

Introduction

Les interactions glucide/lectine jouent un rôle clé dans de nombreux processus biologiques, notamment au niveau de la reconnaissance de molécules glycosylées essentielles aux organismes vivants par des récepteurs présents à la surface membranaire des cellules. Il a déjà été montré que l'affinité d'un ligand glucidique pour son récepteur augmentait avec le nombre d'unités glucidiques présentes sur ce ligand. Cet effet cluster ou multivalent a été largement étudié ces dernières années par la synthèse de molécules polysaccharidiques. La plupart des ligands glucidiques synthétisés jusqu'à présent contiennent des unités sucrées qui sont reliées entre elles par des liens covalents, et les études d'optimisation de leurs affinités se focalisent sur le nombre de glucides à incorporer, la distance ou la nature du lien les séparant. Cependant, la préparation de molécules à plus grand degré de liberté, possédant plusieurs unités glucidiques n'étant pas liées de manière covalente, reste encore très peu étudiée. Nous proposons ici une voie d'accès rapide et efficace à des muscles moléculaires glucidiques originaux de type glycorotaxanes. Ces molécules sont constituées de deux monomères entrelacés comportant chacun un macrocycle relié à une chaîne linéaire sur laquelle se trouvent deux sites d'interactions pour le macrocycle. La structure entrelacée est maintenue en place par deux groupements mannosidiques encombrants. Les deux sites d'interactions ont une affinité différente pour le macrocycle, et la variation du pH provoque deux états co-conformationnels différents. Ces deux états, contracté ou étiré, permettent une variation de la distance entre les deux unités mannosidiques en fonction du pH.

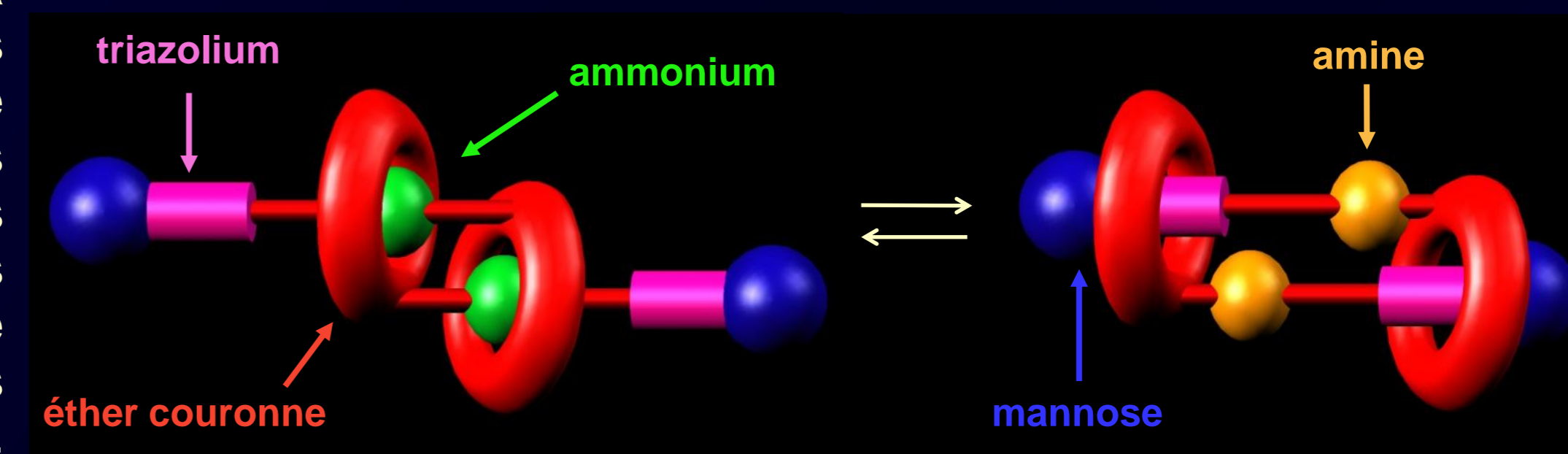
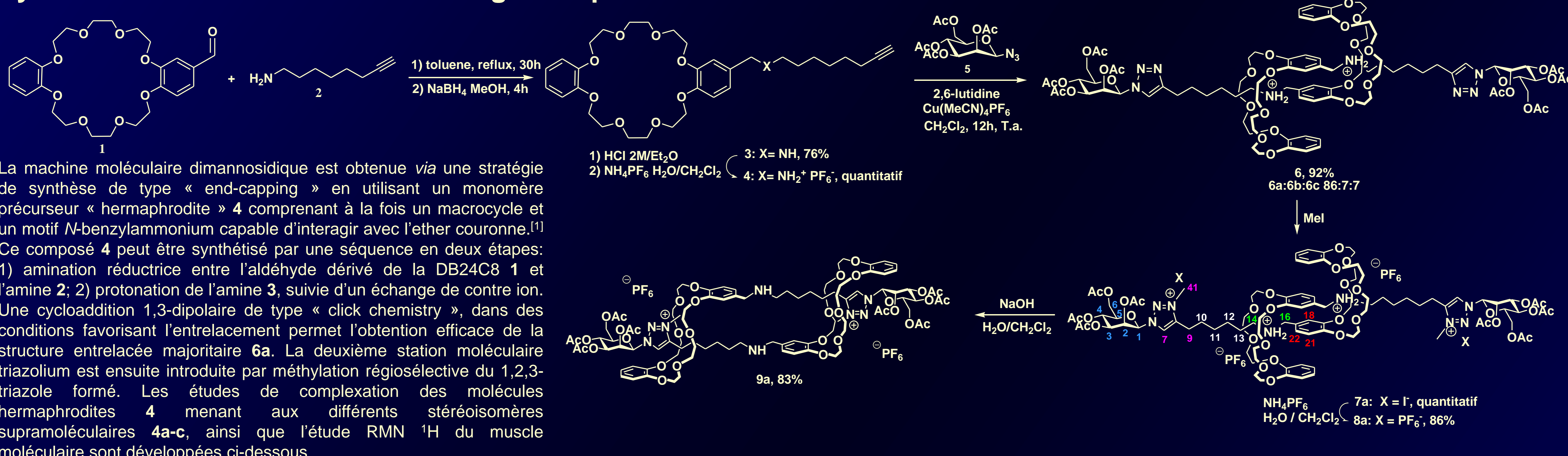


Figure 1. Muscle moléculaire glucidique dans ses deux états co-conformationnels

Synthèse du « muscle moléculaire » glucidique



La machine moléculaire dimannosidique est obtenue *via* une stratégie de synthèse de type « end-capping » en utilisant un monomère précurseur « hermaphrodite » 4 comprenant à la fois un macrocycle et un motif *N*-benzylammonium capable d'interagir avec l'éther couronne.^[1] Ce composé 4 peut être synthétisé par une séquence en deux étapes: 1) amination réductrice entre l'aldéhyde dérivé de la DB24C8 1 et l'amine 2; 2) protonation de l'amine 3, suivie d'un échange de contre ion. Une cycloaddition 1,3-dipolaire de type « click chemistry », dans des conditions favorisant l'entrelacement permet l'obtention efficace de la structure entrelacée majoritaire 6a. La deuxième station moléculaire triazolium est ensuite introduite par méthylation régiosélective du 1,2,3-triazole formé. Les études de complexation des molécules hermaphrodites 4 menant aux différents stéréoisomères supramoléculaires 4a-c, ainsi que l'étude RMN ¹H du muscle moléculaire sont développées ci-dessous.

Etude de complexation de l'alcyne ammonium 4

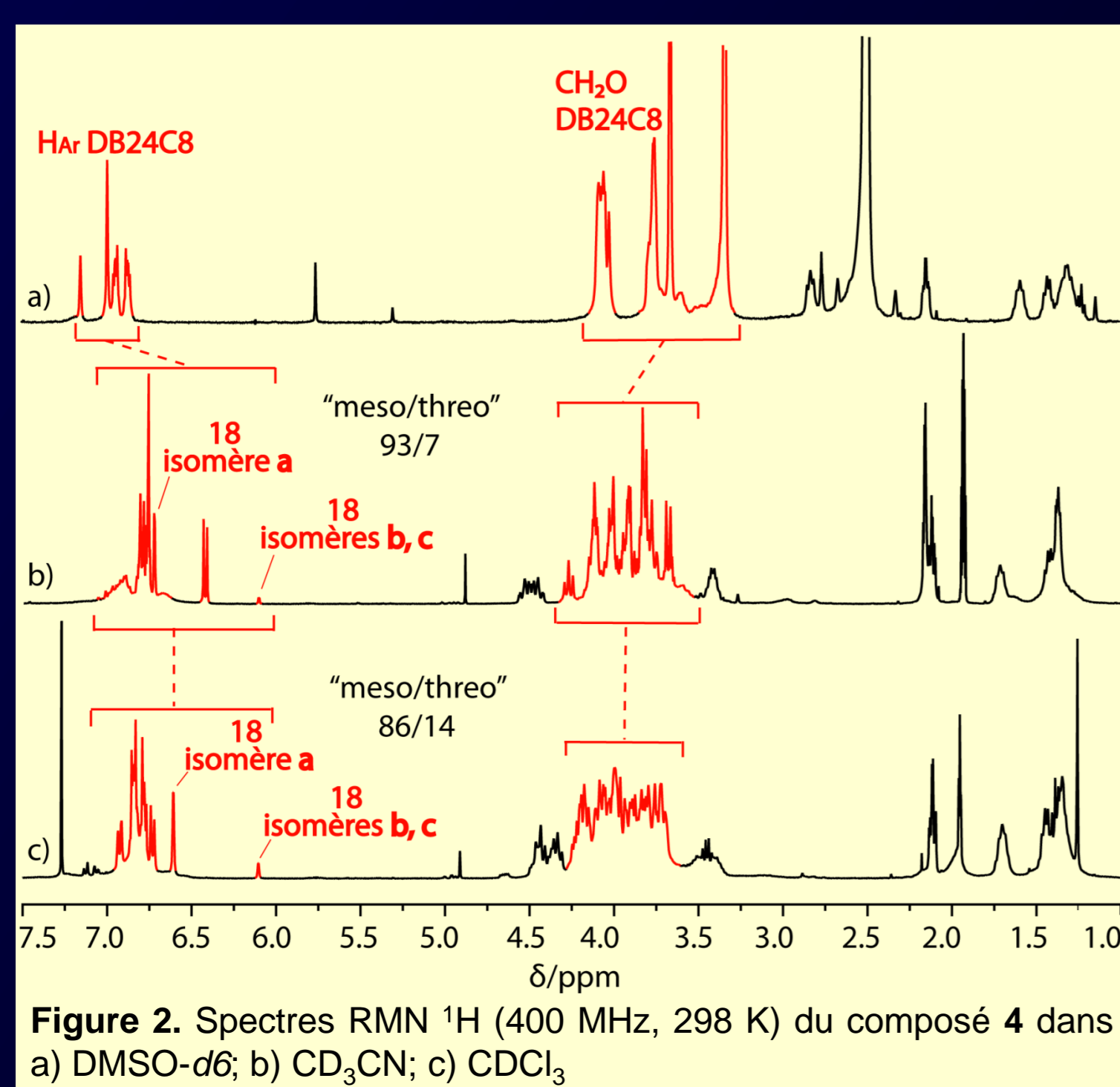


Figure 2. Spectres RMN ¹H (400 MHz, 298 K) du composé 4 dans a) DMSO-*d*₆; b) CD₃CN; c) CDCl₃

L'auto-assemblage du composé 4 a été étudié par RMN ¹H dans différents solvants (figure 2).

Dans un solvant polaire comme le DMSO-*d*₆, des signaux relativement simples sont observés, ce qui indique la présence du composé sous forme non complexée. Cependant, dans des solvants tels que CD₃CN ou CDCl₃, qui sont connus pour être des solvants favorisant les interactions entre composés (liaisons hydrogène, ion-dipôles, empilements π-π), les spectres RMN ¹H deviennent beaucoup plus compliqués. Ceci est dû à la formation de plusieurs rotaxanes dimériques stéréoisomères, ainsi qu'à la non équivalence des hydrogènes géminaux de la partie éther couronne qui deviennent diastéréotopiques.

La formation de l'espèce entrelacée 4 est obtenue grâce aux interactions ion-dipôle et aux liaisons hydrogène entre les oxygènes de la partie macrocyclique et respectivement la charge positive de l'azote et les hydrogènes de l'ammonium ou des méthylènes voisins. Des interactions π-π entre les cycles aromatiques peuvent également apparaître.

En raison de la substitution non-symétrique de l'éther couronne par la chaîne linéaire, trois stéréoisomères supramoléculaires coexistent en solution et diffèrent par l'orientation de la chaîne liée à la partie DB24C8 (orientation vers l'avant ou l'arrière par rapport au plan de la feuille) (figure 3). Dans notre cas, la formation d'un isomère supramoléculaire « meso » 4a possédant une symétrie S₂ est obtenue majoritairement dans CDCl₃ et dans CD₃CN, alors que le mélange racémique supramoléculaire « threo » 4b et 4c de symétrie C₂ est formé minoritairement. Cette observation est démontrée par l'incorporation ultérieure des résidus D-mannoses (unités chirales), puisque les seuls signaux de l'isomère minoritaire 4b-c sont dédoublés, signifiant ainsi que le stéréoisomère majoritaire 4a est le « meso ».

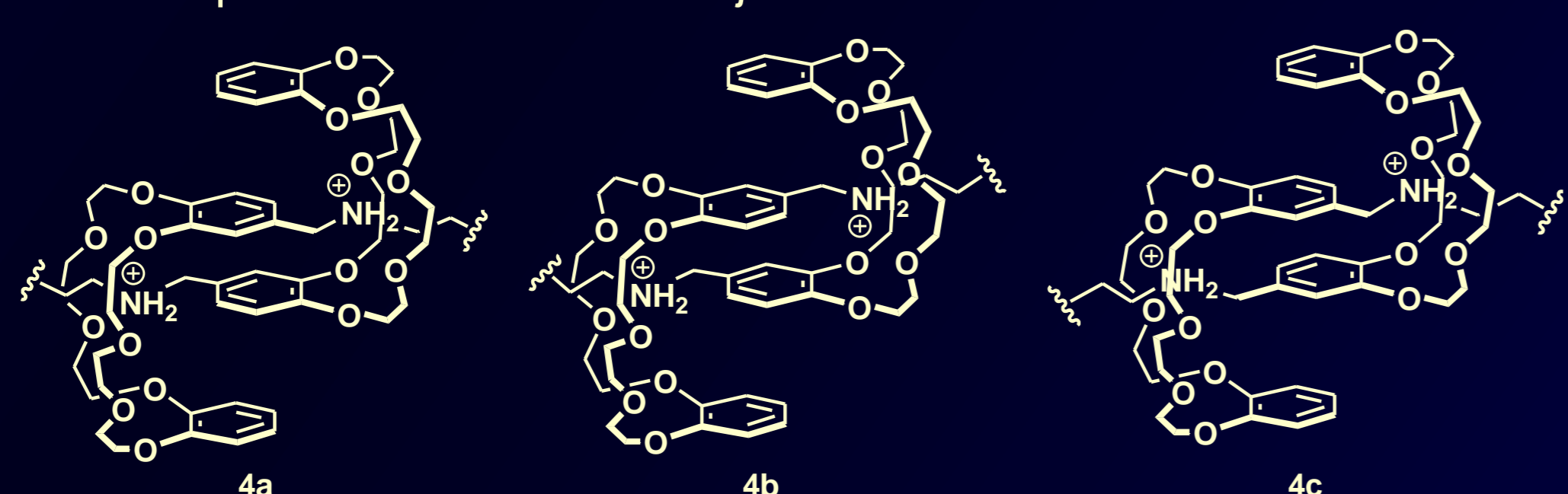


Figure 3. trois stéréoisomères supramoléculaires possibles dans la structure entrelacée

Etude RMN ¹H de la machine moléculaire

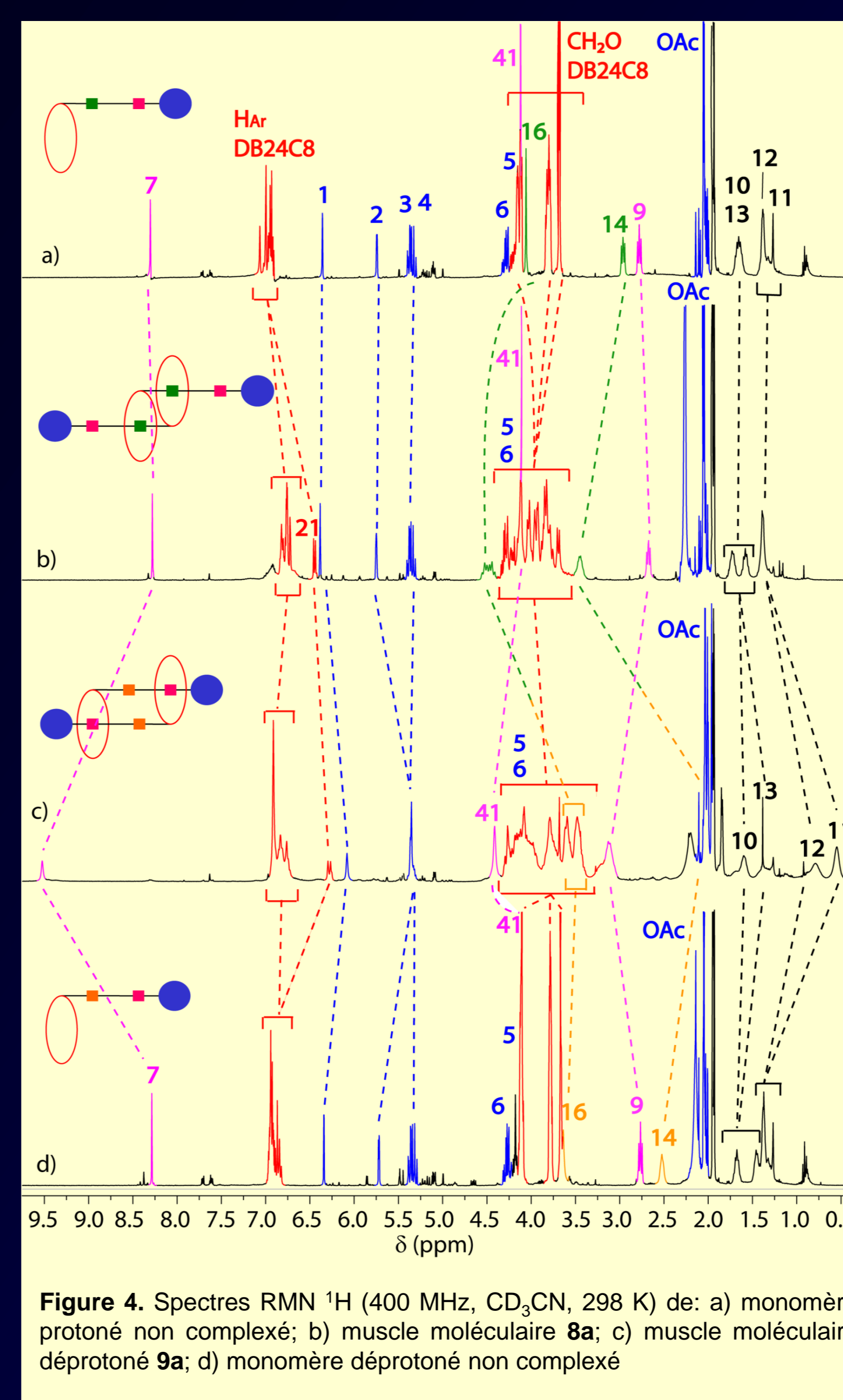


Figure 4. Spectres RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN, 298 K) de: a) monomère protoné non complexé; b) muscle moléculaire 8a; c) muscle moléculaire déprotoné 9a; d) monomère déprotoné non complexé

Une étude RMN ¹H de la machine moléculaire, basée sur la comparaison avec les monomères non complexés a été effectuée. (Figure 4)

La comparaison des spectres du monomère et du « muscle » sous forme ammonium (Figure 4, a et b) permet la localisation du macrocycle dans la structure entrelacée. Alors qu'aucune variation du déplacement chimique n'est observée pour H₇ (station triazolium), les signaux correspondant aux hydrogènes H₁₄ et H₁₆ sont fortement déplacés vers les bas champs (respectivement avec des Δδ de 0.49 et 0.44 ppm), indiquant la localisation du macrocycle autour de la station ammonium.

Quand le motif ammonium est déprotoné, le macrocycle se déplace vers la station triazolium (Figure 4, b et c). En effet, en comparant les muscles moléculaires 8a et 9a, un déplacement vers les champs forts des hydrogènes H₁₄ et H₁₆ est observé dans la structure déprotonée (respectivement avec des Δδ de -1.40 et -0.98 ppm), résultat de la déprotonation de l'ammonium voisin et du déplacement du macrocycle. Simultanément, un très fort déblindage du signal H₇ (Δδ = 1.24 ppm) et dans une moindre mesure de H₉ et H₄₁ (respectivement avec des Δδ de 0.51 et 0.29 ppm) sont observés dans la structure déprotonée, indiquant la formation de liaisons hydrogène entre ces hydrogènes et les oxygènes du macrocycle. Dans le même temps, les signaux des hydrogènes H₁₁, H₂, H₁₁ et H₁₂ sont blindés (respectivement avec des Δδ de -0.30, -0.40, -0.83, -0.59 et -0.38 ppm), suggérant leur localisation dans le cône de blindage des cycles aromatiques de la partie DB24C8. Enfin, la localisation du macrocycle est confirmée en comparant le monomère non complexé et le muscle déprotoné (Figure 4, c et d). Dans ce cas, les signaux de H₇, H₉ et H₄₁ sont déblindés (respectivement avec des Δδ de 1.22, 0.41 et 0.31 ppm) dans la structure entrelacée.

Conclusion et perspectives

Nous avons décrit un accès rapide et efficace à des muscles moléculaires mannosidiques en utilisant une stratégie de « click chemistry ». La méthylation du triazole permet la formation d'une machine moléculaire possédant deux sites d'interactions différents pour le macrocycle: un motif *N*-benzylammonium et un motif triazolium. Comme le macrocycle a une meilleure affinité pour l'ammonium que pour le triazolium, le macrocycle réside initialement autour de l'ammonium, d'où l'obtention d'un état co-conformationnel étiré. Après déprotonation de l'ammonium, le macrocycle se déplace vers la station triazolium, ce qui permet l'obtention d'un état co-conformationnel contracté. Il en résulte deux distances possibles entre les deux unités mannosidiques qui ne sont pas reliées de manière covalente. Ce type de molécules constitue une nouvelle famille de ligands pour l'étude biologique de l'effet multivalent.