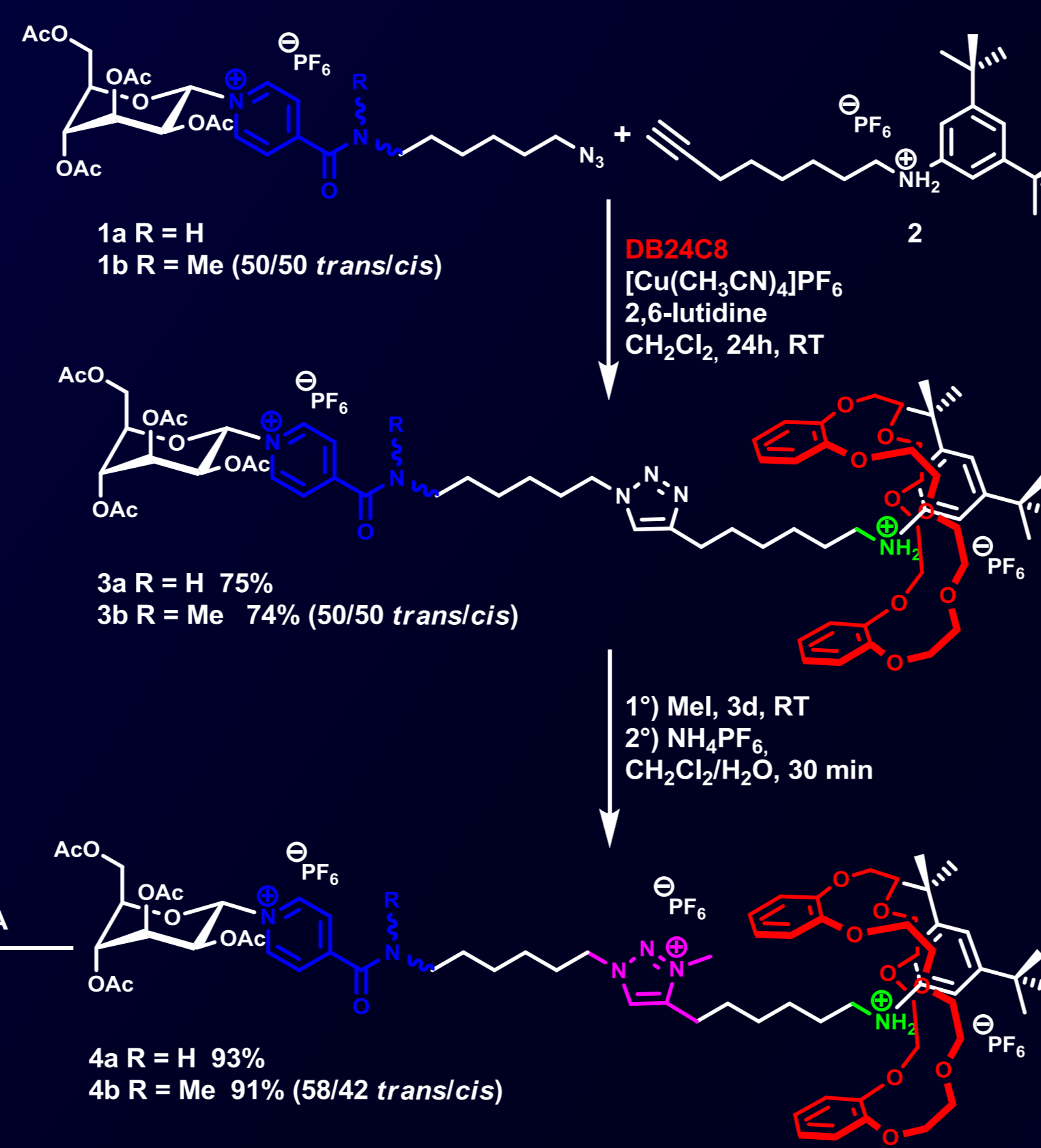
Comme nous nous intéressons au ciblage spécifique des cellules cancéreuses, nous avons récemment décrit la préparation très directe de machines moléculaires pH-sensibles de type glycorotaxanes incorporant un motif glucidique pouvant être masqué ou démasqué par le macrocycle en fonction du pH. Nous décrivons ici la synthèse et le comportement de machines moléculaires originales incorporant trois stations moléculaires (anilinium, triazolium, pyridinium amide mono et disubstitué) d'affinité différente pour la DB24C8. Alors qu'à l'état protoné, le macrocycle se place autour de la station anilinium de meilleure affinité, deux états déprotonés très différents sont observés et dépendent de la substitution de la station pyridinium amide. Un système bistable ou une oscillation continue contrôlée du macrocycle le long d'un axe ont ainsi pu être obtenus.



Synthèse et étude de la déprotonation des glycorotaxanes 4a et 4b

Synthèse - La synthèse des machines moléculaires **4** est effectuée très directement à partir des azotures **1** et de l'alcyne ammonium **2** en utilisant une séquence réactionnelle en deux étapes: 1) cycloaddition 1,3-dipolaire de type Huisgen catalysée par le cuivre (I) - 2) méthylation régiosélective du triazole formé (schéma 1).

Aucun produit secondaire de type [3]rotaxane n'est observé lors de la formation de l'espèce entrelacée, indiquant la très faible affinité des deux motifs pyridinium amides mono et disubstitués pour la DB24C8. La *N*-méthylation régiosélective subséquente du groupement 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué conduit de manière quasi quantitative, après échange de contre-ion, aux glycorotaxanes **4a** et **4b**.



Machinerie Moléculaire - Le comportement du macrocycle après déprotonation de la station anilinium a été étudié, dans le but d'évaluer l'affinité relative des groupements pyridinium amides et triazolium pour le macrocycle. La réaction de déprotonation s'effectue par ajout d'un excès de diisopropyléthylamine à température ambiante. Après déprotonation du motif anilinium des rotaxanes **4a** et **4b**, le macrocycle se déplace mais réagit différemment en fonction de la substitution de la station pyridinium amide. En effet, le rotaxane **5a**, contenant un motif pyridinium amide monosubstitué, se comporte comme une machine moléculaire dégénérée dans laquelle le macrocycle oscille de manière continue entre les stations triazolium et pyridinium amide monosubstitué. Dans le cas du rotaxane **5b**, contenant une station pyridinium amide disubstitué, le macrocycle migre de sa position initiale jusqu'à la station triazolium. Il s'ensuit le classement décroissant des affinités relatives des stations envisagées pour la DB24C8 : anilinium > pyridinium amide monosubstitué ≈ triazolium > pyridinium amide disubstitué.

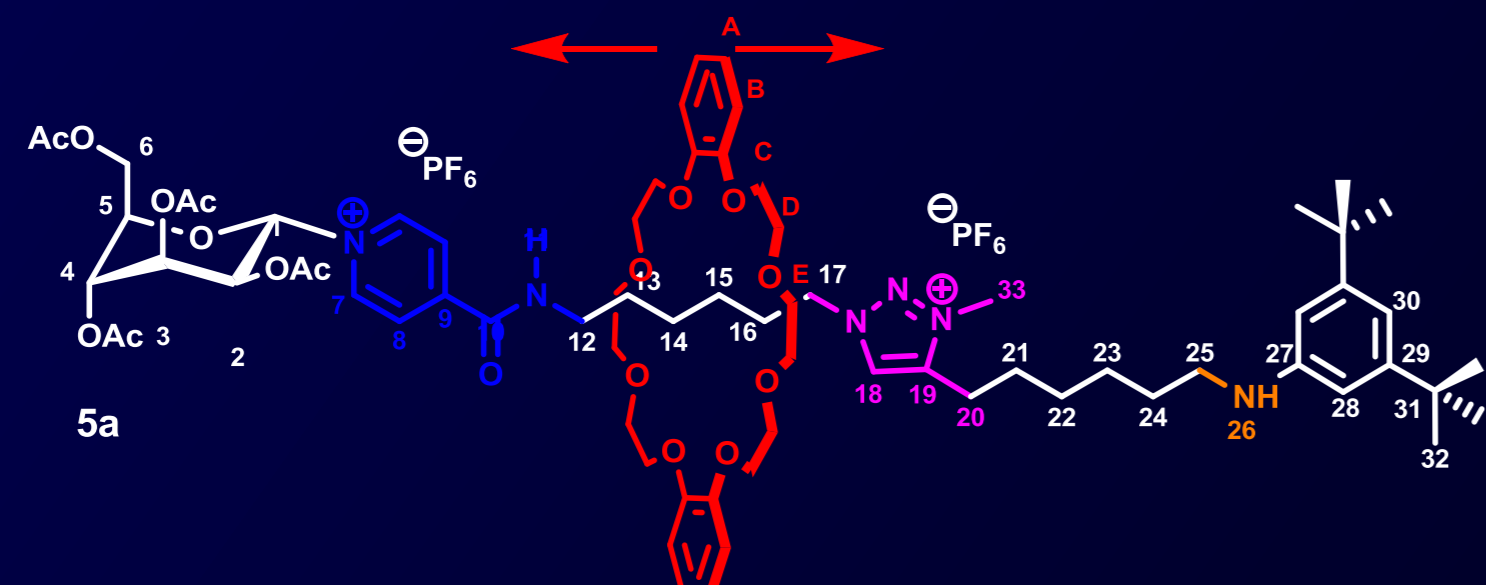


Schéma 1. Synthèse et déprotonation des rotaxanes 4a et 4b

Etude RMN ¹H de la machine moléculaire oscillante 4a/5a

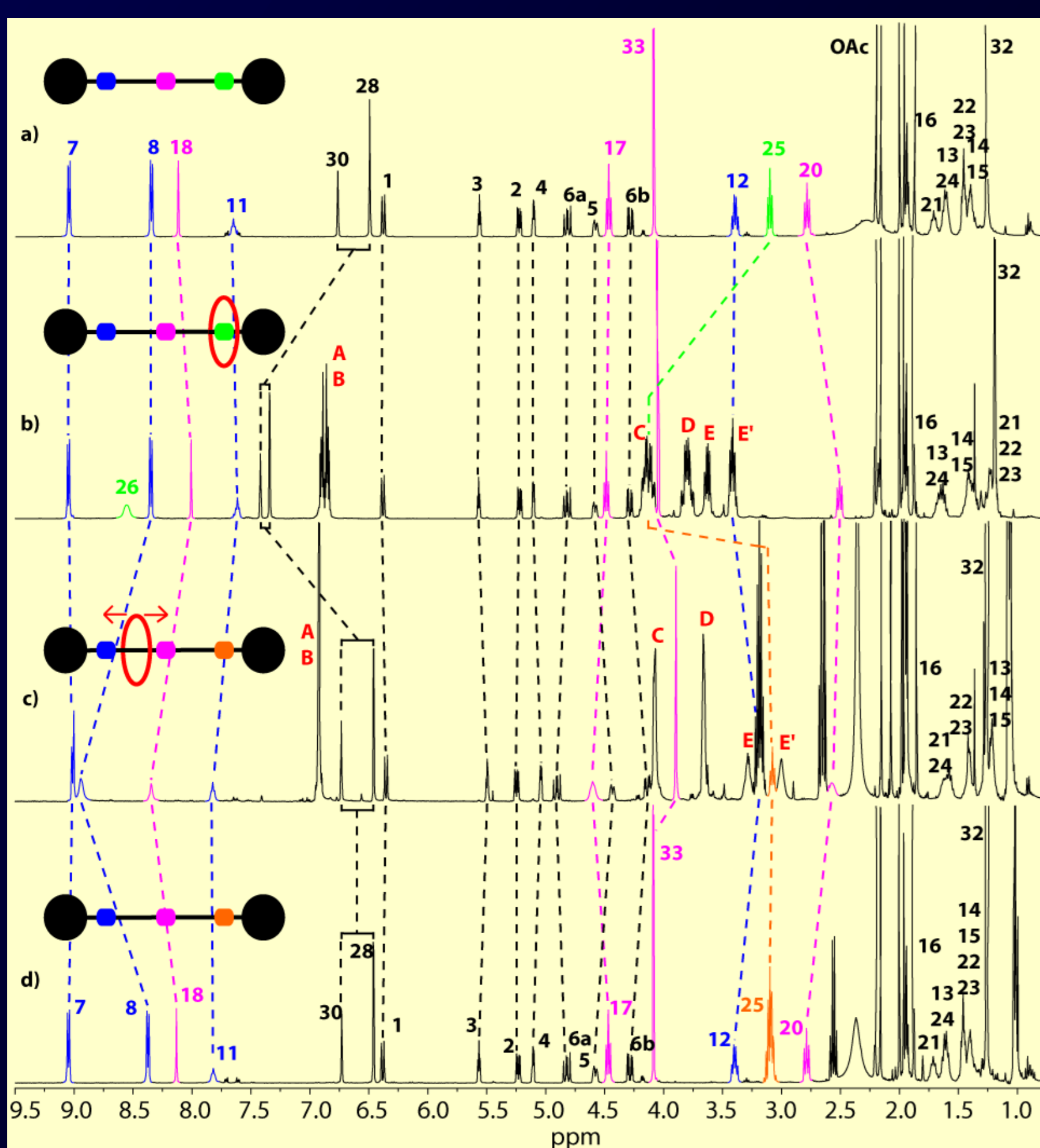


Figure 1. Spectres RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN, 298 K): a) de la chaîne linéaire 4au; b) du rotaxane 4a; c) du rotaxane 5a; d) de la chaîne linéaire 5au. La numérotation correspond à celle indiquée dans le schéma 1.

♦ La comparaison des spectres RMN ¹H du rotaxane **4a** avec la chaîne linéaire non complexée **4au** confirme la nature entrelacée de la molécule et la localisation de la DB24C8 autour de la station anilinium (figure 1a-b).

♦ La comparaison des spectres RMN ¹H des rotaxanes **4a** et **5a** démontre la nouvelle localisation du macrocycle, qui interagit avec les motifs triazolium et pyridinium amide (figure 1b-c). Les hydrogènes **H₂₅** sont blindés ($\Delta\delta = -1.06$ ppm) en raison de la déprotonation du groupement anilinium voisin et du départ du macrocycle. Les hydrogènes **H₁₈** et dans une moindre proportion les hydrogènes **H₁₇** sont déblindés (respectivement $\Delta\delta = +0.34$ et $+0.11$ ppm) dans le rotaxane déprotoné, car ils sont impliqués dans des liaisons Hydrogène avec la DB24C8. Les hydrogènes **H₈** et **H₁₁** de la station pyridinium amide sont également déplacés vers les bas champs (respectivement $\Delta\delta = +0.58$ et $+0.21$ ppm). Même si le macrocycle interagit avec les deux stations, il faut noter qu'un seul signal de résonance est observé pour **5a**. De plus, les signaux RMN ¹H des hydrogènes qui sont engagés dans des liaisons Hydrogène avec le macrocycle sont élargis dans **5a**. Ces deux observations suggèrent un échange rapide entre les deux localisations de la DB24C8. Ceci peut être expliqué par une *co*-conformation dans laquelle le macrocycle oscille entre les deux stations plus rapidement que le temps de mesure de la RMN.

♦ Pour finir, la comparaison des spectres RMN ¹H du rotaxane déprotoné **5a** et de la chaîne linéaire non complexée **5au** confirme l'interaction des deux stations pour la DB24C8 observée dans le glycorotaxane **5a**.

Evaluation des populations de chaque isomère de translation de 5a

Comme les déplacements chimiques observés en RMN ¹H dépendent des fractions molaires des deux isomères de translation du rotaxane **5a** (isomère 1: macrocycle autour du pyridinium amide, isomère 2: macrocycle autour du triazolium), il est possible d'évaluer la proportion des isomère 1 et 2 grâce à la formule $p_1 = (\delta_{obs} - \delta_2) / (\delta_1 - \delta_2)$. Les déplacements chimiques observés des hydrogènes **H₈** et **H₁₈** appartenant aux deux stations moléculaires interagissant avec la DB24C8 dans le rotaxane oscillant **5a** sont reportés dans le tableau 1. Les déplacements chimiques δ_1 et δ_2 des hydrogènes **H₈** et **H₁₈** dans chaque isomère de translation 1 et 2 ont été évalués à partir des chaînes linéaires non encapsulées et des rotaxanes **3a** après déprotonation et **5b**. Une proportion des isomères de translation 1:2 de 62:38 a été évaluée, et indique que le macrocycle oscille de manière continue entre les stations pyridinium amide monosubstitué et triazolium avec une légère préférence pour la station pyridinium amide.

Tableau 1. Déplacements chimiques en RMN ¹H (CD₃CN, 400 MHz, 298K) des hydrogènes sélectionnés dans les stations triazolium et pyridinium des chaînes linéaires et des rotaxanes.

	δ_1 (ppm)	δ_2 (ppm)	δ_{obs} (ppm) dans 5a
H₈	9.31 ^[a]	8.36 ^[b]	8.93
H₁₈	8.12 ^[b]	8.73 ^[c]	8.34

^[a] La valeur δ_1 du déplacement chimique de **H₈** quand le macrocycle interagit uniquement avec la station pyridinium a été mesuré sur le spectre RMN ¹H du rotaxane **3a** après déprotonation. ^[b] Les valeurs δ_1 de **H₈** et δ_2 de **H₈** ont été mesurées sur la chaîne linéaire **5au**. ^[c] La valeur δ_2 du déplacement chimique de **H₁₈** quand le macrocycle interagit uniquement avec le triazolium a été mesuré sur le rotaxane **5b**.

Etude RMN ¹H de la machine moléculaire 4b/5b

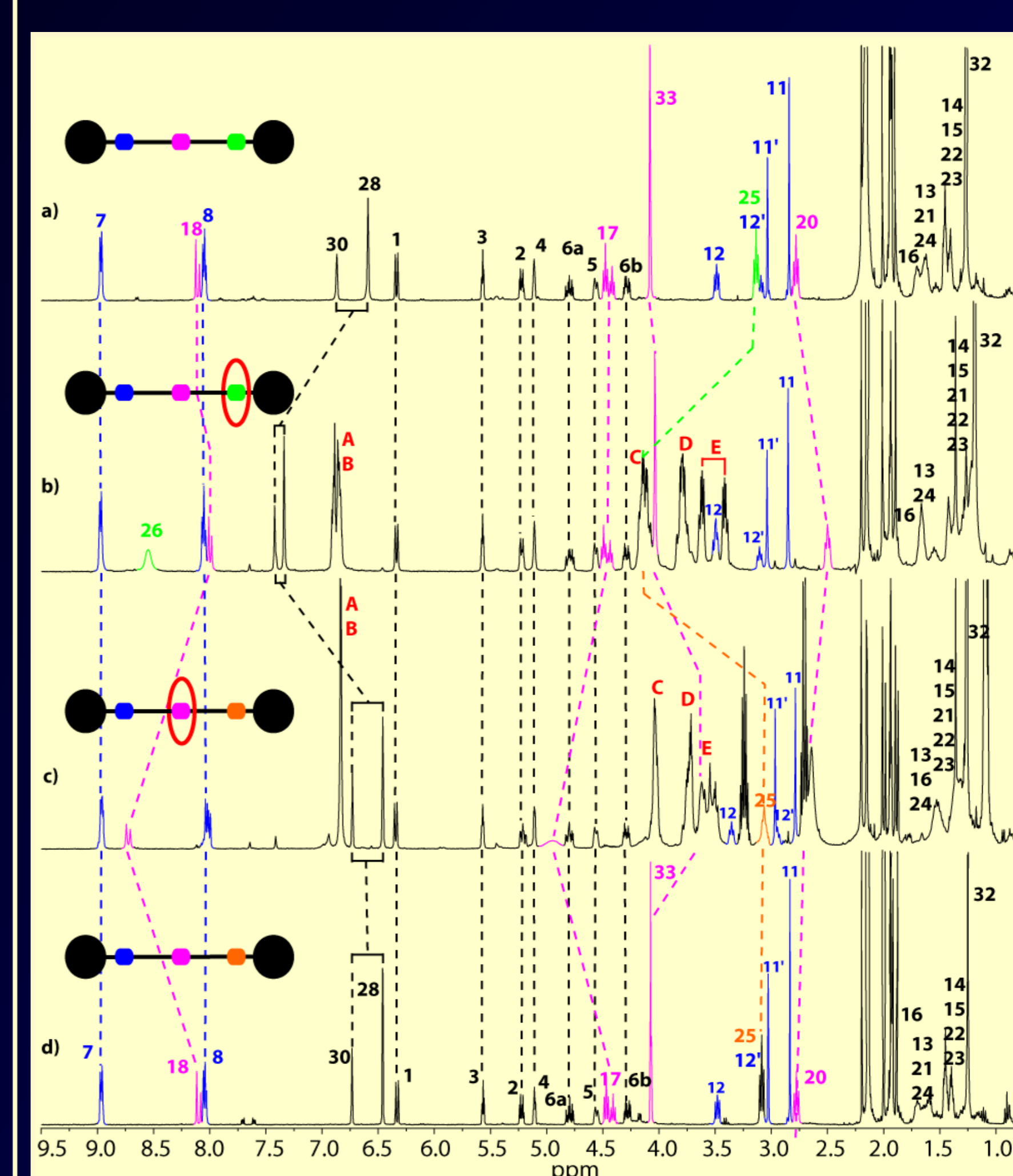


Figure 2. Spectres RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN, 298 K): a) de la chaîne linéaire 4bu; b) du rotaxane 4b; c) du rotaxane 5b; d) de la chaîne linéaire 5bu. La numérotation correspond à celle indiquée dans le schéma 1.

L'étude RMN ¹H présentée figure 2 permet de localiser le macrocycle dans les rotaxanes **4b** et **5b**.

♦ La comparaison des spectres RMN ¹H de la chaîne linéaire **4bu** non complexée avec le rotaxane **4b** permet de vérifier que le macrocycle se situe autour de la station anilinium dans **4b** (figure 2a-b).

♦ Après déprotonation, la nouvelle localisation du macrocycle est déduite de la comparaison directe des spectres RMN ¹H des rotaxanes **4b** et **5b**. Un déplacement important vers les champs forts des hydrogènes **H₂₅** ($\Delta\delta = -1.06$ ppm) est obser-

-vé dans le rotaxane **5b**, résultant à la fois de la déprotonation de l'anilinium et du départ du macrocycle. Comme dans le rotaxane **5a**, mais de manière encore plus prononcée, l'hydrogène **H₁₈** est déblindé dans **5b** ($\Delta\delta = +0.73$ ppm). Cependant, contrairement au rotaxane **5a**, aucune variation de déplacement chimique des hydrogènes de l'unité pyridinium amide n'est observée. Ces deux observations montrent que le rotaxane **5b** se comporte comme une machine moléculaire à localisation unique autour de l'une ou de l'autre station et non comme une machine moléculaire oscillante comme pour **5a**. Dans le cas de **5b**, le macrocycle reste autour de la station triazolium car il a une meilleure affinité pour cette station que pour la station pyridinium amide disubstitué.

♦ La localisation du macrocycle autour de la station triazolium est confirmée par la comparaison des spectres RMN ¹H du rotaxane **5b** et de son analogue non encapsulé **5bu**.

Conclusion

En conclusion, deux machines moléculaires de type glycorotaxane contenant trois stations différentes pour la DB24C8 ont été synthétisées. Une variation de pH a permis de déterminer l'ordre d'affinité de ces stations pour la DB24C8: anilinium > pyridinium amide monosubstitué ≥ triazolium > pyridinium amide disubstitué. Alors que le macrocycle réside autour de la station anilinium à pH acide (**4a** et **4b**), les deux machines moléculaires **4a/5a** et **4b/5b** réagissent très différemment après déprotonation. Dans le rotaxane déprotoné **5a** contenant une station triazolium et une station pyridinium amide monosubstitué, la DB24C8 oscille de façon continue entre les deux stations avec une petite préférence pour la station pyridinium amide monosubstitué. Une reprotonation du rotaxane met fin à l'oscillation par un retour du macrocycle dans sa position initiale autour de la station anilinium. A l'opposé, la machine moléculaire **4b/5b** possède deux états stables en fonction du pH dans lesquels le macrocycle réside soit autour de l'anilinium (état protoné **4b**), soit autour du triazolium (état déprotoné **5b**).