

N° d'ordre : 3057

# THÈSE

présentée à

**L'UNIVERSITÉ BORDEAUX I**

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par **Joachim GARRIC**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR**

SPÉCIALITÉ : **Chimie Organique**

\*\*\*\*\*

**Conception, synthèse et étude de nouvelles capsules  
hélicoïdales :  
des pelures de pomme moléculaires.**

\*\*\*\*\*

Soutenue le : 7 novembre 2005

Après avis de :

M. Jean-Pierre DUTASTA	Directeur de Recherche CNRS Laboratoire de Chimie ENS Lyon	<b>Rapporteur</b>
M. Jieping ZHU	Directeur de Recherche CNRS ICSN, Gif-sur-Yvette	<b>Rapporteur</b>

Devant la commission d'examen formée de :

M. Jean Luc Pozzo	Professeur de l'Université de Bordeaux I	<b>Président</b>
M. Jean-Pierre DUTASTA	Directeur de Recherche CNRS Laboratoire de Chimie ENS Lyon	<b>Rapporteur</b>
M. Jieping ZHU	Directeur de Recherche CNRS ICSN, Gif-sur-Yvette	<b>Rapporteur</b>
M. Ivan HUC	Directeur de Recherche CNRS, Université de Bordeaux I	<b>Examineur</b>



# Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'Institut Européen de Chimie et de Biologie, dont je tiens à remercier les directeurs, le Pr. Léon Ghosez et le Dr Jean Jacques Toulmé, pour m'avoir accueilli dans leur laboratoire pendant ces trois années de travail.

Je remercie les membres du jury, le Pr Jean-Luc Pozzo pour avoir accepté de juger ce travail ainsi que le Dr Jean-Pierre Dutasta et le Dr Jieping ZHU pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail en tant que rapporteurs.

Je tiens tout particulièrement à remercier Ivan Huc, pour m'avoir tout d'abord proposé ce nouveau sujet au sein de son groupe de chimie supramoléculaire. Sujet qui d'ailleurs m'a valu plusieurs sueurs froides à chaque fois que j'effectuais des recherches bibliographiques. Je le remercie d'avoir été un excellent directeur de thèse, disponible, avec de nouvelles idées à chaque réunion, la plus grande crainte était lorsqu'il revenait de conférences car les idées pleuvaient par milliers et je sais que je n'étais pas le seul à craindre ce moment là. Ces trois années de travail à ses côtés m'ont surtout beaucoup appris sur la façon de mener des recherches, et je lui suis très reconnaissant de m'avoir laissé suffisamment d'autonomie, même s'il pense que j'ai parfois foncé droit dans le mur. Je considère que c'est quand cela fait mal que l'on retient le mieux ses erreurs et que l'on évite de les répéter.

Le travail de recherche n'étant pas quelque chose de solitaire, je tiens à remercier toutes les personnes, extérieurs au groupe de chimie supramoléculaire, qui ont participé à ce travail : le cristallographe Jean-Michel Léger qui a passé des nuits blanches pour résoudre certaines des structures RX des composés présentés dans ce manuscrit , Axelle Grélard pour m'avoir aidé avec la RMN toujours avec le sourire, Katell Bathani toujours disponible et qui a mesuré mes échantillons en Spectrométrie de Masse et m'a ainsi permis d'éviter de passer des semaines entières à chercher un produit qui n'était pas présent dans le milieu, ainsi que Michel Laguerre et Julien Lefeuvre pour avoir passé du temps à m'expliquer la modélisation et qui m'ont aidé à utiliser les différents outils qui ont permis de cibler de nombreuses capsules.

Je remercie aussi les personnes qui ont travaillé à mes côtés sur ce sujet en me fournissant de la matière première ce qui m'a permis d'avancer plus vite dans la synthèse des capsules Pour les unités quinolines : Nico, Légiso et le Dr Cricri, pour les naphtyridines : les pauvres stagiaires, Emilie, Abdel et Corinne que j'ai du dégoûter de la chimie tellement cette unité m'a énervé tout au long de ma thèse et enfin pour certaines unités pyridines le Dr Chang Lang et le Dr Totor.

S'il n'y avait que deux personnes à remercier, je dirais que se sont mes parents. Merci de m'avoir laissé carte blanche pour mes études et de m'avoir soutenu. Je peux dire aux vues des personnes que j'ai pu croiser que c'est une grande chance.

Je tiens à remercier tout particulièrement les deux petits japonais, Cricri et Totor qui vont aller faire du rodéo chez les texans et sans qui cette thèse aurait été écrite dans un langage incompréhensible. Leurs corrections m'ont parfois énervé (surtout celle de Victor que je n'ai pas toujours suivies) mais cela était nécessaire. Je retiendrai plus d'eux les bonnes années que j'ai passé en dehors du labo physiquement ou virtuellement grâce à de bonnes sessions de tchat sur internet, les sorties au ski ou à la plage malgré leur niveau pitoyable.....Surtout ne changez rien !

Je remercie aussi Cécile qui a relu avec patience ma thèse pour trouver les fautes et essayer de comprendre certaines phrases tournées à la sauce aveyronnaise. Mais bon, elle est un peu habituée avec Yukan qui lui aussi est aveyronnais et qui est tout le temps là pour faire le gros nounours (bien fainéant tout de même). Merci aussi pour tous les trucs que l'on a fait en dehors et ce que tu m'as permis de connaître. C'est quand même cool d'avoir une jumelle !

Une pensée pour Sandrine qui m'a donné envie de continuer après mon DUT pour plein de raisons et qui ne se trompait pas : Bordeaux c'est pas mal du tout. C'est de ta faute si je suis en train d'écrire ces remerciements !

Je remercie aussi la bande des joyeux lurons, Boubou (le rital parisien), Carlito (le basque espagnol) que j'ai traité de retraité le jour de ma soutenance et qui l'a mal vécu, Dam's (le breton suisse), Ju (encore un breton, enfin je dis breton pour ne pas polémiquer) et Jez (je n'aurais jamais cru remercier un con d'anglais). Merci car j'ai passé avec vous de grandes soirées pleines de poésie, des vacances inoubliables, des sessions de ski mémorables,

des ascension de cols du tour de France et de bons moments de rigolades. Rien que pour cela je referai bien une autre thèse.....Non je plaisante.

Il faut ajouter à ces remerciements les copains de l'Aveyron - Laga, Momo, Joël, Jérôme V. et S., Alexandre, Benoît, .....- que je n'ai pas trop vu ces dernières années, mais avec qui j'ai passé des moments mémorables et je sais maintenant qu'ils craignent mon retour.

Merci aussi aux bordelais qui ne sont pas au labo, Vincent et Cécile (le sportif de l'extrême dont je n'ai pas trouvé encore les piles pour le débrancher et son opposé qui arrive a le canaliser et là je dis chapeau !), Freddy et Charlotte (fournisseurs officiel de bon vin pas cher, d'ailleurs si vous avez une ou deux caisses qui traînent...), Pierre (en cure de perfectionnement dans l'art de boire de la bière chez les grand maîtres Anglais), Flo (je ne sais pas si elle est encore française lorsque l'on lit ses mails), Seb et Nath (le couple landais-basque le plus zen de la planète) Prescillia (qui sature ma boîte mail de conneries qui détendent et qui joue les taxis pour que je parte en voyage), Caro et Thierry (pour ces bons week-end près des vagues) la bande des trois rencontrés au doctoriales : Steph, Arnaud et Mc Fly, Fred avec qui j'ai passé de très bons moments de la licence jusqu'au DEA et tous les autres que j'ai oublié !

Enfin pour finir il ne faut surtout pas oublier tous ceux qui m'ont supporté au labo pendant cette thèse, le premier est bien sur Peter avec sa bonne humeur hollandaise qui m'a subit pendant ces trois années à la paillasse et dans le bureau sans jamais se plaindre. Fred avec qui j'ai bu beaucoup trop de café (heureusement que ce n'est pas alcoolisé comme boisson...) et que l'on fait se déplacer quand on est en panne a Aire sur Adour. Le labo d'en face avec Nathalie et Delphine toujours là pour rigoler, halluciner quand j'étais en colère et pour subir mes gribouillis sur leurs paillasses. Nada toujours de bonne humeur comme tous les marocains et qui aurait fini par parler comme une aveyronnaise si j'étais resté plus longtemps dans son bureau. Nico, le petit dernier du groupe qui aurait été digne d'avoir quelques années de plus pour connaître la fine équipe de l'IECB de mes débuts! Trimard ou Thomas ou le doyen mais en tout cas le catalan qui fait preuve d'une mauvaise foi exceptionnelle devant un match de rugby de son cher club Perpignan, un marseillais ne lui arrive même pas à la cheville dans ce domaine. Les autres membres du groupe Elisabeth la canadienne qui déchire en ski et qui a du subir mon anglais, Chuang Lang, Légiso, Jiang Hua et Debashi, Seb...

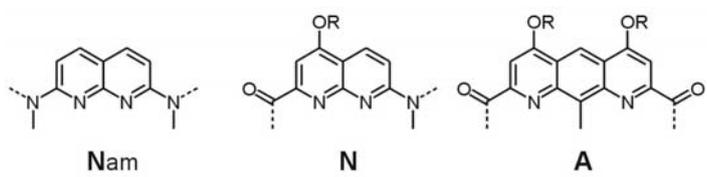
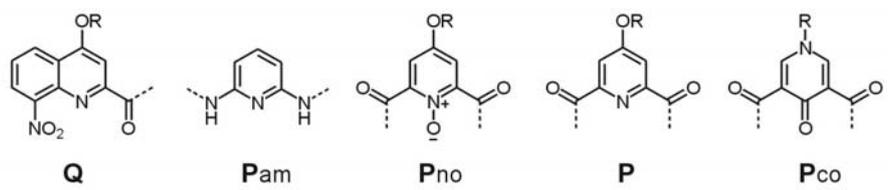
Tous les autres, A<sup>2</sup> et son armure, Céline F. et D.C, Julien, Marie, Loïc, Arnaud, Aurélie O. et B., Carole et Stéphane pour les petites courses à pieds avec un thème qui les rend plus intéressantes et surtout pour les petites anecdotes de Stéphane dans son beau camion vert, Sabine, Reiko, il va falloir faire des recherche mais je crois que ce prénom signifie bonne humeur permanente dans une autre langue, Seb et Cécile L. les RMNistes qui ont toujours le sourire, Benoît, Anne, Stéphanie, Annie, Sandra, Frantz, EJD que je finirai par battre au squash, JM Schmitter, Juan, Elise et Conor, Jean, Laurence, Lucie, Eric Tam, Fred D, Yann (le seul basque petit et calme) et j'oubliai le plus beau pour la fin Yohan, le gars qui a fait les plus belles conneries que l'on puisse faire dans un labo et dont la plus grande spécialité était d'essayer de faire passer des agitateurs plus larges que le col du ballon, mais il m'a fait bien rire tout de même. J'espère que je n'ai pas oublié trop de gens.

Et au fait, le téléubbies vous remercie aussi !

**Merci à tous**

## Liste des abréviations.

<b>1D</b>	Une dimension
<b>2D</b>	Deux dimensions
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>Boc</b>	Groupement t-butoxycarbonyle
<b>BocOBoc</b>	Dicarboxylate de terbutyle
<b>BTSA</b>	bis(triméthylsilyl)acétamide
<b>Cbz</b>	Groupement benzyloxycarbonyle
<b>Chloroénamine</b>	1-chloro-N,N,2-triméthylpropénylamine
<b>δ</b>	Déplacement chimique
<b>Δ</b>	Chauffage
<b>DC-UV</b>	Dichroïsme Circulaire Ultra violet
<b>Δδ</b>	Différence de déplacement chimique
<b>DEAD</b>	Azodicarboxylate de diéthyle
<b>ΔG</b>	Enthalpie libre
<b>DH</b>	double hélice
<b>DIAD</b>	Azodicarboxylate de diisopropyle
<b>DMA</b>	DiMéthylAcétamide
<b>DMAP</b>	p-Diméthylaminopyridine
<b>DMF</b>	N,N-Diméthylformamide
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>éq</b>	Equivalent
<b>Fmoc</b>	Groupement Fluorèneméthoxycarbonyle
<b>HCTU</b>	hexafluorophosphate de 2-(6-Chloro-1H benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
<b>HD</b>	dimère hélicoïdal
<b>iPr</b>	Isopropyl
<b>Ka</b>	Constante d'acidité
<b>L</b>	Ligand
<b>M</b>	Métal
<b>M</b>	Hélice gauche
<b>m-CPBA</b>	Acide méta-chloroperbenzoïque
<b>Ø</b>	Diamètre
<b>P</b>	Hélice droite
<b>Pd/C</b>	Palladium activé sur charbon
<b>pdb</b>	Protein Data Bank
<b>pKa</b>	Constante d'acidité
<b>PPA</b>	Acide PolyPhosphorique
<b>PPh<sub>3</sub></b>	Triphénylphosphine
<b>ppm</b>	Partie Par Million
<b>PyCloP</b>	Hexafluorophosphate de chloro-tripyrrolidino-phosphonium
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>RMN</b>	Raisonnance Magnétique Nucléaire
<b>RMN 1H</b>	Raisonnance Magnétique Nucléaire du Proton
<b>RX</b>	Rayons X
<b>SOCI<sub>2</sub></b>	Chlorure de thyonile
<b>SPG</b>	Schizophyllan
<b>TA</b>	Température Ambiante
<b>TFA</b>	Acide Trifluoro Acétique
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane



# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	5
<b>CHAPITRE 1 :</b> .....	
<b>LES DIFFERENTS TYPES DE CAPSULES ET LA RECONNAISSANCE DANS LES HELICES</b> .....	7
<b>I. LES DIFFERENTES CATEGORIES DE CAPSULES.</b> .....	9
A. LES CAPSULES UNIMOLECULAIRES.....	10
A.1. <i>Les capsules macrocycliques.</i> .....	10
A.2. <i>Les structures repliées.</i> .....	12
B. LES CAPSULES AUTO-ASSEMBLEES. ....	13
B.1. <i>Assemblages par liaisons hydrogène.</i> .....	14
B.2. <i>Auto-assemblage par coordination de métaux.</i> .....	17
C. DISCUSSION SUR LES PROPRIETES STRUCTURALES DES CAPSULES. ....	18
C.1. <i>La dimension des cavités.</i> .....	19
C.2. <i>La taille des orifices.</i> .....	19
C.3. <i>La rigidité.</i> .....	20
C.4. <i>L'aspect synthétique.</i> .....	20
D. FORCES MOTRICES ET FONCTIONS DE L'ENCAPSULATION.....	21
D.1. <i>La reconnaissance moléculaire.</i> .....	21
D.2. <i>L'occupation de l'espace.</i> .....	24
D.3. <i>L'encapsulation chirale ou la reconnaissance énantiosélective.</i> .....	24
D.4. <i>La stabilisation d'espèces réactives.</i> .....	25
D.5. <i>La catalyse de réactions.</i> .....	26
<b>II. GEOMETRIE HELICOÏDALE ET RECONNAISSANCE MOLECULAIRE</b> .....	
<b>AU SEIN DE L'HELICE</b> .....	27
A. LES HELICES NATURELLES.....	28
A.1. <i>L'hélice simple.</i> .....	28
A.1.1 Les peptides. ....	28
A.1.2 Les polysaccharides. ....	30
A.2. <i>Les hélices multiples.</i> .....	30
A.2.1 Les polypeptides. ....	31
A.2.2 Les autres composés structurés en hélices multiples. ....	32
B. LES OLIGOMERES DE SYNTHÈSE SE REPLIANT EN HELICE. ....	33
B.1. <i>Les oligophénylènes éthylènes.</i> .....	34
B.1.1 Influence du solvant dans la formation de l'hélice. ....	35
B.1.2 Rigidification de la structure par liaisons hydrogène.....	35
B.1.3 Variation de la taille de la cavité.....	37
B.2. <i>Les oligo(éthylène glycol).</i> .....	37
B.3. <i>Les hélices formées par préférences conformationnelles.</i> .....	38
B.4. <i>Les oligoamides aromatiques.</i> .....	40
B.4.1 Orientation des liaisons entre unités aromatiques.....	40
B.4.2 Variation du diamètre de l'hélice avec l'orientation des substituants.....	43
B.4.3 Influence de la taille des monomères sur le diamètre de l'hélice. ....	44

B.4.4	Influence de la liaison hydrogène sur l'orientation des unités. ....	46
C.	RECONNAISSANCE MOLECULAIRE AU SEIN D'OLIGOMERES HELICOÏDAUX. ....	46
C.1.	<i>Reconnaissance des cations.</i> .....	48
C.1.1	Complexation de cations alcalins.....	48
C.1.2	Complexation d'ammonium et d'alkyle ammonium. ....	49
C.1.3	Complexation de métaux de transition.....	50
C.2.	<i>Reconnaissances de substrats apolaires.</i> .....	52
C.2.1	Reconnaissance de terpènes par effet solvophile. ....	53
C.2.2	La reconnaissance des molécules tiges et haltères. ....	54
C.3.	<i>Reconnaissances de substrats polaires.</i> .....	56

**CHAPITRE 2 : .....**  
**CONCEPTION ET MODELISATION DE CAPSULES HELICOÏDALES. .... 67**

<b>I.</b>	<b>DIFFERENTS PARAMETRES PERMETTANT DE MODULER LE ..... DIAMETRE DES HELICES. ....</b>	<b>69</b>
A.	CHOIX DES UNITES AROMATIQUES PERMETTANT D'AUGMENTER LE DIAMETRE DE ..... L'HELICE. ....	70
B.	CHOIX DE LA NATURE ET DE LA POSITION DES SUBSTITUANTS SUR LES UNITES ..... AROMATIQUES. ....	71
C.	INFLUENCE DE LA POSITION DES LIAISONS HYDROGENE SUR LA GEOMETRIE DE..... L'OLIGOMERE. ....	72
<b>II.</b>	<b>LOGICIELS ET PARAMETRES UTILISES.....</b>	<b>75</b>
<b>III.</b>	<b>MODELISATION DE DIFFERENTS MOTIFS STRUCTURAUX.....</b>	<b>77</b>
A.	LES QUINOLINES. ....	77
B.	LES DIFFERENTS MOTIFS AROMATIQUES COMPOSES D'UN SEUL CYCLE. ....	78
<b>IV.</b>	<b>MODELISATION DE CAPSULES COMPRENANT 7 A 13 UNITES.....</b>	<b>81</b>
A.	LES CAPSULES HEPTAMERIQUES.....	83
B.	LES CAPSULES NONAMERIQUES.....	83
C.	LES CAPSULES UNDECAMERIQUES. ....	84
D.	LES CAPSULES TRIDECAMERIQUES.....	86

**CHAPITRE 3 : .....**  
**SYNTHESE DE CAPSULES HELICOÏDALES ..... 89**

<b>I.</b>	<b>PRESENTATION DES METHODES DE SYNTHESE.....</b>	<b>91</b>
A.	RAPPELS SUR LES METHODES UTILISEES POUR LA SYNTHESE DES OLIGOMERES. ....	91
B.	NOUVELLE STRATEGIE DE SYNTHESE POUR LES CAPSULES. ....	92
<b>II.</b>	<b>PREPARATION DES DIFFERENTES PARTIES DE LA CAPSULE.....</b>	<b>94</b>
A.	L'EXTREMITE DE LA CAPSULE : LE DIMERE DE QUINOLINES. ....	94
B.	LES OLIGOMERES DE PYRIDINES.....	95
C.	LES OLIGOMERES DE NAPHTYRIDINES DISSYMETRIQUES.....	97
C.1.	<i>Naphtyridines à longues chaînes alkoxy protégées par un groupement carbamate..... de benzyle. ....</i>	97
C.2.	<i>Utilisation d'unités anisoles. ....</i>	99
C.3.	<i>Naphtyridines à courtes chaînes alkoxy protégées par un groupement acétyle. ....</i>	100

C.4.	<i>Reprotection de la fonction amine des naphtyridines.</i>	103
D.	SYNTHESE D'UNITES CENTRALES SYMETRIQUES	104
D.1.	<i>Les unités 2,7-diaminonaphtyridines.</i>	104
D.2.	<i>Synthèse des unités aza-anthracènes.</i>	105
<b>III.</b>	<b>ASSEMBLAGE DES DIFFERENTS OLIGOMERES.</b>	<b>106</b>
A.	SYNTHESE DES CAPSULES A PARTIR DE L'UNITE CENTRALE	106
B.	SYNTHESE DES CAPSULES A PARTIR DES PARTIES LATERALES	110
<b>IV.</b>	<b>PARTIE EXPERIMENTALE.</b>	<b>120</b>
A.	APPAREILLAGE	120
B.	TECHNIQUES	120
C.	SOLVANTS	120
D.	PARAMETRES CRISTALLOGRAPHIQUES DES STRUCTURES DES OLIGOMERES DETERMINEES PAR DIFFRACTION DES RAYONS X	121
E.	MODES OPERATOIRES	121
<b>CHAPITRE 4 :</b>		
<b>ETUDE DU PHENOMENE D'ENCAPSULATION ET DE LA RECONNAISSANCE MOLECULAIRE.</b>		
		<b>143</b>
<b>I.</b>	<b>LES METHODES DE CARACTERISATION DU PHENOMENE D'ENCAPSULATION.</b>	<b>145</b>
<b>II.</b>	<b>LES STRUCTURES CRISTALLINES.</b>	<b>150</b>
<b>III.</b>	<b>COMPORTEMENT DES CAPSULES EN SOLUTION.</b>	<b>147</b>
A.	LA CAPSULE HEPTAMERIQUE QQPAMPPAMQQ (64)	153
B.	LA CAPSULE NONAMERIQUE QQPAMPPAMPPAMQQ (66)	159
B.1.	<i>Etude de l'encapsulation de la molécule de H<sub>2</sub>O.</i>	159
B.2.	<i>Etude de l'encapsulation de la molécule de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.</i>	164
C.	LA CAPSULE UNDECAMERIQUE QQPAMPPAMPPAMPPAMQQ (68)	164
C.1.	<i>Etude de l'encapsulation de la molécule de H<sub>2</sub>O.</i>	164
C.2.	<i>Etude de l'encapsulation de la molécule de méthanol.</i>	169
C.3.	<i>Etude de l'encapsulation de la molécule de peroxyde d'hydrogène.</i>	171
C.4.	<i>Etude de l'encapsulation de la molécule d'hydrazine.</i>	173
C.5.	<i>Etude de l'encapsulation de la molécule d'acide formique.</i>	175
<b>IV.</b>	<b>RECONNAISSANCE MOLECULAIRE D'UN SUCRE PAR DES OLIGOAMIDES AROMATIQUES.</b>	<b>177</b>
A.	OBSERVATION DE LA RECONNAISSANCE MOLECULAIRE PAR DICHROÏSME CIRCULAIRE	178
B.	OBSERVATION DE LA RECONNAISSANCE MOLECULAIRE PAR RMN	182
C.	MODELISATION MOLECULAIRE	183
<b>V.</b>	<b>MATERIEL ET METHODE.</b>	<b>184</b>
A.	DICHROÏSME CIRCULAIRE	184
B.	PARAMETRES CRISTALLOGRAPHIQUES DES STRUCTURES DES OLIGOMERES DETERMINEES PAR DIFFRACTION DES RAYONS X	185
<b>Conclusions et perspectives</b>		<b>187</b>



# Introduction

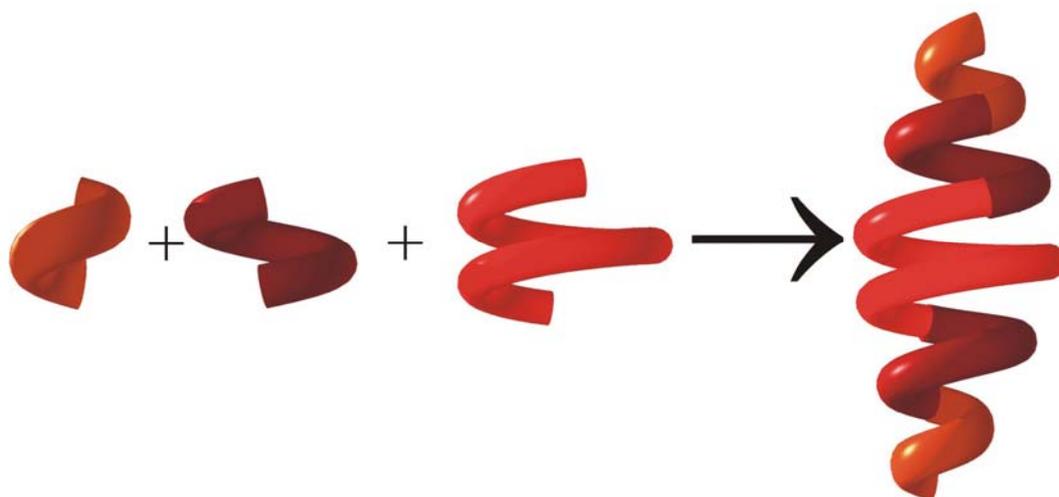
La synthèse et l'étude de capsules « hôtes » permettant d'accueillir une ou plusieurs molécules « invitées » est l'un des thèmes en pointe de la chimie supramoléculaire. De nombreux travaux sur le phénomène d'encapsulation décrivent plusieurs types d'assemblages permettant d'accueillir différentes molécules dans leur cavité.

Historiquement, les premiers modèles de capsules ont d'abord été des macro-multi-cycles possédant des parois rigides et encombrées pour isoler et ainsi ralentir l'échange de molécules au sein de la cavité avec l'extérieur. Ces premiers motifs, les cryptophanes du Prof. Collet et les cryptands décrits par le Prof. Cram, sont assemblées par des liaisons covalentes. Les résultats intéressants obtenus à partir de ces composés ont motivé la conception de nouvelles familles de capsules supramoléculaires auto-assemblées par des liaisons de coordination ou des liaisons hydrogène. La stabilité de ces dernières dépend directement de l'affinité entre deux (ou plusieurs) parties complémentaires. Ce phénomène d'auto-assemblage de la capsule permet d'observer l'encapsulation de molécules volumineuses qui ne peuvent pas rentrer par les orifices de motifs rigides macro-multi-cycliques covalents.

Le travail de thèse décrit dans ce mémoire concerne la conception, la synthèse et l'étude physico-chimique d'une nouvelle génération de capsules moléculaires utilisant la forme hélicoïdale d'un oligomère replié pour former une cavité. En utilisant les propriétés structurales de différents monomères au sein de l'oligomère, il est possible d'obtenir un objet hélicoïdal de diamètre intérieur variable. L'enchaînement de brins codant pour un diamètre croissant donne naissance à un cône. Si deux cônes sont reliés par leur base, une cavité est créée au sein de l'hélice. Cet assemblage peut donner naissance à une nouvelle génération de capsules unimoléculaires, modulaires (et donc modulables) et non rigides (*Figure 1*).

Les oligomères étudiés sont des amides aza-aromatiques issus par exemple de monomères pyridine, quinoline, ou naphtyridine possédant des groupes amines et/ou acides. Ces composés ont une très forte propension au repliement en hélice. La partie extérieure des hélices est composée de chaînes aliphatiques qui permettent de solubiliser les capsules dans des solvants organiques chlorés. Les parois de la cavité sont constituées d'atomes d'azote aromatiques endocycliques et des protons des groupes amides, qui la rendent polaire et qui devrait permettre de stabiliser des molécules invitées polaires par liaison hydrogène. Les différentes interactions faibles qui conduisent au repliement du brin en hélice devraient

autoriser des déformations de la capsule pour permettre l'entrée et la sortie de différentes molécules invitées de forme et de volume variables.



**Figure 1** : Assemblage d'hélices de diamètre différent.

Les capsules hélicoïdales que nous avons élaborées constituent des hybrides entre les capsules non hélicoïdales, et les hélices capables de reconnaissance moléculaire au sein de leur canal. La présentation de ce travail de thèse sera précédée d'une étude bibliographique des propriétés des différentes capsules rencontrées dans la littérature afin d'introduire en détail le phénomène d'encapsulation. Ce travail bibliographique sera complété par une section consacrée à la reconnaissance moléculaire dans les oligomères repliés en hélices, qui est l'autre source d'inspiration de notre travail.

Nous nous intéresserons par la suite à la conception et à la modélisation de ces capsules hélicoïdales afin de cibler différents types d'enchaînement intéressants par la forme et le volume de leur cavité. Dans une troisième partie nous décrirons la synthèse de ces capsules et de segments oligomères pouvant être utilisés dans la synthèse de nouveaux enchaînements permettant d'obtenir des cavités de volume important.

Les composés obtenus au cours de ces travaux de synthèse ont permis la mise au point de méthodes de caractérisation du phénomène d'encapsulation ainsi que de la reconnaissance de sucres en solution par une partie centrale qui pourra être utilisée dans de futurs assemblages. Ces travaux sont décrits dans le quatrième chapitre.

## **Chapitre 1 :**

# **Les différents types de capsules et la reconnaissance dans les hélices**



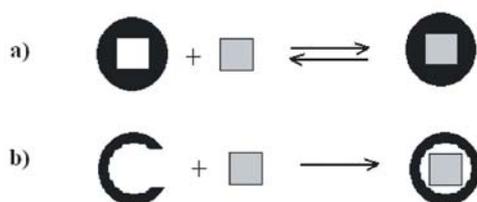
Cette étude bibliographique se divisera en deux parties : tout d'abord il est important de présenter les différents modèles de capsules décrits dans la littérature afin de mieux comprendre le phénomène d'encapsulation. Nous nous intéresserons par la suite à la reconnaissance moléculaire dans les hélices en raison de la forme générale de notre système et aux unités qui le compose.

## I. Les différentes catégories de capsules.

L'encapsulation d'une ou de plusieurs molécules invitées se définit comme leur inclusion dans **une cavité tridimensionnelle** d'une molécule hôte, et conduit à leur isolement complet du milieu extérieur (solvant). On distinguera deux cas d'encapsulation en fonction de l'aptitude des capsules à permettre ou non l'entrée et la sortie des molécules encapsulées par les orifices situés dans la paroi de la cavité:

- Si un tel équilibre a lieu, le phénomène d'encapsulation s'apparente à une reconnaissance moléculaire. Il fera intervenir une complémentarité des formes et des polarités entre la capsule et les molécules encapsulées mettant en jeu des interactions spécifiques comme la liaison hydrogène ou l'interaction CH -  $\pi$  (Figure I-1a).

- Si aucun orifice de taille suffisante ne peut se former dans les parois de la capsule, des molécules pourront quand même être piégées à l'intérieur de la capsule, pendant sa synthèse, sans qu'elles n'engagent d'interactions spécifiques avec la capsule, c'est-à-dire en l'absence de toute reconnaissance moléculaire (Figure I-1b).



**Figure I-1 :** (a) Encapsulation par reconnaissance moléculaire ; (b) Encapsulation par piégeage au cours de la synthèse.

Le nombre d'exemples de capsules rencontrées dans la littérature ne cesse de croître. Ces molécules peuvent toutes être classées en deux grandes familles : la catégorie des capsules unimoléculaires et celle des auto assemblées. D'un point de vue historique, ce sont

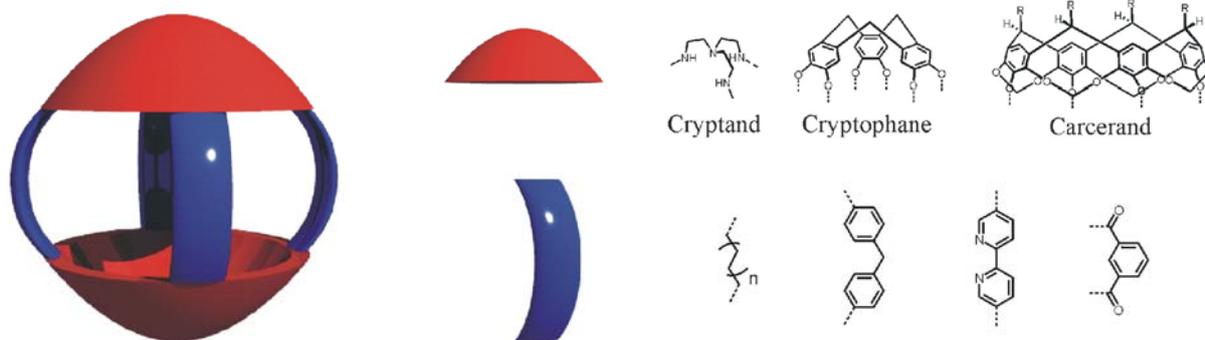
les composés unimoléculaires qui ont été les premiers décrits. C'est en cherchant à augmenter la taille des cavités, la flexibilité des assemblages et le rendement de synthèse de ces composés que les capsules auto-assemblées ont été développées. Ce chapitre n'a pas pour but de recenser tous les exemples rencontrés dans la littérature mais vise à illustrer par des exemples simples les caractéristiques essentielles des différentes catégories de capsules afin d'expliquer au mieux la spécificité de chaque type d'assemblage.

## A. Les capsules unimoléculaires.

La famille des capsules unimoléculaires peut à son tour être subdivisée en deux sous familles, avec d'un côté les macrocycles de type cryptands, cryptophanes et carcérands et d'un autre côté les structures repliées. Ces composés se différencient par leur rigidité. Dans le cas des cryptands, des cryptophanes et des carcérands, la structure générale de forme sphérique utilisant deux hémisphères constitués de cycles aromatiques juxtaposés reliés entre eux par des liaisons covalentes ne permettent pas une grande flexibilité et donc une dynamique d'ouverture et de fermeture présente dans les structures repliées.

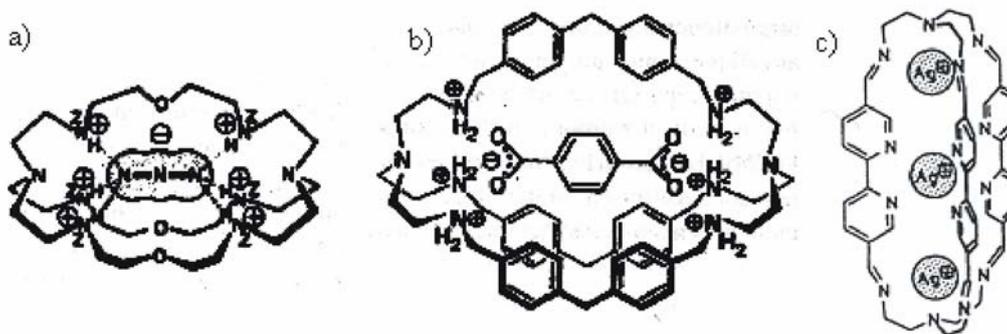
### A.1. Les capsules macrocycliques.

La structure générale des capsules macrocycliques rencontrées dans la littérature utilise un modèle de conception identique. Ces hôtes sont composés de deux hémisphères et d'espaceurs qui permettent de les relier entre eux (*Figure I-2*). Les grandes différences entre les sous parties qui composent cette famille de capsule concerne la largeur, la rigidité et l'accessibilité de la cavité au niveau de la partie équatoriale qui est régie par la nature de l'espaceur.



**Figure I-2 :** Structure générale d'une capsule macrocyclique et formules typiques des pôles et des espaceurs pour les différentes sous catégories.

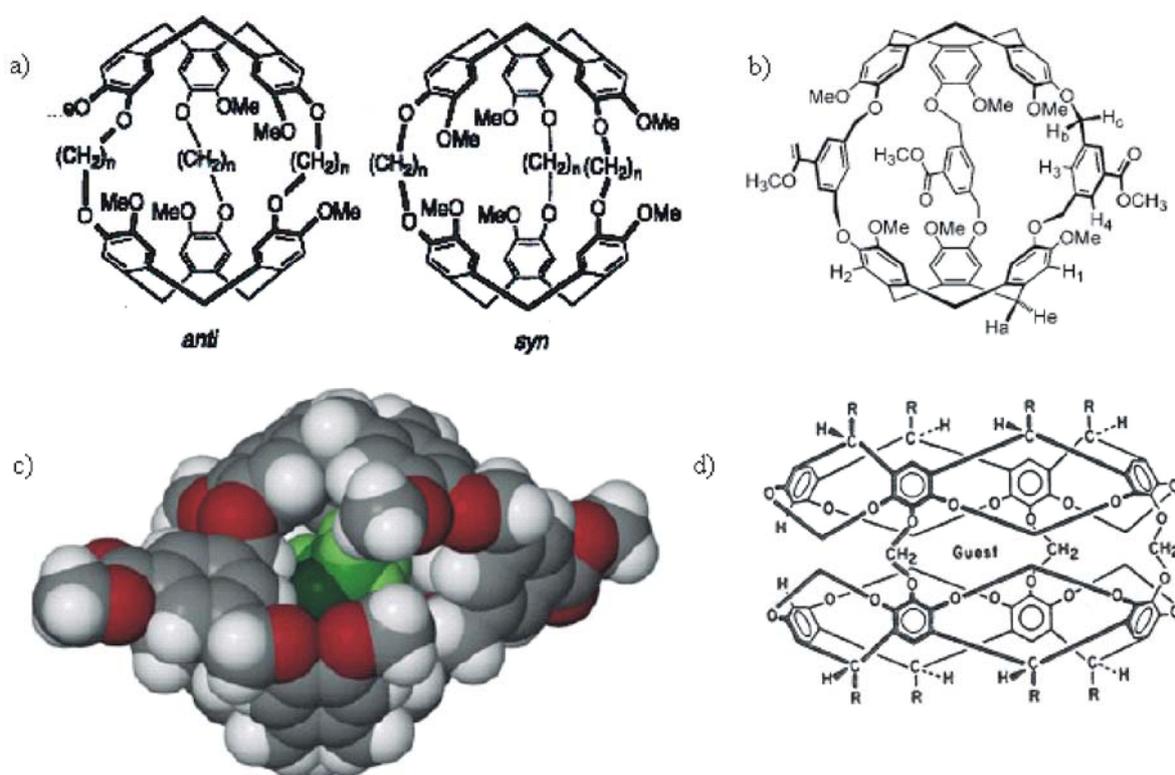
Les cryptands ont été les premières capsules synthétisées. Ce sont des macrobicycles possédant deux atomes d'azote en tête de pont. Les propriétés de la cavité peuvent être modifiées en faisant varier la nature de la chaîne organique (pouvant contenir un ou plusieurs hétéro atomes) reliant les atomes d'azote. Ce type de motif est surtout utilisé pour la formation de complexes très stables avec divers métaux de transition, des substrats anioniques<sup>1,2</sup> (Figure I-3a, b) ou cationiques<sup>3</sup> (Figure I-3c). La grande stabilité de ces complexes (ainsi que leur sélectivité) est principalement due à la rigidité du système qui ne permet pas de déformation pour accueillir de plus grands invités. Nous sommes avec ce type de composés à l'une des frontières de la définition d'une capsule. En effet, dans ces exemples nous avons un espace tridimensionnel défini par les macrocycles mais la molécule invitée n'est pas totalement isolée du milieu extérieur.



**Figure I-3 :** Exemples de cryptands permettant d'encapsuler (a, b) des espèces anioniques et (c) cationiques.

En utilisant le concept de capsules formées à partir de macrocycles reliés entre eux par un hétéroatome en tête de pont et en insérant des composés plus complexes au niveau des pôles afin d'agrandir la taille de la cavité, vient la famille des cryptophanes (Figure I-4a, b) qui sont des macrotétracycles. Ils représentent une famille de molécules sphériques ou ovales de taille de l'ordre du nanomètre, capables de loger dans leur cavité des molécules neutres (méthane, halogénométhane<sup>4</sup>, isobutane, xénon<sup>5</sup>, THF<sup>6</sup>) (Figure I-4c) mais aussi des espèces cationiques comme des sels d'ammonium quaternaires<sup>7</sup>. La surface de ces molécules est constituée de régions hydrophiles et hydrophobes bien définies. Les parties nord et sud du motif sont constituées d'unités benzyliques C<sub>3</sub> cyclotrimeratrylène de forme conique tandis que la région équatoriale est purement de nature aliphatique ou aromatique. Cette zone est séparée des pôles de l'assemblage par une ceinture hydrophile composée de six atomes d'oxygène. Il est possible de faire varier la longueur des chaînes aliphatiques ou le nombre d'unités aromatiques entre ces oxygènes et ainsi de moduler la taille de la cavité et sa forme.

Les carcérands<sup>8,9,10</sup> possèdent une structure analogue aux cryptophanes avec toujours des zones hydrophiles et hydrophobes bien localisées. Ici seule la structure des pôles varie : l'enchaînement de cycles aromatiques et de cycles à huit atomes conduit à des structures plus rigides au niveau des pôles (*Figure I-4d*). Les chaînes aliphatiques servant d'espaceur entre les deux parties hémisphériques constituant les pôles peuvent également être remplacées par des chaînes insaturées.<sup>11</sup> Les carcérands présentant une plus grande rigidité et par conséquent une cavité moins accessible que les cryptophanes, l'encapsulation de molécules invitées s'effectue généralement pendant la synthèse et l'échange n'a pas forcément lieu après la dernière étape de macrocyclisation.

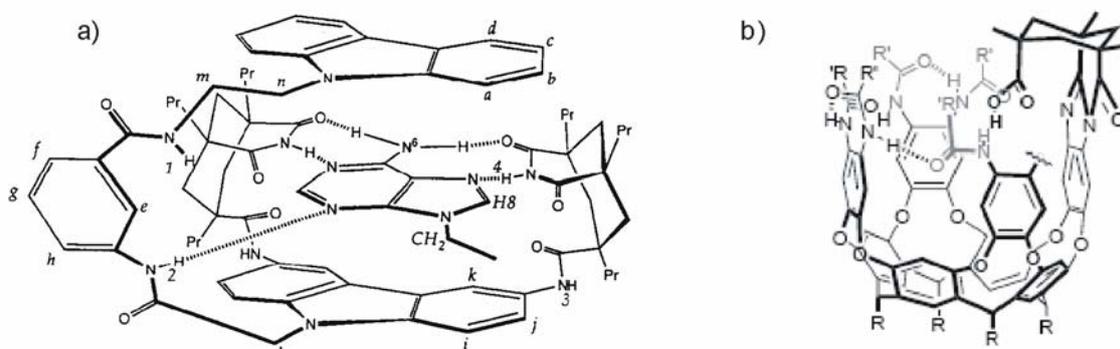


**Figure I-4 :** Structures anti et syn des cryptophanes avec un espaceur central (a) aliphatique et (b) aromatique. (c) Structure cristalline d'un cryptophane avec une molécule de THF (en vert) à l'intérieur, (d) Structure des carcérands.

## A.2. Les structures repliées.

Deux types de composés font partie de cette famille, les structures repliées préorganisées, qui définissent naturellement une cavité même en l'absence de molécules invitées, et les structures qui se replient par reconnaissance d'un substrat. Pour ces dernières, l'organisation de la cavité est induite lors du repliement du motif autour de l'invité. Il est

donc nécessaire de placer à des positions stratégiques certains groupements donneurs ou accepteurs de protons ou des systèmes  $\pi$  afin que les interactions entre l'hôte et l'invité soient optimales et favorisent le repliement de la structure, comme par exemple autour de la 9-éthyl adénine<sup>12</sup> (Figure I-5a).



**Figure I-5 :** (a) Structure en forme de scorpion se repliant autour de la 9-éthyl adénine, (b) Exemple de cavitant possédant la forme d'un bol.

Un exemple différent par ses propriétés mais toujours avec cette forme de « scorpion » est basé sur la structure d'un demi calixarène, qui sera décrite plus en détail dans le paragraphe suivant. Ici, la structure est partiellement préorganisée, la forme en bol est stabilisée par des liaisons hydrogène intramoléculaires. La queue du scorpion qui joue un rôle dans la stabilisation de l'espèce encapsulée est formée à partir du triacide de Kemp (Figure I-5b). Ce type de récepteur est capable d'encapsuler par phénomène mécanique et par reconnaissance chimique des amines aliphatiques ou aromatiques. L'encapsulation par phénomène mécanique est observée dans le cas des amines tertiaires qui n'ont aucune affinité avec les parois de la cavité, c'est le « bras articulé » formé à partir du triacide de Kemp qui joue le rôle de « couvercle » et ralentit le phénomène d'échange.<sup>13</sup>

## **B. Les capsules auto-assemblées.**

Nous avons montré que des cavités peuvent être présentes dans un squelette covalent plus ou moins complexe (capsules unimoléculaires). Plus récemment, un certain nombre de capsules s'assemblant spontanément à partir de sous-unités ont été proposées. Un système auto-assemblé peut présenter l'avantage d'une synthèse plus facile qui consiste à préparer les différents morceaux de la capsule. Il peut aussi favoriser des mécanismes d'encapsulation-désencapsulation originaux faisant intervenir l'assemblage et le désassemblage de la capsule.

Ces assemblages utilisent deux grands types de liaisons intermoléculaires d'énergies très différentes, la liaison hydrogène et la liaison de coordination à des métaux de transition.

### **B.1. Assemblages par liaisons hydrogène.**

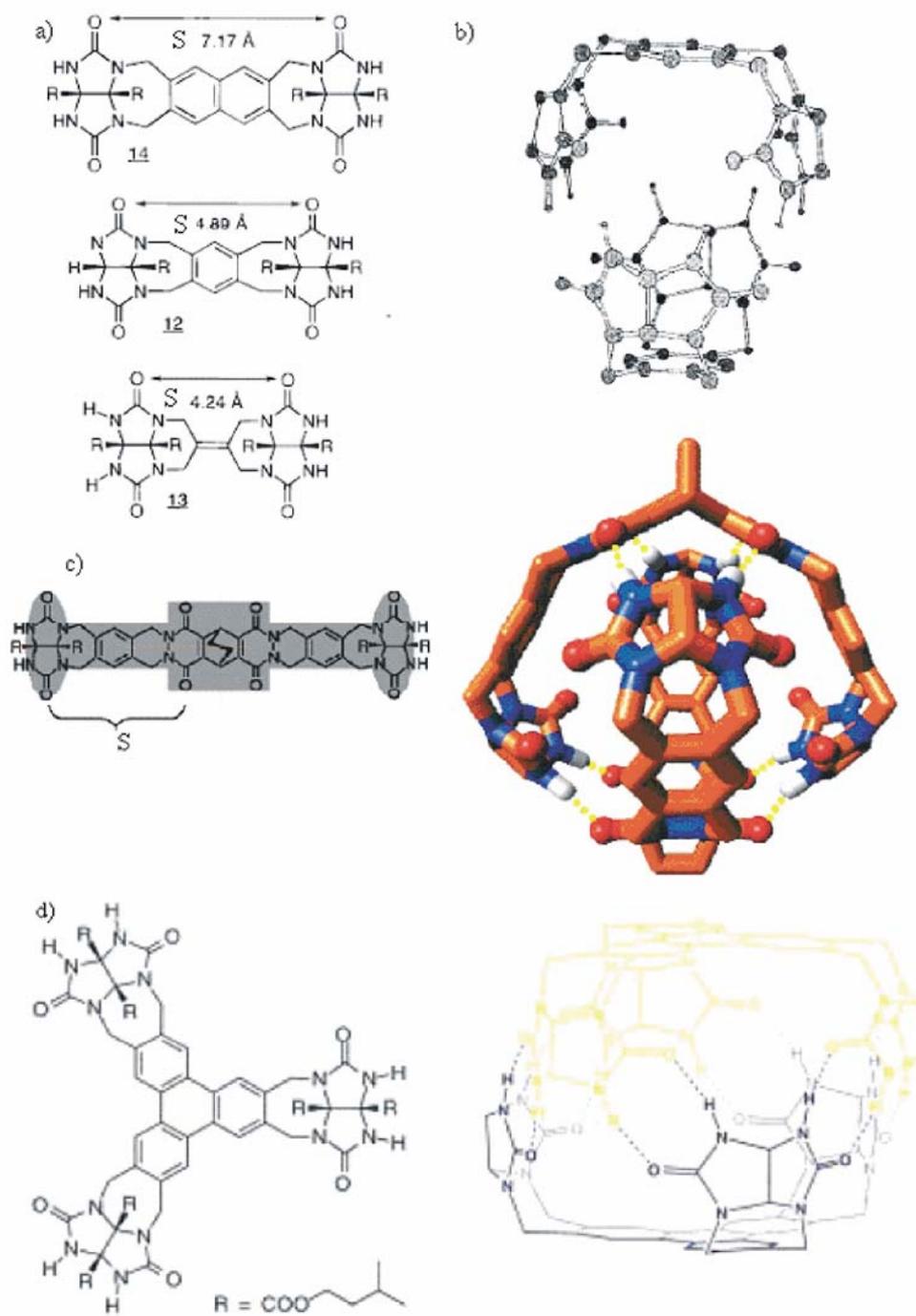
La plupart des exemples de capsules auto-assemblées par liaisons hydrogène utilisent l'association de groupes N-H et C=O comme donneurs ou accepteurs de protons. Les capsules ainsi générées possèdent des cavités pseudo-sphériques de volume variable. Ce sont le plus souvent des dimères (capsule constituée de deux sous-unités). Suivant le positionnement relatif des sous-unités (la manière de découper la pseudo-sphère) on distinguera deux types de systèmes :<sup>14,15</sup>

- *Les balles de tennis ou de softball :*

Le motif softball développé au sein du groupe du Pr. Rebek<sup>16</sup>, s'inspire de la complémentarité de deux motifs linéaires possédant des groupements donneurs et accepteurs de protons à des positions stratégiques. Dans les premiers exemples rencontrés, la formation de la capsule fait intervenir des interactions de type liaison hydrogène uniquement entre les fonctions urées des extrémités du brin, comme par exemple pour les dérivés de glycolurils (*Figure I-6a, b*).<sup>17</sup>

Des modifications structurales de ce motif ont déplacé la position des interactions favorables toujours de type liaison hydrogène. Dans l'exemple représenté sur la *Figure I-6c*, la présence de liaisons hydrogène entre les protons de l'urée situés aux extrémités de chaque sous-unités et les carbonyles situés au centre de la molécule fait que le phénomène de dimérisation<sup>18</sup> est observé. Le résultat est l'obtention d'une structure pseudo-sphérique analogue à celle d'une balle de tennis (objet sphérique obtenu par collage de deux parties identiques et complémentaires). Lorsque la nature de S varie (*Figure I-6a, c*)<sup>15</sup>, une modification de la taille de l'assemblage est observée et donc de la cavité ainsi formée.

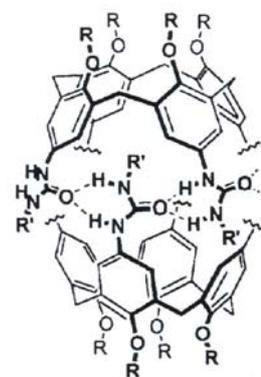
Un autre exemple faisant intervenir un triphénylène comme unité centrale permet de concevoir une plate-forme non plus linéaire mais triangulaire, ce qui donne à l'assemblage après dimérisation la forme d'un « beignet ». <sup>19,20</sup> Le nombre de groupements glycolurils impliqués dans la formation de la capsule passe alors de 4 à 6 (*Figure I-6d*).



**Figure I-6 :** Exemples de softballs (a) variation de la longueur de l'espaceur ; (b) structure cristalline du composé 12a ; (c) forme générale des brins composant les softballs et dimère modélisé ; (d) capsule formée à partir d'une base triphénylène pour donner une forme de « beignet ».

- *Les dérivés de calixarènes :*

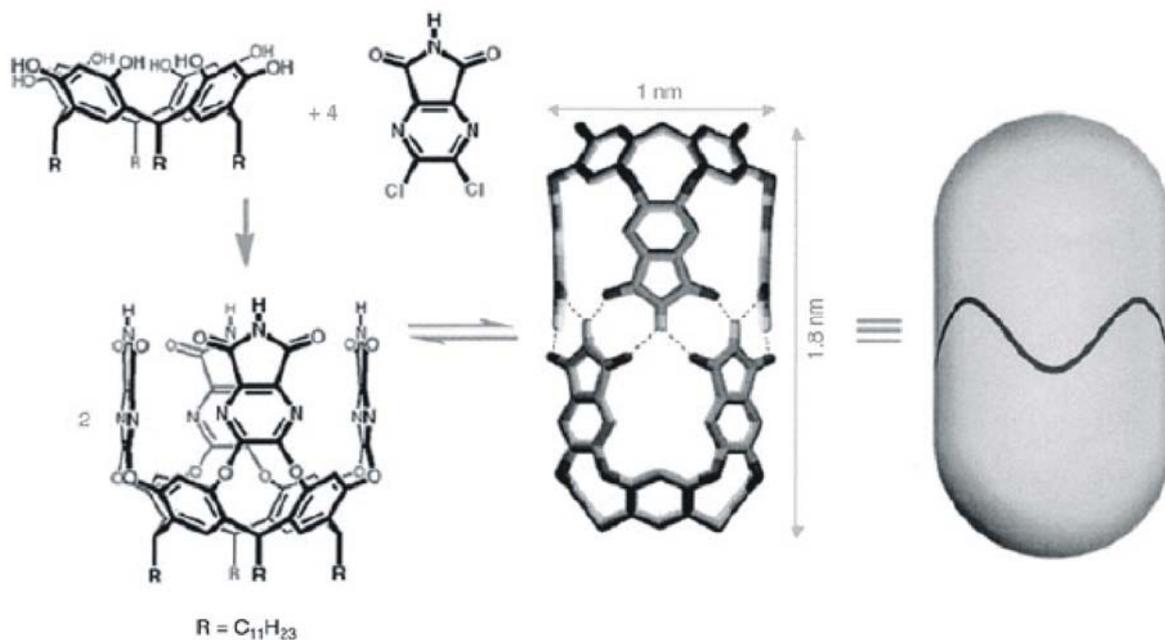
Les calixarènes<sup>21,22</sup> sont des oligomères cycliques de quatre à huit phénols condensés avec autant de formaldéhydes. Il existe pour ce type de composés plusieurs types de conformations<sup>23,24</sup> dont une forme conique qui peut être isolée : la forme de la cavité ainsi obtenue présente une analogie à la géométrie d'un verre de Martini<sup>19</sup>. Deux cônes peuvent dimériser et former une capsule pseudo-sphérique grâce aux liaisons hydrogène mises en jeu entre des fonctions urées situées en



**Figure I-7 :** Calixarène.

bordure des cônes. Cette topologie correspond à la coupe d'une sphère dans son plan équatorial (*Figure I-7*). La structure est très proche de celle des cryptophanes présentés précédemment, ici la région équatoriale est différente. Les deux hémisphères ne sont plus liés par des liaisons covalentes mais par des liaisons hydrogène. Ce changement a pour principal effet de rendre la cavité plus accessible en raison de la possibilité de rupture des liaisons hydrogène.

Plusieurs variantes de ce motif ont été proposées pour rendre la capsule plus stable mais aussi pouvant modifier les caractéristiques de la cavité. En utilisant le squelette calixarène et en remplaçant les fonctions urées par un enchaînement de cycles fonctionnalisés par des groupements imides, la partie centrale peut être allongée et les liaisons hydrogène mieux orientées. On passe dans ce cas d'une forme sphérique à une forme allongée similaire à celle des capsules utilisées pour protéger les médicaments (*Figure I-8*). Ce type de modification morphologique a été très utilisé pour augmenter la taille des capsules.<sup>25,26,27,28</sup>



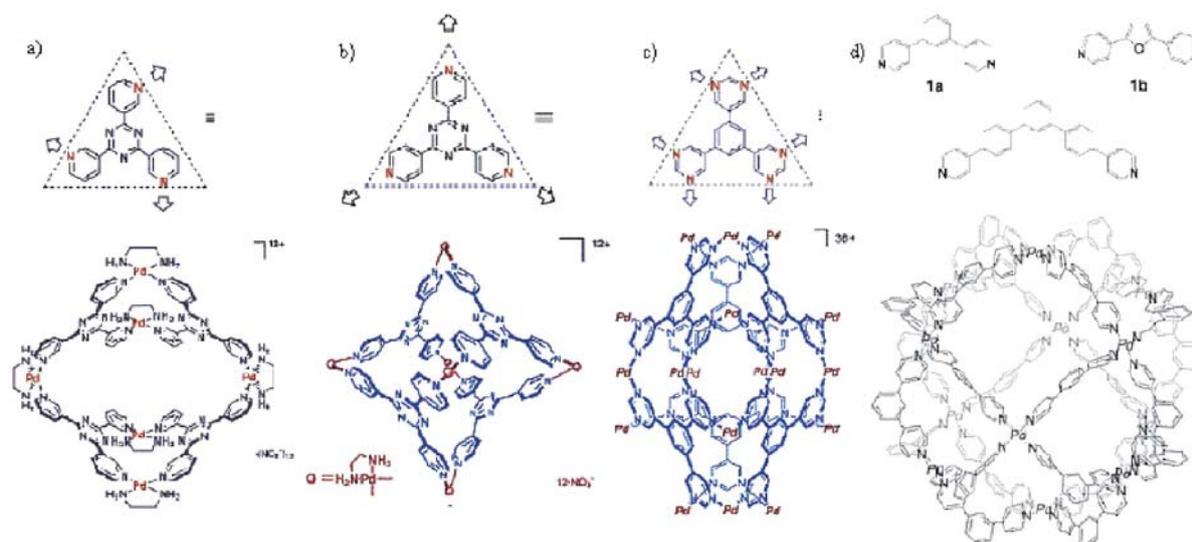
**Figure I-8 :** Variation de la taille des cavités par introduction de groupes imides pour allonger la forme en vase et obtenir une structure plus volumineuse.

## B.2. Auto-assemblage par coordination de métaux.

Nous allons nous intéresser dans cette partie à la chimie développée principalement par le groupe du Pr. Fujita qui a eu l'idée d'incorporer un métal de transition possédant un angle de coordination connu à un motif organique. L'utilisation de Pd (II) diprotégé en cis permet d'obtenir un métal pouvant se coordonner à deux motifs organiques avec un angle de 90°. En faisant varier la forme du motif organique et la position des sites de coordination, il est possible d'obtenir des capsules de taille, de forme et de volume intérieur variables. La forme des faces (partie organique) peut être triangulaire<sup>29</sup> (*Figure I-9a-c*), rectangulaire ou encore une combinaison des deux. Le nombre de sous-unités impliquées est aussi très variable.<sup>30,31</sup> Ces différentes architectures possèdent en leur centre une cavité hydrophobe qui peut être utilisée pour la solubilisation de molécules organiques dans l'eau.<sup>32</sup>

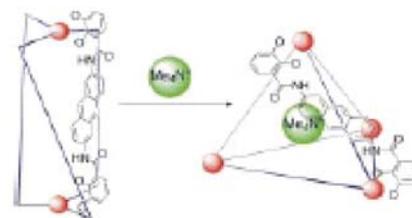
Des objets de tailles nanométriques ont ainsi été conçus, le plus bel exemple à ce jour étant une sphère synthétisée à partir de l'assemblage de vingt-quatre ligands organiques légèrement courbés (en forme de banane) et de douze atomes de palladium « nus » (*Figure I-9d*). Ceci doit être l'une des capsules non polymériques les plus grandes par la taille et par la masse molaire synthétisée en une seule étape.<sup>33</sup> Nous arrivons dans cet exemple aux limites de l'encapsulation, dans ce cas les ligands ne forment plus de panneaux et la cavité n'est plus

parfaitement définie et ici aucune molécule n'a pu être encapsulée dans ce type d'assemblage.



**Figure I-9 :** (a) Pyramide à base carrée  $M_6L_4$ , (b) Octaèdre  $M_6L_4$ , (c) Hexaèdre  $M_{18}L_6$  et (d) Sphère géante  $M_{12}L_{24}$ .

D'autres exemples décrits dans la littérature<sup>34,35,36,37, 38</sup> présentent également des propriétés étonnantes, comme le passage d'une géométrie de type hélicale à une forme tétraédrique en présence d'ammoniums quaternaires dans la cavité (Figure I-10).<sup>39</sup>



**Figure I-10 :** Effet de la molécule invitée sur la géométrie de la capsule.

### C. Discussion sur les propriétés structurales des capsules.

Les capsules diffèrent par leurs structures et les méthodes utilisées pour leur synthèse. Nous nous intéresserons ici principalement aux systèmes auto-assemblés qui se rapprochent davantage des systèmes que nous souhaitons synthétiser. La possibilité d'ouverture et de fermeture de la cavité pour ces capsules s'apparente au phénomène de dépliement et repliement d'une hélice.

## C.1. La dimension des cavités.

Les volumes et les formes des récepteurs varient selon les motifs utilisés. A l'intérieur d'une même famille de capsules, il est possible en changeant la nature de l'espaceur entre deux motifs de modifier considérablement le volume. Les possibilités étant très nombreuses seuls quelques exemples seront cités. Dans les systèmes auto-assemblés, la modification de la distance ou de l'orientation des sites d'assemblage provoque une modification rapide de la taille et de la forme des cavités.

La valeur des volumes des cavités sphériques des « softballs » décrits par le Pr. J. Rebek traduit bien cette diversité. Il est possible de doubler le volume de la sphère (de 190 Å<sup>3</sup> à 390 Å<sup>3</sup>) en modifiant la nature de l'espaceur entre deux sites stratégiques (*Figure I-6a, c*). De telles espèces sont capables d'encapsuler certains dérivés du camphre dont le volume est compris entre 161 et 188 Å<sup>3</sup>.<sup>16</sup> Le volume de la capsule dérivée du calix[4]ène (*Figure I-7*) est quant à lui de 190 à 200 Å<sup>3</sup>.<sup>40</sup> Pour l'hexaèdre M<sub>18</sub>L<sub>6</sub> (*Figure I-9c*) décrit par le Pr. M. Fujita le volume libre est d'environ 900 Å<sup>3</sup>. Des composés similaires forment des cavités de taille nanométriques (3\*2\*2 nm) pouvant contenir quatre molécules de *o*-terphényl.<sup>30</sup> Dans le cas de la sphère M<sub>12</sub>L<sub>24</sub> (*Figure I-9d*), le diamètre est de 5,2 nm et la capsule est observable par microscopie par effet tunnel à balayage.<sup>33</sup>

Ces structures sont bien loin des premiers cryptands (*Figure I-3*) ne pouvant contenir que quelques cations métalliques.

## C.2. La taille des orifices.

L'encombrement stérique des parois et l'accessibilité de la cavité (surface plus ou moins fermée) influent aussi sur les propriétés d'encapsulation des systèmes unimoléculaires. Dans le cas de l'hexaèdre M<sub>18</sub>L<sub>6</sub> (*Figure I-9c*) décrit par le Pr. M. Fujita<sup>30</sup>, les faces sont pratiquement fermées et permettent d'encapsuler et d'échanger seulement des invités de petite taille comme des molécules d'eau. Les molécules de taille plus importantes peuvent cependant être encapsulées dans de tels systèmes en cours de synthèse. Ces molécules restent ensuite piégées au sein de ces assemblages, ceux-ci restant stable à température ambiante (leur durée de demi-vie est de l'ordre du mois et peut atteindre des années).

Les systèmes auto-assemblés par liaisons hydrogène possèdent quant à eux une dynamique d'assemblage plus rapide, puisque faisant intervenir la rupture d'interactions beaucoup plus faibles que la coordination de métaux. Ces capsules se désassemblent et se réassemblent continuellement de telle sorte que la taille des orifices influe peu sur les phénomènes dynamique d'inclusion des molécules invitées au sein de l'hôte. Une surface totalement close permet malgré tout un échange des molécules encapsulées. Si une haute barrière énergétique de  $\Delta G = 18 \text{ kcal mol}^{-1}$  comme dans le cas de l'échange du toluène dans des calix[4]ènes est impliquée dans la dissociation des dimères,<sup>41,42</sup> l'équilibre entre espèces encapsulées et espèces libres en solution devient lent au temps de la RMN et devient donc observable mais se produit toujours. En faisant varier la nature des solvants, il est possible d'influer sur la géométrie adoptée par un des composants de la capsule<sup>43</sup> et donc de favoriser la dimérisation ou la dissociation de la capsule.

### **C.3. La rigidité.**

L'aptitude d'une capsule à se déformer pour permettre l'insertion d'une molécule à l'intérieur de la cavité est un autre facteur important pour l'échange des molécules invitées. Les hôtes tels que les cryptophanes (*Figure I-4a-c*), les carcérands (*Figure I-4d*) ou enfin les structures auto-assemblées par coordination de métaux (*Figure I-9*) sont des systèmes rigides, préorganisés. Les barrières énergétiques pour l'échange des molécules invitées sont liées aux rapports entre la taille de ces molécules et la taille des orifices de la capsule. Des conditions dures sont parfois nécessaires pour arriver à l'équilibre. Les cryptands (*Figure I-3*) et les structures repliées (*Figure I-5*) sont beaucoup plus flexibles et la taille des orifices variable.

La rigidité d'un motif aura donc une influence directe sur la sélectivité du système : plus le motif peut tolérer des déformations, plus l'insertion d'une espèce dans la cavité sera favorisée mais moins la capsule sera spécifique à un composé. Rigidité et accessibilité à la cavité vont de pair ; en effet une cavité perd sa spécificité pour une espèce si l'accessibilité est réduite.

### **C.4. L'aspect synthétique.**

La stratégie de synthèse utilisée pour préparer ces systèmes influe directement sur leurs propriétés. Les cryptands, les cryptophanes, les calixarènes et les carcérands sont le résultat

de plusieurs macrocyclisations. Des conditions de hautes dilutions sont généralement nécessaires pour l'obtention des macrocycles. Ces synthèses ont pour la plupart des rendements limités. Afin de pallier aux faibles rendements de la réaction de macrocyclisation ces capsules sont généralement obtenues par des voies convergentes nécessitant un nombre d'étapes réduit. Les *p*-phénylcalix[6 et 8]arènes, par exemple, sont obtenus selon une stratégie de synthèse « one pot » conduisant aux produits attendus avec des rendements respectifs de 10 et 7%.<sup>44</sup> Certains cryptophanes peuvent être obtenus en deux étapes.<sup>45</sup> Il est à noter, cependant, que lorsque le motif devient complexe, comme pour les carcérands possédant plusieurs macrocycles, la synthèse devient longue et fastidieuse.<sup>46</sup>

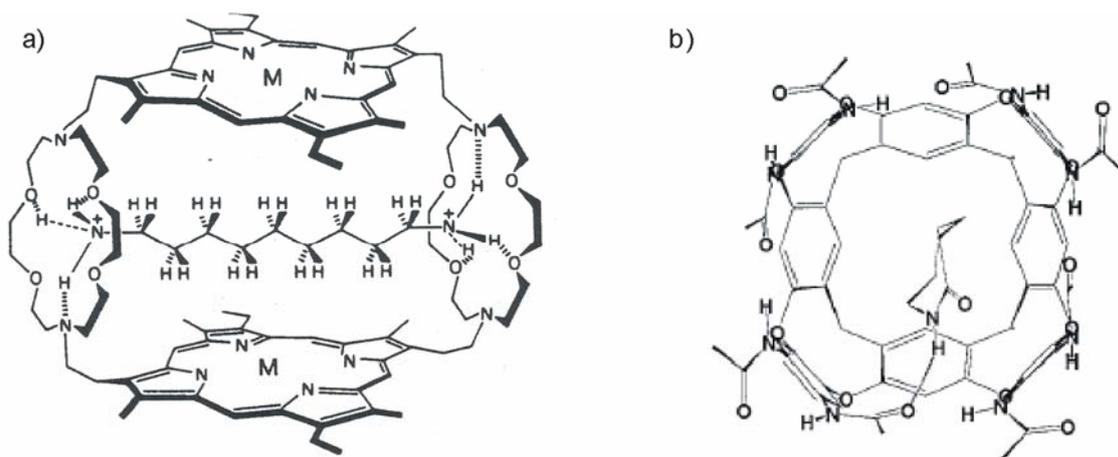
Le processus d'auto-assemblage permet de limiter le nombre d'étapes de synthèse et d'atteindre des structures dont la taille est plus importante. Les structures du Pr. Fujita font appel à cette chimie. Les panneaux constituant les faces de ces cages moléculaires sont obtenus en une ou deux étapes tandis que l'assemblage avec les métaux de transitions s'effectue en une seule étape avec un rendement pouvant atteindre 95% pour certains motifs.<sup>29</sup> Les capsules de type « softballs » ont une structure monomérique beaucoup plus complexe et nécessitent une synthèse longue de 15 étapes.<sup>16</sup>

#### ***D. Forces motrices et fonctions de l'encapsulation.***

Les forces motrices de l'encapsulation sont au nombre de deux : la reconnaissance moléculaire, c'est-à-dire les interactions favorables entre l'hôte et la ou les molécules invitées et la simple occupation de l'espace.

##### **D.1. La reconnaissance moléculaire.**

L'un des facteurs favorisant l'encapsulation est la présence d'interactions entre les sites donneurs et accepteurs de protons des deux espèces constituant le complexe. Si des fonctions connues pour la spécificité de leurs interactions avec des fonctions présentes sur la molécule invitée sont intégrées dans la structure de la capsule alors l'encapsulation est favorisée. Un exemple intéressant est le cas des métallorécepteurs qui sont des corécepteurs hétérotopiques capables de fixer simultanément des ions métalliques mais aussi des molécules organiques telles que des cations diammoniums (*Figure I-11a*).<sup>47</sup>



**Figure I-11 :** (a) Métallo-récepteur reconnaissant des cations diammoniums, (b) Orientation d'une molécule de caprolactame dans un cavitand.

Dans certains cas, la formation de liaisons hydrogène, qu'elles soient spécifiques ou non à un groupement de la molécule invitée, suffit à stabiliser le complexe. En effet, dans le cas du macrocycle du métallo-récepteur de la *Figure I-11a* ce dernier permet de stabiliser spécifiquement un cation ammonium. Au contraire, dans le cas du cavitand de la *Figure I-11b* la stabilisation de la molécule invitée est effectuée par liaison hydrogène non spécifique entre un des huit donneurs potentiel de liaison hydrogène situé en périphérie du cavitand et le NH accepteur de liaison hydrogène de la molécule invitée.

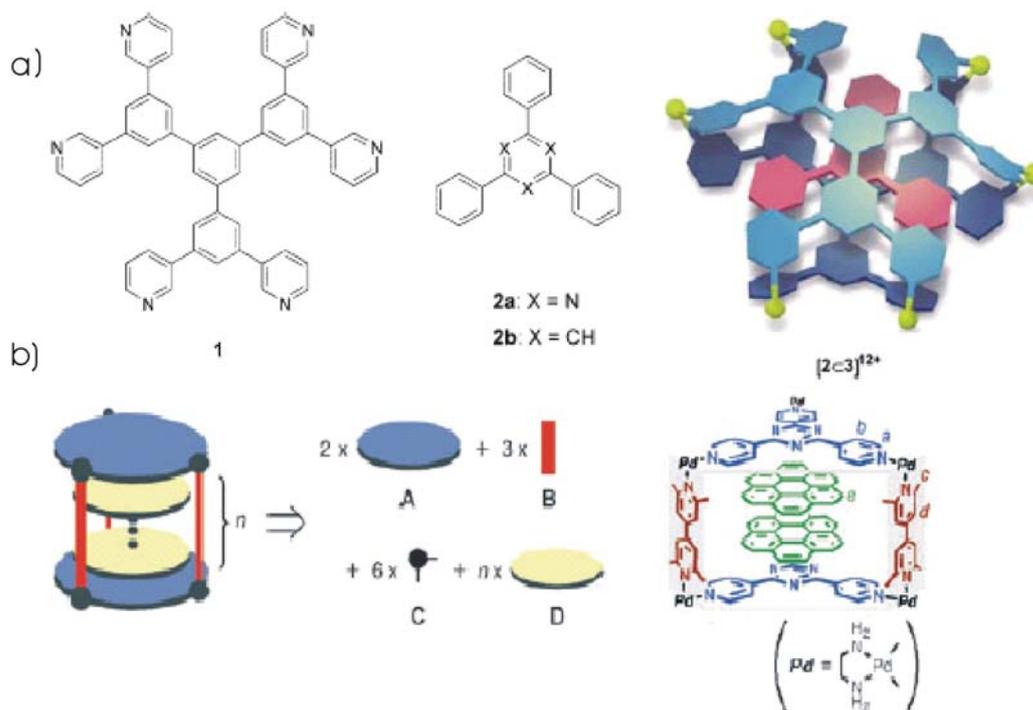
Un autre type d'interaction fréquemment rencontrée dans la stabilisation d'une espèce encapsulée est l'interaction des protons CH de la molécule invitée avec le ou les systèmes  $\pi$  du récepteur. Dans des motifs comme les softballs, les liaisons  $\pi$  sont nombreuses et présentes sur la majorité de la surface de la cavité. Il a été montré que ces interactions CH- $\pi$  jouent un rôle très important lors de l'encapsulation d'espèces possédant des chaînes saturées.<sup>16</sup>

La conséquence de ces interactions est l'orientation de la molécule à l'intérieur de la capsule. La présence de certaines fonctions permettant la formation de liaisons hydrogène mais aussi la combinaison de zones hydrophobe et hydrophile dans la structure de l'hôte peut favoriser la stabilisation de l'invité dans certaines positions à l'intérieur de la cavité. C'est le cas des dérivés d'adamantane ou de caprolactame. Lorsqu'elle est encapsulée dans un cavitand, ces molécules s'orientent de telle sorte que leur squelette carboné se situe dans le « fond du bol » (partie hydrophobe) et que le groupe fonctionnel soit sur les « rebords du bol » en raison des liaisons hydrogène ainsi formées (*Figure I-11b*).<sup>48</sup> Ce type d'orientation peut aussi être favorisé par des facteurs stériques. Cette orientation spécifique conduit à des

changements de la symétrie du complexe, et notamment à une diminution de la symétrie de la capsule lorsqu'elle contient une molécule faiblement symétrique et possédant une orientation définie.

Le troisième type d'interaction pouvant stabiliser la molécule invitée dans la capsule est l'empilement aromatique ou les interactions entre les systèmes  $\pi$  de l'invité et de la capsule.<sup>49</sup> Ce type d'interaction est responsable par exemple de la stabilisation des doubles hélices dont nous parlerons par la suite.<sup>50</sup>

L'empilement aromatique est la force motrice d'encapsulation dans certaines des capsules développées par le Pr. Fujita. Les capsules ont une forme analogue à un cylindre dont on fait varier la hauteur en utilisant des espaceurs aromatiques linéaires. La partie sphérique est composée uniquement d'unités aromatiques ce qui lui confère une forme plane et régulière. De telles architectures peuvent encapsuler des composés de la famille des triphénylbenzènes en l'absence d'espaceur (*Figure I-12a*).<sup>51</sup> Lorsque des espaceurs sont introduits, l'insertion dans la cavité de plusieurs motifs aromatiques plans de type pyrène est observée. Dans ces différents exemples c'est l'empilement aromatique qui stabilise l'invitée dans la cage (*Figure I-12b*).<sup>52</sup>



**Figure I-12 :** (a) Capsule sandwich ; (b) Concept de capsule cylindrique et encapsulation de molécule pyrène.

## D.2. L'occupation de l'espace.

Lorsqu'aucune interaction spécifique entre l'hôte et l'invité n'est mise en jeu, l'occupation de l'espace libre devient un facteur important dans le processus d'encapsulation. Des travaux effectués sur des softballs de volumes différents, des calixarènes et des cryptophanes, montrent qu'il y a une corrélation directe entre le volume de l'invité et celui du récepteur. Lorsque le rapport du volume de l'invité sur le volume de la cavité est d'environ 55% et que la forme de l'occupant est en accord avec la forme de la poche, alors le phénomène d'encapsulation est optimal.<sup>53</sup> Cette valeur correspond à l'espace occupé par les molécules de solvants organiques en phase liquide. Cette occupation de l'espace est liée à un facteur entropique.

Les processus d'association hôte-invité peuvent être favorables du point de vue entropique si la capsule contient plus d'une molécule de solvant. Lorsque ces dernières sont remplacées par un invité unique plus volumineux, le nombre d'entités liées à la capsule diminue et favorise l'encapsulation. Ce phénomène devient d'autant plus marqué que la température est élevée.<sup>54</sup>

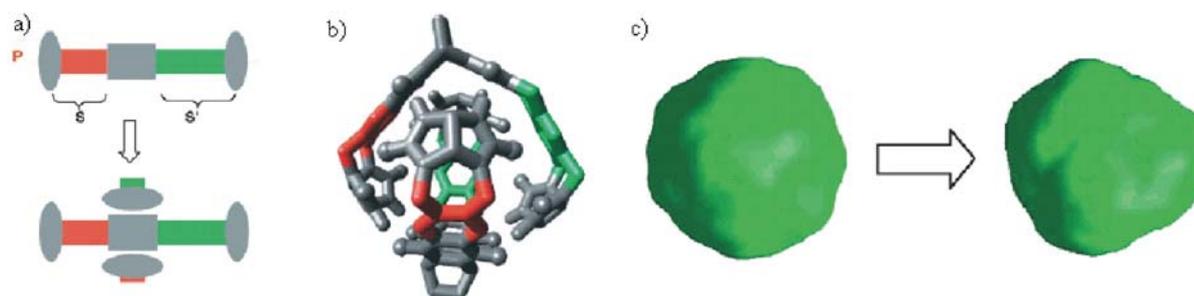
La molécule invitée peut aussi avoir une influence directe sur la géométrie d'une capsule. Ainsi, le Prof. Raymond et coll. décrivent, pour une capsule auto-assemblée par coordination de métaux, le passage de la forme de type hélicate à la forme tétraédrique par simple ajout de tetraméthyle ammonium comme molécule invitée dans la cavité (*Figure I-10*).<sup>39</sup>

## D.3. L'encapsulation chirale ou la reconnaissance énantiosélective.

La chiralité des capsules permet une encapsulation énantiosélective des molécules invitées. Elle peut être induite par des centres asymétriques, mais aussi par le processus d'auto-assemblage. En effet, même si les différentes sous-unités ne sont pas chirales, elles peuvent donner lieu à un arrangement chiral dans l'auto-assemblage.

Des cavités chirales ont ainsi été synthétisées à partir du modèle des cryptophanes,<sup>55</sup> des hémicarcarands<sup>56</sup> et de celui des « softballs ». Dans ce dernier cas, des espaceurs de différentes formes ont été utilisés de part et d'autre du motif central (*Figure I-13a*) tout en gardant les fonctions nécessaires à la formation de la cage (*Figure I-13b*). Le résultat est

l'obtention d'une cavité asymétrique (*Figure I-13c*) permettant d'encapsuler et donc de séparer avec un excès diastéréomérique de 60% pour certains dérivés du camphre.<sup>16</sup>



**Figure I-13 :** (a) Schéma général illustrant l'utilisation de deux espaceurs différents ; (b) Déformation de la capsule résultant de l'utilisation de monomères non symétriques ; (c) Comparaison entre la cavité d'une « softball » composé d'unités symétriques et la cavité de la molécule non symétrique.

Nous n'en sommes à l'heure actuelle qu'aux prémices de la reconnaissance énantiosélective. En effet, l'excès en diastéréoisomères, séparés par ces capsules n'est pas compatible avec les standards de la chimie organique, où un excès diastéréomérique inférieur à 95% est souvent insuffisant. Avec le motif des softballs, les résultats ne sont que de 60% mais pourront être améliorés en modifiant la taille et les sites engendrant des interactions favorables entre la capsule et l'invité.<sup>57</sup>

#### D.4. La stabilisation d'espèces réactives.

Une application importante de l'encapsulation est la stabilisation d'espèces instables en solution ou qui présentent une grande réactivité. Lorsque ces molécules sont encapsulées, elles sont alors isolées du milieu réactionnel et des espèces qui peuvent interagir avec elles (solvant, oxygène...).

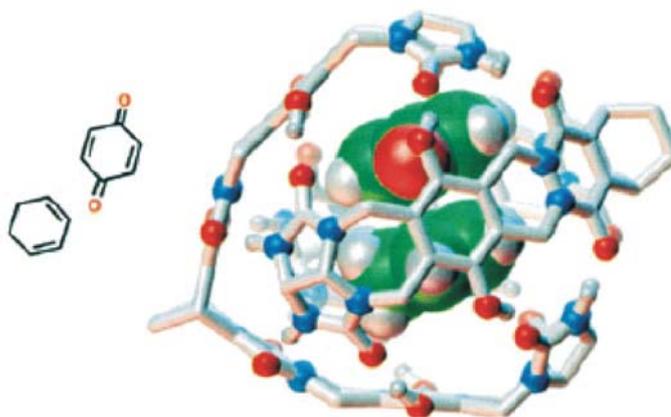
Ces stabilisations ont un intérêt en chimie organique fondamentale, elles permettent de mieux comprendre le mécanisme de certaines réactions mais aussi de synthétiser de nouvelles espèces. Certaines capsules ont montré de telles propriétés. Les hémicarcarands ont permis entre autre de stabiliser des composés réactifs tels que le cyclobutadiène<sup>58</sup> ou le diperoxyde de benzoyle.<sup>59</sup> Un système faisant intervenir la liaison de coordination des métaux combinée à la liaison hydrogène a également permis de stabiliser une espèce cationique  $[\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})\text{PEt}_3]^+$  qui se décompose en présence d'eau.<sup>60</sup>

Une application en médecine de telle protection du substrat pourra être envisagée. Ces structures peuvent être utilisées afin d'encapsuler un principe actif et de le transporter jusqu'à l'organe cible afin qu'il puisse agir sans subir de dégradation prématurée.

## D.5. La catalyse de réactions.

Un dernier aspect intéressant de ces capsules est la catalyse. Certaines réactions sont favorisées lorsque deux réactifs sont à proximité dans la cavité. Parfois la réaction n'est observée que dans ces capsules.

Plusieurs exemples d'utilisation de ces capsules sont décrits dans la littérature comme l'accélération de la réaction de Diels Alder à l'intérieur d'une « softball ». <sup>61,62</sup> La réaction en solution entre la paraquinone et l'hexadiène est lente à température ambiante. Le temps de demi-vie des réactifs est d'environ une année. Pour des concentrations de l'ordre du millimolaire, aucun produit de réaction n'est détecté après une semaine. Lorsque les deux réactifs sont encapsulés (*Figure I-14*) et que les conditions sont inchangées, la réaction est accélérée 200 fois.



**Figure I-14 :** Simulation d'encapsulation de deux réactifs, la para benzoquinone et le le cyclobutadiène, pour une réaction de cyclo addition.

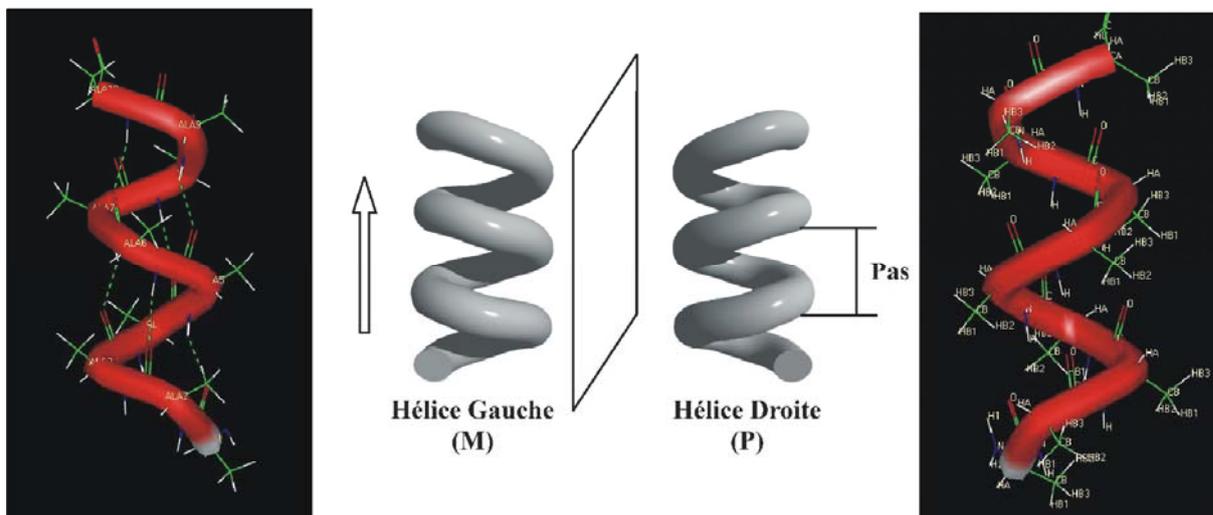
Les assemblages par liaison de coordination des métaux ont aussi permis d'isoler dans une forme stable et pure un trimère cyclique issu de la condensation de trialkoxysilanes dans une cavité  $M_6L_4$  (*Figure I-9a*).<sup>29</sup> Des accélérations de réarrangements de type Aza-Cope ont été observées dans un tétraèdre formé par des assemblages similaires développés par le

groupe du Pr. Raymond, dans certains cas la constante de vitesse de la réaction est multipliée par 854.<sup>63</sup>

Les possibilités que nous offrent ces capsules sont grandes, et toutes leurs capacités n'ont sans doute pas été explorées. C'est en considérant ces différentes propriétés qu'il est venu l'idée de travailler sur la synthèse d'une nouvelle catégorie de capsule utilisant le modèle hélicoïdal. Il est donc nécessaire de présenter maintenant les propriétés des hélices en considérant les différents motifs rencontrés dans la littérature qui permettent d'observer la reconnaissance moléculaire dans leur canal. Cette étude permettra donc de mieux comprendre les futures propriétés de nos molécules en faisant le parallèle entre les observations faites sur les capsules et la capacité de certaines hélices d'accueillir une molécule invitée dans son canal.

## **II. Géométrie hélicoïdale et reconnaissance moléculaire au sein de l'hélice**

Une hélice se définit comme une courbe gauche dont la tangente en chaque point fait un angle constant avec une direction. L'objet se caractérise par trois paramètres : le diamètre, son sens d'hélicité et son pas. Le diamètre est fonction de la courbure du brin, plus le motif est courbé plus le diamètre faible. Le sens d'hélicité est défini comme le sens de torsion de l'objet. En suivant la structure en hélice et lorsque l'on s'enfonce dans le plan si l'on tourne dans le sens des aiguilles d'une montre, on dira que l'hélice est droite (P), et inversement on l'appellera gauche (M). Le pas se définit comme la distance entre deux points séparés d'un tour d'hélice exactement suivant l'axe de l'hélice (*Figure I-15*).



**Figure I-15 :** Exemples d'hélices gauche et droite.

L'hélice présente un canal central de forme cylindrique défini par le diamètre intérieur et la hauteur de l'hélice. Les propriétés de ce canal dépendent directement de la nature des constituants de l'hélice et tout particulièrement des substituants orientés vers l'intérieur de l'hélice et du diamètre du canal. Lorsque ce dernier est suffisamment large il pourra accueillir des composés qui pourront interagir avec les parois de l'hélice. Nous sommes dans ce cas dans le domaine de la reconnaissance moléculaire car les interactions doivent être suffisante pour stabiliser l'invité dans le canal qui ne définit pas *une cavité tridimensionnelle* conduisant à l'isolement complet du milieu extérieur de l'invité.

La forme hélicoïdale ainsi définie est l'une des géométries adoptée par de nombreuses biomolécules. Parmi les différents exemples rencontrés dans la nature on trouve deux grands types de géométrie, la simple hélice et les hélices multiples.

## **A. Les hélices naturelles.**

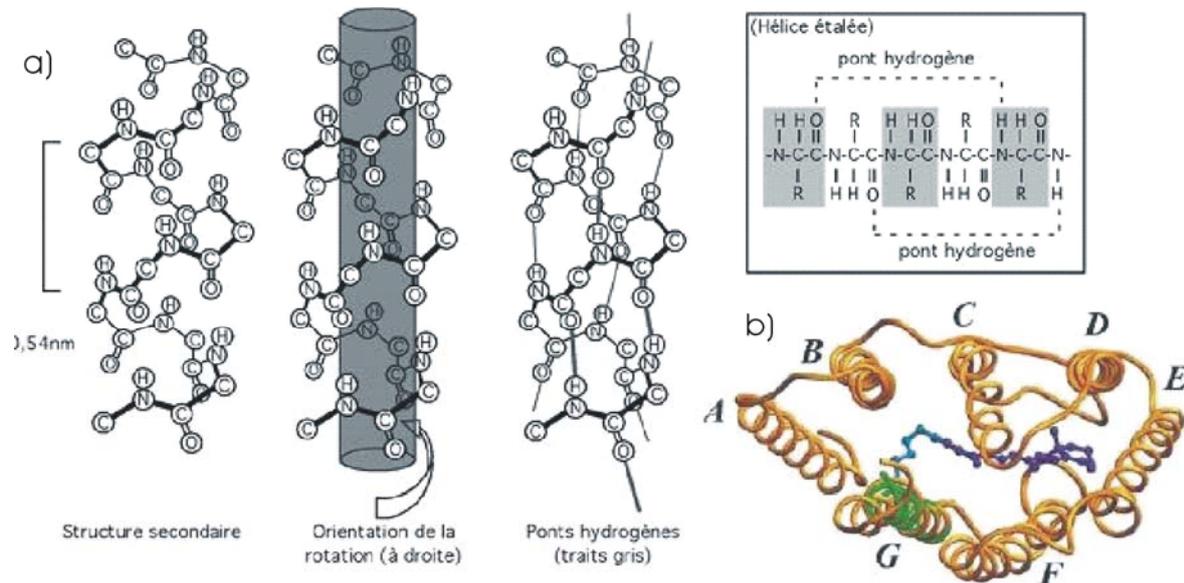
### **A.1. L'hélice simple.**

#### A.1.1 Les peptides.

Les protéines et les peptides sont des polymères composés d'acides aminés  $\alpha$ . Pour ce type de composés, deux structures différentes sont le plus souvent rencontrées, l'hélice  $\alpha$  et le feuillet  $\beta$ . La façon dont les unités se reconnaissent détermine cette structure secondaire.

L'hélice  $\alpha$  s'élève de 0,15 nm par résidu et de 0,54 nm à chaque tour. Elle compte 3,6 résidus par tour. Le brin est stabilisé dans sa forme hélicoïdale par des ponts (liaisons) hydrogène

établis entre l'hydrogène d'un groupement amide -NH et l'oxygène d'un autre groupement amide -C=O situé quatre résidus plus loin dans la séquence. La chiralité naturelle L des acides aminés  $\alpha$  induit un sens d'hélicité droit (*Figure I-16a*).



**Figure I-16 :** (a) De gauche à droite, description du pas, du sens d'hélicité et des liaisons hydrogène intramoléculaires ; (b) Structure en faisceau d'hélices de la bactériorhodopsine.

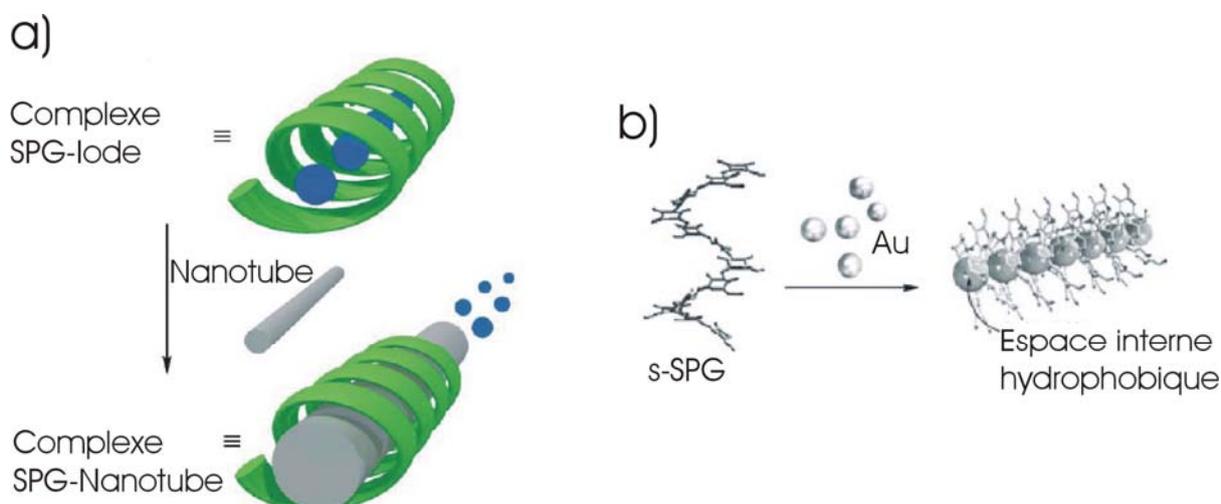
Les domaines transmembranaires sont souvent constitués d'une ou de plusieurs hélices  $\alpha$  d'une vingtaine de résidus. La bactériorhodopsine,<sup>64,65</sup> par exemple, compte sept hélices alpha qui traversent la membrane cellulaire. C'est la présence de plusieurs hélices qui forment un pore par lequel les protons peuvent passer. La bactériorhodopsine est une pompe à protons activée par la lumière (*Figure I-16b*).

Il existe également dans la nature des hélices peptidiques de diamètre et de longueur différents de l'hélice  $\alpha$ . A titre d'exemple, l'hélice  $3_{10}$  est caractérisée par trois unités peptidiques par tour, un pas de 6,0 Å et des liaisons hydrogènes entre les résidus  $i, i+3$ , ce qui la rend plus fine et plus allongée que l'hélice  $\alpha$ . Cette hélice est observée beaucoup plus rarement dans les protéines. L'hélice  $\pi$ , quant à elle, avec 4,4 unités peptidiques par tour, un pas de 5,2 Å et des liaisons hydrogènes entre les résidus  $i, i+5$  est plus large et plus courte que l'hélice  $\alpha$ . Elle a rarement été observée car elle est peu stable.

### A.1.2 Les polysaccharides.

L' $\alpha$ -amylose est la première biomolécule naturelle pour laquelle une structure en hélice ait été proposée. Il s'agit d'un polysaccharide constitué d'environ 100 à 300 glucoses reliés entre eux par leurs positions 1 et 4. La stabilité de la structure est due aux liaisons hydrogène créées par les trois fonctions alcool libres présentes dans le reste du squelette. L'hélice possède 6 unités sucre par tour et un diamètre intérieur de 4,5 à 7,0 Å, le brin accepte des déformations importantes de sa cavité pour s'adapter à la géométrie de molécules invitées et est capable par exemple d'encapsuler des molécules d'iode ou des composés organiques de taille appropriée comme le stilbène<sup>66</sup> et même de solubiliser des nanotubes de carbone (Figure I-17b).<sup>67</sup>

Dans le cas du Schizophyllan (SPG), la forme mono-brin conduit à l'alignement de nanoparticules d'or au sein de l'hélice<sup>68</sup> ; il peut aussi accueillir un polythiophène comme macromolécule invitée (Figure I-17 a).<sup>69</sup> Certains polysaccharides peuvent exister sous forme d'hélices simples ou multiples. Il est possible en changeant les solvants de favoriser la forme simple hélice par rapport à une hélice multiple.<sup>68</sup>



**Figure I-17 :** (a) Solubilisation de nanotubes par remplacement des atomes d'iode dans un monobrin de SPG ; (b) Alignement de nanoparticules d'or dans un mono-brin de Schizophyllan (SPG).

## **A.2. Les hélices multiples.**

Les hélices multiples existent sous différentes formes dans la nature, la forme la plus connue est sans aucun doute l'ADN constitué de deux brins polynucléotidiques complémentaires s'enroulant autour d'un axe commun. Nous nous intéresserons ici aux

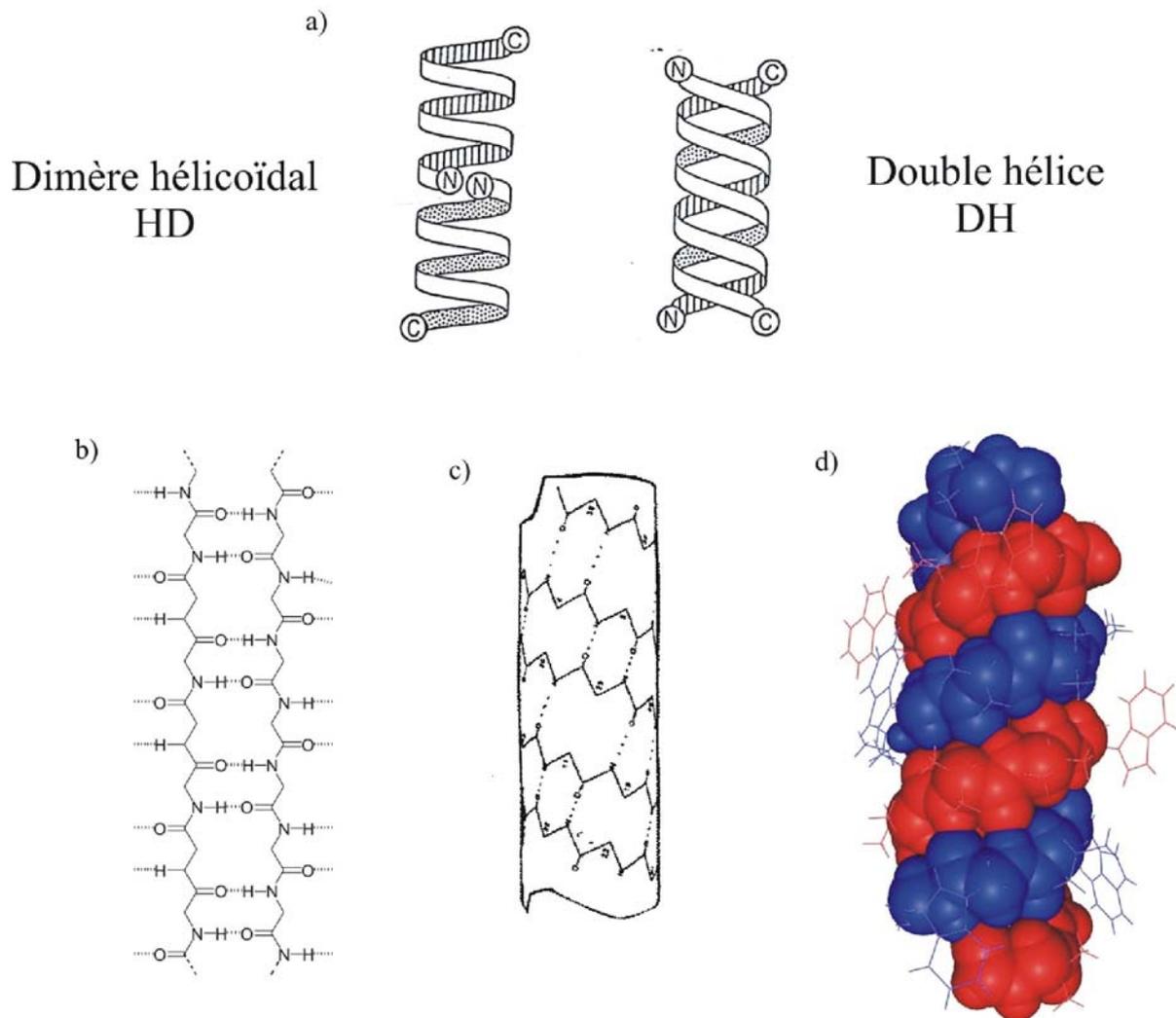
exemples naturels dont la géométrie laisse un espace suffisant au sein de l'assemblage pour former une cavité capable d'accueillir une ou des molécules invitées.

#### A.2.1 Les polypeptides.

La gramicidine A est un peptide naturel de quinze résidus possédant une activité antibiotique contre les bactéries gram-positives et formant des canaux ioniques dans les membranes naturelles et synthétiques. Sa séquence consiste en huit résidus L alternant avec sept autres résidus, six de chiralité D et une glycine achirale. Ce peptide forme des feuillets  $\beta$  par deux phénomènes différents, conduisant à la formation de deux architectures dimériques différentes:

- Le peptide s'enroule sous la forme d'une simple hélice par des liaisons hydrogène intrabrin. Puis deux de ces hélices se superposent et, par formation de liaisons intermoléculaires de type feuillets  $\beta$ , dimérisent pour former un dimère hélicoïdal HD<sup>70</sup> (Helical Dimer)(*Figure I-18 a*).
- Deux brins forment un feuillet  $\beta$  antiparallèle <sup>71</sup> qui se replie en double hélice grâce à des liaisons hydrogène intermoléculaires, c'est la forme double hélice DH (Double Helix)( *Figure I-18b,c*).

La gramicidine est un rare exemple de double hélice naturelle ayant une cavité permettant d'accueillir une autre espèce (*Figure I-18d*).



**Figure I-18** : Exemples de structures de la gramicidine. (a) Forme HD déterminée par RMN du solide et forme DH déterminée par diffraction des RX ; (b) Interactions entre les deux brins dans la forme DH ; (c) Courbure imposée par la stéréochimie des aminoacides ; (d) Structure cristallographique de la double hélice.

### A.2.2 Les autres composés structurés en hélices multiples.

Les assemblages en hélices multiples ne permettent pas d'avoir une cavité au sein de l'organisation, on peut citer comme exemple l'ADN,<sup>72</sup> avec les liaisons hydrogène entre les bases puriques et pyrimidiques qui se font au centre de l'hélice ce qui obstrue la cavité.

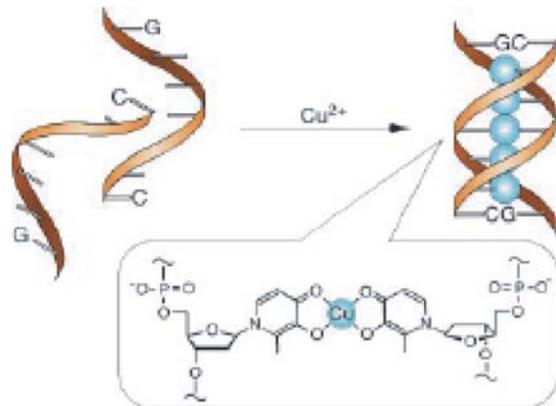
D'autres auto-assemblages d'ordre supérieur peuvent aussi permettre d'obtenir des motifs multiples ces architectures sont appelées « super-hélices » ou « hélices d'hélices ». Nous pouvons citer entre autres les structures en triple hélice du collagène<sup>73</sup> ou encore l'assemblage complexe de l' $\alpha$ -Kératine qui forme, à l'état de monomère, une hélice- $\alpha$  classique des peptides. Mais celle-ci s'associe en un dimère antiparallèle pour et donne naissance à une

double hélice gauche. Ces doubles hélices s'enroulent à leur tour pour former des protofilaments. Dans ces différents exemples, le pas de l'hélice est beaucoup plus important ce qui a pour effet de réduire voire de supprimer la cavité intérieure.

## **B. Les oligomères de synthèse se repliant en hélice.**

Il existe deux approches différentes pour synthétiser des brins hélicoïdaux.

La première méthode consiste à utiliser des systèmes biologiques existants et à les modifier en gardant les propriétés les plus intéressantes des molécules naturelles. Cette méthode, dite approche descendante, est surtout utilisée dans la synthèse d'analogues de polypeptides « biotiques » comme les  $\beta$  et les  $\gamma$  peptides.<sup>74,75</sup> Elle permet aussi d'utiliser l'organisation des biomolécules dans la construction d'édifices moléculaires. Par exemple, par modification de brins d'ADN, il a été possible d'aligner des cations  $\text{Cu}^{2+}$  dans l'axe de la double hélice (Figure I-19).<sup>76</sup>



**Figure I-19 :** Alignement de molécules de  $\text{Cu}^{2+}$  dans un brin d'ADN modifié.

La seconde méthode consiste à élaborer des systèmes complètement artificiels (abiotiques) qui adoptent à leur minimum énergétique la géométrie hélicoïdale souhaitée. Plusieurs paramètres peuvent être modulés afin de diriger l'organisation de ces oligomères : les préférences conformationnelles des liaisons qui composent l'hélice, les interactions intramoléculaires (liaisons hydrogènes, empilement aromatique), la taille et la rigidité des motifs.

Ces composés hélicoïdaux font partie d'une classe d'oligomère plus grande appelée foldamères. David J. Hill, Moore J.S. et coll. définissent un foldamère en six points<sup>77</sup> :

- C'est une molécule possédant un squelette non ramifié constitué d'une répétition de motifs monomériques.
- C'est une molécule de taille oligomérique et non polymérique.
- Le verbe « to fold » évoque le caractère dynamique du repliement de ces composés. Les hélicènes ne pouvant pas se déplier ne sont donc pas considérés comme des foldamères. La définition de réaction de repliement (« folding »)

prend aussi en compte l'association de plusieurs foldamères entre eux pour former des hélices multiples.

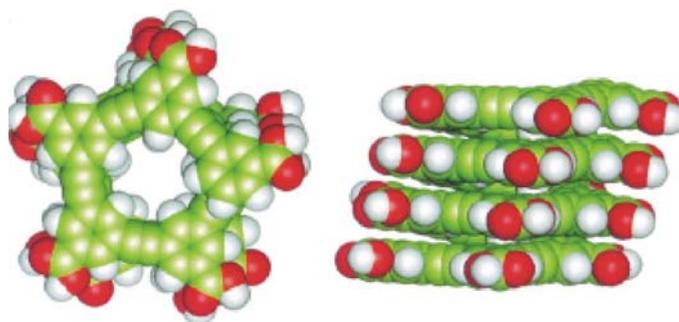
- L'ensemble des brins peut être en sa totalité décrit par un ensemble de coordonnées atomiques.
- Le solvant joue un rôle important dans la structuration et la dynamique de repliement de ces composés.
- La conformation de l'oligomère est définie par des interactions non covalentes entre des unités monomères non adjacentes.

Dans la suite, nous nous intéressons aux quelques classes de foldamères hélicoïdaux qui possèdent un canal assez grand pour y accueillir des espèces invitées.

### B.1. Les oligophénylènes éthylènes.

Moore, Woynes et coll. ont décrit le repliement en hélice d'oligophénylacétylènes.<sup>78</sup> Le brin se compose d'un enchaînement de sous-unités rigides phénylacétylènes reliées entre elles en position méta.<sup>79</sup> Lorsque l'oligomère est constitué de plus de six unités, une hélice possédant une cavité interne hydrophobe d'environ 8 Å de diamètre se forme (*Figure I-20*). Plusieurs facteurs contribuent à l'organisation de ce foldamère, notamment le solvant qui joue un rôle primordial dans la formation de l'hélice,<sup>80</sup> et le recouvrement aromatique entre étages provoqué par le repliement qui stabilise l'architecture hélicoïdale. Plusieurs variantes de cette structure initiale, décrites ci-après, ont été synthétisées afin de stabiliser et favoriser la forme repliée.

Des oligomères substitués en ortho ont aussi été synthétisés<sup>81</sup> et étudiés par calculs ab initio.<sup>82</sup> Ils forment des hélices de trois unités par tour. La principale caractéristique de ces oligomères est le faible diamètre de la cavité.



**Figure I-20** : Vue de dessus et de côté d'un oligophénylène éthylène.

### B.1.1 Influence du solvant dans la formation de l'hélice.

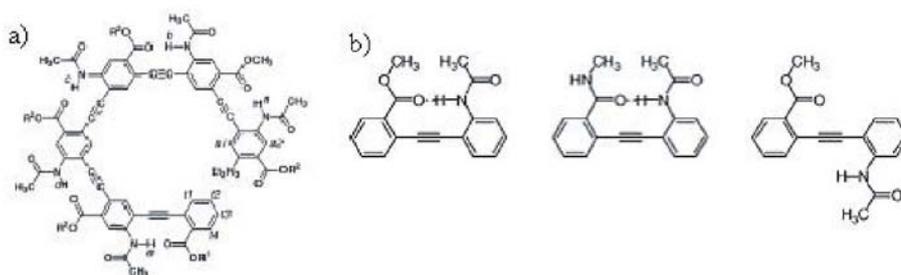
Les premiers oligomères de type phénylacétylène décrits n'utilisent que des interactions non spécifiques et non sélectives afin de provoquer l'organisation intramoléculaire en hélice, comme les effets solvophobes et les interactions de van der Waals.<sup>78</sup>

Un substituant polaire ( $-\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_3$ ) a été ajouté à des monomères substitués en méta. Dans un solvant polaire, les chaînes polaires interagissent avec le solvant et l'oligomère a tendance à se replier sur lui-même pour former une cavité hydrophobe. Il a été observé dans l'acétonitrile, que la forme hélicoïdale devient stable à partir de huit monomères. L'empilement des cycles aromatiques augmente la stabilité mais aussi les interactions entre le solvant et les chaînes polaires.<sup>78</sup>

L'introduction de groupements méthyles en position ortho des cycles aromatiques se positionnant à l'intérieur de la cavité lorsque l'oligomère est dans sa forme hélicoïdale stabilise l'architecture de  $0,35 \text{ kcal/mol}$ <sup>83</sup>. Cette position dans le motif est aussi utilisée pour la fonctionnalisation de la cavité permettant ainsi la reconnaissance de molécules invitées. L'introduction de groupements cyano<sup>84</sup> permet par exemple de coordiner un ion métallique  $\text{Ag}^+$ .

### B.1.2 Rigidification de la structure par liaisons hydrogène.

L'introduction de groupements amides (donneurs de liaisons hydrogène) et esters (accepteurs de liaisons hydrogène) sur les cycles aromatiques en position ortho des fonctions acétylènes et situés à l'extérieur de l'hélice est utilisée pour stabiliser la structure hélicoïdale (*Figure I-21a*). La formation d'une liaison hydrogène entre l'atome d'hydrogène de l'amide et le carbonyle de l'ester apporte un gain d'énergie et bloque ainsi la rotation autour de la liaison acétylène (*Figure I-21b*). Ce phénomène fixe l'orientation de la fonction acétylène du monomère suivant et donne au motif une forme hélicoïdale.<sup>85,86</sup> L'accumulation de ces groupements latéraux sur l'ensemble du squelette contribue à la stabilisation en solution de la géométrie en hélice adoptée par ces oligomères.

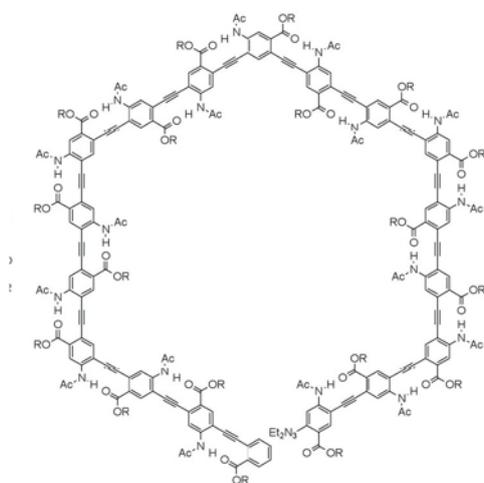


**Figure I-21 :** (a) Oligomère stabilisé par liaisons hydrogène intramoléculaires ; (b) Géométrie adoptée par les unités phénylacétylènes en présence de groupes donneurs et accepteurs de liaisons

L'équilibre entre la forme hélicoïdale et la forme non hélicoïdale dépend de la composition du solvant et de l'oligomère utilisé. En effet, lorsqu'au sein d'un oligomère seulement deux unités portent un groupement capable de faire des liaisons hydrogène et que les autres unités portent des chaînes polaires, l'équilibre est déplacé vers la forme non hélicoïdale dans un solvant non polaire et il est déplacé dans l'autre sens dans un solvant polaire.<sup>87</sup> Les effets solvophobes et l'empilement aromatique dominant, dans ce cas, le phénomène de repliement. Lorsque sur chaque unité de l'oligomère il y a un groupement capable de former des liaisons hydrogènes, les hélices se forment dans un solvant non polaire où les liaisons hydrogènes sont favorisées et non dans un solvant polaire qui peut casser ces liaisons faibles.<sup>86</sup>

### B.1.3 Variation de la taille de la cavité.

Comme il a été présenté précédemment, il est possible dans certains cas de modifier la taille de la cavité d'une hélice. Il a été envisagé d'insérer dans l'oligomère des unités para-substituées pour faire varier le diamètre de la cavité. Plus il y a de cycles para substitués introduits, plus le diamètre croît.<sup>88</sup> Ceci s'explique par le fait que l'introduction de ces motifs para substitués augmente la distance entre les sommets de l'hexagone (forme générale de l'hélice pour effectuer un tour complet) et donc la taille de la cavité (*Figure I-22*).



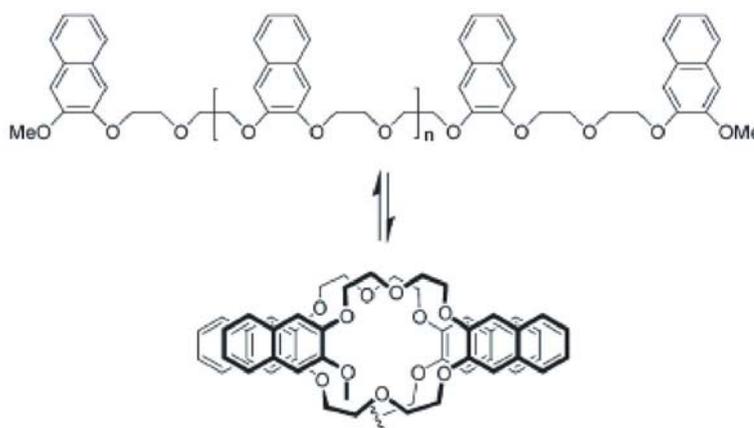
**Figure I-22** : Oligophénylènes éthylènes composé d'unités para et méta substituées.

Dans cet exemple le squelette est composé de groupes latéraux qui favorisent la formation de liaisons hydrogène entre chaque unité monomère afin d'orienter dans la même direction tous les composants. Cette orientation favorise la formation de l'hélice qui possède une cavité fonctionnalisée par ces mêmes chaînes latérales stabilisantes.

## **B.2. Les oligo(éthylène glycol).**

Cette famille de molécules met en jeu les mêmes types d'interactions pour se replier en hélices que les oligophénylacétylènes, mais l'orientation des parties hydrophiles et hydrophobes est inversée par rapport à ces derniers. Ces oligo(éthylène glycol) s'organisent de manière à orienter les parties hydrophiles à l'intérieur de la structure et les parties hydrophobes, composées par les noyaux naphthalènes, à l'extérieur.

C'est l'introduction de cycles aromatiques dans la séquence oligo(éthylène glycol) qui influe sur la géométrie. En effet, un simple brin d'un oligomère composé uniquement d'unité éthylène glycol adopte une forme désordonnée dans un solvant polaire. Cette conformation désordonnée est due à leur hydrophilie. L'introduction de cycles aromatiques hydrophobes comme des naphthalènes, amène le squelette à se replier sur lui-même par interactions  $\pi$ - $\pi$  entre les naphthalènes et à former une structure hélicoïdale avec une cavité similaire à celle d'un éther 18-couronne-6 (Figure I-23). Les doublets non liants des atomes d'oxygène convergent vers l'intérieur de la cavité et permettent à des cations de se complexer avec l'oligomère. Ici, seul l'empilement des groupements aromatiques induit la formation des hélices. Le diamètre de la cavité est de 2,8 Å. Bien que cela ne soit pas décrit dans la littérature, il est envisageable de modifier le diamètre de la cavité interne en augmentant la longueur des chaînes éthylène glycol entre les unités naphthaléniques.



**Figure I-23 :** Formule générale des oligo(éthylène glycol) et motif de repliement.

### B.3. Les hélices formées par préférences conformationnelles.

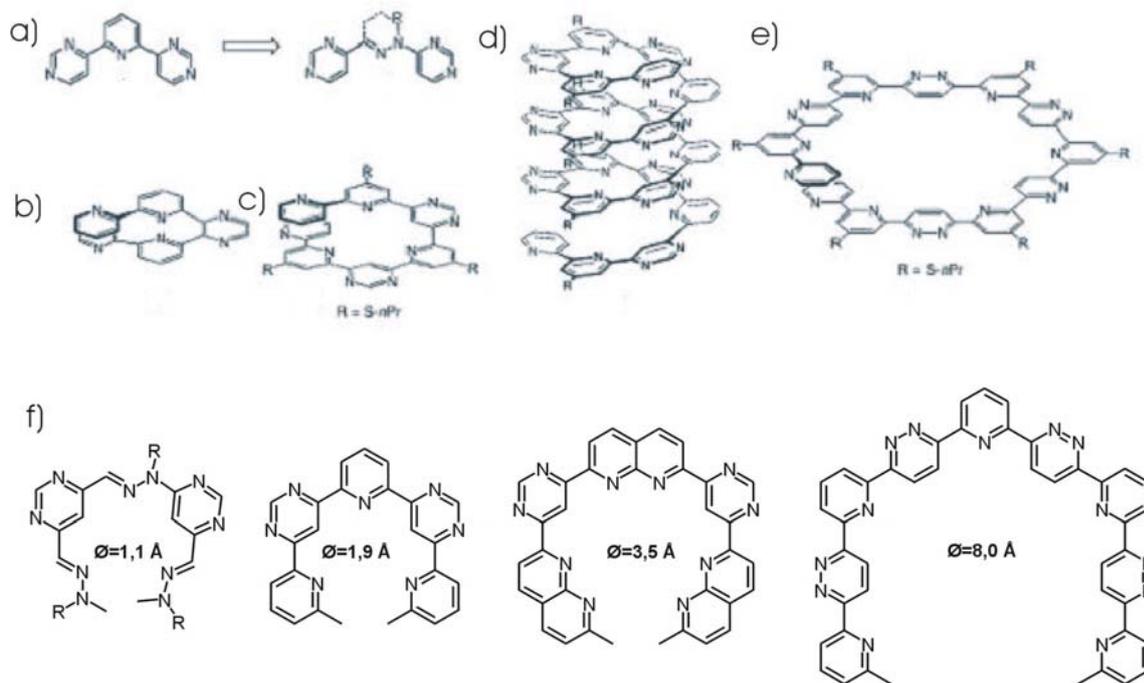
Ce type d'hélice est constitué de sous-unités qui adoptent localement une conformation privilégiée qui, lorsqu'elles sont mises bout à bout, gouvernent le repliement en hélice. Ces oligomères sont composés principalement d'hétérocycles azotés. La conformation hélicoïdale résulte de la combinaison de plusieurs facteurs :

- La préférence de la 2-2' bipyridine à adopter une conformation transoïde en solution qui résulte des répulsions entre doublets non liants des atomes d'azote et de la répulsion stérique entre les CH des cycles aromatiques en

vis-à-vis en position ortho dans la forme cisoïde. Ces répulsions sont remplacées par des liaisons hydrogène faibles mais stabilisantes entre les CH en ortho et l'azote de l'hétérocycle voisin.

- L'empilement aromatique lorsque le composé fait un tour complet.

Plusieurs types de systèmes utilisant ces restrictions ont été développés. Les principaux oligomères sont composés d'enchaînements (ou de paires ou d'unités) pyridine-pyrimidine<sup>89,90</sup>, pyridine-pyridazine<sup>91</sup>, pyrimidine-naphthyridine<sup>92</sup> ou de pyrimidines reliées entre elles par une fonction hydrazone<sup>93</sup> (*Figure I-24*). Ces différentes associations confèrent aux hélices formées des tailles différentes et donc des canaux de diamètre variable. Lorsque l'on prend le couple pyridine-pyrimidine, le diamètre de la cavité est de 1,93 Å. Si l'on fait varier la largeur d'une des deux unités, en remplaçant le noyau pyridine par un noyau 1,8-naphthyridine toujours substitué en « méta » (positions 2 et 7), cela a pour conséquence d'augmenter le diamètre intérieur de l'hélice ( $\varnothing=3,5$  Å).<sup>94</sup> Lorsque un cycle pyridazine substitué en para remplace un cycle pyrimidine, la courbure n'est induite que par l'unité pyridine ce qui augmente aussi le diamètre interne ( $\varnothing=8,0$  Å). Si la liaison carbone-carbone entre deux cycles pyrimidines est remplacée par une fonction hydrazone, qui est équivalente à un cycle pyridine en théorie, le diamètre diminue fortement ( $\varnothing=1,1$  Å). Ce phénomène s'explique par la flexibilité de la fonction hydrazone par rapport à un noyau pyridine.<sup>93</sup>



**Figure I-24 :** (a) Conformation d'un trimère pyrimidine pyridine et équivalence avec le trimère pyrimidine hydrazone ; (b) Enchaînement d'unités pyridine et pyrazine ; (c) Oligomère de pyridine et pyrimidine et (d) la forme hélicoïdale ; (e) Oligomère pyridine et pyridazine ; (f) Diamètres croissants des différents oligomères de gauche à droite pyrimidine-hydrazone, pyrimidine-pyridine, naphtyridine-pyrimidine et pyridine et pyridazine.

## B.4. Les oligoamides aromatiques.

Les oligoamides aromatiques sont des composés constitués de noyaux aromatiques reliés entre eux par des fonctions amides permettant une voie de synthèse aisée de type synthèse peptidique. Ces oligomères peuvent également se replier en hélices stabilisées par la combinaison de plusieurs interactions qui orientent la liaison aryl-amide située entre chaque monomère. Par exemple, un atome d'azote accepteur de liaison hydrogène dans les cycles aromatiques peut être utilisé pour favoriser une orientation de la fonction amide et des deux noyaux aromatiques. Les cycles aromatiques apportent en plus une rigidification du système et un empilement aromatique stabilisant lorsque la taille de l'oligomère est suffisamment longue pour faire plus d'un tour dans sa conformation hélicoïdale.

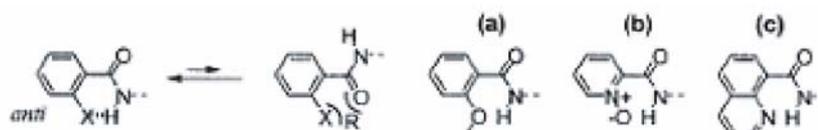
### B.4.1 Orientation des liaisons entre unités aromatiques.

Il existe, au sein des amides aromatiques, une conjugaison du système entre les fonctions amide et le noyau



**Schéma I-1 :** Deux conformations stables pour les amides aromatiques.

aromatique voisin. Cette résonance a pour conséquence de créer deux minima énergétiques autour des liaisons aryl-amide de telle sorte que le plan de noyau aromatique se superpose avec celui de la fonction amide (*Schéma I-1*). L'énergie est minimum pour les conformations syn et anti<sup>95</sup>. Il est possible de déplacer cet équilibre en utilisant des interactions répulsives ou attractives entre la fonction amide et une fonction située en ortho du cycle aromatique.<sup>96</sup> Ainsi, un *accepteur* de liaison hydrogène endo ou exocyclique en ortho de la liaison CO-Aryl permettra de stabiliser sa configuration anti. Différents groupes peuvent être introduit pour jouer le rôle de l'accepteur de liaison hydrogène : une fonction éther,<sup>88,97,98,99</sup> une fonction N-Oxyde,<sup>100</sup> ou un atome d'azote aromatique. Lorsque l'accepteur de liaison hydrogène est exocyclique (*Schéma I-2*), la formation d'un cycle à six chaînons par liaison hydrogène ainsi que la répulsion entre les doublets non liants de l'atome d'oxygène de la fonction amide et du substituant en ortho stabilisent la forme anti.



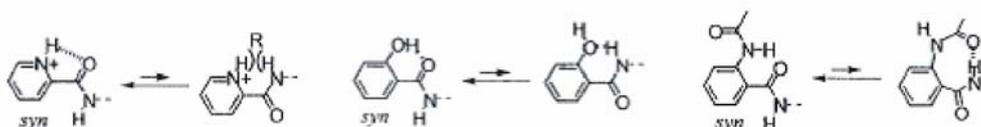
**Schéma I-2 :** Forme anti favorisée par les fonctions (a) Ethers, (b) N-oxyde, (c) Azote aromatique.

Lorsque l'accepteur de liaison hydrogène est un hétéroatome endocyclique, on observe la formation d'un cycle à cinq membres plus tendu et avec une liaison hydrogène plus longue. Cette perte de stabilité est compensée par la forte répulsion entre l'oxygène de la fonction amide et l'hétéroatome du cycle et la conformation anti reste la plus stable (*Schéma I-3*).<sup>95,101,102</sup>



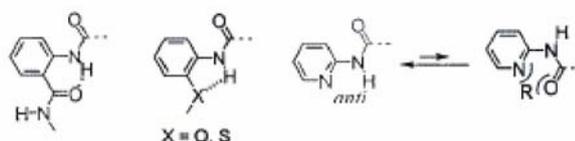
**Schéma I-3:** Effet de la répulsion électronique et de la liaison hydrogène.

La rotation de la liaison CO-aryl peut aussi être contrôlée par l'intermédiaire de groupes exocycliques *donneurs* de liaison hydrogène, toujours en position ortho. La liaison hydrogène formée entre ce donneur (amine protonée,<sup>103</sup> groupe hydroxy ou fonction amide<sup>100, 104</sup>), et le groupe carbonyle de l'amide stabilise la conformation syn (*Schéma I-4*).



**Schéma I-4 :** Contrôle de la liaison amide par des donneurs de liaisons H exocycliques, amine protonée ou fonction alcool ou amide.

Si l'on considère le lien NH-aryl, la conformation anti peut être stabilisée en plaçant des accepteurs de liaisons hydrogène toujours en position ortho, par exemple un groupe carbonyle<sup>100, 104</sup> ou alkoxy<sup>88,105,98</sup> (Schéma I-5). Les forces électrostatiques de répulsion entre un hétéroatome endocyclique et le carbonyle de l'amide sont aussi en faveur de la forme anti. Par contre, si le noyau pyridine est protoné, la forme syn est favorisée (Schéma I-5).<sup>103,106</sup>



**Schéma I-5 :** Influence des substituants sur le lien NH-aryl.

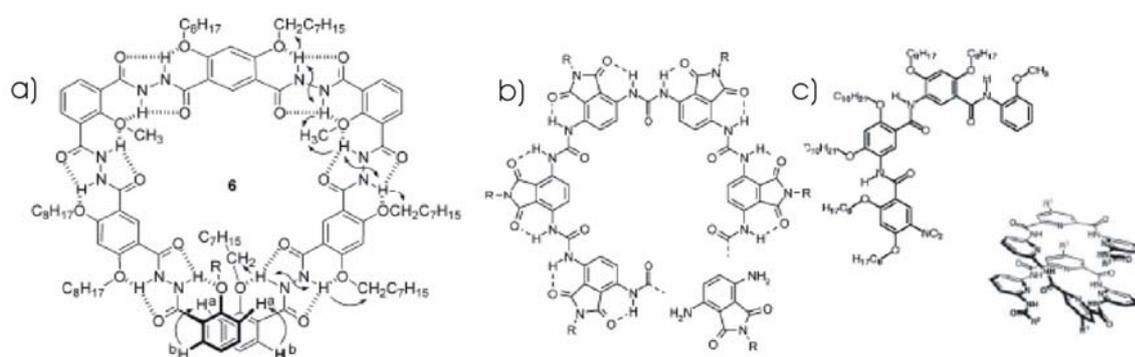
En combinant ces différentes interactions il est possible de contrôler les conformations de chaque liaison constituant un oligomère composé de différents monomères et ainsi contrôler l'architecture globale de l'oligomère. De nombreux exemples de foldamères utilisant ces principes sont décrits dans la littérature. On peut les classer en deux grandes familles :

- Les oligomères dont l'architecture courbe est stabilisée par la formation de liaisons hydrogène à l'extérieur du brin et qui orientent les groupes CO à l'intérieur de la cavité.<sup>101,98,97</sup>
- Les foldamères dont l'architecture courbe est stabilisée par la formation de liaisons hydrogène à l'intérieur de l'hélice qui oriente les groupes CO à l'extérieur de la cavité et les protons amide vers le centre de l'hélice.<sup>101, 107</sup>

Il est à noter que des oligomères possédant des fonctions différentes tels que des fonctions urées (Figure I-25b)<sup>108,88</sup> ou hydrazides (Figure I-25a)<sup>109,110</sup> remplaçant les fonctions amides (Figure I-25c) comme lien entre les cycles aromatiques ont aussi été décrits. Ces fonctions possèdent tout comme les groupements amides des atomes d'oxygène

et des protons pouvant former des liaisons hydrogène et stabilisant des conformations préférentielles autour de ces liaisons.

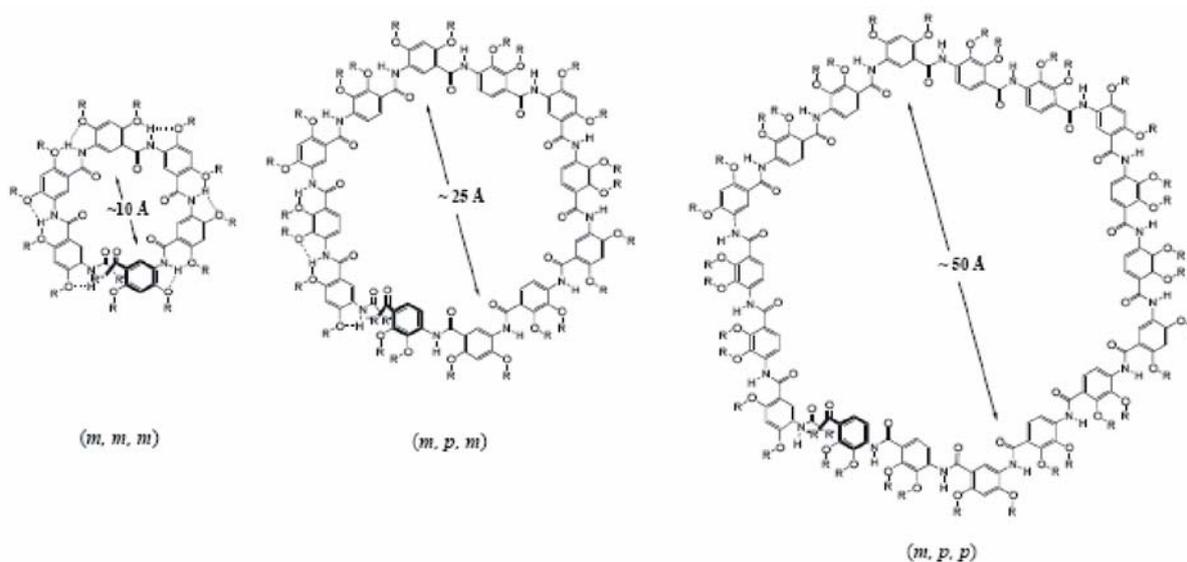
Suivant le nombre d'unités qui composent l'oligomère, la géométrie sera en forme de « croissant » ou en hélice si ce nombre est suffisant pour effectuer plus d'un tour. La préorganisation du brin peut être utilisée de façon à faciliter des réactions de macrocyclisations et accroître leurs rendements. Les différentes liaisons hydrogène jouent alors un rôle primordial en orientant les deux fonctions terminales du brin qui, après réaction, refermeront le cycle.<sup>111</sup>



**Figure I-25 :** Oligomères aromatiques utilisant la fonction (a) hydrazide ; (b) urée ; (c) amide.

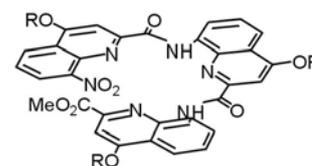
#### B.4.2 Variation du diamètre de l'hélice avec l'orientation des substituants.

En vue d'effectuer une reconnaissance moléculaire au sein du canal des hélices, il est possible de moduler la taille de ce canal en faisant varier la position des groupes amides sur les cycles aromatiques. Plus l'angle entre deux substituants sur un même cycle aromatique est proche de  $180^\circ$  (position para) plus le diamètre de l'hélice augmente. L'utilisation d'une longue suite d'unités para substituées peut aboutir à l'obtention d'un brin linéaire possédant d'autres caractéristiques intéressantes.<sup>112</sup> Avec seulement quelques monomères parasubstitués, la taille de la cavité varie de 10 Å à 50 Å (*Figure I-26*).<sup>113</sup>



**Figure I-26 :** Influence de l'insertion d'un nombre croissant d'unités para substituées dans un oligomère à l'origine composé seulement d'unités méta substituées.

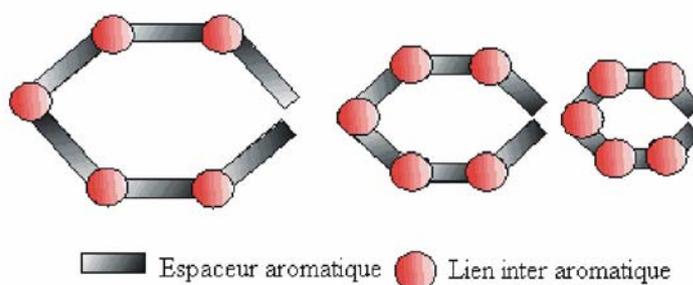
Si des unités ortho substituées sont intercalées dans l'enchaînement, la courbure du brin est accentuée et la cavité en est réduite.<sup>104</sup> Dans le cas des quinolines (*Figure I-27*), une réduction de la cavité est observée. Pour ce type de composés l'angle entre les deux substituants n'est que de 60° et seulement 2,5 unités sont nécessaires pour faire un tour.<sup>114</sup>



**Figure I-27 :** Oligomère de quinolines.

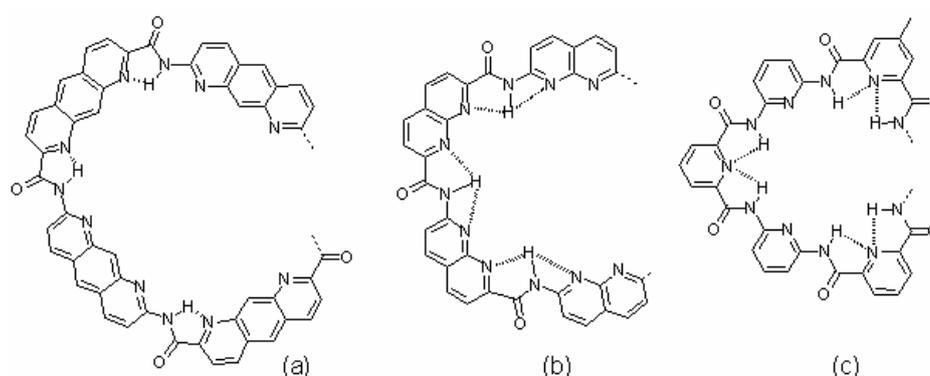
#### B.4.3 Influence de la taille des monomères sur le diamètre de l'hélice.

Une autre possibilité pour moduler la taille de la cavité au sein de l'hélice est de modifier la distance entre les fonctions provoquant la courbure du brin (*Schéma I-6*).



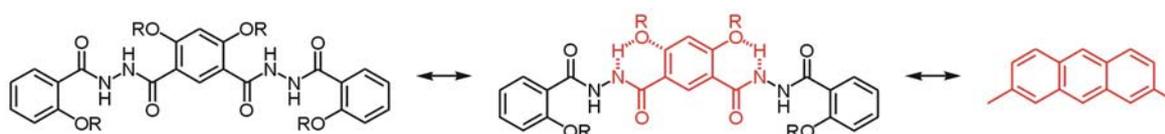
**Schéma I-6 :** Influence de l'espaceur sur la taille de la cavité avec un lien identique.

Cette modification pourra être obtenue par l'utilisation de noyaux aromatiques fusionnés. Les cycles aromatiques peuvent être comparés à des espaceurs entre les fonctions amides. Si des noyaux de type naphthalène sont utilisés pour remplacer les noyaux de type benzène, l'espace occupé par la plate-forme aromatique est alors doublé. Si les fonctions amides ont une même orientation par rapport au noyau aromatique unique, c'est à dire si l'angle entre les fonctions amides reste inchangé, alors la courbure est accrue et le diamètre est augmenté sans que le nombre d'unités par tour ne soit modifié. De même, l'utilisation de cycle de type anthracène permettra d'augmenter encore ce diamètre (*Schéma I-7*).



**Schéma I-7 :** Oligomères composés (a) d'azaanthracènes, (b) de naphtyridines, et (c) de pyridines.

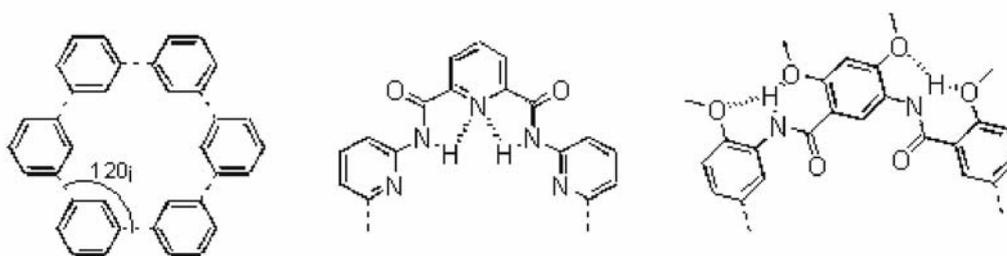
Une alternative à ce concept est d'utiliser des fonctions autres que les amides entre les cycles aromatiques. Par exemple, si la fonction amide est remplacée par la fonction hydrazide,<sup>109</sup> un monomère composé d'un simple cycle benzénique est aussi grand qu'un anthracène diamide (*Schéma I-8*).



**Schéma I-8 :** Equivalence de taille entre un anthracène diamide et un benzène dihydrazide.

#### B.4.4 Influence de la liaison hydrogène sur l'orientation des unités.

Un dernier facteur influe sur la taille de la cavité, il s'agit de la position des liaisons hydrogène par rapport au centre de l'hélice. Les liaisons hydrogène intramoléculaires présentes au sein de ces oligomères sont des interactions suffisamment fortes pour modifier les angles de liaison constituant le brin. Lorsque les fonctions amides des unités aromatiques sont orientées en méta et forment donc un angle de  $120^\circ$ , il devrait y avoir six unités par tour. Mais lorsque les liaisons hydrogène se font à l'intérieur de la cavité, on n'observe que 4,5 unités par tour, ce qui s'explique par le fait que la liaison hydrogène a un effet de pince sur la structure. Si les liaisons hydrogène se font à l'extérieur de la cavité, huit unités sont alors nécessaires pour effectuer un tour. Dans ce cas, les liaisons hydrogène ont l'effet inverse, celui d'écarteur (*Schéma I-9*).<sup>100,96</sup> Le type de liaison hydrogène formée a donc une influence sur le diamètre ainsi que sur les propriétés de la cavité (groupe CO ou NH à l'intérieur).

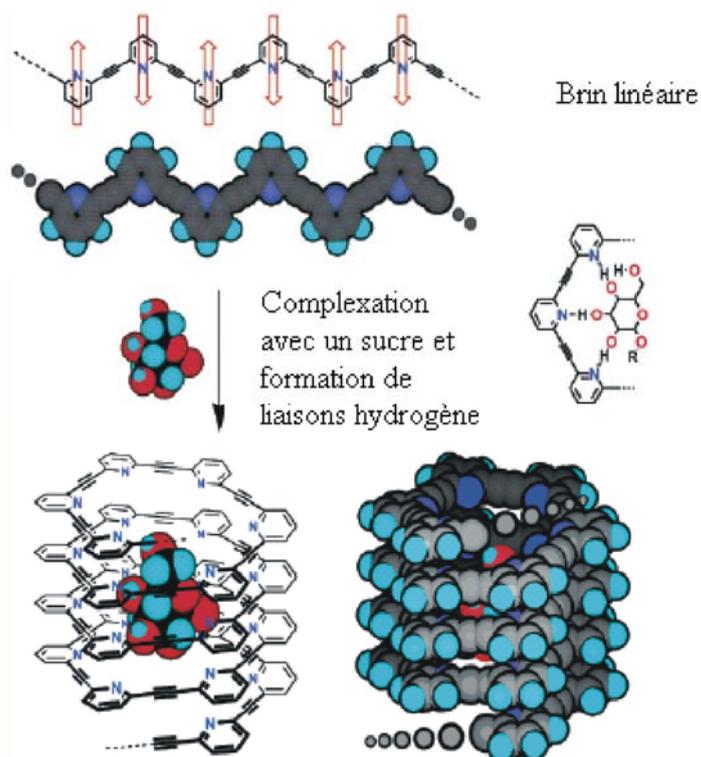


**Schéma I-9** : Effet de la position de la liaison hydrogène dans le motif.

### **C. Reconnaissance moléculaire au sein d'oligomères hélicoïdaux.**

Cette section est consacrée à la reconnaissance de molécules neutres, polaires ou apolaires, ou de cations au sein des différents oligomères synthétiques décrits dans la section précédente. Il faut tout d'abord distinguer deux types de reconnaissance :

- la reconnaissance moléculaire par les hélices.
- la formation de l'hélice par reconnaissance moléculaire.



**Figure I-28** : Repliement en hélice par reconnaissance moléculaire d'un sucre.

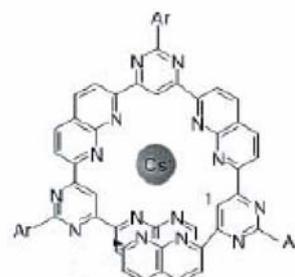
Plusieurs exemples d'hélices formées par reconnaissance et repliement autour d'un substrat sont présentés dans la littérature. C'est le cas des oligomères poly(méthynylpyridines)<sup>115</sup> qui forment des hélices par reconnaissance de sucres. Dans la forme hélicoïdale, les azotes des pyridines pointent vers l'intérieur de la cavité et peuvent ainsi former des liaisons hydrogène avec les protons des fonctions hydroxy du sucre (*Figure I-28*). Ce même type de reconnaissance par formation de liaisons hydrogène au centre de l'hélice est rencontré lors du repliement des oligo-isophthalamides autour d'un dérivé de l'acide cyanurique.<sup>102</sup> La reconnaissance de cations par des oligomères comme les bipyridines induit aussi la formation de doubles hélices appelées hélicates.<sup>116,117,118</sup> Dans le cadre de ce chapitre, seules la reconnaissance moléculaire par les hélices prédéfinies décrites précédemment sera présentée. Les exemples suivants sont classés selon la nature des objets reconnus : les cations, les substrats non polaires et les substrats polaires.

## C.1. Reconnaissance des cations.

### C.1.1 *Complexation de cations alcalins.*

- *Par des oligomères pyrimidine naphthyridine :*

Les hélices constituées alternativement d'unités pyrimidine et naphthyridine ont une cavité rendue polaire par la présence des doublets non liants des azotes des unités naphthyridines au centre de l'hélice. Ces doublets convergent et se trouvent en bonne position pour complexer des espèces cationiques comme les ions alcalins (*Figure I-29*). De plus, l'ajout de  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  ou  $\text{H}^+$  provoque l'auto association de monomères hélicoïdaux : il y a formation d'empilement d'hélices.<sup>92</sup>

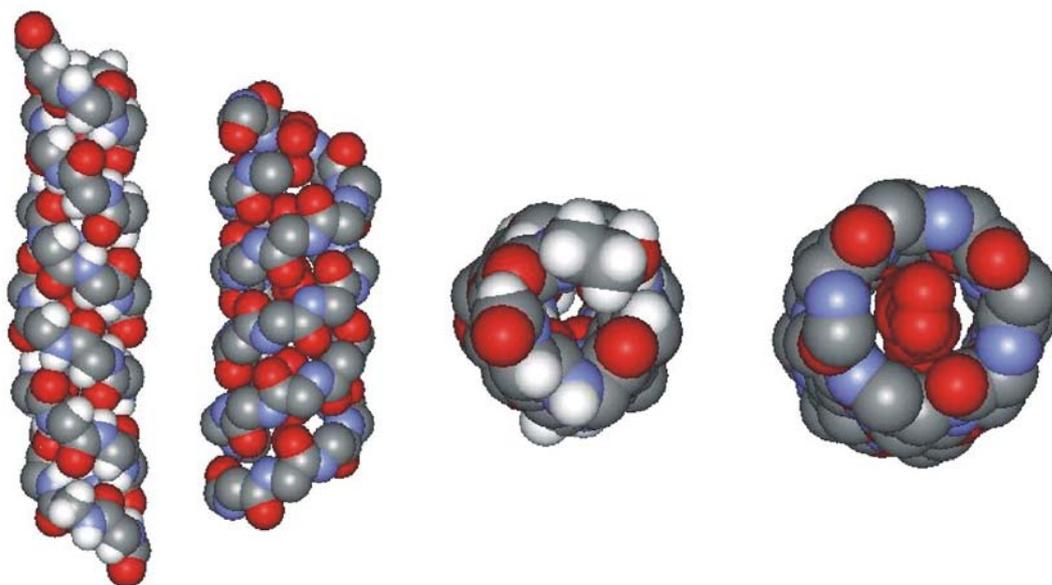


**Figure I-29 :** Reconnaissance d'un ion  $\text{Cs}^+$  par un enchaînement de pyrimidine et naphthyridine.

- *Par la gramicidine :*

Comme il a été présenté précédemment ce peptide forme des architectures hélicoïdales pouvant servir de canaux ioniques transmembranaires. Ces canaux possèdent une cavité de l'ordre de 4,8 Å capable de complexer des cations monovalents comme  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Tl}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  ou des métaux alcalins.<sup>119</sup> Outre la taille appropriée pour l'inclusion de tels ions, les électrons  $\pi$  de la liaison amide sont orientés vers le centre du canal et peuvent donc interagir avec eux.<sup>120</sup>

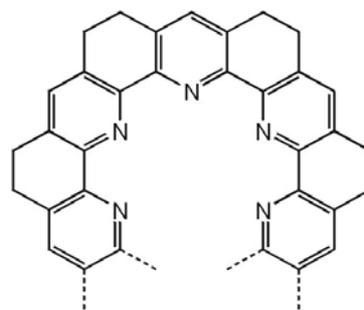
Il est intéressant de noter que l'architecture hélicoïdale de ce peptide est relativement flexible ce qui lui permet de « s'adapter » à la taille de l'ion présent au sein de l'hélice. Cette modulation a été observée dans le solide lors de la complexation d'ions  $\text{Cs}^+$  (*Figure I-30*). L'hélice complexée a un diamètre plus grand (5,25 au lieu de 4,80 Å) et est plus courte que la forme non complexée. Les liaisons hydrogènes intermoléculaires dans la forme complexée sont décalées de 1,6 acides aminés par rapport à la forme non complexée. L'hélice non complexée a 5,6 résidus par tour et l'hélice complexée a 7,2 résidus par tour.<sup>70</sup>



**Figure I-30 :** Vues latérales et de dessus des formes en double hélice de la gramicidine A non complexée et complexée à trois ions  $\text{Cs}^+$ .

- *Par des doubles hélices d'hétérohélicènes :*

Les oligomères présentés ici ne sont pas des foldamères au sens strict mais possèdent une géométrie hélicoïdale figée dont la cavité permet la reconnaissance d'ions alcalins. Le motif composé d'unités pyridines liées entre elles par un cycle à six membres (*Schéma I-10*) forme des doubles hélices. Ce phénomène est induit par l'interaction faible et non directionnelle d'un ion alcalin avec l'oligomère pré-organisé en hélice simple. La préférence conformationnelle de chaque pont éthylène introduit un angle dièdre entre les cycles pyridines adjacents. Ces oligomères peuvent complexer un ou deux ions alcalins.<sup>121</sup>

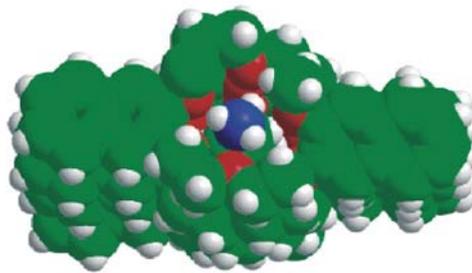


**Schéma I-10 :** Forme générale des hétérohélicènes.

### C.1.2 Complexation d'ammonium et d'alkyle ammonium.

Les oligomères dérivés d'éthylène glycol et d'unités aromatiques présentés chapitre B.2 forment des hélices dont la cavité peut être comparée à la structure des éthers couronnes 18C6.<sup>122</sup> Ces composés possèdent 6 atomes d'oxygène dirigés vers le centre du macrocycle et

capables de complexer des cations ammonium primaires et secondaires (*Figure I-31*).<sup>123</sup> Il est donc attendu que des hélices analogues de ces oligomères possèdent cette même propriété.



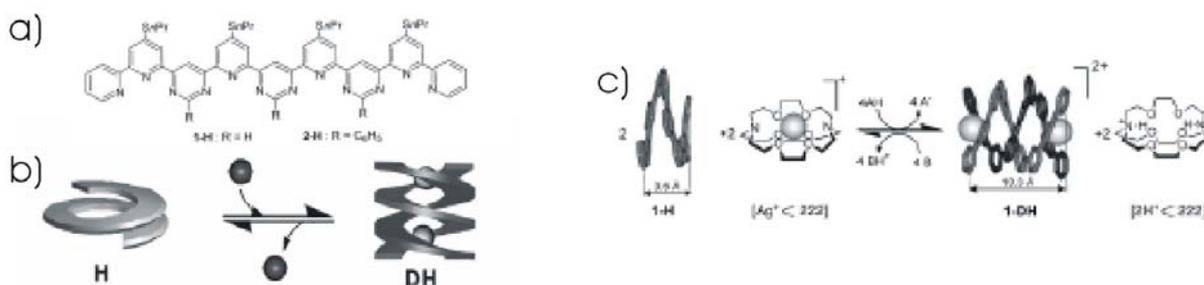
**Figure I-31 :** Reconnaissance moléculaire d'ammonium (en bleu) dans la cavité d'un oligomère d'éthylène glycol.

### C.1.3 Complexation de métaux de transition.

De nombreux exemples de repliement d'oligomère induits par reconnaissance de métaux pour former des hélicates sont décrits.<sup>118</sup> Les exemples de reconnaissance de métaux au sein d'hélices préorganisées sont moins nombreux. Dans les cas présentés ici, l'introduction d'un métal influe sur la géométrie de l'hélice, comme dans le cas de la gramicidine. Ces exemples sont très intéressants pour comprendre les mécanismes d'insertion de métaux dans les différents oligomères et illustrer la flexibilité des foldamères.

- *Complexation d'ions  $Ag^+$  par des hélices d'unités pyridine-pyrimidine :*

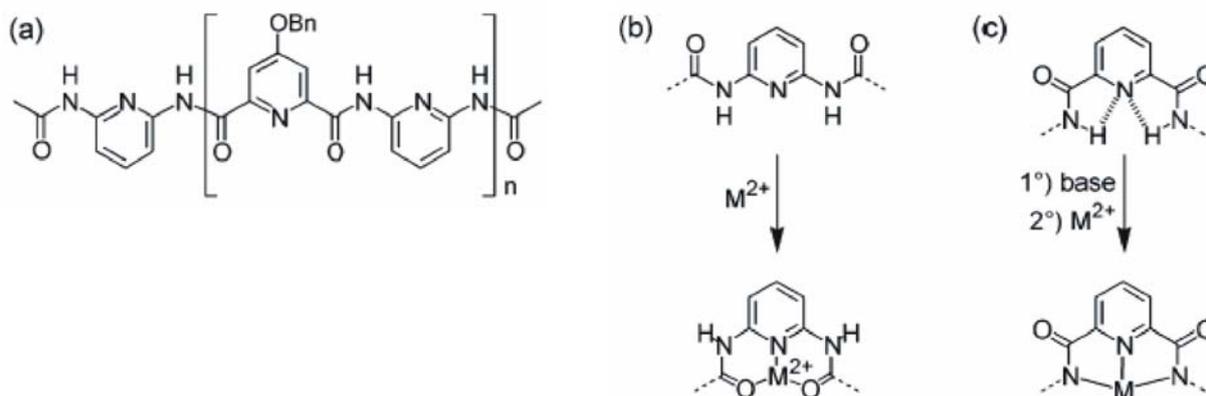
Les oligomères formés d'unités pyridine-pyrimidine se replient en hélices simples (*Figure I-32a*). Le traitement de ces hélices par le triflate d'argent conduit à la formation de doubles hélices complexant deux ions d'argent (*Figure I-32b*). Chaque ion  $Ag^+$  est lié à deux bipyridines terminales appartenant chacune à l'un des deux brins. Ces liaisons, ainsi que l'empilement aromatique entre les deux brins de la double hélice stabilisent ce duplex. Il a été démontré qu'il était possible de revenir à l'état initial en simple hélice par l'ajout d'un cryptand capable de complexer l'ion  $Ag^+$ . Il est possible de contrôler par le pH l'interconversion entre ces deux formes (simple et double) (*Figure I-32c*). En effet, lors de l'ajout d'acide, il y a protonation du cryptand et donc relargage de l'ion  $Ag^+$  qui sera complexé par l'oligomère et provoquera la formation de la double hélice. Inversement, lors de l'addition de base, le cryptand est déprotoné, pour à nouveau complexer l'ion  $Ag^+$ . Lors de cette interconversion, il y a un mouvement d'extension et de contraction : l'hélice simple est courte ( $\sim 3,6 \text{ \AA}$ ) et la double hélice est beaucoup plus longue ( $\sim 10,3 \text{ \AA}$ ).<sup>89</sup>



**Figure I-32 :** (a) Formule générale de l'oligomère ; (b) Formation de double hélice en la présence de métaux ; (c) Formation de double hélice contrôlé par le pH.

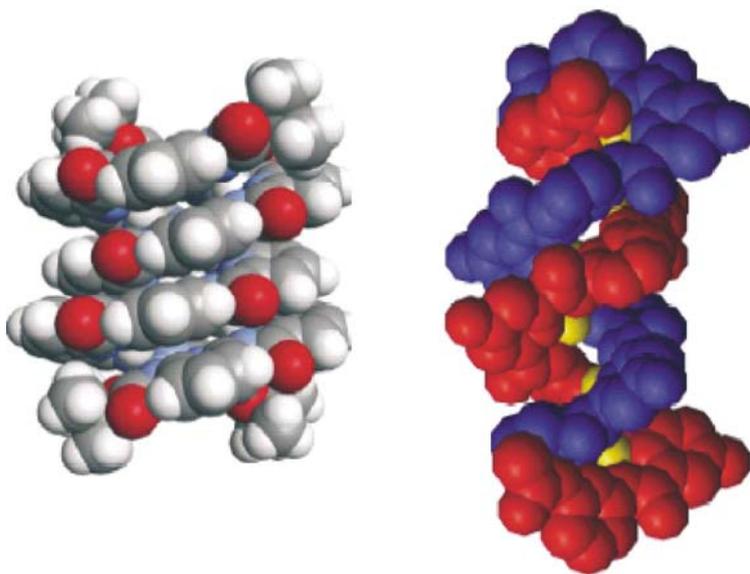
- *Reconnaissance d'ions  $\text{Cu}^{2+}$  par des doubles hélices d'oligopyridines dicarboxamides :*

Les hélices simples d'unités 2,6-diaminopyridine et acide 2,6-pyridine dicarboxylique (*Schéma I-11a*) s'entrelacent et forment des doubles hélices qui sont stabilisées par interactions directes entre les deux brins.<sup>26</sup> La forme hélicoïdale des simples brins est stabilisée par des liaisons hydrogènes intramoléculaires et les doubles hélices sont stabilisées par l'empilement intermoléculaire des cycles aromatiques. L'unité 2,6-bis(carboxylamino)pyridine peut chélater des ions de transition comme  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ . Cela implique une rotation de  $180^\circ$  autour de la liaison pyridine-amide permettant à chaque pyridine d'être impliquée dans la chélation (*Schéma I-11b*).<sup>124</sup> L'unité 2,6-pyridinedicarboxamide est aussi un excellent ligand tridentate pour les métaux de transition, après déprotonation des atomes d'azote des amides (*Schéma I-11c*).<sup>124</sup>



**Schéma I-11 :** (a) Oligomère composé d'unités 2,6-diaminopyridine et acide 2,6-pyridine dicarboxylique ; (b) Géométrie adoptée par l'unité 2,6-bis(carboxylamino)pyridine en présence de  $\text{M}^{2+}$  ; (c) Géométrie adoptée par la partie 2,6-pyridinedicarboxamide en présence de  $\text{M}^{2+}$  et de base.

Pour un oligomère composé de sept unités amides aromatiques, six groupements amides de chaque brin sont déprotonés (tous sauf les deux acétamides terminaux) pour coordiner trois ions  $\text{Cu}^{2+}$ . Six des sept pyridines de chaque brin sont impliquées dans la coordination. La pyridine non impliquée dans la coordination, participe à la stabilisation du duplex à travers des liaisons



**Figure I-33** : Dimérisation en solution en double hélice (à droite) et dimérisation après modification chimique et ajout de métal (à gauche).

hydrogène entre le proton acétamide terminal et un groupement carbonyle de l'autre brin. Le complexe comprend six ions (*Figure I-33*). Les distances Cu-Cu sont de 3,61, 3,58 et 3,59 Å de la périphérie aux positions centrales. Les métaux décrivent une hélice autour de l'axe du duplex. Ce phénomène induit la formation d'un grand et d'un petit sillon dans le duplex qui n'existent pas dans la double hélice non complexée. La coordination d'ions  $\text{Cu}^{2+}$  entraîne donc l'étirement de la double hélice. Un tour de l'hélice est composé de quatre unités pyridines. Les six métaux sont dans une géométrie pseudo plan-carré délimitée par les trois atomes d'azotes de l'unité pyridine dicarboxamide d'un brin et par l'atome d'azote endocyclique de l'unité diaminopyridine de l'autre brin.

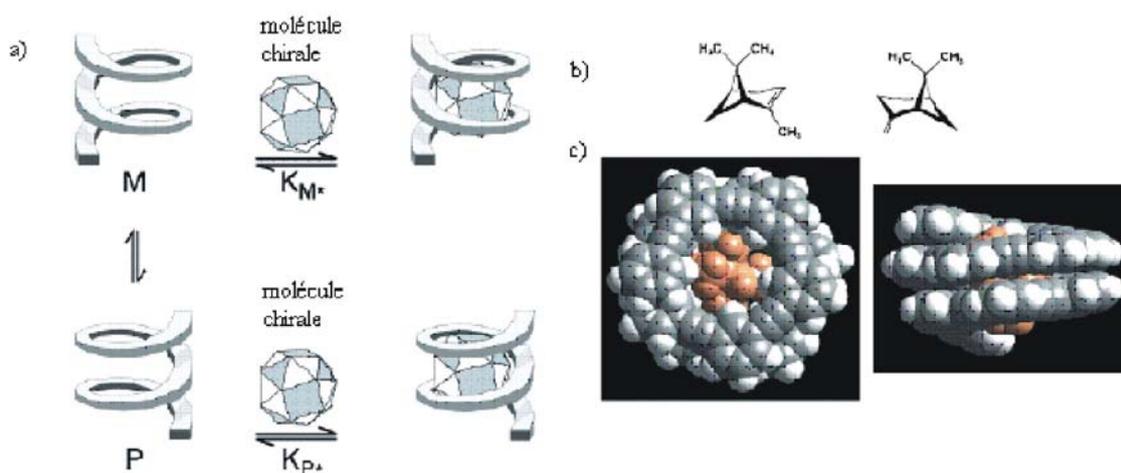
## C.2. Reconnaissances de substrats apolaires.

Pour cette famille d'invités, la plupart des études décrites dans la littérature sont effectués à partir des hélices d'oligomères de phényl acétylène. En effet, ce type de reconnaissance implique la présence d'un canal apolaire pouvant stabiliser la molécule invitée.

### C.2.1 Reconnaissance de terpènes par effet solvophile.

Afin de stabiliser et de favoriser l'inclusion de composés apolaires dans la cavité, le motif phényl acétylène a été choisi de telle manière qu'il se replie par effet solvophile. Le solvant doit à la fois permettre le repliement de l'oligomère et être un « mauvais » solvant pour la molécule invitée. Les chaînes latérales du foldamère sont de type polyéthylène glycol pour favoriser le repliement par interactions avec le solvant.

L'utilisation de composés chiraux permet de suivre le phénomène d'inclusion de la molécule invitée dans le canal par utilisation du dichroïsme circulaire. En solution la population hélice gauche et hélice droite est équivalente si les extrémités des brins ne sont pas pourvues de groupements chiraux.<sup>125</sup> Si un composé chiral est introduit dans la cavité il déplace alors l'équilibre vers un type d'hélice ce qui induit un signal en dichroïsme circulaire (Figure I-34a). Les études effectuées à partir de ces composés ont montré que la force motrice de la reconnaissance des terpènes (Figure I-34b) est l'effet solvophile. La constante d'association varie linéairement avec la quantité d'eau présente dans le solvant.<sup>83,126</sup> La présence d'une molécule invitée dans le canal (Figure I-34c) de l'hélice a aussi un effet de stabilisation de la géométrie en hélice. Les effets de la pression sur l'hélice sont beaucoup moins importants sur une hélice occupée que sur une vide.<sup>127</sup>

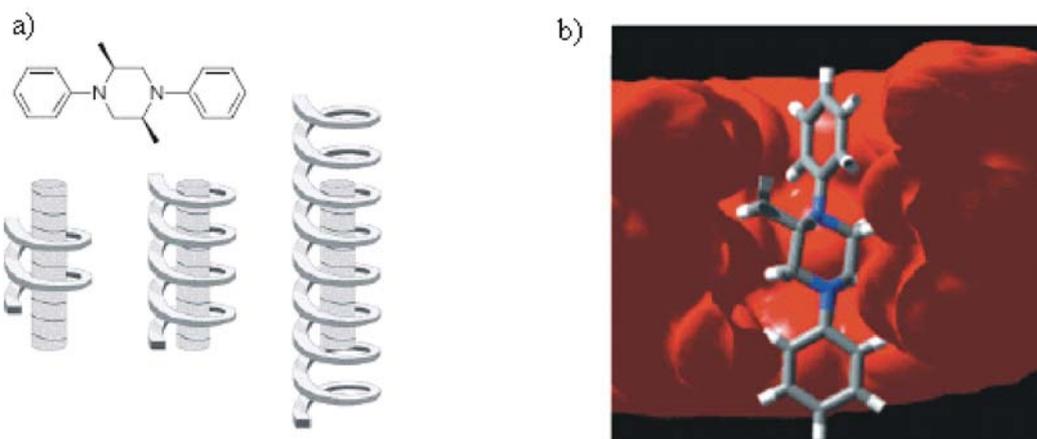


**Figure I-34 :** (a) Influence de la chiralité de l'invité sur l'équilibre hélice droite-hélice gauche ; (b) Terpènes ; (c) Encapsulation de terpènes dans un oligomère de phényl acétylène.

### C.2.2 La reconnaissance des molécules tiges et haltères.

- *Influence de la longueur de l'oligomère.*

Des composés plus longs constitués de plusieurs cycles organisés de sorte que la forme générale du composé soit équivalente à celle d'un cylindre ou d'une tige ont été synthétisés pour mieux comprendre le phénomène de reconnaissance moléculaire par les oligophényl acétylène. Un dérivé de la pipérazine possède l'avantage d'être linéaire et de correspondre parfaitement à la forme de la cavité. De plus, le fait qu'il soit chiral permet de mesurer facilement l'insertion de la tige à l'intérieur de l'hélice par DC-UV. Ce type de composé montre une bonne affinité avec ce type d'hélice et de cavité et il a été montré une corrélation entre la constante d'association, la longueur de l'hélice et celle de la molécule tige. La molécule invitée est mieux stabilisée par des oligomères dont la hauteur est supérieure ou égale à la longueur de cette molécule (*Figure I-35a*). La stabilité est optimale quand l'hôte et l'invité sont de même taille (*Figure I-35b*)<sup>128</sup> Cette observation est aussi importante que la valeur de 55% pour le rapport volume de l'invité sur volume de la capsule défini par Rebek pour une encapsulation optimale dans les capsules décrites dans le début de ce chapitre.<sup>53</sup> La stoechiométrie hélice/molécule tige est de un pour un. Ces interactions sont non spécifiques et non directionnelles.



**Figure I-35** : (a) Dérivé de la pipérazine ou molécule tige inclus dans la cavité d'oligomères de longueur différente ; (b) Modélisation du dérivé de pipérazine dans une hélice de même longueur.

- *Mécanisme de reconnaissance moléculaire.*

Pour connaître le mécanisme de reconnaissance, une molécule en forme d'haltère a été utilisée : une N,N'-diphénylpipérazine munie d'une unité

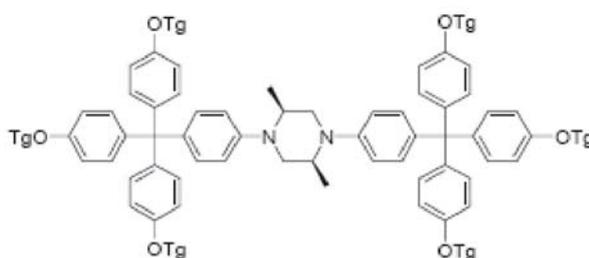


Schéma I-12 : Molécule en forme d'haltère.

triarylméthane à chaque extrémité de la molécule. Chaque groupe aryle

terminal est substitué en para par un éther triglyme pour augmenter la solubilité (Schéma I-12). Deux mécanismes d'association sont proposés :

- La molécule invitée en forme de tige traverse la cavité hélicoïdale de l'oligomère rigide (Figure I-36a).
- Un oligomère de conformation transitoire dépliée s'enroule autour de la molécule invitée (Figure I-36b).

La molécule en forme d'haltère est utilisée pour que la reconnaissance ne puisse pas se produire par le premier mécanisme cité. En effet, le diamètre calculé de la cavité est de 8,7 Å et le diamètre calculé du groupement terminal de l'haltère est de 10,2 Å. Par comparaison, le diamètre calculé de la partie centrale de la molécule est de 6,6 Å. Les résultats obtenus montrent qu'il y a interaction entre l'oligomère et la molécule : le mécanisme de reconnaissance peut donc se faire par un oligomère partiellement déplié.<sup>128,129</sup>

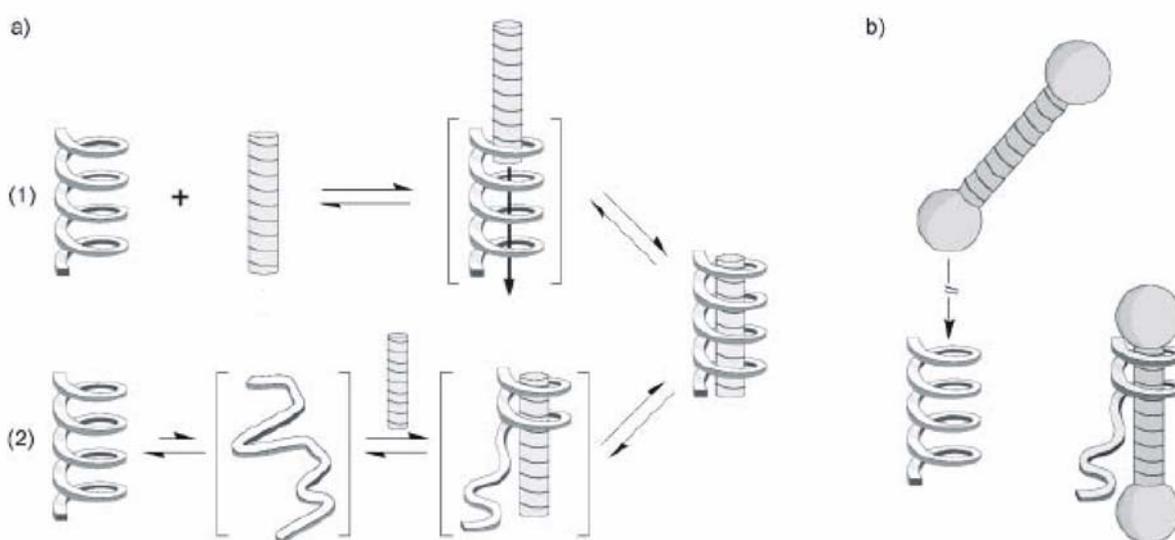
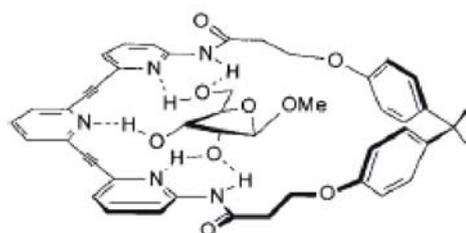


Figure I-36 : (a) Mécanisme d'association sans dépliement de l'hélice ; (b) Mécanisme par dépliement puis repliement autour de l'haltère.

### C.3. Reconnaissances de substrats polaires.

La reconnaissance de solutés polaires n'a été que très peu décrite dans la littérature. Dans ce cas, la reconnaissance s'effectue dans des cavités de nature hydrophile. La reconnaissance met souvent en jeu des liaisons hydrogène entre les sites accepteurs ou donneurs de la cavité et de la molécule invitée.

Un certain nombre d'études ont été menées sur la reconnaissance de substrats polaires de la famille des carbohydrates par des composés macrocycliques ou des composés en forme de

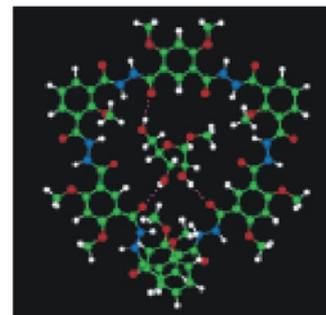
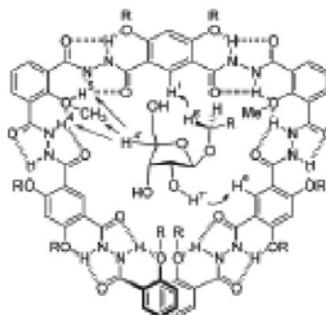


**Schéma I-13** : Reconnaissance de sucres par un macrocycle.

pinces qui font intervenir les monomères semblables à ceux qui composent les hélices

(Schéma I-13).<sup>130,131,132,133</sup> A titre d'exemple et pour illustrer les mécanismes pouvant servir à ce type de reconnaissance, des macrocycles plus ou moins rigides<sup>134</sup> constitués d'unités pyridine-acétylène ont été utilisés pour complexer un ribofuranoside.<sup>132</sup> Les azotes des pyridines pointant à l'intérieur du cycle peuvent former des liaisons H avec les protons des fonctions alcool du sucre.

Un exemple de reconnaissance de sucre par une hélice d'un oligohydrasid a été décrit. Ce type de composé possède une cavité polaire dans laquelle un des deux atomes d'oxygène de chaque fonction hydrazide se trouve à l'intérieur de l'hélice (Figure I-37). Ces oligomères peuvent donc interagir avec des



**Figure I-37** : Structure dessinée et modélisée de la reconnaissance d'un sucre par un oligomère d'hydrazide. d'après les observations RMN.

monosaccharides et des disaccharides. La constante d'association augmente avec le nombre de groupements hydroxys dans le sucre et avec la longueur de l'oligomère. Les liaisons hydrogène intermoléculaires entre les groupements carbonyles et les hydroxys du sucre invité sont la force motrice de la formation du complexe : plus il y a de liaisons hydrogène formées, meilleure est la stabilité. Les sucres se trouvent en compétition avec le solvant (méthanol) qui peut lui aussi former des liaisons hydrogène. La stoechiométrie du complexe est de un pour

un. Mais la très grande affinité de liaison entre un tridécamère et le  $\beta$ -maltose suggère que les oligomères plus longs pourraient lier plus d'un substrat.<sup>109</sup>

1. Lehn, J. M.; Meric, R.; Vigneron, J. P.; Bkouche-Waksman, I.; Pascard, C., Molecular recognition of anionic substrates. Binding of carboxylates by a macrobicyclic coreceptor and crystal structure of its supramolecular cryptate with the terephthalate dianion. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1991**, (2), 62-4.
2. Lehn, J. M.; Sonveaux, E.; Willard, A. K., Molecular recognition. Anion cryptates of a macrobicyclic receptor molecule for linear triatomic species. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, 100, (15), 4914-16.
3. De Mendoza, J.; Mesa, E.; Rodriguez-Ubis, J. C.; Vazquez, P.; Voegtle, F.; Windscheif, P. M.; Rissanen, K.; Lehn, J. M.; Lilienbaum, D.; Ziesel, R., A new macrobicyclo tris(bipyridine) ligand and its dicopper(I) and trisilver(I) complexes. *Angewandte Chemie* **1991**, 103, (10), 1365-7 (See also *Angew Chem, Int Ed Engl*, 1991, 30(10), 1331-3).
4. Canceill, J.; Cesario, M.; Collet, A.; Guilhem, J.; Lacombe, L.; Lozach, B.; Pascard, C., Structure and properties of the cryptophane E-chloroform complex. A stable van der Waals molecule. *Angewandte Chemie* **1989**, 101, (9), 1249-51.
5. Bartik, K.; Luhmer, M.; Dutasta, J.-P.; Collet, A.; Reisse, J., <sup>129</sup>Xe and <sup>1</sup>H NMR Study of the Reversible Trapping of Xenon by Cryptophane-A in Organic Solution. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120, (4), 784-791.
6. Mough, S. T.; Goeltz, J. C.; Holman, K. T., Isolation and structure of an "Imploded" cryptophane. *Angewandte Chemie, International Edition* **2004**, 43, (42), 5631-5635.
7. Garel, L.; Dutasta, J. P.; Collet, A., Complexation of methane and chlorofluorohydrocarbons with cryptophan A in organic solution. *Angewandte Chemie* **1993**, 105, (8), 1249-51 (See also *Angew Chem, Int Ed Engl*, 1993, 32(8), 1169-71).
8. Sherman, J. C.; Knobler, C. B.; Cram, D. J., Host-guest complexation. 56. Syntheses and properties of soluble carceplexes. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, 113, (6), 2194-204.
9. Bryant, J. A.; Blanda, M. T.; Vincenti, M.; Cram, D. J., Host-guest complexation. 55. Guest capture during shell closure. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, 113, (6), 2167-72.
10. Cram, D. J., The design of molecular hosts, guests, and their complexes. *Angewandte Chemie, International Edition* **1988**, 27, 1009-1020.
11. Choi, H. J.; Cram, D. J.; Knobler, C. B.; Maverick, E. F., Characterization of cavities in carcerands. *Pure and Applied Chemistry* **1993**, 65, (3), 539-43.
12. M. Morgan Conn, G. D., Javier de Mendoza, and Julius Rebek, Jr., Convergent Functional Groups. 13. High-Affinity Complexation of Adenosine Derivatives within Induced Binding Pockets. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, (3548-3557).
13. Renslo, A. R.; Rebek, J., Jr., Molecular recognition with introverted functionality. *Angewandte Chemie, International Edition* **2000**, 39, (18), 3281-3283.

14. Atwood, L. R. M. a. J. L., Structural Classification and General Principles for the Design of Spherical Molecular Hosts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1018-1033.
15. M. Morgan Conn and Julius Rebek, J., Self-Assembling Capsules. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1647-1668.
16. Jose M. Rivera, T. M., and Julius Rebek, Jr., Chiral Softballs: Synthesis and Molecular Recognition Properties. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5213-5220.
17. Neil Branda, R. M. G., Carlos Valdb, and Julius Rebek, Jr., Control of Self-Assembly and Reversible Encapsulation of Xenon in a Self-Assembling Dimer by Acid-Base Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 85-88.
18. Meissner, R.; Garcias, X.; Mecozzi, S.; Rebek, J., Jr., Synthesis and Assembly of New Molecular Hosts: Solvation and the Energetics of Encapsulation. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119, (1), 77-85.
19. Julius Rebek, J., Reversible Encapsulation and Its Consequences in Solution. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 278-286.
20. Grotzfeld, R. M.; Branda, N.; Rebek, J., Jr., Reversible encapsulation of disk-shaped guests by a synthetic, self-assembled host. *Science (Washington, D. C.)* **1996**, 271, (5248), 487-9.
21. Rincon, A. M.; Prados, P.; de Mendoza, J., A Calix[4]arene Ureidopeptide Dimer Self-Assembled through Two Superposed Hydrogen Bond Arrays. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123, (15), 3493-3498.
22. Vysotsky, M. O.; Pop, A.; Broda, F.; Thondorf, I.; Bohmer, V., Molecular motions within self-assembled dimeric capsules with tetraethylammonium cations as guest. *Chemistry--A European Journal* **2001**, 7, (20), 4403-4410.
23. Castellano, R. K.; Rudkevich, D. M.; Rebek, J., Jr., Tetramethoxy Calix[4]arenes Revisited: Conformational Control through Self-Assembly. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, (41), 10002-10003.
24. Shivanyuk, A.; Paulus, E. F.; Rissanen, K.; Kolehmainen, E.; Bohmer, V., Resorcarenes in the boat conformation as building blocks for hydrogen-bonded assemblies including two ammonium cations. *Chemistry--A European Journal* **2001**, 7, (9), 1944-1951.
25. Stephen L. Craig, S. L., Jian Chen, and Julius Rebek, Jr., An NMR Study of the Rates of Single-Molecule Exchange in a Cylindrical Host Capsule. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8780-8781.
26. Shivanyuk, A.; Rebek, J., Jr., Social Isomers in Encapsulation Complexes. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, (41), 12074-12075.
27. Rechavi, D.; Scarso, A.; Rebek, J., Jr., Isotopomer Encapsulation in a Cylindrical Molecular Capsule: A Probe for Understanding Noncovalent Isotope Effects on a Molecular Level. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, (25), 7738-7739.
28. Hayashida, O.; Sebo, L.; Rebek, J., Jr., Molecular discrimination of N-protected amino acid esters by a self-assembled cylindrical capsule: spectroscopic and computational studies. *Journal of organic chemistry* **2002**, 67, (24), 8291-8.
29. Takeda, N.; Umemoto, K.; Yamaguchi, K.; Fujita, M., A nanometer-sized hexahedral coordination capsule assembled from 24 components. *Nature (London)* **1999**, 398, (6730), 794-796.

30. Makoto Fujita, K. U., Michito Yoshizawa, Norifumi Fujita, Takahiro Kusukawa and Kumar Biradha, Molecular paneling via coordination. *Chem. Commun.* **2001**, 509-518.
31. Sun, W.-Y.; Yoshizawa, M.; Kusukawa, T.; Fujita, M., Multicomponent metal-ligand self-assembly. *Current Opinion in Chemical Biology* **2002**, 6, (6), 757-764.
32. Kusukawa, T.; Fujita, M., Encapsulation of large, neutral molecules in a self-assembled nanocage incorporating six palladium(II) ions. *Angewandte Chemie, International Edition* **1998**, 37, (22), 3142-3144.
33. Tominaga, M.; Suzuki, K.; Kawano, M.; Kusukawa, T.; Ozeki, T.; Shakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M., Finite, spherical coordination networks that self-organize from 36 small components. *Angewandte Chemie, International Edition* **2004**, 43, (42), 5621-5625.
34. Haino, T.; Kobayashi, M.; Chikaraishi, M.; Fukazawa, Y., A new self-assembling capsule via metal coordination. *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* **2005**, (18), 2321-2323.
35. McKinlay Robert, M.; Cave Gareth, W. V.; Atwood Jerry, L., Supramolecular blueprint approach to metal-coordinated capsules. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2005**, 102, (17), 5944-8.
36. Johnston Martin, R.; Latter Melissa, J.; Warrenner Ronald, N., Porphyrin-containing molecular capsules: metal mediated dimerization of a bis-porphyrin cavity. *Organic letters* **2002**, 4, (13), 2165-8.
37. Cheng-Yong Su, Y.-P. C., Chun-Long Chen, Falk Lissner, Bei-Sheng Kang, and Wolfgang Kaim, Self-Assembly of Trigonal-Prismatic Metallocages Encapsulating  $\text{BF}_4^-$  or  $\text{CuI}$  as Anionic Guests: Structures and Mechanism of Formation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, (18), 3371-3375.
38. Seidel, S. R.; Stang, P. J., High-Symmetry Coordination Cages via Self-Assembly. *Accounts of Chemical Research* **2002**, 35, (11), 972-983.
39. Scherer, M.; Caulder, D. L.; Johnson, D. W.; Raymond, K. N., Coordination number incommensurate cluster formation. Part 11. Triple helicate-tetrahedral cluster interconversion controlled by host-guest interactions. *Angewandte Chemie, International Edition* **1999**, 38, (11), 1588-1592.
40. Myroslav O. Vysotsky, A. P., Frank Broda, Iris Thondorf, and Volker Böhmer, Molecular Motions within Self-Assembled Dimeric Capsules with Tetraethylammonium Cations as Guest. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, (20), 4403-4410.
41. Mogck, O.; Pons, M.; Boehmer, V.; Vogt, W., NMR Studies of the Reversible Dimerization and Guest Exchange Processes of Tetra Urea Calix[4]arenes Using a Derivative with Lower Symmetry. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119, (24), 5706-5712.
42. Liam C. Palmer and Julius Rebek, J., The ins and outs of molecular encapsulation. *Org. Biol. Chem.* **2004**, (21), 3051-3059.
43. Yuji Tokunaga, D. M. R., Javier Santamaría, Göran Hilmersson, and Julius Rebek, Jr., Solvent Controls Synthesis and Properties of Supramolecular Structures. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, (8), 1449-1457.
44. Gutsche, C. D.; Pagoria, P. F., Calixarenes. 16. Functionalized calixarenes: the direct substitution route. *Journal of Organic Chemistry* **1985**, 50, (26), 5795-802.

45. Canceill, J.; Collet, A., Two-step synthesis of D3 and C3h cryptophanes. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1988**, (9), 582-4.
46. Sherman, J. C.; Cram, D. J., Carcerand interiors provide a new phase of matter. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, 111, (12), 4527-8.
47. Slama-Schwok, A.; Lehn, J. M., Interaction of a porphyrin-containing macrotetracyclic receptor molecule with single-stranded and double-stranded polynucleotides. A photophysical study. *Biochemistry* **1990**, 29, (34), 7895-903.
48. Rudkevich, D. M.; Hilmersson, G.; Rebek, J., Jr., Self-Folding Cavitands. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120, (47), 12216-12225.
49. Nelson, J.; Nieuwenhuyzen, M.; Pal, I.; Town, R. M., Dual-mode recognition of oxalate by protonated azacryptate hosts; conformational response of the guest maximizes p-stacking interactions. *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* **2002**, (19), 2266-2267.
50. Berl, V.; Huc, I.; Khoury, R. G.; Lehn, J.-M., Helical molecular programming: folding of oligopyridine-dicarboxamides into molecular single helices. *Chemistry--A European Journal* **2001**, 7, (13), 2798-2809.
51. Kumazawa, K.; Yamanoi, Y.; Yoshizawa, M.; Kusukawa, T.; Fujita, M., A palladium(II)-clipped aromatic sandwich. *Angewandte Chemie, International Edition* **2004**, 43, (44), 5936-5940.
52. Yoshizawa, M.; Nakagawa, J.; Kumazawa, K.; Nagao, M.; Kawano, M.; Ozeki, T.; Fujita, M., Discrete stacking of large aromatic molecules within organic-pillared coordination cages. *Angewandte Chemie, International Edition* **2005**, 44, (12), 1810-1813.
53. Sandro Mecozzi and Julius Rebek, J., The 55% Solution: A Formula for Molecular Recognition in the Liquid State. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, (6), 1016-1022.
54. Rebek, J., Jr., Assembly and encapsulation with self-complementary molecules. *Chemical Society Reviews* **1996**, 25, (4), 255-264.
55. Canceill, J.; Lacombe, L.; Collet, A., Analytical optical resolution of bromochlorofluoromethane by enantioselective inclusion into a tailor-made cryptophane and determination of its maximum rotation. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, 107, (24), 6993-6.
56. Yoon, J.; Cram, D. J., Chiral Recognition Properties in Complexation of Two Asymmetric Hemicarcerands. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119, (49), 11796-11806.
57. Rebek, J., Jr., Simultaneous encapsulation: molecules held at close range. *Angewandte Chemie, International Edition* **2005**, 44, (14), 2068-2078.
58. Cram, D. J.; Tanner, M. E.; Thomas, R., A cyclobutadiene that is stable at room temperature. *Angewandte Chemie* **1991**, 103, (8), 1048-51 (See also *Angew Chem, Int Ed Engl*, 1991, 30(8), 1024-7).
59. Korner, S. K.; Tucci, F. C.; Rudkevich, D. M.; Heinz, T.; Rebek, J., Jr., A self-assembled cylindrical capsule: new supramolecular phenomena through encapsulation. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2000**, 6, (1), 187-95.
60. Marco Ziegler, J. L. B., and Kenneth N. Raymond, Stabilization of a Reactive Cationic Species by Supramolecular Encapsulation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, (22), 4119-4121.

61. Kang, J.; Rebek, J., Jr., Acceleration of a Diels-Alder reaction by a self-assembled molecular capsule. *Nature (London)* **1997**, 385, (6611), 50-52.
62. Fujita, J.-P. B. a. M., Current Opinion in Chemical Biology. *Aust. J. Chem.* **2002**, 55, 619-621.
63. Fiedler, D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N., Supramolecular catalysis of a unimolecular transformation: Aza-Cope rearrangement within a self-assembled host. *Angewandte Chemie, International Edition* **2004**, 43, (48), 6748-6751.
64. Marsh, D.; Pali, T., Infrared dichroism from the X-ray structure of bacteriorhodopsin. *Biophysical journal* **2001**, 80, (1), 305-12.
65. Luecke, H.; Schobert, B.; Richter, H.-T.; Cartailler, J.-P.; Lanyi, J. K., Structure of bacteriorhodopsin at 1.55 Å resolution. *Journal of Molecular Biology* **1999**, 291, (4), 899-911.
66. Hui, Y.; Russell, J. C.; Whitten, D. G., Photochemical reactivity in organized assemblies. 33. Host-guest interactions in amylose inclusion complexes: photochemistry of surfactant stilbenes in helical cavities of amylose. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, 105, (5), 1374-6.
67. Star, A.; Steurman, D. W.; Heath, J. R.; Stoddart, J. F., Starched carbon nanotubes. *Angewandte Chemie, International Edition* **2002**, 41, (14), 2508-2512.
68. Bae, A.-H.; Numata, M.; Hasegawa, T.; Li, C.; Kaneko, K.; Sakurai, K.; Shinkai, S., 1D arrangement of Au nanoparticles by the helical structure of schizophyllan: A unique encounter of a natural product with inorganic compounds. *Angewandte Chemie, International Edition* **2005**, 44, (13), 2030-2033.
69. Li, C.; Numata, M.; Bae, A.-H.; Sakurai, K.; Shinkai, S., Self-Assembly of Supramolecular Chiral Insulated Molecular Wire. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, (13), 4548-4549.
70. Burkhart, B. M.; Li, N.; Langs, D. A.; Pangborn, W. A.; Duax, W. L., The conducting form of gramicidin A is a right-handed double-stranded double helix. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1998**, 95, (22), 12950-12955.
71. Langs, D. A., Three-dimensional structure at 0.86 Å of the uncomplexed form of the transmembrane ion channel peptide gramicidin A. *Science* **1988**, 241, (4862), 188-91.
72. Watson, J. D.; Crick, F. H., Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* **1953**, 171, (4356), 737-8.
73. Beck, K.; Brodsky, B., Supercoiled protein motifs: the collagen triple-helix and the alpha-helical coiled coil. *Journal of structural biology* **1998**, 122, (1-2), 17-29.
74. Seebach, D.; Brenner, M.; Rueping, M.; Jaun, B., g<sup>2</sup>-, g<sup>3</sup>-, and g<sup>2,3,4</sup>-amino acids, coupling to g-hexapeptides: CD spectra, NMR solution and X-ray crystal structures of g-peptides. *Chemistry--A European Journal* **2002**, 8, (3), 573-584.
75. Yang, D.; Qu, J.; Li, B.; Ng, F.-F.; Wang, X.-C.; Cheung, K.-K.; Wang, D.-P.; Wu, Y.-D., Novel Turns and Helices in Peptides of Chiral α-Aminoxy Acids. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121, (3), 589-590.
76. Tanaka, K.; Tengeiji, A.; Kato, T.; Toyama, N.; Shionoya, M., A Discrete Self-Assembled Metal Array in Artificial DNA. *Science (Washington, DC, United States)* **2003**, 299, (5610), 1212-1213.

77. Hill, D. J.; Mio, M. J.; Prince, R. B.; Hughes, T. S.; Moore, J. S., A field guide to foldamers. *Chemical reviews* **2001**, 101, (12), 3893-4012.
78. Nelson, J. C.; Saven, J. G.; Moore, J. S.; Wolynes, P. G., Solvophobic driven folding of nonbiological oligomers. *Science* **1997**, 277, (5333), 1793-6.
79. Prince, R. B.; Saven, J. G.; Wolynes, P. G.; Moore, J. S., Cooperative Conformational Transitions in Phenylene Ethynylene Oligomers: Chain-Length Dependence. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121, (13), 3114-3121.
80. Hill, D. J.; Moore, J. S., Helicogenicity of solvents in the conformational equilibrium of oligo(m-phenylene ethynylene)s: implications for foldamer research. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2002**, 99, (8), 5053-5057.
81. Jones Ticora, V.; Blatchly Richard, A.; Tew Gregory, N., Synthesis of alkoxy-substituted ortho-phenylene ethynylene oligomers. *Organic letters* **2003**, 5, (18), 3297-9.
82. Blatchly, R. A.; Tew, G. N., Theoretical Study of Helix Formation in Substituted Phenylene Ethynylene Oligomers. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68, (23), 8780-8785.
83. Prince, R. B.; Barnes, S. A.; Moore, J. S., Foldamer-Based Molecular Recognition. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, (12), 2758-2762.
84. Prince, R. B.; Okada, T.; Moore, J. S., Controlling the secondary structure of nonbiological oligomers with solvophobic and coordination interactions. *Angewandte Chemie, International Edition* **1999**, 38, (1/2), 233-236.
85. Yang, X.; Yuan, L.; Yamato, K.; Brown, A. L.; Feng, W.; Furukawa, M.; Zeng, X. C.; Gong, B., Backbone-Rigidified Oligo(m-phenylene ethynylenes). *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, (10), 3148-3162.
86. Yang, X.; Brown, A. L.; Furukawa, M.; Li, S.; Gardinier, W. E.; Bukowski, E. J.; Bright, F. V.; Zheng, C.; Zeng, X. C.; Gong, B., A new strategy for folding oligo(m-phenylene ethynylenes). *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* **2003**, (1), 56-57.
87. Cary, J. M.; Moore, J. S., Hydrogen Bond-Stabilized Helix Formation of a m-Phenylene Ethynylene Oligomer. *Organic Letters* **2002**, 4, (26), 4663-4666.
88. Sanford, A. R.; Yamato, K.; Yang, X.; Yuan, L.; Han, Y.; Gong, B., Well-defined secondary structures. Information-storing molecular duplexes and helical foldamers based on unnatural peptide backbones. *European Journal of Biochemistry* **2004**, 271, (8), 1416-1425.
89. Barboiu, M.; Vaughan, G.; Kyritsakas, N.; Lehn, J.-M., Dynamic chemical devices: generation of reversible extension/contraction molecular motion by ion-triggered single/double helix interconversion. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2003**, 9, (3), 763-9.
90. Ohkita, M.; Lehn, J.-M.; Baum, G.; Fenske, D., Helicity coding: programmed molecular self-organization of achiral nonbiological strands into multi-turn helical superstructures: synthesis and characterization of alternating pyridine-pyrimidine oligomers. *Chemistry--A European Journal* **1999**, 5, (12), 3471-3481.
91. Cuccia, L. A.; Ruiz, E.; Lehn, J.-M.; Homo, J.-C.; Schmutz, M., Helical self-organization and hierarchical self-assembly of an oligoheterocyclic pyridine-pyridazine strand into extended supramolecular fibers. *Chemistry--A European Journal* **2002**, 8, (15), 3448-3457.

92. Petitjean, A.; Cuccia, L. A.; Lehn, J.-M.; Nierengarten, H.; Schmutz, M., Cation-promoted hierarchical formation of supramolecular assemblies of self-organized helical molecular components. *Angewandte Chemie, International Edition* **2002**, 41, (7), 1195-1198.
93. Jean-Louis Schmitt, A.-M. S., Nathalie Kyritsakas, and Jean-Marie Lehn, Helicity-Encoded Molecular Strands: Efficient Access by the Hydrazone Route and Structural Features. *Helvetica Chimica Acta* **2003**, 86, 1598-1624.
94. Cheung, K.-M.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Johnson, N. I.; Shoolingin-Jordan, P. M., The determination of the absolute configurations of diastereomers of (S)-camphanoyl 3-hydroxy-5-oxohexanoic acid derivatives by X-ray crystallography. *Angewandte Chemie, International Edition* **2002**, 41, (7), 1198-1202.
95. Malone, J. F.; Murray, C. M.; Dolan, G. M.; Docherty, R.; Lavery, A. J., Intermolecular Interactions in the Crystal Chemistry of N,N'-Diphenylisophthalamide, Pyridine-2,6-dicarboxylic Acid Bisphenylamide, and Related Compounds. *Chemistry of Materials* **1997**, 9, (12), 2983-2989.
96. Huc, I., Aromatic oligoamide foldamers. *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, (1), 17-29.
97. Gong, B.; Zeng, H.; Zhu, J.; Yuan, L.; Han, Y.; Cheng, S.; Furukawa, M.; Parra Ruben, D.; Kovalevsky Andrey, Y.; Mills Jeffrey, L.; Skrzypczak-Jankun, E.; Martinovic, S.; Smith Richard, D.; Zheng, C.; Szyperski, T.; Zeng Xiao, C.; Yua, L., Creating nanocavities of tunable sizes: hollow helices. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2002**, 99, (18), 11583-8.
98. Lihua Yuan, H. Z., Kazuhiro Yamato, Adam R. Sanford, Wen Feng, Hanudatta S. Atreya, Dinesh K. Sukumaran, Thomas Szyperski, and Bing Gong, Helical Aromatic Oligoamides: Reliable, Readily Predictable Folding from the Combination of Rigidified Structural Motifs. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16528-16537.
99. Zhu, J.; Parra, R. D.; Zeng, H.; Skrzypczak-Jankun, E.; Zeng, X. C.; Gong, B., A New Class of Folding Oligomers: Crescent Oligoamides. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, (17), 4219-4220.
100. Hamuro, Y.; Geib, S. J.; Hamilton, A. D., Oligoanthranilamides. Non-Peptide Subunits That Show Formation of Specific Secondary Structure. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, (32), 7529-7541.
101. Odriozola, I.; Kyritsakas, N.; Lehn, J.-M., Structural codons: Linearity/helicity interconversion by pyridine/pyrimidine exchange in molecular strands. *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* **2004**, (1), 62-63.
102. Berl, V.; Krische, M. J.; Huc, I.; Lehn, J.-M.; Schmutz, M., Template-induced and molecular recognition directed hierarchical generation of supramolecular assemblies from molecular strands. *Chemistry--A European Journal* **2000**, 6, (11), 1938-1946.
103. Christel Dolain, V. M., and Ivan Huc, Protonation-Induced Transition between Two Distinct Helical Conformations of a Synthetic Oligomer via a Linear Intermediate. *Angewandte Chemie, International Edition* **2003**, 42, 2738 – 2740.
104. Hamuro, Y.; Geib, S. J.; Hamilton, A. D., Novel Folding Patterns in a Family of Oligoanthranilamides: Non-Peptide Oligomers That Form Extended Helical Secondary Structures. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119, (44), 10587-10593.

105. Ernst, J. T.; Becerril, J.; Park, H. S.; Yin, H.; Hamilton, A. D., Design and application of an  $\alpha$ -helix-mimetic scaffold based on an oligoamide-foldamer strategy: Antagonism of the Bak BH3/Bcl-xL complex. *Angewandte Chemie, International Edition* **2003**, 42, (5), 535-539.
106. Kolomiets, E.; Berl, V.; Odriozola, I.; Stadler, A.-M.; Kyritsakas, N.; Lehn, J.-M., Contraction/extension molecular motion by protonation/deprotonation induced structural switching of pyridine derived oligoamides. *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* **2003**, (23), 2868-2869.
107. Berl, V.; Huc, I.; Khoury, R. G.; Krische, M. J.; Lehn, J.-M., Interconversion of single and double helices formed from synthetic molecular strands. *Nature (London)* **2000**, 407, (6805), 720-723.
108. van Gorp, J. J.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W., Facile synthesis of a chiral polymeric helix; folding by intramolecular hydrogen bonding. *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* **2004**, (1), 60-61.
109. Hou, J.-L.; Shao, X.-B.; Chen, G.-J.; Zhou, Y.-X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T., Hydrogen Bonded Oligo-Hydrazide Foldamers and Their Recognition for Saccharides. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, (39), 12386-12394.
110. Xin Zhao, X.-Z. W., Xi-Kui Jiang, Ying-Qi Chen, Zhan-Ting Li, and; Chen, G.-J., Hydrazide-Based Quadruply Hydrogen-Bonded Heterodimers. Structure, Assembling Selectivity, and Supramolecular Substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15128-15139.
111. Lihua Yuan, W. F., Kazuhiro Yamato, Adam R. Sanford, Dingguo Xu, Hua Guo, and Bing Gong, Highly Efficient, One-Step Macrocyclizations Assisted by the Folding and Preorganization of Precursor Oligomers. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11120-11121.
112. Jiang Zhu, X.-Z. W., Ying-Qi Chen, Xi-Kui Jiang, Xin-Zhi Chen, and; Li, Z.-T., Hydrogen-Bonding-Induced Planar, Rigid, and Zigzag Oligoanthranilamides. Synthesis, Characterization, and Self-Assembly of a Metallocyclophane. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6221-6227.
113. Gong, B., Crescent oligoamides: from acyclic "macrocycles" to folding nanotubes. *Chemistry--A European Journal* **2001**, 7, (20), 4336-4342.
114. Jiang, H.; Leger, J.-M.; Dolain, C.; Guionneau, P.; Huc, I., Aromatic d-peptides: design, synthesis and structural studies of helical, quinoline-derived oligoamide foldamers. *Tetrahedron* **2003**, 59, (42), 8365-8374.
115. Inouye, M.; Waki, M.; Abe, H., Saccharide-dependent induction of chiral helicity in achiral synthetic hydrogen-bonding oligomers. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, (7), 2022-7.
116. Pfeil, A.; Lehn, J. M., Helicate self-organization: positive cooperativity in the self-assembly of double-helical metal complexes. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1992**, (11), 838-40.
117. Shaul, M.; Cohen, Y., Novel Phenanthroline-Containing Trinuclear Double-Stranded Helicates: Self-Recognition between Helicates with Phenanthroline and Bipyridine Binding Sites. *Journal of Organic Chemistry* **1999**, 64, (26), 9358-9364.
118. Piguet, C.; Bernardinelli, G.; Hopfgartner, G., Helicates as Versatile Supramolecular Complexes. *Chemical Reviews (Washington, D. C.)* **1997**, 97, (6), 2005-2062.

119. Mueller, P.; Rudin, D. O., Development of K<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup> discrimination in experimental bimolecular lipid membranes by macrocyclic antibiotics. *Biochemical and biophysical research communications* **1967**, 26, (4), 398-404.
120. Lear, J. D.; Wasserman, Z. R.; DeGrado, W. F., Synthetic amphiphilic peptide models for protein ion channels. *Science (Washington, DC, United States)* **1988**, 240, (4856), 1177-81.
121. Bell, T. W.; Jousselin, H., Self-assembly of a double-helical complex of sodium. *Nature (London, United Kingdom)* **1994**, 367, (6462), 441-4.
122. Timko, J. M.; Moore, S. S.; Walba, D. M.; Hiberty, P. C.; Cram, D. J., Host-guest complexation. 2. Structural units that control association constants between polyethers and tert-butylammonium salts. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, 99, (13), 4207-19.
123. Hou, J.-L.; Jia, M.-X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T.; Chen, G.-J., Solvophobicity-Driven Oligo(ethylene glycol) Helical Foldamers. Synthesis, Characterization, and Complexation with Ethane-1,2-diaminium. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, (19), 6228-6237.
124. Maurizot, V.; Linti, G.; Huc, I., Solid state characterization of oligopyridine dicarboxamide helicates. *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* **2004**, (8), 924-925.
125. Jiang, H.; Dolain, C.; Leger, J.-M.; Gornitzka, H.; Huc, I., Switching of Chiral Induction in Helical Aromatic Oligoamides Using Solid State-Solution State Equilibrium. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, (4), 1034-1035.
126. Moore, M. T. S. a. J. S., A Water-Soluble m-Phenylene Ethynylene Foldamer. *Org. Lett.* **2004**, 6, (4), 469-472.
127. A. Zhu, M. J. M., J. S. Moore, and H. G. Drickamer, Effect of Pressure on the Conformation of Two Oligo (m-Phenylene Ethynylene) Foldamers Containing a Piperazine or Terpene Derivative as Guest. *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 12374-12377.
128. Tanatani, A.; Mio, M. J.; Moore, J. S., Chain length-dependent affinity of helical foldamers for a rodlike guest. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123, (8), 1792-3.
129. Tanatani, A.; Hughes, T. S.; Moore, J. S., Foldamers as dynamic receptors: probing the mechanism of molecular association between helical oligomers and rodlike ligands. *Angewandte Chemie, International Edition* **2002**, 41, (2), 325-328.
130. Tamaru, S.-I.; Yamamoto, M.; Shinkai, S.; Khasanov, A. B.; Bell, T. W., A hydrogen-bonding receptor that binds cationic monosaccharides with high affinity in methanol. *Chemistry--A European Journal* **2001**, 7, (24), 5270-5276.
131. Tamaru, S.-I.; Shinkai, S.; Khasanov, A. B.; Bell, T. W., Circular dichroism readout of sugar recognition in the cleft of a fused-pyridine receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2002**, 99, (8), 4972-4976.
132. Davis, A. P.; Wareham, R. S., Carbohydrate recognition through noncovalent interactions: a challenge for biomimetic and supramolecular chemistry. *Angewandte Chemie, International Edition* **1999**, 38, (20), 2979-2996.
133. Fang, J.-M.; Selvi, S.; Liao, J.-H.; Slanina, Z.; Chen, C.-T.; Chou, P.-T., Fluorescent and circular dichroic detection of monosaccharides by molecular sensors: bis[(pyrrolyl)ethynyl]naphthyridine and bis[(indolyl)ethynyl]naphthyridine. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, (11), 3559-66.

134. Anne Sophie Droz, U. N., Sally Anderson, Paul Seiler, and François Diederich, Optically Active Cyclophane Receptors for Mono- and Disaccharides: The Role of Bidentate Ionic Hydrogen Bonding in Carbohydrate Recognition. *Helvetica Chimica Acta* **2001**, 84, 2243-2288.

## **Chapitre 2 :**

# **Conception et modélisation de capsules hélicoïdales.**



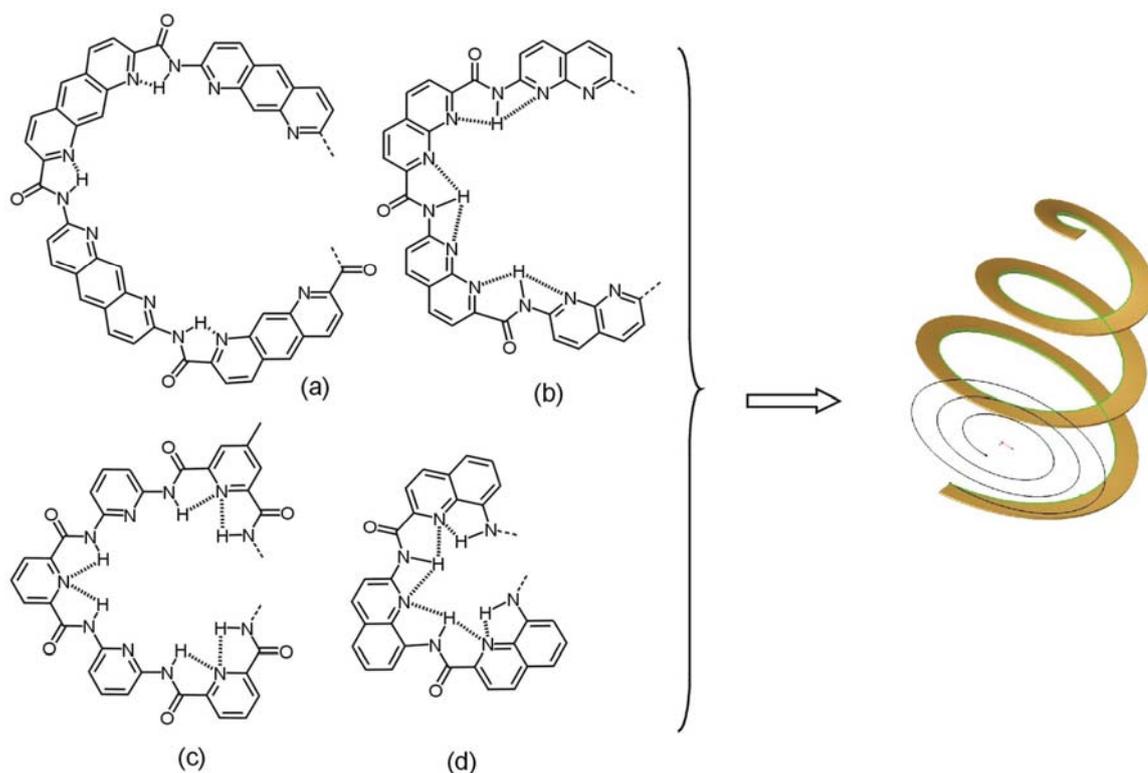
## I. Différents paramètres permettant de moduler le diamètre des hélices.

Plusieurs types d'unités monomères sont utilisés dans notre équipe pour la synthèse de brins oligomériques hélicoïdaux dérivés d'amides aromatiques. Lorsque le même motif est utilisé le diamètre intérieur de l'hélice reste constant. Plusieurs exemples décrits dans la partie précédente illustrent les facteurs qui ont une influence sur la taille du canal de l'hélice. Ici trois paramètres pourront être utilisés pour modifier le diamètre intérieur de l'oligomère :

- L'utilisation d'unités monomériques composées d'un nombre différent de cycles adjacents, c'est-à-dire la taille des monomères.
- L'orientation des fonctions amides sur le cycle.
- La position des liaisons hydrogène.

Le concept utilisé pour ce travail de recherche est l'utilisation des propriétés de différents oligomères afin d'obtenir un objet hélicoïdal de diamètre intérieur variable. L'enchaînement d'unités monomériques codant pour des diamètres différents de plus en plus grand ou de plus en plus petit, donne naissance à un cône (*Figure II-1*).<sup>1</sup> Si deux cônes sont ensuite reliés par leur base, une cavité est créée au sein du système. La combinaison de ces différentes unités de taille et de courbure variables dans un brin oligomérique devrait donner naissance à une nouvelle génération de capsules unimoléculaires non rigides, stabilisées par la formation de liaisons hydrogène et par des interactions d'empilement aromatique.

Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord nous intéresser au choix des différentes unités aromatiques et à leur enchaînement dans le brin pour former la capsule. Une seconde partie sera consacrée à la modélisation et au calcul du volume des cavités ainsi générées.



**Figure II-1 :** Oligomères constitués d'unités (a) aza-anthracènes, (b) naphthyridines, (c) pyridines et (d) quinolines ; Forme générale résultant de l'assemblage respectif des unités a+b+c+d.

### **A. Choix des unités aromatiques permettant d'augmenter le diamètre de l'hélice.**

Une grande majorité des foldamères étudiés au sein de notre groupe s'appuie sur des enchaînements de noyaux pyridines.<sup>2,3</sup> L'utilisation de composés possédant des noyaux aromatiques fusionnés de type naphthalène (2 cycles) ou anthracènes (3 cycles) voire tétracène (4 cycles) (*Figure II-1*) permettra d'augmenter le diamètre de la cavité. Une limite importante au choix du type d'unité est l'aspect synthétique et la réactivité potentielle des fonctions situées sur les cycles. L'utilisation de cycles non aromatiques ou pseudo aromatiques (9,10-dihydroanthracène) pour augmenter la taille du monomère peut être envisagée. Mais dans ce cas, il y aura perte de rigidité et de planarité, et surtout perte de stabilisation de l'hélice par les interactions d'empilement aromatique.

Les unités aromatiques utilisées ici sont des hétérocycles azotés qui permettent à la fois d'orienter le brin et de stabiliser l'ensemble grâce à la liaison hydrogène formée entre les fonctions amide et l'azote endocyclique. Il est nécessaire pour élaborer ces motifs de considérer l'aspect synthétique car l'utilisation de cycles aromatiques fusionnés implique une

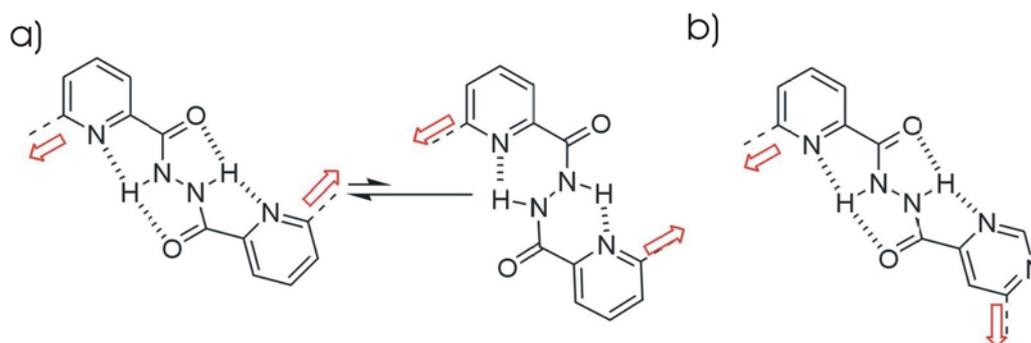
plus grande délocalisation de charge, provoquant une diminution de la nucléophilie des fonctions amines portées par le cycle. Ce paramètre est très important quand la méthode de synthèse implique une réaction de type peptidique entre une amine et un acide carboxylique activé. De même, le choix des substituants sur ces composés est primordial : ils doivent à la fois assurer une bonne solubilité tout en évitant d'être trop électro-attracteurs ce qui diminuerait encore plus la nucléophilie de l'amine aromatique. Tous ces facteurs seront pris en compte afin que les motifs choisis soient facilement accessibles par la synthèse.

Au cours de ces travaux, les plus grandes unités que nous avons utilisées sont des 1,8-diaza-anthracènes, et nous nous sommes limités au maximum à trois unités de ce type dans une séquence.

## ***B. Choix de la nature et de la position des substituants sur les unités aromatiques.***

Comme nous l'avons vu précédemment, la position des substituants peut rendre un brin courbé ou linéaire suivant qu'ils définissent un angle de 60, 120 ou 180°. Pour augmenter la taille des cavités, l'utilisation de fonctions reliant les unités aromatiques autres que des amides peut être envisagée, comme par exemple les groupes urée ou hydrazide. Dans ce cas, la présence de plusieurs groupes NH donneurs de liaisons hydrogène au sein de ces fonctions se traduit par un équilibre entre deux conformères cis et trans (*Schéma II-1*) ce qui complique la prévision des conformations. L'unité acide 2-pyridine carboxylique hydrazide, par exemple possède deux conformations envisageables.<sup>4,5,6</sup> La création d'une liaison hydrogène entre l'azote de la pyridine et le proton NH stabilise la conformation trans par formation d'un cycle à cinq chaînons et oriente les extrémités du brin suivant des directions opposées (*Schéma II-1a*), ce qui va à l'encontre de la géométrie hélicoïdale souhaitée. Le conformère cis stabilisé par la formation d'un cycle à 6 chaînons n'est pas observé par RMN car l'équilibre est déplacé vers la forme trans.<sup>6</sup> L'obtention d'une géométrie courbée dans laquelle les substituants définissent un angle inférieur à 180° est cependant possible en substituant un noyau pyridine par un noyau pyrimidine (*Schéma II-1b*).

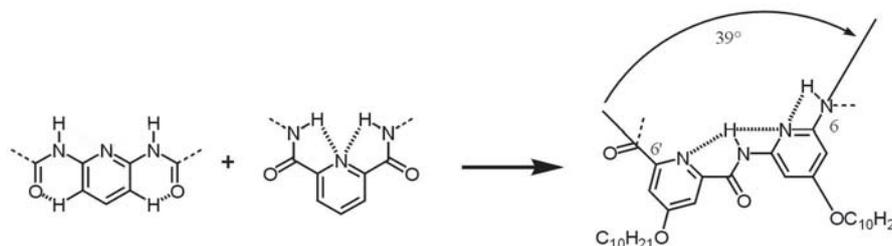
La fonction amide semble toutefois plus adaptée à nos systèmes, la conformation adoptée par de tels oligomères étant parfaitement prévisible<sup>7</sup> et le nombre de possibilités pour la formation de liaisons hydrogène n'étant pas ambigu.



**Schéma II-1 :** Conformations possibles d'un dimère constitué de l'enchaînement (a) d'unités acide 2-pyridine carboxylique hydrazide et (b) d'unités acide 2-pyridine carboxylique hydrazide et acide 2-pyrimidine carboxylique hydrazide.

### C. Influence de la position des liaisons hydrogène sur la géométrie de l'oligomère.

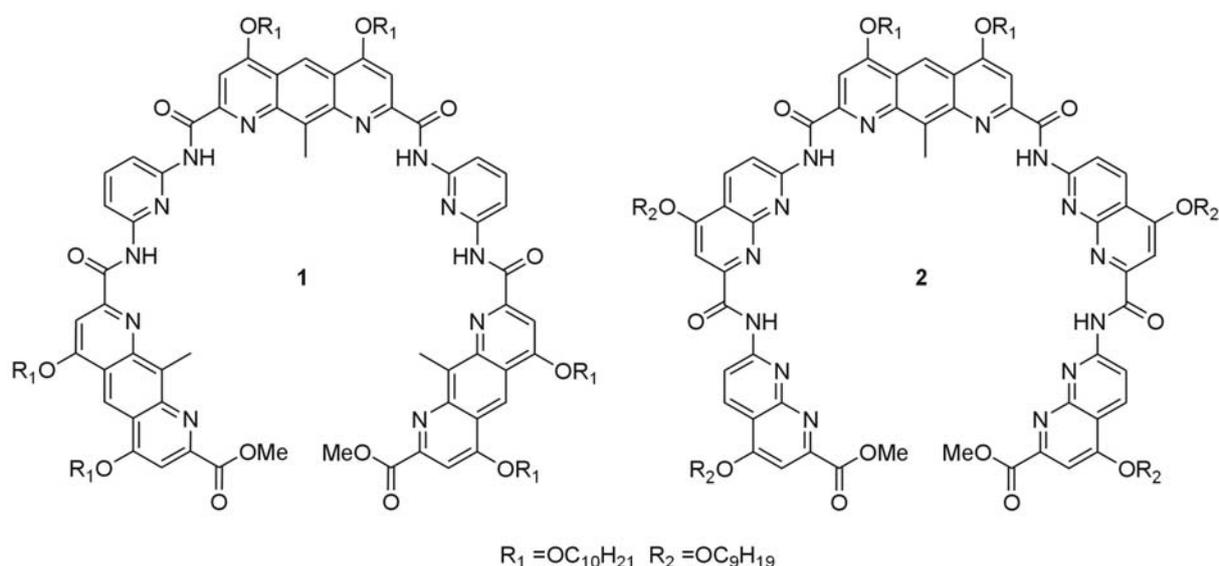
Le choix d'unités aromatiques pyridine, quinoline, pyrimidine et anthracène substituées en position méta devrait conduire à des structures hélicoïdales stabilisées par la présence de liaisons hydrogène situées à l'intérieur de l'hélice. Dans le cas d'oligoamides constitués d'unités 2,6-diaminopyridine et acide 2,6-pyridinedicarboxylique, les liaisons hydrogène influent sur la géométrie en pinçant la structure et en augmentant la courbure de l'oligomère : dans le motif NHCO-aryl, la liaison hydrogène conduit à la formation d'un cycle à 5 chaînons, ce qui a tendance à « pincer » le motif et à le rendre plus courbé (*Schéma II-2*). Pour le motif 2,6-diaminopyridine se sont les répulsions électroniques qui orientent la liaison amide et la liaison hydrogène faible entre le carbonyl de l'amide et le proton du cycle aromatique est le résultat de cette orientation.



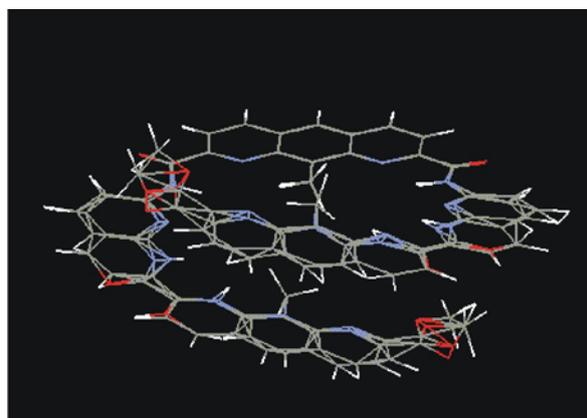
**Schéma II-2 :** Influence de la liaison hydrogène sur les unités d'un dimère d'unités pyridines. Un angle de  $39^\circ$  est observé au lieu de  $60^\circ$  pour une succession de centres  $sp^2$  définissant des angles de liaisons de  $120^\circ$ .

La présence de liaisons hydrogène à l'intérieur de l'hélice a plusieurs conséquences sur les propriétés de la cavité et sur la géométrie adoptée par le brin : tout d'abord la nature polaire de la cavité qui résulte de l'orientation des groupes NH de la fonction amide et des

azotes des hétérocycles aromatiques vers l'intérieur de la cavité, les groupes C=O pointant tous vers l'extérieur de l'hélice ; ensuite, de la distribution de ces liaisons hydrogène dans l'oligomère dépendra la courbure générale du brin. Par exemple la courbure de l'hélice est identique pour les deux pentamères **1** et **2** (Schéma II-3). Cette équivalence en diamètre s'explique par la distribution des liaisons hydrogène le long des composés. Le pentamère **1** est composé d'unités symétriques, c'est-à-dire portant les mêmes unités de part et d'autre du cycle aromatique, ce qui se traduit par une courbure moins prononcée au niveau des unités 2,6-diaminopyridine que si des unités naphtyridines dissymétriques sont utilisées comme dans **2** puisque c'est la liaison NH-CO-aryl qui induit la courbure. Le résultat est l'obtention d'hélices similaires par leur diamètre pour les deux composés (Figure II-2).



**Schéma II-3 :** Pentamère **1** constitué d'unités aza anthracènes et pyridines et pentamère **2** constitué d'unités aza anthracènes et naphtyridines.

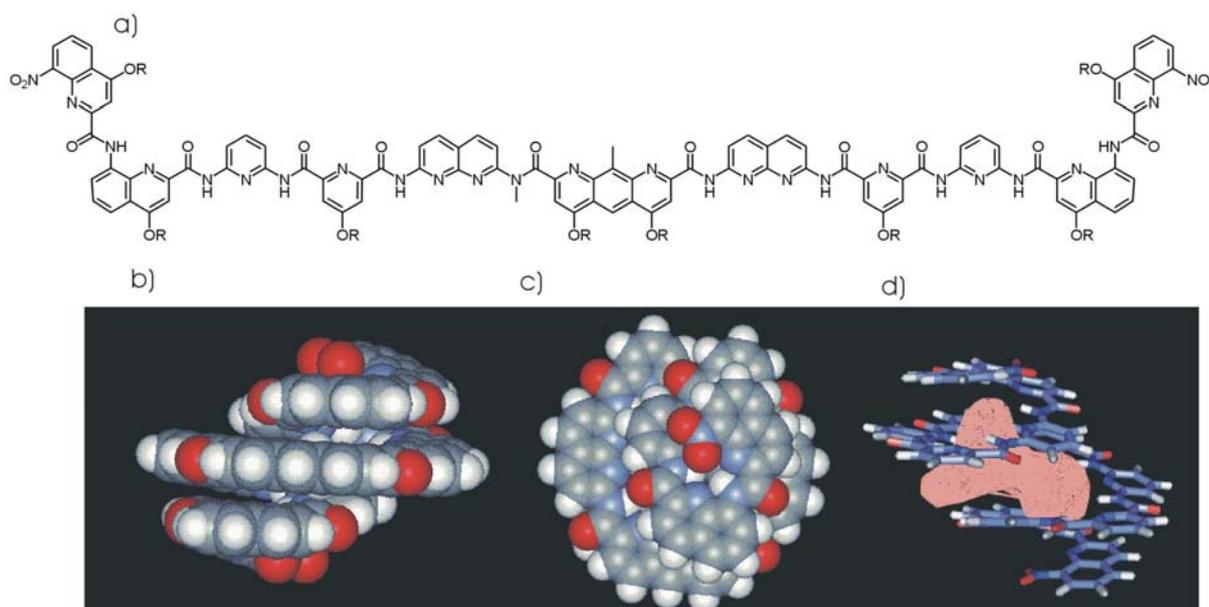


**Figure II-2 :** Superposition des pentamères **1** et **2** par modélisation.

Le choix le plus simple reste, à la vue de ces observations, la synthèse de capsules qui résultent de l'assemblage de différents oligomères composés par des unités identiques ou très proches d'un point de vue structural, c'est-à-dire d'effectuer la synthèse d'oligomères composés uniquement de quinolines puis d'autres oligomères de pyridines et enfin un dernier de naphtyridines

qui seront couplés un à un en fin de synthèse.

Le choix du nombre d'unités de même nature est important pour donner à la cavité une forme générale régulière. Si la courbure de l'hélice change de façon trop rapide, il peut en résulter une cavité avec une forme aplatie ou allongée, voire ouverte sur l'extérieur. Ce phénomène est illustré par l'exemple représenté sur la *Figure II-3a*. L'oligomère étant symétrique par rapport à son centre, si le changement de courbure est trop rapide, la forme générale ne sera plus régulière, c'est-à-dire que les deux bicônes ne seront pas en vis-à-vis. Le décalage est visible au niveau des groupements nitro qui referment la structure et qui ne sont pas sur le même axe (*Figure II-3a, b*) comme attendu dans les structures régulières. Cette déformation peut conduire à une moindre stabilité de la capsule si l'empilement aromatique est moins étendu. Si la déformation est faible, la cavité aura une forme étirée. En revanche, si la déformation est trop radicale, la cavité peut être scindée en deux parties (une à chaque pôle). Le décalage peut créer dans certains cas un orifice, la cavité n'est alors plus parfaitement définie, ce qui se traduit par une impossibilité de calculer rigoureusement le volume de la cavité (*Figure II-3d*).



**Figure II-3 :** (a) Formule générale de la capsule ; (b) Vue de côté de la capsule modélisée ; (c) Vue de dessus ; (d) Vue de côté de la cavité calculée à partir du logiciel Surfnet.

Afin d'éviter ce type de phénomène, une partie de mon travail a été de modéliser les capsules formées par différentes séquences pour observer leur forme générale et estimer le volume de la cavité. Ce travail a permis de cibler les oligomères possédant des caractéristiques intéressantes et d'écarter d'autres capsules.

## II. Logiciels et paramètres utilisés.

La modélisation a été effectuée grâce au logiciel Macromodel. Ce logiciel permet de construire des molécules et d'optimiser leurs conformations en utilisant différentes méthodes basées sur la mécanique moléculaire. Les différentes fonctionnalités de Macromodel, comme le calcul d'énergie avec contraintes, la variété des champs de forces (MM2, MM3, AMBER, OPLSA, AMBER94, MMFF), la minimisation et la dynamique moléculaire sur la structure entière ou sur une sous-structure, permettent d'obtenir des résultats rapides, cohérents et faciles à mettre en œuvre.

Nous avons fait le choix de travailler sans simulation du solvant pour alléger les calculs. En effet, après avoir minimisé plusieurs structures sans simulation de solvant (vide) ou bien en simulant le chloroforme, aucune différence du point de vue architectural et d'orientation des groupes dans l'espace n'est observée. Les deux structures sont parfaitement superposables.

Trois paramètres importants doivent être choisis pour répondre aux caractéristiques du système étudié : le champ de force, la méthode et le Cut-Off.

*Le champ de force* est le modèle empirique représentant aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. La molécule est considérée comme un ensemble d'atomes sur lesquels s'exercent des forces élastiques et harmoniques. Chacune de ces forces est décrite par une fonction d'énergie potentielle et c'est la combinaison de ces dernières qui est appelé champ de force.

$$\mathbf{E} = \mathbf{E}_{\text{Stabilisation}} + \mathbf{E}_{\text{Liaison}} + \mathbf{E}_{\text{Torsion}} + \mathbf{E}_{\text{Electrostatique}} + \mathbf{E}_{\text{Van der Waals}} + \mathbf{E}_{\text{SB(terme croisé d'élongation-liaison)}} + \dots$$

Ici nous avons choisi le champ de force MM3 qui correspond le mieux aux exigences de nos systèmes de taille moyenne, faisant intervenir la liaison hydrogène comme force motrice du repliement. Ce champ de force a montré, pour les oligomères précédemment conçus au laboratoire, une bonne adéquation entre les systèmes modélisés et les structures cristallines de ces composés.

*La méthode* choisie est TNCG pour « Truncated Newton (Ponder-Richards) Conjugate Gradient ». La méthode des gradients conjugués est un algorithme permettant de trouver un minimum local d'une fonction à n variables, ce qui sous-entend que le gradient de la fonction

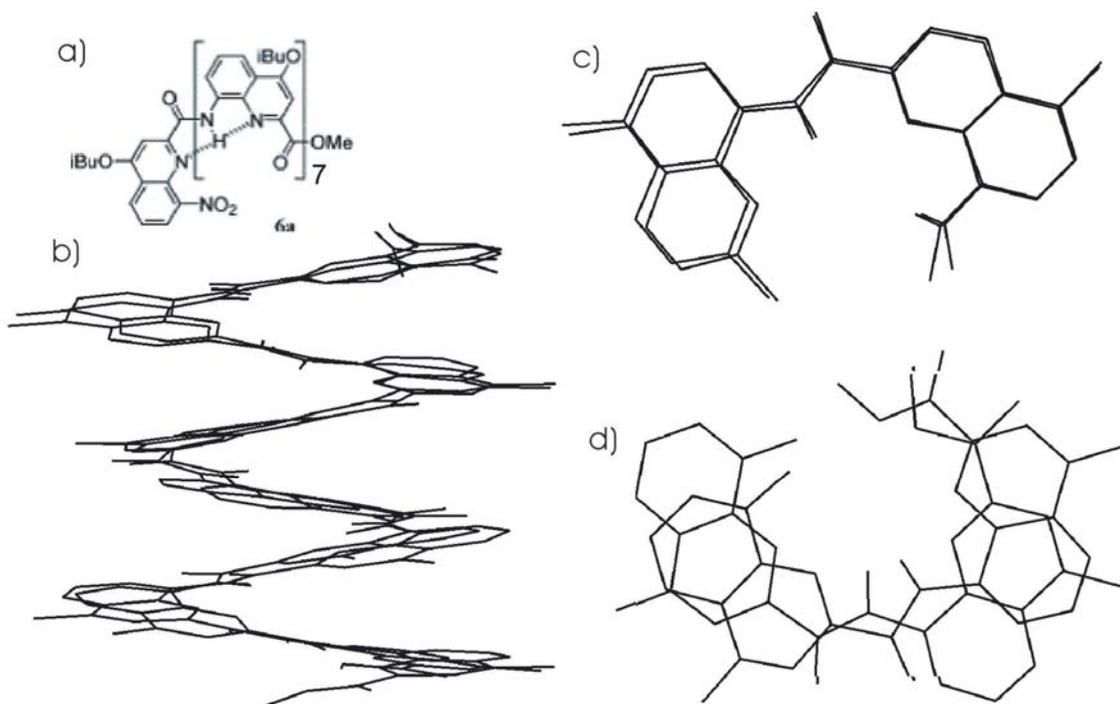
soit estimable. La méthode que nous choisissons est la meilleure pour des systèmes composés de moins de 1000 atomes.

Le *Cut-Off*<sup>8</sup> est la distance limite au-delà de laquelle les interactions non covalentes (Van der Waals et électrostatiques) sont ignorées. Avec un Cut-Off défini par paire d'atomes, ne sont calculées que les interactions d'un atome X avec les autres atomes contenus dans la sphère centrée sur X et ayant le Cut-Off pour rayon. Pour les capsules synthétisées, cette valeur est fixée à 12 Å. Ce paramètre se révèle surtout important pour des molécules de type protéines afin d'alléger le calcul. En effet, si le système étudié comporte 1000 atomes, la somme des interactions non-covalentes est d'environ 500000 termes.

Pour le calcul des volumes des cavités des capsules, le logiciel Surfnet a été utilisé. Ce logiciel, à l'origine utilisé pour des protéines, permet de mesurer : les surfaces de Van der Waals, l'espace entre deux molécules, la taille d'une cavité et la distribution de densité. Ces calculs s'effectuent à partir de fichiers au format *pdb* des structures obtenues après une minimisation d'énergie. Nous n'avons utilisé que la fonction calcul de volume et dessin de la cavité. La méthode de calcul consiste à rechercher les zones vides d'une molécule et de déterminer son volume en remplissant le trou avec des billes dont le diamètre diminue progressivement pour combler toutes les aspérités. La somme du volume de toutes les billes utilisées est égale au volume total de la capsule.

Les structures « minimisées » peuvent correspondre à un minimum local proche de la structure de départ et pas toujours au minimum global d'énergie. La minimisation correspond donc simplement à la première étape d'un protocole de dynamique moléculaire. L'apport des observations des structures obtenues par diffraction des rayons X (état solide) et par RMN (en solution) permettent de se placer dans une situation qui doit se rapprocher le plus de la structure réelle.

Pour valider cette méthode, nous avons utilisé l'exemple d'hélices d'octamère de quinolines (*Figure II-4*). Si l'on compare la structure RX et la structure minimisée, l'écart entre les structures des deux oligomères est faible, une légère différence est observable pour les bouts de chaînes. L'erreur de prédiction de la courbure (nombre d'unités par tour) peut être estimée à 5% pour ce type d'oligomère, cette valeur reste correcte pour étudier les différents modèles envisagés.<sup>9</sup>



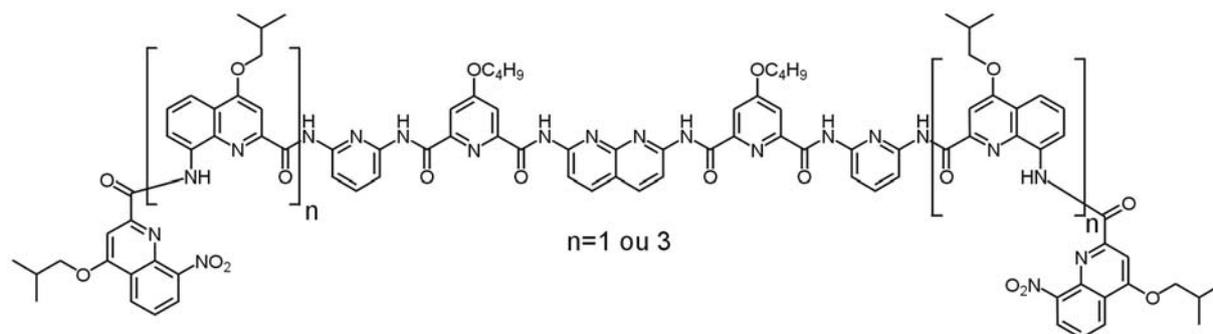
**Figure II-4** : (a) Oligomère de quinoline ; (b) Vue de coté de la superposition des oligomères cristallisés et modélisés (champ de force MM3 dans Macromodel) ; (c) Superposition des deux dernières unités du côté NO<sub>2</sub> terminal ; (d) Superposition des deux quinolines terminales du côté de l'ester avec un décalage de 3 Å.

Plusieurs motifs pouvant influencer sur la géométrie des hélices ont été étudiés pour connaître leur apport pour le système.

### III. Modélisation de différents motifs structuraux.

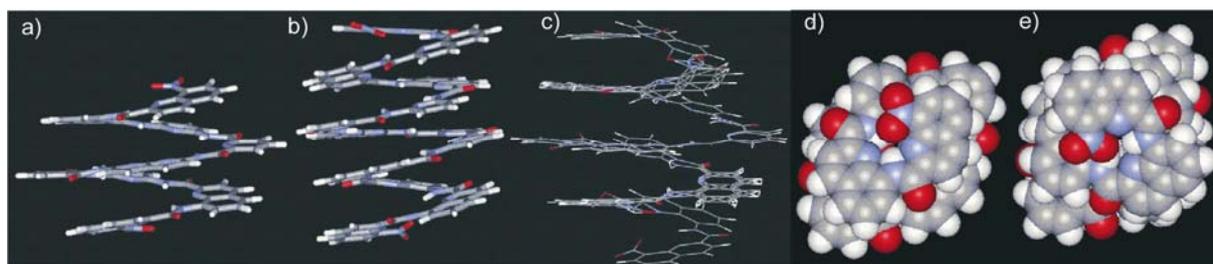
#### A. Les quinolines.

Des motifs quinolines ont été choisis pour jouer le rôle de bouchon aux deux extrémités du brin, en raison de la forte courbure qu'ils imposent au brin. Deux oligomères contenant soit deux soit quatre unités quinolines (*Schéma II-4*) ont été modélisés (*Figure II-5a, b*). A la vue des résultats obtenus, il semble que l'enchaînement de deux ou quatre unités quinolines aux extrémités de l'oligomère n'influe pas ou très peu sur la géométrie interne de la capsule (*Figure II-5c*). L'utilisation de quatre unités quinolines permet d'allonger le brin sans altérer la forme générale de la cavité. Il est possible qu'en raison de la stabilité des hélices de quinolines, l'ajout d'un plus grand nombre de ces unités induit une certaine stabilité au système.



**Schéma II-4 :** Formule générale des capsules étudiées pour vérifier l'influence du nombre de quinolines en bout de chaîne.

Cependant, l'introduction dans un oligomère d'uniquement deux unités quinolines est suffisante pour fermer complètement les extrémités de la capsule (*Figure II-5d, e*). Si l'on considère maintenant l'aspect synthétique, le motif choisit ne devra contenir que deux unités quinolines. En effet, l'expérience acquise par les différents membres du groupe sur des oligomères similaires montre que, pour des raisons stériques, la réactivité diminue lorsque la longueur du brin augmente, il est donc préférable d'éviter de compliquer la synthèse.



**Figure II-5 :** (a) Structure minimisée avec deux unités quinolines ; (b) Structure avec quatre unités quinolines aux extrémités ; (c) Superposition des deux capsules terminées par deux et quatre unités quinolines ; (d) Vue de dessus de la structure terminée par deux unités quinolines et (e) par quatre unités quinolines.

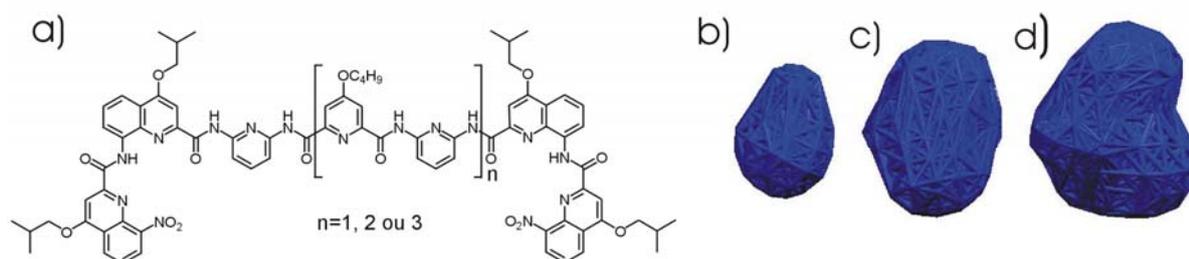
## **B. Les différents motifs aromatiques composés d'un seul cycle.**

Plusieurs types de composés aromatiques peuvent être envisagés pour augmenter la taille de la cavité. Les premiers considérés sont les enchaînements d'unités 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique. Ces unités ont été les premiers monomères utilisés au laboratoire pour la synthèse d'oligomères (*Figure II-7*). Il est possible de fonctionnaliser l'unité acide 2,6-pyridinedicarboxylique en position 4 afin de permettre la solubilisation des oligomères dans des solvants organiques chlorés.

Le nombre d'unités pyridines peut être variable, ces unités pouvant être utilisées de deux façons différentes :

- En tant que partie centrale de la capsule, la capsule possède alors la forme générale d'un tube fermé à ses extrémités par les quinolines permettant d'accéder à des capsules de taille modeste.
- Comme unité de transition entre une extrémité étroite et une partie centrale plus large.

Des capsules de faible volume composées seulement de monomères ne codant que pour de faibles diamètres peuvent être envisagées pour comprendre et anticiper les propriétés de dynamique d'ouverture et de fermeture. Ces structures moins complexes possèdent des spectres RMN plus simples et il est donc plus facile d'observer des changements dans certaines zones notamment au niveau des protons aromatiques. Ces modifications de spectres traduisant les échanges en solution seront plus facilement attribuables par la suite pour les capsules de plus grande capacité composées d'un grand nombre d'unités aromatiques différentes. Trois capsules ont été modélisées en faisant croître le nombre d'unités pyridines présentes au centre de la capsule de trois à sept (*Figure II-6a*).



**Figure II-6 :** (a) Influence du nombre d'unités pyridine dans une capsule simple composée de deux unités quinolines à chaque extrémité et au centre de de (a) trois, (b) cinq et (c) sept pyridines.

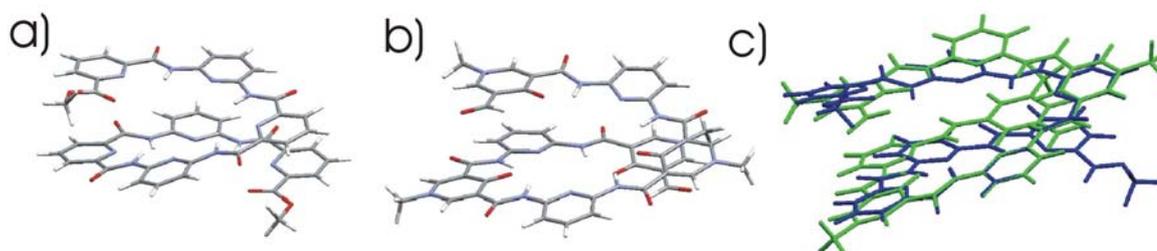
Les volumes calculés des cavités de la plus petite capsule à la plus grande sont de  $18,9 \text{ \AA}^3$ ,  $46,1 \text{ \AA}^3$  et  $70,6 \text{ \AA}^3$  (*Figure II-6b-d*). Si l'on considère que le volume d'une molécule d'eau est d'environ  $17 \text{ \AA}^3$ , une molécule d'eau peut s'insérer même dans la plus petite des trois capsules seulement si le phénomène d'encapsulation ne suit pas le modèle décrit par Rebek et la valeur de 55% pour le rapport entre les volumes de l'invité et celui de la cavité.<sup>10</sup>

Pour élargir légèrement l'hélice il est possible d'envisager l'utilisation d'unités acide 1,4-dihydro-1-méthyl-4-oxopyridine-3,5-dicarboxylique, également appelées 4-(1H)-pyridinone. La liaison hydrogène ne se fait plus dans un cycle à cinq chaînons comme avec les unités acide 2,6-pyridinedicarboxylique mais dans un cycle à six chaînons. Cette

différence permet de diminuer légèrement la courbure (*Figure II-7b*), ce qui sur un enchaînement de plusieurs unités fait légèrement croître le diamètre (*Figure II-7c*). Des calculs de volumes ont été effectués pour quatre types de capsules pour connaître l'influence de tels groupements dans des enchaînements. Le calcul a été effectué pour l'heptamère  $QQP_{am}PP_{am}QQ$  (Q = quinoline, P= Pyridine diacide et  $P_{am}$  = Pyridine diamine) et l'heptamère  $QQP_{am}P_{co}P_{am}QQ$  où l'unité centrale a été remplacée par une pyridinone ( $P_{co}$ ) ainsi que pour les nonamères  $QQP_{am}PP_{am}PP_{am}QQ$  et  $QQP_{am}P_{co}P_{am}P_{co}P_{am}QQ$ .

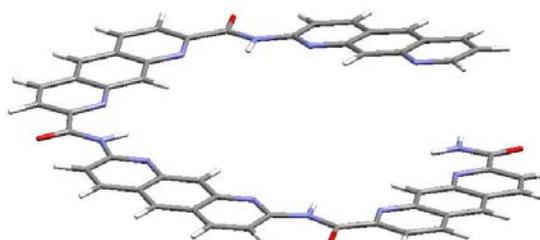
L'introduction d'une pyridinone dans l'heptamère  $QQP_{am}P_{co}P_{am}QQ$  engendre une augmentation de la valeur du volume de  $4,6 \text{ \AA}^3$ . La taille de la cavité du nonamère  $QQP_{am}P_{co}P_{am}P_{co}P_{am}QQ$  est quant à elle réduite de  $1 \text{ \AA}^3$  ceci peut s'expliquer par la présence des oxygènes sur les cycles aromatiques qui encombrant le canal.

Le choix de l'unité composée d'un seul noyau aromatique se portera sur les composés pyridiniques car ils sont couramment utilisés au sein du laboratoire ce qui permet d'anticiper certains problèmes de synthèse. De plus, une modification de ces unités peut être envisagée par oxydation des azotes des noyaux pyridines. Cette oxydation confère des propriétés similaires aux unités pyridinones puisque l'on passe de cycles à cinq chaînons avec une liaison hydrogène à des cycles à six chaînons avec la fonction NO.<sup>11</sup>



**Figure II-7 :** (a) Oligomère de pyridine diamime et pyridine diacide ; (b) oligomère de pyridine diamine et pyridinone diacide ; (c) Superposition des deux oligomères précédent (bleu = a et vert = b).

Un des intérêts du concept de capsule que nous proposons est d'être modulable dans toutes les dimensions en utilisant des unités codant pour des diamètres de plus en plus importants. Si les pyridines sont utilisées dans les parties latérales, alors des 1,8-naphtyridines ou des 1,8-diaza-anthracènes peuvent être placés au centre de la séquence. Pour des oligomères d'aza-anthracènes (*Figure II-8*), le canal central n'est pas parfaitement circulaire et le diamètre

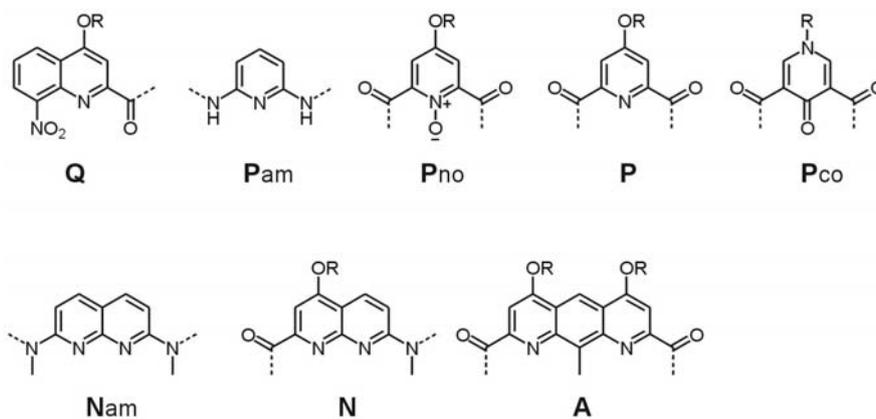


**Figure II-8 :** Oligomère d'aza-anthracènes.

intérieur varie de 10,0 à 12,1 Å. Ce type d'unités a été étudié au sein du laboratoire et présente de nombreuses contraintes. Le monomère 2,7-diacide ne peut être facilement synthétisé qu'avec un groupe méthyl en position 9 qui encombre la cavité.<sup>12</sup> L'antracène diamine n'est pas décrit dans la littérature mais sa synthèse doit pouvoir être facilement mise en œuvre à partir du diester de méthyle après réaction avec de l'ammoniac suivie d'une dégradation de Hoffman. Enfin les dérivés de l'antracène sont connus pour leur capacité à effectuer des réactions de photodimérisation<sup>13</sup> et de photooxydation.<sup>14,15</sup> Pour ces raisons, l'utilisation de tels composés dans nos modèles n'excèdera pas une unité.

#### **IV. Modélisation de capsules comprenant 7 à 13 unités.**

A la vue de ces observations et en essayant d'anticiper les problèmes synthétiques par l'expérience acquise par les différentes personnes travaillant sur des unités similaires dans notre groupe, j'ai effectué la minimisation de plusieurs oligomères. Le but de cette étude est de définir les propriétés qu'apportent certains enchaînements tout en considérant des oligomères dont la taille reste raisonnable et dont la synthèse puisse être accessible. Je me suis limité dans cette étude à des capsules dont le nombre d'unités monomères n'excède pas treize. Les différentes capsules sont rassemblées dans le tableau suivant.



**Tableau II-1** : Récapitulatif des différentes capsules modélisées faisant intervenir plusieurs unités différentes.

Nombre d'unités utilisées	Nombre d'unités différentes	Enchaînement	Volume Å <sup>3</sup>	Molécule
7	3	<b>QQPamPPamQQ</b>	18,9	1
7	3	<b>QQPamPcoPamQQ</b>	23,5	2
7	3	<b>QQPamPnoPamQQ</b>	27,6	3
9	3	<b>QQPamPPamPPamQQ</b>	46,1	4
9	3	<b>QQPamPcoPamPcoPamQQ</b>	45,1	5
9	4	<b>QQPamPNamPPamQQ</b>	45,6	6
9	4	<b>QQPamPcoNamPcoPamQQ</b>	57,3	7
11	3	<b>QQPamPPamPPamPPamQQ</b>	70,7	8
11	4	<b>QQPamPPamAPamPPamQQ</b>	52,2	9
11	4	<b>QQPamPNNamNPPamQQ</b>	80,4	10
11	4	<b>QQPamPNamPNamPPamQQ</b>	98,1	11
11	5	<b>QQPamPNamPcoNamPPamQQ</b>	98,8	12
11	4	<b>QQPamPcoNamPcoNamPcoPamQQ</b>	100,4	13
11	5	<b>QQPamPNamANamPPamQQ</b>	100,4	14
13	5	<b>QQPamPNPamAPamNPPamQQ</b>	121,3	15
13	5	<b>QQPamPNNamPNamNPPamQQ</b>	137,7	16
13	6	<b>QQPamPNNamPcoNamNPPamQQ</b>	138,7	17
13	6	<b>QQPamPNNPamNNPPamQQ</b>	137,2	18

## A. Les capsules heptamériques.

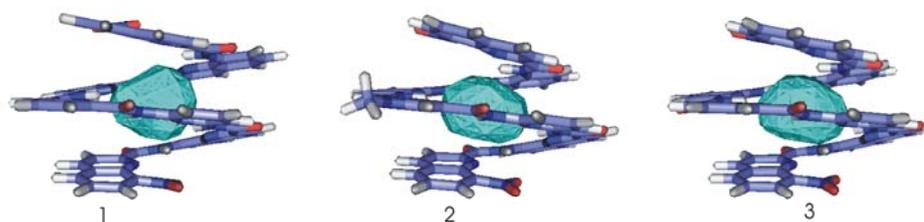


Figure II-9 : Série des heptamères.

Pour cette famille de capsules de petites tailles, les volumes varient considérablement lorsqu'un noyau pyridine diacide est remplacé par une pyridinone ou une pyridine N-oxyde. La capsule faisant intervenir une unité N-oxyde a été modélisée car il est possible de préparer ce monomère par oxydation des noyaux 2,6-diaminopyridine en présence de peroxyde d'hydrogène.<sup>16</sup>

Dans les trois exemples, la cavité (*Figure II-9*) possède une forme sphérique régulière avec une légère déformation au niveau de la zone équatoriale pour **2** et **3** qui s'explique par la présence d'un oxygène en plus -respectivement CO et NO- au sein de la cavité par rapport à **1**. Cette déformation et donc la perte d'espace libre dans la cavité sont compensées par l'augmentation du diamètre central de la capsule. La forme de la cavité est aussi plus aplatie pour les capsules **2** et **3** ceci provenant sans doute de l'enchaînement quinoline-quinoline qui se situe plus au dessus du centre de l'hélice.

## B. Les capsules nonamériques.

Pour ces composés (**4-7**) (*Figure II-10*), tout comme pour les capsules modélisées précédemment, la forme de la cavité est pseudo sphérique et varie peu d'un enchaînement à l'autre en unité de volume. L'introduction d'unités codant pour des diamètres plus importants que les pyridines, telles que les pyridinones pour **5** et la naphtyridine pour **6**, n'augmente pas la taille de la cavité. La seule conséquence de l'utilisation de ces unités est que la forme générale devient plus sphérique en comparaison à une capsule composée seulement de noyaux pyridines qui se rapproche plus d'un ovoïde que d'une sphère.

Le changement de volume n'est observable que lorsque deux unités différentes codant pour des diamètres plus importants sont introduites. Dans le cas de **7**, la forme générale de la

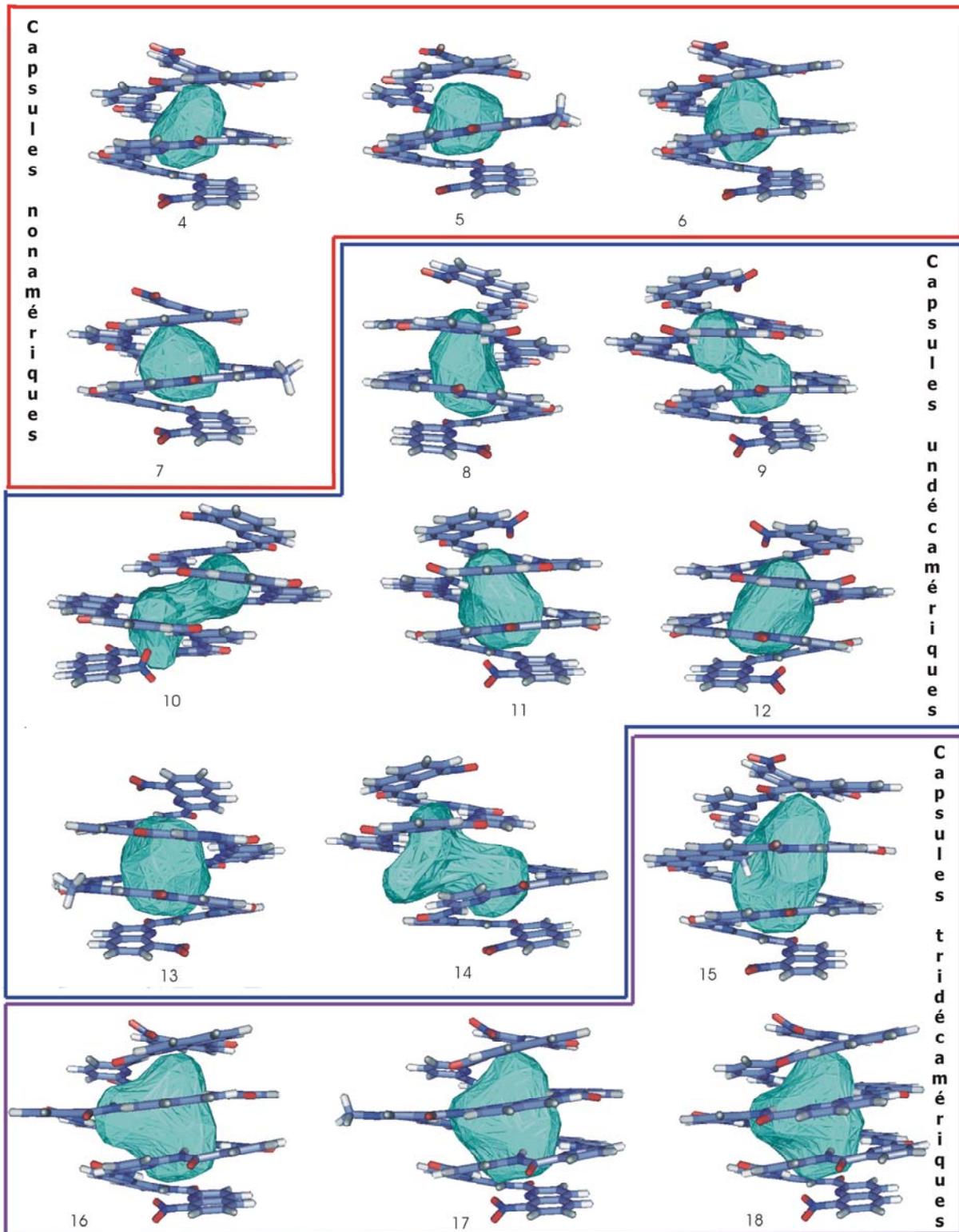
cavité est parfaitement sphérique et le gain en volume est considérable (+11,8 Å<sup>3</sup>, soit 25% par rapport à **6**).

### **C. Les capsules undécamériques.**

C'est à partir de cette famille que le choix des enchaînements est primordial. En effet, à partir de onze unités, les variations de forme et de capacité sont très importantes.

Pour ces capsules, la cavité a tendance à s'allonger et à adopter une géométrie ovoïdale lorsque la structure est régulière, c'est-à-dire lorsque les deux bicônes sont parfaitement en vis-à-vis comme pour les oligomères **8**, **11**, **12** et **13** (*Figure II-10*). Une augmentation progressive du volume est observée lorsque le nombre d'unités codant pour des diamètres plus importants croît. On observe par exemple pour les composés **11**, **12** et **13** qu'en remplaçant une puis trois unités P par des unités P<sub>co</sub>, la taille de la cavité augmente de +0,7 Å<sup>3</sup> puis +1,6 Å<sup>3</sup>.

En revanche, pour les capsules **9**, **10** et **14** (*Figure II-10*), l'introduction d'unités plus grandes perturbe la géométrie de la cavité. La variation de courbure est trop importante et engendre un décalage entre les deux extrémités de la capsule. Dans le cas de **9**, la cavité reste parfaitement définie, les deux parties latérales étant reliées par un canal étroit. Pour les composés **10** et **14**, le décalage est plus important et la cavité n'est plus isolée du milieu extérieur. Des orifices sont présents aux extrémités pour **10** et dans la partie centrale de **14**. Le choix de l'enchaînement est donc primordial à partir de onze unités.



**Figure II-10 :** Série de capsules nonamériques (4-7), undécamériques (8-14) et tridécamériques (15-18).

## D. Les capsules tridécamériques.

Cette limite de treize unités que nous nous sommes fixée s'explique par la difficulté attendue pour la synthèse de telles capsules. Comme pour les capsules undécamériques, le volume varie proportionnellement au nombre d'unité donnant accès à des hélices plus larges.

L'introduction de plusieurs unités codant pour des diamètres plus importants au centre de l'oligomère dans les composés **15**, **16**, **17** et **18**, élargie la cavité au niveau de l'équateur de la capsule (*Figure II-10*). La forme générale ovoïdale prend un aspect pseudo sphérique.

A la vue des résultats de modélisation, nous avons décidé de consacrer nos efforts sur la synthèse de capsules faisant intervenir les unités quinolines, pyridines, naphtyridines et aza-anthracènes. Les unités pyridinones et pyridines N-oxydes pourront être utilisées ultérieurement pour comparer l'influence de tels groupes dans les oligomères.

1. Gong, B., Crescent oligoamides: from acyclic "macrocycles" to folding nanotubes. *Chemistry--A European Journal* **2001**, 7, (20), 4336-4342.
2. Huc, I.; Maurizot, V.; Gornitzka, H.; Leger, J.-M., Hydroxy-substituted oligopyridine dicarboxamide helical foldamers. *Chemical communications (Cambridge, England)* **2002**, (6), 578-9.
3. Christel Dolain, V. M., and Ivan Huc, Protonation-Induced Transition between Two Distinct Helical Conformations of a Synthetic Oligomer via a Linear Intermediate. *Angewandte Chemie, International Edition* **2003**, 42, 2738 – 2740.
4. Xin Zhao, X.-Z. W., Xi-Kui Jiang, Ying-Qi Chen, Zhan-Ting Li, and; Chen, G.-J., Hydrazide-Based Quadruply Hydrogen-Bonded Heterodimers. Structure, Assembling Selectivity, and Supramolecular Substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15128-15139.
5. Hou, J.-L.; Shao, X.-B.; Chen, G.-J.; Zhou, Y.-X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T., Hydrogen Bonded Oligo-Hydrazide Foldamers and Their Recognition for Saccharides. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, (39), 12386-12394.
6. Garric, J.; Leger, J.-M.; Grelard, A.; Ohkita, M.; Huc, I., Solid state and solution conformation of 2-pyridinecarboxylic acid hydrazides: a new structural motif for foldamers. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, (7), 1421-1424.
7. Huc, I., Aromatic oligoamide foldamers. *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, (1), 17-29.
8. Brooks, C. L., III; Montgomery Pettitt, B.; Karplus, M., Structural and energetic effects of truncating long ranged interactions in ionic and polar fluids. *Journal of Chemical Physics* **1985**, 83, (11), 5897-908.
9. Jiang, H.; Leger, J.-M.; Dolain, C.; Guionneau, P.; Huc, I., Aromatic d-peptides: design, synthesis and structural studies of helical, quinoline-derived oligoamide foldamers. *Tetrahedron* **2003**, 59, (42), 8365-8374.
10. Sandro Mecozzi and Julius Rebek, J., The 55% Solution: A Formula for Molecular Recognition in the Liquid State. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, (6), 1016-1022.

11. Dolain, C.; Zhan, C.; Leger, J.-M.; Daniels, L.; Huc, I., Folding Directed N-Oxidation of Oligopyridine-Dicarboxamide Strands and Hybridization of Oxidized Oligomers. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, (8), 2400-2401.
12. Molock, F. F.; Boykin, D. W., The synthesis of pyridoquinolines with dialkylaminopropylamine side chains. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1983**, *20*, (3), 681-6.
13. Bouas-Laurent, H.; Desvergne, J.-P.; Castellan, A.; Lapouyade, R., Photodimerization of anthracenes in fluid solutions: (part 2) mechanistic aspects of the photocycloaddition and of the photochemical and thermal cleavage. *Chemical Society Reviews* **2001**, *30*, (4), 248-263.
14. Livingston, R.; Rao, V. S., Photochemical autoxidation of anthracene. *Journal of Physical Chemistry* **1959**, *63*, 794-9.
15. Sugiyama, N.; Iwata, M.; Yoshioka, M.; Yamada, K.; Aoyama, H., Photooxidation of anthracene. *Chemical Communications (London)* **1968**, (23), 1563.
16. Hamuro, Y.; Geib, S. J.; Hamilton, A. D., Oligoanthranilamides. Non-Peptide Subunits That Show Formation of Specific Secondary Structure. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, (32), 7529-7541.



## **Chapitre 3 :**

# **Synthèse de capsules hélicoïdales**



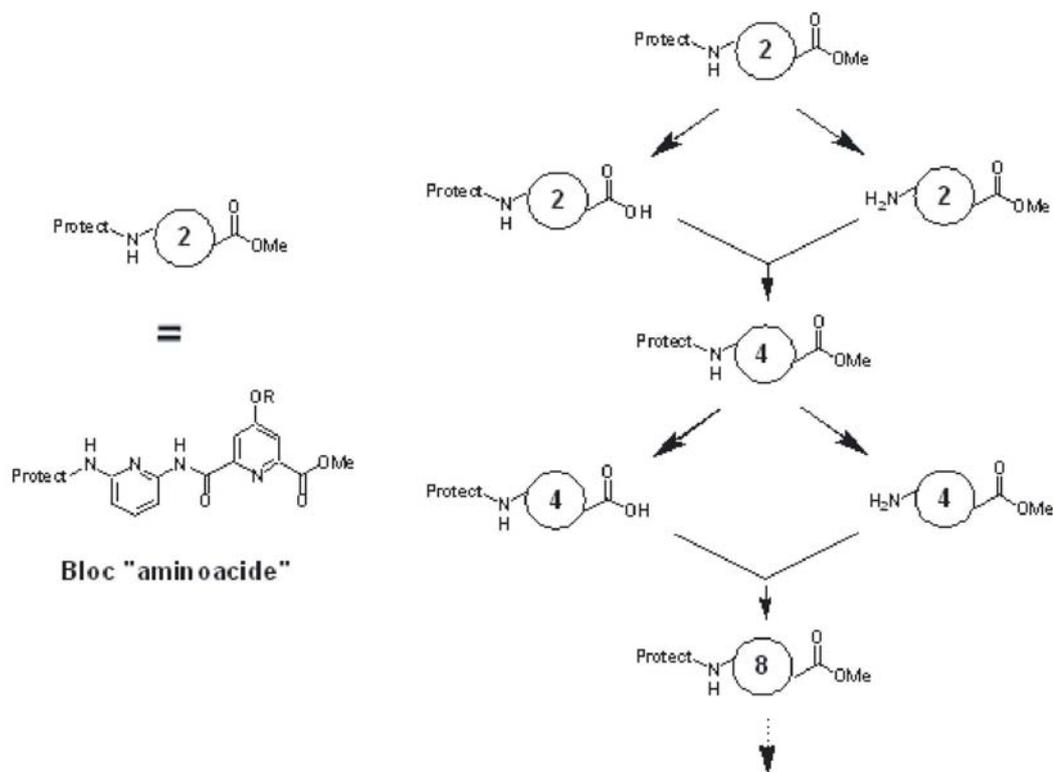
Cette partie va être consacrée à la synthèse des différentes unités monomériques composant les capsules modélisées au chapitre précédent, ainsi qu'à l'assemblage des ces différents motifs qui ont permis d'obtenir des oligomères de différentes tailles et dans certains cas des capsules.

## I. Présentation des méthodes de synthèse.

### A. *Rappels sur les méthodes utilisées pour la synthèse des oligomères.*

La synthèse de foldamères d'oligoamides aromatiques est basée sur des stratégies de synthèse simples, comparables à celles employées pour la synthèse peptidique. Une stratégie convergente en solution est généralement utilisée, passant par le couplage de blocs amino-acides. Les acides carboxyliques sont activés quantitativement en chlorures d'acides avant d'effectuer le couplage avec les amines. Les acides sont protégés par des groupements esters, qui sont saponifiés sélectivement en présence de nombreuses liaisons amides aromatiques. Les amines sont obtenues par réduction de groupements nitro ou par déprotection de carbamates (Fmoc, Cbz). Une stratégie permettant de doubler la longueur de l'oligomère à chaque couplage est généralement adoptée<sup>1</sup> : un dimère résulte du couplage de deux monomères, un tétramère de deux dimères, et ainsi de suite (*Figure III-1*).

Cette méthode a été optimisée pour la synthèse d'enchaînements homogènes, notamment pour les oligomères des séries pyridine et quinoline, mais ne peut pas être appliquée directement aux oligomères constitués de plusieurs unités différentes (pyridine, naphthyridine, quinoline, anthracène...). Une nouvelle stratégie de synthèse a donc été mise au point pour la synthèse des capsules.



**Figure III-1 :** Méthode de synthèse utilisée pour l'obtention d'oligomères dérivés de pyridine composés d'unités identiques.

### **B. Nouvelle stratégie de synthèse pour les capsules.**

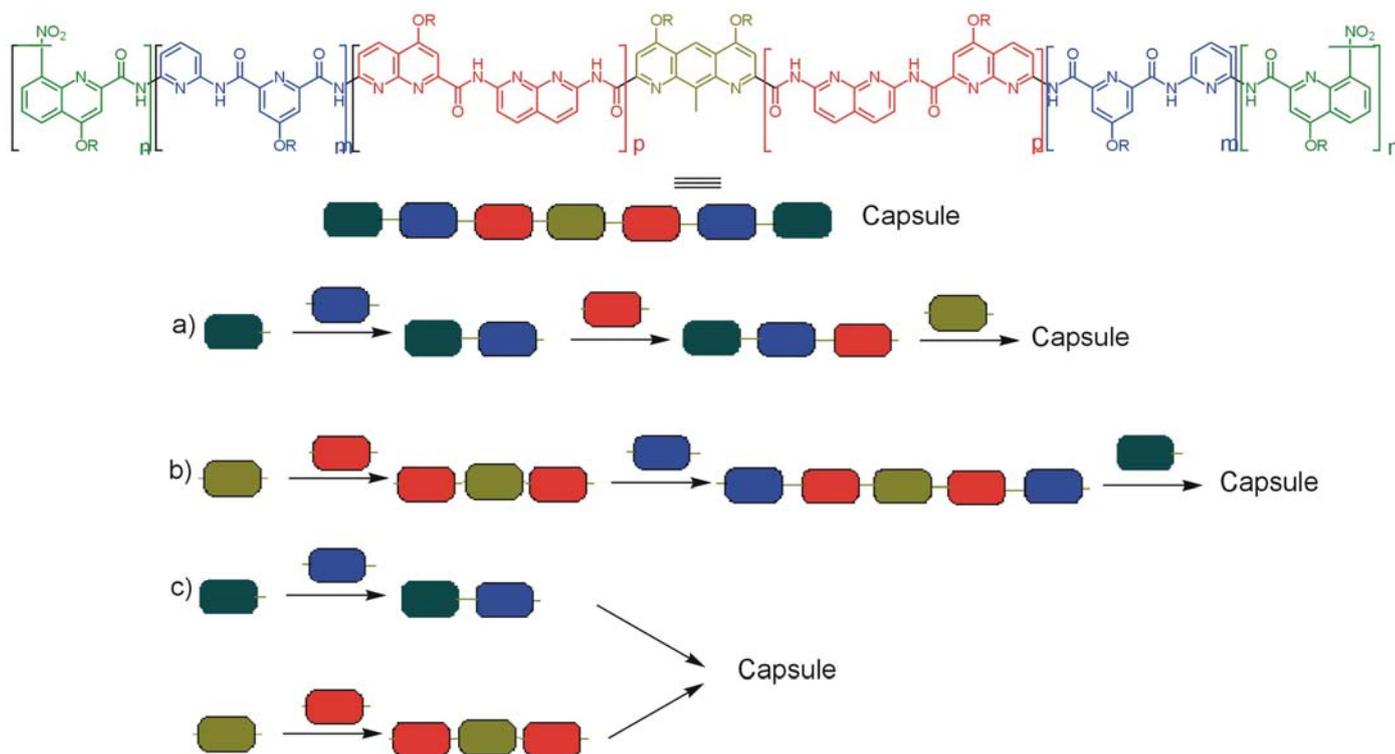
Plusieurs méthodes de synthèse sont envisageables en vue de l'obtention d'oligomères composés d'unités différentes. Une première possibilité consiste, pour synthétiser un oligomère composé de  $n$  unités ( $n$  impair), à allonger l'oligomère à partir d'une extrémité jusqu'à l'unité  $\frac{(n-1)}{2}$ , puis à coupler à l'unité centrale deux de ces intermédiaires en une étape (*Figure III-2a*). Par exemple, un pentamère portant un groupe amine libre terminal peut être couplé à un cœur anthracène portant deux fonctions chlorure d'acide.

Une seconde stratégie consiste à débiter la synthèse par l'unité centrale et à faire croître l'oligomère de part et d'autre de cette dernière (*Figure III-2b*).

Enfin, la dernière méthode résulte de la combinaison des deux méthodes précédentes, c'est-à-dire que plusieurs morceaux d'oligomères, synthétisés préalablement, peuvent être

assemblés en une étape pour conduire à la capsule finale. Par exemple, deux trimères constituant les extrémités de la capsule peuvent être couplés à une partie centrale pentamérique (*Figure III-2c*).

Afin de mieux observer les caractéristiques d'enchaînement de différents oligomères nous avons choisi de travailler tout d'abord en utilisant les deux premières méthodes décrites (*Figure III-2a, b*). Elles permettent d'isoler des intermédiaires pouvant valider notre concept. Par exemple, la synthèse des parties latérales peut montrer que les quinolines referment bien l'hélice. En ce qui concerne la partie centrale, des études préliminaires rendent compte des propriétés des capsules utilisant ces enchaînements dans leur structure. La troisième méthode (*Figure III-2c*) pourra être utilisée pour assembler des intermédiaires synthétisés dans les voies (a) et (b) (*Figure III-2a, b*).



**Figure III-2** : Représentation schématique des différentes méthodes de synthèse de capsules heptamériques constituées de 4 unités différentes à partir (a) des parties latérales ; (b) de l'unité centrale et (c) par combinaison de deux oligomères.

## II. Préparation des différentes parties de la capsule.

### A. L'extrémité de la capsule : le dimère de quinolines.

Le dimère de quinolines a été choisi dans le chapitre précédent pour fermer la cavité. Les monomères ont été synthétisés d'après la méthode décrite par d'autres membres du laboratoire qui étudient les propriétés hélicoïdales d'oligomères constitués exclusivement d'unités quinolines.<sup>2</sup> La synthèse est récapitulée dans le *Schéma III-1* ci-dessous. Après addition de l'acétylène dicarboxylate de méthyle sur la nitro aniline, la réaction de cyclisation est effectuée dans l'acide polyphosphorique (PPA) pour donner le noyau quinolinone **2**. Une réaction de Mitsunobu est effectuée sur l'oxygène en position 4 ce qui permet d'obtenir un composé **3** soluble dans les solvants organiques chlorés. Le produit suit alors deux chemins réactionnels différents : une partie est déprotégée du côté nitro par hydrogénation pour donner l'amino-ester **5** et l'autre part est saponifiée pour obtenir la quinoline nitro acide **4**. J'ai commencé à travailler à partir de ces unités monomères sur le couplage entre l'acide activé sous la forme de chlorure d'acide par le chlorure de thionyle et mis en réaction avec l'amine par la suite pour obtenir le dimère quinoline diprotégé **6**.

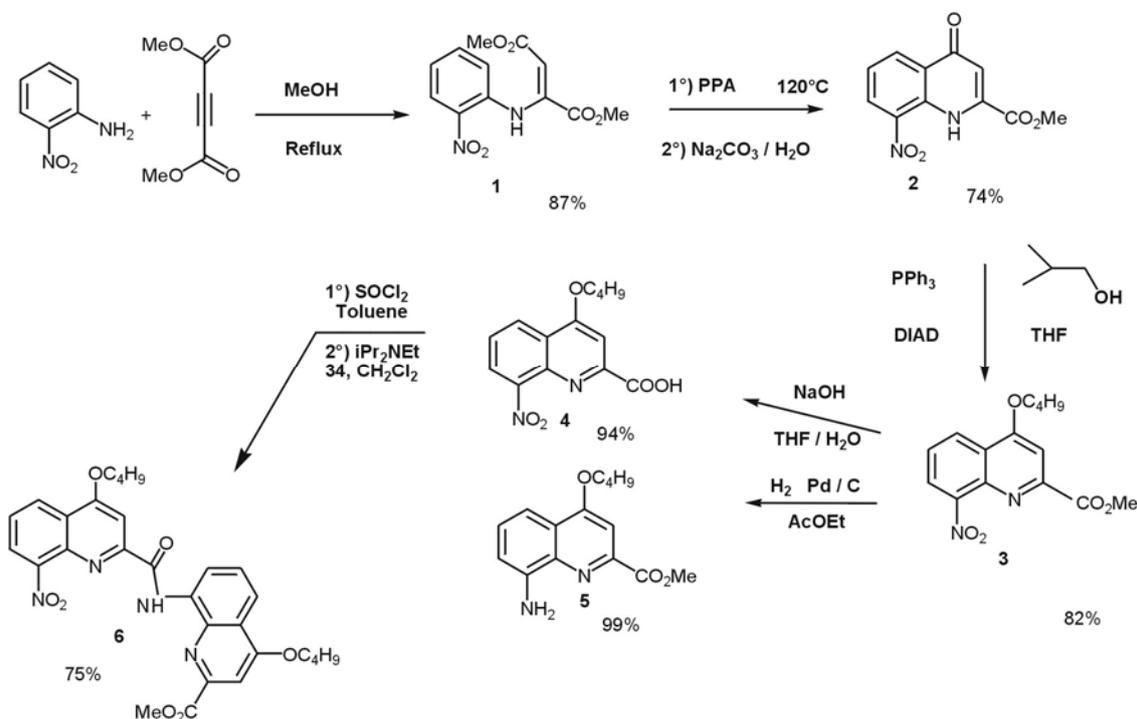


Schéma III-1 : Synthèse des unités quinolines.

## **B. Les oligomères de pyridines.**

Deux types d'unités pyridines sont utilisés dans nos capsules. La première est l'unité 2,6-diaminopyridine pouvant être désymétrisée en **11** par une réaction de monoprotection par un groupe carbamate de benzyle (*Schéma III-2*). La réaction, effectuée à -70°C pour se placer dans des conditions cinétiques, a été mise au point précédemment dans le laboratoire mais les rendements restent difficilement reproductibles, ceux-ci pouvant aller de 15 à 80%.

L'autre motif de la famille des pyridines est l'unité 2,6-pyridinedicarboxylate de méthyle **9**, fonctionnalisée en position 4 par un groupe alkoxy dont la chaîne permet de moduler la solubilité de ces unités. Le choix de cette chaîne latérale est très important, elle doit être suffisamment longue pour permettre une bonne solubilisation de l'oligomère dans des solvants organiques, et suffisamment courte pour permettre de cristalliser nos produits et de les analyser par diffraction des rayons X. Nous nous sommes donc orientés vers des chaînes isobutyles.

L'introduction de ce groupe alkoxy en position 4 du chélidamate de méthyle **8**, préparé par estérification de l'acide chélidamique **7**, était auparavant effectuée par réaction de Mitsunobu, ce couplage donnant de très bons résultats dans les séries pyridine, naphtryridine et anthracène avec des alcools de type 5-nonanol ou *n*-décanol. Des problèmes de reproductibilité ont malheureusement été rencontrés lors du couplage entre le chélidamate de méthyle **8** et l'isobutanol. Cette étape a donc été modifiée en effectuant une substitution de l'iodure d'isobutyle par le chélidamate de méthyle en milieu basique. Le rendement de cette réaction, qui atteint 73%, reste correct, sachant que cette étape a lieu au début de la synthèse et peut être effectuée sur de larges quantités.

La solubilité des unités monomérique est le point limitant de cette synthèse. En effet, avec des chaînes latérales de quatre carbones, nous sommes à la limite de solubilité dans les solvants de réaction (dichlorométhane, toluène, DMA, dioxane). Ces unités monomères possèdent des propriétés très différentes si on les compare aux composés possédant de longues chaînes solubilisantes de dix carbones synthétisés auparavant au laboratoire. L'exemple le plus flagrant se situe au niveau de l'étape de désymétrisation du diester de méthyle. La déprotection d'une seule des fonctions ester s'avère plus complexe qu'auparavant en raison de ces problèmes de solubilité. D'un point de vue statistique, en présence d'un équivalent de base, nous devrions obtenir 50% de monoacide-monoester **10**, 25% de diacide et 25% de produit de départ. En se plaçant de plus dans des conditions de basse température, l'équilibre peut être déplacé en faveur du monoacide-monoester, comme observé

précédemment pour les composés à chaînes alkoxy plus longues (Rdt= 83%). Avec un substituant isobutoxy, le rendement de cette réaction de désymétrisation s'élève en moyenne à 65%, ce qui reste supérieur au rendement statistique. Un problème de purification est également présent à cette étape, ces produits étant très peu solubles, la majeure partie du produit après purification sur colonne de gel de silice est récupérée sous la forme d'un mélange de diacide et de monoacide-monoester. Nous avons donc décidé, par la suite, d'utiliser le produit brut de la réaction sans purification, pour la réaction de couplage via le chlorure d'acide et la diaminopyridine monoprotégée **11** et d'effectuer une purification seulement à l'étape suivante.

Le dimère **12** ainsi obtenu peut alors être déprotégé du côté acide par une réaction de saponification ou du côté amine par hydrogénation sous une pression de 4,5 bars pendant 24 heures à température ambiante. Il peut être noté que, ici aussi, la réaction d'hydrogénation est plus lente que dans le cas des composés possédant des chaînes plus longues et nécessite de travailler avec une pression d'hydrogène plus importante (1 bar, 4h, TA pour la série des composés à chaînes décyloxy). La synthèse du tétramère résultant du couplage de **13** et **14** a été effectuée mais des problèmes de déprotection de la fonction amine du tétramère nous ont incités à nous concentrer sur l'utilisation des dimères **13** et **14**.

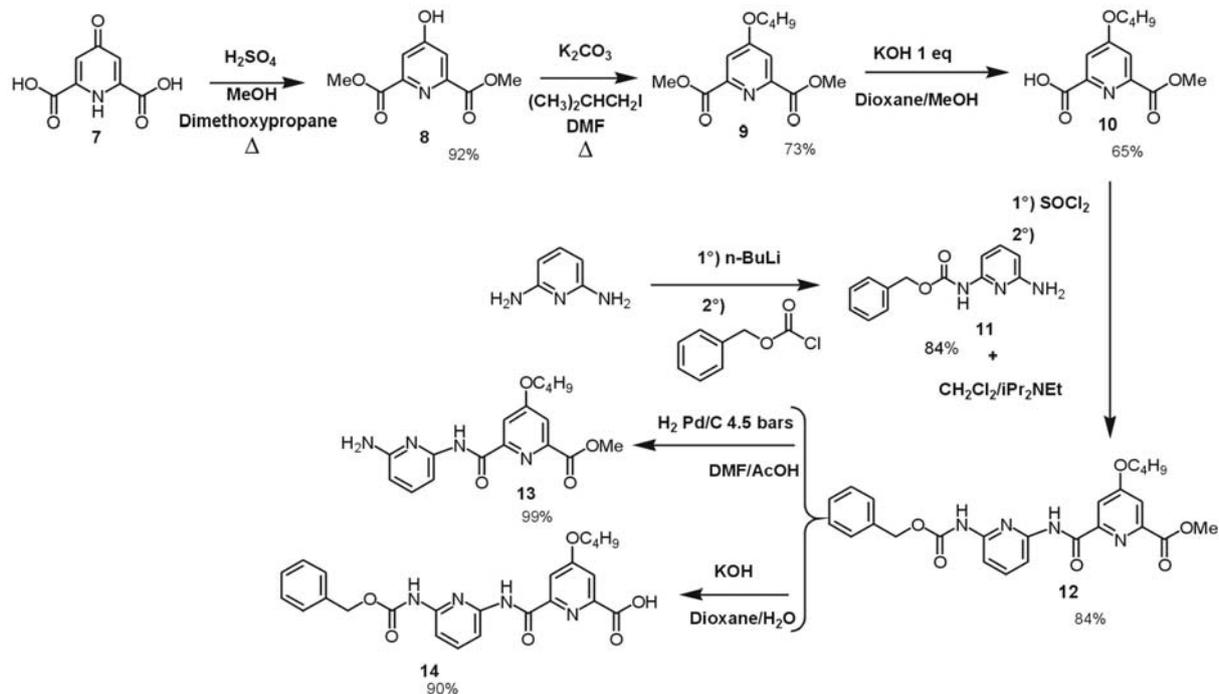


Schéma III-2 : Synthèse de la partie pyridine.

## C. Les oligomères de naphtyridines dissymétriques.

La plus grande partie de mon travail a été de mettre au point la synthèse des unités 1,8-naphtyridines qui n'avaient jamais été étudiées au laboratoire. Dans un premier temps, nous avons défini comme cible une première unité composée de chaînes solubilisantes longues obtenues par une réaction de Mitsunobu avec le 5-nonanol et utilisant le groupement carbamate de benzyle comme groupement protecteur de l'amine.

### C.1. Naphtyridines à longues chaînes alkoxy protégées par un groupement carbamate de benzyle.

Nous avons choisis un schéma de synthèse comparable à celui des quinolines, qui permet de former un cycle aromatique à partir d'une amine aromatique exocyclique donnant un produit avec un groupe ester carboxylique en ortho d'un azote endocyclique.

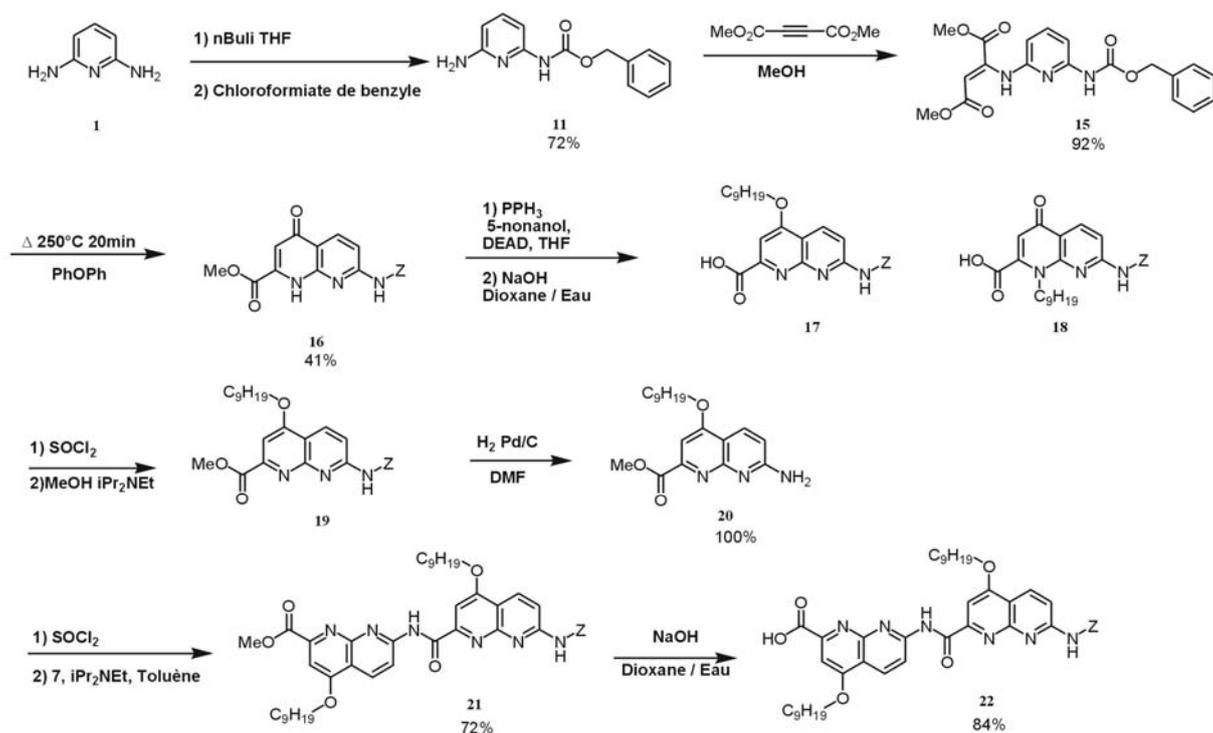
La monoprotection de la 2,6-diaminopyridine qui a été utilisée dans la synthèse des pyridines permet d'obtenir un composé **11** dissymétrique en vue de l'addition de l'acétylène diméthylecarboxylate (*Schéma III-3*). Le produit **15** a été caractérisé par diffraction des rayons X et la stéréochimie de la double liaison est Z (*Figure III-3*).



**Figure III-3** : Structure cristalline du composé **15**.

La cyclisation est la première étape déterminante de la synthèse. En effet, cette réaction s'effectue à 250°C dans l'éther de diphényle, et doit respecter des conditions extrêmement précises. Le milieu doit être dégazé pendant 10 minutes afin d'éviter toute réaction d'oxydation. Le temps de chauffe est l'un des facteurs primordiaux pour cette étape. En effet le groupe benzyle n'est pas stable à de telles températures et un chauffage prolongé de la solution engendre une réaction de polymérisation ainsi qu'une réaction conduisant à la formation d'un carbamate de méthyle en lieu et place du carbamate de benzyle, à partir du méthanol produit dans la réaction. Le temps de chauffe devant être relativement court (10 minutes conduisent aux meilleurs rendements), il est nécessaire d'utiliser un bain métallique afin que l'éther de diphényle arrive très rapidement à ébullition. Il a été observé que la concentration influait également beaucoup sur le taux de conversion, ainsi la quantité optimale est de 1 g dans 30 mL de diphényle éther. La réaction de dégradation étant toujours présente malgré l'optimisation des conditions de réaction, une purification sur colonne de gel

de silice est nécessaire mais pose certaines difficultés compte tenu de la présence à la fois du carbamate de méthyle et du carbamate de benzyle difficilement séparables. Le produit **16** est obtenu finalement avec un rendement moyen de 35%, le produit de départ subissant une dégradation et n'étant donc pas récupérable. La méthode de cyclisation utilisée pour les quinolines avec le PPA ne permet pas d'observer la formation du composé **16**.



**Schéma III-3** : Synthèse du dimère naphtyridine dans la série à chaînes longues C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>, dont la fonction amine est protégée par le carbamate de benzyle.

La deuxième étape critique est la réaction de Mitsunobu effectuée avec un alcool secondaire, le 5-nonanol. Le choix de cet alcool, plus encombré stériquement qu'un alcool primaire, s'explique par le fait qu'une réaction secondaire de N-alkylation<sup>3</sup> est observée dans une proportion non négligeable. Avec le 5-nonanol, la proportion de produit N-alkylé **18** est de 1 pour 9, mais elle est de l'ordre de 1 pour 4 avec un alcool primaire. A la suite de la réaction de Mitsunobu les esters de méthyle des composés O et N-alkylés possèdent des coefficients de rétention très proches et ne sont pas séparables. La séparation des deux composés n'est possible qu'après saponification de l'ester de méthyle pour obtenir le mélange d'acide **17** et **18**. Une fraction de l'acide **17** est conservée pour obtenir le dimère **21**. L'autre partie est ré-estérifiée par réaction du méthanol sur l'acide activé par le chlorure de thionyle pour obtenir le composé **19** qui est par la suite hydrogéné pour obtenir l'amino-ester **20**. L'acide **17** est activé en chlorure d'acide puis mis en réaction avec un excès de naphtyridine

amine **20** en présence de base et conduit au dimère naphtyridine **21** qui a été déprotégé du côté ester de méthyle par réaction de saponification pour obtenir l'acide **22**.

La synthèse des unités naphtyridines s'avère donc relativement laborieuse, tout d'abord par un nombre d'étapes élevé, de mauvais rendements mais aussi des purifications difficiles. Malgré l'obtention d'une quantité satisfaisante de produit permettant la mise au point des couplages avec d'autres parties latérales, nous avons poursuivi un travail d'optimisation de cette synthèse en envisageant certaines modifications de ces unités naphtyridines. Par exemple, en partant d'un anisole au lieu d'une pyridine, une 8-méthoxyquinoline, dans laquelle le groupe méthoxy remplace un des azotes endocycliques d'une 1,8-naphtyridine, est obtenue. Nous avons également testé des chaînes latérales et des groupes protecteurs différents.

## C.2. Utilisation d'unités anisoles.

Nous nous sommes intéressés à prendre un anisole comme produit de départ qui conduit par des étapes similaires aux précédentes à un composé quinoline dont l'azote endocyclique est beaucoup plus encombré que ceux d'une 1,8-naphtyridine. La réaction de Mitsunobu dans ce cas se fait exclusivement sur l'oxygène (*Schéma III-4*). Cette voie a cependant été rapidement abandonnée car le groupe méthoxy au sein de la cavité diminue considérablement son volume utile pour l'encapsulation. Cette unité peut être utilisée pour remplacer une naphtyridine dans un enchaînement mais il n'est pas envisageable de l'utiliser dans tous les cas. L'utilisation d'un noyau aromatique ne possédant pas de substituant en position 1 a donc été privilégié.

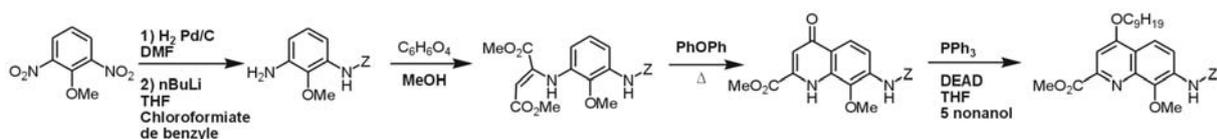


Schéma III-4 : Synthèse de la série anisole.

### C.3. Naphtyridines à courtes chaînes alkoxy protégées par un groupement acétyle.

Une des limites de la synthèse des 1,8-naphtyridines décrite au *Schéma III-3* est liée à la faible stabilité thermique du carbamate de benzyle. L'utilisation d'un autre groupe protecteur stable à haute température a été envisagée, le groupement acétyle.

La synthèse de l'unité naphtyridine protégée par un groupement acétyle (*Schéma III-5*) a déjà été étudiée par Salvatore CARBONI et coll.<sup>4</sup> et présente plusieurs avantages. La désymétrisation de la 2,6-diaminopyridine permet d'obtenir avec un très bon rendement de 92%, l'amine monoprotégée **23**. L'addition de l'acétylène dicarboxylate de méthyle s'effectue dans les mêmes conditions que pour les composés précédemment synthétisés. L'étape clé de cette synthèse est la réaction de cyclisation de **24** qui s'effectue cette fois-ci avec un bon rendement. Le groupe acétamide permet de travailler dans des conditions plus dures que lorsque nous travaillions avec le groupement protecteur carbamate de benzyle. En effet, la réaction peut maintenant être effectuée à 250°C pendant 1 heure sans pour autant observer de réaction de polymérisation due à la déprotection de l'amine. Cette étape a été optimisée et permet d'obtenir le composé cyclisé **25** avec un rendement de 70% parfaitement reproductible. Un autre avantage de cette synthèse est la mise au point d'une méthode de purification simple du composé **25** par précipitation dans le dichlorométhane, nous permettant d'éviter une séparation complexe du milieu réactionnel par chromatographie sur gel de silice. Cette faible solubilité des composés naphtyridines acétamides est un avantage en début de synthèse pour la purification des unités monomérique, mais devient malheureusement par la suite un inconvénient au sein des oligomères.

La deuxième étape clé de cette synthèse est la réaction de Mitsunobu. Un test préliminaire effectué avec le 5-nonanol nous a fourni un résultat très intéressant, à savoir, l'absence de N-alkylation avec une naphtyridine dont l'amine est protégée par le groupe acétamide. A la vue de ces résultats et en raison des propriétés des chaînes courtes expliquées précédemment, nous avons choisi d'introduire une chaîne latérale isobutanol plus courte en position 4. Avec ce groupement protecteur le composé N-alkylé **27** n'est pas observé. Le composé présente les mêmes caractéristiques de solubilité que les pyridines (présentées précédemment). Nous n'avons pas d'explication au fait que le groupe protecteur acétyle ou carbamate de benzyle de l'amine en position 7 influence le rapport des produits N et O alkylés de la réaction de Mitsunobu.

Le troisième point non négligeable est la possibilité de déprotéger sélectivement la fonction amine dans des conditions n'altérant pas les autres fonctions. Les méthodes de clivage décrites dans la littérature sont effectuées en milieu acide,<sup>5,6</sup> en présence d'un alcool et à reflux. Dans ces conditions, il est envisageable d'observer une réaction de transestérification. Le solvant de réaction que nous avons choisi est donc le méthanol pour que cette réaction ne modifie pas la fonction ester de méthyle. Le clivage est effectué en une étape à partir du composé **26**, avec un rendement de 68%. Une déprotection de l'amine acylée en milieu basique<sup>7</sup> a également été testée, mais la présence d'une fonction ester sensible en milieu basique augmente le nombre d'étapes pour obtenir le composé **29** et nécessite le passage par un composé amino-acide insoluble.

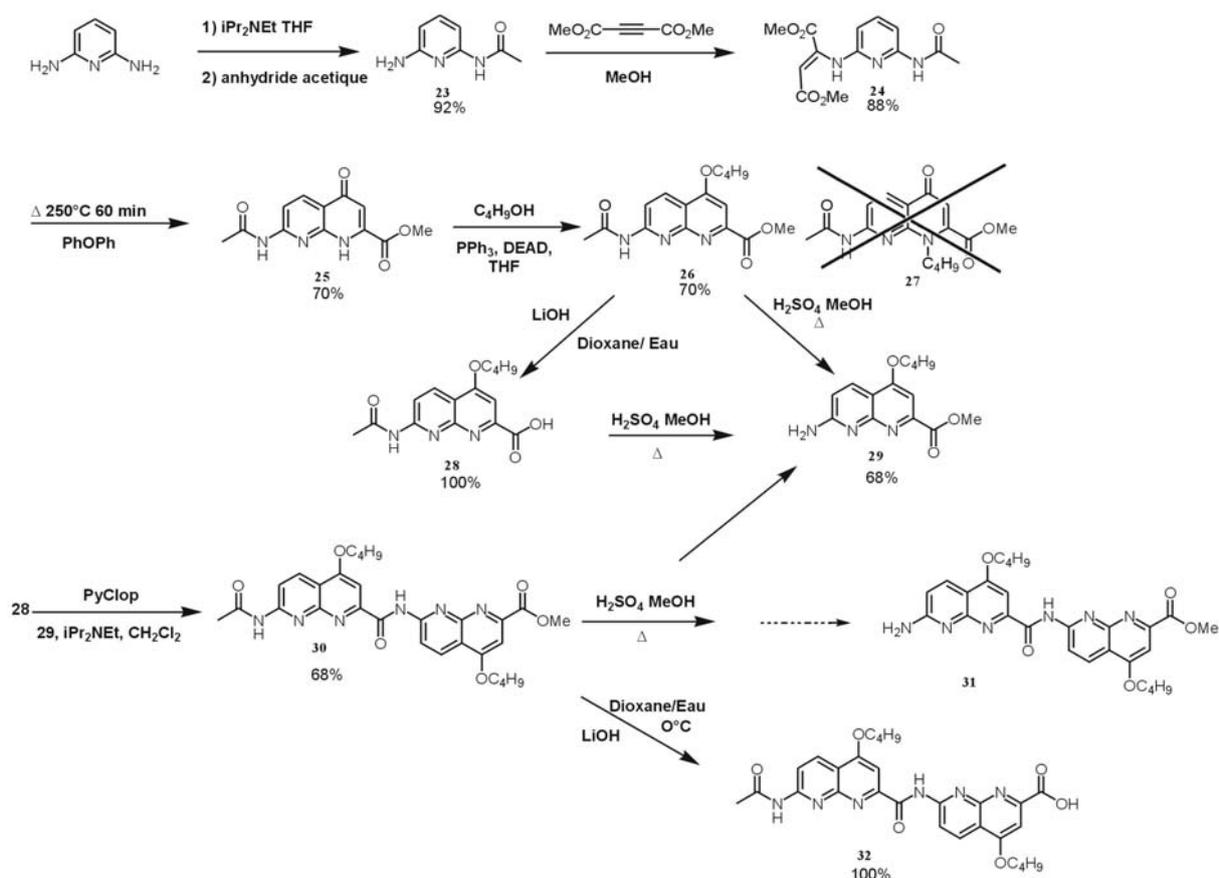
La déprotection de la fonction acide est effectuée en présence d'hydroxyde de lithium, la réaction est quantitative ce qui traduit que le groupe protecteur acétamide est plus stable en milieu basique.

Le dimère naphtyridine **30** est obtenu par activation de l'acide **28** avec un agent de couplage utilisé parfois en synthèse peptidique, l'hexafluorophosphate de chlorotripyrrolidino-phosphonium (PyCloP), mis en réaction avec l'amino-ester **29**. La méthode d'activation de la fonction acide est ici beaucoup plus douce que lorsque l'on génère le chlorure d'acide par réaction avec le chlorure de thionyle, comme nous le faisons auparavant avec les composés à chaînes plus longues. Ce choix s'explique par une mauvaise solubilité de l'amine mais aussi par le fait que celle-ci est très peu réactive, rendant la réaction lente. Il est possible de réactiver le chlorure d'acide qui a été hydrolysé au cours de la réaction par simple ajout de l'agent de couplage ce qui n'est pas possible avec le chlorure de thionyle. Cette méthode d'activation permet aussi d'éviter la formation de nombreux produits secondaires observés avec en utilisant SOCl<sub>2</sub>. La vitesse de réaction avec le PyCloP est lente mais permet d'obtenir de très bons rendements de 91% après 7 jours de réaction.

Le dimère **30** est déprotégé du côté acide en présence de base avec un rendement quantitatif. Cependant, la déprotection de l'amine est impossible sans couper le dimère en deux au niveau de la liaison amide centrale. Ce phénomène est aussi observé lors de la purification du dimère **30** sur colonne de gel de silice lorsque le méthanol est présent dans l'éluant : il semble que l'amide central soit particulièrement fragile tant en milieu acide que basique. Après de nombreux tests effectués en milieu basique et acide pour cliver le groupe acétamide, le résultat reste identique : le seul produit formé lors de cette réaction est l'unité monomère naphtyridine amine-ester en milieu acide en présence de méthanol et aminoacide en milieu basique. En faisant varier les proportions d'alcool dans le milieu, voire en le

remplaçant par de l'eau, le résultat est identique, même si la réaction est beaucoup plus rapide lorsque des alcools sont présents dans le solvant. La réactivité des deux liaisons amides est donc très proche.

A la vue de ce résultat deux possibilités peuvent être envisagées. La première est d'utiliser l'unité naphtyridine à l'état de monomère-amine et d'additionner une après l'autre les unités sur un oligomère plus long à son extrémité C-terminale. Par exemple pour obtenir un tétramère PdiaPNN la solution envisagée est d'obtenir PdiaPN par ajout d'une naphtyridine puis obtenir finalement PdiaPNN par ajout d'une deuxième naphtyridine. Cette méthode augmente considérablement le nombre d'étapes pour obtenir le composé désiré. La seconde possibilité est l'introduction d'un nouveau groupe protecteur après l'étape de déprotection de la naphtyridine qui conduit au composé **29**. Cette dernière solution semble mieux adaptée car les rendements des additions sur de longs oligomères sont en général faibles, il est donc préférable de synthétiser des composés suffisamment longs et de les coupler entre eux pour que le rendement global ne chute pas de façon vertigineuse.



**Schéma III-5** : Synthèse de dimères de naphtyridines utilisant le groupe protecteur acétate pour l'amine et une chaîne alkoxy courte.

#### C.4. Reprotection de la fonction amine des naphtyridines.

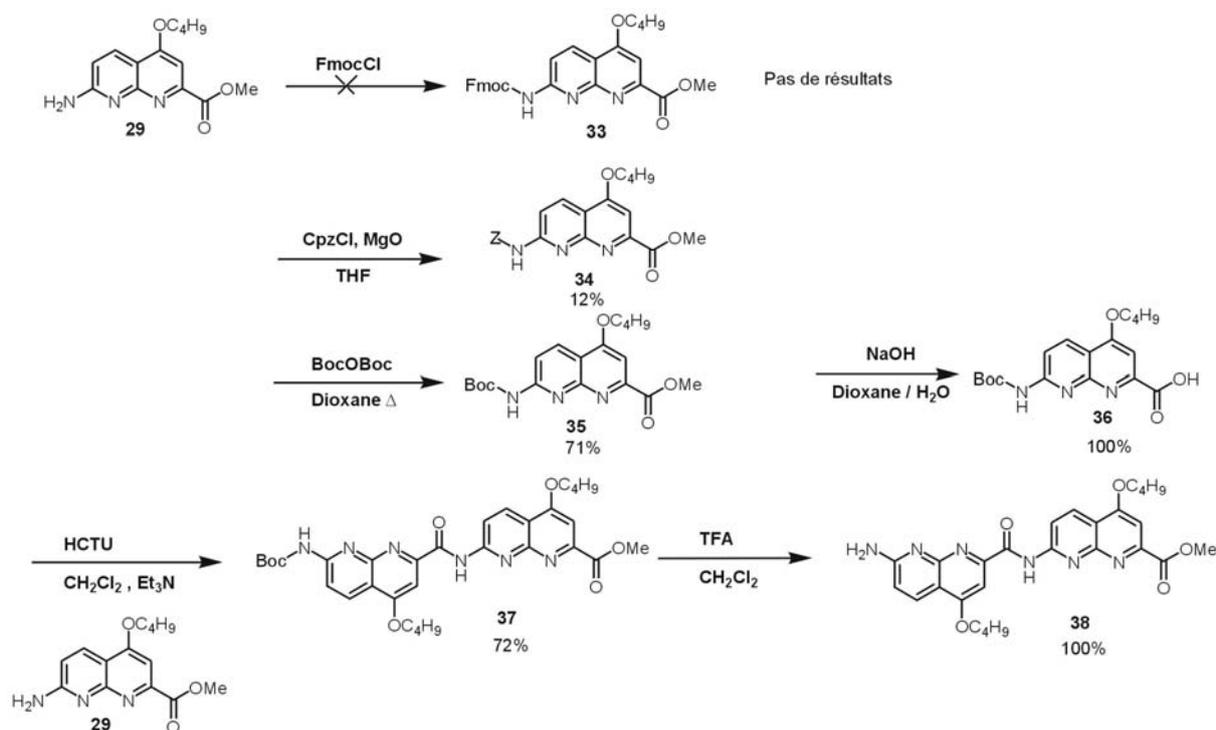
Plusieurs tests de protection de la fonction amine avec les groupements classiques utilisés en synthèse (*Schéma III-6*) ont été effectués. Notre premier choix s'est porté naturellement vers le groupement carbamate de benzyle que nous utilisons dans la synthèse des naphtyridines. Des tests utilisant différentes conditions n'ont donné que des rendements inférieurs à 15%. Ce faible taux de transformation s'explique par la faible nucléophilie de l'amine combinée à une mauvaise solubilité de ce composé.

Des tests ont aussi été effectués avec le groupe Fmoc en utilisant les mêmes conditions que pour la réaction du chloroformiate de benzyle sur des amines benzyliques.<sup>8</sup> Ce groupe protecteur ne réagit pas.

La dernière alternative a été d'utiliser le groupement *ter*-butyloxycarbonyl (Boc). Les méthodes classiques de protection de la fonction amine dans le *ter*butanol<sup>9</sup> ou en présence de DMAP dans l'acétonitrile<sup>10,11</sup>, qui utilisent des conditions douces en présence de BocOBoc, ne donnent aucun résultat. En revanche, en se plaçant dans des conditions plus dures (à chaud) décrites par Xue G. et coll.,<sup>12</sup> la réaction donne des taux de conversion acceptables (60%), permettant d'envisager la synthèse du dimère sur de plus grandes échelles. Après optimisation de cette étape et en effectuant cette réaction sans solvant, le large excès de dicarbonate de *ter*butyle servant de solvant, le composé est isolé avec un rendement de 80%. La température de 85°C est la limite pour cette réaction, au dessus de celle-ci le dicarbonate de *ter*butyle se décompose.

L'obtention de ce composé **35** dont la fonction amine est accessible par simple traitement acide en l'absence de solvant polaire de type alcool ou eau, a donc permis d'envisager la synthèse du dimère ester-carbamate de *ter*butyle.

La saponification de l'ester **35** conduit à l'acide **36** avec un rendement quantitatif. Ce dernier est ensuite activé en présence de HCTU (hexafluorophosphate de 2-(6-Chloro-1H benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium) pour être mis en réaction avec l'amine **29**. Pour les mêmes raisons de faible réactivité de **29** observées dans la série acétamido-naphtyridines, la réaction est lente. Le dimère **37** est ensuite mis en présence d'un large excès de TFA pour donner le dimère amino-ester **38** sans altérer la liaison amide entre les deux unités naphtyridines avec un rendement de 99%.

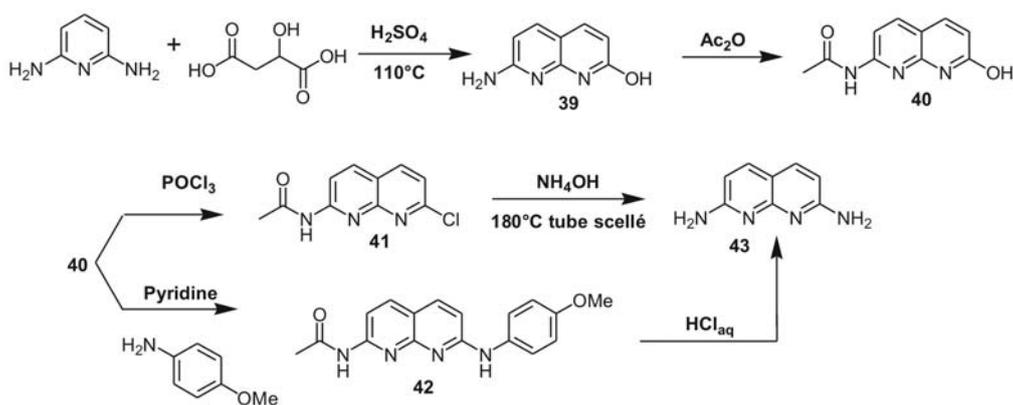


**Schéma III-6** : Protection de la naphtyridine amino ester et synthèse de dimère naphtyridines avec une fonction amine protégée par le groupe Boc.

## D. Synthèse d'unités centrales symétriques.

### D.1. Les unités 2,7-diaminonaphtyridines.

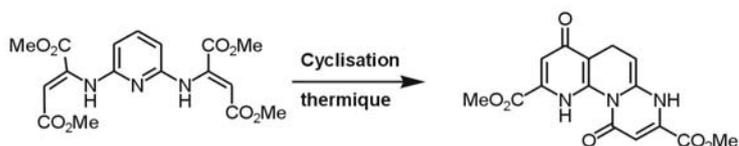
Les naphtyridines diamines ont été préparées en suivant le protocole décrit par le Pr. Steven C. Zimmerman et coll.<sup>13</sup> (Schéma III-7). Cette synthèse est caractérisée par la faible solubilité des différents composés formés ce qui permet de précipiter à chaque étape le produit attendu sauf pour la dernière étape qui conduit à un mélange de produits insolubles difficiles à séparer en raison de leur polarité. Le passage par un intermédiaire chromatographiable **42** nous a été suggéré par le groupe du Pr. Steven C. Zimmerman. La déprotection des fonctions amines de ce composé en milieu acide est relativement propre et permet d'améliorer les rendements de la synthèse. Le produit de la réaction doit être tout de même purifié sur colonne de gel de silice. En effet, ce composé **43** sera utilisé en général en fin de synthèse pour être couplé simultanément à deux oligomères à haute valeur ajoutée. Nous ne pouvons donc pas nous permettre de travailler avec un produit qui ne serait pas parfaitement pur. Le rendement d'une réaction de type 2 plus 1 chute considérablement si le composé central n'est pas pur.



**Schéma III-7** : Synthèse de la 2,7-diamino naphtyridine décrite par le groupe du Pr. Zimmerman et coll.

## D.2. Synthèse des unités aza-anthracènes.

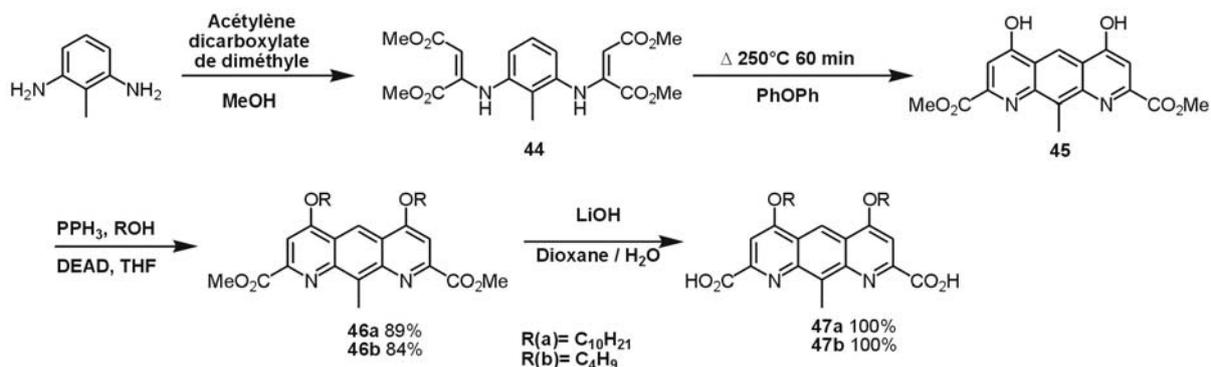
Des tests de cyclisation ont été effectués à partir de la 2,6-diaminopyridine afin d'obtenir le noyau anthracène, mais lors de l'étape de cyclisation thermique nous avons observé la formation d'un noyau phénanthrène (*Schéma III-8*). Il a donc été nécessaire de bloquer la



**Schéma III-8** : Cyclisation thermique conduisant à la formation du noyau phénanthrène.

position 1 du noyau aromatique en remplaçant l'azote endocyclique

par un groupe méthyle. Les synthèses des unités **44** et **45** ont déjà été décrites par Hall, Charles M. et coll.<sup>14</sup> (*Schéma III-9*). Les premières étapes sont très proches de celles utilisées lors de la synthèse des quinolines et des naphtyridines. L'étape de cyclisation conduit au diester de méthyle **45**, les étapes suivantes (synthèses et purifications) sont donc effectuées en l'absence de lumière et en évitant de laisser les produits exposés à l'air pendant de longues périodes car ces composés sont sensibles à la lumière<sup>15</sup> et à l'oxygène.<sup>16,17</sup> Nous avons choisi de travailler avec deux types de composés, le premier possède en position 4 et 5 des chaînes alkoxy linéaires saturées de dix carbones. Le second possède les chaînes isobutoxy utilisées dans les autres synthèses. Les composés diacides **47a** et **47b** sont obtenus par saponification des esters **46a** et **46b**.

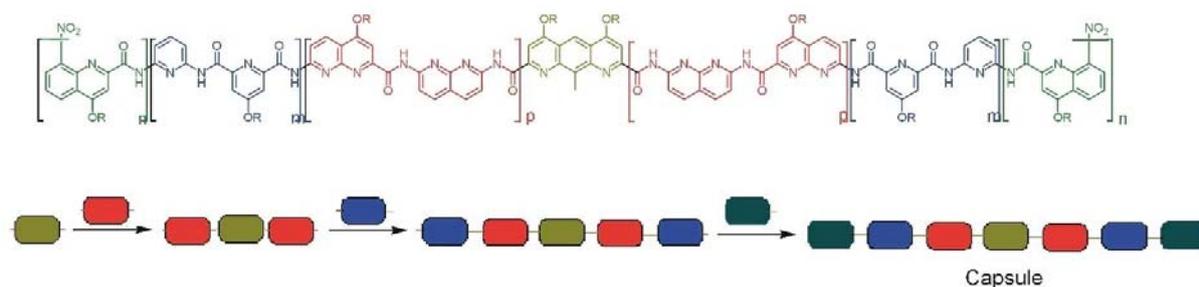


**Schéma III-9** : Synthèse des aza-anthracènes.

### III. Assemblage des différents oligomères.

Comme nous l'avons vu au début de ce chapitre, trois stratégies peuvent être exploitées. Le nombre d'étapes étant identiques avec ces trois méthodes, nous nous sommes intéressés à chacune d'entre elles pour mieux anticiper et trouver une solution aux différents problèmes rencontrés lors de la synthèse des capsules. Les premières études ont été effectuées sur la partie centrale des capsules composées de naphtyridines et d'aza-anthracènes, c'est en effet la partie fonctionnelle de la capsule qui permet d'accueillir un invité en solution. Une simple étude par dichroïsme circulaire et par RMN peut nous donner des indications sur les capacités de cette hélice à accueillir un invité polaire comme un sucre.

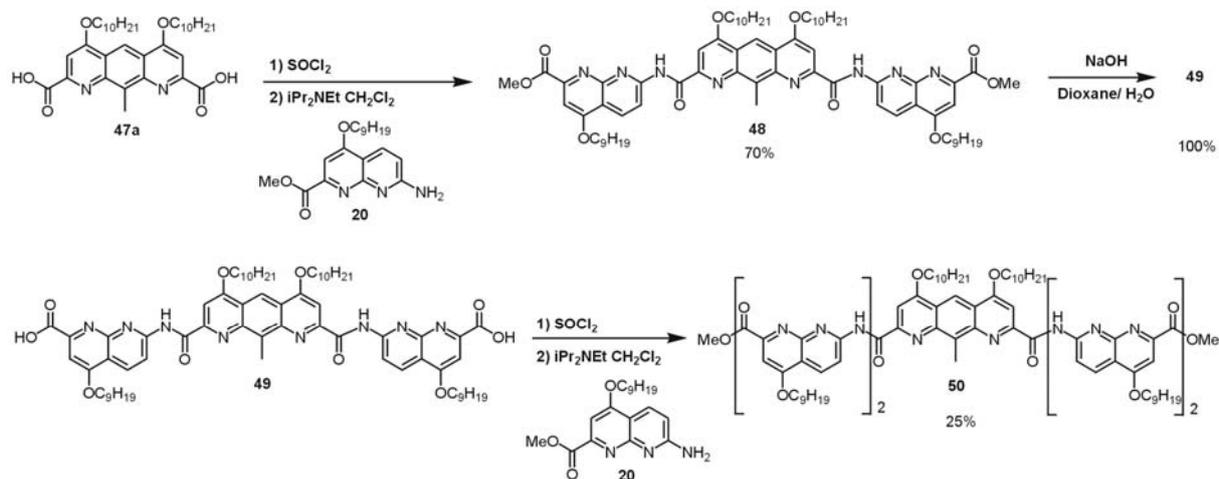
#### A. Synthèse des capsules à partir de l'unité centrale.



**Schéma III-10** : Représentation schématique de la synthèse d'une capsule à partir de l'unité centrale par addition de différents oligomères.

Les premiers tests ont été effectués sur les composés à longues chaînes alkoxy. L'activation du diacide de l'aza-anthracène **47a** s'effectue en présence de  $\text{SOCl}_2$  et en l'absence de lumière. Le chlorure d'acide est alors mis en réaction avec l'unité naphtyridine

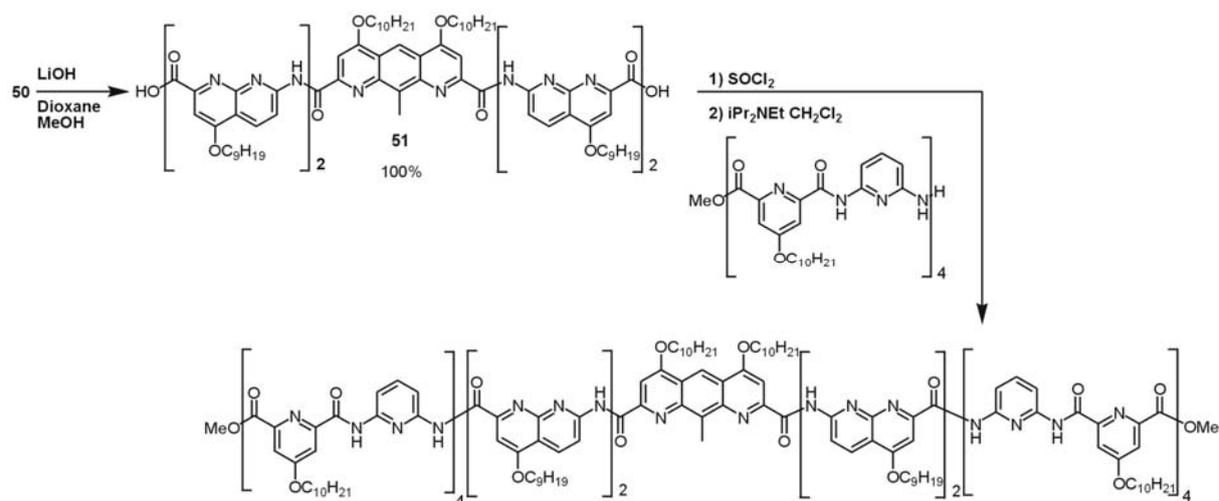
amine **20** pour obtenir le trimère **48** (*Schéma III-11*). Le composé **48** est saponifié et le diacide obtenu est couplé après activation en présence de  $\text{SOCl}_2$  avec l'amine **20** pour donner le pentamère **44**.



**Schéma III-11** : Synthèse du pentamère central NNANN.

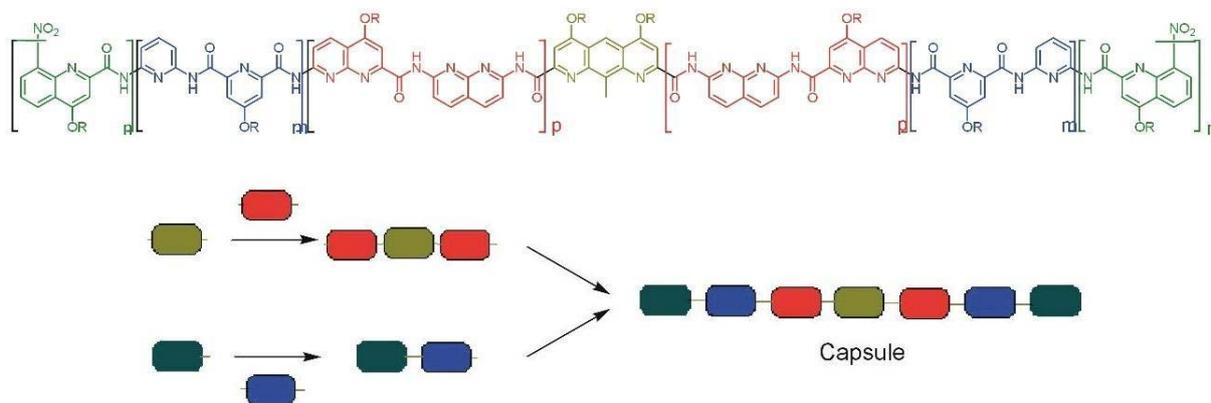
Ce pentamère effectue un tour complet d'hélice et il peut être utilisé de la même façon que les oligomères d'hydrazides<sup>18</sup> pour la reconnaissance des sucres qui a été décrite dans le premier chapitre. (II-C-C2). Ce composé présente la particularité d'être beaucoup plus rigide que les foldamères décrit par J.-L. Hou et coll.,<sup>18</sup> ce qui se traduit notamment par des phénomènes d'agrégation ainsi que par des interactions défavorables avec le solvant rendant l'analyse RMN difficile. Les propriétés de ce composé seront détaillées dans le chapitre suivant.

Des tests de couplage (*Schéma 12*) entre le diacide **51** obtenu après saponification de **50** et un octamère de pyridines qui avait été synthétisé au laboratoire n'ont donné aucun résultat. Cette réaction test permet de mettre en évidence les limites de cette voie de synthèse (*Schéma III-10*) lorsque les deux composés sont très encombrés. Pour ce couplage, la fonction amine est particulièrement encombrée puisque se situant à l'extrémité d'un oligomère qui forme une hélice de 2 tours, elle n'est donc pas facilement accessible. Ce facteur défavorable s'additionne à la faible nucléophilie des amines aromatiques. Les fonctions acides sont quant à elles en vis-à-vis dans l'oligomère, la géométrie hélicoïdale encombre le site réactif et la double réaction devient difficile.



**Schéma 12:** Synthèse de capsules heneicosamériques.

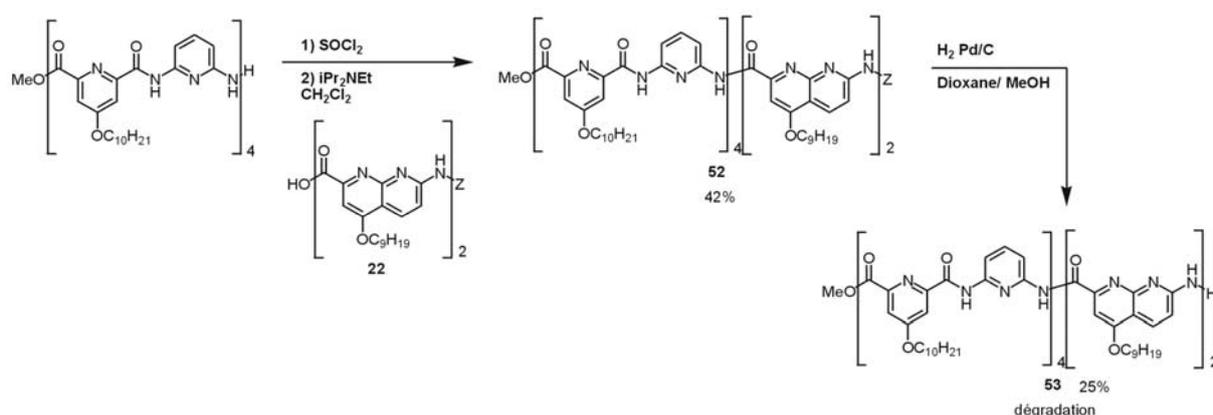
L'obtention de cette hélice reste très intéressante du fait des applications qu'elle peut avoir mais nous avons décidé d'orienter notre synthèse vers les composés à chaînes courtes dont la cristallisation est plus aisée mais aussi de synthétiser des composés intermédiaires comme le trimère NAN qui sera moins encombré pour un couplage avec des parties latérales.



**Schéma III-13 :** Représentation schématique de la synthèse d'une capsule à partir d'oligomères centraux et latéraux de taille moyenne.

Pour éviter l'encombrement des fonctions des acides, des trimères NAN ont été synthétisés comme unités centrales, au lieu de pentamères (*Schéma III-15*). La géométrie de ces oligomères en forme de croissant permet à la première fonction qui réagit d'être accessible, la réaction limitante devrait être la réaction de l'amine avec la deuxième fonction acide. Des tests ont été effectués dans cette perspective à l'aide des composés à chaînes longues (*Schéma III-14*). Le décimère **52**, issu du couplage entre l'oligomère pyridine dont l'amine est déprotégée et l'acide du dimère naphtyridine **22**, a été synthétisé. La fonction

amine est alors déprotégée en vue du couplage avec l'anthracène diacide, malheureusement une réaction de dégradation rapide du composé issue de l'hydrogénation ne permet pas d'effectuer le couplage avec le diacide **47a**. Ce type de dégradation a été observé sur plusieurs oligomères amines longs sans que nous puissions expliquer ce phénomène car des composés plus courts mais de même nature possèdent des temps de demi vie de l'ordre de plusieurs mois.



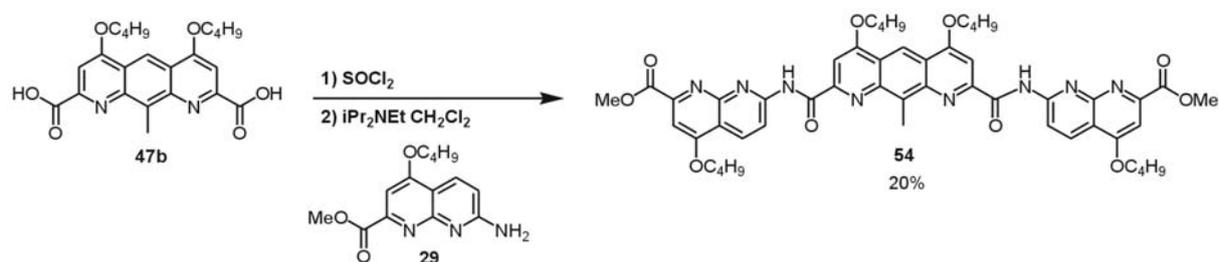
**Schéma III-14** : Synthèse des extrémités de la capsule heneicosamérique par approche latérale.

Ce résultat montre que les oligomères trop longs possédant des unités terminales naphtyridines amines sont instables et nous a poussé vers la synthèse d'oligomères courts pour ceux qui font intervenir une fonction amine libre sur une naphtyridine en bout de chaîne. A la vue des résultats de modélisation, nous avons pu constater qu'il est possible d'accéder à un grand nombre de capsules possédant treize unités aromatiques ou moins.

Cette étude de synthèses à partir du centre de la capsule aura donc soulevé deux facteurs importants dont nous tiendrons compte par la suite :

- L'encombrement stérique d'une des deux fonctions engagées dans la formation de la liaison amide doit être minimal pour favoriser la double addition. Les couplages du type 5+3+5 seront préférés aux couplages 4+5+4 pour lesquels les fonctions amine ou acide sont plus encombrées et donc moins accessibles.
- Les unités naphtyridines dont la fonction amine est libre doivent être incluses dans des oligomères de taille moyenne, pour éviter les phénomènes de dégradation que l'on rencontre lorsque l'amine est située dans une hélice longue (> 6 unités).

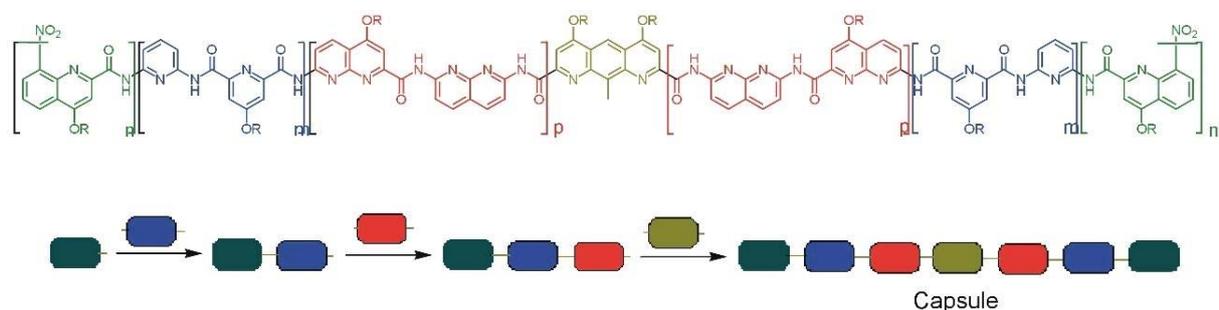
Suite à ces observations nous avons synthétisé le trimère **54** substitué par des chaînes isobutoxy afin de pouvoir l'utiliser dans un couplage final avec les parties latérales (*Schéma III-15*). L'activation du diacide **47b** requiert des conditions plus dures et des temps de réaction beaucoup plus longs, comparé à l'activation de son analogue à chaînes longues **47a** effectuée à température ambiante en présence de  $\text{SOCl}_2$  en 1 heure. Pour améliorer le rendement, la réaction est maintenue à reflux du  $\text{SOCl}_2$  pendant 24 heures et le chlorure d'acide obtenu recristallisé sous atmosphère inerte dans l'éther de pétrole. Le trimère obtenu avec des rendements médiocres a été cristallisé mais n'a pas pu être analysé par diffraction des rayons X. Les différents composés de la famille des aza-anthracènes étudiés et cristallisés au laboratoire ne diffractent pas ou très peu, ceci peut s'expliquer par le fait que ce composé étant plan les cristaux semblent être constitués d'empilement de fines lamelles.



**Schéma III-15** : Synthèse du trimère NAN.

Les difficultés rencontrées lors de la synthèse de capsules à partir du centre nous ont conduit à modifier notre voie de synthèse en partant maintenant des extrémités pour terminer la synthèse par un couplage avec la partie centrale.

### B. Synthèse des capsules à partir des parties latérales.



**Schéma III-16** : Représentation schématique de la synthèse d'une capsule à partir des parties latérales.

Le dimère de quinolines **6** permettant de fermer la capsule est déprotégé du côté nitro par hydrogénation pour conduire à l'amine **56** ainsi que du côté ester par saponification en présence de base pour obtenir l'acide **55** (Schéma III-17).

Cette possibilité de déprotection sélective d'une des deux fonctions situées sur les extrémités permet d'envisager deux voies de synthèse : une première dont l'extrémité de l'hélice est la fonction ester et une seconde avec la fonction nitro.

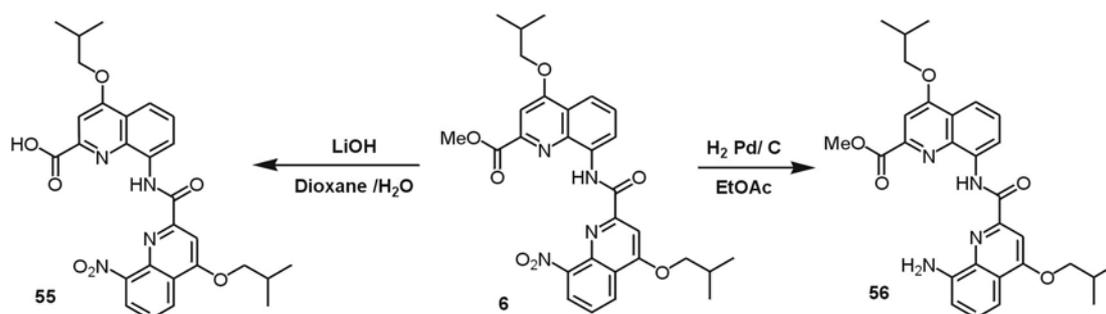


Schéma III-17 :Déprotection du dimère quinoline.

Une première étude a été effectuée à partir du dimère quinoline amine **56** qui a été mis en réaction en milieu basique avec le dimère pyridine acide **14** préalablement activé en présence de  $\text{SOCl}_2$ . Le tétramère QQPPam **57** ainsi obtenu (Schéma III-18) est cristallisé par diffusion liquide-liquide en utilisant le système de solvant chloroforme-heptane. La structure cristalline obtenue par diffraction des rayons X montre que le diamètre intérieur de l'hélice varie régulièrement mais un décalage entre les cycles aromatiques est observé entre le premier et le second tour d'hélice (Figure III-4).

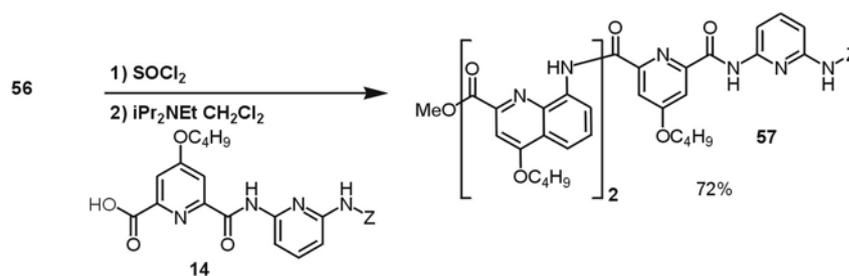
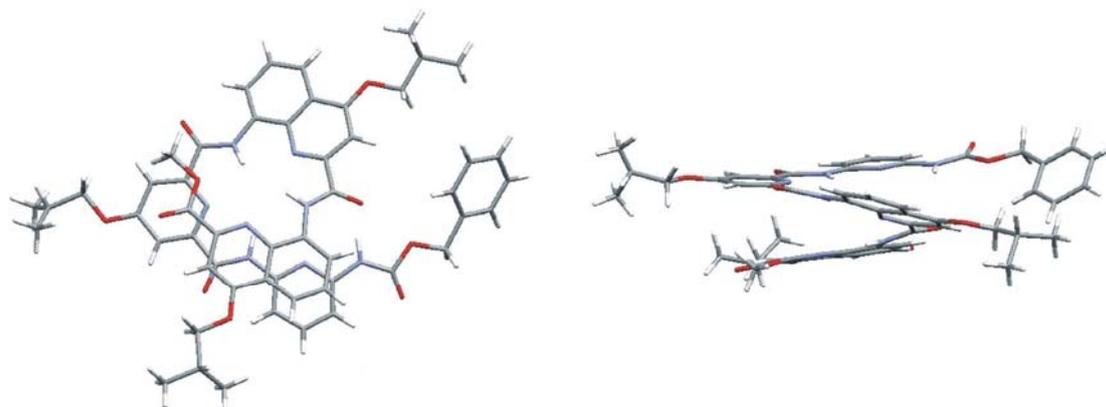


Schéma III-18 : Synthèse du tétramère QQPPam.

L'étape suivante de déprotection de la fonction amine malgré différents tests n'a pas pu être effectuée avec succès. Nous avons pu remarquer que pour la série à chaînes courtes isobutoxy, l'étape de déprotection nécessitait des conditions en général plus dures ainsi que l'utilisation de meilleurs catalyseurs. Cette différence de réactivité est difficile à interpréter : si l'on considère la structure cristallographique de **57** (Figure III-4), le groupe benzyle pointe

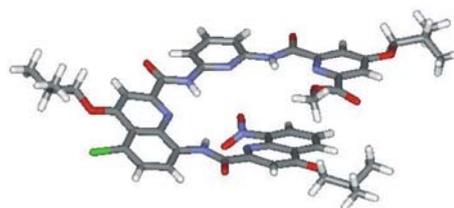
vers l'extérieur et devrait donc être accessible, en supposant que cette orientation est identique en solution.



**Figure III-4 :** Structure cristallographique du tétramère **57** QQPam.

La déprotection du tétramère pour libérer la fonction amine nécessaire à la poursuite de la synthèse posant problème, nous avons décidé de travailler sur la série où le groupement nitro est la fonction terminale des capsules, c'est-à-dire en effectuant une croissance du brin à partir de l'extrémité acide des oligomères. Sachant que la fonction ester est sensible aux bases nucléophiles et que la déprotection des fonctions acides est effectuée en milieu homogène, cela nous laisse envisager de meilleurs résultats pour les déprotections des esters à différents stades de la synthèse.

Le composé **55** est activé en présence de  $\text{SOCl}_2$  puis mis en réaction avec l'amine **13** (*Schéma III-19*) pour conduire au tétramère **58**. Plusieurs méthodes d'activation de l'acide **55** ont été étudiées afin d'améliorer le rendement. La 1-chloro-N,N,2-triméthylpropénylamine appelée par abus de langage chloroénamine,<sup>19</sup> permet d'obtenir le tétramère QQPamP avec un rendement similaire aux réactifs utilisés en synthèse peptidique (HCTU, PyCloP) mais avec des temps de réaction beaucoup plus courts (18 heures au lieu de 72 heures). Le tétramère **58** a été cristallisé par diffusion liquide-liquide avec le mélange chloroforme/heptane (*Figure III-5*). On note ici la présence d'un atome de chlore sur la seconde quinoline avec un taux d'occupation dans le cristal de 15% et qui est inférieur à 5% en solution (non détectable). L'introduction de cet atome de chlore a lieu lors de l'activation de l'acide carboxylique par le chlorure de thionyle.



**Figure III-5 :** Structure cristalline du composé **58**.

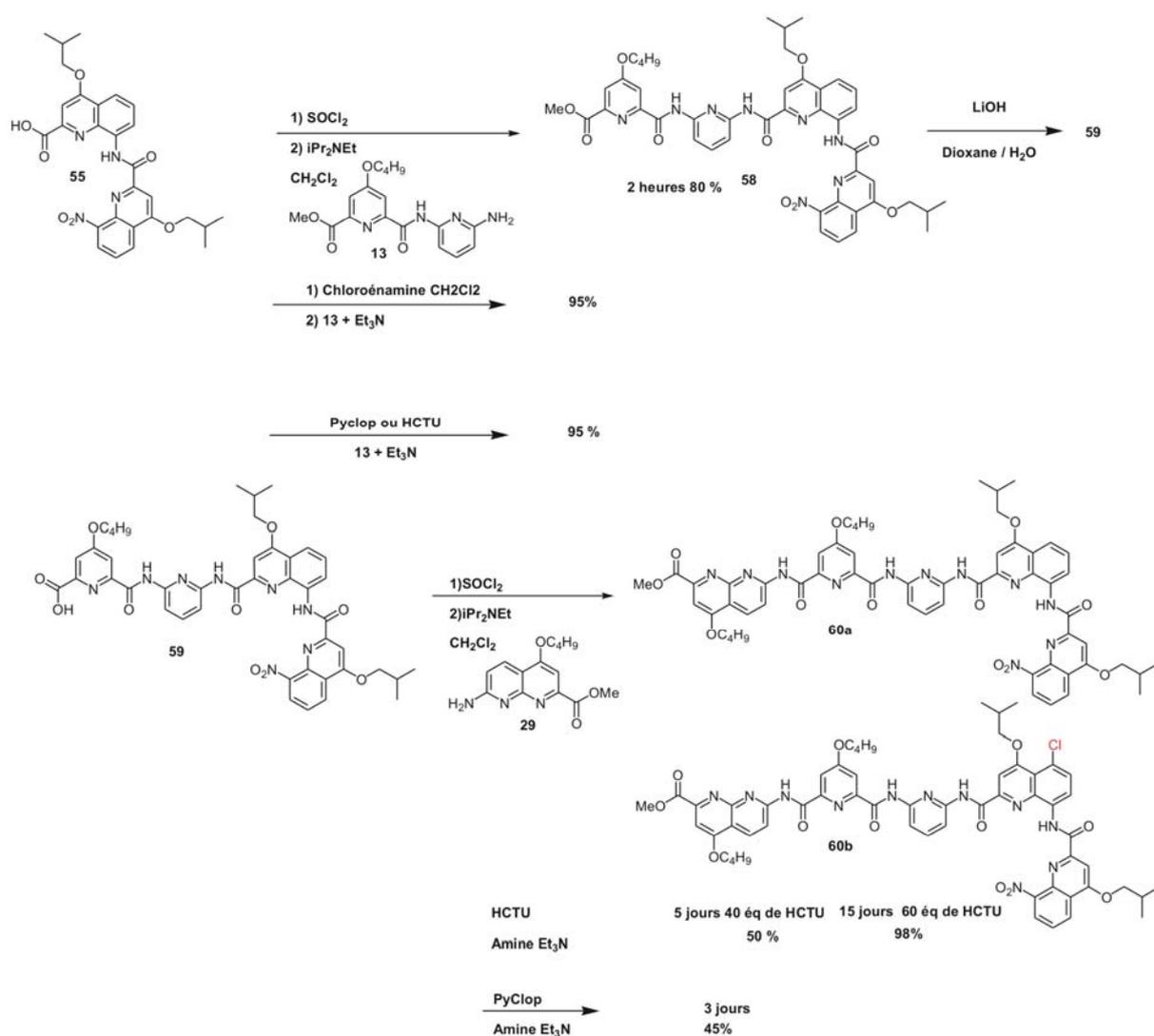
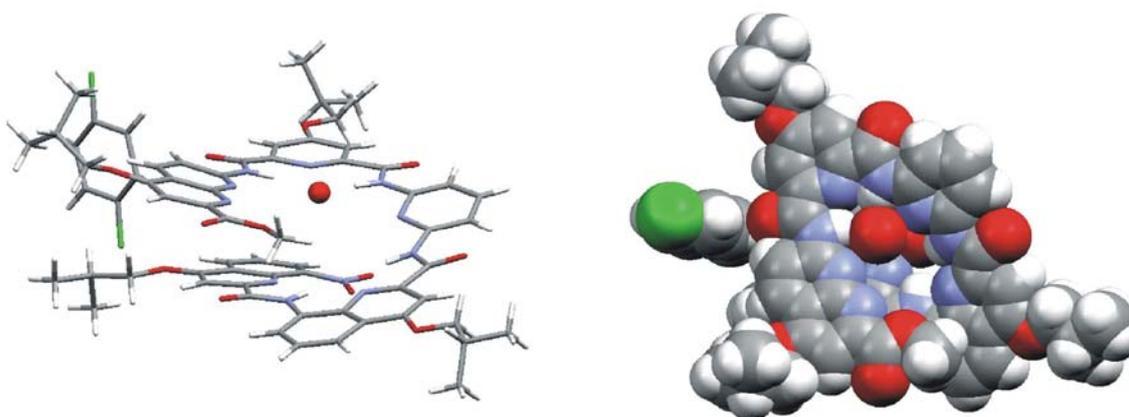


Schéma III-19 : Assemblage des parties latérales.

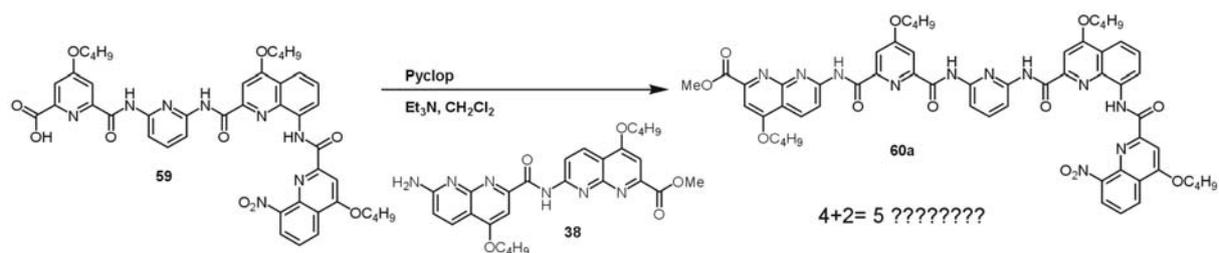
Le tétramère **58** est saponifié sans difficulté pour obtenir le composé acide **59** qui est tout d'abord activé en présence de  $\text{SOCl}_2$  puis mis en réaction avec la naphtyridine amine **29**. Cette réaction conduit à la formation d'un mélange de pentamères, **60a** et **60b**, qui se différencient l'un de l'autre par la présence d'un atome de chlore. Ces deux produits possédant des caractéristiques physico-chimiques très proches, leur séparation est impossible sur colonne de gel de silice. Cette réaction secondaire apparaît certainement lors de l'activation de l'acide avec le  $\text{SOCl}_2$ . Plus le temps d'activation augmente, plus le milieu devient complexe et plus la proportion de produit chloré **60b** augmente. Des réactions secondaires avec le chlorure de thionyle ont également été décrites par le Pr. Holger Frey et coll.,<sup>20</sup> mais n'étaient pas connues avec ce type de réactifs. Les agents activateurs utilisés en synthèse peptidique, malgré un temps de réaction plus important, donnent de bons résultats et

permettent de s'affranchir des réactions secondaires parasites. En présence de PyCloP, un rendement de 45% est obtenu après trois jours. Pour ces oligomères plus longs, la différence entre les agents activants PyCloP et HCTU est plus marquée. Avec ce dernier réactif, décrit comme l'agent de couplage le plus efficace en synthèse peptidique, la réaction donne d'excellents résultats après deux semaines de réaction. Les tests n'ont pas été effectués par manque de temps avec la chloroénamime, mais aux vues des résultats obtenus avec des oligomères plus courts, il est possible d'anticiper les résultats et de placer ce dernier comme réactif de choix pour ce couplage. Le pentamère QQPamPN **60a** a été cristallisé par diffusion liquide-liquide dans le toluène et l'hexane. Le résultat donné par l'analyse par diffraction des rayons X révèle la présence d'une molécule d'eau stabilisée dans ce bol moléculaire (*Figure III-6*). Cette propriété laisse envisager la possibilité pour de telles capsules d'accueillir des composés donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène comme nous l'avions anticipé.



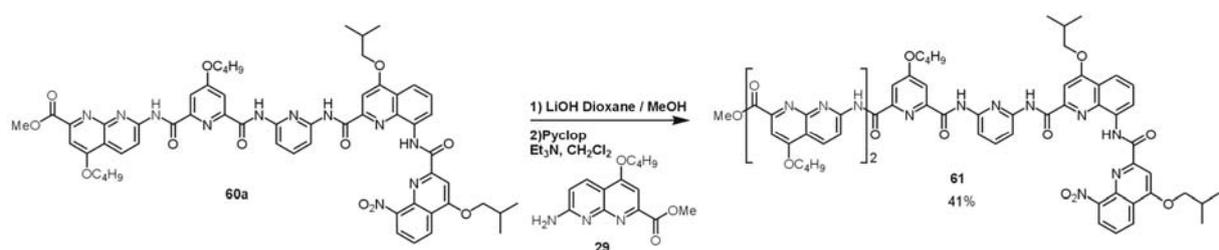
**Figure III-6** : Vue de face et de dessus de la structure obtenue par diffraction des rayons X du pentamère QQPamPN **60a** avec une molécule d'eau stabilisée par liaisons hydrogène.

Des tests de couplage entre le tétramère acide **59** et le dimère naphtyridine amine **38** ont également été effectués. Cette réaction a mis en évidence une nouvelle fois des problèmes de stabilité de la fonction amide au sein du dimère **38** : le couplage entre les composés **59** et **38** conduit de façon inattendue au pentamère **60a** (*Figure III-7*). Après analyse, il s'avère que le dimère **38** se décompose à l'état solide en monomère amino-ester **29**.



**Figure III-7 :** Synthèse par réaction de dégradation de l'amine du pentamère QQPamPNN.

Ce couplage ne pourra donc être envisagé qu'en présence d'un dimère naphtyridine dont la fonction amine a été fraîchement déprotégée. Le composé **61** a été isolé par addition successive de deux naphtyridines (*Schéma III-20*).



**Schéma III-20 :** Synthèse de QQPamPNN.

A la vue de ces multiples difficultés de synthèse, nous nous sommes concentrés sur la synthèse de capsules d'architecture plus simple composées uniquement d'unités pyridine et quinoline, et utilisant la stratégie de couplage *c* (*Figure III-2*).

Notre première cible a été l'heptamère **64**, composé d'un trimère central de pyridines et d'un dimère de quinolines à chaque extrémité (*Schéma III-21*). Le trimère **63** est obtenu par couplage entre le diacide, obtenu après saponification du diester **9** et activé en chlorure d'acide et l'amine monoprotégée **11**. L'hydrogénation du trimère **62** dicarbamate de benzyle par catalyse au palladium black-plus réactif que le palladium activé sur charbon- conduit quantitativement au trimère diamine **63**. Le couplage entre le trimère **63** et le dimère quinoline acide **55** activé en présence de chlorure de thionyle en milieu basique nous a finalement permis d'accéder à la capsule heptamérique **64**, QQPamPPamQQ, dont les propriétés seront approfondies dans le prochain chapitre.

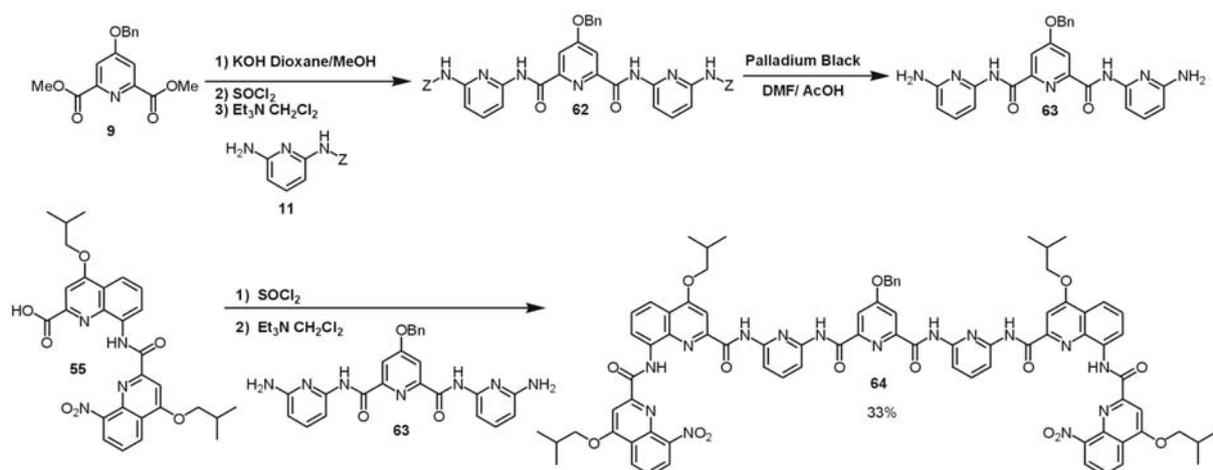
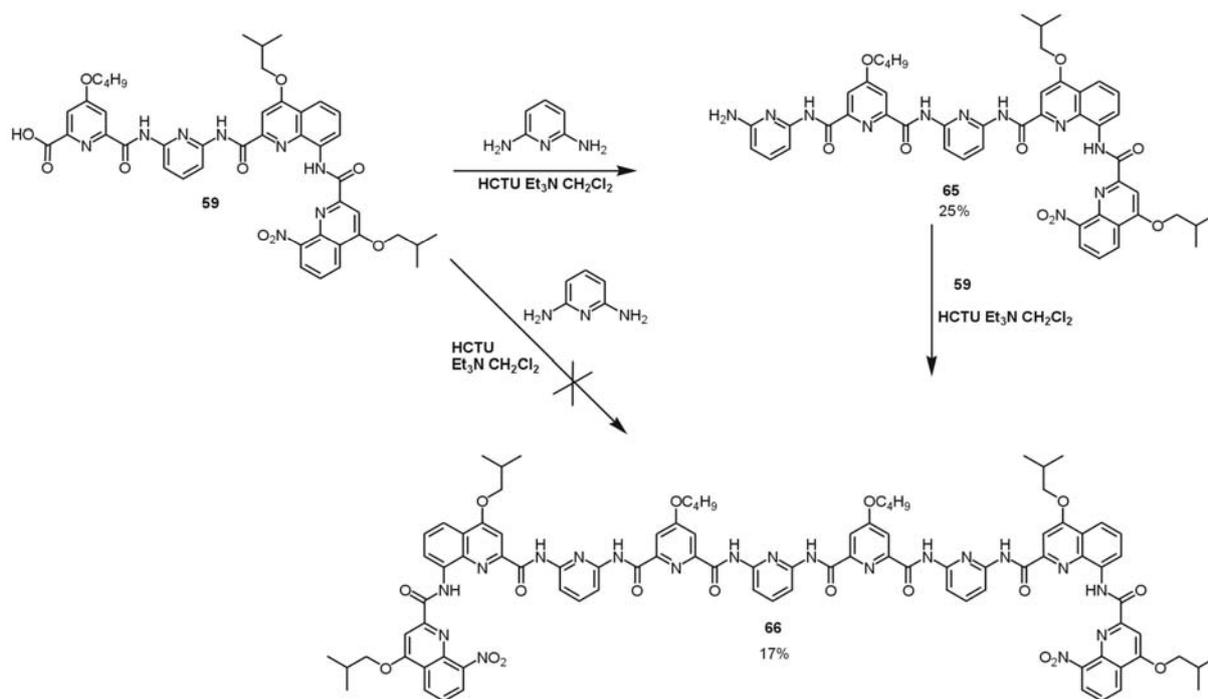


Schéma III-21 : Synthèse de la capsule QQPamPPamQQ.

Fort de ce premier succès, nous avons décidé d'augmenter le nombre de noyaux pyridines situés au centre du brin de deux unités pour augmenter légèrement le volume. Cette modification permettra par la suite de vérifier si l'introduction de ces deux unités dans la capsule a une influence sur l'encapsulation de molécules légèrement plus volumineuses. Le tétramère **59** est utilisé dans une stratégie 4+1+4 (Schéma III-22). L'utilisation de l'agent d'activation PyCloP permet d'obtenir, malgré des temps de réaction longs et des rendements moyens, un milieu réactionnel moins complexe qu'en présence de SOCl<sub>2</sub> ou HCTU. Dans un couplage entre trois morceaux d'oligomères cette caractéristique est primordiale car le nombre de produits secondaires peut être très important et rendre la purification très complexe. La réaction entre le tétramère acide activé **59** et la 2,6-diaminopyridine conduit à la formation exclusive du pentamère nitro-amine **65**, le couplage de part et d'autre de la diaminopyridine n'est pas observé. Ce composé, considéré comme intermédiaire, a été purifié puis remis en réaction avec un excès de tétramère **59** en présence de HCTU. Les propriétés de cet agent de couplage sont d'autant plus intéressantes pour cette synthèse que tant que la réaction n'est pas terminée, le composé intermédiaire ne subit pas de modification et est facilement isolé. Le rendement de la seconde réaction est faible, ce qui résulte sans doute de l'encombrement de la fonction amine conjuguée à une faible réactivité des amines aromatiques, mais permet toutefois d'isoler la capsule nonamérique **66**, QQPamPPamPPamQQ.



**Schéma III-22** : Synthèse de la capsule QQPamPPamPPamQQ.

Dans la continuité de ce travail, une autre capsule a été synthétisée : elle est composée au centre d'un heptamère de pyridines -synthétisé précédemment au laboratoire- et à chaque extrémité du brin d'un dimère de quinolines (*Schéma III-17*). La particularité de cet heptamère est d'être dépourvu de toutes chaînes solubilisantes. L'oligomère de pyridines diprotégé par des groupes Boc est mis en présence d'un large excès d'acide trifluoroacétique pour obtenir l'heptamère diamine **67**. Ensuite, le dimère quinoline **55** est activé en présence de chloroénamine pendant 24 heures puis mis en réaction avec l'heptamère **67** pour obtenir la capsule undécamérique **68** QQPamPPamPPamPPamQQ avec un rendement de 35%.

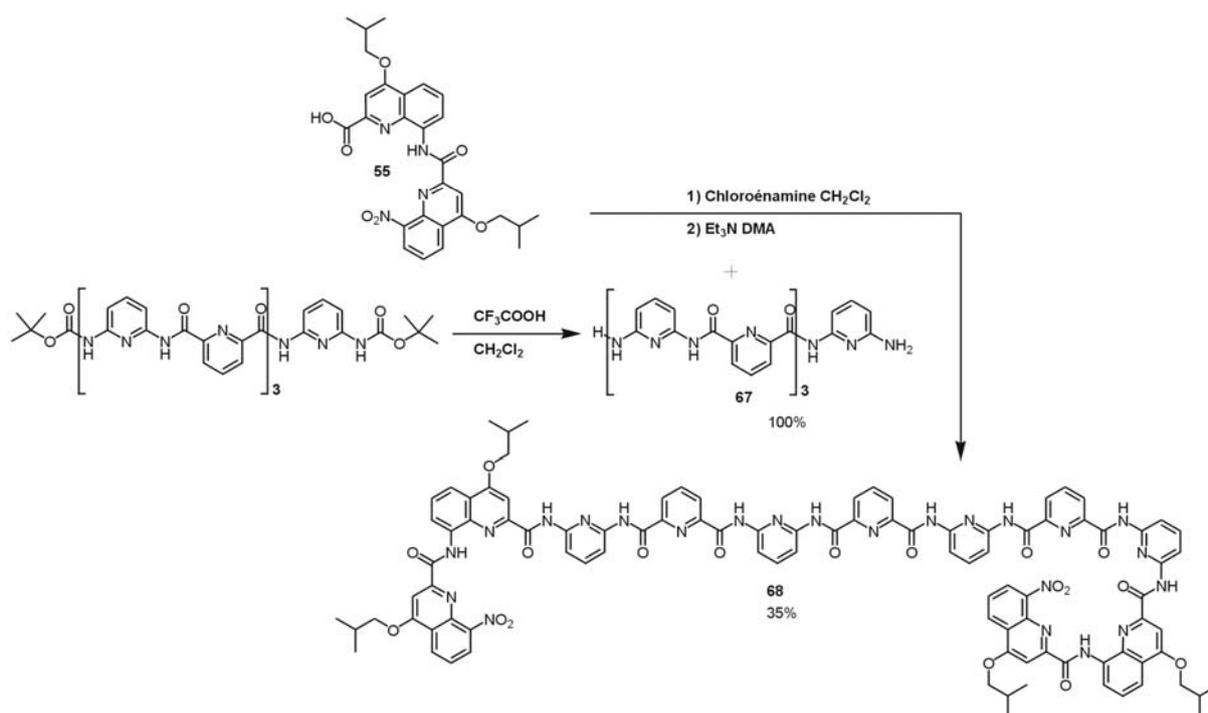


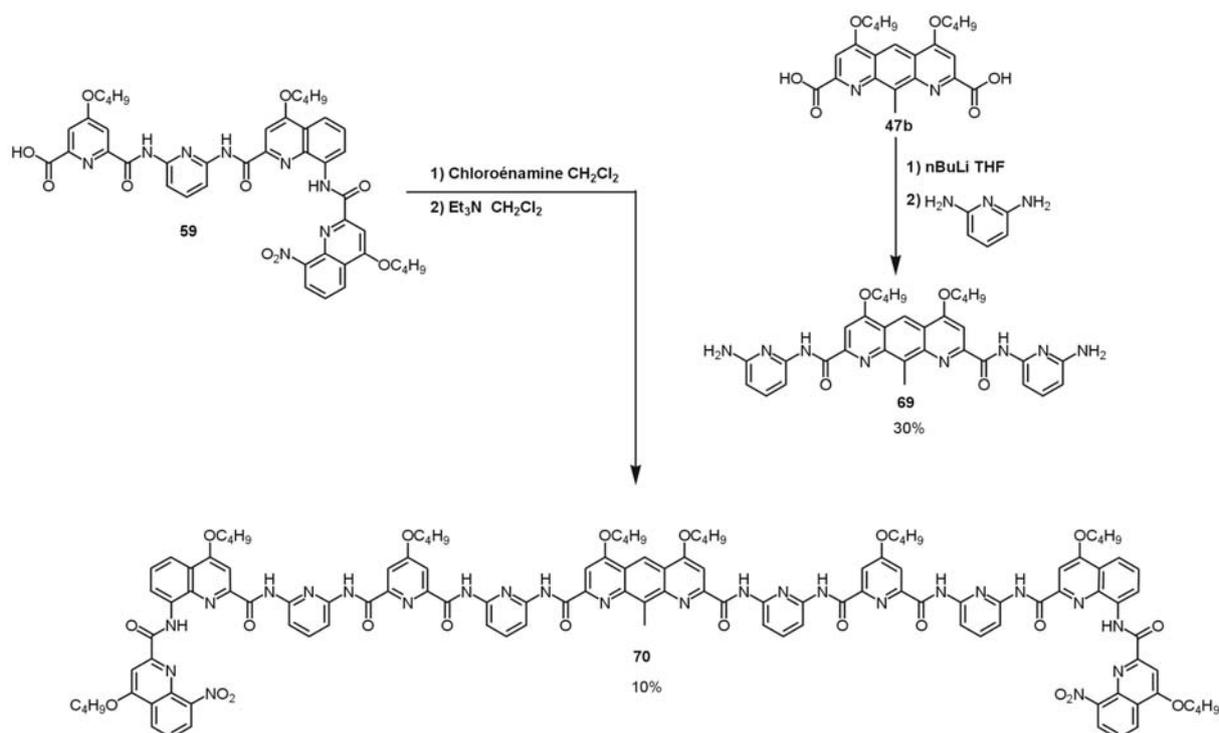
Schéma III-23 : Synthèse de la capsule QQPamPPamPPamPPamQQ.

A la vue des différents résultats obtenus, il apparaît que la clef de nos synthèses se situe au niveau du tétramère acide **59**. Les bons résultats apportés par l'agent d'activation qu'est la chloroénamine sur les différentes étapes nous permettent d'espérer, après une mise au point approfondie des conditions opératoires, accéder à un large panel de capsules.

Des premiers tests effectués sur le couplage de ce tétramère avec la diammononaphtyridine (Nam) n'ont pas donné de bons résultats jusqu'à présent, le problème se situant certainement au niveau de la réactivité des fonctions amines trop peu nucléophiles. Les couplages décrits dans la littérature pour ce type de composés utilisent des conditions très dures, chauffage du milieu à ébullition en utilisant le second réactif comme solvant pendant 48 heures, que nous ne pouvons pas utiliser avec nos composés.<sup>21</sup> Une méthode d'activation des fonctions amines décrite par Rosa Arienzo et coll.<sup>11</sup> peut être envisagée pour améliorer la solubilité des amines. Cette méthode utilisant la bis(triméthylsilyl)acétamide (BTSA) comme agent d'activation des amines a été testée lors de la synthèse des dimères naphtyridines et n'a pas eu d'effet sur le rendement mais permet d'obtenir des amines plus solubles dans les solvants de réaction.

Une autre tentative de couplage a été menée entre le trimère diamine PamAPam **69** et le tétramère acide **59** (Schéma III-24). Cette synthèse a permis d'isoler un composé instable, la capsule **70**, qui se dégrade en présence d'air et de lumière. Cette réaction apparaît comme réversible puisqu'au cours du temps le spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'impureté redevient identique à

celui du produit de départ. Plusieurs hypothèses sont actuellement étudiées mais nécessitent d'être approfondies pour ce composé.



**Schéma III-24** : Synthèse de la capsule QQPamPPamAPamPPamQQ.

Les trois premières capsules QQPamPPamQQ, QQPamPPamPPamQQ, QQPamPPamPPamPPamQQ ainsi que le pentamère central NNANN et l'extrémité QQPamPN précurseur d'une autre série de capsules, ont été synthétisés avec succès après de nombreux efforts infructueux. Les études des différentes stratégies de synthèse ont permis de choisir une approche par synthèse d'oligomères centraux et latéraux courts qui seront couplés entre eux en fin de synthèse. La synthèse des unités monomères de naphtyridines présentant de nombreuses difficultés, la stratégie de synthèse de cette unité utilisant la fonction acétamide comme groupe protecteur de la fonction amine, semble la stratégie de choix. Par la suite, l'utilisation du groupement protecteur Boc ayant donné les meilleurs résultats sera utilisée. La déprotection de la fonction amine des oligomères de tailles variables utilisant le groupe Boc sera effectuée juste avant l'étape de couplage pour éviter la dégradation du dimère. Les difficultés rencontrés pour le couplage des différentes unités naphtyridines sur des oligomères plus longs ne permettant pas de travailler avec des quantités stœchiométriques, les couplages faisant intervenir ces unités en fin de synthèse seront effectués en deux étapes pour améliorer les rendements du couplage. Cette méthode a été utilisée pour la synthèse de QQPamPPamPPamQQ avec succès.

Les capsules que nous avons pu isoler ont apporté des résultats très intéressants quant aux méthodes de synthèse, de purification et de caractérisation des produits. Ces trois capsules ont aussi permis de mettre au point des méthodes d'analyses pour étudier les phénomènes d'encapsulation en solution. Ces différents aspects vont être décrits dans la partie suivante.

## **IV. Partie expérimentale.**

### **A. Appareillage.**

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur un spectromètre BRUKER 400.

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au  $\text{CHCl}_3$  comme étalon interne. Les constantes de couplage (en valeurs absolues) sont exprimées en Hz. Nous avons utilisé les abréviations de multiplicité suivantes: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), m (multiplet) ou massif.

### **B. Techniques.**

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur gel de silice ROCC pour chromatographie éclair (40-63  $\mu\text{m}$ ). Les Chromatographies sur Couche Mince ont été effectuées sur des plaques de silicagel POLYGRAM<sup>®</sup> SIL G/UV<sub>254</sub> sur feuille en polyester. Les tâches sont visualisées à l'UV ( 254 nm ) et révélées au permanganate de potassium.

Les distillations sous vide ont été effectuées avec un montage de distillation muni d'une colonne de Vigreux.

### **C. Solvants.**

Les solvants de qualité technique ont été séchés et distillés avant emploi :

-le dichloromethane, la triéthylamine et la diisopropyléthylamine ont été séchés à reflux sur hydrure de calcium et distillés ;

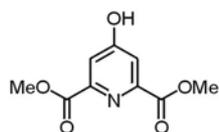
-le toluène et le tétrahydrofurane ont été séchés sur sodium puis distillés.

## D. Paramètres cristallographiques des structures des oligomères déterminées par diffraction des rayons X.

Composé	57	58	60a
Solvant de cristallisation/ précipitant	CHCl <sub>3</sub> heptane	CHCl <sub>3</sub> heptane	CHCl <sub>3</sub> / Chlorobenzène heptane
Formule brute	C <sub>53</sub> H <sub>54</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub> H <sub>2</sub> O	4 (C <sub>45</sub> H <sub>46</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub> ) 6 (CHCl <sub>3</sub> )	C <sub>58</sub> H <sub>59</sub> N <sub>11</sub> O <sub>12</sub> 0,5 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl) H <sub>2</sub> O
Dimension du cristal (mm)	0,20 x 0,10 x 0,10	0,50 x 0,50 x 0,20	0,20 x 0,20 x 0,15
Couleur	jaune	jaune	jaune
Maille	triclinique	triclinique	triclinique
Groupe spatial	P-1	P-1	P-1
a (Å)	11.5507(3)	13.44330(10)	12.7457(10)
b (Å)	14.5491(4)	19.2509(2)	15.306(2)
c (Å)	18.2434(5)	20.8616(2)	17.105(2)
α (°)	90.0060(10)	114.8082(5)	109.97(4)
β (°)	103.2950(10)	92.1876(4)	93.33(2)
γ (°)	112.938(2)	92.8996(5)	106.94(2)
Température (K)	173(2)	150(2)	100(2)
Volume de la maille (Å <sup>3</sup> )	2733.94(13)	4883.87(8)	2953.7(6)
Z	2	1	2
FW (g.mol <sup>-1</sup> )	981.06	4151.80	1176.45
ρ (g.cm <sup>-3</sup> )	1.192	1.412	1.323
λ (Å)	0.71073	0.71073	1.54180
θ mesurés	5.17 à 26.37	3.04 à 26.37	5.59 à 39.97
Réfl. mesurées	10874	19929	3334
Réfl. uniques	5981	13102	1828
GOF	1.013	1.058	1.138
R <sub>1</sub> (I>2σ(I))	0.1357	0.0915	0.1428
wR <sub>2</sub>	0.3911	0.2530	0.3299

## E. Modes opératoires.

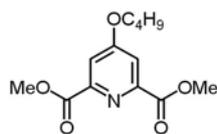
### Synthèse du chélidamate de méthyle 8 :



10 g (54,6 mmol) d'acide chélidamique sont mis en présence dans un mélange de 100 mL de 2,2 diméthoxypropane et 200 ml de méthanol. 8ml (96 mmol) d'une solution concentrée de HCl sont ajoutés au milieu. La solution est chauffée à reflux pendant 24 heures. Les solvants sont évaporés et l'acide est neutralisé par une solution de bicarbonate de sodium. La solution est extraite à l'éther puis la phase aqueuse est acidifiée à pH=4 avec de l'acide acétique. La solution est alors extraite avec du chloroforme, la phase organique est ensuite séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée pour donner 10,7 g de produit.  
Rdt= 92 %

RMN<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 9,6 (1H, s) ; 7,01 (2H, s) ; 4,02 (6H, s).

### Synthèse du 4 isobutoxy 2-6 dicarboxylate de méthyle 9 :

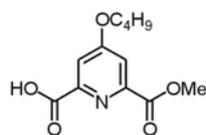


Dans un ballon muni d'un réfrigérant, le diester **2** (1,03g, 4,9 mmol) est dissous sous atmosphère d'azote dans 15mL de DMF distillé. Le milieu réactionnel est porté à 120°C, le carbonate de potassium (2,03g, 14,7 mmol, 3 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est agité à 120°C pendant 1,5 heure. La température est abaissée à 70°C, l'iodure d'isobutyle (1,7mL, 14,7 mmol) est additionné et le mélange réactionnel est agité à 70°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, 50mL de toluène puis 50mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 2×50mL de toluène. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées. Il est obtenu 970 mg de **3**.

Rdt= 77%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7,80 (2H, s) ; 4,01 (6H, s) ; 3,90 (2H, d, J = 6,4 Hz) ; 2,16 (1H, m, J = 6,8 Hz et J=6,4 Hz) ; 0,93 (6H, d, J = 6,8 Hz).

### Synthèse du mono acide-mono ester 10 :

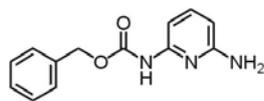


700 mg (2,62 mmol) de 4 isobutoxy 2-6 dicarboxylate de méthyle **3**, sont dissous dans 100 mL d'un mélange dioxane/eau/méthanol (6/3/1). Le milieu est refroidi à 0°C et une solution de 105 mg (2,62 mmol) de NaOH dans 5 mL de même composition que le milieu est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel. Après retour à température ambiante le milieu est acidifié et les solvants sont évaporés. Le résidu est alors extrait avec du chloroforme, la phase organique est ensuite séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée pour donner 650 mg d'un mélange entre le produit de départ et **3**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH (98/2/1)) pour donner 430 mg de produit.

Rdt= 65%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7,84 (1H, s) ; 7,796(1H, s) ; 3,91 (3H, s) ; 3,90 (2H, d, J = 7,2 Hz) ; 2,166 (1H, m) ; 1,04 (, J = 6,8 Hz).

### Synthèse de la diamino pyridine monoprotégée Z 11 :

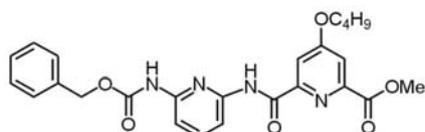


A -78°C, 132 mL de BuLi 2,5 M (330 mmol) dans l'hexane sont ajoutés à une solution de 10,9 g de 2,6-diaminopyridine sublimée (100 mmol), dans 50 mL de THF anhydre. La solution est laissée 10 min à -78°C puis remontée 10 min à TA. Le milieu réactionnel est ensuite de nouveau refroidi à -78°C et 19 mL de chloroformate de benzyle (110 mmol) sont additionnés goutte à goutte à la solution. La réaction est maintenue à TA pendant 2h avant d'être hydrolysée. Le THF est évaporé et le résidu repris dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solution est lavée avec de l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / AcOEt (95/5)) pour donner 20,35 g d'un solide blanc.

Rdt = 84%.

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7,54 (1H, s) ; 7,33 (1H, t, J = 7,6 Hz) ; 7,23-7,3 (5H, m) ; 7,17 (1H, d, J = 7,6 Hz) ; 6,07 (1H, d, J = 7,6 Hz) ; 5,10 (2H, s) ; 4,20 (2H, s).

### Synthèse du dimère de pyridines benzyle-ester 12 :



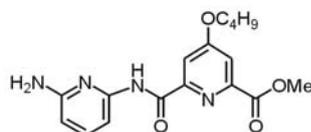
650 mg (2,56 mmol) d'acide **9** est mis en réaction dans 9,37 mL (128 mmol) de chlorure de thionyle à 90°C. La réaction est laissée à reflux jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux. Le chlorure de thionyle est alors évaporé (une ou plusieurs co-évaporation au toluène sont nécessaires pour éliminer tout le SOCl<sub>2</sub>.) Le solide est redissous dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis 895 μL (5,13 mmol) de diisopropyléthylamine sont ajoutés. Le chlorure d'acide obtenu est alors mis en réaction avec l'amine **11**. Le milieu réactionnel est laissé 12 heures à TA avant d'être hydrolysé. La solution est extraite par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99/1), 810 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche sont récupérés.

Rdt global **4+12=65%**

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 10,25 (1H, s) ; 8,06 (1H, d, J= 1,2 Hz) ; 7,92 (1H, s) ; 7,77-7,73 (3H, m) ; 7,40-7,33 (6H, m) ; 5,23 (2H, s) ; 4,02 (3H, s) ; 3,92 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 1,56 (1H, m) ; 1,06 (6H, d, J=6,8 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ =167,62 ; 164,97 ; 161,59 ; 152,97 ; 151,13 ; 150,19 ; 149,11 ; 148,17 ; 140,69 ; 135,60 ; 128,47 ; 128,25 ; 128,04 ; 114,81 ; 114,52 ; 111,07 ; 108,74 ; 108,14 ; 77,20 ; 75,21 ; 67,10 ; 52,97 ; 27,96 ; 18,98.

### Synthèse du dimère de pyridines amine-ester 13 :

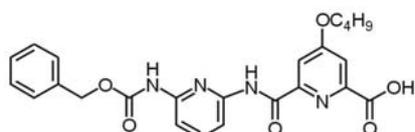


800 mg de produit **12** sont dissous dans 10 mL d'un mélange DMF/AcOH (9/1) et 80 mg de Pd/C sont ajoutés. Le milieu réactionnel est dégazé avant d'être mis sous une pression d'hydrogène de 4,5 bars. La réaction est agitée 24h jusqu'à disparition du produit de départ. Après ajout de chloroforme pour solubiliser le produit, la solution est filtrée sur célite pour éliminer le Pd/C. Les solvants sont ensuite évaporés pour obtenir 572 mg de **13** sous la forme d'une poudre blanche.

Rdt=100% quantitatif

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ =10,19 (1H, s) ; 7,93 (d, 1H, J= 2,4 Hz) ; 7,75 (d, 1H, J= 2,4 Hz) ; 7,70 (d, 1H, J=8,0 Hz) ; 7,51 (1H, t, J= 8,0 Hz) ; 6,34 (1H, d, J= 8,0 Hz) ; 4,74 (2H, s) ; 4,03 (3H, s) ; 3,92 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 2,14 (1H, m) ; 1,05 (6H, d, J= 6,8 Hz).

### Synthèse du dimère de pyridines benzyle-acide 14 :

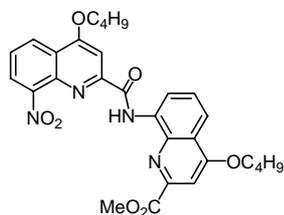


500 mg (2 mmol) de **12** sont dissous dans un 100 mL d'un mélange dioxane/eau (8/2) et 95 mg (2,4 mmol) d'hydroxyde de sodium sont additionnés au milieu. La solution est agitée pendant 3h puis le milieu est acidifié avec de l'acide acétique. Le dioxane est évaporé et le milieu est extrait 2 fois au chloroforme. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé pour obtenir sans autre purification 485 mg de composé **14** sous la forme d'une poudre blanche.

Rdt=100%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ =10,53 (1H, s) ; 10.45 (1H, s) ; 7,93-7,80 (3H, m) ; 7,74 (1H, s) ; 7,65 (1H, d, J= 7,4 Hz) ; 7,41-7,33 (6H, m) ; 5,18 (2H, s) ; 4,03 (2H, d, J= 6,0 Hz) ; 2,075 (1H, s) ; 1.01 (6H, d, J= 6.8 Hz).

### Synthèse du dimère de quinolines nitro-ester 6 :

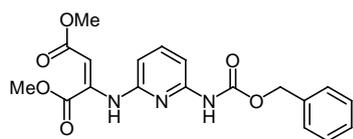


930 mg (4,4 mmol) d'acide du monomère quinoline acide-nitro sont mis en réaction dans 16 mL (220 mmol) de chlorure de thionyle à 90°C. La réaction est laissée à reflux jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux. Le chlorure de thionyle est alors évaporé et une RMN du chlorure est effectuée pour vérifier que tout l'acide a été converti (une ou plusieurs co-évaporation au toluène sont nécessaires pour éliminer tout le SOCl<sub>2</sub>.) Le solide est redissous dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis 1,530 mL (8.8 mmol) de diisopropyléthylamine sont ajoutés. Le chlorure d'acide obtenu est alors mis en réaction avec 879 mg (3,2 mmol) de monomère quinoline amino-ester. Le milieu réactionnel est laissé 12 heures à TA avant d'être hydrolysé. La solution est extraite par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99/1), 1,320 g de produit sous la forme d'une poudre jaune sont récupérés. Rdt= 75%.

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ =11,88 (1H, s) ; 9,10 (1H, d, J= 6,7 Hz) ; 8,54 (1H, d, J= 6,7 Hz) ; 8,21 (1H, d, J= 6,7 Hz) ; 8,01 (1H, m) ; 7,96 (1H, s) ; 7,63 (3H, m) ; 4,23 (3H, s) ; 4,18 (2H, d, J= 6,7 Hz) ; 4,08 (2H, d, J= 6,7 Hz) ; 2.32 (2H, m) ; 1.16 (12H, m).

RMN <sup>13</sup>C (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 166,89 ; 163,16 ; 162,71 ; 162,45 ; 153,93 ; 148,32 ; 147,80 ; 139,69 ; 139,34 ; 134,85 ; 127,78 ; 126,63 ; 125,37 ; 123,39 ; 122,25 ; 118,71 ; 116,5 ; 101,45 ; 100,23 ; 75,67 ; 75,14 ; 53,61 ; 28,16 ; 28,08 ; 19,21 ; 19,15.

### Synthèse du composé 15 :

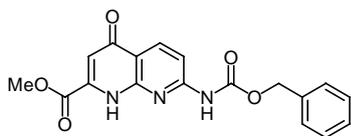


6g (24,7 mmol) de pyridine diamine monoprotégée **5** sont dissous dans 110 mL de méthanol et placés dans un bain de glace, 3,03 mL (24,7 mmol) d'acétylène dicarboxylate de méthyle sont alors additionnés goutte à goutte. Le milieu est ramené à température ambiante et laissé sous agitation 16 heures. La solution est mise dans un bain de glace et le précipité est filtré et lavé avec de l'éther glacial, 8,715 g de poudre jaune sont récupérés. Rdt= 92%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 9,93 (1H, s) ; 7,60-7,54 (2H, m) ; 7,40-7,36 (5H, m) ; 6,97 (1H, s) ; 6,50 (1H, d, J= 6,8 Hz) ; 5.40 (1H, s) ; 5,20 (2H, s) ; 3,74 (6H, s).

RMN <sup>13</sup>C (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ =169,39 ; 165,38 ; 152,57 ; 150,48 ; 149,41 ; 146,02 ; 140,35 ; 135,53 ; 128,56 ; 128,40 ; 128,25 ; 106,67 ; 105,47 ; 96,06 ; 67,20 ; 52,61 ; 52,61 ; 51,36.

### Synthèse de naphtyridine ester-benzyle **16** :



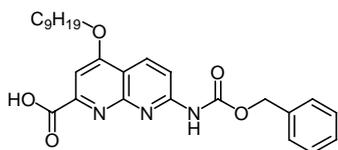
1,5 g de composé **15** sont dissous dans 36,50 mL de diphenyle éther chaud. Le milieu est dégazé pendant 5 min avec de l'argon puis chauffé dans un bain métallique à 240°C pendant 22 minutes précisément à partir du reflux. La solution est ramenée à température ambiante dans un bain d'eau puis 100 mL d'éther de pétrole sont additionnés. Après une heure, le précipité formé est filtré et lavé à l'aide d'éther de pétrole pour supprimer les traces de diphenyle éther puis avec 50 ml d'un mélange CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9/1) pour solubiliser le produit. Le filtrat est concentré puis purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange CHCl<sub>3</sub>/MeOH (99,2/ 0,8) pour donner 563 mg de produit.

Rdt= 41%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 9,05 (1H, s) ; 8,58 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,06 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 7,55 (1H, s) ; 7,42-7,38 (5H, m) ; 6,95 (1H, s) ; 5,26 (2H, s) ; 4,03 (3H, s).

RMN <sup>13</sup>C (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 163,22 ; 155,75 ; 154,98 ; 152,70 ; 138,80 ; 136,70 ; 134,361 ; 129,12 ; 128,95 ; 113,84 ; 110,54 ; 63,34 ; 54,32.

### Synthèse de naphtyridine acide-benzyle **17** :

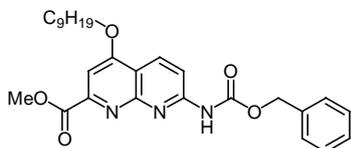


220 mg (0,64mmol) de composé **16** sont mis en solution dans 20 mL d'un mélange dioxane/eau (8/2) et 38 mg de NaOH (0,96 mmol) sont ajoutés. Après 2 heures d'agitation, le milieu est acidifié avec AcOH et les solvants sont évaporés. Le résidu est extrait au dichlorométhane et la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée pour donner 211 mg de produit.

Rdt= 100%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8,60 (1H, d, J=9,2 Hz) ; 8,41 (1H, d, J=9,2 Hz) ; 7,95 (1H, s) ; 7,62 (1H, s) ; 7,42-7,38 (5H, m) ; 5,29 (2H, s) ; 4,73 (1H, qt, J= 5,6 Hz) ; 1,81 (4H, m) ; 1,35 (8H, m) ; 0,88 (6H, m).

### Synthèse de naphtyridine ester-benzyle **19** :



1,000 g (4,6 mmol) de naphtyridine **16** et 1,322 g (5,0 mmol) de triphényle phosphine sont dissous dans 20 mL de THF distillé, 885 µL (5,0 mmol) de 5-nonanol sont additionnés et le milieu est refroidi à 0°C. 977 µL (5,0 mmol) de diisopropyle azacarboxylate sont additionnés et la solution est agitée pendant 12 heures à température ambiante. Les solvants sont évaporés et l'excès d'oxyde de triphényle phosphine est précipité avec de l'éther glacé, le filtrat est concentré puis mis en solution dans 20 mL d'un mélange dioxane/eau (8/2) et 183 mg de NaOH (4,6 mmol) sont ajoutés. Après 2 heures d'agitation le milieu est acidifié avec AcOH et les solvants sont évaporés. Le résidu est extrait au dichlorométhane et la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée puis purifiée sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange Toluène/MeOH (99,2/ 0,8) pour donner 1,150 mg de composé **17**. 500 mg (1,51 mmol) de ce composé **17** sont activé par réaction avec 392 µL de SOCl<sub>2</sub> (75,76 mmol) à 90°C. La réaction est laissée à reflux jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux. Le chlorure de thionyle est alors

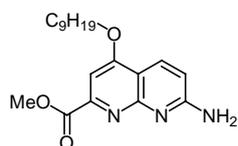
éaporé. Le solide est redissous dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis 38 µL (2 éq) de diisopropyléthylamine sont ajoutés. Le chlorure d'acide obtenu est alors mis en réaction avec 5 mL de méthanol distillé. Le milieu réactionnel est laissé 30 minutes à température ambiante avant d'être hydrolysé. La solution est extraite par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> pour donner 521 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

Rdt global= 76%

*RMN*<sup>1</sup>*H* (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8,55 (1H, d, J= 9,2 Hz) ; 8,33 (1H, d, J= 9,2 Hz) ; 7,74 (1H, s) ; 7,52 (1H, s) ; 7,44-7,35 (5H, m) ; 5,26 (2H, s) ; 4,67 (1H, qt, J= 5,6 Hz) ; 4,02 (3H, s) ; 1,81-1,76 (4H, m) ; 1,44-1,35 (8H, m) ; 0,91-0,87 (6H, m).

*RMN*<sup>13</sup>*C* (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 166,21 ; 163,14 ; 155,60 ; 154,28 ; 152,89 ; 151,75 ; 135,39 ; 134,23 ; 128,68 ; 128,36 ; 114,76 ; 113,56 ; 101,37 ; 79,87 ; 67,58 ; 52,99 ; 33,21 ; 27,33 ; 22,62 ; 13,95.

### Synthèse de naphtyridine ester-amine 20 :



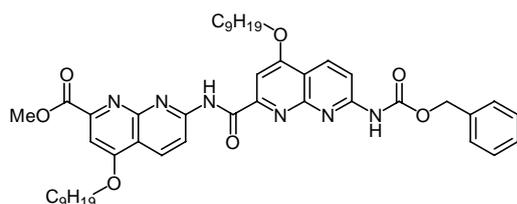
63 mg de monomère naphtyridine **19** sont dissous dans 5 mL d'acétate d'éthyle et 5 mg de palladium activé sur charbon sont introduits. Le milieu réactionnel est dégazé avant d'être mis sous pression d'hydrogène. La réaction est agitée jusqu'à disparition du produit de départ.

La solution est filtrée sur célite et le solvant est évaporé pour obtenir 45 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

Rdt= 100%

*RMN*<sup>1</sup>*H* (400MHz, DMSO) : δ = 8,18 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 7,36 (1H, s) ; 7,29 (2H, s) ; 6,90 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 4,73 (1H, qt, J= 6,0 Hz) ; 3,81 (3H, s) ; 1,74-7,70 (4H, m) ; 1,40-1,25 (8H, m) ; 0,85 (6H, t, J= 7,2 Hz).

### Synthèse du dimère de naphtyridines ester-benzyle 21 :



54 mg (163 µmol) de composé **17** sont activés par réaction avec 422 µL (8,182 mmol) de SOCl<sub>2</sub> à 90°C. La réaction est laissée à reflux jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux. Le chlorure de thionyle est alors évaporé.

Le solide est redissous dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis 42 µL (326 µmol) de diisopropyléthylamine sont ajoutés. Le chlorure d'acide obtenu est alors mis en réaction avec 44 mg d'amine **20** (179 µmol). Le milieu réactionnel est laissé 16 heures à température ambiante avant d'être hydrolysé. La solution est extraite par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (95/5) puis CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt/MeOH (85/10/5), 77 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche sont récupérés.

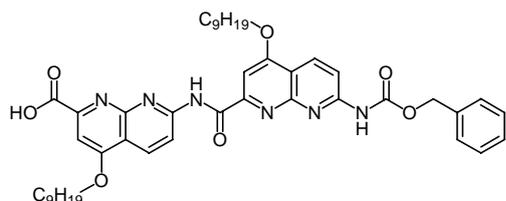
Rdt=72%

*RMN*<sup>1</sup>*H* (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 11,27 (1H, s) ; 8,73 (1H, d, J= 9,2 Hz) ; 8,65 (1H, d, J= 9,2 Hz) ; 8,58 (1H, d, J= 9,2 Hz) ; 8,37 (1H, d, J= 9,2 Hz) ; 7,95 (1H, s) ; 7,72 (1H, s) ; 7,55 (1H,

s) ; 7,48-7,37 (5H, m) ; 5,31 (2H, s) ; 4,76-4,68 (2H, m) ; 4,06 (3H, s) ; 1,85-1,25 (24H, m) ; 0,92-0,88 (12H, m)

RMN <sup>13</sup>C (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 166,35 ; 163,14 ; 163,54 ; 163,06 ; 155,82 ; 154,87 ; 154,59 ; 154,01 ; 152,92 ; 151,89 ; 135,40 ; 134,42 ; 134,27 ; 128,70 ; 128,57 ; 128,38 ; 115,40 ; 115,05 ; 115,01 ; 113,55 ; 101,38 ; 98,99 ; 80,00 ; 79,81 ; 67,65 ; 52,92 ; 33,26 ; 27,35 ; 22,65 ; 13,97.

### Synthèse du dimère de naphtyridines acide-benzyle **22** :



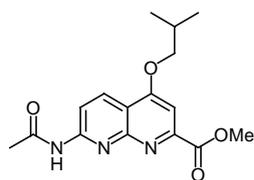
379 mg (576 μmol) du dimère naphtyridine **21** sont dissous dans un mélange dioxane/eau (8/2) et 23 mg de NaOH (692 μmol) sont ajoutés. Le milieu est agité pendant 12 heures et la solution est acidifiée avec de l'acide acétique. Le dioxane est évaporé et la solution est extraite deux fois au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase

organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et les solvants sont évaporés. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98/2), 314 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche sont récupérés.

Rdt= 84%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ =11,25 (s, 1H) ; 8,79 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,70 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,60 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,38 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 7,84 (1H, s) ; 7,73 (1H, s) ; 7,65 (1H, s) ; 7,48-7,37 (5H, m) ; 5,30 (2H, s) ; 4,76 (2H, m) ; 1,85-1,83 (8H, m) ; 1,45-1,36 (16H, m) ; 0,89-0,93 (12H, m)

### Synthèse de la naphtyridine acétamide-ester **26** :



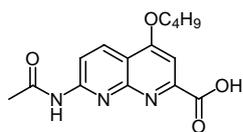
1,995 g (7,64 mmol) de naphtyridine **25** et 1,631 g (8,40 mmol) de triphényle phosphine sont dissous dans 20 mL de THF distillé, 1,150 mL (8,40 mmol) de 2-méthyl propanol sont additionnés et le milieu est refroidi à 0°C. 1,150 mL (8,40 mmol) de diisopropyle azacarboxylate sont additionnés et la solution est agitée pendant 12 heures à température ambiante. Les solvants sont évaporés et l'excès d'oxyde de triphényle phosphine est précipité avec de l'éther glacé, le filtrat est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange CHCl<sub>3</sub>/MeOH (98/2) pour donner 1,696 g de produit.

Rdt= 70%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ =8,90 (1H, s) ; 8,58 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,53 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 7,53 (1H,s) ; 4,04 (1H, d, J=6,8 Hz) ; 4,3 (3H, s) ; 2,31 (3H, s) ; 2,28-2,24 (1H, m) ; 1,12 (6H, d, J= 6,4 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 170,32 ; 165,86 ; 163,36 ; 155,06 ; 151,53 ; 135,89 ; 115,88 ; 114,53 ; 101,00 ; 75,50 ; 52,99 ; 28,03 ; 24,84 ; 19,09.

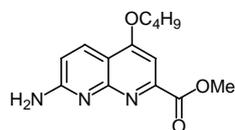
### Synthèse la naphtyridine acide-acétamide 28 :



500 mg (1,58 mmol) de **26** sont dissous dans 100 mL d'un mélange dioxane/eau (8/2) et 95 mg (2,36 mmol) d'hydroxyde de sodium sont additionnés au milieu. La solution est agitée pendant 3h puis le milieu est acidifié avec de l'acide acétique. Le dioxane est évaporé et le milieu est extrait 2 fois au chloroforme. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis le solvant est évaporé pour obtenir sans autre purification 477 mg de composé **28** sous la forme d'une poudre blanche.  
Rdt=100%

**RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO) :**  $\delta$  = 11,04 (1H, s) ; 8,59 (1H, d, J= 8.8 Hz) ; 8,40 (1H, d, J= 8.8 Hz) ; 7,50 (1H, s) ; 4,12(2H, d, J= 6,4Hz) ; 2,22-2,17 (1H, m) ; 2,19 (3H, s) ; 1,07 (6H, d, J= 6,8Hz).

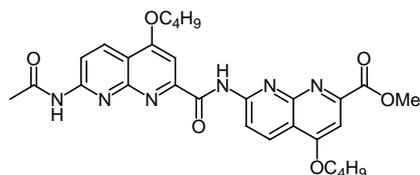
### Synthèse de la naphtyridine ester-amine 29 :



200 mg (631  $\mu\text{mol}$ ) de composé **26** sont dissous dans 20 mL de méthanol distillé et 168  $\mu\text{L}$  (3,154 mmol) d'acide sulfurique sont additionnés. Le milieu est chauffé 8h à reflux puis ramené à température ambiante et neutralisé avec une solution de  $\text{NaHCO}_3$ . Le méthanol est évaporé et une extraction est réalisée deux fois au THF avec une solution saturée en  $\text{NaCl}$ . Les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporées. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$  (98/2/1) pour donner 118 mg de produit **29** sous la forme d'une poudre blanche.  
Rdt= 68%

**RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta$  = 8,27 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 7,41 (1H, s) ; 6,82 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 5,31 (2H, s) ; 4,06-3,90 (5H, s) ; 2,28-2,20 (1H, m) ; 1,10 (6H, d, J= 6,8 Hz).

### Synthèse du composé du dimère de naphtyridines ester-acétamide 30 :

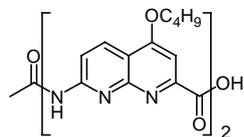


120 mg (396  $\mu\text{mol}$ ) de composé **28**, 129 mg (469  $\mu\text{mol}$ ) du composé **29** sont mis en solution dans 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  distillé, 138  $\mu\text{L}$  (792  $\mu\text{mol}$ ) de diisopropyléthylamine sont additionnés au milieu suivi de 209 mg de PyCloP. Le milieu est agité pendant 3 jours et 209 mg d'agent de couplage sont additionnés tous les jours. Les solvants sont évaporés et le résidu est successivement précipité dans le toluène et dans le méthanol. Le précipité est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97/3) pour donner 151 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.  
Rdt= 68%

**RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO) :**  $\delta$  = 11,13 (1H, s) ; 10,81 (1H, s) ; 8,56 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,51 (1H, d, J= 9,2 Hz) ; 8,49 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,36 (1H, d, J= 9,2 Hz) ; 7,56 (1H, s) ; 7,44 (1H, s) ; 4,14 (2H, d, J= 6,0 Hz) ; 4,08 (2H, d, J= 6,0 Hz) ; 3,96 (3H, s) ; 2,20 (3H, s) ; 2,25-2,15 (2H, m) ; 1,10 (6H, d, J= 6,0 Hz).

$RMN^{13}C$  (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 165,91 ; 164,03 ; 163,54 ; 163,25 ; 155,30 ; 154,51 ; 154,00 ; 152,94 ; 151,72 ; 134,16 ; 115,37 ; 115,23 ; 114,74 ; 101,10 ; 98,96 ; 75,75 ; 75,65 ; 55,924 ; 53,12 ; 28,06 ; 19,17.

### Synthèse du dimère de naphtyridines acide-acétamide **32** :

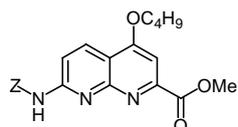


50 mg (89  $\mu$ mol) du composé **30** sont dissous dans 100 mL d'un mélange dioxane/eau (8/2) et 5 mg (107  $\mu$ mol) d'hydroxyde de sodium sont additionnés au milieu. La solution est agitée pendant 3h et le milieu est acidifié avec de l'acide acétique. Le dioxane est évaporé et le milieu est extrait 2 fois au chloroforme. La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$  puis le solvant est évaporé pour obtenir sans autre purification 48 mg de composé **32** sous la forme d'une poudre blanche.

Rdt=100%

$RMN^1H$  (400MHz, DMSO) :  $\delta$  = 11,40 (1H, s) ; 10,90 (1H, s) ; 8,77 (1H, d, J= 6,4 Hz) ; 8,72-8,60 (2H, m) ; 8,47 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 7,74 (1H, s) ; 7,68 (1H, s) ; 4,22 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 4,14 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 2,25-2,17 (2H, m) ; 2,21 (s, 3H) ; 1,11 (12H, d, J= 6,8 Hz).

### Synthèse de la naphtyridine benzyl-ester **34** :



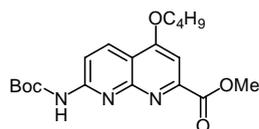
Dans un ballon, 50 mg (181  $\mu$ mol) de composé **29** et 7 mg de  $MgO$  (181  $\mu$ mol) sont dissous dans 10 mL de THF distillé et 31  $\mu$ L (218  $\mu$ mol) de chloroformate de benzyle sont additionnés au milieu. La solution est agitée à température ambiante pendant 12h et chauffée par intermittence pour dissoudre le précipité. Après 12 heures, 5mL de DMF sont ajoutés et le milieu est chauffé pour dissoudre le produit. La solution est filtrée et le filtrat est concentré et chromatographié sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange  $CH_2Cl_2/MeOH$  (98/2) pour donner 9 mg d'une poudre blanche.

Rdt= 12%.

$RMN^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 8,54 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,34 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 7,97 (1H, s) ; 7,51 (1H, s) ; 7,40-7,30 (5H, m) ; 5,24 (2H, s) ; 4,07-4,00 (5H, m) ; 2,33-2,20 (1H, m) ; 1,11 (6H, d, J= 6,4 Hz).

$RMN^{13}C$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 165,96 ; 163,42 ; 155,23 ; 154,40 ; 152,89 ; 151,675 ; 135,34 ; 133,92 ; 128,61 ; 128,49 ; 128,27 ; 114,13 ; 113,76 ; 100,90 ; 75,50 ; 67,51 ; 52,99 ; 28,04 ; 19,11.

### Synthèse de la naphtyridine Boc-ester **35** :



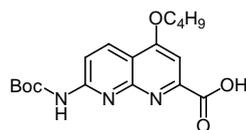
280 mg (1,02 mmol) de naphtyridine amino-ester **29** sont mis en solution dans 1,5 mL de dioxane puis sont ajoutés 2,794 g (12,17 mmol) de BocOBoc. Le milieu est chauffé à 75°C pendant 24h et 1,400 g (6,85 mmol) de BocOBoc sont ajoutés après 12h de chauffage. Le solvant est évaporé et le résidu est extrait deux fois au  $CH_2Cl_2$ . La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$  et les solvants sont évaporés. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange  $CH_2Cl_2/MeOH$  (98/2), 271 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche sont récupérés.

Rdt= 71%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8,51 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,32 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 7,67 (1H, s) ; 7,51 (1H,s) ; 4,08-3,98 (5H, m) ; 2,31-2,26 (1H, m) ; 1,55 (9H, s) ; 1,12 (6H, d, J= 6,8 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 166,53 ; 163,85 ; 155,85 ; 155,31 ; 152,49 ; 152,06 ; 147,14 ; 134,05 ; 134,05 ; 114,40 ; 114,34 ; 114,25 ; 101,20 ; 85,57 ; 82,23 ; 75,94 ; 53,41 ; 28,61 ; 28,52 ; 27,80 ; 19,60.

### Synthèse de la naphtyridine Boc-acide 36 :

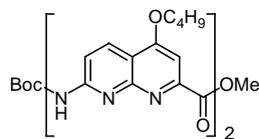


75 mg (200 μmol) du composé **29** sont dissous dans un 5 mL d'un mélange dioxane/eau (8/2) et 25 mg (600 μmol) d'hydroxyde de sodium sont additionnés au milieu. La solution est agitée pendant 3h et le milieu est acidifié avec de l'acide acétique. Le dioxane est évaporé et le milieu est extrait 2 fois au chloroforme. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé pour obtenir sans autre purification 72 mg de composé **32** sous la forme d'une poudre blanche.

Rdt=100%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO) : δ = 10,26 (1H, s) ; 8,50 (1H, d, J=8,4 Hz) ; 8,10 (1H, d, J=8,4 Hz) ; 7,44 (1H, s) ; 4,07 (2H, d, J= 4,4 Hz) ; 2,30-2,20 (1H, m) ; 1,51 (9H, s) ; 1,07 (6H, d, J= 6,4 Hz).

### Synthèse du dimère de naphtyridines Boc-ester 37 :



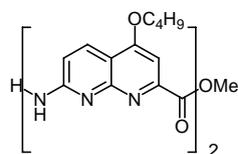
84 mg (233 μmol) de composé **36**, 64 mg (233 μmol) du composé **29** sont mis en solution dans 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> distillé, 31 μL (233 μmol) de diisopropyléthylamine sont additionnés au milieu, suivi de 97 mg (233 μmol) de HCTU. Le milieu est agité pendant 3 jours et 97 mg d'agent de couplage sont additionnés tous les jours. Les solvants sont évaporés et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98/2) pour donner 103 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

Rdt= 72%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 11,26 (1H, s) ; 8,76 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,66 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,34 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 7,71 (1H, s) ; 7,66 (1H, s) ; 7,56 (1H, s) ; 4,15-4,03 (7H, m) ; 2,35-2,15 (2H, m) ; 1,59 (9H, s) ; 1,19-1,10 (12H, m).

RMN <sup>13</sup>C (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 166,16 ; 164,07 ; 163,46 ; 163,41 ; 155,51 ; 155,18 ; 154,08 ; 152,79 ; 151,92 ; 134,05 ; 133,88 ; 115,23 ; 114,85 ; 114,23 ; 113,88 ; 100,96 ; 98,51 ; 82,07 ; 75,68 ; 75,56 ; 52,96 ; 28,22 ; 28,09 ; 19,17.

### Synthèse du dimère de naphtyridines amine-ester 38 :



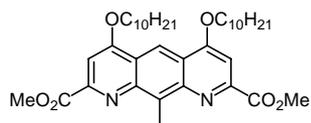
Dans un ballon sont dissous 32 mg (52 μmol) de composé **37** dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis 48 μL (620 μmol) d'acide trifluoroacétique sont ajoutés. Le milieu est agité à température ambiante pendant 8h puis neutralisé avec une solution de NaHCO<sub>3</sub>. Le milieu est extrait 2 fois au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé

pour obtenir sans autre purification 27 mg de composé **38** sous la forme d'une poudre blanche.

Rdt= 100%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 11,32 (1H, s) ; 8,71 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,62 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,26 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 7,56 (1H, s) ; 7,53 (1H, s) ; 6,95 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 5,79 (2H, s) ; 4,15-4,00 (7H, m) ; 2,31-2,24 (2H, m) ; 1,19-1,08 (1H, m).

#### Synthèse de l'aza-anthracène diester de méthyle **46a** :



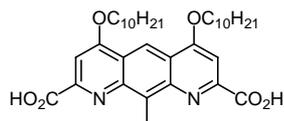
La synthèse de ce composé est effectuée à l'abri de la lumière. 500 mg (1,5 mmol) d'aza-anthracène **45** et 842 mg (3,2 mmol) de triphényle phosphine sont dissous dans 20 mL de THF distillé, 619 μL (3,2 mmol) de décanol sont additionnés et le milieu est refroidi à 0°C. 624 μL (3,2 mmol) de diisopropyle azacarboxylate sont additionnés et la solution est agitée pendant 6 heures à température ambiante. Les solvants sont évaporés et l'excès d'oxyde de triphényle phosphine est précipité avec de l'éther glacé, le filtrat est concentré et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99/1) pour donner 809 mg de produit sous la forme d'une poudre jaune qui sont conservés à l'abri de la lumière et de l'air.

Rdt= 89%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 9,03 (1H, s) ; 7,49 (2H, s) ; 4,41 (4H, t, J= 6,0 Hz) ; 4,12 (6H, s) ; 3,47 (3H, s) ; 2,07-2,02 (4H, m) ; 1,60-1,20 (28H, m) ; 0,86 (6H, t, J= 6,4 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 165,28 ; 134,62 ; 149,83 ; 143,60 ; 121,13 ; 114,90 ; 99,27 ; 70,201 ; 53,73 ; 31,83 ; 29,58 ; 29,53 ; 29,28 ; 28,65 ; 25,97 ; 22,60 ; 14,03.

#### Synthèse de l'aza-anthracène diacide **47a** :

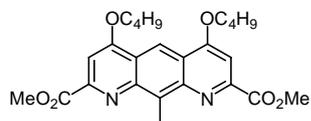


La synthèse de ce composé est effectuée à l'abri de la lumière. 600 mg (960 μmol) du composé **46a** sont dissous dans 5 mL d'un mélange dioxane/eau (8/2) et 193 mg (4,82 mmol) d'hydroxyde de sodium sont additionnés au milieu. La solution est agitée pendant 3h et le milieu est acidifié avec de l'acide acétique. Le dioxane est évaporé et le milieu est extrait 2 fois au chloroforme. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé pour obtenir sans autre purification 572 mg de composé **47a** sous la forme d'une poudre jaune qui est conservée à l'abri de la lumière et de l'air.

Rdt=100% quantitatif

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8,84 (1H, s) ; 7,32 (2H, s) ; 4,26 (4H, t, J= 6,4 Hz) ; 3,24 (s, 3H) ; 1,93-1,88 (4H, m) ; 1,58 (4H, m) ; 1,46-1,18 (24H, m) ; 0,83-0,79 (6H, m).

#### Synthèse de l'aza-anthracène diester de méthyle **46b** :



La synthèse de ce composé est effectuée à l'abri de la lumière. 544 mg (1,6 mmol) d'aza-anthracène **45** et 1,042 g (4,0 mmol) de triphényle phosphine sont dissous dans 20 mL de THF distillé, 368 μL (4,0 mmol) d'isobutanol sont additionnés et le milieu est

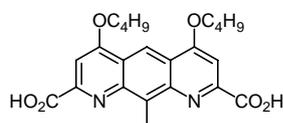
refroidi à 0°C. 769  $\mu\text{L}$  (5,0 mmol) de diisopropyle azacarboxylate sont additionnés et la solution est agitée pendant 6 heures à température ambiante. Les solvants sont évaporés et l'excès d'oxyde de triphényle phosphine est précipité avec de l'éther glacé, le filtrat est concentré et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (99/1) pour donner 606 mg de produit sous la forme d'une poudre jaune qui sont conservés à l'abri de la lumière et de l'air.

Rdt= 84%

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 9,15 (1H, s) ; 7,51 (2H, s) ; 4H, d, J= 6,4Hz) ; 4,10 (3H, s) ; 3,51 (3H, s) ; 2,34-2,33 (2H, m) ; 1,20 (12H, d, J= 6,8 Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 166,3; 163,2; 149,6; 145,7; 139,0; 121,4; 113,3; 98,6; 74,9; 53,1; 28,2; 19,1; 13,0.

### Synthèse de l'aza-anthracène diacide 47b :

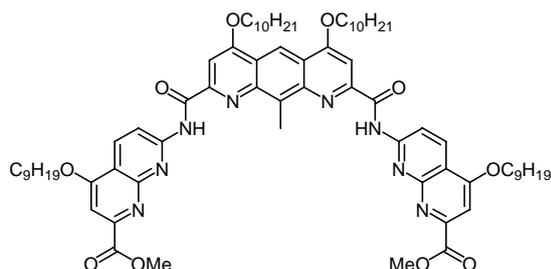


La synthèse de ce composé est effectuée à l'abri de la lumière. 617 mg (1,35 mmol) du composé **29** sont dissous dans 5 mL d'un mélange dioxane/eau (8/2) et 270 mg (6,77 mmol) d'hydroxyde de sodium sont additionnés au milieu. La solution est agitée pendant 3h et le milieu est acidifié avec de l'acide acétique. Le dioxane est évaporé et le milieu est extrait 2 fois au chloroforme. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis le solvant est évaporé pour obtenir sans autre purification 579 mg de composé **43b** sous la forme d'une poudre jaune qui est conservée à l'abri de la lumière et de l'air.

Rdt=100%

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CHCl}_3 + \text{AcOH}$ ) :  $\delta$  = 9,50 (1H, s) ; 7,92 (1H, s); 4,44 (4H, d, J= 6,4 Hz); 3,49 (s, 3H); 2,59-2,45 (2H, m); 1,25 (12H, d, J= 6,4Hz).

### Synthèse du trimère NAN diester de méthyle 48 :



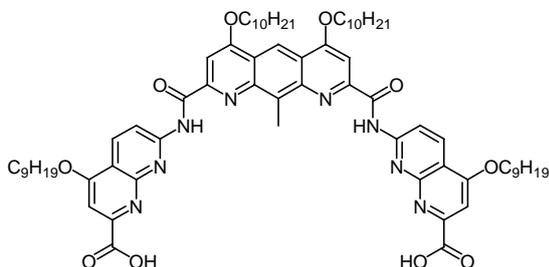
275 mg (464  $\mu\text{mol}$ ) d'aza-anthracène diacide **47a** sont activés par réaction avec 3,40 mL de  $\text{SOCl}_2$  (46 mmol) à 90°C. La réaction est laissée 2h à reflux. Le chlorure de thionyle est alors évaporé. Le solide est redissous dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis 162  $\mu\text{L}$  (927  $\mu\text{mol}$ ) de diisopropyléthylamine sont ajoutés. Le chlorure d'acide obtenu est alors mis en réaction avec 400 mg d'amine **20** (1,16 mmol) qui ont été préalablement séchés sur un montage Dean Stark pendant 2 heures à reflux du toluène. Le milieu réactionnel est laissé 16 heures à température ambiante avant d'être hydrolysé. La solution est extraite par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis le solvant est évaporé. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (98/2), 402 mg de produit sous la forme d'une poudre jaune sont récupérés.

Rdt= 70 %

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  =11,11 (2H, s) ; 9,153 (1H, s) ; 8,87 (2H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,70 (2H, d, J= 8,8 Hz) ; 7,77 (2H, s) ; 7,59 (2H, s) ; 4,72 (2H, qt, J= 5,2 Hz) ; 4,44 (4H, t, J= 6,0 Hz) ; 4,10 (6H, s) ; 3,59 (3H, s) ; 1,23-2,10 (56H, m) ; 0,85-0,94 (18H, m).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = RMN impossible.

**Synthèse du trimère NAN diacide 49 :**



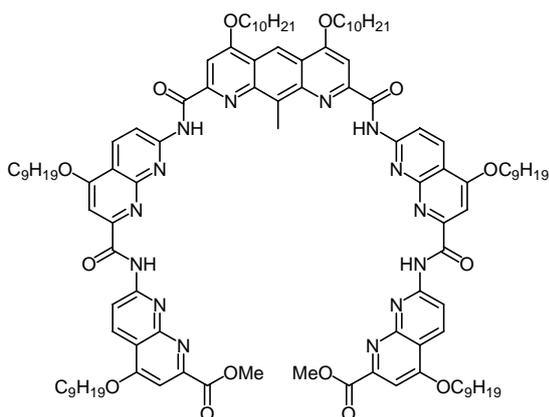
395 mg (0,32 mmol) de trimère diester **48** sont dissous dans un mélange dioxane/eau (8/2) et 50 mg de NaOH (1,26 mmol) sont ajoutés. Le milieu est agité pendant 12 heures et la solution est acidifiée avec de l'acide acétique. Le dioxane est évaporé et la solution est extraite deux fois au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et les solvants sont évaporés. 392 mg de

produit sous la forme d'une poudre jaune sont récupérés.

Rdt= 100%

RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CH}_3\text{COOH}$ ) : spectre large  $\delta$  = 11,01 (2H, s) ; 10,54 (2H, s) ; 8,65 (1H, s) ; 8,04-8,21 (4H, m) ; 7,67 (s, 2H) ; 7,27 (s, 1H) ; 4,22-4,66 (6H, m) ; 2,8 (3H, s) ; 0,80-2,40 (74H, m).

**Synthèse du pentamère NNANN diester de méthyle 50 :**



450 mg (0,368 mmol) de trimère acide **50** sont activés par réaction avec 2,69 mL de  $\text{SOCl}_2$  (36,8 mmol) à  $90^\circ\text{C}$ . La réaction est laissée 2h à reflux. Le chlorure de thionyle est alors évaporé. Le solide est redissous dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis 257  $\mu\text{L}$  (1,47 mmol) de diisopropyléthylamine sont ajoutés. Le chlorure d'acide obtenu est alors mis en réaction avec 317 mg d'amine **20** (0,92 mmol) qui ont été préalablement séché sur un montage Dean Stark pendant 2 heures à reflux du toluène. Le milieu réactionnel est laissé 16 heures à température ambiante avant d'être hydrolysé. La

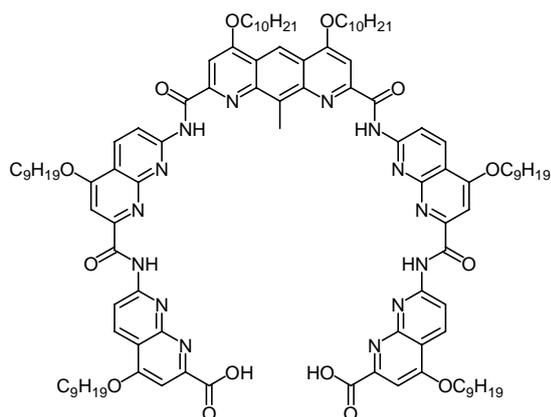
solution est extraite par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis le solvant est évaporé. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (98/2), 175 mg de produit sous la forme d'une poudre jaune sont récupérés.

Rdt= 25%

RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 11,74 (2H, s) ; 11,43 (2H, s) ; 9,18 (1H, s) ; 8,72-8,70 (4H, m) ; 8,27 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz) ; 8,12 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz) ; 7,80 (2H, s) ; 7,76 (2H, s) ; 7,37 (2H, s) ; 4,81-4,89 (2H, m) ; 4,61-4,70 (2H, m) ; 4,44-4,55 (4H, m) ; 4,09 (3H, s) ; 3,27 (6H, s) ; 0,82-2,58 (110H, m).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = RMN impossible

### Synthèse du pentamère NNANN diacide 51 :

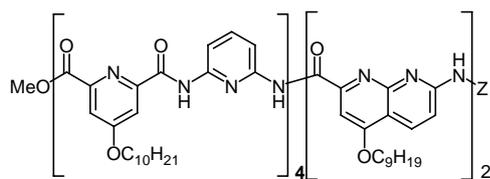


20 mg (11  $\mu$ mol) de pentamère diester **44** sont dissous dans un mélange dioxane/eau (8/2) et 2 mg de NaOH (44  $\mu$ mol) sont ajoutés. Le milieu est agité pendant 12 heures et la solution est acidifiée avec de l'acide acétique. Le dioxane est évaporé et la solution est extraite deux fois au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et les solvants sont évaporés. 19 mg de produit sous la forme d'une poudre jaune sont récupérés.

Rdt= 100 %

RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 11,64 (2H, s); 11,54 (2H, s); 9,09 (1H, s); 8,70-8,78 (4H, m) ; 8,27 (2H, d, J= 8,4 Hz) ; 8,10 (2H, d, J= 8,4 Hz) ; 7,60 (2H, s) ; 7,57 (2H, s) ; 7,17 (2H, s) ; 4,79-4,88 (2H, m) ; 4,62-4,70 (2H, m) ; 4,45-4,55 (4H, m) ; 4,10 (3H, s) ; 0,69-2,36 (110H, m).

### Synthèse du décimère PPamPPamPPamPPamNN ester-benzyle 52 :



59 mg (76  $\mu$ mol) de dimère naphtyridine acide **22** sont activés par réaction avec 275  $\mu\text{L}$  (3,78 mmol) de  $\text{SOCl}_2$  à 90°C. La réaction est laissée à reflux jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux. Le chlorure de thionyle est alors évaporé. Le solide est

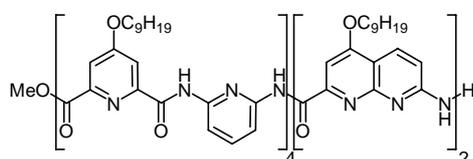
redissous dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis 27  $\mu\text{L}$  (76  $\mu$ mol) de diisopropyléthylamine sont ajoutés. Le chlorure d'acide obtenu est alors mis en réaction avec 61 mg de l'octamère de pyridine amine (38  $\mu$ mol) qui ont été préalablement séchés sur un montage Dean Stark pendant 2 heures à reflux du toluène. Le milieu réactionnel est laissé 16 heures à température ambiante avant d'être hydrolysé. La solution est extraite par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis le solvant est évaporé. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange  $\text{CHCl}_3$ /cyclohexane (8/2), 41 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche sont récupérés.

Rdt= 42%

RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 10,34 (1H, s) ; 10,69 (1H, s) ; 10,61 (1H, s) ; 10,52 (1H, s) ; 10,50 (1H, s) ; 10,41 (1H, s) ; 10,03-10,05 (3H, m) ; 8,61 (1H, d, J= 7,2Hz) ; 8,31-8,36 (3H, m) ; 8,01(1H, d, J= 7,6 Hz) ; 7,80-7,95 (6H, m) ; 7,67-7,69 (4H, m) ; 7,35-7,52 (13H, m) ; 6,91-6,95 (3H, m) ; 6,72 (1H, s) ; 5,37 (2H, d, J= 15,6 Hz) ; 4,82 (1H, m) ; 3,88-4,29 (5H, m) ; 3,34 (3H, s) ; 0,892-1,97 (126H, m).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = RMN impossible pas assez de produit.

### Synthèse du décimère PPamPPamPPamPPamNN ester-amine 53 :



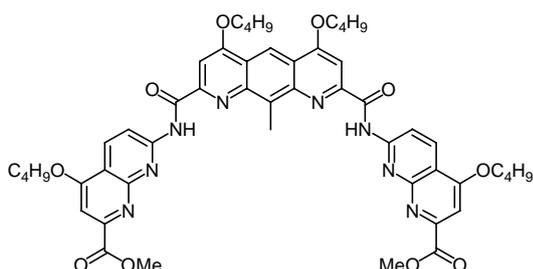
30 mg de décimère **52** sont dissous dans 10 mL d'un mélange DMF/MeOH (8/2) et 4 mg de palladium activé sur charbon sont introduits. Le milieu réactionnel est dégazé avant d'être mis sous pression

d'hydrogène. La réaction est agitée jusqu'à disparition du produit de départ. La solution est filtrée sur célite et le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est purifié sur plaque préparative en utilisant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98/2). On obtient 8 mg d'une poudre blanche qui noircit très vite et se dégrade

Rdt= 25%

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 10,67 (1H, s) ; 10,66 (1H, s) ; 10,59 (1H, s) ; 10,57 (1H, s) ; 10,55 (1H, s) ; 10,38-10,44 (3H, m) ; 8,18 (1H, d, J= 8,0 Hz) ; 8,13 (1H, d, J= 8,0 Hz) ; 8,02 (1H, d, J= 8,0 Hz) ; 7,51-8,01 (16H, m) ; 7,46 (1H, s) ; 7,30-7,38 (3H, m) ; 7,07-7,11 (2H, m) ; 6,99 (1H, s) ; 4,05-4,40 (6H, m) ; 3,48 (3H, s) ; 3,44 (2H, s) ; 0,71-1,94 (108H, m).

#### Synthèse du trimère NAN diester de méthyle 54 :



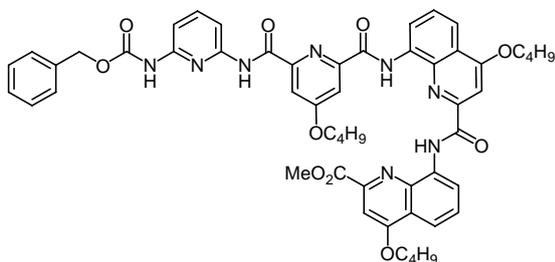
223 mg (523 μmol) d'aza-anthracène diacide **47b** sont activés par réaction avec 3,40 mL de SOCl<sub>2</sub> (52,3 mmol) à 90°C. La réaction est laissée 4 heures à reflux. Le chlorure de thionyle est alors évaporé, le chlorure d'acide est recristallisé dans l'éther de pétrole sous atmosphère inerte. Le solide est redissous dans de la pyridine distillée puis 365 μL (2,09 mmol) de

diisopropyléthylamine sont ajoutés. Le chlorure d'acide est alors mis en réaction avec 360 mg d'amine **29** (1,31 mmol) qui ont été préalablement séchés sur un montage Dean Stark pendant 2 heures à reflux du toluène. Le milieu réactionnel est laissé 16 heures à température ambiante avant d'être hydrolysé. La solution est extraite par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98/2), 126 mg de produit sous la forme d'une poudre jaune sont récupérés.

Rdt= 20 %

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 10,98 (2H, s) ; 9,06 (1H, s) ; 8,82 (2H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,66 (2H, d, J= 8,8 Hz) ; 7,60 (2H, s) ; 7,56 (2H, s) ; 4,06-4,11 (14H, m) 3,50 (3H, s) ; 2,27-2,39 (4H, m) ; 1,14-1,23 (24H, m).

#### Synthèse du tétramère QQPam benzyl-ester 57 :



170 mg (329 μmol) de dimère pyridine acide **14** sont activés par réaction avec 1,19 mL (14,95 mmol) de SOCl<sub>2</sub> à 90°C. La réaction est laissée à reflux jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux. Le chlorure de thionyle est alors évaporé. Le solide est redissous dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis 105 μL (76 μmol) de diisopropyléthylamine sont ajoutés. Le chlorure

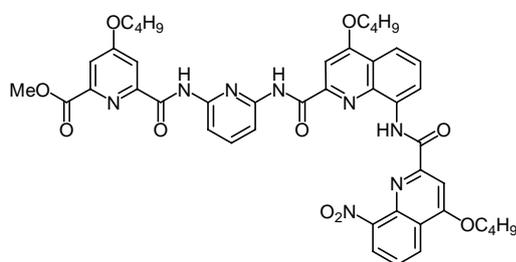
d'acide obtenu est alors mis en réaction avec 140 mg du dimère quinoline amine **56** (598 μmol). Le milieu réactionnel est laissé 16 heures à température ambiante avant d'être hydrolysé. La solution est extraite par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant le CHCl<sub>3</sub>, 207 mg de produit sous la forme d'une poudre jaune sont récupérés.

Rdt= 72%

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 12,29 (1H, s) ; 12,20 (1H, s) ; 9,49 (1H, s) ; 9,03 (1H, d, J= 7,6 Hz) ; 8,41 (1H, d, J= 7,6 Hz) ; 8,04 (1H, d, J= 7,6 Hz) ; 7,98 (1H, d, J= 2,0 Hz) ; 7,77 (1H, s) ; 7,70-7,67 (2H, m) ; 7,62 (1H, d, J= 2,0 Hz) ; 7,53-7,50 (3H, m) ; 7,44-7,37 (3H, m) ; 7,35-7,30 (3H, m) ; 7,14 (1H, t, J= 8,0 Hz) ; 7,08 (1H, d, J= 8,0 Hz) ; 5,32 (2H, s) ; 4,07 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 4,03 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 3,97 (2H, d, J= 6,8 Hz) ; 3,51 (3H, s) ; 2,34-2,21 (3H,m) ; 1,17-1,10 (18H, m).

**RMN <sup>13</sup>C** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 168,14 ; 164,68 ; 163,72 ; 162,88 ; 161,79 ; 160,15 ; 153,20 ; 151,66 ; 151,22 ; 149,84 ; 149,46 ; 147,87 ; 146,08 ; 139,65 ; 138,97 ; 138,69 ; 136,38 ; 134,43 ; 134,22 ; 128,48 ; 128,01 ; 127,69 ; 127,62 ; 122,29 ; 121,61 ; 117,41 ; 116,52 ; 116,41 ; 115,69 ; 115,65 ; 111,24 ; 111,13 ; 108,49 ; 107,57 ; 101,30 ; 99,34 ; 75,37 ; 75,24 ; 75,15 ; 66,76 ; 52,39 ; 28,14 ; 28,02 ; 19,22 ; 19,07.

### Synthèse du tétramère QQPamP ester-nitro 58 :



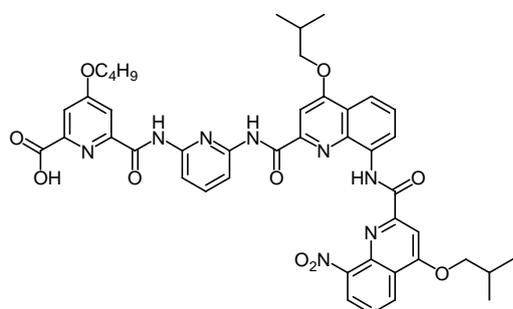
110 mg (207 μmol) de dimère quinoline acide **55** sont activés par réaction avec 0,750 mL (10,3 mmol) de SOCl<sub>2</sub> à 90°C. La réaction est laissée à reflux 5min. Le chlorure de thionyle est alors évaporé. Le solide est redissous dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis 72 μL (413 μmol) de diisopropyléthylamine sont ajoutés. Le chlorure d'acide obtenu est alors mis en réaction avec 71 mg du dimère pyridine amine **13** (217 μmol). Le milieu réactionnel est laissé 16 heures à température ambiante avant d'être hydrolysé. La solution est extraite par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant le CHCl<sub>3</sub>, 142 mg de produit sous la forme d'une poudre jaune sont récupérés.

Rdt= 80%

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 12,19 (1H, s) ; 10,51 (1H, s) ; 9,41 (1H, s) ; 8,96 (1H, d, J= 7,6 Hz) ; 8,18 (1H, d, J= 7,6 Hz) ; 8,09 (1H, d, J= 7,6 Hz) ; 8,05-8,02 (3H, m) ; 7,94 (1H, s) ; 7,92-7,85 (2H, m) ; 7,81 (1H, s) ; 7,74 (1H, s) ; 7,67 (1H, t, J= 7,6 Hz) ; 6,96 (1H, t, J= 7,6 Hz) ; 4,16-4,11 (4H, m) ; 3,96 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 2,35-2,17 (3H, s) ; 1,17 (12H, d, J= 6,4 Hz) 1,10 (6H, d, J= 6,4 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 167,59 ; 164,53 ; 163,56 ; 163,38 ; 162,67 ; 162,14 ; 161,21 ; 153,78 ; 151,08 ; 149,77 ; 149,60 ; 148,91 ; 147,99 ; 145,51 ; 140,45 ; 139,79 ; 138,93 ; 134,159 ; 127,65 ; 127,23 ; 127,17 ; 124,57 ; 123,47 ; 122,42 ; 118,77 ; 116,94 ; 114,57 ; 110,93 ; 110,88 ; 109,98 ; 99,50 ; 99,24 ; 75,77 ; 75,34 ; 75,32 ; 52,55 ; 28,17 ; 28,11 ; 28,04 ; 19,24 ; 19,21 ; 19,05.

### Synthèse du tétramère QQPamP acide-nitro 59 :



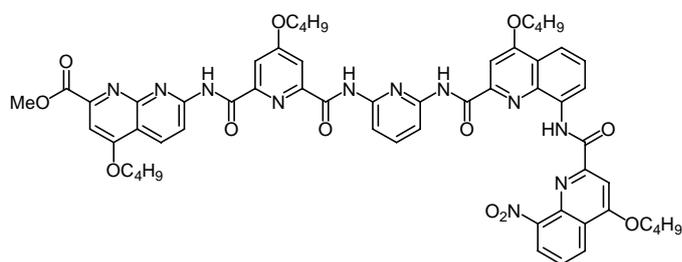
488 mg (569 μmol) du tétramère **58** sont dissous dans 250 mL d'un mélange THF/H<sub>2</sub>O (4/1) et 0,455 mg (11,37 mmol) de NaOH sont ajoutés. Le milieu est agité 2 heures à température ambiante, puis

acidifié avec une solution d'acide acétique. Les solvants sont évaporés et la solution est extraite par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant CHCl<sub>3</sub>, 412 mg de produit sous la forme d'une poudre jaune sont récupérés.

Rdt= 85%

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 12,05 (1H, s) ; 10,49 (1H, s) ; 9,81 (1H, s) ; 9,06 (1H, d, J=7,6 Hz) ; 8,41 (1H, d, J= 8,0 Hz) ; 8,23-8,16 (3H, m) ; 8,06 (1H, d, J= 8,0 Hz) ; 7,98-7,90 (2H, m) ; 7,82 (2H, s) ; 7,69 (1H, t, J= 8,0 Hz) ; 7,29-7,25 (2H, m) ; 4,18 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 4,14 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 3,91 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 2,40-2,10 (3H, m) ; 1,19-1,16 (12H, m) ; 1,06 (6H, d, J=6,4 Hz).

### Synthèse pentamère QQPamPN ester-nitro 60a :



240 mg (284 μmol) de composé acide **59**, 64 mg (284 μmol) du composé **29** sont mis en solution dans 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> distillé, 38 μL (284 μmol) de triéthylamine sont additionnés au milieu, suivi de 118 mg (284 μmol) de HCTU. Le milieu est agité pendant 15

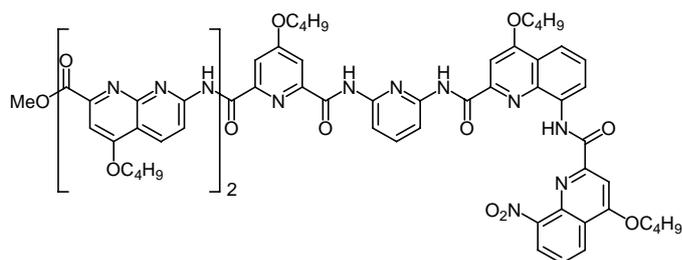
jours et 118 mg d'agent de couplage sont additionnés tous les 3 jours. Les solvants sont évaporés et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98/2) pour donner 307 mg de produit sous la forme d'une poudre jaune.

Rdt= 98%

**RMN <sup>1</sup>H** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ =12,12 (1H, s) ; 10,71 (1H, s) ; 10,17 (1H, s) ; 9,98 (1H, s) ; 8,83 (1H, d, J= 7,6 Hz) ; 8,72 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,64 (1H, d, J= 8,8 Hz) ; 8,35 (1H, d, J= 8,0 Hz) ; 8,18 (1H,d, J= 8,0 Hz) ; 8,12 (1H, d, J= 7,2 Hz) ; 8,11-7,92 (6H, m) ; 7,65 (1H, t, J= 8,0 Hz) ; 7,60 (1H, s) ; 6,85 (1H, t, J= 7,6 Hz) ; 6,75 (1H, s) ; 4,17 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 4,15 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 4,04 (2H, d, J= 6,0 Hz) ; 3,52 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 3,10 (3H, s) ; 2,40-2,19 (4H, m) ; 1,23-1,07 (24H, m).

**RMN <sup>13</sup>C** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 168,28 ; 167,32 ; 165,25 ; 163,44 ; 162,98 ; 162,73 ; 162,44 ; 161,84 ; 161,39 ; 154,51 ; 153,72 ; 153,53 ; 152,32 ; 150,68 ; 149,92 ; 149,57 ; 149,49 ; 149,40 ; 145,20 ; 140,69 ; 140,23 ; 139,01 ; 134,98 ; 133,76 ; 133,68 ; 127,81 ; 127,51 ; 127,47 ; 124,22 ; 123,37 ; 122,52 ; 118,49 ; 116,514 ; 115,10 ; 114,39 ; 113,88 ; 112,04 ; 111,84 ; 110,73 ; 110,44 ; 101,45 ; 100,80 ; 99,46 ; 98,42 ; 75,66 ; 75,47 ; 75,21 ; 75,02 ; 52,16 ; 29,68 ; 28,22 ; 28,01 ; 27,97 ; 19,26 ; 19,10.

### Synthèse de l'hexamère QQPPNN ester-nitro 58 :



28 mg (25 μmol) du pentamère **60a** sont dissous dans 4 mL d'un mélange dioxane/méthanol (7/3) puis sont mis en réaction avec 2 mg de LiOH (50 μmol). La solution est agitée pendant 3h et le milieu est acidifié avec de l'acide acétique. Les solvants sont

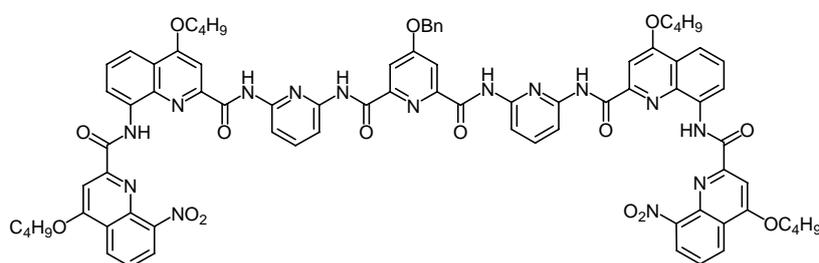
évaporés puis le résidu est purifié sur colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH (95/4/1). Le produit majoritaire soit 10 mg (9 μmol) est directement mis en réaction avec 3 mg (9 μmol) de naphtyridine **29**, 2 μL (18 μmol) de triéthylamine et 10 mg (45 μmol) de PyCloP dans 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le milieu est agité pendant 24h puis les solvants sont évaporés et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice avec du CHCl<sub>3</sub> pour donner 5 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

Rdt= 41%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 12,11 (1H, s) ; 10,79 (1H, s) ; 10,77 (1H, s) ; 10,70 (1H, s) ; 10,68 (1H, s) ; 8,78 (1H, d, J= 9,2 Hz) ; 8, 70-8,64 (2H, m) ; 8,53 (1H, d, J= 8,0 Hz) ; 8,30-8,25 (3H, m) ; 8,12 (1h, d, J= 7,6 Hz) ; 8,10-8,05 (2H, m) ; 7,99-7,90 (2H, m) ; 7,89 (1H, s) ; 7,44 (1H, s) ; 7,38 (1H, d, J= 8,0 Hz) ; 7,32 (1H, d, J= 7,6 Hz) ; 7,20 (1H, s) ; 6,89 (1H, t, J= 8,0 Hz) ; 6,58 (1H, s) ; 4,25 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 4,08-4,03 (7H, m) ; 3,66 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 3,43 (2H, d, J= 6,4 Hz) ; 2,40-2,15 (5H, m) ; 1,28-1,10 (30H, m).

RMN <sup>13</sup>C (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 168,29 ; 166,35 ; 163,72 ; 162,80 ; 162,68 ; 162,56 ; 162,54 ; 162,30 ; 161,93 ; 161,88 ; 154,14 ; 153,98 ; 153,83 ; 153,76 ; 153,50 ; 152,97 ; 151,26 ; 150,87 ; 150,05 ; 149,82 ; 149,65 ; 149,47 ; 145,202 ; 140,46 ; 138,06 ; 134,51 ; 134,02 ; 132,85 ; 127,70 ; 127,50 ; 127,18 ; 124,26 ; 123,43 ; 121,31 ; 117,49 ; 115,77 ; 114,98 ; 114,56 ; 113,87 ; 112,02 ; 111,89 ; 110,34 ; 100,10 ; 99,13 ; 98,98 ; 98,69 ; 98,27 ; 75,88 ; 75,46 ; 74,96 ; 74,66 ; 53,15 ; 29,68 ; 29,57 ; 28,21 ; 28,11 ; 27,99 ; 19,24 ; 19,12.

#### Synthèse de la capsule QQPamPPamQQ 64 :



146 mg (264 μmol) du dimère quinoline acide **55** sont mis en réaction dans 1,02 mL (34,3 mmol) de chlorure de thionyle à 90°C. La réaction est laissée à reflux jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux.

Le chlorure de thionyle est alors évaporé. Le solide est redissous dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis 61 μL (439 μmol) de triéthylamine sont ajoutés. Le chlorure d'acide obtenu est alors mis en réaction avec 50 mg de trimère de pyridine diamine **63**. Le milieu réactionnel est laissé 12 heures à TA avant d'être hydrolysé. La solution est extraite par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé. Le solide est ensuite purifié par plaque préparative en utilisant comme éluant du CHCl<sub>3</sub>, 53 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche sont récupérés.

Rdt= 33%.

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 11,62 (s, 2H) ; 10,08 (s, 2H) ; 8,72 (d, J=7,4 Hz, 2H) ; 8,62 (s, 2H) ; 8,38 (d, J=7,4 Hz, 2H) ; 8,08 (d, J=7,7 Hz, 2H) ; 8,02 (s, 2H) ; 7,94-7,87 (m, 6H) ; 7,65 (d, J= 7,3 Hz, 2H) ; 7,58 (d, J= 7,3 Hz, 2H) ; 7,52 (t, J=7,7 Hz, 2H) ; 7,35-7,25 (m, 7H) ; 6,62 (t, J= 7,7 Hz, 2H) ; 5,43(s, 2H) ; 4,06 (d, J=5,3 Hz, 4H) ; 3,84 (s, 4H) ; 2,39-2,36(m, 4H) ; 1,27(d, J= 6,8 Hz, 12H) ; 1,17(d, J=6,8 Hz, 12H).

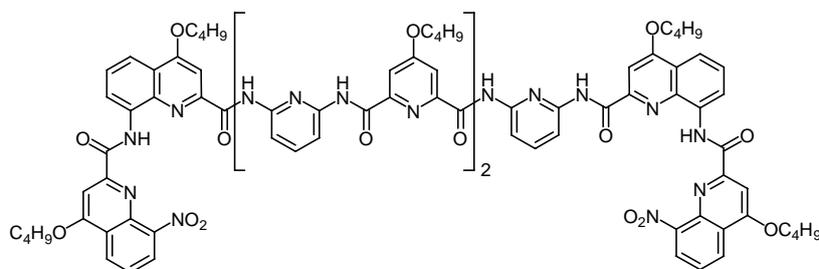
RMN <sup>13</sup>C (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ =162,32 ; 161,94 ; 161,36 ; 160,40 ; 153,03 ; 149,52 ; 148,84 ; 148,60 ; 148,49 ; 144,19 ; 140,16 ; 139,72 ; 137,17 ; 133,06 ; 128,64 ; 128,55 ; 127,58 ; 127,48 ; 127,01 ; 126,12 ; 123,49 ; 123,11 ; 121,02 ; 117,61 ; 116,23 ; 111,49 ;

110,26 ; 109,19 ; 98,99 ; 98,81 ; 74,87 ; 74,73 ; 70,58 ; 29,35 ; 29,01 ; 27,98 ; 27,69 ; 19,10 ; 18,97.

IR (KBr)  $\nu$ , ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3155, 2965, 2254, 1794, 1527, 1471, 1383, 1262, 1096, 1013, 908

TOF-MS  $m/z$ : 1484.44  $[\text{M}]^+$ , 1506.44  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1522.44  $[\text{M}+\text{K}]^+$

### Synthèse de la capsule QQPamPPamPPamQQ 66:



44 mg (52  $\mu\text{mol}$ ) de composé **59**, 28 mg (260  $\mu\text{mol}$ ) de diaminopyridine préalablement purifiée par sublimation sont mis en solution dans 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  distillé, 14  $\mu\text{L}$  (104  $\mu\text{mol}$ ) de triéthylamine sont

additionnés au milieu suivi de 214 mg (521  $\mu\text{mol}$ ) de HCTU. Le milieu est agité pendant 3 jours et 214 mg d'agent de couplage sont additionnés tous les jours. Les solvants sont évaporés et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant du  $\text{CHCl}_3$  pour donner 22 mg de produit sous la forme d'une poudre jaune. L'amine n'étant pas stable, elle est mise en réaction avec 44 mg (52  $\mu\text{mol}$ ) de composé **59**, 214 mg (521  $\mu\text{mol}$ ) de HCTU et 14  $\mu\text{L}$  (104  $\mu\text{mol}$ ) de triéthylamine dans 2 mL de dichlorométhane distillé. Le milieu est agité pendant 3 jours et 214 mg d'agent de couplage sont additionnés tous les jours. Les solvants sont évaporés et le résidu est purifié sur plaque préparative en utilisant comme éluant du  $\text{CHCl}_3$  pour donner 18 mg de produit sous la forme d'une poudre jaune.

Rdt global = 19%

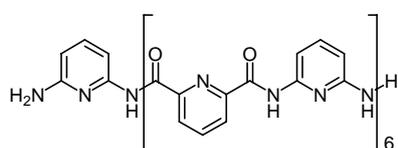
RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 11,83 (2H, s) ; 10,25 (2H, s) ; 9,15 (2H, s) ; 8,96 (2H, s) ; 8,60 (2H, d, J= 7,2 Hz) ; 8,33 (2H, d, J= 7,6 Hz) ; 7,97 (1H, t, J= 8,0 Hz) ; 7,88 (2H, d, J= 5,2 Hz) ; 7,81 (2H, d, J= 7,2 Hz) ; 7,75-7,65 (9H, m) ; 7,58 (2H, d, J= 8,0Hz) ; 7,39 (2H, s) ; 7,31-7,25 (m) ; 7,19 (2H, s) ; 6,98 (2H, s) ; 6,46 (2H, t, J= 8,0 Hz) ; 4,34-4,30 (2H, m) ; 4,17,1,11 (2H, m) ; 3,93-3,89 (4H, m) ; 3,70-3,65 (4H, m) ; 2,43-2,09 (6H, m) ; 1,48-1,05 (36H, m).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 167,40 ; 163,07 ; 162,59 ; 161,38 ; 161,23 ; 160,48 ; 159,34 ; 153,06 ; 149,45 ; 148,92 ; 148,67 ; 148,32 ; 148,01 ; 147,91 ; 144,08 ; 140,82 ; 140,57 ; 139,71 ; 137,74 ; 133,84 ; 127,66 ; 127,43 ; 127,09 ; 123,83 ; 123,27 ; 121,51 ; 117,53 ; 116,04 ; 110,72 ; 110,60 ; 109,90 ; 109,86 ; 109,50 ; 99,76 ; 98,56 ; 75,56 ; 75,30 ; 75,12 ; 30,92 ; 29,69 ; 29,35 ; 28,32 ; 28,20 ; 27,98 ; 19,37 ; 19,29 ; 19,24.

IR (KBr)  $\nu$ , ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3165, 2963, 2251, 1780, 1461, 1378, 1319, 1089, 1038; 921

TOF-MS  $m/z$ : 1762,54  $[\text{M}]^+$

### Synthèse de l'heptamère de pyridines diamine 67 :



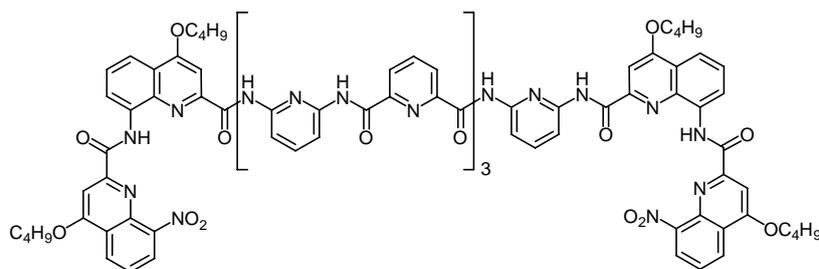
40 mg d'heptamère diprotégé par les groupes Boc sont mis en solution dans 4 mL d'un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$  (3/1). Le milieu est agité 2 heures à température ambiante. Les solvants sont évaporés et le produit est mis en solution dans

du toluène coévaporé trois fois pour obtenir 32 mg de produit sous la forme d'une poudre blanche.

Rdt=100%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO) : δ = 11,78 (2H, s) ; 11,43 (2H, s) ; 10,98 (2H, s) ; 8,50 (2H, d, J= 7,6 Hz) ; 8,99 (3H, t, J=7,2 Hz) ; 8,30 (2H, t, J= 7,6 Hz) ; 8,17 (2H, d, J= 7,6 Hz) ; 8,01-7,93 (4H, m) ; 7,42 (2H, t, J= 8,4 Hz) ; 6,74 (2H, d, J= 8,0 Hz) ; 6,47 (2H, d, J= 8,4 Hz).

### Synthèse de la capsule QQPamPPamPPamPPamQQ 68 :



Dans un schlenk, 90 mg (169 μmol) d'acide **55** sont dissous dans 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> distillé et 67 μL de chloroénamine (507 μmol) sont additionnés à la solution. Le milieu est agité pendant 24 heures et une

RMN d'une fraction du produit mis en réaction dans du méthanol est prise pour vérifier la formation du chlorure d'acide. Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et la chloroénamine sont évaporés et laissé à la rampe à vide 2 heures. Le chlorure d'acide est dissous dans 2 mL de DMA puis 42 mg (50 μmol) d'amine **67** et 90 μL (676 μmol) de Et<sub>3</sub>N sont ajoutés. Le milieu est agité pendant 48 heures puis les solvants sont évaporés. La solution est extraite par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98/2), 32 mg de produit sous la forme d'une poudre jaune sont récupérés.

Rdt= 35%

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 10,16 (2H, s) ; 9,73 (2H, s) ; 9,45 (2H, s) ; 9,07 (2H, s) ; 8,41 (4H, t, J= 8,0 Hz) ; 8,13-8,06 (4H, m) ; 7,86 (2H, d, J=7,6 Hz) ; 7,80-7,69 (17H, m) ; 7,63 (2H, s) ; 7,53 (2H, d, J=8,4 Hz) ; 7,21 (2H, s) ; 7,14 (2H, t, J=8,0 Hz) ; 7,02 (2H,s) ; 6,47 (2H, t, J=8,0 Hz) ; 4,25 (1H, J=7,6 Hz) ; 4,24 (1H, J= 7,6 Hz) ; 4,13 (1H, J= 7,6 Hz) ; 4,11 (1H, J= 7,6 Hz) ; 3,81 (1H, J= 7,6 Hz) ; 3,79 (1H, J= 7,6 Hz) ; 3,64 (1H, J= 7,6 Hz) ; 3,62 (1H, J= 7,6 Hz) ; 2,41-2,17 (4H, m) ; 1,28 (6H, d= 6,8 Hz) ; 1,24 (6H, d= 6,8 Hz) ; 1,14 (6H, d= 6,8 Hz) ; 1,08 (6H, d= 6,8 Hz)

RMN <sup>13</sup>C (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 163,04 ; 162,50 ; 161,51 ; 161,21 ; 160,12 ; 159,37 ; 153,27 ; 148,90 ; 148,73 ; 148,05 ; 147,81 ; 146,76 ; 145,40 ; 144,00 ; 141,13 ; 140,72 ; 139,63 ; 139,42 ; 137,46 ; 133,60 ; 127,87 ; 127,46 ; 127,21 ; 125,74 ; 124,63 ; 123,98 ; 123,65 ; 123,38 ; 121,54 ; 117,63 ; 116,27 ; 110,54 ; 110,36 ; 109,53 ; 108,97 ; 99,58 ; 98,92 ; 77,20 ; 75,31 ; 75,16 ; 28,22 ; 27,94 ; 19,34 ; 19,28 ; 19,24 ; 19,23.

*IR* (KBr) ν, (cm<sup>-1</sup>) = 3160, 2975, 2885, 1645, 1447, 1409, 1371, 1333, 1085, 1040.

*TOF-MS* m/z: 1858.51 [M]<sup>+</sup>

1. Wender, P. A.; Jessop, T. C.; Pattabiraman, K.; Pelkey, E. T.; VanDeusen, C. L., An efficient, scalable synthesis of the molecular transporter octaarginine via a segment doubling strategy. *Organic letters* **2001**, 3, (21), 3229-32.

2. Jiang, H.; Leger, J.-M.; Dolain, C.; Guionneau, P.; Huc, I., Aromatic d-peptides: design, synthesis and structural studies of helical, quinoline-derived oligoamide foldamers. *Tetrahedron* **2003**, *59*, (42), 8365-8374.
3. Comins, D. L.; Jianhua, G., N-vs. O-alkylation in the Mitsunobu reaction of 2-pyridone. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, (18), 2819-22.
4. Carboni, S.; Da Settimo, A.; Bertini, D.; Ferrarini, P. L.; Livi, O.; Mori, C.; Tonetti, I., Nitration of some 1,8-naphthyridine derivatives. *Gazzetta Chimica Italiana* **1972**, *102*, (4), 253-64.
5. Sanchez, J. P.; Rogowski, J. W., An efficient synthesis of 6-fluoronalidixic acid and its conversion to enoxacin. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1987**, *24*, (1), 215-17.
6. Nishimura, Y.; Matsumoto, J., Pyridonecarboxylic acids as antibacterial agents. 9. Synthesis and antibacterial activity of 1-substituted 6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-pyridyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids. *Journal of Medicinal Chemistry* **1987**, *30*, (9), 1622-6.
7. Hand, E. S.; Baker, D. C., Syntheses of 2-chloro- and 2-amino-5-fluoropyridines and isolation of a novel difluoroboryl imidate. *Synthesis* **1989**, (12), 905-8.
8. Rewcastle, G. W.; Baguley, B. C.; Cain, B. F., Potential antitumor agents. 37. Organophosphorus derivatives of 9-anilinoacridine. *Journal of Medicinal Chemistry* **1982**, *25*, (10), 1231-5.
9. Parrish, J. P.; Kastrinsky, D. B.; Hwang, I.; Boger, D. L., Synthesis and Evaluation of Duocarmycin and CC-1065 Analogues Incorporating the 1,2,9,9a-Tetrahydrocyclopropa[c]benz[e]-3-azaindol-4-one (CBA) Alkylation Subunit. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, (23), 8984-8990.
10. Braxmeier, T.; Demarcus, M.; Fessmann, T.; McAteer, S.; Kilburn, J. D., Identification of sequence selective receptors for peptides with a carboxylic acid terminus. *Chemistry--A European Journal* **2001**, *7*, (9), 1889-1898.
11. Arienzo, R.; Kilburn, J. D., Combinatorial libraries of diamidopyridine-derived 'tweezer' receptors and sequence selective binding of peptides. *Tetrahedron* **2002**, *58*, (4), 711-719.
12. Xue, G.; Bradshaw, J. S.; Dalley, N. K.; Savage, P. B.; Krakowiak, K. E.; Izatt, R. M.; Prodi, L.; Montalti, M.; Zaccheroni, N., Convenient syntheses and preliminary photophysical properties of novel 8-aminoquinoline appended diaza-18-crown-6 ligands. *Tetrahedron* **2001**, *57*, (36), 7623-7628.
13. Corbin, P. S.; Zimmerman, S. C.; Thiessen, P. A.; Hawryluk, N. A.; Murray, T. J., Complexation-Induced Unfolding of Heterocyclic Ureas. Simple Foldamers Equilibrate with Multiply Hydrogen-Bonded Sheetlike Structures. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, (43), 10475-10488.
14. Hall, C. M.; Wright, J. B.; Johnson, H. G.; Taylor, A. J., Quinoline derivatives as antiallergy agents. 2. Fused-ring quinaldic acids. *Journal of Medicinal Chemistry* **1977**, *20*, (10), 1337-43.

15. Bouas-Laurent, H.; Desvergne, J.-P.; Castellan, A.; Lapouyade, R., Photodimerization of anthracenes in fluid solutions: (part 2) mechanistic aspects of the photocycloaddition and of the photochemical and thermal cleavage. *Chemical Society Reviews* **2001**, *30*, (4), 248-263.
16. Livingston, R.; Rao, V. S., Photochemical autoxidation of anthracene. *Journal of Physical Chemistry* **1959**, *63*, 794-9.
17. Sugiyama, N.; Iwata, M.; Yoshioka, M.; Yamada, K.; Aoyama, H., Photooxidation of anthracene. *Chemical Communications (London)* **1968**, (23), 1563.
18. Hou, J.-L.; Shao, X.-B.; Chen, G.-J.; Zhou, Y.-X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T., Hydrogen Bonded Oligo-Hydrazide Foldamers and Their Recognition for Saccharides. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, (39), 12386-12394.
19. Ghosez, L.; George-Koch, I.; Patiny, L.; Houtekie, M.; Bovy, P.; Nshimyumukiza, P.; Phan, T., A general and practical method of synthesis of 2-disubstituted 1-chloro enamines and 1-bromo enamines. *Tetrahedron* **1998**, *54*, (31), 9207-9222.
20. Abbel, R.; Frey, H.; Schollmeyer, D.; Kilbinger, A. F. M., Soluble oligoaramide precursors-a novel class of building blocks for rod-coil architectures. *Chemistry--A European Journal* **2005**, *11*, (7), 2170-2176.
21. Perry S. Corbin, S. C. Z., Paul A. Thiessen, Natalie A. Hawryluk, and Thomas J. Murray, Complexation-Induced Unfolding of Heterocyclic Ureas. Simple Foldamers Equilibrate with Multiply Hydrogen-Bonded Sheetlike Structures. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10475-10488.

## **Chapitre 4 :**

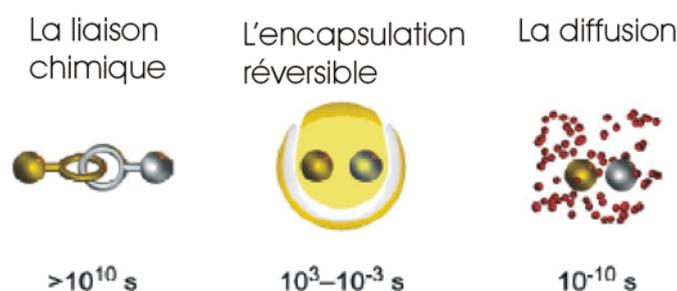
**Etude  
du  
phénomène d'encapsulation  
et de  
la reconnaissance moléculaire.**



## I. Les méthodes de caractérisation du phénomène d'encapsulation.

L'encapsulation d'un composé a été décrite au chapitre I comme l'isolement d'une ou plusieurs molécules du milieu extérieur au sein d'une structure unimoléculaire ou auto-assemblée formant une cavité parfaitement définie.

Le caractère dynamique du phénomène d'encapsulation -phénomène réversible- est responsable de l'échange des différents constituants entre l'intérieur et l'extérieur de la cavité moléculaire. Le phénomène d'encapsulation se situe, au niveau des durées de vie, à mi-chemin entre la diffusion, où deux molécules se rencontrent dans un solvant et définit le temps limite de réaction entre ces deux composés, et à l'autre extrémité la durée de vie de la liaison covalente (*Figure IV-1*).<sup>1</sup>

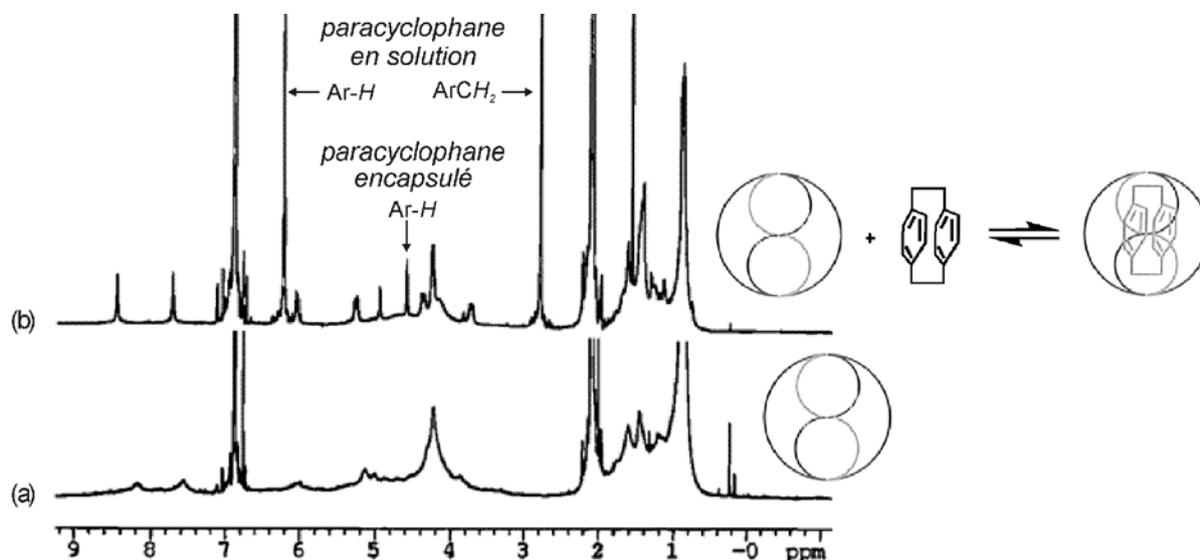


**Figure IV-1** : Durée de vie de différents types d'interactions intermoléculaires.

A chaque composé peuvent être associées des conditions de caractérisation bien spécifiques, le matériel utilisé restant toutefois identique. Une technique très utilisée pour l'analyse en solution et fréquemment rencontrée dans la littérature est la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire du proton (RMN  $^1\text{H}$ ).

Différentes expériences sont utilisées afin de mettre en évidence la présence de molécules invitées dans la cavité ou de calculer les cinétiques d'échange.<sup>2,3,4</sup> L'expérience RMN  $^1\text{H}$  unidimensionnelle permet entre autre d'observer l'apparition de nouvelles espèces en solution. Les déplacements chimiques des protons de la molécule invitée sont généralement fortement perturbés par le phénomène d'encapsulation. Par exemple, l'encapsulation d'une molécule de paracyclophane dans les softballs du Pr. Rebek donne naissance à deux jeux de signaux : le premier correspond à l'espèce libre en solution observée à 6,4 ppm et le second, à 4,6 ppm, à l'espèce encapsulée. Le blindage du signal est dû à la

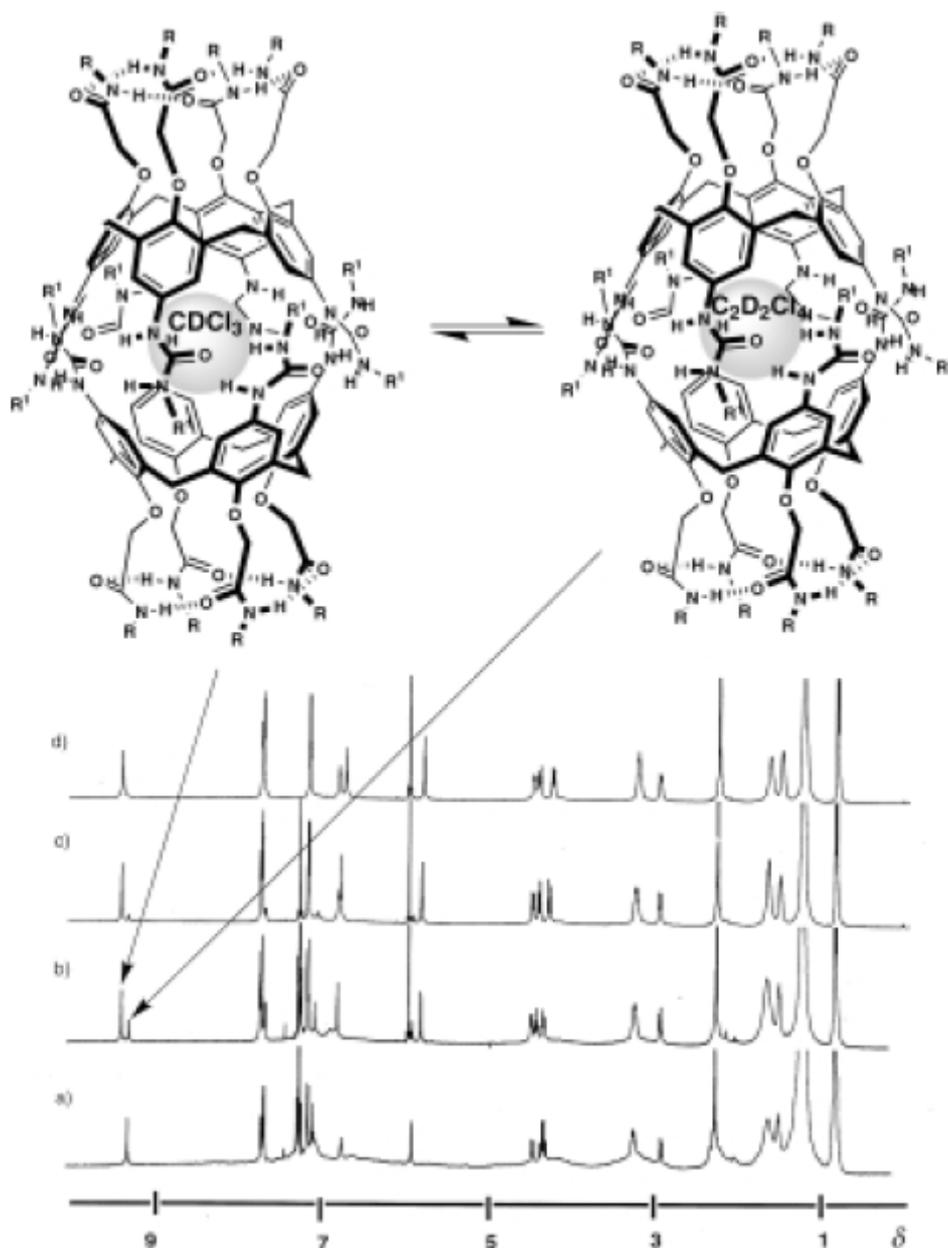
nature de la cavité composée d'unités aromatiques (*Figure IV-2b*).<sup>5</sup> Ce phénomène d'encapsulation a aussi un effet stabilisant sur la structure softball, clairement mis en évidence par l'obtention d'un spectre fin de celle-ci (*Figure IV-2b*) qui est mal défini pour les capsules vides (*Figure IV-2a*).



**Figure IV-2** : (a) Spectre RMN<sup>1</sup>H dans le *p*-xylene-*d*<sub>10</sub> à 25°C de la capsule seule et (b) en présence de la molécule invitée de paracyclophane.

La nature de la cavité influe sur le déplacement chimique de la molécule invitée. Ainsi, si aucune interaction de type liaison hydrogène n'est présente pour stabiliser la molécule invitée, c'est l'environnement qui influe sur les déplacements chimiques.

Il est intéressant de noter que les modifications des déplacements chimiques des protons ne se limite pas seulement à ceux de la molécule invitée mais aussi à ceux de l'hôte. Il n'est donc pas nécessaire que la molécule invitée soit observable en RMN <sup>1</sup>H, l'encapsulation se caractérisant par la perturbation des signaux de la capsule. Par exemple, dans le cas des calixarènes, si le solvant de RMN est un mélange de deux composés deutérés et que ces deux solvants peuvent s'insérer dans la cavité, deux jeux de signaux des protons de la capsule sont observés sur le spectre RMN, correspondant aux capsules avec l'une ou l'autre espèce invitée. Dans le cas présenté *Figure IV-3*, la différence de déplacements chimiques est plus marquée pour les signaux à champ faible.<sup>6</sup>



**Figure IV-3 :** Etude de l'encapsulation de deux solvants deutérés en faisant varier les proportions de chaque solvant, (a)  $\text{CDCl}_3$  (b)  $\text{CDCl}_3/\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$  1:3, (c)  $\text{CDCl}_3/\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$  1:1 et (d)  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ .

A partir de ces données expérimentales il est ainsi possible de calculer les constantes d'agrégation par la formule suivante :



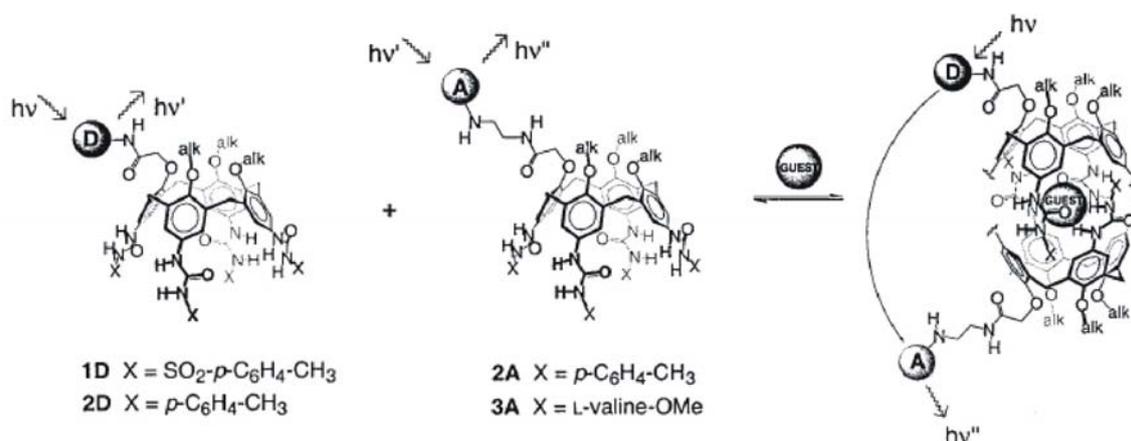
$$K_a(\text{app}) = \frac{[\text{espèce encapsulée}]}{[\text{capsule}][\text{molécule invitée}]}$$

Le mécanisme d'échange peut être connu à partir d'expériences RMN 2D EXSY pour « EXchange SpectroscopY ». <sup>1,2</sup> La corrélation entre plusieurs pics permet alors de remonter au mécanisme de l'encapsulation.

Une autre technique utilisée pour caractériser la formation de complexes est la spectrométrie de masse, qui permet de visualiser la masse correspondant au complexe « capsule + invité ». Cette méthode est plus difficile à utiliser, car, généralement, seules des interactions faibles existent entre les deux espèces et sont facilement rompues lors de l'analyse. Cette méthode permet toutefois, lorsque les interactions hôte-invité sont suffisamment fortes, de constater facilement l'encapsulation d'un composé.<sup>7,8,9,10</sup>

Le phénomène d'encapsulation peut aussi être observé par analyse des spectres UV-visible.<sup>11</sup> La longueur d'onde d'absorption est modifiée lorsqu'une molécule est présente dans la cavité.

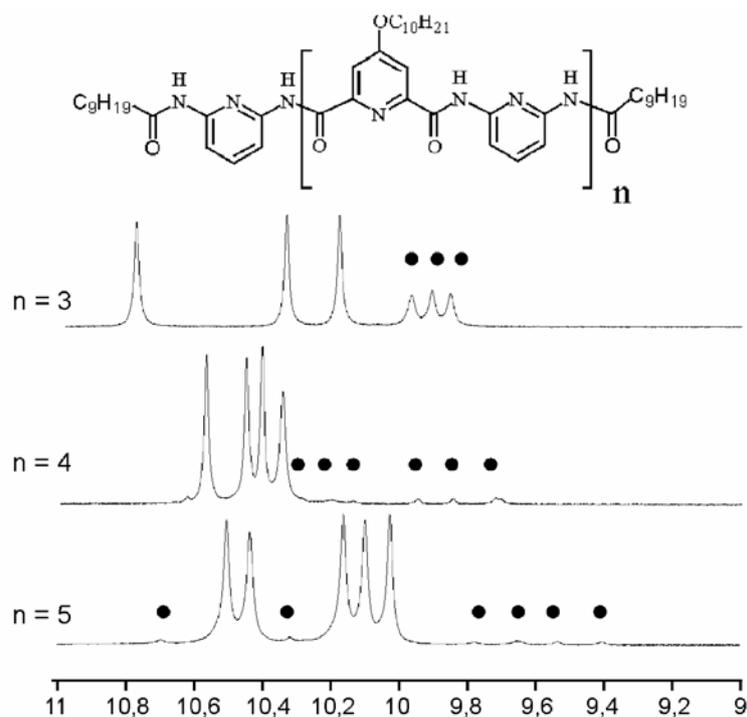
Des méthodes plus complexes ont été développées spécifiquement pour les capsules formées par dimérisation. Par exemple, dans le cas des calixarènes, si un chromophore donneur est attaché à un des bols et qu'un chromophore accepteur est présent sur l'autre bol, alors lors de la dimérisation, favorisée par la présence d'un invité dans la capsule, les deux chromophores sont suffisamment proches pour que le phénomène soit mesuré par fluorescence après transfert d'énergie (*Figure IV-4*).<sup>12</sup>



**Figure IV-4 :** Phénomène de dimérisation et d'encapsulation caractérisé par fluorescence en raison de la présence de chromophores complémentaires sur les deux différentes parties qui composent la capsule.

Ces différentes méthodes d'analyse peuvent être utilisées pour observer le phénomène d'encapsulation avec nos composés. Cependant, comme la structure de notre capsule est très proche de celle des hélices il est nécessaire de s'appuyer sur les différentes techniques et les méthodes utilisées pour les caractériser. La RMN <sup>1</sup>H est très utilisée pour l'étude du comportement des hélices en solution. Dans le cas des hélices développées dans notre groupe,

des études à basse température permettent de ralentir les échanges et d'observer différents phénomènes : la formation de doubles hélices en solution avec l'apparition d'un nouveau jeu de signaux dans la zone des protons des fonctions amides ; ou l'inversion lente entre hélice droite et hélice gauche avec l'observation de diastéréotopie pour les signaux du  $-OCH_2$  des chaînes latérales (*Figure IV-5*).



**Figure IV-5 :** Phénomène de dimérisation en double hélice observé pour des oligomères de pyridines de différentes longueurs ( $n= 3, 4$  ou  $5$ ). Le nouveau jeu de signaux dans la région des liaisons hydrogène ( $9-11$  ppm) correspond à la double hélice.

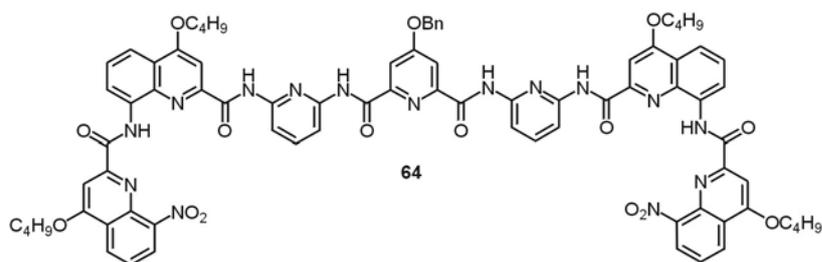
Une autre technique très utilisée pour la reconnaissance dans les hélices est le dichroïsme circulaire DC-UV. L'induction d'un sens d'hélicité par un substrat chiral permet de déterminer qu'il existe des interactions entre l'hélice et ce substrat. Cependant, cette technique ne donne pas d'informations simples sur la position dans l'espace des molécules.<sup>13,14,15</sup> Nous reviendrons sur ce phénomène par la suite.

A l'état solide, l'analyse par diffraction des rayons X est un outil très important et donne la preuve de l'encapsulation de différentes espèces. Les structures cristallines ne sont pas le reflet du comportement des capsules et des invités mais permettent tout de même de comprendre les phénomènes observés en solution par RMN. La plupart des motifs rencontrés

dans la littérature ont été cristallisés. La difficulté de cette technique se trouve en amont, puisque les cristallisations sont parfois difficiles à mettre en œuvre.

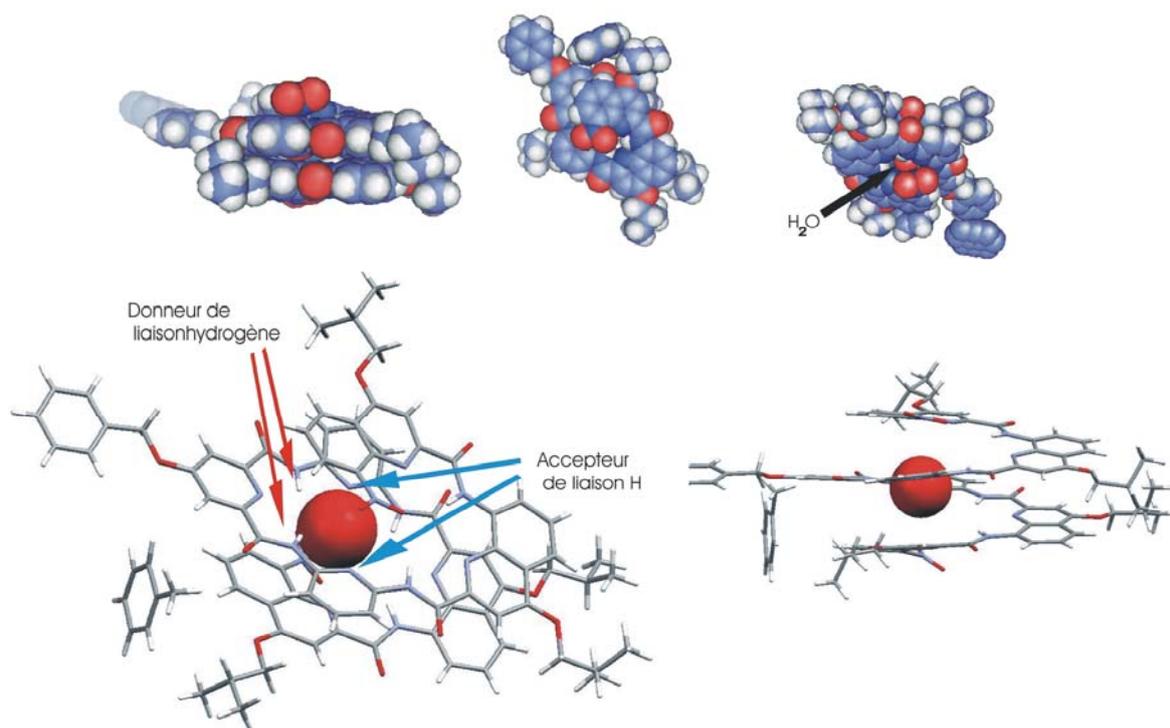
## II. Les structures cristallines.

La synthèse a permis d'isoler trois capsules différentes qui ont été cristallisées. Ces trois composés se différencient par le nombre d'unités pyridines au centre de la capsule et par la nature des chaînes latérales. Ces dernières confèrent des caractéristiques différentes aux capsules, et donc nécessitent des méthodes de cristallisation distinctes.



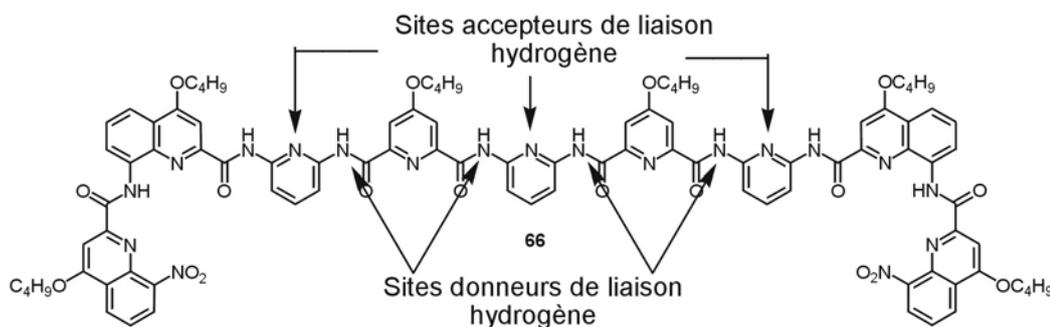
**Schéma IV-1 :** Capsule heptamérique **64** QQPamPPamQQ.

La capsule heptamérique **64** (*Schéma IV-1*), la plus courte, a été cristallisée par diffusion liquide-liquide dans un mélange toluène-heptane. La structure cristalline obtenue présente l'architecture attendue d'après la modélisation (*Figure IV-6*). Le volume de  $18,9 \text{ \AA}^3$  que nous avons calculé pour cette capsule en envisageant qu'elle puisse accueillir dans sa cavité une molécule d'eau (diamètre de  $3 \text{ \AA}$ ) est confirmé par la présence de cet invité dans la cavité. Les hydrogènes de la molécule d'eau ne sont pas parfaitement définis mais leur position peut être très facilement anticipée en s'aidant de structures précédemment résolues au laboratoire. L'unité centrale acide 2,6-pyridinedicarboxylique stabilise l'oxygène de l'eau par liaisons hydrogène avec les NH des fonctions amides, et aux vues de la position de l'atome d'oxygène dans la cavité, on peut supposer que les hydrogènes de la molécule invitée sont stabilisés par les azotes endocycliques des unités 2,6-diaminopyridines.

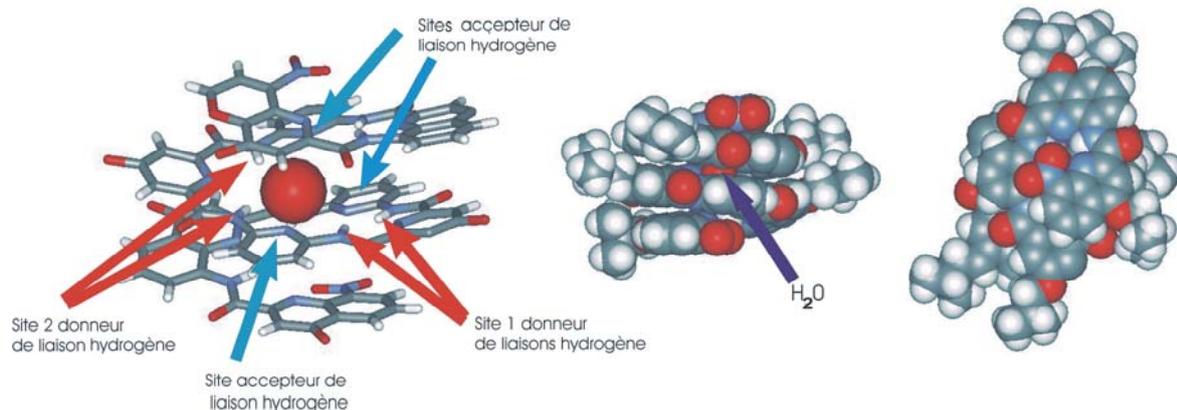


**Figure IV-6 :** Différentes vues de la structure cristalline de la capsule heptamérique **64** faisant apparaître une parfaite encapsulation de la molécule d'eau (●) et sa stabilisation par liaisons hydrogène intermoléculaires.

Il n'existe qu'un seul site pouvant stabiliser la molécule d'eau dans cette capsule. Lorsque deux autres pyridines sont ajoutées à l'enchaînement pour agrandir la cavité de la capsule, comme dans le cas de la capsule **66** (Schéma IV-2), le nombre de sites donneurs de liaisons hydrogène augmente. Cette capsule a pu être cristallisée et possède les mêmes caractéristiques que la précédente. Une molécule d'eau est présente à l'intérieur de la cavité (Figure IV-7). Pour ce composé, quatre sites donneurs de liaisons hydrogène sont présents en vis-à-vis, mais trois sites accepteurs de liaisons hydrogène étant présents une seule molécule d'eau peut donc être encapsulée. Il est possible qu'en solution cette molécule se déplace entre les deux sites.

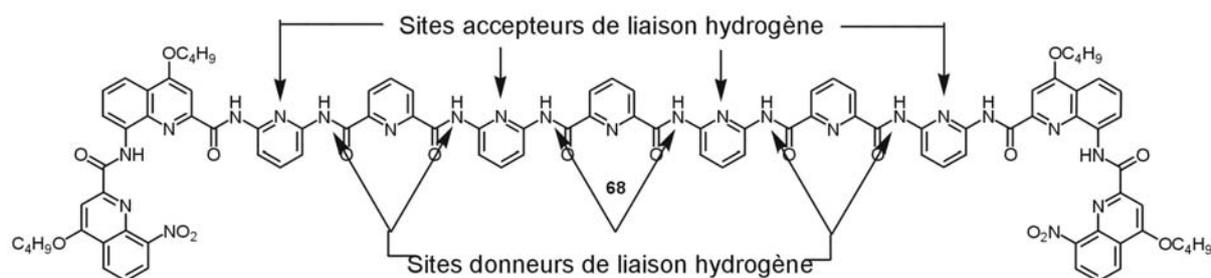


**Schéma IV-2 :** Capsule nonamérique **66** QQPamPPamPPamQQ.



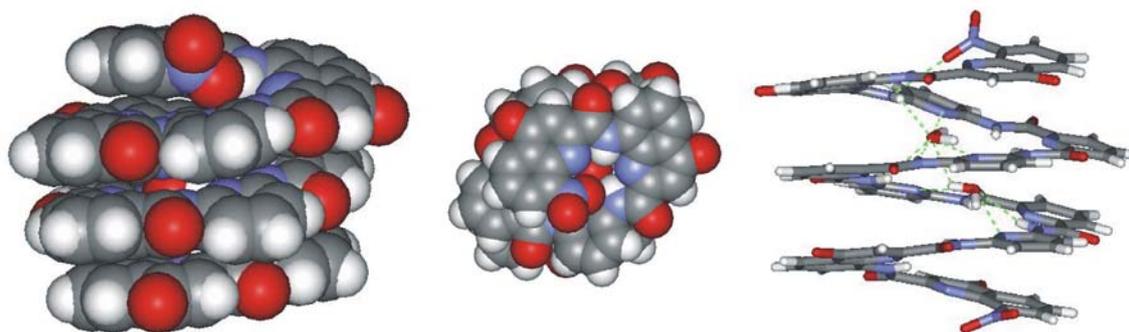
**Figure IV-7 :** Différentes vues de la structure cristalline de la capsule nonamérique **66** faisant apparaître une parfaite encapsulation de la molécule d'eau ainsi que sa stabilisation par les sites donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène.

La troisième capsule qui a été isolée possède deux noyaux pyridines supplémentaires par rapport à la capsule **66** soit 3 noyaux pyridine-dicarbonyle et 4 noyaux diaminopyridine (*Schéma IV-3*).



**Schéma IV-3 :** Structure de la capsule heptamérique **68** QQPamPPamPPamPPamQQ.

Elle a été cristallisée par diffusion liquide-gaz entre le DMF et l'éther. Le nombre de sites accepteurs de liaisons hydrogène passe donc à quatre et permet ainsi de stabiliser deux molécules d'eau. La structure obtenue par diffraction des rayons X révèle que ces deux sites sont effectivement occupés. Des liaisons intermoléculaires entre les molécules d'eau stabilisent aussi l'encapsulation. Ici, la position des atomes d'hydrogène des molécules d'eau a pu être déterminée du fait de la meilleure qualité du cristal (*Figure IV-8*).



**Figure IV-8 :** Différentes vues de la capsule undécamérique **68** faisant apparaître une parfaite encapsulation des molécules d'eau et leur stabilisation dans la cavité par liaisons hydrogène intermoléculaires avec la capsule mais aussi avec la deuxième molécule invitée.

La capsule **70** dont le comportement en solution est pour l'heure non élucidé, n'a pas pu être cristallisée.

Les données recueillies à partir de ces trois structures cristallines ont permis d'illustrer ce phénomène d'encapsulation et fournissent de précieuses informations sur la position des molécules d'eau dans les capsules. Ces résultats nous ont permis leur caractérisation en solution.

### III. Comportement des capsules en solution.

#### A. La capsule heptamérique QQPamPPamQQ (64).

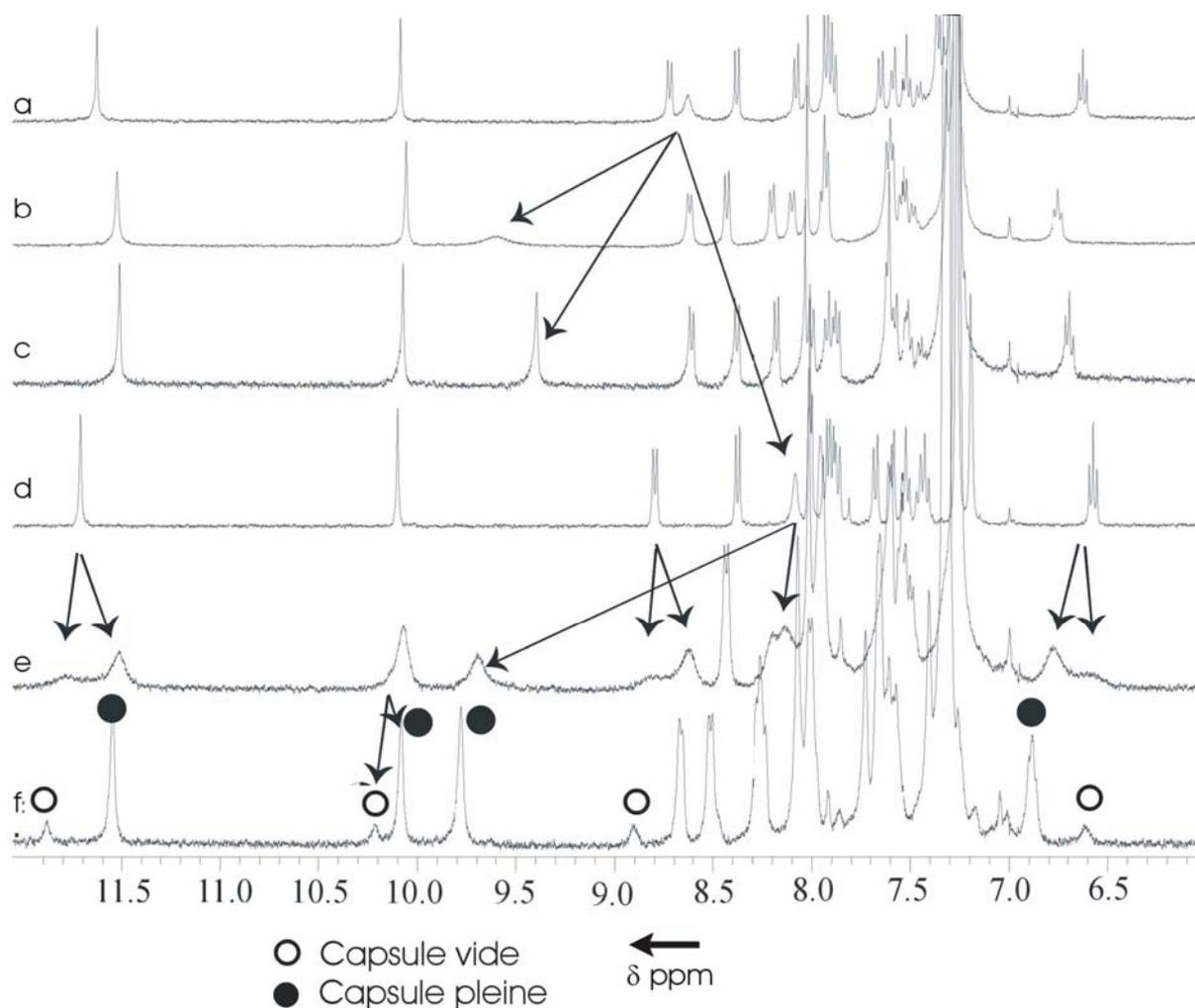
Nous nous sommes inspirés de la méthode utilisée pour l'analyse des différents foldamères étudiés au laboratoire. Lorsque l'échange est rapide aux temps de la RMN, baisser la température permet de ralentir cet échange et d'observer indépendamment les espèces libres et encapsulées en solution.

Dans le cas de la capsule heptamérique, plusieurs tests ont été effectués en faisant varier les proportions d'eau dans le chloroforme deutéré, afin de confirmer la présence de la molécule d'eau dans la cavité en solution et ont permis d'observer plusieurs phénomènes.

Dans la zone de résonance des protons des fonctions amides engagées dans des liaisons hydrogène intramoléculaires, nous observons des déplacements chimiques très différents en fonction de la position des unités dans la séquence (*Figure IV-9a*). Le signal du proton amide le plus déblindé à 11,60 ppm est caractéristique des oligomères de quinolines

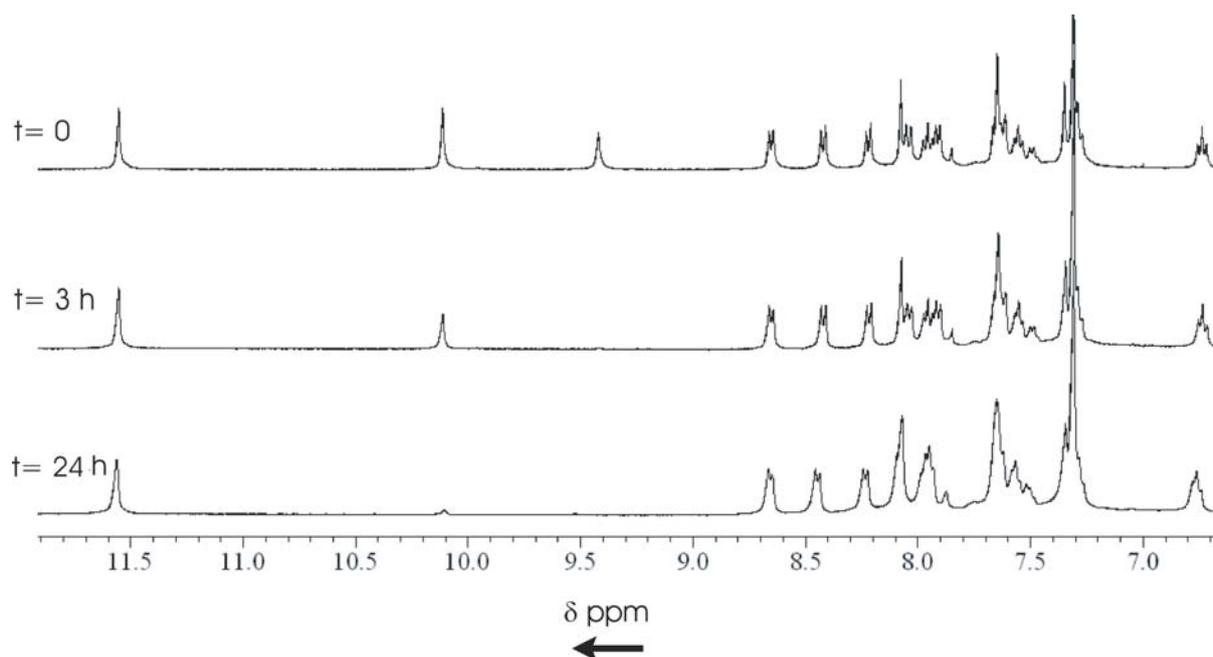
qui forment des liaisons hydrogène fortes dues à la forte courbure et à la stabilité de ces hélices. Le second signal à 10,10 ppm est attribué à la fonction amide située entre la quinoline et la pyridine, le signal correspond en effet à la moyenne entre le déplacement chimique des amides d'oligomères de quinolines et d'oligomères de pyridines. Le signal de la troisième liaison hydrogène à 8,60 ppm est plus blindé et correspond à l'unité centrale de la capsule. Le blindage de ce proton peut s'expliquer par sa position dans l'assemblage. En effet la structure RX montre que la fonction amide centrale est prise en « sandwich » entre deux noyaux quinolines (*Figure IV-6*). Ce signal, plus large par rapport aux autres signaux, traduit un échange avec d'autres protons. Plusieurs types de solution de chloroforme sont utilisés : du chloroforme mouillé avec de l'eau distillée, le chloroforme « de la bouteille » et du chloroforme séché sur alumine activée.

Des études effectuées à différentes températures et avec une quantité d'eau variable montrent que le déplacement chimique du signal de l'amide central varie fortement en fonction de la quantité d'eau présente dans le milieu, tandis que les autres signaux pour les amides périphériques ne sont pas altérés ( $\Delta\delta < 0,2$  ppm). Le signal de l'amide central varie de  $\delta = 8,08$  ppm avec un chloroforme sec (*Figure IV-9d*) à  $\delta = 9,39$  ppm lorsque le solvant est mouillé (*Figure IV-9c*). Cette variation de déplacement chimique est en accord avec la liaison hydrogène entre les protons amides centraux et l'oxygène de la molécule d'eau.



**Figure IV-9 :** Région des signaux des protons aromatiques et amides des spectres RMN  $^1\text{H}$  de la capsule heptamérique QQPamPPamQQ à : (a) 25°C dans du  $\text{CDCl}_3$  « de la bouteille », (b) -20°C dans du  $\text{CDCl}_3$  « de la bouteille », (c) 25°C dans du  $\text{CDCl}_3$  mouillé, (d) 25°C dans du  $\text{CDCl}_3$  séché sur alumine activée, (e) -20°C dans du  $\text{CDCl}_3$  sec et (f) -55°C dans du  $\text{CDCl}_3$  sec.

Par ailleurs, lorsque le tube RMN est saturé non pas avec  $\text{H}_2\text{O}$  mais avec  $\text{D}_2\text{O}$ , les trois protons des fonctions amides subissent des taux d'échanges très différents (*Figure IV-10*). Les protons des amides centraux sont totalement échangés après trois heures, alors que les seconds situés entre la pyridine et la quinoline sont échangés à 87% après 24 heures et que les protons amides en périphérie ne sont pas altérés même après 4 jours.

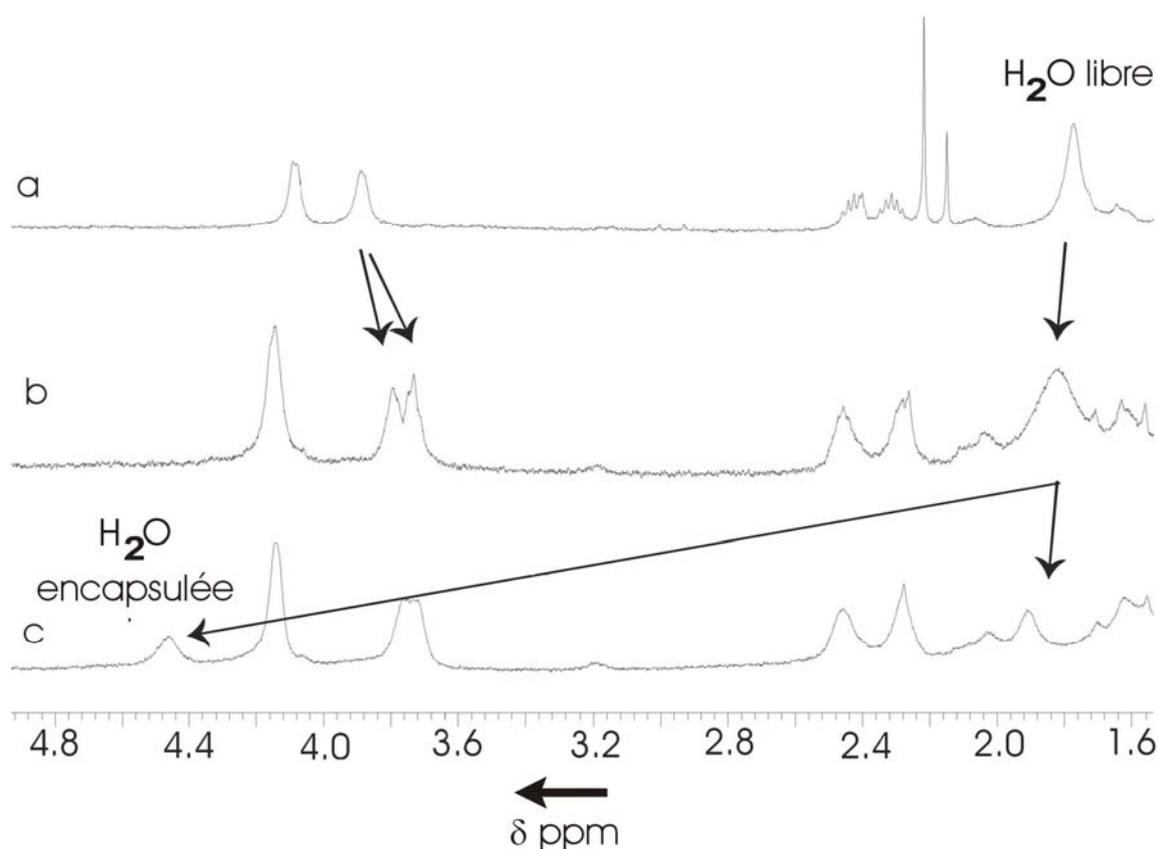


**Figure IV-10 :** Influence du traitement de la capsule heptamérique QQPamPPamQQ avec D<sub>2</sub>O en fonction du temps à 25°C.

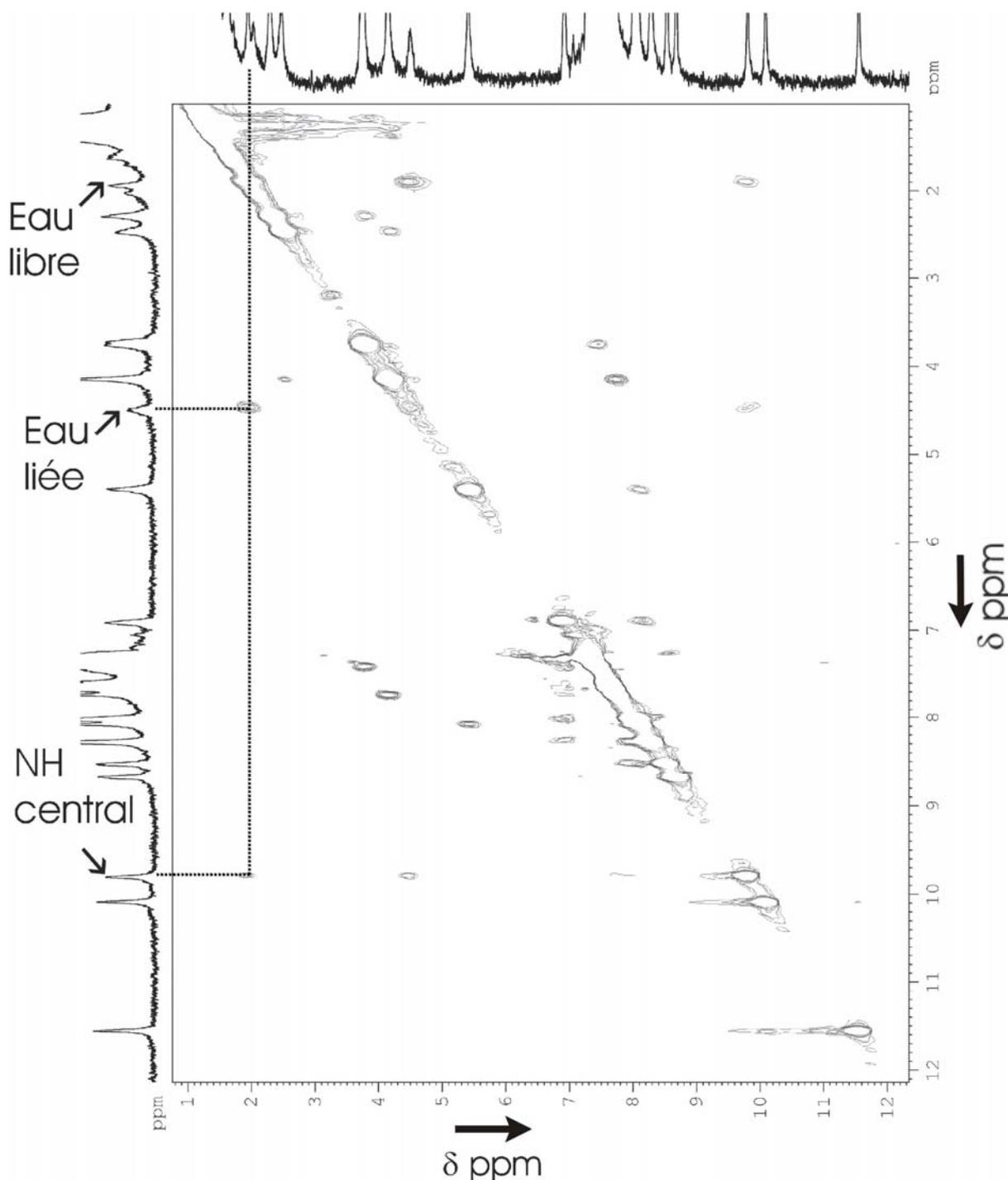
Quand un échantillon préparé avec du CDCl<sub>3</sub> commercial est refroidi, le signal de l'amide central se déplace progressivement vers les champs faibles, jusqu'à 9,73 ppm à -40°C. Ce déplacement chimique correspond à celui de l'échantillon mouillé, l'encapsulation de la molécule d'eau semble donc favorisée à basse température.

Lorsque l'on refroidit l'échantillon à -55°C, le signal moyen de l'eau résiduelle disparaît et deux pics apparaissent à  $\delta = 4,44$  ppm et  $\delta = 1,81$  ppm (*Figure IV-11c*). Le second signal à 4,44 ppm intègre pour deux protons et sa position change peu avec la température (*Figure IV-11c*). Lorsque le chloroforme est passé sur D<sub>2</sub>O avant refroidissement, les signaux disparaissent ce qui signifie que les protons de cette espèce à 4,44 ppm sont échangeables. Comme les seules espèces présentes en solution sont la capsule et l'eau libre nous en déduisons que le nouveau signal correspond à l'eau dans un état lié. Une expérience NOESY à -55°C a permis de montrer des corrélations fortes correspondant au phénomène d'échange et/ou aux interactions NOE entre l'amide central et les deux signaux de l'eau à  $\delta = 4,44$  ppm et  $\delta = 1,81$  ppm (*Figure IV-12*). La corrélation entre l'eau libre et le signal à 4,44 ppm permet d'attribuer ce signal à l'eau encapsulée. Aucune corrélation n'est observée entre les autres protons amides et la molécule d'eau encapsulée, ce qui permet d'en déduire que les positions de la molécule d'eau dans le solide et en solution sont proches. Le déplacement chimique de l'eau encapsulée (4,44ppm) peut s'expliquer par l'environnement dans la capsule. La

molécule est entourée par des groupes polaires comme les amides, les groupements nitro et les azotes endocycliques qui rendent la cavité très polaire. Le déplacement chimique du signal de H<sub>2</sub>O liée est similaire à celui de H<sub>2</sub>O dans D<sub>2</sub>O, ce qui nous informe sur la polarité de la cavité. L'échange lent entre l'eau liée et l'eau en solution est en accord avec l'observation de signaux diastéréotopiques pour les groupes -OCH<sub>2</sub> des chaînes latérales solubilisantes à  $\delta = 3,8$  ppm. Ce phénomène traduit un équilibre lent entre l'hélice droite et l'hélice gauche (*Figure IV-11*), qui indique que le déroulement de l'hélice (et par conséquent l'encapsulation) est ralenti. Les structures obtenues par diffraction des rayons X d'hélices dans la série pyridine précédemment synthétisées au laboratoire présentent aussi souvent une molécule d'eau dans leur canal mais cette molécule sort et entre rapidement du canal une fois en solution même à basse température. Les deux quinolines utilisées de part et d'autre pour fermer la capsule permettent donc de ralentir cet échange et de rendre le phénomène observable par une expérience RMN.



**Figure IV-11** : Région des signaux des protons alkyles et des protons de l'eau encapsulée du spectre RMN<sup>1</sup>H de la capsule heptamérique QQPamPPamQQ dans du chloroforme commercial à : (a) 25°C, (b) -30°C et (c) -55°C.



**Figure IV-12 :** Etude de la capsule heptamérique QQPamPPamQQ par expérience NOESY à -55°C.

L'observation de cet échange lent entre l'eau libre et l'eau liée au sein de la capsule nous a conduit à rechercher les signaux de la capsule vide. Aucun signal de capsule vide n'est observé avec du chloroforme commercial car à basse température, l'association est favorisée et toutes les capsules sont pleines. Nous avons donc, pour éviter la présence d'eau parasite dans le milieu, essayé de sécher pour le mieux la capsule et utilisé du chloroforme séché sur alumine activée. A basse température, les signaux des protons pour les régions amide et

aromatique coalescent pour donner au final deux jeux de signaux. Ce qui traduit la présence de deux espèces en solution : la première, majoritaire, est attribuée à la capsule pleine, et la seconde, minoritaire, à la capsule vide (*Figure IV-9e, f*). La constante d'association de l'eau par la capsule à température ambiante a été estimée à  $150 \text{ L. mol}^{-1}$  à partir des variations des déplacements chimiques des protons amides et de l'intégration du signal de l'eau.

A partir de ces observations, nous avons essayé d'encapsuler des composés de volumes légèrement supérieurs à celui de l'eau. Des essais ont été effectués avec de l'eau oxygénée et avec l'acide formique, mais malheureusement sans succès.

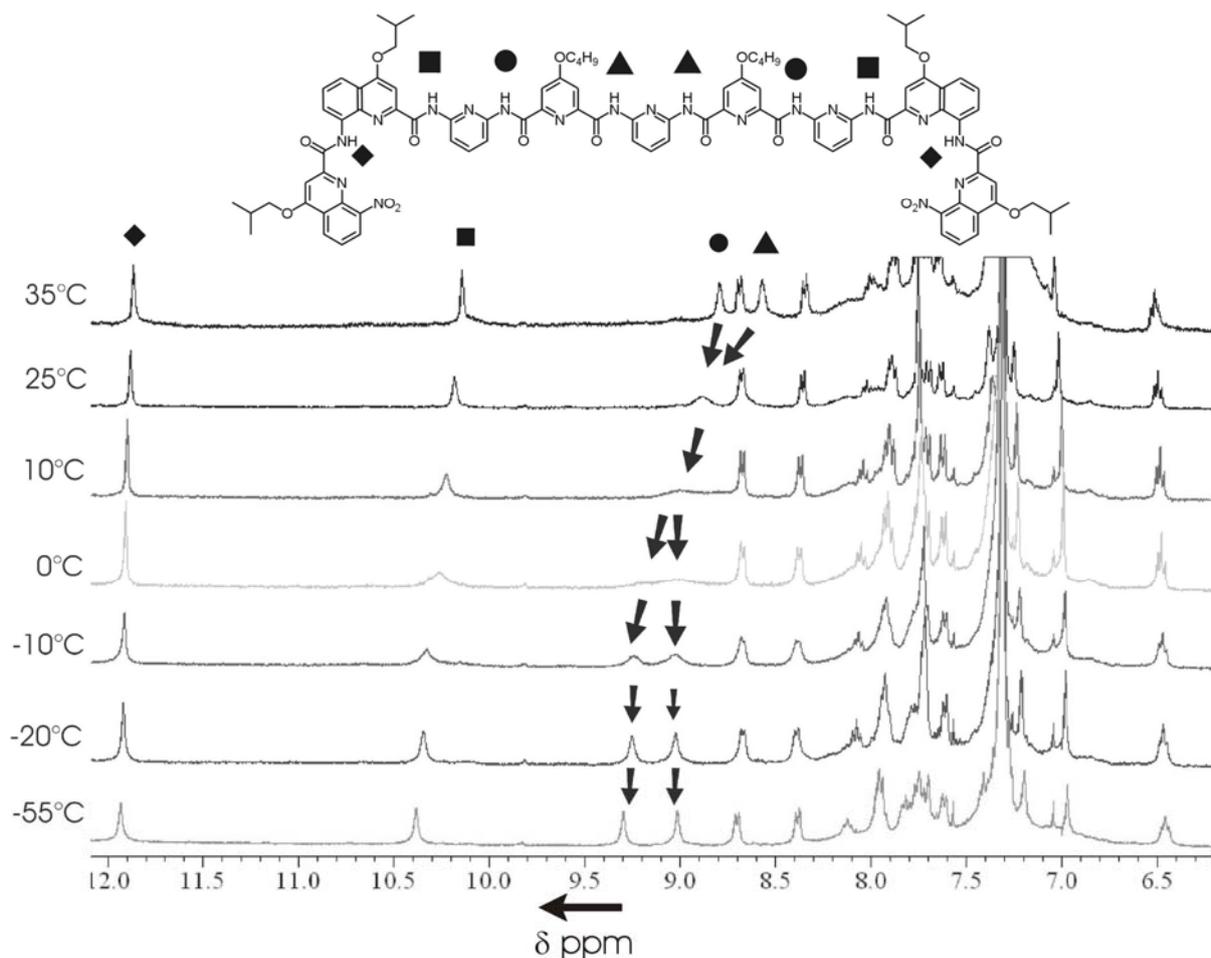
Cette capsule reste donc spécifique à la molécule d'eau. Les résultats obtenus avec ce type de composés sont très intéressants, ils ont permis de montrer qu'il est possible d'observer deux espèces en solution mais ont aussi permis de mettre au point des techniques permettant d'observer des échanges en solution. Ces dernières seront par la suite utilisées pour les capsules faisant intervenir un nombre croissant d'unités pyridines.

## **B. La capsule nonamérique QQPamPPamPPamQQ (66).**

### **B.1. Etude de l'encapsulation de la molécule de H<sub>2</sub>O.**

Les résultats encourageant apportés par l'étude en solution de la capsule heptamérique QQPamPPamQQ nous ont amenés à effectuer le même type de travail sur la capsule plus grande, nonamérique QQPamPPamPPamQQ composée de quatre noyaux quinolines et de cinq noyaux pyridines.

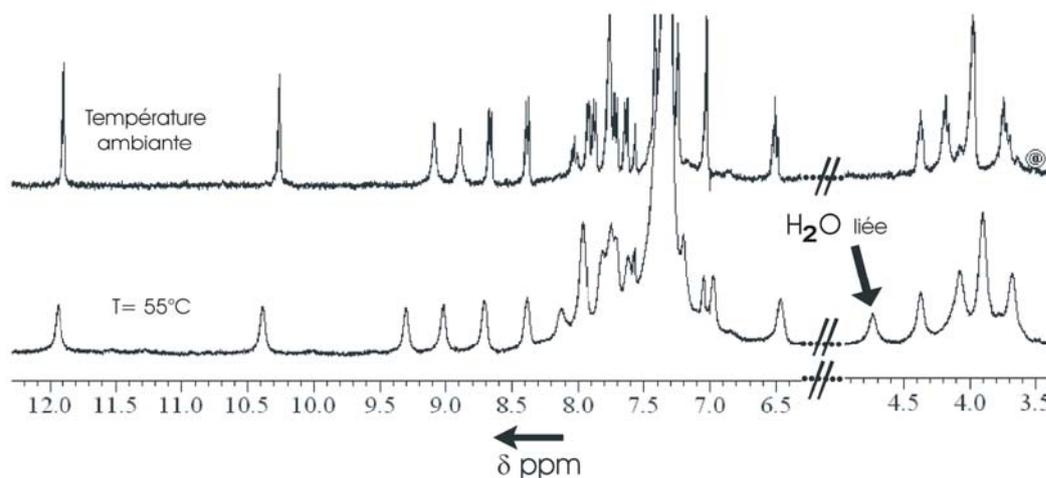
Les spectres RMN de ces deux composés sont comparables, on retrouve ici le déplacement chimique caractéristique des protons amides suivant leur position dans l'oligomère. Plus le signal est déblindé, plus le proton appartient à un amide proche des extrémités (*Figure IV-13*). Comme pour la capsule heptamérique, la structure obtenue par diffraction des rayons X montre la présence d'une molécule d'eau dans la cavité. Le même type d'étude a donc été effectué sur ce composé et les résultats sont relativement similaires.



**Figure IV-13 :** Spectres RMN  $^1\text{H}$  à basse température d'un échantillon de capsule nonamérique QQPdiaPPdiaPPdiaQQ dans du  $\text{CDCl}_3$  sec.

Les déplacements chimiques des protons des amides situés au centre de la capsule sont influencés par le changement de température. A température ambiante, nous nous trouvons proche de la coalescence des signaux de deux espèces en solution : la capsule vide et la capsule pleine. Cela se traduit par des pics pour les hydrogènes des amides centraux larges (*Figure IV-13*). Pour observer des signaux fins correspondant à la capsule vide, il est nécessaire de chauffer l'échantillon à  $35^\circ\text{C}$  ; dans ce cas les signaux des amides sont blindés car non impliqués dans une liaison hydrogène avec l'eau. A  $0^\circ\text{C}$ , les signaux des protons amides situés au centre sont très larges, ce qui traduit cette transition entre capsule pleine et capsule vide. En refroidissant davantage, seuls les signaux de la capsule pleine sont observés car l'équilibre est déplacé vers l'encapsulation à basse température. En dépit des précautions prises pour limiter la quantité d'eau dans l'échantillon, il est resté suffisamment d'eau pour remplir toutes les capsules et les signaux de la capsule vide n'ont pas été observés à froid. Comme pour la capsule heptamérique, le signal de la molécule d'eau encapsulée est

fortement déblindé (4,70 ppm à comparer à 4,41 ppm pour l'eau dans la capsule heptamérique) (*Figure IV-14*).



**Figure IV-14** : Observation de la molécule d'eau encapsulée à basse température dans du  $\text{CHCl}_3$  commercial.

Cette étude par RMN  $^1\text{H}$  confirme les résultats observés pour la capsule heptamérique. L'analyse de la structure cristalline montre quant à elle que les deux sites pouvant accueillir une molécule d'eau ne sont pas tous occupés : une seule molécule d'eau est présente et peut se déplacer dans la capsule d'un site à l'autre en solution.

## B.2. Etude de l'encapsulation de la molécule de $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Nous avons donc essayé d'étudier le comportement de cette capsule en présence d'une molécule invitée capable d'utiliser les deux sites donneurs de liaison hydrogène. La molécule de peroxyde d'hydrogène semble être un invité de choix pour cette cavité.



**Figure IV-15** : Trimère permettant de stabiliser une molécule d'eau par liaisons hydrogène.

Dans la série pyridine, le site formé par l'enchaînement des trois unités 2,6-diaminopyridine, acide 2,6-pyridinedicarboxyle et 2,6-diaminopyridine est parfait pour la stabilisation de la molécule d'eau avec ses sites donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène (*Figure IV-15*). Cet invité

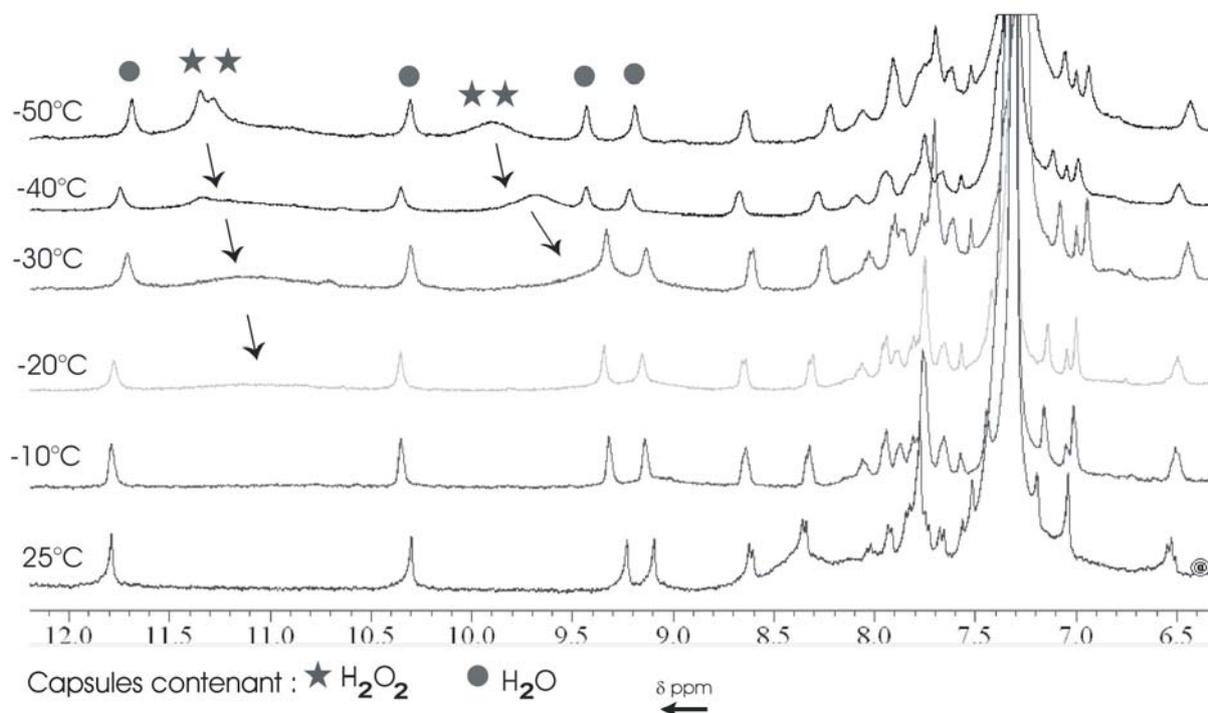
est très bien lié en solution par les capsules, et devient problématique lorsque l'on veut le substituer par un autre. L'eau est en effet toujours présente dans les solutions, qu'elle provienne du solvant, de la capsule elle-même ou bien de la solution d'un autre invité que l'on essaye d'introduire dans la capsule. Il est souhaitable que

l'eau reste en faible proportion lors de l'ajout de l'invité en solution, les capsules devant être vides pour pouvoir observer le phénomène d'encapsulation de plus grosses molécules. Des études avec des capsules non séchées ont pu montrer que malgré l'ajout d'un excès d'une autre molécule invitée seule l'encapsulation de l'eau était observée. Il a donc fallu améliorer les méthodes de séchage de la capsule et du solvant. L'ajout de tamis moléculaire lors de l'étape de séchage permet de piéger les traces d'eau qui peuvent être présentes lors de l'introduction du solvant. En absence de boîte à gant au laboratoire, l'ajout du solvant est effectué directement dans l'étuve pour limiter les passages dans une atmosphère humide. Ces différentes précautions ont permis de considérablement limiter la présence d'eau dans les solutions mères de capsules. Un second problème est la présence de trace d'eau dans les échantillons des molécules invitées ou encore leur unique disponibilité en solution aqueuse. Dans le cas de composés purs comme l'acide formique, le produit est séché sur tamis moléculaire avant l'injection dans le tube RMN. Lorsque le produit est en solution aqueuse, comme l'eau oxygénée, il est mis en présence d'un sel, le chlorure de tétraoctylammonium, qui permet de piéger le large excès d'eau tout en restant insoluble dans la phase aqueuse. Ces méthodes ont été utilisées avec la capsule nonamérique pour étudier l'encapsulation de l'eau oxygénée.

L'étude RMN à basse température permet de visualiser le phénomène d'encapsulation de cette molécule réactive. Il est intéressant de noter que l'eau oxygénée ne réagit pas avec les fonctions oxydables au sein de l'hélice comme cela avait déjà été observé lors de l'ajout de m-CPBA sur certaines hélices.<sup>16</sup>

Le résultat le plus intéressant a été observé à basse température. Comme pour l'encapsulation de l'eau, l'échange est ralenti et favorisé lorsque la température diminue. A température ambiante, le spectre en présence de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est similaire à celui effectué avec du chloroforme saturé en eau. Pour des températures inférieures à -20°C, un autre jeu de signaux larges apparaît sur le spectre dans la zone des protons des amides. Les intégrations de ces signaux montrent que l'on est en présence d'une deuxième capsule dont les déplacements chimiques sont totalement différents de toutes les espèces observées en l'absence de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> avec du chloroforme plus ou moins sec (*Figure IV-16*). Les signaux deviennent plus fins lorsque la température atteint -50°C (température limite -l'échantillon gèle pour des températures inférieures) ce qui confirme que l'échange est lent au temps de la RMN et surtout que l'espèce avec une molécule de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> existe en solution. L'eau oxygénée étant à l'origine en solution aqueuse, le résultat est très intéressant puisque malgré la présence d'un

invité de choix pour cette capsule, les molécules plus grosses semblent s'insérer dans la cavité.



**Figure IV-16** : Etude en basse température de l'encapsulation d'une molécule de  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

A la vue de ces résultats encourageants, nous avons effectué des tests avec l'acide formique mais aucune modification du spectre traduisant le phénomène d'encapsulation n'a été observé.

Ces études nous laissaient donc espérer l'observation de l'encapsulation de plusieurs molécules de volume légèrement supérieur au sein de la capsule undécamérique, dont la cavité est assez grande pour accueillir deux molécules d'eau dans le cristal.

## **C. La capsule undécamérique QQPamPPamPPamPPamQQ (68).**

### **C.1. Etude de l'encapsulation de la molécule de H<sub>2</sub>O.**

Cette étude s'inscrit dans la continuité des études menées sur les capsules heptamérique et nonamérique. La grande différence pour cette capsule plus volumineuse est la présence de deux molécules d'eau invitées dans la cavité dans le solide. Des études préliminaires ont été effectuées pour étudier le phénomène d'encapsulation de deux molécules et pour vérifier s'il était possible de contrôler le nombre d'invités dans la cavité.

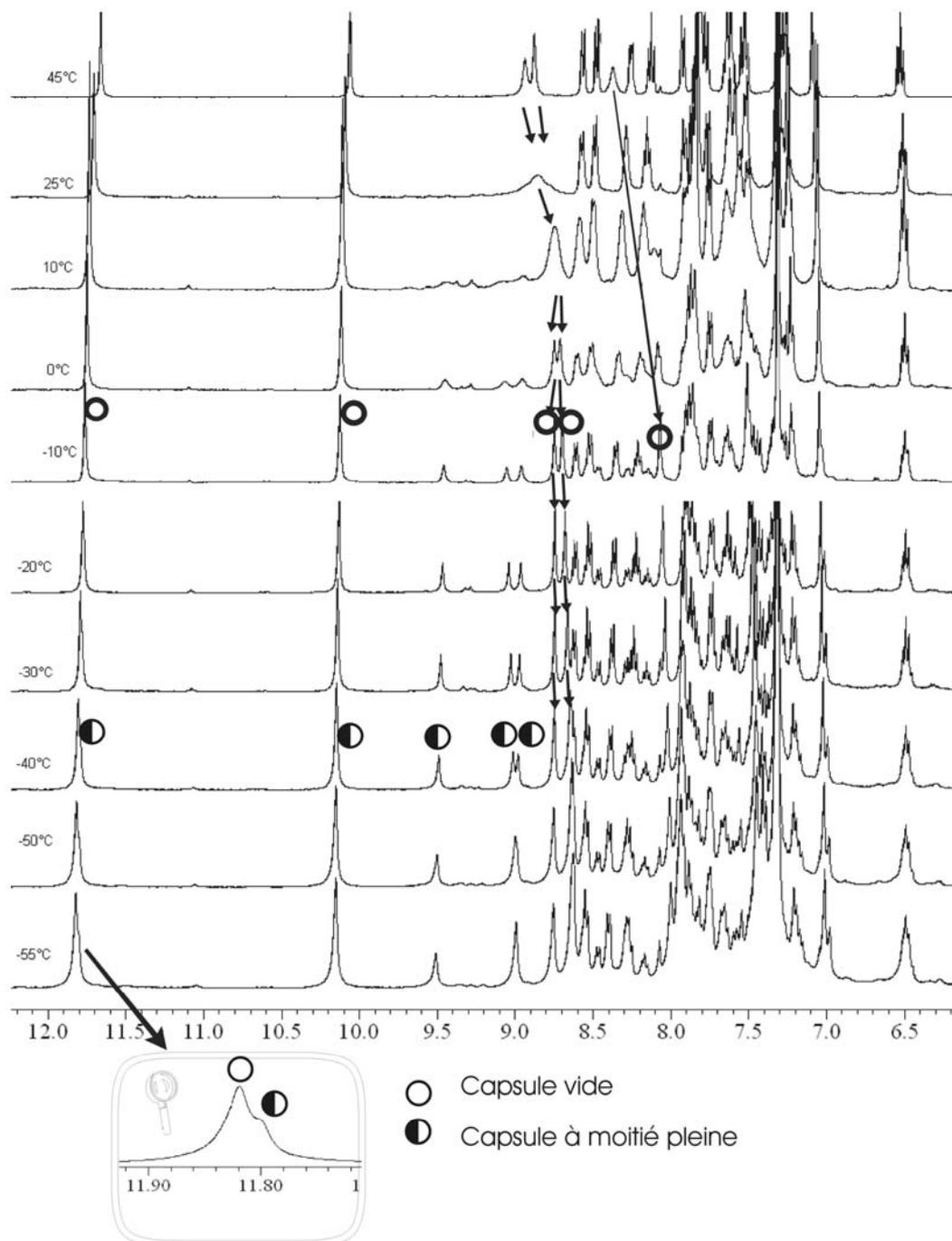
En utilisant les méthodes mises au point pour les capsules précédentes, nous avons pu observer différentes espèces en solution. La quantité d'eau est difficilement contrôlable et les observations varient en fonction de la concentration en eau dans le milieu. Le moyen le plus simple pour observer les capsules vides est de travailler à une concentration importante en molécules hôtes. En effet, de par l'équilibre dynamique de l'encapsulation si la concentration en eau dans l'échantillon reste constante en raison d'une bonne reproductibilité de préparation des échantillons, la proportion de capsules pleines tendra à diminuer.

Nous avons pu observer trois espèces différentes en solution en faisant varier la quantité d'eau dans le solvant. Lorsque l'échantillon est séché soigneusement et que l'introduction du solvant est effectuée dans des conditions optimales, deux espèces sont présentes en solution pour lesquelles apparaissent deux jeux de signaux à froid (*Figure IV-17*). Ces espèces correspondent à la capsule vide et à la capsule à moitié pleine. Il est intéressant de noter que la coalescence des signaux des protons des fonctions amides situées au centre de la capsule, est observée à température ambiante et que les deux jeux de signaux sont observables dès 0°C. L'échange entre les deux espèces est donc plus lent que pour les deux capsules précédentes pour lesquelles les deux espèces étaient observables à des températures inférieures ou égales à -30°C pour la capsule heptamérique et -10°C pour la capsule nonamérique. La vitesse de l'échange diminue et la stabilité de la capsule semble augmenter avec la longueur du brin.

Lorsque les signaux des deux espèces deviennent discernables, on peut noter de nombreuses modifications dans la zone des protons aromatiques, les signaux sont dédoublés ce qui rend l'analyse plus complexe. Comme pour les autres capsules, le déplacement chimique des protons amides situés au centre de la cavité est modifié par la présence d'eau.

Cette fois les signaux des six fonctions amides centrales sont affectés par la présence d'eau (soit trois signaux du fait de la symétrie de l'hélice). A température ambiante (en échange rapide), plus un échantillon est sec (et plus la température est élevée) plus les protons des amides au centre de la séquence sont blindés ( $\delta = 8,00$  ppm pour le plus blindé). La présence d'eau induit un fort blindage de ces protons. A basse température, lorsque l'échange est lent entre capsule vide et capsule à moitié pleine, les signaux des protons amides blindés des capsules vides (11,82 ; 10,15 ; 8,75 ; 8,63 ; 8,00 ppm), et les signaux des protons amides déblindés des capsules à moitié pleines ( $\delta=11,80$  ; 10,15 ; 9,50 ; 8,99 (2H) ppm) sont observés sur le même spectre. Pour les protons amides en bout de séquence placés entre deux quinolines ou entre une quinoline et une pyridine, les différences de déplacement chimique sont très faibles. Pour le signal à 10,15 ppm, il est impossible de différencier les deux capsules, seule l'intégration par rapport à un pic référence permet de conclure quant à la superposition des signaux des deux espèces. Pour le signal à 11,80 ppm, la faible différence de déplacement chimique entre les signaux des deux capsules (à moitié pleine et vide) n'est observable que pour des températures inférieures à  $-30^{\circ}\text{C}$  (*Figure IV-17*).

Le signal de la molécule d'eau encapsulée est toujours observée dans la même région ( $\delta = 4,50$  ppm) que pour les deux autres capsules, et c'est l'intégration de ce signal unique (deux protons par rapport aux signaux amides les plus déblindés) qui permet de penser que les signaux amides déblindés correspondent à une capsule seulement à moitié pleine.



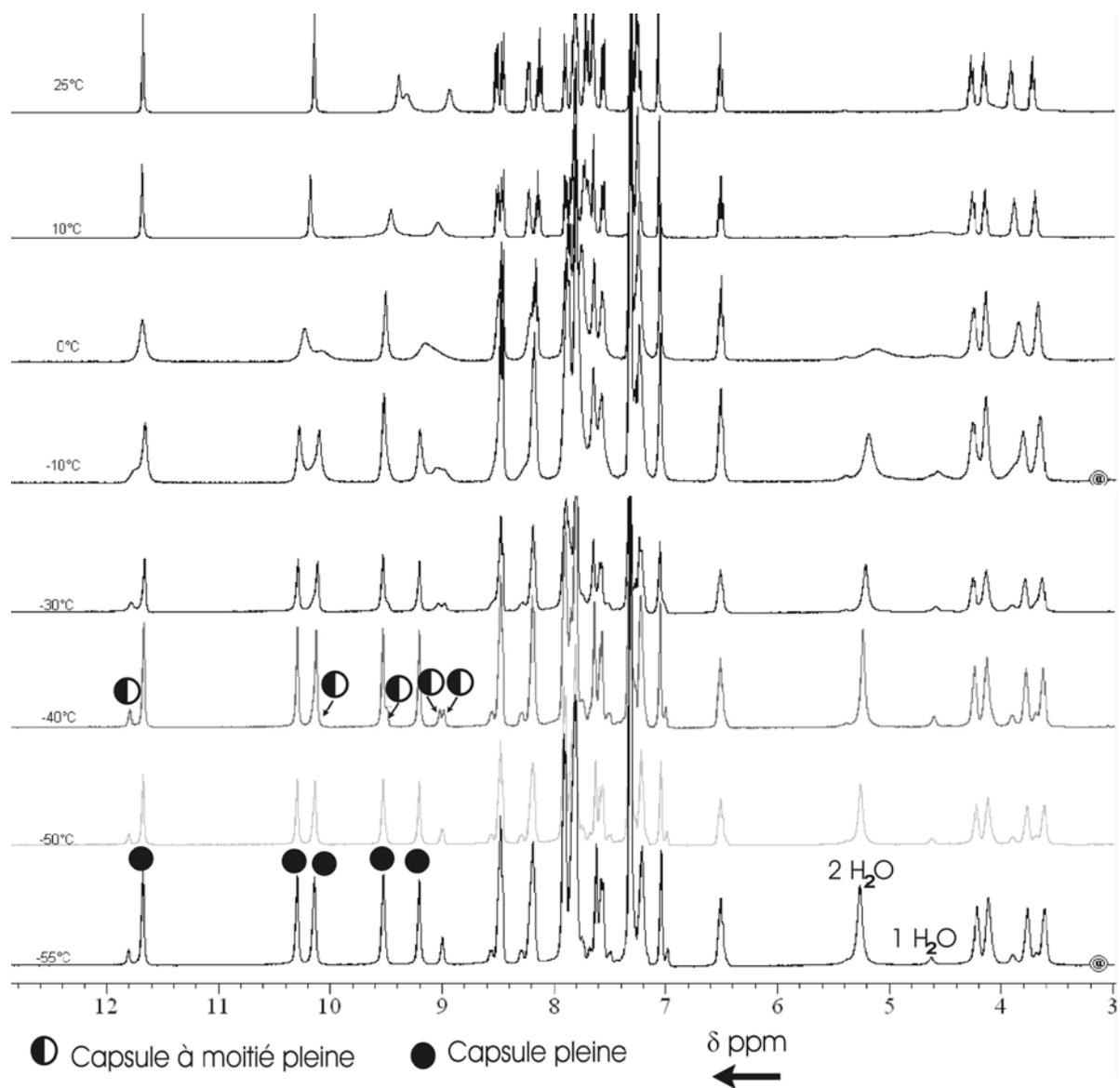
**Figure IV-17** : Observation par RMN $^1\text{H}$  de la capsule undécamérique vide et à moitié pleine, en fonction de la température.

Une deuxième étude à basse température a été effectuée avec un échantillon dont la concentration en eau était légèrement plus importante, bien que toujours inférieure à deux fois la concentration en capsule (*Figure IV-18*). Cette étude complémentaire a permis d'observer l'équilibre entre la capsule pleine et la capsule à moitié vide. La présence de deux molécules d'eau dans la capsule a pour effet de déblinder un peu plus les protons des amides

au centre de la capsule. Comme pour la capsule heptamérique, les déplacements chimiques des protons amides de la capsule pleine observés à basse température correspondent aux signaux moyens observés à température ambiante lorsque l'on utilise du chloroforme mouillé.

La présence de deux signaux correspondant à l'eau liée et l'intégration de ces signaux permet d'affirmer que les deux jeux observés pour les signaux des capsules correspondent à la capsule pleine (deux molécules d'eau) et à la capsule à moitié pleine (une molécule d'eau). Le signal des deux molécules d'eau de la capsule pleine est observé  $\delta = 5,26$  contre 4,50 ppm pour la capsule à moitié pleine. Cette différence peut être expliquée par des liaisons hydrogène entre les deux molécules invitées, ce qui a pour conséquence de déblinder encore plus les protons de l'eau encapsulée.

Plusieurs tests ont été effectués pour essayer d'observer les trois espèces en solution, cet équilibre entre les trois espèces n'a pas pu être observé. Lorsque l'échantillon est séché de sorte que l'eau soit l'espèce minoritaire en solution, seules les espèces vides et à moitié pleines sont observées. Lorsque la quantité d'eau augmente seules les capsules pleines et à moitié pleines sont présentes en solution. Cela signifie que la deuxième molécule d'eau se lie moins facilement dans la cavité et donc que l'encapsulation d'une seconde molécule est effectuée lorsque toutes les capsules sont à moitié remplies (*Figure IV-18*).



**Figure IV-18 :** Observation par RMN <sup>1</sup>H de la capsule undécamérique pleine et à moitié pleine, en fonction de la température.

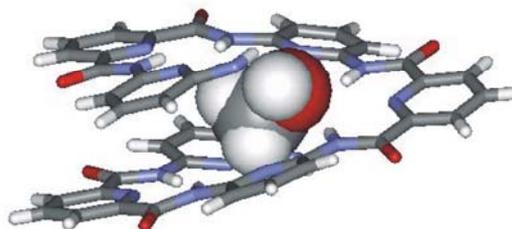
## C.2. Etude de l'encapsulation de la molécule de méthanol.

Les bons résultats obtenus lors du séchage de la capsule nous ont permis d'envisager l'encapsulation d'autres composés que l'eau. Une structure cristalline récemment obtenue au laboratoire pour un oligomère

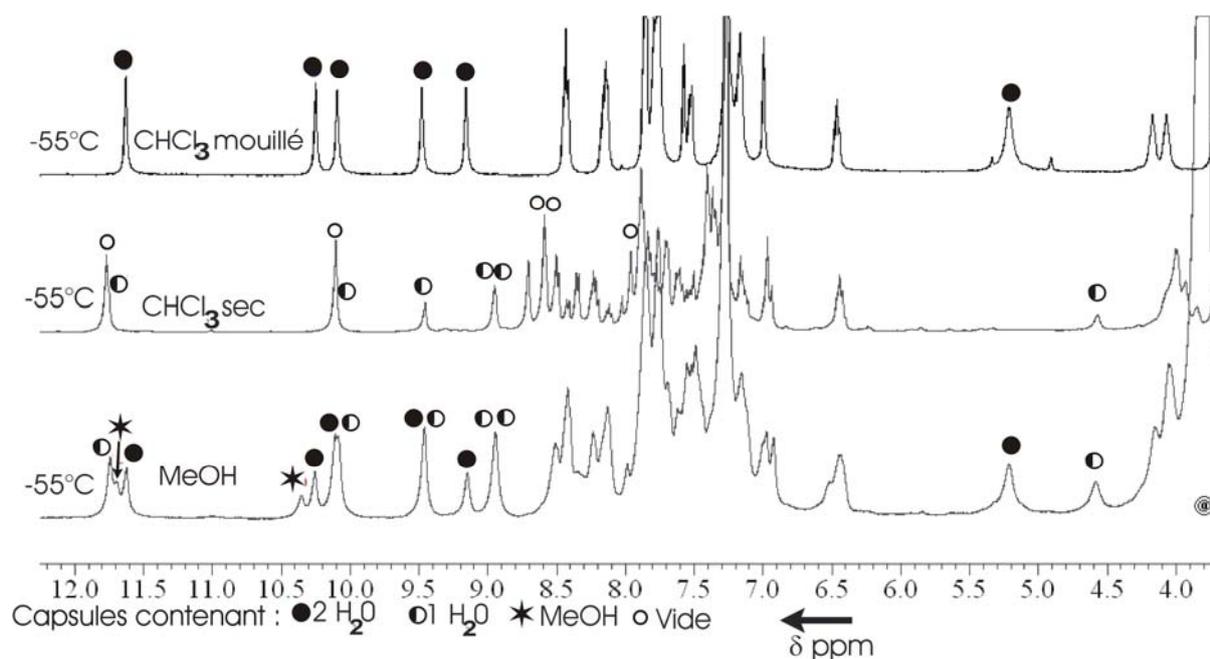
heptamérique de pyridine cristallisé en présence de méthanol montre une molécule de méthanol insérée au sein du canal (*Figure IV-19*). La

position du méthanol dans cette hélice est intéressante car l'ensemble de la molécule est encapsulée. La partie hydrophile constituée par le groupe OH est stabilisée par liaisons hydrogène mais le groupe méthyle est hydrophobe et ne devrait pas être stabilisé dans ce type de cavité, c'est sans doute la polarité de la cavité de l'intérieur de l'hélice qui stabilise cette molécule.

Un heptamère de pyridine correspond exactement à la partie centrale de la capsule undécamérique. Nous avons donc essayé de voir si l'encapsulation de cette molécule de méthanol au sein de la capsule undécamérique était observable en solution. Le méthanol utilisé pour cette étude a été préalablement distillé puis conservé sur tamis moléculaire afin d'éliminer les traces d'eau. Dans un premier temps, la capsule est solubilisée dans du chloroforme séché puis 60 équivalents de méthanol sont additionnés pour étudier le phénomène. L'étude à basse température révèle la présence d'une nouvelle espèce en solution, vraisemblablement une capsule avec une molécule de méthanol présente dans la cavité, comme nous avons pu le voir pour la capsule nonamérique avec H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.



**Figure IV-19** : Molécule de méthanol présente dans le canal d'un heptamère de pyridines.



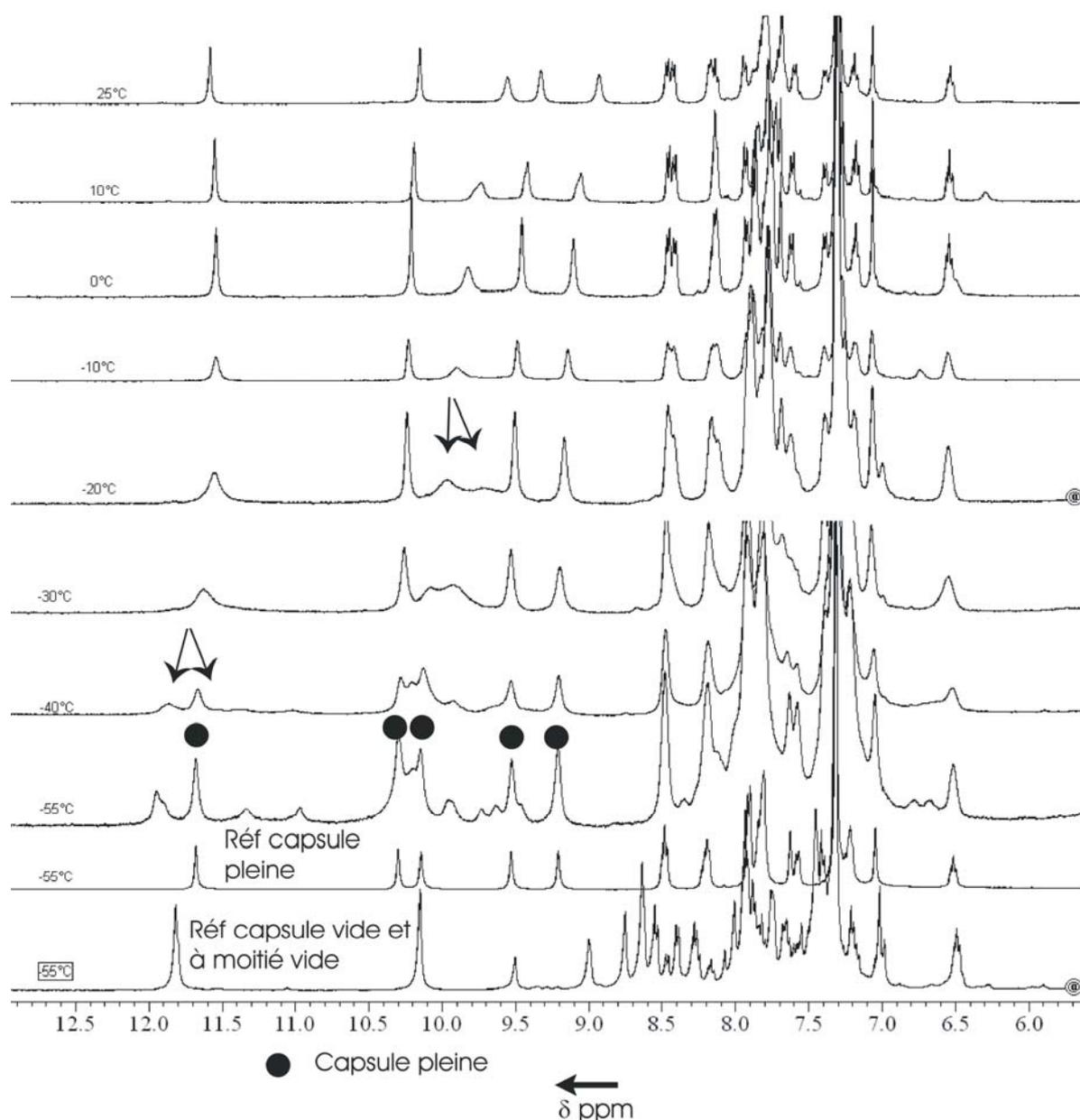
**Figure IV-20 :** Etude à basse température de la capsule en présence de MeOH et comparaison du spectre obtenu avec les différentes espèces connues à cette même température.

Comme nous avons pu le constater avec les autres capsules, c'est le spectre RMN  $^1\text{H}$  à la plus basse température avec le chloroforme sec qui permet de visualiser les différentes espèces en solution. Après ajout de méthanol, trois espèces sont observées en solution. Les deux premières correspondent à des capsules pleines et à moitié pleines d'eau (*Figure IV-20*). Cela signifie que de l'eau est introduite dans l'échantillon lors de l'ajout de méthanol en dépit des précautions prises, mais dans de faibles quantités puisque l'on observe des capsules à moitié pleines. Cela montre aussi la forte affinité de la capsule pour l'eau. Un jeu de deux signaux pour les protons amides les plus déblindés correspondant aux parties latérales quinolines apparaissent à 11,70 ppm et à 10,34 ppm. Ces signaux ne correspondant à aucune des autres espèces observées en solution en l'absence de méthanol, nous en avons déduit qu'ils appartiennent vraisemblablement à une troisième capsule dont la cavité est occupée par une molécule de méthanol. En s'aidant des données obtenues lors de l'étude de l'encapsulation des molécules d'eau et en raisonnant à partir des intégrations, nous en déduisons que les signaux manquant de la capsule avec une molécule de méthanol sont situés sous les signaux plus importants de la capsule avec deux molécules d'eau. Ceci serait en accord avec les caractéristiques des différentes capsules étudiées auparavant. En effet, les protons des fonctions amides situées au centre de la capsule ont tendance à être plus déblindés lorsque la capsule est pleine.

Ce résultat encourageant avec une molécule invitée dont les caractéristiques (groupe méthyle) ne semblent pas particulièrement favorables à une encapsulation, nous a laissé envisager un meilleur comportement avec des molécules invitées plus polaires pouvant lier la cavité par plusieurs liaisons hydrogène. La première molécule à tester est naturellement la molécule de peroxyde d'hydrogène qui avait donné des résultats intéressants avec la capsule nonamérique.

### **C.3. Etude de l'encapsulation de la molécule de peroxyde d'hydrogène.**

Nous nous sommes intéressés au comportement du peroxyde d'hydrogène avec une capsule plus grande. Les résultats de cette étude sont plus complexes qu'auparavant : pour les autres composés nous pouvions facilement identifier une nouvelle espèce en solution si le phénomène d'encapsulation se produisait, en se plaçant à basse température. Dans ce cas particulier, il est difficile de conclure quant au comportement de la capsule en solution. Les spectres se compliquent lorsque la température de  $-40^{\circ}\text{C}$  est atteinte, cependant plusieurs phénomènes nous laissent penser que l'encapsulation de cette molécule a lieu (*Figure IV-21*). Tout d'abord, la présence de trace d'eau dans le peroxyde d'hydrogène entraîne inévitablement la formation de capsules avec deux molécules d'eau dans leur cavité. Cette espèce est présente sur le spectre de l'échantillon à  $-55^{\circ}\text{C}$ . La coalescence à  $-30^{\circ}\text{C}$  du pic de l'amide situé entre deux quinolines avec l'apparition de deux signaux bien séparés est un indice sur la présence d'au moins une autre capsule dans une proportion significative. La complexité de la zone des signaux des amides entre 9,0 et 12,0 ppm n'est pas due à une modification chimique de la capsule (par exemple N-oxydation) puisque le spectre obtenu après cette expérience après évaporation et mise en solution dans du chloroforme commercial est identique au spectre de référence. La présence de nombreux pics pourrait s'expliquer par l'insertion dans la cavité de différents couples d'invité :  $\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2-\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  seul et enfin  $\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ . Nous ne pouvons pas à l'heure actuelle conclure sur l'encapsulation de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Cependant à la vue des résultats obtenus avec la capsule nonamérique, nous pouvons supposer que la molécule invitée est bien présente dans la cavité, seule ou dans certains cas accompagnée d'un second invité. La capsule nonamérique avec des spectres plus simples semble avoir une cavité plus spécifique –de part sa taille- à la liaison d'une seule molécule de peroxyde d'hydrogène.



**Figure IV-21** : Etude à basse température de la capsule undécamérique en présence de  $H_2O_2$  et comparaison du spectre obtenu avec les différentes espèces connues à cette même température.

L'étude d'encapsulation d'autres molécules invitées a été effectuée afin de vérifier si les capsules ont un comportement différent quand leur volume croît ou si comme dans le cas précédent nous pouvons considérer que la cavité n'est pas spécifique à cette molécule invitée et que des mécanismes plus complexes peuvent intervenir.

#### C.4. Etude de l'encapsulation de la molécule d'hydrazine.

Nous nous sommes intéressés à l'étude de la molécule d'hydrazine,  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ . Comme pour le peroxyde d'hydrogène, la molécule d'hydrazine est hydrophile et disponible en solution aqueuse, nous avons donc utilisé les mêmes techniques de séchage que pour  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

L'étude RMN d'une nouvelle molécule invitée à basse température est toujours précédée de la vérification de la pureté et du niveau de séchage du produit. Dans ce cas, cette précaution s'avère très intéressante pour la zone entre 4 et 6 ppm. A basse température lors de l'ajout de l'hydrazine, nous observons, comme pour  $\text{H}_2\text{O}_2$ , la compétition entre les molécules d'eau et d'hydrazine (Figure IV-22). Le produit majoritaire à  $-50^\circ\text{C}$  est la capsule pleine d'eau mais une deuxième espèce minoritaire est présente. Quatre pics peuvent être identifiés comme appartenant à cette nouvelle espèce : les deux premiers dans la zone des protons amides à 10,00 ppm et à 9,82 ppm, le troisième dans la zone des aromatiques à 8,02 ppm, le dernier correspondant au dédoublement du triplet le plus blindé des protons aromatiques de la capsule à 6,55 ppm. Cette nouvelle espèce ne correspond pas aux capsules avec une molécule d'eau comme invité et cette capsule n'est observable que pour des températures inférieures à  $-40^\circ\text{C}$ .

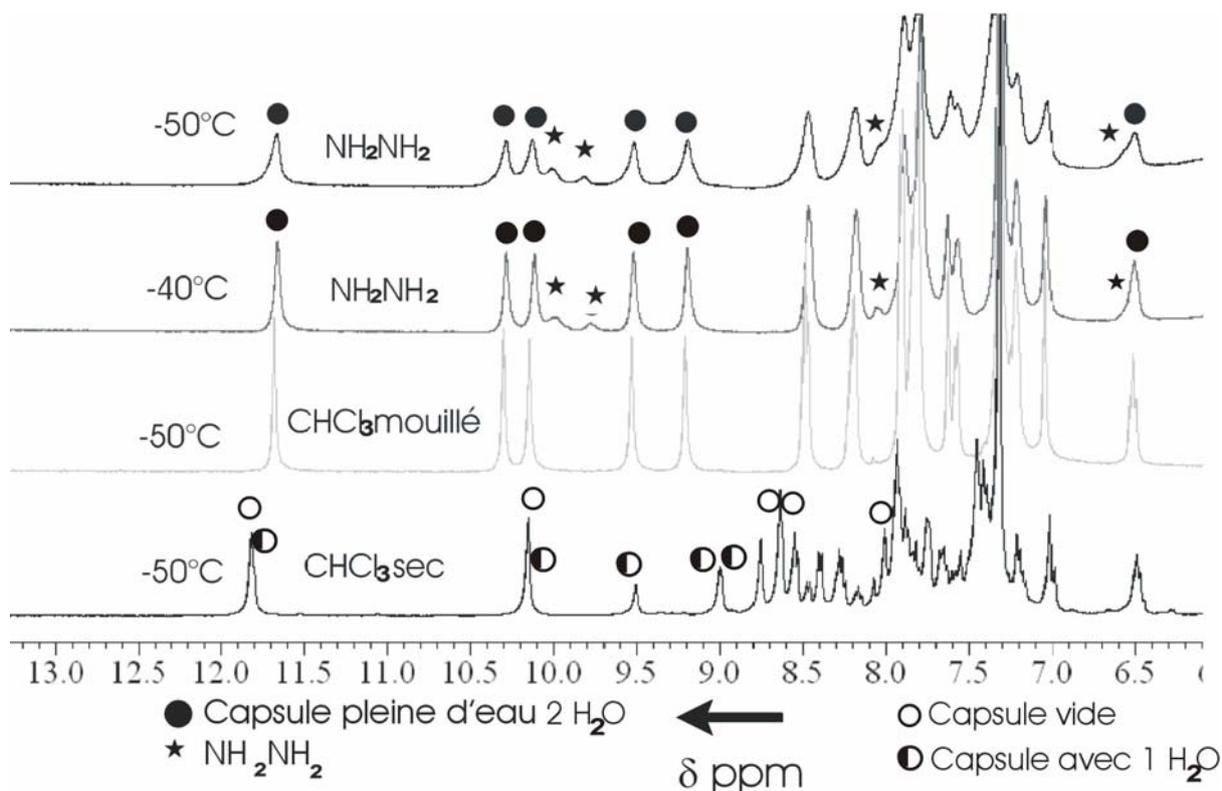
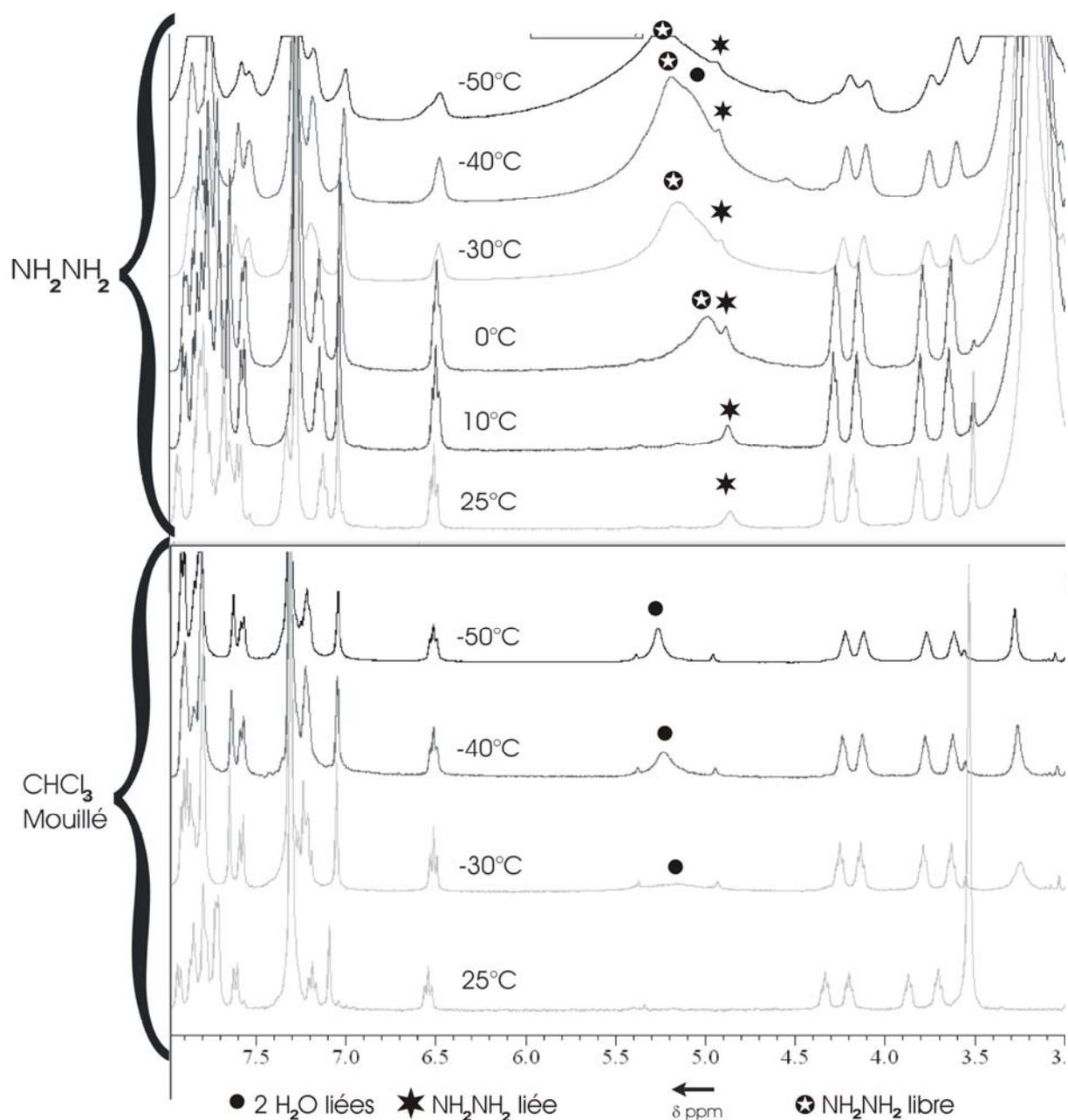


Figure IV-22 : Etude à basse température de la capsule en présence de  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  et comparaison du spectre obtenu avec les différentes espèces connues à cette même température.

L'étude de la zone entre 4 et 6 ppm nous informe également de la présence de plusieurs capsules en solution (*Figure IV-23*). Le signal de la molécule d'eau encapsulée dans l'échantillon préparé avec du chloroforme mouillé est observé pour des températures inférieures à  $-30^{\circ}\text{C}$ . Le pic large observé à 5,30 ppm correspond au signal de l'hydrazine en solution, le signal large s'explique par l'échange avec l'eau en solution. Cet échange est lent aux temps de la RMN au dessous de  $0^{\circ}\text{C}$ . Au dessus de cette température, l'échange devient rapide et l'excès d'eau déplace le pic moyen vers les champs forts. Dans ce pic large entre  $-50^{\circ}\text{C}$  et  $-30^{\circ}\text{C}$  nous identifions trois pics : le premier à 5,30 ppm, le plus important, correspond à l'hydrazine en solution ; le second est situé sous ce pic, à 5,20 ppm, nous pouvons remarquer une excroissance qui rend le spectre dissymétrique ; le troisième apparaît à 4,82 ppm. Le pic à 5,20 ppm peut être attribué à l'eau encapsulée par son déplacement chimique et son comportement en fonction de la température, comparable à l'échantillon dans du chloroforme « mouillé » (*Figure IV-23*). Le troisième pic à 4,82 ppm à  $-50^{\circ}\text{C}$  est présent uniquement après l'ajout de l'hydrazine à cette même température. Lorsque les solvants sont évaporés du tube ce signal disparaît ce qui traduit que nous n'avons pas de modifications chimiques de la capsule que l'on pourrait envisager par le pouvoir réducteur de l'hydrazine qui aurait pu réagir avec les groupes nitro latéraux. Ce signal peut donc être celui de l'hydrazine encapsulée, nous n'avons pas pu pour l'heure confirmer ce résultat par d'autres études.

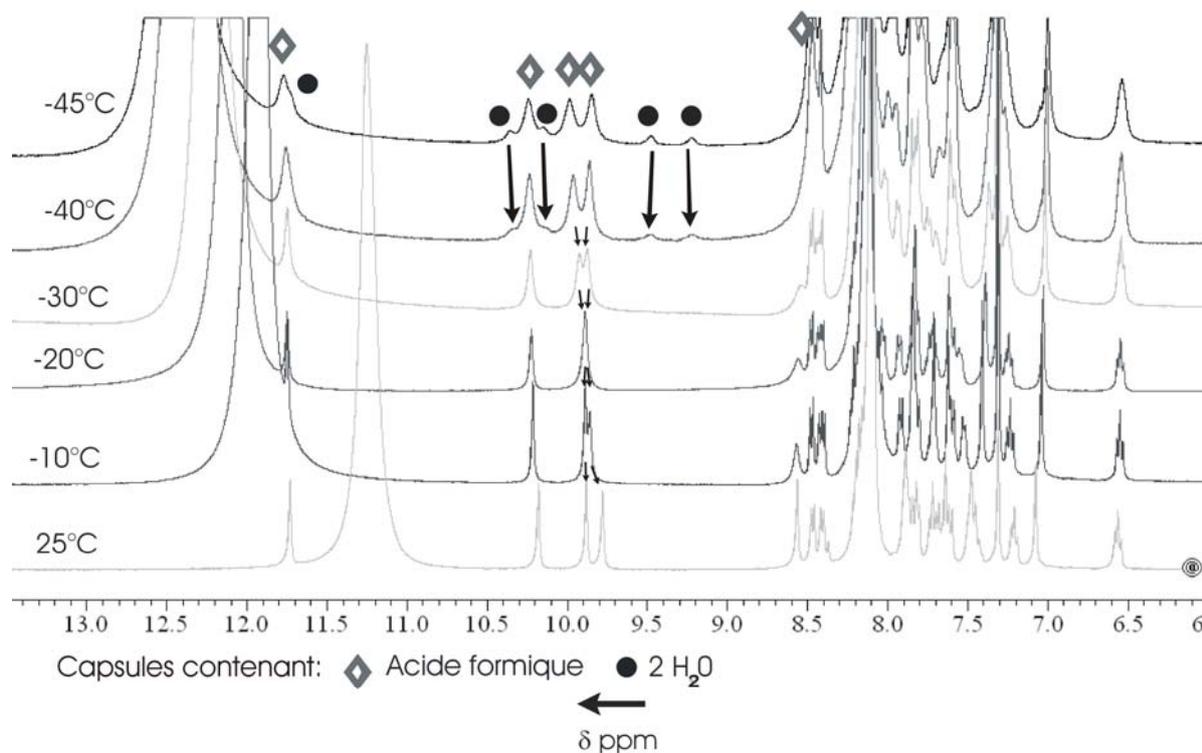


**Figure IV-23 :** Etude comparative à basse température des zones alkyles pour un échantillon mis en présence d'hydrazine et une capsule saturée en eau.

### C.5. Etude de l'encapsulation de la molécule d'acide formique.

A la vue de la complexité de l'étude de ce composé hydrophile, nous avons décidé de tester une molécule commerciale pure et facile à sécher. L'acide formique présente la particularité de posséder des groupements pouvant être stabilisés par liaisons hydrogène, ce produit est pur à 99% et, à la différence de l'hydrazine et de l'eau oxygénée, n'est pas vendu en solution. De plus, il n'est pas suffisamment acide pour provoquer le déroulement de

l'oligomère.<sup>17</sup> Dans les expériences décrites ci-après, l'acide formique est séché sur tamis moléculaire mais n'est pas distillé. Lors de l'ajout à -45°C de 22 équivalents de molécule invitée, une nouvelle espèce largement majoritaire apparaît en solution avec des signaux qui ne sont comparables à aucune des espèces isolées auparavant (*Figure IV-24*). Le large pic du proton de l'acide formique à 12,40 ppm à -45 °C ne gêne pas l'observation des différents signaux même si le proton de l'amide entre les deux quinolines possède un déplacement chimique très proche. Par comparaison avec le spectre des capsules vide, à moitié pleine ou pleine d'eau, deux espèces sont identifiées : la capsule pleine d'eau et la seconde contenant une molécule d'acide formique. Cette espèce étant largement majoritaire, lorsque la température augmente et donc que l'échange entre les deux espèces en solution s'accélère, le spectre obtenu qui correspond à la moyenne des deux jeux de signaux est toujours proche du spectre de l'espèce majoritaire en solution : la capsule avec l'acide formique. Un seul proton amide situé au centre de la capsule à 8,56 ppm à 25°C ne voit pas son déplacement chimique varier. La forme élargie de ce pic et de celui à 9,78 ppm peut sans doute s'expliquer par des échanges avec la molécule invitée, les protons correspondants aux signaux larges sont les premiers échangés en présence de D<sub>2</sub>O.



**Figure IV-24 :** Etude de l'encapsulation de l'acide formique en fonction de la température.

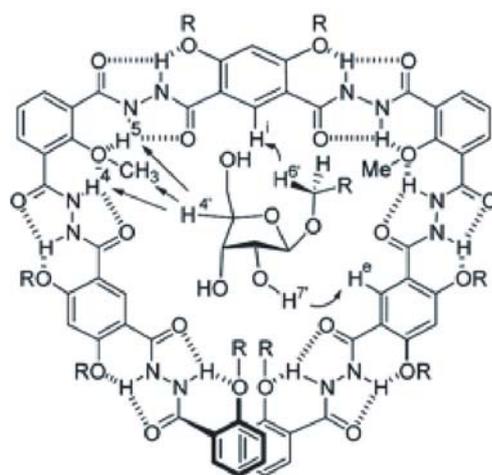
A la vue de ces résultats, il apparaît, comme nous l'avons observé pour les autres capsules, que l'eau est un invité de choix ce qui rend les études difficiles pour les petites

molécules invitées pouvant interagir avec les parois de la cavité puisque la plupart sont en général préparées en solution aqueuse. En revanche, lorsque la molécule invitée se présente sous la forme d'un composé non solubilisé dans l'eau, les résultats obtenus sont très encourageants et l'attribution des jeux de signaux est sans ambiguïté. Les prochaines capsules synthétisées devraient avoir des cavités plus grandes encore. De nombreuses molécules invitées de plus grande taille seront alors disponibles sous forme anhydre, par exemple des saccharides.

#### **IV. Reconnaissance moléculaire d'un sucre par des oligoamides aromatiques.**

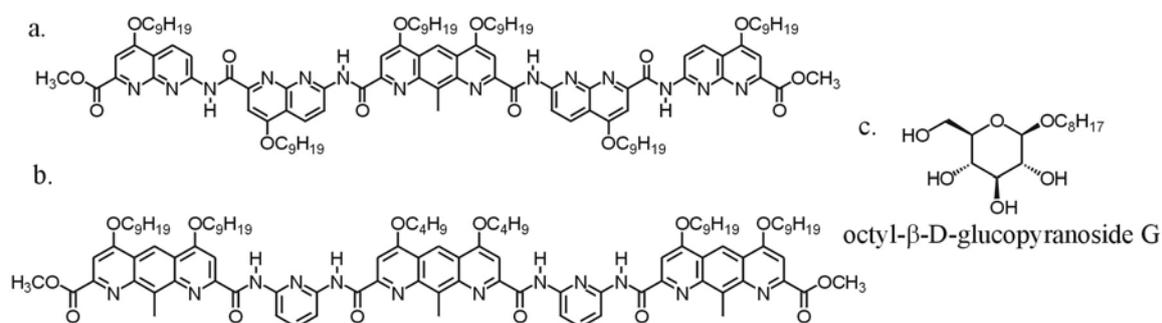
Lors de l'étude des différentes voies de synthèses, nous avons isolé le pentamère **50** qui présente une cavité large et dont le diamètre est proche de la cavité des oligomères décrits par Li, Zhan-Ting et coll.<sup>15</sup> ou par le Pr Inouye<sup>18</sup> pour des macrocycles<sup>19</sup> et des oligomères.

Des oligomères d'hydrazides<sup>15</sup> (*Figure IV-25*) constitués de trois à treize monomères ont été utilisés pour la reconnaissance de sucres comme le ribose. Les sucres utilisés portent une chaîne alkyle permettant leur solubilisation dans le chloroforme. Les interactions entre les deux espèces ont dans un premier temps été observées par dichroïsme circulaire. Les oligomères d'hydrazides seuls n'induisent pas de signal de dichroïsme circulaire car les hélices droites et gauches formées par ces oligomères sont racémiques, la différence d'absorption entre la lumière polarisée circulairement à droite et la lumière polarisée à gauche est nulle. Cependant, les oligomères composés de plus de cinq monomères induisent un signal de dichroïsme circulaire lorsqu'ils sont mis en présence de sucres. L'étude de solutions composées d'oligomères et de sucres par résonance magnétique nucléaire a permis l'observation des modifications des déplacements chimiques des fonctions hydroxydes des sucres.



**Figure IV-25 :** Reconnaissance moléculaire du ribose par un oligomère d'hydrazides comportant sept monomères.

A la vue de ces résultats, nous avons étudié en collaboration avec Corinne Lamit dans le cadre de son stage de DEA le comportement de l'oligomère **44** (Figure IV-26a) et d'un autre oligomère, APamAPamA (Figure IV-26b), de même diamètre mais avec des unités différentes qui encombrant la cavité, synthétisé par le Dr. Christel Dolain, en solution avec un sucre : l'octyl- $\beta$ -D-glucopyranoside G (Figure IV-26c). L'étude par dichroïsme circulaire et par résonance magnétique nucléaire devrait permettre d'observer les interactions susceptibles de se produire entre ces espèces.



**Figure IV-26 :** Structures des deux pentamères : (a) NNANN et (b) APamAPamA utilisés pour la reconnaissance du sucre octyl- $\beta$ -D-glucopyranoside G (c).

### **A. Observation de la reconnaissance moléculaire par dichroïsme circulaire.**

Le dichroïsme circulaire permet de mesurer la différence d'absorption ( $\Delta A$ ) du composé entre la lumière orientée à droite et la lumière orientée à gauche et ceci en fonction

de la concentration molaire  $c$  du composé en solution, de son coefficient d'absorption molaire  $\epsilon_\lambda$  à la longueur d'onde à laquelle la mesure est faite, et de l'épaisseur  $l$  de solution traversée suivant la loi de Beer-Lambert :  $\Delta A = \Delta \epsilon_\lambda c l$ .

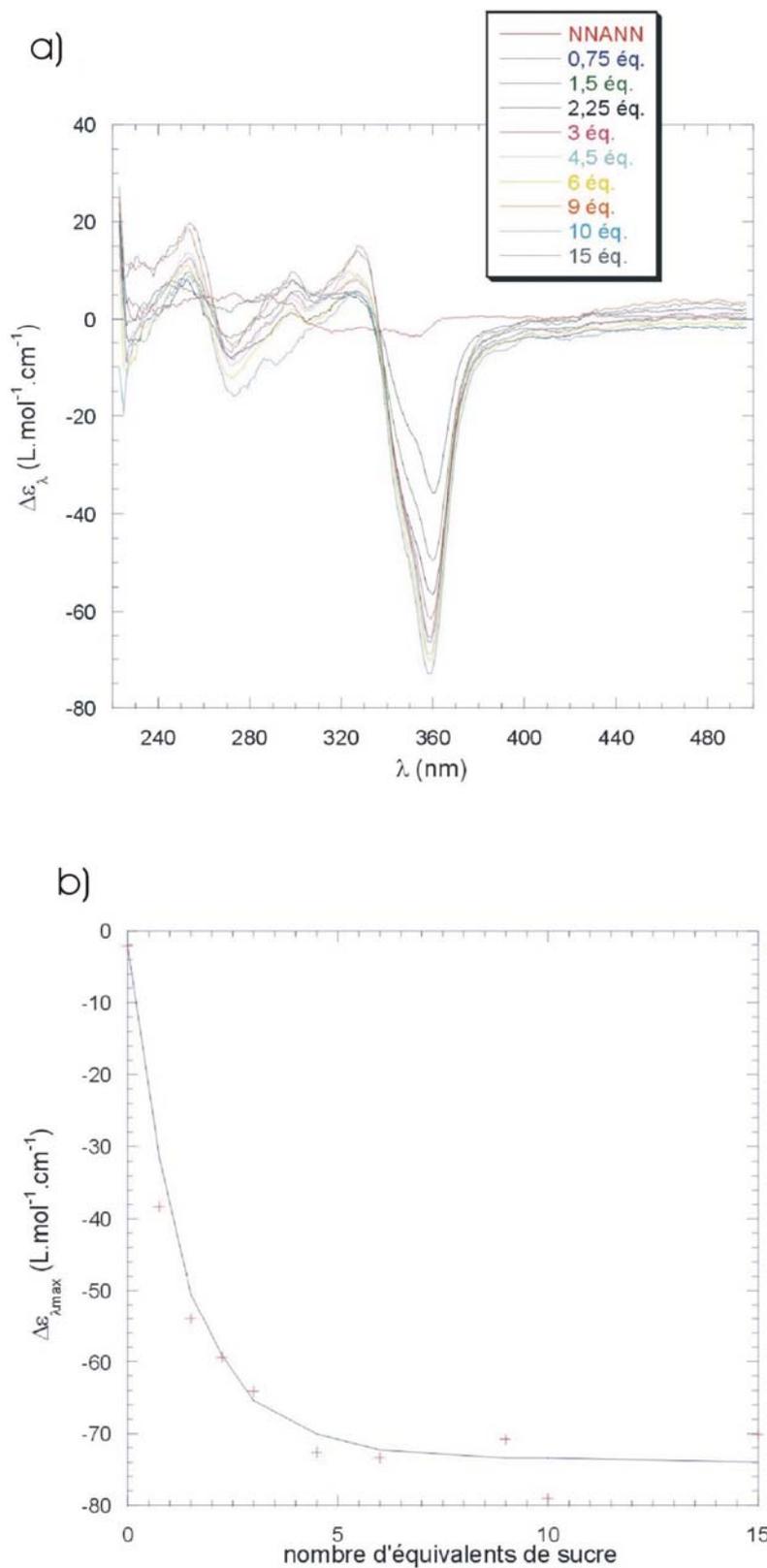
Le principe de ces mesures est d'observer l'effet du sucre sur le pentamère. En effet, il a été vérifié au départ que le pentamère seul ne produit aucun signal de dichroïsme circulaire car les deux hélices droite et gauche formées par le pentamère sont en mélange racémique. L'ajout du sucre, molécule chirale, s'il interagit préférentiellement avec l'une des deux hélices formées par le pentamère, permet de déplacer l'équilibre entre les deux hélices droite et gauche. Le fait d'avoir une des deux hélices majoritaires en solution provoque une différence entre l'absorption de la lumière polarisée circulairement à droite et l'absorption de la lumière polarisée à gauche. Par conséquent, ce phénomène induit un signal de dichroïsme circulaire.

Les mesures sont faites à partir de solutions de concentration de 1 mM pour les deux pentamères NNANN et APamAPamA et de concentration de 30 mM pour le sucre l'octyl- $\beta$ -D-glucopyranoside G. Le but de ces mesures est de connaître le nombre d'équivalents de sucre nécessaires pour induire un signal et pour saturer ce signal. Pour cela, le nombre d'équivalents de sucre en solution a été augmenté au fur et à mesure.

Le premier pentamère NNANN est composé d'un monomère 1,8-diaza-anthracénique central et de deux monomères naphtyridines de part et d'autre du monomère central. Ces unités de taille supérieure aux unités pyridines permettent de former des hélices de cavité de plus grand diamètre et probablement d'interagir avec une molécule de la taille d'un sucre grâce à la présence de nombreux sites donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène. En effet, dès l'ajout de 0,75 équivalent de sucre, un signal de dichroïsme circulaire apparaît à 360 nm. L'intensité de ce signal augmente en présence d'une quantité croissante de sucre et sature à partir de 10 équivalents pour un coefficient d'absorption molaire  $\Delta \epsilon_\lambda$  égal à 75 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup> (*Figure IV-27*). Les spectres de dichroïsme circulaire obtenus nous permettent de dire qu'il existe des interactions entre ce pentamère et le sucre lorsque les deux sont en présence. Mais ces résultats ne nous permettent pas de connaître avec quelle hélice droite ou gauche le sucre interagit préférentiellement et dans quelles proportions, ni quelle est la constante d'association entre les deux espèces.

Le second pentamère APamAPamA (*Figure IV-26b*) est composé d'un monomère anthracénique central et de deux dimères pyridine-anthracène à chaque extrémité du monomère central. Les unités anthracéniques présentes dans le pentamère permettent de

former une hélice avec une cavité ayant la capacité d'interagir avec une molécule de la taille d'un sucre. De la même façon que le pentamère précédent, ce pentamère lorsqu'il est seul en solution, ne produit aucun signal de dichroïsme circulaire. Plusieurs échantillons avec différentes valeurs d'équivalents (de 0,75 à 6 équivalents) de sucre ont été préparés et les spectres de dichroïsme circulaire ont été mesurés. Les spectres obtenus ne montrent aucun changement du signal. Il a donc été déduit que soit le sucre interagit avec les deux hélices droite et gauche sans aucune préférence, soit, plus probablement, le sucre n'interagit avec aucune des deux hélices.



**Figure IV-27 :** (a) Spectres de dichroïsme circulaire du pentamère NNANN en fonction du nombre d'équivalents de sucre présents en solution ; (b) Coefficient d'absorption molaire  $\Delta\epsilon$  mesuré à 360 nm en fonction du nombre d'équivalents de sucre présents en solution avec le pentamère NNANN.

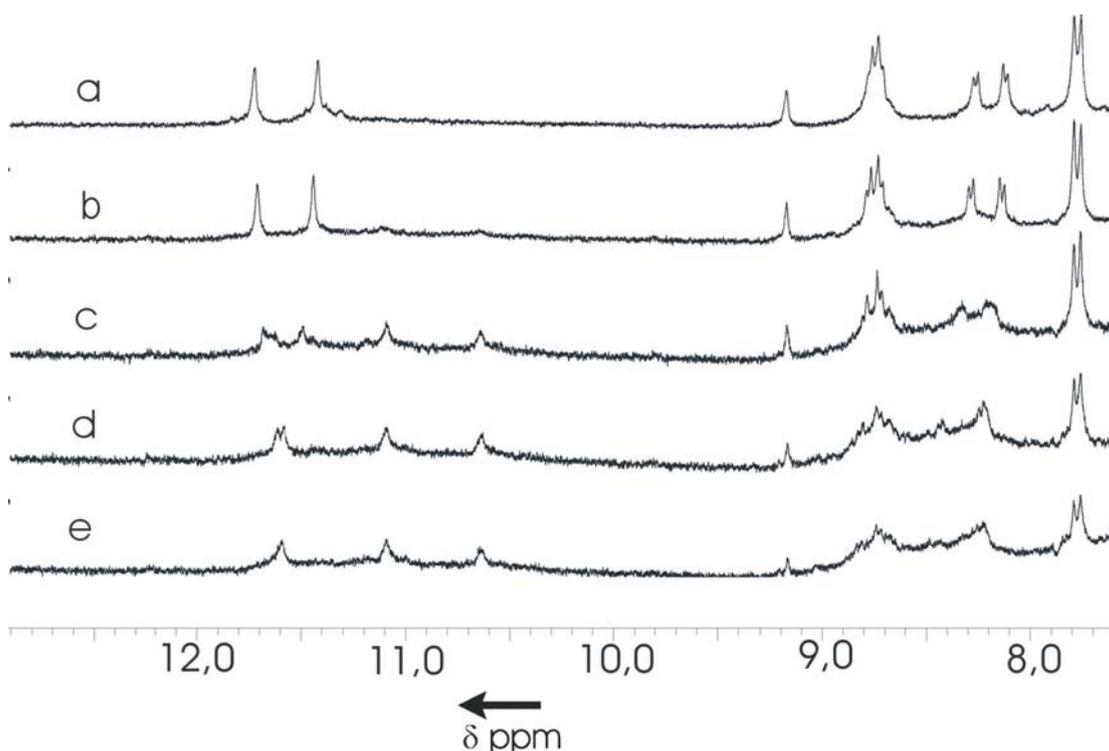
## **B. Observation de la reconnaissance moléculaire par RMN.**

L'observation des interactions entre le sucre et le pentamère NNANN a été effectuée par RMN du proton. La solution de pentamère utilisée a une concentration de 2mM. Le nombre d'équivalents de sucre ajouté à la solution de pentamère varie de 0,5 à 10.

En absence de sucre, seulement deux signaux NH sont observés à 11,4 et 11,7 ppm sur le spectre RMN (*Figure IV-28a*) car le pentamère est symétrique. L'apparition d'une nouvelle espèce est observée dès l'ajout de 0,5 équivalent de sucre avec quatre pics dans le domaine des NH qui correspondent sans doute aux quatre NH d'un pentamère rendu non symétrique par les interactions avec le sucre (*Figure IV-28b*).

En solution avec le sucre, le pentamère peut se trouver sous quatre formes différentes : hélice gauche non complexée M, hélice droite non complexée P, hélice gauche complexée MG et hélice droite complexée PG. Les échanges entre l'hélice complexée et l'hélice non complexée à température ambiante sont a priori rapides à l'échelle des temps de la RMN donc les spectres RMN devraient montrer des déplacements chimiques moyens pour chaque paire d'hélices droites [P+PG] et d'hélices gauches [M+MG]. L'échange entre hélice droite et hélice gauche est a priori lent au temps de la RMN à température ambiante donc les déplacements chimiques des deux paires d'hélices droites et d'hélices gauches devraient être discernables sur le spectre RMN.

Les quatre pics NH correspondent sans doute à la paire d'hélices droites [P+PG] ou gauche [M+MG] majoritaires en solution. La paire d'hélices minoritaire n'est pas clairement visible sur les spectres sans doute du fait de sa plus faible proportion.

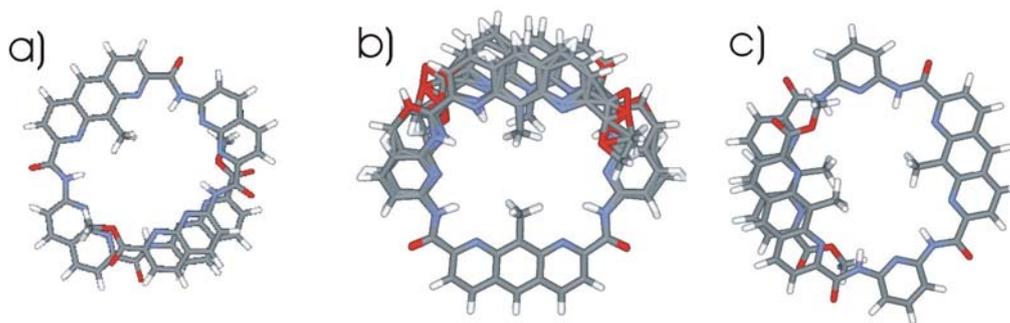


**Figure IV-28 :** Spectres de RMN du pentamère NNANN (a) à une concentration de 2 mM en présence de 0,5 équivalent (b), 1 équivalent (c), 1,5 équivalent (d) et 2 équivalents de sucre (e).

### C. Modélisation moléculaire.

Des études par modélisation moléculaire des deux pentamères ont été effectuées pour essayer de comprendre les comportements différents des deux oligomères NNANN et APamAPamA. La modélisation du pentamère NNANN (*Figure IV-29a*) montre qu'une molécule de la taille d'un sucre peut effectivement être placée à l'intérieur de la cavité formée pour interagir avec celle-ci. Nous raisonnons ici simplement en terme de volume et non en terme de spécificité d'interaction. Il faudrait effectuer des calculs plus élaborés pour déterminer la ou les positions stables du sucre dans l'hélice.

La superposition des deux pentamères (*Figure IV-29b*) montre que leurs canaux ont un diamètre équivalent. Le pentamère APamAPamA (*Figure IV-29c*) porte deux méthyles supplémentaires sur ses anthracènes aux extrémités. Ces deux fonctions méthyles se trouvent à l'intérieur de la cavité lors du repliement du pentamère et occupent une partie de la cavité. Cette observation pourrait expliquer l'absence d'interaction entre le pentamère et le sucre et donc l'absence de changement de signal en dichroïsme circulaire à cause de l'encombrement de la cavité hélicoïdale.



**Figure IV-29 :** Modélisation moléculaire (a) du pentamère NNANN, (c) du pentamère APamAPamA et (b) superposition des deux pentamères modélisés.

En résumé, l'association de l'octyl-glucose au sein de la cavité d'une hélice pentamérique a été mise en évidence par dichroïsme circulaire et RMN. Une analyse plus fine devrait permettre de mieux caractériser cette association et notamment d'en déterminer la constante. Ces résultats sont par ailleurs positifs dans la perspective de préparer des capsules assez grandes pour accueillir un saccharide. Le sucre dans ce cas là ne possèdera pas de chaînes octyles et on peut imaginer travailler directement avec le glucose.

## V. Matériel et méthode.

### A. Dichroïsme circulaire.

Pour effectuer les mesures de dichroïsme circulaire, un spectromètre Jobin-Yvon de type CD6 Dichrograph est utilisé. Il permet d'avoir un champ spectral compris entre 170 et 830 nm et est constitué d'une lampe Xenon de 250 Watts. Les spectres de dichroïsme circulaire ont été mesurés entre 220 et 500 nm, longueurs d'onde auxquelles les cycles aromatiques présents dans les pentamères utilisés absorbent et auxquelles le sucre utilisé n'absorbe pas. Les valeurs d'absorption ont été prises tous les nanomètres avec un temps d'intégration de deux secondes, trois spectres sont enregistrés consécutivement pour chaque échantillon. Les mesures sont faites à partir d'une cuve en quartz de 0,1mm de longueur.

## B. Paramètres cristallographiques des structures des oligomères déterminées par diffraction des rayons X.

Composé	64	66	68
Solvant de cristallisation/ précipitant	Toluène Heptane	Toluène Heptane	DMF Ether
Formule brute	C <sub>80</sub> H <sub>73</sub> N <sub>15</sub> O <sub>15</sub> C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> H <sub>2</sub> O	C <sub>93</sub> H <sub>91</sub> N <sub>19</sub> O <sub>18</sub> 1,57 (C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> ) C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O	C <sub>97</sub> H <sub>83</sub> N <sub>23</sub> O <sub>18</sub> 2 (C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO) 2 (H <sub>2</sub> O)
Dimension du cristal (mm)	0,15 x 0,10 x 0,10	0,20 x 0,08 x 0,04	0,20 x 0,20 x 0,10
Couleur	jaune	jaune	jaune
Maille	triclinique		triclinique
Groupe spatial	P-1		P-1
a (Å)	16.9588(12)	15.4753(5)	13.4000(4)
b (Å)	17.2292(10)	17.2696(2)	18.9513(6)
c (Å)	17.5449(10)	22.8860(4)	19.8827(5)
α (°)	114.1780(10)	66.493(10)	86.711(4)
β (°)	92.7190(10)	71.498(10)	75.133(3)
γ (°)	116.0290(10)	85.494(10)	85.082(4)
Température (K)	93(2)	296(2)	163(2)
Volume de la maille (Å <sup>3</sup> )	4037.7(4)	5310.7(2)	4858.9(2)
Z	2	2	2
FW (g.mol <sup>-1</sup> )	1726	2023.30	2041.09
ρ (g.cm <sup>-3</sup> )	1.350	1.265	1.395
λ (Å)	1.54180	1.54180	1.54178
θ mesurés	2.87 à 68.31	6.40 à 50.43	6.40 à 58.93
Réfl. mesurées	14143	10163	13128
Réfl. uniques	8827	9367	12655
GOF	1.137	1.128	1.165
R <sub>1</sub> (I > 2σ(I))	0.0738	0.1101	0.0690
wR <sub>2</sub>	0.1978	0.3397	0.1819

1. Liam C. Palmer and Julius Rebek, J., The ins and outs of molecular encapsulation. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, (21), 3051-3059.
2. Dwyer, C. L. P. a. T. J., Application of Two-Dimensional NMR to Kinetics of Chemical Exchange. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 935-967.
3. Stephen L. Craig, S. L., Jian Chen, and Julius Rebek, Jr., An NMR Study of the Rates of Single-Molecule Exchange in a Cylindrical Host Capsule. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8780-8781.
4. Oliver Mogck, M. P., Volker Bohmer, and Walter Vogt, NMR Studies of the Reversible Dimerization and Guest Exchange Processes of Tetra Urea Calix[4]arenes Using a Derivative with Lower Symmetry. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5706-5712.

5. Meissner, R.; Garcias, X.; Mecozzi, S.; Rebek, J., Jr., Synthesis and Assembly of New Molecular Hosts: Solvation and the Energetics of Encapsulation. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, (1), 77-85.
6. Young Lag Cho, D. M. R., JuliusRebek Jr., Hydrogen-Bonding Effects in calix[4]arene Capsules. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, (20), 3788-3796.
7. Marcus S. Brody, C. A. S., Dmitry M. Rudkevich, and Julius Rebek, Jr., Synthesis and Characterization of a Unimolecular Capsule. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1640-1644.
8. Christoph A. Schalley, R. K. C., Marcus S. Brody, Dmitry M. Rudkevich, Gary Siuzdak, and Julius Rebek, Jr., Investigating Molecular Recognition by Mass Spectrometry: Characterization of Calixarene-Based Self-Assembling Capsule Hosts with Charged Guests. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4568-4579.
9. Yoshizawa, M.; Nakagawa, J.; Kumazawa, K.; Nagao, M.; Kawano, M.; Ozeki, T.; Fujita, M., Discrete stacking of large aromatic molecules within organic-pillared coordination cages. *Angewandte Chemie, International Edition* **2005**, *44*, (12), 1810-1813.
10. Kumazawa, K.; Yamanoi, Y.; Yoshizawa, M.; Kusukawa, T.; Fujita, M., A palladium(II)-clipped aromatic sandwich. *Angewandte Chemie, International Edition* **2004**, *43*, (44), 5936-5940.
11. Stephen D. Starnes, D. M. R., \* and Julius Rebek, Jr., Cavitand-Porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4659-4669.
12. Ronald K. Castellano, S. L. C., Colin Nuckolls, and Julius Rebek, Jr., Detection and Mechanistic Studies of Multicomponent Assembly by Fluorescence Resonance Energy Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7876-7882.
13. Prince, R. B.; Barnes, S. A.; Moore, J. S., Foldamer-Based Molecular Recognition. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, (12), 2758-2762.
14. Moore, M. T. S. a. J. S., A Water-Soluble m-Phenylene Ethynylene Foldamer. *Org. Lett.* **2004**, *6*, (4), 469-472.
15. Hou, J.-L.; Shao, X.-B.; Chen, G.-J.; Zhou, Y.-X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T., Hydrogen Bonded Oligo-Hydrazide Foldamers and Their Recognition for Saccharides. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, (39), 12386-12394.
16. Dolain, C.; Zhan, C.; Leger, J.-M.; Daniels, L.; Huc, I., Folding Directed N-Oxidation of Oligopyridine-Dicarboxamide Strands and Hybridization of Oxidized Oligomers. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, (8), 2400-2401.
17. Christel Dolain, V. M., and Ivan Huc, Protonation-Induced Transition between Two Distinct Helical Conformations of a Synthetic Oligomer via a Linear Intermediate. *Angewandte Chemie, International Edition* **2003**, *42*, 2738 – 2740.
18. Inouye, M.; Waki, M.; Abe, H., Saccharide-dependent induction of chiral helicity in achiral synthetic hydrogen-bonding oligomers. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, (7), 2022-7.
19. Inouye, M.; Chiba, J.; Nakazumi, H., Glucopyranoside Recognition by Polypyridine-Macrocyclic Receptors Possessing a Wide Cavity with a Flexible Linkage. *Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, (22), 8170-8176.

## Conclusions et perspectives.

Une série de composés oligoamides constitués d'unités pyridine, quinoline, naphtyridine, ou encore diaza-anthracène a été conçue dans le but de former des capsules mono-moléculaires hélicoïdales capables d'accueillir des molécules de petites tailles. Certains de ces oligomères ont permis d'observer le phénomène d'encapsulation à l'état solide en utilisant la diffraction des rayons X et en solution par analyse RMN.

Les études de modélisation, effectuées au début de cette thèse, ont permis de cibler certaines capsules mais aussi d'observer la forme des cavités, leur volume ainsi que de déterminer la position des sites accepteurs et donneurs de liaisons hydrogène. A la vue de ces observations nous avons pu ainsi sélectionner des molécules invitées en fonction des différentes capsules synthétisées.

La progression de ce travail de thèse a été orientée par les difficultés rencontrées lors de la synthèse de ces différents composés. Afin de contourner ces obstacles, différentes voies de synthèse ont été explorées et cela à différents niveaux (monomère, dimère...). Tout d'abord, la synthèse des unités de type naphtyridine a présenté des difficultés à différentes étapes, notamment quant à la stabilité de la liaison amide entre deux unités composant un dimère. Le choix de deux groupes protecteurs différents lors de la synthèse des oligomères de naphtyridine (groupement acétyle et Boc) a permis d'isoler un dimère qu'il sera intéressant d'insérer dans une capsule par la suite.

Le problème de réactivité des unités 2,7-diamino-1,8-naphtyridine n'a pas été résolu et ne permet pas d'effectuer de couplage de part et d'autre de cette unité en travaillant en quantité stoechiométrique. Cependant, une méthode de couplage a été mise au point pour un composé similaire, l'unité 2,6-diaminopyridine, qui permet d'assembler une capsule en deux étapes. Cette technique pourra être utilisée par la suite pour les couplages utilisant des unités diamine.

La nature des chaînes latérales solubilisantes influe beaucoup sur les conditions de synthèse et de purification des différentes unités monomère et dimère. Ce problème s'atténue en fonction de la longueur de l'oligomère. Au-delà de 5 unités monomère, les problèmes d'insolubilité tendent à disparaître. Il est donc préférable d'utiliser des chaînes solubilisantes courtes dans la perspective d'obtenir des structures cristallines des capsules avec ou sans invité dans leur cavité.

La détermination d'une bonne stratégie d'assemblage des oligomères a été une des grandes parties de ce travail de thèse. En effet, les méthodes utilisées auparavant dans le laboratoire pour la synthèse d'hélices composées d'unités identiques ne permettaient pas d'envisager la synthèse de capsules. De nouvelles stratégies de synthèse ont été testées et ont souvent soulevé des problèmes difficiles à résoudre mais qui ont cependant permis d'obtenir des composés intéressants. Par exemple, le pentamère NNANN a validé nos attentes quant à la possibilité de stabiliser un sucre dans la cavité d'une capsule large. La méthode convergente, qui consiste en l'utilisation de fragments qui décrivent moins d'un tour d'hélice pour les couplages de fin de synthèse, semble à la vue des résultats obtenus, être la solution la mieux adaptée. C'est cette méthode qui nous a permis de synthétiser quatre capsules différentes et que nous privilégions actuellement pour la synthèse utilisant plus grandes unités.

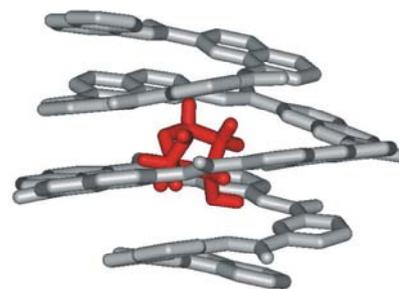
Le groupe protecteur Boc des amines est maintenant utilisé car l'étape de clivage est quantitative, comme nous avons pu le constater avec des oligomères de pyridines ou de naphtyridines.

Les capsules synthétisées ont permis d'observer le phénomène d'encapsulation à l'état solide par diffraction des rayons X et en solution par RMN  $^1\text{H}$ . La présence de molécules d'eau dans la cavité des différents oligomères à l'état solide a orienté l'étude en solution et a conduit à la mise au point de méthodes d'observation par RMN  $^1\text{H}$  du phénomène d'encapsulation de l'eau et de différentes espèces. L'eau semble être un ligand préféré et il s'est avéré nécessaire de sécher au mieux les échantillons pour observer l'encapsulation d'autres espèces. Cependant, ces premières études laissent espérer de meilleurs résultats pour les capsules de plus grande taille à venir. En effet, nous pouvons facilement imaginer que lorsque des unités codant pour des diamètres plus importants vont être introduites dans l'oligomère, telles que les unités naphtyridines ou anthracènes, le remplacement de plusieurs molécules d'eau dans une cavité plus grande par une seule molécule invitée pourrait être favorisé sur le plan entropique.

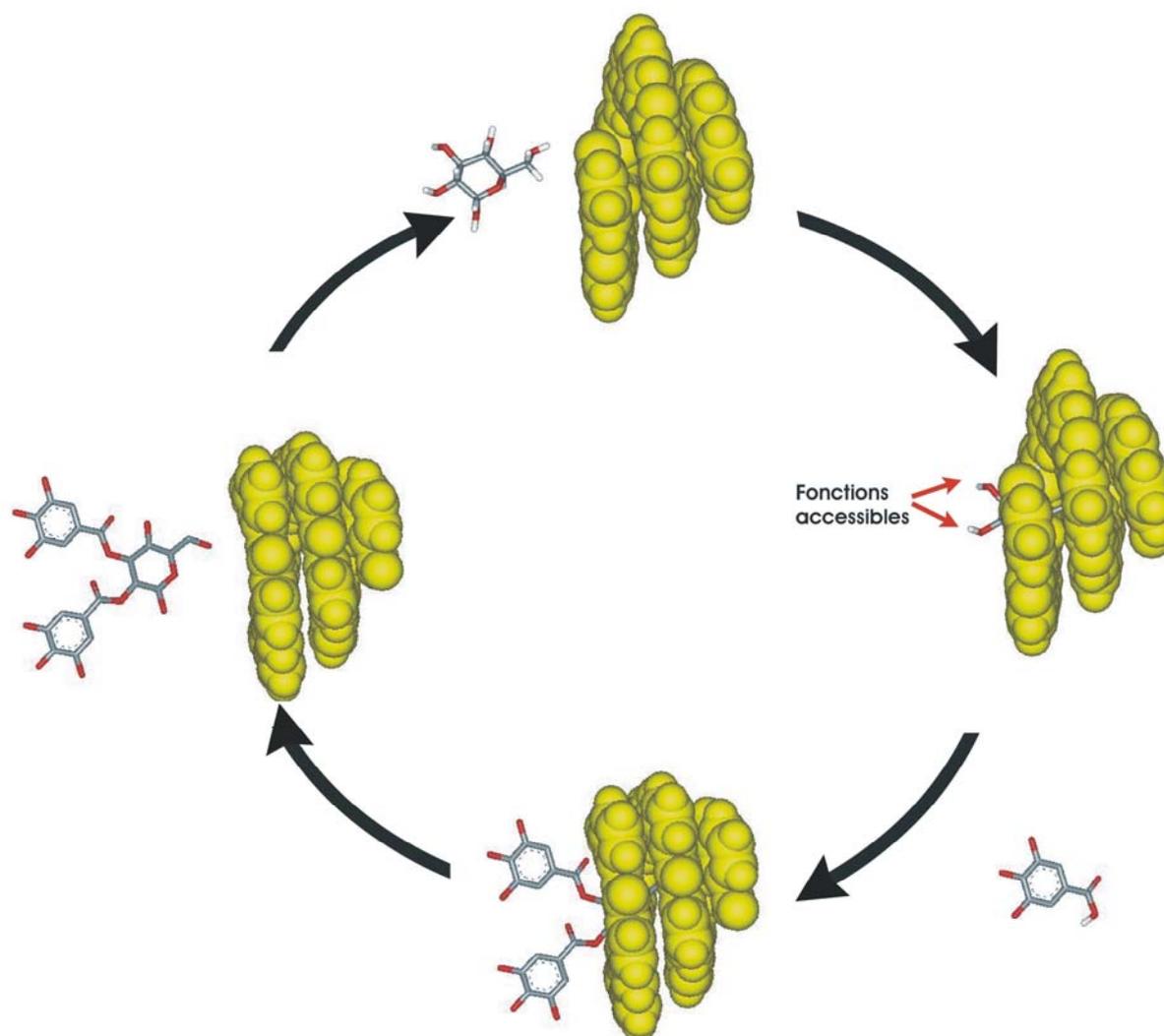
L'étude du phénomène d'encapsulation avec les premières capsules synthétisées au laboratoire pourra être complétée par l'utilisation de gaz comme espèce invitée, comme cela a été fait dans le cas des cryptophanes avec le Xenon.<sup>1</sup>

Les premiers résultats de reconnaissance de sucres obtenus avec le pentamère central NNANN par RMN  $^1\text{H}$  et par dichroïsme circulaire permettent d'envisager l'encapsulation de ces composés, ce qui permettrait de les solubiliser dans des solvants organiques sans

modification préalable de leur structure (*Figure 1*). Cette interaction sucre-pentamère, si elle ne s'effectue pas au sein de la cavité mais sur l'un des coté de l'hélice, peut être utile dans le cas où le sucre interagit avec l'hélice dans une orientation spécifique. Nous pouvons imaginer la synthèse de demi-capsules de forme conique qui peuvent servir de groupes protecteurs des fonctions hydroxy liées par liaisons non covalentes (*Figure 2*).



**Figure 1** : Encapsulation d'un sucre.



**Figure 2** : Utilisation cyclique d'une demi-capsule en tant que groupe protecteur de plusieurs fonctions d'un sucre.

La possibilité d'associations de molécules invitées avec une demi-capsule est déjà suggérée par l'observation de molécules d'eau liées à certains intermédiaires de synthèse, comme dans la structure cristallographique du composé QQPamPN **60a**. Ces demi-capsules

en forme de bol peuvent être comparées à des calixarènes et, comme pour ces derniers,<sup>2</sup> nous pouvons imaginer lier deux bols entre eux par leur sommet et utiliser des composés simples, organique ou métallique, pour observer la dimérisation et former ainsi un polymère dynamique qui s'organise en fonction de la présence ou non d'une molécule invitée et donnent naissance à de nouvelles fibres ou à de nouveaux gels.<sup>3</sup>



**Figure 3 :** (a) Formation d'un polymère par reconnaissance d'une espèce complémentaire aux deux demi-bols ;  
(b) Formation d'un polymère par dimérisation entre des demi-bols et une molécule de type « haltère » dont les extrémités sont spécifiques aux cavités coniques.

Le champ d'application des oligomères hélicoïdaux que nous avons étudiés reste donc grand ouvert et les premiers résultats obtenus avec cette nouvelle famille de capsules nous permettent d'envisager de nombreuses utilisations.

1. Huber, J. G.; Dubois, L.; Desvaux, H.; Dutasta, J.-P.; Brotin, T.; Berthault, P., NMR Study of Optically Active Monosubstituted Cryptophanes and Their Interaction with Xenon. *Journal of Physical Chemistry A* **2004**, *108*, (44), 9608-9615.

2. Ronald K. Castellano, a. J. R., Jr., Formation of Discrete, Functional Assemblies and Informational Polymers through the Hydrogen-Bonding Preferences of Calixarene Aryl and Sulfonyl Tetraureas. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3657-3663.
3. Castellano, R. K.; Clark, R.; Craig, S. L.; Nuckolls, C.; Rebek, J., Jr., Emergent mechanical properties of self-assembled polymeric capsules. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2000**, *97*, (23), 12418-12421.