



Faculté des Sciences

Institut de chimie

Insertion de liaisons hydrogènes dans les assemblages organométalliques

Thèse présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel,

pour l'obtention du titre de Docteur ès Sciences

par

Sirine Sghaier

Membres du jury :

Prof. Bruno Therrien, directeur de thèse, Université de Neuchâtel, Suisse

Prof. ém. Robert Deschenaux, rapporteur interne, Université de Neuchâtel, Suisse

Dr Iwona Nierengarten, rapporteure externe, Université de Strasbourg, France

Prof. Jean-François Nierengarten, rapporteur externe, Université de Strasbourg, France

26 juin 2025

IMPRIMATUR POUR THESE DE DOCTORAT

La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel autorise
l'impression de la présente thèse soutenue par

Madame Sirine SGHAIER

Titre :

**“Insertion de liaisons hydrogènes dans les
assemblages organométalliques”**

sur le rapport des membres du jury composé comme suit :

- **Prof. tit. Bruno Therrien**, directeur de thèse, Université de Neuchâtel, Suisse
- **Prof. ém. Robert Deschenaux**, Université de Neuchâtel, Suisse
- **Dr. Iwona Nierengarten**, Université de Strasbourg, France
- **Prof. Jean-François Nierengarten**, Université de Strasbourg, France

Neuchâtel, le 30 juin 2025

Le Doyen, Prof. P. Brunner



Remerciements

C'est grâce au soutien et à la bienveillance de nombreuses personnes que j'ai pu mener ce travail doctoral à son terme. À toutes celles et ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à cette aventure, je souhaite exprimer ma profonde gratitude.

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement le Professeur Bruno Therrien, mon directeur de thèse, pour sa confiance, son encadrement et ses conseils précieux, et pour m'avoir accueillie au sein des laboratoires de l'Université de Neuchâtel avec bienveillance. Son accompagnement tout au long de ces années a été déterminant sur le plan scientifique, et a grandement contribué à la réussite de ce travail.

Je souhaite également adresser mes sincères remerciements au Professeur Robert Deschenaux, pour son soutien et son écoute, et pour avoir permis le financement de cette thèse. La confiance qu'il m'a accordée a été un vrai moteur dans l'aboutissement de ce travail.

Un grand merci également aux Professeurs Stephan von Reuss et Laurel Thomas-Arrigo, pour leur présence bienveillante et leur soutien moral. Je souhaite également adresser mes remerciements au Professeur Florian Jaroschik, de l'Institut de Chimie de Montpellier, pour ses encouragements et son suivi attentif tout au long de ma thèse.

Je n'oublie pas mes collègues de tous les jours, qui ont été bien plus que de simples collaborateurs. Alaa, Sarah, Chrysanthi, Santi, Yuying, vous avez su créer un environnement de travail chaleureux, humain, et toujours stimulant. Merci aussi à Yassine, Aurélien et Giau, pour votre gentillesse et votre bonne humeur quotidienne.

Je souhaite également remercier mon père, ma mère et mon frère, pour leur amour, leur soutien inconditionnel, et tous les sacrifices qu'ils ont faits pour que je puisse suivre mes rêves, même à des milliers de kilomètres. Merci d'avoir toujours cru en moi, et de m'avoir accompagné tout le long de ce parcours. Rien de tout cela n'aurait été possible sans vous. Merci.

Ma gratitude va aussi à Bastien qui a toujours été là pour m'encourager, me remonter le moral et me redonner le sourire. Je lui suis profondément reconnaissante pour sa bienveillance, sa patience et la force qu'il m'a apportée. Je remercie également ma belle-famille, pour leur présence et leurs encouragements tout au long de cette aventure.

Je veux remercier mes amies chères, Sabine, Hend et Oaima, pour leur présence précieuse et ces liens d'amitié exceptionnels qui m'ont portée durant des années. Vous avez été des piliers dans cette étape de ma vie.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui travaillent à l'Université de Neuchâtel. Grâce à vous, cette expérience doctorale n'a pas été qu'un simple parcours académique, mais un véritable chapitre de vie, riche de rencontres, de partages et de souvenirs.

Résumé

Les cages supramoléculaires organométalliques représentent une classe émergente de nanostructures auto-assemblées, et suscitent un intérêt croissant en raison de leur potentiel dans des domaines variés tels que l'encapsulation, la catalyse, la vectorisation et la thérapie anticancéreuse. Ces architectures tridimensionnelles, construites par auto-assemblage de complexes métalliques et de ligands organiques, offrent des cavités internes capables d'héberger des molécules invitées, permettant ainsi des applications en libération contrôlée de médicaments et en thérapie ciblée.

Dans ce contexte, les complexes d'arène ruthénium (II) ont émergé comme des candidats prometteurs en raison de leur faible toxicité, de leur capacité à interagir avec l'ADN et de leur aptitude à générer des espèces réactives. Des études récentes ont démontré que des métalla-cages à base de ruthénium (II) présentent une activité anticancéreuse significative, surpassant parfois celle du cisplatine, tout en montrant une sélectivité accrue envers les cellules tumorales par rapport aux cellules saines.

Dans le cadre de ce travail, nous avons développé une série de métalla-cages cationiques de type double étage de rosette supramoléculaires, formées entre des dérivés de mélamine et d'acides barbituriques fonctionnalisés, en interaction avec des clips arène-ruthénium dinucléaires. La conception de ces architectures repose sur la synergie entre les liaisons hydrogènes directionnelles, les interactions π - π et la coordination métal-ligand. Deux voies de synthèse ont été explorées, révélant des différences en termes de cinétique de formation et de rendement global. Les architectures supramoléculaires élaborées contiennent plusieurs sites de coordination métalliques, allant jusqu'à des structures dodécanucléaires.

Ces travaux mettent en lumière l'impact de la structure des ligands sur la cinétique de formation et la stabilité des cages, tout en posant les bases pour une optimisation future vers des systèmes plus solubles et plus stables en solution. L'approche développée ouvre des perspectives prometteuses pour la conception de matériaux supramoléculaires multifonctionnels, notamment en chimie médicinale et en nanotechnologie.

Mots-clés : Métalla-cages, rosettes supramoléculaires, complexes arène ruthénium, coordination métal-ligand, liaisons hydrogènes, interactions π - π , auto-assemblage, ligands pyridyles.

Abstract

Organometallic supramolecular cages constitute an emerging class of self-assembled nanostructures that have attracted growing attention owing to their potential applications in encapsulation, catalysis, drug delivery, and anticancer therapy. These three-dimensional architectures, formed through the coordination-driven self-assembly of metal complexes and organic ligands, possess internal cavities capable of accommodating guest molecules, thus enabling controlled drug release and targeted therapeutic delivery.

Within this framework, arene ruthenium(II) complexes have emerged as promising building blocks due to their low toxicity, ability to interact with DNA, and capacity to generate reactive species. Recent studies have revealed that ruthenium(II)-based metalla-cages can exhibit remarkable anticancer activity, occasionally surpassing that of cisplatin, while demonstrating enhanced selectivity toward tumor cells over healthy ones.

In this work, we report the design and synthesis of a series of cationic metalla-cages featuring supramolecular double-rosette architectures. The rosettes are formed through the self-assembly of functionalized melamine and barbituric acid derivatives, while the organometallic cage results from the association of two rosettes with dinuclear arene–ruthenium clips. The construction of these assemblies relies on a synergistic interplay between directional hydrogen bonding, π – π stacking interactions, and metal–ligand coordination. Two synthetic strategies were explored, revealing distinct formation kinetics and overall yields. The resulting supramolecular architectures possess multiple metal coordination sites, leading to highly complex dodecanuclear structures.

This study underscores the critical influence of ligand structure on the formation kinetics and stability of the cages, establishing a foundation for the future design of more soluble and robust systems. The proposed approach offers promising avenues for the development of multifunctional supramolecular materials with potential applications in medicinal chemistry and nanotechnology.

Keywords : Metalla-cages, supramolecular rosettes, ruthenium arene complexes, metal–ligand coordination, hydrogen bonding, π – π interactions, self-assembly, pyridyl ligands.

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

G-C : Guanine-cytosine

A-T : Adénine-Thymine

TMV : Virus de la mosaïque du tabac

DeAP : Déazaptérine

DAN : 2,7-Diamido-1,8-naphtyridine

A : Accepteur

D : Donneur

RMN : Résonance magnétiques des noyaux

CDDP : Cis-diamminodichloroplatine(II)

Ft : Nanocage de ferritine

CA : Acide cyanurique

ME : *N,N'*-bis(4-*tert*-butylphényl)

BA : Acide barbiturique

BA1 : 5,5-diéthylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione

ME-Py : 2-amino-4-(4-*tert*-butylphénylamino)-6-{4-[(4-pyridyl)éthynyl]phénylamino}-1,3,5-triazine

BA-dbu : Acide dibutylbarbiturique

XRD : Diffraction des rayons X

BApy : 5-butyl-5-(pyridine-4-ylméthyl)pyrimidine-2,4,6-trione

UV/Vis : Ultraviolet/visible

Fac : Géométrie faciale

E. coli : *Escherichia coli*

NAMI-A : Imidazolium-*trans*-diméthylsulfoxyde-imidazole-tétrachlororuthénate

KP1019 : Ruthénate(III) *trans*-tétrachlorobis(1*H*-indazole) de potassium

dhbq : 2,5-dihydroxy-1,4-benzo-quinonato

dchq : 2,5-dichloro-1,4-benzoquinonato

dhnq : 5,8-dihydroxy-1,4-naphto-quinonato

dhaq : 9,10-dihydroxy-1,4-anthraquinonato

dhtq : 6,11-dihydroxynaphtacène-5,12-dionato

bpe : 1,2-Bis(4-pyridyl)éthylène

hmb : hexaméthylbenzène

dobq : 2,5-dioxido-1,4-benzoquinone

acac : acétylacétonate

MEbispy : *N,N'*-Bis{4-[(5-méthoxypyridin-3-yl)éthynyl]phényl}melamine

BA2 : 5-(4-(pyridin-4-yléthynyl)benzylidène)pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione

ME1 : *N,N'*-bis(4-*tert*-butylphényl)mélamine

ME2 : (*N*²-(4-(*tert*-butyl)phényl)-*N'*-(4-(pyridin-4-yléthynyl)phényl)-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine)

NOESY : Spectroscopie par effet Overhauser nucléaire

FTMS : Spectrométrie de masse à transformée de Fourier

p-NSI : Ionisation par nanoélectrospray en mode positif

SIM : Surveillance d'ions sélectionnés

ESI : Ionisation par pulvérisation électrospray

ILCT : transfert de charge intra-ligand

MLCT : Transfert de charge métal-ligand

BA2 : 5-(4-(pyridin-4-yléthynyl)benzylidène)pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione

BA3 : 5-(pyridin-4-ylméthylène)pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione

Table des matières

1. Introduction	1
1.1. La chimie supramoléculaire.....	2
1.1.1. Introduction générale.....	2
1.1.2. Systèmes auto-assemblés et les liaisons hydrogènes	4
1.1.3. Les systèmes hôte–invité.....	12
1.1.4. Auto-assemblages mélamine-acide cyanurique/acide barbiturique.....	15
1.1.5. Empilement $\pi - \pi$	23
1.2. Assemblages métalliques arène-ruthénium.....	27
1.2.3. Applications biologiques.....	27
1.2.4. Complexes arène ruthénium mononucléaires	29
1.2.5. Clips arène ruthénium dinucléaires.....	31
1.3. Metalla-cages auto-assemblés	34
1.4. Objectifs de la thèse	40
2. Métalla-assemblages hexanucléaires cationiques	43
2.1. Introduction.....	44
2.2. Synthèse	44
2.2.1. Synthèse des blocs de construction des métalla-assemblages	44
2.2.2. Synthèse des métalla-assemblages cationiques hexanucléaires type rosette : deux voies de synthèse	49
2.3. Caractérisations.....	54
2.3.1. Spectroscopie RMN du proton ^1H	54
2.3.2. Spectre RMN DOSY	61
2.3.3. Spectre RMN NOESY	65
2.3.4. Spectrométrie de masse.....	66
2.3.5. Spectroscopie UV-Vis.....	68
2.3. Conclusion.....	70
3. Métalla-assemblages dodécanucléaires cationiques type rosette	71
3.1. Introduction	72

3.2. Synthèse.....	73
3.3. Caractérisations.....	79
3.3.1. Spectroscopie RMN du proton ^1H	79
3.3.2. Spectre RMN DOSY	83
3.3.3. Spectroscopie de masse	85
3.3.4. Effet de la concentration	85
3.4. Conclusion	87
4. Conclusions et perspectives.....	89
4.1. Conclusion	90
4.2. Perspectives.....	92
5. Partie expérimentale.....	97
5.3. Remarques générales.....	98
5.4. Modes opératoires	100
Bibliographie.....	119
Liste des molécules.....	135
Liste des figures.....	141
Liste des schémas.....	145
Liste des Tableaux	147

1. Introduction

1.1. La chimie supramoléculaire

1.1.1. Introduction générale

La chimie supramoléculaire est l'étude des interactions non covalentes inter et intra moléculaires, et des complexes qui en résultent, c'est une science qui va au-delà de la liaison covalente et de la molécule individuelle.^[1] La chimie supramoléculaire a principalement trouvé son inspiration dans les molécules biologiques, telles que les protéines, les oligonucléotides et les lipides, en effet, les fonctions des biomolécules et leurs interactions sont modulées dans un environnement où l'assemblage supramoléculaire détermine les processus biologiques.^[2] De ce fait, la conception et la synthèse de nouvelles architectures supramoléculaires de complexité et de fonctionnalité similaires à celles des systèmes naturels est le rêve de nombreux scientifiques.

Au départ des recherches dans ce domaine, les systèmes supramoléculaires synthétiques étaient relativement simples et de petites tailles, principalement composés de molécules "building block".^[3] C'est en 1987 que les chercheurs Jean-Marie Lehn, Donald J. Cram et Charles J. Pedersen ont remporté le prix Nobel de chimie pour leurs contributions à la chimie supramoléculaire (figure 1).^[4]

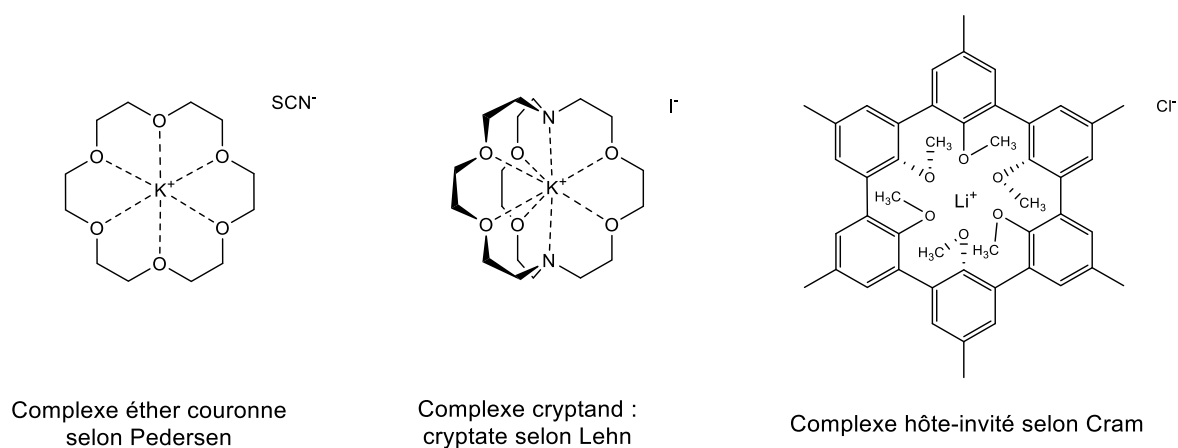


Figure 1 : Premiers systèmes supramoléculaires synthétiques.^[4]

Depuis ce prix Nobel, le développement accru des connaissances sur la synthèse organique et organométallique, ainsi que les interactions et la reconnaissance moléculaire ont abouti à un contrôle impressionnant sur les molécules synthétiques auto-assemblées.^[5] En 2016, James Fraser Stoddart, Bernard L. Feringa et Jean-Pierre Sauvage ont reçu le prix Nobel de chimie pour avoir synthétisé des nanomachines supramoléculaires grâce à leurs recherches approfondies dans cette science interdisciplinaire (figure 2).^[6,7]

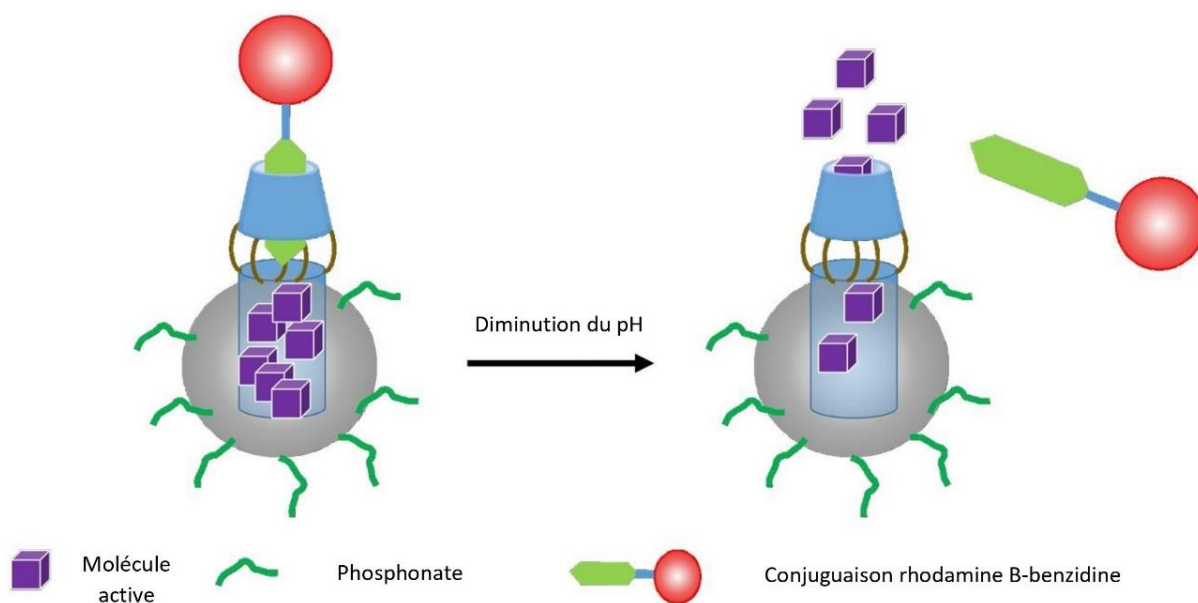


Figure 2 : Pistons moléculaires utilisés pour l'administration contrôlée de médicaments, déclenchée par une variation du pH.^[8]

La chimie supramoléculaire peut être divisée en deux grandes catégories : les systèmes hôtes-invités et les autoassemblages.^[9] Le concept de « chimie hôte-invité » a été proposé pour la première fois par Cram en 1974, alors qu'il étudiait des systèmes enzymatiques.^[10] La sélectivité des substrats par les enzymes a inspiré les chercheurs à la conception des complexes organiques et organométalliques capables d'enfermer des molécules de plus petites tailles via des interactions non covalentes. Toutefois, pour concevoir des systèmes auto-assemblés et/ou hôtes-invités, il est crucial de faire correspondre les tailles, les formes et les propriétés chimiques pour fournir des liaisons solides entre les hôtes et les invités.^[11] Au fil du temps, la définition de la chimie supramoléculaire s'est élargie pour englober toute entité organisée dans laquelle deux ou plusieurs espèces chimiques sont maintenues ensemble par des forces intermoléculaires (Schéma 1).^[6] La chimie supramoléculaire désormais revendique films, gels, cristaux liquides, nanostructures, polymères, etc... autant de systèmes qui s'autoassemblent, ce qui en fait une science au triple point de rencontre entre la chimie, la biologie et la physique.

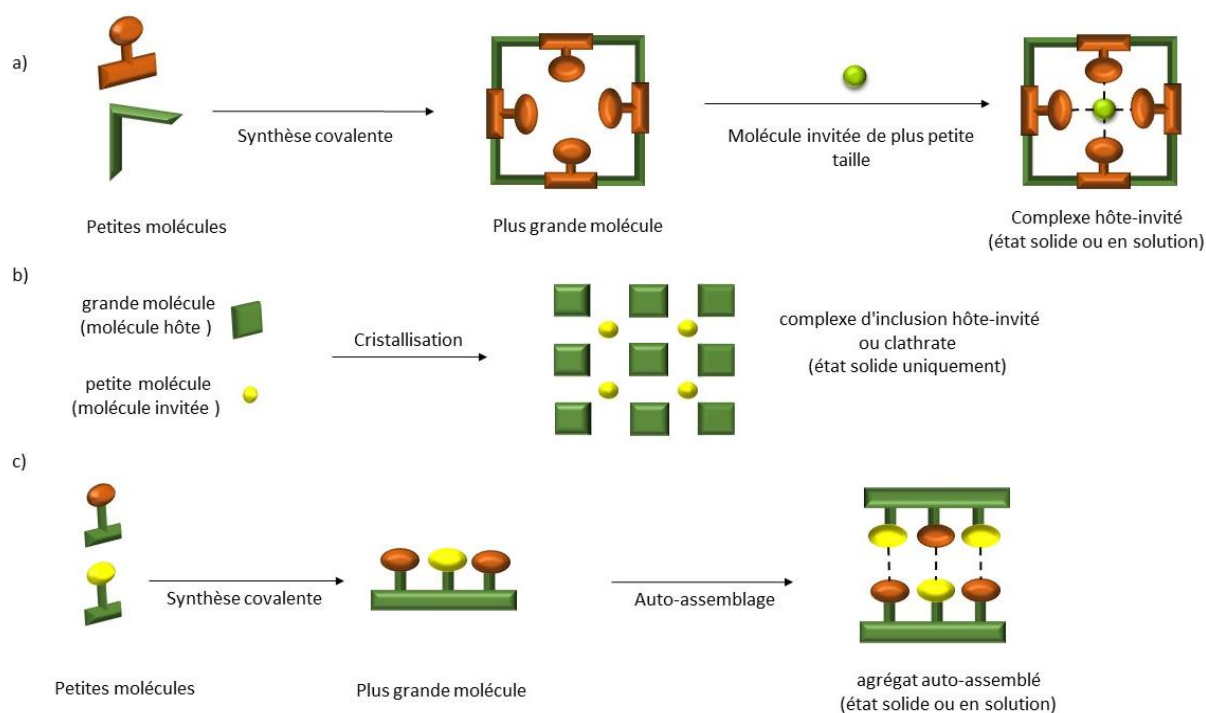


Schéma 1 : Les différents systèmes supramoléculaires : (a) complexe hôte-invité ; (b) complexe d'inclusion ou clathrate ; (c) autoassemblage entre molécules complémentaires.^[6]

Actuellement, la synthèse de supramolécules complexes aux caractéristiques uniques avec contrôle de la taille, de la géométrie, de la valence et de la force d'interaction, adaptées ainsi aux exigences des problèmes biologiques, est désormais possible dans diverses conditions, en solution ou à l'état solide,^[2] ce qui permet d'explorer plus en détails la piste de la découverte de médicaments basés sur le ciblage. En effet, maîtriser les interactions supramoléculaires est la clé pour comprendre et cibler les processus biologiques non régulés dans le cas de certaines maladies.^[12] Il est donc maintenant possible de synthétiser des médicaments qui se lient aux protéines via des interactions supramoléculaires hôtes-invités ou autoassemblées, influençant ainsi leur fonctionnement ou leur conformation.^[13]

1.1.2. Systèmes auto-assemblés et les liaisons hydrogènes

L'autoassemblage moléculaire est omniprésent dans les systèmes biologiques et permet la formation d'une grande variété de structures biologiques complexes. L'autoassemblage apparaît également comme une nouvelle stratégie en chimie de synthèse, avec le potentiel de générer des structures non biologiques avec des dimensions de 1 à 10^2 nanomètres et avec des poids moléculaires allant de 10^4 à 10^{10} daltons, à partir de réactifs à l'échelle moléculaire en jouant sur les interactions intermoléculaires non covalentes.^[14] Les interactions non covalentes sont plus faibles que les interactions covalentes, qui

sont de l'ordre de 250 à 800 kJ·mol⁻¹. Néanmoins, l'accumulation de plusieurs interactions non covalentes permet aux molécules complémentaires de former des complexes supramoléculaires stables. Une liste des interactions non covalentes est présentée dans le tableau 1 avec leurs forces relatives classées en ordre décroissant.^[9,15]

Interaction	Force (kJ·mol ⁻¹)	Exemple
Ion - Ion	200 - 300	Perchlorate d'ammonium NaClO ₄
Ion - dipôle	50 - 200	Chlorure de sodium NaCl dans l'eau
Liaison de coordination	50 - 150	Chlorure de tris(bipyridine)ruthénium(II)
Liaison hydrogène unique	4 - 40	Liaison hydrogène des molécules d'eau Ammoniaque - eau : H ₃ N...H ₂ O
Liaisons hydrogènes multiples	30 - 120	Hélices de l'ADN Complexes mélamine-Acide cyanurique
Cation - π	5 - 80	Interaction entre le benzène et un cation sodium
Dipôle - dipôle	5 - 50	<i>p</i> -4-Iodobenzonitrile cristallin IC ₆ H ₄ CN
π - π	0 - 50	Acides nucléiques
Hydrophobique	< 50	Micelles Complexes avec cyclodextrine
Van der Waals	< 5	Complexes d'inclusion

Tableau 1 : Les principales interactions non covalentes.^[14]

Avec des progrès croissants dans la compréhension fondamentale du mécanisme de la pathogenèse et la fabrication de matériaux biologiques avancés, les nanomatériaux supramoléculaires sont développés pour leur potentiel de recherche en bio-ingénierie et d'applications biomédicales. Parmi les différentes stratégies de fabrication, l'autoassemblage supramoléculaire offre une approche polyvalente pour construire des nanostructures hiérarchiques allant des cages protéiques polyédriques, des filaments, des tubules, des feuilles monocouches, jusqu'aux cristaux cubiques par le biais d'interfaces supramoléculaires conçues de manière rationnelle (schéma 2).^[16]

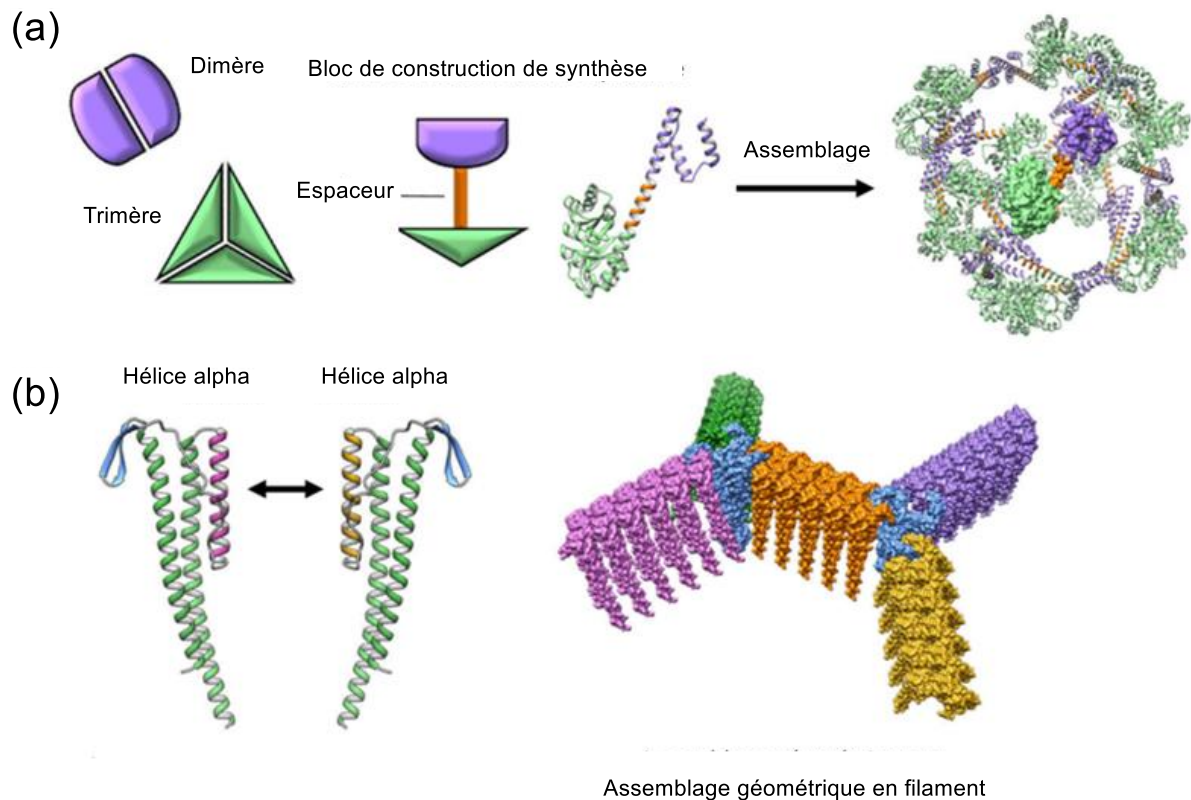


Schéma 2 : Stratégies d'ingénierie de nanostructures protéiques auto-assemblées. (a) Structure en forme de cage. (b) Structure en filament.^[16]

L'un des objectifs majeurs de la bio-ingénierie est de concevoir des macromolécules qui s'assemblent en structures complexes d'ordre supérieur. C'est pour cela que des progrès considérables ont été réalisés au cours des vingt dernières années dans la conception de séquences d'ADN et d'ARN pour former des structures et des matériaux intéressants. Les liaisons hydrogènes sont une force directrice très puissante qui maintiennent les molécules ensemble et la structure clé de la vie serait impossible sans les liaisons hydrogènes.^[17] La première structure d'une protéine a été publiée par le groupe de Pauling en 1951 (Figure 3).^[18] Dans les structures secondaires de protéines, les motifs de structure les plus élémentaires sont les hélices α et les feuillets β . Ils sont constitués par la répétition de liaisons hydrogènes $N-H \cdots O=C$.^[19]

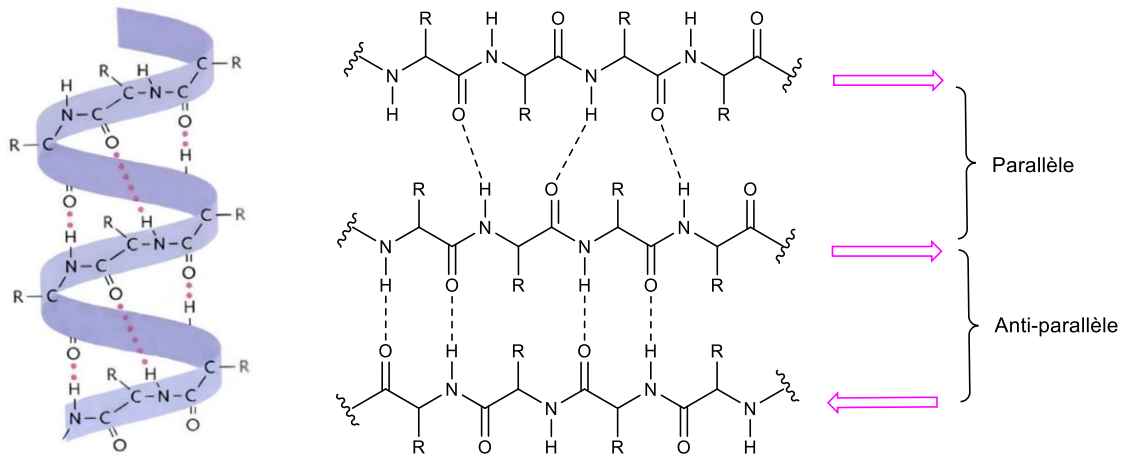


Figure 3 : Structure de l'hélice α [20] et feuillet β .

La plupart des protéines dans la nature exécutent leurs missions biologiques sous forme d'amas de protéines par autoassemblage avec des structures topologiques sophistiquées et des fonctionnalités polyvalentes.^[13] En effet, les deux brins d'ADN sont maintenus ensemble par des liaisons hydrogènes et des interactions d'empilement π - π , donnant ainsi une structure stable en double hélice. Les liaisons hydrogènes sont observées entre soit l'adénine et la thymine, soit la guanine et la cytosine, qui sont les quatre bases nucléiques composant l'ADN. Ces paires de liaisons hydrogènes mutuellement complémentaires sont appelées paires de bases Watson-Crick et ont été identifiées pour la première fois en 1953 (figure 4).^[21] La paire G-C avec trois liaisons hydrogènes est plus stable que la paire A-T avec seulement deux liaisons hydrogènes. La liaison hydrogène la plus couramment utilisée est $\text{NH}\cdots\text{O}$ ou $\text{NH}\cdots\text{N}$ avec une longueur ($\text{N}\cdots\text{O}$, $\text{N}\cdots\text{N}$) d'environ 2,85 Å. La paire G-C ayant la même longueur que la paire A-T, ces paires forment par conséquent un autoassemblage parfait en double hélice.^[22]

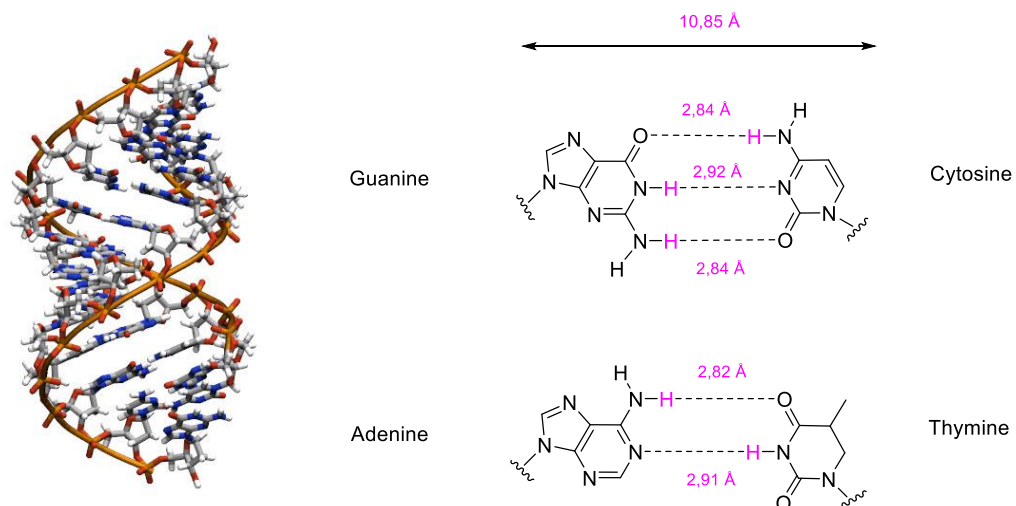


Figure 4 : Double hélice d'ADN et les liaisons hydrogènes entre les paires G-C et A-T.^[22]

D'autres protéines d'origines naturelles ont été étudiées et modélisées sur le plan atomique tel que l' α -hémolysine tubulaire (Tanaka et *al.*, 2011),^[23] la protéine hélicoïdale du virus de la mosaïque du tabac appelé TMV (Ge et Zhou, 2011),^[24] le carboxysome polyédrique (Tanaka et *al.*, 2008),^[25] et le bactériophage T4 (Leiman et *al.*, 2003).^[26] Dans ces exemples, les interactions supramoléculaires protéine-protéine sont les principaux contributeurs pour les nanostructures protéiques diversifiées, grâce à l'orientation et l'autoassemblage.^[27] Tous ces exemples mettent en évidence l'importance et l'abondance des liaisons non covalentes et la chimie supramoléculaire dans le milieu biologique.^[27] Ces structures naturelles stables, ordonnées et parfois réversibles ont inspiré les recherches en chimie supramoléculaire de synthèse. Bien que les liaisons hydrogènes soient des interactions relativement faibles (tableau 1), il existe une méthode inspirée de la nature pour augmenter leur force : c'est la combinaison de plusieurs liaisons hydrogènes.^[28] Par conséquent, une large gamme de systèmes à double, triple et quadruple liaisons hydrogènes ont été synthétisés et étudiés. Ces combinaisons mènent à des systèmes beaucoup plus fort que la liaison hydrogène simple (figure 5).^[29]

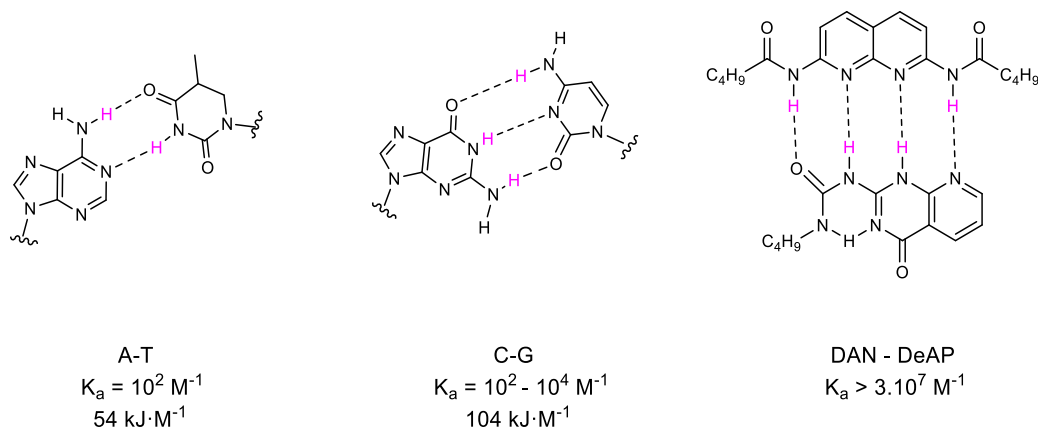


Figure 5 : Les constantes d'association de systèmes à liaisons hydrogènes multiples.^[30]

Le nombre de liaisons hydrogènes n'est pas le seul facteur influençant la force des systèmes à liaisons multiples. Les liaisons hydrogènes intramoléculaires, les pré-organisations, les interactions secondaires, les tautomérisations et les effets des substituants électroniques ne peuvent être ignorés. Ces dernières années, les scientifiques sont davantage attirés par les systèmes à triple et quadruple liaisons hydrogènes, car ils constituent de bons agents de liaison pour la construction d'assemblages supramoléculaires. Néanmoins, des interactions secondaires existent presque dans tous ces systèmes à liaisons hydrogènes multiples,^[31] il est donc fondamental de les présenter.

En 1992, Thomas J. Murray et Steven C. Zimmerman ont réalisé une étude comparative des interactions entre des complexes à différents modèles de triples liaisons hydrogènes, en variant les arrangements d'accepteurs (A) et de donneurs (D).^[32] Les attractions et Les répulsions se produisent en raison des charges partielles sur les atomes adjacents, et ont ainsi un effet sur la stabilité du système

à multiples liaisons hydrogènes.^[33] Il a été conclu par ce groupe de recherche que plus le nombre d'interactions secondaires est élevé, plus le système est fort et stable ($K = 2.10^7 \text{ M}^{-1}$), et au contraire, plus le nombre de répulsions secondaires est élevé, plus le système est faible ($K = 5,5.10^2 \text{ M}^{-1}$). Ainsi, le système DDD-AAA ne présentant que des interactions attractives est plus stable que le système ADA-DAD et AAD-DDA, où il existe des interactions de répulsions,^[32] la même règle peut être appliquée aux systèmes à quadruples liaisons hydrogènes, mais les réseaux DDDD-AAAA, DDDA-AAAD et DDAD-AADA ont été rarement publiés en raison de leurs difficultés de synthèse (Figure 6).^[34,35]

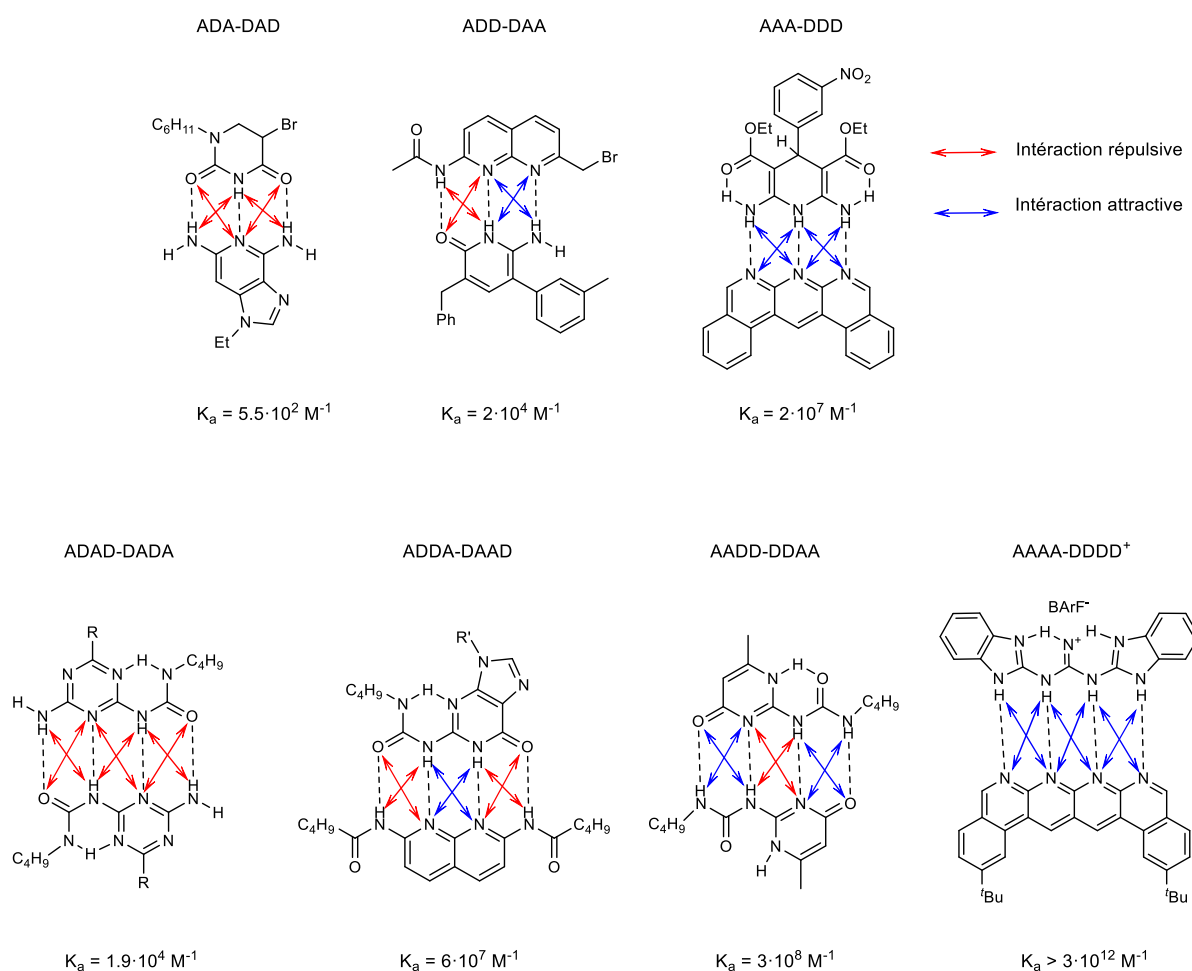


Figure 6 : Interactions électrostatiques secondaires des systèmes à multiples liaisons hydrogènes.^[34,35]

En étudiant les systèmes à liaisons hydrogènes multiples, Schneider a prédit que l'interaction primaire augmentera la stabilité de $-8.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, l'interaction secondaire attractive de $-2.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ et l'interaction secondaire répulsive affaiblira le système de $+2.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Pour ce travail, nous allons nous concentrer sur les systèmes à triples liaisons hydrogènes.

En 1988, un récepteur de barbituriques comprenant deux unités de 2,6-diamidopyridine a été synthétisé par le groupe d'Hamilton et *al.*^[36] Ce récepteur a la spécificité de contenir deux systèmes

DAD complémentaires au système symétrique ADA de l'acide barbiturique, ce qui a permis d'augmenter la sélectivité du récepteur pour cette famille de médicaments (figure 7). La stabilité de l'interaction entre le récepteur et le substrat se traduit par une constante de liaison allant jusqu'à 10^5 M^{-1} .^[37] Le récepteur de Hamilton a des applications étendues dans le domaine des polymères supramoléculaires.

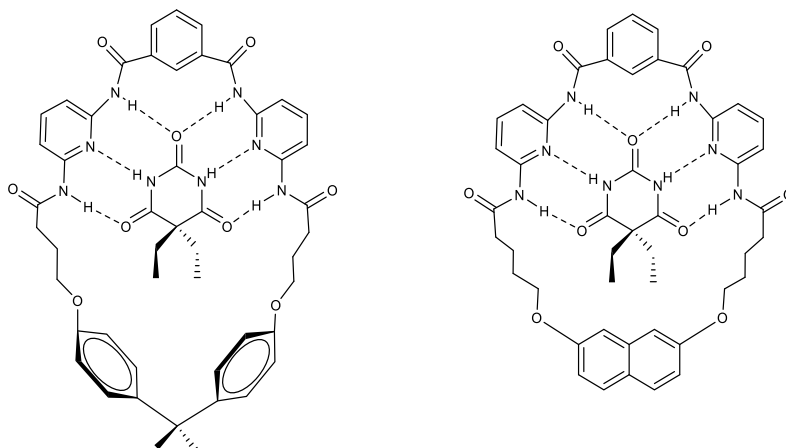


Figure 7 : Liaisons hydrogènes entre l'acide barbiturique et les récepteurs de Hamilton.^[36]

En 2002, il a été prouvé par Meijer et Sijbesma que l'acylation de la diaminopyridine est une méthode très efficace pour renforcer l'interaction dans les complexes de réseaux ADA,^[28] cette méthode augmente la constante d'association d'environ dix fois, de $K_a = 84 \text{ M}^{-1}$ pour le complexe de diaminopyridine avec la *N*-propylthymine, à $K_a = 800 \text{ M}^{-1}$ pour le complexe avec la diacétylamino-pyridine (figure 8).^[38]

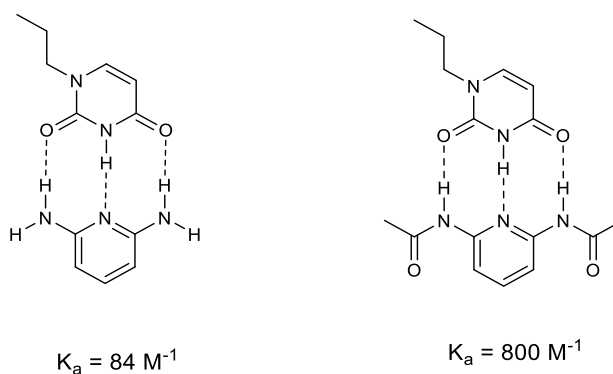


Figure 8 : Variation de la constante d'association entre les deux complexes diaminopyridine-*N*-propylthymine et diacétylamino-pyridine-*N*-propylthymine.^[38]

En 2008, des hétérocycles à cinq ramifications ont été utilisés par le groupe d'Hisamatsu^[39] et le groupe de Wilson,^[40] pour remplacer les anneaux à six chaînons pour la formation de réseaux DDA. Ce remplacement permet d'éviter les influences des interactions de liaisons hydrogènes intramoléculaires sur la formation de composés contenant des réseaux DDA-AAD. Ensuite, le groupe de Wilson a

découvert que la stabilité des composés à liaison hydrogène était modifiée en changeant les substituants dans chaque réseau. La stabilité des composés à liaison hydrogène pouvait atteindre jusqu'à $8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$.^[41] Enfin, les systèmes de liaisons hydrogènes DDD-AAA sont les plus stables, mais leurs structures sont difficiles à synthétiser. En 2009, le complexe le plus stable du modèle AAA-DDD a été préparé et étudié par le groupe de Leigh, en mettant en jeux des diaminopyridines protonées sous forme de réseaux DDD et des anthryridines sous forme de réseaux AAA (figure 9). L'analyse aux rayons X de la structure cristalline du complexe le plus stable avec un contre-anion BPh_4^- montre un réseau planaire de trois liaisons hydrogènes primaires courtes et parallèles, celles-ci sont renforcées, comme le prévoit la théorie, par des interactions électrostatiques entre chaque proton et les atomes accepteurs des liaisons hydrogènes primaires adjacentes ($\text{NH}\cdots\text{N} = 2,78\text{-}3,29 \text{ \AA}$). La constante de stabilité de ce complexe a atteint $3 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$.^[33]

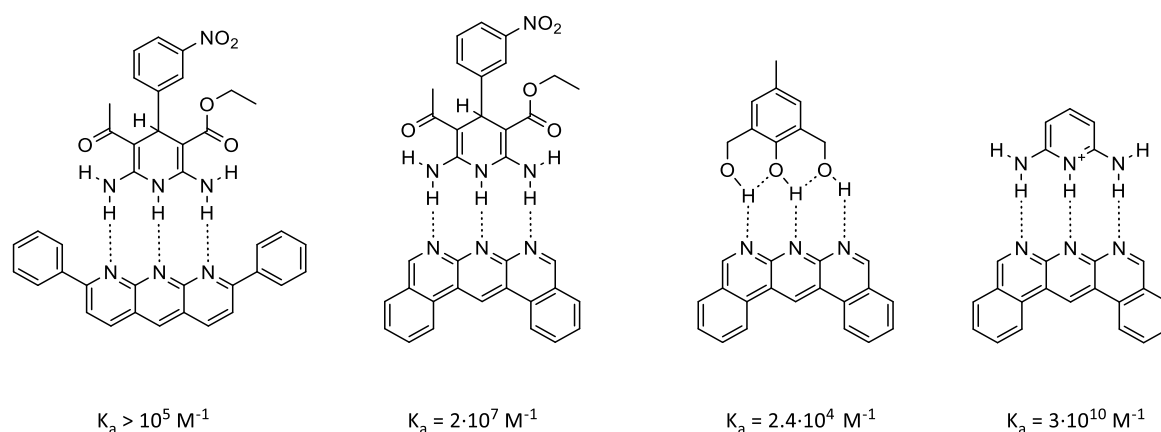


Figure 9 : Exemples de systèmes DDD-AAA et leurs constantes d'association.^[33]

En 2016, une méthode facile et plus flexible pour la synthèse d'un nouveau motif AAA-DDD à triple liaisons hydrogènes a été décrite par le groupe de Severin. Un dérivé d'anthracène pour le réseau DDD et un dérivé d'anthryridines pour le réseau AAA orientés avec précision ont été accessibles en quelques étapes. Ces blocs de construction ont été utilisés pour l'assemblage d'un complexe macrobicyclique avec un total de six interactions AAA-DDD,^[42] La constante de stabilité de ce complexe a atteint $1.08 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$ ce qui témoigne de la grande stabilité du système (figure 10).

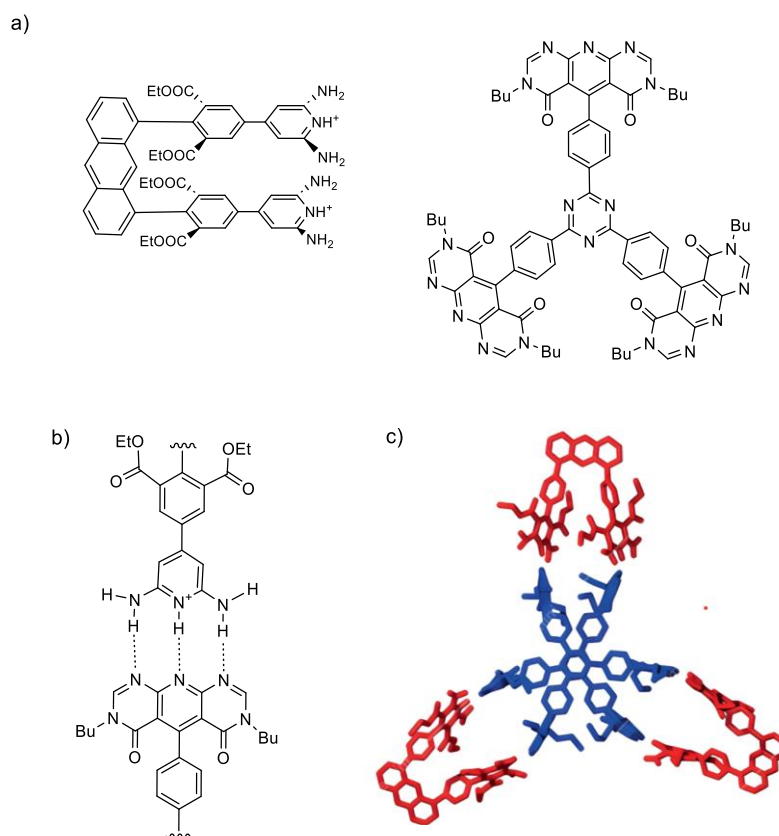


Figure 10 : Complexe macromoléculaire à six interactions AAA-DDD. ^[42]

Depuis le milieu du vingtième siècle, la chimie supramoléculaire des hôtes macrocycliques synthétiques a fait l'objet d'un intérêt considérable dans les domaines de la recherche multidisciplinaire de la chimie et la biomédecine. La chimie hôte-invité fait partie intégrante de la chimie supramoléculaire.^[43] Basée sur la reconnaissance moléculaire, cette science est elle aussi inspirée de nombreux systèmes biologiques, plus précisément les systèmes enzymes-substrats.

1.1.3. Les systèmes hôte–invité

La chimie hôte-invité a d'abord été développée avec des récepteurs organiques comme les éthers couronnes,^[44] les composés macrocycliques^[45] ou les cyclodextrines.^[46] L'encapsulation irréversible dans des assemblages métalliques doit beaucoup aux travaux de Stang,^[47,48] Fujita^[49,50] et Raymond.^[51,52] L'avantage principal de la chimie synthétique hôte-invité est qu'elle permet la construction ciblée de complexes supramoléculaires avec des interactions non-covalentes infiniment variables, arrangées de manière définie sur le plan conformationnel.^[53]

La première formation artificielle d'un complexe hôte-invité a été rapportée par Pedersen en 1967,^[54] où la reconnaissance sélective de cations de métaux alcalins en tant qu'invités a été réalisée grâce à l'utilisation de l'éther-couronne en tant qu'hôte macrocyclique artificiel, découvert aussi par le même

auteur.^[54] Il convient de noter que les éthers couronnes sont en effet les hôtes macrocycliques de première génération utilisés dans la chimie supramoléculaire hôte-invité.^[56] Deux ans plus tard, à la suite des recherches effectuées par Pedersen, Lehn, Sauvage et Dietrich ont publié leurs travaux axés sur l'étude des liaisons non covalentes des.^[55] Le principe de ce système est que l'hôte possède des sites de liaison convergents tandis que l'invité a des sites de liaison divergents complémentaires, semblable à un système de clé et serrure. Les interactions existant dans le système hôte-invité sont importantes pour déterminer la stabilité de l'assemblage. Ces interactions peuvent être des interactions hydrophobes, des liaisons H, des interactions π - π aromatiques et des interactions ion-ion et dipolaire.

En 2000, une modélisation moléculaire a été réalisée par les groupes de Reed et Boyd pour concevoir une bis-porphyrine en forme de mâchoire avec une ouverture de la taille d'un fullerène.^[56] La constante de liaison entre le C₆₀ et la bis-porphyrine à température ambiante a été déterminée par RMN ¹³C et s'élève à $5.2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ (schéma 3). Les fullerènes sont spontanément attirés par les porphyrines et les métalla-porphyrines. Cet élément de reconnaissance supramoléculaire a été découvert pour la première fois dans des cocristaux de C₆₀ et C₇₀ avec des tétraarylporphyrines^[57,58] et des octaéthylmétallaporphyrines.^[59,60] Une caractéristique naturelle de ces structures est l'arrangement en zigzag des porphyrines avec des fullerènes pris en sandwich dans les interstices, mais l'interaction forte et inattendue entre une surface π incurvée et une surface π plate (distance de plan C fullerène-porphyrine $\sim 2.7 \text{ \AA}$) est en grande partie d'origine van der Waals.

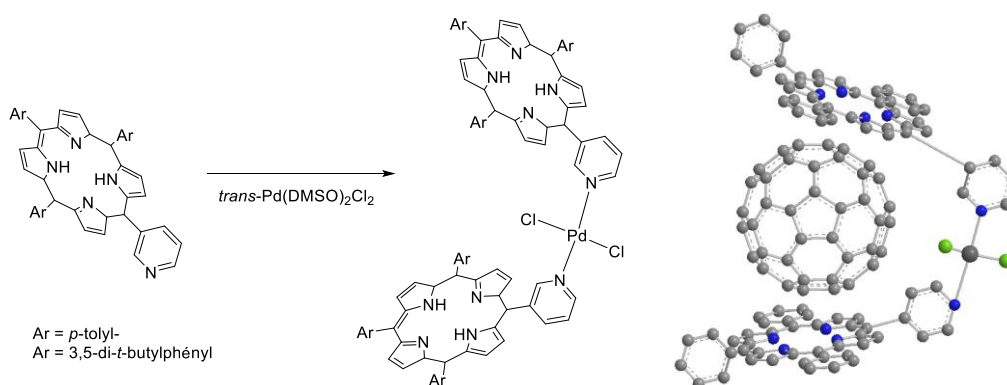


Schéma 3 : Système hôte-invité sous forme de mâchoire.^[56]

Depuis le premier rapport de Pedersen, la chimie hôte-invité est devenue un domaine de recherche important en chimie supramoléculaire, offrant de nombreuses possibilités de conception et de construction d'assemblages intrigants pour diverses applications, en particulier dans les domaines de la chimie analytique, des capteurs, des nanotechnologies et la biomédecine.^[61,62]

Les stratégies de délivrance de médicaments sont des technologies d'ingénierie qui permettent la libération contrôlée de médicaments dans des cellules ciblées.^[63] Durant des années, les systèmes

hôtes-invités sont devenus une méthode très populaire de largage de médicaments et sont censés améliorer l'efficacité et la biocompatibilité.^[64] Des chercheurs ont même encapsulé le cisplatine afin de réduire les effets secondaires importants du médicament (schéma 4).^[65]

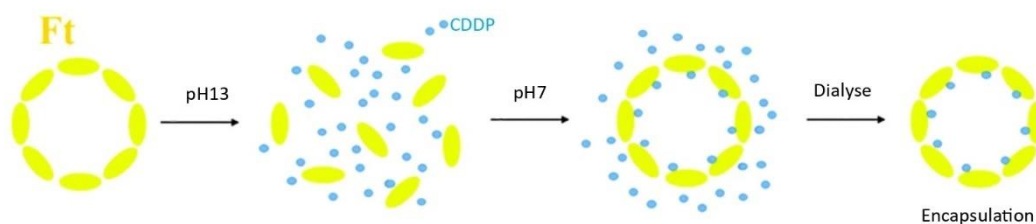


Schéma 4 : Processus de l'encapsulation du cis-diamminodichloroplatine(II) (CDDP en bleu) dans l'hôte nanocage de ferritine (Ft en jaune).^[65]

L'hôte, généralement un composé aromatique planaire, est maintenu par empilement π sur le ligand espaceur. Une série de ces complexes a été testé pour leurs propriétés médicinales et des résultats intéressants ont été obtenus, comparables à ceux du cisplatine.^[66] Pour les petites molécules aromatiques qui doivent être encapsulées, le concept hôte-invité fonctionne très bien, permettant à la molécule invitée d'entrer et de sortir de la cavité sans perturber la molécule hôte, mais dans le cas de molécules aromatiques très ramifiées qui peuvent entrer dans la cavité, le mouvement d'entrée et de sortie de la cage est limité car le portail de passage n'est pas assez large (schéma 5).^[67] Dans ce cas, on forme des systèmes carceplex, dans lesquels la molécule invitée est piégée de façon permanente lorsque l'hôte est assemblé autour d'elle.

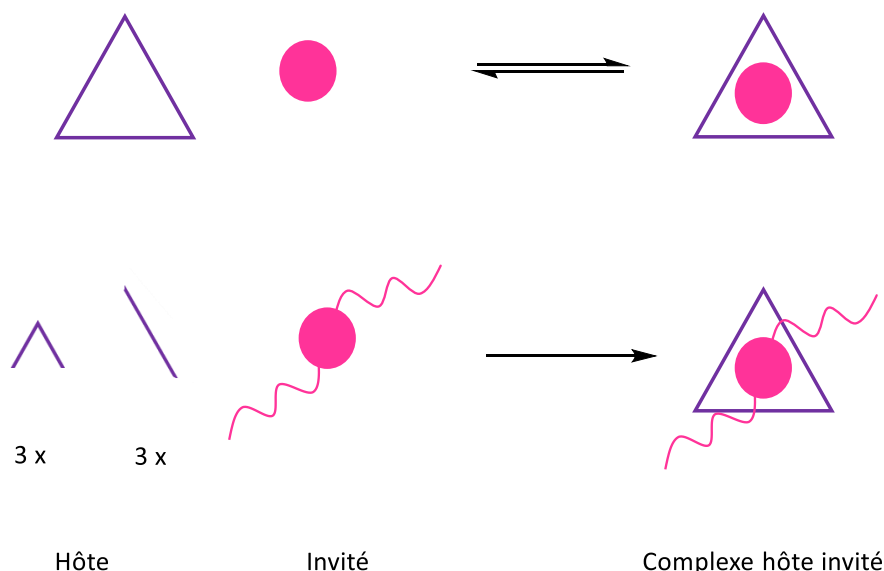


Schéma 5 : Synthèse des complexes hôtes-invités réversibles et irréversibles.

La force qui dirige l'incarcération de l'hôte dans la cavité de l'invité est principalement l'interaction entre l'invité et l'intérieur de la molécule hôte.^[68] Si la taille du portail est petite, la molécule invitée

ne peut être libérée que par la rupture des liaisons de l'hôte. Il est également possible de l'emprisonner si celle-ci est suffisamment grande pour accueillir plusieurs invités.^[69,70] Le système hôte invité démontre aussi son efficacité dans le transport et la libération de molécules actives aux potentiels médicamenteux, qui ne sont pas solubles dans l'eau, à l'intérieur de la cavité hydrophobe d'une cage dont l'extérieur est hydrophile, et de libérer la molécule active dans la cellule ciblée hydrophile. Ce système est appelé "cheval de Troie". La délivrance de médicaments par le concept du cheval de Troie peut être avantageuse par rapport aux autres modes utilisés, quelques-uns de ces avantages étant une concentration locale plus élevée du médicament et une amélioration de l'efficacité thérapeutique.^[71] Parmi les différents types de chevaux de Troie publiés, il a été constaté que ce système adoptait différentes formes telles que les liposomes, les virus modifiés,^[72] les nanotubes^[73] et des assemblages supramoléculaires.^[74]

1.1.4. Auto-assemblages mélamine·acide cyanurique/acide barbiturique

Le système auto-assemblé mélamine·acide cyanurique (M·CA) est obtenu par la réaction entre la mélamine et l'acide cyanurique avec des réseaux de liaisons hydrogènes complémentaires, respectivement DAD-ADA.^[75] Ces deux réactifs sont mélangés dans un rapport 1:1, ce qui conduit à un complexe stable et insoluble. Trois types d'agrégats sont contenus dans ce réseau : des rosettes cycliques,^[76] des rubans linéaires,^[77] et des rubans ondulés (figure 11).^[78]

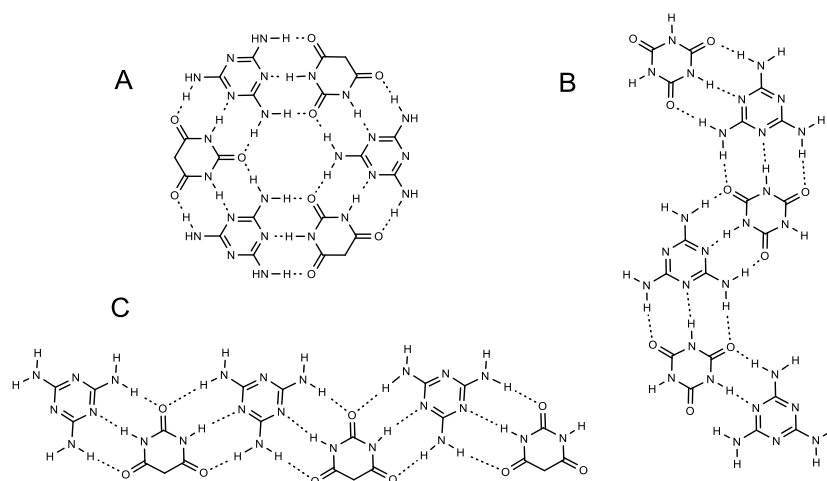


Figure 11 : Agrégat cyclique type rosette (A), agrégat en ruban ondulé (B), et ruban linéaire (C).

L'une des rosettes les plus connues est celle qui a été formée entre la mélamine *N,N'*-bis(4-*tert*-butylphényl) (ME) et le barbital (BA1), synthétisée par le groupe de Whitesides en 1994 (schéma 6).^[79] Un équivalent de ME est mélangé à un équivalent de BA dans du chloroforme pour former la rosette (ME)₃·(BA)₃. Dans ce système, les concentrations des deux réactifs sont supérieures

à 4 mM car au-dessous de cette concentration, un désassemblage de la rosette $(ME)_3 \cdot (BA1)_3$ est observé. Une observation similaire a été faite pour un autre trimère à liaisons hydrogènes synthétisé par le groupe de Zimmerman en 1992.^[80]

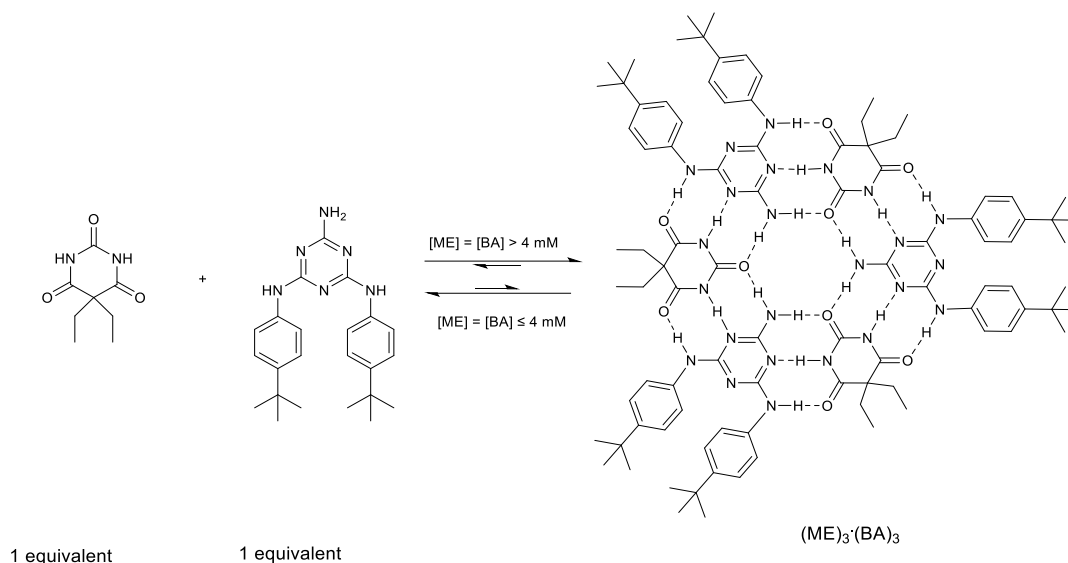


Schéma 6 : Autoassemblage de la rosette $(ME)_3 \cdot (BA1)_3$.^[78]

En 2001, le groupe de Timmerman a présenté un modèle théorique pour l'autoassemblage des dérivés de la mélamine et de l'acide cyanurique/barbiturique en rosettes et en rubans.^[80] Toutes les structures stéréo-isomériques possibles des rubans ont été prises en compte pour les calculs. Leurs études ont montré que l'énergie interne de la structure en rosette était affectée de manière sensible par des changements de paramètres, ce qui avait un impact sur le rapport ruban/rosette. Après l'étude de ces calculs, le concept d'encombrement stérique périphérique a été remis en question et il a été suggéré que le rapport de concentration était l'élément clé.^[82] Les structures en ruban ont une forme et une taille indéfinies et une solubilité limitée, toutefois, ces inconvénients n'existent pas pour les motifs en rosette. C'est pour cette raison que les rosettes ont été plus attrayantes que les structures en ruban pour la plupart des recherches.^[29] Les motifs hétérocycliques M et CA/BA formant la rosette sont maintenus ensemble par 18 liaisons hydrogènes à travers des réseaux centrosymétriques complémentaires. Les rosettes M-CA/BA ont été largement étudiées par les groupes de Whitesides,^[83] Timmerman^[29] et Yagai.^[84]

Le groupe de Whitesides a utilisé une série de méthodes analytiques pour confirmer la structure de la rosette. La RMN 1H est la méthode la plus directe car des signaux de liaisons hydrogènes peuvent être observés dans le spectre. L'osmométrie à pression de vapeur (VPO) peut être utilisée pour prédire le poids moléculaire moyen des rosettes.^[85] Une autre méthode pour déterminer le poids moléculaire des rosettes est la chromatographie par perméation de gel (GPC). Mais cette méthode n'a pas permis de déterminer le poids moléculaire de la rosette spécifique $(ME)_3 \cdot (BA)_3$, en raison de sa bonne stabilité

thermodynamique.^[79] Des cristaux de rosette $(ME)_3 \cdot (BA)_3$ ont été obtenus par évaporation lente d'une solution contenant ME/BA (1:1) dans de l'alcool isopropylique/toluène (1:1), et la première structure aux rayons X a ainsi été déterminée (Figure 12).^[79]

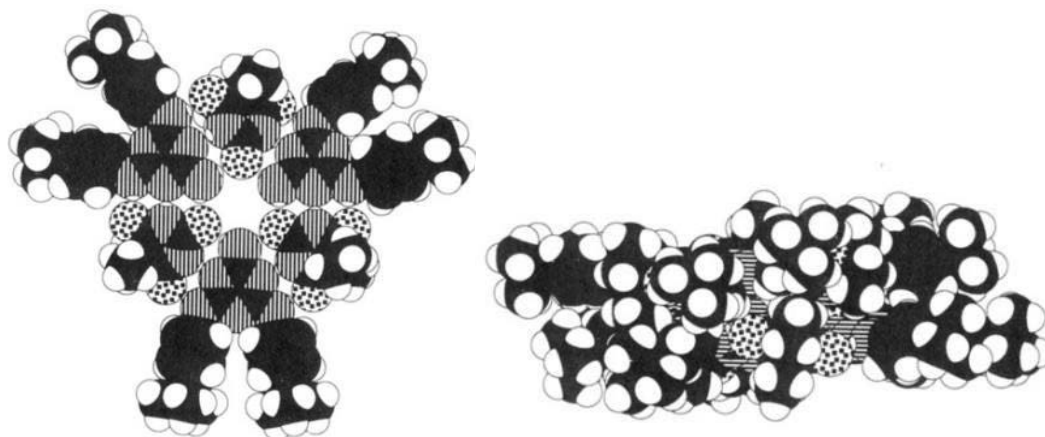


Figure 12 : Structure cristalline par rayons X de la rosette $(ME)_3 \cdot (BA)_3$.^[79]

En 2007, un modèle de rosette a été synthétisé et étudié par Plater, Sinclair et Aiken.^[86] Le réactif 2-amino-4-(4-*tert*-butylphénylamino)-6-{4-[(4-pyridyl)éthynyl]phénylamino}-1,3,5-triazine (ME-Py) a été synthétisé et mélangé avec de l'acide dibutylbarbiturique (BA-dbu) dans du $CDCl_3$ pour étudier la formation de rosettes potentielles. Ensuite, la formation d'un agrégat en rosette à deux étages a été étudiée par complexation des groupes pyridyles à un dimère de porphyrine contenant du zinc. Un mélange 1:1 de ME-Py et BA-dbu a été dissous dans du $CDCl_3$ en chauffant pour donner une solution jaune claire. Les protons imides de l'acide barbiturique se sont déblindés de 9.0 ppm à 13.7 ppm et les protons NH de la mélamine se sont déblindés de 7.3 ppm à 9.4 ppm et de 4.9 ppm à 7.1 ppm.^[87] Ces déplacements chimiques sont tous caractéristiques de la formation de la rosette, sans qu'il soit possible de détecter séparément les deux isomères possibles (Schéma 7).

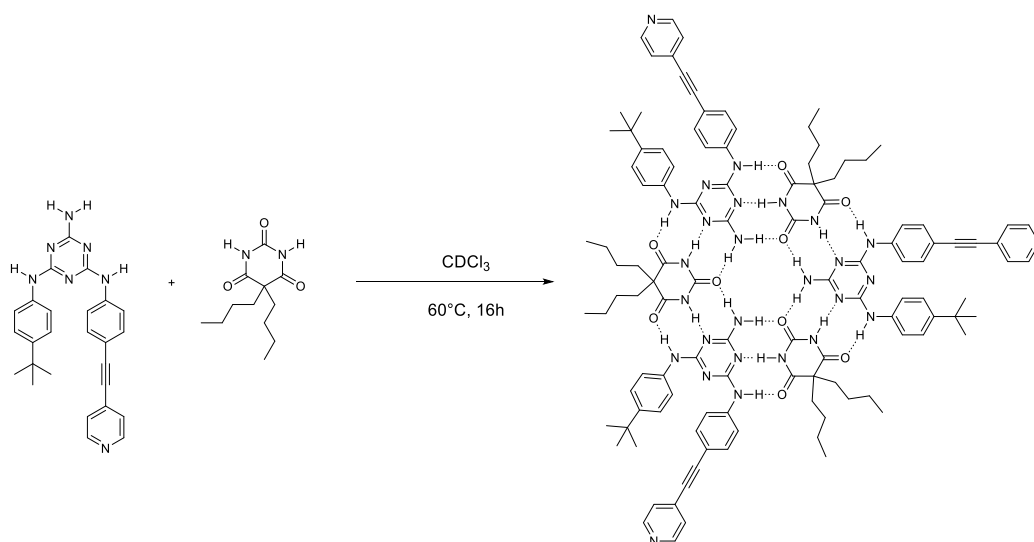


Schéma 7 : Synthèse de la rosette $(ME-Py)_3 \cdot (Ba-dbu)_3$.^[86]

Le dimère de porphyrine a ensuite été ajouté en excès à la solution de la rosette dans du CDCl_3 , dans un rapport de 3:2 pour permettre la complexation de tous les sites des atomes de Zn et d'azote. L'agrégat moléculaire proposé et constitué de deux rosettes empilées par trois dimères de porphyrine est présenté à la figure 13. Cette structure correspond aux données RMN observées. Elle comporte 15 composants maintenus ensemble par 36 liaisons hydrogènes et 6 liaisons de coordination. La rotation des rosettes dans des directions opposées leur permettrait de rapprocher l'une de l'autre en réduisant l'espace de la cavité et en optimisant la distance de Van der Waals entre elles.

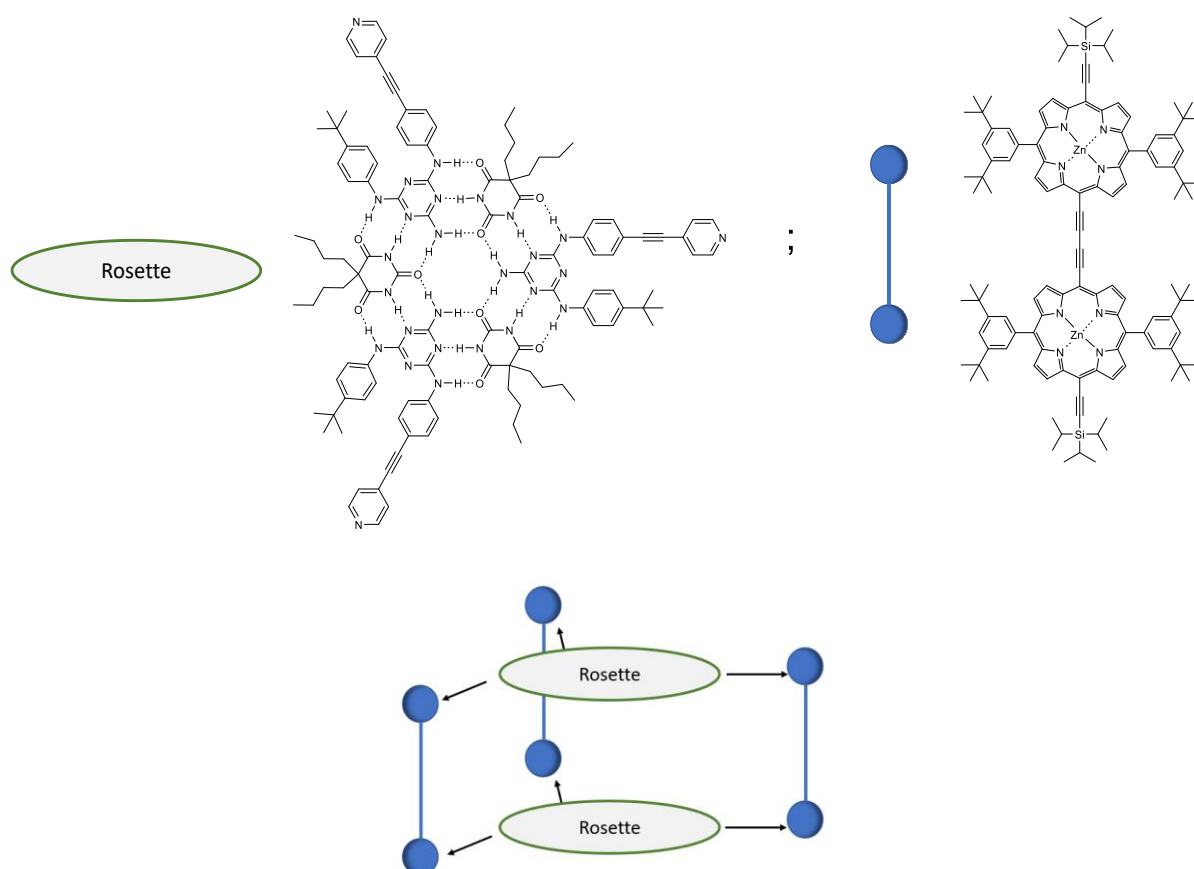


Figure 13 : Agrégat proposé de la rosette $(\text{ME-Py})_3(\text{BA-dbu})_3$ et de porphyrine de zinc.

Durant les vingt dernières années, plusieurs modèles de rosettes ont été synthétisés et caractérisés,^[88] tous témoignent de la faisabilité et la stabilité non seulement des rosettes $(\text{M})_3(\text{CA/BA})_3$ mais aussi leurs combinaisons avec des coordinations métalliques. Plusieurs rosettes $(\text{M})_3(\text{CA/BA})_3$, constituées de systèmes π -conjugués, ont montré des propriétés de réponse à des stimuli externes (comme le pH ou la lumière).^[89,90] Cette capacité de réponse est attribuée à la nature dynamique de leur structure supramoléculaire : les motifs moléculaires liés par des liaisons hydrogènes peuvent se réorganiser en

fonction des conditions externes, ce qui entraîne des modifications de leur architecture globale et donc de leurs propriétés fonctionnelles.^[91]

Récemment en 2020, un autoassemblage supramoléculaire de mélamine (M) et d'acide barbiturique (BA) a été synthétisé par le groupe de Skorb dans le but d'étudier la capacité de la rosette correspondante à piéger les radicaux organiques. L'assemblage 1:1 de M et de BA a été préparé par une synthèse simultanée en une seule étape (Schéma 8).^[92]

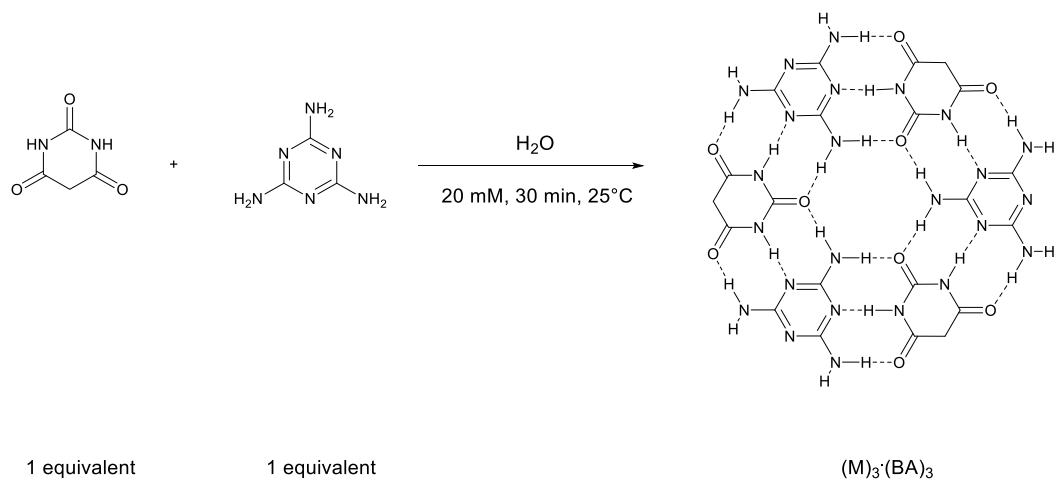


Schéma 8 : Synthèse de la rosette $(M)_3 \cdot (BA)_3$.

Contrairement aux matériaux de départ, la rosette $(M)_3 \cdot (BA)_3$ présente une luminescence, ce qui indique l'émergence d'une nouvelle structure. Ainsi, le complexe acide barbiturique-mélamine est extrêmement stable dans une large gamme de pH et les données de l'analyse par diffraction des rayons X (XRD) ont montré une cristallinité élevée, de l'ordre de 88 à 90 %.^[93] Les cristaux ont une morphologie très spécifique. L'assemblage forme des agrégats en forme d'étoile à 8 branches qui sont polycristallins (figure 14).^[94]

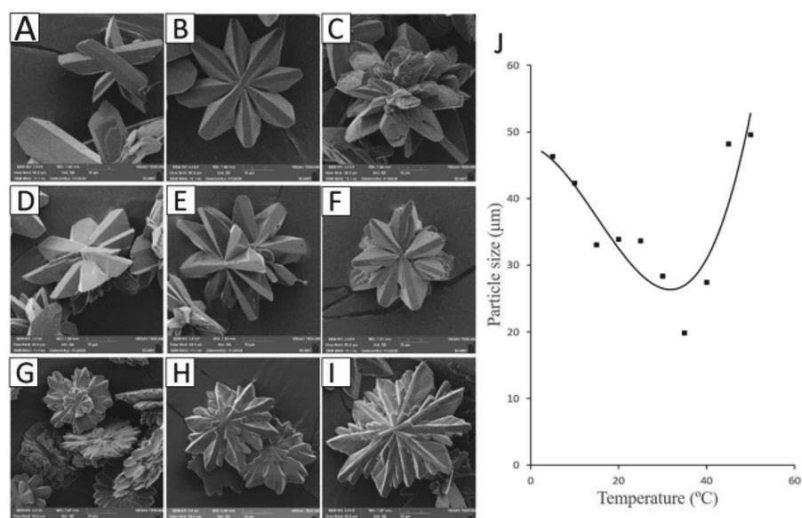


Figure 14 : Effet de la température de formation sur la forme cristalline de la rosette (A –5 °C, B –10 °C, I – 45 °C).^[94]

Les énergies libres de Gibbs ont aussi été calculées pour toutes les liaisons possibles entre les deux réactifs BA et M et toutes les géométries optimisées montrent la formation d'un autoassemblage 2D planaire. La variation de l'énergie libre de Gibbs au cours de la formation de la rosette $(M)_3 \cdot (BA)_3$ par rapport aux réactifs initiaux a été schématisée (figure 15).^[93] Il est évident que la configuration la plus stable est celle en forme de rosette $(M)_3 \cdot (BA)_3$.

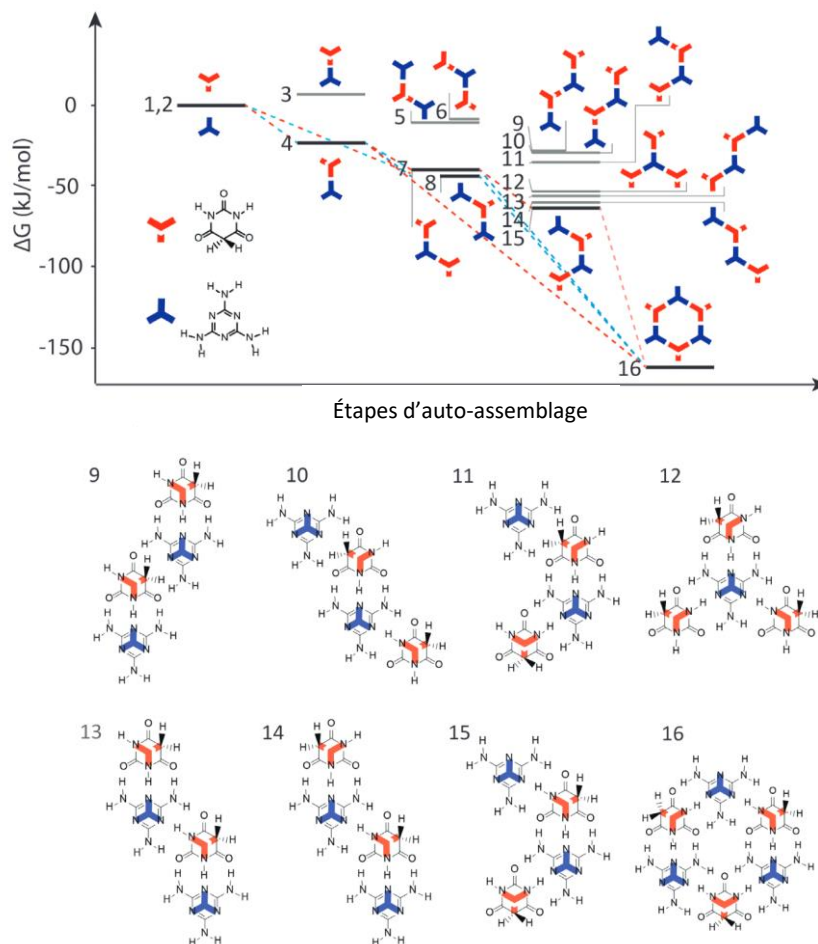


Figure 15 : Variation de l'énergie libre de Gibbs lors de la formation de la rosette $(M)_3 \cdot (BA)_3$ par rapport aux réactifs.^[93]

Des propriétés optiques de la rosette ont aussi été étudiées par le même groupe, telles que l'anisotropie et la biréfringence. Un comportement luminescent surprenant et des signaux singulets visibles en analyse par résonance paramagnétique électronique (RPE) avec $g \approx 2.003 \pm 0.002$ ont été rapportés dans cette étude. L'apparition de l'activité RPE a été associée à l'accommodation des radicaux dans la structure en couches des rosettes autoassemblées précisément dans l'espace inter-couches ou dans les interstices de la structure sans échange direct d'électrons avec la rosette elle-même.

En 2018, notre groupe s'est également penché sur de tels systèmes supramoléculaires. Des assemblages de type rosette mêlant des interactions covalentes, de coordination, de liaisons hydrogènes et ioniques ont été synthétisés et caractérisés.^[95] La combinaison de la *N,N'*-bis(4-*tert*-butylphényl)mélamine (ME) avec 5-butyl-5-(pyridine-4-ylméthyl)pyrimidine-2,4,6-trione (BApy) a formé exclusivement une structure de type rosette (ME)₃·(BApy)₃ (Schéma 9).

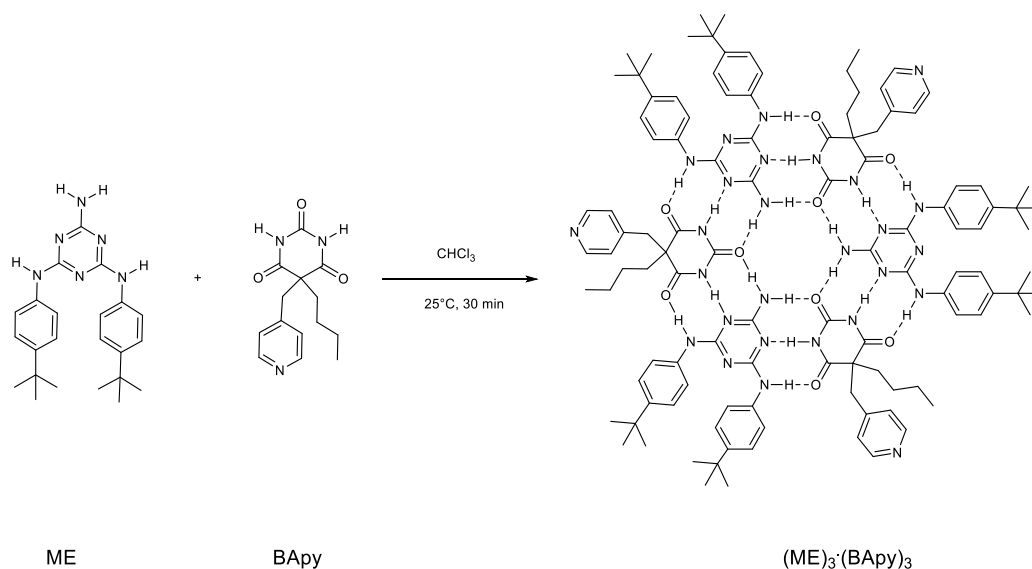


Schéma 9 : Synthèse de la rosette (M)₃·(BApy)₃.^[96]

La spectroscopie de diffusion ordonnée (DOSY) confirme également la formation de la rosette dans le CDCl₃. Le coefficient de diffusion (*D*) de l'assemblage en rosette (ME)₃·(BA)₃ est de $3,6 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, tandis que BA et ME possèdent des valeurs de *D* de $9,5$ et $8,3 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, respectivement.^[95] Après la formation de la rosette, les fonctions pyridyles ont été utilisées pour coordonner des centres métalliques, Ru, Rh et Ir. La coordination des centres métalliques à l'unité BApy peut également être effectuée avant la formation de la rosette (schéma 10).

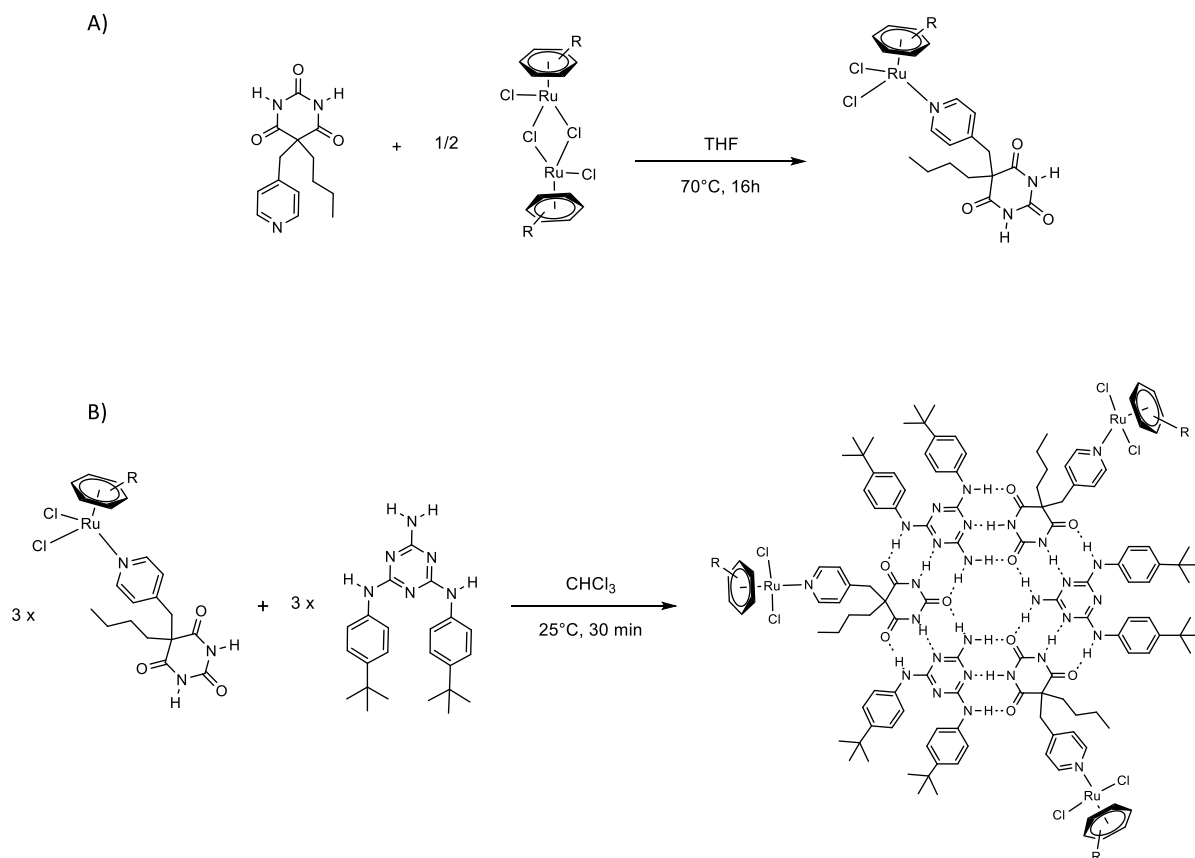


Schéma 10 : Coordination du centre métallique à BApy puis synthèse de la rosette $(\text{ME})_3 \cdot (\text{BApyRu})_3$.

Toutes les rosettes contenant des métaux neutres présentent des valeurs D légèrement inférieures à celles de $(\text{ME})_3 \cdot (\text{BA})_3$ (allant de 3.2 à $3.5 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) ce qui confirme la présence de la structure en rosette dans le CDCl_3 .^[97] Dans la même perspective, des dérivés de mélamine (MEpy) et d'acide barbiturique (BApy) fonctionnalisés par un groupe pyridyle ont été conçus pour générer des structures rosettes avec des sites de coordination multiple. L'introduction d'un groupe pyridyle sur les deux composants (MEpy) et (BApy) a permis la coordination de différents métaux à la périphérie de la structure en rosette $(\text{MEpy})_3 \cdot (\text{BApy})_3$ (figure 16).^[98]

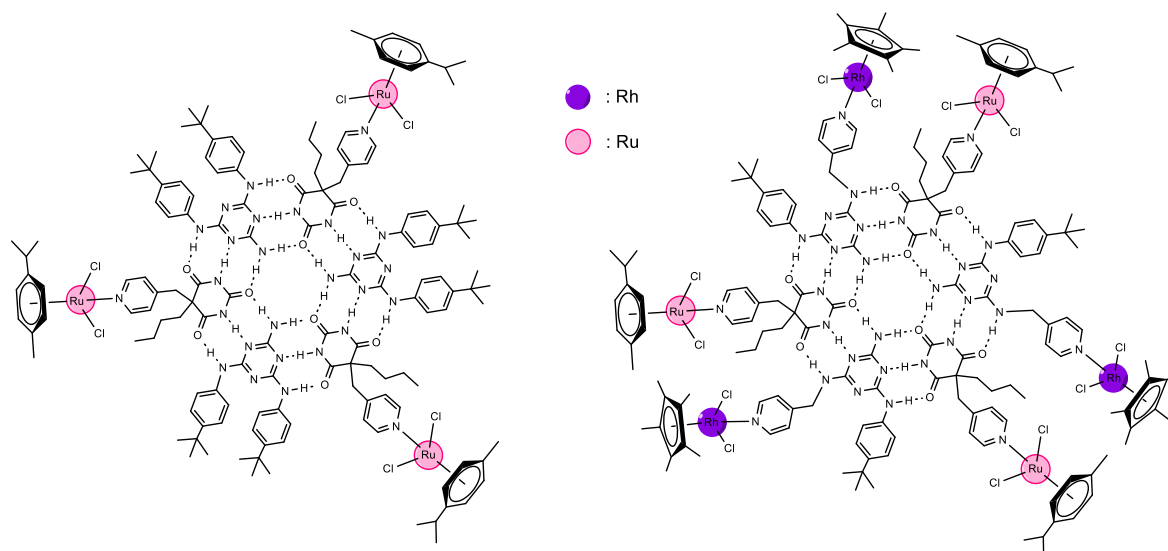


Figure 16 : Structure de l'assemblage organométallique $(ME)_3 \cdot (BApyRu)_3$ et $(MEpyRh)_3 \cdot (BApyRu)_3$.^[98]

Bien que la nature soit limitée à l'utilisation d'ions métalliques biodisponibles, de nombreux métaux de transition plus rares ont suscité de nouvelles réponses biologiques lorsqu'ils ont interagi avec des biomolécules et c'est pour cette raison que les complexes organométalliques présentent un grand intérêt pour les applications médicales et biologiques.^[99]

1.1.5. Empilement $\pi - \pi$

Les interactions d'empilement π des noyaux aromatiques sont des interactions intermoléculaires faibles (0 à 50 $\text{KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$). Elles sont les plus exploitées après les liaisons hydrogènes en chimie supramoléculaire,^[100] la science des matériaux,^[101] les capteurs chimiques,^[102] et la biologie moléculaire.^[103] Ces liaisons peuvent contribuer à l'autoassemblage ou aux processus de reconnaissance moléculaire lorsque de grandes structures sont formées à partir de blocs de construction comportant des motifs aromatiques.^[104,105] Les interactions π jouent un rôle important dans les liaisons et les conformations de molécules de différentes tailles,^[106,107] allant du benzène,^[108] jusqu'aux grands systèmes biologiques tel que les protéines et les acides nucléiques,^[109] et contrôlent également l'intercalation de certains médicaments dans l'ADN.^[110]

Les études menées par Hunters et Sanders^[107] au début du XX^e siècle ainsi que les travaux de Woodward^[111] ont beaucoup contribué à la compréhension des préférences géométriques et de la grandeur relative des empilements de noyaux aromatiques. Les géométries les plus communément observées sont les empilements face à face type « sandwich », empilement en T « T-shaped » et l'empilement face à face décalé « parallel displaced » (Figure 17).^[112]

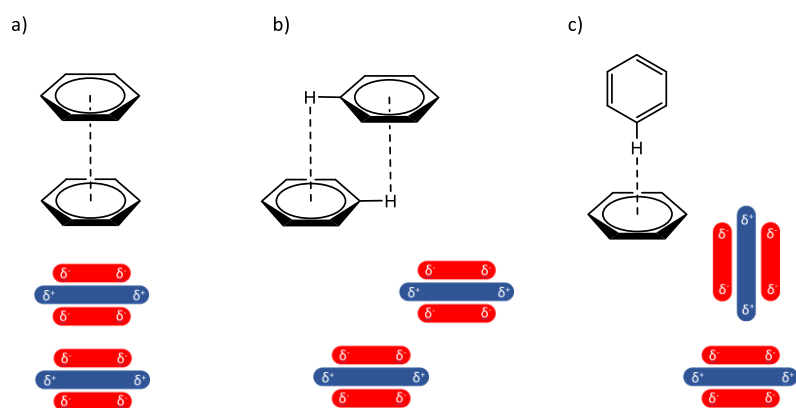


Figure 17 : Les différents modes d'empilement π du noyau aromatique C_6H_6 : a) empilement face à face, b) l'empilement face à face décalé, c) empilement en T.^[112]

Le benzène étant l'archétype des systèmes π -empilés, Les travaux expérimentaux et théoriques combinés à ce jour suggèrent que les configurations les plus favorables sont les géométries perpendiculaires en forme de T et les géométries face à face décalées, la configuration sandwich ayant une énergie un peu plus élevée.^[107] La distance centroïde à centroïde entre les anneaux aromatiques dans les systèmes π -empilés est d'environ 3.5 Å, similaire à celle observée dans un cristal de benzène.^[113] En outre, il a été constaté que les effets de solvation,^[114] l'orientation des noyaux empilés,^[115] et les interactions directes entre les substituants des noyaux aromatiques^[116] jouent un rôle important dans les interactions d'empilement, il est donc important de tenir compte de ces facteurs dans la compréhension de ces interactions π .

L'empilement π en rosettes est un autre type d'interaction π qui se produit entre plusieurs anneaux aromatiques dans un arrangement cyclique. Les noyaux aromatiques empilables peuvent être greffés sur la périphérie de l'assemblage rosette ou faire partie intégrante du corps de la macromolécule (figure 18).

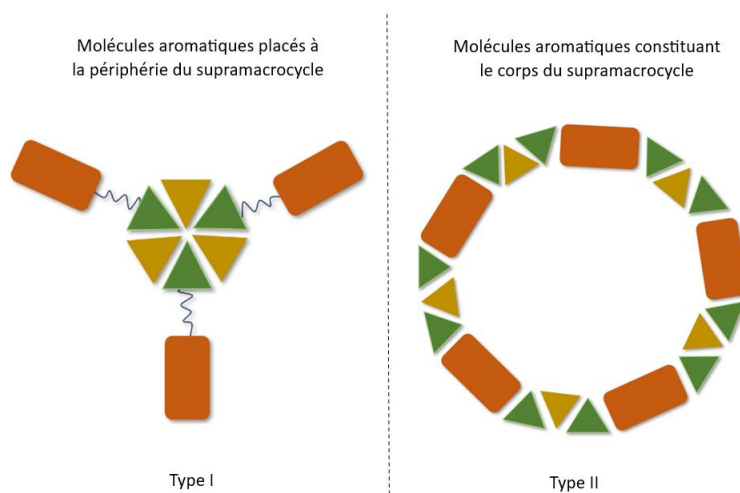


Figure 18 : Configurations d'empilement π en rosettes : molécules aromatiques placées à la périphérie (Type I) et constituant le corps (Type II) du supramacrocycle.

Ce type d'empilement peut aboutir à une structure monodimensionnelle ou tridimensionnelle avec de multiples interactions π . Parmi les nanostructures monodimensionnelles figurent les architectures cylindriques générées par l'empilement de rosettes supramoléculaires.^[83,29] De nombreux exemples de rosettes de différentes tailles, y compris trimériques,^[80,116] tétramériques,^[117,118] pentamériques,^[119,120] et hexamériques^[121,122] ont été présentés dans la littérature, dont quelques-uns ont démontré des empilements type nanotube ou nanofibres (figure 19).^[123]

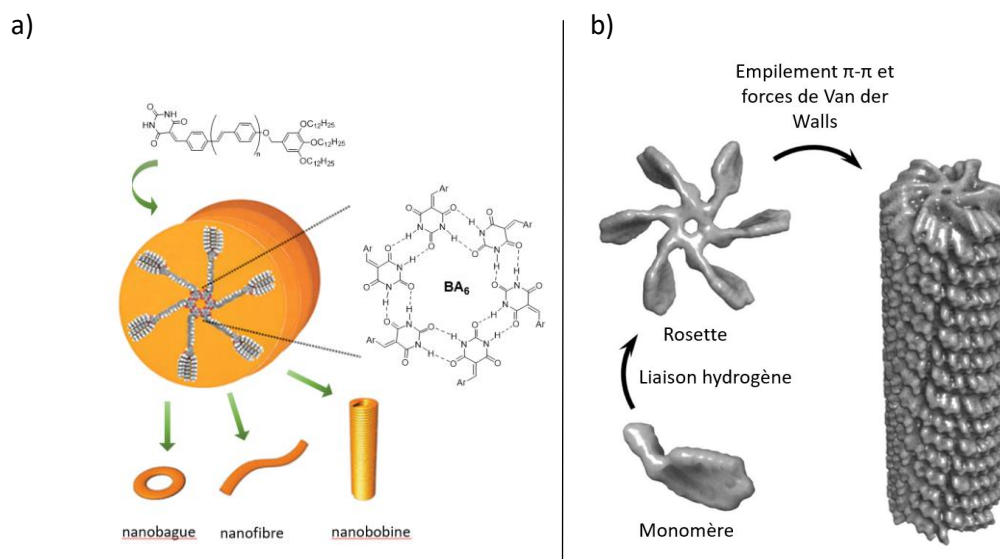


Figure 19 : Représentation schématique de la super-macrocyclisation dirigée par des liaisons hydrogènes en nanobagues, nanofibres et nanobobines (a),^[124] et de l'empilement supramoléculaire en agrégats monodimensionnels nanotubes (b).^[123]

Evidemment, les liaisons hydrogènes sont cruciales pour la formation des rosettes, mais l'empilement π peut être exploité pour ajouter des fonctionnalités à ces systèmes supramoléculaires.^[125] En 2005, le groupe de Kitamura a décrit des motifs auto-assemblés particulièrement attrayants sous forme d'agrégat colonnaire à partir de motif rosette par le biais d'interactions d'empilement π aromatiques (schéma 11).^[95] Ces agrégats présentent un intérêt pour la fabrication de nanomatériaux unidimensionnels capables de faciliter le transport de molécules ou d'ions le long de leurs structures.^[126,127] et des nanomatériaux optoélectroniques.^[128] L'agrégat colonnaire de la rosette **1** dans le cyclohexane peut être dissocié puis reformé grâce à une isomérisation trans-cis provoquée par l'irradiation UV du groupe azobenzène (schéma 11).^[95]

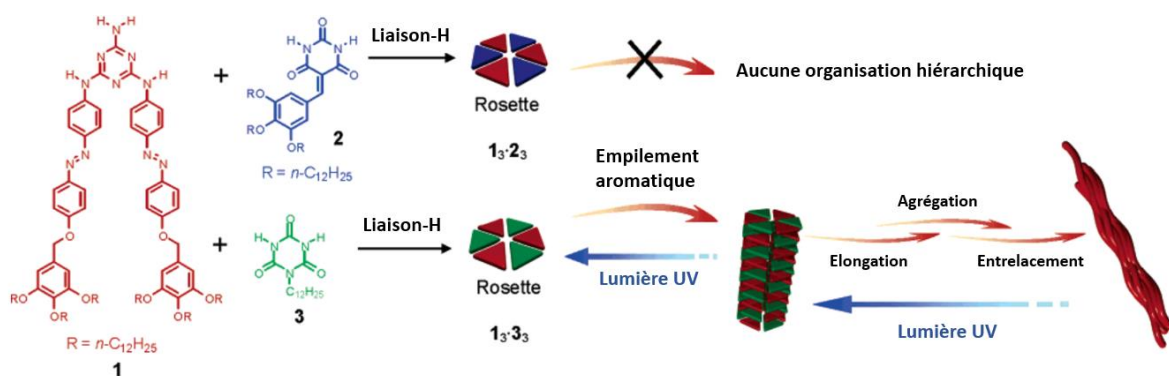


Schéma 11 : formation de l'agrégat colonnaire à partir de la rosette 1.^[95]

En outre, un assemblage de rosettes induit par la chaleur a été étudié par le groupe de Yagai en 2012 (Figure 20). L'acide pérylène-3,4,9,10-tétracarboxylique bisimide a été ajouté à la partie acide cyanurique pour former la rosette discotique 4, et l'auto-assemblage de ces rosettes était principalement induit par des interactions d'empilement π .^[129] Le groupe de Yagai a reporté que la transformation d'organisation colonnaires de la rosette en assemblages lamellaires s'était produite en augmentant la température.

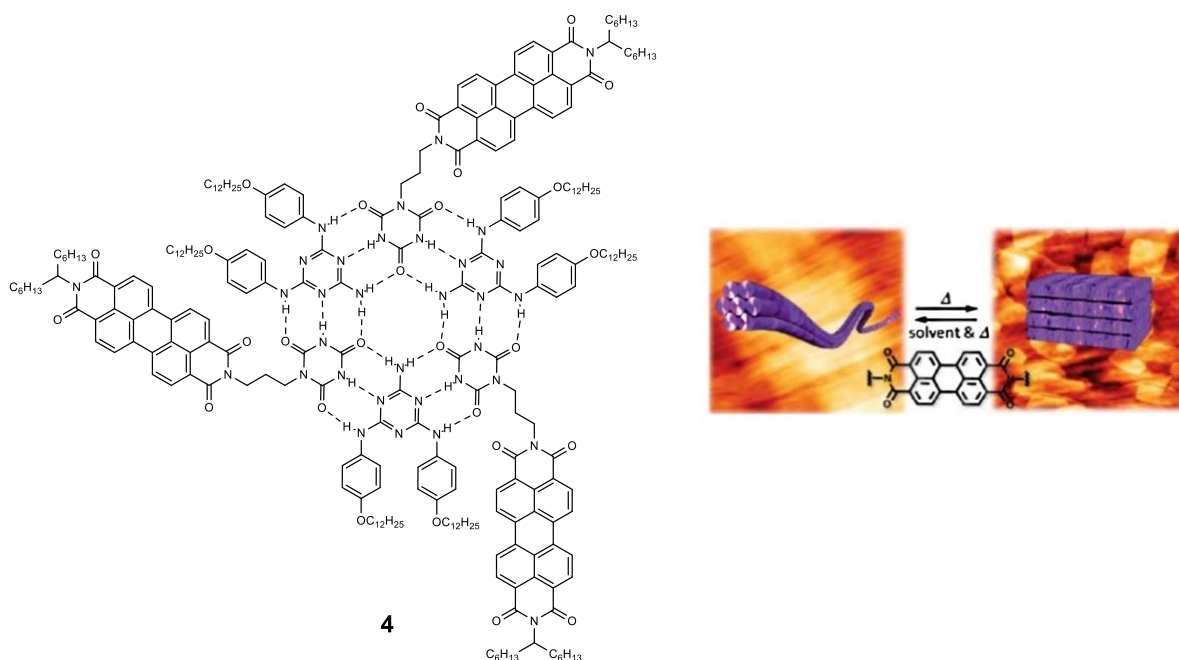


Figure 20 : Agrégats de rosettes thermoactives 4.^[129]

Ces auto-assemblages sensibles aux stimuli mentionnés précédemment peuvent être utilisés pour la conception d'une variété de nanomatériaux intelligents. La rosette 5 a été formée par une collaboration entre Yagai et Ajayaghosh en 2008 (Schéma 12).^[90] Une auto-organisation dans un solvant aliphatique entre le dérivé de mélamine avec le substituant oligo(*p*-phényléthynylène) (OPE)

et le cyanurate a produit la rosette souhaitée et des nanoobjets toroïdaux ont été détectés par microscopie à force atomique (AFM). Ce système de rosette pourrait potentiellement être utilisé pour la conception de nanodispositifs artificiels de captage de lumière.

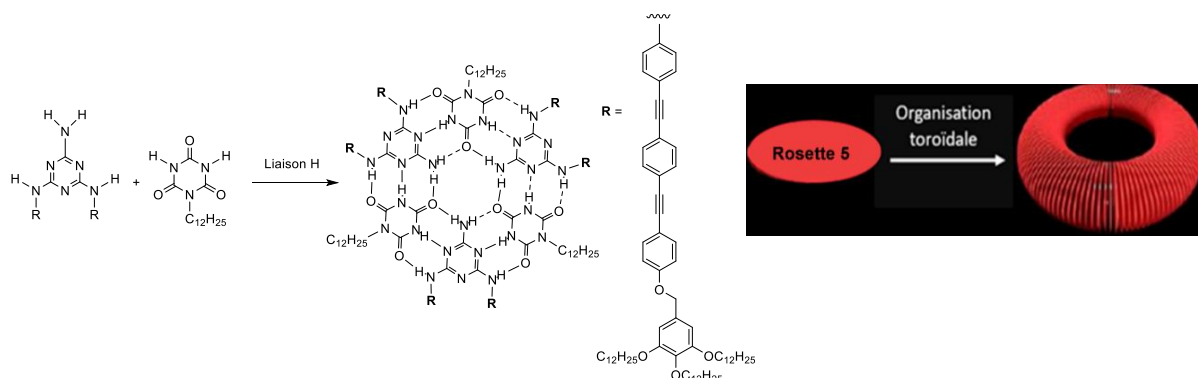


Schéma 12 : Formation de la rosette 5 en nanostructure toroïdale.^[90]

En se penchant sur la capacité d'empilement π des noyaux aromatiques, la synthèse de tels systèmes novateurs pourrait conduire à des matériaux souples et intelligents avec une capacité de transport de masse commutable à volonté.^[130] Les assemblages de rosettes présentent une sensibilité intéressante, exploitable et amplifiable aux stimuli tels que les modifications induites par le pH, les ions et la lumière.^[125] En appliquant des stimuli externes, nous pouvons obtenir des changements dans la forme, les dimensions, la taille et les propriétés des assemblages de manière beaucoup plus contrôlée, ce qui représente des caractéristiques très recherchées pour le développement de matériaux "intelligents".

1.2. Assemblages métalliques arène-ruthénium

1.2.3. Applications biologiques

Un exemple bien connu des applications biologiques de molécules inorganiques en biomédecine est celui du cisplatine, qui contient du Pt, rare dans la nature, mais très efficace dans ce contexte en tant que médicament anticancéreux sous la forme de $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ et de complexes analogues de Pt(II).^[131] Cet exemple et d'autres ont suscité un vif intérêt pour la découverte de nouveaux médicaments métalla-anticancéreux. Parmi les métaux prometteurs, le Ru a attiré l'attention de plusieurs groupes de recherche dans le monde entier, car les complexes de ce métal d^7 présentent une cinétique d'échange de ligands similaire à celle des complexes de Pt.^[132] Le ruthénium est considéré comme une alternative prometteuse au platine, car il présente de nombreux avantages par rapport à ce dernier. En effet, le Ru possède plus de sites de coordination, peut subir plus de changements d'état d'oxydation, est moins toxique que le Pt et est capable d'imiter le Fe en se liant aux biomolécules.^[133]

Toutes ces propriétés ont conduit de nombreux chercheurs à penser que l'avenir des médicaments anticancéreux pourrait être un médicament à base de Ru qui présenterait une activité anticancéreuse similaire, voire supérieure, à celle du cisplatine et qui pourrait traiter un plus large éventail de tumeurs avec des effets secondaires moindres.^[134]

L'idée d'utiliser les complexes de Ru comme agents anticancéreux potentiels a été adoptée par Clarke en 1980, après que Durig et *al.* eurent signalé en 1976, la capacité du *fac*-Ru(NH₃)₃Cl₃ à induire une croissance filamenteuse des bactéries *E. Coli* d'une manière comparable au cisplatine.^[135] À la suite de cette découverte, les propriétés anticancéreuses des composés *fac*-Ru(NH₃)₃Cl₃ et *cis*-Ru(NH₃)₄Cl₂ ont été testés par Clarke et *al.* (figure 21). Malgré leur bonne activité antitumorale, la faible solubilité des deux composés les a rendus impropres à une utilisation pharmaceutique.^[136]

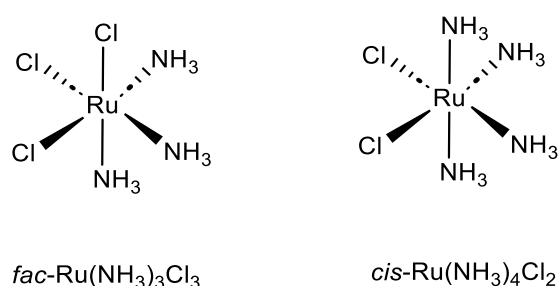


Figure 21 : Structure du *fac*-Ru(NH₃)₃Cl₃ et du *cis*-Ru(NH₃)₄Cl₂.

Parmi tous les complexes ruthéniums biologiquement actifs qui ont été synthétisés et caractérisés, plusieurs d'entre eux ont fait l'objet d'essais cliniques, par exemple l'imidazolium-*trans*-diméthylsulfoxyde-imidazole-tétrachlororuthénate (NAMI-A) et l'imidazolium-*trans*-bis(1H-indazole)-tétrachlororuthénate (KP1019) (Figure 22).^[136,137] Bien que leurs structures se ressemblent, ces deux complexes de Ru(III) ont des modes d'action différents en tant que médicaments anticancéreux. Alors que NAMI-A présente une faible cytotoxicité pour de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses, KP1019 a une forte activité antitumorale, aussi, NAMI-A a des effets anti-métastatiques prononcés sur plusieurs modèles de cancer, alors que KP1019 n'en a aucun.^[138,139]

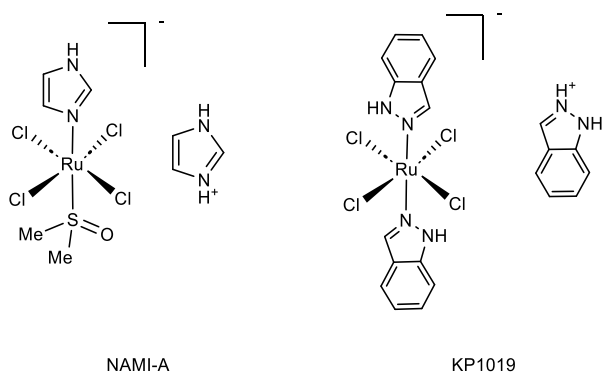


Figure 22 : Structures de NAMI-A et KP1019.

Les deux complexes Ru(III) ont terminé avec succès la phase d'essai clinique et il a été observé que la réduction du Ru(III) de NAMI-A en Ru(II), avec de l'acide ascorbique avant l'administration, donne lieu à une augmentation de l'activité anti-métastatique. Ceci est en accord avec l'hypothèse faite plus tôt par Clarke à propos de "l'activation par réduction", selon laquelle le Ru(III) est censé être réduit en Ru(II), la transformation étant favorisée par l'environnement chimiquement réducteur créé par la faible concentration moléculaire en oxygène et un pH plus faible dans les cellules tumorales que dans les cellules saines.^[136, 140, 141] Compte tenu de cela, le domaine des complexes d'arène Ru(II) se développe rapidement, avec la synthèse et l'évaluation d'une série de ces composés pour leurs activités biologiques potentielles.^[137, 142, 143]

1.2.4. Complexes arène ruthénium mononucléaires

Les complexes mononucléaires arène ruthénium à structure "tabouret de piano", "piano-stool" en anglais, sont parmi les complexes les plus étudiés de la grande famille du ruthénium (schéma 13),^[144] car ils possèdent un grand potentiel pour les applications biologiques. Dans ce type de complexes, l'arène peut être considéré comme le siège du tabouret de piano et les trois autres ligands comme les pieds.^[145] Ce type de complexes peut également être appelé complexe en demi-sandwich. Le clivage facile des ponts chlorures permet la synthèse d'une série de complexes arène-Ru en demi-sandwich, ce qui permet à son tour de multiples possibilités d'ancrage pour introduire des groupes biologiquement actifs dans les trois sites de coordination.

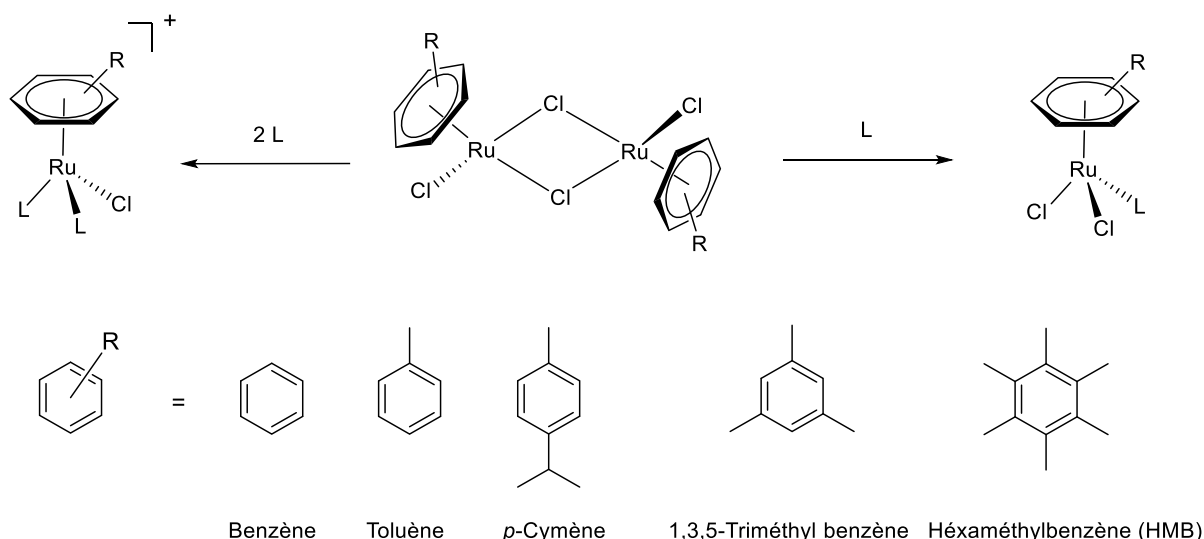


Schéma 13 : Synthèse de demi-sandwich arène-ruthénium.

Dans de tels complexes, il a été démontré que l'arène joue un rôle crucial dans la protection du métal contre l'oxydation. De plus, les arènes avec des systèmes cycliques étendus peuvent potentiellement interagir avec l'ADN.^[146] Normalement, les ligands avec des groupes donneurs N-, O-, S- ou P sont facilement introduits dans les complexes demi-sandwich, les labilités de ces ligands offrent plus de possibilités dans les autoassemblages^[49] et les processus catalytiques.^[147] En particulier, les ligands chélates peuvent augmenter la stabilité des complexes et moduler les propriétés électroniques du centre métallique.^[148]

En 1992, un complexe d'arène-Ru(II) intéressant a été rapporté par Tocher, Winkhaus et Singer.^[149] Ils ont constaté une augmentation de la cytotoxicité suite à la coordination d'un anticancéreux bien connu, le métronidazole [1-β-(hydroxyéthyl)-2-méthyl-5-nitro-imidazole] à un fragment de dimère de dichlorure de Ru(II)-benzène (Figure 23), ensuite ce complexe arène-Ru a démontré son efficacité grâce à des tests in-vitro.

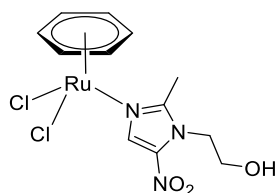


Figure 23 : Structure du complexe Ru(II)-benzène métronidazole.^[147]

La caractéristique la plus importante des complexes d'arène-ruthénium est leur capacité à établir un équilibre entre l'hydrophilie et la lipophilie qui est le principal critère de l'entrée cellulaire de toute molécule médicamenteuse. Les complexes demi-sandwich arène ruthénium, abrégés RM ou HC, ont été synthétisés par le groupe de Sadler en 2001 (Figure 24),^[150] et leurs propriétés biologiques ont été étudiées par le même groupe en 2002.^[151] Ce type de complexes arène-Ru sont liés par un ligand chélate diamine et un ligand labile le chlorure.^[152] RM175 et HC29 ont tous deux montré de bonnes activités in-vitro dans les cellules cancéreuses ovariennes humaines, comparable au carboplatine. Dans cette famille, le complexe le plus actif est HC11, qui permet une activité comparable à la cisplatine. Au cours de leurs recherches, la présence d'un ligand stable (chélate), d'un ligand arène plus hydrophobe (éventuellement pour améliorer la pénétration cellulaire) et d'un ligand labile, ont été identifiés comme des composants nécessaires pour concevoir des complexes anticancéreux actifs.^[151]

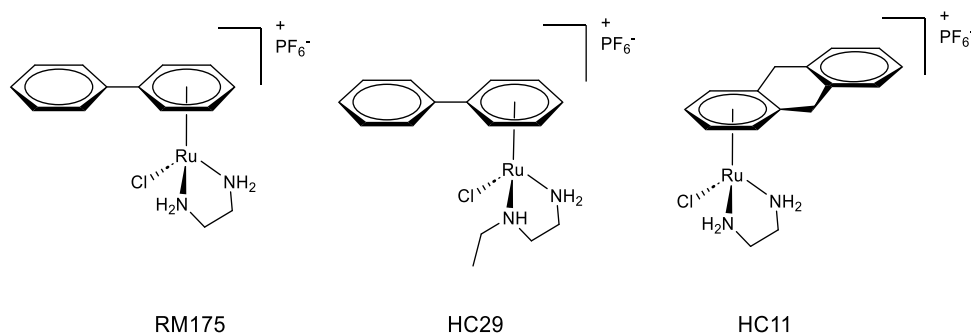


Figure 24 : Structures des complexes arène ruthénium avec des ligands chélates diamines.^[149]

1.2.5. Clips arène ruthénium dinucléaires

Bien que les complexes d'arène ruthénium mononucléaires aient montré une activité prometteuse contre le cancer et ont présenté moins d'effets secondaires par rapport aux médicaments à base de platine,^[153] l'intérêt de ce travail se porte sur les clips arène ruthénium plutôt dinucléaires. En effet, de précédentes recherches ont prouvé que l'auto-assemblage de ligands polypyridyliques avec des blocs de construction dinucléaires d'arène de ruthénium reliés par des ligands chlorido, oxalato ou benzoquinonato a permis la construction d'une large gamme de complexes métalliques cationiques à doubles étages possédant différentes architectures et fonctionnalités.^[154] Dans l'intérêt de construire des métalla-cages de type double étage de rosette, il est important d'étudier les clips d'arène ruthénium dinucléaires et leurs utilisations antérieures.

En 1967, la découverte des premiers complexes d'arènes dinucléaires à pont chlorure $[(\eta^6\text{-arène})\text{Ru}(\mu^2\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ par Winkhaus et Singer a lancé une expansion exponentielle des recherches en ce domaine.^[155] Ces dimères, qui peuvent être facilement synthétisés à partir de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, présentent une très bonne stabilité dans les conditions atmosphériques et ne nécessitent donc pas de stockage particulier. Ils présentent également une bonne solubilité dans les solvants organiques usuels ainsi que dans l'eau. Cette propriété amphiphile très importante de l'unité arène-Ru provient de la nature hydrophobe du ligand arène combinée à l'hydrophilie du centre métallique. La méthode de synthèse générale pour préparer des clips arène-Ru se fait à partir d'un complexe d'arène ruthénium à pont chlorure $[(\eta^6\text{-arène})\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ comme réactif.^[81] L'activation de ce complexe est réalisée par un clivage simple des deux ponts chlorures, et un équivalent du ligand espaceur vient remplacer ce pont (schéma 14).

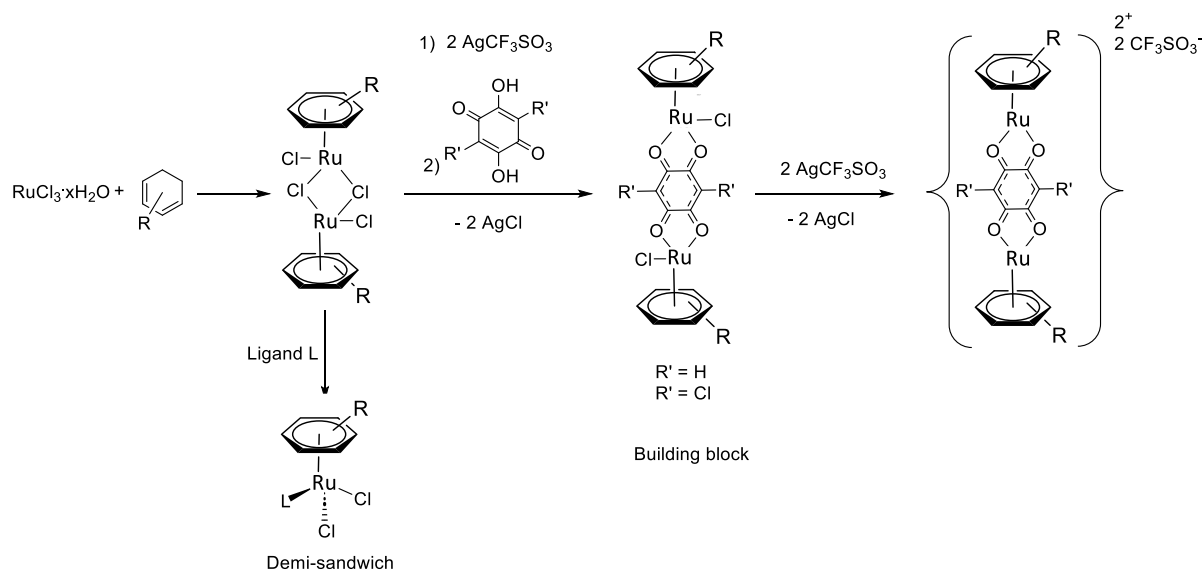


Schéma 14 : Synthèse des blocs de construction arène-Ru.

Plusieurs clips arène ruthénium pontés $\text{OO}\cap\text{OO}$ et $\text{ON}\cap\text{NO}$ ont été utilisés par notre groupe,^[154] tels que $[\text{Ru}_2(\eta^6\text{-arène})_2(\text{oxalato})\text{Cl}_2]$,^[156] $[\text{Ru}_2(\eta^6\text{-arène})_2(\text{dhbq})\text{Cl}_2]$,^[157] $[\text{Ru}_2(\eta^6\text{-arène})_2(\text{dchq})\text{Cl}_2]$,^[69] $[\text{Ru}_2(\eta^6\text{-arène})_2(\text{dhnq})\text{Cl}_2]$,^[158] $[\text{Ru}_2(\eta^6\text{-arène})_2(\text{dhaq})\text{Cl}_2]$,^[159] et $[\text{Ru}_2(\eta^6\text{-arène})_2(\text{dhtq})\text{Cl}_2]$,^[160] avec dhbq : 2,5-dihydroxy-1,4-benzo-quinonato ; dchq : 2,5-dichloro-1,4-benzoquinonato ; dhnq : 5,8-dihydroxy-1,4-naphto-quinonato ; dhaq : 9,10-dihydroxy-1,4-anthraquinonato et dhtq : 6,11-dihydroxynaphtacène-5,12-dionato. Afin d'augmenter la taille de l'assemblage et d'encapsuler divers composés « invités », les clips arène ruthénium possèdent différentes longueurs (Figure 25).

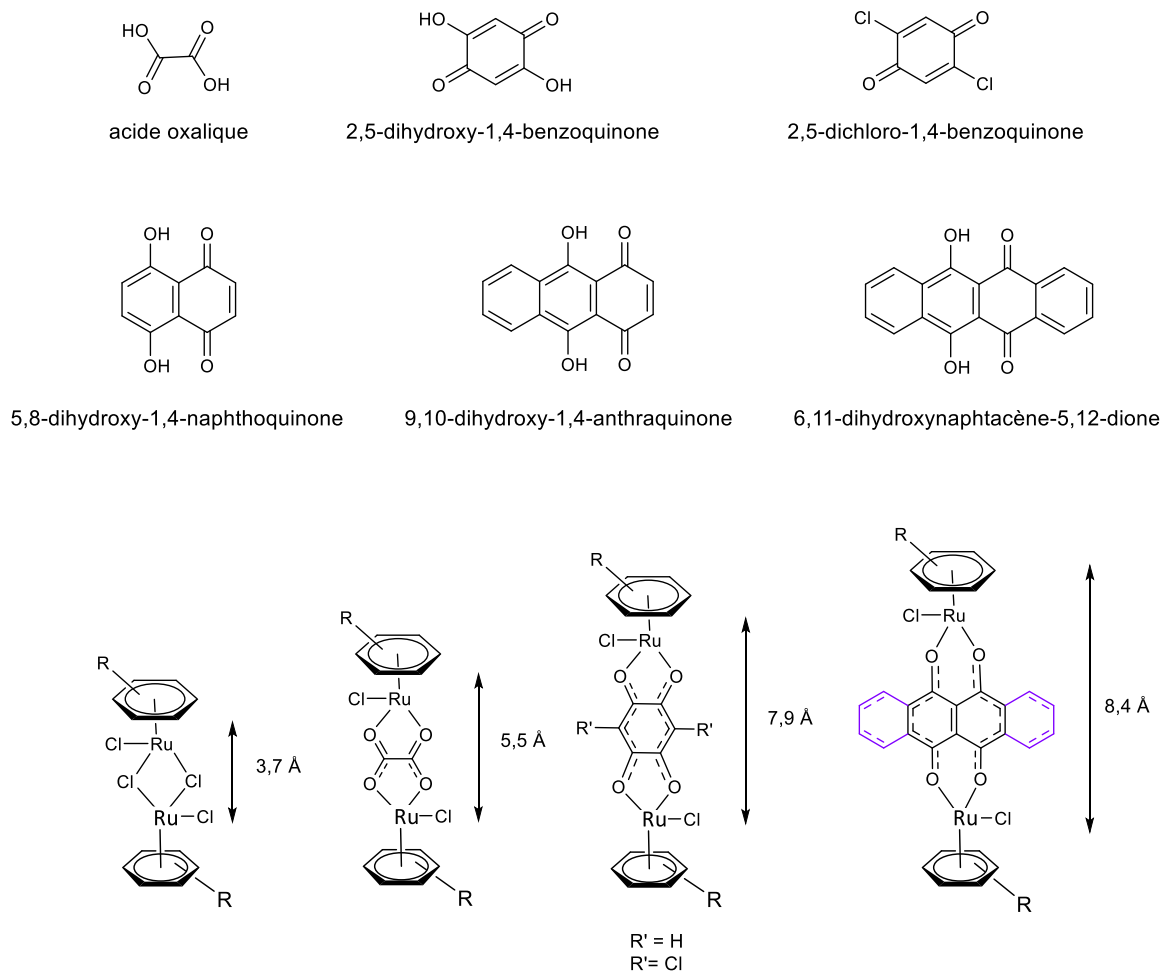


Figure 25 : Espaces les plus communément utilisés pour la synthèse des clips arène-ruthénium dinucléaires et leurs longueurs respectives.

Généralement, nous avons utilisé des complexes dinucléaires arène ruthénium avec des ligands pontés tétra-dentés, y compris des dérivés $OO\eta OO$ et $ON\eta NO$ (Figure 26).^[161] Ces ligands pontés forment des complexes dinucléaires hautement stables et certains d'entre eux peuvent être d'avantages fonctionnalisés. Ces clips métalliques robustes, où seuls les ligands mono-dentés restants sont labiles, constituent un autre aspect clé de notre stratégie.

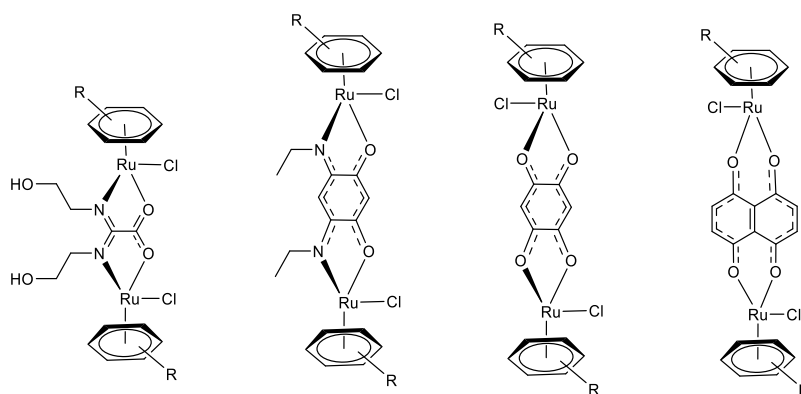


Figure 26 : Les clips arène-Ru dinucléaire $OO\eta OO$ et $ON\eta NO$ les plus utilisés.

1.3. Metalla-cages auto-assemblés

La synthèse ciblée de molécules cages organométalliques pour l'assemblage de nanostructures moléculaires est un domaine qui suscite de plus en plus l'intérêt des chercheurs.^[157-162] A partir de clips dinucléaires arène-ruthénium, différents métalla-rectangles, métalla-prismes et métalla-cubes ont pu être synthétisés grâce aux coordinations métal-ligand et à l'autoassemblage. Les complexes supramoléculaires axés sur la coordination ont été principalement lancés par les groupes de Fujita^[49] et Stang.^[163] Notre groupe s'est largement intéressé aux ligands contenant deux ou plusieurs sites pyridiniques linéaires qui ont des sites de coordination à un angle de 180° pour les rectangles, 120° pour les prismes et 90° pour les cubes.^[154] Parmi les nombreux assemblages possibles, les métalla-cages arène-ruthénium font l'objet de recherches intensives. Dans notre groupe, une large gamme de ligands η^6 -arène a été utilisée pour être coordonnés au Ru, tels que le benzène, l'hexaméthylbenzène, le *p*-cymène et d'autres arènes fonctionnalisés.^[137,144,154] Ainsi, des rectangles à ligand arène-ruthénium ont été formés par la combinaison de deux ligands bipyridyles avec deux clips, de formule générale $[\text{Ru}_4(\eta^6\text{-arène})_4(\text{OO}\cap\text{OO})_2(\text{N}\cap\text{N})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$ ont été synthétisés par notre groupe.^[164] Leurs activités anticancéreuses ont été testées contre la lignée cellulaire du cancer de l'ovaire A2780. Le métalla-rectangle $[\text{Ru}_4(\text{hmb})_4(\text{dobq})_2(\text{bpe})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$ a montré la meilleure activité contre ce type de cancer (Figure 27).^[165] Ces métalla-rectangles ont montré une bonne sélectivité envers les cellules tumorales par rapport aux cellules normales. En outre, les mécanismes de formation de ces métalla-rectangles ont également été étudiés.

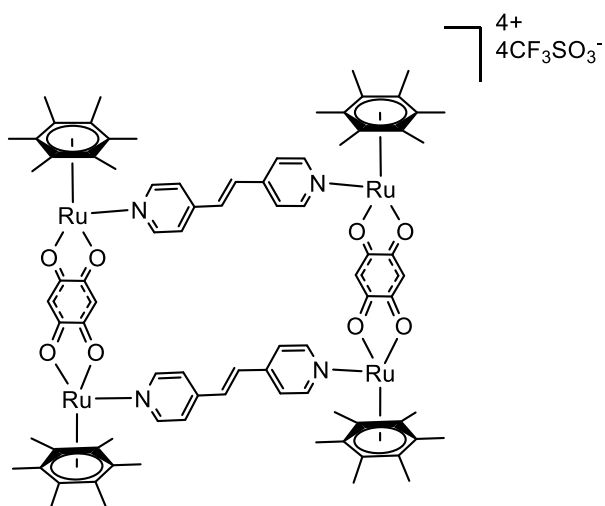


Figure 27 : Structure du métalla-rectangle $[\text{Ru}_4(\text{hmb})_4(\text{dobq})_2(\text{bpe})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$.

Encore plus intéressant, la stratégie « cheval de Troie » a été suggérée pour le traitement de ce type de cellules tumorales.^[166] Des métalla-prismes et des métalla-cubes ont été isolés sous forme de sels de trifluorométhanesulfonate, présentant ainsi une bonne solubilité dans l'eau.^[167] En plus, le prisme

ruthénium *para*-cymène ponté (dobq) a montré une bonne capacité d'encapsulation. Donc, une série d'encapsulations a été réalisée avec succès lors de la synthèse du prisme.^[168] Le premier système de cheval de Troie supramoléculaire a été décrit par notre groupe en 2008,^[157] impliquant l'encapsulation de complexes $M(\text{acac})_2$ non hydrosolubles dans un prisme hexanucléaire arène-ruthénium hydrosoluble par l'intermédiaire d'un assemblage de carceplex jusqu'à sa libération dans les cellules cancéreuses (Schéma 15). Le terme "carceplex" vient des mots "cancer" et "complex". Un carceplex en général est un assemblage supramoléculaire stable et hydrosoluble, qui permet d'encapsuler des molécules actives non solubles dans l'eau. Ce complexe supramoléculaire est ensuite utilisé pour cibler et libérer la molécule hôte dans les cellules cancéreuses, offrant ainsi un potentiel pour des traitements anticancéreux plus spécifiques et moins toxiques. Cet assemblage "complexe-dans-un-complexe" a été confirmé par la cristallographie aux rayons X. Lors des tests biologiques, la cytotoxicité du prisme a été augmentée après encapsulations de complexes tel que $[\text{Pt}(\text{acac})_2]$, $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ ou de dérivés pyrényles, et des systèmes hautement cytotoxiques ont été obtenus en modifiant les groupes fonctionnels à la périphérie des composés pyrényles.^[169]

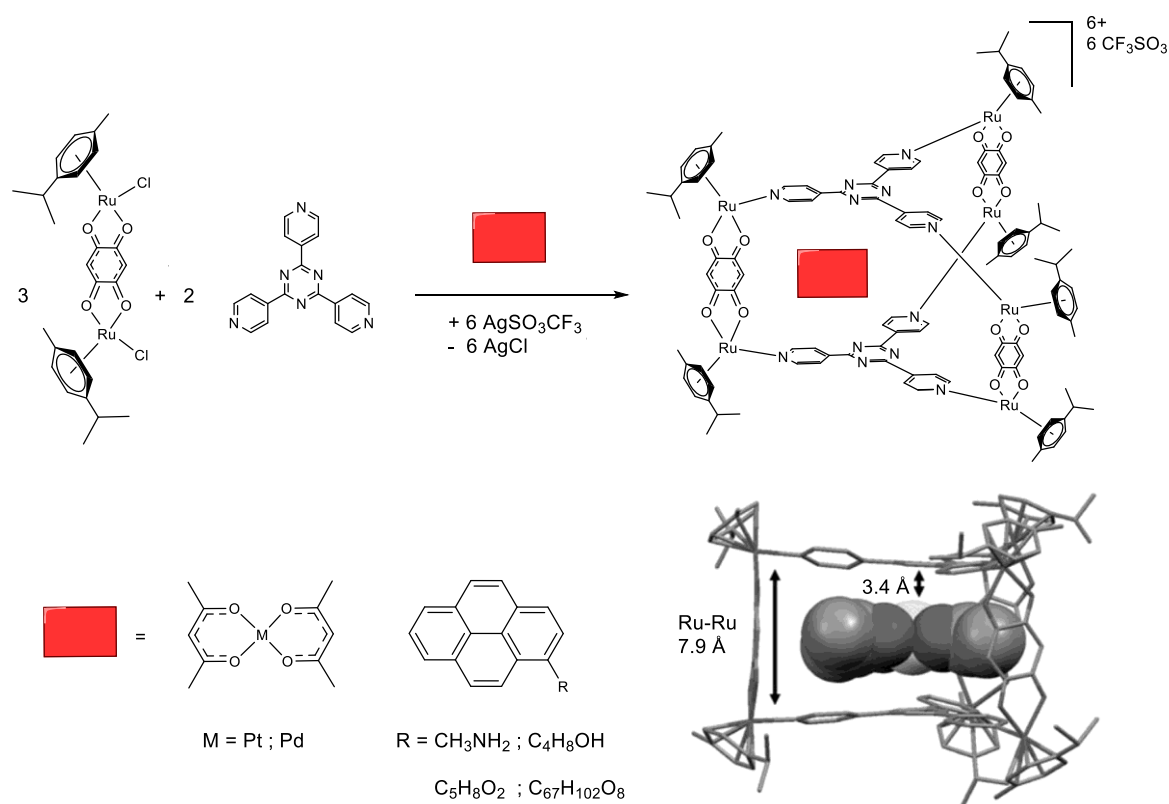


Schéma 15 : Synthèse de la cage métalla-prisme et encapsulation de complexes $M(\text{acac})_2$.^[157]

En 2021, une nouvelle famille de ligands bis-chélateurs rectangulaires d'arène ruthénium pontés par le benzimidazole a été utilisée par Alpay et *al.*^[170] pour générer des composés arène ruthénium tétranucléaires pontés par le benzimidazole comprenant des groupes fonctionnels (schéma 16). Ces

composés rectangulaires arène-Ru pontés par le benzimidazole ont été criblés pour leurs activités antimicrobiennes et anticancéreuses. Les composés organométalliques nouvellement synthétisés ont montré une activité très élevée en termes de propriétés anticancéreuses contre la lignée cellulaire du cancer du sein humain (MDA-231-MB).

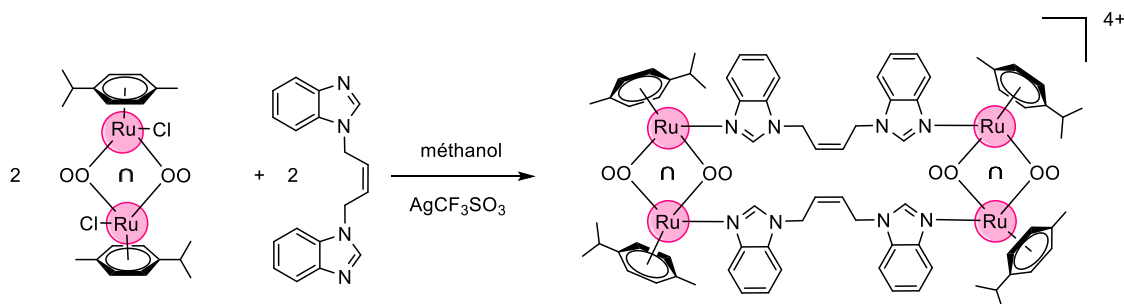


Schéma 16 : Synthèse du métalla-rectangle arène ruthénium à pont benzimidazole.^[170]

En 2022, de nouveaux métalla-cubes arènes-Ru ont été synthétisés par notre groupe et leurs propriétés biologiques ont été testées. Le métalla-cube $[\text{Ru}_8(\eta^6\text{-}p\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})_8(\mu^4\text{-Zn-TPyP-}\kappa\text{N})_2(\mu\text{C}_6\text{H}_2\text{O}_4\text{-}\kappa\text{O})_4][\text{CF}_3\text{SO}_3]_8$ a présenté le meilleur potentiel en tant qu'agent de photothérapie dynamique pour traiter la polyarthrite rhumatoïde aigue, ayant une excellente phototoxicité ($\text{IC}_{50} = 8$ nM) et une faible toxicité générale ($\text{IC}_{50} > 1000$ nM) (figure 28).^[171] Des résultats prometteurs obtenus dans l'évaluation inflammatoire de cette nouvelle métalla-cage montrent que les effets indésirables associés à la photothérapie dynamique devraient être significativement réduits. Les résultats obtenus invitent à poursuivre l'investigation de leur utilisation en photothérapie dynamique, non seulement dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, mais aussi dans d'autres pathologies tel que le cancer.

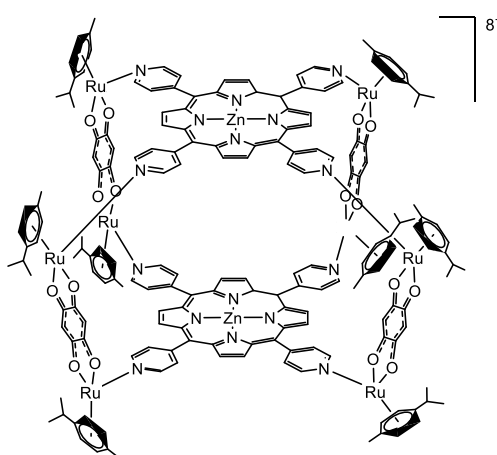


Figure 28 : Métalla-cube $[\text{Ru}_8(\eta^6\text{-}p\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4\text{Me})_8(\mu^4\text{-Zn-TPyP-}\kappa\text{N})_2(\mu\text{C}_6\text{H}_2\text{O}_4\text{-}\kappa\text{O})_4][\text{CF}_3\text{SO}_3]_8$.^[171]

En ce qui concerne les assemblages type rosette, l'auto-assemblage d'une structure moléculaire unique a été rapporté récemment en 2021 par Motloch et Hunter : une cage hybride où à la fois les

liaisons hydrogènes et la coordination au métal forment la partie cruciale de la topologie de ce complexe.^[172] La métalla-cage hybride a été préparée en combinant un motif de rosette à liaison hydrogène $(C)_3 \cdot (ME)_3$ et une coordination palladium(II) ou platine(II) à un ligand pyridine. L'acide barbiturique (BApy) et la mélamine (ME) ont été synthétisés selon les procédures de la littérature.^[79,173] Les coordinations de BApy avec le palladium $Pd(BA)_2Cl_2$ et le platine $Pt(BA)_2Cl_2$ ont été effectuées avant la formation de la rosette (Schéma 17).

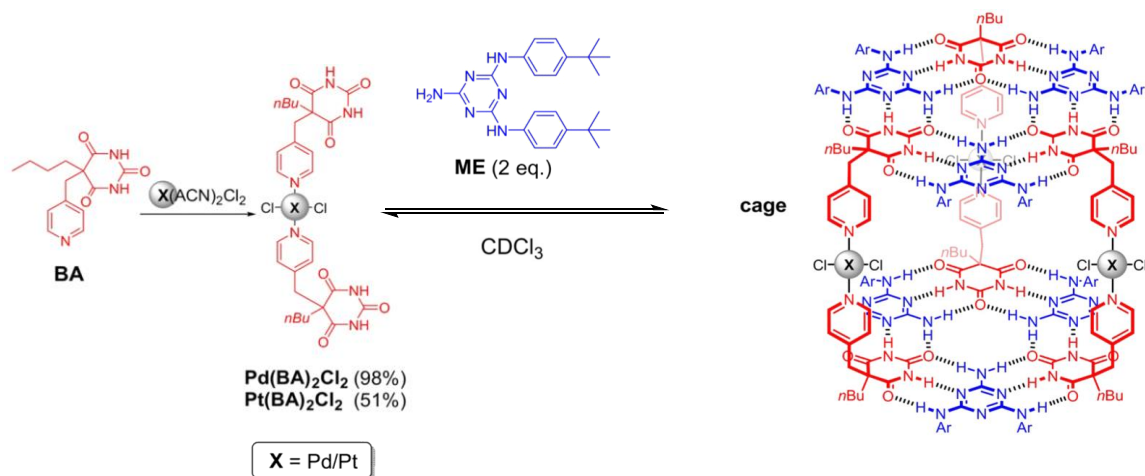


Schéma 17 : Synthèse de la métalla-cage rosette Pd-cage et Pt-cage.^[172]

Une expérience de dilution de la métalla-cage avec Pt dans $CDCl_3$ à 298 K a été réalisée. Il a été possible d'observer des pics de rosette caractéristiques nets à des concentrations aussi faibles que 10 mM, ainsi qu'un comportement "tout ou rien" de la cage, ce qui montre une grande stabilité du complexe par rapport aux rosettes simples.^[79,174] Dans le cas de la métalla-cage Pd, deux structures modèles isomères et indépendantes ont été obtenues contenant de grandes cavités où l'une était de structure "effondrée" (Figure 29c) et la seconde de structure "ouverte" (Figure 29d) avec une différence remarquable d'énergie minimale égale à $10 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

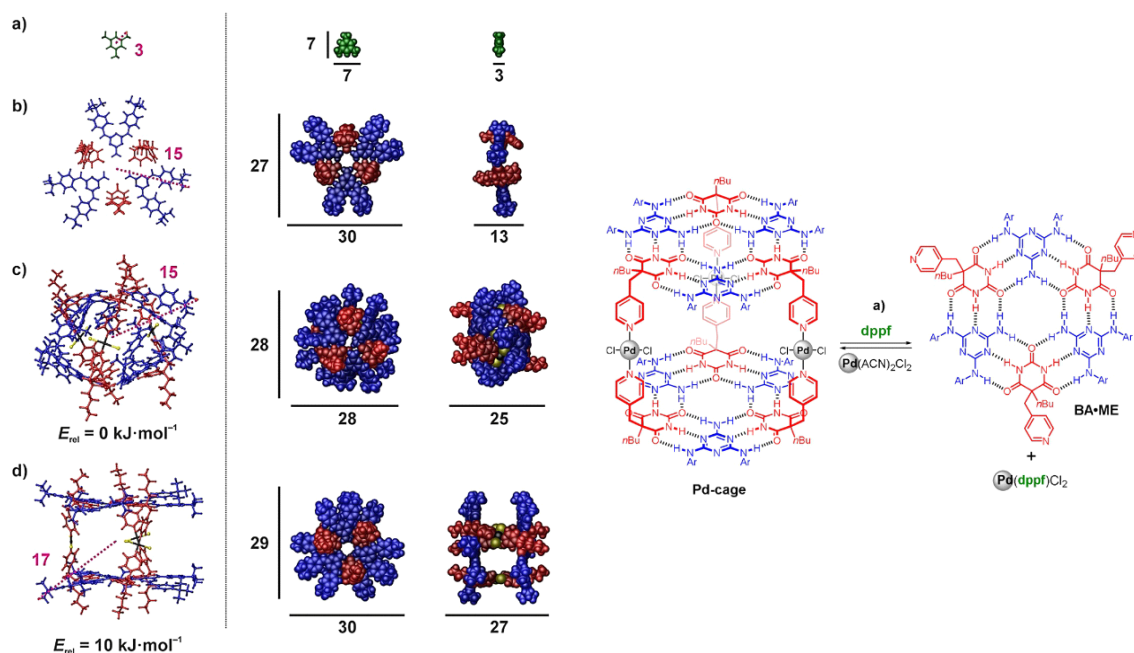


Figure 29 : Les différentes structures du métalla-assemblage Pd-cage.^[174]

Étant donné que ces structures sont relativement sphériques, l'utilisation du rayon pour la prédiction de leurs tailles est appropriée. Les expériences RMN de spectroscopie ordonnée par diffusion (DOSY) ont été menées pour obtenir les coefficients de diffusion (D) du métalla-assemblage Pd-cage et de la rosette seule BA·ME afin de les comparer en utilisant le mésitylène comme référence interne.^[175] Cela a permis de déterminer les rayons hydrodynamiques expérimentaux pour la rosette et le métalla-assemblage Pd-cage et les résultats trouvés sont respectivement de 12 Å et 17 Å. Le rayon théorique a été prédit comme étant de 15 Å pour l'isomère « effondré » et de 17 Å pour l'isomère « ouvert », ce qui est en accord avec les valeurs expérimentales. Malheureusement, les essais de caractérisation des métalla-cages par rayons X et spectroscopie de masse n'ont pas abouti. Ces analyses sont connues pour être très difficiles pour les rosettes à liaisons hydrogènes.^[176]

Dans la tentative de créer une métalla-rosette à double étage contenant du ruthénium, notre groupe de recherche a réussi à insérer, en 2018, des métalla-clip dinucléaires à une rosette supramoléculaire.^[96] Bien qu'aucune structure métalla-cage n'a été identifiée, cela constitue un premier pas intéressant vers cet objectif. D'abord, deux groupes méthoxypyridyles ont été introduits sur la mélamine, favorisant ainsi d'avantage les interactions d'empilement π - π au sein des rosettes.^[177] La synthèse du ligand mélamine bis-fonctionnalisé a été réalisée en trois étapes distinctes. La première étape consiste en la formation de la *N,N'*-bis(4-iodophényl)mélamine, obtenue en deux étapes de synthèse à partir de la 4-iodoaniline et du chlorure cyanurique. En parallèle, la 3-éthynyl-5-méthoxypyridine est synthétisée en deux étapes à partir de la 3-bromo-5-méthoxypyridine et de l'éthynyltriméthylsilane. La dernière étape implique un couplage Sonogashira en présence du

catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et du co-catalyseur CuI pour obtenir la mélamine MEbispy, la distance entre les deux sites de coordination N-pyridyle dans MEbispy est optimale pour une bis-coordination (schéma 18).^[96]

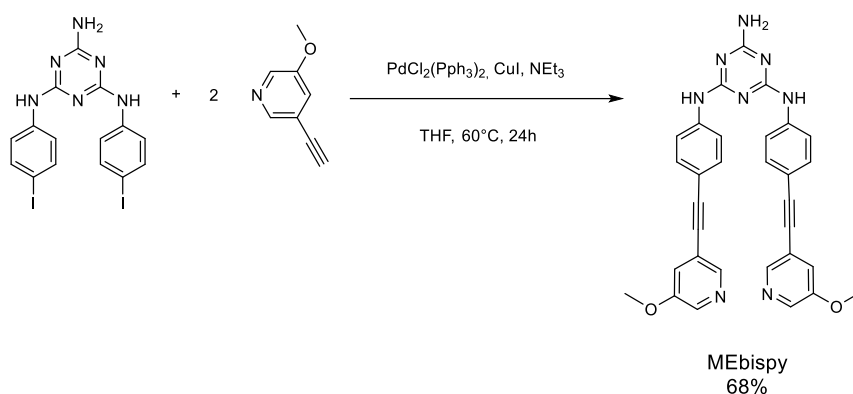


Schéma 18 : Synthèse du dérivé de mélamine MEbispy.^[96]

Ensuite, la liaison des clips métalliques ruthénium aux unités de mélamine MEbispy est faite par une addition $[1 + 1]$, et est mise en évidence grâce à la spectroscopie de masse.^[96] Deux clips métallodinucléaires (clip oxalamide et clip benzoquinone) sont utilisés en fonction de leurs longueurs. Après élimination du chlorure d'argent, l'ajout de MEbispy conduit à l'obtention de l'unité souhaitée ($\text{MEbispyRu}_2\text{L}^{\text{C}}$) avec d'excellents rendements ($> 86\%$) (Schéma 19).^[96]

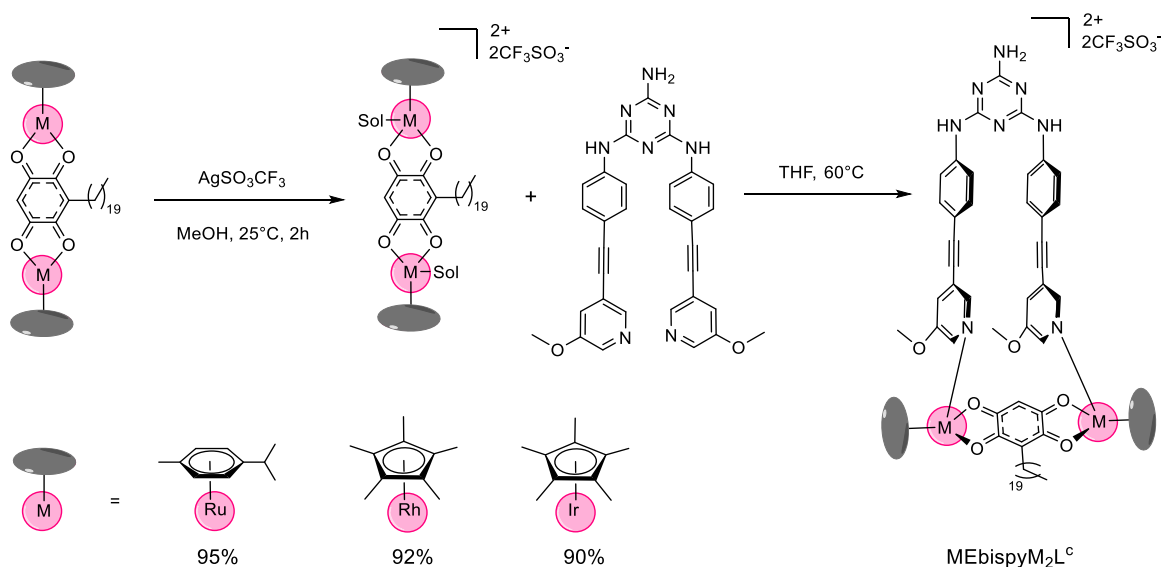


Schéma 19 : Synthèse du complexe $\text{MEbispyM}_2\text{L}^{\text{C}}$.^[96]

Enfin, l'assemblage métalla-rosette hexanucléaire cationique $(\text{MEbispyRu}_2\text{L}^{\text{C}})_3 \cdot (\text{BA})_3$ [avec Ru_2 : $\text{Ru}_2(\text{cym})_2$ et $\text{H}_2\text{L}^{\text{C}}$: 2,5-dihydroxy-3-icosyl-2,5-diène-1,4-dione] est préparé en mélangeant dans du chloroforme des quantités équimolaires de l'unité mélamine dinucléaire ($\text{MEbispyRu}_2\text{L}^{\text{C}}$) et de l'acide 5,5-diéthylbarbiturique (BA). La rosette attendue $(\text{MEbispyRu}_2\text{L}^{\text{C}})_3 \cdot (\text{BA})_3$ est obtenue avec un

rendement élevé et la structure est confirmée par RMN.^[96] Différents métalla-assemblages de type rosette ont été synthétisés en variant le centre métallique (ruthenium, iridium et rhodium). Ces assemblages métalliques hexanucléaires cationiques sont tous obtenus avec d'excellents rendements (Schéma 20).^[96]

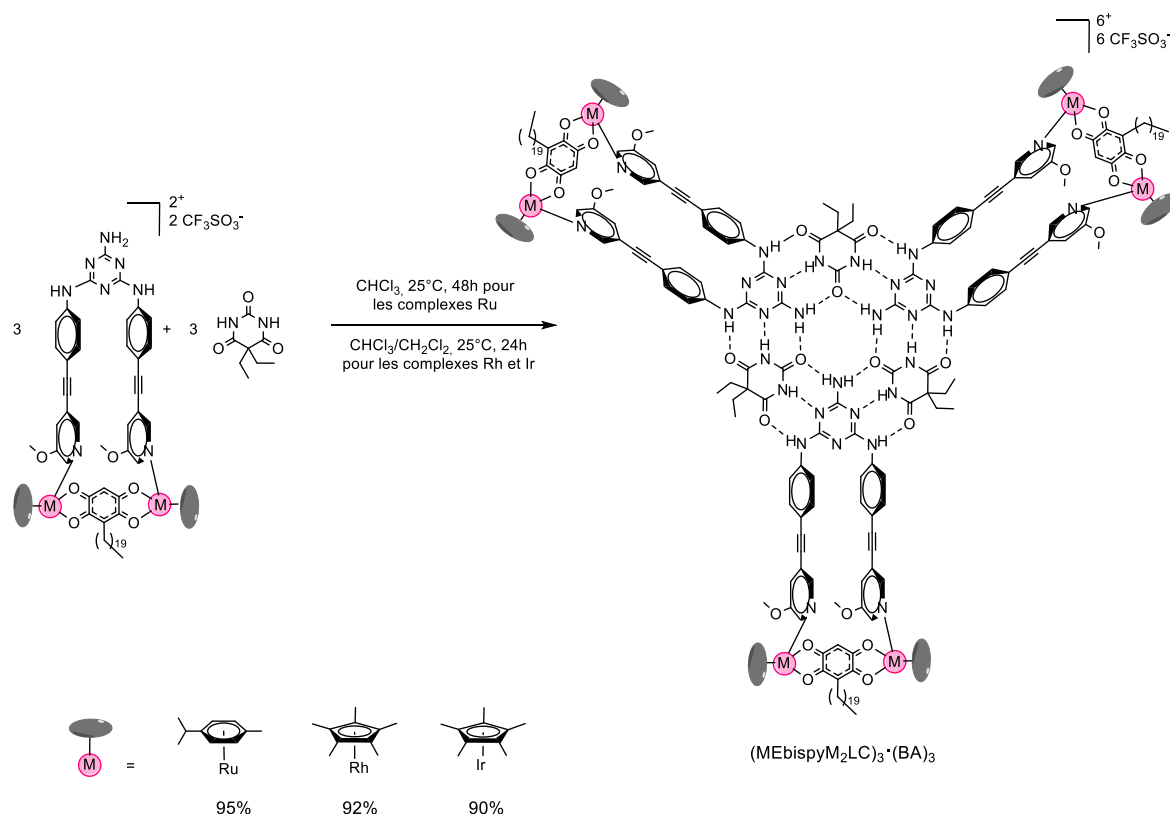


Schéma 20 : Synthèse de la rosette $(\text{MEbispyM}_2\text{L}^c)_3 \cdot (\text{BA})_3$.^[96]

1.4. Objectifs de la thèse

Les liaisons hydrogènes sont largement utilisées dans les systèmes biologiques et sont donc biocompatibles. La diversité des liaisons hydrogènes peut offrir plus de possibilités pour la conception de complexes supramoléculaires que seule la chimie de coordination. D'autre part, nous avons développé des métalla-assemblages basés sur le ruthénium (II), l'osmium (II), le rhodium (III) et l'iridium (III) depuis près de 20 ans, et une large gamme de métalla-assemblages basés sur ces quatre métaux a été synthétisée, caractérisée et évaluée en tant qu'agents anticancéreux dont certains possèdent un potentiel prometteur pour devenir des médicaments antitumoraux.^[99,142,147] La combinaison des liaisons hydrogènes et des métalla-assemblages Ru(II) peut ouvrir de nouvelles voies vers la chimie médicinale, la chimie supramoléculaire et la chimie des capteurs. L'objectif de ma

thèse est donc de synthétiser et d'analyser des métalla-assemblages Ru(II) basés sur les systèmes rosettes mélamine/acide barbiturique supramoléculaires, pour la conception de complexes de grande taille. L'idée est d'ajouter des substituants pyridyles sur la périphérie du système rosette pour réaliser des coordinations métal-ligand. Des métalla-assemblages supramoléculaires trinuécléaires et hexanucléaires neutres à base de rosette ont déjà été synthétisés et caractérisés par notre groupe, et ont montré une bonne stabilité dans le chloroforme.^[96] Deux méthodes différentes ont été utilisées pour obtenir ces produits. Dans la première, la coordination du métal avec les groupes pyridyles a été effectuée après la formation de la rosette. Dans la seconde méthode, la coordination des centres métalliques a été effectuée prioritairement à la formation de la rosette. Ces deux méthodes seront aussi utilisées et comparées dans ce travail de doctorat. En outre, dans les précédents travaux, la coordination de trois clips ruthénium à la périphérie de la rosette a permis de synthétiser et de caractériser de nouveaux métalla-assemblages hexanucléaires cationiques, générant ainsi de plus grands métalla-assemblages supramoléculaires. De même, notre groupe a auparavant synthétisé plusieurs métalla-cages arènes ruthénium qui ont été utilisés pour l'encapsulation de molécules aromatiques planaires, et ont démontré leur capacité à transporter des molécules non solubles vers les cellules, mais aucune cage organométallique type rosette-arène ruthénium n'a pu être synthétisée jusqu'à présent. L'ensemble de ces travaux de notre groupe cités au préalable s'est avéré être à la fois inspirant et déterminant pour orienter le déroulement de ce travail de thèse. En effet, les métalla-cages supramoléculaires à base de rosettes peuvent avoir le potentiel d'encapsuler des molécules non-planaires, ce qui serait très intéressant car la plupart des médicaments pharmaceutiques ont une structure tridimensionnelle. Ces métalla-cages basées sur des liaisons hydrogènes peuvent aussi être plus biocompatibles que les métalla-cages à base de coordination organométallique et covalente et peuvent être aussi dépendants du pH,^[178,179] ce qui permet d'envisager davantage d'applications médicales. Donc, le défi majeur de ce travail est de réussir à concevoir des métalla-cages arènes ruthéniums à double étage de molécules de type rosette stables, par la coordination à des clips métalliques dinuécléaires, en se basant sur les différents travaux rapportés par notre groupe de recherche, ce qui constitue la première et la deuxième partie de ce travail de thèse. Etant donnée les tailles et les défis de solubilité des produit désirés, leur caractérisation structurale est loin d'être simple et des techniques spéciales sont souvent nécessaires pour prouver leur formation. Ces complexes sont un exemple rare d'architectures où les liaisons hydrogènes et la coordination métallique forment une partie cruciale de la topologie du système, car si l'une de ces interactions est supprimée, la topologie change radicalement.^[180] Enfin, le dernier axe de ce travail consiste à exploiter de plus ample utilisation de la rosette par la conception et la coordination de complexes ruthénium mononucléaires sur des rosettes cristallines liquides. Le concept est d'associer le pouvoir d'empilement π de la rosette au principe d'empilement du dendrimère acide 3,4,5-tris((4-

(dodécyloxy)benzyl)oxy)benzoïque qui a démontré son efficacité à former des agrégats liquides cristallins.^[181] L'objectif est d'avoir des nanostructures tubulaires puis d'étudier leurs caractéristiques. Cependant, l'encombrement stérique et la solubilité seront les défis majeurs de ce troisième chapitre. Et en fin, la partie perspectives ouvre la porte vers des tentatives de formation de capteurs chimiques par encapsulation et auto-assemblage en jouant sur la combinaison des liaisons hydrogènes complémentaires et des empilements π . Ces capteurs sont composés de deux étages d'acide barbiturique ou de mélamine coordonnées aux clips ruthénium dinucléaires les plus utilisés par notre groupe et les plus efficaces pour l'encapsulation, et les molécules à encapsuler devraient avoir des sites de liaisons hydrogènes complémentaires à ceux de l'acide barbiturique et/ou la mélamine. La faible solubilité des produits obtenus dans tous les solvants fait de cette partie une perspective de recherche plutôt qu'un chapitre à part entière.

2. Métalla-assemblages hexanucléaires cationiques

2.1. Introduction

Les interactions supramoléculaires sont des outils puissants pour concevoir des complexes sophistiqués et fonctionnels.^[182,183] Les assemblages de type rosette peuvent être formés à l'aide de systèmes directionnels impliquant des liaisons hydrogènes multiples,^[29,79,95] tandis que la coordination de ligands permet de moduler leurs propriétés. Seuls quelques exemples ont été rapportés dans le domaine des assemblages métalliques de type rosette,^[184,185] et il s'agit donc encore d'un domaine émergent. La possibilité de coordonner des complexes en forme de tabouret de piano à un assemblage de type rosette supramoléculaire a été confirmée par notre groupe,^[95,98] suite à la synthèse et la caractérisation d'assemblages trinucéaires et hexanucléaires d'arène-ruthénium neutres et cationiques. Ensuite, la-coordination de métalla-clips dinucléaires aux unités de mélamine a été réalisée en montrant l'addition [1 + 1] des clips de ruthénium, puis la rosette formée par addition de l'acide barbiturique correspondant.^[96] Ces nouveaux produits ont été analysés et caractérisés par notre groupe et ont inspiré ce travail. L'objectif de ce chapitre est de relever le défi en essayant de jouer sur les interactions π - et les ramifications possibles sur l'acide barbiturique et la mélamine pour synthétiser des métalla-cages arènes ruthénium à base de doubles étages de rosettes. Durant ce chapitre, des complexes d'arène ruthénium ont été coordonnés à une multitude de nouvelles rosettes mélamine/acide barbiturique. Ces assemblages cationiques forment un sel avec le trifluoromethanesulfonate comme contre-ion. Les deux méthodes de synthèse évoquée précédemment ont été utilisées et comparées. Cette stratégie simple ouvre de nouvelles perspectives dans le domaine de l'auto-assemblage par coordination des complexes ruthénium et au développement de structures complexes.

2.2. Synthèse

2.2.1. Synthèse des blocs de construction des métalla-assemblages

Le clip ruthénium le plus utilisé par notre groupe est pris comme référence pour la construction des assemblages arènes ruthéniums hexanucléaires et dodécanucléaires. Pour obtenir ce clip ruthénium dinucléaire, le diène α - phellandrène est mis en excès avec du trichlorure de ruthénium hydraté dans le méthanol sous agitation pour former l'espèce dinucléaire correspondante $[(\eta^6\text{-arène})\text{Ru}(\mu_2\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ suite à une réaction de déshydrogénation, de coordination et de complexation.^[186] Puis, par échange des ligands chlorures pontants avec la 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone (dhnq) en présence

d'acétate de sodium anhydre dans le méthanol, le clip $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]$ est obtenu avec un rendement $> 80\%$ (schéma 21).

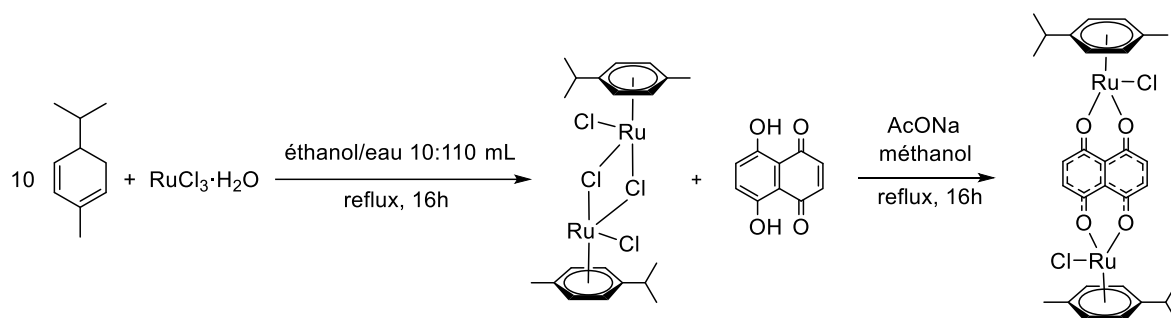


Schéma 21 : Synthèse en deux étapes du clip $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]$.

Pour former les rosettes étudiées dans ce travail, trois ligands dérivés de l'acide barbiturique et deux variants de la mélamine ont été synthétisés. Le dérivé acide 5,5-diéthylbarbiturique (BA) est obtenu en deux étapes en suivant la littérature.^[187]

Pour la synthèse des deux autres dérivés d'acide barbiturique, une procédure plus rapide, plus écologique et avec un meilleur rendement est adoptée. Le 5-(4-(pyridin-4-yl)benzylidène)pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione (**BA1**) est obtenu en une seule étape suivant la réaction de condensation de Knoevenagel en milieu acide,^[188,189] en mettant sous agitation l'acide barbiturique avec le 4-(pyridin-4-ylethynyl)benzaldéhyde dans un mélange eau/éthanol avec des proportions respectives de 4:1, à pH = 4 et à température ambiante et pendant seulement 30 minutes. Le précipité est filtré et lavé à l'eau chaude, et l'acide barbiturique **BA1** est obtenu avec un rendement de 70 % (schéma 22).

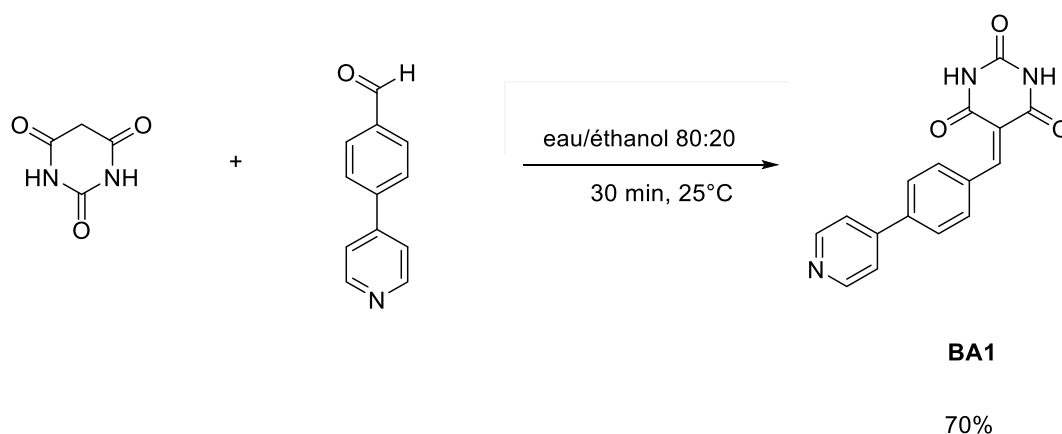


Schéma 22 : Synthèse aqueuse à température ambiante du dérivé d'acide barbiturique **BA1**.

La synthèse du 5-(4-(pyridin-4-yléthynyl)benzylidène)pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione **BA2** est réalisée en deux étapes. D'abord, suivant la méthode de Sonogashira, le 4-éthynylpyridine et le 4-bromobenzaldéhyde sont mis sous agitation en présence du catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et du co-catalyseur CuI sous atmosphère d'argon. Le 4-(pyridin-4-yléthynyl)benzaldéhyde est obtenu avec un rendement de 47%. Ensuite, la condensation de Knoevenagel en milieu acide est appliquée en mettant le produit obtenu sous agitation avec l'acide barbiturique dans un mélange eau/éthanol avec des proportions respectives 4 : 1, à température ambiante. Une analyse par chromatographie sur couche mince révèle qu'après 5 heures d'agitation, la réaction n'est toujours pas complète. Par conséquent, le mélange est laissé en agitation pendant 16 heures. Le précipité est filtré et rincé à l'éthanol, puis recristallisé dans l'eau à pH = 4, pour donner le produit final **BA2** avec un rendement de 60% (schéma 23).

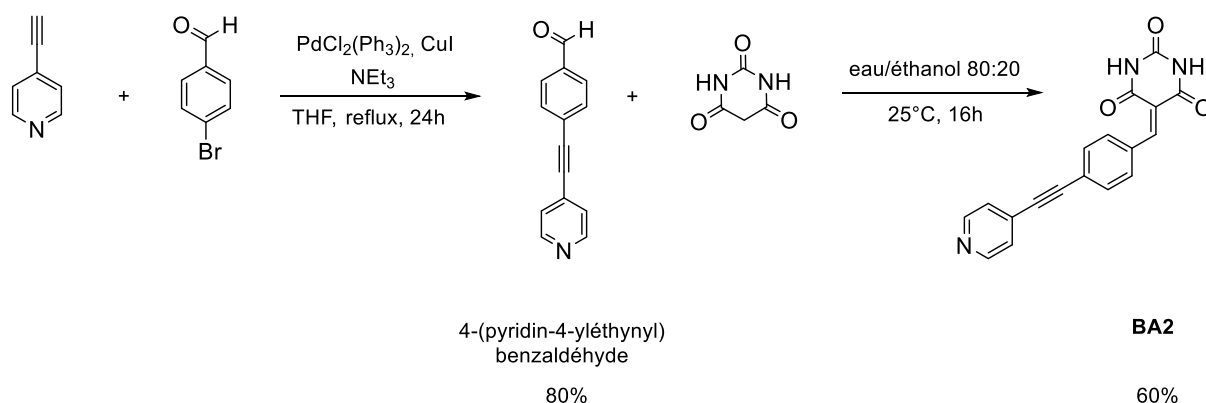


Schéma 23 : Synthèse en deux étapes du dérivé d'acide barbiturique **BA2**.

De manière générale, les dérivés de mélamine complémentaires aux acides barbituriques ont été obtenus à partir de chlorure cyanurique et de dérivés d'aniline. Pour commencer, le *N,N'*-bis(4-*tert*-butylphényl)mélamine (**ME1**) a été synthétisé suivant la méthode citée dans la littérature (schéma 24).^[190]

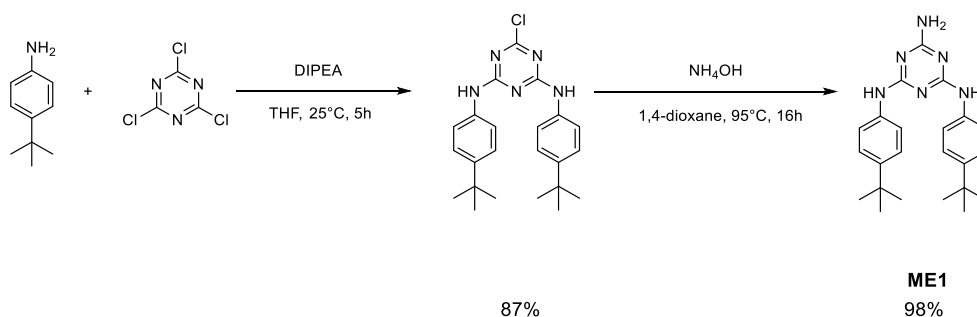


Schéma 24 : Synthèse en deux étapes du dérivé de mélamine **ME1**.

Ensuite, pour obtenir le composé (*N*²-(4-(*tert*-butyl)phényl)-*N*⁴-(4-(pyridin-4-yléthynyl)phényl)-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine) **ME2**, 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine est traitée successivement avec 4-*tert*-butylaniline puis la 4-iodoaniline en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA). Puis, suivant la méthode de Sonogashira, le 4-éthynylpyridine et le composé intermédiaire *N*²-(4-(*tert*-butyl)phényl)-6-chloro-*N*⁴-(4-iodophényl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine sont mis sous agitation en présence du PdCl₂(PPh₃)₂ et du co-catalyseur CuI sous atmosphère d'argon. Enfin, le composé obtenu subi une réaction de déhalogénéation en présence de NH₄OH dans du 1,4-dioxane pour donner le dérivé de mélamine désiré **ME2** avec un rendement de 52% (schéma 25).

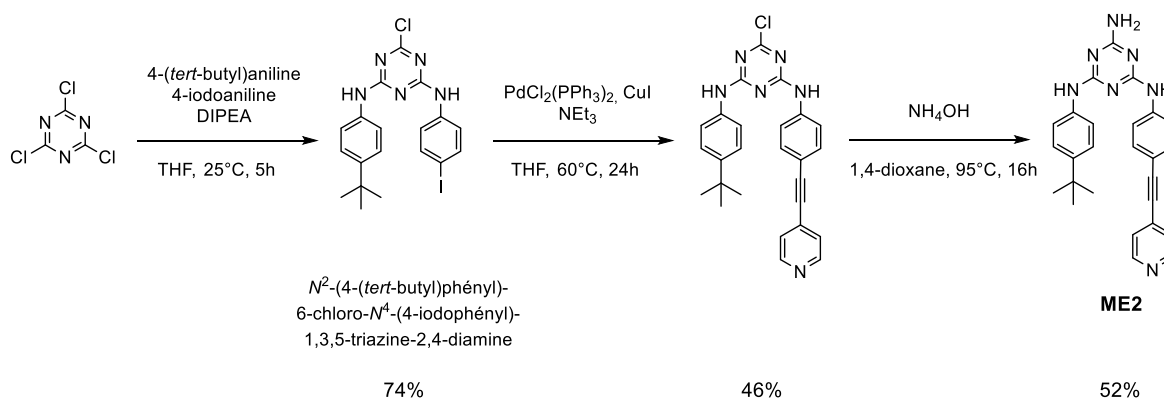


Schéma 25 : Etapes de synthèse du dérivé de mélamine **ME2**.

Une fois tous les ligands synthétisés et caractérisés, deux routes de synthèses sont utilisées dans le but d'obtenir les métalla-cages correspondantes (voie A et voie B). Ces deux méthodes sont détaillées et comparées dans les parties suivantes de ce travail. Pour la route B, les centres pyridines de l'équivalent de deux ligands d'acide barbiturique ou d'unité mélamine sont attachés de part et d'autre du clip dinucléaire [(η^6 -*pcymene*)₂Ru₂(μ -dhnq)] grâce à des réactions de coordination entre l'amine et le centre métallique ruthénium.

Après activation du clip par le trifluorométhanesulfonate d'argent (I) dans du méthanol pendant 2 heures, à température ambiante, la solution est filtrée pour éliminer le chlorure d'argent et le solvant est évaporé. Le précipité obtenu est dissous dans le THF et 2 équivalents de l'acide barbiturique **BA1** sont ajoutés à la solution sous reflux pendant une nuit. Après précipitation dans le pentane, lavage au THF et filtration sur Buchner, le composé correspondant **BA1Ru₂** est obtenu sous forme de sel de triflate avec un rendement de 92% (schéma 26).

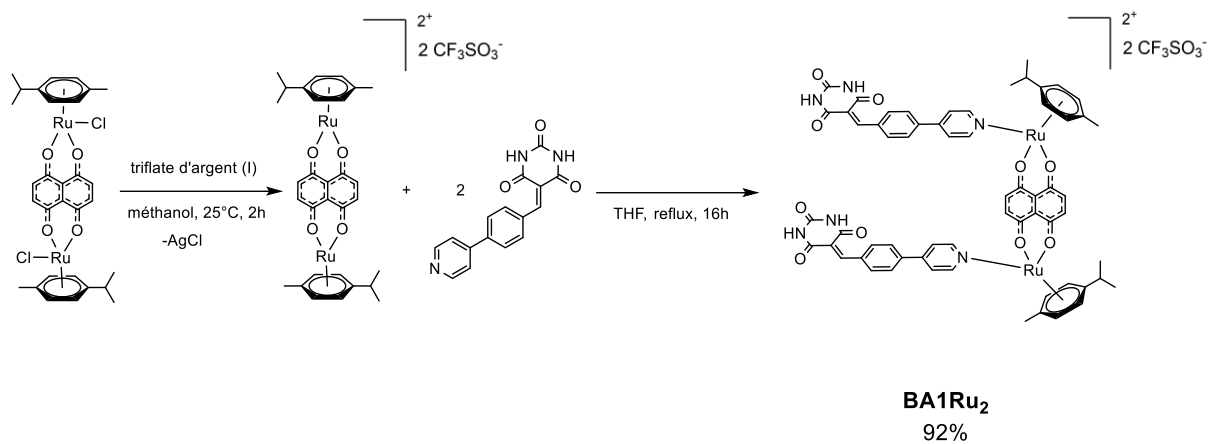


Schéma 26 : Synthèse du clip dérivé d'acide barbiturique **BA1Ru₂**.

Le même schéma de synthèse est utilisé pour synthétiser les deux autres clips **BA2Ru₂** et **ME1Ru₂** sous formes de sels de triflate avec les rendements respectifs de 90% et 85% (schéma 27).

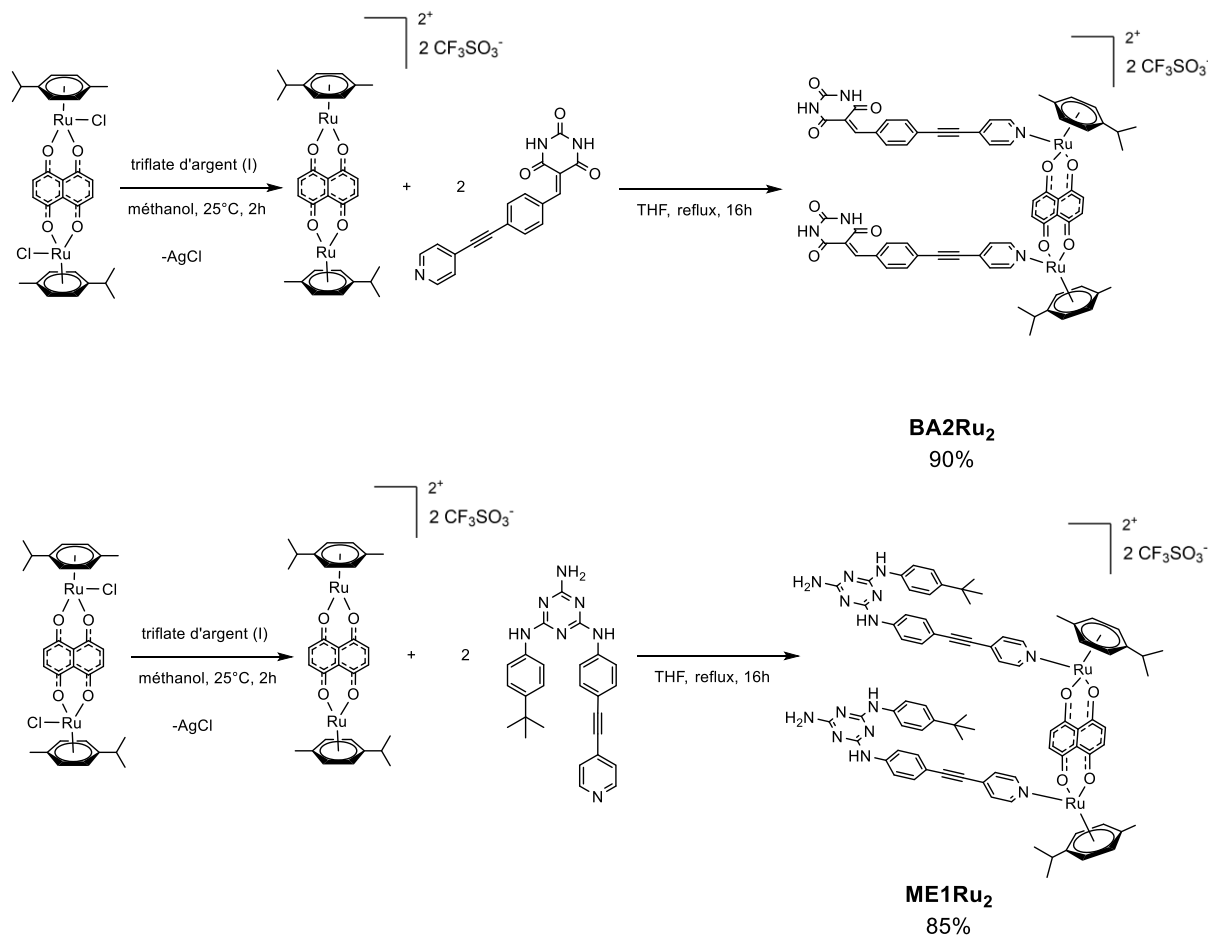


Schéma 27 : Synthèse des clip **BA2Ru₂** et **ME1Ru₂**.

2.2.2. Synthèse des métalla-assemblages cationiques hexanucléaires type rosette : deux voies de synthèse

Les assemblages de type rosettes supramoléculaires organiques sont obtenus en mélangeant des quantités équivalentes de dérivés de mélamine et de dérivés d'acide barbiturique. La réaction est simple et rapide, nécessitant généralement 30 minutes d'agitation à 25°C, sauf quelques exceptions où l'encombrement stérique impose un temps de réaction plus long pour favoriser la rencontre des sites sièges des liaisons hydrogènes. Aussi, le chloroforme qui est un solvant apolaire et aprotique est nécessaire pour éviter toute interférence du solvant dans la création des liaisons hydrogènes des rosettes, et les concentrations des mélamines et des acides barbituriques doivent être supérieures à 4 mM, sinon aucune structure en rosette n'est obtenue.^[96] Le schéma 28 résume de manière générale la synthèse des différentes rosettes utilisées pour la conception des métalla-assemblages cationiques hexanucléaires.

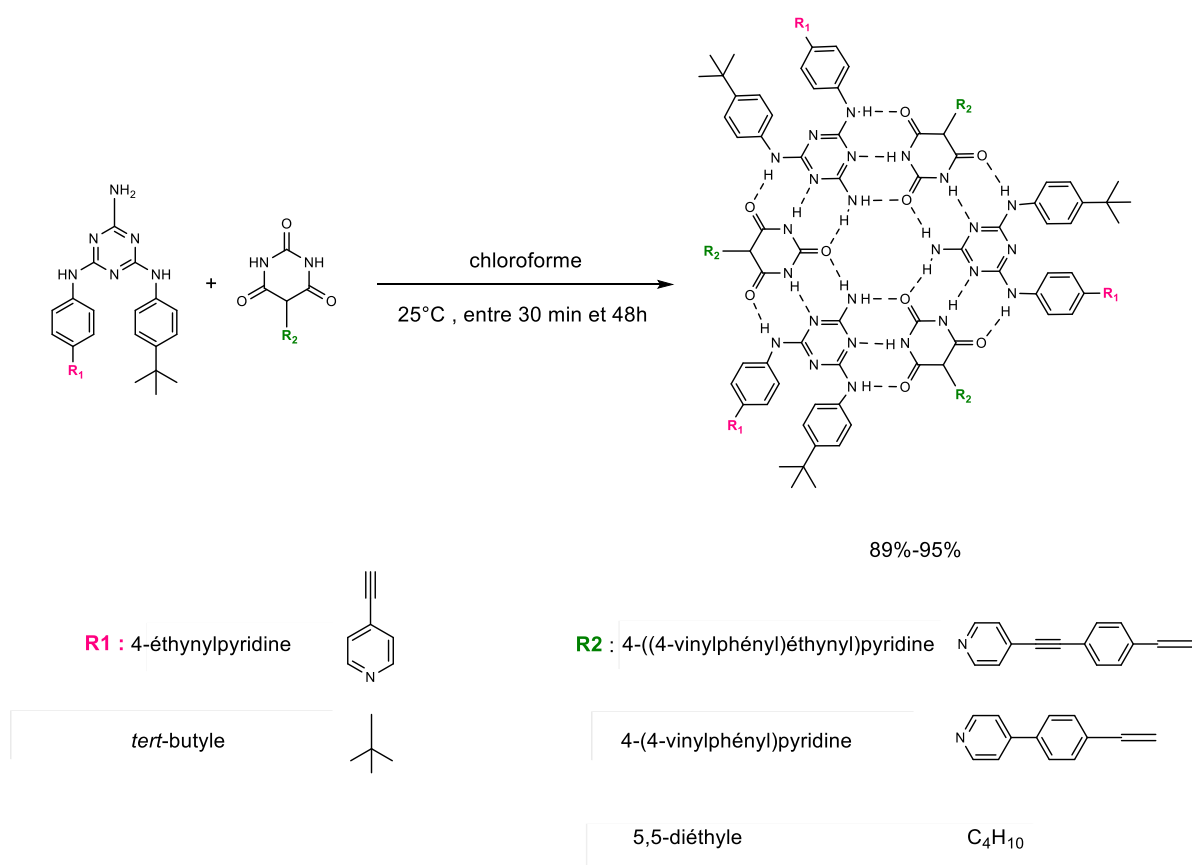
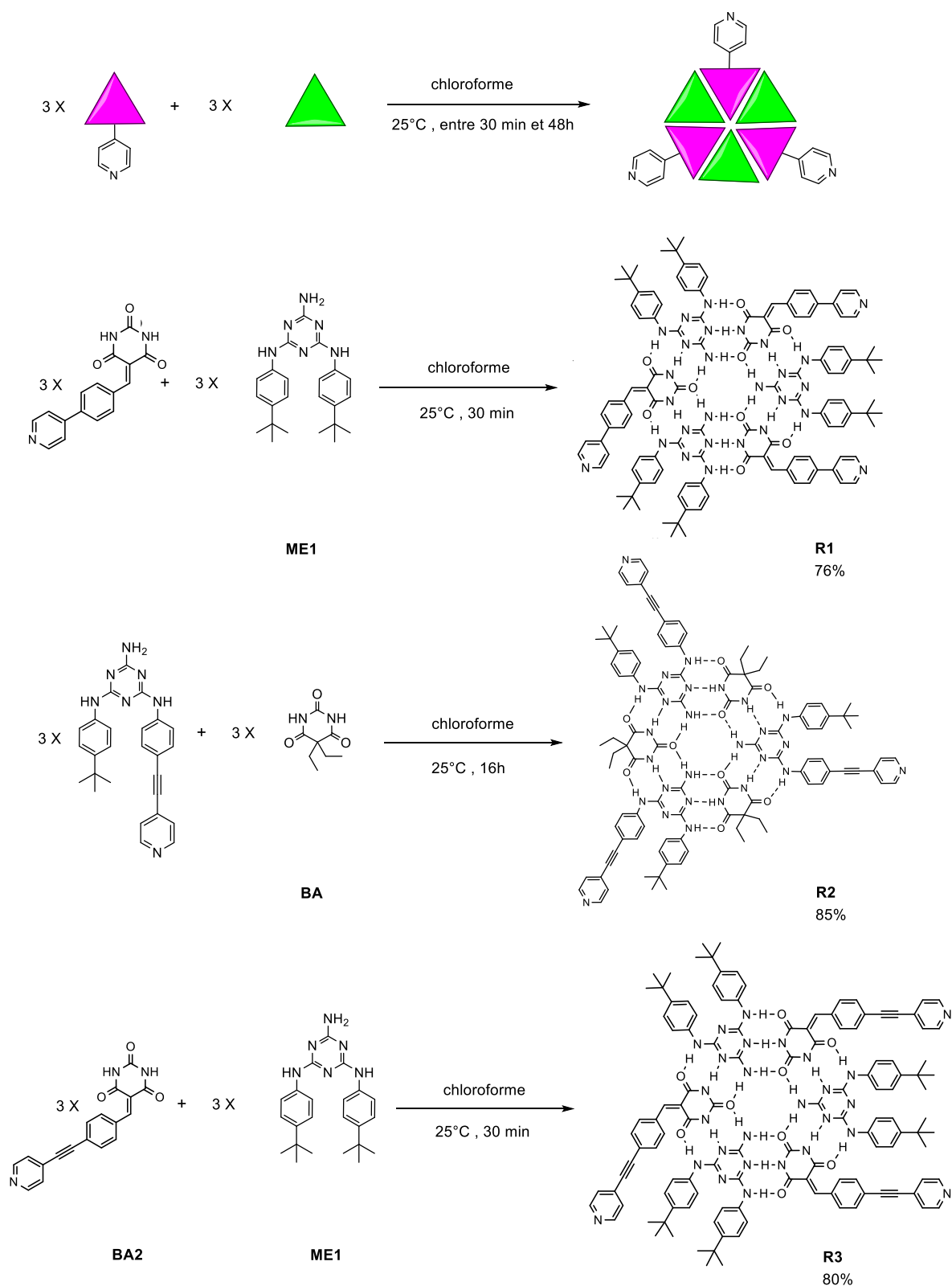


Schéma 28 : Schéma général de la synthèse des rosettes (acide barbiturique)₃-(mélamine)₃.

Différentes combinaisons de rosettes sont synthétisées suivant cette procédure, ci-dessous sont représentées les rosettes trinuécléaires organiques qui sont prises en référence pour l'étude de ce chapitre (schéma 29).

Schéma 29 : Schéma de synthèse des rosettes **R1**, **R2** et **R3**.

Les trois groupes pyridyles à la périphérie de chaque rosette sont utilisés pour coordonner les centres métalliques des clips ruthénium. Deux options s'offrent pour former les structures cages. Pour la

première méthode (route A), le clip est greffé sur la rosette préalablement formée. D'abord, le clip dinucléaire d'arène ruthénium est activé par agitation avec du triflate d'argent dans le méthanol pendant 2 heures. Ensuite, la filtration du mélange sur Buchner permet d'éliminer le chlorure d'argent, produit secondaire à l'activation du clip. Enfin, 2/3 d'équivalent de la rosette correspondante à la cage désirée est ajouté au clip ruthénium activé dans le dichlorométhane sous agitation à 60°C pendant 16h. Le précipité filtré correspond à la structures organométallique cage à double étages de rosette sous forme de sel de triflate (Schéma 30). Un rendement d'environ 80 % a été obtenu pour ces réactions.

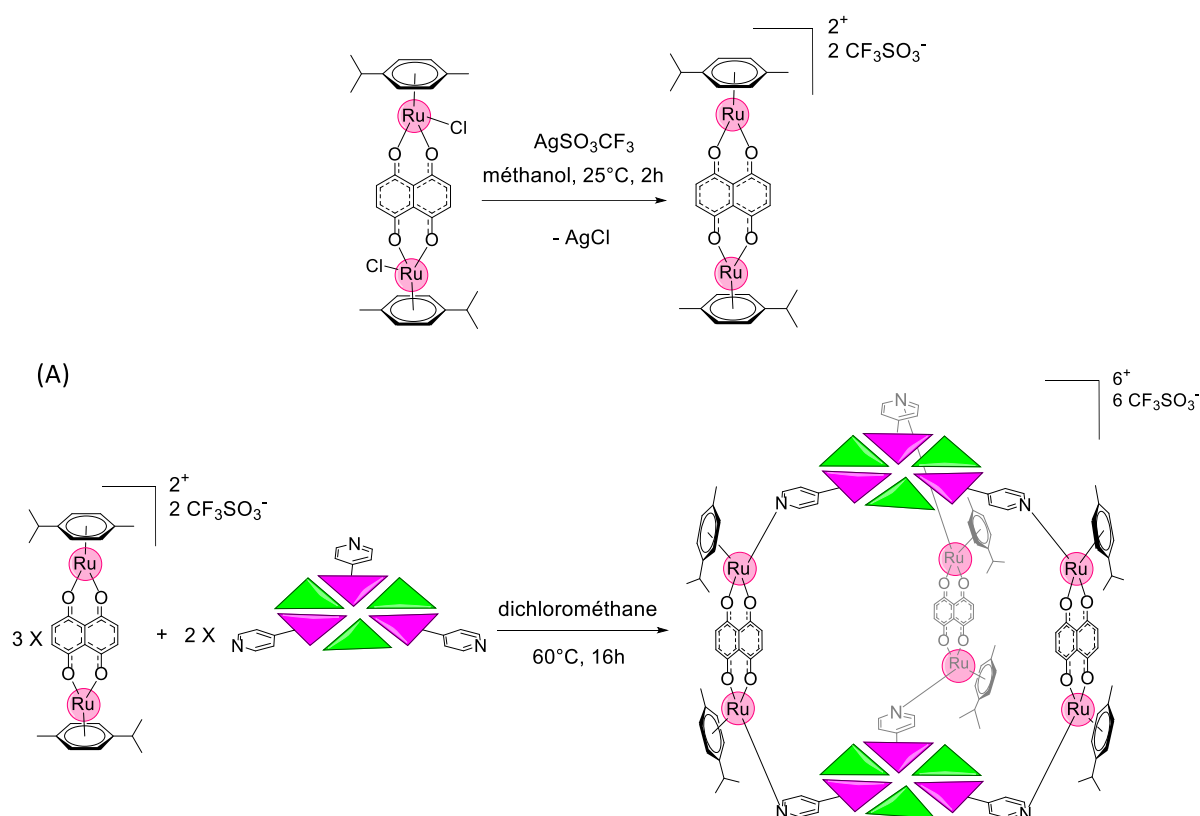


Schéma 30 : Schéma général de la synthèse des cages organométalliques arène-ruthénium à doubles étages de rosettes (route A)

Pour la deuxième voie de synthèse (route B), le clip arène ruthénium est coordonné au ligand avant la formation de la rosette. En effet, après activation du clip arène ruthénium par la même méthode citée pour la route A, 2 équivalents du ligand contenant le groupe pyridyle sont ajoutés à la solution sous agitation et à reflux pendant 16 heures. Après filtration et dissolution dans le chloroforme, 6 équivalents de la molécule complémentaire à la formation de la rosette sont ajoutés au substrat sous agitation. Après 24 heures, l'analyse RMN DOSY montre que la réaction n'est pas achevée, d'où la remise de la réaction sous reflux pendant 24 heures supplémentaires, Après filtration et précipitation,

En résumé, le schéma 32 représente les deux méthodes de synthèse utilisées pour obtenir les cages recherchées :

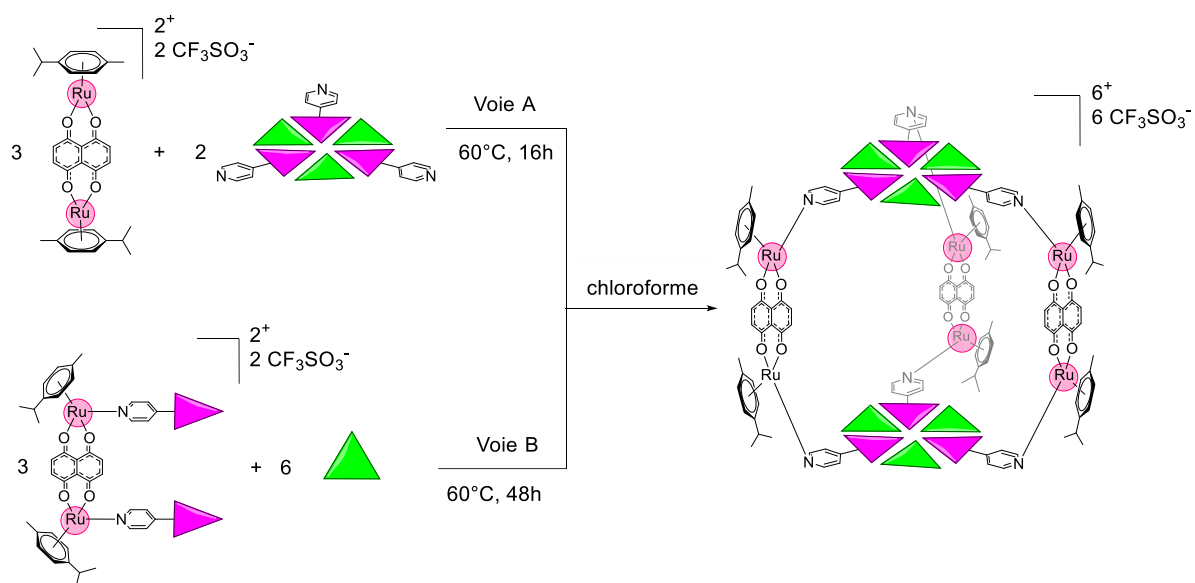


Schéma 32 : Résumé des voies de synthèse A et B des cages organométalliques arène-ruthénium à doubles étages de rosette.

En reprenant les rosettes organiques citées précédemment, les cages hexanucléaires cationiques suivantes **C1**, **C2** et **C3** sont synthétisées et caractérisées (figure 30) :

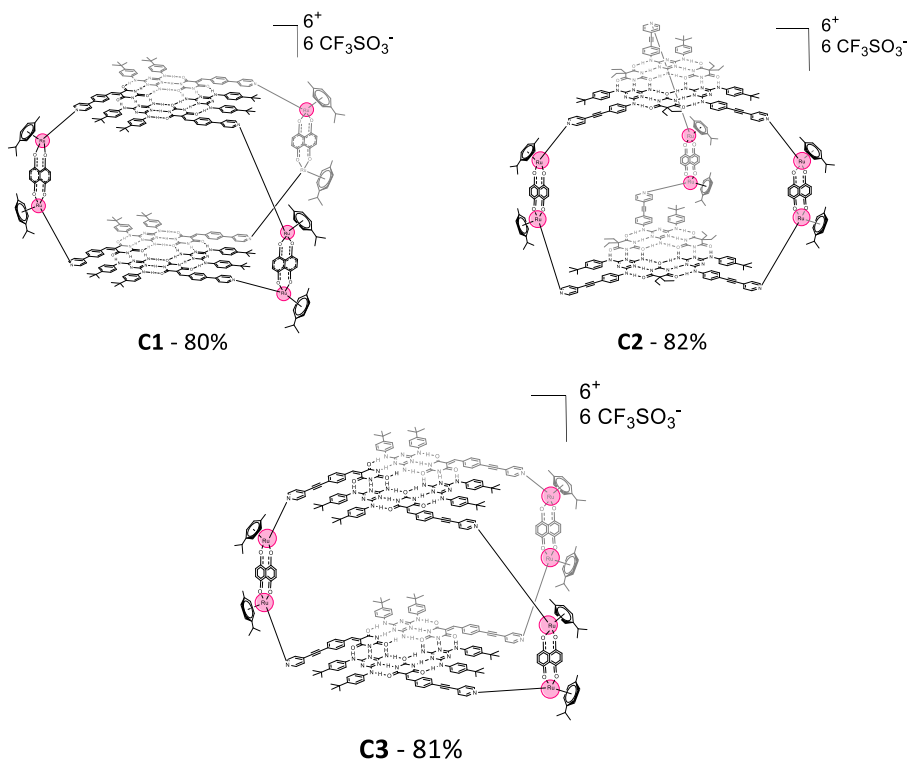


Figure 30 : Cages organométalliques arène-ruthénium à doubles étages de rosette **C1**, **C2** et **C3**.

2.3. Caractérisations

2.3.1. Spectroscopie RMN du proton ^1H

Toutes les rosettes synthétisées ont été caractérisées individuellement par spectroscopie RMN à basse température pour une meilleure définition des pics des protons (-20°C). Les cages quant à elles sont caractérisées à température ambiante. Pour les comparaisons entre les spectres RMN des cages et des rosettes correspondantes, les analyses RMN des rosettes ont été réalisées à température ambiante. Les spectres RMN ^1H des rosettes étudiées ne montrent pas de pics caractéristiques de la formation de cet assemblage et qui se situent d'habitude entre 12 et 15 ppm. Ceci est probablement dû à la forte interaction π - π des rosettes créant ainsi un mélange d'espèces mono, di-, tri-, et polymériques, ce qui complique leur caractérisation avec un simple spectre ^1H , surtout pour les protons labiles des acides barbituriques engagé dans les liaisons supramoléculaires de la rosette qui sont fortement influencés par les interactions π - π et la forte conjugaison, non seulement du ligand pyridyle mais de toute la rosette aussi. En effet, la délocalisation des charges due à la conjugaison de la molécule augmente sa stabilité et par conséquent le blindage des protons, ce qui peut entraîner des déplacements chimiques qui ne sont pas facilement détectables ou des pics qui se superposent avec d'autres signaux, rendant ainsi difficile leur identification individuelle.^[191,192] En revanche, leurs spectres RMN DOSY respectifs permettent la confirmation de la formation d'une seule structure rosette.

En comparant les spectres RMN ^1H de la mélamine **ME1** et de l'acide barbiturique **BA1** séparément avec la rosette correspondante **R1** (figure 31), le signal des unités mélamine sont déplacés de 1.5 ppm pour NH et de 1.8 ppm pour NH_2 . D'autre part, les protons des groupes phénylpyridine et *tert*-butylphényle qui sont situés à la périphérie de la rosette restent invariables. Le dédoublement des signaux relatif à l'acide barbiturique, notamment les protons NH est dû à l'existence de rotamères.

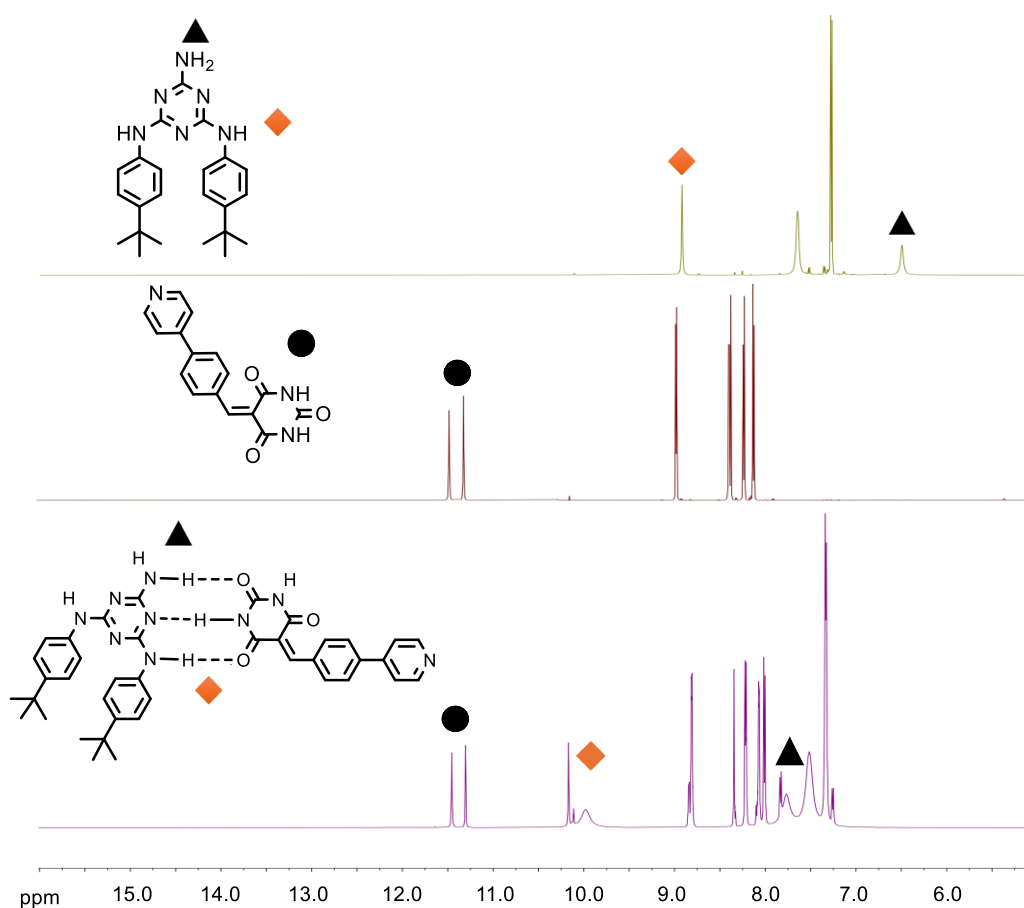


Figure 31 : Spectres RMN ^1H de **ME1**, **BA1** et **R1** ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, -20°C , $[\text{R1}] = 5 \text{ mM}$).

Comme cité précédemment, pour former la cage **C1** correspondant à la rosette **R1**, La route A et la route B sont comparées. Pour emprunter la route B, **BA1Ru₂** a été synthétisé et analysé par RMN ^1H . La comparaison des spectres des trois molécules montre le déplacement chimique des protons Hq du clip $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]$ de 3.3 ppm et les protons du noyau phényle de l'arène, dont les signaux se dédoublent à cause de l'existence d'un mélange rotamérique, sont déplacés d'environ 0.7 ppm (figure 32).

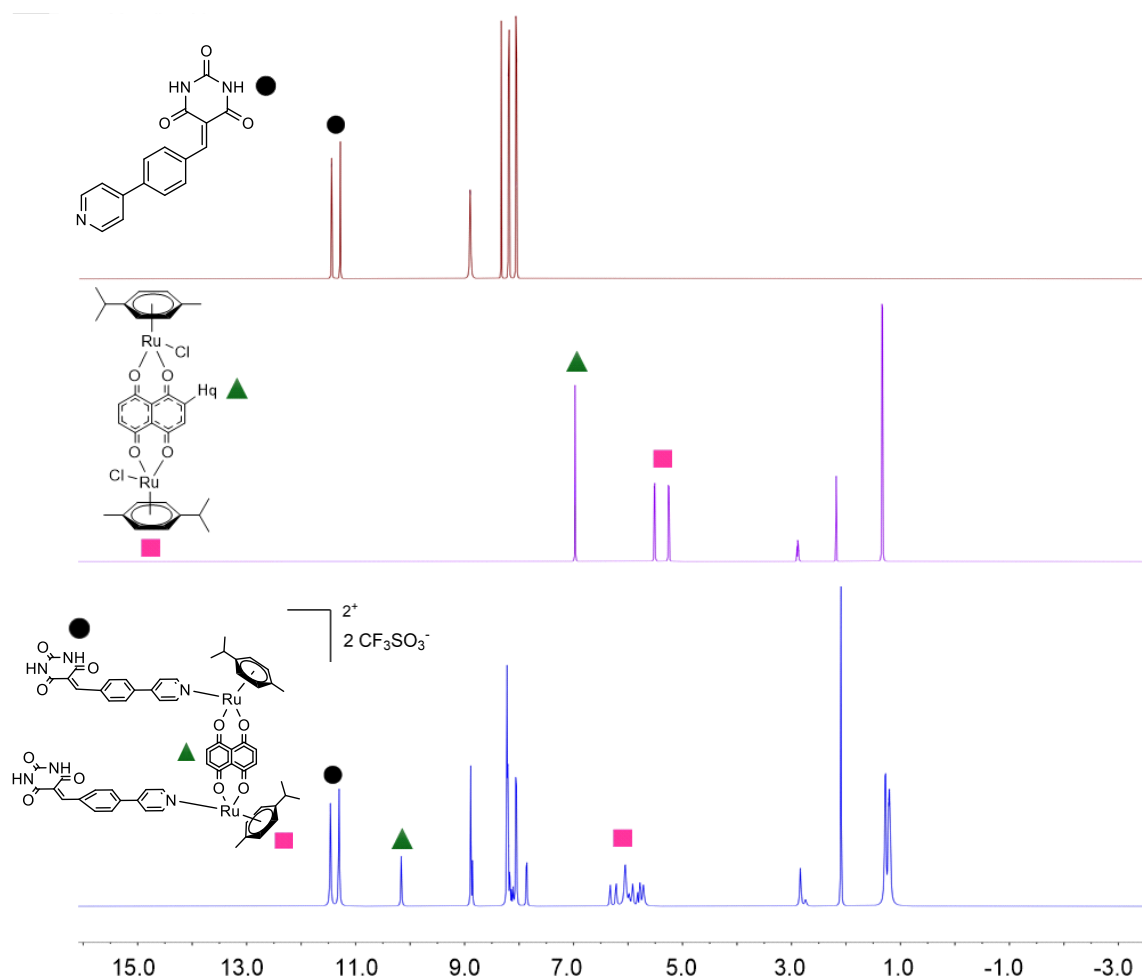


Figure 32 : Spectres RMN ^1H du clip $[(\eta^6\text{-p-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})$, **BA1** et **BA1Ru₂** (DMSO- d_6 , 25°C, [**C1**] = 8 mM).

La route A et la route B donnent des spectres RMN ^1H avec des déplacements chimiques des protons identiques, mais des multiplicités légèrement différentes. L'analyse spectroscopique RMN ^1H des deux cages montre des pics relatifs à la formation du double étage de rosette visibles à 12.2 ppm et 14.9 ppm respectivement pour NH de la mélamine et NH de l'acide barbiturique pour les deux assemblages, les signaux relatifs aux ramifications à la périphérie de la rosette restent inchangés (figure 33). Pour la suite de cette étude, des cages organométalliques supramoléculaires, la route A sera adoptée comme méthode de référence en raison de sa simplicité et de sa faible consommation d'énergie.

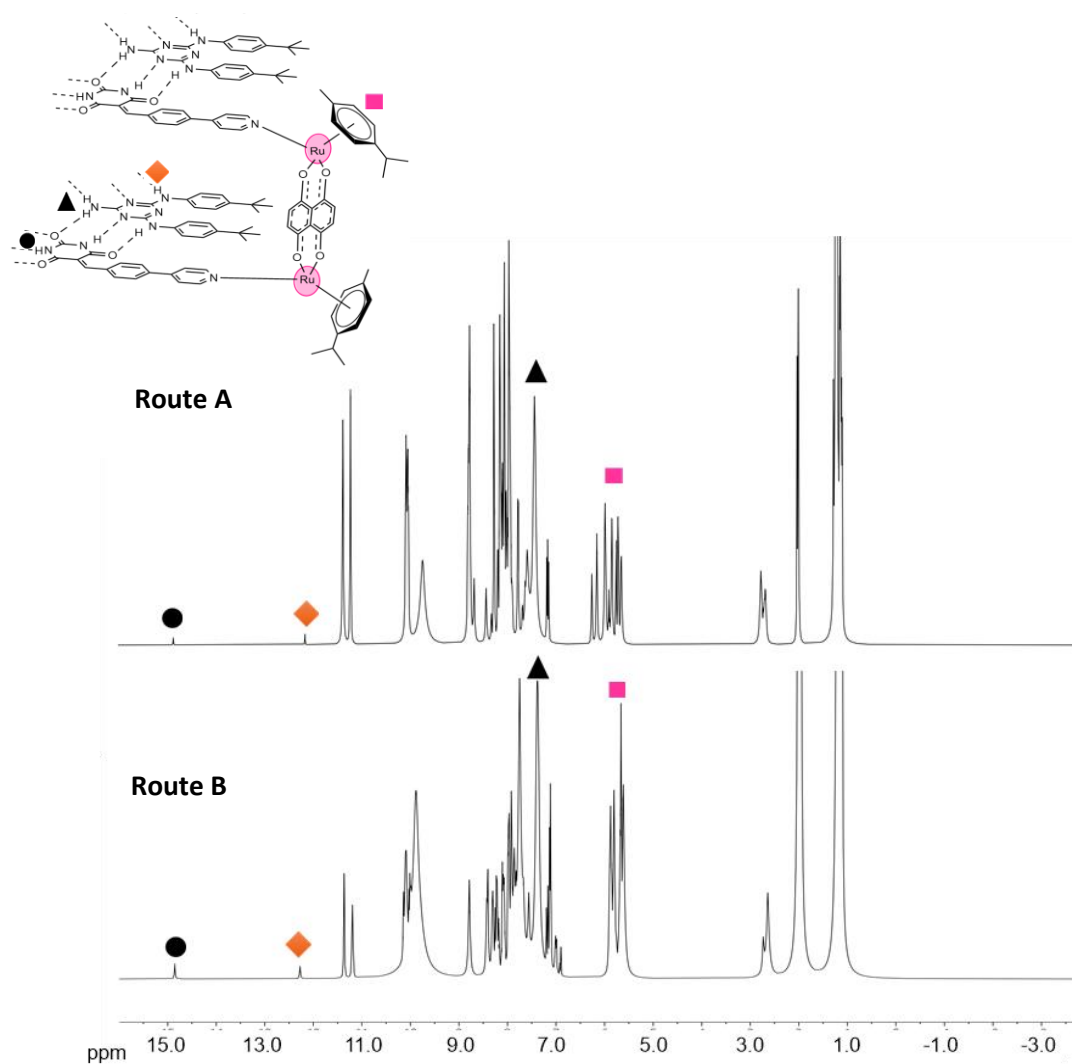


Figure 33 : spectres RMN ^1H de la cage **C1** synthétisée par la voie A et la voie B (DMSO- d_6 , 25°C, [**C1**] = 8 mM).

En ce qui concerne la cage **C2**, en comparant les spectres RMN ^1H de la mélamine **M2** et de l'acides barbituriques **BA** séparément avec la rosette correspondante **R2** (figure 34), le signal des protons NH du dérivé de l'acide barbiturique sont déplacés de 0.5 ppm, mais les signaux des protons de la mélamine apparaissent au même déplacement dû à la stabilisation par empilement π - π citée précédemment. D'autre part, les protons des groupes butyles, pyridyles et *tert*-butylphényles qui sont tous situés à la périphérie de la rosette restent invariables.

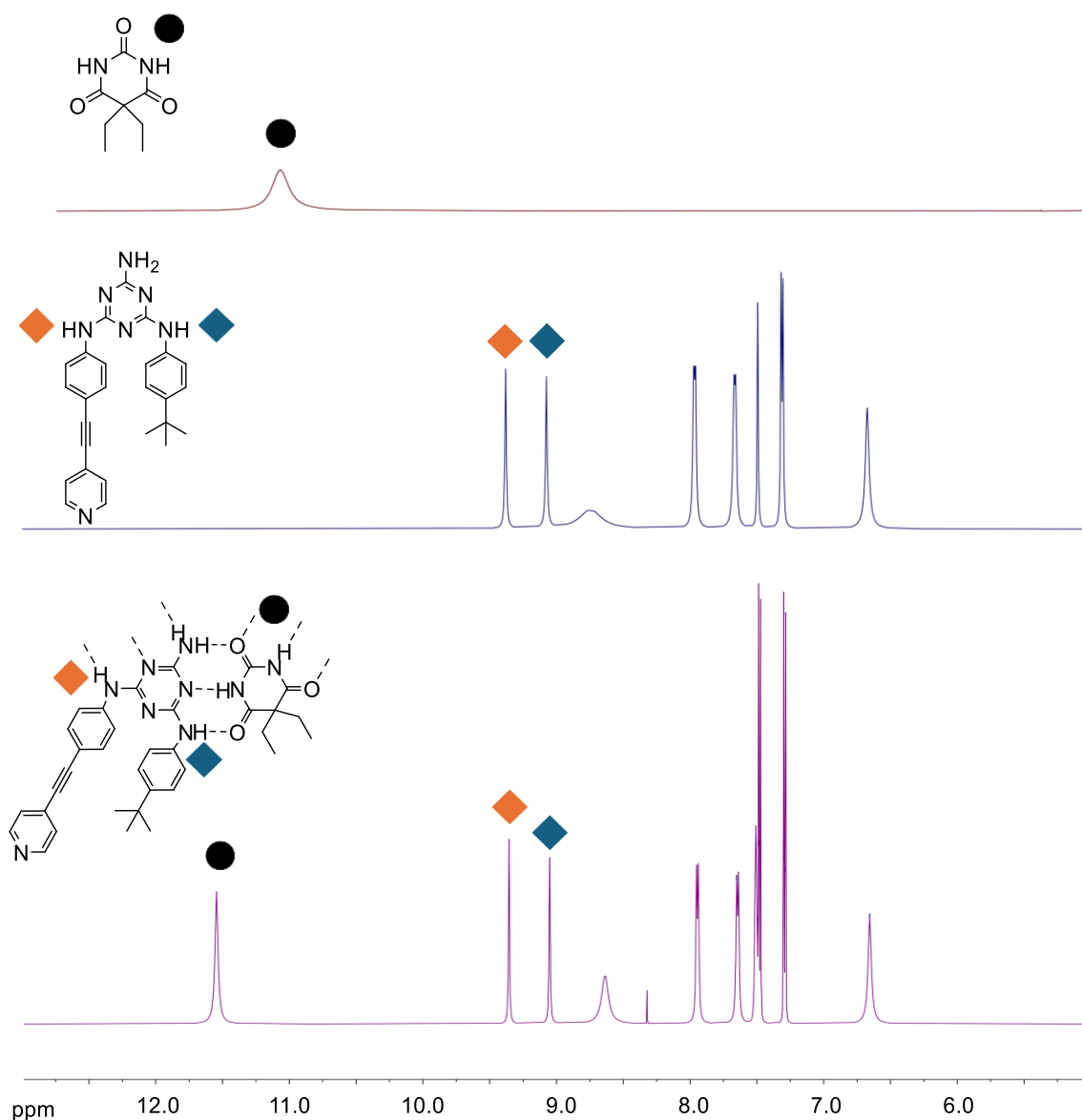


Figure 34 : Spectre RMN ^1H des unités mélamine **M2**, **B1** et de la rosette **R2** ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, -20°C , $[\text{R2}] = 5 \text{ mM}$).

La coordination des groupes pyridyles de la rosette **R2** avec les centres métalliques des clips à ruthénium exerce une influence sur les signaux du spectre RMN ^1H de la cage correspondante, au niveau des protons des unités mélamine et acide barbiturique et des clips à ruthénium. Bien que le spectre RMN ^1H de la cage a été difficile à interpréter dû au grand nombre des protons de l'assemblage, on remarque de manière évidente l'apparition des pics relatifs aux protons de la mélamine et de l'acide barbiturique à 12.2 ppm et 14.9 ppm respectivement (figure 35), à la suite de la formation de complexes tridimensionnels à deux étages de rosettes superposées. Les protons H_q des clips à ruthénium se déplacent d'environ 0.5 ppm. Pour cette cage, il n'y a pas de pics visibles des acides barbituriques autour de 11 ppm comme pour **C1**, puisque **BA** est moins conjuguée que **BA1**, donc ses protons NH sont moins stabilisés et par conséquent plus déblindés.

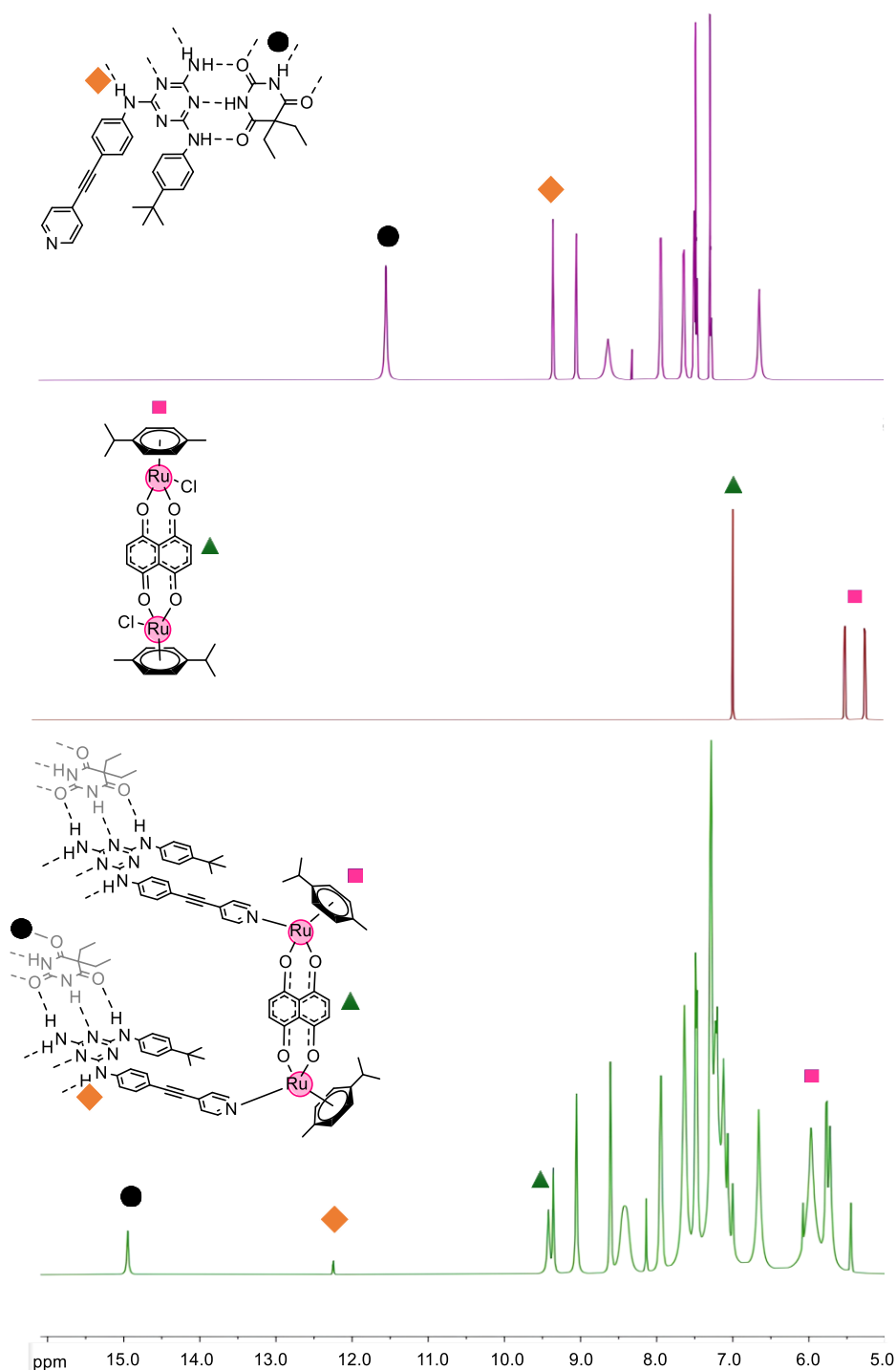


Figure 35 : Spectres RMN ^1H de la rosette **R2**, du clip $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]$ et de la cage **C2** (DMSO- d_6 , 25°C, $[\text{R2}] = 5$ mM, $[\text{C2}] = 8$ mM).

De même, l'apparition des pics relatifs aux protons de la mélamine et de l'acide barbiturique à 12.2 ppm et 14.9 ppm respectivement, à la suite de la coordination des groupes pyridyles de la rosette **R3** avec les centres métalliques des clips arène ruthénium, est un signe évident de la formation du complexe tridimensionnel correspondant à la cage **C3**. Les proton Hq des clips ruthénium se déplacent d'environ 0.5 ppm ce qui est en harmonie avec les résultats précédents (figure 36).

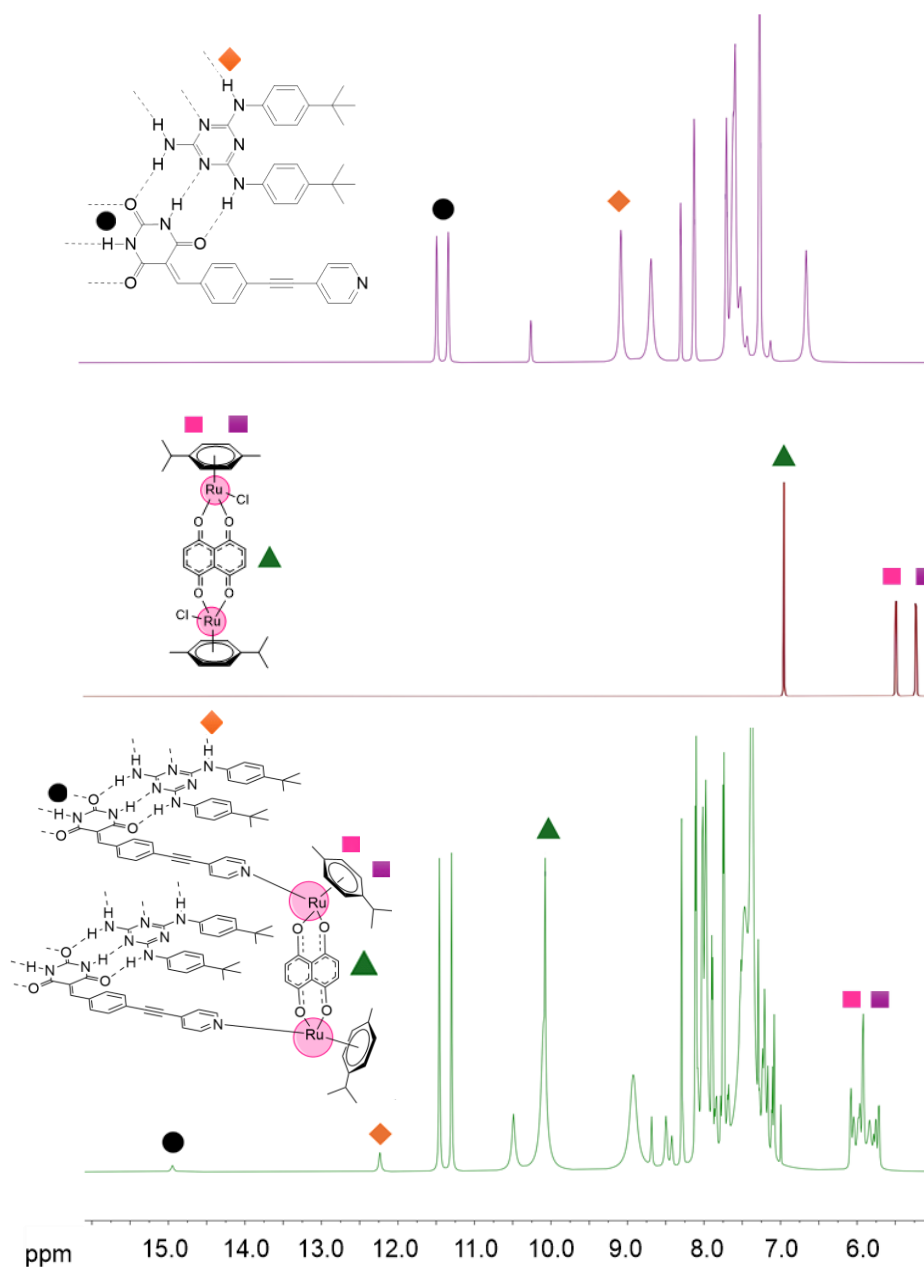


Figure 36 : Spectres RMN ^1H de la rosette **R3**, du clip $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]$ et de la cage **C3** (DMSO- d_6 , 25°C, [**R3**] = 5 mM, [**C3**] = 8 mM).

La stabilité des complexes arène ruthénium est cruciale pour les applications souhaitées,^[193] de ce fait, la stabilité dans le temps des cages à double étage de rosette a été étudiée. Le spectre RMN ^1H de la cage **C1** montre que cet assemblage est stable dans le dichlorométhane- d_2 pendant plusieurs semaines (figure 37).

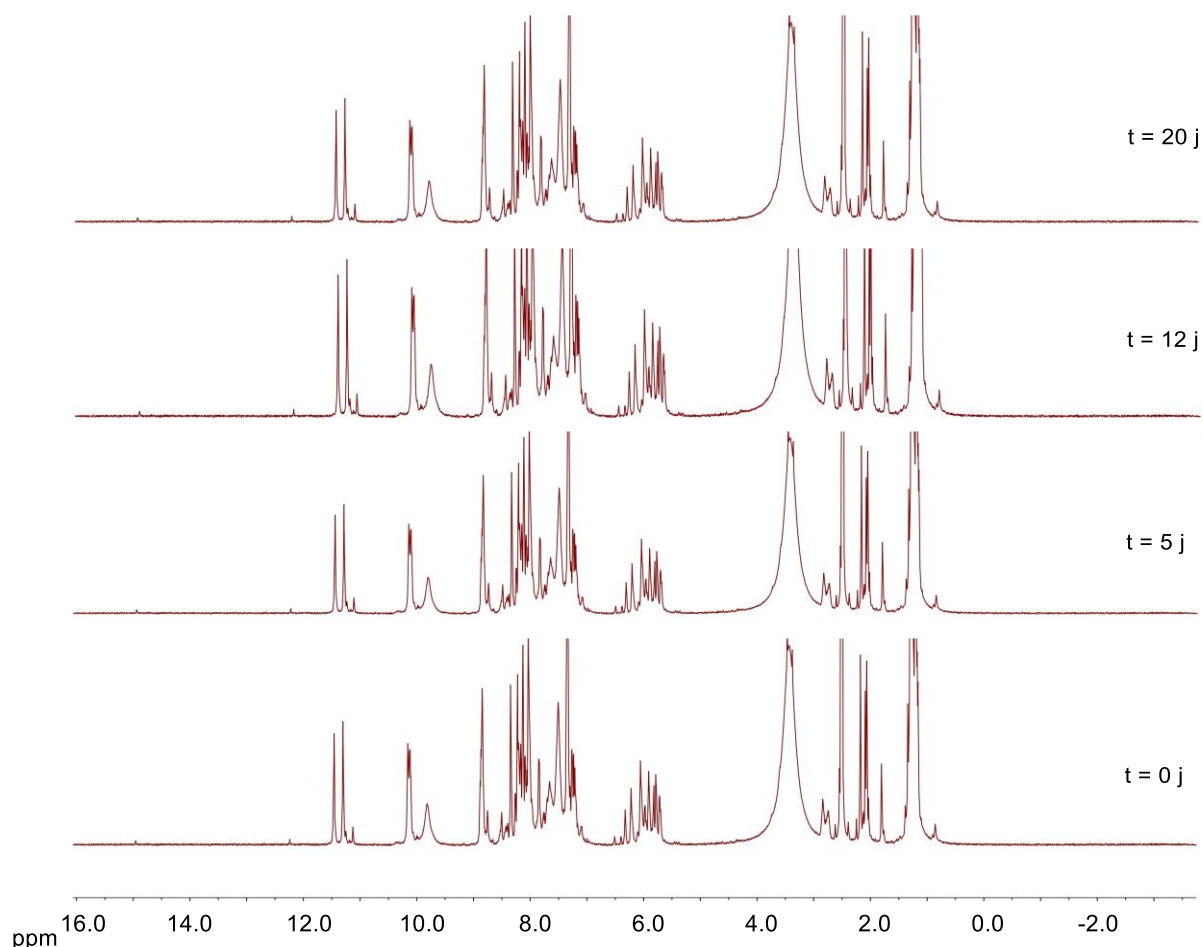


Figure 37 : Évolution du spectre RMN ^1H de la cage **C1** sur une période de 20 jours dans le chloroforme- d_1 , $[\text{C1}] = 8 \text{ mM}$.

2.3.2. Spectre RMN DOSY

L'expérience DOSY (Diffusion Ordered SpectroscopY) est une séquence pseudo-2D qui permet de séparer les espèces présentes en solution selon leur diffusion. Ceci en fait une expérience idéale pour démontrer que la formation de la rosette ou de la cage a bien aboutit. En effet, le principe est similaire à celui des chromatogrammes, et fournit également des informations RMN pour analyser chaque molécule individuelle dans un mélange, ou prouver que la solution est faite d'un mélange pur.^[194] Après les mesures DOSY, et en supposant que la molécule soit une sphère non chargée de rayon hydrodynamique r , il est possible de calculer le coefficient de diffusion D ($\text{m}^2\cdot\text{s}^{-1}$) grâce à la relation de Stokes-Einstein,^[195] qui relie la diffusion aux différents paramètres physicochimiques de la solution:

$$D = \frac{KT}{6\pi\eta r}$$

Où k est la constante de Boltzmann ($1.38064852 \cdot 10^{-23} \text{ m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{K}^{-1}$), T est la température absolue en K, η est la viscosité du milieu ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) et r représente le rayon hydrodynamique de la molécule (m). Toutes les rosettes et les cages ont été caractérisées par spectre RMN DOSY ce qui a permis d'appuyer l'étude de leur formation. Les paramètres de la séquence DOSY ont été adaptés à la diffusion de molécules à grande taille, et l'analyse à basse température n'a pas été nécessaire pour la caractérisation de ces cages organométalliques. Ces analyses sont toutes faites dans le DMSO- d_6 à la vue de la parfaite solubilité de toutes les molécules dans ce solvant.

Les rayons hydrodynamiques des différentes molécules sont résumés dans le tableau 2 :

Molécule	Coefficient de diffusion D [log(m ² /s)]	Coefficient de diffusion D (m ² /s)	Rayon hydrodynamique r (m)
ME1	-9,77	$1,7 \cdot 10^{-10}$	$4,33 \cdot 10^{-9}$
BA1	-9,74	$1,82 \cdot 10^{-10}$	$4,03 \cdot 10^{-9}$
BA1Ru₂	-9,8	$1,58 \cdot 10^{-10}$	$4,91 \cdot 10^{-9}$
R1	-9,81	$1,54 \cdot 10^{-10}$	$5,02 \cdot 10^{-9}$
C1	-9,93	$1,17 \cdot 10^{-10}$	$6,27 \cdot 10^{-9}$
ME2	-9,77	$1,7 \cdot 10^{-10}$	$4,33 \cdot 10^{-9}$
BA	-9,72	$1,91 \cdot 10^{-10}$	$3,85 \cdot 10^{-9}$
ME2Ru₂	-9,78	$1,66 \cdot 10^{-10}$	$4,69 \cdot 10^{-9}$
R2	-9,83	$1,48 \cdot 10^{-10}$	$5,2 \cdot 10^{-9}$
C2	-9,90	$1,26 \cdot 10^{-10}$	$6,13 \cdot 10^{-9}$
BA2	-9,75	$1,78 \cdot 10^{-10}$	$4,39 \cdot 10^{-9}$
BA2Ru₂	-9,8	$1,55 \cdot 10^{-10}$	$4,9 \cdot 10^{-9}$
R3	-9,82	$1,66 \cdot 10^{-10}$	$4,69 \cdot 10^{-9}$
C3	-9,93	$1,15 \cdot 10^{-10}$	$6,38 \cdot 10^{-9}$

Tableau 2 : Coefficient de diffusion (D) et rayon hydrodynamique (r) des molécules synthétisées.

La comparaison des RMN DOSY des dérivés de mélamine, d'acide barbiturique, de la rosette et de la cage correspondante a montré une différence remarquable. **BA1** et **ME1** ont des rayons respectivement de $4.03 \cdot 10^{-9}$ m et $4.33 \cdot 10^{-9}$ m inférieur au rayon de la rosette correspondante **R1** qui est de $5.02 \cdot 10^{-9}$ m. Les rosettes **R2** et **R3** montrent des résultats similaires, respectivement de $5.2 \cdot 10^{-9}$

m et $5 \cdot 10^{-9}$. De même, **BA1Ru₂**, **ME2Ru₂** et **BA2Ru₂** ont des rayons de $4.91 \cdot 10^{-9}$ m, $4.69 \cdot 10^{-9}$ m et $4.9 \cdot 10^{-9}$ m, qui sont inférieures aux tailles des rosettes **R1** et **R2** et des cages correspondantes. Le rayon hydrodynamique des cages est autour de 6 nm, pour **C1**, **C2** et **C3** respectivement $6.27 \cdot 10^{-9}$ m, $6.13 \cdot 10^{-9}$ m et $6.38 \cdot 10^{-9}$ m, et sont plus grands que les rayons des rosettes qui les composent.

Parallèlement, les spectres RMN DOSY des composés synthétisés montrent un coefficient de diffusion unique pour chaque molécule, témoignant de la formation d'une seule espèce et confirmant ainsi de l'aboutissement de la réaction. La superposition des spectres DOSY de **BA1**, **ME1**, **BA1Ru₂**, **R1** et **C1** est présentée à la figure 38 :

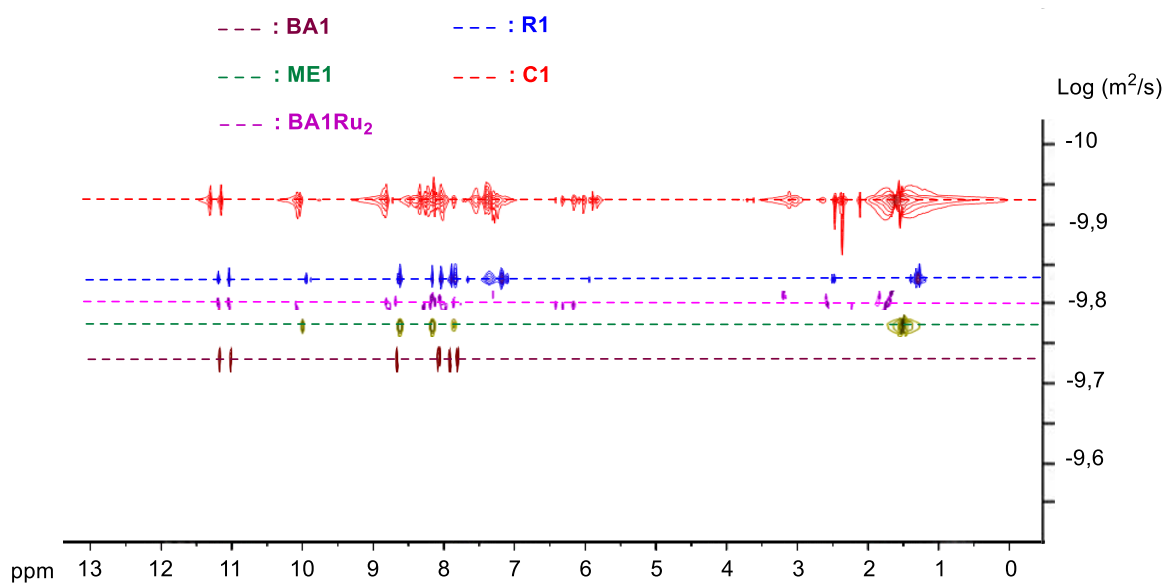


Figure 38 : Spectres RMN DOSY superposés des composés **BA1**, **ME1**, **BA1Ru₂**, **R1** et **C1** (DMSO-d₆, 25 °C, [**R1**] = 5 mM, [**C1**] = 8 mM).

Ce coefficient de diffusion unique a été aussi observé pour les cages **C2** et **C3**, témoignant de la formation de ces assemblages organométalliques. Les figures 39 et 40 montrent les spectres DOSY superposés de ces deux cages avec les molécules qui les composent :

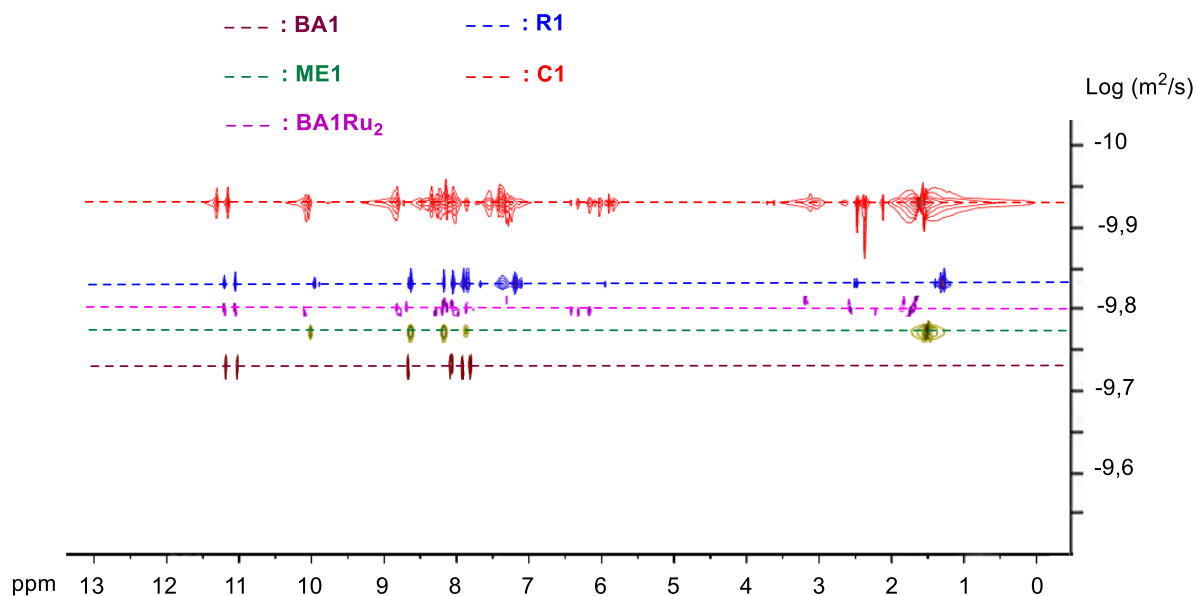


Figure 39 : Spectres RMN DOSY superposés des composés **BA**, **ME2**, **ME2Ru₂**, **R2** et **C2** (DMSO-d₆, 25 °C, [**R2**] = 5 mM, [**C2**] = 8 mM).

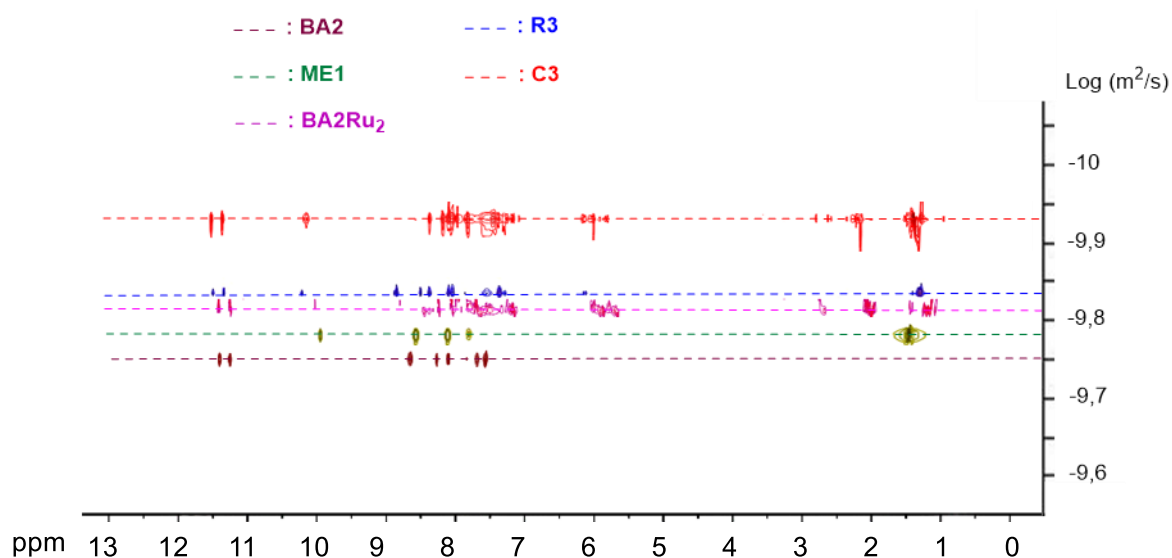


Figure 40 : Spectres RMN DOSY superposés des composés **BA2**, **ME1**, **BA2Ru₂**, **R3** et **C3** (DMSO-d₆, 25 °C, [**R3**] = 5 mM, [**C3**] = 8 mM).

2.3.3. Spectre RMN NOESY

Après analyse RMN NOESY de la cage **C1** (figure 41) et **C3** (figure 42), des pics croisés entre les protons des groupes NH du dérivé de mélamine **ME1** et les protons des groupes NH₂ et NH de **ME1** et des acides barbituriques concernés **BA1** et **BA2** sont observés. Ainsi, la présence d'interactions par liaisons hydrogènes entre les unités mélamine et acide barbiturique est confirmée.

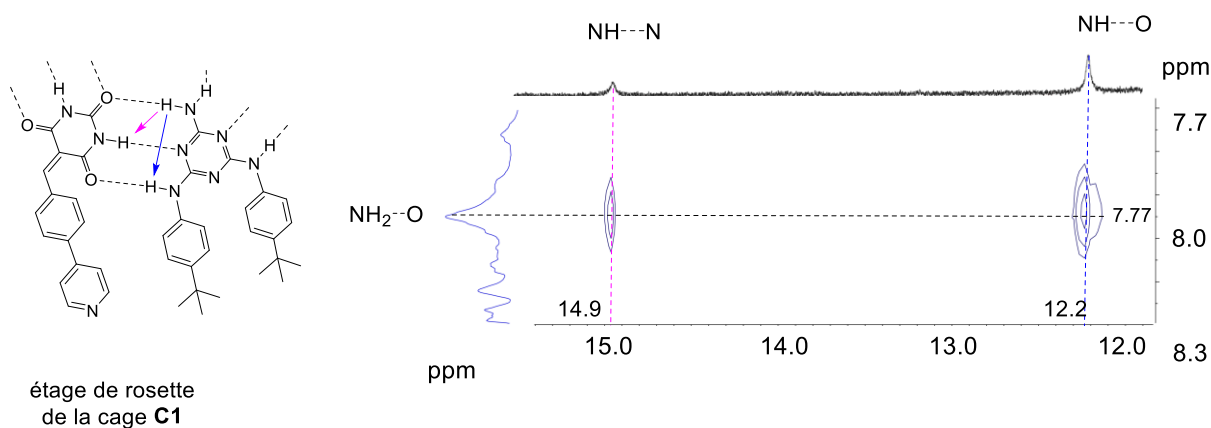


Figure 41 : Spectre RMN NOESY de la cage **C1** (DMSO-d₆, 25 °C, [**C1**] = 8 mM).

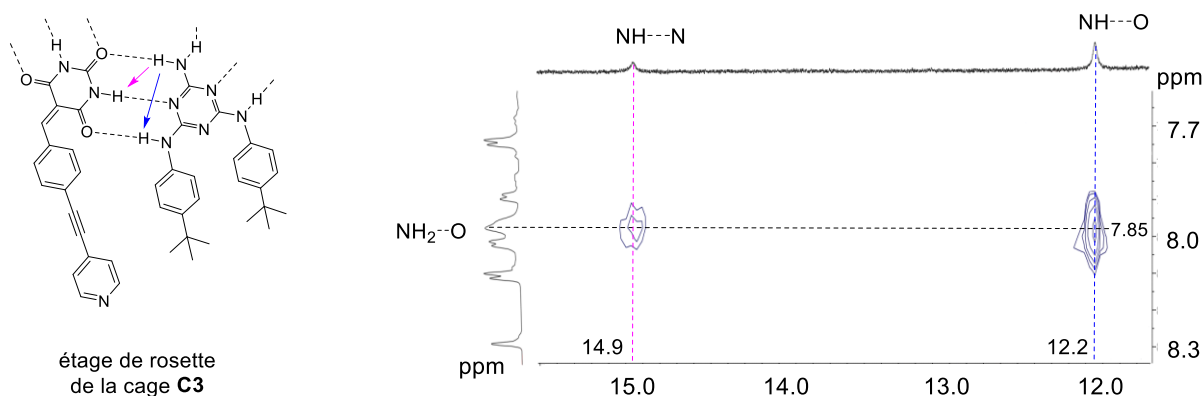


Figure 42 : Spectres RMN NOESY de la cage **C3** (DMSO-d₆, 25 °C, [**C3**] = 8 mM).

Il a été difficile de détecter la corrélation NOESY entre les protons NH des dérivés d'acide barbiturique avec les NH des dérivés de mélamine correspondant. Cependant après plusieurs scans de la cage **C1**, il a été possible de voir les pics croisés entre les protons des groupes NH du dérivé d'acide barbiturique **BA1** avec les NH₂ et NH de la mélamine **ME1**, confirmant ainsi la structure rosette en double étage de la cage organométallique (figure 43).

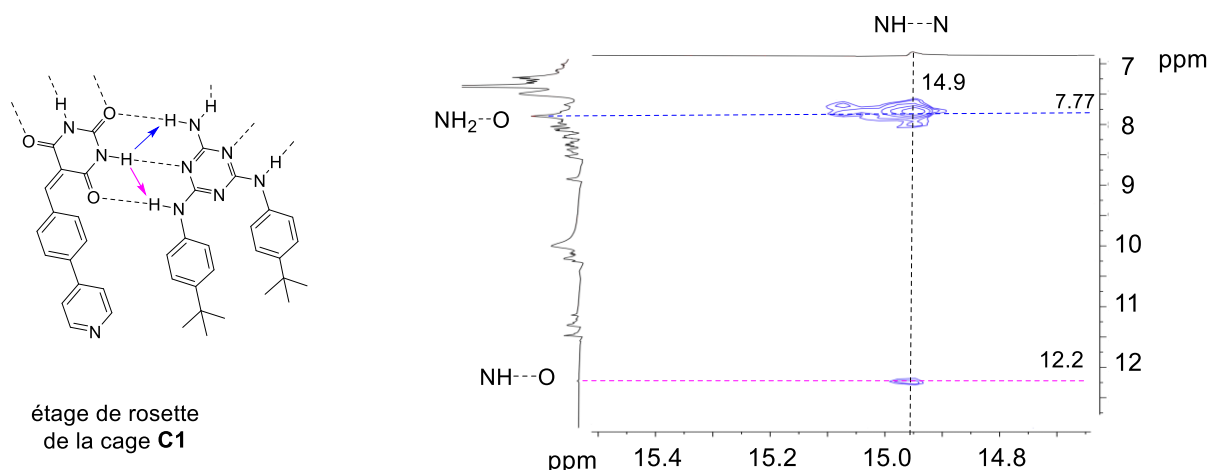


Figure 43 : Spectres RMN NOESY des pics croisés entre les protons des ligands barbiturique avec les protons mélamines de la cage **C1** (DMSO- d_6 , 25 °C, [**C1**] = 8 mM).

2.3.4. Spectrométrie de masse

Les mesures spectroscopiques de masse sont réalisées en utilisant la spectrométrie de masse à transformée de Fourier, couplée à une ionisation secondaire par impact de nanoparticules (FTMS + p NSI SIM). Les analyses ont été effectuées en mode d'ionisation par électrospray (nanochip-ESI) avec une injection par infusion en mode positif. Cette technique offre une haute résolution et une grande précision dans la détermination des rapports masse/charge (m/z). L'ionisation par électrospray (nanochip-ESI) en mode positif permet de générer des ions de manière efficace et douce, minimisant la fragmentation des molécules, ce qui est nécessaire pour l'analyse des molécules supramoléculaires organométalliques. Une expansion des pics les plus hauts de tous les spectres obtenus révèle le motif isotopique caractéristique du Ru_8 avec une séparation de 0.5 Da entre les pics.

Pour le composé **BA1Ru₂**, le pic le plus intense est observé à $m/z = 623.1$ pour $z=2$, ce qui correspond à $[M]^{2+}$, fidèle à la masse théorique calculée pour ce complexe après la perte de deux ions triflates qui est de $m/z = 1246.2$ (figure 44).

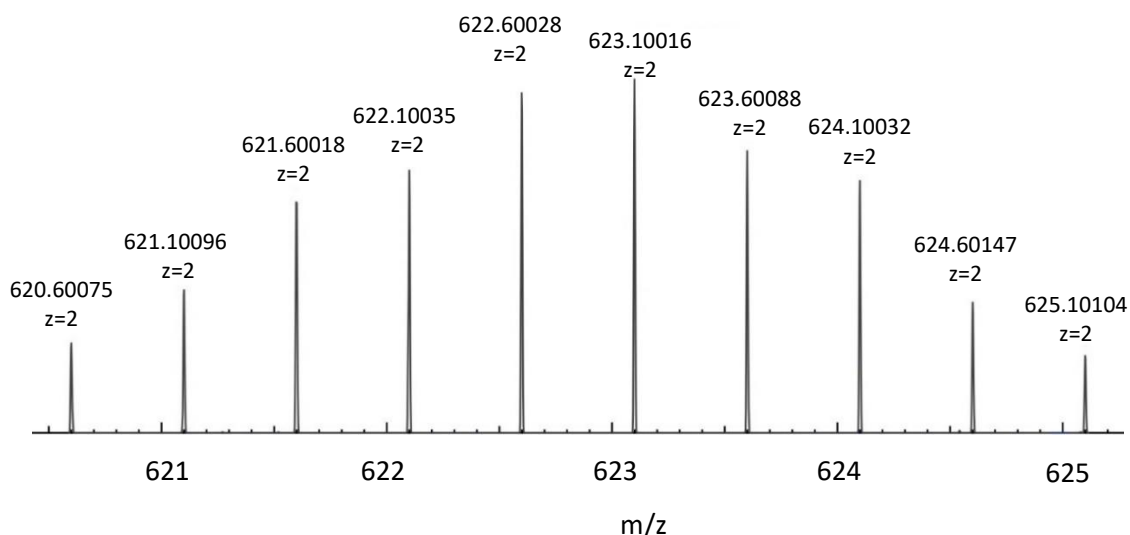


Figure 44 : Spectre de masse ESI du complexe **BA1Ru₂** dans l'acétonitrile.

Le composé **ME1Ru₂** a pu être aussi analysé par la spectroscopie de masse, le pic le plus intense est observé à $m/z = 915.2$ pour $z=2$, représentant $[M + CF_3SO_3]^-$, ce qui correspond à la masse théorique calculée pour ce complexe estimée à $m/z = 1830.4$ (figure 45).

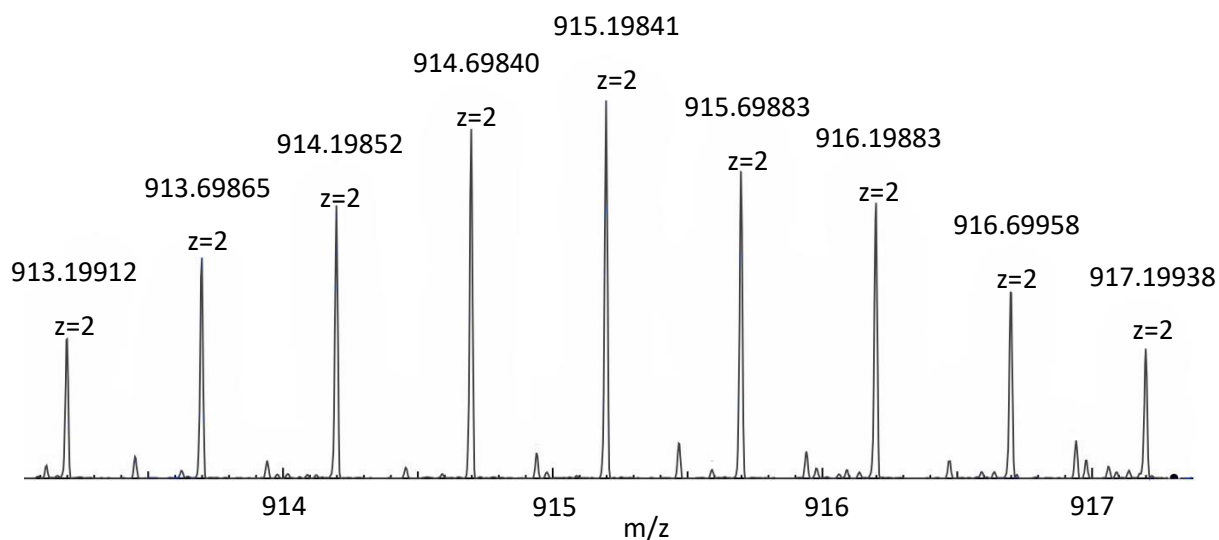


Figure 45 : Spectre de masse ESI du complexe **ME1Ru₂** dans l'acétonitrile.

Pour la cage **C1**, ce complexe se fragmente en 6 ce qui correspond à sa charge $z=6$ et perd ses ions triflates. Le pic le plus intense apparaît à $m/z = 1013.4$ ($z = 6$), ce qui confirme la formation de ce complexe dont la masse théorique est de $m/z = 6080.2$. Le spectre de masse de la cage présente aussi le motif isotopique caractéristique du ruthénium (figure 46).

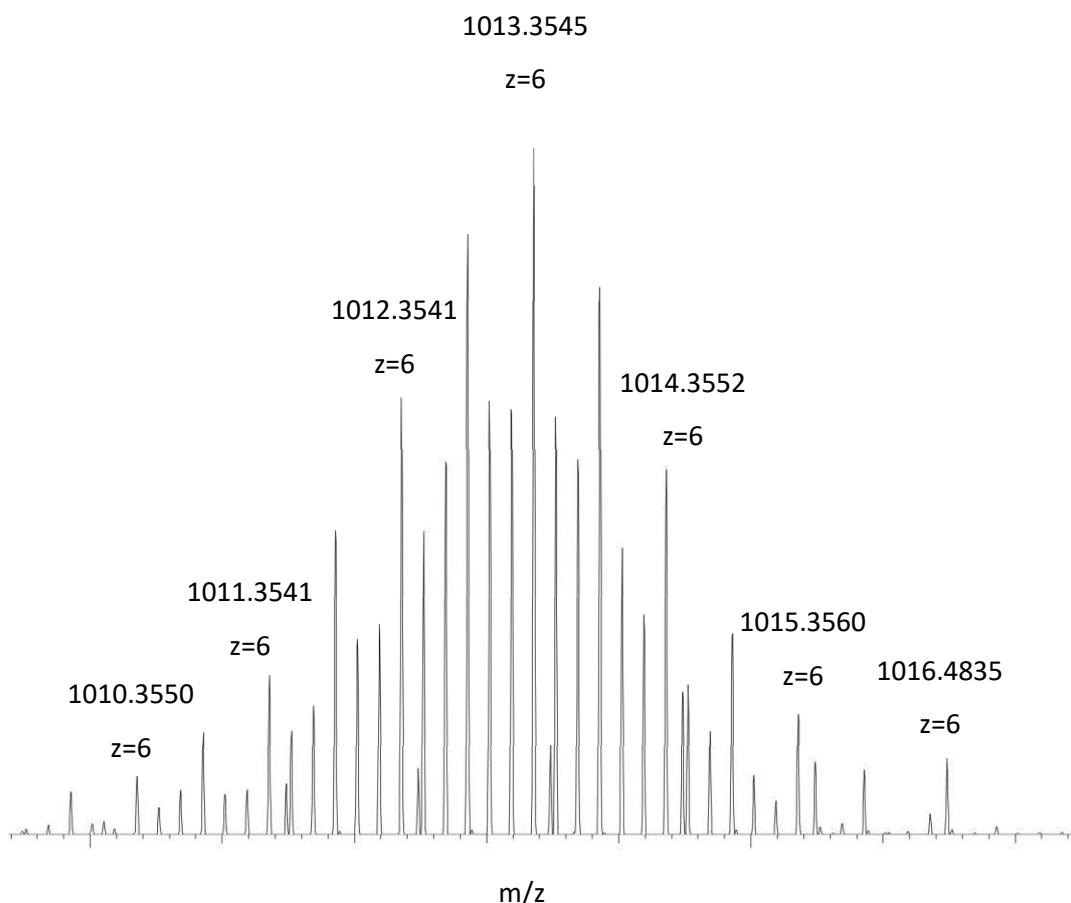


Figure 46 : Spectres de masse ESI de la cage **C1** dans l'acétonitrile.

Il est à noter que les deux méthodes de synthèses, route A et route B, ont donnés des résultats de mesure de spectroscopie de masse similaires pour la cage en question. Toutes les tentatives d'obtenir une analyse par spectroscopie de masse des rosettes formées n'ont pas abouti malgré les différentes méthodes utilisées.

2.3.5. Spectroscopie UV-Vis

Les assemblages obtenus dans ce chapitre ont été étudiés par spectroscopie UV-visible ; les spectres en question ont été obtenus dans le DMSO à des concentrations de $1.0 \cdot 10^{-5}$ M dans la plage de 200 nm à 800 nm. A cette concentration, les rosettes sont considérées comme des mélanges équimolaires des dérivés de mélamines et d'acides barbituriques qui les composent, puisqu'elle se décomposent à une concentration inférieure à 4 mM. Le spectre des mélanges équimolaires et des clips coordonnés aux ligands montre une bande d'absorption à haute énergie entre 220 et 300 nm avec la plus haute absorption à 250 nm. Cette bande d'absorption peut être attribué aux transitions π, π^* des ligand,^[196] et les transitions de transfert de charge intra-ligand (ILCT).^[96] A cette longueur d'onde, les spectres de toutes les molécules sont quasi superposés. Pour les mélanges équimolaires composants les cages **C1**,

C2 et **C3** une bande d'absorption est observée autour de 420 nm, mais les pics respectifs de cette bande sont toutefois légèrement décalés avec 416 nm pour **C1**, 426 nm pour **C2** et 422 nm pour **C3**. Cette bande d'absorption peut être associée aux transitions de transfert de charge métal-ligand (MLCT).^[197] La plus haute intensité d'absorbance étant celle de la cage **C2** à $1.25 \cdot 10^{-1}$, quant à **C1** et **C3** l'intensité d'absorbance est de $9.36 \cdot 10^{-2}$ et $6.53 \cdot 10^{-2}$ respectivement. Finalement l'absorption observée à 320 nm et 350 nm est attribuée à un mélange de transfert de charge métal-ligand (MLCT) des assemblages **BA1Ru₂** et **ME1Ru₂**, de transfert de charge intra-ligand (ILCT) et de la transition $[\sigma, \pi^*]$ due aux interactions métal-métal (figure 47).^[198]

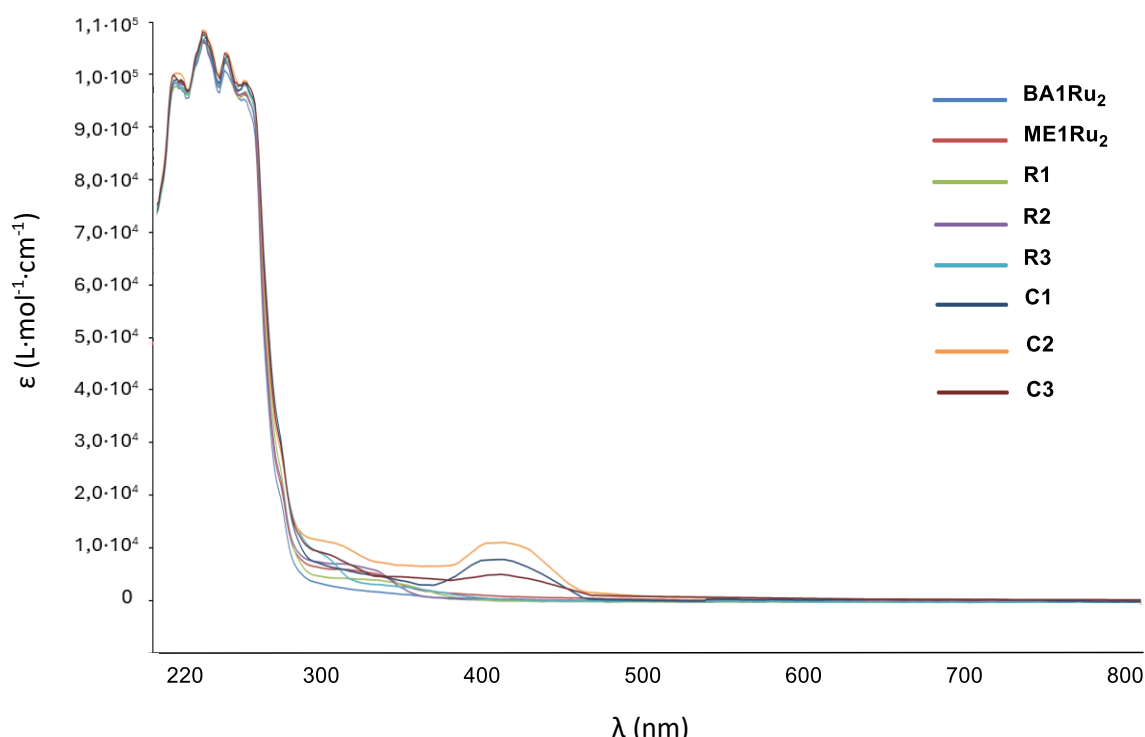


Figure 47 : Spectres UV des mélanges équimolaires de mélamine **ME** et acides barbituriques respectivement **BA1** et **BA2** pour **R1** et **R3** à concentration 10^{-5} M, des mélanges équimolaires de mélamine **ME1** et acide barbiturique **BA** pour **R2** à concentration 10^{-5} M, en comparaison avec les assemblages métal-ligand **BA1Ru₂** et **ME1Ru₂** et les cages **C1**, **C2** et **C3** à concentration 10^{-5} M (CH_2Cl_2 , 25 °C).

2.3. Conclusion

Des métalla-cages hexanucléaires cationiques ont été synthétisées avec succès à partir de complexes arène-ruthénium dinucléaires et de ligands type rosette supramoléculaire portant des groupes pyridyles. Leur conception a été rendue possible grâce à l'intégration synergique de trois types d'interactions : les liaisons de coordination métal-ligand, les liaisons hydrogènes directionnelles, et les interactions π - π entre unités aromatiques.

Deux stratégies de synthèse ont été utilisées : l'une consistant à former d'abord les rosettes avant la coordination métallique (voie A), et l'autre en inversant cet ordre (voie B). Les deux voies ont permis l'obtention des cages ciblées, mais la voie A s'est révélée plus efficace du point de vue cinétique avec un temps de réaction plus courts, des spectres plus lisibles et un meilleur rendement global. Cette flexibilité de conception ouvre la voie à l'exploration rationnelle d'architectures encore plus complexes. La caractérisation complète des espèces formées a été assurée par différentes techniques spectroscopiques complémentaires : RMN ^1H (incluant DOSY et NOESY), spectroscopie UV-visible, et spectrométrie de masse haute résolution. Les analyses RMN DOSY ont confirmé la formation des rosettes et des cages, avec des coefficients de diffusion uniques pour chaque assemblage, démontrant ainsi leur unicité en solution. Le succès de la spectrométrie de masse pour la cage **C1** a apporté une preuve directe de la masse attendue, avec le motif isotopique caractéristique du ruthénium. Toutefois, certaines limitations ont été rencontrées dans la détection des cages entières plus fragiles, en raison de la sensibilité des structures à l'ionisation. Par ailleurs, l'intégrité des cages dans certains solvants organiques a été démontrée sur plusieurs jours, confirmant leur stabilité structurale. Néanmoins, une solubilité extrêmement limitée, notamment en milieu aqueux, a été constatée, restreignant les perspectives d'utilisation biologique à ce stade. Ce point constitue un verrou important, qui appelle au développement de structures plus hydrophiles ou modifiées par des groupements polaires ou ioniques.

En conclusion, les travaux présentés ici valident une approche de synthèse efficace pour la conception de cages organométalliques supramoléculaires stables et caractérisables. Ils posent les bases d'un axe de recherche prometteur, orienté vers la fonctionnalisation, l'encapsulation de molécules invitées planaires et tridimensionnelles, ou encore la vectorisation en milieu biologique. Les résultats obtenus serviront de tremplin pour l'exploration de cages de plus grande taille, à stabilité renforcée, comme cela sera abordé dans le chapitre suivant.

3. Métalla-assemblages dodécanucléaires cationiques type rosette

3.1. Introduction

Les complexes d'arène ruthénium se distinguent comme les composés organométalliques les plus prometteurs en raison de leur puissante activité anticancéreuse.^[199] Leur performance repose principalement sur leur capacité à maintenir un équilibre subtil entre hydrophobicité et lipophilie, qui est une caractéristique déterminante pour toute molécule à visée thérapeutique.^[137,200,201]

Dans cette continuité, l'intégration des complexes d'arène ruthénium dans des architectures supramoléculaires constitue une piste de recherche particulièrement intéressante. Bien que la combinaison des liaisons de coordination et des liaisons hydrogènes ait été exploitée avec succès dans de nombreux matériaux supramoléculaires,^[97,201] son utilisation reste encore à explorer dans le domaine des autoassemblages dirigés par la coordination. En particulier, l'application de cette approche dans la conception de cages supramoléculaires à base de complexes arène ruthénium peut offrir un potentiel considérable pour le développement de nouvelles structures multifonctionnelles, alliant propriétés thérapeutiques et performances structurales innovantes.

Dans la première partie de ce travail, nous avons utilisé des dérivés de mélamine, qui sont les N^2,N^4 -bis(4-(*tert*-butyl)phényl)-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine **ME1** et N^2 -(4-(*tert*-butyl)phényl)- N^4 -(4-(pyridin-4-yléthynyl)phényl)-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine **ME2**, ainsi que des dérivés d'acide barbiturique, notamment le 5,5-diéthylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione **BA**, 5-(4-(pyridin-4-yl)benzylidène)pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione **BA1** et 5-(4-(pyridin-4-yléthynyl)benzylidène)pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione **BA2**, pour synthétiser des rosettes organiques supramoléculaires **R1**, **R2** et **R3** contenant chacune trois groupes pyridyles. Ensuite, des clips dinucléaires d'arène-ruthénium ont été coordonnés à ces sites pyridyles donnant naissance aux cages hexanucléaires cationiques correspondantes de type double étage de rosette, respectivement **C1**, **C2** et **C3**.

Quel que soit le ligand sur lequel le clip a été coordonné, qu'il soit un dérivé de mélamine ou d'acide barbiturique, la coordination avec le clip dinucléaire a été réalisée avec succès. Par ailleurs, les deux routes de synthèse empruntées ont donné le même résultat, bien que la coordination du clip dinucléaire à la rosette préformée permette de gagner en temps et de réduire la consommation énergétique de la réaction. Ces paramètres offrent une flexibilité dans la synthèse des cages, tant en termes de procédure que dans le choix des ligands. En outre, ces cages ont démontré leur stabilité au fil des jours et ont pu être caractérisées par RMN DOSY, et la cage **C1** a été détectée par spectroscopie de masse. D'ailleurs, les interactions d'empilement π jouent un rôle clé dans la formation contrôlée de ces assemblages en plus des liaisons de coordinations. Ce concept a été largement utilisé pour la formation de métalla-rectangles,^[202,203] de métalla-prismes^[154,204] et de métalla-cubes.^[166,205]

En continuant à explorer cette direction, de nouvelles cages dodécanucléaires cationiques supramoléculaires vont être synthétisées et caractérisées dans ce chapitre, en ajoutant plus de sites de coordination à la périphérie des rosettes correspondantes ce qui permettra théoriquement d'obtenir des cages avec des masses moléculaires plus élevées. Cette augmentation de masse peut favoriser l'effet EPR (Enhanced Permeability and Retention ou Effet de Perméabilité et de Rétention Accrues), un phénomène clé dans les applications biologiques des grands assemblages, en particulier pour le ciblage des tissus tumoraux.^[207] En effet, les macromolécules ou nanoparticules, de part de leur grande taille, tendent à s'accumuler préférentiellement dans les tissus tumoraux, en raison de la perméabilité accrue de ces derniers et de leur drainage lymphatique inefficace.^[208] Le chapitre suivant posera les bases en définissant les méthodes de synthèse des cages dodécanucléaires cationiques et en étudiant leurs stabilités et leurs solubilités.

3.2. Synthèse

La coordination de six clips arène ruthénium dinucléaires sur deux étages de rosette aux multiples centres de coordination a été menée dans cette deuxième partie. Les dérivés de mélamine et d'acide barbituriques synthétisés dans le chapitre précédent ont été repris pour synthétiser des rosettes à six sites de coordination. Seul un nouveau dérivé a été ajouté à la liste des acides barbituriques. En effet, le 5-(pyridin-4-ylméthylène)pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione (**BA3**) est obtenu suivant la réaction de condensation de Knoevenagel en milieu acide comme les dérivés précédemment synthétisés,^[188,189] en mettant sous agitation l'acide barbiturique avec le 4-pyridinecarboxaldéhyde dans un mélange eau/éthanol avec des proportions respectives de 4:1 à pH =4 et à température ambiante pendant seulement 30 minutes. Le précipité est filtré et lavé à l'eau chaude, puis recristallisé dans le méthanol, et l'acide barbiturique **BA3** est obtenu avec un rendement de 74% (schéma 33).

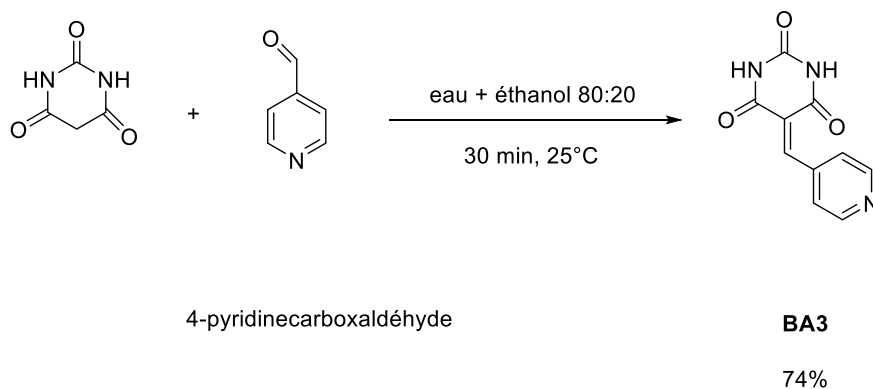


Schéma 33 : Synthèse du dérivé d'acide barbiturique 5-(pyridin-4-ylméthylène)pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione (**BA3**).

Ensuite, après activation du clip par le trifluorométhanesulfonate d'argent (I) dans du méthanol pendant 2 heures à température ambiante, la solution est filtrée pour éliminer le chlorure d'argent et le solvant est évaporé. Le précipité obtenu est dissous dans le THF et 2 équivalents de l'acide barbiturique **BA3** sont ajoutés à la solution sous reflux pendant une nuit. Après précipitation dans le pentane, lavage au THF et filtration sur Buchner, le composé correspondant **BA3Ru₂** est obtenu sous forme de sel de triflate avec un rendement de 94% (schéma 34).

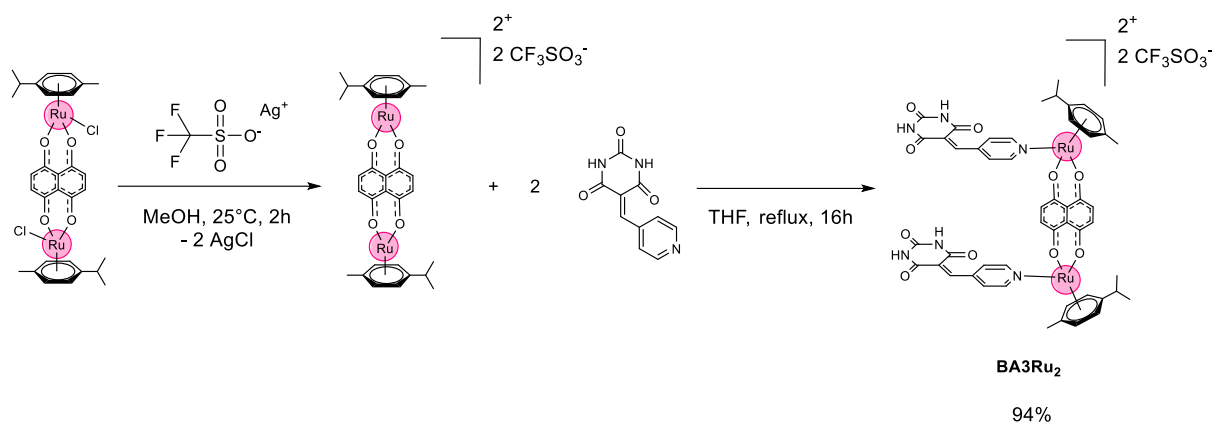


Schéma 34 : Synthèse du complexe arène ruthénium **BA3Ru₂**.

Suivant la même procédure qu'au chapitre précédent, **ME1** est mis en agitation dans du chloroforme avec chacun des dérivés d'acide barbiturique **BA1**, **BA2** et **BA3** dans les proportions 1:1. Les solutions sont portées à reflux et laissées en agitation pendant 16h. Après précipitation et filtration, les rosettes **R4**, **R5** et **R6** sont obtenues avec des rendements d'environ 80 %. Le schéma 35 résume la réaction de synthèse de ces trois rosettes supramoléculaires. Les dérivés d'acide barbiturique **BA1**, **BA2** et **BA3** possèdent des ramifications de longueurs différentes, de ce fait la rosette **R4** porte le bras le plus court, **R5** de longueur intermédiaire et **R6** la ramification d'acide barbiturique la plus longue. Cette variation structurale a été introduite afin d'évaluer son impact potentiel sur la formation de la cage supramoléculaire.

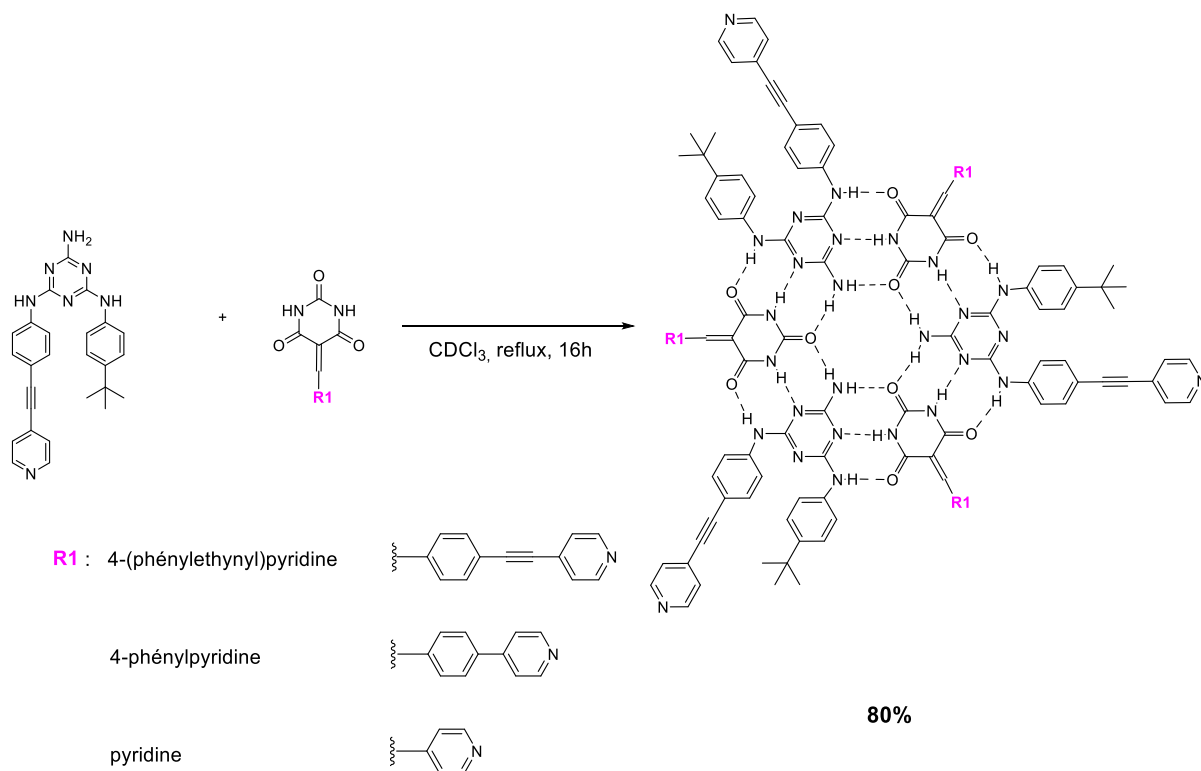


Schéma 35 : Résumé de la réaction de synthèse des rosettes **R4**, **R5** et **R6**.

Plus la chaîne latérale du substituant de l'acide barbiturique est courte, moins la réaction nécessite de temps pour atteindre l'équilibre. Cela suggère une interaction plus favorable entre les réactifs lorsque l'encombrement stérique est moindre. Des études RMN à différentes durées de réaction ont été réalisées pour déterminer le temps de réaction, en traquant la formation des pics relatifs à la formation de la cage à 12 et 15 ppm. Ces rosettes contiennent 6 groupes pyridyles favorables aux réactions de coordination, présentés à la figure 48.

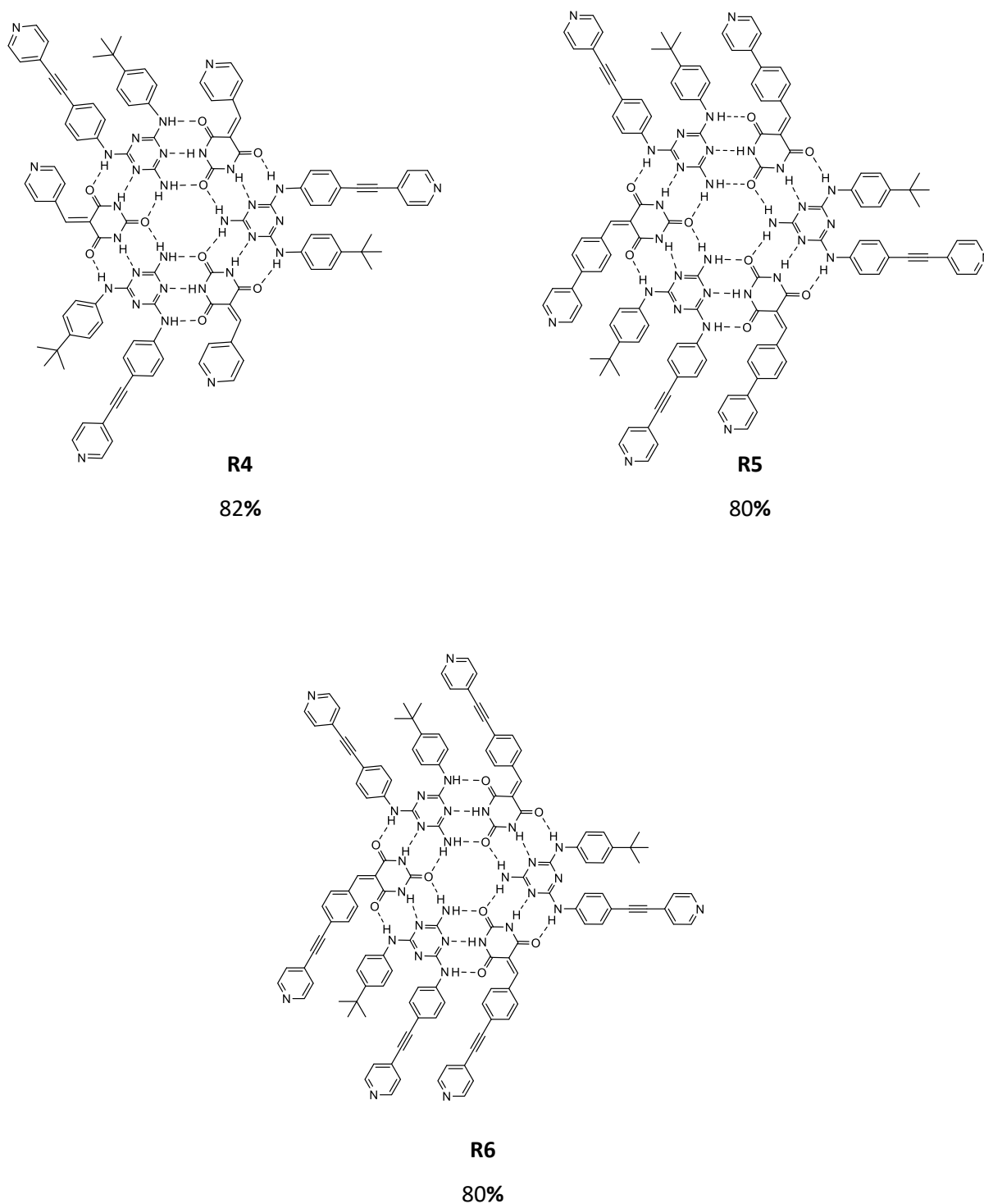


Figure 48 : Structures des rosettes supramoléculaires à 6 sites de coordination **R4**, **R5** et **R6**.

Les deux méthodes de synthèse, voie A et voie B, ont été essayées et comparées pour ce chapitre aussi. Le schéma 36 résume ces deux méthodes pour la synthèse des cages dodécanucléaires cationiques correspondantes. La voie A consiste à synthétiser d'abord la rosette, puis de la coordonner au clip préalablement activé, tandis que la voie B consiste à coordonner le clip d'abord au ligand mélamine et

acide barbiturique en parallèle, puis à former la cage avec ces complexes à la suite de la rencontre des sites hydrogènes donneurs et accepteurs des mélamines avec les acides barbituriques.

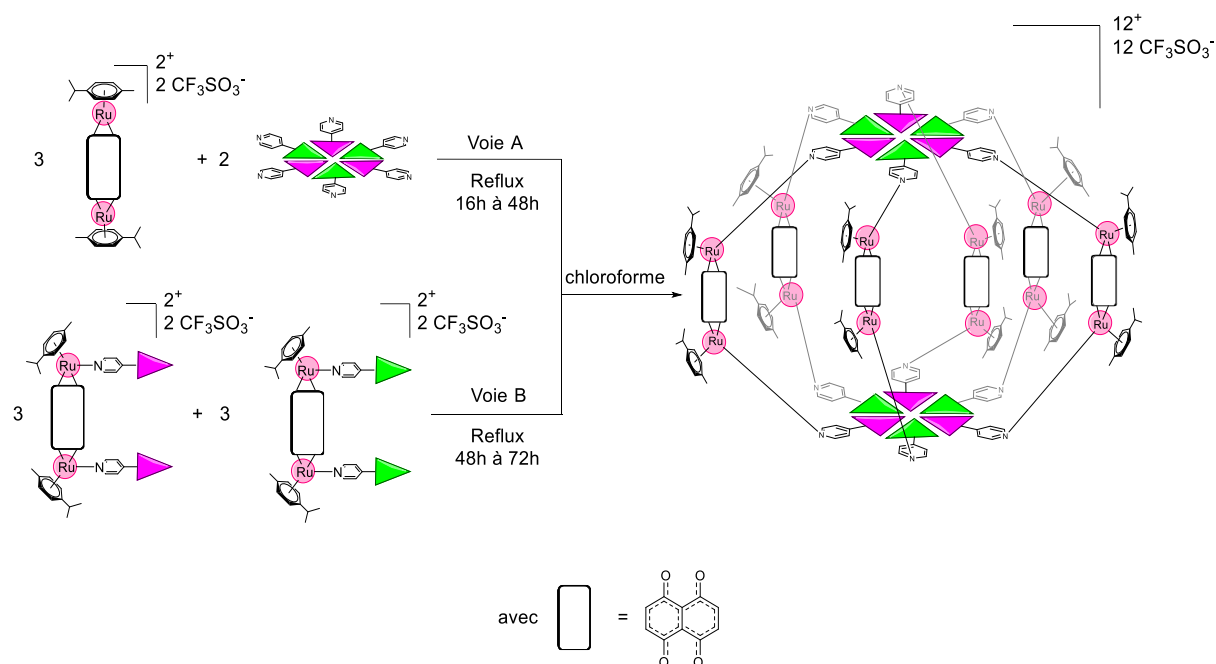


Schéma 36 : Résumé des voies de synthèses A et B des cages cationiques dodécanucléaires.

La méthode de synthèse de la voie A est adoptée pour la suite de ce chapitre. Bien que les deux méthodes donnent un complexe unique représenté par un seul coefficient de diffusion D en RMN DOSY, les produits de synthèse de la voie A nécessitent un temps de réaction relativement plus court et ont des spectres d'analyses plus définis et un coefficient de diffusion plus cohérent.

Pour ces synthèses en voie A, 6 équivalents du clip dinucléaire d'arène ruthénium sont activés par agitation avec du triflate d'argent dans le méthanol pendant 2 heures. Ensuite, la filtration du mélange sur Buchner permet d'éliminer le chlorure d'argent, produit secondaire à l'activation du clip. Enfin, 1/3 d'équivalent de la rosette correspondante à la cage désirée est ajouté à la solution du clip ruthénium activé dans le dichlorométhane sous agitation à 60°C pendant un temps de réaction allant de 16h à 48h. La précipitation et la filtration du produit obtenu donne la cage à double étage de rosette sous forme de sel de triflate. Un rendement d'environ 80% a été obtenu pour ces réactions. Les cages synthétisées en utilisant les rosettes **R4**, **R5** et **R6**, respectivement **C4**, **C5** et **C6** sont représentées dans la figure 49, avec leur temps de réaction et rendements respectifs.

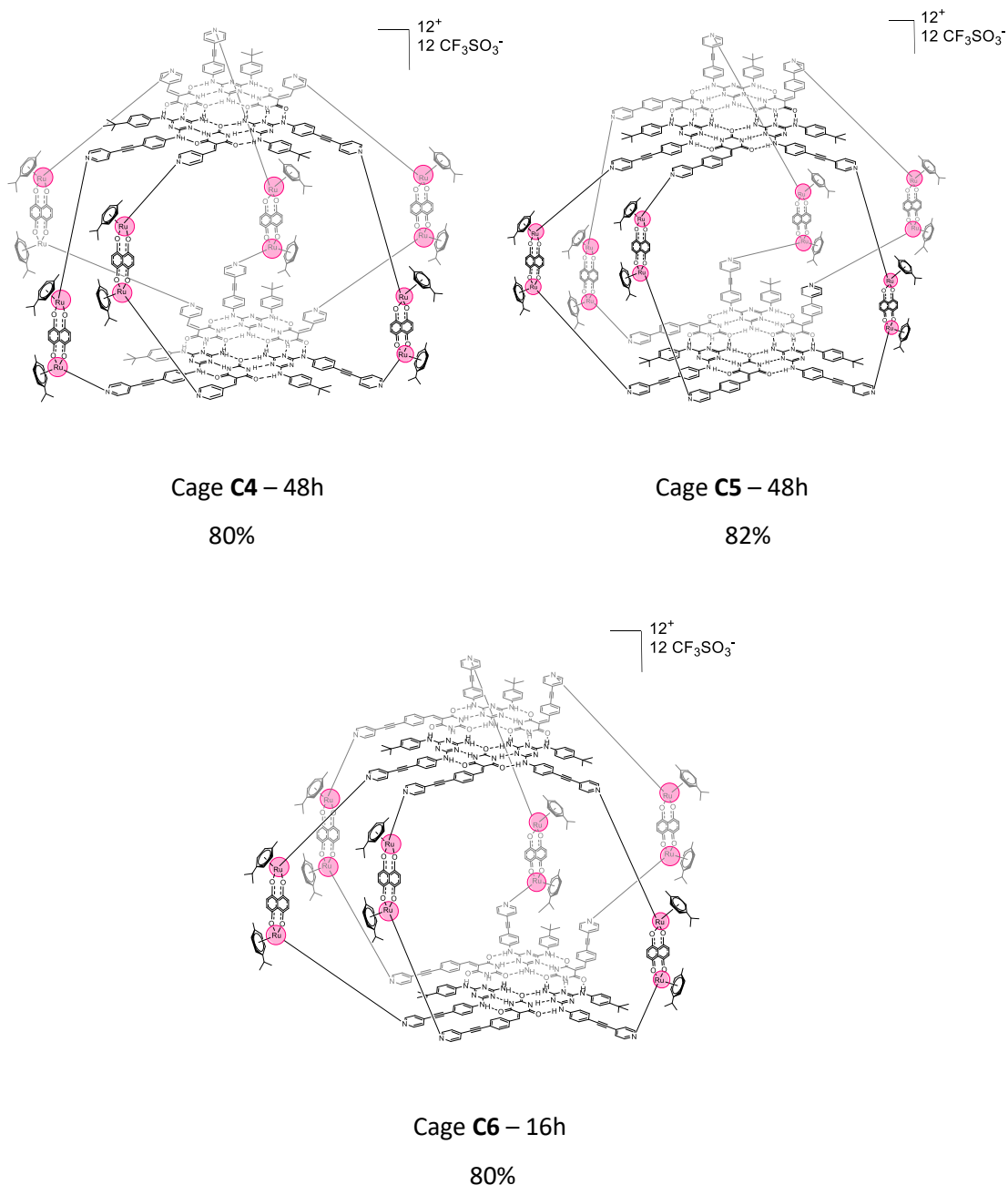


Figure 49 : Cages cationiques dodécanucléaires type arène ruthénium à doubles étages de rosette **C4**, **C5** et **C6**.

Avant d'explorer les possibles applications de ces cages, il est essentiel de confirmer leurs formations et comprendre leurs comportements en solution et leurs stabilités, par l'évaluation de leurs propriétés structurales et physicochimiques.

3.3. Caractérisations

3.3.1. Spectroscopie RMN du proton ^1H

Comme au second chapitre, toutes les rosettes synthétisées sont caractérisées par spectroscopie RMN du proton à basse température (-20°C), pour limiter les échanges rapides entre les diverses conformations de ces systèmes dynamiques. En effet, baisser la température permet de figer les rosettes et par conséquent d'obtenir des spectres RMN mieux définis et plus précis. En revanche, les cages supramoléculaires **C4**, **C5** et **C6**, issues de la coordination de ces mêmes rosettes au clip Ru(II), ont été caractérisées à température ambiante, ce qui suggère la formation de complexes moins dynamique et plus stables comparés aux rosettes. Ces différences notables observées entre les spectres des rosettes libres et ceux des cages confirment la formation de nouvelles espèces en solution. En effet, de nombreux protons subissent des déplacements chimiques marqués, témoignant d'une modification significative de leur environnement électronique.

Pour la cage **C4**, dont le spectre est présenté à la figure 51, au cœur de la rosette le proton NH est déblindé de 2.7 ppm, le proton $\text{NH}\cdots\text{O}$ subit un déplacement de 4.7 ppm tandis que les protons NH_2 se déplacent de 1.7 ppm. De plus, les protons du *p*-cymène montrent un déplacement de 0.5 ppm, reflétant une modification de l'environnement électronique du clip arène ruthénium résultant de la formation de la cage. Enfin, les protons aromatiques H_q se déplacent de 3.2 ppm. Tous ces protons sont présentés à la figure 50.

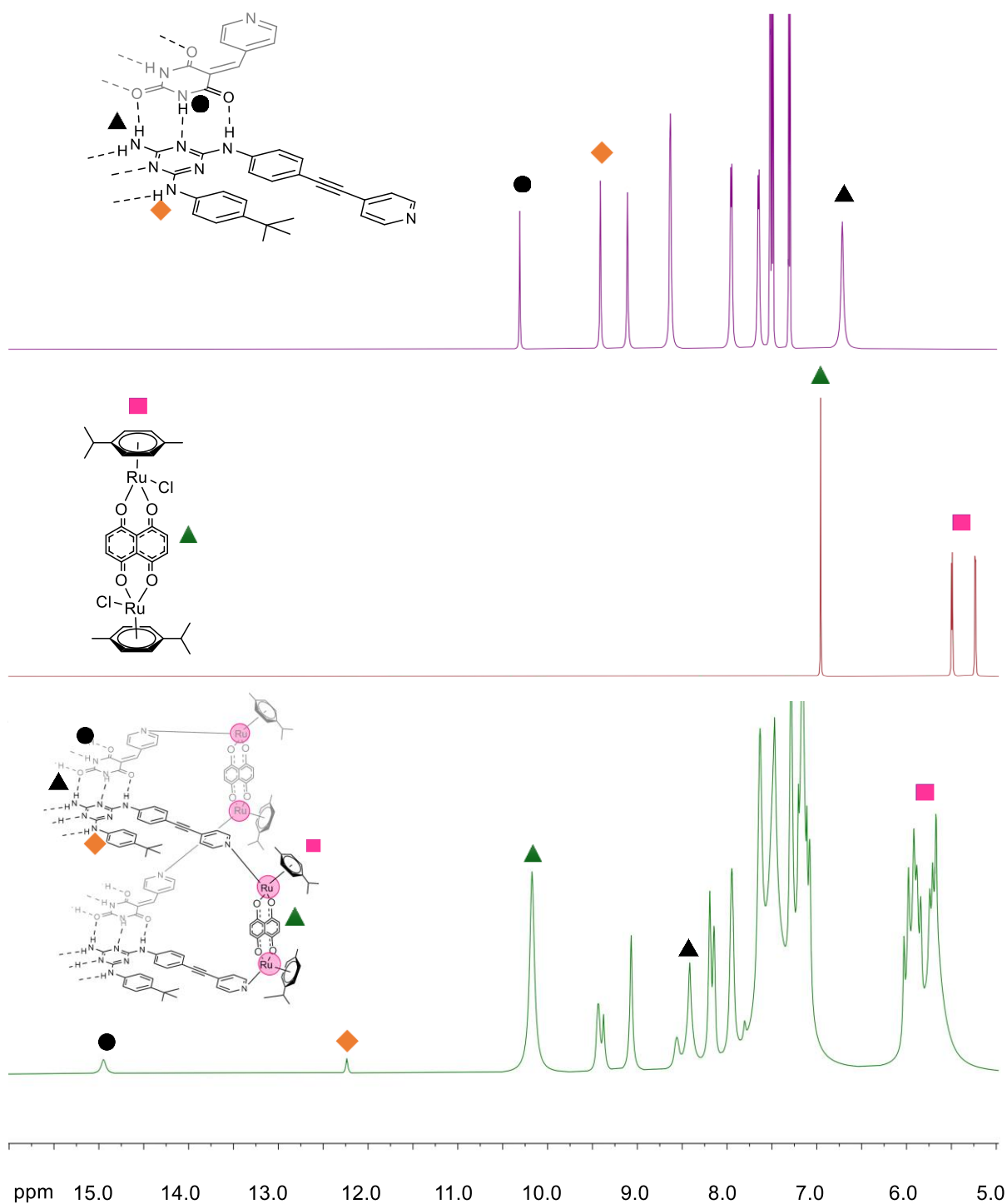


Figure 50 : Spectres RMN ^1H superposés de la rosette **R4**, le clip arène ruthénium et la cage **C4** (DMSO-d_6 , 25 °C, [**C4**] = 8 mM).

Des déplacements chimiques analogues sont notés pour les spectres RMN ^1H des cages **C5** et **C6**. L'examen comparatif des trois cages, présenté à la figure 51, révèle que la longueur de la ramification de l'acide barbiturique n'influence pas la distribution des signaux et leurs déplacements chimiques. Les signaux représentatifs de la formation de la cage des protons $\text{NH}\cdots\text{O}$ de la mélamine et celui de

l'acide barbiturique respectivement à 12.2 ppm et 15 ppm sont identiques entre les trois cages. La principale différence entre ces trois cages est leurs temps de formation, plus la ramification de l'acide barbiturique est longue, plus l'encombrement stérique est important, ce qui défavorise la rencontre des sites donneurs et accepteurs des liaisons hydrogènes. De ce fait, la cage **C5** nécessite 24h de temps de réaction, contre 48h pour la cage **C4**, et 72h pour la cage **C6**. La variation de longueur de ramification ne suffit pas à moduler les propriétés électroniques.

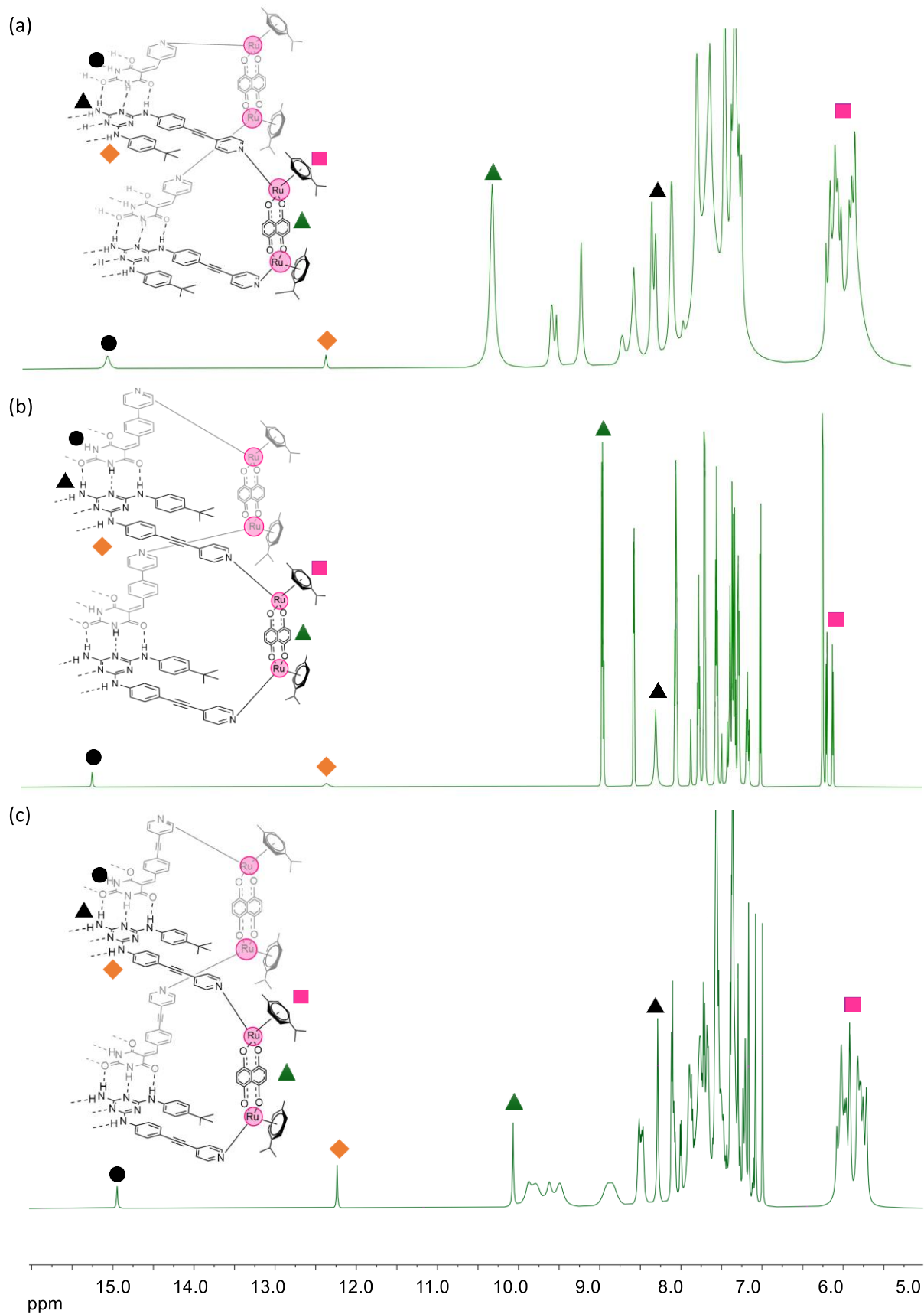


Figure 51 : Etude comparative des RMN ^1H des cages **C4** (a), **C5** (b) et **C6** (c) (DMSO-d_6 , 25 °C, $[\text{C4}] = [\text{C5}] = [\text{C6}] = 8 \text{ mM}$).

Pour compléter cette étude, une analyse par RMN DOSY est nécessaire pour confirmer la formation d'une seule espèce pour chaque réaction.

3.3.2. Spectre RMN DOSY

Les spectres RMN DOSY de toutes les molécules de ce chapitre ont été réalisées dans du DMSO- d_6 à température ambiante en vue de la faible solubilité des ligands dans les autres solvants, et ils sont présentés à la figure 53. Il est toutefois important de noter que le DMSO, en plus d'être un excellent solvant pour ces molécules, présente une forte capacité de coordination envers le centre métallique ruthénium.^[207,209] En effet, le DMSO peut arracher le Ru de la cage supramoléculaire pour former un complexe plus stable.^[210] Plusieurs études montrent que le DMSO se lie préférentiellement au Ru via son atome d'oxygène, entraînant la formation de complexes du type $[\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2]$.^[211] Dans ce complexe, la géométrie octaédrique est caractérisée par la coordination de quatre molécules de DMSO aux positions équatoriales, tandis que deux ligands chlorures occupent les positions axiales. La formation de ce complexe est thermodynamiquement favorisée, comme en témoigne une énergie libre de formation $\Delta G = -30 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Cette valeur de ΔG négative témoigne d'une formation possible de ce complexe à température ambiante. Ainsi, l'action du DMSO peut induire une décomposition partielle de la cage, et ce phénomène est pris en compte lors des expériences de mesure des spectres RMN DOSY. De ce fait, les mesures ont été prises directement après dilution de la cage dans le DMSO- d_6 .

À température ambiante, tous les signaux des protons des différentes cages sont observés sur la même ligne de diffusion, ce qui confirme la formation d'espèce unique pour chaque réaction. Les trois cages ont des coefficients de diffusion D assez rapprochés, calculés expérimentalement à partir des spectres DOSY. Les valeurs trouvées sont de $D = 1.002 \cdot 10^{-10} \text{ (m}^2\cdot\text{s}^{-1}\text{)}$; $D = 7.69 \cdot 10^{-11} \text{ (m}^2\cdot\text{s}^{-1}\text{)}$ et $D = 7.76 \cdot 10^{-11} \text{ (m}^2\cdot\text{s}^{-1}\text{)}$ respectivement pour **C4**, **C5** et **C6**, ce qui suggère que les cages ont des tailles, structure et mobilités comparables en solution.

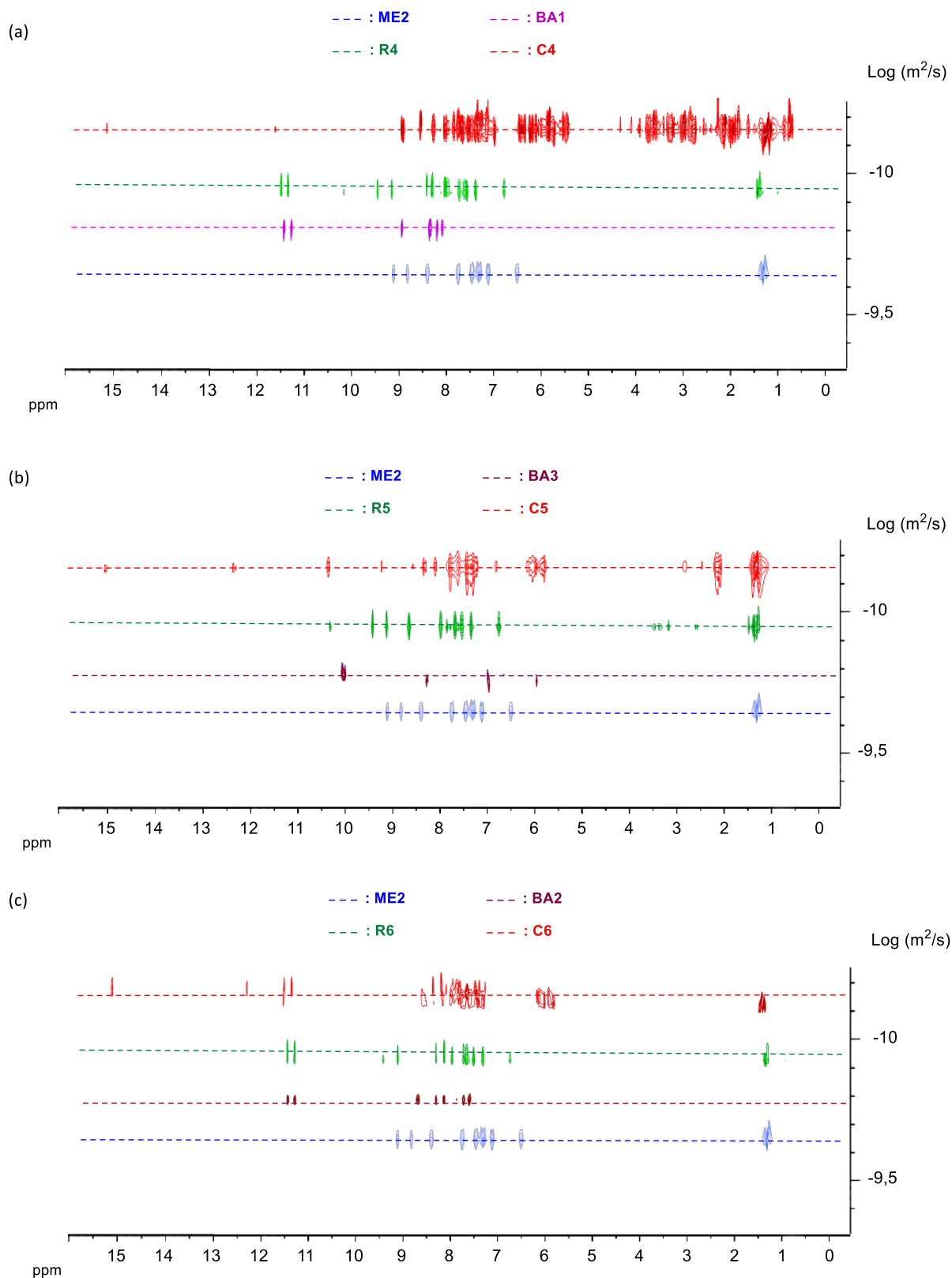


Figure 52 : Spectres RMN DOSY des cages **C4** (a), **C5** (b), **C6** (c) et leurs ligands (DMSO- d_6 , 25 °C, $[C4] = [C5] = [C6] = 8$ mM).

3.3.3. Spectroscopie de masse

Dans le chapitre précédent, les spectres de masse de **ME1Ru₂** et de **BA1Ru₂** ont été obtenus par ionisation électrospray (nanochip-ESI) en mode positif et correspondent aux deux briques principales de la cage **C4**. Le pic principal pour **ME1Ru₂** est observé à $m/z = 1\,830.4$ correspondant à l'association d'un contre-ion CF_3SO_3^- avec l'espèce $[\text{M}]^{2+}$, et pour **BA1Ru₂** à $m/z = 1\,246.2$ correspondant à $[\text{M}]^{2+}$. Individuellement, les composant de cette cage dodécanucléaires ont été caractérisés par spectroscopie de masse, mais toutes les tentatives pour obtenir les spectres des cages entières ont échoué (ESI, MALDI-TOF). Cette difficulté de caractérisation par spectrométrie de masse suggère une instabilité des cages, probablement due à leur grande taille, leur charge élevée ou une faible cohésion entre les sous-unités, et reflète une sensibilité importante aux conditions d'ionisation. Cela limite fortement leur caractérisation par des méthodes de détection sensibles comme la spectroscopie de masse et par conséquent complique l'évaluation de leurs propriétés et de leurs applications potentielles.

3.3.4. Effet de la concentration

La cage **C4** et sa rosette correspondante sont utilisées comme exemple représentatif pour étudier la formation des cages et leur stabilité en fonction de la concentration. Cette approche s'inspire de la méthodologie décrite par Whitesides pour l'étude de la stabilité des rosettes dans diverses concentrations.^[79] Les déplacements chimiques des protons NH de la mélamine ont été enregistrés dans du DMSO- d_6 en faisant varier les concentrations de la rosette **R4** et du clip dinucléaire de manière croissante.

Les résultats sont présentés à la figure 54, et les valeurs correspondantes sont regroupées dans le Tableau 3. En solution, l'étude du déplacement chimique du proton $\text{NH}\cdots\text{O}$ en fonction de la concentration des réactifs met en évidence l'évolution progressive des interactions supramoléculaires menant à la formation de la cage. À des concentrations de la rosette inférieures à 4 mM, aucune interaction significative n'est détectée, et le déplacement chimique observé autour de 8,9 ppm correspond au proton NH de la mélamine libre, ce qui montre qu'à cette concentration, la rosette n'est pas stable et a tendance à se dissocier en solution. À partir de 4 mM, une augmentation rapide du déplacement chimique est observée avec l'augmentation de la concentration traduisant la formation de la cage moléculaire dès que la rosette correspondante est à son tour stable en solution.^[96] Cependant, plus la concentration est faible, plus le temps de réaction est long, une concentration plus élevée favorise la rencontre des sites de coordination et donc une formation relativement plus rapide.

Cette évolution se stabilise autour de 18 mM, concentration à partir de laquelle un plateau est atteint avec un déplacement chimique à 12.2 ppm. Cela suggère que la structure cage est pleinement formée et stable en solution, comme le confirme l'analyse par RMN ^1H . Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés précédemment par Whitesides,^[79] et les études menées par notre équipe de recherche sur des rosettes similaires,^[96] indiquant que le comportement de la formation des structures cages dépend de la stabilité de la rosette, qui elle-même dépend de la concentration. Les cages quand elles sont stables en solution même à des concentrations faibles.

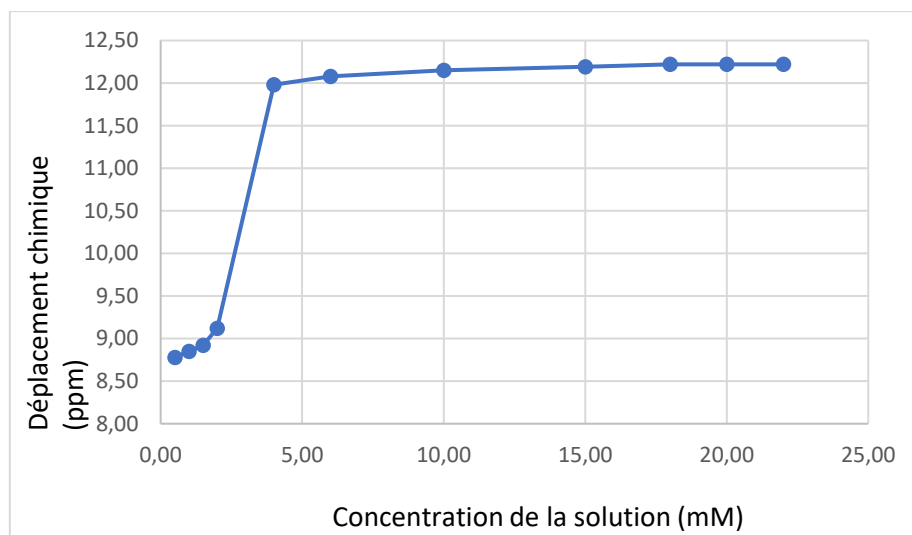


Figure 53 : Courbe de dépendance de la cage C4 à la concentration.

Concentration rosette (mM)	Concentration clip (mM)	Déplacement chimique du proton N-H...O (ppm)	Temps de réaction (h)
0,50	0,75	8,78	96
1,00	1,50	8,85	96
1,50	2,25	8,92	96
2,00	3,00	9,12	96
4,00	6,00	11,98	72
6,00	9,00	12,08	72
10,00	15,00	12,15	72
15,00	22,50	12,19	48
18,00	27,00	12,22	48
20,00	30,00	12,22	48
22,00	33,00	12,22	48

Tableau 3 : Dépendance des déplacements chimiques des protons NH...O de la cage C4 à la concentration.

3.4. Conclusion

Les métalla-cages de grande taille présentent un intérêt particulier pour des applications en chimie médicinale, notamment en tant qu'agents d'encapsulation et de libération contrôlée de molécules bioactives.^[212] En plus, la combinaison des liaisons hydrogènes, biocompatibles, et de la coordination métallique ouvre de nouvelles perspectives pour le design de matériaux supramoléculaires innovants. Dans cette optique, les travaux menés au cours de ce chapitre ont visé à élargir la stratégie de conception de cages supramoléculaires en synthétisant des architectures sophistiquées basées sur des complexes arène ruthénium. En s'appuyant sur les rosettes supramoléculaires à six sites de coordination, des cages dodécanucléaires cationiques de type double étage de rosette $ME_3 \cdot BA_3$ ont été assemblés avec succès. La variation des bras portés par les acides barbituriques a permis d'évaluer l'effet de l'encombrement stérique sur la cinétique de formation, révélant que des ramifications plus longues ralentissent la formation de la cage sans altérer sa structure finale, ni avoir un effet remarquable sur les résultats d'analyses.

Les analyses par RMN 1H et RMN DOSY des cages obtenues ont confirmé la formation d'espèces uniques bien définies et stables en solution. Toutefois, malgré ces résultats prometteurs, la caractérisation complète de ces assemblages demeure difficile en l'absence de données spectrométriques de masse. Cette limitation suggère que, bien que la formation des métalla-cages a été prouvée, leur instabilité en solution constitue un frein majeur à l'étude approfondie de leurs propriétés, et en particulier à l'exploration de leurs applications potentielles. Cette fragilité souligne la nécessité de développer des architectures plus stables en ajoutant, par exemple, d'autres ramifications sur les ligands, ou en recourant à des conditions expérimentales mieux adaptées à la stabilisation de ces structures.

En perspective, synthétiser des cages plus stables pourrait permettre d'explorer leur champ d'applications potentiel. L'étude des relations structure-propriété de ces assemblages contribuera au développement de systèmes supramoléculaires avancés pour des domaines tels que l'encapsulation de molécules actives, la catalyse, les capteurs chimiques ou les nanomatériaux fonctionnels.

4. Conclusions et perspectives

4.1. Conclusion

Ce travail de doctorat s'inscrit dans le domaine de la chimie supramoléculaire organométallique, à l'interface entre la conception moléculaire, la synthèse d'architectures hiérarchisées et leurs applications potentielles en chimie médicinale. L'objectif central de cette recherche a été de concevoir, d'assembler et de caractériser des métalla-cages supramoléculaires à double étage, synthétisées en combinant la synergie des liaisons hydrogènes, de la coordination métallique et des interactions π - π , à partir de systèmes de rosettes auto-assemblées constituées de dérivés de mélamines et d'acides barbituriques.

La première partie de ce travail a permis de démontrer la faisabilité de l'intégration de complexes arène ruthénium dinucléaires dans des assemblages supramoléculaires de type rosette à trois sites pyridyles de coordinations, menant à la formation de cages hexanucléaires cationiques à double étage de rosettes. Deux stratégies synthétiques ont été comparées, soit en préformant la rosette avant coordination au clips dinucléaires ou inversement, révélant un impact significatif de l'ordre des étapes sur la cinétique, l'unicité et le rendement des assemblages formés (schéma 37). Cette approche a permis d'obtenir des cages bien définies, stables dans certains solvants organiques (dichlorométhane, méthanol), et caractérisées par RMN ^1H (incluant DOSY, NOESY), spectroscopie UV-visible et spectrométrie de masse haute résolution.

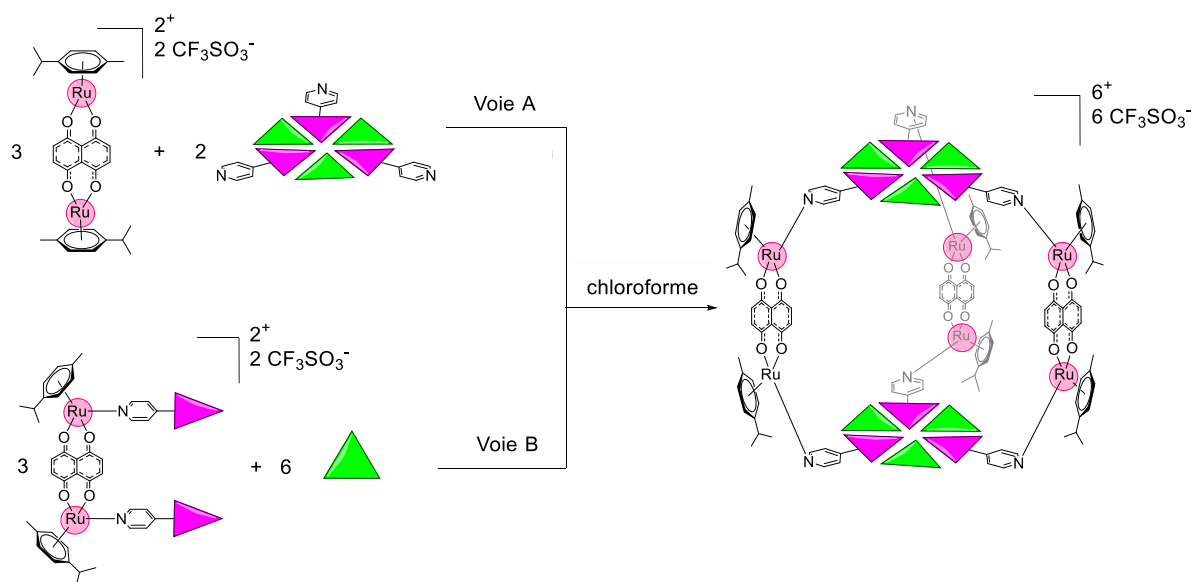


Schéma 37 : Schéma représentatif des deux méthodes de synthèses des métalla-assemblages de type rosette : voie A et voie B.

La deuxième partie a porté sur l'expansion architecturale vers des assemblages dodécanucléaires de type double étage, construits par l'empilement de deux rosettes interconnectées par six clips

métalliques dinucléaires, en multipliant les sites de coordination des rosettes (schéma 38). Cette avancée structurale a requis une optimisation fine des conditions de réaction, ainsi qu'une attention particulière portée à l'encombrement stérique des ligands. Malgré les défis analytiques liés à leur fragilité, les données spectroscopiques ont confirmé l'unicité et la stabilité des cages obtenues en solution.

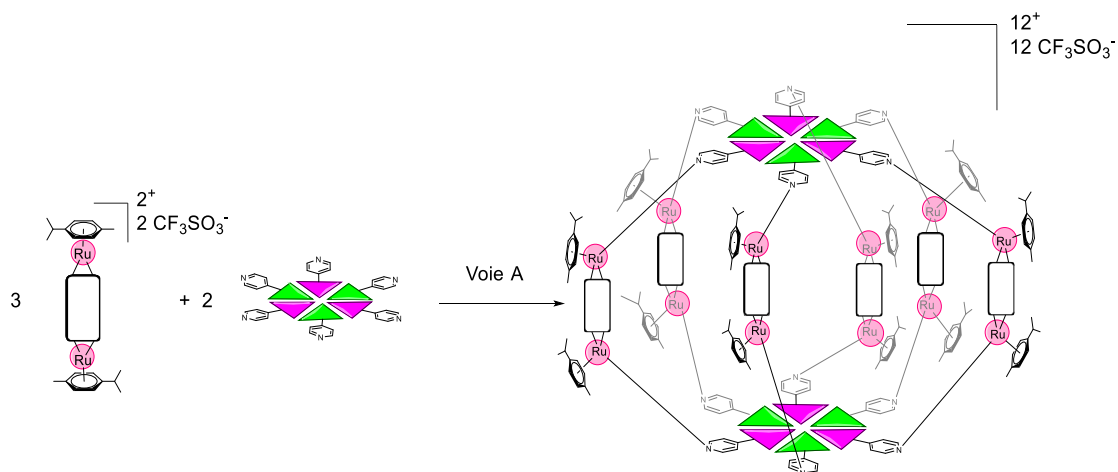


Schéma 38 : Schéma de la méthode synthétique optimisée pour les cages **C4**, **C5** et **C6**.

D'un point de vue conceptuel, ce travail met en évidence le potentiel des systèmes hybrides combinant auto-assemblage par liaisons hydrogènes et coordination métal-ligand pour générer des nanostructures tridimensionnelles à géométrie contrôlée. Il souligne également le rôle clé joué par la préorganisation moléculaire, l'orientation des groupes pyridyles et la nature des clips ruthénium dans la réussite de ces assemblages. Sur le plan de leurs applications, ces métalla-cages s'inscrivent dans la lignée des nano-conteneurs exploitables pour l'encapsulation sélective de molécules bioactives, la vectorisation ciblée ou la délivrance contrôlée de médicaments. Leur pertinence en chimie médicinale repose notamment sur la biocompatibilité des liaisons hydrogènes, la faible toxicité relative des complexes ruthénium (II) et leur propension à interagir avec l'ADN ou à générer des espèces réactives de l'oxygène. Ces caractéristiques les positionnent comme des candidats potentiels dans le cadre de thérapies anticancéreuses innovantes.

Cependant, plusieurs défis subsistent, notamment en ce qui concerne la solubilité limitée en milieu aqueux, la fragilité de certaines structures à l'ionisation et aux facteurs externes, rendant leur détection par spectrométrie de masse plus délicate, ainsi que la difficulté d'accéder à des données cristallographiques. Ces verrous méthodologiques suggèrent des pistes claires d'amélioration, telles que la fonctionnalisation périphérique par des groupements polaires ou l'usage de ligands plus rigides pour renforcer la stabilité des assemblages.

4.2. Perspectives

Les assemblages métalla-cages supramoléculaires développés au cours de cette thèse ont permis de démontrer la faisabilité de la construction de cages organométalliques à double étage de rosette. Bien que ces résultats constituent une avancée dans le champ de la synthèse organométallique supramoléculaire et la chimie macromoléculaire, plusieurs verrous scientifiques et techniques subsistent. Ces limites ouvrent des pistes de recherches structurantes, susceptibles d'élargir le spectre d'applications fonctionnelles de ces architectures. L'une des principales contraintes identifiées réside dans la faible solubilité des cages supramoléculaires obtenues, en particulier dans l'eau et les milieux biologiquement pertinents. Cette solubilité restreinte limite la caractérisation complète des espèces formées, ainsi que leur évaluation pour des applications biologiques. Des perspectives solides résident dans l'introduction de groupes latéraux polaires, hydrophiles ou amphiphiles sur les unités de mélamine ou d'acide barbiturique. Des chaînes oxyéthylées (PEG), des groupements sulfonates, ou des fonctions amines quaternaires pourraient être envisagées. Une telle stratégie permettrait de stabiliser les cages en solution, d'élargir leur fenêtre de solubilité, et de les rendre compatibles avec des environnements biologiques ou catalytiques.

À plus long terme, le développement de cages à base de liaisons hydrogènes, présentant une stabilité accrue et une solubilité maîtrisée, pourrait permettre l'exploration d'applications en chimie médicinale.^[142,166] De telles architectures présentent des avantages significatifs en termes de biocompatibilité, de réversibilité structurale,^[95] et de réponse à des stimuli externes (pH, lumière, redox).^[213] Compte tenu du fait que de nombreuses molécules thérapeutiques sont non-planaires et peu solubles,^[214,215] des cages supramoléculaires capables de les encapsuler sélectivement et de les relâcher dans des environnements cellulaires spécifiques pourraient servir de vecteurs intelligents, inspirés des systèmes "cheval de Troie".^[157]

Ces assemblages intéressants peuvent être exploités en dehors de la formation de métalla-cages. En effet, les rosettes formées sont capables de se coordonner à des complexes arènes ruthénium mononucléaires par l'un de ses ligands pyridyles, soit la mélamine ou l'acide barbiturique. L'autre ligand non coordonné au métal ouvre la porte à plusieurs greffages possibles. Par exemple, l'ajout de motifs dendrimères en périphérie des unités de rosette constitue une piste ambitieuse pour induire une organisation supramoléculaire liquide cristallin à grande échelle. En particulier, des substituants aromatiques rigides ou semi-flexibles greffés sur les extrémités des barbituriques ou mélamines pourraient favoriser l'empilement π - π contrôlé des rosettes, conduisant à la formation de phases colonnaires de type cristal liquide. Dans ce sens, un premier essai de synthèse de ce type de macromolécule organométallique a été réalisé en greffant deux dendrons polybenzyles éthers du type

Percec^[216] de première génération sur la mélamine, en parallèle l'acide barbiturique **BA1** a été coordonné au complexes mononucléaires arène ruthénium à structure "tabouret de piano", puis les produits de ces deux réactions ont été mis sous agitation en proportion égale dans du chloroforme pendant 5 jours, dans la tentative de former la rosette **R7** illustrée à la figure 54.

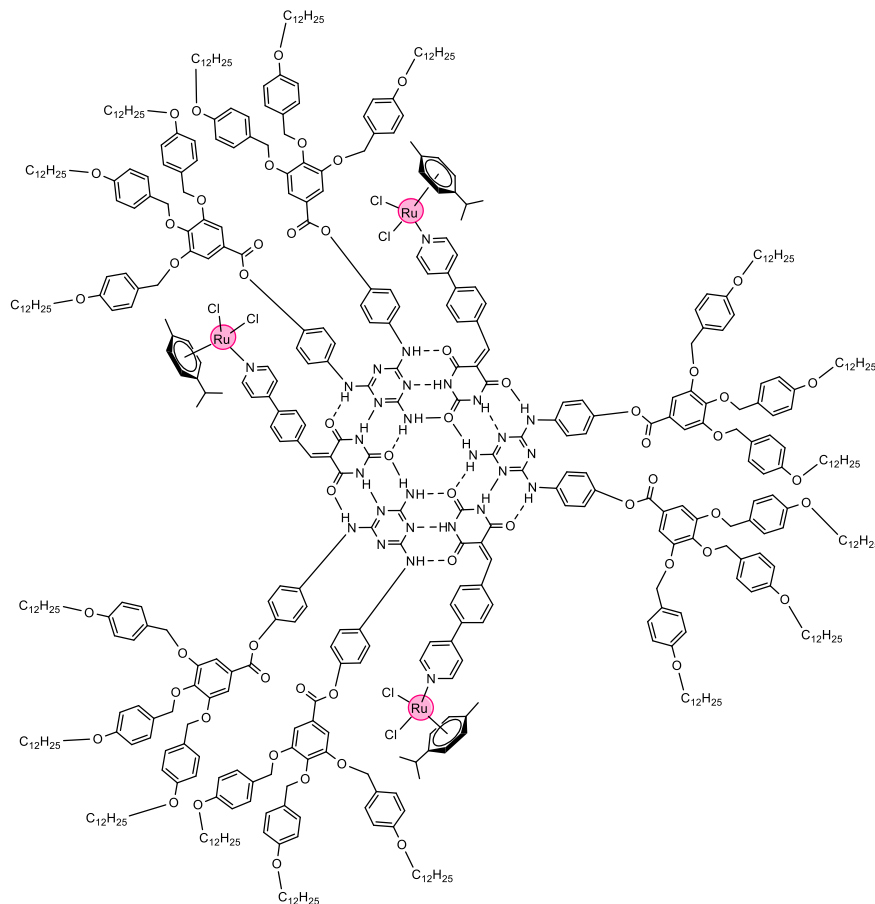


Figure 54 : Structure de la rosette organométallique liquide cristalline **R7**.

Les phases colonnaires pourraient conduire à la création de nanotubes supramoléculaires creux, exploitables pour le transport unidirectionnel de charges ou de molécules de petites tailles. Les phases colonnaires des cristaux liquides, telles que la phase cholestérique, la phase rectangulaire et la phase oblique, représentées dans la figure 55, se distinguent par l'organisation spécifique des molécules qui les composent.^[217] Ces différentes phases pourraient en théorie être induites par des changements de température ou de pression, et leur transition pourrait être modifiée par des champs externes.



Figure 55 : Représentation des différentes phases colonnaires des cristaux liquides : Col_H , Col_R et Col_{obl} .

Des travaux préliminaires ont montré la faisabilité de tels complexes liquides cristallins. Les analyses RMN 1H et RMN DOSY ont été appliquées à la rosette **R7**. Un coefficient de diffusion unique a été observé pour les protons détectables de cette molécule ce qui valide l'intérêt à exploiter cette piste plus en profondeur. Cependant, cette réaction de synthèse est limitée par plusieurs facteurs, notamment la multitude d'étapes qui mène à la structure finale et parfois des rendements limités pour certaines étapes, un temps de réaction long et un encombrement stérique important. Tout cela réduit considérablement la répétabilité de la réaction et demande de grandes quantités de réactifs pour obtenir une petite quantité du produit final. De plus, la grande taille moléculaire de la rosette en question et son poids élevé oblige à des ajustements spécifiques et précis des paramètres d'analyses RMN afin de pouvoir détecter tous les protons. Pour le moment, les spectres RMN 1H obtenus demeurent peu résolus : les pics caractéristiques sont fortement masqués, à la fois par la densité de signaux environnants et par des effets écran induits par certains atomes ou groupes fonctionnels, qui perturbent la visibilité de certains noyaux hydrogènes. La poursuite de cette voie nécessitera une optimisation de l'architecture moléculaire et des conditions de synthèse en premier lieu, puis par l'adaptation des analyses pour une caractérisation plus efficace.

Une autre idée durant ces travaux, celle de synthétiser des capteurs organométalliques supramoléculaires en utilisant les complexes **BA1Ru₂** et **ME2Ru₂** a été exploitée. L'utilisation de ces ligands du type barbiturique–clip–barbiturique ou mélamine–clip–mélamine permettrait la formation de cavités théoriquement capables de reconnaître, via des interactions hydrogènes complémentaires et les empilements π - π , des invités planaires de faible masse moléculaire. Ce type de reconnaissance supramoléculaire, fondée sur la complémentarité géométrique et électronique, ouvre des perspectives pour le développement de systèmes de détection sélective. Des essais de synthèse ont été menés en ce sens, mais la faible solubilité des espèces générées a constitué un obstacle majeur à la confirmation structurale de ces mâchoires moléculaires (figure 57). Une étude approfondie de la conception des ligands et des conditions de solvation pourrait permettre de surmonter cette difficulté.

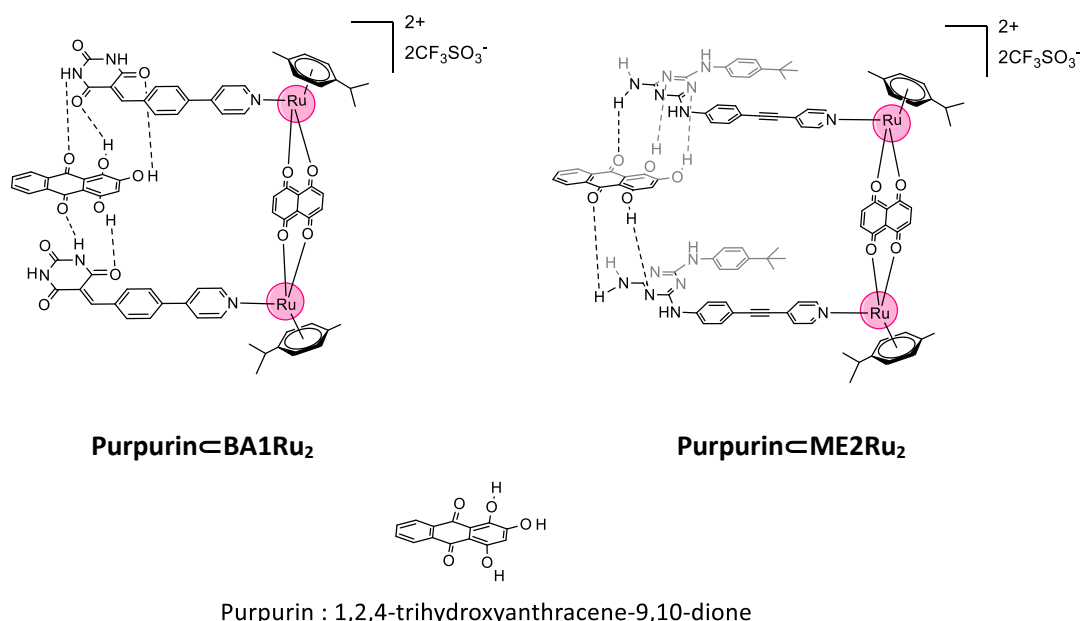


Figure 56 : Exemples théoriques de capteurs chimiques à base de fragments de cage **BA1Ru₂** et **ME2Ru₂**.

Enfin, pour surmonter les limites des méthodes de caractérisations classiques face à la fragilité de certaines cages, des techniques complémentaires telles que des techniques plus avancées de spectroscopie de masse ou la microscopie à force atomique (AFM) pourraient être envisagées. Le recours à la cristallisation sélective ou à des dérivés cristallins plus simplifiés pourrait permettre l'obtention de structures par diffraction des rayons X, ce qui offrirait une validation directe des assemblages obtenus. La mise en place de collaborations avec des équipes spécialisées en modélisation moléculaire ou en imagerie avancée permettrait également de mieux comprendre la dynamique, la flexibilité et les comportements en solution des assemblages supramoléculaires conçus. Le développement de telles architectures pourrait également être étendu à des applications en catalyse confinée, senseur moléculaire, ou matériaux intelligents. Ce manuscrit jette ainsi les bases d'une recherche innovante à fort potentiel interdisciplinaire, à la croisée de la chimie, des nanosciences et des sciences médicales

5. Partie expérimentale

5.3. Remarques générales

Les solvants de qualité analytique ont été achetés chez Fisher Scientific et utilisés tels quels. Les solvants secs/anhydres proviennent de chez ACROS Organics. Tous les réactifs commerciaux ont été achetés chez Brunschwig, Merck ou Fisher Scientific et utilisés sans purification supplémentaire. Les produits N^2,N^4 -bis{4-(*tert*-butyl)phényl}-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine (**ME1**),^[79] 5,5-diéthylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione (**BA**),^[82] $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})_2]_2$,^[218] $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})]_2$,^[218] $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]_2$,^[186] et l'acide 3,4,5-tris[4-(dodécyloxy)benzyl]oxy]benzoïque^[186] ont été préparés selon les méthodes publiées.

Résonnance magnétique nucléaire (RMN) ^1H et ^{13}C

Les mesures RMN ^1H et ^{13}C ont été effectuées sur un spectromètre Brüker Avance Neo Ascend 600 MHz à l'université de Neuchâtel. La multiplicité des signaux est exprimée par les abréviations suivantes : s (singulet), d (doublet), t (triplet), dt (doublet de triplet), q (quadruplet), m (multiplet) et br. (signal large). Les déplacements chimiques sont référencés par rapport aux pics résiduels des solvants deutérés [CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm ; CD_2Cl_2 : $\delta = 5.32$ ppm ; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: $\delta = 2.50$ ppm]. La RMN ^{13}C n'a pas été systématiquement réalisée en raison de la faible solubilité pour certains composés et du mauvais rapport signal/bruit pour les rosettes et les cages.

Spectroscopie d'ordre de diffusion (RMN DOSY)

Les mesures RMN DOSY ont été réalisées sur le même spectromètre Brüker Avance Neo Ascend 600 MHz à l'université de Neuchâtel, en utilisant le logiciel TopSpin version 3.5.6. La séquence d'impulsions employée `ledbpcpgp2sc.bi` est une séquence bipolaire à délai d'écho (LED).

Les paramètres principaux pour l'acquisition DOSY ont été réglés comme suit : un temps de gradient (δ) de 0,6 ms, une durée de diffusion (Δ) de 125 ms, une force maximale du gradient fixée à 100 %, et un nombre de points de gradient égal à 32. La température a été maintenue à environ 299,5 K (26 °C). Le solvant utilisé était du diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO- d_6). Le traitement des données a été réalisé avec le logiciel MestReNova (Mestrelab Research).

Spectrométrie de masse (MS)

Les spectres ESI-MS de tous les composés ont été obtenus au service de spectrométrie de masse de l'ISIC de l'EPFL à l'aide d'un LTQ Orbitrap ELITE ETD (Thermo Fisher) équipé d'un système ESI à base de nanochip Advion TriVersa Nanomate®. Toutes les données ont été analysées à l'aide de la plateforme open access EPFL MStoolbox.

Chromatographie Flash

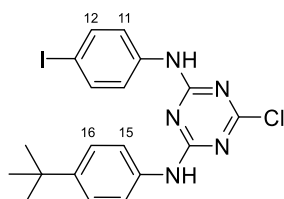
La chromatographie flash a été réalisée sur un appareil Biotage® Isolera One équipé d'un détecteur UV-Vis. Les colonnes en silice Biotage® Sfär de différentes tailles ont également été obtenues

directement auprès de Biotage en Suède. Les différents éluants utilisés ont été achetés chez Fisher Scientific et utilisés tels quels.

Spectrométrie UV-Visible

Les mesures de spectroscopie UV-Vis ont été effectuées sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer dans des cuves en quartz de 1 cm d'épaisseur à température ambiante.

5.4. Modes opératoires

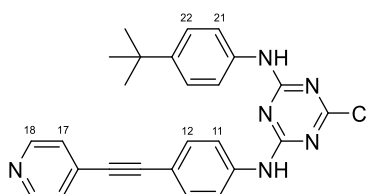


2-chloro-4-(4-*tert*-butylphénylamino)-6-(4-iodophénylamino)-1,3,5-triazine :

Une solution de chlorure de cyanuryle (1.24 g, 6.70 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (40 ml) sous agitation est refroidie dans un bain de glace et traitée avec une solution de 4-*tert*-butylaniline (1 g, 6.70 mmol) et de DIPEA (0.87 g, 6.70 mmol) dans du tétrahydrofurane (10 ml) pendant 20 minutes. Le mélange réactionnel trouble est laissé revenir à température ambiante, puis chauffé à 50°C. Ensuite, une quantité équivalente de 4-iodoaniline (1.47 g, 6.70 mmol) et DIPEA (0.87 g, 6.70 mmol) dans du tétrahydrofurane (10 ml) est ajoutée pour obtenir une solution jaune clair et l'agitation a été poursuivie à 50°C pendant 1 heure. Puis, le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau, extrait avec du dichlorométhane (3 × 50 ml), séché sur du sulfate de sodium anhydre, filtré et concentré sous vide pour obtenir un solide jaune. Ce solide est lavé plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle pour donner le **2-chloro-4-(4-*tert*-butylphénylamino)-6-(4-iodophénylamino)-1,3,5-triazine** avec un rendement de **74%** sous forme de poudre blanche (2.38 g, 4.96 mmol).

RMN ¹H (600 MHz; DMSO-*d*₆) δ 10.23 (m, 2H, NH), 7.6 (br d, 2H, H₁₁ et H_{11'}), 7.45 (br d, 2H, H₁₆ et H_{16'}), 7.36 (br d, 2H, H₁₇ et H_{17'}), 7.32 (br d, 2H, H₁₀ et H_{10'}), 1.2 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN ¹³C{¹H} (125 MHz; DMSO-*d*₆) δ 168.2 (C₂), 163.9 (C₆), 163.8 (C₄), 138.4 (C₁₇), 137.3 (C₁₂ et C_{12'}), 137.1 (C₁₀), 125.2 (C₁₄), 123.0 (C₁₆ et C_{16'}), 121.5 (C₁₅ et C_{15'}), 87.1 (C₁₃), 34.1 (C(CH₃)₃), 31.2 (C(CH₃)₃)

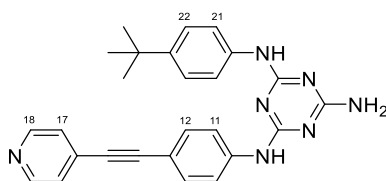


N²-(4-(*tert*-butyl)phényl)-6-chloro-N⁴-(4-(pyridin-4-ylethynyl)phényl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine :

Une solution dégazée de 2-chloro-4-(4-*tert*-butylphénylamino)-6-(4-iodophénylamino)-1,3,5-triazine (2.03 g, 4.40 mmol) avec de 4-éthynylpyridine (0.52 g, 5.00 mmol), du dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II) (0.16 g, 0.44 mmol) et de l'iodure de cuivre (0.19 g, 1.00 mmol), dans la triméthylamine anhydre (40 mL) est chauffée sous agitation à reflux pendant une journée dans des conditions anhydres. Le mélange est ensuite concentré et chargé à sec sur une colonne chromatographique. La colonne est éluée avec du dichlorométhane, puis avec du tétrahydrofurane

pour obtenir le produit brut. Des extractions répétées dans de l'acétate d'éthyle puis une concentration suivie d'un séchage dans un four à 50°C donnent le composé ***N*²-(4-(*tert*-butyl)phényl)-6-chloro-*N*⁴-(4-(pyridin-4-ylethynyl)phényl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine** avec un rendement de 46% sous forme de poudre jaune pale (0.88g, 2.02 mmol).

RMN ¹H (600 MHz; DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1H, NH), 9.10 (s, 1H, NH), 8.70 (br d, 2H, H₁₈ et H_{18'}), 7.80 (br d, 2H, H₁₇ et H_{17'}), 7.65 (m, 2H, H₂₁ et H_{21'}), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H₁₁ et H_{11'}), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₂₂ et H_{22'}) 1.23 (s, 18H, C(CH₃)₃).

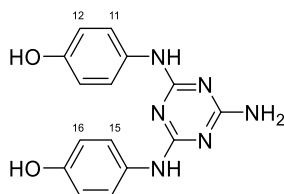


2-amino-4-(4-*tert*-butylphénylamino)-6-(4-iodophénylamino)-1,3,5-triazine (ME2) :

Le *N*²-(4-(*tert*-butyl)phényl)-6-chloro-*N*⁴-(4-(pyridin-4-ylethynyl)phényl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (0.50 g, 1.26 mmol) dans de l'ammoniaque à 38 % (10 ml) et du tétrahydrofurane (20 ml) est scellé dans un tube de Schlenk et chauffé à 100 °C pendant 3 heures. La solution est laissée refroidir pendant 2 heures puis filtrée. Le précipité blanc est lavé avec de l'eau pour donner le **2-amino-4-(4-*tert*-butylphénylamino)-6-(4-iodophénylamino)-1,3,5-triazine (ME2)** avec un rendement de 52 % sous forme de poudre blanche (0.25 g, 0.66 mmol).

RMN ¹H (600 MHz; DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H, NH), 9.06 (s, 1H, NH), 8.6 (br, 2H, H₁₈ et H_{18'}), 7.63 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H₁₇ et H_{17'}), 7.48 (m, 2H, H₂₁ et H_{21'}), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H₁₁ et H_{11'}), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H₂₂ et H_{22'}), 6.66 (br s, 2H, NH₂), 1.30 (s, 18H, C(CH₃)₃).

RMN ¹³C{¹H} (125 MHz; DMSO-d₆) δ 166.8 (C(NH₂)), 164.5 (C₄), 164.3 (C₂), 151.5 (C₁₈ et C_{18'}), 144.2 (C₂₃), 142.1 (C₂₀), 139.2 (C₁₀), 137.4 (C₁₂ et C_{12'}), 132.2 (C₂₂ et C_{22'}), 128.1 (C₁₆), 124.9 (C₁₇ et C_{17'}), 120.3 (C₂₁ et C_{21'}), 120.2 (C₁₁ et C_{11'}), 113.2 (C₁₃), 94.8 (C₁₄), 85.8 (C₁₅), 34.4 (C(CH₃)₃), 31.3 (C(CH₃)₃).



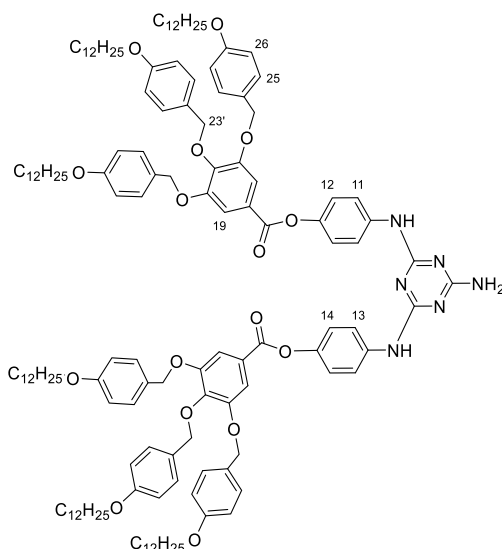
4,4'-((6-amino-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(azanédiyl))diphénol :

Le 4-aminophénol (2.73 g, 25.00 mmol) est dissous dans du tétrahydrofurane (50 mL) et porté à reflux afin de maximiser sa solubilité. La température est maintenue à 64 °C, puis le dérivé triazine 4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-amine (2.00 g, 12.12 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux toute la nuit. Après refroidissement, le produit est concentré puis précipité dans du méthanol

et lavé à l'acétonitrile. Le solide obtenu est isolé sous forme d'une poudre brunâtre avec un rendement de **84 %** (3.16 g, 10.18 mmol).

RMN ¹H (600 MHz; DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 2H, OH), 8.63 (s, 2H, NH), 7.46 (m, 4H, Ph), 6.67 – 6.62 (m, 4H, Ph), 6.32 (s, 2H, NH₂).

RMN ¹³C{¹H} (125 MHz; DMSO-d₆) δ 183.2 (C(NH₂)), 165.2 (C₂ et C₄), 148.2 (C(OH)), 132.5 (C₁₀ et C_{10'}), 122.9 (C₁₁, C_{11'}, C₁₅ et C_{15'}), 117.2 (C₁₂, C_{12'}, C₁₆ et C_{16'}).

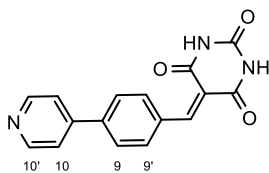


((6-amino-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(azanédiyl))bis(4,1-phénylène)bis(3,4,5-tris((4(dodécyloxy)benzyl)oxy)benzoate) :

A une solution refroidie à 0°C de 4,4'-((6-amino-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(azanédiyl))diphénol (0.62 g, 2.00 mmol) et de l'acide 3,4,5-tris[(4-(dodécyloxy)benzyl)oxy]benzoïque (4.00 g, 4.03 mmol) dans du dichlorométhane sec (100 mL) sont ajoutés *p*-toluenesulfonate de 4-diméthylaminopyridine (0.70 g, 2.51 mmol) et 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (1.30 g, 8.50 mmol) avec une pointe de spatule de 4-pyrrolidinyldiuron. Après agitation à température ambiante pendant 48 heures et évaporation, le résidu est précipité dans du MeOH glacé (200 mL) puis lavé au même solvant, le **((6-amino-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(azanédiyl))bis(4,1-phénylène)bis(3,4,5-tris((4(dodécyloxy)benzyl)oxy)benzoate)** est obtenu sous forme d'une poudre brunâtre avec un rendement de **75%** (3.40 g, 1.51 mmol).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8.77 – 8.70 (br, 1H, NH), 8.59 – 8.54 (br, 1H, NH), 7.66 – 7.63 (br, 2H, NH₂), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H, H₁₂ et H_{12'}), 7.52 (d, *J* = 8 Hz, 4H, H₁₁ et H_{11'}), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H, H₁₉), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 8H, H₂₅), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, H_{25'}), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 8H, H₂₆), 6.83 – 6.77 (m, 4H, H₂₆), 5.09 (s, 8H, H₂₃), 5.07 (s, 4H, H_{23'}), 3.99 (t, *J* = 6.6 Hz, 8H, H₂₉), 3.95 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, H_{29'}), 1.80 (q, *J* = 7.4 Hz, 12H, H₃₀ et H_{30'}), 1.52 – 1.43 (m, 12H, H₃₁ et H_{31'}), 1.36 – 1.23 (m, 96H, chaînes aliphatiques), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 18H, CH₃).

ESI-MS: $m/z = 2283,51 [M + Na]^+$

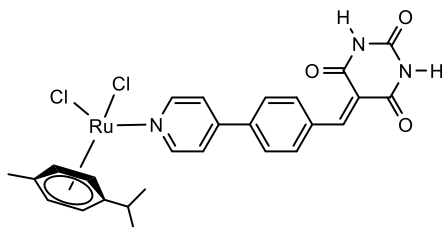


5-(4-(pyridin-4-yl)benzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (BA1) :

L'acide barbiturique (1.00 g, 7.81 mmol) et le 4-(pyridin-4-yl)benzaldehyde (1.43 g, 7.81 mmol) dans un mélange (50:50) eau/éthanol (50 mL) sont mis en agitation à température ambiante pendant 1h. Le pH est ensuite ajusté à 4 avec l'acide chlorhydrique 1N. Le produit est précipité dans du pentane, filtré puis lavé plusieurs fois à l'eau chaude pour obtenir le **5-(4-(pyridin-4-yl)benzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (BA1)** (1.60 g, 5.47 mmol) sous forme de poudre jaune avec un rendement de 70% sous forme de poudre jaune.

RMN ^1H (600 MHz; DMSO- d_6) δ 11.47 (s, 1H, NH), 11.31 (s, 1H, NH), 8.96 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H, H_{14} et $H_{14'}$), 8.37 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, C=CH), 8.35 (s, 2H, H_{13} et $H_{13'}$), 8.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{10} et $H_{10'}$), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_9 et H_9').

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz; DMSO- d_6) δ 162.3 (C_2), 162 (C_4), 154.6 (C_3), 150.4 (C_6), 149.7 (C_{14}), 149.5 ($C_{14'}$), 147.2 (C_{12}), 141.5 (C_{11}), 133.4 (C_8), 127.5 (C_{10}), 127.3 ($C_{10'}$), 126.9 (C_9), 126.5 (C_9'), 121.2 (C_{13}), 120.6 ($C_{13'}$), 119.1 (C_7).

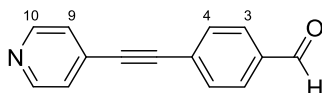


[(η^6 -*p*-cymène)RuCl(BA1)] :

À une solution d'acide barbiturique (0.20 g, 0.68 mmol) dans du tétrahydrofurane (30 mL) est ajouté le complexe ruthénium [(η^6 -*p*-cymène)RuCl(μ -Cl)]₂ (0.22 g, 0.34 mmol). Le mélange est agité au reflux pendant une nuit. Le produit est solubilisé dans le dichlorométhane et du pentane est ajouté pour précipiter le [(η^6 -*p*-cymène)RuCl(BA1)] sous forme de poudre orange avec un rendement de **93%** (0.36 g, 0.63 mmol).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl₃) δ 11.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 11.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 8.69 (s, 1H, C=CH), 8.33 (s, 2H, H_{14} et $H_{14'}$), 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{13} et $H_{13'}$), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{10} et $H_{10'}$), 7.82 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, H_9 et H_9'), 5.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_{cym}), 5.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_{cym}), 2.83 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.09 (s, 3H, CH₃), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz; DMSO- d_6) δ 167.9 (C_2), 167.4 (C_4), 156.7 (C_3), 152.2 (C_6), 150.7 (C_{14}) et, 150.4 ($\text{C}_{14'}$), 148.8 (C_{12}), 143.5 (C_{cymCH}), 141.6 (C_{11}), 138.4 ($\text{C}_{\text{cymCH}_3}$), 133.4 (C_8), 128.8 (C_{cym}), 128.5 (C_{cym}), 127.3 (C_{10} et $\text{C}_{10'}$), 126.9 (C_9 et C_9') 126.9 (C_9), 126.0 (C_{cym}), 126.7 (C_{cym}) 120.5 (C_{13} et $\text{C}_{13'}$), 121.2 (C_7), 34.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.5 ($\text{C}_{\text{cymCH}_3}$).

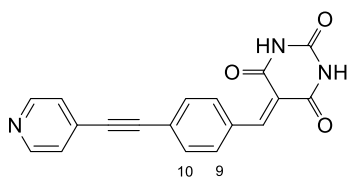


4-(pyridin-4-yléthynyl)benzaldéhyde :

Une solution de 4-éthynylpyridine (1.51 g, 14.6 mmol), 4-bromobenzaldéhyde (2.47 g, 13.40 mmol) avec $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.09g, 0.13 mmol) dans de la triéthylamine sec (50 mL) est chargée dans un ballon tricol sous atmosphère inerte. De l'argon est barboté dans la solution sous agitation pendant 10 minutes puis CuI (0.07g, 0.36 mmol) est ajouté au mélange. La solution est portée à reflux pendant 2 heures puis concentrée en évaporant le solvant. Le résidu est dilué au dichlorométhane puis lavé avec une solution aqueuse de carbonate de potassium à 15 %, puis avec de l'eau. La solution résultante est séchée sur sulfate de magnésium. Le dichlorométhane est ensuite évaporé pour obtenir le **4-(pyridin-4-yléthynyl)benzaldéhyde** (2.22 g, 10.72 mmol) sous forme de poudre jaune pâle avec un rendement de **80%**.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 10.06 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, O=CH), 8.67 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H, H_3 et H_3'), 7.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{10} et $\text{H}_{10'}$), 7.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_4 et H_4'), 7.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, H_9 et H_9').

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 191.9 (C=O), 150.5 (C_{10} et $\text{C}_{10'}$), 136.7 (C_2), 133.0 (C_4 et C_4'), 131.4 (C_2 et C_2'), 130.2 (C_5), 129.8 (C_8), 126.16 (C_9 et C_9'), 93.20 (C_6), 90.75 (C_7).

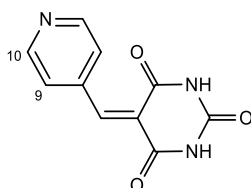


5-(4-(pyridin-4-yléthynyl)benzylidène)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (BA2) :

L'acide barbiturique (2.00 g, 15.60 mmol) et le 4-(pyridin-4-yléthynyl)benzaldéhyde (3.32 g, 16.00 mmol) dans un mélange (50:50) eau éthanol (100 mL) sont mis en agitation à température ambiante pendant 1h. Le pH est ensuite ajusté à 4 avec l'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est filtré puis lavé à l'eau chaude pour obtenir le **5-(4-(pyridin-4-yléthynyl)benzylidène)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (BA2)** (2.97 g, 9.36 mmol) sous forme de poudre jaune avec un rendement de **60%**.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 11.44 (s, 1H, NH), 11.29 (s, 1H, NH), 8.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, H_9 et H_9'), 8.28 (s, 1H, C=CH), 8.13 – 8.08 (m, 2H, 2H, H_{16} et $\text{H}_{16'}$), 7.78 – 7.67 (m, 2H, H_{10} et $\text{H}_{10'}$), 7.62 – 7.54 (m, 2H, H_{15} et $\text{H}_{15'}$).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 162.9 (C_2), 162.3 (C_4), 154.6 (C_3), 150.5 (C_6), 150.2 (C_{16}), 150 ($\text{C}_{16'}$), 132.6 (C_8), 132.2 (C_{10}), 131.7 ($\text{C}_{10'}$), 127.9 (C_{14}), 127.6 (C_9), 127.1 (C_9'), 126.5 (C_{15}), 126.2 ($\text{C}_{15'}$), 119,0 (C_{11}), 83.3 (C_{12}), 80.6 (C_{13}).

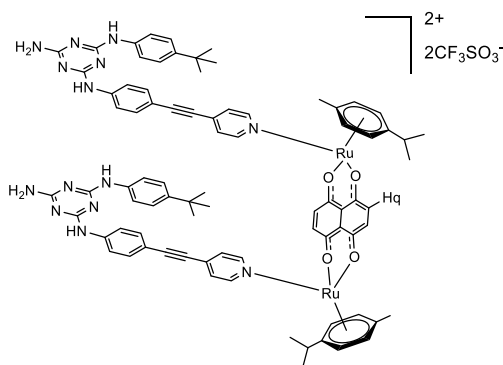


5-(pyridin-4-ylméthylène)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (BA3) :

L'acide barbiturique (2.40 g, 18.70 mmol) et l'isonicotinaldéhyde (2.00 g, 18.60 mmol) dans un mélange (50:50) eau éthanol (100 mL) sont mis en agitation à température ambiante pendant 2h. Le pH est ensuite ajusté à 4 avec l'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est filtré puis lavé plusieurs fois à l'eau chaude pour obtenir le **5-(pyridin-4-ylméthylène)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (BA3)** (3.00 g, 13.83 mmol) sous forme de poudre rose pâle avec un rendement de **74%**.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 10.06 (s, 2H, NH), 8.30 (dd, 2H, H_{10} et $\text{H}_{10'}$), 6.97 (dt, $J = 4.5, 1.3$ Hz, 2H, H_9 et H_9'), 5.94 (s, 1H, C=CH).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 163.4 (C_2), 163.2 (C_4), 161.6 (C_3), 157.6 (C_4), 150.5 (C_6), 149.7 (C_{10}), 149.5 ($\text{C}_{10'}$), 144.6 (C_8), 123.2 (C_9), 123 (C_9).



ME2Ru₂ :

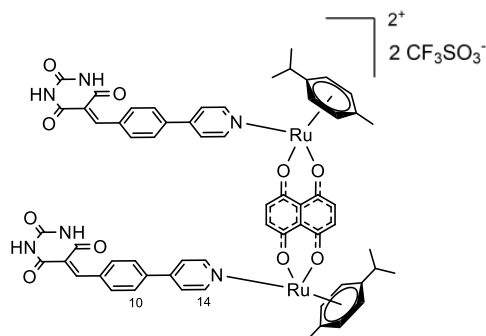
Un mélange de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]$ (0.17 g, 0.25 mmol) et de triflate d'argent (0.39 g, 1.52 mmol) dans du méthanol sec (10 mL) est agité à 25°C pendant 2 heures et filtré pour éliminer le chlorure d'argent, puis le solvant est évaporé. Une solution de **ME2** (0.22 g, 0.50 mmol) dans du tétrahydrofurane sec (10 mL) est ajoutée au résidu. Le mélange est agité à 60°C pendant la nuit, puis le solvant est évaporé. Le résidu est solubilisé dans du dichlorométhane et de l'éther diéthylique est ajouté pour précipiter le produit. Le précipité est lavé au méthanol puis au chloroforme pour donner **ME2Ru₂** sous forme d'un solide noir avec un rendement de **85%** (0.39 g, 0.21 mmol).

RMN ^1H (600 MHz; DMSO-d_6) δ 8.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, NH), 8.53 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, NH), 8.39 (s, 4H, Hq), 8.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H, H_{py}), 7.95 – 7.68 (m, 4H, Ph), 7.66 – 7.52 (m, 4H, Ph), 7.49 (d, $J = 22.8$ Hz, 4H,

NH₂), 7.45 – 7.30 (m, 4H, Ph), 7.23 (m, 8H, Ph), 5.92 – 5.80 (m, 4H, H_{cym}), 5.69 – 5.60 (m, 4H, H_{cym}), 2.87 (sept, $J = 16.0, 8.3$ Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 2.39 – 2.05 (m, 6H, CH₃), 1.49 – 1.32 (s, 12H, CH(CH₃)₂), 1.32 – 1.27 (m, 18H, CH₃_{ME2}).

UV/Vis (DMSO, 1.0·10⁻⁵ M): λ_{\max} (ϵ) = 248 nm (3.413·10⁵ M⁻¹·cm⁻¹).

ESI-MS : $m/z = 1830.4$ [M + CF₃SO₃]⁻



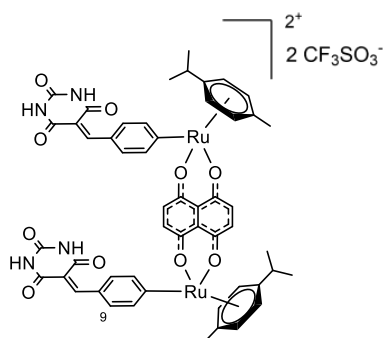
BA1Ru₂ :

Un mélange de [(η^6 -*p*-cymène)₂Ru₂(μ -dhnq)] (0.26 g, 0.34 mmol) et de triflate d'argent (0.26 g, 1.02 mmol) dans du méthanol sec (10 mL) est agité à 25°C pendant 2 heures et filtré pour éliminer le chlorure d'argent, puis le solvant est évaporé. Une solution de **BA1** (0.20 g, 0.80 mmol) dans du tétrahydrofurane sec (10 mL) est ajoutée au résidu. Le mélange est agité à 60°C pendant la nuit, puis le solvant est évaporé. Le résidu est solubilisé dans du dichlorométhane et de l'éther diéthylique est ajouté pour précipiter le produit. Le précipité est lavé au méthanol puis au chloroforme pour donner **BA1Ru₂** sous forme d'un solide brun foncé avec un rendement de **92%** (0.49 g, 0.31 mmol).

RMN ¹H (600 MHz; DMSO-d₆) δ 11.97 (br, 2H, NH), 11.35 (d, $J = 86.9$ Hz, 2H, NH), 10.07 (s, 4H, Hq), 8.69 (s, 2H, C=CH), 8.27 (d, $J = 67.9$ Hz, 4H, H₁₅ et H_{15'}), 8.12 – 7.99 (m, 4H, H₁₄ et H_{14'}), 7.94 – 7.38 (m, 4H, H₁₁ et H_{11'}), 7.34 – 6.95 (m, 4H, H₁₀ et H_{10'}), 6.11–5.39 (m, 8H, H_{cym}), 2.83 (sept, 2H, CH(CH₃)₂), 2.08 (s, 6H, CH₃), 1.19 (s, 12H, CH(CH₃)₂).

UV/Vis (DMSO, 1.0·10⁻⁵ M): λ_{\max} (ϵ) = 247 nm (3.415·10⁵ M⁻¹·cm⁻¹).

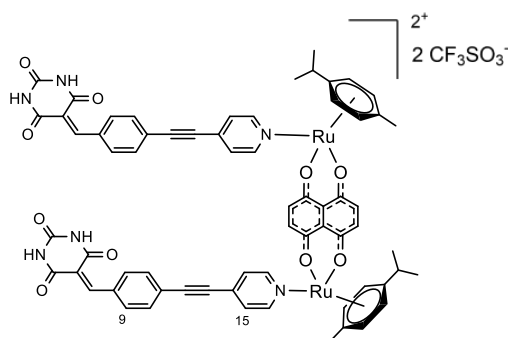
ESI-MS : $m/z = 1246.2$ [M]²⁺



BA3Ru₂ :

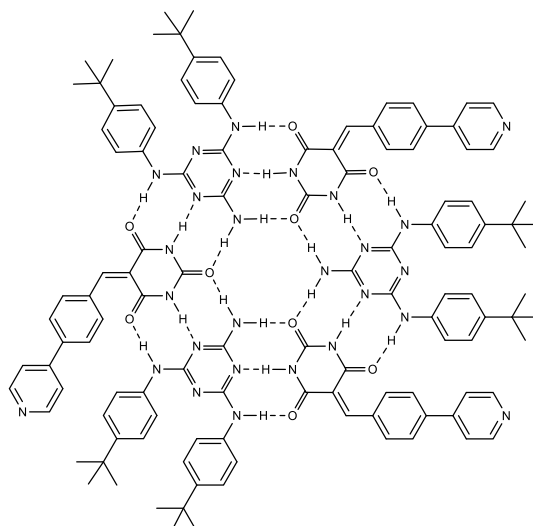
Un mélange de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]$ (0.20 g, 0.26 mmol) et de triflate d'argent (0.20 g, 0.80 mmol) dans du méthanol sec (10 mL) est agité à 25°C pendant 2 heures et filtré pour éliminer le chlorure d'argent, puis le solvant est évaporé. Une solution de **BA3** (0.11 g, 0.52 mmol) dans du tétrahydrofurane sec (10 mL) est ajoutée au résidu. Le mélange est agité à 60°C pendant la nuit, puis le solvant est évaporé. Le résidu est solubilisé dans du dichlorométhane et de l'éther diéthylique est ajouté pour précipiter le produit. Le précipité est lavé au méthanol puis au chloroforme pour donner **BA3Ru₂** sous forme d'un solide brun foncé avec un rendement de **94%** (0.35 g, 0.24 mmol).

RMN ¹H (600 MHz; DMSO-*d*₆) δ 10.58 (s, 1H, NH), 10.38 (s, 1H, NH), 10.19 (s, 4H, H_q), 8.18 (d, $J = 26.3$ Hz, 4H, H₁₀ et H_{10'}), 7.42 – 7.03 (m, 4H, H₉ et H_{9'}), 5.94 – 5.82 (m, 4H, H_{cym}), 5.78 – 5.64 (m, 4H, H_{cym}), 2.83 – 2.67 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 2.18 – 1.88 (m, 6H, CH₃), 1.22 (s, 12H, CH(CH₃)₂).

**BA2Ru₂ :**

Un mélange de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]$ (0,11 g, 0.16 mmol) et de triflate d'argent (0.12 g, 0.45 mmol) dans du méthanol sec (10 mL) est agité à 25°C pendant 2 heures et filtré pour éliminer le chlorure d'argent puis le solvant est évaporé. Une solution de **BA2** (0.10 g, 0.32 mmol) dans du tétrahydrofurane sec (10 mL) est ajoutée au résidu. Le mélange est agité à 60°C pendant la nuit, puis le solvant est évaporé. Le résidu est solubilisé dans du dichlorométhane et de l'éther diéthylique est ajouté pour précipiter le produit. Le précipité est lavé au méthanol puis au chloroforme pour donner **BA2Ru₂** sous forme d'un solide brun foncé avec un rendement de **90%** (0.19 g, 0.14 mmol).

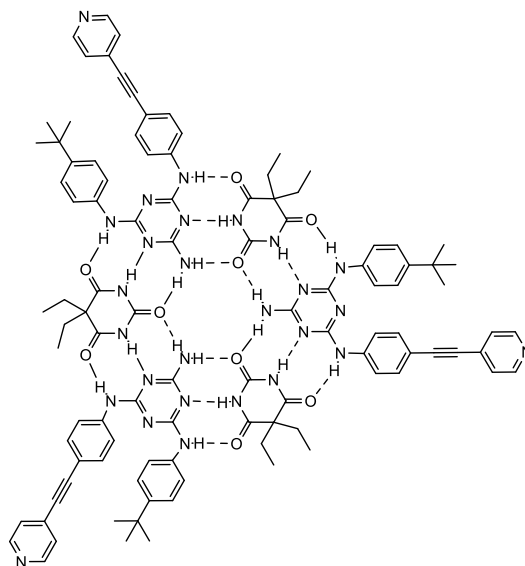
RMN ¹H (600 MHz; DMSO-*d*₆) δ 11.46 (s, 2H, NH), 11.30 (s, 2H, NH), 10.08 (s, 4H, H_q), 8.93 – 8.79 (m, 4H, H₁₆ et H_{16'}), 8.52 (s, 2H, C=CH), 8.45 – 8.34 (m, 4H, H₁₀ et H_{10'}), 8.13 – 8.04 (m, 4H, H₁₅ et H_{15'}), 8.03 – 7.90 (m, 4H, H₉ et H_{9'}), 6.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H, H_{cym}), 5.93 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H, H_{cym}), 2.87 – 2.72 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 2.32 – 1.90 (m, 6H, CH₃), 1.18 (s, 12H, CH(CH₃)₂).

**R1 :**

Un mélange de **BA1** (0.10 g, 0.34 mmol) et de **ME1** (0.13 g, 0.34 mmol) dans du chloroforme sec (5 mL) est agité à 25 °C pendant 30 minutes. Ensuite, du pentane est ajouté pour précipiter **R1** sous forme de solide jaune, avec un rendement de **76%** (0.53 g, 0.28 mmol)

RMN ¹H (600 MHz; DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 3H, NH⋯N), 11.30 (s, 3H, NH⋯N), 10.02 (br, 6H, O⋯HN), 8.83 (d, *J* = 16.1 Hz, 6H, H_{py}), 8.73 (m, 6H, H_{BA1}), 8.34 (s, 3H, C=CH), 8.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 6H, Ph_{BA1}), 8.07 (d, *J* = 4.9 Hz, 6H, Ph_{BA1}), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H, Ph_{ME1}), 7.90 – 7.61 (m, 6H, O⋯H₂N), 7.60 – 7.43 (m, 6H, Ph_{ME1}), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H, Ph_{ME1}), 7.28 (d, *J* = 8.9, 6H, Ph_{ME1}), 1.33 – 1.18 (m, 54H, CH₃).

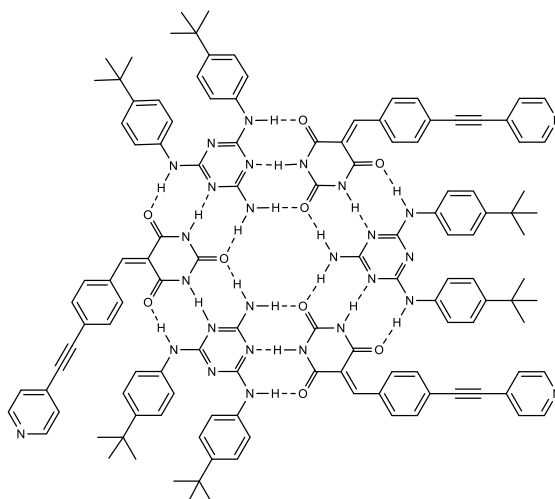
UV/Vis (DMSO, 1.0 × 10⁻⁵ M): λ_{max} (ε) = 247 nm (3.431·10⁵ M⁻¹·cm⁻¹).

**R2 :**

Un mélange de **BA** (0.04 g, 0.23 mmol) et de **ME2** (0.10 g, 0.23 mmol) dans du chloroforme sec (5 mL) est agité à 25 °C pendant 16 heures. Ensuite, du pentane est ajouté pour précipiter **R2** sous forme de solide jaune, avec un rendement de **85%** (0.36 g, 0.20 mmol).

RMN ^1H (600 MHz; DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 6H, NH \cdots N), 9.36 (s, 3H, O \cdots HN), 9.05 (s, 3H, O \cdots HN), 8.64 – 8.52 (m, 6H, H_{py}), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 6H, Ph_{ME}), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 6H, Ph_{ME}), 7.58 – 7.44 (m, 12H, Ph_{ME}), 7.39 – 7.17 (m, 6H, Ph_{ME}), 6.66 (br, 6H, O \cdots H₂N), 1.82 (q, $J = 7.4$ Hz, 12H, CH₂CH₃), 1.28 (s, 27H, CH₃ ME), 0.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 18H, CH₂CH₃).

UV/Vis (DMSO, $1.0 \cdot 10^{-5}$ M): λ_{max} (ϵ) = 248 nm ($3.427 \cdot 10^5$ M $^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

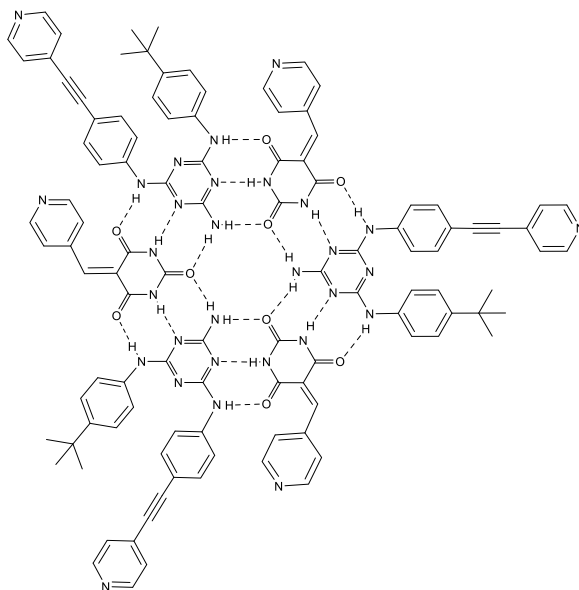


R3 :

Un mélange de **BA2** (0.04 g, 0.23 mmol) et de **ME1** (0.10 g, 0.23 mmol) dans du chloroforme sec (5 mL) est agité à 25 °C pendant 30 minutes. Ensuite, du pentane est ajouté pour précipiter **R3** sous forme de solide jaune, avec un rendement de **80%** (0.41 g, 0.18 mmol).

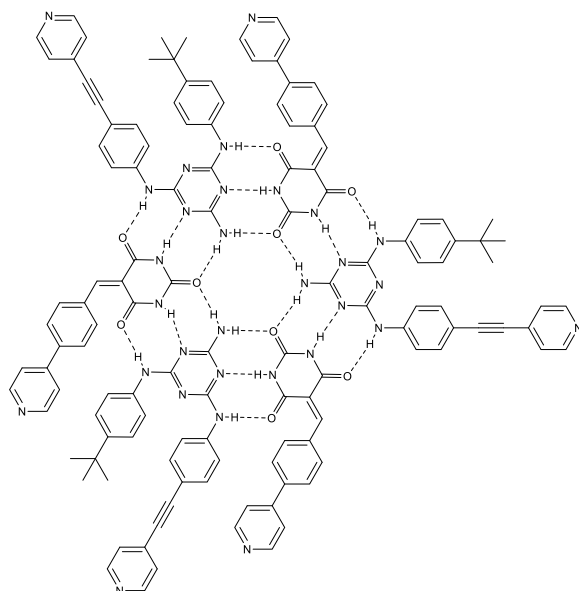
RMN ^1H (600 MHz; DMSO- d_6) δ 11.45 (s, 3H, NH \cdots N), 11.29 (s, 3H, NH \cdots N), 8.80 (s, 6H, NH \cdots O), 8.49 (s, 3H, C=CH), 8.38 – 8.22 (m, 6H, H_{py}), 8.17 – 7.93 (m, 6H, Ph_{BA2}), 7.73 – 7.64 (m, 6H, Ph_{BA2}), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H, Ph_{BA2}), 7.28 – 7.12 (m, 24H, Ph_{ME1}), 6.16 – 5.64 (br, 6H, O \cdots H₂N), 1.35 – 1.17 (m, 54H, CH₃).

UV/Vis (DMSO, $1.0 \cdot 10^{-5}$ M): λ_{max} (ϵ) = 249 nm ($3.440 \cdot 10^5$ M $^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

**R4 :**

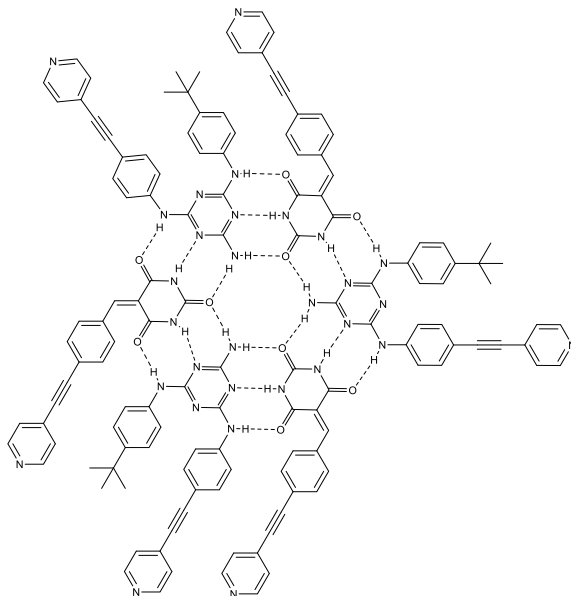
Un mélange de **BA3** (0.10 g, 0.46 mmol) et de **ME2** (0.20 g, 0.46 mmol) dans du chloroforme sec (5 mL) est agité à reflux pendant 16 heures. Ensuite, du pentane est ajouté pour précipiter **R4** sous forme de solide jaune, avec un rendement de **82%** (0.74 g, 0.38 mmol).

RMN ¹H (600 MHz; DMSO-*d*₆) δ 10.29 (s, 6H, NH⋯N), 9.40 (s, 6H, NH⋯O), 9.10 (s, 3H, C=CH), 8.62 (s, 6H, H_{py}BA3), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H, Ph_{BA3}), 7.85 – 7.68 (m, 6H, H_{py}ME2), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 6H, Ph_{ME}), 7.51 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H, Ph_{ME}), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 6H, Ph_{ME}), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 12H, Ph_{ME}), 6.71 (br, 6H, O⋯H₂N), 1.29 (s, 27H, CH₃).

**R5 :**

Un mélange de **BA1** (0.08 g, 0.27 mmol) et de **ME2** (0.12 g, 0.27 mmol) dans du chloroforme sec (5 mL) est agité à reflux pendant 16 heures. Ensuite, du pentane est ajouté pour précipiter **R5** sous forme de solide jaune, avec un rendement de **80%** (0.47 g, 0.21 mmol).

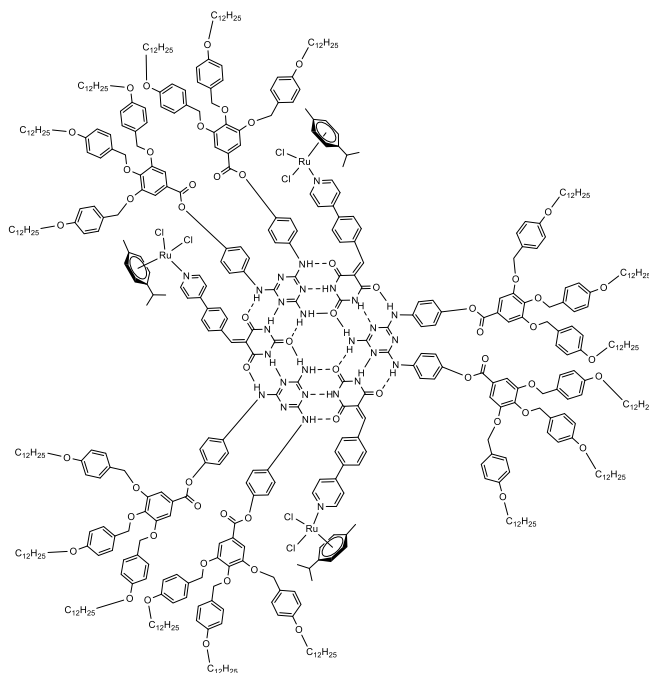
RMN ¹H (600 MHz; DMSO-d₆) δ 11.43 (s, 3H, NH⋯N), 11.29 (s, 3H, NH⋯N), 10.10 (s, 6H, NH⋯O), 9.38 (s, 3H, C=CH), 9.08 (s, 6H, H_{py}BA1), 8.72 (br, 6H, H_{py}ME2), 8.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H, Ph_{BA1}), 8.24 – 8.18 (m, 6H, Ph_{ME2}), 7.96 – 7.91 (m, 6H, Ph_{BA1}), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 6H, Ph_{BA1}), 7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, Ph_{ME}), 7.50 – 7.43 (m, 6H, Ph_{ME}), 7.32 – 7.25 (m, 12H, Ph_{ME}), 6.69 (s, 6H, O⋯H₂N), 1.28 (s, 27H, CH₃).



R6 :

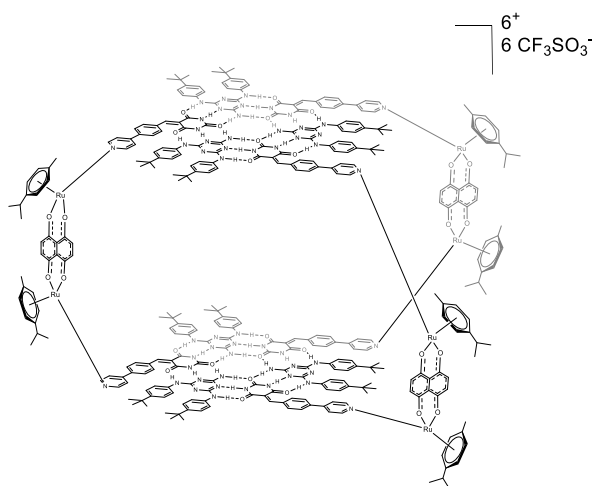
Un mélange de **BA2** (0.10 g, 0.32 mmol) et de **ME2** (0.14 g, 0.32 mmol) dans du chloroforme sec (5 mL) est agité à reflux pendant 16 heures. Ensuite, du pentane est ajouté pour précipiter **R6** sous forme de solide jaune, avec un rendement de **80%** (0.58 g, 0.25 mmol).

RMN ¹H (600 MHz; DMSO-d₆) δ 11.44 (s, 3H, NH⋯N), 11.29 (s, 3H, NH⋯N), 10.05 (s, 6H, NH⋯O), 9.37 (s, 3H, C=CH), 9.07 (s, 6H, H_{py}BA2), 8.68 (br, 6H, H_{py}ME2), 8.28 (s, 6H, Ph_{BA2}), 8.19 – 8.03 (m, 6H, Ph_{ME2}), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 6H, Ph_{BA}), 7.82 – 7.70 (m, 6H, Ph_{BA}), 7.65 – 7.55 (m, 6H, Ph_{ME}), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 6H, Ph_{ME}), 7.29 – 7.08 (m, 12H, Ph_{ME}), 6.68 (s, 6H, O⋯H₂N), 1.28 (s, 27H, CH₃).

**R7 :**

Un mélange de **[[η^6 -*p*-cymène]RuCl(BA1)]** (0.64 g, 0.13 mmol) et de **[(6-amino-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(azanédiyl)]bis(4,1-phénylène)bis(3,4,5-tris((4(dodécyloxy)benzyl)oxy)benzoate)** (0.30 g, 0.13 mmol) dans du chloroforme sec (5 mL) est agité à reflux pendant 5 jours. Ensuite, du pentane est ajouté pour précipiter **R7** sous forme de solide noir verdâtre, avec un rendement de **80%** (0.88 g, 0.10 mmol).

RMN ^1H (600 MHz; DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 3H, NH \cdots N), 11.28 (s, 3H, NH \cdots N), 10.04 (br, 6H, NH \cdots O), 9.19 (s, 3H, C=CH), 8.86 – 8.45 (m, 12H, Ph), 8.30 – 8.09 (m, 12H, Ph), 8.00 – 7.87 (m, 18H, Ph), 7.83 – 7.75 (m, 18H, Ph), 7.68 – 7.52 (m, 24H, Ph), 7.71 – 7.54 (m, 12H, Ph), 7.55 – 7.28 (m, 24H, Ph), 7.25 – 7.10 (m, 12H, Ph), 6.94 (br, 6H, O \cdots H $_2$ N), 6.02 (br, 6H, H $_{\text{cym}}$), 5.93 – 5.67 (m, 6H, H $_{\text{cym}}$), 5.34 – 5.12 (m, 24, Ph), 5.10 – 5.07 (m, 12H, Ph), 4.49 (br, 24H, Ph), 4.02 (br, 12, Ph), 2.84 (m, 3H, CH(CH $_3$) $_2$), 2.08 (s, 9H, CH $_3$), 1.80 (36H, chaînes aliphatiques), 1.66 – 1.45 (m, 36H, chaînes aliphatiques), 1.36 – 1.23 (m, 288H, chaînes aliphatiques), 1.19 (s, 18H, CH(CH $_3$) $_2$), 0.87 (m, 54H, CH $_3$ chaînes aliphatiques).

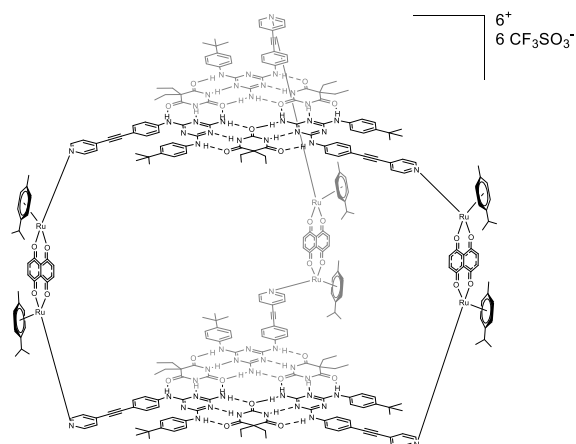
**C1 :**

Un mélange de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]$ (0.10 g, 0.15 mmol) et de triflate d'argent (0.12 g, 0.45 mmol) dans du méthanol sec (20 mL) est agité à 25°C pendant 2 heures et filtré pour éliminer le chlorure d'argent, avant d'évaporer le solvant. Une solution de la rosette **R1** (0.20 g, 0.10 mmol) dans du chloroforme sec (20 mL) est ajoutée au résidu. Le mélange a été agité à 60°C pendant 16 heures, puis le solvant est évaporé. Le résidu est solubilisé dans du dichlorométhane et du pentane est ajouté pour précipiter la cage **C1** sous forme d'un solide vert foncé avec un rendement de **80%** (0.28 g, 0.04 mmol).

RMN ^1H (600 MHz; DMSO- d_6) δ 14.96 (s, faible intensité, $\text{NH}\cdots\text{N}$), 12.22 (s, faible intensité, $\text{O}\cdots\text{HN}$), 11.46 (s, 6H, $\text{NH}\cdots\text{N}$), 11.30 (s, 6H, $\text{NH}\cdots\text{N}$), 10.17 – 10.04 (br, 12H, $\text{O}\cdots\text{HN}$), 9.81 (s, 12H, Hq), 8.91 – 8.80 (m, 6H, C=CH), 8.78 – 8.45 (m, 12H, H_{py}), 8.34 (d, $J = 10.9$ Hz, 12H, Ph_{BA1}), 8.25 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H, Ph_{BA1}), 8.24 – 8.15 (m, 6H, Ph_{BA1}), 8.13 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H, Ph_{BA1}), 8.07 – 7.99 (m, 12H, Ph_{ME1}), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 12H, Ph_{ME1}), 7.51 (br, 12H, $\text{O}\cdots\text{H}_2\text{N}$), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 12H, Ph_{ME1}), 7.30 – 7.16 (m, 12H, Ph_{ME1}), 6.35 – 6.14 (m, 12H, H_{cym}), 6.09 – 5.66 (m, 12H, H_{cym}), 2.91 – 2.65 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.21 – 2.15 (m, 18H, CH_3_{cym}), 2.13 – 2.03 (m, 36H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.28 (s, 108H, CH_3_{ME1}).

UV/Vis (DMSO, $1.0 \cdot 10^{-5}$ M): λ_{max} (ϵ) = 247 nm ($3.460 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 425 nm ($2.981 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

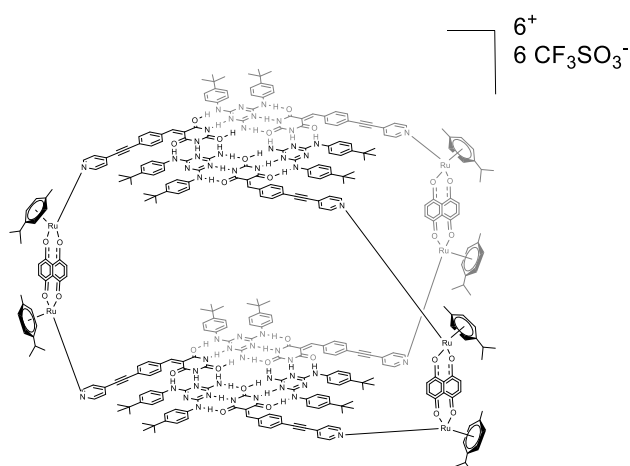
ESI-MS : $m/z = 1013.4$ $[\text{M}]^{6+}$

**C2 :**

Un mélange de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]$ (0.16 g, 0.12 mmol) et de triflate d'argent (0.49 g, 0.13 mmol) dans du méthanol sec (20 mL) est agité à 25°C pendant 2 heures et filtré pour éliminer le chlorure d'argent, puis le solvant est évaporé. Une solution de la rosette **R2** (0.21 g, 0.11 mmol) dans du chloroforme sec (20 mL) est ajoutée au résidu. Le mélange est agité à 60°C pendant 16 heures puis le solvant est évaporé. Le résidu est solubilisé dans du dichlorométhane et du pentane est ajouté pour précipiter la cage **C2** sous forme d'un solide vert foncé avec un rendement de **82%** (0.29 g, 0.04 mmol).

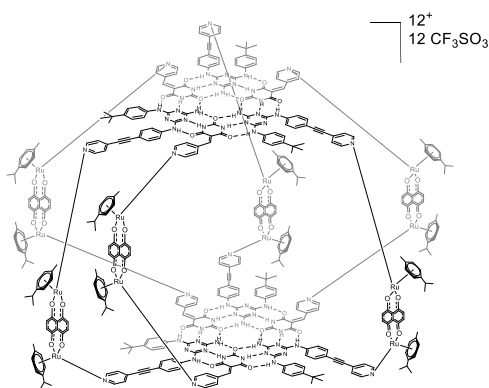
RMN ^1H (600 MHz, DMSO) δ 14.95 (s, faible intensité, 12H, NH \cdots N), 12.24 (s, faible intensité, 12H, O \cdots HN), 9.39 (br, 12H, Hq), 9.05 (s, 12H, H_{py}), 8.77 – 8.55 (m, 12H, Ph_{ME2}), 8.47 – 8.33 (m, 12H, Ph_{ME2}), 8.04 (d, $J = 115.4$ Hz, 12H, Ph_{ME2}), 7.34 – 6.95 (m, 24H, Ph_{ME2}), 6.66 (br, 12H, O \cdots H₂N), 6.24 – 5.83 (m, 12H, H_{cym}), 5.80 – 5.51 (m, 12H, H_{cym}), 2.91 – 2.65 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 2.77 (s, 18H, CH₃_{cym}), 2.19 – 1.97 (m, 36H, CH(CH₃)₂), 1.82 (q, $J = 7.4$ Hz, 24H, CH₂CH₃), 1.27 (d, $J = 19.5$ Hz, 54H, CH₃_{ME}), 0.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 36H, CH₂CH₃).

UV/Vis (DMSO, $1.0 \cdot 10^{-5}$ M): λ_{max} (ϵ) = 248 nm ($3.487 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 425 nm ($4.017 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

**C3 :**

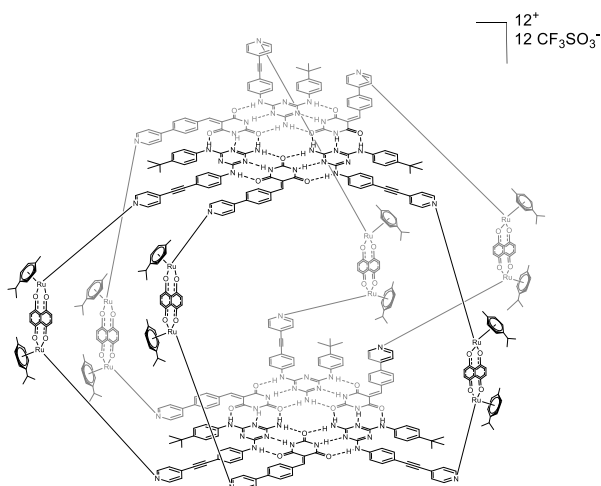
Un mélange de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]$ (0.14 g, 0.53 mmol) et de triflate d'argent (0.13 g, 0.18 mmol) dans du méthanol sec (20 mL) est agité à 25°C pendant 2 heures et filtré pour éliminer le chlorure d'argent, puis le solvant est évaporé. Une solution de la rosette **R3** (0.20 g, 0.09 mmol) dans du chloroforme sec (20 mL) est ajoutée au résidu. Le mélange est agité à 60°C pendant 16 heures puis le solvant est évaporé. Le résidu est solubilisé dans du dichlorométhane et du pentane est ajouté pour précipiter la cage **C3** sous forme d'un solide vert foncé avec un rendement de **81%** (0.27 g, 0.03 mmol).
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 14.95 (s, faible intensité, NH \cdots N), 12.24 (s, faible intensité, O \cdots HN), 11.46 (s, 6H, NH \cdots N), 11.30 (s, 6H, NH \cdots N), 10.49 (br, 12H, O \cdots HN), 10.27 – 9.76 (br, 12H, Hq), 8.92 (s, 6H, C=CH), 8.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 12H, H $_{\text{py}}$), 8.29 (d, $J = 2.7$ Hz, 12H, Ph $_{\text{BA}2}$), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 12H, Ph $_{\text{BA}2}$), 8.06 – 7.95 (m, 6H, Ph $_{\text{BA}2}$), 7.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 24H, Ph $_{\text{ME}1}$), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 24H, Ph $_{\text{ME}1}$), 7.42 (br, 12H, O \cdots H $_2$ N), 6.11 – 5.90 (m, 12H, H $_{\text{cym}}$), 5.84 – 5.73 (m, 12H, H $_{\text{cym}}$), 2.90 – 2.69 (m, 6H, CH(CH $_3$) $_2$), 2.32 – 2.23 (m, 18H, CH $_3$ $_{\text{cym}}$), 2.15 – 2.03 (m, 36H, CH(CH $_3$) $_2$), 1.37 – 1.05 (s, 108H, CH $_3$ $_{\text{ME}1}$).

UV/Vis (DMSO, $1.0 \cdot 10^{-5}$ M): λ_{max} (ϵ) = 247 nm ($3.478 \cdot 10^5$ M $^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 425 nm ($2.085 \cdot 10^4$ M $^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).



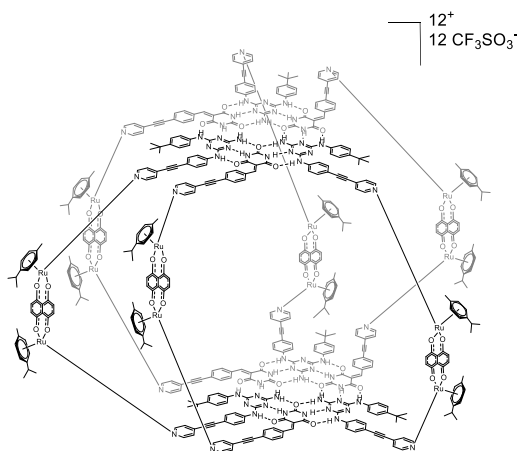
C4 :

Un mélange de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]$ (0.20 g, 0.30 mmol) et de triflate d'argent (0.12 g, 0.46 mmol) dans du méthanol sec (20 mL) est agité à 25°C pendant 2 heures et filtré pour éliminer le chlorure d'argent, puis le solvant est évaporé. Une solution de la rosette **R4** (0.20 g, 0.10 mmol) dans du chloroforme sec (20 mL) est ajoutée au résidu. Le mélange est agité à 60°C pendant 48 heures puis le solvant est évaporé. Le résidu est solubilisé dans du dichlorométhane et du pentane est ajouté pour précipiter la cage **C4** sous forme d'un solide vert foncé avec un rendement de **80%** (0.38 g, 0.04 mmol).
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 14.95 (s, faible intensité, 12H, NH \cdots N), 12.24 (s, faible intensité, 12H, NH \cdots O), 10.18 (s, 24H, Hq), 9.52 – 9.45 (m, 6H, C=CH), 9.10 – 9.06 (m, 12H, H $_{\text{py}}$ $_{\text{BA}3}$), 8.49 (br, 12H, O \cdots H $_2$ N), 8.17 (d, $J = 28.2$ Hz, 12H, Ph $_{\text{BA}3}$), 8.05 – 7.92 (m, 12H, H $_{\text{py}}$ $_{\text{ME}2}$), 7.83 – 7.44 (m, 12H, Ph $_{\text{ME}2}$), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 12H, Ph $_{\text{ME}2}$), 7.14 (q, $J = 12.6$ Hz, 12H, Ph $_{\text{ME}2}$), 7.09 – 6.68 (m, 24H, Ph $_{\text{ME}2}$), 6.00 – 5.81 (m, 24H, H $_{\text{cym}}$), 5.75 – 5.60 (m, 24H, H $_{\text{cym}}$), 2.89 – 2.74 (m, 12H, CH(CH $_3$) $_2$), 2.27 – 2.18 (m, 36H, CH $_3$ $_{\text{cym}}$), 2.15 – 2.04 (m, 72H, CH(CH $_3$) $_2$), 1.60 – 0.94 (m, 54H, CH $_3$ $_{\text{ME}2}$).

**C5 :**

Un mélange de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]$ (0.32 g, 0.48 mmol) et de triflate d'argent (0.26 g, 1.03 mmol) dans du méthanol sec (20 mL) est agité à 25°C pendant 2 heures et filtré pour éliminer le chlorure d'argent, puis le solvant est évaporé. Une solution de la rosette **R5** (0.35 g, 0.16 mmol) dans du chloroforme sec (20 mL) est ajoutée au résidu. Le mélange est agité à 60°C pendant 48 heures puis le solvant est évaporé. Le résidu est solubilisé dans du dichlorométhane et du pentane est ajouté pour précipiter la cage **C5** sous forme d'un solide vert foncé avec un rendement de **82%** (0.64 g, 0.06 mmol).

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 15.09 (s, faible intensité, 12H, NH \cdots N), 12.24 (s, faible intensité, 12H, NH \cdots O), 8.92 – 8.77 (m, 24H, H_q), 8.54 (s, 6H, C=CH), 8.41 – 8.23 (m, 12H, H_{py BA1}), 8.09 (br, 12H, O \cdots H₂N), 7.97 – 7.85 (m, 12H, H_{py ME2}), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 12H, Ph_{ME2}), 7.63 (d, $J = 7.4$ Hz, 12H, Ph_{BA1}), 7.48 (d, $J = 7.3$ Hz, 12H, Ph_{BA1}), 7.37 – 7.17 (m, 12H, Ph_{BA1}), 7.15 – 7.06 (m, 24H, Ph_{ME2}), 6.95 – 6.82 (m, 24H, Ph_{ME2}), 6.43 – 6.32 (m, 24H, H_{cym}), 6.28 – 6.17 (m, 24H, H_{cym}), 3.02 – 2.78 (m, 12H, CH(CH₃)₂), 2.27 – 2.18 (m, 36H, CH_{3 cym}), 2.17 – 2.08 (m, 72H, CH(CH₃)₂), 1.35 – 1.11 (m, 54H, CH_{3 ME2}).

**C6 :**

Un mélange de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})_2\text{Ru}_2(\mu\text{-dhnq})]$ (0.26 g, 0.39 mmol) et de AgSO_3CF_3 (0.15 g, 0.60 mmol) dans du méthanol sec (20 mL) est agité à 25°C pendant 2 heures et filtré pour éliminer le chlorure

d'argent, puis le solvant est évaporé. Une solution de la rosette **R6** (0.30 g, 0.13 mmol) dans du chloroforme sec (20 mL) est ajoutée au résidu. Le mélange est agité à 60°C pendant 16 heures puis le solvant est évaporé. Le résidu est solubilisé dans du dichlorométhane et du pentane est ajouté pour précipiter la cage **C6** sous forme d'un solide vert foncé avec un rendement de **80%** (0.53 g, 0.05 mmol).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 14.95 (s, faible intensité, 12H, NH \cdots N), 12.24 (s, faible intensité, 12H, NH \cdots O), 10.39 – 9.12 (m, 24H, Hq), 8.85 (s, 6H, C=CH), 8.48 (d, J = 19.3 Hz, 12H, H_{py BA2}), 8.29 (br, 12H, O \cdots H₂N), 8.19 – 7.98 (m, 12H, H_{py ME2}), 7.88 (d, J = 14.9 Hz, 12H, Ph_{ME2}), 7.80 – 7.72 (m, 12H, Ph_{BA2}), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 12H, Ph_{BA2}), 7.62 – 7.46 (m, 12H, Ph_{BA2}), 7.46 – 7.32 (m, 12H, Ph_{ME2}), 7.30 – 7.24 (m, 12H, Ph_{ME2}), 7.22 (d, J = 16.1 Hz, 12H, Ph_{ME2}), 7.08 – 6.99 (m, 24H, Ph_{ME2}), 6.13 – 5.90 (m, 24H, H_{cym}), 5.85 – 5.72 (m, 24H, H_{cym}), 2.84 (br, 12H, CH(CH₃)₂), 2.32 – 2.21 (m, 36H, CH_{3 cym}), 2.18 – 2.05 (m, 72H, CH(CH₃)₂), 1.39 – 0.95 (m, 54H, CH_{3 ME2}).

Bibliographie

1. Lehn, J. M. *Supramolecular chemistry: receptors, catalysts, and carriers*. *Science* **1985**, *227*, 849–856.
2. Uhlenheuer, D. A.; Petkau, K.; Luc, B. *Combining supramolecular chemistry with biology*. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2817–2826.
3. Pedersen, C. J. Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7036.
4. The Nobel Prize in Chemistry **1987**.
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/summary/> (accessed 2023-04-27).
5. Davis, A. V.; Yeh, R. M.; Raymond, K. N. Supramolecular assembly dynamics. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 4793–4796.
6. The Nobel Prize in Chemistry 2016.
https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2016/ (accessed 2023-04-20).
7. Lehn, J.-M. *Supramolecular chemistry: concepts and perspectives*; VCH: Weinheim, Germany, **1995**.
8. Zhao, Y.-L.; Li, Z.; Kabehie, S.; Botros, Y. Y.; Stoddart, J. F.; Zink, J. I. pH-Operated nanopistons on the surfaces of mesoporous silica nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13016–13025.
9. Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*; John Wiley & Sons: Chichester, **2007**.
10. Cram, D. J.; Cram, J. M. Design of host molecules for guests. *Science*. **1974**, *183*, 803–809.
11. Kyba, E. P.; Helgeson, R. C.; Madan, K.; Gokel, G. W.; Tarnowski, T. L.; Moore, S. S.; Cram, D. J. Host–guest complexation. 1. concept and illustration. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1857–1864.
12. Webber, M. J.; Langer, R. Drug delivery by supramolecular design. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 6600–6620.
13. Van Dun, S.; Ottmann, C.; Milroy, L.-G.; Brunsveld, L. Supramolecular chemistry targeting proteins. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13960–13968.
14. Whitesides, G. M.; Mathias, J. P.; Seto, C. T. Molecular self-assembly and nanochemistry: a chemical strategy for the synthesis of nanostructures. *Science* **1991**, *254*, 1312–1319.
15. Reedijk, J. Platinum metals in catalysis. *Platinum Met. Rev.* **2008**, *52*, 2–11.
16. Sun, H.; Yan, L.; Yu, S.; Liu, J. Hierarchical self-assembly of proteins through rationally designed supramolecular interfaces. *ACS Nano*. **2020**, *8*, 1–9.
17. De George, A. J.; Wolfram, S. *Hydrogen bonding in biological structures*; Springer: New York, **1994**.
18. Pauling, L.; Corey, R. B.; Branson, H. R. The structure of proteins: two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1951**, *37*, 205–211.
19. Kabsch, W.; Sander, C. Dictionary of protein secondary structure: pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features. *Biopolymers* **1983**, *22*, 2577–2637.
20. Synthetic Proteins. <https://www.afblum.be/bioafb/syntprot/syntprot.htm> (accessed 2023-04-28).

21. Watson, J. D.; Crick, F. H. C. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* **1953**, *171*, 737–738.
22. Calladine, C. R.; Drew, H. R.; Luisi, B.; Travers, A. *Understanding DNA: the molecule and how it works*; Academic Press: New York, **2004**.
23. Tanaka, Y.; Hirano, N.; Kaneko, J.; Kamio, Y.; Yao, M.; Tanaka, I. 2-Methyl-2,4-pentanediol induces spontaneous assembly of staphylococcal α -hemolysin into heptameric pore structure. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 448–456.
24. Ge, P.; Zhou, H. Z. Hydrogen-bonding Networks and RNA ases revealed by cryo electron microscopy suggest a triggering mechanism for calcium switches. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, *108*, 9637–9642.
25. Tanaka, S.; Kerfeld, C. A.; Sawaya, M. R.; Cai, F.; Heinhorst, S.; Cannon, G. C.; Yeates, T. O. Atomic-level models of the bacterial carboxysome shell. *Science* **2013**, *319*, 1083–1086.
26. Leiman, P. G.; Kanamaru, S.; Mesyanzhinov, V. V.; Arisaka, F.; Rossmann, M. G. Structure and morphogenesis of bacteriophage T4. *Cell. Mol. Life Sci.* **2003**, *118*, 2357–2368.
27. Nguyen, T. K.; Negishi, H.; Abe, S.; Ueno, T. Construction of supramolecular nanotubes from protein crystals. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1234–1237.
28. Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. Quadruple hydrogen bonded systems. *Chem. Commun.* **2003**, *39*, 5–16.
29. Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Timmerman, P. Noncovalent synthesis using hydrogen bonding. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382–2426.
30. Qiu, Z.; Xia, Y.; Wang, H.; Diao, K. Hydrogen-bonding interaction of urea with DNA bases: a density functional theory study. *J. Struct. Chem.* **2011**, *52*, 462–470.
31. Sherrington, D. C.; Taskinen, K. A. Self-assembly in synthetic macromolecular systems via multiple hydrogen bonding interactions. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 83–93.
32. Murray, T. J.; Zimmerman, S. C. New triply hydrogen bonded complexes with highly variable stabilities. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4010–4011.
33. Blight, B. A.; Camara-Campos, A.; Djurdjevic, S.; Kaller, M.; Leigh, D. A.; McMillan, F. M.; McNab, H.; Slawin, A. M. Z. AAA–DDD triple hydrogen bond complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14116–14122.
34. Jeffrey, G. A. *An introduction to hydrogen bonding*; Oxford University Press: Oxford, **1997**.
35. Blight, B. A.; Hunter, C. A.; Leigh, D. A.; McNab, H.; Thomson, P. I. T. An AAAA–DDDD quadruple hydrogen-bond array. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 244–248.
36. Chang, S. K.; Hamilton, A. D. Molecular recognition of biologically interesting substrates: synthesis of an artificial receptor for barbiturates employing six hydrogen bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1318–1319.

37. Chang, S. K.; Van Engen, D.; Fan, E.; Hamilton, A. D. Hydrogen bonding and molecular recognition: synthetic, complexation, and structural studies on barbiturate binding to an artificial receptor. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7640–7645.
38. Beijer, F. H.; Sijbesma, R. P.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W.; Kooijman, H.; Spek, A. L. Hydrogen-bonded complexes of diaminopyridines and diaminotriazines: opposite effect of acylation on complex stabilities. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6371–6380.
39. Hisamatsu, Y.; Fukumi, Y.; Shirai, N.; Ikeda, S.; Odashima, K. Five-membered heterocyclic ureas suitable for the donor–donor–acceptor hydrogen-bonding modules. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2005–2009.
40. McGhee, A. M.; Kilner, C.; Wilson, A. J. Conformer independent heterodimerisation of linear arrays using three hydrogen bonds. *Chem. Commun.* **2007**, *35*, 344–346.
41. Gooch, A.; McGhee, A. M.; Pellizzaro, M. L.; Lindsay, C. I.; Wilson, A. J. Substituent control over dimerization affinity of triply hydrogen bonded heterodimers. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 240–243.
42. Pappmeyer, M.; Vuilleumier, C. A.; Pavan, G. M.; Zhurov, K. O.; Severin, K. Molecularly defined nanostructures based on a novel AAA–DDD triple hydrogen-bonding motif. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1717–1721.
43. Cram, D. J.; Cram, J. M. Host-guest chemistry: complexes between organic compounds simulate the substrate selectivity of enzymes. *Science* **1974**, *183*, 803–809.
44. Pedersen, C. J. Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7035.
45. Cram, D. J. Preorganization—from solvents to spherands. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 1039–1045.
46. Ashton, P. R.; Ellwood, P.; Staton, I.; Stoddart, J. F. Per-3,6-anhydro- α -cyclodextrin and per-3,6-anhydro- β -cyclodextrin. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7274–7280.
47. Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. Supramolecular coordination: self-assembly of finite two- and three-dimensional ensembles. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810–6918.
48. Kuehl, C. J.; Kryshenko, Y. K.; Radhakrishnan, U.; Stang, P. J. Self-assembly of nanoscopic coordination cages of D_{3h} symmetry. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4932–4936.
49. Fujita, M.; Tominaga, M.; Hori, A.; Therrien, B. Coordination assemblies from a Pd(II)-cornered square complex. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 369–378.
50. Horiuchi, S.; Murase, T.; Fujita, M. Noncovalent trapping and stabilization of dinuclear ruthenium complexes within a coordination cage. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12445–12447.
51. Clauder, D. L.; Raymond, K. N. Supermolecules by design. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 975–982.

52. Pluth, M. D.; Fiedler, D.; Mugridge, J. S.; Raymond, K. N. Encapsulation and characterization of proton-bound amine homodimers in a water-soluble, self-assembled supramolecular host. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 10438–10443.
53. Schneider, H.-J. Mechanisms of molecular recognition: investigations of organic host–guest complexes. *Angew. Chem.* **1991**, *30*, 1417–1436.
54. Pedersen, C. J. Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495–2496.
55. Dietrich, B.; Sauvage, J. P. Diaza-polyoxa-macrocycles et macrobicycles. **1969**, 2885–2888.
56. Sun, D.; Tham, F. S.; Reed, C. A.; Chaker, L.; Burgess, M.; Boyd, P. D. W. Porphyrin-fullerene host-guest chemistry. **2000**, *122*, 10704–10705.
57. Sun, Y.; Drovetskaya, T.; Bolskar, R. D.; Bau, R.; Boyd, P. D. W.; Reed, C. A. Fullerides of pyrrolidine-functionalized C₆₀. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3642–3649.
58. Reed, C. A.; Fackler, N. L. P.; Kim, K. C. Isolation of protonated arenes (Wheland intermediates) with BARF and carborane anions: a novel crystalline superacid. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6314–6315.
59. Olmstead, M. M.; Costa, D. A.; Maitra, K.; Noll, B. C.; Phillips, S. L.; Van Calcar, P. M.; Balch, A. L. Interaction of curved and flat molecular surfaces. The structures of crystalline compounds composed of fullerene (C₆₀, C₆₀O, C₇₀, and C₁₂₀O) and metal octaethylporphyrin units. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7090–7097.
60. Stevenson, S.; Rice, G.; Glass, T.; Harich, K.; Cromer, F.; Jordan, M. R.; Craft, J.; Hadju, E.; Bible, R.; Olmstead, M. M.; Maitra, K.; Fisher, A. J.; Balch, A. L.; Dorn, H. Small-bandgap endohedral metallofullerenes in high yield and purity. **1999**, *401*, 55–57.
61. Elbashir, A. A.; Dsugi, N. F. A.; Mahmoud Mohamed, T. O.; Aboul-Enein, H. Y. Spectrofluorometric analytical applications of cyclodextrins. **2013**, *29*, 1–7.
62. Sayed, M.; Pal, H. An overview from simple host–guest systems to progressively complex supramolecular assemblies. **2021**, *23*, 26085–26107.
63. Vargason, A. M.; Anselmo, A. C.; Mitragotri, S. The evolution of commercial drug delivery technologies. *Nat. Biomed. Eng.* **2021**, *5*, 951–967.
64. Fang, G.; Yang, X.; Chen, S.; Wang, Q.; Zhang, A.; Tang, B. Cyclodextrin-based host–guest supramolecular hydrogels for local drug delivery. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *454*, 214352.
65. Pontillo, N.; Pane, F.; Messori, L.; Amoresano, A.; Merlino, A. Cisplatin encapsulation within a ferritin nanocage: a high-resolution crystallographic study. *Chem. Comm.* **2016**, *52*, 4136–4139.
66. Wu Yi, J.; Barry, N. P. E.; Furrer, M. A.; Zava, O.; Dyson, P. J.; Therrien, B.; Kim, B. H. Delivery of floxuridine derivatives to cancer cells by water-soluble organometallic cages. *Bioconjugate Chem.* **2012**, *23*, 461–471.

67. Freudenreich, J.; Barry, N. P. E.; Süss-Fink, G.; Therrien, B. Permanent encapsulation or host–guest behavior of aromatic molecules in hexanuclear arene ruthenium prisms. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 2400–2405.
68. Chapman, R. G.; Chopra, N.; Cochien, E. D.; Sherman, J. C. Carceplex formation: scope of a remarkably efficient encapsulation reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 369–370.
69. Mattson, J.; Govindaswamy, P.; Furrer, J.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Süss-Fink, G.; Therrien, B. Encapsulation of aromatic molecules in hexanuclear arene ruthenium cages: a strategy to build up organometallic carceplex prisms with a dangling arm standing out. *Organometallics.* **2008**, *27*, 4346–4356.
70. Zhou, X. P.; Liu, J.; Zhan, S. Z.; Yang, J. R.; Li, D.; Ng, M.; Sun, R. W. Y.; Che, C. M. A high-symmetry coordination cage from 38-or 62-component self-assembly. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8042–8045.
71. Peng, H.; Wang, C.; Xu, X.; Yu, C.; Wang, Q. An intestinal Trojan horse for gene delivery. *Nanoscale.* **2015**, *7*, 4354–4360.
72. Collet, G.; Grillon, C.; Nadim, M.; Kieda, C. Trojan horse at cellular level for tumor gene therapies. *Gene.* **2013**, *525*, 208–216.
73. Wu, C.-H.; Cao, C.; Kim, J. H.; Hsu, C.-H.; Wanebo, H. J.; Bowen, W. D.; Xu, J.; Marshall, J. Trojan-horse nanotube on-command intracellular drug delivery. *Nano Lett.* **2012**, *12*, 5475–5480.
74. Zava, O.; Mattson, J.; Therrien, B.; Dyson, P. J. Evidence for drug release from a metalla-cage delivery vector following cellular internalisation. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1428–1431.
75. Manzano, B. R.; Jalón, F. A.; Soriano, L. M.; Rodríguez, A. M.; de la Hoz, A.; Sánchez-Migallón, A. Multiple hydrogen bonds in the self-assembly of aminotriazine and glutarimide. Decisive role of the triazine substituents. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 1585–1594.
76. Zerkowski, J. A.; Seto, C. T.; Whitesides, G. M. Solid-state structures of rosette and crinkled tape motifs derived from the cyanuric acid melamine lattice. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5473–5475.
77. Zerkowski, J. A.; Seto, C. T.; Wierda, D. A.; Whitesides, G. M. The design of organic structures in the solid state: hydrogen-bonded molecular “tapes”. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9025–9026.
78. Lehn, J.-M.; Mascal, M.; Decian, A.; Fischer, J. Molecular recognition directed self-assembly of ordered supramolecular strands by cocrystallization of complementary molecular components. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 479–481.
79. Mathias, J. P.; Simanek, E. E.; Zerkowski, J. A.; Seto, C. T.; Whitesides, G. M. Structural preferences of hydrogen-bonded networks in organic solution—the cyclic $CA_3 \cdot M_3$ “rosette”. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *116*, 4316–4325.
80. Zimmerman, S. C.; Duerr, B. F. Controlled molecular aggregation. 1. Cyclic trimerization via hydrogen bonding. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2215–2217.

81. Bielejewska, A. G.; Marjo, C. E.; Prins, L. J.; Timmerman, P.; de Jong, F.; Reinhoudt, D. N. Thermodynamic stabilities of linear and crinkled tapes and cyclic rosettes in melamine–cyanurate assemblies: A model description. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7518–7533.
82. Timmerman, P.; Prins, L. J. Noncovalent synthesis of melamine–cyanuric/barbituric acid derived nanostructures : Regio- and stereoselection. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 3191–3205.
83. Whitesides, G. M.; Simanek, E. E.; Seto, C. T.; Mathias, J. P.; Chin, D. N.; Mammen, M.; Gordon, D. M. Noncovalent synthesis: using physical-organic chemistry to make aggregates. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 34–44.
84. Yagai, S. *et al.* Hydrogen-bonded rosettes comprising π -conjugated systems as building blocks for functional one-dimensional assemblies. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9663–9683.
85. Seto, C. T.; Mathias, J. P.; Whitesides, G. M. Molecular self-assembly through hydrogen bonding: aggregation of five molecules to form a discrete supramolecular structure. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1321–1329.
86. Timmerman, P.; Vreekamp, R. H.; Hulst, R.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. Noncovalent assembly of functional groups on calix[4]arene molecular boxes. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1823–1832.
87. Plater, J. M.; Sinclair, J. P.; Aiken, S. Co-operative stabilisation of a 15-component nanostructure. *J. Chem. Res.* **2007**, *2007*, 287–290.
88. Fenniri, H.; Mathivanan, P.; Vidale, K. L.; Sherman, D. M.; Hallenga, K.; Wood, K. V.; Stowell, J. G. Helical rosette nanotubes: design, self-assembly, and characterization. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3854–3855.
89. Yagai, S.; Kubota, S.; Saito, H.; Unoike, K.; Karatsu, T.; Kitamura, A.; Ajayaghosh, A.; Kaneshato, M.; Kikkawa, Y. Reversible transformation between rings and coils in a dynamic hydrogen-bonded self-assembly. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5408–5410.
90. Yagai, S.; Mahesh, S.; Kikkawa, Y.; Unoike, K.; Karatsu, T.; Kitamura, A.; Ajayaghosh, A. Toroidal nanoobjects from rosette assemblies of melamine-linked oligo(p-phenyleneethynylene) s and cyanurates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120*, 4691–4694.
91. Beingessner, R. L.; Fan, Y.; Fenniri, H. Molecular and supramolecular chemistry of rosette nanotubes. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 75820–75838.
92. Shilovskikh, V. V.; Timralieva, A. A.; Belogub, E. V.; Konstantinova, E. A.; Kokorin, A. I.; Skorb, E. V. Radical activity of binary melamine-based hydrogen-bonded self-assemblies. *Appl. Magn. Reson.* **2020**, *51*, 939–949.
93. Shilovskikh, V. V.; Timralieva, A. A.; Nesterov, P. V. Melamine–barbiturate supramolecular assembly as a pH-dependent organic radical trap material. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 16603–16610.
94. Timralieva, A. A.; Shilovskikh, V. V.; Kukhtenko, E. V.; Skorb, E. V. Melamine barbiturate crystal twinning as a function of temperature. **2021**, 93–96.

95. Zhang, F.; Therrien, B. Coordination of piano-stool complexes to a hydrogen-bonded rosette-type assembly. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *2017*, 3214–3221.
96. Zhang, F. *Hydrogen-bonded metalla-assemblies*; Ph.D. Dissertation, University of Neuchâtel, Neuchâtel, Switzerland, 2018.
97. Therrien, B. Combining coordination and hydrogen bonds to develop discrete supramolecular metalla-assemblies. *Chemistry* **2020**, *2*, 565–576.
98. Zhang, F.; Therrien, B. Using a hydrogen-bonded rosette-type scaffold to generate heteronuclear metalla-assemblies. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *2018*, 2399–2407.
99. Cook, T. R.; Vajpayee, V.; Lee, M. H.; Stang, P. J.; Chi, K.-W. Biomedical and biochemical applications of self-assembled metallacycles and metallacages. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2464–2474.
100. Vignon, S. A.; Jarrosson, T.; Iijima, T.; Tseng, H.-R.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. Switchable neutral bistable rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9884–9885.
101. Tuttle, M. R.; Davis, S. T.; Zhang, S. Synergistic effect of hydrogen bonding and π – π stacking enables long cycle life in organic electrode materials. *ACS Energy Lett.* **2021**, *6*, 643–649.
102. Li, C.; Wu, H.; Zhang, T.; Liang, Y.; Zheng, B.; Xia, J.; Xu, J.; Miao, Q. Functionalized π stacks of hexabenzoperylenes as a platform for chemical and biological sensing. *Chem.* **2018**, *4*, 1416–1426.
103. Wei, X.; Wang, Y.; Xiong, X.; Guo, X.; Zhang, L.; Zhang, X.; Zhou, S. Codelivery of a π – π stacked dual anticancer drug combination with nanocarriers for overcoming multidrug resistance and tumor metastasis. *ACS Nano* **2016**, *10*, 8266–8280.
104. Claessens, C. G.; Stoddart, J. F. π – π interactions in self-assembly. *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 254–272.
105. Hirsch, K. A.; Wilson, S. R.; Moore, J. S. A packing model for interpenetrated diamondoid structures—An interpretation based on the constructive interference of supramolecular networks. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 765–771.
106. Janiak, C. A critical account on π – π stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands. *Dalton Trans.* **2000**, *21*, 3885–3896.
107. Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. The nature of π – π interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525–5534.
108. Müller-Dethlefs, K.; Hobza, P. Noncovalent interactions: a challenge for experiment and theory. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 143–168.
109. Chakraborty, A. K.; Maiti, P. K. Factors contributing to aromatic stacking in water: evaluation in the context of DNA. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2213–2222.
110. Brana, M. F.; Cacho, M.; Gradillas, A.; Pascual-Teresa, B.; Ramos, A. Intercalators as anticancer drugs. *Curr. Pharm. Des.* **2001**, *7*, 1745–1780.

111. Woodward, J. D.; Backov, R.; Abboud, K. A.; Ohnuki, H.; Meisel, M. W.; Talham, D. R. Structural, thermal, and magnetic properties of three transition metal 4,4'-bipyridine coordination polymers. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2821–2830.
112. Carter-Fenk, K.; Herbert, J. M. Electrostatics does not dictate the slip-stacked arrangement of aromatic π - π interactions. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 6758–6765.
113. Wheeler, S. E. Understanding substituent effects in noncovalent interactions involving aromatic rings. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1029–1038.
114. Martinez, C. R.; Iverson, B. L. Rethinking the term “ π -stacking.” *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2191–2201.
115. Rashkin, M. J.; Waters, M. L. Unexpected substituent effects in offset π - π stacked interactions in water. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1860–1861.
116. Rzepecki, P.; Hochdorffer, K.; Schaller, T.; Zienau, J.; Harms, K.; Ochsenfeld, C.; Xie, X.; Schrader, T. Hierarchical self-assembly of aminopyrazole peptides into nanorosettes in water. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 586–591.
117. Davis, J. T. G-quartets 40 years later: from 5'-GMP to molecular biology and supramolecular chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 668–698.
118. Rakotondradany, F.; Whitehead, M. A.; Lebuis, A.-M.; Sleiman, H. F. Photoresponsive supramolecular systems: self-assembly of azodibenzoic acid linear tapes and cyclic tetramers. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4771–4780.
119. Keizer, H. M.; González, J. J.; Segura, M.; Prados, P.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W.; de Mendoza, J. Self-assembled pentamers and hexamers linked through quadruple-hydrogen-bonded 2-ureido-4[1H]-pyrimidinones. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4602–4608.
120. Zafar, A.; Geib, S. J.; Hamuro, Y.; Hamilton, A. D. New supramolecular arrays based on interactions between carboxylate and urea groups: solid-state and solution behavior. *New J. Chem.* **1998**, *22*, 137–141.
121. Duchamp, D. J.; Marsh, R. E. The crystal structure of trimesic acid (benzene-1,3,5-tricarboxylic acid). *Acta Cryst.* **1969**, *25*, 5–19.
122. Prins, L. J.; Neuteboom, E. E.; Paraschiv, V.; Crego-Calama, M.; Timmerman, P.; Reinhoudt, D. N. Kinetic stabilities of double, tetra-, and hexarosette hydrogen-bonded assemblies. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4808–4820.
123. Adhikari, B.; Lin, X.; Yamauchi, M.; Ouchi, H.; Aratsu, K.; Yagai, S. Hydrogen-bonded rosettes comprising π -conjugated systems as building blocks for functional one-dimensional assemblies. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9663–9683.
124. Yagai, S.; Kubota, S.; Saito, H.; Unoike, K.; Karatsu, T.; Kitamura, A.; Ajayaghosh, A.; Kanosato, M.; Kikkawa, Y. Reversible transformation between rings and coils in a dynamic hydrogen-bonded self-assembly. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5408–5410.

125. Adhikari, B.; Lin, X.; Yamauchi, M.; Ouchi, H.; Aratsu, K.; Yagai, S. Hydrogen-bonded rosettes comprising π -conjugated systems as building blocks for functional one-dimensional assemblies. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9663–9683.
126. Ajayaghosh, A.; Praveen, K. V. π -organogels of self-assembled p-phenylenevinylenes: soft materials with distinct size, shape, and functions. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 644–656.
127. Ryu, J. H.; Kim, H. J.; Huang, Z.; Lee, E.; Lee, M. Self-assembling molecular dumbbell: from nanohelices to nanocapsules triggered by guest intercalation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5304–5307.
128. Nakanishi, T.; Schmitt, W.; Michinobu, T.; Kurth, D. G.; Ariga, K. Hierarchical supramolecular fullerene architectures with controlled dimensionality. *Chem. Commun.* **2005**, *295*, 2418–2421.
129. Yagai, S.; Usui, M.; Seki, T.; Murayama, H.; Kikkawa, Y.; Uemura, S.; Karatsu, T.; Kitamura, A.; Asano, A.; Seki, S. Supramolecularly engineered perylene bisimide assemblies exhibiting thermal transition from columnar to multilamellar structures. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7983–7994.
130. Chen, T.; Li, M.; Liu, J. π - π stacking interaction: a nondestructive and facile means in material engineering for bioapplications. *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 2765–2783.
131. Eastman, A. Activation of programmed cell death by anticancer agents: cisplatin as a model system. *Cancer Cells* **1990**, *2*, 275–280.
132. Bratsos, I. T. G.; Gianferrara, T.; Alessio, E.; Hartinger, C. G.; Jakupec, M. A.; Keppler, B. K. Ruthenium and other non-platinum anticancer compounds. In *Bioinorganic Medicinal Chemistry*; Alessio, E., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2011; pp 151–174.
133. Allardyce, C. S.; Dyson, P. J. Ruthenium in medicine: current clinical uses and future prospects. *Platin. Met. Rev.* **2001**, *45*, 62–69.
134. Melchart, M.; Sadler, P. J. *Ruthenium arene anticancer complexes*. In *Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine* Jaouen G, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2006**; pp 39–64.
135. During, J. R.; Danneman, J.; Behnke, W. D.; Mercer, E. E. The induction of filamentous growth in *Escherichia coli* by ruthenium and palladium complexes. *Chem. Bio. Interact.* **1976**, *13*, 287–294.
136. Clarke, M. J.; Zhu, F. C.; Fraska, D. R. The chemistry and biology of ruthenium anticancer drugs. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2511–2533.
137. Süß-Fink, G. Arene ruthenium complexes as anticancer agents. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1673–1688.
138. Bergamo, A.; Sava, G. Ruthenium complexes can target determinants of tumour malignancy. *Dalton Trans.* **2007**, *36*, 1267–1272.
139. Hartinger, C. G.; Jakupec, M. A.; Zorbas-Seifried, S.; Groessler, M.; Egger, A.; Berger, W.; Zorbas, H.; Dyson, P. J.; Keppler, B. K. KP1019, a new redox-active anticancer agent – Preclinical development and results of a clinical phase I study in tumor patients. *Chem. Bio.* **2008**, *5*, 2140–2155.

140. Allardyce, C. S.; Dyson, P. J. Ruthenium in medicine: current clinical uses and future prospects. *Platin. Met. Rev.* **2001**, *45*, 62–69.
141. Clarke, M. J. Ruthenium metallopharmaceuticals. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *236*, 69–93.
142. Therrien, B. Biologically relevant arene ruthenium metalla-assemblies. *CrystEngComm* **2015**, 484–491.
143. Smith, G. S.; Therrien, B. Targeted and multifunctional arene ruthenium chemotherapeutics. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 10793–10800.
144. Therrien, B. Functionalised η^6 -arene ruthenium complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 493–519.
145. Singh, H. K.; Pandey, D. S.; Xu, Q.; Braunstein, P. Recent advances in supramolecular and biological aspects of arene ruthenium(II) complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *270*, 31–56.
146. Kisova, A.; Zerkankova, L.; Habtemariam, A.; Sadler, J. P.; Brabec, V.; Kasparkova, J. Differences in the cellular response and signaling pathways between cisplatin and monodentate organometallic Ru(II) antitumor complexes containing a terphenyl ligand. *Metallomics* **2011**, *8*, 949–957.
147. Bennett, M. A. Recent advances in the chemistry of arene complexes of ruthenium(0) and ruthenium(II). *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 225–254.
148. Pizarro A. M.; Habtemariam A.; Sadler P. J. *Activation mechanisms for organometallic anticancer complexes*. In Medicinal Organometallic Chemistry; Jaouen G, Metzler-Nolte N, Eds.; Topics in Organometallic Chemistry; Vol. 32; Springer: Berlin, Germany, **2010**; pp 21–56.
149. Dale, L. D.; Tocher, J. H.; Edwards, D. I.; Tocher, D. A. Studies on DNA damage and induction of SOS repair by novel multifunctional bioreducible compounds. II. A metronidazole adduct of a ruthenium-arene compound. *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *7*, 3–14.
150. Morris, R. E.; Aird, R. E.; del Socorro Mudroch, P.; Chen, H.; Cumming, J.; Hughles, N. D.; Parsons, S.; Parkin, A.; Boyd, G.; Jodrell, D. I.; Sadler, J. P. Inhibition of cancer cell growth by ruthenium(II) arene complexes. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3616–3621.
151. Aird, R. E.; Cumming, J.; Ritchie, A. A.; Muir, M.; Morris, R. E.; Chen, H.; Sadler, J. P.; Jodrell, D. I. In vitro and in vivo activity and cross resistance profiles of novel ruthenium (II) organometallic arene complexes in human ovarian cancer. *Br. J. Cancer* **2002**, *86*, 1652–1657.
152. Wang, F.; Habtemariam, A.; van der Geer, E. P. L.; Fernandez, R.; Melchart, M.; Deeth, R. J.; Aird, R. E.; Guichard, S.; Fabbiani, F. P. A.; Lozano-Casal, P.; Oswald, I. D. H.; Jodrell, D. I.; Parsons, S.; Sadler, J. P. Controlling ligand substitution reactions of organometallic complexes: tuning cancer cell cytotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 18269–18274.
153. Amarasinghe, T. U.; Perera, S. D. Development of mononuclear (arene)ruthenium complexes as anticancer agents: a review. *OUSL J.* **2022**, *17*, 65–95.

154. Therrien, B. Arene ruthenium cages: boxes full of surprises. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 2009, 2445–2453.
155. Winkhaus, G.; Singer, H. Complexes ruthenium (II) avec du cycloheptatriène et benzènes bidentés. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 7, 487–491.
156. Yan, H.; Süß-Fink, G.; Neels, A.; Stoeckli-Evans, H. Mono-, di- and tetra-nuclear *p*-cymeneruthenium complexes containing oxalato ligands. *Dalton Trans.* **1997**, 4345–4350.
157. Therrien, B.; Süß-Fink, G.; Govindaswamy, P.; Renfrew, A. K.; Dyson, P. J. The “complex-in-a-complex” cations [(acac)₂M⊂Ru₆(*p*-iPrC₆H₄Me)₆(tpt)₂(dhbq)₃]⁶⁺: a Trojan horse for cancer cells. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 120, 3833–3836.
158. Barry, N. P. E.; Therrien, B. Host–guest chemistry in the hexanuclear (arene)ruthenium metallaprismatic cage [Ru₆(*p*-cymene)₆(tpt)₂(dhnq)₃]⁶⁺. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 2009, 4695–4700.
159. Kuhlwein, F.; Polborn, K.; Beck, W. Metal complexes of dyes. X - New transition metal complexes of anthraquinone dyes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1997**, 1931–1944.
160. Barry, N. P. E.; Therrien, B. In- and out-of-cavity interactions by modulating the size of ruthenium metallarectangles. *Helv. Chim. Acta* **2010**, 93, 1313–1328.
161. Therrien, B. Unmasking arene ruthenium building blocks. *Chem. Rec.* **2020**, 21, 1–10.
162. Kay, S. Supramolecular chemistry with organometallic half-sandwich complexes. *Chem. Commun.* **2006**, 21, 3859–3867.
163. Seidel, S. R.; Stang, P. J. High-symmetry coordination cages via self-assembly. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 972–983.
164. Mattson, J.; Govindaswamy, P.; Renfrew, A. K.; Dyson, P. J.; Stepnicka, P.; Süß-Fink, G.; Therrien, B. Synthesis, molecular structure, and anticancer activity of cationic arene ruthenium metallarectangles. *Organometallics* **2009**, 28, 4350–4357.
165. Garci, A.; Gupta, G.; Dalvit, C.; Therrien, B. Investigating the formation mechanism of arene ruthenium metallacycles by NMR spectroscopy. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 2014, 5626–5631.
166. Therrien, B. Drug delivery by water-soluble organometallic cages. In *Medicinal Organometallic Chemistry*; Jaouen, G., Metzler-Nolte, N., Eds.; *Topics in Organometallic Chemistry*, Vol. 32; Springer: Berlin, Germany, **2011**; pp 35–55.
167. Matsumura, Y.; Maeda, H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumortropic accumulation of proteins and the antitumor agent Smancs. *Cancer Res.* **1986**, 46, 6387–6392.
168. Mattsson, J.; Zava, O.; Renfrew, A. K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Dyson, P. J.; Therrien, B. Drug delivery of lipophilic pyrenyl derivatives by encapsulation in a water soluble metalla-cage. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 8248–8255.

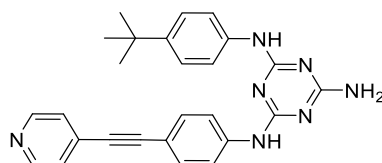
169. Therrien, B. Transporting and shielding photosensitisers by using water-soluble organometallic cages: a new strategy in drug delivery and photodynamic therapy. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8378–8386.
170. Orhan, E.; Dülger, G.; Alpay, M.; Öksüz, N.; Dülger, B. Synthesis, antimicrobial and antiproliferative activities of new self-assembly benzimidazole-bridged arene ruthenium rectangles in human breast cancer cells. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *102*, 45–54.
171. Gallardo-Villagrán, M.; Paulus, L.; Charissoux, J.-L.; Leger, D. Y.; Vergne-Salle, P.; Therrien, B. Ruthenium-based assemblies incorporating tetrapyrridylporphyrin panels: a photosensitizer delivery strategy for the treatment of rheumatoid arthritis by photodynamic therapy. *Dalton Trans.* **2022**, *51*, 9673–9680.
172. Motloch, P.; Hunter, C. A. Stimuli-responsive self-sorting hybrid hydrogen-bonded/metal-coordinated cage. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1–5.
173. Zhang, F.; Therrien, B. Water-soluble arene ruthenium assemblies: synthesis and applications. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *2017*, 3214–3221.
174. Motloch, P.; Hunter, C. A. Quantification of cooperativity in the self-assembly of H-bonded rosettes. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1602–1606.
175. Timmerman, P.; Weidmann, J.-L.; Jolliffe, K. A.; Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Shinkai, S.; Frish, L.; Cohen, Y. NMR diffusion spectroscopy for the characterization of multicomponent hydrogen-bonded assemblies in solution. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 2077–2089.
176. Whitesides, G. M.; Simanek, E. E.; Seto, C. T.; Mathias, J. P.; Mammen, M.; Chin, D. N. Intermolecular interactions. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 194–200.
177. Kumar Mishra, B.; Sathyamurthy, N. π - π interaction in pyridine. *J. Chem. Phys.* **2004**, *109*, 6–8.
178. Imoro, N.; Shilovskikh, V. V.; Nesterov, P. V.; Timralieva, A. A.; Gets, D.; Nebalueva, A.; Lavrentev, F. V.; Novikov, A. S.; Kondratyuk, N. D.; Orekhov, N. D.; Skorb, E. V. Biocompatible pH-degradable functional capsules based on melamine cyanurate self-assembly. *ACS Omega* **2021**, *6*, 17267–17275.
179. Imoro, N.; Shilovskikh, V. V.; Nesterov, P. V.; Timralieva, A. A.; Gets, D.; Nebalueva, A.; Lavrentev, F. V.; Novikov, A. S.; Kondratyuk, N. D.; Orekhov, N. D.; Skorb, E. V. Melamine–barbiturate supramolecular assembly as a pH-dependent organic radical trap material. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 16603–16610.
180. Motloch, P.; Hunter, C. A. Stimuli-responsive self-sorting hybrid hydrogen-bonded/metal coordinated cage. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1–5.
181. Balagurusamy, V. S. K.; Ungar, G.; Percec, V.; Johansson, G. Rational design of the first spherical supramolecular dendrimers self-organized in a novel thermotropic cubic liquid-crystalline phase and the determination of their shape by X-ray analysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1539–1555.

182. Lehn, J.-M. Toward self-organization and complex matter. *Science* **2002**, *295*, 2400–2403.
183. Reinhoudt, D. N.; Crego-Calama, M. Synthesis beyond the molecule. *Science* **2002**, *295*, 2403–2407.
184. Simanek, E. E.; Isaacs, L.; Li, X.; Wang, C. C. C.; Whitesides, G. M. Self-assembly of zinc porphyrins around the periphery of hydrogen-bonded aggregates that bear imidazole groups. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8994–9000.
185. Shao, X.-B.; Jiang, X.-K.; Zhu, S.-Z.; Li, Z.-T. Strapped porphyrin rosettes based on the melamine–cyanuric acid motif: self-assembly and supramolecular recognition. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9155–9162.
186. Pitto-Barry, A. *Propriétés mésomorphes ou biologiques d'assemblages dendritiques et métallodendritiques*; Doctoral Thesis, Université de Neuchâtel, Neuchâtel, Switzerland, **2012**.
187. Zerkowski, J. A.; Seto, C. T.; Whitesides, G. M. Solid-state structures of rosette and crinkled tape motifs derived from the cyanuric acid melamine lattice. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5473–5475.
188. Deotale, V. D.; Dhonde, M. G. Acid catalyzed knoevenagel condensation of thiobarbituric acid and aldehyde at room temperature. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 1672–1678.
189. Thetford, D.; Chorlton, A. P.; Hardman, J. Synthesis and properties of some polycyclic barbiturate pigments. *Dyes Pigm.* **2003**, *59*, 185–191.
190. Simanek, E. E.; Isaacs, L.; Li, X.; Wang, C. C. C.; Whitesides, G. M. Self-assembly of zinc porphyrins around the periphery of hydrogen-bonded aggregates that bear imidazole groups. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8994–9000.
191. Kokkin, D.; Ivanov, M.; Loman, J.; Cai, J.-Z.; Uhler, B.; Reilly, N.; Rathore, R.; Erid, S. A. π - π stacking vs. C–H/ π interaction: excimer formation and charge resonance stabilization in van der Waals clusters of 9,9'-dimethylfluorene. *J. Chem. Phys.* **2018**, *149*, 1–6.
192. Lin, X.; Wu, W.; Mo, Y. How resonance modulates multiple hydrogen bonding in self-assembled systems. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14805–14815.
193. Sonkar, C.; Sarkar, S.; Mukhopadhyay, S. Ruthenium(II)–arene complexes as anti-metastatic agents, and related techniques. *RSC Med. Chem.* **2022**, *13*, 22–38.
194. Gostan, D. T.; Brun, E.; Prigent, Y.; Delsuc, M. A. *Spectra analyse*; 2010; p 9.
195. Miller, C. C. The stokes-einstein law for diffusion in solution. *Proc. R. Soc. Lond. A* **1924**, *106*, 724–749.
196. Chen, Y. M.; Hong, C. H.; Gong, H. X.; Lin, F.; Yu, S.; Sun, W.-H. Structure effect on transition mechanism of UV–visible absorption spectrum in polyimides: a density functional theory study. *Polymer* **2018**, *148*, 356–369.
197. Fard, S. T.; Haag, R.; Thongrom, B.; Achazi, K.; Ma, G.; Tzschucke, C. C. Photo-responsive hydrogels based on a ruthenium complex: synthesis and degradation. *RSC Adv.* **2024**, *14*, 1301–1308.

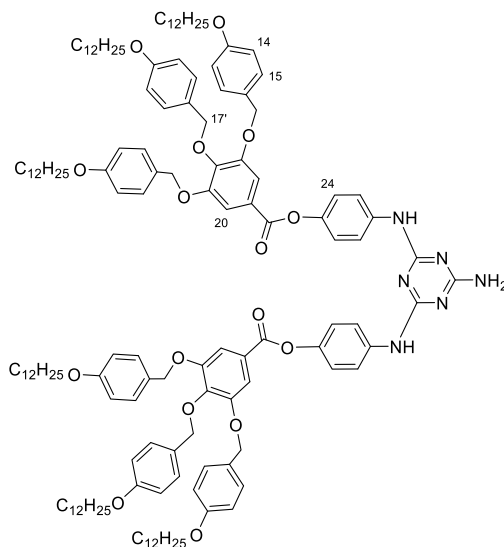
198. Mathew, Y.; Li, Y.; Li, Z.; Sun, W. Dinuclear platinum(II) 4,6-diphenyl-2,2'-bipyridine complexes tethered by a rigid bridging ligand: synthesis and photophysics in solution and in LB film. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1234–1242.
199. Singh, A. K.; Pandey, D. S.; Xu, Q.; Braunstein, P. Recent advances in supramolecular and biological aspects of arene ruthenium(II) complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *271*, 31–56.
200. Shweshein, K. S.; Andrić, F.; Radoičić, A.; Zlatar, M. M.; Gruden-Pavlović, M.; Tešić, Z.; Milojković-Opsenica, D. Lipophilicity assessment of ruthenium(II)-arene complexes by the means of reversed-phase thin-layer chromatography and DFT calculations. *Scientific World Journal* **2014**, *2014*, 1–10.
201. Kar, B.; Roy, N.; Pete, S.; Moharana, P.; Paira, P. Ruthenium and iridium based mononuclear and multinuclear complexes: a breakthrough of next-generation anticancer metallopharmaceuticals. *Inorg. Chim. Acta* **2020**, *502*, 119358.
202. Appavoo, D.; Carnevale, D.; Deschenaux, R.; Therrien, B. Combining coordination and hydrogen-bonds to form arene ruthenium metalla-assemblies. *J. Org. Chem.* **2016**, *82*, 80–87.
203. Garci, A.; Gupta, G.; Dalvit, C.; Therrien, B. Investigating the formation mechanism of arene ruthenium metallacycles by NMR spectroscopy. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *2014*, 5651–5661.
204. Schmitt, F.; Freudenreich, J.; Barry, N. P. E.; Juillerat-Jeanneret, L.; Süß-Fink, G.; Therrien, B. Organometallic cages as vehicles for intracellular release of photosensitizers. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 754–757.
205. Therrien, B.; Furrer, J. The biological side of water-soluble arene ruthenium assemblies. *Adv. Chem.* **2014**, *2014*, 20.
206. Maeda, H. Macromolecular therapeutics in cancer treatment: the EPR effect and beyond. *J. Control. Release* **2012**, *164*, 138–144.
207. Maeda, H.; Wu, J.; Sawa, T.; Matsumura, Y.; Hori, K. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J. Control. Release* **1999**, *65*, 271–284.
208. Rudnitskaya, O. V.; Sinitsyn, N. M. Interaction of ruthenium dimethylsulfoxide complexes with HBr. *Zh. Neorg. Khim.* **1994**, *39*, 925–928.
209. Bratsos, I.; Alessio, E. Ruthenium(II)-chlorido complexes of dimethylsulfoxide. *Inorg. Synth.* **2010**, *35*, 148–152.
210. Abbas, M. A.; Colin, A.; McMillen, D.; Brumaghim, J. L. Synthesis, characterization, and structures of ruthenium(II) complexes with multiple solvato ligands. *Inorg. Chim. Acta* **2017**, *468*, 308–315.
211. Alessio, E.; Mestroni, G.; Nardin, G.; Attia, W. M.; Calligaris, M.; Sava, G.; Zorzet, S. Cis- and trans-dihalotetrakis(dimethyl sulfoxide)ruthenium(II) complexes (RuX₂(DMSO)₄; X = Cl, Br): synthesis, structure, and antitumor activity. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 4099–4106.

212. Wu, J.; Barry, N. P. E.; Furrer, M. A.; Zava, O.; Dyson, P. J.; Therrien, B.; Kim, B. H. Delivery of floxuridine derivatives to cancer cells by water-soluble organometallic cages. *Bioconjugate Chem.* **2012**, *23*, 461–471.
213. Wu, J.; Sun, X.; Li, X.; Li, X.; Feng, W.; Yuan, L. Multi-responsive molecular encapsulation and release based on hydrogen-bonded azo-macrocyclic. *Molecules* **2023**, *28*, 4437.
214. Hamilton, D. J.; Dekker, T.; Klein, H. F.; Janssen, G. V.; Wijtmans, M.; O'Brien, P.; de Esch, I. J. P. Escape from planarity in fragment-based drug discovery: a physicochemical and 3D property analysis of synthetic 3D fragment libraries. *Drug Discov. Today: Technol.* **2020**, *38*, 77–90.
215. He, Z.; Yang, M.; Yang, F.; Zhang, J.; Ma, L. Innovative medicinal chemistry strategies for enhancing drug solubility. *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, *279*, 114281.
216. Rosen, B. M.; Wilson, C. J.; Wilson, D. A.; Peterca, M.; Imam, M. R.; Percec, V. Dendron-mediated self-assembly, disassembly, and self-organization of complex systems. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6275–6540.
217. Kishikawa, K.; Nakahara, S.; Nishikawa, Y.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M. A ferroelectrically switchable columnar liquid crystal phase with achiral molecules: superstructures and properties of liquid crystalline ureas. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2565–2571.
218. Bennett, M. A.; Huang, T. N.; Matheson, T. W.; Smith, A. K.; Ittel, S.; Nickerson, W. *Inorganic Syntheses*; John Wiley & Sons, Inc., **2007**; pp 74–78.

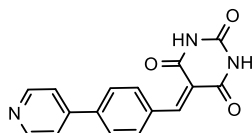
Liste des molécules



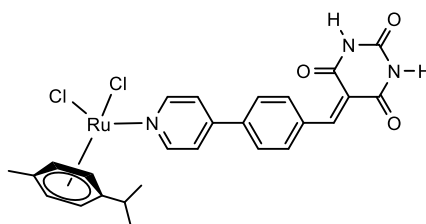
2-amino-4-(4-*tert*-butylphénylamino)-6-(4-iodophénylamino)-1,3,5-triazine (ME2)



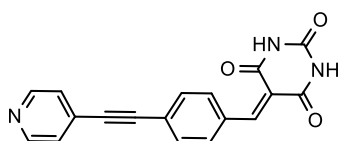
((6-amino-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(azanédiyl))bis(4,1-phénylène)bis(3,4,5-tris((4(dodécyloxy) benzyl)oxy)benzoate) *



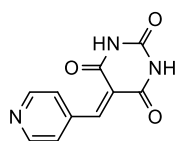
5-(4-(pyridin-4-yl)benzylidène)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (BA1) *



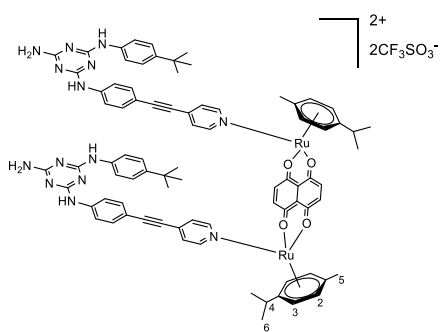
[Ru(cym)(BA1)₂Cl] *



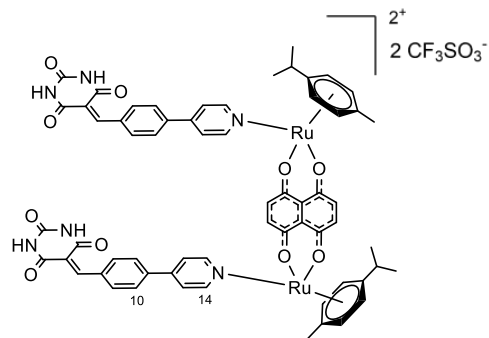
5-(4-(pyridin-4-yléthynyl)benzylidène)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (BA2) *



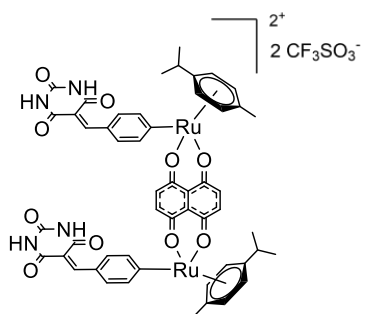
5-(pyridin-4-ylméthylène)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (BA3)



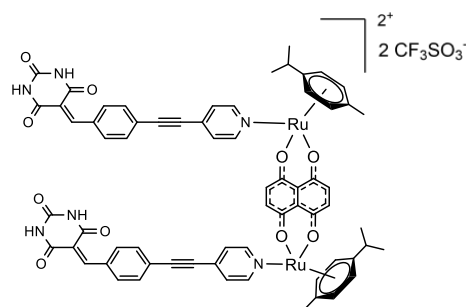
ME2Ru₂ *



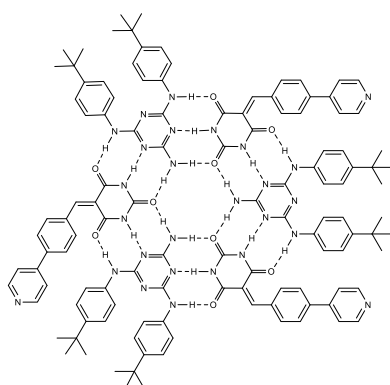
BA1Ru₂ *



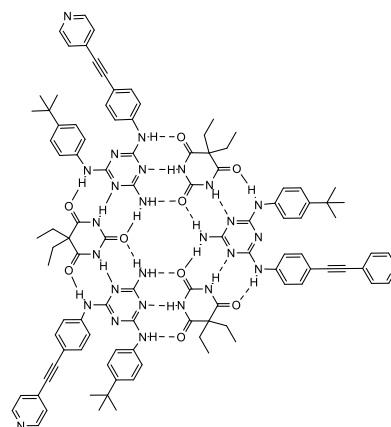
BA3Ru₂ *



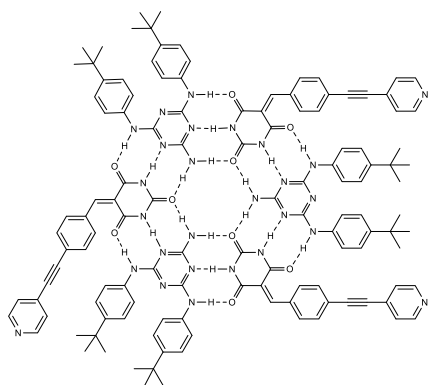
BA2Ru₂ *



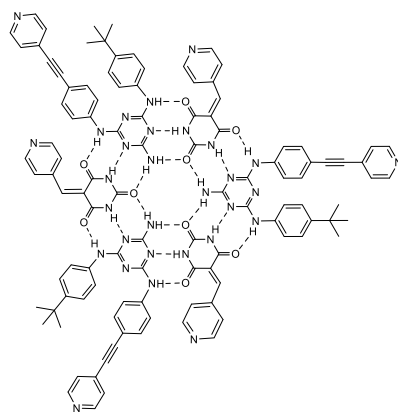
R1 *



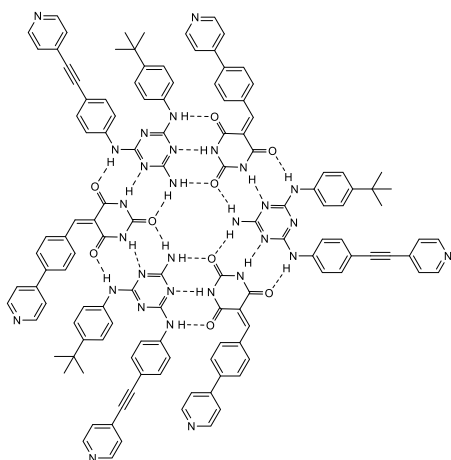
R2 *



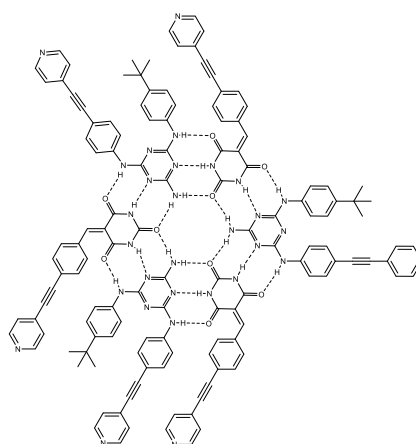
R3 *



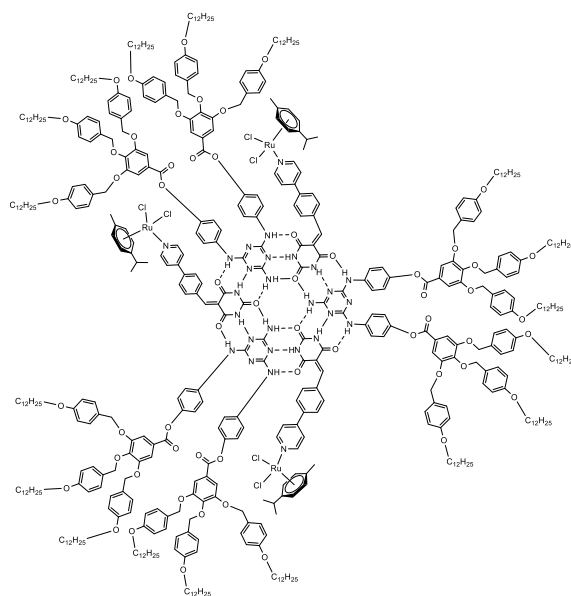
R4 *



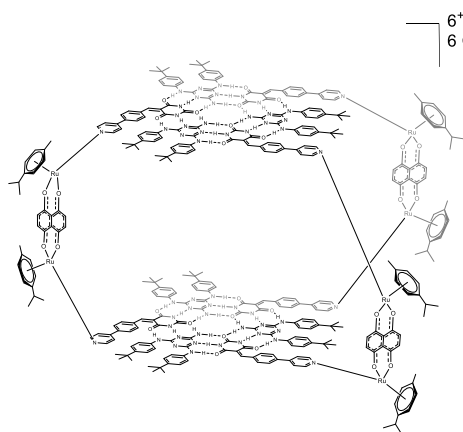
R5 *



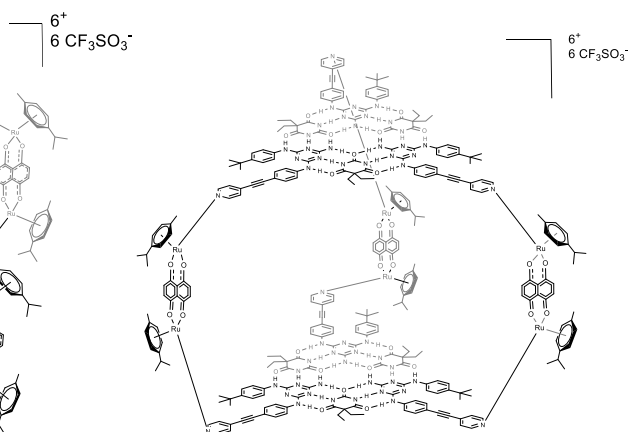
R6 *



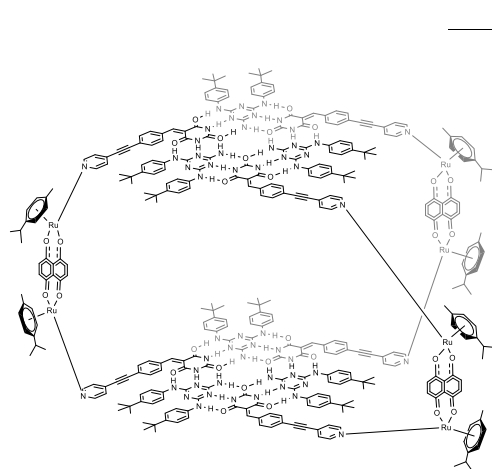
R7 *



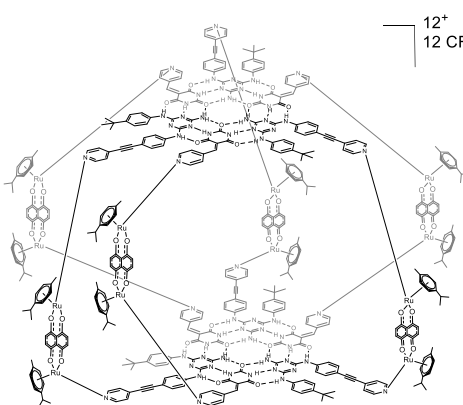
C1 *



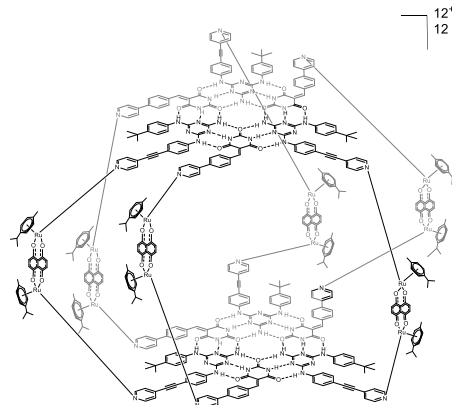
C2 *



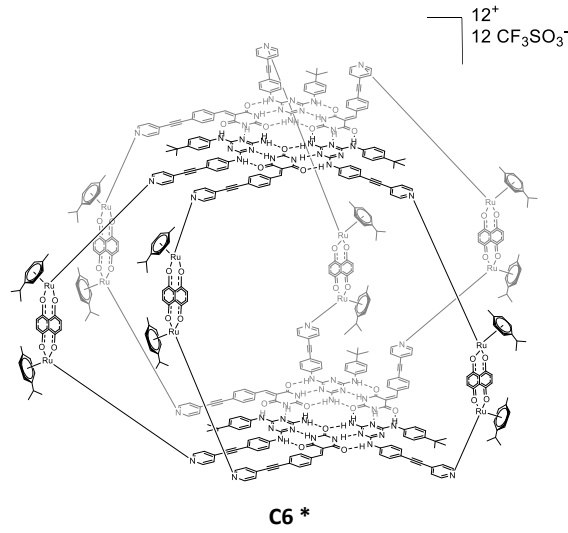
C3 *



C4 *



C5 *



Liste des figures

Figure 1 : Premiers systèmes supramoléculaires synthétiques. ^[4]	2
Figure 2 : Pistons moléculaires utilisés pour l'administration contrôlée de médicaments, déclenchée par une variation du pH. ^[8]	3
Figure 3 : Structure de l'hélice α ^[20] et feuillet β	7
Figure 4 : Double hélice d'ADN et les liaisons hydrogènes entre les paires G-C et A-T. ^[22]	7
Figure 5 : Les constantes d'association de systèmes à liaisons hydrogènes multiples. ^[30]	8
Figure 6 : Interactions électrostatiques secondaires des systèmes à multiples liaisons hydrogènes. ^[34,35]	9
Figure 7 : Liaisons hydrogènes entre l'acide barbiturique et les récepteurs de Hamilton. ^[36]	10
Figure 8 : Variation de la constante d'association entre les deux complexes diaminopyridine-N-propylthimine et diacétylamino-pyridine-propylthimine. ^[38]	10
Figure 9 : Exemples de systèmes DDD-AAA et leurs constantes d'association. ^[33]	11
Figure 10 : Complexe macromoléculaire à six interactions AAA-DDD. ^[42]	12
Figure 11 : Agrégat cyclique type rosette (A), agrégat en ruban ondulé (B), et ruban linéaire (C).	15
Figure 12 : Structure cristalline par rayons X de la rosette $(ME)_3 \cdot (BA)_3$. ^[79]	17
Figure 13 : Agrégat proposé de la rosette $(ME-Py)_3 \cdot (BA-dbu)_3$ et de porphyrine de zinc.	18
Figure 14 : Effet de la température de formation sur la forme cristalline de la rosette (A -5°C , B -10°C , I -45°C). ^[94]	19
Figure 15 : Variation de l'énergie libre de Gibbs lors de la formation de la rosette $(M)_3 \cdot (BA)_3$ par rapport aux réactifs. ^[93]	20
Figure 16 : Structure de l'assemblage organométallique $(ME)_3 \cdot (BApyRu)_3$ et $(MEpyRh)_3 \cdot (BApyRu)_3$. ^[98]	23
Figure 17 : Les différents modes d'empilement π du noyau aromatique C_6H_6 : a) empilement face à face, b) l'empilement face à face décalé, c) empilement en T. ^[112]	24
Figure 18 : Configurations d'empilement π en rosettes : molécules aromatiques placées à la périphérie (Type I) et constituant le corps (Type II) du supramacrocyclé.	24
Figure 19 : Représentation schématique de la super-macrocyclisation dirigée par des liaisons hydrogènes en nanobagues, nanofibres et nanobobines (a), ^[124] et de l'empilement supramoléculaire en agrégats monodimensionnels nanotubes (b). ^[123]	25
Figure 20 : Agrégats de rosettes thermoactives 4. ^[129]	26
Figure 21 : Structure du fac-Ru(NH ₃) ₃ Cl ₃ et du cis-Ru(NH ₃) ₄ Cl ₂	28
Figure 22 : Structures de NAMI-A et KP1019.	28

Figure 23 : Structure du complexe Ru(II)-benzène métronidazole. ^[147]	30
Figure 24 : Structures des complexes arène ruthénium avec des ligands chélates diamines. ^[149]	31
Figure 25 : Espaceurs les plus communément utilisés pour la synthèse des clips arène-ruthénium dinucléaires et leurs longueurs respectives.	33
Figure 26 : Les clips arène-Ru dinucléaire OO∩OO et ON∩NO les plus utilisés.	33
Figure 27 : Structure du métalla-rectangle [Ru ₄ (hmb) ₄ (dobq) ₂ (bpe) ₂](CF ₃ SO ₃) ₄	34
Figure 28 : Métalla-cube [Ru ₈ (η ⁶ -p- ⁱ PrC ₆ H ₄ Me) ₈ (μ ⁴ -Zn-TPyP-κN) ₂ (μC ₆ H ₂ O ₄ -κO) ₄][CF ₃ SO ₃] ₈ . ^[171]	36
Figure 29 : Les différentes structures du métalla-assemblage Pd-cage. ^[174]	38
Figure 30 : Cages organométalliques arène-ruthénium à doubles étages de rosette C1, C2 et C3.....	53
Figure 31 : Spectres RMN ¹ H de ME1 , BA1 et R1 (CDCl ₃ -d ₁ , -20°C, [R1] = 5 mM).....	55
Figure 32 : Spectres RMN ¹ H du clip [(η ⁶ -p-cymène) ₂ Ru ₂ (μ-dhnq)], BA1 et BA1Ru₂ (DMSO-d ₆ , 25°C, [C1] = 8 mM).	56
Figure 33 : spectres RMN ¹ H de la cage C1 synthétisée par la voie A et la voie B (DMSO-d ₆ , 25°C, [C1] = 8 mM).	57
Figure 34 : Spectre RMN ¹ H des unités mélamine M2 , B1 et de la rosette R2 (CDCl ₃ -d ₁ , -20°C, [R2] = 5 mM).	58
Figure 35 : Spectres RMN ¹ H de la rosette R2 , du clip [(η ⁶ -p-cymène) ₂ Ru ₂ (μ-dhnq)] et de la cage C2 (DMSO-d ₆ , 25°C, [R2] = 5 mM, [C2] = 8 mM).	59
Figure 36 : Spectres RMN ¹ H de la rosette R3 , du clip [(η ⁶ -p-cymène) ₂ Ru ₂ (μ-dhnq)] et de la cage C3 (DMSO-d ₆ , 25°C, [R3] = 5 mM, [C3] = 8 mM).	60
Figure 37 : Évolution du spectre RMN ¹ H de la cage C1 sur une période de 20 jours dans le chloroforme-d ₁ , [C1] = 8 mM.....	61
Figure 38 : Spectres RMN DOSY superposés des composés BA1 , ME1 , BA1Ru₂ , R1 et C1 (DMSO-d ₆ , 25 °C, [R1] = 5 mM, [C1] = 8 mM).....	63
Figure 39 : Spectres RMN DOSY superposés des composés BA , ME2 , ME2Ru₂ , R2 et C2 (DMSO-d ₆ , 25 °C, [R2] = 5 mM, [C2] = 8 mM).....	64
Figure 40 : Spectres RMN DOSY superposés des composés BA2 , ME1 , BA2Ru₂ , R3 et C3 (DMSO-d ₆ , 25 °C, [R3] = 5 mM, [C3] = 8 mM).....	64
Figure 41 : Spectre RMN NOESY de la cage C1 (DMSO-d ₆ , 25 °C, [C1] = 8 mM).	65
Figure 42 : Spectres RMN NOESY de la cage C3 (DMSO-d ₆ , 25 °C, [C3] = 8 mM).....	65
Figure 43 : Spectres RMN NOESY des pics croisés entre les protons des ligands barbiturique avec les protons mélamines de la cage C1 (DMSO-d ₆ , 25 °C, [C1] = 8 mM).	66
Figure 44 : Spectre de masse ESI du complexe BA1Ru₂ dans l'acétonitrile.	67
Figure 45 : Spectre de masse ESI du complexe ME1Ru₂ dans l'acétonitrile.	67
Figure 46 : Spectres de masse ESI de la cage C1 dans l'acétonitrile.	68

Figure 47 : Spectres UV des mélanges équimolaires de mélamine ME et acides barbituriques respectivement BA1 et BA2 pour R1 et R3 à concentration 10^{-5} M, des mélanges équimolaires de mélamine ME1 et acide barbiturique BA pour R2 à concentration 10^{-5} M, en comparaison avec les assemblages métal-ligand BA1Ru₂ et ME1Ru₂ et les cages C1 , C2 et C3 à concentration 10^{-5} M (CH ₂ Cl ₂ , 25 °C).	69
Figure 48 : Structures des rosettes supramoléculaires à 6 sites de coordination R4 , R5 et R6	76
Figure 49 : Cages cationiques dodécanucléaires type arène ruthénium à doubles étages de rosette C4 , C5 et C6	78
Figure 50 : Spectres RMN ¹ H superposés de la rosette R4 , le clip arène ruthénium et la cage C4 (DMSO-d ₆ , 25 °C, [C4] = 8 mM).	80
Figure 51 : Etude comparative des RMN ¹ H des cages C4 (a), C5 (b) et C6 (c) (DMSO-d ₆ , 25 °C, [C4] = [C5] = [C6] = 8 mM).	82
Figure 52 : Spectres RMN DOSY des cages C4 (a), C5 (b), C6 (c) et leurs ligands (DMSO-d ₆ , 25 °C, [C4] = [C5] = [C6] = 8 mM).	84
Figure 53 : Courbe de dépendance de la cage C4 à la concentration.	86
Figure 54 : Structure de la rosette organométallique liquide cristalline R7	93
Figure 55 : Représentation des différentes phases colonnaires des cristaux liquides : Col _H , Col _R et Col _{Obl}	94
Figure 56 : Exemples théoriques de capteurs chimiques à base de fragments de cage BA1Ru₂ et ME2Ru₂	95

Liste des schémas

Schéma 1 : Les différents systèmes supramoléculaires : (a) complexe hôte-invité ; (b) complexe d'inclusion ou clathrate ; (c) autoassemblage entre molécules complémentaires. ^[6]	4
Schéma 2 : Stratégies d'ingénierie de nanostructures protéiques auto-assemblées. (a) Structure en forme de cage. (b) Structure en filament. ^[16]	6
Schéma 3 : Système hôte-invité sous forme de mâchoire. ^[56]	13
Schéma 4 : Processus de l'encapsulation du cis-diamminodichloroplatine(II) (CDDP en bleu) dans l'hôte nanocage de ferritine (Ft en jaune). ^[65]	14
Schéma 5 : Synthèse des complexes hôtes-invités réversibles et irréversibles	14
Schéma 6 : Autoassemblage de la rosette (ME) ₃ ·(BA1) ₃ . ^[78]	16
Schéma 7 : Synthèse de la rosette (ME-Py) ₃ ·(Ba-dbu) ₃ . ^[86]	17
Schéma 8 : Synthèse de la rosette (M) ₃ ·(BA) ₃	19
Schéma 9 : Synthèse de la rosette (M) ₃ ·(BApy) ₃ . ^[96]	21
Schéma 10 : Coordination du centre métallique à BApy puis synthèse de la rosette (ME) ₃ ·(BApyRu) ₃	22
Schéma 11 : formation de l'agrégat colonnaire à partir de la rosette 1. ^[95]	26
Schéma 12 : Formation de la rosette 5 en nanostructure toroïdale. ^[90]	27
Schéma 13 : Synthèse de demi-sandwich arène-ruthénium.....	29
Schéma 14 : Synthèse des blocs de construction arène-Ru.....	32
Schéma 15 : Synthèse de la cage métalla-prisme et encapsulation de complexes M(acac) ₂ . ^[157]	35
Schéma 16 : Synthèse du métalla-rectangle arène ruthénium à pont benzimidazole. ^[170]	36
Schéma 17 : Synthèse de la métalla-cage rosette Pd-cage et Pt-cage. ^[172]	37
Schéma 18 : Synthèse du dérivé de mélamine MEbispy. ^[96]	39
Schéma 19 : Synthèse du complexe MEbispyM ₂ L ^c . ^[96]	39
Schéma 20 : Synthèse de la rosette (MEbispyM ₂ L ^c) ₃ ·(BA) ₃ . ^[96]	40
Schéma 21 : Synthèse en deux étapes du clip [(η ⁶ -p-cymène) ₂ Ru ₂ (μ-dhnq)].	45
Schéma 22 : Synthèse aqueuse à température ambiante du dérivé d'acide barbiturique BA1	45
Schéma 23 : Synthèse en deux étapes du dérivé d'acide barbiturique BA2	46
Schéma 24 : Synthèse en deux étapes du dérivé de mélamine ME1	46
Schéma 25 : Etapes de synthèse du dérivé de mélamine ME2	47
Schéma 26 : Synthèse du clip dérivé d'acide barbiturique BA1Ru₂	48
Schéma 27 : Synthèse des clip BA2Ru₂ et ME1Ru₂	48
Schéma 28 : Schéma général de la synthèse des rosettes (acide barbiturique) ₃ ·(mélamine) ₃	49

Schéma 29 : Schéma de synthèse des rosettes R1, R2 et R3	50
Schéma 30 : Schéma général de la synthèse des cages organométalliques arène-ruthénium à doubles étages de rosettes (route A).....	51
Schéma 31 : Schéma général de la synthèse des cages organométalliques arène-ruthénium à doubles étages de rosette (route B).	52
Schéma 32 : Résumé des voies de synthèse A et B des cages organométalliques arène-ruthénium à doubles étages de rosette.....	53
Schéma 33 : Synthèse du dérivé d'acide barbiturique 5-(pyridin-4-ylméthylène)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (BA3).	73
Schéma 34 : Synthèse du complexe arène ruthénium BA3Ru₂	74
Schéma 35 : Résumé de la réaction de synthèse des rosettes R4, R5 et R6	75
Schéma 36 : Résumé des voies de synthèses A et B des cages cationiques dodécanucléaires.	77
Schéma 37 : Schéma représentatif des deux méthodes de synthèses des métalla-assemblages de type rosette : voie A et voie B.	90
Schéma 38 : Schéma de la méthode synthétique optée pour les cages C4, C5 et C6	91

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les principales interactions non covalentes. ^[14]	5
Tableau 2 : Coefficient de diffusion (D) et rayon hydrodynamique (r) des molécules synthétisées. ...	62
Tableau 3 : Dépendance des déplacements chimiques des protons $\text{NH}\cdots\text{O}$ de la cage C4 à la concentration.	86

