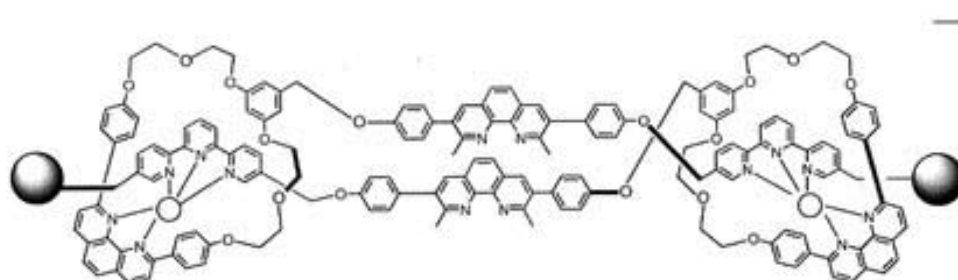


LES NANOMACHINES MOLECULAIRES ORGANIQUES



LES NANO-MACHINES MOLECULAIRES ORGANIQUES

I. Introduction

En 1959, Richard Feynman tenait lors du congrès annuel de l'American Physical Society des propos visionnaires sur les possibilités de miniaturisation et invitait les chercheurs à s'intéresser à la préparation de nano-objets, allant même jusqu'à promettre une récompense de 1000 dollars au premier chercheur lui présentant un moteur fonctionnel d'un volume de $1/64$ d'inch³ (soit $0,25$ cm³)¹. La chasse aux nano-machines était ouverte !

Mais il nous faut tout d'abord définir les nano-machines moléculaires organiques. Ce sont des molécules constituées d'au moins deux parties reliées par un lien mécanique et dont l'une peut se déplacer de façon réversible par rapport à l'autre sous l'action d'un stimulus externe.

La nature est une fois de plus source d'inspiration pour le chercheur puisque la source d'énergie biologique – l'ATP, pour adénosine tri-phosphate – est synthétisée dans le corps à partir d'ADP (adénosine di-phosphate) et d'un phosphate inorganique².

Cette synthèse s'effectue dans les mitochondries sous l'action d'une enzyme : l'ATP synthase. Il s'agit d'un moteur moléculaire, mis en rotation par le gradient de protons de part et d'autre de la membrane cellulaire. Lors de chaque rotation du rotor (unités γ , ϵ et $c12$), trois molécules d'ATP sont produites³.

Ce mouvement a été mis en évidence par Yoshida⁴ puis Futai⁵ en immobilisant le stator ($\alpha_3\beta_3\delta$) sur une surface de verre et en fixant un filament fluorescent à l'extrémité du rotor γ . Par immersion du système dans une solution d'ATP, les chercheurs ont observés la rotation du filament par microscopie à fluorescence.

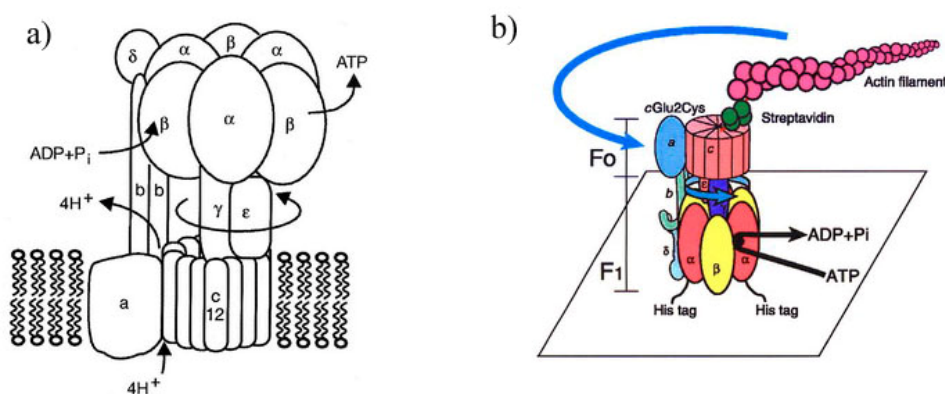


Fig. 1 : a) Représentation schématique de l'ATP synthétase³. b) Mise en évidence de la rotation par Futai⁵.

¹ Feynman R.P. ; There's plenty of room at the bottom, *Eng. Sci.*, **1960**, 23, 22

² Voet D., Voet J.G., Biochimie – 2^e ed, DeBoeck

³ Rastogi V. K., Girvin M.E. ; *Nature*, **1999**, 402, 263

⁴ Noji H., Yasuda R., Yoshida M., Kinosita Jr K. ; *Nature*, **1997**, 386, 299

⁵ Sambongi Y., Iko Y., Tanabe M., Omote H., Iwamoto-Kihara A., Ueda I., Yanagida T., Wada Y., Futai M. ; *Science*, **1999**, 286, 1722

Depuis plus de 25 ans, la chimie supramoléculaire a subi de profonds changements. Les nouvelles méthodes de synthèse ont permis l'élaboration de systèmes macromoléculaires auparavant jugés très difficiles voire impossibles d'accès.

Cette révolution synthétique n'aurait pu avoir lieu sans l'évolution conjointe des méthodes d'analyses et de manipulations d'atomes : RMN à haut champ, diffraction de rayons X, spectroscopie de masse, microscopie à champ proche.

Les chercheurs, en se basant sur ces nouvelles méthodes ont développé diverses machines : muscles, pinces, moteurs moléculaires et même une nano-voiture !

II. Présentation générale des machines moléculaires

1) Les grands types de machines moléculaires organiques

Le domaine des nano-machines moléculaires organiques s'articule principalement autour de trois grands axes :

- les rotaxanes : composés linéaires en forme d'haltères, possédant au moins un site de reconnaissance et se terminant par des groupes stoppeurs, entourés par au moins un composé cyclique (fig. 2a et b),
- les caténanes : composés supramoléculaires formés de deux ou plusieurs composés macrocycliques entrelacés (fig. 2c),
- les oligonucléotides : appariement des bases azotées qui dans certaines conditions peuvent être animées d'un mouvement.

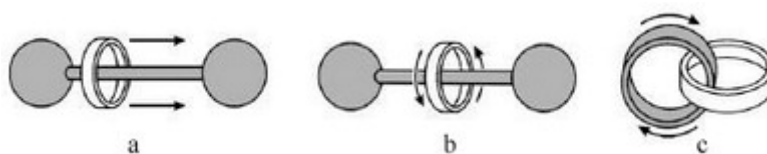


Fig. 2 : Représentation schématique de mouvements de a) translation de rotaxane ; b) rotation de rotaxane ; c) rotation de caténaire⁶.

2) La mise en mouvement

Classiquement, ces molécules sont mises en mouvement selon deux types de mécanismes :

- attraction/répulsion électronique : deux parties présentant la même charge électrique se repoussent,
- complexation par des cations métalliques.

Les caténanes et les rotaxanes pouvant être mis en mouvement selon les mêmes méthodes, nous nous limiterons à l'étude des rotaxanes⁷.

a. Attraction/répulsion électronique

Rien n'est plus simple : les contraires s'attirent ! Deux molécules présentant la même charge se repoussent alors que présentant des charges opposées, elles auront tendance à s'attirer. La navette moléculaire suivante est basée sur ce principe :

⁶ Balzani V., Credi A., Silvi., Venturi M. ; *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 1135

⁷ Sauvage J.P. ; *L'actualité chimique*, **2003**, 4-5, 119

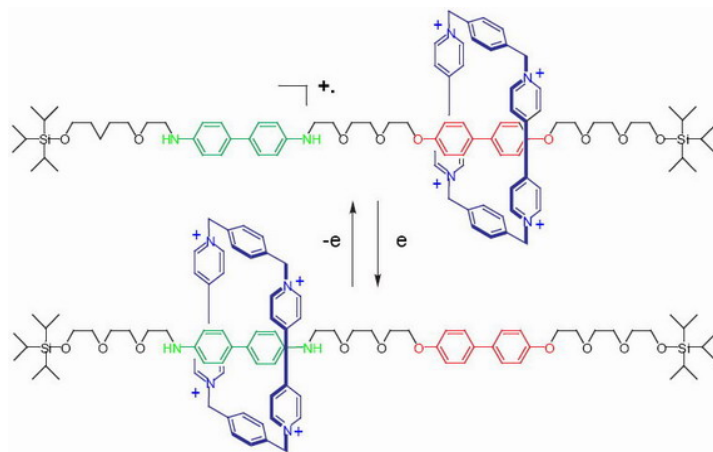


Fig. 3 : Mise en mouvement d'une navette moléculaire.

L'anneau bleu (chargé positivement) est accepteur d'électrons. Il a le choix entre deux stations : la verte (la plus riche en électrons) et la rouge. Dans son état initial, l'anneau bleu va se trouver autour de la station verte (l'anneau pauvre et la station riche en électrons se complètent parfaitement). Lors de l'oxydation de la station verte, celle-ci va perdre son caractère donneur d'électrons et présenter une charge positive. L'anneau présentant également une charge positive, il va être repoussé (par répulsion électronique) vers la station rouge.

Le processus inverse peut-être obtenu par réduction de la station verte et l'anneau retourne à sa position initiale.

b. Complexation par des cations métalliques

Il est possible d'observer un mouvement en jouant sur la géométrie de certains ions. Par exemple, l'ion Cu^+ est stable lorsqu'il est entouré de quatre ligands alors que le Cu^{2+} sera stabilisé par cinq ligands. Le rotaxane suivant est basé sur ce système :

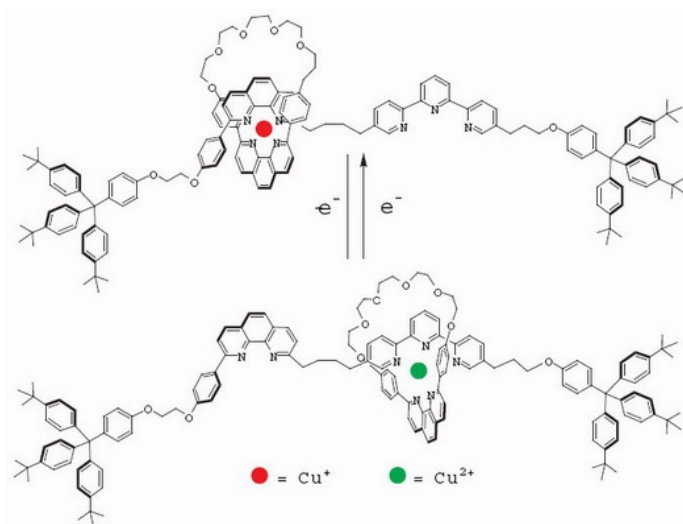


Fig. 4 : Mise en mouvement d'une navette moléculaire.

Dans son état initial, l'atome de Cu^+ est complexé par quatre atomes d'azote (géométrie tétraédrique). Lorsqu'on oxyde le cuivre en Cu^{2+} , ce dernier va préférer être stabilisé par 5 atomes d'azotes et va donc entraîner le glissement de l'anneau vers la station permettant cette géométrie, le mouvement est encore une fois parfaitement réversible.

Le même phénomène est observé en remplaçant l'ion Cu^{2+} par Zn^{2+} .

III. Les avancées récentes du domaine

1) Les caténanes

a. Approches synthétiques

i. L'effet template

Les caténanes ont été premièrement préparés par des méthodes statistiques avec de très faibles rendements^{8a-c}.

Plus tard, Schill a préparé un caténane avec un bon rendement selon une élégante synthèse mais ne présentant la généralité que l'on peut attendre pour la préparation d'autres composés⁹.

En 1983, une nouvelle approche synthétique des caténanes est proposée par J.P. Sauvage. Elle consiste à orienter et pré-organiser des ligands (utilisables comme fragments des caténanes cibles) dans une géométrie particulière par un effet template (effet de matrice) du à un métal de transition¹⁰. On préforme ainsi le caténane avant la cyclisation finale.

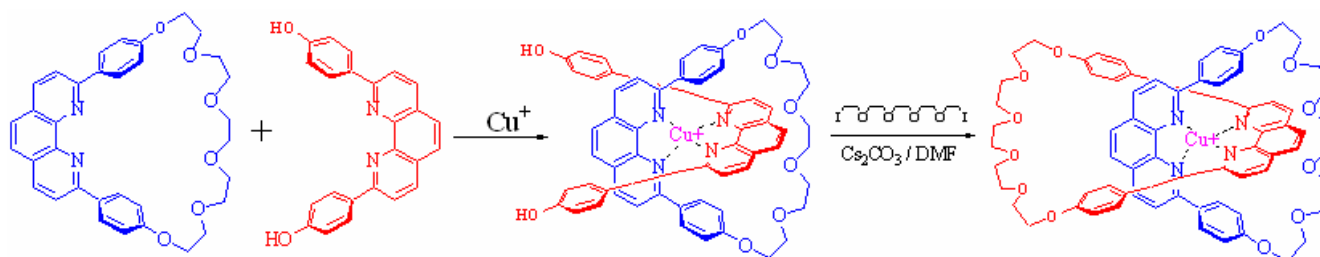


Fig. 5 : Effet template de Cu⁺ organisant les deux fragments à coupler.

Cette approche très générale permettant l'obtention de caténane avec de bons rendements est toujours employée pour la synthèse de ce type de structures.

Il faudra attendre 1991 pour qu'Hawthorne montre qu'un effet template peut avoir lieu avec des anions au lieu des classiques cations métalliques¹¹.

L'ion chlorure semble être actuellement l'anion le plus utilisé dans cette optique.

Paul Beer a longtemps travaillé sur l'utilisation d'ions chlorure comme template, comme en atteste cet exemple où une réaction de fermeture de cycle par métathèse permet d'obtenir le caténane¹².

^{8a-c} Wasserman E. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4433 – Harrison I.T., Harrison S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 5723 – Agam G., Zilkha A. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 5206 et 5214

⁹ Schill G., *Catenanes, Rotaxanes and Knots* – **1971**, Academic Press

¹⁰ Dietrich-Buchecker C.O., Kintzinger J.P., Sauvage J.P. ; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 5095

¹¹ Yang X., Knobler C.B., Hawthorne M.F. ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 1507

¹² Vickers M.S., Beer P.D. ; *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 211

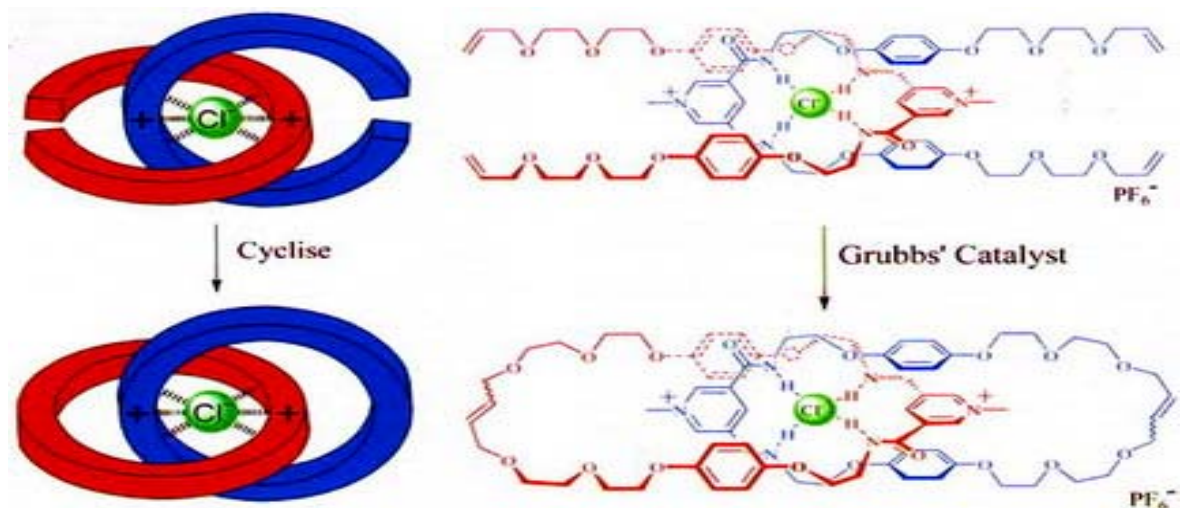


Fig. 6 : Effet template de Cl^- , suivi d'une réaction de fermeture de cycle par métathèse

ii. La réaction de métathèse

L'application de la réaction de métathèse d'oléfines à la synthèse des caténanes date de 1999¹³.

En 2005, Stoddart et Grubbs rapportent une intéressante synthèse d'un caténane basée sur ce principe en montrant que sous l'action du catalyseur de Grubbs, il est possible d'entrelacer directement deux macrocycles¹⁴ alors que les approches classiques consistent à fermer le second cycle après l'avoir enfilé dans le premier. Le casse-tête des anneaux chinois pris à l'envers en quelque sorte...

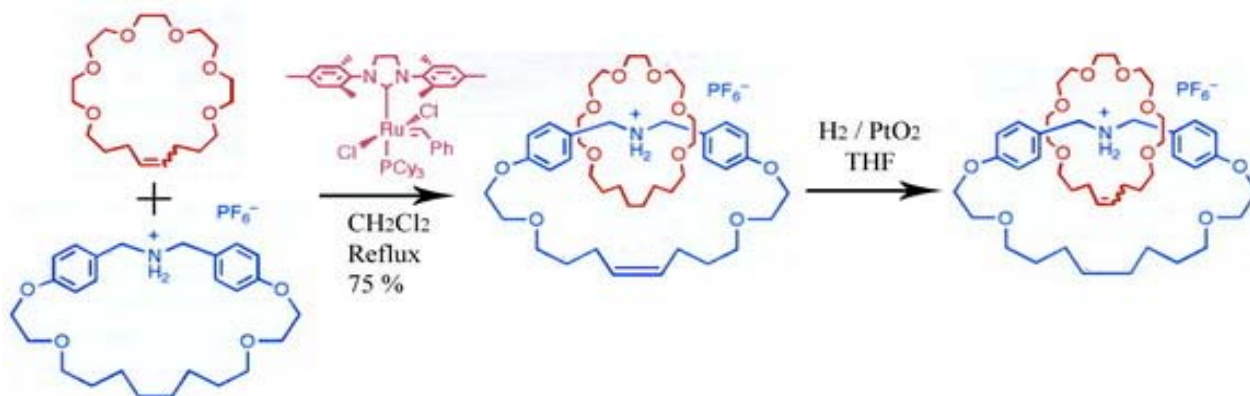


Fig. 7 : Entrelaçage « magique » aboutissant au caténane par métathèse.

La réaction est supposée se dérouler comme suit : l'oléfine rouge subit une réaction d'ouverture de cycle par métathèse sous l'action du catalyseur de Grubbs. Le système polyéther linéaire ainsi formé s'arrange autour du motif ammonium par effet template. Le cycle est alors refermé par métathèse (Fig. 8).

¹³ Kidd T.J., Leigh D.A., Wilson A.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 1599 – Weck D.A., Mohr B., Sauvage J.P., Grubbs R.H., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 5463

¹⁴ Guidry E.N., Cantrill S.J., Stoddart J.F., Grubbs R.H., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2129

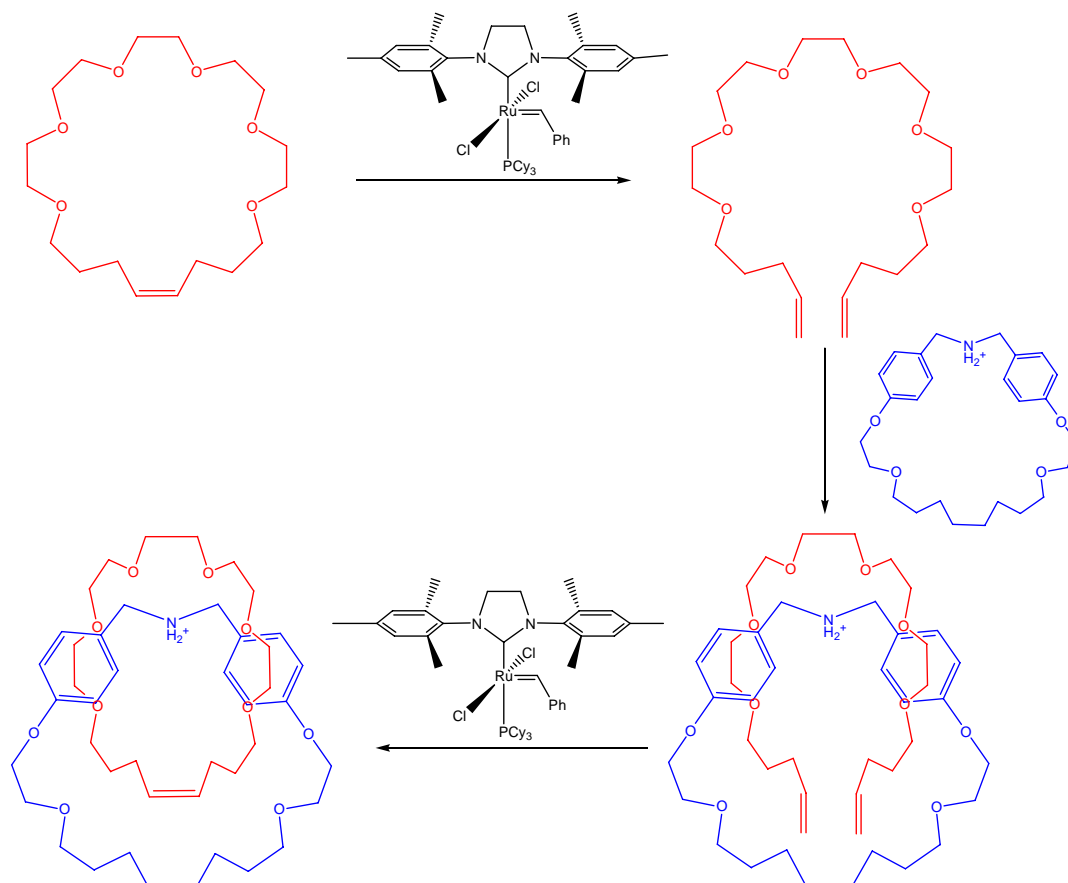


Fig. 8 : Ouverture, complexation puis fermeture de cycle par métathèse.

Une réaction d'hydrogénation du caténane formé permet finalement de s'affranchir des isomères Z et E de la double liaison du caténane (Fig. 7).

b. Application

Depuis 2000, l'équipe de Stoddart travaille sur la conception et la synthèse de caténanes, utilisables en tant que pigments, dont la couleur varie en fonction du potentiel électrique appliqué. Des exemples de caténanes bi-stables bicolores (vert ou rouge) ont été rapportés^{15a-d}.

En 2005, un caténane tri-stable est modélisé et proposé comme pigment tricolore. Par application de potentiels judicieusement choisis, il est possible de déplacer un anneau cyclobis(paraquat-*p*-phénylène) successivement vers trois stations. Chaque ensemble anneau/station correspondant à une couleur donnée : rouge, vert et bleu. La couleur de chaque ensemble est déterminée par la différence d'énergie entre les orbitales LUMO (plus basse orbitale vacante) du cycle paracyclophane et HOMO (plus haute orbitale occupée) de la station.

Il est proposé que ce caténane pourrait être employé comme pigment dans de futurs dispositifs d'affichage¹⁶.

^{15a-d} Steurman D.W., Tseng H.R., Peters A.J., Flood A.H., Jeppesen J.O., Nielsen K.A., Stoddart J.F., Heath J.R. ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 6486 - Balzani V., Credi A., Mattersteig G., Matthews O.A., Raymo F.M., Stoddart J.F., Venturi M., White A.J.P., Williams D.J. ; *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 1924 - Flood A.H., Ramirez R.J.A., Deng W.Q., Muller R.P., Goddard W.A., Stoddart J.F. ; *Aust. J. Chem.*, **2004**, 57, 301 - Flood A.H., Stoddart J.F., Steurman D.W., Heath J.R. ; *Science*, **2004**, 306, 2055

¹⁶ Deng W.Q., Flood A.H., Stoddart J.F., Goddard W.A. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15994

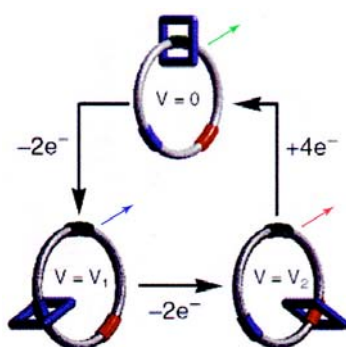


Fig. 9 : Représentation schématique du caténane tri-stable.

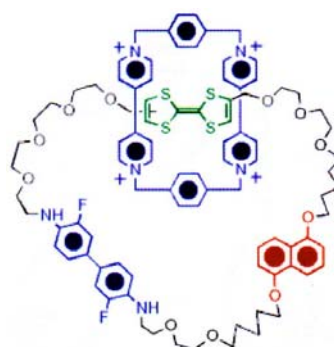


Fig. 10 : Caténane tri-stable obtenu par design moléculaire.

Récemment un pas de plus a été réalisé par la préparation du motif difluorobenzidine (bleu) du caténane tri-stable proposé précédemment (Fig. 11)¹⁷.

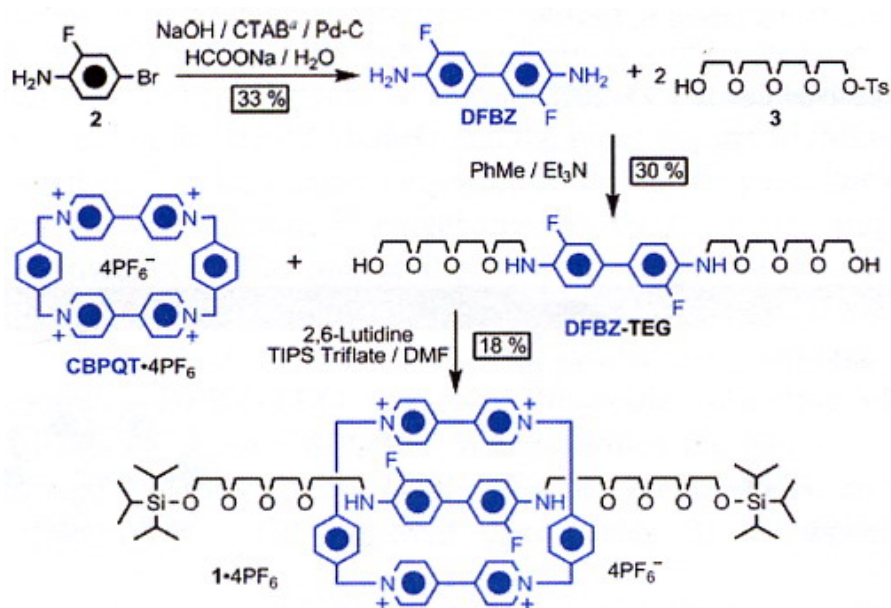


Fig. 11 : Synthèse du rotaxane.

La synthèse débute par un couplage pallado-catalysé pour former le motif difluorobenzidine (DFBZ). Une réaction d'alkylation permet de former l'axe du rotaxane. La coordination de l'anneau de type cyclophane (CBPQT) suivie de la mise en place des groupes stoppeurs par alkylation permet d'obtenir le rotaxane bleu.



Fig. 12 : Le rotaxane en solution.

¹⁷ Ikeda T., Arahamian I., Stoddart J.F. ; *Org. Lett.*, 2007, 9, 1481

2) Les rotaxanes

a. Approches synthétiques

Les rotaxanes sont généralement préparés par reconnaissance de deux motifs (anneau et chaîne linéaire), suivie de la mise en place de groupes stoppeurs pour bloquer le système¹⁸. Cependant, deux alternatives ont été envisagées pour la formation de ces molécules.

Ainsi, en 2004 Asakawa a proposé d'enfiler l'anneau autour d'un motif linéaire puis de resserrer le macrocyle de façon à le bloquer autour de son axe¹⁹.

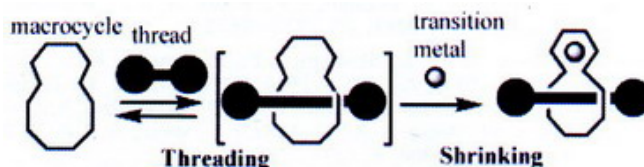


Fig. 13 : Approche synthétique d'Asakawa.

Le macrocyle doit être suffisamment large pour être enfilé à travers les groupes stoppeurs et ensuite suffisamment étroit une fois resserré pour ne pas pouvoir s'échapper.

Pour cela, un nouveau macrocyle a été préparé (fig. 14). Nous pouvons distinguer deux zones importantes dans celui-ci :

- une partie de type éther-couronne permettant la reconnaissance macrocyle/chaîne linéaire (en rouge),
- une partie de type salen : un ligand tétradente pouvant complexer un cation métallique par quatre sites d'attache (en bleu). C'est cette partie salen qui va permettre de resserrer le macrocyle autour de son axe.

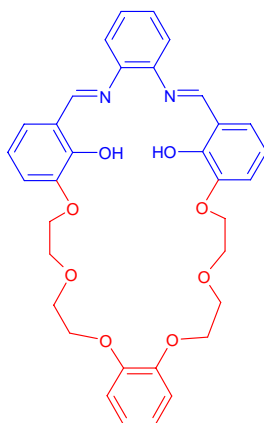


Fig. 14

La réaction se déroule alors comme suit : l'anneau est enfilé autour de son axe par complexation de l'ammonium par le motif éther-couronne et le macrocyle est alors resserré par complexation de palladium par le motif salen.

¹⁸ Arico F., Badjic J.D., Cantrill S.J., Flood A.H., Leung K.C.F., Liu Y., Stoddart J.F. ; *Top. Curr. Chem.*, **2005**, 249, 203

¹⁹ Yoon I., Narita M., Shimizu T., Asakawa M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 16740

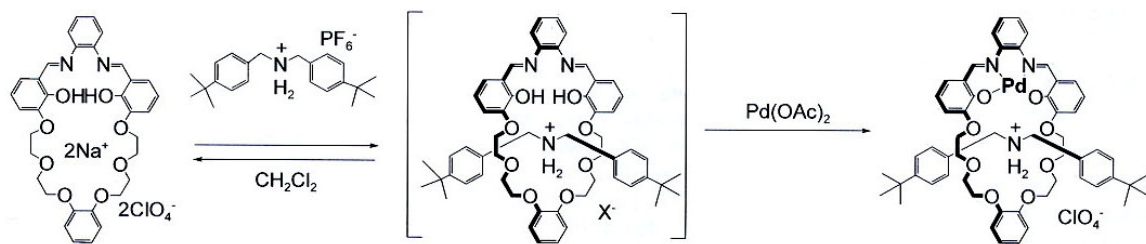


Fig. 15

Cette nouvelle approche pourrait être appliquée ultérieurement à d'autres motifs.

L'équipe de Chiu propose une autre approche synthétique : enfiler l'anneau du rotaxane autour de son axe et le bloquer en augmentant la taille du groupe terminal²⁰.

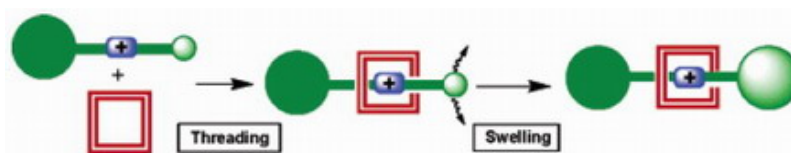


Fig. 16 : Représentation schématique de l'approche de gonflement du groupe stoppeur.

Pour cela, il faut que le groupe terminal soit suffisamment petit initialement pour enfiler le macrocyclique et suffisamment grand après réaction pour le bloquer. De plus, l'augmentation de taille du groupe terminal doit avoir lieu dans des conditions données, après enfilage de l'anneau.

L'anneau de type polyéther est coordonné à un groupe ammonium, et le groupe stoppeur est agrandi par un réarrangement péricyclique – suivie d'une hydrogénation – d'un motif *cis*-1-[(Z)-alk-1'-enyl]-2-vinylcyclopropane :

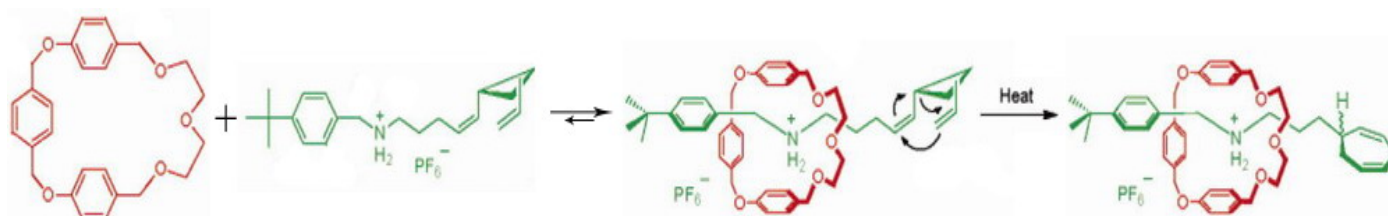


Fig. 17 : Enfilage et gonflement du groupe stoppeur par réarrangement péricyclique.

Le rotaxane est obtenu avec un rendement de 86 % et la méthode a pu être appliquée à une autre molécule.

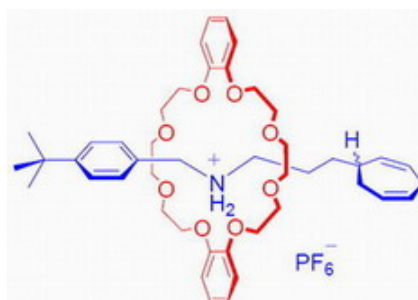


Fig. 18 : Autre rotaxane obtenu par Chiu.

²⁰ Chiu C.W., Lai C.C., Chiu S.H. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 3500

b. Les muscles de synthèses

i. Le muscle strié naturel

Le fonctionnement des muscles naturels est basé sur le glissement du filament fin (actine) le long du filament épais (myosine) avec consommation d'ATP. La contraction et l'élongation étant alors parfaitement réversibles.

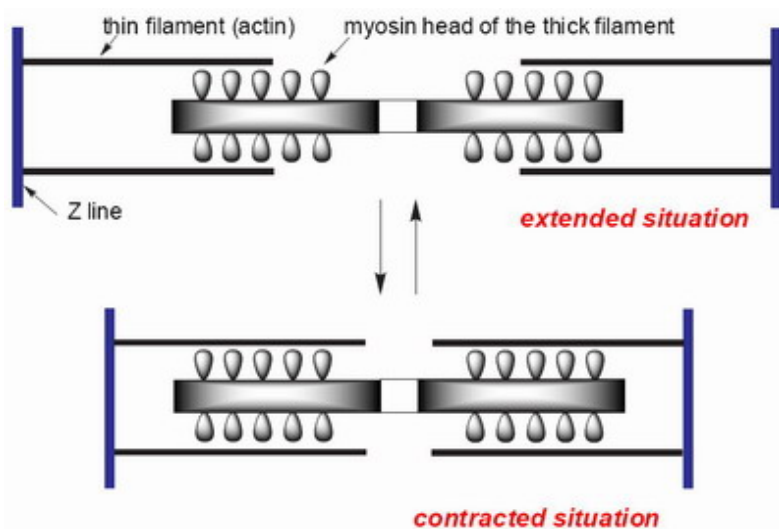


Fig. 19 : Fonctionnement du muscle strié naturel⁷.

ii. Le muscle synthétique de Sauvage

S'inspirant du muscle naturel, il est tout à fait possible d'envisager la préparation d'une molécule capable de se contracter ou de s'allonger sous l'action d'un signal chimique, ce qui a été réalisé en 2002 par Jean-Pierre Sauvage et son équipe²¹.

Ils ont ainsi synthétisé un dimère de rotaxane permettant le coulissage d'un des deux constituants le long de l'autre, sans jamais conduire à la dissociation du système.

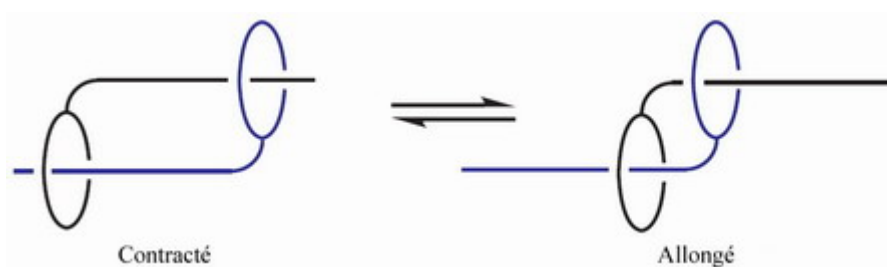


Fig. 20 : Schéma du muscle de synthèse de Sauvage.

²¹ Jimenez-Molero M.C., Dietrich-Buchecker C., Sauvage J.P., *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 1456

Les étapes clés de la synthèse de ce muscle sont résumées ci-dessous :

- alkylation du macrocyle **2** par la phénanthroline **1** pour donner le motif **3**

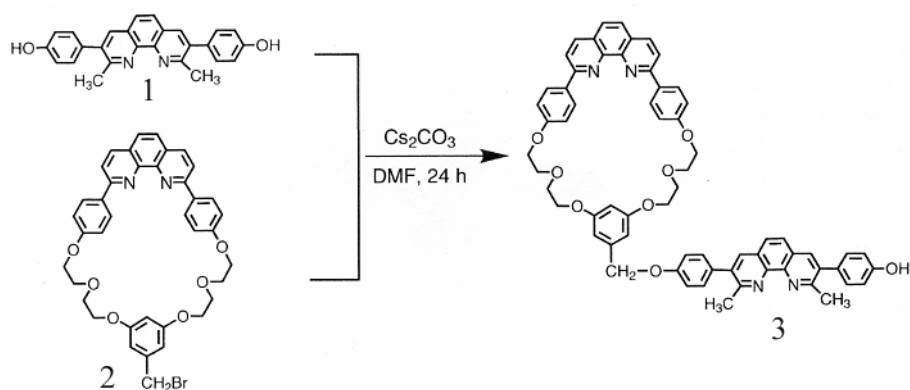


Fig. 21

- couplage de deux motifs **3** pour donner le motif général du muscle **4** :

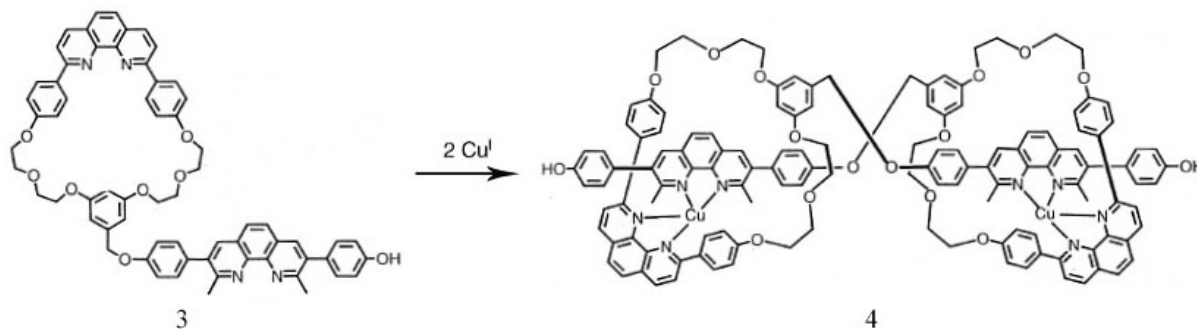


Fig. 22

- alkylation du motif tert-pyridine **5** par le fragment **6** donnant le fragment stoppeur **7**

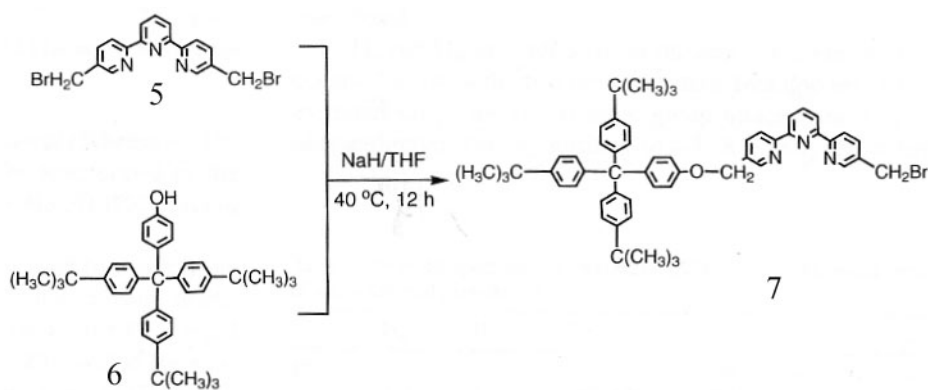


Fig. 23

- mise en place des stoppeurs via alkylation de **4** par **7**

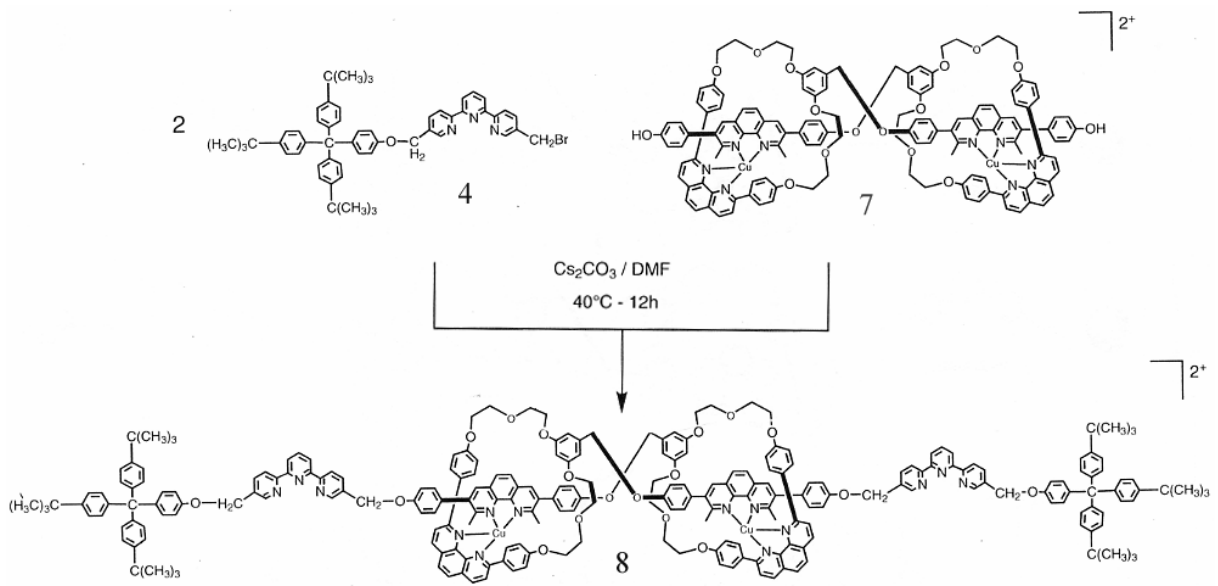


Fig. 24

Le muscle est mis en mouvement par échange entre des cations Zn^{2+} et Cu^+ qui provoquent respectivement la contraction et l'élongation, selon le principe énoncé au paragraphe I.2.b.

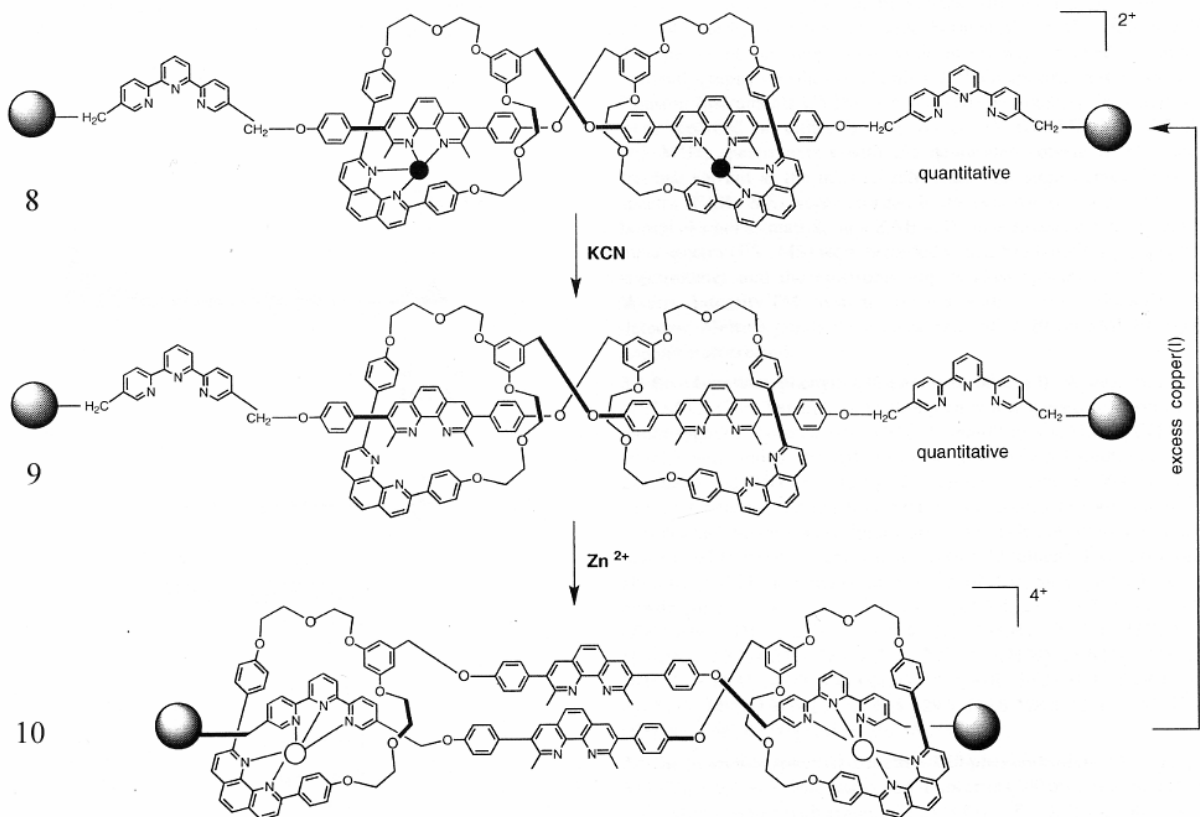


Fig. 25

Le muscle contracté mesure 65 Å alors qu'il en mesure 83 sous sa forme allongée.

iii. Le muscle synthétique de Stoddart et son application

En 2005, l'équipe de Ho et Stoddart rapporte la synthèse et l'étude d'un nouveau muscle moléculaire et son application à la préparation d'un oscillateur²². Ce muscle est basé sur un anneau de type cyclophane tétracationique pauvre en électrons, pouvant se déplacer d'une station tétrathiafulvène (électroniquement enrichie) à un groupe naphthalène. Par oxydation électrochimique du groupe tétrathiafulvène, l'anneau cyclophane se déplace – par répulsion électronique - vers le groupe naphthalène.

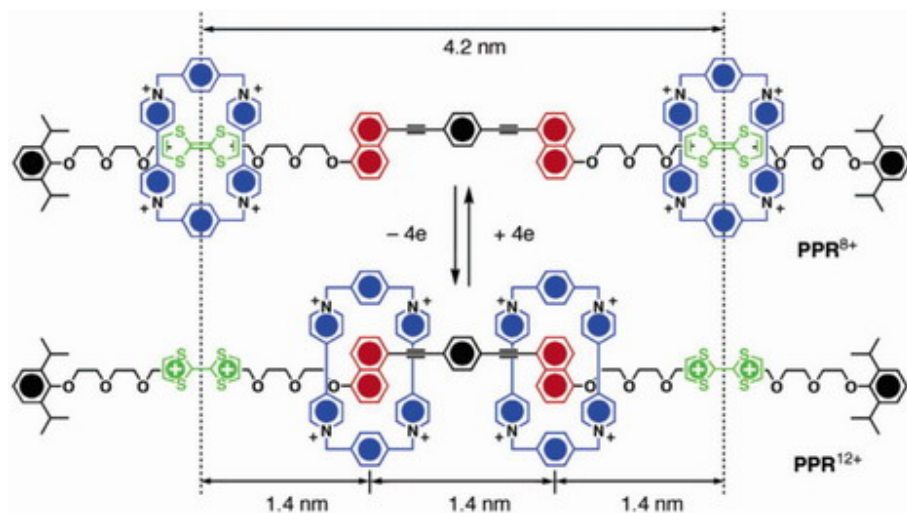


Fig. 26 : Muscle moléculaire.

Ce double rotaxane est préparé selon la séquence suivante :

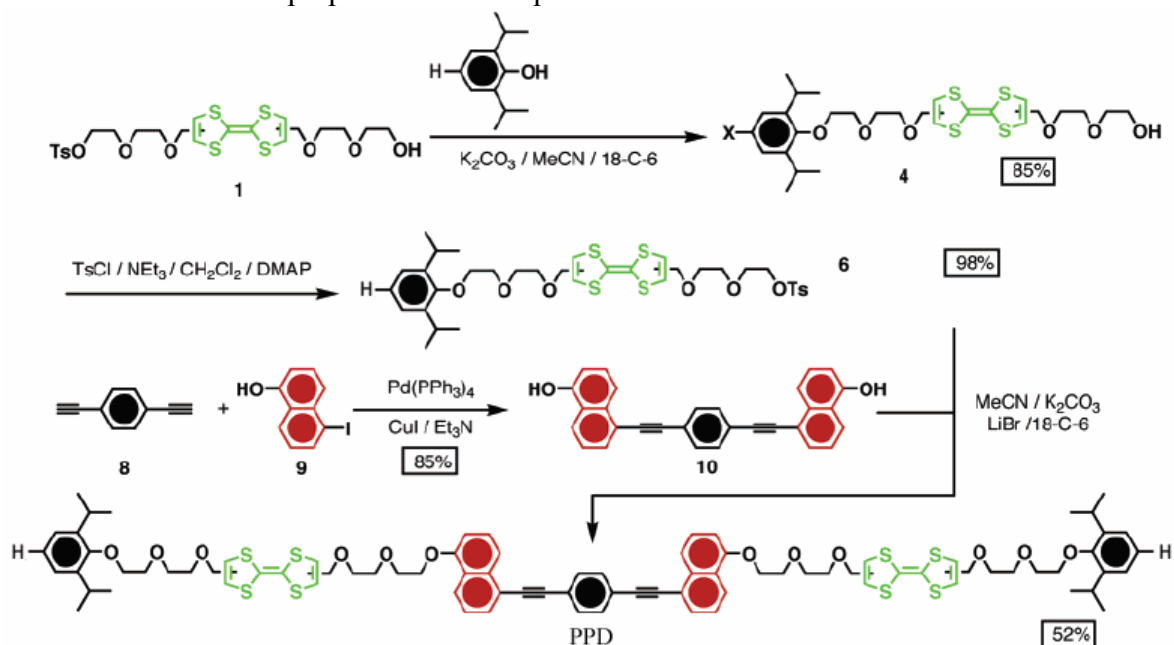


Fig. 27

²² Liu Y., Flood A.H., Bonvallet P.A., Vignon S.A., Northrop B.H., Tseng H.R., Jeppesen J.O., Huang T.J., Brough B., Baller M., Magonov S., Solares S.D., Goddard W.A., Ho C.M., Stoddart J.F. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 9745

Une réaction d'alkylation de **1** par le phénol conduit à **4**, dont les groupements hydroxyles sont tosylés (pour en faire de meilleurs groupes partant lors d'une alkylation) pour donner **6**. Le composé **10** est obtenu par couplage de Sonogashira entre le dialcyne **8** et l'iodure **9**. L'alkylation de **6** par **10** conduit à l'axe du muscle (**PPD**).

Les dernières étapes de la synthèse concerne l'ajout du macrocycle.

Le composé **22** (servant à former le macrocyle) est obtenu à partir de **16** par un couplage peptidique pour donner **18**, suivie d'une alkylation par la 4,4'-bipyridine pour donner **20**. Un couplage peptidique permet d'obtenir **22**.

Le muscle est obtenu par coordination entre **22** et le PPD suivie de la fermeture du macrocyle par alkylation de **14**.

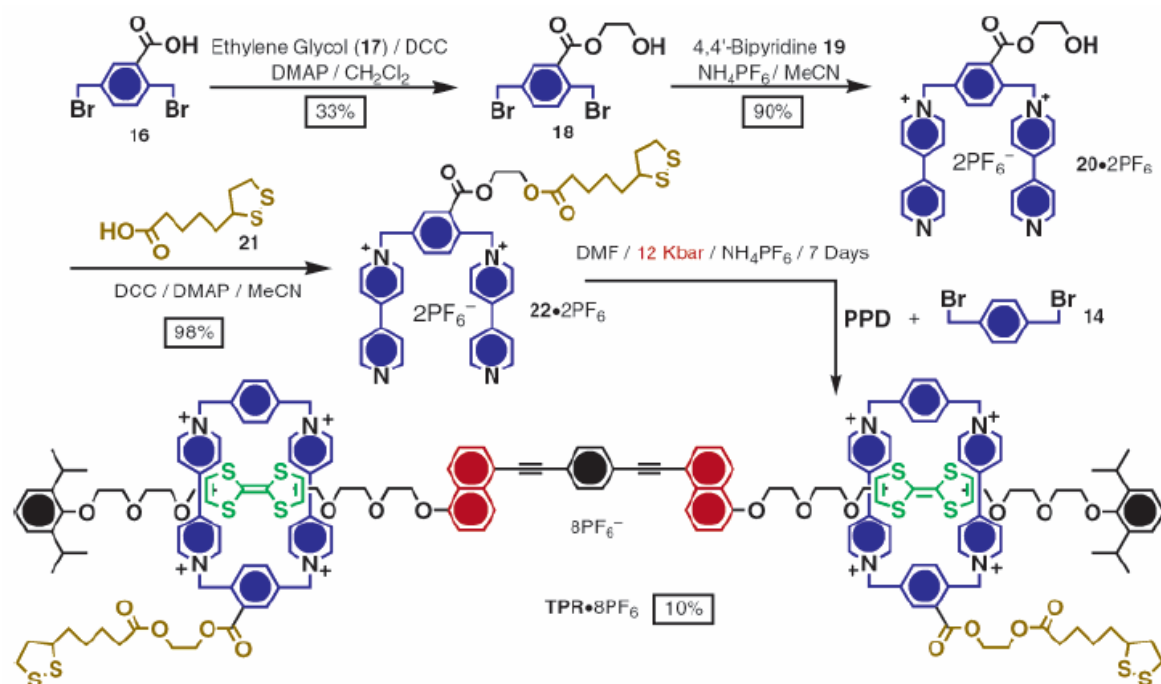


Fig. 28

L'ajout d'une chaîne à chaque anneau cyclophane et l'attache de celles-ci à un support flexible (une feuille de silicone recouverte d'une couche d'or) rend possible l'observation un mouvement du support lors des oxydations et réductions électrochimiques.

Le mouvement a ainsi pu être répété 25 fois, avec cependant une diminution progressive de son amplitude.

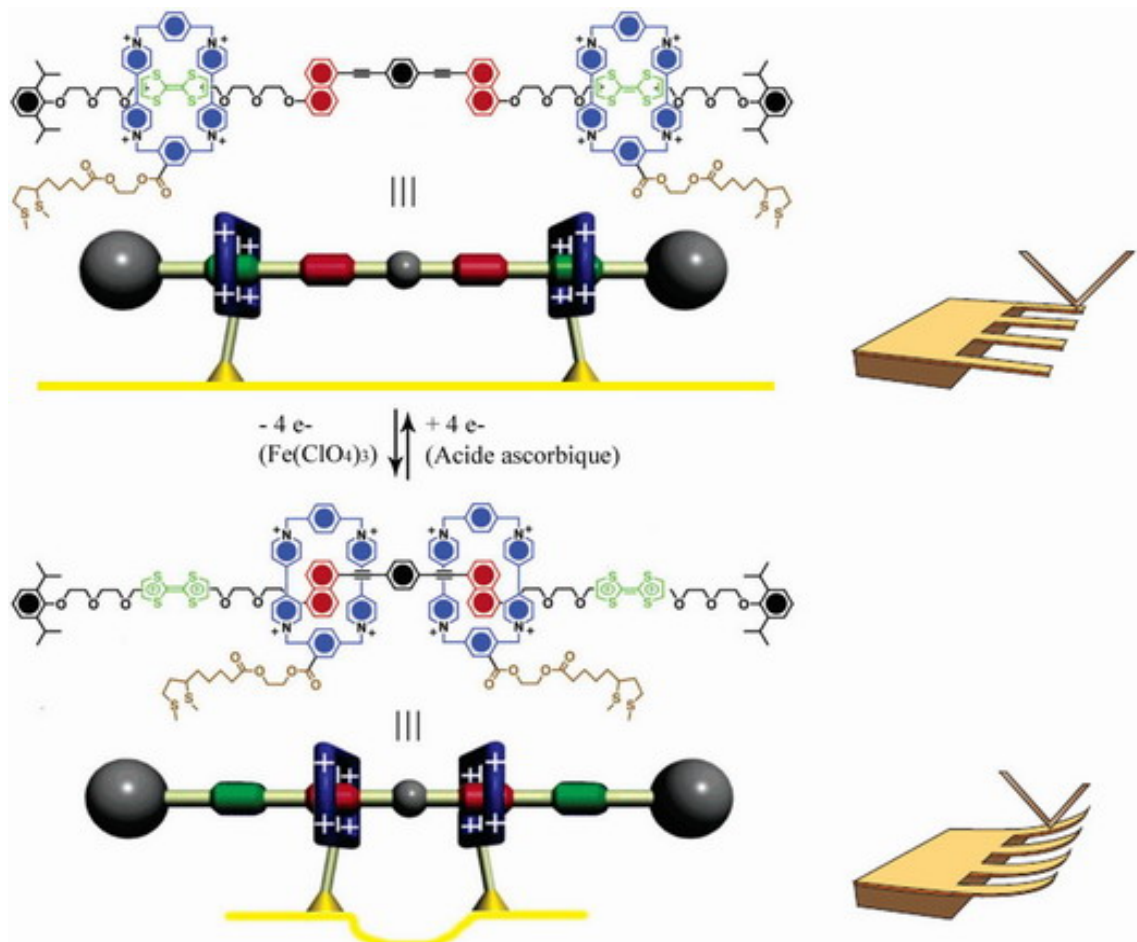


Fig. 29 : Muscle moléculaire fixé sur un support flexible au moyen de liaison sulfure-or. La modification du trajet lumineux permet de suivre le mouvement des lames.

c. L'ascenseur moléculaire

En 2004, Stoddart, Balzani et Credi préparent un nano-ascenseur à base de rotaxanes²³ ! Cette nano-machine est basé sur l'observation du mouvement d'un macrocycle de type éther couronne entre des stations ammonium et bipyridine sous l'action de changements de pH (fig. 30).

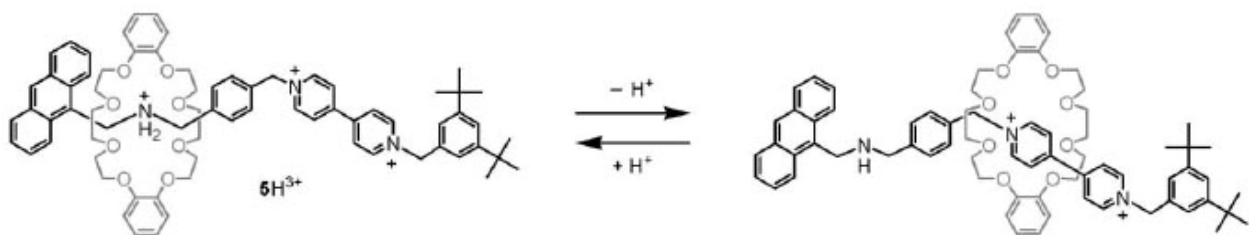


Fig. 30

Ils ont alors préparé le composé $8H_3^{9+}$ (fig. 31 a) qui peut agir comme ascenseur moléculaire. Ce composé mesure 2,5 nm de haut pour un diamètre de 3,5 nm.

Il est constitué de trois pieds, contenant chacun deux motifs (ammonium quaternaire et 4,4'-bipyridinium), et d'une plateforme pouvant se déplacer le long de ces pieds.

²³ Badjic J.D., Balzani V., Credi A., Silvi S., Stoddart J.F., *Science*, **2004**, 303, 1845

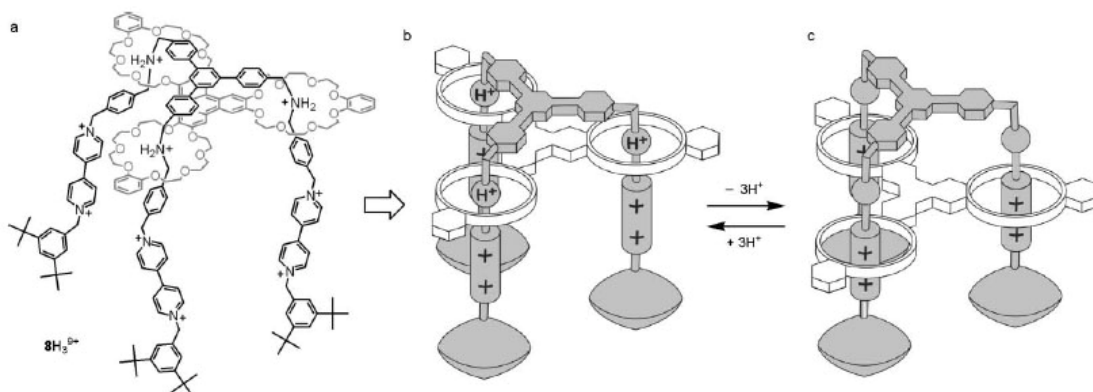


Fig. 31

Initialement, la plateforme se trouve coordonnée aux motifs ammonium (stabilisation par liaison hydrogène $N^+ - H \cdots O$) et donc en position haute (Fig. 31 b).

Par ajout d'une base, les ammoniums sont déprotonnés et la plateforme descend alors au niveau inférieur où elle est stabilisée par l'effet attracteur des motifs bipyridiniums (Fig. 31 b).

Plusieurs montées et descentes peuvent être enchaînées sans dénaturation de la molécule. Ce type de système pourrait servir de base à la conception de systèmes délivrant des médicaments en appliquant le mouvement monté/descente à l'ouverture/fermeture d'un réservoir.

3) Nouvelle approche synthétique de rotaxanes et caténanes basée sur des calixarènes

Les calixarènes sont des molécules macrocycliques répondants à la formule générale :

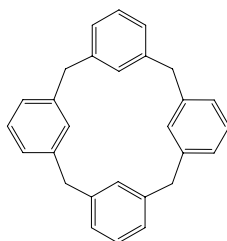


Fig. 32

Ces molécules, correctement substituées par des groupes urées, peuvent, en solution dans un solvant apolaire, s'associer en capsules²⁴ (Fig. 33 b) :

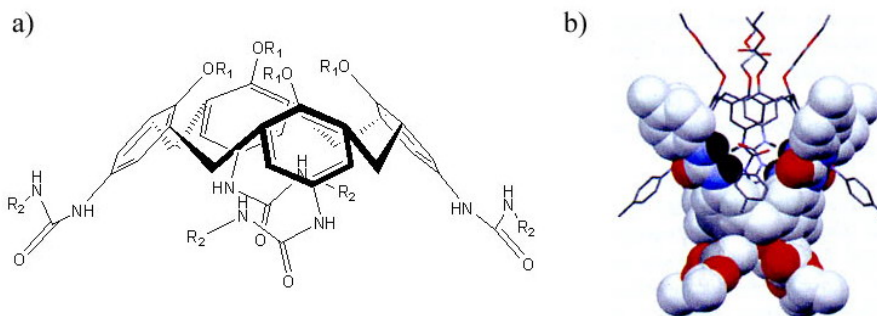


Fig. 33 : a) calixarène adoptant une structure en tipi. b) Capsule formée de deux calixarènes.

²⁴ Rebek J. Jr. ; *Chem Comm.*, **2000**, 637

Cette association en capsule est rendue possible par l'établissement de liaisons hydrogènes entre les groupes urées de chaque calixarènes. De plus, sur la représentation tridimensionnelle, il est possible de remarquer que les groupes urées de chaque calixarène pointent dans des directions opposées (Fig. 33 b).

Ainsi, en reliant ces groupes 2 à 2, il est possible de réaliser des structures entrelacées, nos fameux caténanes et rotaxanes.

L'équipe de Böhmer a travaillé sur cette approche synthétique en utilisant des calixarènes dont les groupements urées sont substitués (groupe R₂) par des chaînes portant à leur extrémité une oléfine (C=C) permettant de fermer le cycle par une réaction de métathèse²⁵. Ils ont ainsi préparé un [8]caténane (huit anneaux entrelacés) (Fig 34 a).

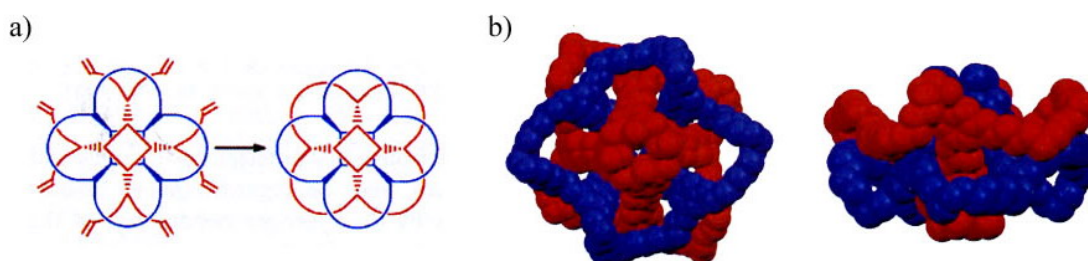


Fig. 34 : a) [8]caténane formé par métathèse. b) Structure 3D du [8]caténane obtenue par diffraction de rayons X.

Un [2]rotaxane a également été préparé en installant des groupes stoppeurs (via une réaction de Diels-Alder) sur une capsule :

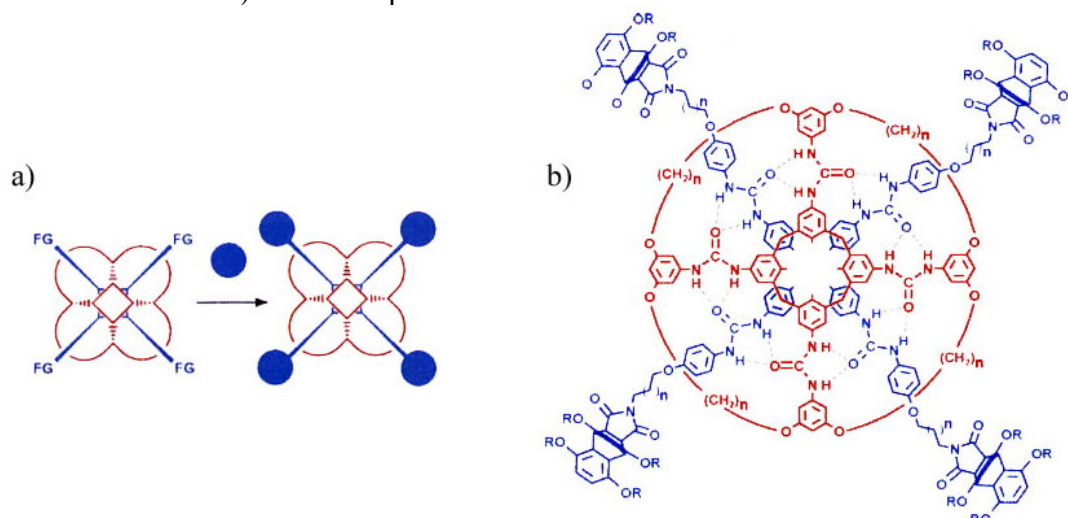


Fig. 35 : [2]rotaxane formé de deux calixarènes. b) Les liaisons hydrogènes stabilisant la capsule sont bien visibles.

4) Les molécules basées sur un pivot ferrocène

Au Japon, le groupe d'Aida a, le premier, introduit l'idée d'utiliser un groupement ferrocène comme pivot dans des machines moléculaires²⁶. Le groupement ferrocène est particulièrement indiqué pour cela, en raison de ses deux cycles parallèles et de leur libre rotation.

Leur travail a abouti à la formation de ce qui a été appelé des ciseaux moléculaires.

²⁵ Bogdan A., Rudzevich Y., Vysotsky M.O., Böhmer V.; *Chem. Comm.*, **2006**, 2941

²⁶ Muraoka T., Kinbara K., Kobayashi Y., Aida T. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 5612

Deux groupements benzéniques forment les lames, le ferrocène est le pivot et enfin un motif azobenzène fait office de poignée et de source de mouvement. En effet, ce groupement est connu pour son isomérisation *cis/trans* sous l'action d'un rayonnement UV.

Cette molécule est obtenue en quatre étapes à partir d'un groupement ferrocène convenablement substitué : un couplage de Sonogashira permet d'obtenir le motif général des ciseaux. Une hydrogénation des alcynes avec le catalyseur d'Adams, suivi d'un couplage oxydant des anilines permet d'obtenir le ciseau moléculaire.

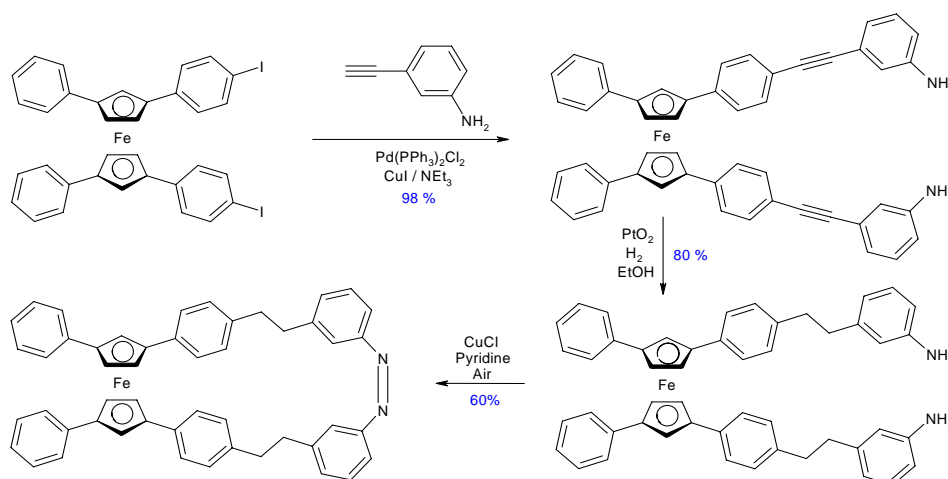


Fig. 36 : Synthèse des ciseaux moléculaires.

Par irradiation UV (350 nm), la double liaison initialement de configuration *trans* va subir une isomérisation pour passer en configuration *cis*.

La tension produite par cette isomérisation rapproche les phényles B et, par l'intermédiaire du pivot ferrocénique, éloigne les groupes phényles A.

Lors de l'irradiation par de la lumière visible (>400 nm), l'isomérisation inverse se produit et par conséquent les lames du ciseaux se ferment.

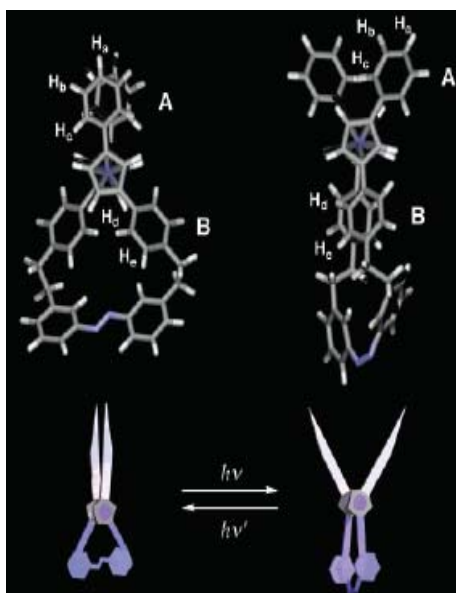


Fig. 37 : Représentation schématique de l'action des ciseaux moléculaires sous irradiation UV.

Il a été montré que plusieurs cycles d'isomérisation peuvent être enchaînés sans aucune dénaturation de la molécule.

5) Les oligonucléotides

Le domaine des nano-machines basées sur des oligonucléotides s'est développé plus tardivement que les molécules basées sur caténanes ou rotaxanes mais compte tout de même d'intéressants exemples, tel le moteur autonome et le marcheur.

a. Le moteur autonome²⁷

Il s'agit d'un assemblage d'oligonucléotides qui en présence d'un substrat S et d'une enzyme de clivage est animé d'un mouvement d'ouverture/fermeture. Le moteur est opérationnel tant que le « carburant », le substrat S, est disponible dans le milieu.

Le moteur se compose de deux branches F, reliées par un pont oligonucléotidique E. En l'absence de substrat, le pont E se replie sur lui-même (étape de folding) en raison d'interactions avec des cations divalents présents dans le milieu (type Mg^{2+}) (fig. 38). Le moteur est alors en position fermée.

Lorsque le substrat est ajouté, il se fixe sur le pont E, obligeant ce dernier à se déplier et entraînant l'écartement des branches de F.

Une fois fixé sur E, le substrat va être coupé par une enzyme en deux fragments S_1 et S_2 présentant une affinité inférieure pour E que le fragment S original. Ainsi les fragments S_1 et S_2 se dissocient de E et les branches de F se rapprochent suite au repliement de E sur lui-même.

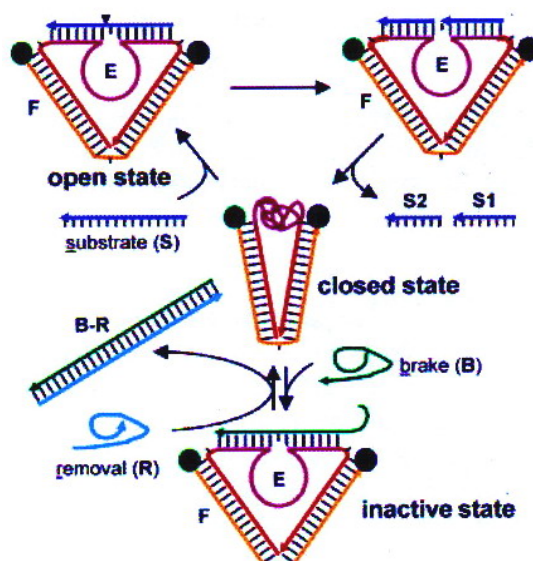


Fig. 38

Il a été calculé que le temps moyen d'un cycle ouverture/fermeture du moteur est de 1,5 minute.

Les auteurs ont même prévu un frein à ce moteur²⁸ ! Il s'agit d'un fragment oligonucléotidique B qui possède une plus grande affinité pour E que le substrat S et qui n'est pas clivable par l'enzyme, bloquant le moteur en position ouverte.

Un second brin R permet d'enlever le frein et de réactiver le moteur.

Il est ainsi possible d'enchaîner plusieurs cycles d'arrêt/redémarrage du moteur.

²⁷ Chen Y., Wang M., Mao C. ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3554

²⁸ Chen Y., Mao C. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8626

b. Le marcheur

Plusieurs exemples de nanomoteurs linéaires basés sur des oligonucléotides ont été rapportés dans la littérature^{29a-b}. Ces machines, de part leur mouvement unidirectionnel, sont surnommées des marcheurs. Il en existent plusieurs sortes, dont le fonctionnement est plus ou moins compliqué, faisant souvent intervenir des fragment oligonucléotidiques annexes pour permettre le mouvement.

En 2005, Bath rapporte la préparation d'un nouveau marcheur autonome, ne nécessitant pas l'ajout de réactifs pour permettre la mise en mouvement³⁰.

Le moteur est constitué d'un double brin portant à intervalles réguliers des brins annexes. Sur ces brins se fixe le marcheur (en rouge, Fig. 39 a).

Une fois fixé, une enzyme reconnaissant l'assemblage marcheur/brin va alors cliver le brin en deux (b). Le petit fragment va être libéré et le marcheur va alors avoir une partie non appariée (c). Cette partie non appariée va se lier avec le brins suivant (d) puis le reste du marcheur va se désappairer du brins coupé pour s'apparier avec le nouveau brin (e).

Et le cycle recommence jusqu'à ce que le marcheur n'ait plus de brins auxquels se fixer.

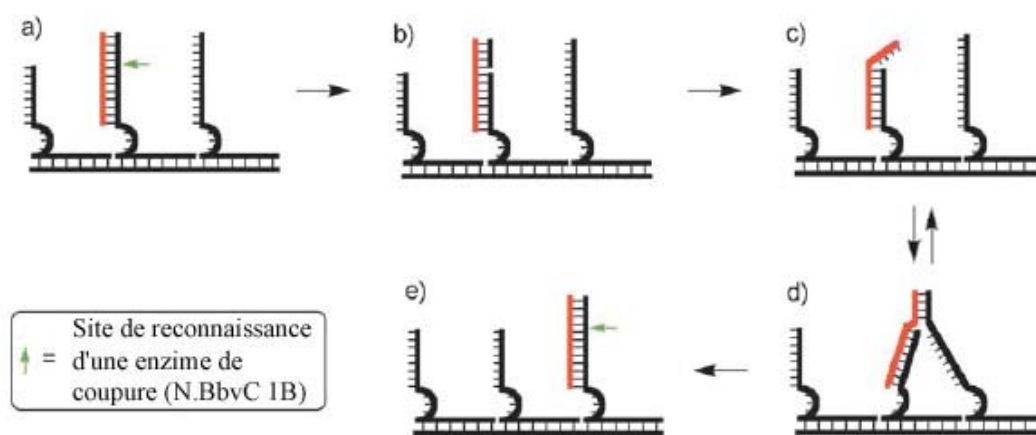


Fig. 39 : Le marcheur à ADN³¹.

La coupure du brin assure le mouvement unidirectionnel en empêchant le marcheur de revenir sur ses pas.

6) Les moteurs conformationnels.

Plusieurs exemples de moteurs nano-moléculaires basés sur des changements conformationnels ont été rapportés dans la littérature^{32a-b}.

En février 2006, Feringa rapporte la préparation et l'étude d'un nano-moteur ayant, pour la première fois, la capacité de mettre en mouvement des objets microscopiques³³ !

Ce moteur est constitué d'un motif fluorène en tant que stator et d'un motif hélicoïdal chiral en guise de rotor, les deux parties étant reliées par une double liaison isomérisable.

^{29a-b} Sherman W.B., Seeman N.C. ; *Nano. Lett.*, **2004**, 4, 1203 – Shin J.S., Pierce N.A. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10834

³⁰ Bath J., Green S.J., Turberfield A.J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4358

³¹ Kay E.R., Leigh D.A., Zerbetto F. ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 72

^{32a-b} Fletcher S.P., Dumur F., Pollard M.M., Feringa B.L. ; *Science*, **2005**, 310, 80 - Koumura N., Zijlstra R.W.J., Van Delben R.A., Harada N., Feringa B.L. ; *Nature*, **1999**, 401, 152

³³ Vicario J., Katsonis N., Ramon B.S., Bastiaansen C.W.M., Broer D.J., Feringa B.L. ; *Nature*, **2006**, 440, 163

Une fois la molécule déposée sur un film de cristaux liquides, le support acquiert une texture de type polygonal, caractéristique d'une certaine orientation des cristaux cholestériques (axes hélicoïdaux parallèles à la surface).

Lors de l'irradiation, la double liaison s'isomérise et le groupe phényle, initialement en position pseudo-axiale, préférentielle pour des raisons stériques, se retrouve en position pseudo-équatoriale défavorable (fig. 40). Pour adopter une conformation plus basse en énergie, le groupe naphthalène passe en arrière du fluorène, par isomérisation thermique. Un nouveau cycle isomérisation photochimique/thermique permet de compléter la rotation de 360°.

Le moteur est parfaitement monodirectionnel en raison de l'étape d'isomérisation thermique irréversible.

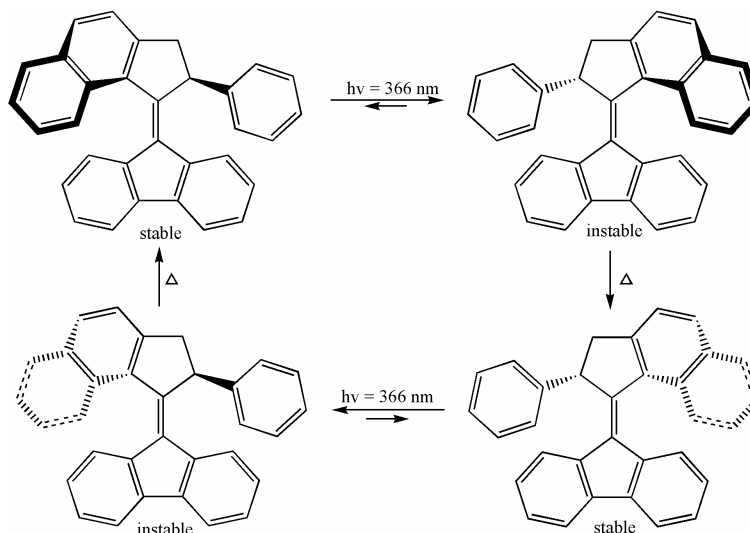


Fig. 40 : Cycle d'isomérisation photochimique du moteur.

Les cristaux liquides permettent de mettre en évidence cette rotation car ils réfléchissent la lumière d'une façon donnée suivant leur orientation. Ainsi une modification de cette orientation, due à une rotation du moteur, pourra être mise en évidence.

De plus, lorsqu'un objet microscopique en verre ($5 \times 28 \mu\text{m}$) est déposé sur la surface du film, celui-ci est animé d'un mouvement de rotation lors de l'irradiation UV (fig 41c).

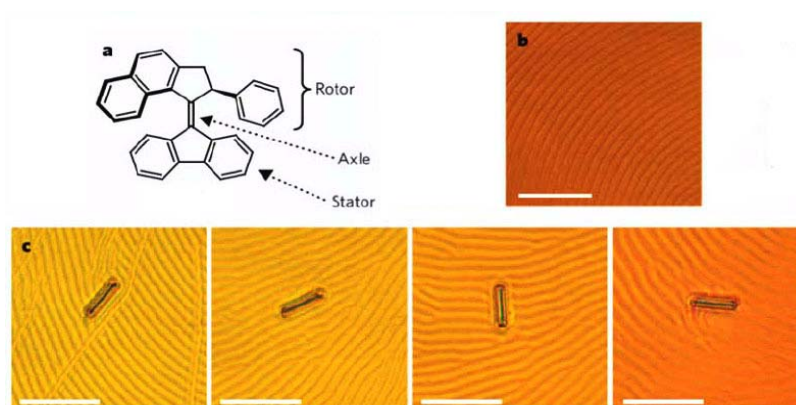


Fig. 41 : a) Structure du moteur. b) Structure polygonale des cristaux liquides dopés par la molécule (1% en masse). c) Morceau de verre en rotation sur le film de cristaux liquides lors de l'irradiation par lumière UV. Les images de gauche à droite sont prises à 15 s d'intervalle et montrent une rotation dans le sens des aiguilles d'une montre de respectivement 28, 141, 266°.

Les vitesses de rotation de l'objet en verre lors des isomérisations photochimiques et thermiques du moteur sont respectivement de 0,67 et 0,22 tour par minute.

Ainsi il a été démontré pour la première fois qu'un moteur nano-moléculaire était capable de générer un travail microscopique.

7) La nano-voiture moléculaire

En 2005, Kelly et Tour publient la première étude portant sur une nano-voiture³⁴. Cette machine est composée de quatre fullerènes C60 faisant office de roues, reliées par un châssis rigide formé de cycles benzéniques substitués par des motifs acétyléniques (Fig. 42).

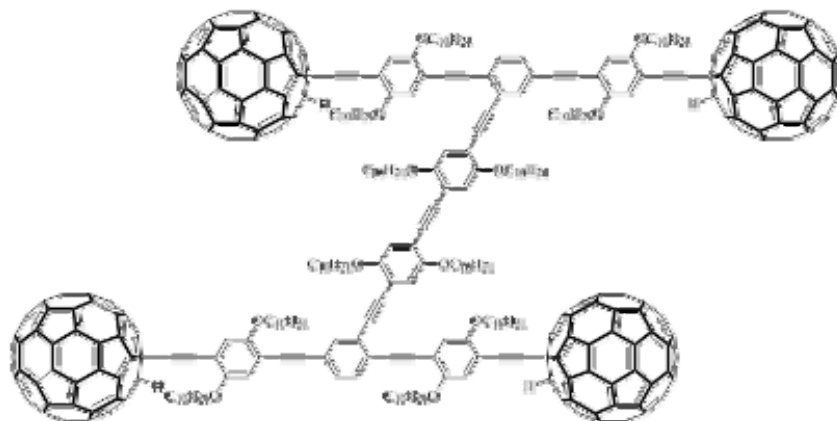


Fig. 42

Le châssis de la voiture est obtenu par des couplages de Sonogashira pallado-catalysés, les quatre roues étant ajoutées en fin de synthèse par une réaction d'éthynylation.

Ces molécules sont déposées sur un film d'or et les motifs fullerènes peuvent être observés par microscopie à effet tunnel. A température ambiante, les voitures sont immobiles sur le film d'or mais, un mouvement bidimensionnel peut être observé à partir de 200°C. Les molécules sont animées d'un mouvement de translation perpendiculaire aux axes des fullerènes, suggérant une rotation de ce groupe autour de cet axe – hypothèse validée par d'autres expériences.

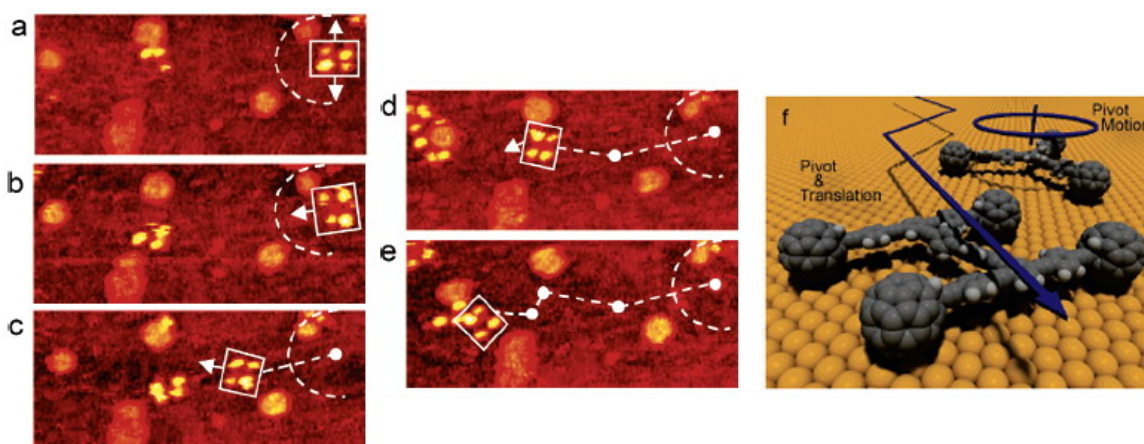


Fig. 43 : a –e) Images obtenues par microscopie à effet tunnel de la voiture déposée sur un film d'or et portée à 200°C. L'orientation peut être déterminée par la séparation des roues. f) Représentation schématique de la voiture.

³⁴ Shirai Y., Osgoog A.J., Zhao Y., Kelly K.F., Tour J.M., *Nano Letters*, **2005**, 5, 2330

Une molécule peut également être manipulée sélectivement par la pointe du microscope à effet tunnel. Cependant, là où tous les autres objets sont classiquement poussés par la pointe, les meilleurs résultats sont obtenus en tirant la voiture. De cette façon, il a été clairement montré que la voiture ne peut-être animée que d'un mouvement perpendiculaire à ses axes et en aucun cas parallèle.

Des études sont actuellement en cours pour étudier la possibilité d'induire un mouvement coordonné via un champ électrique externe.

8) Les nano-valves

Il est prouvé que de nombreux phénomènes biologiques (régulation, transmission du message nerveux...) ne sont possibles que grâce à des nano-valves biologiques se trouvant à la surface des certaines cellules.

Ces valves (on parle de canaux) sont constitués de protéines et peuvent s'ouvrir ou se fermer sous l'action d'un stimulus externe (un neurotransmetteur dans le cas de la transmission de l'influx nerveux, un médicament dans le cas de contrôle de l'humeur), entraînant ainsi une réponse donnée.

La préparation en laboratoire de nano-valves identiques à celles naturelles constitue une voie de recherche en plein essor.

Ainsi, en 2005, Feringa rapporte la préparation d'une nano-valve dérivant d'une protéine sur laquelle est fixée une molécule particulière : un spiropyranne³⁵. Cette molécule a en effet la propriété de pouvoir s'ouvrir de façon réversible sous l'action d'un rayonnement ultraviolet.

L'ouverture de cette molécule va alors entraîner l'ouverture de la protéine et donc de la valve ! Par irradiation avec de la lumière visible (> 400 nm), le spiropyranne se reforme et le canal se referme.

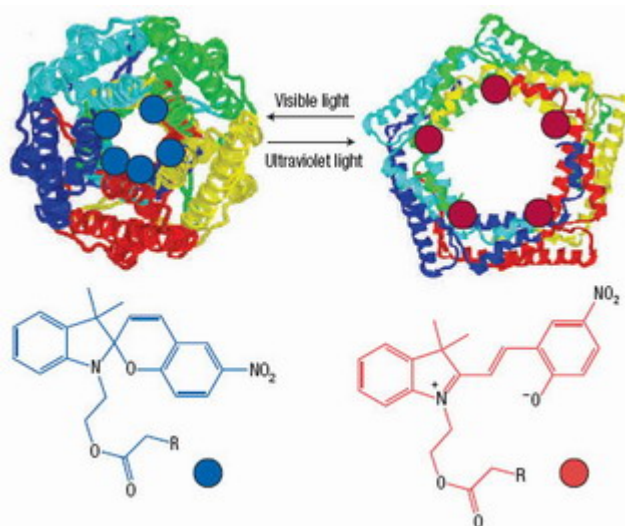


Fig. 44 : Fermeture et ouverture de la nanovalve due à l'ouverture photochimique du spiropyranne.

Ces systèmes pourraient trouver des applications dans la délivrance de principes actifs dans le corps humain ou comme valves de contrôle dans des nanoréacteurs chimiques.

³⁵ Koçer A., Walko M., Meijberg W., Feringa B.L. ; *Science*, **2005**, 309, 755

IV. Applications et perspectives

Les nano-machines organiques restent pour l'instant confinées aux laboratoires de recherche.

Cependant, d'intéressantes perspectives s'ouvrent et ces nano-objets pourraient par exemple connaître des applications dans les domaines suivants.

1) La manipulation de nano-objets ou de molécules

Les ciseaux moléculaires d'Aida sont un exemple intéressant pouvant servir de base à la synthèse de nano-pinces qui permettraient de manipuler des molécules une par une. Ainsi, en fixant des noyaux porphyriniques sur les groupes phényles constituant les lames des ciseaux, Aida et coll. ont réussi à induire une rotation dans un motif biarylique coordonné aux porphyrines³⁶ :

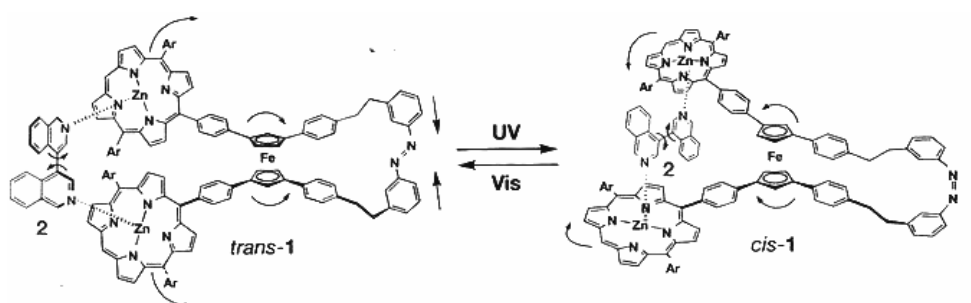


Fig. 45

Il est ainsi possible d'envisager une manipulation sélective de molécules une par une. Cependant, aucun exemple supplémentaire d'utilisation de cette structure n'a depuis été rapporté.

2) Le stockage d'informations

A l'heure actuelle où les ordinateurs ont pris une telle importance dans notre vie (on estimait à plus de 900 millions d'ordinateurs en fonctionnement dans le monde fin 2005³⁷), le stockage des données générées est un vaste problème.

L'industrie des semi-conducteurs a su faire face avec aplomb jusqu'à ce jour, en diminuant les limites de gravures des circuits imprimés. Cependant, ces limites ne peuvent être repoussées indéfiniment.

Les nano-technologies offrent une alternative attrayante à ce problème, avec la domination marquée des possibilités offertes par les nanotubes de carbone.

En revanche, peu d'exemples marquant ont été rapportés concernant l'utilisation de molécules organiques dans ce but.

En 2001, Heath et coll. rapportent la préparation d'une mémoire à 16 bits basée sur des rotaxanes placés à l'intersection de tubes en silicium et titane.

En contrôlant les voltages dans chaque branche du circuit, il est possible de placer les rotaxanes dans un état donné (0 ou 1) et ensuite de lire cet état. La première mémoire organique est née ! Ce travail a été élu « breakthrough of the year » pour l'année 2001 par le magazine Science³⁸.

³⁶ Muraoka T., Kinbara K., Aida T. ; *Nature*, **2006**, 440, 512

³⁷ <http://www.c-i-a.com/pr0506.htm>

³⁸ Service R.F., *Science*, **2001**, 294, 2442

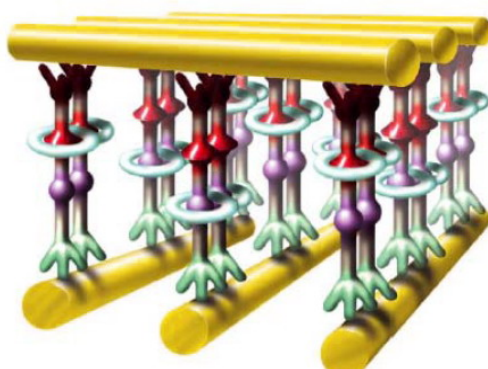


Fig. 46 : Vue d'artiste du circuit mémoire basé sur des rotaxanes.

En janvier 2007, la même équipe achève la préparation d'une mémoire de 160 kilobits³⁹ affichant un pitch (distance séparant deux connections) de $0,0011 \mu\text{m}^{-2}$, à comparer à celui des mémoire actuelles $0,0408 \mu\text{m}^{-2}$.

Ce circuit est basé sur des rotaxanes placés à l'intersection de conducteurs en silicium.

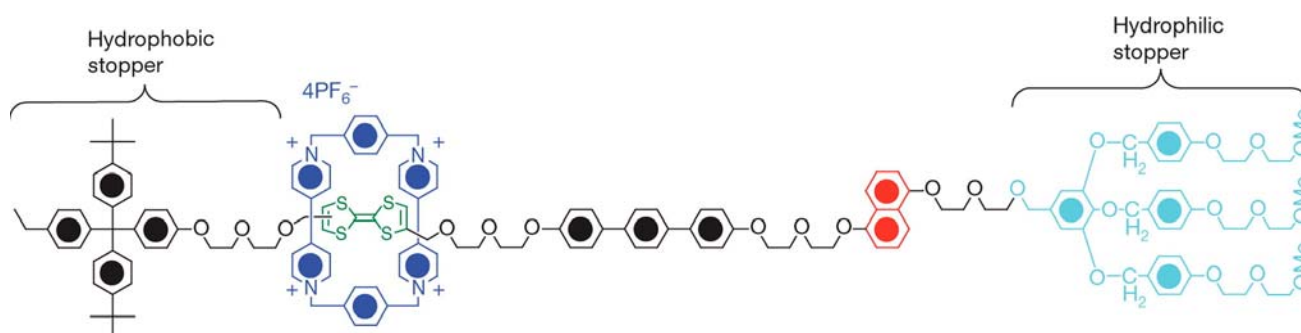


Fig. 47 : Etat initial du rotaxane utilisé, de faible conductance ou conformation 0. Le cycle bleu – électroniquement appauvri – est situé au niveau du groupe tétrathiafulvalène (TTF) (en vert) riche en électrons. La molécule est orientée entre les électrodes par le groupe stopper hydrophile en contact avec les nano-électrodes de silicium. Le mécanisme d'activation consiste à oxyder le groupe tétrathiafulvalène en TTF^{+1} ou TTF^{+2} , ce qui entraîne la translation – par répulsion électronique - du rotaxane vers le groupe dioxynaphtalène (riche en électrons). Le groupe TTF^+ est ensuite réduit en TTF pour former un conformère métastable, de haute conductance, correspond à l'état 1. Cet état métastable possède une demi-vie d'environ une heure. En appliquant une tension de +1,5 V par rapport à l'électrode de silicium, on fait passer le rotaxane à l'état 1 et il est possible de le lire en appliquant une tension de + 0,2 V. Une tension de -1,5 V ramène le rotaxane à l'état 0.

Cette mémoire souffre cependant de nombreux défauts : une partie des bits ne sont pas valides et ceux-ci ne supportent pas plus de 10 cycles de lecture/écriture.

Les avancées récentes dans le domaine de la nano-gravure de circuit et la possibilité d'identifier les bits défectueux et de ne pas les utiliser laissent tout de même entrevoir un avenir certain pour ce type de mémoire.

En début d'année, l'équipe de Gao propose de déposer des rotaxanes très proches de ceux utilisés par Heath sur une surface de graphite. La pointe d'un microscope à effet tunnel permet l'écriture, l'effacement et la réécriture sur ce film de rotaxanes⁴⁰.

Les marques créées ont un diamètre moyen de 3 nm et sont stables à l'air et température ambiante pendant plus de 12 heures.

Cependant, l'utilisation d'un microscope à effet tunnel n'est pas encore à la portée de tout le monde mais les possibilités offertes par ce film sont bien réelles.

³⁹ Green J.E., Choi J.W., Boukai A., Bunimovich Y., Johnston-Halperin E., Delonno E., Luo Y., Sheriff B.A., Xu ., Shin Y.S., Tseng H.R., Stoddart J.F., Heath J.R. ; *Nature*, **2007**, 445, 414

⁴⁰ Feng M., Gao L., Deng Z., Ji W., Guo X., Du S., Shi D., Zhang D., Zhu D., Gao H. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 2204

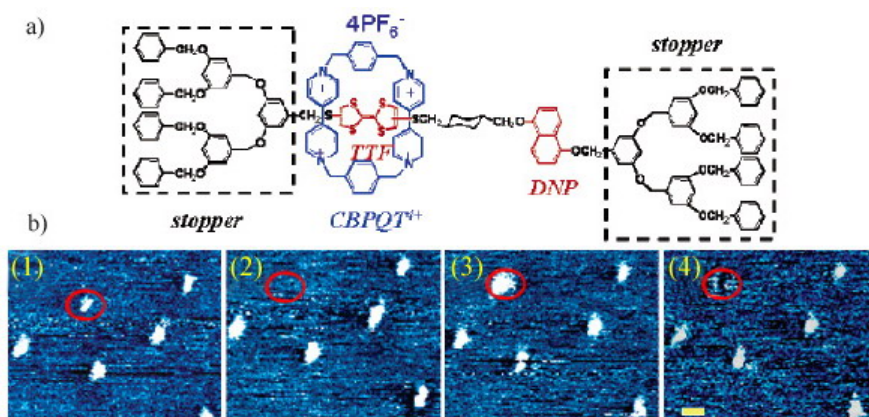


Fig. 48 a) Rotaxane utilisé. B) Film de rotaxane déposé sur graphite. Les images (1) (2) (3) et (4) montrent successivement l'effacement, l'écriture et le ré-effacement. L'écriture et l'effacement sont réalisés en appliquant respectivement une tension de +2V et -2V pendant 3 ms.

3) Le domaine thérapeutique

Les nano-machines moléculaires organiques pourraient trouver des débouchés dans le domaine thérapeutique avec notamment des possibilités de délivrer des principes actifs sur le lieu spécifique de leur action.

Ainsi Liu et coll. ont préparés un nano-réservoir pouvant libérer et recapturer de petites molécules⁴¹.

Des brins d'ADN sont fixés sur un support en or et adoptent une configuration particulière suivant le pH. Ainsi en milieu acide, le fragment terminal des brins se replie par appariement des bases azotées, offrant une surface imperméable. De petites molécules peuvent alors se retrouver piégées entre le support et ce fragment terminal.

Par passage en milieu basique, l'appariement des bases n'a plus lieu et le fragment peut se déplier, libérant les molécules initialement piégées.



Fig. 49 : Ouverture et fermeture du nano-réservoir par variation du pH.

Il a été montré qu'une recapture des molécules libérées est possible par acidification du milieu. De plus, l'utilisation d'un champ électrique (0,2V, 1 kHz) permet d'accélérer drastiquement le temps de fermeture d'un facteur 10.

Le nano-réservoir peut alors s'ouvrir en 300 s environ et se fermer en 30 s. Différentes molécules peuvent être piégées et libérées sur demande : des complexes métalliques ($[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$, $[\text{Co}(\text{CN})_6]^{3-}$), des colorants (bleu de méthylène) et des petites molécules organiques (p-benzoquinone). Il a été estimé que ce réservoir pouvait piéger des molécules d'une taille comprise en 0,5 et 3 nm.

En rajoutant des groupes fonctionnels donnés sur les fragments d'ADN, il est suggéré que des médicaments pourraient être délivrés sélectivement sur un site d'action par ouverture du réservoir.

⁴¹ Mao Y., Liu D., Wang S., Luo S., Wang W., Yang Y., Ouyang Q., Jiang L. ; *Nucleic Acids Research*, **2007**, 35, e33

Bien que le contrôle de modifications locales de pH dans le corps humain ne soit pas aisé, ce type de réservoir peut servir de base à la conception de systèmes plus perfectionnés.

Un autre exemple intéressant de libération de molécules dans des conditions contrôlées a été rapporté par l'équipe d'Aida et Kinbara⁴².

Ils ont préparé un réservoir, contenant de petites protéines, qui peut être ouvert sous l'action conjuguée d'ATP et de lumière ultraviolette.

Ce réservoir est constitué d'un assemblage de protéine (la chapéronine - GroEL) en forme de donut. Cette structure possède une cavité de 14,7 nm de hauteur pour 4,5 nm de diamètre. Les structures naturelles de même type sont connues pour initier l'étape de repliement (folding) des protéines en vue de leur donner leur structure tridimensionnelle active. Dans ces structures, l'ATP seule permet habituellement le relargage de la protéine emprisonnée.

Les auteurs ont donc modifié la structure originelle pour permettre l'introduction de groupement azobenzène dont l'isomérisation par la lumière UV va servir à ouvrir/bloquer le canal de la chapéronine.

Ainsi lorsque le motif azobenzène est en configuration trans, le canal est bloqué pour des raisons stériques. Par isomérisation sous l'action de lumière UV, l'azobenzène se replie et le canal s'ouvre (Fig. 50).

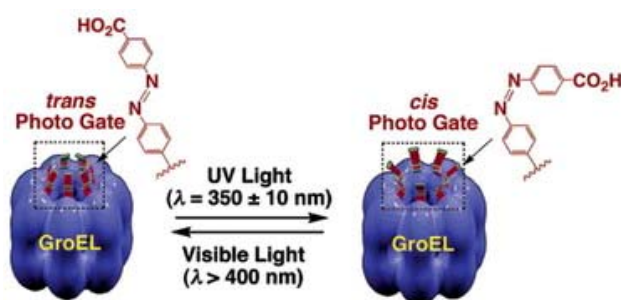


Fig. 50

Lorsqu'une protéine se retrouve bloquée dans le canal de la chapéronine, sa libération nécessite la présence conjointe de lumière (pour 'ouvrir' le motif azobenzène) et d'ATP (pour libérer la protéine, comme dans les systèmes biologiques naturels).

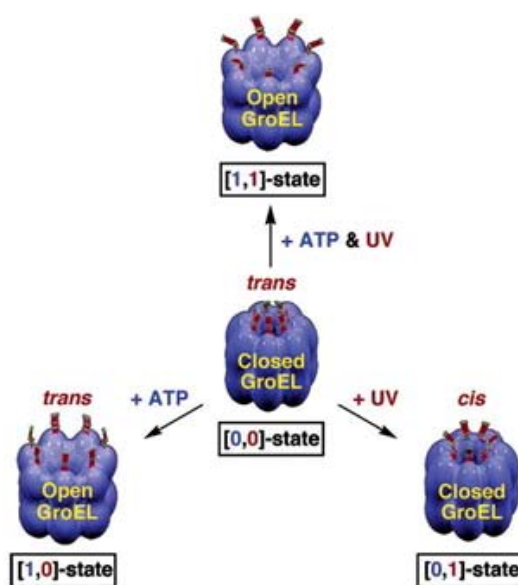


Fig. 51

⁴² Muramatsu S., Kinbara K., Tagushi H., Ishii N., Aida T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 3764

En revanche, l'application de lumière seule permet d'ouvrir le motif azobenzène mais pas le relargage de la protéine et la seule présence d'ATP ne permet pas l'ouverture du motif azobenzène.

C'est donc un système d'ouverture dans des conditions contrôlées qui a été mis au point et qui pourrait servir de système de délivrance ciblée de principes actifs médicamenteux.

4) La catalyse

En 2006, Marinetti rapporte pour la première fois la préparation d'un caténane chiral contenant un motif phosphoré (Fig. 52)⁴³.

L'approche synthétique suivie est classique et permet ainsi d'envisager son application à d'autres motifs que ceux synthétisés.

Le caténane est obtenu par élaboration du premier macrocycle, complexation par effet template du Cu^+ , élaboration du second cycle et décomplexation du cation.

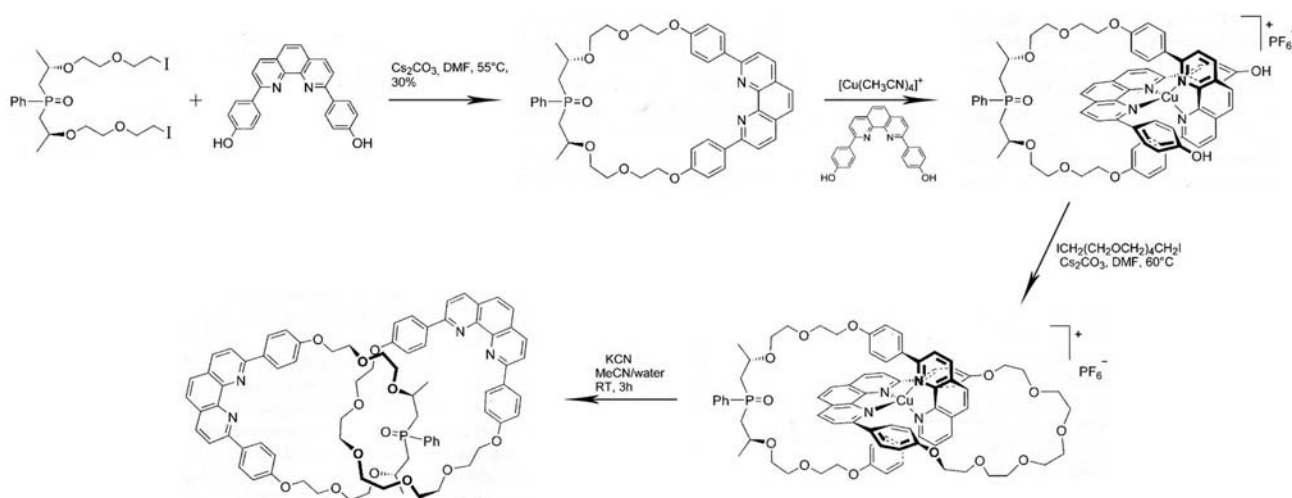


Fig. 52

Lorsque l'on regarde les différents ligands utilisés en catalyse organométallique, la prédominance des molécules phosphorées est indéniable. La DIOP de Kagan, la X-PHOS de Buchwald et le diphénylphosphino-ferrocène n'en sont que quelques exemples :

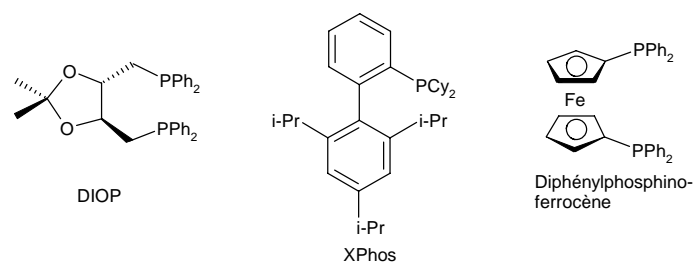


Fig. 53

⁴³ Theil A., Mauve C., Adeline M.T., Marinetti A., Sauvage J.P. ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1204

Il est donc tout à fait logique d'envisager une application du caténane phosphoré suivant (préparé selon la même séquence réactionnelle) à la catalyse organométallique énantiosélective.

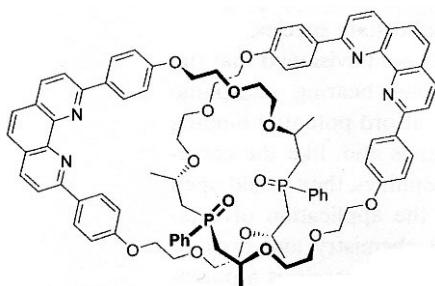


Fig. 54

V. Conclusion

Les nano-machines moléculaires organiques se sont considérablement développées depuis une trentaine d'années et les chimistes ne sont désormais plus limités que par leur imagination.

Ces dispositifs ont le vent en poupe, pour preuve le nombre croissant de publications dans ce domaine et nous sommes amenés à retrouver ces nano-objets dans notre vie quotidienne, dans un avenir plus ou moins proche.

Cependant, certaines questions restent ouvertes, notamment concernant la toxicité de ces molécules que personne ne connaît actuellement.

Quoi qu'il en soit, Mr Feynman, le défi a été relevé haut la main !

VI. Bibliographie

- 1 Feynman R.P. ; There's plenty of room at the bottom, *Eng. Sci.*, **1960**, 23, 22
- 2 Voet D., Voet J.G., Biochimie – 2e ed, DeBoeck
- 3 Rastogi V. K., Girvin M.E. ; *Nature*, **1999**, 402, 263
- 4 Noji H., Yasuda R., Yoshida M., Kinosita Jr K. ; *Nature*, **1997**, 386, 299
- 5 Sambongi Y., Iko Y., Tanabe M., Omote H., Iwamoto-Kihara A., Ueda I., Yanagida T., Wada Y., Futai M. ; *Science*, **1999**, 286, 1722
- 6 Balzani V., Credi A., Silvi, Venturi M. ; *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 1135
- 7 Sauvage J.P. ; *L'actualité chimique*, **2003**, 4-5, 119
- 8a Wasserman E. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4433
- 8b Harrison I.T., Harrison S. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 5723
- 8c Agam G., Zilkha A. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 5206 et 5214
- 9 Schill G., Catenanes, Rotaxanes and Knots – **1971**, Academic Press
- 10 Buchecker C.O., Kintzinger J.P., Sauvage J.P. ; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 5095
- 11 Yang X., Knobler C.B., Hawthorne M.F. ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 1507
- 12 Vickers M.S., Beer P.D. ; *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 211
- 13a Kidd T.J., Leigh D.A., Wilson A.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 1599
- 13b Weck D.A., Mohr B., Sauvage J.P., Grubbs R.H., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 5463
- 14 Guidry E.N., Cantrill S.J., Stoddart J.F., Grubbs R.H., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2129
- 15a Steurman D.W., Tseng H.R., Peters A.J., Flood A.H., Jeppesen J.O., Nielsen K.A., Stoddart J.F., Heath J.R. ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 6486

- 15b Balzani V., Credi A., Mattersteig G., Matthews O.A., Raymo F.M., Stoddart J.F., Venturi M., White A.J.P., Williams D.J. ; *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 1924
- 15c Flood A.H., Ramirez R.J.A., Deng W.Q., Muller R.P., Goddard W.A., Stoddart J.F. ; *Aust. J. Chem.*, **2004**, 57, 301
- 15d Flood A.H., Stoddart J.F., Steuerman D.W., Heath J.R. ; *Science*, **2004**, 306, 2055
- 16 Deng W.Q., Flood A.H., Stoddart J.F., Goddard W.A. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15994
- 17 Ikeda T., Aprahamian I., Stoddart J.F. ; *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1481
- 18 Arico F., Badjic J.D., Cantrill S.J., Flood A.H., Leung K.C.F., Liu Y., Stoddart J.F. ; *Top. Curr. Chem.*, **2005**, 249, 203
- 19 Yoon I., Narita M., Shimizu T., Asakawa M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 16740
- 20 Chiu C.W., Lai C.C., Chiu S.H. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 3500
- 21 Jimenez-Molero M.C., Dietrich-Buchecker C., Sauvage J.P., *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 1456
- 22 Liu Y., Flood A.H., Bonvallet P.A., Vignon S.A., Northrop B.H., Tseng H.R., Jeppesen J.O., Huang T.J., Brough B., Baller M., Magonov S., Solares S.D., Goddard W.A., Ho C.M., Stoddart J.F. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 9745
- 23 Badjic J.D., Balzani V., Credi A., Silvi S., Stoddart J.F., *Science*, **2004**, 303, 1845
- 24 Rebek J. Jr. ; *Chem Comm.*, **2000**, 637
- 25 Bogdan A., Rudzevich Y., Vysotsky M.O., Böhmer V.; *Chem. Comm.*, **2006**, 2941
- 26 Muraoka T., Kinbara K., Kobayashi Y., Aida T. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 5612
- 27 Chen Y., Wang M., Mao C. ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3554
- 28 Chen Y., Mao C. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8626
- 29a Sherman W.B., Seeman N.C. ; *Nano. Lett.*, **2004**, 4, 1203
- 29b Shin J.S., Pierce N.A. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10834
- 30 Bath J., Green S.J., Turberfield A.J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4358
- 31 Kay E.R., Leigh D.A., Zerbetto F. ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 72
- 32a Fletcher S.P., Dumur F., Pollard M.M., Feringa B.L. ; *Science*, **2005**, 310, 80
- 32b Koumura N., Zijlstra R.W.J., Van Delben R.A., Harada N., Feringa B.L. ; *Nature*, **1999**, 401, 152
- 33 Vicario J., Katsonis N., Ramon B.S., Bastiaansen C.W.M., Broer D.J., Feringa B.L. ; *Nature*, **2006**, 440, 163
- 34 Shirai Y., Osgoog A.J., Zhao Y., Kelly K.F., Tour J.M., *Nano Letters*, **2005**, 5, 2330
- 35 Koçer A., Walko M., Meijberg W., Feringa B.L. ; *Science*, **2005**, 309, 755
- 36 Muraoka T., Kinbara K., Aida T. ; *Nature*, **2006**, 440, 512
- 37 <http://www.c-i-a.com/pr0506.htm>
- 38 Service R.F., *Science*, **2001**, 294, 2442
- 39 Green J.E., Choi J.W., Boukai A., Bunimovich Y., Johnston-Halperin E., Delonno E., Luo Y., Sheriff B.A., Xu ., Shin Y.S., Tseng H.R., Stoddart J.F., Heath J.R. ; *Nature*, **2007**, 445, 414
- 40 Feng M., Gao L., Deng Z., Ji W., Guo X., Du S., Shi D., Zhang D., Zhu D., Gao H. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 2204
- 41 Mao Y., Liu D., Wang S., Luo S., Wang W., Yang Y., Ouyang Q., Jiang L. ; *Nucleic Acids Research*, **2007**, 35, e33
- 42 Muramatsu S., Kinbara K., Tagushi H., Ishii N., Aida T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 3764
- 43 Theil A., Mauve C., Adeline M.T., Marinetti A., Sauvage J.P. ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1204