

N° ORDRE : 2863

THÈSE DE DOCTORAT

présentée à

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX I

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par Christel DOLAIN

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPECIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

STRUCTURES REPLIÉES ET DYNAMIQUE CONFORMATIONNELLE DE PEPTIDOMIMÉTIQUES À BASE D'OLIGOAMIDES D'AZA-AROMATIQUES

Soutenue le 08 Octobre 2004

Après avis de :

M. Jean-Pierre SAUVAGE
M. Javier de MENDOZA

Directeur de recherche CNRS, Université Louis Pasteur, Strasbourg
Professeur, Université Autonome de Madrid

Rapporteur
Rapporteur

Devant la commission d'examen formée de :

M. Léon GHOSEZ
M. Jean-Pierre SAUVAGE
M. Javier de MENDOZA
M. Erick DUFOURC
M. Jean-Michel LEGER
M. Ivan HUC

Professeur, Université de Bordeaux I
Directeur de recherche CNRS, Université Louis Pasteur, Strasbourg
Professeur, Université Autonome de Madrid
Directeur de recherche CNRS, Université de Bordeaux I
Professeur, Université de Bordeaux II
Directeur de recherche CNRS, Université de Bordeaux I

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur

A ma famille,

REMERCIEMENTS

Cette thèse, réalisée au sein de l'Institut Européen de Chimie et de Biologie (IECB), est l'aboutissement de trois années de travail de recherche dans le groupe de chimie supramoléculaire biomimétique et bioorganique. Je tiens à remercier les directeurs de l'institut, le Pr. Léon Ghosez et le Dr. Jean-Jacques Toulmé, pour m'avoir accueilli dans leur laboratoire.

Je remercie M. Léon Ghosez pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury, M. Javier de Mendoza et M. Jean-Pierre Sauvage pour avoir accepté d'évaluer ce travail en tant que rapporteurs et d'honorer de leur présence le jury de ma thèse, ainsi que M. Erick Dufourc et M. Jean-Michel Léger pour avoir accepté de siéger parmi les membres du jury.

Je tiens tout d'abord à remercier les deux responsables, Ivan Huc et Reiko Oda, sans lesquels jamais je ne me serais engagée dans cette aventure qui m'a apporté énormément, tant au niveau professionnel que personnel. Merci de m'avoir fait confiance quatre ans plus tôt, de m'avoir permis de passer quatre années formidables et de m'avoir ouvert la voie.

Je remercie plus particulièrement le Dr. Ivan Huc, pour avoir été un excellent directeur de thèse, pour ses idées intarissables, son aide, ses conseils et sa disponibilité de tous les instants (surtout au début paraît-il, où pas un seul jour ne passait sans que je vienne au moins une fois demander conseil !), mais surtout pour m'avoir laissé une autonomie certaine qui m'a permis de gérer au mieux mon travail et mes discussions en duplex avec Totokyo... indispensables pour garder le moral ! Je vous suis reconnaissante pour ces quatre années très enrichissantes passées à vos côtés qui m'ont permis d'acquérir de nombreuses connaissances dans des domaines variés, et qui ont confirmé mon goût indéniable pour la recherche.

Merci également à toutes les personnes extérieures au groupe de chimie supramoléculaire qui ont participé de près ou de loin à ce travail : nos cristallographes Philippe Guionneau et Jean-Michel Léger pour avoir mesuré et résolu l'ensemble des structures cristallines présentées dans ce manuscrit ; nos RMNistes d'antan Axelle Grélard et Cécile Simon pour m'avoir fait partager leur passion pour la RMN et permis de réaliser dans de bonnes conditions toutes les expériences RMN présentées dans ce manuscrit, même la nuit à -20°C ! ; nos SpectroMassistes Katell Bathani et Stéphane Chaignepain pour avoir accepté

de mesurer mes échantillons en Spectrométrie de Masse, même hors saison ; nos MacroModélisateurs Michel Laguerre et Julien Lefeuvre pour avoir passé du temps à m'expliquer la dynamique moléculaire sous contraintes et les calculs d'énergie, même si je suis incapable de le refaire toute seule ! ; enfin, Dario Bassani pour son aide précieuse en photochimie concernant les composés anthracènes, même si ce travail n'apparaît pas dans le manuscrit.

Je remercie toutes les personnes qui ont travaillé avec moi sur les différents sujets : Jiang Hua notre post-doc Chinois qui a mis au point la synthèse des oligomères dérivés d'unités quinolines ; Victor, mon chouchou, qui est responsable en grande partie de la réussite de ce travail de thèse, encore merci pour avoir relu l'ensemble de mes chapitres en t'attachant au fond plus qu'à la forme ! ; Jo, El Senior à partir de maintenant, qui une fois qu'on le connaît un peu mieux n'est pas du tout bourru, et qui est toujours prêt pour un petit week-end ski « en camion vert avec la table qui se déplie pour pouvoir manger dedans » ou une soirée bien arrosée à San Sébastien entre anciens collègues; Trim Trim mon voisin de paillasse qui à force de le pousser va finir par avancer ! Pauvre petit Michel, je suis « vialine » avec toi, mais tu sais bien que c'est pour ton bien et fais gaffe, je garde un œil sur toi ! Merci pour ta bonne humeur perpétuelle, ne change rien, c'est parfait... ; enfin, les petits derniers, Yoann et Nicolas, il a fallu faire un choix, on a gardé le meilleur ! mais vous êtes tous les deux entre de bonnes mains (Yoann, attention aux tiennes !), bon courage et profitez bien de ces quelques années, ça passe trop vite...

Merci TontonMayo pour ces quelques mois de colocation 32 rue de l'Égalité avec notre chien fou tonton Hristo, pour m'avoir initiée aux joies des sports de mules basques, pour m'avoir entraînée dans les pentes enneigées des Pyrénées et pour m'avoir fait découvrir une spécialité de la vallée d'Ossau, les rillettes de Coudouy ! Merci pour tous ces moments inoubliables...

Merci Stéphane pour m'avoir permis de découvrir les joies d'un voyage en camping-car, le siège arrière qui s'avance pour pouvoir discuter avec le chauffeur (et ce malgré le bruit du moteur), la table qui se déplie et les sièges qui se retournent et qui offrent un confort incomparable pour pique-niquer au milieu de la place du village en pleine nuit, et pour finalement multiplier la durée du trajet par deux ! enfin, les chansons incontournables (« qu'on est bien, dans les bras, d'une personne.... ») et les bonsoir Christel, bonsoir Cécile, bonsoir Carole et bonsoir Jez indispensables pour passer une bonne nuit !

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES FOLDAMERES D'OLIGOAMIDES AROMATIQUES	3
I. INTRODUCTION.....	5
II. RESTRICTIONS CONFORMATIONNELLES AUTOUR DES LIAISONS ARYLE-AMIDE.....	6
1. Restrictions conformationnelles autour de la liaison NHCO-aryle.....	6
2. Restrictions conformationnelles autour de la liaison CONH-aryle.....	8
3. Conclusion.....	9
III. COMBINAISON DES MOTIFS ELEMENTAIRES DANS LES OLIGOMERES : DE LA CONCEPTION AUX STRUCTURES SECONDAIRES	10
1. Principe de l'élaboration de ces oligomères.....	10
2. Introduction d'unités aromatiques dans des séquences aliphatiques.....	12
3. Oligomères ramifiés.....	13
4. Oligomères linéaires.....	14
5. Oligomères courbés et hélicoïdaux.....	16
IV. SYNTHESE ET CARACTERISATION DE CES OLIGOMERES.....	19
V. TRANSITIONS CONFORMATIONNELLES.....	21
1. Dynamique intrinsèque des oligomères.....	22
2. Modifications conformationnelles contrôlées.....	24
VI. ASSEMBLAGES SUPRAMOLECULAIRES DE FOLDAMERES D'OLIGOAMIDES AROMATIQUES	25
VII. CONCLUSION.....	28
CHAPITRE II : ANALYSE CONFORMATIONNELLE PAR RMN.....	33
EN SOLUTION D'OLIGOAMIDES AROMATIQUES	
I. INTRODUCTION.....	35
II. CONCEPTION DES MOLECULES.....	39
III. RESULTATS PRELIMINAIRES.....	40
1. Diffraction des rayons X.....	40
2. RMN ¹ H 1D.....	40
IV. DETERMINATION DE LA STRUCTURE EN SOLUTION	41
1. Choix des oligomères pour les études structurales en solution.....	41
2. Oligomère de la série quinoline.....	43

a. Attribution des systèmes de spin.....	43
b. Détermination de la séquence.....	45
c. Détermination de la conformation.....	47
3. Oligomère de la série pyridine.....	52
a. Attribution des systèmes de spin.....	52
b. Détermination de la séquence.....	54
c. Détermination de la conformation.....	56
V. CONCLUSION	59
VI. PARTIE EXPERIMENTALE.....	60

CHAPITRE III : DEROULEMENT ET ENROULEMENT CONTROLES 67
D'HELICES D'OLIGOAMIDES AROMATIQUES INDUITS PAR
PROTONATIONS SELECTIVES

I. INTRODUCTION.....	71
II. OBJECTIFS.....	76
III. PROTONATION DES MONOMERES MODELES.....	76
1. Protonation de l'unité 2,6-dicarbonylaminopyridine.....	77
2. Protonation de l'unité 2,6-pyridinedicarboxamide.....	79
IV. PROTONATION D'OLIGOMERES.....	81
1. Protonation d'oligomères courts.....	81
a. Protonation sélective des unités 2,6-diaminopyridines.....	81
b. Protonation des unités 2,6-pyridinedicarbonyle.....	82
c. Conclusion.....	85
2. Protonation d'oligomères longs.....	86
a. Protonation par le TFA.....	86
b. Protonation par TfOH.....	89
c. Conclusion.....	91
V. CONCLUSION.....	91

CHAPITRE IV : CONTROLE INTRAMOLECULAIRE DU SENS 95
D'HELICITE D'OLIGOAMIDES AROMATIQUES

I. INTRODUCTION.....	97
II. INDUCTION DE CHIRALITE.....	99
1. Conception du système.....	99
2. Etude par Dichroïsme Circulaire DC-UV.....	100

3. Etude par RMN.....	102
4. Attribution de la chiralité absolue induite.....	104
5. Discussion sur l'induction	106
6. Modulation de l'induction par équilibre entre état solide et état en solution..	110
III. CONCLUSION.....	113
IV. PARTIE EXPERIMENTALE.....	114
1. Paramètres cristallographiques	114
2. Procédure générale de couplage.....	114
3. Synthèse des différents oligomères.....	115
 CHAPITRE V : TRANSMISSION DU SENS D'HELICITE A TRAVERS.....	121
DES UNITES FLEXIBLES ET RIGIDES PLACEES ENTRE DEUX	
SEGMENTS HELICOÏDAUX	
I. INTRODUCTION.....	123
II. INTRODUCTION D'UNITES DESTABILISANTES ENTRE DEUX SEGMENTS	127
HELICOÏDAUX	
1. Principe.....	127
2. Conception du système.....	128
3. Etude en solution.....	129
4. Etude dans le solide.....	130
5. Etude structurale des espèces P-P (ou M-M) et P-M.....	132
6. Conclusion.....	136
III. CONCEPTION D'UN CENTRE INVERSION ENTRE DEUX SEGMENTS	136
HELICOÏDAUX	
1. Principe.....	137
2. Conception du système.....	137
3. Etude structurale dans le solide.....	139
4. Etude en solution.....	140
5. Conclusion.....	142
IV. PARTIE EXPERIMENTALE.....	143
1. Procédures générales de couplage.....	143
2. Synthèse des différents oligomères.....	144
3. Paramètres cristallographiques.....	147
 CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	153

INTRODUCTION

Les protéines sont capables d'effectuer avec efficacité un très grand nombre d'opérations sophistiquées de catalyse, de reconnaissance moléculaire spécifique, de contrôle de flux d'électrons ou de protons. Cet énorme potentiel repose sur la propriété singulière des protéines d'adopter des conformations spécifiques, compactes, stables thermodynamiquement et cinétiquement, dans lesquelles des groupes fonctionnels sont précisément positionnés pour effectuer ces opérations.

Le fait que des fonctions si diverses puissent être accomplies à partir d'une composition chimique relativement restreinte de 20 acides α -aminés, permet d'envisager une multitude de propriétés analogues dans des polymères non-naturels capables de se replier en conformations stables et bien définies.

Le projet de recherche développé dans cette thèse a pour objet la conception, la synthèse et l'étude de brins moléculaires non-naturels adoptant des structures définies sous l'effet *d'interactions intramoléculaires* (auto-organisation) et *intermoléculaires* (auto-assemblage). Les oligomères étudiés sont des foldamères d'oligoamides d'aza-aromatiques, dérivés d'unités pyridines et quinolines, et ont été préparés et caractérisés au laboratoire. Ces composés se replient notamment du fait de liaisons hydrogène entre les protons des fonctions amides et les azotes endocycliques des noyaux aromatiques adjacents, et sont de plus stabilisées par des interactions aromatiques au sein de l'hélice.

Ces oligomères présentent des propriétés particulièrement intéressantes :

- leurs conformations sont très *bien caractérisées* et sont surtout *prévisibles*.
- ces conformations sont *exceptionnellement stables* : un heptamère de la série pyridine est toujours replié à 60°C dans l'eau, et un octamère de la série quinoline est toujours replié à 120°C dans le DMSO.
- la synthèse de ces oligomères peut être effectuée de façon *convergente*, ce qui permet d'envisager une préparation à grande échelle : deux monomères conduisent à un dimère, deux dimères à un tétramère, deux tétramères à un octamère, ...

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes attachés à l'étude des *structures repliées* et à la *dynamique conformationnelle* de ces *peptidomimétiques à base d'oligoamides d'aza-aromatiques*.

Le chapitre **I** est une étude bibliographique des foldamères d'oligoamides aromatiques, qui comme nous allons le montrer, présentent des structures remarquablement prévisibles, stables et modulables.

Les chapitres **II** à **V** décrivent nos efforts pour atteindre les objectifs suivants :

- Caractériser sans ambiguïté les conformations hélicoïdales adoptées en solution par des techniques RMN 2D, ce qui implique entre autres d'attribuer intégralement les spectres RMN des structures repliées,
- Induire des mouvements moléculaires réversibles contrôlés sous l'action d'un stimulus extérieur, comme par exemple la transition entre une hélice et un brin linéaire,
- Induire un sens d'hélicité privilégié droit ou gauche dans la conformation hélicoïdale de ces brins moléculaires par des interactions intramoléculaires avec des groupes chiraux,
- Etudier la transmission du sens d'hélicité à travers des unités flexibles et rigides placées entre deux segments hélicoïdaux.

Cette étude nous a permis d'aborder différents aspects de la chimie organique supramoléculaire, tout d'abord, mais dans une faible mesure, la modélisation moléculaire pour la conception de systèmes originaux, ensuite la synthèse organique pour la construction de ces systèmes, et enfin les différentes techniques physico-chimiques indispensables pour la caractérisation de ces systèmes (Diffraction des Rayons X, Résonance Magnétique Nucléaire, Dichroïsme Circulaire-UV, ...).

CHAPITRE I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES FOLDAMÈRES D'OLIGOAMIDES AROMATIQUES

I. INTRODUCTION

La grande variété de structures adoptées par les protéines et de fonctions assurées par celles-ci dans les processus biologiques sont accessibles à partir de l'assemblage linéaire d'uniquement une vingtaine d'acides aminés.^[1] Le mécanisme de repliement d'une protéine, à partir de son état initial en chaîne, vers son état globulaire natif, est un processus extrêmement complexe. On connaît aujourd'hui la structure tridimensionnelle d'une multitude de protéines différentes, ce qui a permis de mettre en évidence certains principes gouvernant le repliement des chaînes polypeptidiques. Cependant, il n'est toujours pas possible de formuler quelques règles générales qui permettraient de prévoir la structure d'une protéine à partir de la séquence des acides aminés qui la compose.

La conception de systèmes modèles capables de mimer les structures et les fonctions des biomolécules permet de mieux comprendre les mécanismes qui les régissent et ouvre la voie à la préparation de systèmes synthétiques équivalents. L'enchaînement approprié de briques non-naturelles, conçues par les chimistes, ouvre la voie à une source innombrable de structures et de fonctions potentielles.

Les foldamères synthétiques, des oligomères se repliant en solution dans des conformations bien définies, sont ainsi devenus des systèmes très attractifs et ont fait l'objet d'actives recherches lors des dix dernières années.^[2] Il a été mis en évidence que les motifs de structures secondaires des protéines ne sont pas exclusivement rencontrés dans les peptides α mais sont présents dans de nombreuses familles d'oligomères.^[2, 3, 4] Parmi les familles d'oligomères non-naturels, les plus étudiées sont les β -, γ - et δ -peptides aliphatiques, qui présentent un grand intérêt par leur similarité vis à vis des α -peptides.^[2, 5]

L'intérêt potentiel des foldamères, pour la conception de motifs de structures secondaires et tertiaires, et dans le but ultime de rendre ces structures fonctionnelles, dépend largement de la prévisibilité de leur structure. Cette prévisibilité est pour une grande part empirique et augmente avec le temps passé à étudier de telles structures. Par exemple, prévoir le repliement d'un α -peptide à partir de sa séquence est encore très difficile, et pourtant la connaissance du repliement des protéines est maintenant suffisante pour concevoir des séquences peptidiques adoptant des conformations bien définies.^[6] La prévisibilité peut également être associée à la structure elle-même, qui peut être conçue de façon à se replier dans une conformation imposée. Un autre point essentiel est la relative facilité de synthèse des

foldamères. Plusieurs stratégies de synthèse peuvent être mises en oeuvre pour préparer des petites molécules, mais seules quelques réactions efficaces sont envisageables pour la préparation de composés de hauts poids moléculaires. Dans ce cadre, les fonctions amides sont de bons candidats et ont été choisies par un grand nombre de groupes de recherche.^[2, 5] Un troisième aspect important des foldamères est la stabilité de leur structure secondaire. Des structures tertiaires sont difficiles à construire en utilisant des éléments de structures secondaires instables. Enfin, la possibilité de modulation de ces foldamères permet d'accéder à une grande variété de structures en utilisant les mêmes principes.

Dans ce chapitre, nous présentons une étude bibliographique des **foldamères d'oligoamides aromatiques**,^[7] qui, comme nous allons le montrer, présentent une remarquable combinaison de prévisibilité, de stabilité et de modulation de leurs structures, ainsi qu'une certaine facilité de synthèse. La recherche dans ce domaine est encore largement dédiée à la conception et à l'étude des structures, sujet sur lequel nous nous sommes concentrés dans la suite. Nous ne nous attacherons pas aux fonctions.

II. RESTRICTIONS CONFORMATIONNELLES AUTOUR DES LIAISONS ARYLE-AMIDE

Les degrés de liberté de rotation autour des liaisons NHCO-aryle et CONH-aryle, contrairement aux liaisons NHCO-alkyle et CONH-alkyle, sont réduits par des conformations préférentielles dues à la conjugaison entre les groupes amide et aryle. Les minima d'énergie correspondent aux conformations *syn* et *anti* pour lesquelles les groupes aryle et amide sont coplanaires ou proches de la coplanarité^[8]. Ces conformations peuvent être stabilisées ou déstabilisées, et plus particulièrement, les conformations *syn* et *anti* peuvent être discriminées en utilisant des interactions spécifiques attractives ou répulsives entre les groupes amides et des fonctions portées par les groupes aryles.

1. Restrictions conformationnelles autour de la liaison NHCO-aryle.

La rotation autour de la liaison NHCO-aryle peut être restreinte par la formation de liaisons hydrogène entre le proton amide et des groupes accepteurs de liaisons hydrogène situés sur le groupe aryle, et/ou par des interactions répulsives entre l'oxygène du carbonyle

de l'amide et les groupes accepteurs de liaisons hydrogène (*Figure 1*). Ceci permet de stabiliser la conformation *syn* ou *anti*.

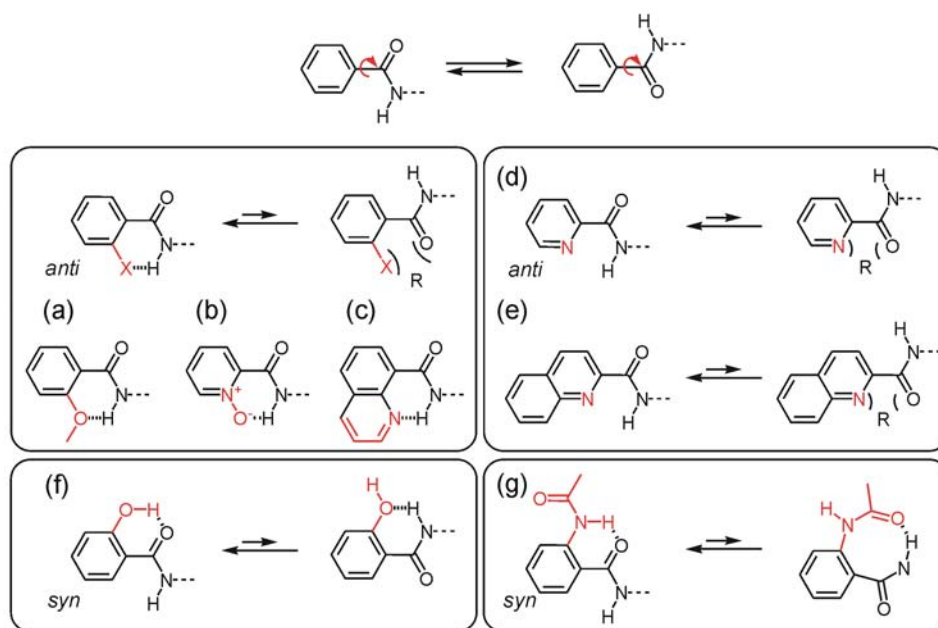


Figure 1 : Conformations *anti* et *syn* adoptées par différentes liaisons NHCO–aryle en présence de groupes accepteurs et donneurs de liaisons hydrogène. Le « R » indique les répulsions électrostatiques.

La formation d'une liaison hydrogène entre le proton amide et un accepteur de liaisons hydrogène situé en position ortho du groupe aryle (*Figure 1*, a–e) permet de discriminer efficacement les conformations *syn* et *anti* et de stabiliser la conformation *anti*.

Lorsque cet accepteur de liaisons hydrogène est exocyclique, une conformation *anti* est stabilisée à travers la formation favorable d'un cycle à six chaînons (*Figure 1*, a–c). L'accepteur de liaison hydrogène peut être une fonction éther,^[9, 10, 11, 12, 13] un groupe N-oxyde,^[14] ou encore un atome d'azote endocyclique^[15]. L'importance de la stabilisation dépend de la capacité de l'accepteur à faire des liaisons hydrogène : un groupe N-oxyde est un meilleur accepteur qu'un éther.^[16] Elle dépend également des interactions répulsives entre l'accepteur et l'oxygène du carbonyle dans la conformation *syn*.

Lorsque cet accepteur de liaisons hydrogène est endocyclique (*Figure 1*, d–e), comme par exemple l'atome d'azote d'une pyridine (*Figure 1*, d), il y a création d'une liaison hydrogène entre l'azote de la pyridine et le proton NH qui stabilise la conformation *anti* par formation d'un cycle à cinq chaînons. La liaison hydrogène est plus longue et possède une orientation moins favorable que dans le cas d'un accepteur exocyclique. Toutefois, la conformation *anti* est encore largement favorisée, sûrement à cause de la forte répulsion entre le doublet de l'azote endocyclique et celui de l'oxygène du carbonyle. Ce motif pyridine est

d'ailleurs l'un des plus largement employé dans les foldamères d'oligoamides aromatiques.^[17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29]

La restriction conformationnelle autour de la liaison NHCO–aryle peut également résulter de groupements donneurs de liaisons hydrogène sur les groupes aryles, comme par exemple les groupes OH,^[30] ou encore NH,^[14, 25, 26, 31] (Figure 1, f–g). Ces groupements forment des liaisons hydrogène avec l'oxygène du carbonyle, ce qui permet de stabiliser la conformation *syn*. Dans le cas de groupements donneurs exocycliques tels que NH ou OH, la conformation *anti* est également stabilisée par une liaison hydrogène, mais celle-ci est plus faible que dans la conformation *syn* à cause des mauvais groupements donneurs et accepteurs impliqués^[30, 32] (Figure 1, f), ou à cause d'une orientation moins favorable des groupements engagés dans la liaison hydrogène (Figure 1, g).

2. Restrictions conformationnelles autour de la liaison CONH–aryle.

De la même manière que pour la liaison NHCO–aryle, les conformations *anti* ou *syn* de la liaison CONH–aryle peuvent être stabilisées par la formation de liaisons hydrogène entre le proton amide et des groupes accepteur ou donneur de liaisons hydrogène situés sur le groupe aryle (Figure 2).

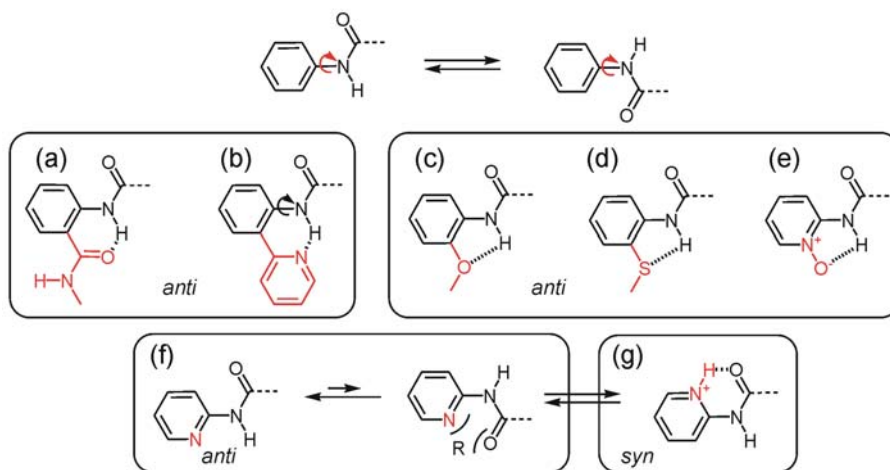


Figure 2 : Conformations *anti* et *syn* adoptées par différentes liaisons CONH–aryle en présence de groupes accepteurs et donneurs de liaisons hydrogène. Le « R » indique les répulsions électrostatiques.

La conformation *anti* de la liaison NHCO–aryle peut être stabilisée par la formation d'une liaison hydrogène entre le proton amide et un accepteur de liaisons hydrogène situé en position ortho du groupe aryle. Le cycle en résultant peut être à six chaînons avec des

accepteurs tels qu'un carbonyle^[14, 31] ou une 2-pyridyle^[33] (*Figure 2, a–b*), à cinq chaînons avec des substituants alkoxy^[11-13, 29], thioalkoxy^[34, 35] ou N-oxyde^[36] (*Figure 2, c–e*), ou encore à quatre chaînons avec un atome d'azote endocyclique comme accepteur, tel que pour la pyridine ou la quinoline (*Figure 2, f*).^[17, 21-24, 37] A nouveau, les répulsions électrostatiques entre les groupes accepteurs et l'oxygène du carbonyle contribuent certainement significativement à la stabilisation de la conformation *anti*.

La conformation *syn* peut, quant à elle, être stabilisée par un donneur de liaisons hydrogène tel que N⁺H (*Figure 2, g*).^[38, 39]

3. Discussion.

Les liaisons hydrogène et les répulsions électrostatiques permettent de discriminer d'une manière très efficace les conformations *syn* et *anti* des liaisons NHCO–aryle et CONH–aryle. Une méthode alternative décrite dans la littérature consiste à déprotoner le groupe amide et à remplacer le proton par un métal de transition tels que Cu^{II} ou Ni^{II}, celui-ci permettant de coordonner les groupements donneurs d'électrons situés en position ortho du groupe aryle. Il a été montré que cette approche est très efficace pour les unités 2-pyridyldicarboxamide et anthranilamide.^[40, 41, 42, 43] La coordination de métaux restreint également la conformation des unités 2-(carbonylamino)pyridine de la même façon par protonation (*Figure 2, g*).^[44] La restriction des rotations autour de la liaison aryle–amide peut aussi être imposée par des gênes stériques en introduisant des substituants encombrants aux deux positions ortho du groupe amide. Le groupe amide, généralement plan, est alors forcé à s'orienter plus ou moins perpendiculairement au groupe aryle. Toutefois, ces restrictions ne permettent pas de discriminer les deux conformations possibles *syn* et *anti*.^[27, 28, 45]

L'ensemble de ces préférences conformationnelles ont été caractérisées par des études expérimentales sur des monomères et des oligomères aryle–amide, en solution et/ou à l'état solide. Cependant, peu d'informations sont disponibles dans la littérature concernant les différences d'énergie entre les conformations favorisée et défavorisée. Quelques études théoriques faisant intervenir des calculs *ab initio* ont été développées pour quantifier les préférences conformationnelles des liaisons NHCO–(*o*-méthoxyaryle), CONH–(*o*-méthoxyaryle),^[12, 13] CONH–(*o*-thiométhoxyaryle),^[35] et 2-pyridinecarboxamide.^[8, 20] Une investigation théorique plus approfondie et plus systématique devient donc nécessaire, dans l'idée de permettre d'évaluer et de comparer directement les nombreuses conformations

décrites auparavant. Deux résultats particuliers que les approches théoriques pourraient fournir sont, premièrement, les contributions relatives des interactions attractives et répulsives dans la stabilisation d'un conformère, et deuxièmement, la coopérativité induite lorsque plusieurs interactions ont lieu à la même position d'un oligomère. Est-ce que les liaisons hydrogène sont renforcées ou affaiblies lorsqu'un donneur de liaison hydrogène se lie à deux accepteurs, et/ou lorsqu'un accepteur de liaison hydrogène se lie à deux donneurs ? (Figure 3) Dans le cas des unités (*o*-méthoxyaryle)-CONH-(*o*-méthoxyaryle), il a été montré que les liaisons hydrogène entre le proton amide et les oxygènes des éthers sont coopératives : elles sont renforcées l'une par l'autre.^[12, 13]

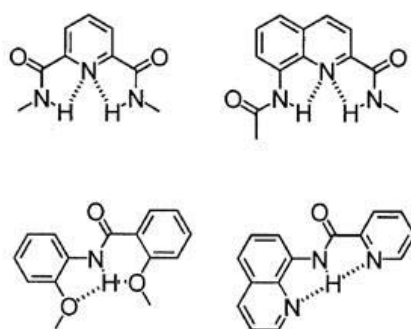


Figure 3 : Exemples de liaisons hydrogène impliquant deux protons et un accepteur (en haut) et un proton et deux accepteurs (en bas).

III. COMBINAISON DES MOTIFS ELEMENTAIRES DANS LES OLIGOMERES : DE LA CONCEPTION AUX STRUCTURES SECONDAIRES

1. Principe de l'élaboration de ces oligomères.

Les restrictions de rotation décrites dans la partie II sont généralement assez fortes pour permettre la conception d'oligoamides aromatiques possédant des conformations prévisibles et bien définies. Pour chaque liaison amide-aryle de l'oligomère, une préférence conformationnelle *syn* ou *anti* peut être favorisée par l'introduction de groupes fonctionnels appropriés sur les aryles. La principale conséquence de cette stratégie est que toutes les préférences conformationnelles sont associées à des éléments structuraux qui sont consécutifs dans la séquence, et qui, en première approximation, ne sont pas coopératifs (Schéma 1). Les interactions entre sites adjacents dans la séquence pré-organisent et stabilisent la structure du

brin moléculaire. Ceci facilite largement la prédiction de la conformation globale de l'oligomère, qui peut être considérée comme la combinaison linéaire de toutes les conformations locales. Les interactions entre unités éloignées l'une de l'autre dans la séquence peuvent contribuer à la stabilité de la structure. Par exemple, les interactions d'empilement aromatique, de nature coopératives, confèrent une stabilité supplémentaire à ces systèmes non-coopératifs. Mais dans la plupart des cas, on peut supposer que ces interactions ne modifient pas significativement le motif déterminé par les interactions ayant lieu localement autour de chaque liaison amide. En principe, l'ajout d'unités supplémentaires à un bout de la séquence de l'oligomère peut être réalisé sans perturber le reste de la structure.

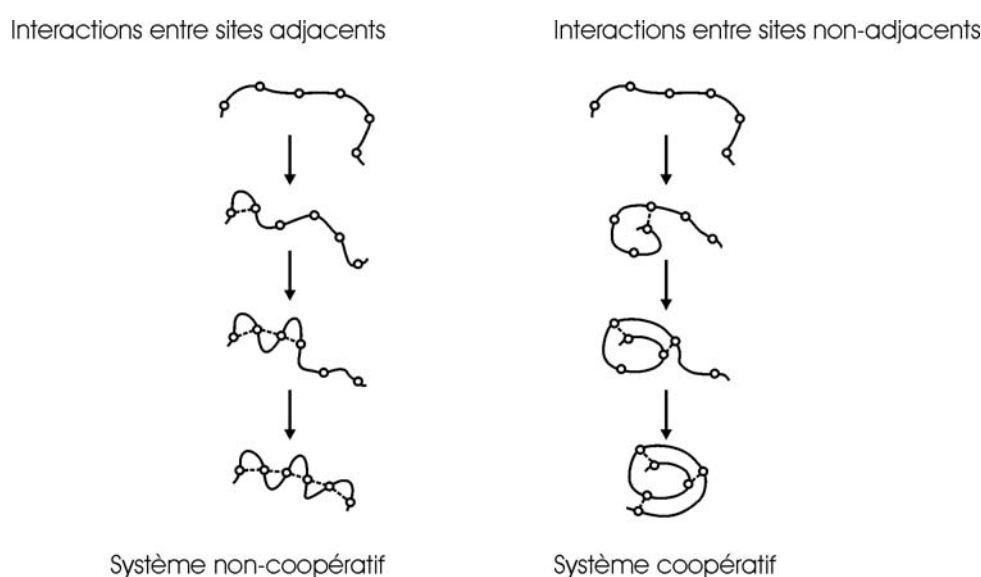


Schéma 1 : Représentation schématique de systèmes non-coopératif ou coopératif.

Lorsque le même motif structural est répété tout le long de la séquence, les modélisations *in silico* et les études expérimentales d'un simple dimère ou trimère fournissent des informations précises sur la position relative d'unités consécutives, qui peuvent être extrapolées à de plus longs oligomères. Pour comparaison, les études conformationnelles de systèmes coopératifs du type α -peptides dimériques, trimériques ou tétramériques ne donnent que peu d'indications sur le repliement de plus longs oligomères en hélice α , 3_{10} ou π , les interactions stabilisant ces structures ayant lieu entre unités non-adjacentes dans la séquence. La même observation peut être faite pour les β -peptides aliphatiques, pour lesquels une grande variété de conformations stables ont été mises en évidence^[5, 46] et qui semblent, a priori, difficiles à prévoir de prime abord.

2. Introduction d'unités aromatiques dans des séquences aliphatiques.

L'une des applications les plus simples d'amides aromatiques consiste à introduire des éléments rigides ponctuellement dans la séquence de peptides aliphatiques, afin d'induire une structure particulière du brin, par exemple linéaire ou cyclique. Les oligomères aromatiques constitués d'unités acide 2-alkoxy-5-aminobenzoïque peuvent servir de « gabarits » intra et intermoléculaires pour la formation de brins β ou de feuillets β d' α -peptides (*Figure 4, a*).^[9] En utilisant des motifs de liaisons hydrogène complémentaires, des oligomères ont été conçus pour s'assembler en dimères linéaires (*Figure 4, b*) qui peuvent, à leur tour, favoriser la formation de feuillets β antiparallèles.^[10]

Des unités amides aromatiques qui présentent de fortes préférences conformationnelles ont également été incorporées dans un peptide cyclique composé de plusieurs unités prolines (*Figure 4, c*). Les restrictions de conformation induites par cette unité aromatique déterminent la conformation du macrocycle et permettent d'ajuster ses propriétés ionophores.^[47] De tels macrocycles synthétiques se rapprochent fortement des ionophores naturels cyclopeptidiques (*Figure 4, d*), dans lesquels les unités thiazole et oxazoline provoquent des restrictions de rotations par la formation de liaisons hydrogène.^[48] Enfin, un spectaculaire exemple d'oligoamide cyclique de conformation bien définie est le nœud décrit par Vögtle et coll.^[28]

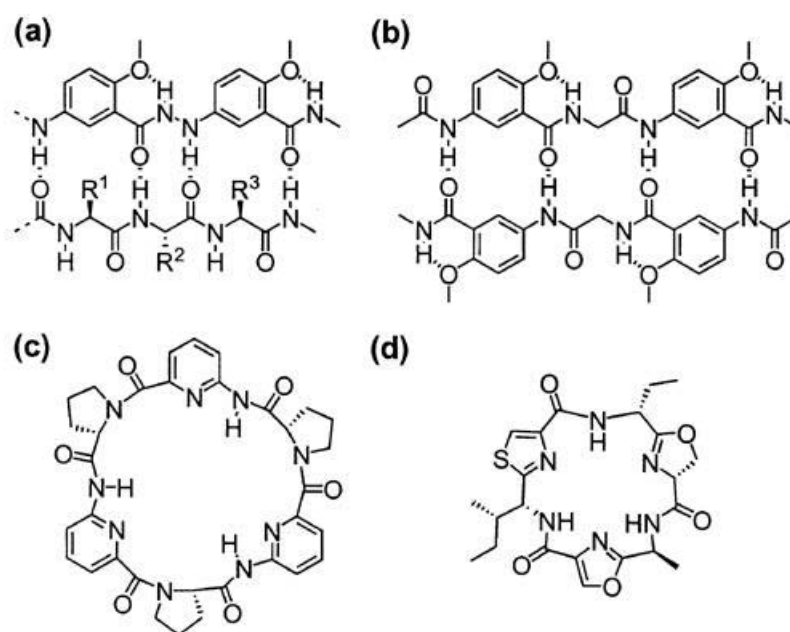


Figure 4 : Foldamères constitués d'un mélange d'oligoamides aromatiques et aliphatiques.

3. Oligomères ramifiés.

La plupart des oligoamides aromatiques de conformation bien définie ne sont pas ramifiés, bien que quelques exemples de structures ramifiées aient été décrites dans la littérature. Il a été mis en évidence que les oligomères constitués de trois branches 3,3'-bis-(carbonylamino)-2,2'-bipyridine reliées à un cœur 1,3,5-phénylène s'auto-assemblent en structures colonnaires par empilement des plateformes les unes sur les autres (*Figure 5, a*).^[33] Les dendroamides de l'acide 4-amino-2,6-pyridinedicarboxylique portant des groupements périphériques anthranilamide ont été synthétisés jusqu'à la troisième génération (*Figure 5, b*).^[25, 26, 42]

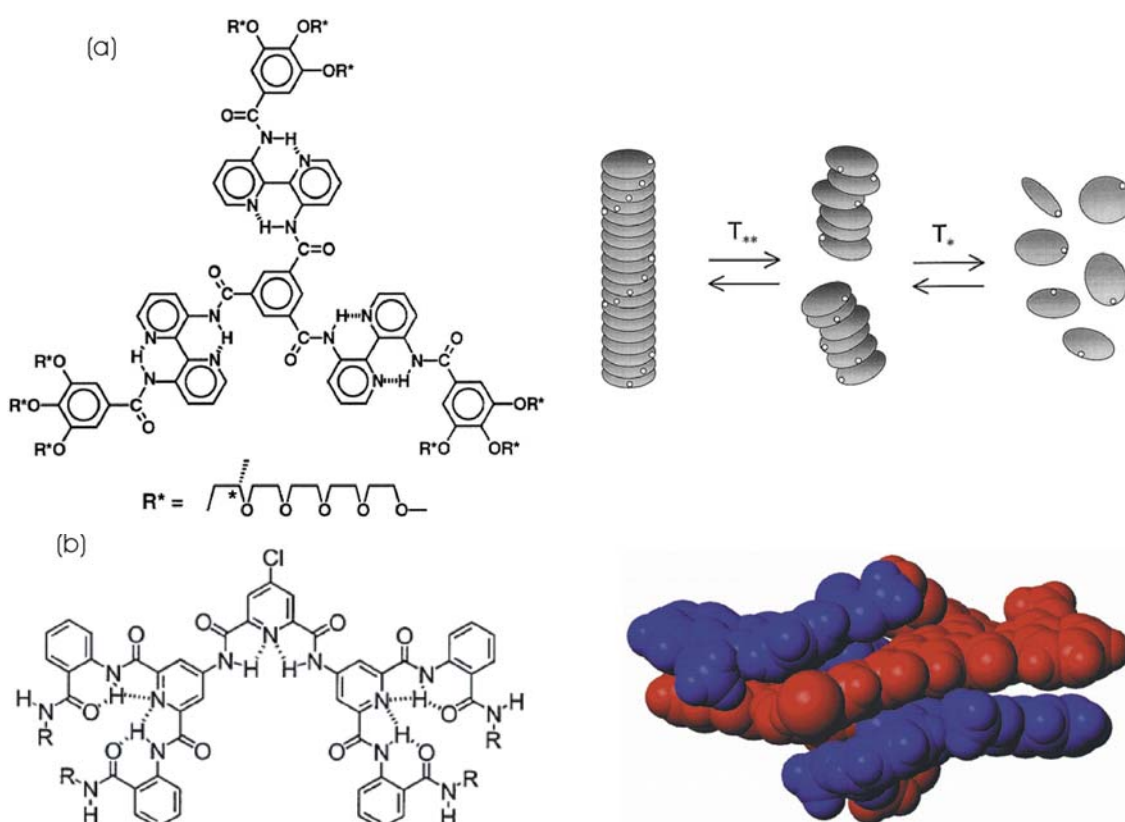


Figure 5 : Exemples d'oligoamides aromatiques ramifiés.

Ces structures représentent les premiers dendrimères dont la conformation est contrôlée. Les dendrimères ont souvent été comparés aux protéines à cause de leur taille, de leur forme globulaire, et de la possibilité de fonctionnaliser spécifiquement leur surface et l'intérieur de leur cavité.^[49] Cependant, leur conformation reste mal définie contrairement à celle des protéines. Le développement de dendrimères de structures bien définies semble donc intéressant. Ils peuvent être cristallisés pour permettre de mieux comprendre le repliement de

telles structures. Ils peuvent également servir de base à la mise en oeuvre de molécules synthétiques mimant les fonctions des protéines.

4. Oligomères linéaires.

La structure la plus simple rencontrée dans la famille des oligoamides non-ramifiés est une conformation linéaire. Dans un brin linéaire, aucun contact entre unités éloignées dans la séquence n'est possible : le système est non-coopératif et les principes décrits dans la partie III.1. s'appliquent. Plusieurs briques élémentaires permettent la construction de structures linéaires (*Figure 6*), et elles peuvent, a priori, être combinées à volonté (*Schéma 2*).

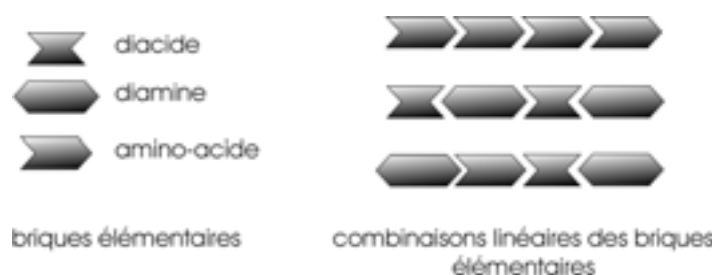


Schéma 2 : Assemblage de différentes briques élémentaires en brins moléculaires linéaires.

Les oligoamides dérivés de l'acide anthranilique ont été préparés par *Hamilton et coll.* (*Figure 6, a*).^[14] Les amides de la 3,3'-diamino-2,2'-bipyridine, de la 2,5-bis(2-aminophénylène)pyrazine, de la 2,5-dialkoxy-1,4-phénylènediamine et de la 2,5-diamino téréphtalate forment également des motifs linéaires (*Figure 6, b-e*).^[33, 50] Les oligoamides de l'acide 6-alkoxy-5-aminopicolinique conduisent à des oligomères linéaires dans lesquels le proton amide est engagé dans des liaisons hydrogène avec l'oxygène de l'éther et l'azote endocyclique de la pyridine (*Figure 6, f*).^[29] Ces oligomères peuvent mimer les propriétés de reconnaissance moléculaire de peptides α hélicoïdaux, car la distance séparant les résidus alkoxy dans l'oligomère correspond à la distance séparant les chaînes latérales situées sur une même face d'une structure secondaire en hélice α . Si l'azote endocyclique de l'acide 6-alkoxy-5-aminopicolinique est remplacé par un groupement méthoxy exocyclique accepteur de liaison hydrogène, un motif similaire peut être envisagé (*Figure 6, g*). Ce monomère a été déjà préparé par *Gong et coll.*, et a été utilisé en combinaison avec d'autres monomères dans des structures courbées,^[11] mais les oligomères linéaires de ce type n'ont pas encore été décrits. De la même façon, on pourrait concevoir des oligoamides linéaires dérivés d'acides

aminés aromatiques substitués en position para, basés sur la pyridazine ou la pyrazine (Figure 6, h-i).

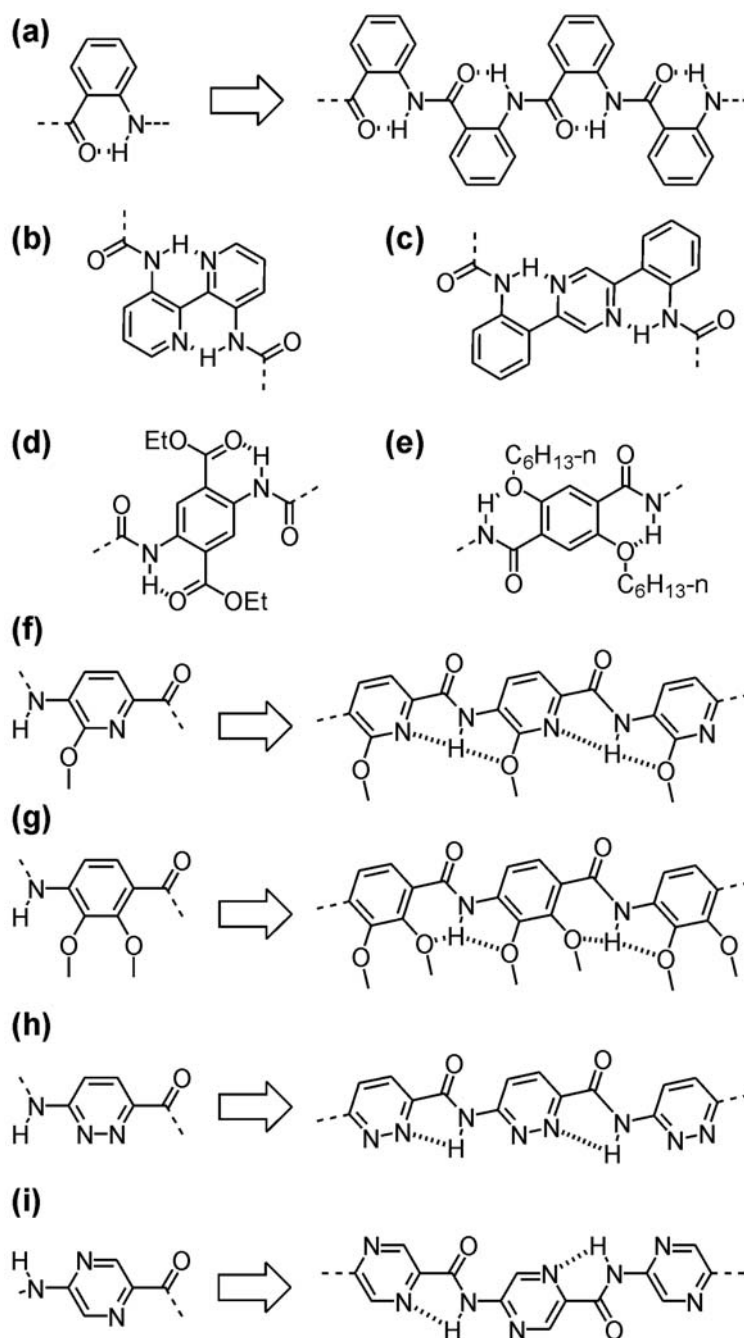


Figure 6 : Oligoamides aromatiques adoptant des conformations linéaires

Les oligomères linéaires peuvent être divisés suivant deux classes (Schéma 3): ceux pour lesquels les liaisons hydrogène sont présentes sur chaque face du brin moléculaire, dont on attend qu'ils soient strictement linéaires (Figure 6, a-e, i), et ceux qui exhibent une polarité faciale du fait de la présence des liaisons hydrogène sur uniquement une face du brin

(Figure 6, f-h). Dans le dernier cas, le brin n'est pas strictement linéaire et une légère courbure est observée.^[29] Les propriétés de polarité faciale de tels brins peuvent être exploitées pour la reconnaissance moléculaire,^[29] ou être transformées en amphiphilicité faciale.^[34]

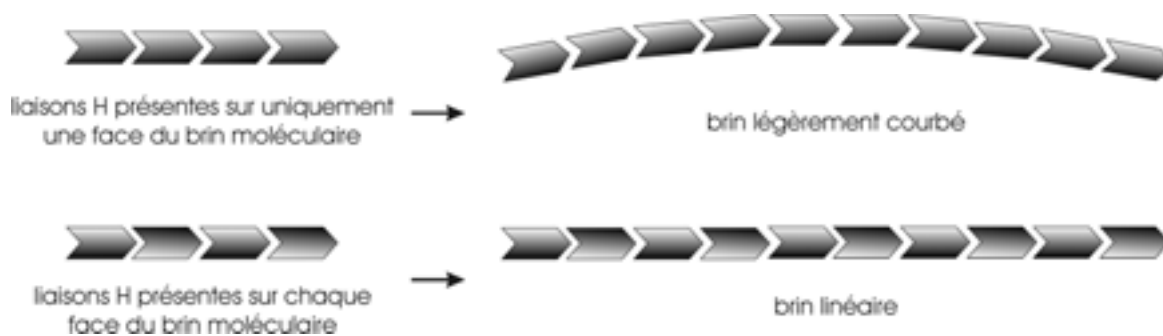


Schéma 3 : Effet de la position des liaisons hydrogène sur la structure des brins moléculaires.

5. Oligomères courbés et hélicoïdaux.

La courbure de brins oligoamides aromatiques est obtenue lorsque l'orientation des substituants amine et acide définit un angle inférieur à 180° . Typiquement, ceci a été mis en oeuvre en utilisant des acides aminés aromatiques substitués en position méta, comme pour les unités 2,6-diaminopyridine et acide 2,6-pyridinedicarboxylique,^[17-29, 37] et les oligoamides de l'acide 4,6-dialkoxy-3-aminobenzoïque^[11, 12] (Figure 7, a-b). Les exemples décrits dans la littérature concernent principalement des oligomères constitués de la répétition d'un même motif et également de la combinaison de différentes sous-unités.

Pour les oligomères courts, aucun contact n'a lieu entre unités éloignées dans la séquence. Les structures obtenues sont courbées et essentiellement planes avec une forme en « croissant ». Les oligomères plus longs sont courbés de la même manière, et dévient lentement de la planarité pour former des hélices (Figure 7). Le diamètre et le nombre d'unités par tour des hélices peut varier largement, mais dans tous les cas, le pas de l'hélice reste égal à l'épaisseur d'un cycle aromatique, c'est-à-dire à 3,5 Å. La déviation de la planarité résulte de faibles modifications de l'angle de torsion de chaque liaison aryle-amide. Lorsqu'un tour d'hélice nécessite de nombreuses unités, cette torsion est moindre puisqu'elle est répartie sur l'ensemble des liaisons (Figure 7, a).^[11] Pour des hélices beaucoup plus courbées avec seulement quelques unités par tour (Figure 7, d),^[17] les torsions sont plus fortes.

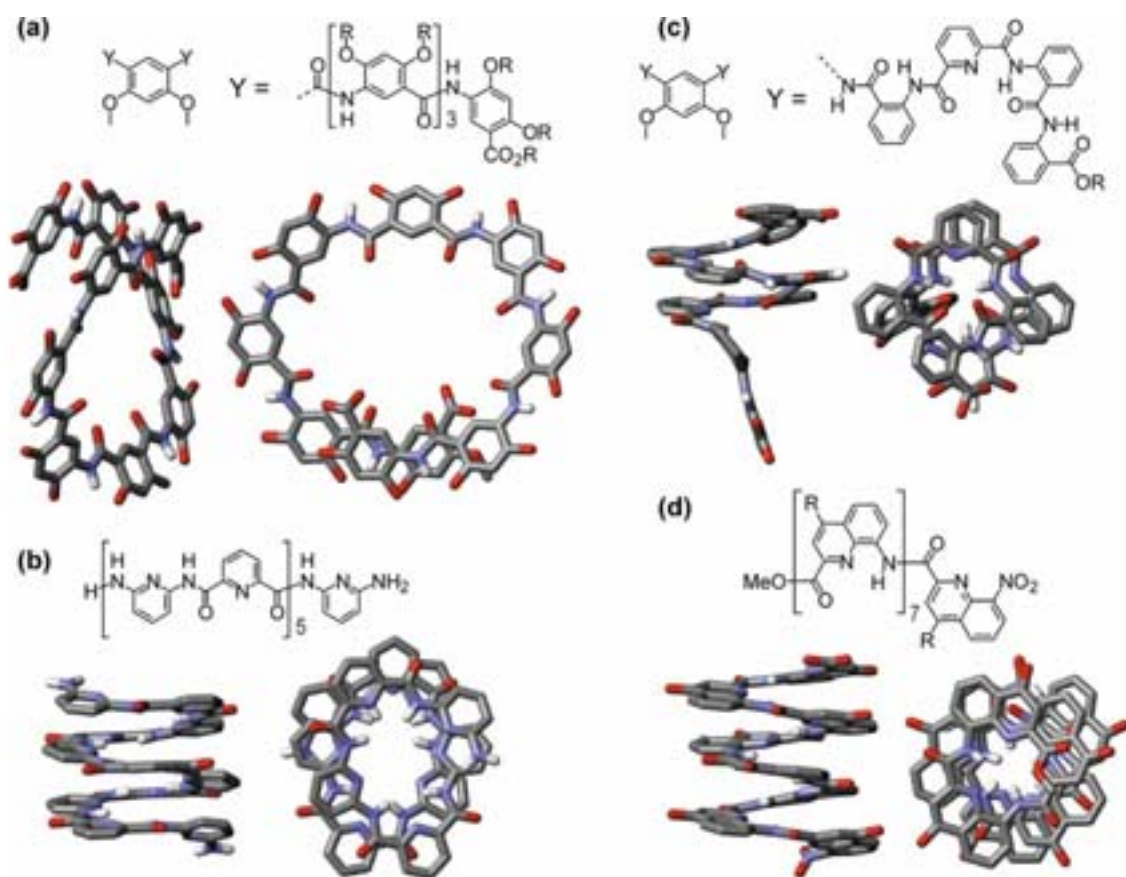


Figure 7 : Structures à l'état solide de quatre oligoamides aromatiques. Les quatre composés sont représentés à la même échelle. Pour plus de clarté, les protons (sauf les protons amides), les groupes alkyles et les molécules de solvants ont été omis. Les structures (a), (b), (c) et (d) sont décrites dans les références suivantes.^[11, 20, 30, 15]

Le recouvrement intramolécule entre les cycles aromatiques est associée à la forme hélicoïdale. Ceci donne lieu à des interactions d'empilement aromatique qui conduisent à une stabilisation supplémentaire significative des structures. Cependant, il a été observé que ces interactions n'altèrent pas la courbure du brin. La comparaison des structures cristallines de courts oligomères en forme de croissant et de plus longs oligomères hélicoïdaux appartenant à la même famille montre des courbures identiques.^[10, 17, 22] Ceci implique que le stacking aromatique intramolécule dans les hélices est optimal dans la position imposée par les liaisons hydrogène, ou alors qu'il fournit un gain en énergie trop faible pour perturber les liaisons hydrogène et forcer la courbure du brin à adopter une position dans laquelle le stacking serait plus favorable.

Comme nous pouvons le remarquer sur l'ensemble des structures cristallines de la *Figure 7*, le diamètre des hélices et le nombre d'unités par tour peuvent être modifiés très simplement en jouant sur trois paramètres.

1. Le paramètre qui possède le plus fort impact sur le diamètre de l'hélice est l'orientation relative entre les substituants amine et acide. Les unités possédant des groupes amine et acide orientés à 120° l'un de l'autre conduisent à des hélices de large diamètre (*Figure 8, a*). Les unités possédant des groupes amine et acide définissant un angle de 60° donnent lieu à des hélices très courbées (*Figure 8, b*). Les travaux de *Gong et coll.* ont montrés que l'utilisation alternative d'unités *para*-substituées et *méta*-substituées permet de générer des hélices avec de larges cavités internes, celles-ci pouvant être en principe modifiées simplement en variant les proportions entre les monomères *méta*- et *para*-substitués.^[11, 12]

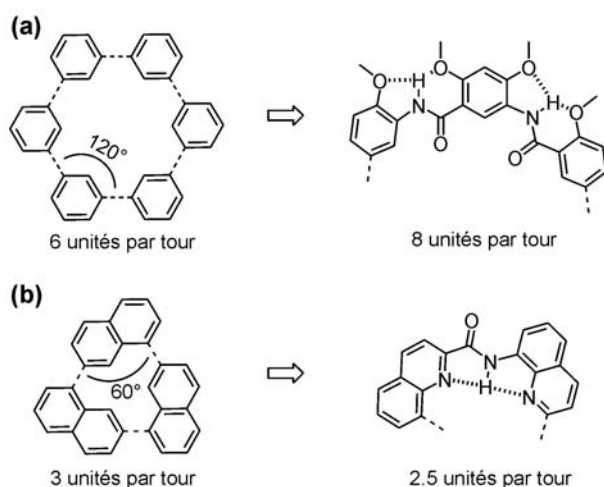


Figure 8 : Variation de la courbure des brins avec la position des substituants sur les cycles aromatiques.

2. Le second facteur permettant de varier le diamètre des hélices est la taille des unités utilisées. Pour une orientation relative des substituants amine et acide donnée, par exemple 120° , de larges unités conduisent à de larges diamètres tandis que de petites unités induisent de plus petits diamètres (*Figure 9*).^[51] Le diamètre de l'hélice diminue lorsque l'on passe d'unités aza-anthracène à des unités naphtyridines puis à des unités pyridines. La taille des groupes aryles n'influe cependant pas sur le nombre d'unités par tour.

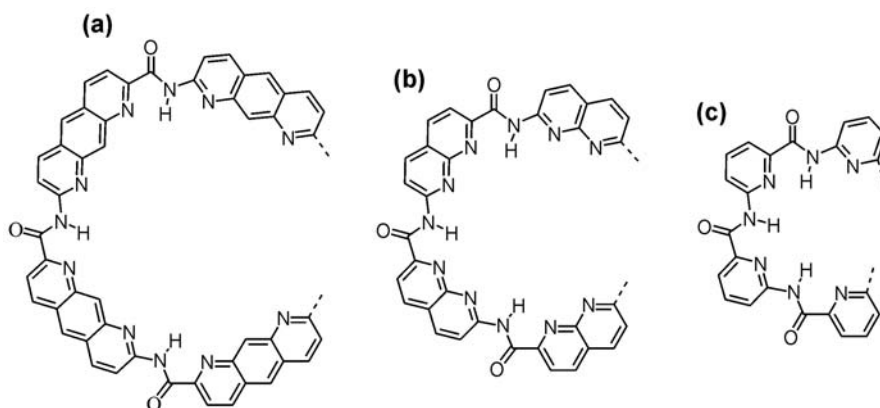


Figure 9 : Variation de la courbure des brins avec la taille des unités utilisées.

3. Enfin, le diamètre dépend également de la position des liaisons hydrogène. Si l'on considère des acides aminés aromatiques *mé*ta-substitués avec une orientation de 60° entre les groupes amine et acide, trois unités par tour sont attendues en théorie (Figure 10, a). En pratique, la présence de liaisons hydrogène à l'intérieur de l'hélice qui pincent la structure (Figure 10, b) réduisent à seulement 2,5^[17] le nombre d'unités nécessaires pour effectuer un tour. Inversement, le brin est en partie redressé lorsque les liaisons hydrogène sont à l'extérieur de l'hélice (Figure 10, c), conduisant à environ 3,5 unités par tour. Le même principe s'applique lorsque les substituants amine et acide sont orientés à 120° (le nombre d'unités par tour varie alors entre 4,5 et 8), ou lorsqu'ils sont orientés à 180° (le brin n'est pas forcément strictement linéaire).^[29]

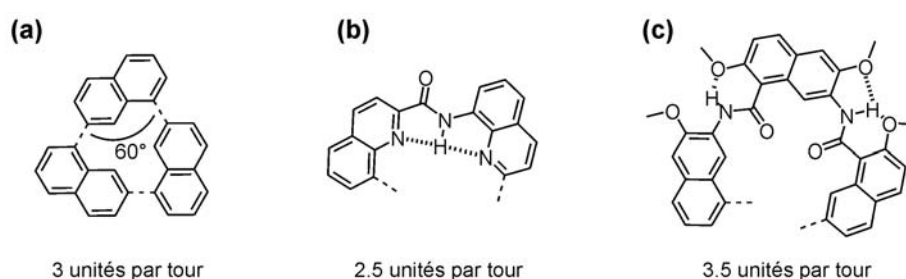


Figure 10 : Variation de la courbure des brins en fonction de la position des liaisons hydrogène.

La possibilité de jouer sur ces paramètres ouvre la voie à la conception d'architectures tertiaires variées à partir de la combinaison de structures secondaires bien définies et stables, linéaires, courbées ou hélicoïdales. De nombreuses applications sont également envisageables. Par exemple, les hélices définissent un canal cylindrique pouvant être appliqué à de la reconnaissance, du transport ou de la catalyse.^[52]

IV. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE CES OLIGOMÈRES

La facilité de synthèse de foldamères d'oligoamides aromatiques est l'un des aspects attrayants de ce domaine, ce qui permet généralement d'appliquer des stratégies de synthèse simples, comparables à celles employées pour la synthèse peptidique. Bien que la synthèse d'oligoamides aromatiques sur support solide ait été décrite,^[53] une stratégie convergente en solution est généralement utilisée, passant par le couplage de blocs amino-acide. 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 amide 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^[54] : un dimère résulte du couplage de deux monomères, un tétramère de deux dimères, et ainsi de suite (*Figure 11, a*). Plusieurs morceaux peuvent également être assemblés en une étape, de la même manière que pour la synthèse convergente de dendrimères. Par exemple, deux oligomères portant un groupe amine libre terminal peuvent être couplés à un cœur portant deux fonctions chlorure d'acide (*Figure 11, b*). Par cette voie, des objets de poids moléculaire de 5000g/mol et plus ont été synthétisés en un nombre limité d'étapes.^[11, 25] Le fait que les groupes amides soient engagés dans des liaisons hydrogène stables conduit à des molécules de relativement faible polarité permettant des séparations aisées par chromatographie sur gel de silice.

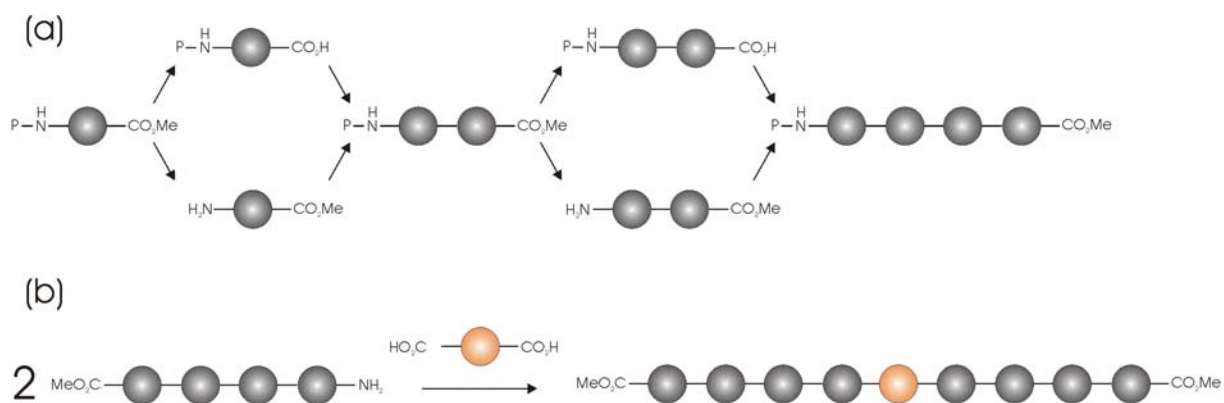


Figure 11 : Principe de la synthèse de brins moléculaires (a) par couplage entre une amine et un acide (b) par couplage de deux amines sur un cœur diacide.

Parmi les difficultés de synthèse rencontrées, le repliement des molécules en solution dans les solvants utilisés lors des couplages est le plus gênant. Pour des structures hélicoïdales, il en découle une gêne stérique importante des fonctions réactives, et donc de faibles rendements. L'allongement des temps de réaction et l'utilisation de conditions dénaturantes (solvants polaires, températures élevées) permettent d'améliorer sensiblement les rendements de réaction, mais l'obtention de conditions idéales n'est pas toujours possible. Un autre problème relatif aux oligoamides aromatiques est la liaison de molécules d'eau à l'intérieur des hélices, et donc une difficulté pour les sécher.

Les structures repliées obtenues peuvent être caractérisées par des méthodes simples. Ceci provient essentiellement du fait que les conformations préférentielles sont bien définies et stables. Comme nous l'avons présenté dans la partie **III**, un grand nombre de structures

crystallines ont été caractérisées pour les foldamères d'oligoamides aromatiques. L'obtention de cristaux s'avère assez aisée, ce qui s'explique certainement par la stabilité de telles structures. La principale technique de caractérisation est donc la diffraction des rayons X. Toutefois, l'obtention de monocristaux analysables impose parfois l'absence de longues chaînes alkyles, cette condition n'étant pas toujours compatible avec le critère de solubilité de ces composés.

La modélisation moléculaire est souvent utilisée pour prédire les conformations. Les méthodes employées sont généralement très simples (minimisations d'énergies, méthode Monte-Carlo), mais les résultats obtenus sont fiables et corroborent remarquablement bien les structures observées à l'état solide.

Les conformations bien définies de ces oligomères donnent lieu à des spectres RMN fins, ce qui permet de les caractériser assez simplement par spectroscopie RMN 1D. Du fait de la stabilité de ces structures en solution, les différentes unités se trouvent dans des environnements chimiques différents, ce qui se traduit généralement par un éclatement du spectre et par des signaux répartis sur une large gamme de déplacements chimiques. Dans le cas des oligoamides de l'acide 8-aminoquinoline-2-carboxylique et des oligoamides de la 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique, les protons amides engagés dans des liaisons hydrogène sont déblindés au delà de 10 ppm tandis que les protons aromatiques impliqués dans du stacking aromatique sont blindés et se situent entre 6 et 8,5 ppm. L'ensemble des données RMN suggèrent que ces deux familles adoptent une structure hélicoïdale en solution. Ce ne sont toutefois que des preuves indirectes. La résolution de telles structures en solution est donc un enjeu important. Des analyses conformationnelles détaillées en solution utilisant les techniques RMN 2D développées pour les peptides ne sont, cependant, pas toujours applicables aux oligoamides aromatiques. Il serait donc intéressant de mettre en place un protocole RMN permettant l'attribution complète ainsi que la résolution de structures d'oligoamides aromatiques pour évaluer si les structures repliées en hélice, observées dans le cristal, sont également majoritaires en solution.

V. TRANSITIONS CONFORMATIONNELLES

Les macromolécules peuvent subir des modifications conformationnelles de large amplitude. Certaines de ces transitions sont des phénomènes dynamiques intrinsèques à l'oligomère et sont donc incontrôlées. D'autres peuvent également être déclenchées par des

stimuli extérieurs et sont, dans ce cas, contrôlées. Le contrôle de ces mouvements moléculaires suscite un intérêt croissant compte tenu de leur relation avec des phénomènes naturels importants, dans la perspective de mieux comprendre et d'élaborer des systèmes synthétiques équivalents.

1. Dynamique intrinsèque des oligomères.

La transition conformationnelle rencontrée le plus souvent chez les foldamères d'oligoamides aromatiques est l'inversion du sens d'hélicité (*Figure 12*). Les hélices sont des objets chiraux bien qu'elles ne portent pas de centres asymétriques. En solution, les hélices sont en équilibre entre deux formes énantiomères gauche et droite, images l'une de l'autre dans un miroir, en mélange racémique. Les hélices gauche et droite peuvent être différenciées en solution par spectroscopie RMN en utilisant des réactifs chiraux interagissant stéréosélectivement avec les deux énantiomères, ce qui se traduit par la présence de deux jeux de signaux RMN diastéréotopiques.^[17] La température de coalescence de ces signaux permet d'évaluer la vitesse d'inversion de l'hélice, et donc la stabilité relative de l'hélice avec un état partiellement déplié. Cette vitesse d'inversion varie en fonction de la nature chimique de l'oligomère, de sa longueur et du solvant. Plus l'oligomère est long, plus la vitesse d'inversion est lente. Les résultats indiquent que les hélices d'oligoamides aromatiques tendent à être globalement plus stables que les hélices de peptides α et de leurs homologues aliphatiques. Par exemple, de courts oligomères dérivés de la 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique sont repliés en hélice dans des solvants polaires (DMSO, eau^[22]) ou organiques. Un résultat frappant est le fait que la structure hélicoïdale d'un octamère dérivé d'unités quinolines (*Figure 8, b*) est encore stable à 120°C dans le DMSO. Les simulations moléculaires dynamiques indiquent que, pour cette série, le repliement d'un brin heptamérique, initialement dans une conformation linéaire étendue, a lieu en 1 ns^[21] et reste stable ensuite.

Il existe plusieurs explications à cette stabilité accrue des hélices d'oligoamides aromatiques par rapport aux hélices de peptides aliphatiques : (i) comme mentionné précédemment, la conjugaison des orbitales π restreint intrinsèquement la rotation autour des liaisons aryle-amide, contrairement aux liaisons alkyle-amide; (ii) le recouvrement aromatique entre étages de l'hélice provoque une stabilisation supplémentaire par interactions π - π ; (iii) pour les foldamères d'oligoamides aromatiques, les liaisons hydrogène ont lieu entre

unités consécutives (un heptamère donne lieu à la formation de six liaisons hydrogène, contre uniquement trois pour l'hélice α d'un heptapeptide α); (iv) les liaisons hydrogène présentes à l'intérieur de l'hélice sont protégées des molécules de solvant; (v) les liaisons hydrogène dans les hélices d'oligoamides aromatiques sont perpendiculaires à l'axe de l'hélice, ce qui autorise à l'hélice des mouvements de respiration et de vissage avec des distorsions mineures des liaisons hydrogène (ces phénomènes seront décrits dans la partie VI).

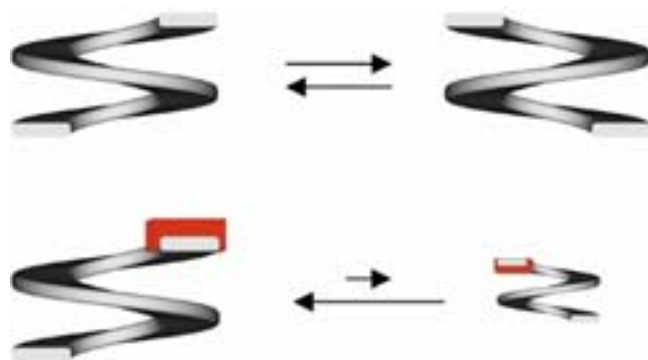


Figure 12 : Représentation de l'équilibre entre les hélices énantiomères gauche et droite (en haut) et entre les hélices diastéréoisomères gauche et droite (en bas).

Quelques exemples d'hélices d'oligoamides aromatiques portant des centres asymétriques ont été décrits dans la littérature. En présence d'un centre chiral, les hélices gauche et droite deviennent diastéréoisomères, et leurs proportions peuvent être modifiées (Figure 12). La chiralité peut aussi être induite dans des dendrimères d'oligoamides aromatiques,^[25, 42] et dans des empilements d'oligomères ramifiés.^[33] Ces phénomènes, associés à la faible vitesse d'inversion de l'hélicité détaillée plus haut, pourraient être appliqués à la construction de systèmes chiroptiques capables de mémoriser des stimuli chiraux transitoires.^[55] Dans le cas des oligoamides de la 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique, l'induction d'un signal de dichroïsme circulaire (CD) est observé dans la région des chromophores de l'oligomère, indiquant qu'une forme hélicoïdale est favorisée. De plus amples travaux ont permis de montrer que les inductions chirales intramoléculaire et intermoléculaire sont toutes deux possibles avec ces composés.^[51] Toutefois, la quantification de l'induction avec ces systèmes n'est pas simple, l'excès énantiomérique obtenu n'est pas encore satisfaisant et le sens d'hélicité induit n'a pas pu être déterminé. Il serait donc intéressant d'étudier un système adapté permettant une mesure quantitative plus aisée des proportions hélice droite-hélice gauche présentes en solution. Cette condition remplie, l'étude de différents groupes chiraux pourrait permettre d'extraire quelques

principes dirigeant cette induction de chiralité, et ce dans le but de d’obtenir le système le plus efficace possible. Une caractérisation à l’état solide pourrait également aboutir à la détermination de la configuration absolue induite dans l’hélice par un groupement chiral *R* ou *S*, ce qui n’a encore jamais été décrit de façon non équivoque dans la littérature.

2. Modifications conformationnelles contrôlées.

Plusieurs méthodes sont envisageables pour déclencher des transitions de conformation d’oligoamides aromatiques, comme par exemple les équilibres tautomériques tels que l’équilibre lactime-lactame des unités 2-hydroxy-3-pyridinecarboxamide (*Figure 13*, a),^[56] 4-hydroxy-2-pyridinecarboxamide (*Figure 13*, c),^[22] ou 2-(carbonylamino)-4-hydroxy pyridine (*Figure 13*, d).^[57] Pour les unités 2-(carbonylamino)-6-hydroxypyridine (*Figure 13*, b), la littérature ne fournit pas d’informations claires sur un tautomère préférentiel. Les équilibres tautomériques convertissent les accepteurs de liaisons hydrogène endocycliques et exocycliques en donneurs de liaisons hydrogène par une rotation *syn-anti* de 180° d’une liaison aryle–amide adjacente. Cependant, il semble que ces équilibres soient généralement fortement déplacés dans un sens et ne permettent pas de contrôler la modification de conformation.

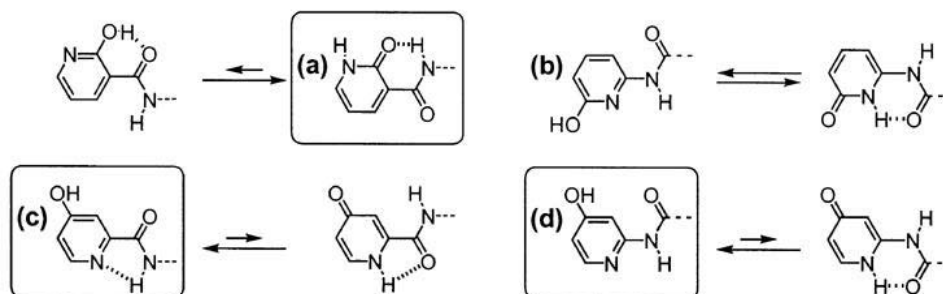


Figure 13 : Equilibre tautomérique lactames-lactimes.

Les transitions conformationnelles contrôlées d’oligoamides aromatiques dépendent de la possibilité de déclencher des rotations de 180° autour des liaisons aryle–amide pour passer d’une conformation *syn* à *anti* ou *anti* à *syn*.

Une transition contrôlée entre une conformation hélicoïdale et une conformation linéaire a été décrite pour les oligomères constitués d’unités 1,8-naphtyridines substituées en position 2 et 7 par des groupes urées (*Figure 14*, b).^[58, 59] Les unités 2-uréopyridines peuvent exister sous les deux formes *cis* et *trans* (*Figure 14*, a). Pour des oligomères plus longs, cette coexistence des deux conformères se traduit par un équilibre entre un dimère linéaire du type

feuille β , avec formation de liaisons hydrogène intermoléculaires, et un monomère hélicoïdal replié par la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires (*Figure 14, b*). Le processus de dépliement est dépendant de la concentration dans le milieu. Pour comparaison, la conformation des unités acide 2-pyridinecarboxylique hydrazides penche en faveur du conformère trans (*Figure 14, c*), le conformère cis n'est pas observé.^[60]

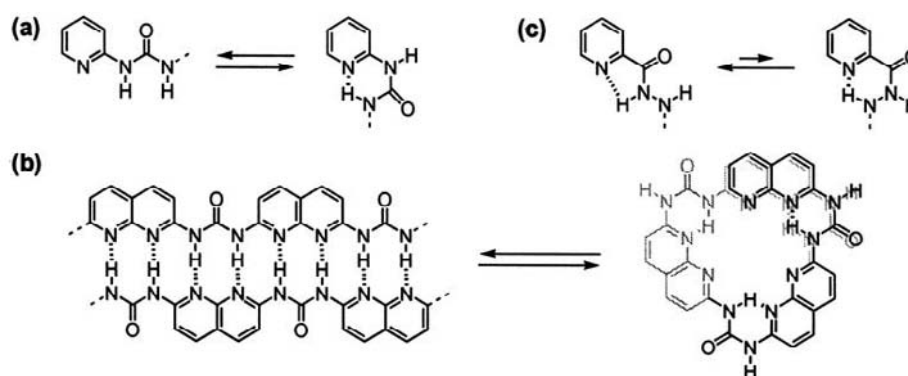


Figure 14 : a) équilibre cis-trans des 2-uréopyridines; b) équilibre entre les monomères linéaires avec les liaisons hydrogène intermoléculaires et hélicoïdaux avec les liaisons hydrogène intramoléculaires; c) équilibre cis-trans des unités acide 2-pyridinecarboxylique hydrazides.

D'autres méthodes sont envisageables pour déclencher des transitions de conformation d'oligoamides aromatiques, telles que la coordination de métaux^[61] ou la protonation. Par exemple, la protonation des unités 2-(carbonylamino)pyridine (*Figure 2, g*)^[38, 39] induit une rotation de 180° autour des liaisons aryle-amide qui se traduit par un changement de conformation. Sur le même principe, nous pourrions envisager de protoner les unités 2-pyridinecarboxamide afin d'induire une modification de conformation. Dans le cas des oligoamides de la 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridine dicarboxylique, la protonation des deux unités constituantes devrait affecter leurs préférences conformationnelles et ainsi modifier le repliement de ce brin moléculaire initialement en hélice.

VI. ASSEMBLAGES SUPRAMOLECULAIRES UTILISANT LES FOLDAMERES D'OLIGOAMIDES AROMATIQUES

Les foldamères d'oligoamides aromatiques possèdent de multiples fonctions et surfaces aromatiques pouvant être impliqués dans des interactions intermoléculaires et favoriser des phénomènes d'agrégation spécifiques et non-spécifiques.

Les oligomères linéaires possèdent des éléments de reconnaissance faciale qui peuvent être utilisés pour la reconnaissance de protéines,^[29] ou pour l'association avec des membranes biologiques.^[34] Les liaisons hydrogène à l'origine d'assemblages supramoléculaires proviennent de sites qui ne sont pas engagés dans des liaisons hydrogène intramoléculaires, et donnent naissance à des homo- et/ou hétéro-dimères linéaires (*Figure 4*, a et b, p.12; *Figure 14*, b, p.25).^[9, 10, 37, 58]

Dans les oligomères ramifiés, cycliques et hélicoïdaux, la présence de cavités polaires ou apolaires favorise l'insertion de molécules « invités ».^[22, 26, 48, 52] Contrairement aux liaisons hydrogène principalement intramoléculaires qui stabilisent la conformation de l'oligomère, l'empilement aromatique permet des contacts intermoléculaires importants. Par exemple, tous les oligomères s'agrègent de façon non-spécifique à forte concentration et/ou basse température. Ceci semble être particulièrement significatif pour de larges structures telles que les dendrimères.^[25, 26] Un empilement aromatique sélectif se produit avec des plateformes aromatiques telles que les oligomères ramifiés présentés sur la *Figure 5*, a (p.13) qui s'empilent les unes sur les autres pour former des colonnes. En principe, les oligomères hélicoïdaux doivent s'empiler de la même façon. La surface d'interactions π - π intermoléculaires est donc limitée à la section transversale de l'hélice. Mais les hélices peuvent aussi se visser l'une dans l'autre et former des structures en double hélice, permettant un accroissement des interactions d'empilement aromatique (*Figure 15*).

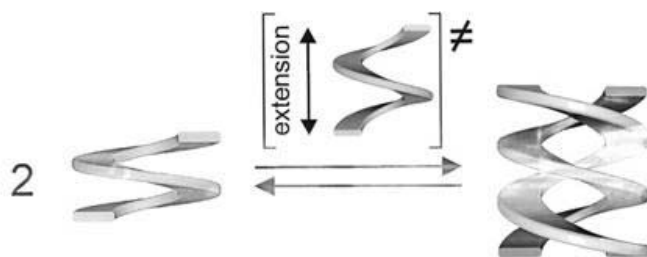


Figure 15 : Equilibre entre la simple et la double hélice mettant en jeu un intermédiaire étendu.

Un exemple de dimère entrelacé est représenté sur la *Figure 16*, résultant de l'assemblage de deux dendrimères de seconde génération, présentés auparavant sur la *Figure 5*, b (p.13).^[26] L'entrelacement des deux dendrimères permet à certains groupes aryles d'effectuer des interactions de stacking aromatique sur leurs deux faces, comme on le voit clairement sur la vue latérale du dimère. Comparé à un simple empilement d'unités aromatiques, l'entrelacement permet d'optimiser ces interactions.

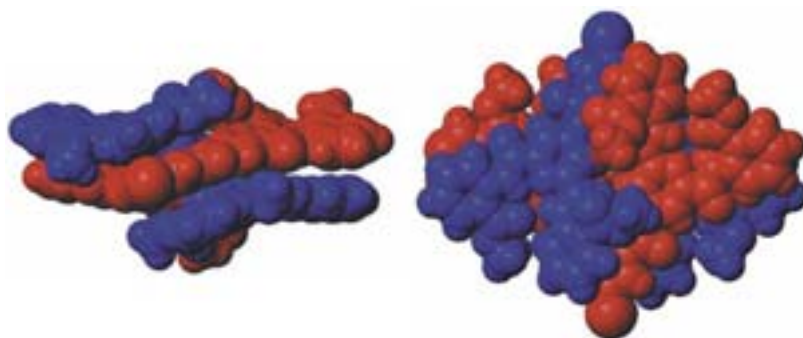


Figure 16 : Vues de côté et de face d'un dimère entrelacé du dendrimère de seconde génération représenté sur la Figure 5, a.

Les interactions de stacking π - π intermoléculaires sont aussi le moteur de l'agrégation en double hélice des oligoamides de la 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridinedicarboxamide,^[23, 24, 62] comme indiqué clairement par la double hélice représentée sur la Figure 17, à droite. La formation de ces doubles hélices illustre la capacité d'extension de ces foldamères d'oligoamides aromatiques, à la façon d'un ressort (Figure 15). Une telle extension est possible grâce à une légère augmentation des angles dièdres de chaque liaison aryle-amide. L'énergie nécessaire à cette distorsion des brins semble apparemment compensée par l'accroissement des interactions intermoléculaires dans la double hélice.

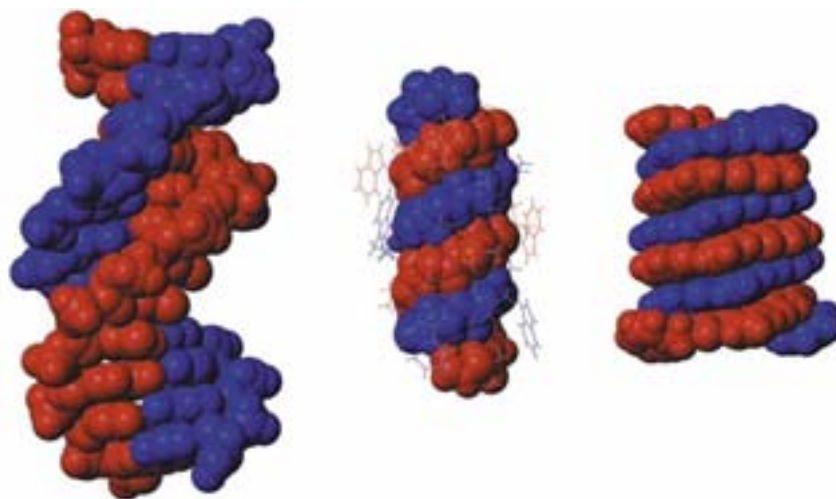


Figure 17 : Représentation à la même échelle de la forme B de la double hélice d'ADN (à gauche), de la structure cristalline de la double hélice de la Gramicidine D (au centre) et de la double hélice d'un foldamère d'oligoamide pyridine (à droite).

Cette hybridation en double hélice a été et est toujours très étudiée puisqu'elle représente un phénomène inhabituel et inattendu. En effet, alors que les simples hélices d'oligomères et de polymères sont répandues dans la nature et les systèmes synthétiques, les doubles hélices formées par des interactions directes entre les deux brins sont beaucoup plus

rare et, pour la plupart, sont issues de systèmes naturels (*Figure 17*). En plus des doubles hélices d'ADN, d'ARN et de leurs analogues synthétiques tels que les PNA, quelques peptides bactériens tels que la Gramicidine D dimérisent également en double hélice (*Figure 17*).^[63] La structure de ces doubles hélices de foldamères d'oligoamides indique que leur diamètre est intermédiaire entre celui de l'ADN et celui de la Gramicidine D. Le pas de la double hélice d'environ 7 Å correspond à l'épaisseur de deux noyaux aromatiques, et est probablement le plus petit pas possible pour une structure double (*Figure 17*). Il serait maintenant intéressant de concevoir des structures artificielles dotées de fonctions présentes dans les doubles hélices naturelles.

VII. CONCLUSION

Ce chapitre d'introduction avait pour but de montrer que les foldamères d'oligoamides aromatiques sont conçus efficacement et sont relativement faciles à synthétiser. Ils permettent de couvrir un large panel de conformations stables. Bien qu'ils aient reçus une attention moins importante que leurs homologues aliphatiques, ces composés possèdent un fort potentiel pour mimer les structures secondaires de biopolymères. Un développement attendu dans ce domaine est un accroissement significatif de la taille et de la complexité de ces foldamères, et un glissement progressif du champ peptidomimétique vers le champ protéomimétique, c'est-à-dire le mime de structures tertiaires et quaternaires. Ceci va requérir l'amélioration des méthodes de synthèse afin d'obtenir des brins moléculaires de hautes masses molaires, et qui devrait bénéficier certainement de l'expérience acquise dans la synthèse de dendrimères. Il faudra également adapter les outils de biologie structurale à la purification et à l'étude structurale de gros objets totalement synthétiques. Un autre développement essentiel est la fonctionnalisation de ces structures, qui ouvre la voie à de nombreuses applications telles que la reconnaissance, le transport, la vectorisation de protéines, d'acides nucléiques ou de membranes, ou encore les enzymes artificielles.

Au cours de ce chapitre d'introduction, plusieurs questions ont été soulevées et vont être présentées dans la suite de ce manuscrit, concernant la caractérisation de structures hélicoïdales en solution, l'induction de mouvements moléculaires contrôlés, l'induction de chiralité ou encore la conception de structures tertiaires.

-
- [1] Biochemistry, Voet & Voet, Wiley, **1995**, 7, 141-188, seconde édition.
- [2] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4011.
- [3] C. Schmuck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2448-2452.
- [4] A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 63-68 .
- [5] D. Seebach, J. L. Matthews, *Chem. Commun.* **1997**, 2015-2022; S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180; R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. Degrado, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219-3232.
- [6] B. Imperiali, J. J. Ottesen, *J. Pept. Res.* **1999**, *54*, 177-184.
- [7] I. Huc, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17-29.
- [8] J. F. Malone, C. M. Murray, G. M. Dolan, R. Docherty, A. J. Lavery, *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 2983-2989.
- [9] J. S. Nowick, D. L. Holmes, G. Mackin, G. Norhona, A. J. Shaka, E. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2764-2765; J. S. Nowick, M. Pairish, I. Queen Lee, D. L. Holmes, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5413-5424; E. M. Smith, D. L. Holmes, A. J. Shaka, J. S. Nowick, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7906-7907; J. S. Nowick, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 287-296; J. S. Nowick, J. H. Tsai, Q.-C. D. Bui, S. Maitra, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8409-8410; J. S. Nowick, J. M. Cary, J. H. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5176-5180; J. S. Nowick, K. S. Lam, T. V. Khasanova, W. E. Kemnitzer, S. Maitra, H. T. Mee, R. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4972-4973; J. S. Nowick, D.M. Chung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1765-1768.
- [10] B. Gong, Y. Yan, H. Zeng, E. Skrzypczak-Jankun, Y. Wah Kim, J. Zhu, H. Ickes, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5607-5608; H. Zeng, R. S. Miller, R. A. Flowers II, B. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2635-2644; H. Zeng, H. Ickes, R. A. Flowers II, B. Gong, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3574-3583; H. Zeng, X. Yang, R. A. Flowers II, B. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2903-2910.
- [11] J. Zhu, R. D. Parra, H. Zeng, E. Skrzypczak-Jankun, X. Cheng Zeng, B. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4219-4220; B. Gong, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4336-4342; B. Gong, H. Zeng, J. Zhu, L. Yuan, Y. Han, S. Cheng, M. Furukawa, R. D. Parra, A. Y. Kowalevsky, J. L. Mills, E. Skrzypczak-Jankun, S. Martinovic, R. D. Smith, C. Zheng, T. Szyperski, X. C. Zeng, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 11583-11588.
- [12] R. D. Parra, H. Zeng, J. Zhu, C. Zheng, X. C. Zeng, B. Gong, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4352-4357.
- [13] R. D. Parra, B. Gong, X. C. Zheng, *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 6036-6041.
- [14] Y. Hamuro, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7529-7541.
- [15] B. D. Hudson, R. Kuroda, W. A. Denny, S. Neidle, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1987**, *5*, 145-158.
- [16] C. -W. Su, J. W. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *76*, 1854-1857.
- [17] H. Jiang, J.-M. Léger, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3448 -3449 ; H. Jiang, J.-M. Léger, C. Dolain, P. Guionneau, I. Huc, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8365-8374.
- [18] Etudes en solution: N. C. Singha, D. N. Sathyanarayana, *J. Mol. Struct.* **1997**, *403*, 123 - 135.

-
- [19] C. Pelizzi, G. Pelizzi, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1979**, 35, 126 -128 ; A. K. S. Muir, P. W. Codding, *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 1803-1806; N. W. Alcock, P. Moore, C. J. Reader, S. M. Roe, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1988**, 2959-2963; D. S. Marlin, M. M. Olmstead, P. K. Mascharak, **2000**, 554, 211-223.
- [20] C. A. Hunter, D. H. Purvis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 792 -795.
- [21] V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2798 -2809.
- [22] I. Huc, V. Maurizot, H. Gornitzka, J.-M. Léger, *Chem. Commun.* **2002**, 578 -579.
- [23] V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, M. J. Krische, J.-M. Lehn, *Nature* **2000**, 407, 720 -723.
- [24] V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2810 -2820 .
- [25] J. Recker, D. J. Tomcik, J. R. Parquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10298 -10307; B. Huang, J. R. Parquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2689-2690.
- [26] B. Huang, J. R. Parquette, *Org. Lett.* **2000**, 2, 239 -242.
- [27] C. A. Hunter, C. M. R. Low, M. J. Packer, S. E. Spey, J. G. Vinter, M. O. Vysotsky, C. Zonta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2678 -2682.
- [28] O. Safarowsky, M. Nieger, R. Fröhlich, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1616 -1618.
- [29] J. T. Ernst, J. Becerril, H. S. Park, H. Yin, A. D. Hamilton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 535-539.
- [30] I. Huc, J. Rebek Jr., *Tetrahedron. Lett.* **1993**, 35, 1035-1038.
- [31] Y. Hamuro, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10587-10593.
- [32] T. M. Garrett, M. E. Cass, K. N. Raymond, *J. Coord. Chem.* **1992**, 25, 241-253; E. Steinwender, W. Mikenda, *Monatsh. Chem.* **1990**, 121, 809-820; M. Kondo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 2790-2793.
- [33] D. A. P. Delnoye, R. P. Sijbesma, J. A. Kekemans, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8717-8718; K. Pieterse, J. A. J. M. Vekemans, H. Kooijman, A. L. Spek, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 4597-4603; L. Brunsveld, B. G. G. Lohmeijer, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **2000**, 2305-2306; P. Van der Schoot, M. A. J. Michels, L. Brunsveld, R. P. Sijbesma, A. Ramzi, *Langmuir* **2000**, 16, 10076-10083.
- [34] G. N. Tew, D. Liu, B. Chen, R. J. Doerksen, J. Kaplan, P. J. Carroll, M. L. Klein, W. F. DeGrado, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, 99, 5110-5114.
- [35] R. J. Doerksen, B. Chen, M. L. Klein, *Chem. Phys. Lett.*, sous presse.
- [36] S. Goswami, K. Ghosh, A. K. Mahapatra, G. D. Nigam, K. Chinnakali, H.-K. Fun, *Acta Crystallogr., Sect. C* **1999**, 55, 579-581.
- [37] M. Mazik, D. Bläser, R. Boese, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12771-12782.
- [38] R. Ostaszewski, Z. Urbanczyk-Lipkowska, *J. Mol. Struct.* **1999**, 474, 197-206.
- [39] S. J. Geib, S. C. Hirst, C. Vicent, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1283-1285; R. P. Dixon, S. J. Geib., A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 365-366.

-
- [40] T. Kawamoto, O. Prakash, R. Ostrander, A. L. Rheingold, A. S. Borovik, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 4294-4295; T. Kawamoto, B. S. Hammes, B. Haggerty, G. P. A. Yap, A. L. Rheingold, A. S. Borovik, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 285-286; T. Kawamoto, B. S. Hammes, R. Ostrander, A. L. Rheingold, A. S. Borovik, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3424-3427.
- [41] Q. Yu, T. E. Baroni, L. Liable-Sands, A. L. Rheingold, A. S. Borovik, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6831-6834.
- [42] M. R. Rauckhorst, P. J. Wilson, S. A. Hatcher, C. M. Hadad, J. R. Parquette, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3917-3923.
- [43] V. Maurizot, G. Linti, I. Huc, *Chem. Commun.* **2004**, 924.
- [44] M. M. Abou Sekkina, T. M. Salem, M. F. El-Shazly, A. El-Dissouky, *J. App. Crystallogr.* **1982**, *15*, 632-5; W. B. Blanton, S. W. Gordon-Wylie, G. R. Clark, K. D. Jordan, J. T. Wood, U. Geisser, T. J. Collins, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3551-3552.
- [45] M. L. Bushey, A. Hwang, P. W. Stephens, C. Nuckols, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8157-8158; M. L. Bushey, A. Hwang, P. W. Stephens, C. Nuckols, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2828-2831; W. Zhang, D. Horoszewski, J. Decatur, C. Nuckols, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4870-4873.
- [46] J. M. Langenhan, I. A. Guzei, S. H. Gelman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2402-2405; K. Gademann, A. Häne, M. Rueping, B. Jaun, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1534-1537.
- [47] S. Kubik, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5846-5855. S. Kubik, R. Goddar, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 311-322; S. Kubik, R. Goddar, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2648-2651.
- [48] G. Abbenante, D. P. Fairlie, L. R. Gahan, G. R. Hanson, G. K. Pierens, A. L. van den Brenk, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10384-10388; A. Asano, M. Doi, K. Kobayashi, M. Arimoto, T. Ishida, Y. Katsuya, Y. Mezaki, H. Hasegawa, M. Nakai, M. Sasaki, T. Taniguchi, A. Terashima, *Biopolymers* **2001**, *58*, 295-304; Pattenden, T. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2459-2461.
- [49] M. Fisher, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 884-905; D. K. Smith, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1353-1361.
- [50] Z. Q. Wu, X. K. Jiang, S. Z. Zhu, Z. T. Li, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 229-232.
- [51] I. Huc, V. Maurizot, C. Dolain, H. Jiang, manuscrit en préparation; voir aussi: I. Huc, *Polym. Prepr.* **2003**, *44*, 587 -588.
- [52] R. B. Prince, S. A. Barnes, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2758-2762; A. Tanatani, M. J. Moi, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1792-1793.
- [53] N. R. Wurtz, J. M. Turner, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1201-1203.
- [54] P. A. Wender, T. C. Jessop, K. Pattabiraman, E. T. Pelkey, C. L. VanDeuse, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3229-3232.
- [55] E. Yashima, K. Maeda, Y. Okamoto, *Nature* **1999**, *399*, 449-451.
- [56] A. Loppinet-Serani, F. Charbonier, C. Rolando, I. Huc, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 937-942.
- [57] C. Dolain, J.-M. Léger, I. Huc, résultats non-publiés.

-
- [58] P. S. Corbin, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3779-3780; P. S. Corbin, S. C. Zimmerman, P. A. Thiessen, N. A. Hawryluk, T. J. Murray *J Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10475-10488.
- [59] N. C. Singha, D. N. Sathyanarayana, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 157-162.
- [60] J. Garric, J.-M. Léger, A. Grelard, M. Ohkita, I. Huc, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1421-1424.
- [61] M. Barboiu, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 5201-5206.
- [62] V. Maurizot, J.-M. Léger, P. Guionneau, I. Huc, *Russ. Chem. Bull.* 2004, sous presse.
- [63] D. A. Langs, *Science* **1988**, *241*, 188-191; B. M. Burkhardt, R. M. Gassman, D. A. Langs, W. A. Pangborn, W. L. Duax, V. Pletnev, *Biopolymers* **1999**, *51*, 129-144; B. Di Blasio, E. Benedetti, V. Pavone, C. Pedone, *Biopolymers* **1989**, *28*, 203-214.

CHAPITRE II

ANALYSE CONFORMATIONNELLE PAR RMN EN SOLUTION D'OLIGOAMIDES AROMATIQUES

I. INTRODUCTION

Les foldamères sont des molécules conçues pour adopter des conformations spécifiques bien définies en solution stabilisées par un ensemble d'interactions non-covalentes^[1,2]. Ces molécules présentent un intérêt non seulement dans la compréhension des comportements plus complexes des macromolécules biologiques, mais également en tant que candidats potentiels pour de nouveaux matériaux fonctionnels^[3] et récepteurs synthétiques^[4]. La plupart des méthodes spectroscopiques communément employées pour la détermination des conformations en solution d' α -, β - ou γ -peptides ne sont généralement pas applicables à ces nouveaux composés possédant des squelettes abiotiques. Un enjeu important est donc l'obtention d'informations structurales en solution.

Plusieurs méthodes spectroscopiques rapides et quantitatives fournissent des informations sur la structure globale des foldamères peptidomimétiques ou abiotiques en solution. Le dichroïsme circulaire DC-UV^[5] est généralement utilisé de façon préliminaire pour évaluer la structuration de molécules chirales. Les β -peptides sont des composés très étudiés depuis quelques années^[6]. A titre d'exemple, nous pouvons citer les dérivés de l'acide (S)-3-pyrrolidine-3-carboxylique (*Figure 1*), décrits par *Gellman et coll.*^[7], montrant des spectres différents lorsque l'on passe du dimère ($n=1$) à l'hexamère ($n=5$), révélant un changement de conformation lorsque que le brin s'allonge et suggérant la présence d'une structure secondaire stable à partir de quatre unités ($n=3$).

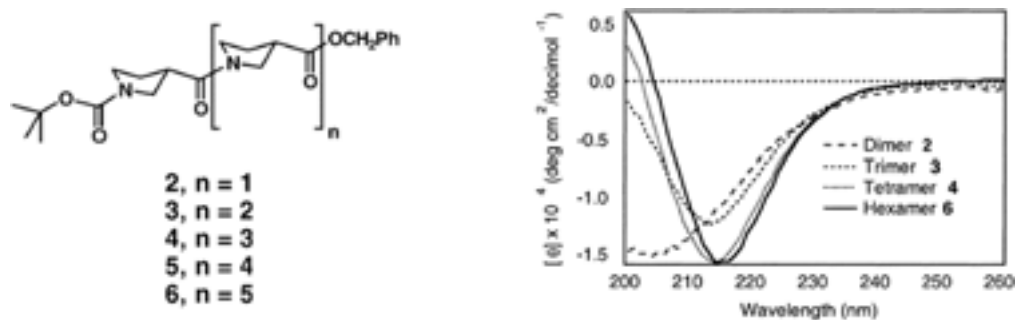


Figure 1 : Spectres CD de β -peptides dérivés de l'acide (S)-3-pyrrolidine-3-carboxylique en fonction de la longueur.

Les spectroscopies UV-Vis d'absorption et d'émission permettent également d'obtenir des informations générales importantes. Dans le cas des oligophénylacétylènes imaginés par *Moore et coll.*^[8] (*Figure 2*), lorsque la longueur du brin augmente, on observe des effets bathochromiques –déplacement des bandes d'absorption vers les grandes longueurs d'onde– et hypochromiques –diminution de l'intensité d'absorption– suggérant un empilement des noyaux aromatiques, en accord avec une structuration secondaire en hélice en solution. Les

spectres UV-Vis d'émission de fluorescence montrent l'apparition d'une bande à 420 nm caractéristique de la formation d'un excimère^[9], en accord avec des interactions d'empilement aromatique entre cycles lorsque les brins deviennent assez longs pour se replier en hélice.

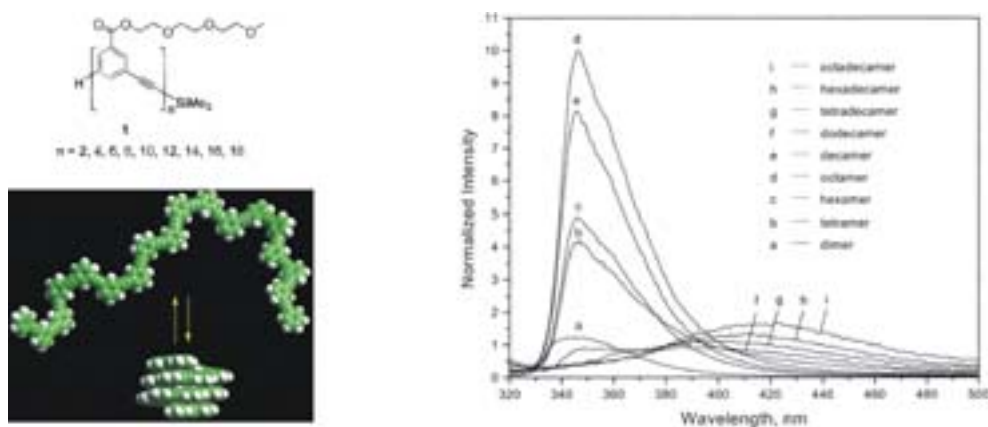


Figure 2 : Spectres UV-Vis de fluorescence en fonction de la longueur d'oligophénylacétylènes montrant une transition conformationnelle.

Ces méthodes ne fournissent cependant que des informations indirectes sur une structuration à l'échelle moléculaire, et sont généralement utilisées de façon préliminaire à une étude plus approfondie faisant intervenir la Résonance Magnétique Nucléaire 1D et 2D.

La RMN est applicable à la majeure partie des foldamères peptidomimétiques. La méthodologie, comparable à celle employée pour la détermination de structures de composés naturels, est identique quelque soit la molécule étudiée et consiste succinctement en la détermination des systèmes de spin de chaque unité peptidique, l'attribution de la séquence puis la recherche des corrélations NOE entre protons éloignés dans la séquence. La conformation en solution est ensuite résolue par dynamique moléculaire sous contraintes à partir des angles dièdres et des corrélations NOE obtenus en RMN (Figure 3).

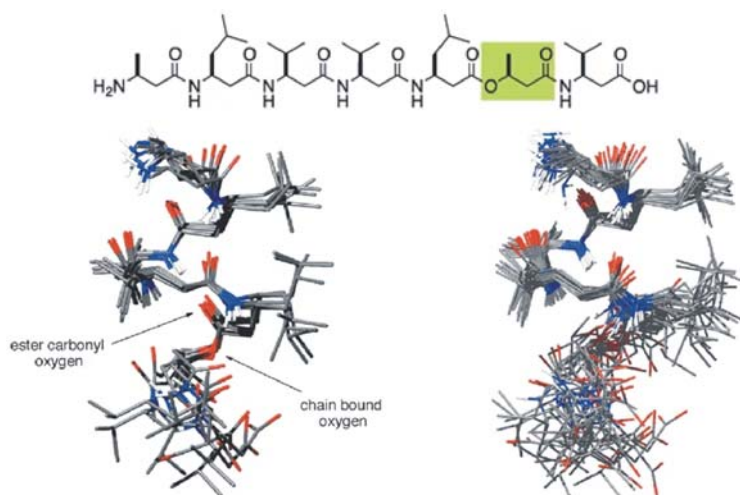


Figure 3 : Structure en solution d'un β -heptadepsipeptide^[10] dans le méthanol par RMN. Superposition des 5 et 25 structures de plus basses énergies obtenues par dynamique moléculaire sous contraintes.

Cette technique n'est cependant pas applicable à tous les foldamères, et notamment à la majeure partie des foldamères possédant un squelette abiotique. Suivant la nature des unités étudiées, certaines méthodes classiques de caractérisation ont été adaptées aux systèmes synthétiques afin d'apporter la preuve du repliement en hélice en solution de ces foldamères.

Les oligophénylacétylènes décrits par *Moore et coll.* sont capables de se replier en solution en une structure secondaire hélicoïdale dont la stabilité dépend de la nature du solvant. Cette conformation ne peut cependant pas être caractérisée simplement par RMN compte tenu des problèmes d'attribution et d'agrégation. Pour obtenir des informations structurales détaillées, une nouvelle série d'oligomères, possédant deux unités marquées par des radicaux stables nitroxyde TEMPO^[11] plus au moins espacées dans la séquence (*Figure 4*) a été conçue. Après repliement, les deux radicaux sont plus ou moins proches dans l'espace : la distance qui les sépare peut être estimée par la méthode ESR (Electron Spin Resonance), l'interaction spin-spin dépendant fortement de la distance séparant les deux radicaux. Les résultats indiquent que les radicaux sont proches lorsqu'ils sont séparés par cinq unités, autrement dit, six unités de répétition sont nécessaires pour effectuer un tour d'hélice. Cette méthode de marquage des brins a donc permis de mesurer le pas de l'hélice formée par des unités oligophénylacétylènes substituées en position méta, et d'élucider en partie la question de la conformation adoptée par ces oligomères en solution.

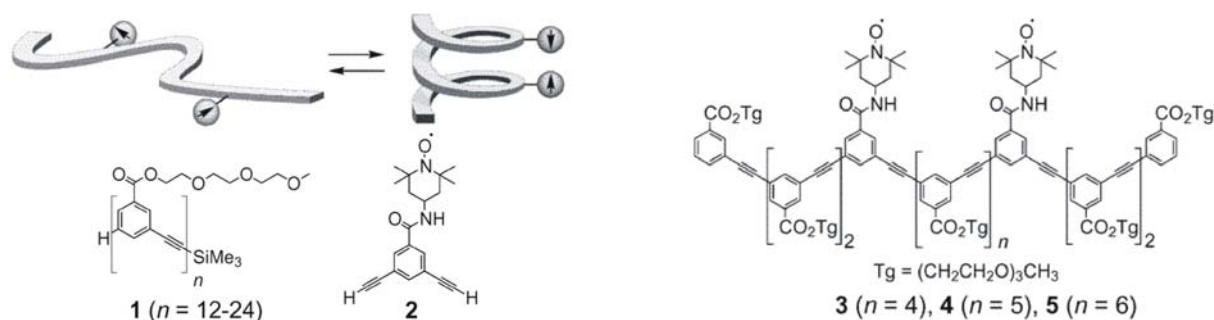


Figure 4 : Principe de la méthode employée pour la détermination du pas de l'hélice. Structures des unités constituant les brins et différents oligomères synthétisés.

Ces unités oligophénylacétylènes substituées en position méta ont également été étudiées par *Gong et coll.*^[12]. La présence de chaînes latérales hydrophobes permet le repliement dans des solvants organiques apolaires, contrairement aux foldamères présentés précédemment. La conformation en solution de ces oligomères est caractérisée grâce à des corrélations NOE à l'extérieur de l'hélice entre les chaînes latérales amide et ester dans le cas d'oligomères courts tel qu'un tétramère. Les effets NOE observés sont en accord avec une

conformation courbée imposée par des liaisons hydrogène intramoléculaires, représentée sur la *Figure 5a*. Dans le cas d'un hexamère, une corrélation NOE supplémentaire est observée entre les protons CH_3 et les protons aromatiques situés chacun à une extrémité du brin, rendant compte d'un contact entre les bouts de chaîne en accord avec la conformation en hélice représentée sur la *Figure 5b*.

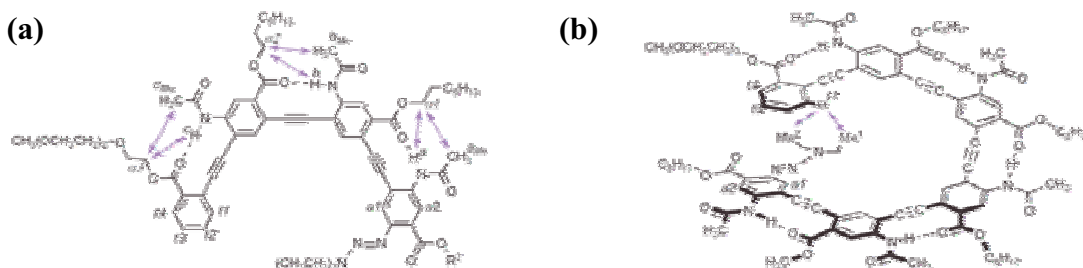


Figure 5 : oligophénylacétylènes (a) corrélations NOE observées à l'extérieur de l'hélice ; (b) corrélations NOE observées entre deux étages de l'hélice. Les flèches représentent les corrélations NOE observées.

De la même façon, les oligoarylamides décrits par *Gong et coll.*^[13] possèdent une conformation bien définie en solution par la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires. Les effets NOE observés entre les chaînes latérales sont en accord avec une conformation courbée (*Figure 6a*) ou en hélice (*Figure 6b*) en fonction de la longueur du brin.

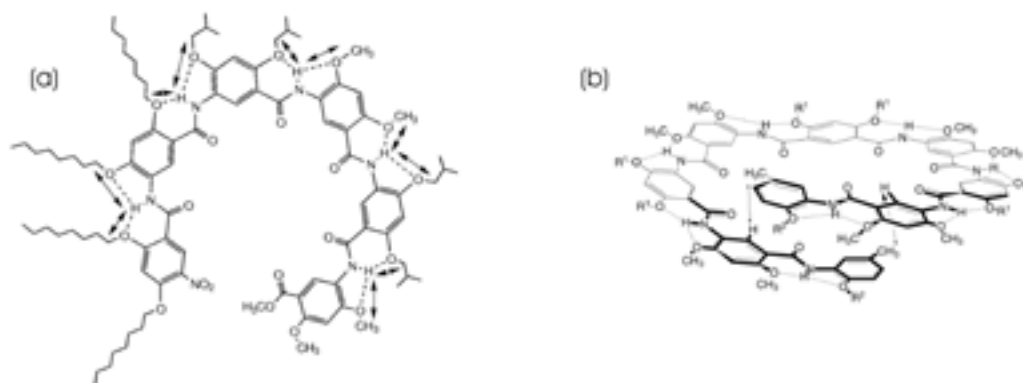


Figure 6 : oligoarylamides (a) corrélations NOE à l'extérieur de l'hélice pour le 6mère; (b) corrélations NOE entre deux étages de l'hélice pour le 9mère. Les flèches représentent les corrélations NOE observées.

La résolution de la structure en solution d'oligoamides aza-aromatiques de synthèse par RMN sera présentée dans la suite de ce chapitre. Nous nous sommes intéressés à deux familles distinctes : les oligoamides de l'acide 8-aminoquinoline-2-carboxylique et les oligoamides de la 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique. Dans les deux cas, nous allons montrer comment la RMN nous a permis d'attribuer la séquence de chaque molécule, puis, à partir des corrélations NOE, de remonter à la conformation en solution par dynamique moléculaire sous contraintes, ceci afin d'obtenir la preuve directe que ces oligomères adoptent une conformation hélicoïdale en solution.

II. CONCEPTION DES MOLECULES

Plusieurs séries d'oligoamides d'aza-aromatiques ont été conçus dans le but d'induire une auto-organisation en structures hélicoïdales par formation de liaisons hydrogène intramoléculaires entre unités consécutives de l'oligomère (*Schéma 1*). Cette conformation est rendue possible par la faible distance séparant l'azote du cycle aromatique et l'hydrogène de l'amide. Dans une moindre mesure, d'autres liaisons hydrogène de plus faible énergie sont formées entre l'oxygène du carbonyle et les hydrogènes aromatiques à proximité. Les interactions électrostatiques répulsives entre l'azote du cycle aromatique et l'oxygène de l'amide contribuent aussi à stabiliser la structure. Toutes ces interactions favorisent donc une conformation hélicoïdale. La stabilité de l'hélice est renforcée pour les longs oligomères grâce au π -stacking résultant de l'empilement des cycles aromatiques dans l'hélice.

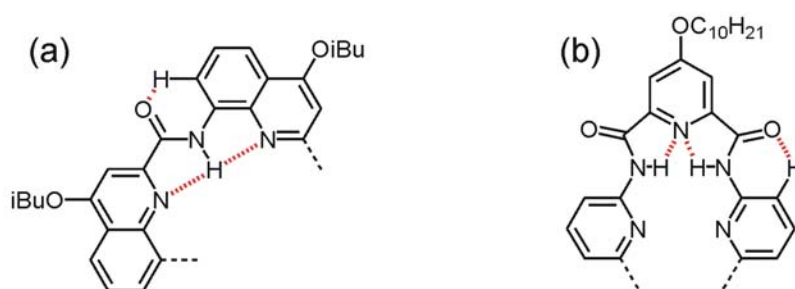


Schéma 1 : La forte courbure des brins –(a) série quinoline et (b) pyridine- est imposée par des liaisons hydrogène intramoléculaires.

Dans la série quinoline, les substituants en positions 2 et 8 sont orientés à 60° l'un de l'autre, l'hélice formée doit avoir approximativement 3 unités par tour. D'après les résultats obtenus par modélisation, la présence des liaisons hydrogène réduit cependant l'angle formé en augmentant la courbure de l'hélice pour n'avoir plus que 2,5 unités par tour.

Pour la série formée par des pyridines diamines et des pyridines diacides, les substituants sont positionnés en *mé*ta de part et d'autre de l'azote endocyclique et forment un angle de 120° qui devrait mener à une hélice avec 6 unités par tour. A nouveau, la modélisation moléculaire indique que les liaisons hydrogène formées entre l'azote de la pyridine et les hydrogènes des amides devraient augmenter la courbure de l'hélice et ramener le nombre réel d'unités par tour à 4,5.

III. RESULTATS PRELIMINAIRES

1. Diffraction des rayons X.

Les conformations hélicoïdales de ces oligomères ont été caractérisées à l'état solide par diffraction des rayons X de monocristaux^[14, 15]. Dans la série quinoline (*Figure 7*), une étude de la structure RX de l'octamère indique qu'une unité i se trouve alignée avec l'unité $i + 5$, soit 2,5 unités par tour. Dans la série pyridine (*Figure 8*), la structure cristalline montre que 4,5 noyaux sont nécessaires pour réaliser un tour d'hélice. Les hypothèses formulées sont donc vérifiées et les structures RX prouvent directement la présence de liaisons hydrogène intramoléculaires. A l'état solide, ces oligomères adoptent donc des conformations en hélice, stabilisées par la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires et par des interactions entre unités aromatiques superposées.

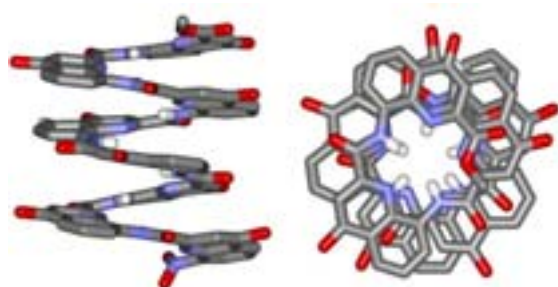


Figure 7 : Structure RX de l'octamère de la série quinoline (vue de côté et vue de dessus).

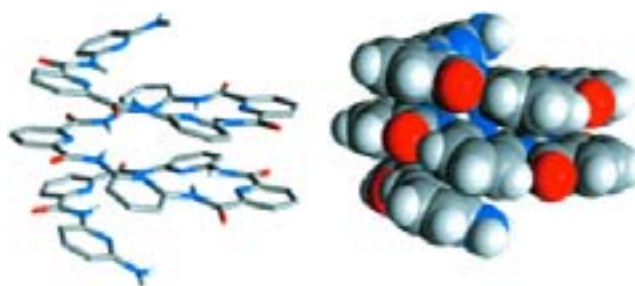


Figure 8 : Structure RX de l'undécamère de la série pyridine.

2. RMN¹H 1D.

En solution, les spectres RMN ¹H suggèrent également une structuration des oligomères en hélice par formation de liaisons hydrogène^[14, 15]. Entre 3 et 12 ppm, les oligomères des séries quinoline (*Figure 9*) et pyridine (*Figure 10*) présentent des pics fins bien individualisés dans CDCl₃. Les protons amides, dont les signaux sont déblindés au delà de 10 ppm, semblent engagés dans des liaisons hydrogène intramoléculaires. De tels déplacements chimiques des amides sont caractéristiques de ces structures en hélice. Les signaux sont également répartis sur une large gamme de déplacements chimiques et suggèrent différents environnements chimiques pour chacune des unités. L'augmentation de la longueur des brins provoque un blindage des protons aromatiques, des amides et des esters, ce qui peut être attribué à l'empilement des cycles aromatiques dans la structure hélicoïdale. Les signaux

des protons des chaînes latérales apparaissent sous la forme de motifs diastéréotopiques autour de 4 ppm.

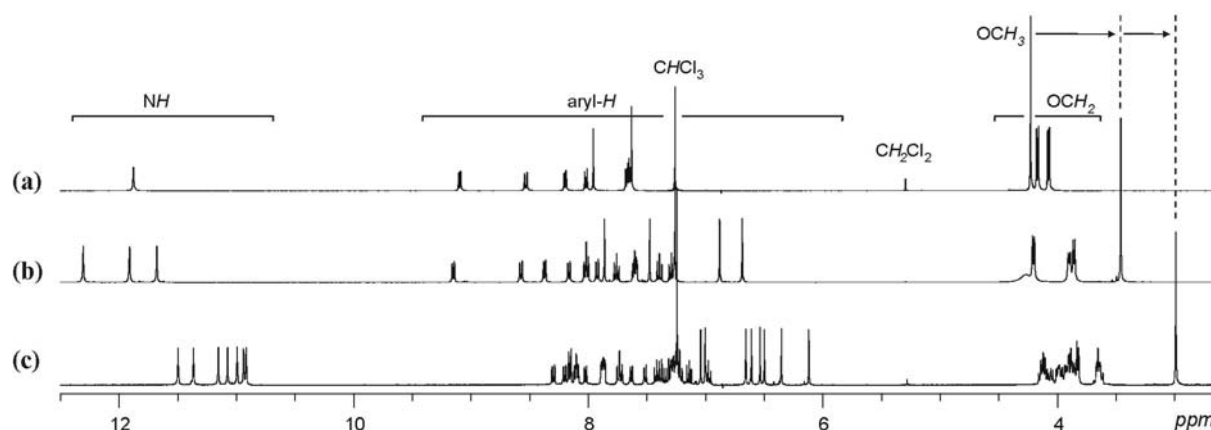


Figure 9 : Spectres RMN ^1H 400MHz dans CDCl_3 à 300 K des oligomères de la série quinoline : (a) dimère, (b) tétramère et (c) octamère .

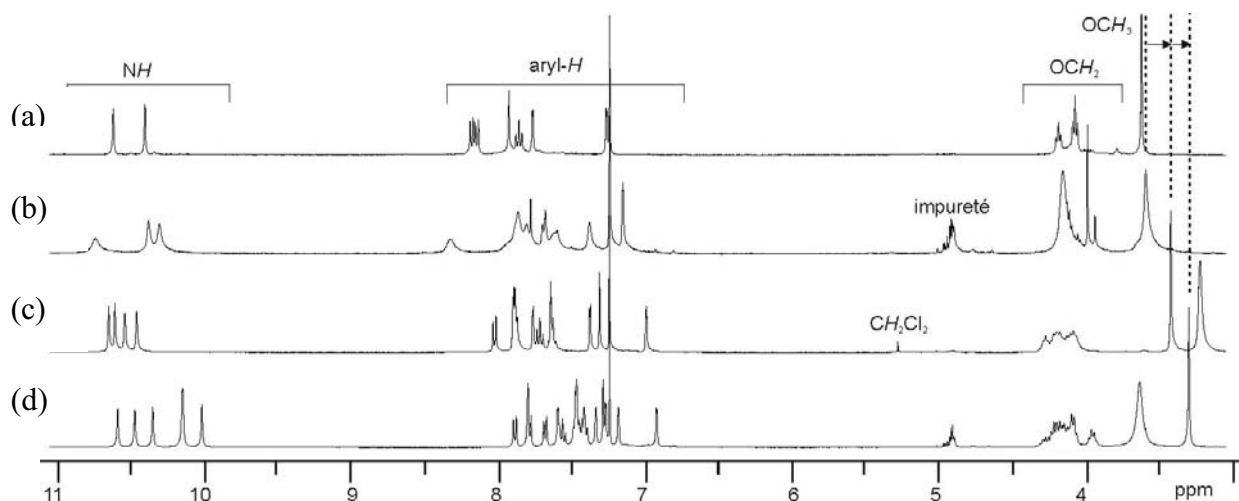


Figure 10 : Spectres RMN ^1H 400MHz dans CDCl_3 à 300 K des oligomères diesters de la série pyridine : (a) pentamère, (b) heptamère, (c) nonamère et (d) tridécamère .

Toutes ces données suggèrent que ces deux familles adoptent une structure hélicoïdale en solution. Ce ne sont toutefois que des preuves indirectes. La résolution de ces structures en solution est donc un enjeu important.

IV. DETERMINATION DE LA STRUCTURE EN SOLUTION

1. Choix des oligomères pour les études structurales en solution.

Dans la série quinoline, les signaux des protons aromatiques de l'octamère (Figure 9, c) se situent entre 6 et 8,5 ppm. Nous pouvons distinguer trois types de signaux : des doublets correspondants aux protons H5 et H7, des triplets correspondants aux protons H6, et des

singulets facilement identifiables entre 6 et 7,2 ppm correspondant aux protons H3 de la quinoline. Lorsque la longueur du brin augmente, l'allure des spectres 1D se rapproche de celle des spectres de polymères. La synthèse convergente, la bonne solubilité dans CDCl_3 ainsi que la répartition des déplacements chimiques des signaux amides et aromatiques sur une large fenêtre spectrale de l'octamère^[14], appelé **1**, devraient faciliter le travail préliminaire d'attribution des signaux, nécessaire à la détermination de la structure en solution. Cet octamère a été synthétisé par Jiang Hua, post-doctorant au laboratoire.

Dans la série pyridine, l'utilisation d'un oligomère symétrique permet de faciliter la synthèse par des méthodes convergentes^[15], mais aussi de réduire de moitié le nombre de signaux présents sur le spectre RMN ^1H , du fait de la présence d'un axe de symétrie C_2 . Cette simplification du spectre 1D nous permet d'étudier un oligomère long, donc plus stable. Par contre, chaque signal correspondant à deux protons, des ambiguïtés pourront apparaître au cours de notre étude. Le tridécamère, appelé **2**, a ainsi été choisi (*Figure 10*, d), la gamme de déplacements chimiques des protons aromatiques (6,8-8 ppm) étant toutefois moins importante que pour l'octamère **1**. Les protons appartenant aux noyaux pyridinedicarbonyle, apparaissant sous forme de doublets fins, sont aisément identifiables. Par contre, les protons appartenant aux noyaux diaminopyridine, apparaissant sous forme de doublets et triplets, se chevauchent en grande partie, ce qui devrait compliquer la résolution de la structure en solution. Ce tridécamère a été synthétisé par Victor Maurizot, alors doctorant au laboratoire.

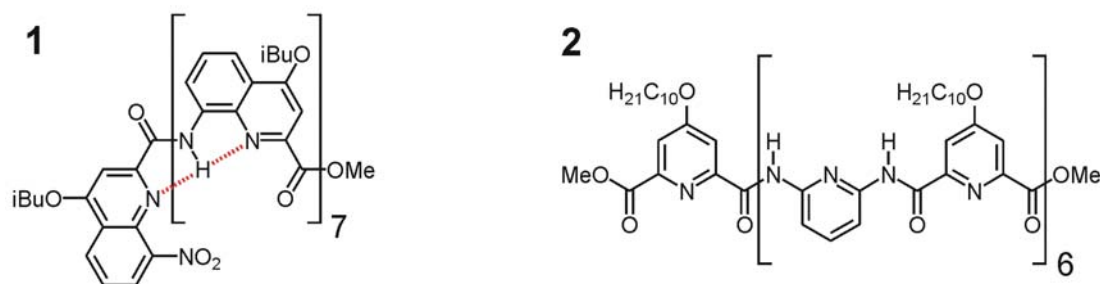


Schéma 2 : Structures de l'octamère 1 de la série quinoline et du tridécamère 2 de la série pyridine.

Une étude spectroscopique RMN a été menée afin d'établir les structures en solution des deux molécules cibles : l'octamère **1** de la série quinoline et le tridécamère **2** de la série pyridine (*Schéma 2*). La première étape a été l'attribution partielle des protons et des carbones de chaque séquence. Les expériences ^1H , ^{13}C , Double Quantum Filtered Correlated Spectroscopy (DQF-COSY^[16]), Heteronuclear Single Quantum Coherence (HSQC^[17]) et Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC^[18]) ont permis de remonter à la structure primaire de **1** et **2** en attribuant les déplacements chimiques de chaque proton et de chaque

carbone dans la séquence. La seconde étape de détermination de la structure en solution a été réalisée grâce à des expériences Rotating frame nuclear Overhauser Spectroscopy (ROESY^[19]), les effets NOE entre protons éloignés dans la séquence permettant de remonter, par dynamique moléculaire sous contraintes, à la structure secondaire de chaque molécule étudiée.

2. Oligomère de la série quinoline.

a. Attribution des systèmes de spin.

Les corrélations $^1\text{H}/^1\text{H}$ obtenues par l'expérience DQF-COSY permettent de déterminer partiellement les systèmes de spin, autrement dit de regrouper les protons appartenant à un même noyau. Chaque noyau quinoline possède quatre protons en positions 3, 5, 6 et 7 (*Schéma 3*), le proton H3 est isolé d'un côté du noyau tandis que les protons H5, H6 et H7 sont couplés entre eux. L'une des difficultés va donc être de relier ces protons entre eux.

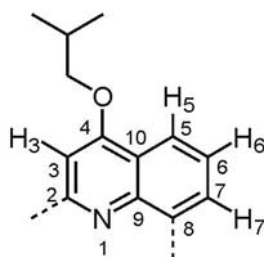


Schéma 3 : Nomenclature du noyau quinoline.

Des corrélations fortes observées dans la zone des protons aromatiques entre 6,9 et 8,4 ppm peuvent être regroupées en huit groupes de trois protons H5, H6, H7 (d, t, d), correspondant aux protons en position 5, 6 et 7 des huit noyaux quinolines de l'octamère (*Figure 11*, a). Les protons H5 et H7, apparaissant sous la forme de doublets, ne sont toutefois pas différenciables de cette façon. Seule l'attribution précise des 80 carbones composant le squelette va nous permettre de lever cette ambiguïté.

Des corrélations beaucoup plus faibles sont également observées entre certains protons H3, apparaissant sous forme de singulets (s) entre 6,1 et 7,1 ppm, et certains protons H5, H6 ou H7 (*Figure 11*, b). Ces corrélations permettent de relier les protons de part et d'autre du noyau quinoline et d'attribuer sans ambiguïté cinq des huit systèmes de spin (d, t, d, s).

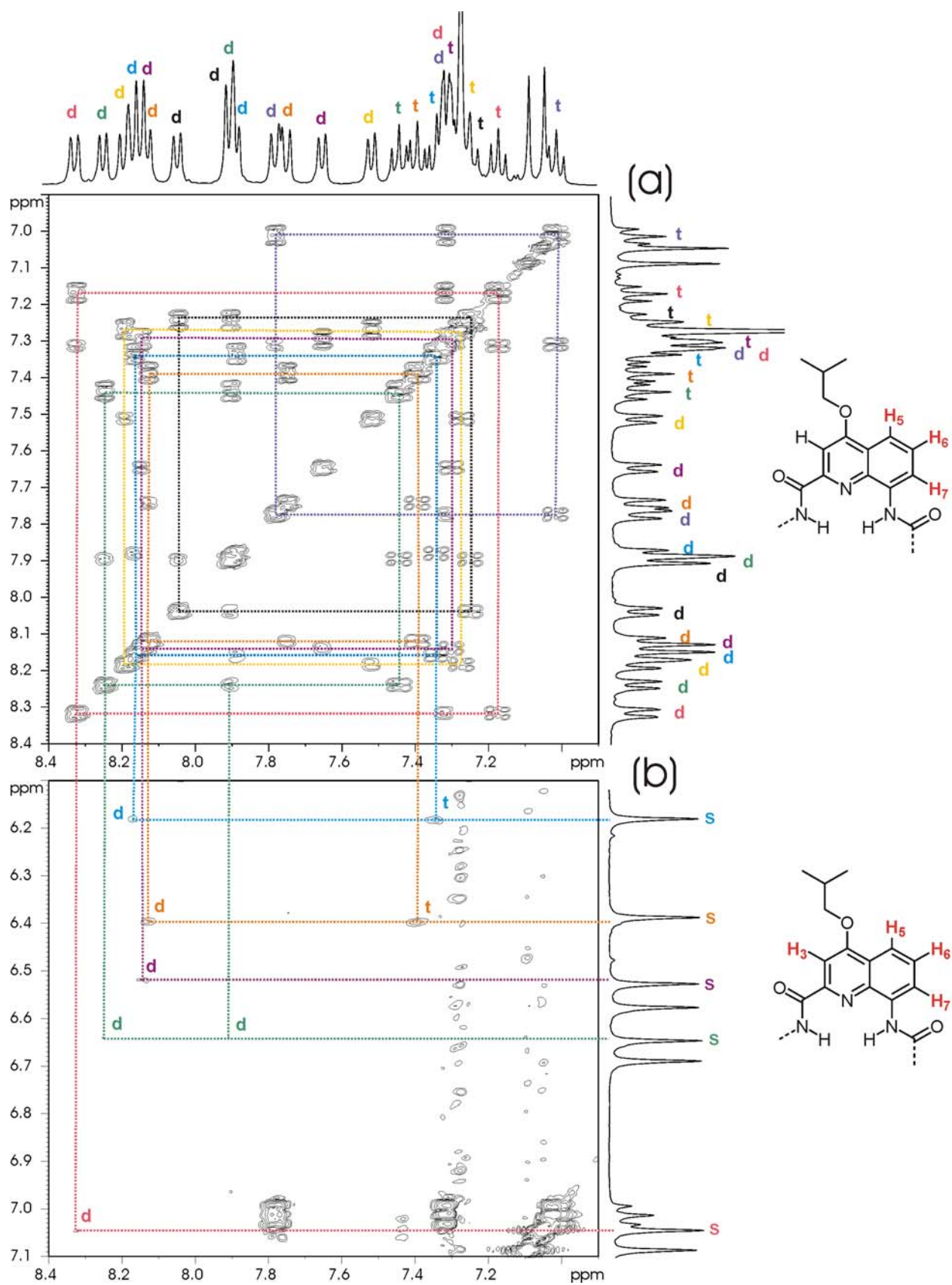


Figure 11 : Spectre DQF-COSY 400 MHz dans CDCl₃ à 300 K de l'octamère 1 mM et détail de l'attribution partielle des systèmes de spin (a) corrélations entre H5, H6 et H7 (b) corrélations entre H5, H6, H7 et H3. Chaque système de spin est repéré par un code couleur qui sera conservé jusqu'à la détermination de la séquence.

L'expérience HMBC permet l'attribution de tous les systèmes de spin. L'expérience a été réalisée en imposant une valeur maximale pour les constantes de couplage longue distance entre les protons et les carbones, pour que les corrélations $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correspondent au maximum à des couplages en ^3J . Ces corrélations nous permettent de relier les protons H3 avec les protons H5 ou H6 de deux manières différentes (*Figure 12*): soit par le carbone C10 qui corrèle avec les protons H3 et H6 (^3J), soit par le carbone C4 qui corrèle avec les protons H3 (^2J) et H5 (^3J). Ces corrélations permettent donc d'attribuer tous les systèmes de spin, mais également de distinguer clairement les protons H5 et H7.

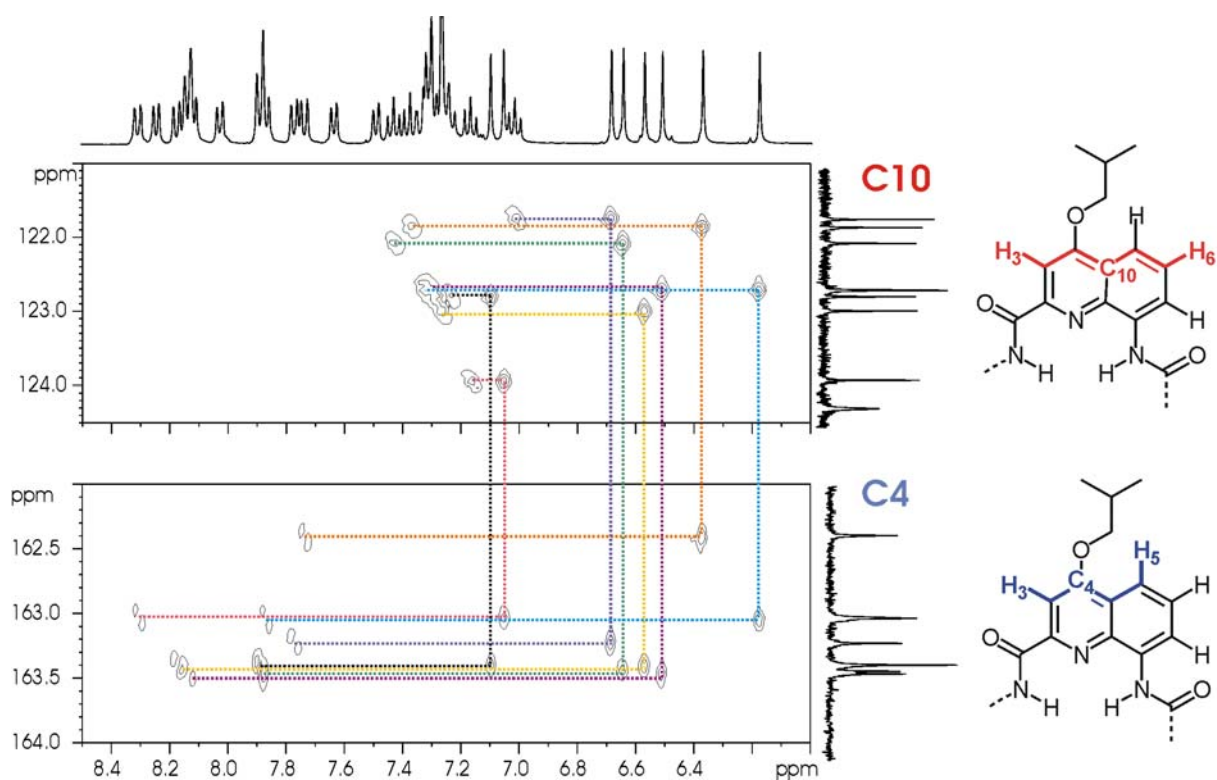


Figure 12 : Spectre HMBC 400 MHz dans CDCl_3 à 300 K de l'octamère 1 5mM de la série quinoline et détail de la vérification des systèmes de spin en passant par les carbones C4 et C10.

b. Détermination de la séquence.

L'expérience HMBC permet également de passer du noyau quinoline i au noyau $i+1$, grâce à trois types de corrélation : l'une entre le carbone C7 -déterminé à partir de H7 et HSQC- et le proton N-H, une seconde entre le proton N-H et le carbone C=O, et enfin une dernière entre le carbone C=O et le proton H3 (*Figure 13*).

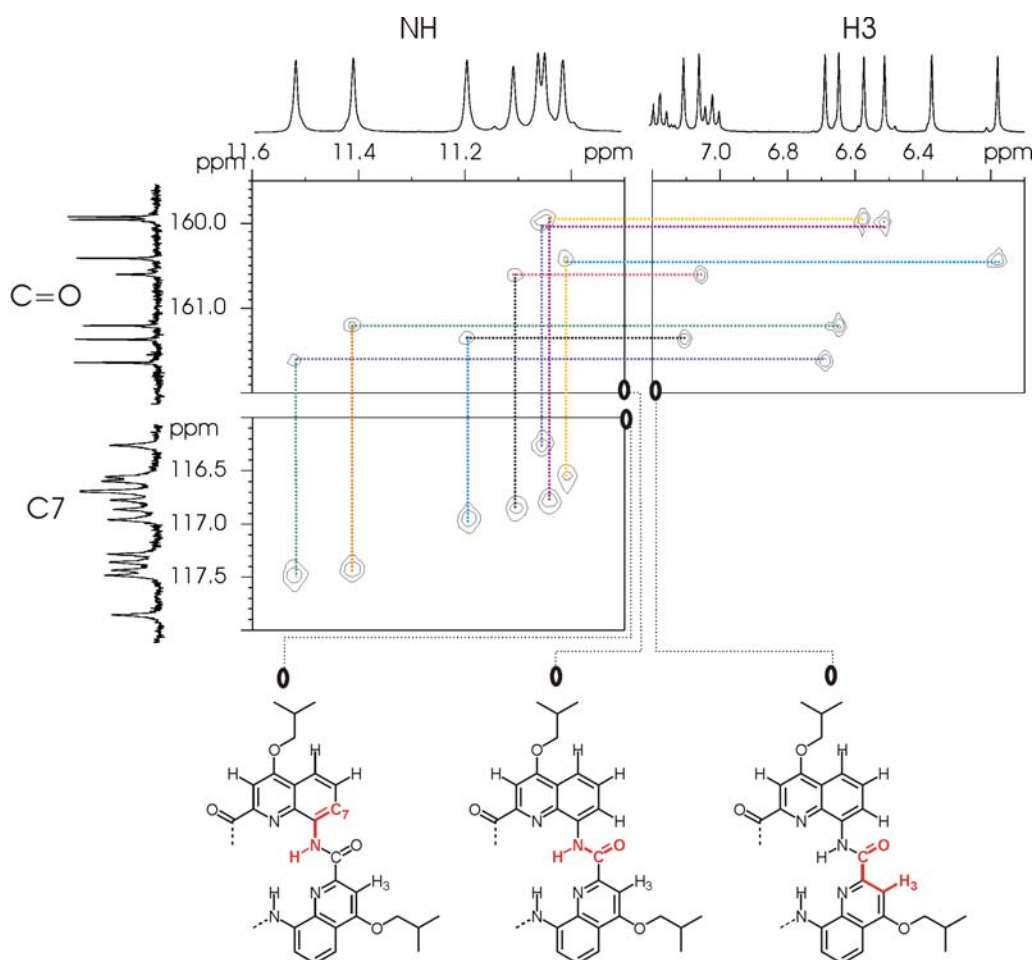


Figure 13 : Spectre HMBC 400 MHz dans $CDCl_3$ à 300 K de l'octamère 1 5mM et détail de la méthode permettant de passer du proton H7 d'un noyau quinoline au proton H3 du noyau suivant.

Les taches de corrélation de l'expérience HMBC permettent enfin de déterminer les déplacements chimiques des deux extrémités de l'octamère - le carbone C8-1 (carbone 8 de l'unité 1) portant le groupement NO_2 et le carbone CO-8 portant le groupement OMe de l'unité 8 - ceux-ci étant sensiblement différents à cause de la présence des groupements terminaux NO_2 et OMe. Les unités de l'octamère sont numérotées de la même façon que pour les peptides, de l'extrémité N-terminale à C-terminale. Possédant ces deux points de départ, l'attribution des déplacements chimiques des protons et des carbones permet de remonter aisément à l'enchaînement de la séquence de l'octamère (Schéma 4).



Schéma 4 : Séquence de l'octamère 1 obtenue après attribution des signaux.

Les expériences ^{13}C , HSQC et HMBC nous ont donc permis d'attribuer les déplacements chimiques de chaque proton et de chaque carbone dans la séquence. Les corrélations sont rassemblées dans l'*Annexe 1*.

L'analyse de l'évolution des déplacements chimiques des signaux des protons NH en fonction de leur position dans la séquence indique que les NH se trouvant au centre de la séquence sont plus blindés que les protons se trouvant aux extrémités, ce qui suggère une structure en solution de type hélicoïdale (*Schéma 5*).

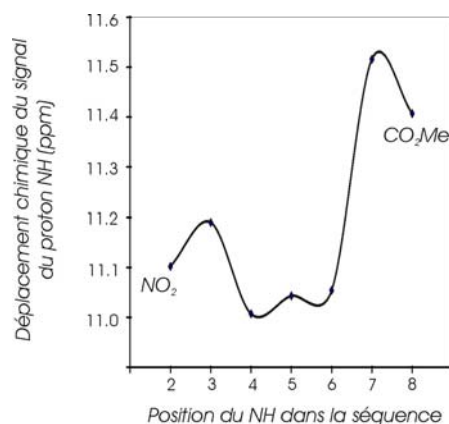


Schéma 5 : Courbe d'évolution des déplacements chimiques des signaux des protons NH en fonction de leur position dans la séquence.

c. Détermination de la conformation.

La conformation de **1** en solution est déterminée par une expérience RMN $^1\text{H}/^1\text{H}$ ROESY. Ces expériences permettent d'identifier une trentaine d'effets NOE entre les protons – amides, aromatiques et aliphatiques – des unités de la séquence, mais tous ne sont pas attribuables à cause du chevauchement de certains signaux des protons aromatiques. Les protons aromatiques H3 d'une unité *i* présentent des corrélations avec les protons aromatiques H5, H6 et H7 d'unités éloignées dans la séquence, situées en position *i*+3 et *i*-2 (*Figure 14*, a). Les unités aux extrémités du brin sont particulières : les unités 1 et 2 ne présentent des corrélations qu'avec les unités situées au dessus, les unités 6, 7 et 8 qu'avec les unités situées en dessous. Les protons CH_2 des chaînes hydrophobes présentent presque tous une forte diastéréotopie, traduisant un arrangement spatial bien défini et différents environnements chimiques pour chacune des unités. Seuls les protons CH_2 des unités 6, 7 et 8 ne sont pas diastéréotopiques. Ces protons corrént fortement avec les protons aromatiques H3 de la même unité, indiquant l'orientation préférentielle de la chaîne isobutyle d'un coté de la quinoline. Ils corrént également avec les protons aromatiques H5, H6 et H7 des unités *i*-2 et

$i+3$, corrélations identiques à celles observées pour les protons H3 (Figure 14, b). Ainsi, le proton H3-7 corrèle avec les protons H7-5 et H5-5 situés en dessous dans la séquence ($i-2$), les protons CH₂ de cette unité, non-diastréotopiques, corrélant également avec ces protons. La répétition des corrélations NOE entre les unités i et les unités $i-2$ et $i+3$ tout le long de la séquence de l'octamère suggère une structure de type hélicoïdale en solution.

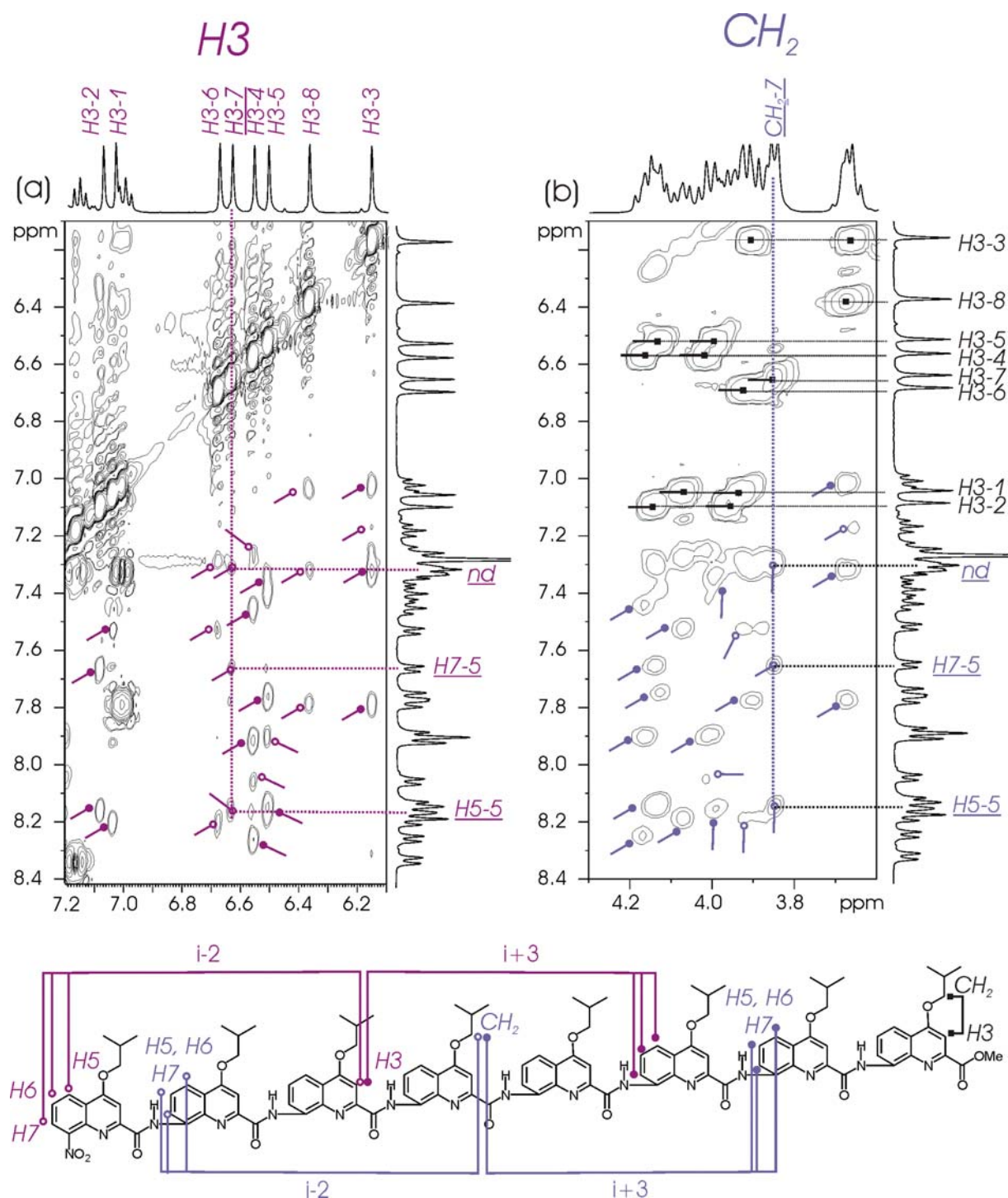


Figure 14 : Spectre ROESY 400 MHz dans CDCl₃ à 300 K de l'octamère 5mM - Détail des régions des protons aromatiques (a) et des CH₂ des chaînes isobutoxy (b). Le symbole (o) indique les corrélations $i, i-2$, le symbole (•) indique les corrélations $i, i+3$.

Dans la région des protons amides (*Figure 15, a*), de nombreuses corrélations sont présentes entre les unités i , $i+1$, $i+2$, $i-1$ et $i-2$, ce qui laisse penser que ces protons se trouvent au cœur d'une structure hélicoïdale. Le proton NH-7 corrèle ainsi avec trois protons amides NH-5, NH-6 et NH-8. Enfin, une corrélation un peu plus intense est observée entre le méthyl de l'ester OMe et le proton H3-6 de l'unité située en dessous ($i-2$), la distance entre ces protons doit donc être plus courte (*Figure 15, b*).

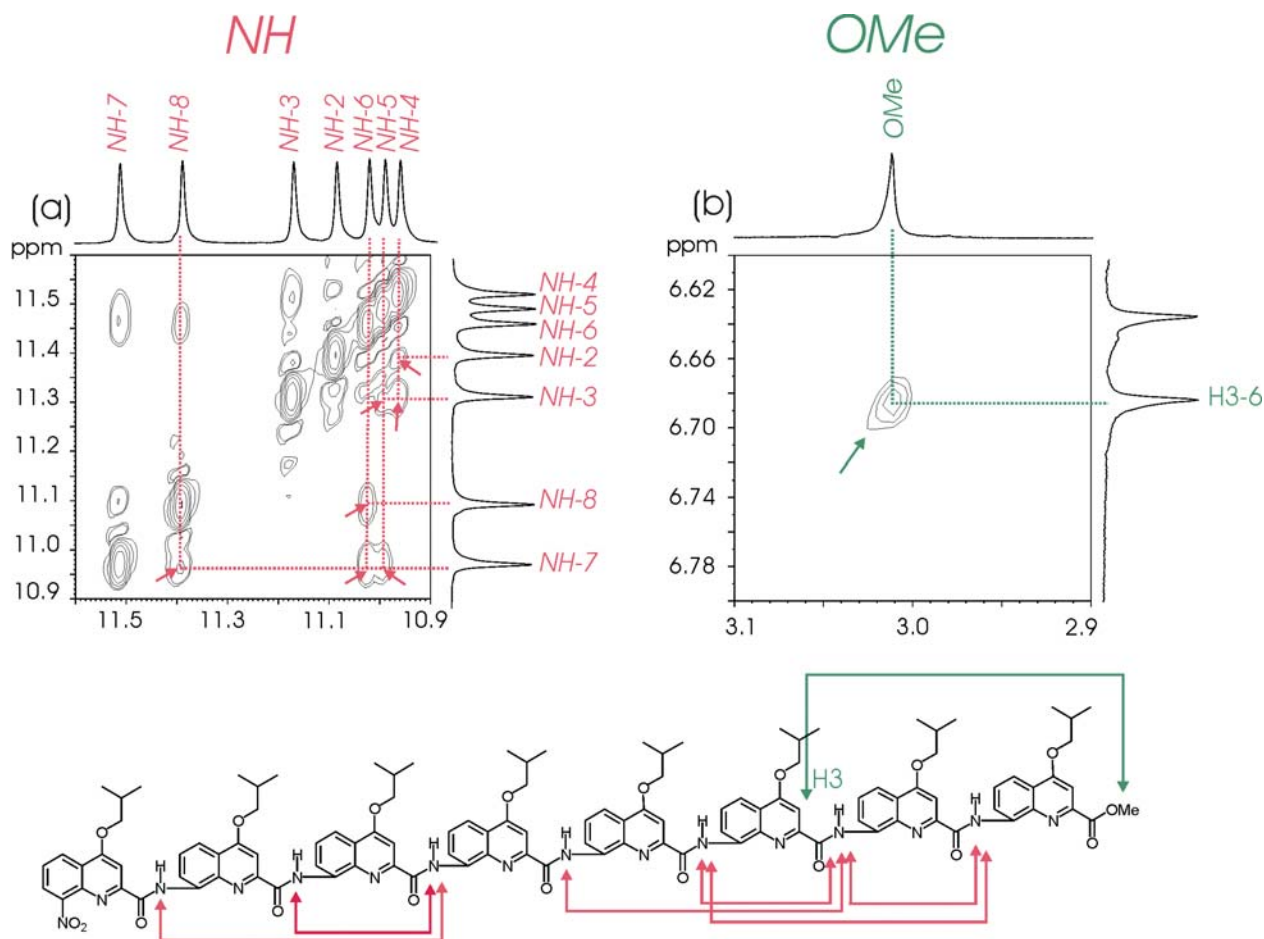


Figure 15 : ROESY $^1\text{H}/^1\text{H}$ 400 MHz dans CDCl_3 à 300 K de l'octamère 5mM - Détail des régions des protons amides (a) et du méthyl de l'ester (b). Les flèches indiquent les corrélations NOE.

Les effets NOE attribués sans ambiguïté vont nous permettre de modéliser la conformation de notre molécule en solution, par dynamique moléculaire sous contraintes, en utilisant le modèle de puit de potentiel à fond plat. Ces calculs ont été effectués en collaboration avec le Dr. M. Laguerre, au sein du groupe de modélisation moléculaire de l'IECB. Les effets NOE sont classés en trois catégories suivant la valeur des intégrations et convertis en contraintes de distance : effet fort $F \rightarrow 2,2 \pm 0,4 \text{ \AA}$, effet moyen $m \rightarrow 3,5 \pm 0,9 \text{ \AA}$ et effet faible $f \rightarrow 5 \pm 0,5 \text{ \AA}$. La distance d'environ 2,3 Å entre le proton H3 et les protons

diastéréotopiques OCH₂ des chaînes latérales isobutyles sert de référence pour les intégrations des pics NOE. Les contraintes imposées sont résumées dans le *Tableau 1*.

Tableau 1 : Effets NOE classés en trois catégories : *F* : 2,2 ± 0,4 Å, *m* : 3,5 ± 0,9 Å et *f* : 5 ± 0,5 Å.

Résidu	H	NOE <i>i, i+...</i> (<i>force</i>)	NOE <i>i, i-...</i> (<i>force</i>)
1	H3-1	H5-4 (<i>f</i>), H7-4 (<i>f</i>)	
2	H3-2	H5-5 (<i>f</i>), H7-5 (<i>f</i>)	
	NH-2	NH-4 (<i>m</i>)	
3	H3-3	H5-6 (<i>f</i>), H6-6 (<i>f</i>)	
	NH-3	NH-4 (<i>F</i>)	
4	H3-4	H6-7 (<i>f</i>), H7-7 (<i>m</i>)	H5-2 (<i>m</i>), H7-2 (<i>f</i>)
5	H3-5	H5-8 (<i>m</i>), H6-8 (<i>m</i>), H7-8 (<i>m</i>)	H5-3 (<i>f</i>)
6	H3-6	OMe (<i>F</i>)	H5-4 (<i>f</i>), H6-4 (<i>f</i>), H7-4 (<i>f</i>)
7	H3-7	H5-5 (<i>f</i>), H7-5 (<i>f</i>)	
	NH-7	NH-8 (<i>F</i>)	NH-5 (<i>F</i>), NH-6 (<i>F</i>)
8	H3-8		H5-6 (<i>f</i>), H6-6 (<i>f</i>)
	NH-8		NH-6 (<i>m</i>)

Deux types de calculs dynamiques sont réalisés, ce qui permet d'analyser les résultats obtenus de manière plus pertinente, par comparaison directe des conformations. Le premier calcul correspond à une simulation dynamique stochastique sous contraintes RMN, réalisée avec le programme MacroModel et utilisant la méthode TNCG (Truncated Newton Conjugate Gradient). Des forces de friction et des forces aléatoires simulant certaines propriétés de solvant sont ajoutées au champ de force utilisé^[20]. Deux calculs sont réalisés en prenant deux situations de départ différentes : une conformation linéaire étendue où aucune liaison hydrogène n'est présente, et une conformation hélicoïdale obtenue par minimisation sans contraintes avec MM3. Dans ce cas, les liaisons hydrogène sont déjà présentes entre les azotes des quinolines et les NH des amides. Les calculs sont réalisés à une température de 1000 K, avec un pas de calcul de 1,0 fs, pour un temps total de simulation dans chaque cas de 5 ns et en sauvant à chaque fois 500 structures. Ces conformations sont ensuite minimisées sans contraintes et classées par énergies décroissantes (1000 cycles, méthode TNCG, RMS ≤ 0.005 kJ.Å⁻¹.mol⁻¹, champ de force MM3*). Les 20 structures finales de plus basse énergie sont retenues pour l'analyse structurale. Le second calcul correspond à une simulation dynamique sous contraintes réalisée également avec le programme MacroModel et utilisant la méthode

Monte Carlo^[21, 22]. Seules les rotations autour des 14 liaisons aryle-amide sont possibles. Une conformation linéaire étendue est utilisée comme situation de départ. Chaque conformère trouvé à l'issue de la simulation sous contraintes RMN est minimisé sans contraintes (1000 cycles, méthode TNCG, $\text{RMS} \leq 0.005 \text{ kJ.}\text{\AA}^{-1}.\text{mol}^{-1}$, champ de force MM3*). Les 20 structures finales de plus basse énergie sont retenues pour l'analyse structurale.

Quelque soit la méthode utilisée, TNCG ou Monte Carlo, et quelque soit la situation initiale choisie, linéaire ou hélicoïdale, les résultats obtenus sont similaires. L'octamère **1** adopte une structure en hélice en solution, ce qui vient confirmer toutes les preuves indirectes décrites précédemment. La superposition des cinq structures les plus stables (*Figure 16, a*) indique que la différence d'énergie entre les conformations obtenues est principalement due à la flexibilité au niveau des chaînes isobutyles, le squelette étant relativement bien défini. La superposition de la conformation calculée de plus basse énergie avec la structure cristalline obtenue par diffraction des RX montre que les deux structures sont très proches (*Figure 16, b*). La structure adoptée par cet octamère semble donc très stable, puisque la conformation hélicoïdale reste inchangée en solution ou dans le cristal.

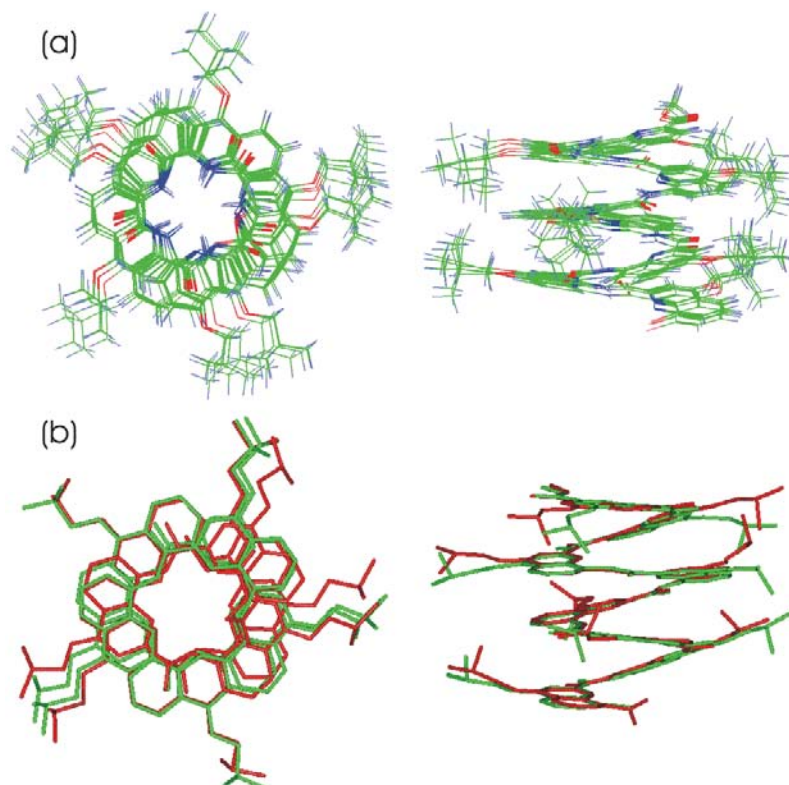


Figure 16 : (a) Représentation de dessus et de côté des 5 conformations les plus stables obtenues par dynamique sous contraintes à partir d'une situation de départ en hélice. Champ de force MM3, algorithme TNCG à 1000 K. (b) Superposition de dessus et de côté de la conformation la plus basse en énergie (en vert) et de la structure cristalline (en rouge).

3. Oligomère de la série pyridine.

Cette molécule possédant un axe de symétrie C_2 (Schéma 6), les signaux RMN ^1H et ^{13}C correspondent en fait à la moitié des signaux de la molécule, ce qui simplifie les spectres. La démarche utilisée pour déterminer la structure en solution est la même que précédemment. Par conséquent, les résultats seront présentés plus succinctement. La concentration choisie est de 2mM, concentration à laquelle aucun signe d'agrégation en double hélice n'est observée^[23].

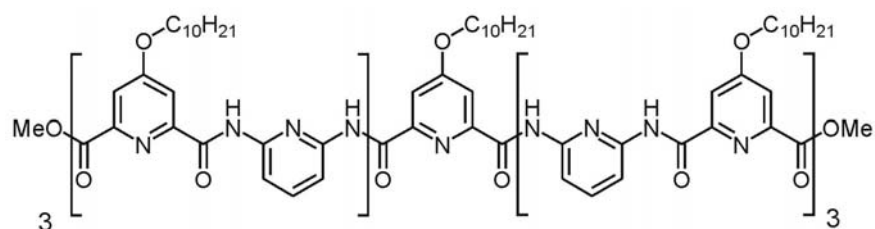


Schéma 6 : Structure du tridécamère 2 de la série pyridine.

a. Attribution des systèmes de spin.

Une expérience DQF- COSY permet de regrouper dans un premier temps les protons H3, H4 et H5 appartenant aux noyaux pyridines diamine (noyaux pairs) et les protons H3, H5 appartenant aux noyaux pyridines dicarboxyle (noyaux impairs) (Schéma 7), et d'attribuer la position des doublets (d), triplets (t) et singulet (s).

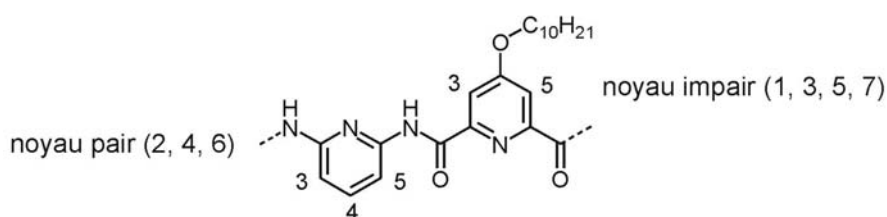


Schéma 7 : Nomenclature des noyaux pairs diaminopyridine et impairs pyridinedicarboxyle.

Le spectre 1D se trouve ainsi simplifié en partie. Tous les systèmes de spin ne peuvent pas être attribués. Les signaux des protons des noyaux pyridines dicarboxyle sont bien éclatés sur le spectre, les systèmes de spin H3, H5 (d, d) sont donc bien définis. Par contre, les signaux des protons des noyaux diaminopyridine se recouvrent en grande partie et les systèmes de spin H3, H4, H5 (d, d, t) sont moins facilement identifiables (Figure 17). En fin

de compte, seuls deux systèmes de spin des noyaux diaminopyridine restent partiellement indéterminés, mais cette ambiguïté n'empêche pas de poursuivre notre étude.

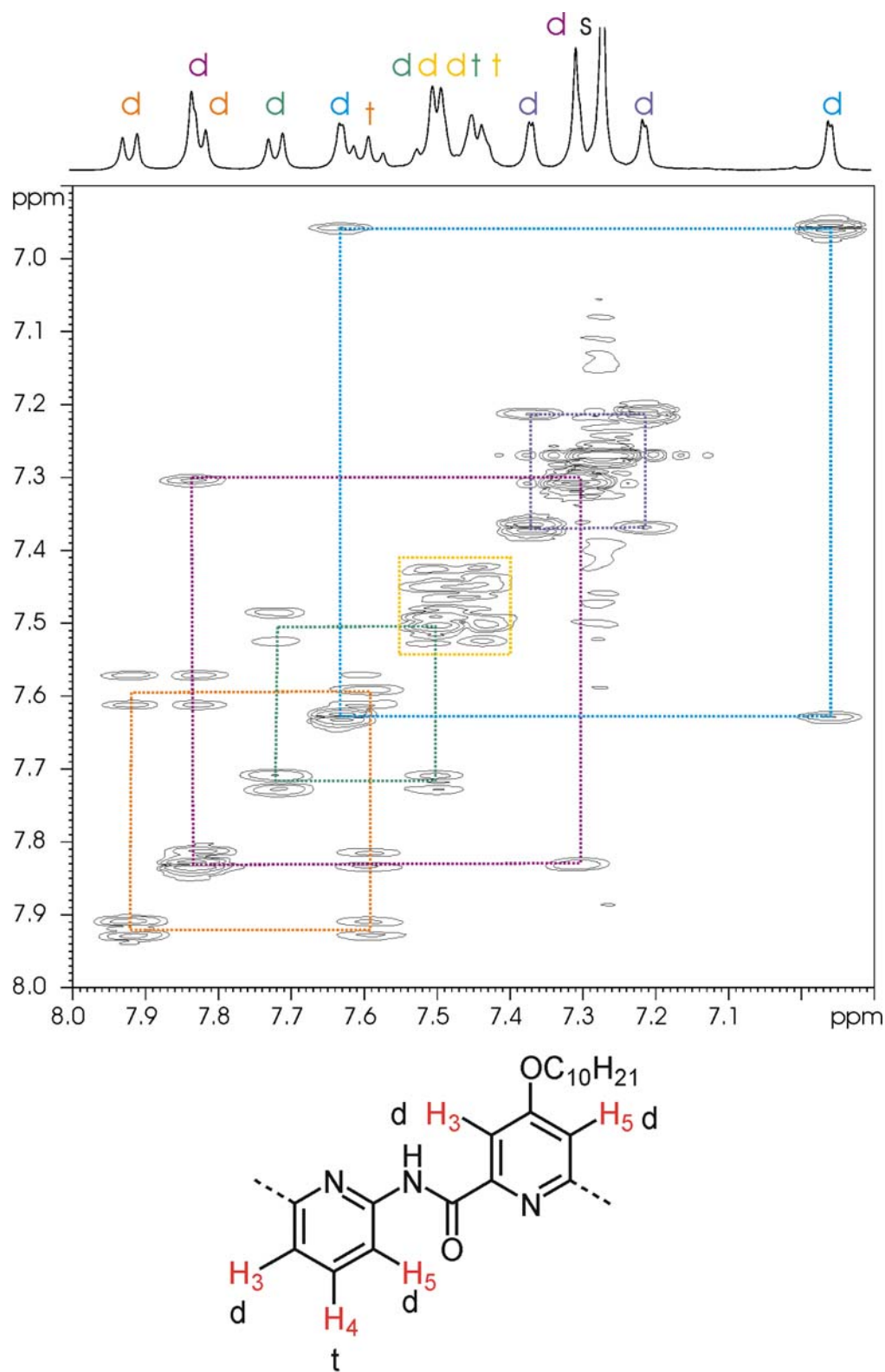


Figure 17 : Spectre DQF-COSY 400 MHz dans CDCl₃ à 300 K du tridécamère 2mM et détail de l'attribution des systèmes de spin. Chaque système de spin est repéré par un code couleur qui sera conservé jusqu'à la détermination de la séquence.

b. Détermination de la séquence.

L'expérience HMBC est réalisée en imposant une valeur maximale pour les constantes de couplage longue distance entre les protons et les carbones, de façon à ce que les corrélations correspondent au maximum à des couplages en 3J . L'expérience HMBC permet de passer d'un noyau diaminopyridine i au noyau pyridinedicarbonyle $i+1$ puis au noyau diaminopyridine $i+2$, etc, grâce à un ensemble de corrélations présentées *Figure 18*.

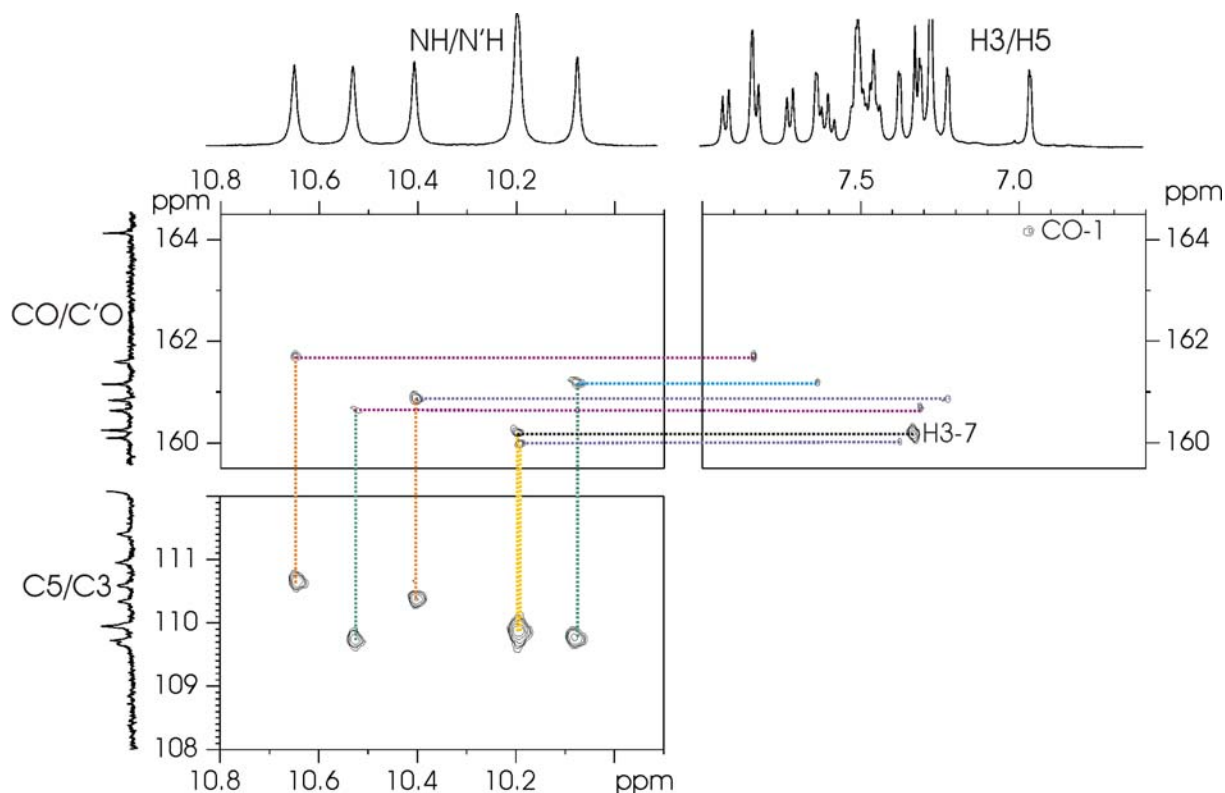


Figure 18 : Spectre HMBC 400 MHz dans $CDCl_3$ à 300 K du tridécamère 2mM et détail de la méthode permettant de passer d'un noyau pyridinedicarbonyle au noyau voisin diaminopyridine.

La méthode d'analyse est représentée sur le *Schéma 8*. La molécule étant composée de deux unités différentes, la technique permettant de passer d'un résidu au résidu suivant est plus complexe : on distingue dans ce cas le passage d'un noyau diaminopyridine à un noyau pyridinedicarbonyle et le passage d'un noyau pyridinedicarbonyle à un noyau diaminopyridine. La séquence de corrélations nécessaires à la détermination de la séquence est la suivante : $C5 \rightarrow N'H \rightarrow CO \rightarrow H3 \rightarrow C3 \rightarrow H5 \rightarrow C'O \rightarrow NH \rightarrow C3 \rightarrow H3 \rightarrow C5 \rightarrow \dots$ puis reprise du cycle au début. Le spectre HSQC est donc indispensable, il permet d'attribuer les

déplacements chimiques des protons et des carbones couplés en 1J , et ainsi de remonter à l'enchaînement des unités dans la séquence.

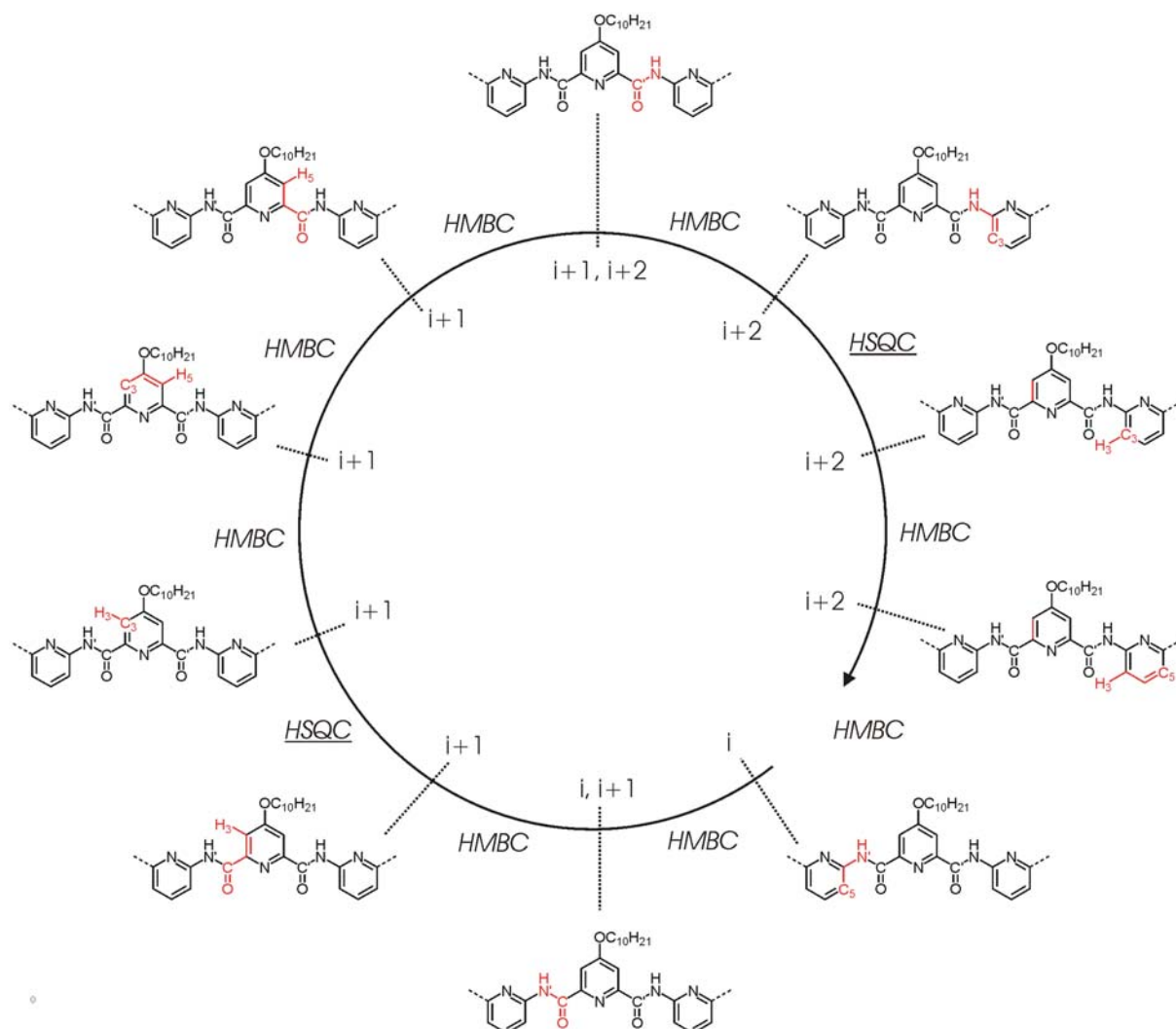


Schéma 8 : Représentation de la technique d'analyse des corrélations observées sur les spectres HMBC et HSQC permettant de passer d'un noyau i au noyau $i+1$ puis au noyau $i+2$.

Connaissant la majorité des systèmes de spin des noyaux pyridinedicarbonyle et diaminopyridine d'une part, connaissant deux points de départ CO-1 et H3-7 d'autre part, les corrélations longue et courte distance permettent de remonter assez facilement à l'enchaînement de la séquence de la demie molécule (Schéma 9).

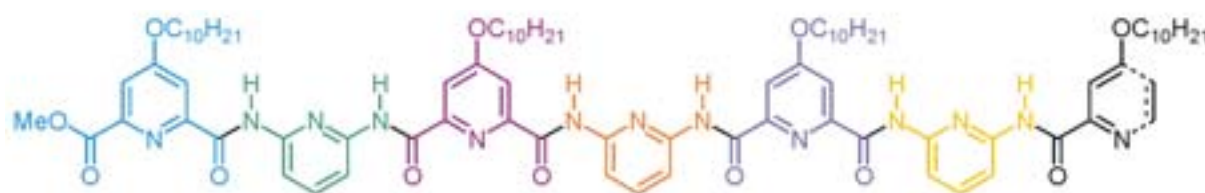


Schéma 9 : Séquence du tridécamère 2 obtenue après attribution des signaux.

Les expériences HSQC et HMBC nous ont donc permis d'établir la structure primaire de cette seconde molécule, tout en conservant quelques inconnues au niveau de l'attribution de certains systèmes de spin. Les corrélations sont rassemblées dans l'*Annexe 2*.

L'analyse de l'évolution des déplacements chimiques des signaux des protons NH en fonction de leur position dans la séquence (Schéma 10) indique que les NH se trouvant au centre de la séquence sont plus blindés que les protons se trouvant aux extrémités du brin, ce qui suggère une structure en solution de type hélicoïdale. Le plus fort blindage du premier NH, appartenant à l'unité 2, peut être dû à des interactions extérieures avec le solvant ou à d'autres brins.

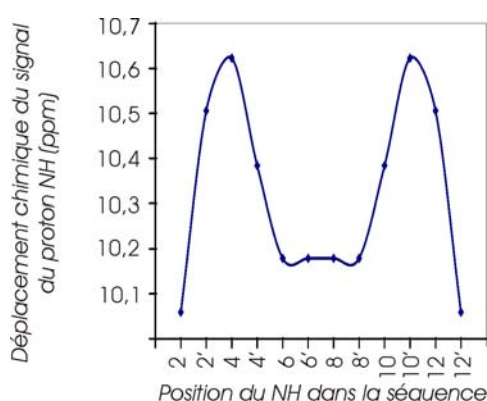


Schéma 10 : Courbe d'évolution des déplacements chimiques des signaux des protons NH en fonction de leur position dans la séquence.

c. Détermination de la conformation.

La conformation du tridécamère en solution est déterminée par une expérience ROESY. Ces expériences permettent d'identifier quelques effets NOE entre les signaux des protons amides et aromatiques des unités de la séquence.

Ces corrélations NOE sont toutefois très difficiles à observer d'une part, et à attribuer d'autre part. En effet, les signaux des protons aromatiques étant peu éclatés, les taches de corrélations sont difficilement discernables parmi les autres corrélations (notamment les taches COSY) et le bruit de fond. L'expérience ROESY permet de remédier en partie à ce problème, les corrélations NOE étant en antiphase des corrélations COSY et de la diagonale. Une fois les corrélations définies, un problème d'attribution des taches NOE se pose. Le recouvrement de quelques signaux aromatiques trop proches sur le spectre 1D n'ayant pu être attribués précisément dans la séquence conduit à l'impossibilité de déterminer les protons couplés dans l'espace. La symétrie de la molécule est également responsable de difficultés

d'attribution des corrélations NOE : un signal correspondant en fait à deux protons dans la séquence, il faut savoir lequel choisir.

Les corrélations NOE les plus facilement identifiables se situent dans la région des protons amides (*Figure 19*).

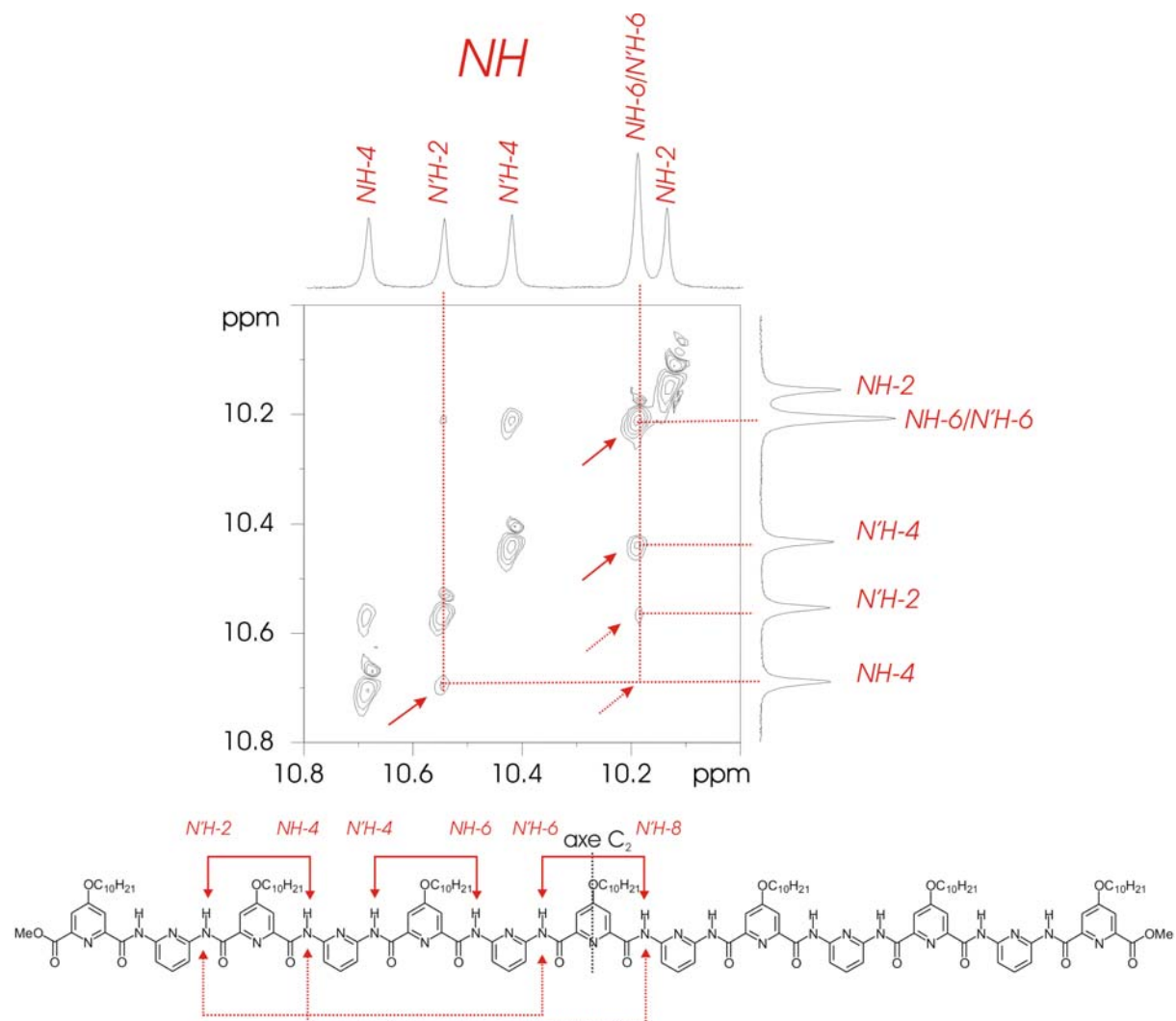


Figure 19 : Spectre ROESY 400 MHz dans $CDCl_3$ à 300 K du tridécamère 5mM - Détail de la région des protons amides. Les flèches en trait plein indiquent les corrélations intenses, les flèches en pointillés indiquent les corrélations plus faibles.

Deux corrélations de forte intensité sont présentes entre les amides N'H-2 et NH-4 et entre N'H-4 et NH-6 ou N'H-6, autrement dit entre des amides se suivant dans la séquence. Deux corrélations beaucoup plus faibles existent entre N'H-2 et NH-6 ou N'H-6, et NH-4 et NH-6 ou N'H-6, ces amides étant plus éloignés dans la séquence. La molécule possédant un axe de symétrie C_2 , il existe en fait une multitude de possibilités quant à la détermination des protons proches dans l'espace. Par exemple, la corrélation N'H-2/NH-4 peut aussi être attribuée aux protons N'H12/NH4 ou encore N'H2/NH10. L'ambiguïté est encore plus importante pour la corrélation N'H-2/NH-6 ou N'H-6, cas pour lequel deux signaux sont

superposés. Toutefois, possédant la structure cristalline du tridécamère, et en faisant l'hypothèse que la structure en solution est proche de celle à l'état solide, nous pouvons prévoir les corrélations NOE susceptibles d'être présentes sur le spectre ROESY (*Figure 20*).

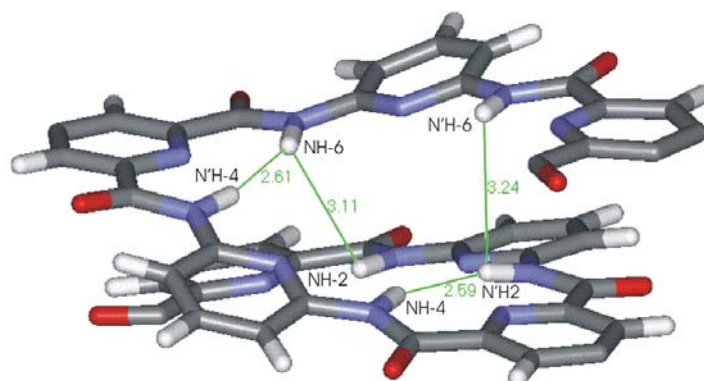


Figure 20 : Prédiction des corrélations NOE à partir de la structure cristalline de la demi molécule, pour les noyaux 1 à 7 : les distances calculées sont présentées en vert et la numérotation des protons amide en noir.

Les multiples cas envisagés se trouvent ainsi largement réduits, seuls six effets NOE entre protons amides en accord avec la structure cristalline sont retenus, auxquels s'ajoutent les six effets symétriques (*Tableau 2*).

Tableau 2 : Ensemble des effets NOE prévus par la structure cristalline et ceux observés sur le spectre ROESY compte tenu de la symétrie de la molécule.

NOE prévu	Distance prévue	NOE observé correspondant	NOE déduit par axe de symétrie C ₂
N'H2/NH4	2,59 Å	N'H2/NH4	NH10/N'H12
N'H4/NH6	2,61 Å	N'H4/NH6	NH8/N'H10
N'H6/N'H8	~2,60 Å		N'H6/N'H6
NH2/NH6	3,11 Å		non observé
N'H2/N'H6	3,24 Å	N'H2/N'H6	N'H10/N'H12
NH4/NH8	~3,11 Å	NH4/NH6	NH8/NH10
N'H4/N'H8	~3,24 Å	N'H4/ N'H6	N'H8/ N'H10

Ces 11 effets NOE non dégénérés présentés dans le *Tableau 2*, sont obtenus à partir d'uniquement cinq corrélations sur le spectre, ce qui montre les problèmes d'attribution engendrés par le choix d'étudier une molécule symétrique : une même corrélation peut être associée à quatre effets NOE, la corrélation prévue N'H6/NH8 correspondant en fait à la corrélation N'H6/N'H6 compte tenu de la symétrie, se retrouve superposée avec la corrélation COSY beaucoup plus intense et est donc difficilement identifiable. Ces effets semblent cependant en accord avec l'existence d'une structure hélicoïdale en solution, les effets NOE entre les unités *i*, *i*+2 et *i*, *i*+4 laissent penser que les protons amides se trouvent au cœur de cette structure en hélice.

Compte tenu des difficultés rencontrées pour l'attribution des effets NOE entre protons aromatiques et protons amides, et des nombreuses ambiguïtés résultant de la présence d'un axe de symétrie dans la molécule, les calculs de simulation dynamique sous contraintes n'ont pas été mis en oeuvre avec cet oligomère. Les quelques corrélations observées entre protons amide sont cependant en accord avec la présence d'une conformation hélicoïdale en solution, structure proche a priori de la structure dans le cristal, vu la bonne adéquation entre les corrélations prévues et les corrélations observées sur le spectre ROESY.

V. CONCLUSION

Cette étude RMN, menée sur deux oligomères appartenant à deux familles différentes, l'une à la série quinoline, et l'autre à la série pyridine, a été réalisée pour évaluer si les structures repliées en hélice, observées dans le cristal, sont également majoritaires en solution. Toutes les études en solution entreprises jusqu'alors n'avaient apporté que des preuves indirectes de la conformation hélicoïdale. Le déblindage des signaux des protons amides, le blindage des protons aromatique, amide et ester lorsque la longueur du brin augmente ainsi que l'apparition de motifs diastéréotopiques pour les protons OCH₂ des chaînes en position 4 sont autant de preuves indirectes suggérant le repliement de ces oligomères en solution par formation de liaisons hydrogène intramoléculaires et par empilement aromatique des différentes unités. Les techniques RMN développées couramment pour la résolution de structures en solution d' α , β ou γ -peptides aliphatiques ont été appliquées à nos oligomères constitués de la répétition d'unités aromatiques identiques, et ont montré la nécessité, dans notre cas, de modifier légèrement la procédure. La détermination des systèmes de spin ainsi que l'attribution de la séquence requièrent l'attribution de la majeure partie des signaux du spectre ¹³C : les carbones composant les squelettes des deux oligomères, autrement dit 80 carbones pour **1** et 48 carbones pour **2** sont presque tous indispensables pour parvenir à établir leur structure primaire. La technique de détermination de la structure en solution est ensuite similaire avec la recherche des effets NOE qui, une fois traduits en contraintes de distance, permettent de réaliser des simulations dynamiques sous contraintes. En résumé, nous avons mis en place un protocole RMN permettant l'attribution complète ainsi que la résolution de structures d'oligoamides aromatiques sur un spectromètre 400 MHz, et s'appliquant à deux familles de composés distinctes, donc utilisable également pour d'autres familles d'oligoamides aromatiques. Une des conditions nécessaires pour réaliser une étude simple et

rapide réside dans le choix de molécules possédant des spectres RMN 1D bien définis avec une bonne dispersion des déplacements chimiques, ces paramètres pouvant être ajustés en jouant sur la longueur du brin, la concentration et la température. Et gare aux molécules symétriques, qui attractives du fait de l'étude d'uniquement la moitié des signaux, peuvent introduire des ambiguïtés difficiles à résoudre !

VI. PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation des échantillons

La synthèse de l'octamère **1**^[14] et du tridécamère **2**^[15] a été réalisée au laboratoire respectivement par Jiang Hua, post-doctorant, et Victor Maurizot, doctorant. Les échantillons RMN sont préparés en dissolvant les composés dans 500 μ L de chloroforme deutérié pour atteindre des concentrations de 5 mM pour **1** et 2 mM pour **2** (pour éliminer tout phénomène d'agrégation en double hélice de **2**).

Spectroscopie RMN

Les spectres ont été enregistrés sur un spectromètre RMN Bruker Avance 400 NB US en utilisant une sonde QNP 5 mm directe 1H/X avec possibilité de gradients. La température est maintenue à 300 K pour la détermination de structure. Les expériences RMN¹H, ¹³C, Double Quantum Filtered COrelated Spectroscopy (DQF-COSY^[16]), Heteronuclear Single Quantum Coherence (HSQC^[17]), Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC^[18]) and Rotating frame nuclear Overhauser Spectroscopy (ROESY^[19]) ont été utilisées pour attribuer la séquence de chaque composé. Le traitement des données est réalisé avec le logiciel XWIN-NMR.

Octamère 1

• **DQF-COSY**. Acquisition: 512(t_2).256(t_1) points; temps de relaxation (d_1) de 2 s; fenêtre spectrale de 1000 Hz; mode *QF* sur t_1 et 8 scans par incrément. Le traitement est réalisé après une multiplication *sine-bell* dans les deux dimensions, et une transformée de *Fourier* en mode *1K.1K real data points*. • **HSQC**. Acquisition: 1024(t_2).512(t_1) points en mode *écho-antiécho* avec sélection de gradients *Z*; temps de relaxation (d_1) de 2 s et 32 scans par incrément; fenêtre spectrale de 4800 Hz dans la dimension proton et de 17000 Hz dans la dimension carbone. Le traitement est réalisé après une multiplication *cosine* dans les deux

dimensions, et une transformée de *Fourier* en mode *1K.1K real data points*. • **HMBC**. Acquisition: 1024(t_2).512(t_1) points en mode *QF* sur t_1 avec sélection de gradients Z; temps de relaxation (d_1) de 2 s et 40 scans par incrément; fenêtre spectrale de 4800 Hz dans la dimension proton et de 17000 Hz dans la dimension carbone. Le traitement est réalisé après une multiplication *cosine* dans les deux dimensions, et une transformée de *Fourier* en mode *1K.1K real data points*. • **ROESY**. Acquisition: 1024(t_2).256(t_1) points en mode *States-TPPI* avec sélection de gradients Z et avec *CW-spin lock for mixing*; temps de relaxation (d_1) de 2 s et 64 scans par incrément; fenêtre spectrale de 3400 Hz dans les deux dimensions; temps de mélange de 300 ms. Le traitement est réalisé après une multiplication *sine-bell* dans les deux dimensions, et une transformée de *Fourier* en mode *1K.1K real data points*.

Tridécamère 2

• **DQF-COSY**. Acquisition: 256(t_2).256(t_1) points; temps de relaxation (d_1) de 2 s; fenêtre spectrale de 800 Hz; mode *QF* sur t_1 et 1 scan par incrément. Le traitement est réalisé après une multiplication *sine-bell* dans les deux dimensions, et une transformée de *Fourier* en mode *1K.1K real data points*. • **HSQC**. Acquisition: 1024(t_2).256(t_1) points en mode *écho-antiécho* avec sélection de gradients Z; temps de relaxation (d_1) de 2 s et 64 scans par incrément; fenêtre spectrale de 4400 Hz dans la dimension proton et de 18000 Hz dans la dimension carbone. Le traitement est réalisé après une multiplication *cosine* dans les deux dimensions, et une transformée de *Fourier* en mode *1K.1K real data points*. • **HMBC**. Acquisition: 1024(t_2).256(t_1) points en mode *QF* sur t_1 avec sélection de gradients Z; temps de relaxation (d_1) de 2 s et 64 scans par incrément; fenêtre spectrale de 4400 Hz dans la dimension proton et de 18000 Hz dans la dimension carbone. Le traitement est réalisé après une multiplication *cosine* dans les deux dimensions, et une transformée de *Fourier* en mode *1K.1K real data points*. • **ROESY**. Acquisition: 512(t_2).512(t_1) points en mode *States-TPPI* avec sélection de gradients Z et avec *CW-spin lock for mixing*; temps de relaxation (d_1) de 2 s et 32 scans par incrément; fenêtre spectrale de 640 Hz dans les deux dimensions; temps de mélange de 300 ms. Le traitement est réalisé après une multiplication *sine-bell* dans les deux dimensions, et une transformée de *Fourier* en mode *1K.1K real data points*.

Calcul de la structure de l'octamère 1

Les distances inter-protons sont obtenues en intégrant les signaux sur le spectre ROESY, en prenant comme référence la distance de 2.3 Å entre le proton $\underline{\text{H3}}$ et les protons diastéréotopiques OCH_2 en position 4. Les contraintes de distance sont classées en trois

catégories : effet fort $2,2 \pm 0,4 \text{ \AA}$, moyen $3,5 \pm 0,9 \text{ \AA}$ et faible $5 \pm 0,5 \text{ \AA}$. La méthode du puit de potentiel à fond plat est utilisée.

Les calculs de modélisation moléculaire sont réalisés sur une station Silicone Graphique R10 000 O2 en utilisant MacroModel version 6.5 (Schrödinger Inc.). Les minima conformationnels sont trouvés en utilisant le champ de force modifié MM3* (1991 paramètres) dans le programme MacroModel. Les différentes structures obtenues sont alors minimisées avec la méthode Truncated Newton Conjugate Gradient (TNCG) (1000 cycles) jusqu'à obtention du gradient final $\text{RMS} \leq 0.005 \text{ kJ.\AA}^{-1}.\text{mol}^{-1}$. Dans tous les cas, l'option extended cut-off est utilisée (VdW = 8 Å, électrostatique = 20 Å et liaison H = 4 Å).

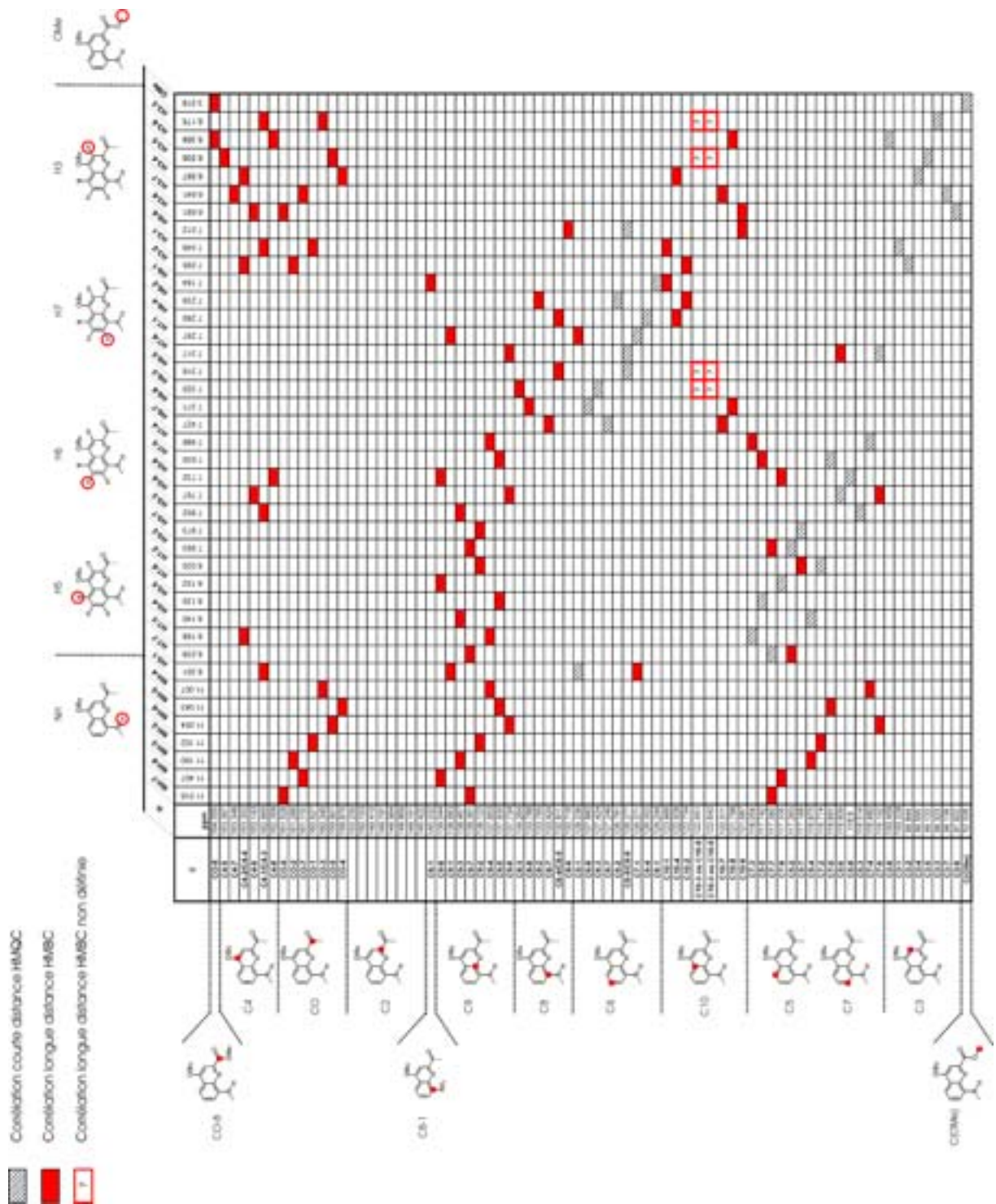
• Simulations dynamiques stochastiques

Les simulations dynamiques stochastiques sont réalisées dans MacroModel. Des forces de friction et des forces aléatoires, mimant les propriétés des solvants, sont ajoutées au champ de force utilisé. Deux calculs sont réalisés, à partir de deux structures de départ, l'une totalement étendue et l'autre déjà repliée en hélice. La température choisie est de 1000 K, le pas de calcul de 1 fs, pour un temps total de simulation de 5 ns, au cours de laquelle 500 structures sont sauvées. Celles-ci sont ensuite minimisées sans contraintes et classées par ordre croissant d'énergies (TNCG, 1000 steps). Les 20 structures finales de plus basses énergies sont retenues pour l'analyse structurale.

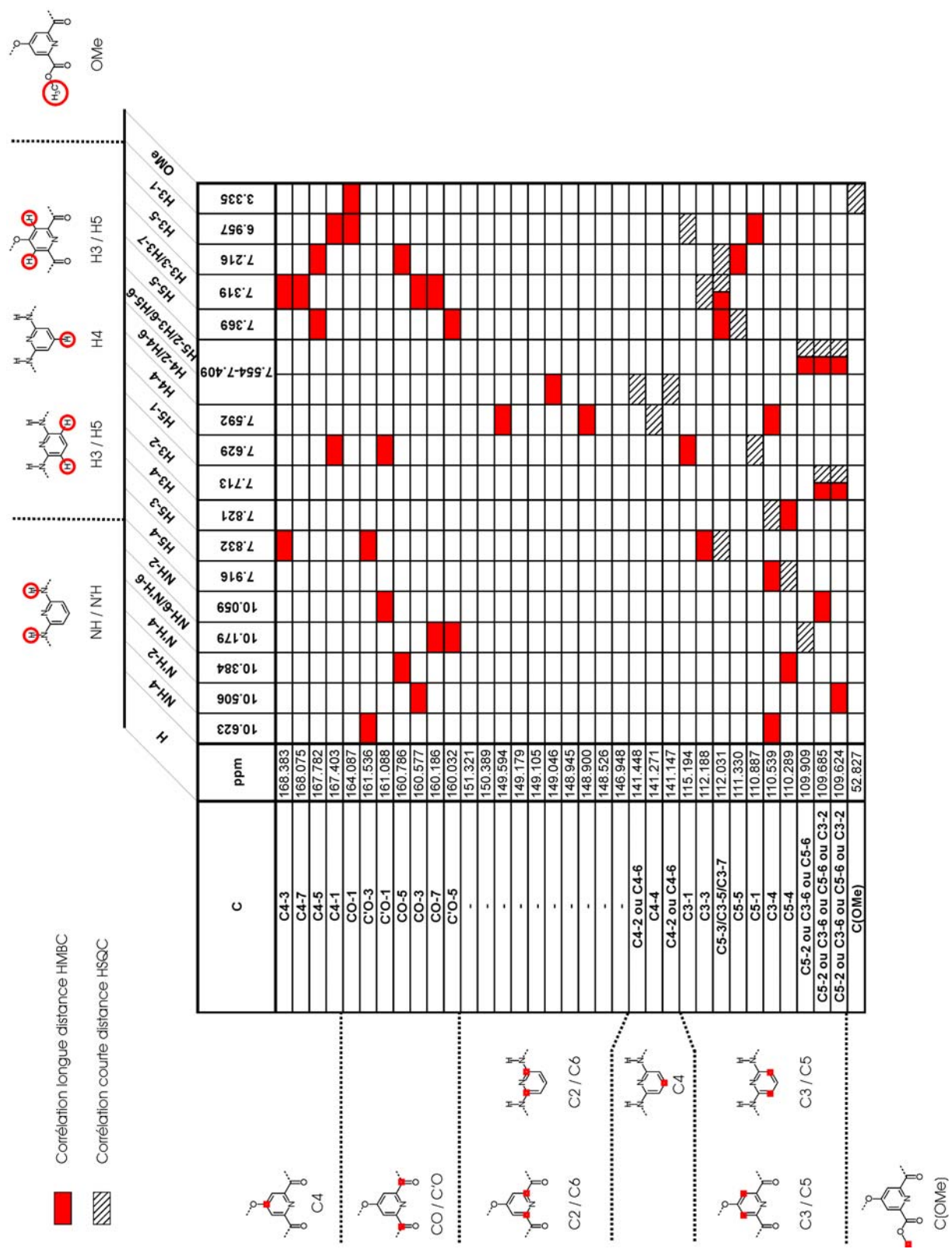
• Recherche conformationnelle Monte Carlo

Le calcul est réalisé dans MacroModel. Seules les rotations autour des 14 liaisons aryle-amide sont possibles. Pour assurer la convergence du calcul, 1000 pas sont réalisés pour chaque structure de départ, avec une gamme d'énergie de 20 kJ.mol^{-1} . Le même fichier de contraintes est utilisé. Chaque conformère obtenu est alors minimisé sans contraintes (1000 cycles, méthode TNCG, $\text{RMS} \leq 0.005 \text{ kJ.\AA}^{-1}.\text{mol}^{-1}$, champ de force MM3*). Les 186 conformères obtenus à l'issue du calcul sont reminimisés sans contraintes pour conduire à un ensemble de 54 conformères finaux.

Le programme Insight II (Accelrys Inc.) est utilisé pour l'analyse structurale des différentes conformations obtenues.



Annexe 1 : Tableau rassemblant les corrélations HSQC et HMBC ayant permis d'établir la structure de l'octamère 1.



Annexe 2 : Tableau rassemblant les corrélations HSQC et HMBC ayant permis d'établir la structure du tridécamère 2

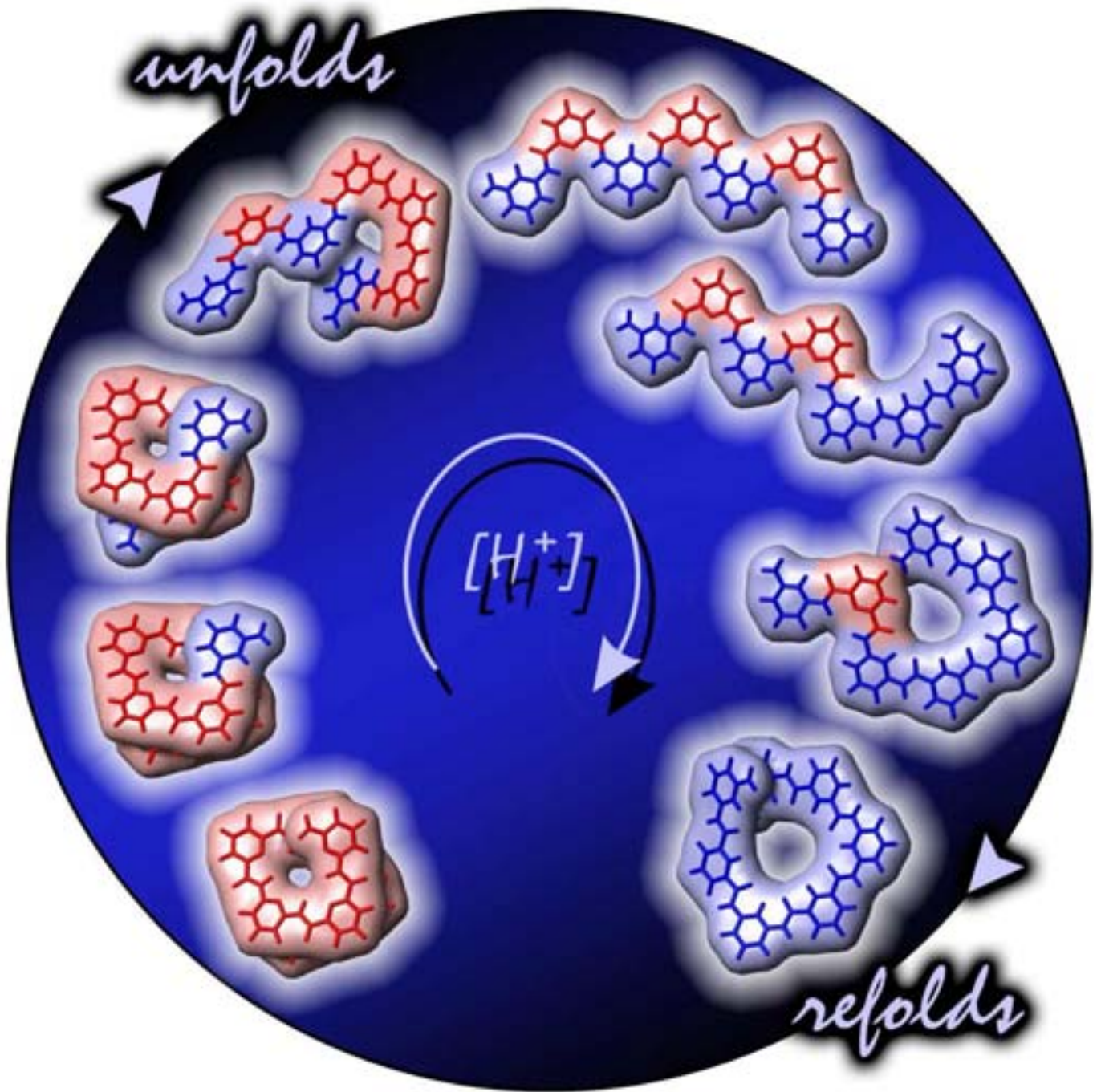
-
- [1] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173.
- [2] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4011.
- [3] R. E. Martin, F. Diedrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1350-1377; D. T. Bong, T. D. Clark, J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 989-1011.
- [4] R. B. Prince, S. A. Barnes, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2758-2762.
- [5] *Circular Dichroism : Principles and Applications*, Second Edition, Wiley-VCH, **2000**.
- [6] R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. Degrado, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219-3232.
- [7] B. R. Huck, J. M. Langenhan, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1717-1720.
- [8] L. Brunsveld, R. B. Prince, E. W. Meijer, J. S. Moore, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1525-1528.
- [9] R. B. Prince, J. G. Saven, P. G. Wolynes, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3114-3121.
- [10] D. Seebach, Y. R. Mahajan, R. Senthilkumar, M. Rueping, B. Jaun, *Chem. Commun.* **2002**, 1598-1599.
- [11] K. Matsuda, M. T. Stone, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11836-11837.
- [12] X. Yang, A. L. Brown, M. Furukawa, S. Li, W. E. Gardinier, E. J. Bukowski, F. V. Bright, C. Zheng, B. Gong, *Chem. Commun.* **2003**, 56-57.
- [13] B. Gong, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 20; B. Gong, H. Zeng, J. Zhu, L. Yuan, Y. Han, S. Cheng, M. Furukawa, R. D. Parra, A. Y. Kovalevsky, J. L. Mills, E. Skrzypczak-Jankun, S. Martinovic, R. D. Smith, C. Zheng, T. Szyperski, X. C. Zeng, *PNAS*, **2002**, *99*, 11583-11588.
- [14] H. Jiang, J-M. Léger, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3448-3449; H. Jiang, J-M. Léger, C. Dolain, P. Guionneau, I. Huc, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8365-8374.
- [15] V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2798-2809; I. Huc, V. Maurizot, H. Gornitzka, J-M. Léger, *Chem. Commun.* **2002**, 578-579; V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, M. Krische, J-M. Lehn, *Nature* **2000**, *407*, 720-723.
- [16] R. R. Ernst, *Chem. Phys. Lett.* **1977**, *52*, 407; B. Ancian, I. Bourgeois, J-F. Dauphin, A. A. Shaw, *J. Magn. Reson.* **1997**, *125*, 348.
- [17] A. G. Palmer III, J. Cavanagh, P. E. Wright and M. Rance, *J. Magn. Reson.* **1991**, *93*, 151-170; L. E. Kay, P. Keifer and T. Saarinen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10663-10665; J. Schleucher, M. Schwendinger, M. Sattler, P. Schmidt, O. Schedletsky, S. J. Glaser, O. W. Sorensen and C. Griesinger, *J. Biomol. NMR* **1994**, *4*, 301-306.
- [18] A. Bax, M. J. Summers, , *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2093-2094.
- [19] A. Bax, D. G. Davis, *J. Magn. Reson.* **1985**, *63*, 207.
- [20] Van Gunstern, W. F., and Berendsen, H. J. C. *Molec. Simul.* **1988**, *1*, 173.
- [21] Chang, G.; Guida, W. C.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4379.
- [22] Saunders, M.; Houk, K. N.; WWu, Y. D.; Still, W. C.; Lipton, M.; Chang, G.; Guida, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1419.
- [23] V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2810-2820.



CHAPITRE III

DÉROULEMENT ET ENROULEMENT CONTROLÉS D'HÉLICES D'OLIGOAMIDES AROMATIQUES INDUITS PAR PROTONATIONS SÉLECTIVES

Le travail présenté dans ce chapitre a donné lieu à une publication.
C. Dolain, V. Maurizot, I. Huc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2737-2740.



I. INTRODUCTION

Le concept de « machine à l'échelle moléculaire » n'est pas nouveau : notre corps peut être vu comme un ensemble très complexe de machines moléculaires qui actionnent nos mouvements physiques d'une multitude de façons différentes, qui réparent nos blessures corporelles dans de nombreuses situations et circonstances... L'idée de construire des machines moléculaires artificielles est, quant à elle, beaucoup plus récente. Ces quinze dernières années, les recherches dans le domaine des machines moléculaires artificielles ont connu un développement exponentiel, comparable à l'intérêt suscité. Le but est de créer des systèmes fonctionnant à l'échelle moléculaire capables d'interpréter, de mémoriser, de traiter puis de transmettre l'information, de la même manière que les machines sophistiquées rencontrées dans les systèmes naturels.

Les structures moléculaires et supra-moléculaires imaginées sont essentiellement basées sur des interactions non-covalentes intra et intermoléculaires, leur taille et leur complexité augmentant constamment. De tels systèmes sont conçus pour permettre le contrôle de mouvements moléculaires (modifications structurales dynamiques) de large amplitude, comme, par exemple, des rotations, des translations ou des combinaisons de celles-ci. Ces mouvements moléculaires peuvent être déclenchés par différents facteurs – coordination d'ions, transfert d'électrons, transfert de protons, transfert de photons...– et souvent être annulés simplement en éliminant ou en inversant le stimulus déclencheur. Le contrôle des mouvements moléculaires dans des systèmes modèles permet de mieux comprendre les machines moléculaires naturelles biologiques et ouvre ainsi la voie à la préparation de systèmes synthétiques équivalents. Dans la suite de cette partie, seuls quelques exemples choisis parmi les nombreux systèmes parus dans la littérature seront présentés.

Les moteurs moléculaires sont partout dans la nature. Les rotors sont à l'origine de l'ondulation des flagelles des bactéries^[1], permettant la mobilité de ces organismes. L'ATP synthase est certainement le plus important des moteurs rotatifs biologiques, cette enzyme étant au cœur du processus de conversion de l'ADP (adénosine diphosphate) et de phosphate inorganique (P_i) en ATP (adénosine triphosphate), de façon réversible. En présence d'un gradient de protons (force proton-motrice), c'est le flux de proton à travers le domaine F_0 qui fait tourner une tige dans la tête F_1 de l'ATP synthase et fournit ainsi l'énergie nécessaire à la

synthèse d'ATP à partir d'ADP et de phosphate (*Figure 1*). En absence de gradient, la même enzyme peut hydrolyser de l'ATP pour pomper des protons (ATPase pompe à H^+). L'élucidation de ce mécanisme par Paul D. Boyer^[2] et John E. Walker^[3] a été récompensée par le Prix Nobel de chimie en 1997. Depuis, des études récentes ont mis clairement en évidence la rotation de cette enzyme au cours de l'hydrolyse de l'ATP en attachant un marqueur fluorescent à la sous-unité γ ^[4]. Cette enzyme ATPase convertit donc l'énergie chimique en travail mécanique pour se déplacer de façon dirigée.

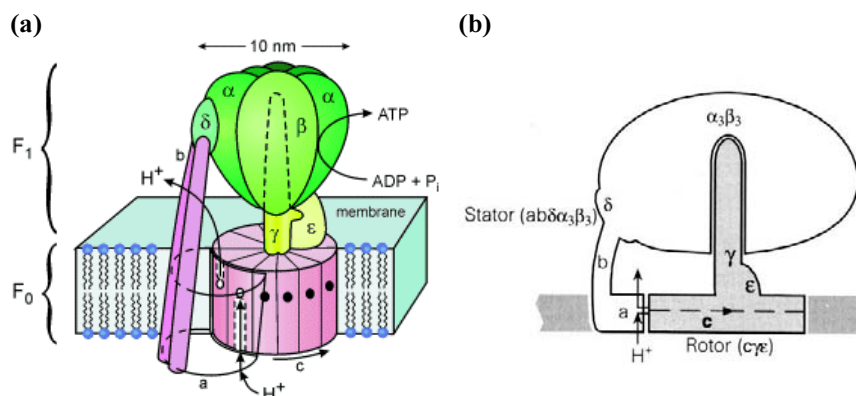


Figure 1 : (a) Structure de l'ATP synthase. (b) Représentation schématique sous forme de turbine moléculaire.

Des systèmes moléculaires synthétiques tentant de reproduire ce mouvement de rotation ont ainsi vu le jour. Ces machines moléculaires utilisent, par exemple, les propriétés de rotation des familles des caténanes et des rotaxanes, mais d'autres composés organiques sont également sollicités^[5]. Plusieurs systèmes moléculaires de rotors synthétiques ont ainsi été proposés ces dernières années^[5, 6]. L'oléfine stériquement encombrée de *B. L. Feringa et coll.* décrite *Figure 2* est un système intéressant, mimant un mouvement de rotation déclenché par une série d'excitations photochimique et thermique, et permettant le contrôle de la directionnalité du processus^[7].

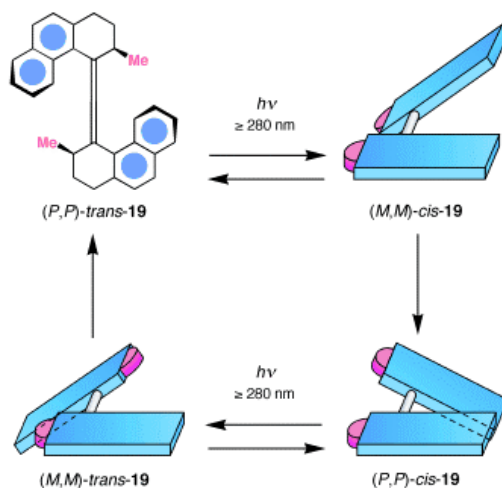


Figure 2 : Moteur moléculaire effectuant une rotation contrôlée unidirectionnelle par irradiation.

Les deux sous-unités hélicoïdales tétrahydrophénanthrène de ce composé peuvent adopter des hélicités droite (P) ou gauche (M), quatre stéréoisomères sont donc envisageables. L'isomérisation cis/trans est réversible et se produit de façon contrôlée par irradiation à une longueur d'onde connue. Au contraire, l'inversion du sens d'hélicité, qui conserve la configuration cis ou trans, est irréversible et a lieu de façon contrôlée par activation thermique. Ainsi, une séquence d'excitations photochimique et thermique, induisant l'isomérisation et l'inversion du sens d'hélicité, peut être mise en œuvre afin de contrôler le mouvement de rotation de ce moteur moléculaire dans un seul sens.

Les moteurs linéaires naturels tiennent également une place importante dans les systèmes biologiques. Les protéines motrices kinésine et dynéine sont capables de se déplacer dans une direction donnée le long de microtubules afin d'assurer la fonction de transport dans les cellules^[8]. Le moteur linéaire probablement le plus étudié est le muscle strié^[9]. Lors de la contraction musculaire, les filaments d'actine glissent entre les filaments de myosine (*Figure 3*) et effectuent donc un mouvement de translation. Il se produit dans le muscle une transformation d'énergie chimique en énergie mécanique se traduisant par un mouvement unidirectionnel de contraction et d'extension.

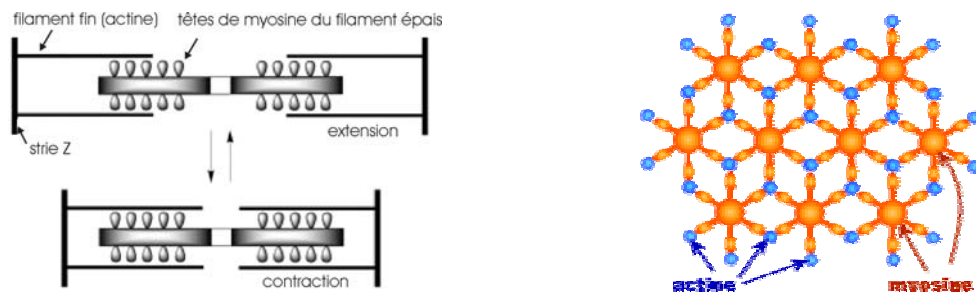


Figure 3 : Représentation schématique du complexe myosine-actine dans le muscle strié. Tant qu'il y a de l'ATP dans le milieu, les têtes de myosine peuvent pivoter et faire avancer le filament de myosine entre les molécules d'actine.

Des systèmes moléculaires mimant les muscles biologiques ont également été conçus^[10]. Ces systèmes doivent être capables de subir des contractions ou des extensions de façon contrôlée. *J.-P. Sauvage et coll.* ont ainsi mis au point un système adapté au mouvement de contraction/extension, constitué d'un pseudorotaxane linéaire sous forme de dimère^[11]. Sous l'action d'un stimulus extérieur, ici un échange d'ions, les deux brins de ce système peuvent glisser l'un vers l'autre, la cohésion de l'assemblage étant maintenue grâce à la nature rotaxane du système. Le mouvement créé est représenté sur la *Figure 4*. Le mouvement moléculaire de l'assemblage est réalisé par un échange d'ions métalliques. Le système peut

lier simultanément deux centres métalliques pouvant former 4 ou 5 liaisons de coordination. La coordination de Cu^{I} avec deux unités phénanthrolines – possédant deux sites– crée 4 liaisons et correspond à la conformation étendue. La coordination d’un ion métallique divalent M , comme Zn^{II} , avec une unité phénanthroline –deux sites– et une unité terpyridine –trois sites– conduit à la formation de 5 liaisons et ainsi à la conformation contractée.

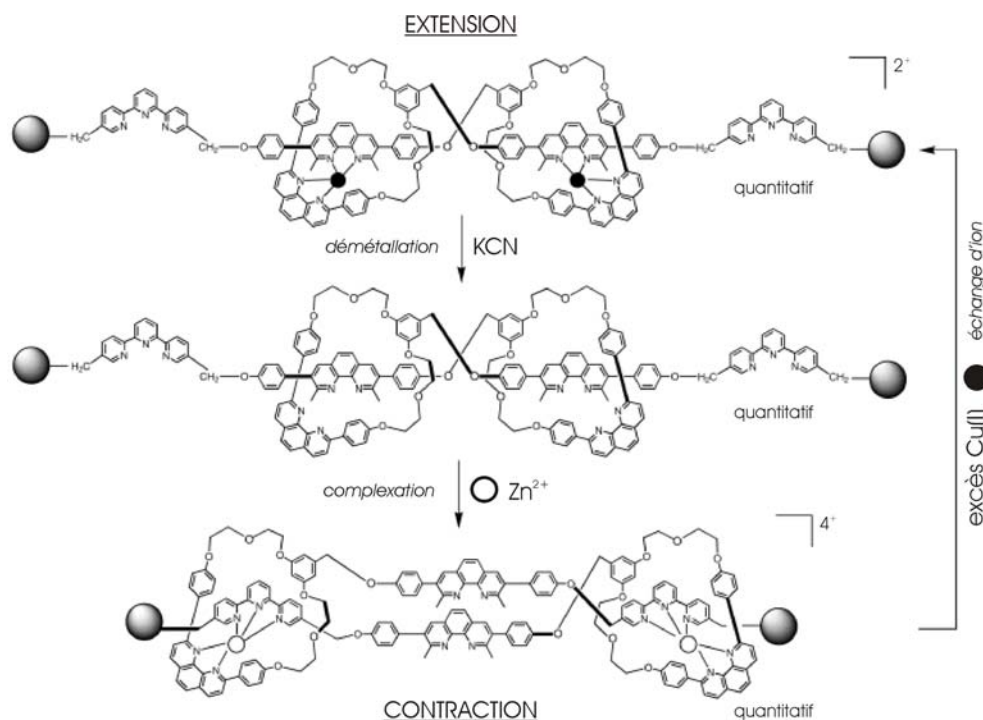


Figure 4 : Mouvements réversibles induits par un stimulus chimique provoquant l’extension et la contraction de l’assemblage.

La machine moléculaire que nous étudierons dans la suite de ce manuscrit est un système original dans lequel un large changement conformationnel induit par protonation est inversé, non seulement en annulant le stimuli déclencheur, autrement dit par déprotonation, mais également en protonant encore plus le système. Un brin moléculaire hélicoïdal oligopyridine-dicarboxamide se déroule par protonation partielle, et après protonation totale s’enroule à nouveau en une hélice différente de l’hélice initiale. Ce mouvement linéaire s’apparente également au mouvement de contraction/extension observé pour le complexe myosine-actine du muscle, mais il ne fait intervenir qu’un seul composant.

D’autres exemples, issus de la littérature, utilisant ce phénomène de dépliement et/ou de repliement de conformères courbés ou hélicoïdaux ont déjà été étudiés. C’est le cas du système développé par *J.-M. Lehn et coll*^[12], un brin moléculaire hélicoïdal constitué d’un enchaînement d’unités alternées pyridine (py) et pyrimidine (pym). La complexation d’ions métalliques $\text{Pb}(\text{II})$ le long de la séquence pym-py-pym induit un réarrangement

conformationnel du brin, se traduisant par un dépliement de l'hélice en un brin linéaire étendu. Ce mouvement moléculaire de large amplitude est contrôlé et réversible (*Figure 5*).

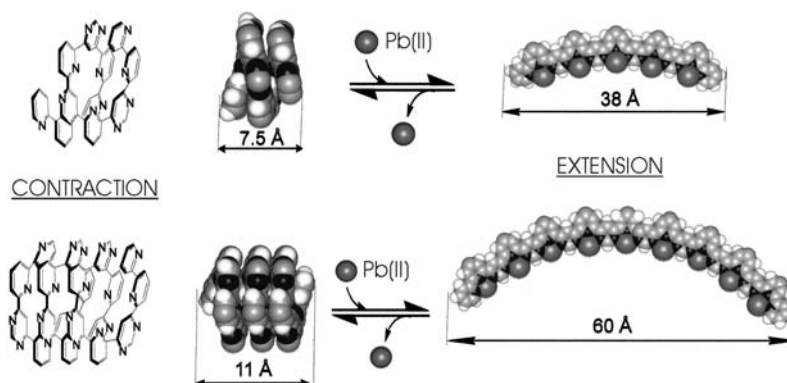


Figure 5 : Modélisation du mouvement de dépliement-repliement par complexation d'ions.

Une transition entre une conformation hélicoïdale et linéaire a également été décrite pour des oligomères composés d'unités 1,8-naphtyridines substituées en position 2 et 7 par des fonctions urées.^[13, 14] *Zimmerman et coll.* ont ainsi mis au point des oligomères d'urées naphtyridines ayant la capacité d'exister sous forme de brins β (conformation dépliée) et sous forme de structures hélicoïdales (conformation repliée) (*Figure 6*). Le processus de dépliement d'une urée sous forme d'hélice pour former un pseudo-feuillet est dépendant de la concentration dans le milieu. A faible concentration, l'urée est sous forme repliée et possède deux liaisons hydrogène intramoléculaires. A plus forte concentration, l'urée se déplie pour former un homodimère s'apparentant à un feuillet β . Le même processus a lieu en présence de deux urées différentes : à concentration élevée, les deux monomères se déplient pour former un hétérodimère en feuillet.

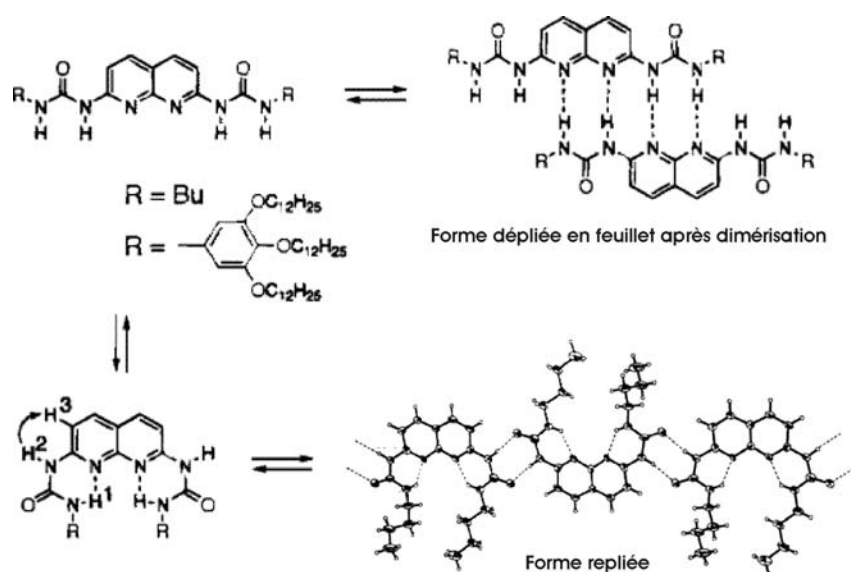


Figure 6 : Structures des urées sous leurs formes repliée et dépliée en fonction de la concentration.

II. OBJECTIFS

Les oligoamides de la 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridine dicarboxylique s'auto-organisent en structures hélicoïdales par formation de liaisons hydrogène intramoléculaires, aussi bien dans le cristal que dans les solvants organiques ou dans l'eau^[15,16]. Le repliement en hélice de ces oligoamides résulte des fortes préférences conformationnelles des unités 2,6-dicarbonylaminopyridine **1** et 2,6-pyridinedicarboxamide **2**, stabilisées par des liaisons hydrogène intramoléculaires (*Schéma 1*). Dans le cas de **1**, les liaisons C=O...H-C sont faibles, tandis que pour **2**, les liaisons N-H...N sont plus fortes.

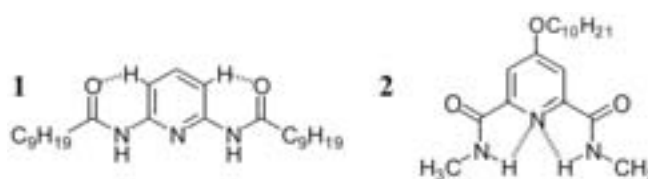


Schéma 1 : Structures des unités modèles étudiées.

Ces deux unités possèdent des basicités différentes : les unités 2,6-dicarbonylaminopyridine sont plus basiques car le doublet libre de l'azote n'est impliqué dans aucune liaison hydrogène. La faible basicité des unités 2,6-pyridinedicarboxamide est due à l'effet électroattracteur des carbonyles, et au fait que l'azote endocyclique est déjà impliqué dans deux liaisons hydrogène. Compte tenu de cette différence de basicité, il semble envisageable de protoner sélectivement les unités 2,6-dicarbonylaminopyridine avec un acide moyennement fort, et de protoner les deux unités avec un acide plus fort. A l'échelle d'un brin oligomérique, la protonation partielle ou totale des noyaux pyridine des deux unités constituantes doit affecter leurs préférences conformationnelles et donc modifier le repliement de ce brin moléculaire initialement en hélice.

III. PROTONATION DES MONOMERES MODELES

Nous avons tout d'abord étudié le comportement des monomères **1** et **2** (*Schéma 1*) dans CDCl₃ en présence d'acides de différentes forces : l'acide trifluoroacétique CF₃CO₂H (TFA, pKa = 0), l'acide méthane sulfonique CH₃SO₃H (MsOH, pKa = -2) et l'acide trifluorométhane sulfonique encore appelé acide triflique CF₃SO₃H (TfOH, pKa = -16). Les pKa sont des valeurs extrapolées, calculées dans H₂O. De simples dosages RMN ¹H permettent de mettre en évidence si la protonation a lieu ou non, par analyse des

modifications des déplacements chimiques. Le changement de conformation est confirmé par une analyse RMN ^1H NOE-Diff, qui donne une information sur les protons proches dans l'espace ($d < 5\text{\AA}$).

1. Etude de la protonation de l'unité 2,6-dicarbonylaminopyridine **1**.

L'addition de 1 éq. de MsOH à une solution 20 mM de **1** dans CDCl_3 est étudiée par RMN ^1H (Figure 7). Plusieurs données RMN intéressantes sont obtenues. L'apparition d'un pic large à 17 ppm est caractéristique d'un signal pyridinium. Les signaux des protons H_4 et NH se déplacent vers les champs faibles et celui du proton H_3 vers les champs forts à cause du réarrangement conformationnel induisant une rotation de 180° le long de la liaison aryl-amide. L'expérience NOE-Diff montre une corrélation entre le NH et le proton aromatique H_3 : seul le proton H_3 répond lorsque l'on irradie le NH et réciproquement. De plus, l'absence de corrélation entre le NH et le pyridinium N^+H confirme le réarrangement conformationnel de l'unité protonée.

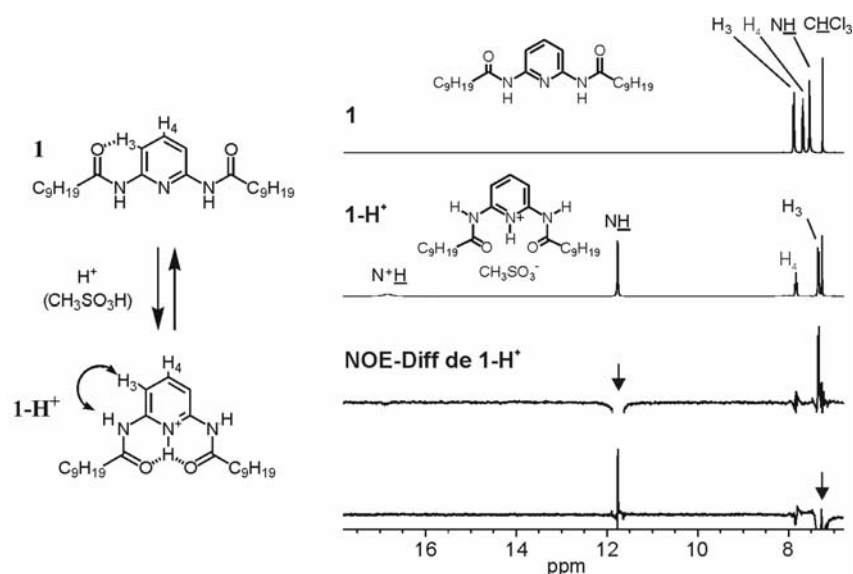


Figure 7 : Spectres RMN ^1H 400 MHz à $C=20\text{mM}$ dans CDCl_3 de **1** et **1-H⁺** CH_3SO_3^- ; Spectres NOE-Diff de **1-H⁺** CH_3SO_3^- : les flèches indiquent le signal des protons irradiés.

Tous ces résultats indiquent que la protonation est quantitative et qu'elle induit un réarrangement conformationnel de la 2,6-dicarbonylaminopyridine. Les fonctions carbonyles forment des liaisons hydrogène avec le pyridinium N^+H et non plus avec le proton aryle H_3 : la liaison hydrogène $\text{C}=\text{O}\dots\text{H}-\text{N}^+$ est plus forte que la liaison $\text{C}=\text{O}\dots\text{H}-\text{C}$ (Figure 7). Cette conformation est également adoptée dans le cristal par trois autres dérivés 2,6-bis(carbonylamino)pyridinium^[17], disponibles dans les bases CCDB (Figure 8).

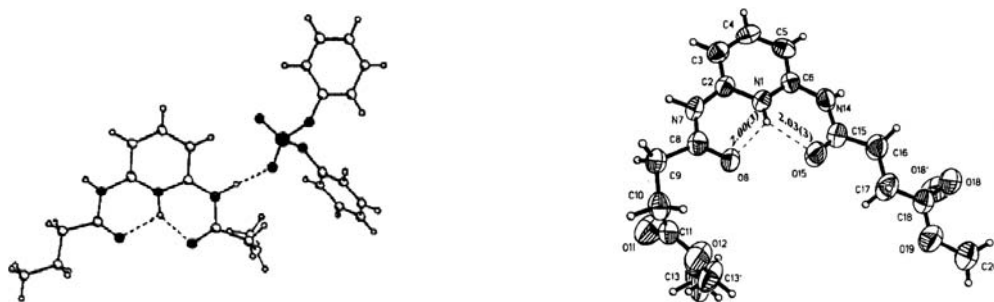


Figure 8 : Structures cristallines de deux dérivés 2,6-bis(carboxylamino)pyridinium. On peut clairement noter la présence des deux liaisons H entre le pyridinium et les carbonyles, ainsi que la présence d'une liaison H entre l'anion de l'acide et un amide NH (à gauche).

L'addition de TFA (Figure 9) conduit aux mêmes variations de déplacements chimiques et corrélations NOE 1D, cependant, l'acidité du TFA étant moins forte que celle de MsOH, la protonation n'est pas quantitative : environ 4 éq. d'acide sont nécessaires pour protoner l'unité **1**.

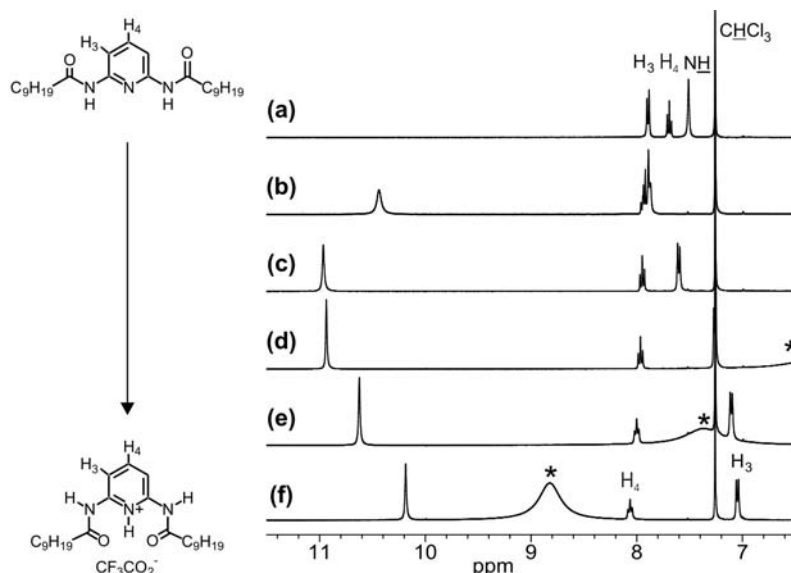


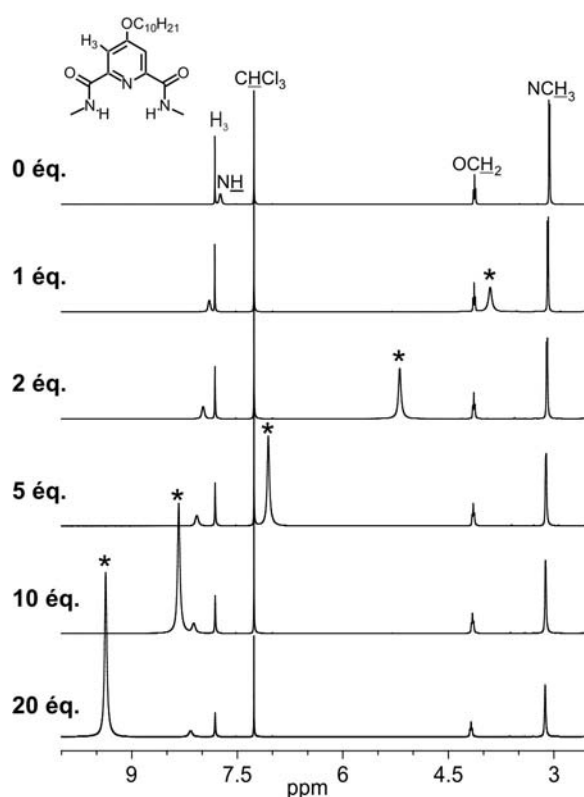
Figure 9 : Spectres RMN ^1H 400 MHz à $C=20\text{mM}$ dans CDCl_3 de **1 en présence de quantités croissantes de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.** L'astérisque marque le signal moyen entre $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ et H_2O . (a) 0 éq. ; (b) 0,5 éq. ; (c) 1 éq. ; (d) 2 éq. ; (e) 4 éq. ; (f) 10 éq.

La protonation et le changement de conformation induisent un déplacement des signaux des protons H_3 vers les champs forts : le déplacement chimique de ce signal atteint une limite stable pour environ 4 éq. de TFA, ce qui indique que la protonation a eu lieu. Le déplacement du signal de l'amide vers les champs faibles puis vers les champs forts suggère la présence de plusieurs formes en équilibre en solution. A de faibles concentrations en TFA, la fonction carboxylate de l'anion CF_3CO_2^- est certainement solvatée par la fonction amide NH, ce qui conduit à un déplacement vers les champs faibles de ce signal. A de plus fortes concentrations en TFA, les fonctions carboxylate sont solvatées par d'autres molécules

d'acide et le signal se déplace vers les champs forts. Les structures cristallines des dérivés 2,6-bis(carbonylamino)pyridinium montrent également de telles liaisons hydrogène entre les anions et les amide NH (*Figure 8*). Dans le cas du TFA, le signal du pyridinium n'est pas visible sur le spectre : le proton pyridinium s'échange rapidement à l'échelle des temps de la RMN, et son signal RMN coalesce avec le signal de l'eau et de l'acide.

2. Etude de la protonation de l'unité 2,6-pyridinedicarboxamide **2**.

L'addition de TFA à une solution de 2,6-pyridinedicarboxamide **2** est suivie par RMN ^1H (*Figure 10*).



*Figure 10 : Spectres RMN ^1H 400 MHz à C=20mM dans CDCl_3 de **2** en présence de quantités croissantes de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. L'astérisque marque le signal moyen entre $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ et H_2O .*

Aucune modification des déplacements chimiques n'est observée, même après addition de 20 éq. d'acide. Le signal caractéristique du proton H_3 reste inchangé en présence de quantités croissantes de TFA. Le signal repéré par une astérisque sur la *Figure 10* correspond à la moyenne entre $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ et H_2O . Le dosage RMN ^1H ne révèle donc aucun signe de protonation de l'azote de la pyridine. Les unités **2** ne sont pas protonées par le TFA à cause de leur faible basicité. Le dosage par un acide plus fort comme l'acide trifluorométhane sulfonique MsOH semble plus difficile à interpréter. L'ajout de MsOH conduit à certaines

variations des déplacements chimiques, laissant supposer que la protonation a lieu, pourtant le signal du pyridinium n'est pas observé. Une explication à ce problème peut être la faible miscibilité de CDCl_3 avec MsOH , nécessitant l'addition de co-solvants tels que le DMSO-d_6 ou MeOH-d_4 , ces co-solvants pouvant interférer avec le phénomène de protonation.

La protonation quantitative des unités **2** est obtenue en présence d'acide triflique. L'addition de 1 équ. de TfOH à une solution 20 mM de **2** dans CDCl_3 est suivie par RMN ^1H (Figure 11).

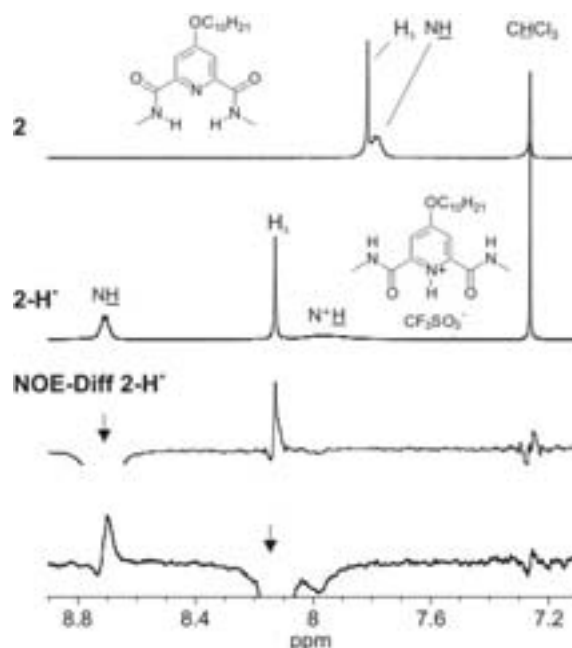


Figure 11 : Spectres RMN ^1H 400 MHz à $C=20\text{mM}$ dans CDCl_3 de **2** et $2\text{-H}^+ \text{CF}_3\text{SO}_3^-$; Spectres NOE-Diff de $2\text{-H}^+ \text{CF}_3\text{SO}_3^-$: les flèches indiquent le signal des protons irradiés.

Les données RMN obtenues montrent l'apparition d'un pic large à 8 ppm correspondant au signal du pyridinium. Le déplacement des signaux des protons H_3 et NH vers les champs faibles est dû au réarrangement conformationnel induisant une rotation de 180° le long de la liaison aryl-amide. Enfin, l'expérience NOE-Diff montre une corrélation entre le NH et le proton aromatique H_3 : le proton H_3 répond lorsque l'on irradie le NH et réciproquement. De plus, l'absence de corrélation entre le NH et le pyridinium N^+H confirme le réarrangement conformationnel de l'unité protonée.

Toutes ces données indiquent que la protonation est quantitative et qu'elle induit un réarrangement conformationnel des unités acide 2,6-pyridine dicarboxamide. Les fonctions carbonyles forment des liaisons hydrogène avec le pyridinium N^+H et non plus avec le proton aryl H_3 : la liaison hydrogène $\text{C}=\text{O}\dots\text{H}-\text{N}^+$ est plus forte que la liaison $\text{C}=\text{O}\dots\text{H}-\text{C}$.

IV. PROTONATION D'OLIGOMERES

La protonation de chacun des noyaux pyridines cause localement un changement de conformation, ce qui doit affecter la structure de toute la molécule. Connaissant le comportement des deux unités constituant les oligomères, nous avons tout d'abord souhaité vérifier l'effet de la protonation sur le changement de conformation d'oligomères courts, tels que des trimères, puis ensuite l'appliquer à des oligomères plus longs comme des heptamères.

1. Protonation d'oligomères courts.

a. Protonation sélective des unités 2,6-diaminopyridines.

L'addition de 2éq. de MsOH ou d'un excès de TFA à une solution 10 mM de trimère **3** dans CDCl_3 est suivie par RMN ^1H (Figure 12). Les spectres montrent un déplacement des signaux des protons NH vers les champs faibles, indiquant un réarrangement conformationnel du trimère. Une expérience NOE-Diff montre une corrélation entre les deux protons NH et les protons aromatiques $\text{H}_{3\text{A}}$ et $\text{H}_{5\text{A}}$: l'irradiation du proton NH à 12,6 ppm induit la réponse d'un seul proton, le proton aromatique à 7,8 ppm de l'unité diaminopyridine voisine, et réciproquement, l'irradiation du proton NH à 11,7 ppm induit la réponse du proton à 7,6 ppm.

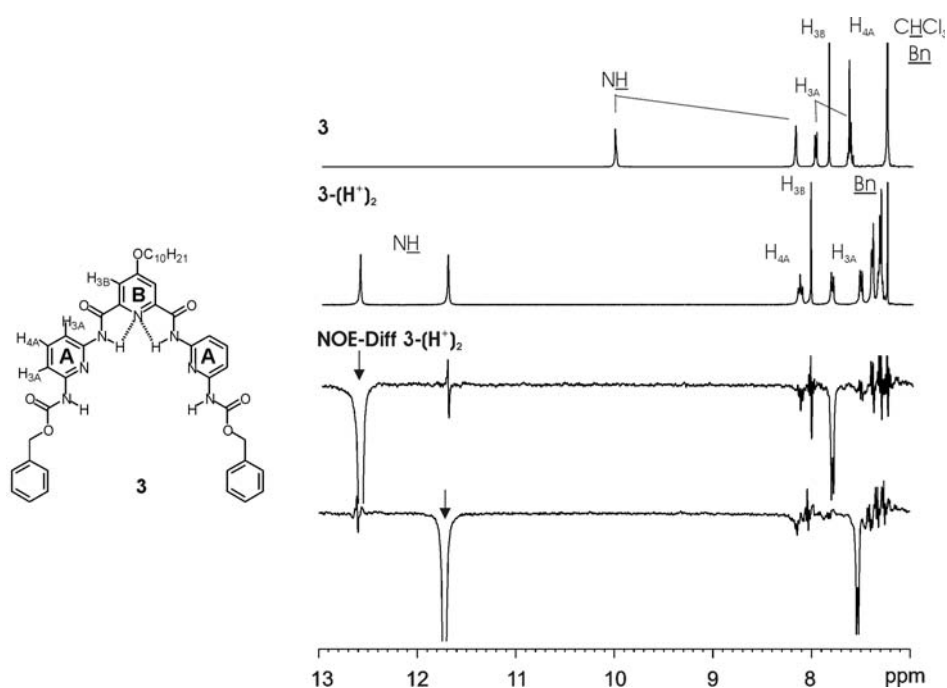


Figure 12 : Spectres RMN ^1H 400 MHz à $C=20\text{mM}$ dans CDCl_3 de **3** et $3-(\text{H}^+)_2$ CH_3SO_3^- ; Spectres NOE-Diff de $3-(\text{H}^+)_2$ CH_3SO_3^- : les flèches indiquent le signal des protons irradiés.

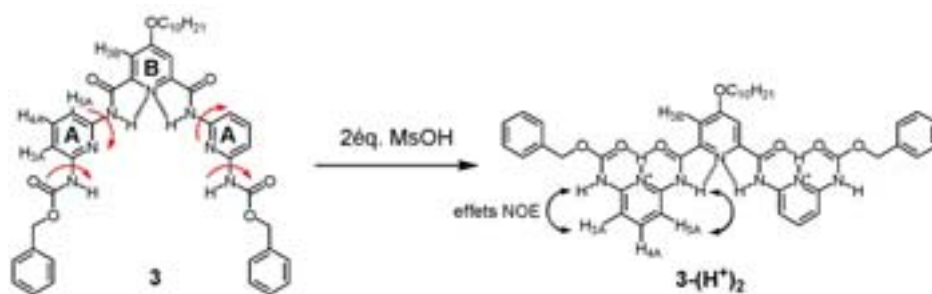


Schéma 2 Représentation de la conformation ion du trimère protoné $3-(H^+)_2$ CH_3SO_3H . Les flèches en rouge indiquent les rotations des liaisons aryle-amide, les flèches en noir indiquent les effets NOE.

L'addition de 2 éq. de MsOH ou d'un excès de TFA conduit donc à la protonation sélective des unités 2,6-diaminopyridine. La présence de corrélations entre les protons NH et les protons aromatiques H_{3A} et H_{5A} confirme bien que le trimère partiellement protoné $3-(H^+)_2$ adopte une nouvelle conformation. La protonation sélective des azotes des unités 2,6-diaminopyridine entraîne une rotation de 180° de ces unités le long des liaisons aryle-amide, ce qui se traduit par un dépliement du trimère en un brin linéaire étendu (Schéma 2).

b. Protonation des unités 2,6-pyridinedicarbonyle.

La même étude est menée en présence de TfOH. L'ajout d'une quantité croissante d'acide (jusqu'à 20 éq.) à une solution 10 mM de trimère **3** conduit à une dégradation des groupements terminaux carbamate de benzyle. Le trimère **4**, portant des groupements terminaux décanoyles, est quant à lui stable en présence de TfOH dans $CDCl_3$.

Les spectres RMN 1H du dosage du trimère **4** (Figure 13) montrent que les déplacements chimiques des signaux amides du trimère sont largement modifiés lors de l'addition des deux premiers équivalents d'acide. L'addition de 1 éq. d'acide conduit à un spectre large, ce qui indique que plusieurs espèces, protonées et non protonées, sont en équilibre en solution. L'addition de 2 éq. fournit un spectre fin, le trimère se trouve donc dans une conformation définie. Les signaux des protons NH se déplacent vers les champs faibles, ceux des protons H_{3A} et H_{5A} vers les champs forts, les protons H_{3B} et H_{4A} sont très peu influencés, quant à eux, par l'addition d'acide. A 3 éq., seuls les signaux des protons H_{3A} , H_{5A} et H_{4A} se déplacent légèrement. Entre 3 et 20 éq. d'acide, les déplacements chimiques sont relativement stables. Le réarrangement conformationnel du trimère semble donc terminé. Nous pouvons également noter l'apparition d'un pic large à environ 17 ppm, correspondant au signal du pyridinium des unités 2,6-diaminopyridine.

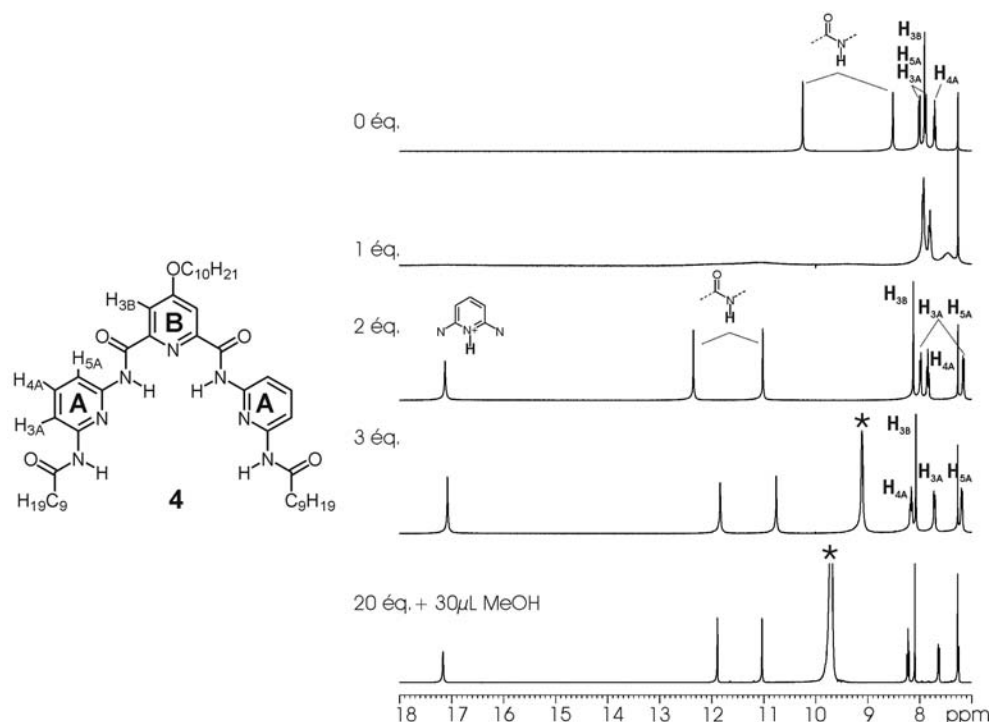


Figure 13 : Spectres RMN ^1H 400 MHz à $C=20\text{mM}$ dans CDCl_3 de **4** en présence de quantités croissantes de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. L'astérisque marque le signal moyen entre $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ et H_2O .

Une expérience RMN ^1H 2D NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy), donnant une information sur les protons proches dans l'espace ($d < 5\text{\AA}$), permet de déterminer la nouvelle conformation adoptée par le trimère. Les effets NOE sont différents selon que l'on ait la forme partiellement protonée $\mathbf{4}-(\text{H}^+)_2$ ou totalement protonée $\mathbf{4}-(\text{H}^+)_3$ (Schéma 3):

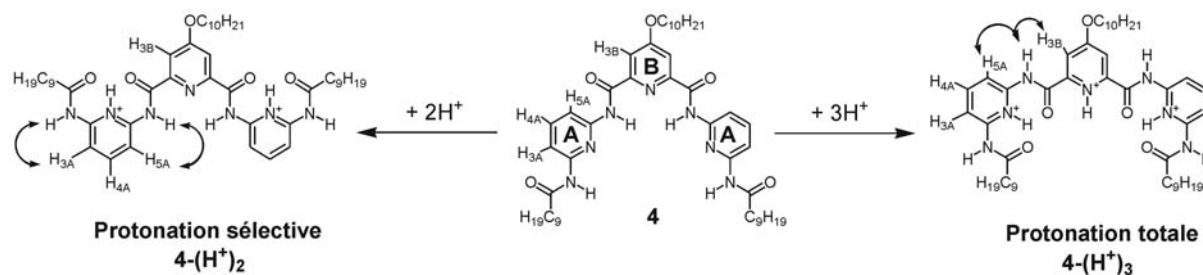


Schéma 3: Structures prévues du trimère **4** dans le cas d'une protonation sélective ou totale par $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. Les flèches indiquent les effets NOE attendus suivant la forme protonée présente en solution.

Le spectre NOESY (Figure 14) indique que chaque amide NH corrèle avec un seul proton aromatique, les protons $\text{H}_{3\text{A}}/\text{H}_{5\text{A}}$ de l'unité 2,6-diaminopyridine voisine. Le trimère est donc sous sa forme $\mathbf{4}-(\text{H}^+)_2$, avec uniquement protonation des deux unités 2,6-diaminopyridine. Nous pouvons également remarquer une corrélation entre le pyridinium NH^+ et le signal de H_2O , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ repéré par une astérisque, cette tache est due à de l'échange. Enfin, deux taches de corrélations entre les protons $\text{H}_{3\text{A}}$ et $\text{H}_{4\text{A}}$ sont observées, elles correspondent en fait à des taches COSY (couplage en ^3J). L'addition de 3 éq. de TfOH

dans CDCl_3 ne suffit donc pas à protoner l'unité 2,6-pyridinedicarbonyle, très faiblement basique. En présence de 20 éq. de TfoH dans CDCl_3 , la protonation des unités 2,6-pyridinedicarboxamide n'a pas lieu non plus.

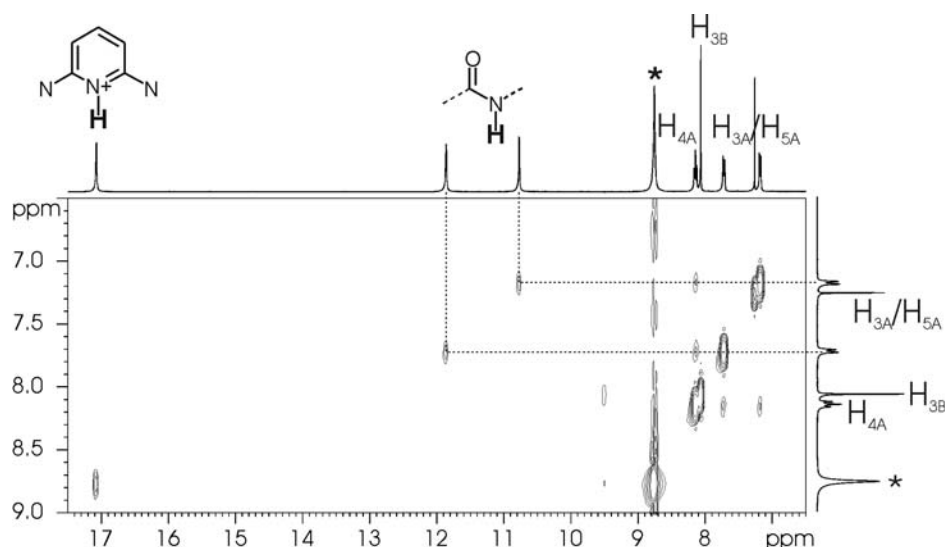


Figure 14 : Expérience RMN ^1H 400 MHz NOESY ($T_m=500$ ms) de **4** à $C=10$ mM, $T=298$ K dans CDCl_3 en présence de 3 éq. de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. L'astérisque marque le signal moyen entre $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ et H_2O .

Un dernier test restait à faire : mettre le trimère en présence d'un large excès d'acide, directement dans l'acide triflique. Les spectres RMN ^1H dans $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ montrent une dégradation qui a été caractérisée comme correspondant à la coupure sélective des chaînes décanoyle. Cette dégradation conduit au trimère diamino **4_{NH2}**.

La configuration adoptée par le trimère **4_{NH2}** dans $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ est déterminée par RMN ^1H 2D NOESY (Figure 15). Le spectre indique que tous les azotes des noyaux pyridines sont protonés. L'un des protons amide possède deux taches de corrélation, l'une avec le proton H_{3A} et l'autre avec le proton H_{3B} . L'autre proton amide, terminal, corréle uniquement avec le proton H_{5A} . Une corrélation supplémentaire entre les protons H_{3A} et H_{3B} vient confirmer cette nouvelle conformation adoptée dans $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (Schéma 4).

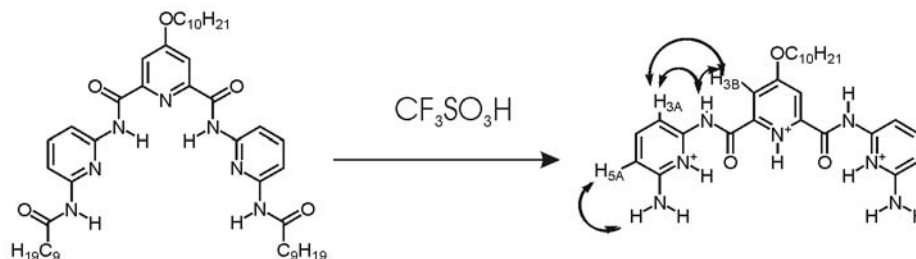


Schéma 4 : Structure du trimère totalement protoné **4_{NH2}** dans $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. Les flèches indiquent les corrélations NOE attendues entre protons amides et protons aromatiques.

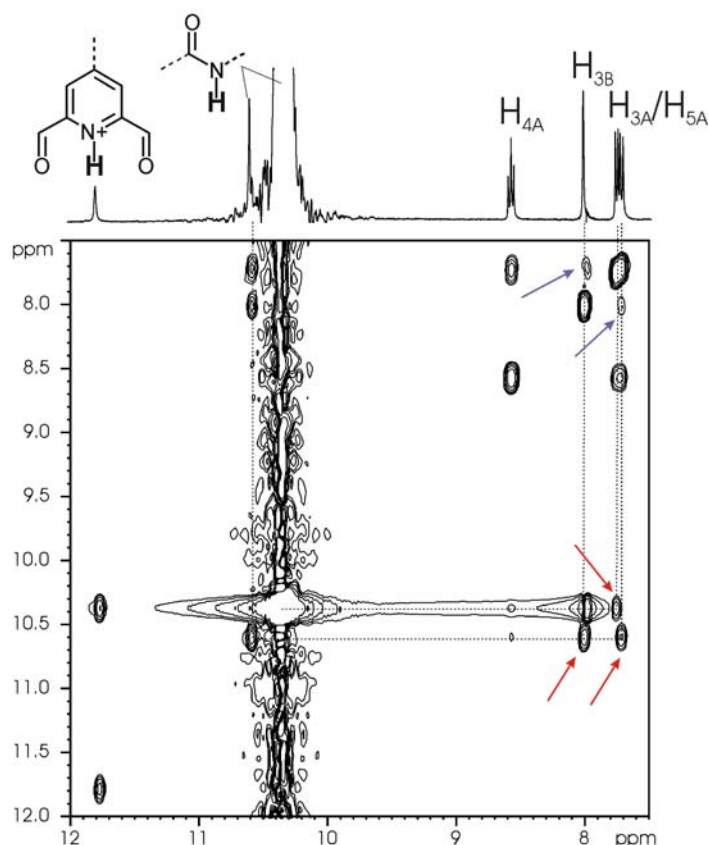


Figure 15 : Spectres RMN ^1H 2D 400 MHz NOESY ($T_m=500$ ms) du trimère 4_{NH_2} ($C=10$ mM) dans $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. Les corrélations NOE sont indiquées par des flèches rouges, les corrélations COSY par des flèches bleues.

c. Conclusion.

Lorsque la protonation affecte sélectivement les unités pyridinediamines, le trimère passe d'une conformation courbée à une conformation linéaire, il se produit un début de dépliage de l'oligomère court en présence d'un acide fort, tel que le TFA. En présence d'un large excès d'acide plus fort, tel que TfOH, la protonation des unités pyridine est totale, et le trimère adopte une conformation courbée, distincte de la forme initiale (Schéma 5).

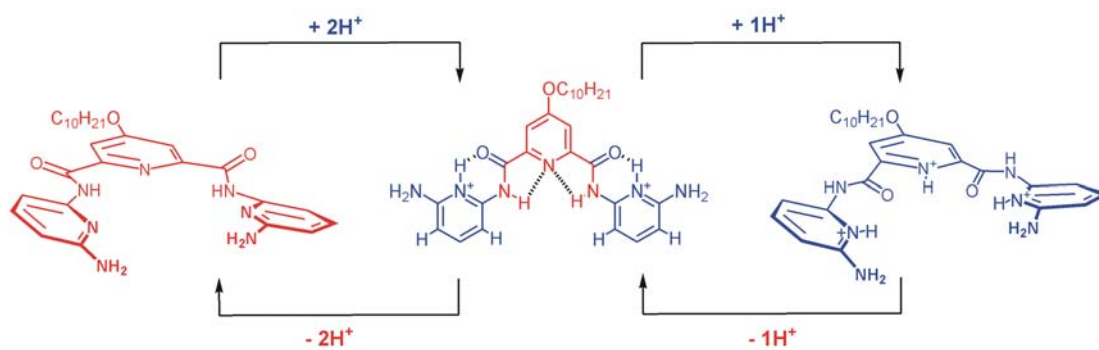


Schéma 5: Equilibre entre la conformation hélicoïdale non protonée, la conformation linéaire partiellement protonée et la conformation hélicoïdale totalement protonée. Les unités protonées sont représentées en bleu, les unités non protonées en rouge.

2. Protonation d'oligomères longs.

Aux vues des résultats préliminaires obtenus sur des oligomères courts, nous nous sommes orientés vers l'étude de l'heptamère **7**, substitué par des chaînes décyl oxy en position 4 des noyaux acide 2,6-pyridine dicarboxamide, et possédant deux groupements terminaux amines. Comme précédemment, la RMN ^1H 2D NOESY nous permettra de déterminer les conformations adoptées par **7**- $(\text{H}^+)_4$ protoné partiellement, et par **7**- $(\text{H}^+)_7$ totalement protoné. Nous avons également choisi de réaliser une étude par Dichroïsme Circulaire, méthode qui permet de visualiser une modification de conformation au niveau moléculaire. Pour cela, nous utiliserons un oligomère chiral, l'octamère **8**^[18] (Schéma 6).

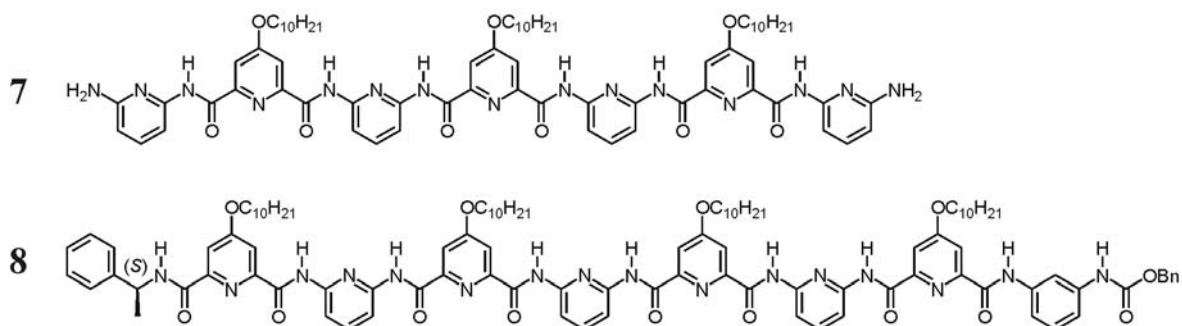


Schéma 6 : Structures de l'heptamère **7** et de l'octamère chiral **8**.

a. Protonation par le TFA.

Etude RMN

Compte tenu des résultats obtenus pour les oligomères courts, le TFA devrait protoner sélectivement les quatre unités pyridinediamines de l'heptamère **7**, et conduire à une conformation linéaire étendue.

Le dosage d'une solution 1mM dans CDCl_3 par le TFA à -10°C a été suivi par RMN. Le spectre initial sans TFA de la simple hélice est fin. Au fur et à mesure de l'addition de TFA, les signaux s'élargissent, indiquant la présence de plusieurs espèces partiellement protonées en équilibre en solution. Quand la saturation en TFA est atteinte, pour environ 20 équivalents d'acide, le spectre redevient fin, ce qui semble indiquer la présence d'une espèce définie en solution. La nouvelle conformation adoptée par l'heptamère partiellement protoné **7**- $(\text{H}^+)_4$ en présence d'un excès de TFA est déterminée par une expérience RMN ^1H NOESY de **7** à 20 mM à 25°C en présence de 20 éq. de TFA (Figure 16).

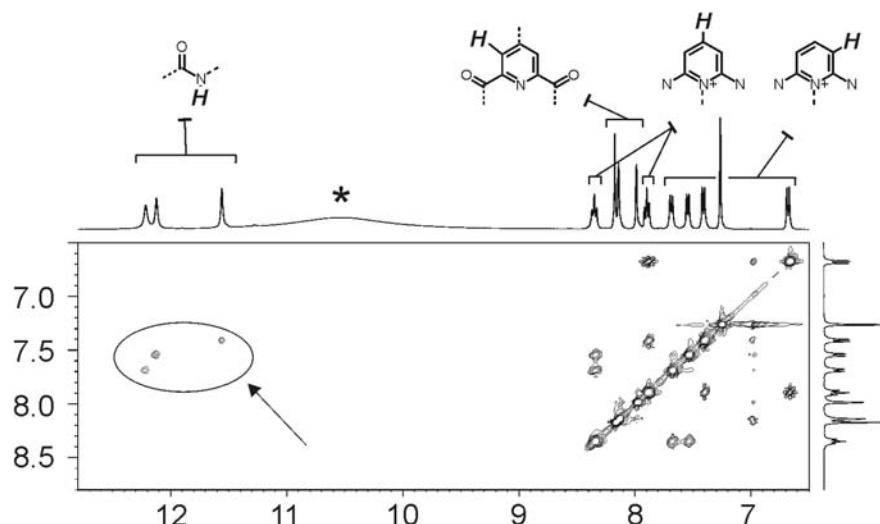


Figure 16 : Spectre RMN ^1H 400 MHz NOESY ($T_m=300$ ms) à 25°C de $7(\text{H}^+)_4(\text{CF}_3\text{CO}_2)_4$ 20mM dans CDCl_3 en présence de 20 éq. de TFA. L'astérisque indique le signal de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, les flèches marquent les corrélations importantes.

Le spectre NOESY indique que chacun des trois protons amide corrèle uniquement avec un proton aromatique, le proton H_{3A} de l'unité 2,6-diaminopyridine. Ces corrélations sont donc en accord avec une conformation linéaire (Schéma 7). Cette structure a été caractérisée récemment dans le solide par Lehn et coll.^[19]

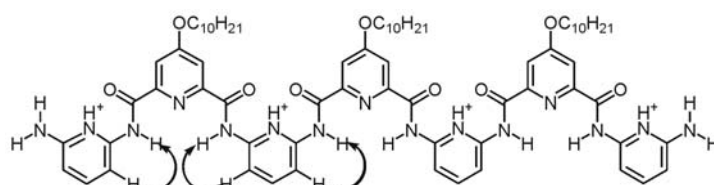


Schéma 7: Structure linéaire de $7-(\text{H}^+)_4(\text{CF}_3\text{CO}_2)_4$

Etude DC-UV

Des mesures de dichroïsme circulaire sur l'octamère chiral **8** ont ensuite été réalisées pour corroborer les données RMN obtenues. Le groupement chiral (S)-phénéthylamine fixé au bout du brin de l'octamère permet de déplacer l'équilibre entre l'hélice droite et l'hélice gauche, et ainsi d'induire un signal CD à 320 nm, dans la région d'absorption de l'oligoamide associé à sa conformation hélicoïdale^[18]. Les mesures ont été réalisées sur une solution 1 mM de **8** dans CHCl_3 à -10°C dans une cellule de 0,1 mm. En présence de quantités croissantes de TFA, ce signal CD disparaît progressivement (Figure 17), ce qui est en accord avec la transition proposée, d'une conformation hélicoïdale pour **8** à une conformation linéaire pour **8-(H⁺)₄**. Aucune induction chirale n'est possible dans ce cas, et uniquement les bandes appartenant au groupe phénéthylamine terminal sont observées à 270 nm. Au niveau des

spectres UV, la bande à 310 nm qui correspond à l'octamère **8** disparaît également. La protonation donne lieu à l'apparition de deux nouvelles bandes à 340 et 360 nm, associées à l'octamère **8-(H⁺)₄** partiellement protoné.

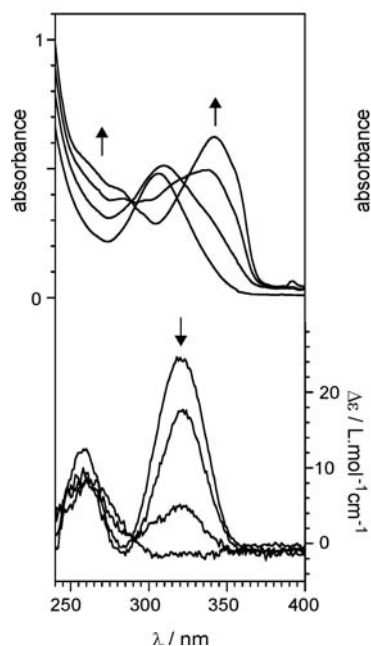


Figure 17 : Spectres d'absorption UV-Vis (en haut) et CD (en bas) d'une solution 1 mM de l'octamère chiral **8** dans CHCl₃ à -10°C dans une cellule de 0,1 mm en présence de quantités croissantes d'acide. Les flèches indiquent l'évolution des spectres en présence de 0, 30, 50 et 80 éq. de TFA.

L'addition d'une base, telle que Et₃N permet de restaurer le signal CD initial en neutralisant l'acide et en déprotonant l'oligomère. Des mouvements de contraction-extension alternatifs de large amplitude peuvent être induits en fonction du pH, par des additions successives d'acide et de base, de façon répétitive et contrôlée (Schéma 8). L'oligomère passera ainsi d'une conformation hélicoïdale d'une longueur d'environ 5 Å à une conformation linéaire étendue d'environ 35 Å, soit sept fois plus grande : ces valeurs ont été déterminées par modélisation moléculaire sur MacroModel.

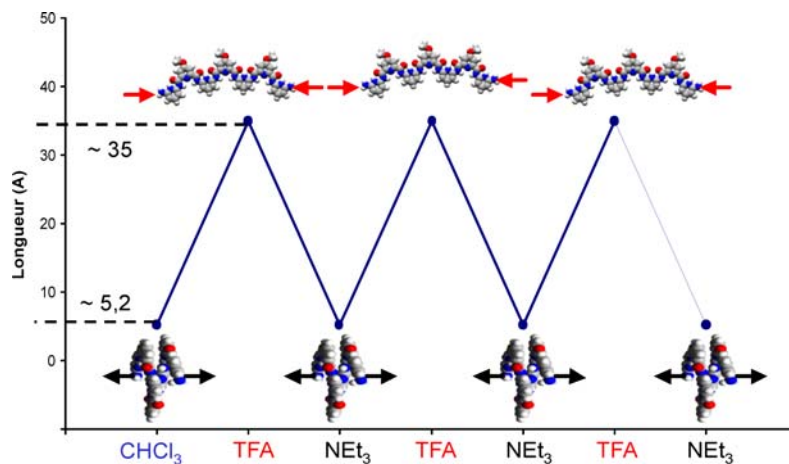


Schéma 8 : Mouvements moléculaires cycliques induits par le contrôle du pH.

b. Protonation par TfOH.

Etude RMN

Les résultats obtenus sur le trimère laissent penser que la protonation totale de $7-(\text{H}^+)_4$ en $7-(\text{H}^+)_7$ doit conduire au repliement, du brin linéaire étendu, en hélice. L'heptaprotonation est accomplie en exposant **7** à un large excès de TfOH. Le spectre RMN ^1H montre les signaux des cinq différents protons pyridiniums attendus à 15,9, 14,9, 12,1 et 12,0 ppm (*Figure 18*), qui peuvent être attribués grâce à l'attribution faite auparavant sur les oligomères courts. Les signaux à champ fort appartiennent aux unités 2,6-pyridinedicarboxyles. Les signaux à champ faible appartiennent, eux, aux unités 2,6-diaminopyridine, le signal le moins déblindé et le plus large à 14,9 ppm étant attribué au pyridinium terminal qui peut former une liaison hydrogène avec seulement un carbonyle. Les signaux des protons amide à 10,6, 10,2 et 10,1 ppm sont largement recouverts par le signal de l'acide. L'expérience NOESY a été réalisée avec présaturation, ce qui permet d'atténuer le signal de l'acide et ainsi de faire apparaître les signaux des amides. Cette technique de présaturation, très efficace ici, cause cependant la disparition du signal du pyridinium terminal à 14,9 ppm à cause de phénomènes d'échange.

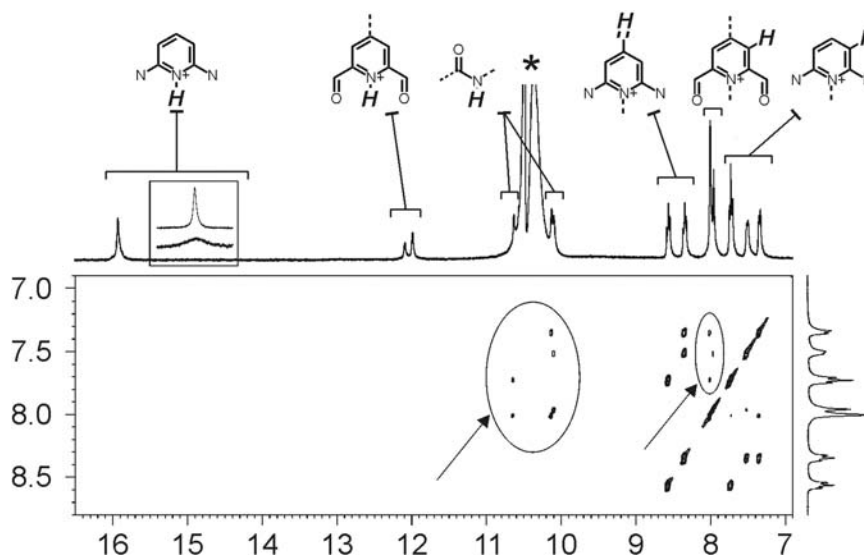


Figure 18 : Spectre RMN ^1H 400 MHz NOESY ($T_m=300$ ms) à 25°C de $7-(\text{H}^+)_7$ $(\text{CF}_3\text{SO}_3)_7$ 20mM dans TfOH. L'astérisque indique le signal résiduel de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ après présaturation, les flèches marquent les corrélations importantes.

L'expérience NOESY de l'heptamère **7**, à 20mM à 25°C dans TfOH montre que chaque proton amide corrèle avec deux protons aromatiques : l'un est le proton $\text{H}_{3\text{A}}$ de l'unité 2,6-diaminopyridine voisine, l'autre est le proton $\text{H}_{3\text{B}}$ de l'unité 2,6-pyridinedicarboxyle

voisine. Une corrélation supplémentaire entre ces deux protons H_{3A} et H_{3B} est également observée. Aucune corrélation n'est observée entre les amides et les pyridiniums, ce qui est en accord avec la structure en hélice proposée (Schéma 9).

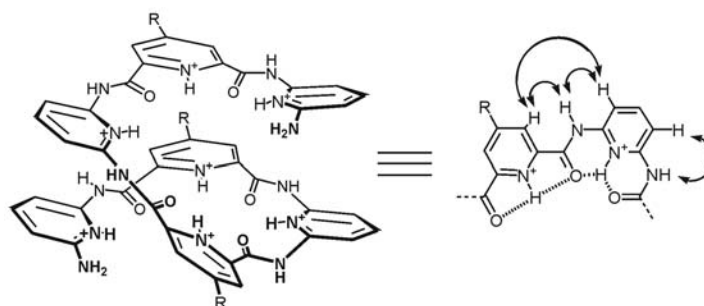


Schéma 9 : Structure en hélice proposée de $7-(H^+)_7 (CF_3SO_3^-)_7$

Etude DC-UV

Des mesures de dichroïsme circulaire sur l'octamère chiral **8** ont, comme précédemment, été réalisées pour corroborer les données RMN obtenues. Le dosage en présence de TfOH commence, de la même façon qu'avec le TFA, par une diminution du signal CD à 320 nm, car les unités 2,6-diaminopyridines sont protonées en premier. Le dosage se poursuit par l'apparition d'un nouveau signal CD à 360 nm dans la région d'absorption des chromophores pyridiniums, car ce sont les unités 2,6-pyridinedicarbonyles qui sont protonées à leur tour. L'oligomère chiral **8**-(H^+)₈ adopte donc une conformation chirale, ce qui est en accord avec la structure hélicoïdale proposée sur les résultats RMN.

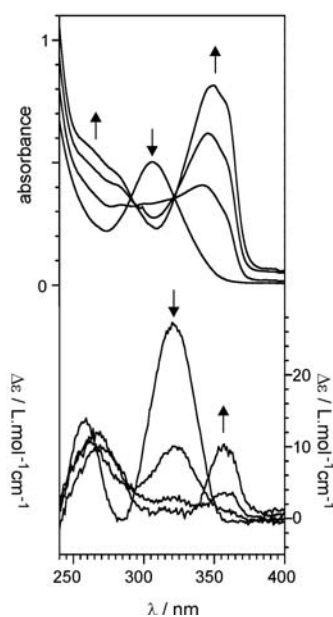


Figure 19 : Spectres d'absorption UV-Vis (en haut) et CD (en bas) d'une solution 1 mM de l'octamère chiral **8** dans $CHCl_3$ à $-10^\circ C$ dans une cellule de 0,1 mm en présence de quantités croissantes d'acide. Les flèches indiquent l'évolution des spectres en présence de 0, 2, 4 et 15 éq. de TfOH.

c. Conclusion.

Lorsque la protonation affecte sélectivement les unités 2,6-diaminopyridines, les oligomères passent d'une conformation hélicoïdale à une conformation linéaire étendue, il se produit un dépliement de l'oligomère en présence d'un acide fort, tel que le TFA. En présence d'un large excès d'acide beaucoup plus fort, tel que TfOH, la protonation des unités pyridines est totale et l'oligomère adopte une conformation en hélice, distincte de la forme initiale. Cet équilibre est représenté sur le Schéma 10.

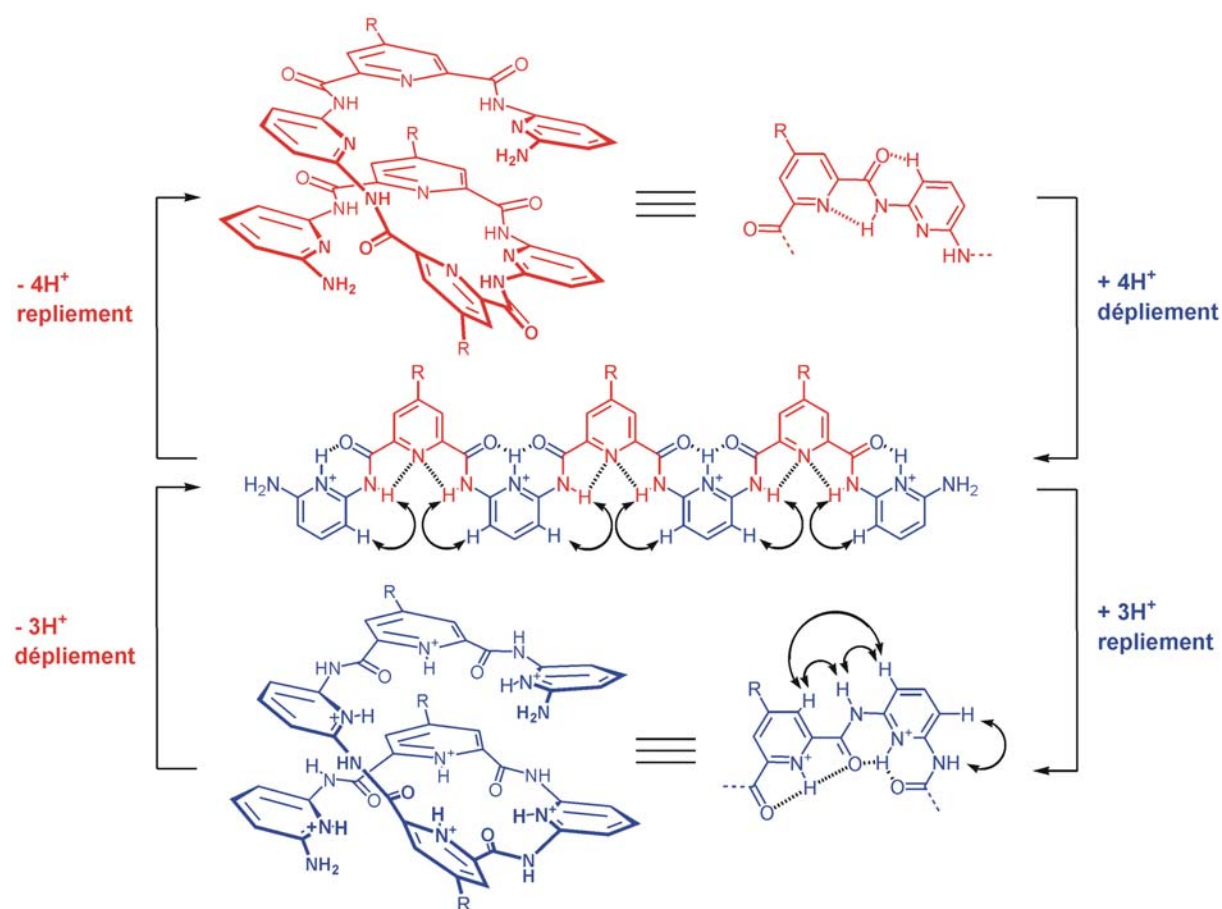


Schéma 10 : Équilibre entre la conformation hélicoïdale non protonée, la conformation linéaire partiellement protonée et la conformation hélicoïdale totalement protonée. Les unités protonées sont représentées en bleu, les unités non protonées en rouge.

V. CONCLUSION

Les préférences conformationnelles des unités monomères non protonées **1** et **2**, et protonées **1-H⁺** et **2-H⁺**, ainsi que la large différence de basicité pK_{BH^+} entre les deux unités constituantes des oligomères se traduisent par des protonations sélective ou totale conduisant

à des changements conformationnels importants au niveau des oligomères. Ceci donne lieu à un équilibre entre une hélice non protonée, un brin linéaire partiellement protoné et une hélice totalement protonée, distincte de l'hélice initiale non protonée, cet équilibre entre trois formes étant contrôlé uniquement par le pH, ce qui est sans précédent.

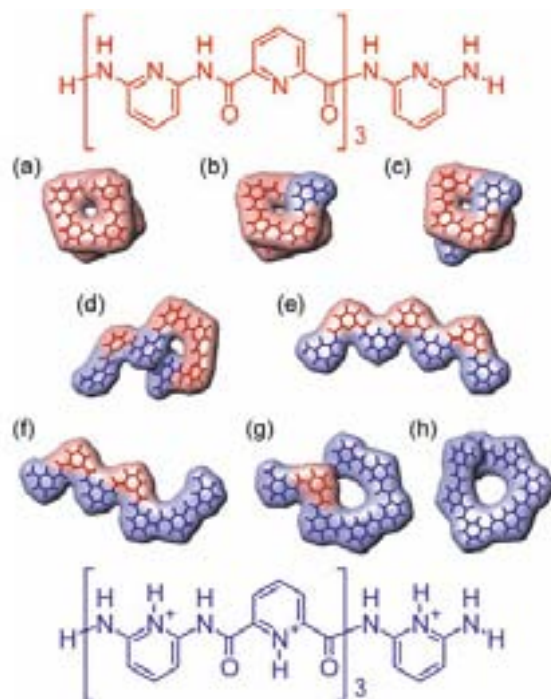


Figure 20 : Structures modélisées obtenues par minimisation d'énergie des différents états de protonation adoptés par l'heptamère 7. Les unités protonées sont représentées en bleu, les unités non protonées en rouge.

Nous avons donc mis au point une machine moléculaire mimant les mouvements de contraction-extension des muscles, et ceci de façon contrôlée. Ce système peut être considéré comme un opérateur logique « ou », qui induit un signal CD en milieu neutre ou très acide, et aucun signal en milieu moyennement acide. En modulant les pKa des azotes des pyridines, en utilisant des groupements donneurs ou attracteurs d'électrons en position 4 des pyridines, nous pourrions imaginer combiner des unités pyridines possédant des pKa différents –donc des réponses différentes selon la force des acides– à différents endroits de la séquence afin de concevoir des machines moléculaires induisant des mouvements moléculaires encore plus complexes.

-
- [1] F. A. Samatey, K. Imada, S. Nagashima, F. Vonderviszt, T. Kumasaka, M. Yamamoto, K. Namba, *Nature* **2001**, *410*, 331-337.
- [2] P. D. Boyer, *Biochim. Biophys. Acta*, **1993**, *1140*, 215-250; P. D. Boyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2296-2307.
- [3] J. E. Walker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2308-2319.
- [4] H. Noji, R. Yasuda, M. Yoshida et K. Kinoshita Jr., *Nature* **1997**, *386*, 299-302.
- [5] V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, et J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3348-3391.
- [6] T. R. Kelly, R. A. Silva, H. De Silva, S. Jasmin, Y. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6935-6949.
- [7] N. Koumura, W. J. Zijlstra, R. A. Van Delden, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature* **1999**, *401*, 152-155; N. Koumura, E. M. Geertsma, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12005-12006.
- [8] N. Hirokawa, *Science* **1998**, *279*, 519-526.
- [9] K. Kitamura, M. Tokunaga, A. H. Iwane, *Nature* **1999**, *397*, 129-134.
- [10] J. P. Collin, C. Dietrich-Bucheter, P. Gavina, M. C. Jimenez-Molero, et J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 477-487.
- [11] M. C. Jimenez-Molero, C. Dietrich-Bucheter et J.-P. Sauvage, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1456-1466.
- [12] M. Barboiu et J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 5201-5206.
- [13] P. S. Corbin et S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3779-3780; P. S. Corbin, S. C. Zimmerman, P. A. Thiessen, N. A. Hawryluk, T. J. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10475-10488.
- [14] N. C. Singha, D. N. Sathyanarayana, *J. Mol. Struct.* **1997**, *403*, 123-135.
- [15] V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2798-2809; I. Huc, V. Maurizot, H. Gornitzka, J.-M. Léger, *Chem. Commun.* **2002**, 578.
- [16] B. Gong, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4337; Y. Hamuro, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10587.
- [17] S. J. Geib, S. C. Hirst, C. Vicent, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 197; R. P. Dixon, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 365; R. Ostaszewski, Z. Urbanczyk-Lipkowska, *J. Mol. Struct.* **1999**, *474*, 197.
- [18] Thèse Victor Maurizot, **2003**, université Bordeaux I.
- [19] E. Kolomiets, V. Berl, I. Odriozola, A. -M. Stadler, N. Kyritsakas, J. -M. Lehn, *Chem. Commun.* **2003**, 2868-2869.



CHAPITRE IV

CONTRÔLE INTRAMOLÉCULAIRE DU SENS D'HÉLICITÉ D'OLIGOAMIDES AROMATIQUES

Une partie du travail présenté dans ce chapitre a donné lieu à une publication.
H. Jiang, C. Dolain, J.-M. Léger, H. Gornitzka, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1034-1035.

I. INTRODUCTION

Les hélices sont des objets chiraux même si elles ne possèdent pas de centres asymétriques. Deux hélices moléculaires de sens opposé sont énantiomères si elles ne contiennent pas de centre asymétrique (*Figure 1, a*). Si un ou plusieurs centres asymétriques sont présents dans la molécule, les hélices droite et gauche formées par cette même molécule sont diastéréoisomères puisqu'il existe deux sources de chiralité (*Figure 1, b*).

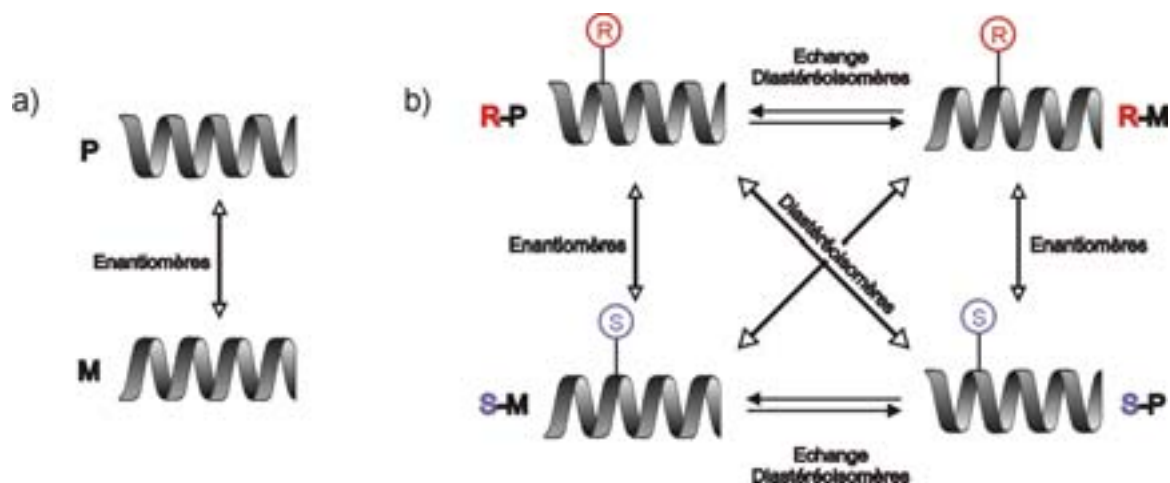


Figure 1 : Représentation schématique des relations entre hélices de chiralités différentes, portant ou non des centres asymétriques R ou S.

Les hélices rencontrées dans la nature possèdent la plupart du temps un sens d'hélicité bien défini. Les hélices formées par les biomolécules ont une chiralité imposée par la présence de carbones asymétriques dans leur squelette. Les peptides, par exemple, forment, lorsqu'ils se trouvent sous la forme d'hélice α , une hélice à pas droit (P). Ce sens d'hélicité est imposé par la stéréochimie L des acides aminés, l'utilisation d'acides aminés D conduirait à l'obtention d'une hélice à pas gauche (M). Ces deux hélices seraient alors énantiomères puisqu'elles sont images l'une de l'autre dans un miroir, mais il n'existe pas d'échange entre ces deux formes.

Les hélices peuvent aussi se trouver en équilibre droite – gauche dans le milieu. Cet équilibre peut être déplacé vers l'une des deux espèces par la présence d'un élément chiral dans le milieu^[1], ou directement dans la molécule. Cet équilibre peut également être sensible au solvant^[2, 3] et à la température^[4].

L'induction de chiralité par interactions intramoléculaires consiste à fixer sur l'oligomère un groupement chiral afin qu'il interagisse avec le reste de la molécule, de façon à perturber et/ou stabiliser l'une des deux hélices. Les groupes chiraux liés de façon covalente

peuvent être introduits à plusieurs endroits de la molécule, soit sur les chaînes latérales à l'extérieur de l'hélice^[5], soit de façon plus efficace dans le squelette^[6], comme c'est le cas dans les peptides naturels. Ces deux techniques ont été employées dans la chimie des polymères ainsi que dans celle des oligomères artificiels.^[7] Il n'est toutefois pas nécessaire d'introduire un groupement chiral sur toutes les unités monomériques pour induire un sens d'hélicité privilégié à ces composés. C'est le principe des sergents et soldats^[8] : si une unité chirale (sergent) est capable d'imposer une conformation particulière à n unités non-chirales (soldats), il suffira d'introduire dans la chaîne oligomérique $1/n$ unités asymétriques pour ne pas avoir perte de l'information chirale dans le brin. Dans ce cas, il y a souvent équilibre entre les deux hélices et l'intensité de l'induction dépend de la proportion d'unités chirales présentes dans la molécule.

L'induction de chiralité a suscité un intérêt croissant depuis quelques années, notamment pour le transfert de l'information chirale à des systèmes supramoléculaires achiraux ou racémiques en équilibre dynamique ou à des systèmes macromoléculaires hélicoïdaux en présence de molécules invitées chirales par interactions non-covalentes.^[9] Ce phénomène de transfert de chiralité peut en effet être utilisé comme sonde de chiralité pour de nombreuses molécules chirales, mais également dans le développement de nouveaux dispositifs chiroptiques et matériaux chiraux tels que des adsorbants énantiosélectifs et des catalyseurs.^[10] En particulier, lorsqu'un récepteur achiral possédant des chromophores se lie de façon non-covalente à un hôte chiral, un signal caractéristique de dichroïsme circulaire est induit dans la région d'absorption du récepteur. Le signe de l'effet Cotton peut permettre la détermination de la configuration absolue de la molécule invitée.^[9] Des méthodes alternatives de sonde de chiralité ont été développées à partir de récepteurs chiraux possédant une cavité concave rigide et/ou des groupes fonctionnels capables d'interagir avec une cible invitée chirale par inclusion par liaisons hydrogène et/ou interactions électrostatiques. Les composés cycliques optiquement actifs, comme par exemple des cyclodextrines ou des éthers couronnes modifiés, font partie des molécules hôtes les plus étudiées.^[11] Compte tenu de leur rigidité et de leur squelette conformationnellement bien défini, ces récepteurs chiraux montrent des spécificités et des énantiosélectivités fortes avec les molécules invitées dans les phénomènes de reconnaissance chirale, comme pour les enzymes.

L'objet de ce chapitre est d'induire un sens d'hélicité privilégié dans des oligoamides aromatiques par interactions intramoléculaires.

II. INDUCTION DE CHIRALITE

1. Conception du système.

Les hélices formées par les oligomères de l'acide 8-amino-2-quinoline carboxylique se trouvent en mélange racémique droite et gauche en échange dans le milieu. Dans l'objectif d'induire un sens d'hélicité privilégié, nous avons introduit un groupement chiral à l'extrémité C-terminale de l'oligomère, capable d'interagir avec le reste de la molécule. Ce groupement chiral devrait perturber l'équilibre hélice droite - hélice gauche et le déplacer vers l'une des deux espèces. Les hélices droite et gauche ne sont plus énantiomères mais diastéréoisomères et leur proportions ne sont pas identiques (*Figure 2*).



Figure 2 : Equilibre entre l'hélice droite et l'hélice gauche en solution, et déplacement de cet équilibre par introduction d'un groupement chiral à l'extrémité de l'oligomère.

Le principe est basé sur le fait qu'une faible différence d'énergie entre les deux espèces suffit à fortement déplacer l'équilibre. Un mélange 90:10 est obtenu pour une différence énergétique entre les deux espèces de $5,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$, si la différence est double, environ $11,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$, le mélange sera alors dans les proportions 99:1. Un mélange 99,9:0,1 nécessitera une différence d'énergie de $17,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$. Ce centre asymétrique aura donc pour effet d'induire la chiralité globale de la molécule. Une telle induction a été observée lors de l'introduction d'un acide aminé L ou D à l'extrémité N- ou C-terminale d'un peptide achiral.^[12]

Les oligoamides de l'acide 8-amino-2-quinoline carboxylique se replient en solution en structures hélicoïdales stables par formation de liaisons hydrogène intramoléculaires et par interactions électrostatiques entre unités aromatiques adjacentes.^[13] Un brin octamérique se replie en une hélice d'environ trois tours. Plusieurs octamères chiraux de cette famille ont été synthétisés^[14] (*Schéma 1*), par couplage entre l'octamère acide et l'amine chirale en présence de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et d'hexafluorophosphate de 2-(1-benzotriazol-1-yl)-

1,1,3,3-tétraméthyluronium (HBTU). Ils sont suffisamment longs pour que la vitesse d'inversion entre les hélices P et M soit lente aux temps de la RMN.

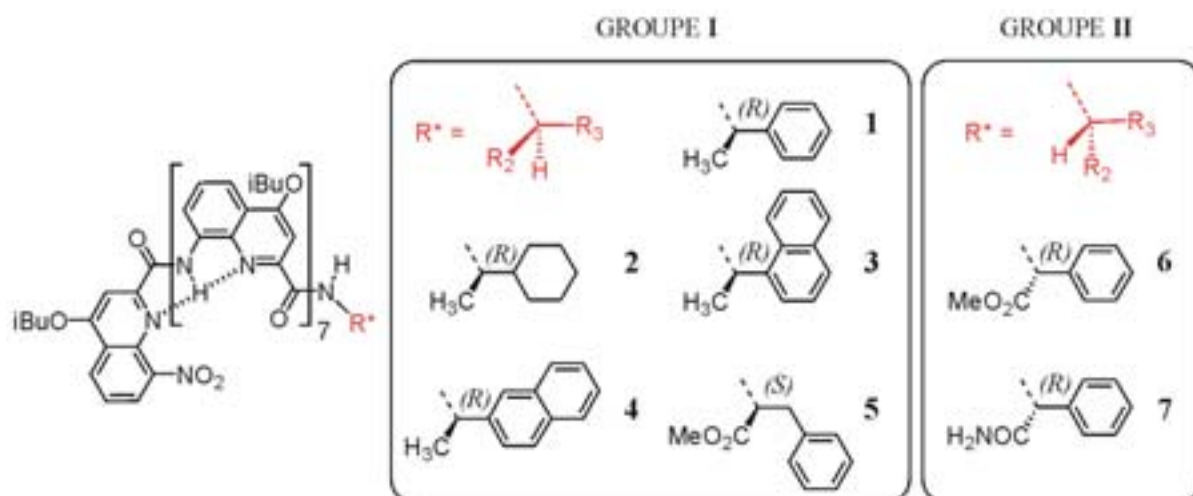


Schéma 1 : Présentation des différents oligomères chiraux 1-7. Les substituants portés par le carbone asymétrique sont notés R_1 , R_2 et R_3 , par ordre croissant d'encombrement : R_1 le moins encombrant, R_2 moyennement encombrant et R_3 , le plus encombrant.

Les différents octamères chiraux peuvent être classés suivant la configuration absolue de leur carbone asymétrique (R) ou (S). Nous avons choisi de les séparer en deux groupes suivant l'encombrement stérique des substituants R_1 , R_2 et R_3 . Par convention, le substituant le plus encombrant R_3 = phényl, cyclohexyl, naphtyl ou benzyl sera situé dans le plan, le substituant moyennement encombrant R_2 = CH_3 , CO_2Me ou CONH_2 pointera alors soit vers l'avant (groupe I = oligomères 1 à 5) soit vers l'arrière (groupe II = oligomères 6 et 7). Cette convention permet de définir deux groupes représentés sur le Schéma 1, et facilitera l'interprétation des résultats.

2. Etude par Dichroïsme Circulaire DC-UV.

L'induction de chiralité est mise en évidence par spectroscopie de Dichroïsme Circulaire DC-UV^[9]. Contrairement aux spectres CD « plats » d'oligomères hélicoïdaux ne portant pas de groupements chiraux, les spectres des oligomères 1-7 présentent de fortes bandes dans la région d'absorption des noyaux quinolines entre 250 et 450 nm. Les spectres CD sont mesurés à température ambiante dans le chloroforme dans une cellule de 0,1 mm pour une même concentration de 1 mM. Ils indiquent que l'induction de chiralité est plus ou moins forte en fonction du groupe chiral introduit en bout de chaîne (Figure 3). Ce groupement chiral interagit différemment avec l'hélice droite et l'hélice gauche, ce qui perturbe l'équilibre hélice droite - hélice gauche et le déplace vers l'une des deux espèces, ce

qui se traduit par une induction de chiralité. Les spectres DC-UV permettent de détecter l'induction de chiralité globale de la molécule. L'allure des spectres est la même pour les sept oligomères chiraux, seuls l'intensité et le signe des bandes d'absorption varient.

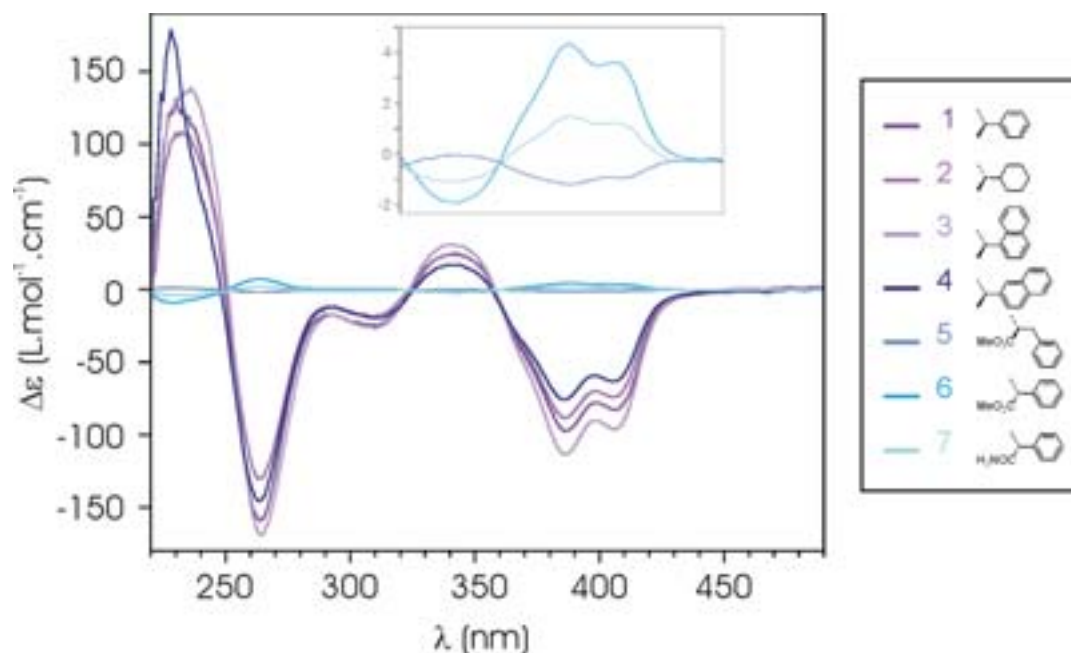


Figure 3 : Spectres DC-UV dans $CDCl_3$ à $25^\circ C$ et zoom sur la bande d'absorption des oligomères 5-7.

La mesure de $\Delta\epsilon$ à une longueur d'onde donnée $\lambda=385$ nm (Tableau 1) permet de comparer directement l'induction de chiralité dans les différents oligomères chiraux : $3 > 1 > 2 > 4 \gg 6 > 7-5$. Lorsque $R_2=CH_3$ (1-4), les spectres DC-UV sont intenses, lorsque $R_2=CO_2Me$ ou $CONH_2$ (5-7), l'intensité des spectres est faible. La discrimination des deux diastéréoisomères droite et gauche est donc faible dans le cas des oligomères 5 à 7. D'autre part, les deux groupes d'oligomères 1-5 et 6-7 définis sur le Schéma 1 présentent des spectres de signe opposé. Ces résultats suggèrent que l'équilibre hélice droite-hélice gauche est déplacé vers des diastéréoisomères différents et de façon plus ou moins forte suivant la position et la nature du substituant moyennement encombrant R_2 . Cependant, ces spectres ne permettent pas d'attribuer la chiralité absolue induite dans l'oligomère.

Tableau 1 : Mesure de la différence d'induction de chiralité en fonction du groupement chiral à 385 nm.

Oligomère	$\Delta\epsilon$ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
1	-97,5
2	-88,5
3	-113,5
4	-75,8
5	-1,2
6	+4,2
7	+1,4

3. Etude par RMN.

La mesure quantitative de l'induction de chiralité est réalisée par RMN ^1H . Ces octamères se replient en structures hélicoïdales d'environ trois tours^[13], les hélices P et M s'inversent donc lentement à l'échelle des temps de la RMN. Les diastéréoisomères R-P et R-M (ou S-P et S-M) (Figure 1) donnent naissance à deux jeux de signaux distincts (Figure 4) que l'on peut intégrer directement pour mesurer quantitativement les proportions de chaque diastéréoisomère, ainsi que l'excès diastéréomérique (Tableau 2).

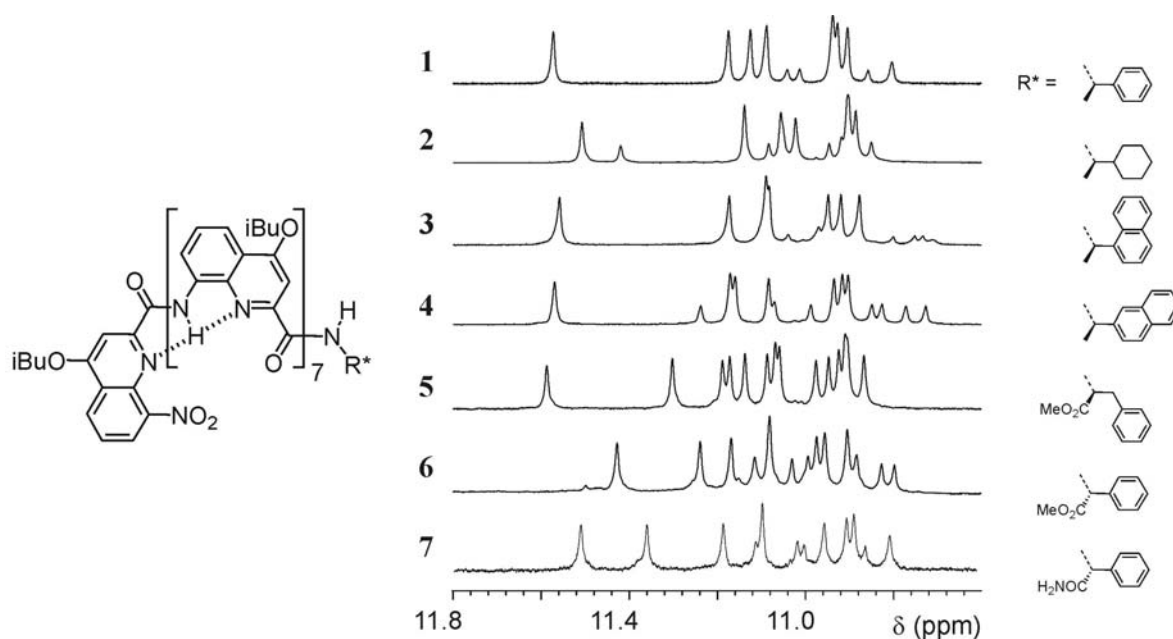


Figure 4 : Spectres RMN ^1H 400 MHz dans CDCl_3 des oligomères chiraux 1-7. Région des signaux des sept protons amide engagés dans des liaisons hydrogène.

Tableau 2 : Mesure des proportions des diastéréoisomères majoritaire et minoritaire et de l'excès diastéréomérique pour chaque oligomère chiral 1-7.

Oligomère	Proportions	Excès diastéréomérique
1	10:1	82%
2	10:3	54%
3	10:0,9	83%
4	10:3,3	50%
5	12:10	9%
6	10:5	33%
7	10:5	33%

La mesure des proportions à partir des spectres RMN ^1H conduit quasiment au même résultat que celui obtenu à partir des spectres DC-UV: $3 > 1 > 2 > 4 > 6-7 > 5$. En présence d'un substituant $R_2 = \text{CH}_3$, l'induction de chiralité est supérieure à 50% et varie en fonction de la taille et de la substitution du noyau R_3 : 1-naphtyl, phényle > cyclohexyle, 2-naphtyl. En présence d'un substituant $R_2 = \text{CO}_2\text{Me}$ ou CONH_2 , l'induction de chiralité est beaucoup plus

faible. La taille des substituants R_1 , R_2 et R_3 est donc un facteur important. Pour le composé **1**, les proportions des diastéréoisomères sont identiques dans d'autres solvants comme le dmsod6 et le toluène-d8, indiquant que la stabilité des hélices P et M ainsi que l'induction de chiralité ne dépendent pas de la polarité du solvant. La variation de l'excès diastéréomérique est également négligeable lorsque la température varie entre -30 et 80°C.

Pour l'oligomère **7**, les proportions mesurées par RMN ^1H sont les mêmes que pour l'oligomère **6**, pourtant les intensités de leurs spectres DC-UV sont différentes : le spectre de **7** est trois fois plus faible que celui de **6**. Ceci indique que l'octamère chiral **7** n'est pas énantiomériquement pur, ce qui peut provenir soit de la pureté de l'amine chirale soit d'une racémisation lors du couplage entre l'acide et l'amine chirale. La mesure de l'activité optique $[\alpha]^D$ du précurseur (*R*)-phénylglycine amide indique la présence d'un mélange 2/3:1/3 des énantiomères *R* et *S*, et non une pureté de 99% comme indiqué par le fabricant. Ce résultat corrobore les données de dichroïsme circulaire indiquant que l'induction est trois fois plus faible que prévue.

La séparation des diastéréoisomères *S*-P et *S*-M de l'oligomère **5** portant le groupe chiral (*S*)-phénylalanine ester de méthyle a été réalisée par chromatographie sur gel de silice à 0°C. Les deux diastéréoisomères **5A** et **5B** sont analysés par RMN ^1H juste après leur séparation (*Figure 5*) et par dichroïsme circulaire au cours du temps (*Figure 6*). Cette séparation confirme que les deux espèces présentes en solution correspondent bien aux deux diastéréoisomères, et que ceux-ci s'échangent très lentement.

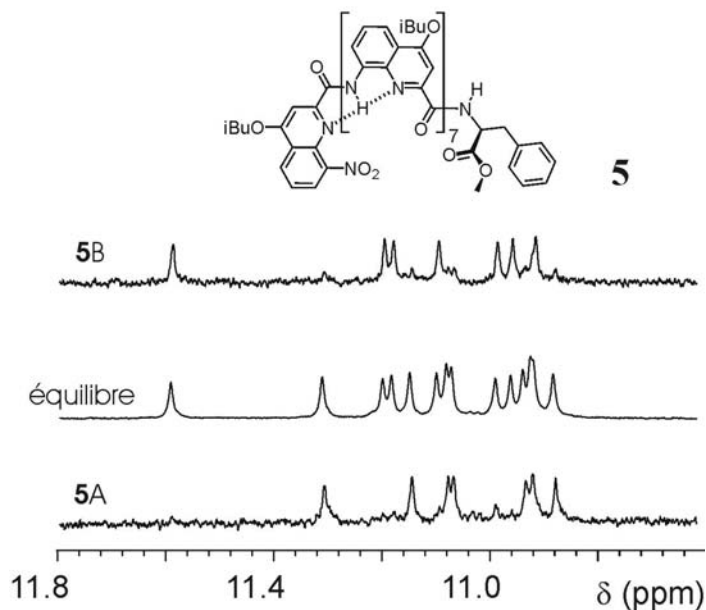


Figure 5 : Spectres RMN ^1H 400 MHz dans CDCl_3 des deux diastéréoisomères **5A** et **5B** de l'oligomère **5**. Région des signaux des sept protons amide engagés dans des liaisons hydrogène.

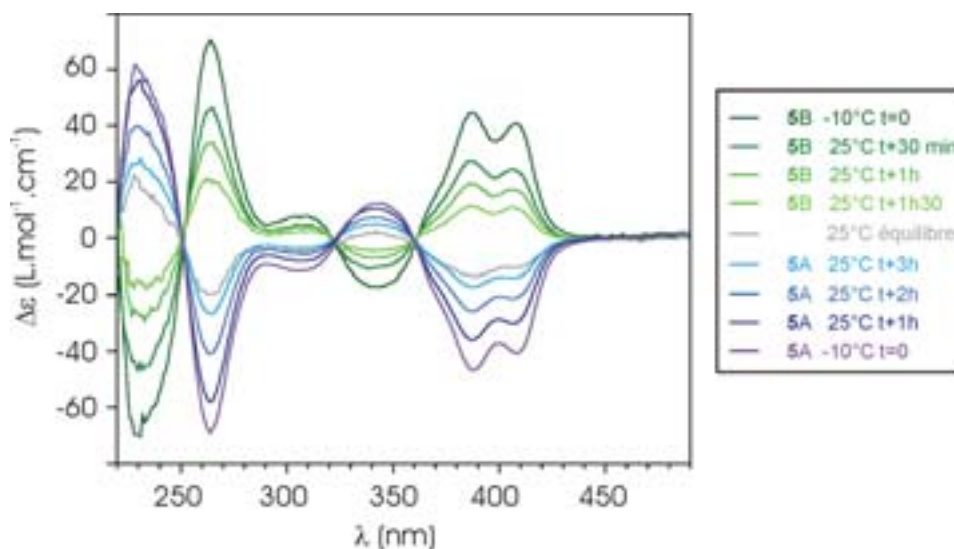


Figure 6 : Spectres CD des diastéréoisomères 5A et 5B dans $CDCl_3$ en fonction de la température et du temps.

Le temps de demi-vie d'inversion des hélices a été mesuré pour l'oligomère **1** à température ambiante à partir des spectres RMN 1H , et est de 154 ± 13 min. En allongeant la taille des oligomères, l'inversion des hélices en solution serait encore plus lente et les diastéréoisomères facilement séparables sans précautions particulières.

4. Attribution de la chiralité absolue induite.

Les composés **1-7** cristallisant sous la forme d'une hélice homochirale n'ont pas pu être analysés par diffraction des rayons X. Par contre, l'analyse des composés racémiques **8** et **9** de la (\pm)-phénéthylamine^[14] en solution et dans le cristal nous a permis d'établir la chiralité absolue induite au sein de ces oligomères.

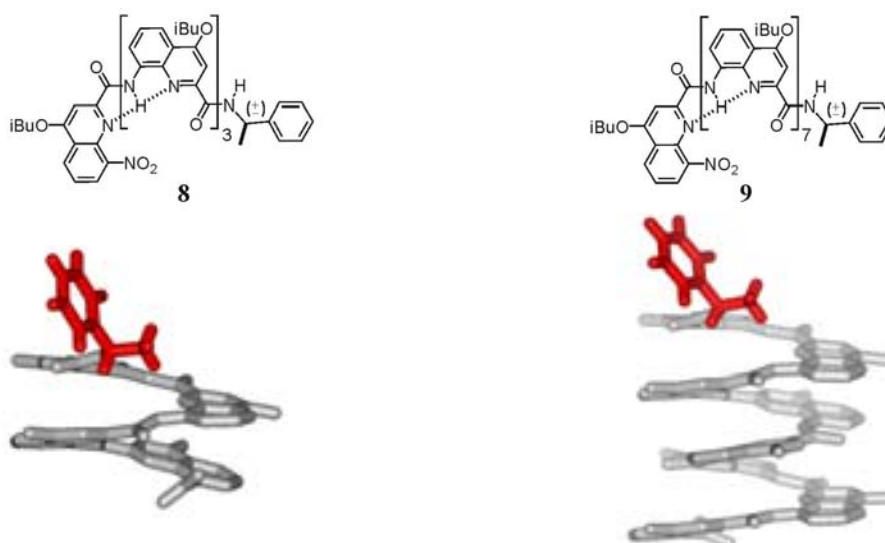


Figure 7 : Structures cristallines (unités asymétriques) du tétramère racémique **8** et de l'octamère racémique **9** montrant que l'énantiomère *S* induit une hélice droite *P*. Le groupement chiral est représenté en rouge, les molécules de solvants, les chaînes latérales isobutyles ainsi que les hydrogènes ont été omis pour plus de clarté.

Pour un oligomère racémique, il existe un équilibre en solution entre quatre espèces, deux paires d'énantiomères en proportions différentes : *R*-*P*, *S*-*M* et *R*-*M*, *S*-*P*. L'une est majoritaire, l'autre minoritaire. Le tétramère **8** et l'octamère **9** cristallisent tous les deux dans un groupe spatial centrosymétrique (*P*-1), où seule l'une des deux paires d'énantiomères est présente dans le cristal (*Figure 7*). Dans les deux structures cristallines, un centre asymétrique *S* est associé à une hélice droite *P*, tandis qu'un centre asymétrique *R* est associé à une hélice gauche *M*. Dans le cristal, le substituant $R_1 = H$ pointe vers l'intérieur de l'hélice, le substituant $R_2 = \text{méthyl}$ s'oriente de façon à prolonger l'hélice et le substituant $R_3 = \text{phényl}$ pointe vers l'extérieur de l'hélice. Le mode d'empilement lors de la cristallisation joue un rôle important dans l'orientation des groupes chiraux : des interactions avec les molécules de solvant expliquent que le phényl pointe vers l'extérieur de l'hélice dans le cristal (*Figure 10*, p.108).

Le spectre RMN ^1H de cristaux de **9** fraîchement dissous à -30°C montre la présence très majoritaire d'une seule paire d'énantiomères, *R*-*M* et *S*-*P* présents dans le cristal (*Figure 8*, a). Après 1 heure et retour à température ambiante, nous pouvons remarquer l'apparition d'une seconde espèce, l'autre paire d'énantiomères *R*-*P* et *S*-*M*, largement minoritaire (*Figure 8*, b). Après trois jours et retour à l'équilibre, les proportions ont très légèrement varié (*Figure 8*, c). Pour vérifier que les changements de proportions ne sont pas dues à un changement de température, un spectre est enregistré à -30°C après retour à l'équilibre (*Figure 8*, d).

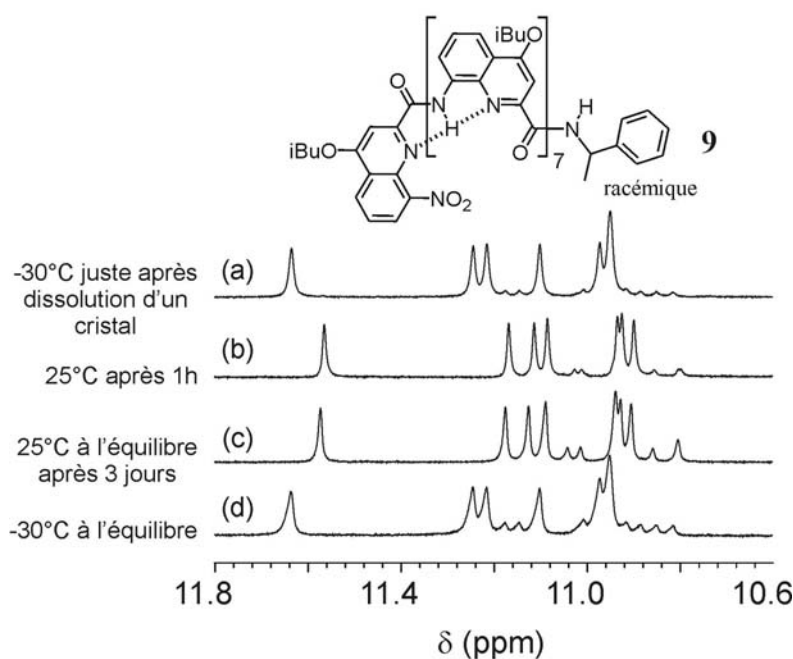


Figure 8 : Spectres RMN ^1H 400 MHz dans CDCl_3 de l'octamère racémique **9**. Région des signaux des sept protons amides engagés dans des liaisons hydrogène. (a) à -30°C juste après dissolution d'un cristal, (b) à 25°C après 1h, (c) à 25°C après 3 jours, (d) à -30°C après retour à l'équilibre.

Ces spectres RMN ^1H indiquent donc que l'espèce majoritaire en solution est également l'espèce présente dans les cristaux, ce qui nous permet d'attribuer la chiralité absolue induite au sein de ces oligomères. Selon la convention que nous avons adoptée (*Schéma 1*, p.100) et du fait du signe des bandes CD induites, les octamères du groupe I conduisent préférentiellement à une hélice gauche, tandis que les octamères du groupe II conduisent préférentiellement à une hélice droite.

5. Discussion sur l'induction.

Trois structures à l'état solide ont été caractérisées à partir de cristaux obtenus tous trois par diffusion de *n*-hexane dans une solution de toluène, pour les oligomères **1**, **2** et **6** (*Figure 9*). En supposant que les deux diastéréoisomères de chaque paire aient des solubilités similaires, nous nous attendions à ce que le diastéréoisomère majoritaire atteigne sa limite de solubilité, cristallise en premier et déplace l'équilibre en sa faveur, et ce a fortiori quand l'induction est forte. Cependant, les trois structures cristallines obtenues par diffraction des rayons X montrent, de façon inattendue, que les deux diastéréoisomères cocrystallisent. L'unité asymétrique contient une hélice droite et une hélice gauche, toutes deux diastéréoisomères. A cause de la présence de deux centres asymétriques *R*, les structures appartiennent à un groupe spatial non-centrosymétrique P1. Cependant, la symétrie entre les deux hélices est telle que la structure pourrait être résolue avec une relative précision dans un groupe spatial centrosymétrique P-1, hormis pour la position des groupes méthyl pour les oligomères **1** et **2**, et pour la position des groupes phényl et ester de méthyl pour l'oligomère **6**, qui seraient alors distribués statistiquement entre deux positions possibles.

Pour les oligomères **1** et **2** (*Figure 9*, a-b), les substituants phényl et cyclohexyl s'orientent de façon à prolonger l'hélice et interagissent avec le second noyau quinoline de la molécule. Les deux hélices sont quasiment images l'une de l'autre dans un miroir, seule la position des groupes méthyl du centre asymétrique est différente : le méthyl pointe vers l'intérieur et le proton vers l'extérieur de l'hélice dans l'hélice gauche, et inversement dans l'hélice droite. La structure cristalline de l'oligomère **6** (*Figure 9*, c) présente deux conformations différentes au niveau du carbone asymétrique. Dans l'hélice droite, le phényl pointe vers l'extérieur de l'hélice, l'ester s'oriente de façon à prolonger l'hélice, et inversement dans l'hélice gauche. Quelque soit le diastéréoisomère envisagé, le proton pointe quant à lui toujours vers l'intérieur de l'hélice.

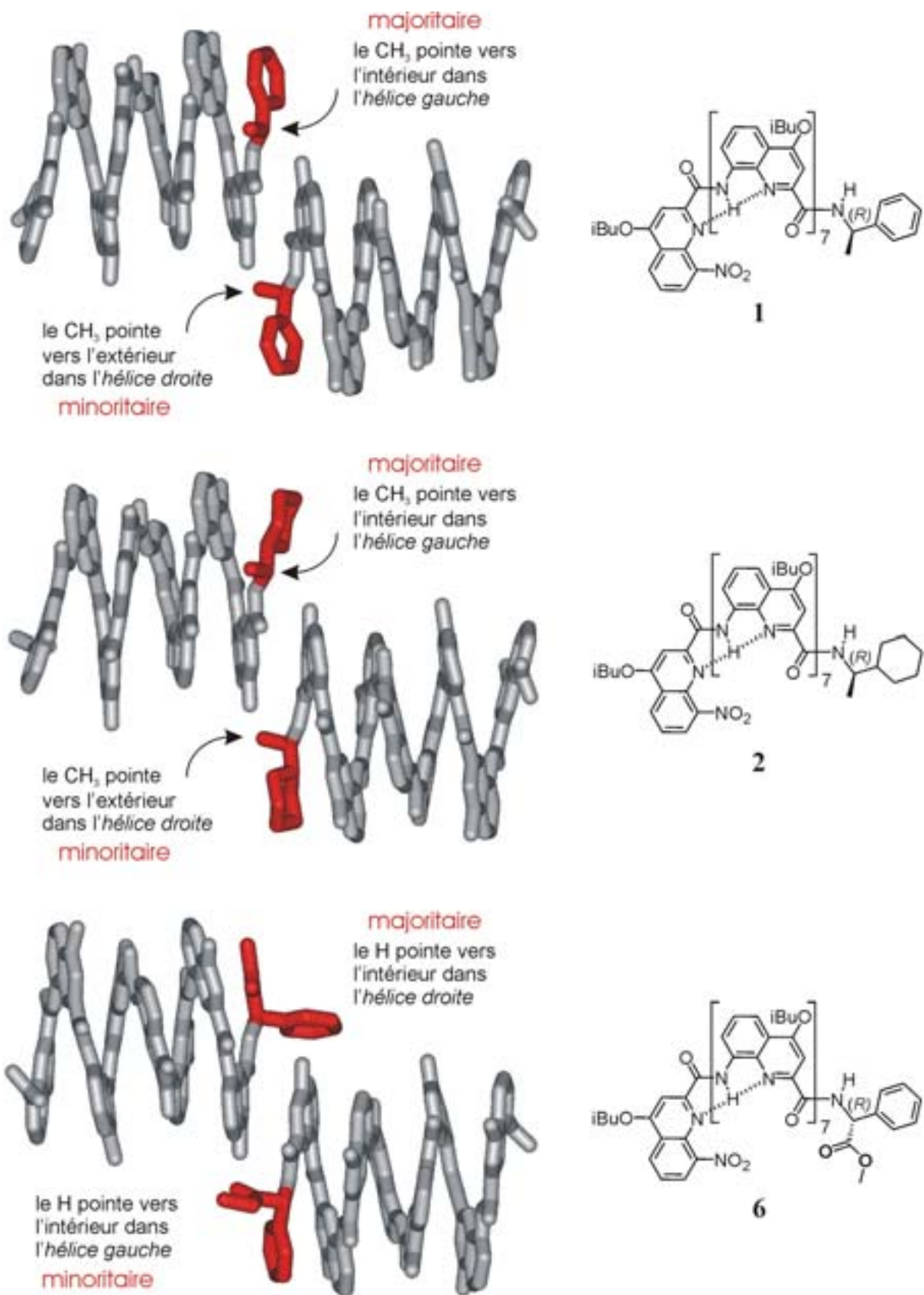


Figure 9 : Structures cristallines des trois oligomères chiraux 1, 2 et 6 (unité asymétrique) montrant les hélices droite et gauche diastéréoisomères. Les groupes chiraux sont représentés en rouge. Les molécules de solvant, les chaînes latérales isobutyles ainsi que les hydrogènes ont été omis pour plus de clarté.

Nous pouvons tout d'abord remarquer la différence de positionnement des groupes phényl dans le cristal pour les oligomères **1** (Figure 9) et **8-9** (Figure 7), portant tous deux le même groupe chiral phénéthylamine. Dans le cas du tétramère racémique **8** (Figure 10, a), les groupes phényl, pointant vers l'extérieur de l'hélice, sont stabilisés par des interactions aromatiques « face-côté » avec le noyau aromatique d'une molécule de toluène (la position du CH₃ est mesurée entre deux positions équiprobables). Dans le cas de l'octamère chiral **1** (Figure 10, b), ce sont les noyaux quinolines qui sont en interactions d'empilement aromatique et les phényl se placent dans le prolongement de l'hélice. Ceci suggère que le mode d'empilement (packing) des hélices lors de la cristallisation joue un rôle important dans l'orientation des groupes chiraux, et qu'elle n'est pas forcément représentative de la conformation en solution.

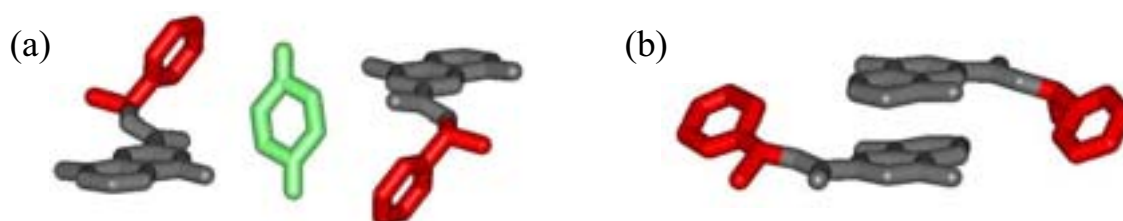


Figure 10 : Structures cristallines (a) de l'oligomère racémique **8** et (b) de l'oligomère chiral **1** montrant les différents modes d'empilement dans le cristal. Les groupes chiraux sont représentés en rouge, les molécules de solvant en jaune.

Considérons maintenant un oligomère chiral. Pour chaque diastéréoisomère *R-P* et *R-M*, il existe a priori trois conformères, obtenus simplement par rotation de 120° du groupe chiral le long de la liaison HN-C* (C*=carbone asymétrique) (Schéma 2). Les conformères de plus basse énergie correspondent au cas où les substituants *R*₁, *R*₂ ou *R*₃ sont en conformation éclipsée avec le proton de l'amide. Lorsqu'ils sont éclipsés avec le carbonyle, plus volumineux, les rotamères sont plus énergétiques, donc moins stables.

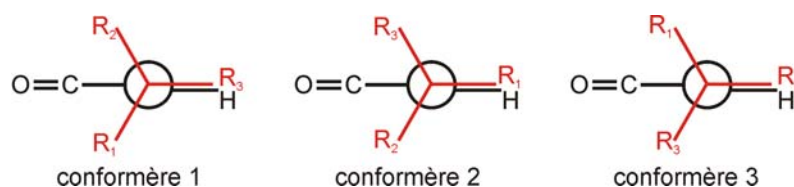


Schéma 2 : Représentation des trois conformères du diastéréoisomère *R-P*. L'encombrement stérique est minimum lorsque le substituant *R*₁, *R*₂ ou *R*₃ est éclipsé avec le proton de l'amide. Lorsque les substituants sont éclipsés avec le carbonyle, plus volumineux, les rotamères sont plus énergétiques.

Les trois conformères de l'octamère chiral **1** sont représentés sur la Figure 11 pour l'hélice gauche et l'hélice droite. Ils correspondent à trois positions différentes des substituants *R*₁, *R*₂ et *R*₃ : dans le conformère 1, le groupe *R*₃ = phényl est situé dans le

prolongement de l'hélice, dans le conformère 2, vers l'extérieur de l'hélice et dans le conformère 3, vers l'intérieur de l'hélice.

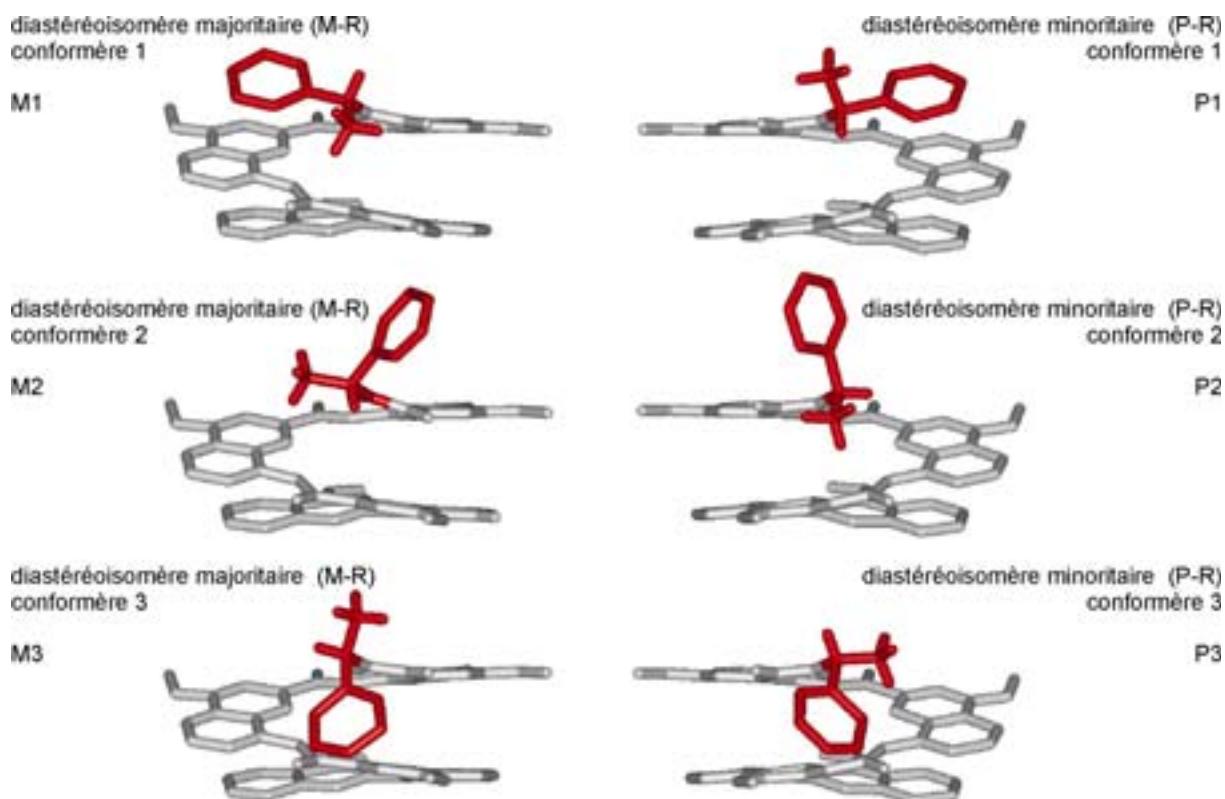


Figure 11 : Représentation schématique des trois conformères pour l'hélice gauche et l'hélice droite par rotation de 120° le long de la liaison $HN-C^*$. Le groupe chiral (R)-phénéthylamine, représenté en rouge, est pris comme exemple.

Parmi les six conformères représentés sur la *Figure 11*, la présence en solution des conformères M3 gauche et P3 droit est fortement improbable à cause de l'encombrement stérique introduit par le groupe R_3 pointant vers l'intérieur de l'hélice. Par contre, les quatre autres conformères semblent envisageables. Trois de ces quatre conformères sont décrits par des structures cristallines (*Figure 9*), le quatrième (P2) est obtenu par modélisation. Dans le cas de l'oligomère **6**, les conformères P3 et M3 sont également exclus et l'ester est trop encombrant pour se placer vers l'intérieur de l'hélice ce qui simplifie à nouveau l'analyse : les conformères M1 et P2 sont défavorisés à cause de l'encombrement stérique introduit par le groupe $R_2 = ester$ pointant vers l'intérieur de l'hélice. Seuls deux conformères sont envisageables, P1 et M2, correspondant aux deux hélices observées dans le cristal. Parmi ces deux conformères, celui dans lequel le substituant le plus encombrant diverge de l'hélice (M2) est favorisé (*Figure 9*).

Les spectres DC-UV des oligomères chiraux ainsi que l'ensemble des données obtenues à partir des oligomères racémiques en solution par RMN et dans le solide par diffraction des rayons X nous ont permis de déduire que les oligomères du groupe I induisent une hélice gauche M, et ceux du groupe II une hélice droite P. Les interactions stériques semblent donc dominer le processus de stabilisation d'une conformation particulière. La préférence conformationnelle semble être la suivante : le groupe R_1 le moins encombrant vers l'intérieur de l'hélice, le groupe moyen R_2 dans le prolongement de l'hélice et le groupe R_3 le plus encombrant divergeant de l'hélice. Cette hypothèse est confirmée par les structures cristallines (*Figure 9*) : seuls les groupements les plus petits (H , CH_3) peuvent pointer vers l'intérieur de l'hélice, les positions dans le prolongement et divergeant de l'hélice étant occupées par les groupes plus volumineux. Pour les oligomères **1** et **2**, les groupes $R_3=phényl$, *cyclohexyl* se placent dans le prolongement, pour l'oligomère **6**, le groupe $R_3=phényl$ diverge de l'hélice.

Cependant, ce facteur stérique ne permet pas de tout expliquer. Pourquoi les groupes *phényl* et *1-naphtyl* (plus encombrant) présentent une induction de chiralité similaire ? Et pourquoi induisent-ils plus fortement que les groupes *cyclohexyl* et *2-naphtyl*, eux-mêmes équivalents ? Certaines interactions de type π - π contribuent certainement à la stabilisation de la conformation préférentielle.

Dans toutes les structures obtenues, il semble que l'encombrement stérique soit le facteur prédominant dans la stabilisation de l'une ou l'autre des deux hélices. Ce résultat nous permet d'imaginer l'utilisation d'amines chirales portant des substituants plus discriminants : $R_1=H$ qui pointerait vers l'intérieur de l'hélice, $R_2=ester$ qui se placerait dans le prolongement de l'hélice, et R_3 beaucoup plus encombrant, hybridé sp^3 par exemple, qui serait forcé de se placer vers l'extérieur de l'hélice pour minimiser les gênes stériques. Cependant, d'autres interactions semblent également jouer un rôle. Il faut certainement tenir compte d'une combinaison de facteurs, l'encombrement stérique, les interactions π - π avec les noyaux quinoline de l'hélice et les interactions avec le solvant à l'extérieur de l'hélice.

6. Modulation de l'induction par équilibre entre état solide et état en solution.

L'inversion du sens d'hélicité d'oligomères ou de polymères hélicoïdaux a déjà été mise en évidence en modifiant par exemple la polarité du solvant ou la température,^[15] en liant des contre-ions chiraux,^[16] en liant des molécules invitées chirales ou non chirales,^[17] par

protonation,^[18] par irradiation en utilisant de la lumière non polarisée^[19] ou polarisée^[20], ou encore par un stimulus électrochimique^[21]. L'équilibre état solide–solution fournit aussi un moyen original de moduler l'induction de chiralité pour nos oligomères. En effet, les proportions en solution des deux diastéréoisomères de l'oligomère chiral **1** sont dans un rapport 10:1, soit un excès diastéréomérique de 82%. L'analyse par diffraction des rayons X montre, quant à elle, que les deux diastéréoisomères cocrystallisent en proportions 1:1. Le même phénomène est observé pour les oligomères **2** et **6**.

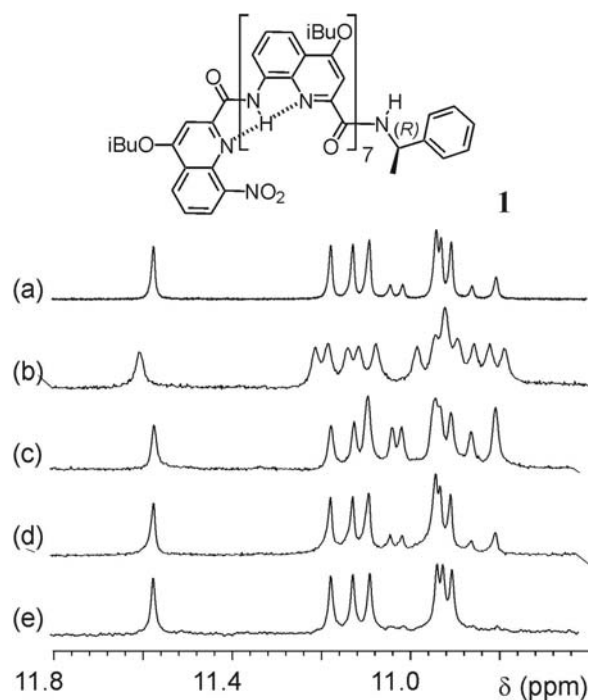


Figure 12 : Spectres RMN ^1H 400 MHz dans CDCl_3 de l'octamère chiral **1**. (a) à 25°C à l'équilibre, (b) à -30°C juste après dissolution d'un cristal obtenu dans le toluène, (c) à 25°C après 30 min, (d) à 25°C après 1 jour, (e) à 25°C juste après dissolution d'un cristal obtenu dans le benzène.

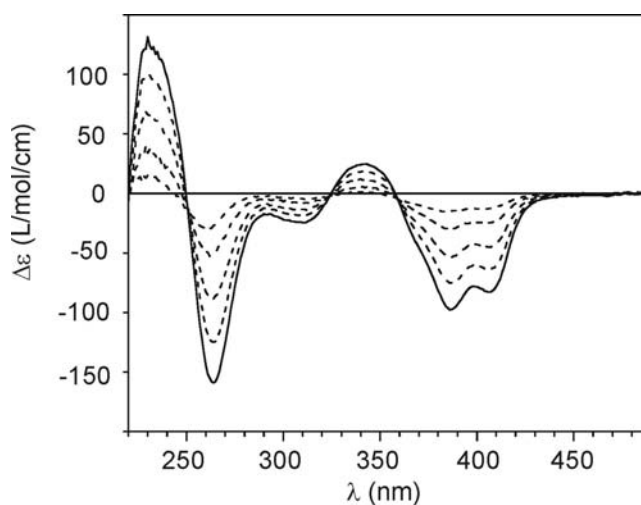


Figure 13: Spectres CD-UV de l'oligomère chiral **1** dans CDCl_3 à 25°C : à l'équilibre (courbe pleine) et 40, 100, 200 et 420 minutes après dissolution d'un cristal obtenu dans le toluène (spectres en pointillés, du plus faible au plus intense).

L'inversion d'hélicité étant lente, il est possible d'observer le retour à l'équilibre après redissolution de la poudre cristalline. Les spectres RMN ^1H à -30°C de cristaux fraîchement dissous montrent un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères, reflétant la composition dans le cristal (*Figure 12, b*). Après retour à 25°C , les proportions sont légèrement modifiées (*Figure 12, c*), l'équilibre est atteint au bout d'approximativement 1 journée (*Figure 12, d*). Toutes ces données permettent de calculer le temps caractéristique d'inversion de l'hélice : environ 150 minutes.

Les spectres de dichroïsme circulaire DC-UV suivent la même tendance. Un signal très faible est enregistré après dissolution de la poudre cristalline (*Figure 13*), rendant compte du mélange quasi-racémique des deux diastéréoisomères. Ensuite, les bandes d'absorption augmentent au cours du temps jusqu'à obtention de l'équilibre, reflétant le déplacement de l'équilibre en solution vers le diastéréoisomère majoritaire.

L'obtention de cristaux à partir d'autres solvants que le toluène a été entreprise. Les cristaux obtenus à partir de chlorobenzène montrent que les deux diastéréoisomères cocrystallisent également en un mélange 1:1. Par contre, les cristaux obtenus dans le benzène sont différents et la RMN ^1H indique qu'ils contiennent uniquement le diastéréoisomère majoritaire (*Figure 12, e*), malheureusement, ils n'ont pas pu être analysés par diffraction des rayons X. Ces différentes cristallisations sont toutes reproductibles. Nous avons également mis en évidence que les cristaux contenant les deux diastéréoisomères peuvent être obtenus dans le benzène en disséminant dans la solution mère de petits germes issus du toluène.

Il est donc possible de moduler les proportions des deux diastéréoisomères par cristallisation à partir de différents solvants de cristallisation. En solution, l'induction chirale est de 82%, elle peut être déplacée vers un mélange racémique par cristallisation dans le toluène, mais également vers l'enrichissement du diastéréoisomère majoritaire jusqu'à 100% par cristallisation dans le benzène.

La tendance des énantiomères à cocrystalliser dans une majorité de cas et à se séparer spontanément dans une minorité de cas est un phénomène bien connu. Comme il a déjà été montré,^[22, 23] cette tendance est également suivie par les hélices d'oligoamides aromatiques ne portant pas de centres asymétriques. Toutes les structures cristallines décrites jusqu'à présent appartiennent à des groupes spatiaux centrosymétriques dans lesquels sont présents les énantiomères P et M. Le même phénomène est observé avec l'oligomère chiral **1** dans le toluène et le chlorobenzène malgré le fait que les conformères R-P et R-M soient

diastéréoisomères, et surtout malgré le fait que la solution à partir de laquelle les cristaux poussent soit largement enrichie en l'une des deux espèces. Quelques exemples de cocristaux de diastéréoisomères ont été décrits, mais jamais dans le cas particulier d'une induction de chiralité.^[24] Dans le cas des oligomères chiraux **1**, **2** et **6**, la chiralité de l'hélice semble peser de façon plus importante dans le processus de cristallisation que la présence du centre asymétrique, les diastéréoisomères se comportent comme s'ils étaient énantiomères. Ce phénomène est bien connu dans le domaine des polymères et a fait l'objet de nombreuses études dans les années 1960. *Pino et al.* ont mis en évidence que la propension à l'empilement hétérochiral, contre l'empilement homochiral, domine l'effet de chiralité des chaînes latérales dans les polymères vinyliques.^[25] Plus récemment, l'agrégation spécifique de diastéréoisomères polylysine en feuillets β puis en fibres de type amyloïde a été décrite. La force motrice de cette transition hélice α - feuillet β , conduisant à une agrégation diastéréomérique, semble être le gain entropique résultant du mode d'empilement des chaînes polylysine.^[26]

III. CONCLUSION

Nous avons montré que l'introduction de groupes chiraux en position C-terminale d'oligoamides aromatiques permet d'induire une chiralité globale dans la molécule, caractérisée par DC-UV, quantifiée par RMN et attribuée par diffraction des RX.

L'interprétation stérique semble bien corroborer tous les résultats expérimentaux obtenus dans le cristal et en solution. La variation de la force de l'induction en fonction de la nature du groupe le plus encombrant R_3 reste toutefois ambiguë. Tout ceci laisse penser que certains facteurs, tels que des interactions π - π avec les noyaux quinolines de l'hélice ou des interactions avec le solvant à l'extérieur de l'hélice pourraient également jouer un rôle. Des études par dynamique moléculaire réalisées dans Macromodel avec le champ de force MM2 en présence de solvant à 300 K n'ont, pour l'instant, pas apporté d'informations supplémentaires pouvant nous aider à interpréter les résultats observés en solution. Un calcul d'énergie plus approfondi pourrait peut-être nous permettre d'élucider cette question et nous fournir une réponse pertinente, à savoir si la différence d'énergie entre les deux diastéréoisomères est due à un paramètre intrinsèque à la molécule ou si, au contraire, elle provient d'un paramètre extérieur tel qu'un effet de solvation.

D'autre part, nous avons mis en évidence que l'induction chirale observée en solution peut être déplacée, de façon réversible, vers un mélange racémique par cristallisation dans le

toluène, ou alors vers le diastéréoisomère majoritaire à 100% par cristallisation dans le benzène. La variation de composition de ces différents cristaux provient sûrement des différents modes d'empilement imposés par les différentes molécules de solvant.

IV. PARTIE EXPERIMENTALE

1. Paramètres cristallographiques des structures des oligomères déterminées par diffraction des rayons X.

Composé	1	2	6	8	9
Solvant de cristallisation/ précipitant	toluène/ hexane	toluène/ hexane	toluène/ hexane	toluène/ hexane	toluène/ hexane
Formule brute	2.(C ₁₂₀ H ₁₂₁ N ₁₇ O ₁₈). .5(C ₇ H ₈). (C ₆ H ₁₄)	2.(C ₁₂₀ H ₁₂₇ N ₁₇ O ₁₈). .6(H ₂ O)	2.(C ₁₂₁ H ₁₂₁ N ₁₇ O ₂₀). .2(C ₇ H ₈)	C ₆₄ H ₆₅ N ₉ O ₁₀ .0,5(C ₇ H ₈). .0,5(C ₆ H ₁₄)	C ₁₂₀ H ₁₂₁ N ₁₇ O ₁₈ (C ₇ H ₈). (C ₆ H ₁₄)
Dimension du cristal (mm)	0,20 x 0,15 x 0,10	0,10 x 0,15 x 0,20		0,45 x 0,45 x 0,40	0,70 x 0,60 x 0,60
Couleur	jaune	jaune	jaune	jaune	jaune
Maille	triclinique	triclinique	triclinique	monoclinique	triclinique
Groupe spatial	P1	P1	P1	P-1	P-1
a (Å)	17,435(2)	17,353(1)	17,126(1)	13,271(1)	17,962(2)
b (Å)	19,005(2)	18,956(1)	19,100(1)	14,131(1)	18,054(2)
c (Å)	20,564(2)	19,884(1)	20,095(1)	20,652(1)	21,814(2)
α (°)	102,42(1)	99,42	74,62	90,15(1)	86,285(2)
β (°)	100,449(1)	100,11(1)	78,47(1)	104,04(1)	69,015(2)
γ (°)	94,71(1)	93,68	84,68	117,10(1)	74,329(3)
Température (K)	193(2)	133(2)	293(2)	296(2)	193(2)
Volume de la maille (Å ³)	6491,9(12)	6323,2(6)	6204,4(6)	3315,9(4)	6355,2(12)
Z	1	1	1	2	2
FW (g.mol ⁻¹)	4725,52	4298,87	4450,96	1209,40	2267,66
ρ (g.cm ⁻³)	1,209	1,129	1,191	1,211	1,092
λ (Å)	0,71073	1,54178	1,54178	0,71073	0,71073
θ mesurés	2,97 ≤ θ ≤ 20,82	11,12 ≤ θ ≤ 57,56	11,13 ≤ θ ≤ 56,12	2,94 ≤ θ ≤ 24,98	2,93 ≤ θ ≤ 26,37
Réfl. mesurées	23105	30941	56001	20134	36824
Réfl. uniques	17771	18089	25876	11531	25274
GOF	1,118	1,251	1,252	1,034	0,978
R ₁ (I>2σ(I))	0,0914	0,1398	0,1484	0,0837	0,2336
wR ₂	0,3059	0,3802	0,4119	0,2883	0,5891

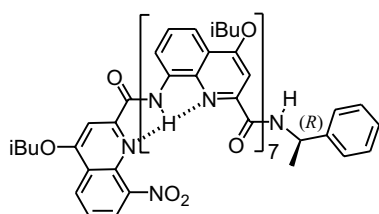
2. Procédure générale de couplage

Les composés chiraux et racémiques sont synthétisés à partir d'octamères et de tétramères dont la synthèse a déjà été décrite.^[13] 1 éq. d'octamère acide est mis en solution dans du DMF distillé, suivi de l'addition de 5 éq. de diisopropyléthylamine, 1 éq. de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et 1,5 éq. d'hexafluorophosphate de 2-(1-benzotriazol-1-yl)-

1,1,3,3,tétraméthyluronium (HBTU). Le mélange est agité pendant 20 minutes à température ambiante puis 1,2 éq. d'amine chirale sont additionnés. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu obtenu purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/ acétate d'éthyle 5% à 10%).

Les couplages étant réalisés sur de petites échelles, les octamères chiraux sont obtenus en petites quantités, ce qui n'a pas permis une analyse par RMN ^{13}C dans tous les cas. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C montrant deux jeux de signaux, un pour chaque diastéréoisomère, nous nous contenterons d'expliciter les déplacements chimiques du diastéréoisomère majoritaire.

Octamère chiral 1



Sous atmosphère d'argon, 22,8 mg (0,01 mmol) d'octamère acide, 0,1 mL (excès) de DIEA, 1,7 mg (0,01 mmol) de HOBT, 6,5 mg (0,015 mmol) de HBTU et 10 μL (0,012 mmol) de *D-(+)- α -méthylbenzylamine* sont couplés selon la procédure générale dans 2 mL de DMF. Après purification par chromatographie sur gel de silice, 20 mg de produit sont obtenus.

Rendement : 83 %.

Mp : > 250°C

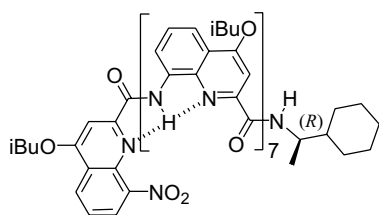
IR (KBr) ν (cm^{-1}) : 3317, 2960, 2925, 2873, 2853, 1686, 1570, 1540, 1508, 1468, 1419, 1397, 1383, 1357, 1330, 1262, 1211, 1162, 1054, 759.

RMN ^1H δ ppm (CDCl_3) diastéréoisomère majoritaire : 11,57 (1H, s), 11,17 (1H, s), 11,12 (1H, s), 11,08 (1H, s), 10,93 (1H, s), 10,92 (1H, s), 10,90 (1H, s), 8,33 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 8,16 (4H, m), 8,06 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 7,91 (3H, m), 7,75 (3H, m), 7,55 (1H, dd, $J_1=7,4$ Hz, $J_2=11$ Hz), 7,45 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,34 (3H, m), 7,16 (2H, dd, $J_1=7,4$ Hz, $J_2=8$ Hz), 7,04 (2H, s), 7,01 (2H, s), 6,97 (2H, m), 6,86 (1H, m), 6,72 (2H, m), 6,59 (6H, m), 6,34 (1H, s), 6,12 (1H, s), 4,13 (4H, m), 3,92 (6H, m), 3,64 (7H, m), 2,51 (2H, m), 2,34 (4H, m), 2,17 (2H, m), 1,25 (44H, m), 0,88 (7H, m).

RMN ^{13}C δ ppm (CDCl_3) diastéréoisomère majoritaire: 163,2; 162,9; 162,7; 162,7; 162,5; 162,4; 162,3; 162,1; 161,0; 160,7; 160,2; 160,0; 159,7; 159,2; 159,0; 152,9; 149,9; 149,0; 148,9; 148,7; 148,2; 148,1; 144,6; 143,3; 138,6; 138,0; 137,8; 137,7; 137,5; 137,4; 137,3; 134,0; 133,6; 132,8; 132,5; 132,3; 127,9; 127,8; 127,0; 126,8; 126,5; 126,4; 126,2; 125,6; 125,2; 123,7; 123,5; 122,5; 122,3; 122,2; 121,6; 121,5; 121,1; 117,2; 117,1; 116,9; 116,8; 116,7; 116,5; 116,4; 116,3; 116,2; 116,1; 116,0; 115,9; 115,6; 99,7; 99,4; 99,1; 97,9; 97,7; 99,4; 99,1; 97,9; 97,7; 75,4; 75,2; 75,1; 75,0; 74,6; 50,0; 38,1; 33,6; 33,3; 31,9; 31,2; 30,6; 30,1; 29,3; 28,1; 28,1; 28,0; 27,9; 22,6; 21,5; 19,6; 19,5; 19,4; 19,3; 19,2; 19,0; 14,1; 14,1.

MS: TOF-MS m/z : 2088,50 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 2110,52 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2126,54 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Octamère chiral 2



Sous atmosphère d'argon, 10 mg (0,005 mmol) d'octamère acide, 0,1 mL (excès) de DIEA, 1 mg (0,005 mmol) de HOBT, 3 mg (0,0075 mmol) de HBTU et 1,5 μL (0,0075 mmol) de *R-(-)-1-cyclohexyléthylamine* sont couplés selon la procédure générale dans 2 mL de DMF. Après purification par chromatographie sur gel de silice, 8 mg de produit sont obtenus.

Rendement : 75 %.

Mp : > 250°C

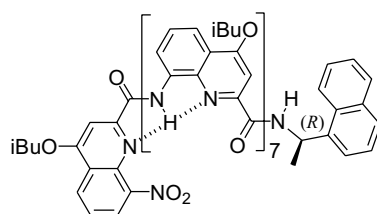
IR (KBr) ν (cm^{-1}) : 2960, 2927, 2874, 2853, 1686, 1655, 1618, 1592, 1570, 1540, 1536, 1508, 1469, 1460, 1419, 1397, 1383, 1357, 1330, 1263, 1211, 1115, 1054.

RMN ^1H δ ppm (CDCl_3) diastéréoisomère majoritaire : 11,51 (1H, s), 11,14 (1H, s), 11,06 (1H, s), 11,02 (1H, s), 10,90 (2H, s), 10,89 (1H, s), 8,31 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,15 (4H, m), 8,03 (2H, m), 7,90 (3H, m), 7,74 (3H, m), 7,68 (1H, d, $J_1=7,4$ Hz), 7,52 (1H, d, $J_1=7,4$ Hz), 7,44 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,33 (3H, m), 7,15 (2H, m), 7,03 (1H, s), 7,00 (1H, s), 6,98 (2H, m), 6,65 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,58 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,47 (1H, s), 6,11 (1H, s), 4,13 (4H, m), 3,92 (6H, m), 3,64 (7H, m), 2,51 (2H, m), 2,34 (4H, m), 2,17 (2H, m), 1,25 (44H, m), 0,88 (7H, m).

RMN ^{13}C δ ppm (CDCl_3) : pas assez de produit.

MS: TOF-MS m/z : 2094,79 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 2116,77 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Octamère chiral 3



Sous atmosphère d'argon, 10 mg (0,005 mmol) d'octamère acide, 0,1 mL (excès) de DIEA, 1 mg (0,005 mmol) de HOBT, 3 mg (0,0075 mmol) de HBTU et 1,2 μL (0,0075 mmol) de **R-(+)-1-(1-naphthyl)éthylamine** sont couplés selon la procédure générale dans 2 mL de DMF. Après purification par chromatographie sur gel de silice, 8 mg de produit sont obtenus.

Rendement : 75 %.

Mp : > 250°C

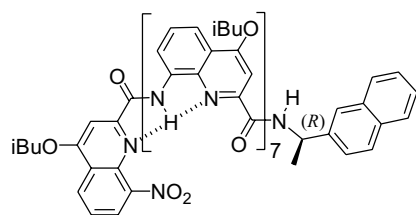
IR (KBr) ν (cm^{-1}) : 2960, 2924, 2872, 2853, 1686, 1655, 1593, 1571, 1559, 1540, 1536, 1508, 1468, 1460, 1419, 1396, 1383, 1356, 1330, 1262, 1211, 1161, 1114, 1053.

RMN ^1H δ ppm (CDCl_3) diastéréoisomère majoritaire : 11,56 (1H, s), 11,17 (1H, s), 11,09 (1H, s), 11,08 (1H, s), 10,95 (2H, s), 10,92 (2H, s), 10,88 (1H, s), 8,31 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,17 (4H, m), 8,05 (2H, m), 7,91 (3H, m), 7,74 (3H, m), 7,52 (1H, dd, $J_1=7,4$ Hz, $J_2=11$ Hz), 7,44 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,33 (3H, m), 7,15 (2H, m), 7,04 (1H, s), 7,02 (1H, s), 6,98 (2H, m), 6,85 (1H, s), 6,64 (1H, s), 6,56 (2H, s), 6,31 (1H, s), 6,11 (1H, s), 4,13 (4H, m), 3,92 (6H, m), 3,64 (7H, m), 2,51 (2H, m), 2,34 (4H, m), 2,17 (2H, m), 1,25 (44H, m), 0,88 (7H, m).

RMN ^{13}C δ ppm (CDCl_3) : pas assez de produit.

MS: TOF-MS m/z : 2138,63 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 2160,63 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2176,60 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Octamère chiral 4



Sous atmosphère d'argon, 10 mg (0,005 mmol) d'octamère acide, 0,1 mL (excès) de DIEA, 1 mg (0,005 mmol) de HOBT, 3 mg (0,0075 mmol) de HBTU et 1,3 mg (0,0075 mmol) de **R-(+)-1-(2-naphthyl)éthylamine** sont couplés selon la procédure générale dans 2 mL de DMF. Après purification par chromatographie sur gel de silice, 8 mg de produit sont obtenus.

Rendement : 75 %.

Mp : > 250°C

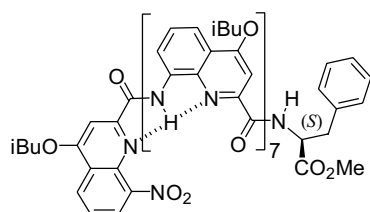
IR (KBr) ν (cm^{-1}) : 2959, 2926, 2873, 2854, 1686, 1618, 1592, 1570, 1560, 1540, 1536, 1508, 1468, 1460, 1419, 1397, 1330, 1263, 1211, 1161, 1115, 1053.

RMN ^1H δ ppm (CDCl_3) diastéréoisomère majoritaire : 11,57 (1H, s), 11,17 (1H, s), 11,16 (1H, s), 11,08 (1H, s), 10,94 (1H, s), 10,92 (1H, s), 10,90 (1H, s), 8,32 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,17 (4H, m), 8,05 (2H, m), 7,91 (3H, m), 7,74 (3H, m), 7,52 (1H, dd, $J_1=7,4$ Hz, $J_2=11$ Hz), 7,44 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,33 (3H, m), 7,15 (2H, m), 7,04 (1H, s), 7,02 (1H, s), 6,98 (2H, m), 6,77 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,57 (1H, s), 6,55 (1H, s), 6,32 (1H, s), 6,12 (1H, s), 4,13 (4H, m), 3,92 (6H, m), 3,64 (7H, m), 2,51 (2H, m), 2,34 (4H, m), 2,17 (2H, m), 1,25 (44H, m), 0,88 (7H, m).

RMN ^{13}C δ ppm (CDCl_3) : pas assez de produit.

MS: TOF-MS m/z : 2138,63 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 2160,63 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2176,59 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Octamère chiral 5



Sous atmosphère d'argon, 8,5 mg (0,0043 mmol) d'octamère acide, 0,1 mL (excès) de DIEA, 1 mg (0,005 mmol) de HOBt, 3 mg (0,0075 mmol) de HBTU et 1,4 mg (0,0064 mmol) de **L-phénylalanine ester de méthyle hydrochlorure** sont couplés selon la procédure générale dans 2 mL de DMF. Après purification par chromatographie sur gel de silice, 6 mg de produit sont obtenus.

Rendement : 65 %.

Mp : > 250°C

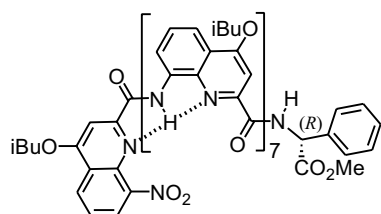
IR (KBr) ν (cm^{-1}) : 2959, 2924, 2871, 2853, 1686, 1541, 1536, 1508, 1468, 1460, 1419, 1397, 1330, 1263, 1211, 1161, 1115, 1053.

RMN^{1H} δ ppm (CDCl_3) : 11,57 (1H, s), 11,17 (1H, s), 11,16 (1H, s), 11,08 (1H, s), 10,94 (1H, s), 10,92 (1H, s), 10,90 (2H, s), 10,88 (1H, s), 8,32 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,17 (4H, m), 8,05 (2H, m), 7,91 (3H, m), 7,74 (3H, m), 7,52 (1H, dd, $J_1=7,4$ Hz, $J_2=11$ Hz), 7,44 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,33 (3H, m), 7,15 (2H, m), 7,04 (1H, s), 7,02 (1H, s), 6,98 (2H, m), 6,77 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,57 (1H, s), 6,55 (1H, s), 6,32 (1H, s), 6,12 (1H, s), 4,13 (4H, m), 3,92 (6H, m), 3,64 (7H, m), 2,51 (2H, m), 2,34 (4H, m), 2,17 (2H, m), 1,25 (44H, m), 0,88 (7H, m).

RMN^{13C} δ ppm (CDCl_3) : pas assez de produit.

MS: TOF-MS m/z : 2146,77 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, 2168,75 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, 2184,75 [$\text{M}+\text{K}$]⁺.

Octamère chiral 6



Sous atmosphère d'argon, 8,5 mg (0,0043 mmol) d'octamère acide, 0,1 mL (excès) de DIEA, 1 mg (0,005 mmol) de HOBt, 3 mg (0,0075 mmol) de HBTU et 1,5 mg (0,0064 mmol) de **D-(-)- α -phényl glycine ester de méthyle hydrochlorure** sont couplés selon la procédure générale dans 2 mL de DMF. Après purification par chromatographie sur gel de silice, 5,8 mg de produit sont obtenus.

Rendement : 65 %.

Mp : > 250°C

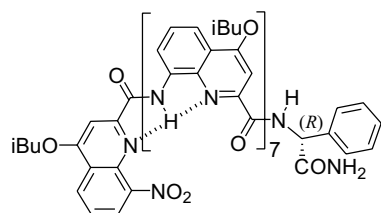
IR (KBr) ν (cm^{-1}) : 2961, 2926, 2874, 2854, 1685, 1592, 1571, 1541, 1536, 1508, 1468, 1460, 1420, 1383, 1358, 1331, 1263, 1213, 1116, 1053.

RMN^{1H} δ ppm (CDCl_3) : 11,43 (1H, s), 11,24 (1H, s), 11,17 (1H, s), 11,08 (1H, s), 10,98 (1H, s), 10,96 (1H, s), 10,91 (1H, s), 8,32 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,17 (4H, m), 8,05 (2H, m), 7,91 (3H, m), 7,74 (3H, m), 7,52 (1H, dd, $J_1=7,4$ Hz, $J_2=11$ Hz), 7,44 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,33 (3H, m), 7,15 (2H, m), 7,04 (1H, s), 6,79 (1H, s), 6,77 (2H, m), 6,76 (1H, s), 6,69 (1H, s), 6,55 (1H, s), 6,51 (1H, s), 6,23 (1H, s), 6,14 (1H, s), 4,13 (4H, m), 3,92 (6H, m), 3,64 (7H, m), 2,51 (2H, m), 2,34 (4H, m), 2,17 (2H, m), 1,25 (44H, m), 0,88 (7H, m).

RMN^{13C} δ ppm (CDCl_3) : pas assez de produit.

MS: TOF-MS m/z : 2132,67 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, 2154,65 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, 2170,63 [$\text{M}+\text{K}$]⁺.

Octamère chiral 7



Sous atmosphère d'argon, 8,5 mg (0,0043 mmol) d'octamère acide, 0,1 mL (excès) de DIEA, 1 mg (0,005 mmol) de HOBt, 2,5 mg (0,0075 mmol) de HBTU et 1,0 mg (0,0064 mmol) de **D-(-)-phényl glycinamide** sont couplés selon la procédure générale dans 2 mL de DMF. Après purification par chromatographie sur gel de silice, 5,8 mg de produit sont obtenus.

Rendement : 65 %.

Mp : > 250°C

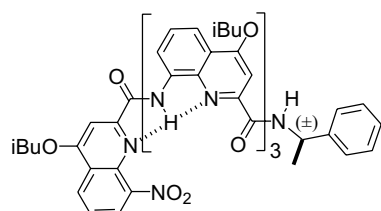
IR (KBr) ν (cm^{-1}) : 2961, 2930, 2874, 1718, 1686, 1655, 1648, 1637, 1629, 1624, 1618, 1611, 1592, 1570, 1540, 1536, 1508, 1468, 1460, 1439, 1419, 1384, 1357, 1331, 1263, 1212, 1162, 1115, 1053.

$RMN^1H \delta ppm (CDCl_3)$: 11,43 (1H, s), 11,24 (1H, s), 11,17 (1H, s), 11,08 (1H, s), 10,98 (1H, s), 10,96 (1H, s), 10,91 (1H, s), 8,32 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,17 (4H, m), 8,05 (2H, m), 7,91 (3H, m), 7,74 (3H, m), 7,52 (1H, dd, $J_1=7,4$ Hz, $J_2=11$ Hz), 7,44 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,33 (3H, m), 7,15 (2H, m), 7,04 (1H, s), 6,79 (1H, s), 6,77 (2H, m), 6,76 (1H, s), 6,69 (1H, s), 6,55 (1H, s), 6,51 (1H, s), 6,23 (1H, s), 6,14 (1H, s), 4,13 (4H, m), 3,92 (6H, m), 3,64 (7H, m), 2,51 (2H, m), 2,34 (4H, m), 2,17 (2H, m), 1,25 (44H, m), 0,88 (7H, m).

$RMN^{13}C \delta ppm (CDCl_3)$: pas assez de produit.

MS: TOF-MS m/z : 2117,64 [M+H]⁺.

Tétramère racémique **8**



Sous atmosphère d'argon, 8,5 mg (0,0043 mmol) d'octamère acide, 0,1 mL (excès) de DIEA, 1 mg (0,005 mmol) de HOBT, 2,5 mg (0,0075 mmol) de HBTU et 1,0 mg (0,0064 mmol) de (±)- α -méthylbenzylamine sont couplés selon la procédure générale dans 2 mL de DMF. Après purification par chromatographie sur gel de silice, 5,8 mg de produit sont obtenus.

Rendement : 65 %.

Mp : > 250°C

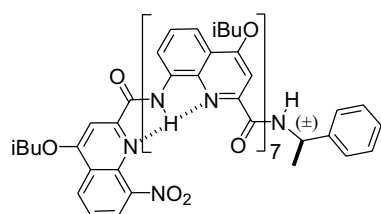
IR (KBr) $\nu (cm^{-1})$: 3317, 3026, 2960, 2925, 2872, 1684, 1589, 1568, 1537, 1504, 1468, 1416, 1385, 1359, 1330, 1259, 1206, 1111, 1047.

$RMN^1H \delta ppm (CDCl_3)$: 11,43 (1H, s), 11,24 (1H, s), 11,17 (1H, s), 11,08 (1H, s), 10,98 (1H, s), 10,96 (1H, s), 10,91 (1H, s), 8,32 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,17 (4H, m), 8,05 (2H, m), 7,91 (3H, m), 7,74 (3H, m), 7,52 (1H, dd, $J_1=7,4$ Hz, $J_2=11$ Hz), 7,44 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,33 (3H, m), 7,15 (2H, m), 7,04 (1H, s), 6,79 (1H, s), 6,77 (2H, m), 6,76 (1H, s), 6,69 (1H, s), 6,55 (1H, s), 6,51 (1H, s), 6,23 (1H, s), 6,14 (1H, s), 4,13 (4H, m), 3,92 (6H, m), 3,64 (7H, m), 2,51 (2H, m), 2,34 (4H, m), 2,17 (2H, m), 1,25 (44H, m), 0,88 (7H, m).

$RMN^{13}C \delta ppm (CDCl_3)$: pas assez de produit.

MS: TOF-MS m/z : 1120,35 [M+H]⁺, 1142,35 [M+Na]⁺, 1158,32 [M+K]⁺.

Octamère racémique **9**



Sous atmosphère d'argon, 8,5 mg (0,0043 mmol) d'octamère acide, 0,1 mL (excès) de DIEA, 1 mg (0,005 mmol) de HOBT, 2,5 mg (0,0075 mmol) de HBTU et 1,0 mg (0,0064 mmol) de (±)- α -méthylbenzylamine sont couplés selon la procédure générale dans 2 mL de DMF. Après purification par chromatographie sur gel de silice, 5,8 mg de produit sont obtenus.

Rendement : 65 %.

Mp : > 250°C

IR (KBr) $\nu (cm^{-1})$: 3317, 2960, 2925, 2873, 2853, 1686, 1570, 1540, 1508, 1468, 1419, 1397, 1383, 1357, 1330, 1262, 1211, 1162, 1054, 759.

$RMN^1H \delta ppm (CDCl_3)$ diastéréoisomère majoritaire : 11,57 (1H, s), 11,17 (1H, s), 11,12 (1H, s), 11,08 (1H, s), 10,93 (1H, s), 10,92 (1H, s), 10,90 (1H, s), 8,33 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 8,16 (4H, m), 8,06 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 7,91 (3H, m), 7,75 (3H, m), 7,55 (1H, dd, $J_1=7,4$ Hz, $J_2=11$ Hz), 7,45 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,34 (3H, m), 7,16 (2H, dd, $J_1=7,4$ Hz, $J_2=8$ Hz), 7,04 (2H, s), 7,01 (2H, s), 6,97 (2H, m), 6,86 (1H, m), 6,72 (2H, m), 6,59 (6H, m), 6,34 (1H, s), 6,12 (1H, s), 4,13 (4H, m), 3,92 (6H, m), 3,64 (7H, m), 2,51 (2H, m), 2,34 (4H, m), 2,17 (2H, m), 1,25 (44H, m), 0,88 (7H, m).

$RMN^{13}C \delta ppm (CDCl_3)$ diastéréoisomère majoritaire: 163,2; 162,9; 162,7; 162,7; 162,5; 162,4; 162,3; 162,1; 161,0; 160,7; 160,2; 160,0; 159,7; 159,2; 159,0; 152,9; 149,9; 149,0; 148,9; 148,7; 148,2; 148,1; 144,6; 143,3; 138,6; 138,0; 137,8; 137,7; 137,5; 137,4; 137,3; 134,0; 133,6; 132,8; 132,5; 132,3; 127,9; 127,8; 127,0; 126,8; 126,5; 126,4; 126,2; 126,2; 125,6; 125,2; 123,7; 123,5; 122,5; 122,3; 122,2; 121,6; 121,5; 121,1; 117,2; 117,1; 116,9; 116,8; 116,7; 116,5; 116,4; 116,3; 116,2; 116,1; 116,0; 115,9; 115,6; 99,7; 99,4; 99,1; 97,9; 97,7; 99,7; 99,4; 99,1; 97,9; 97,7; 75,4; 75,2; 75,1; 75,0; 74,6; 50,0; 38,1; 33,6; 33,3; 31,9; 31,2; 30,6; 30,1; 29,3; 28,1; 28,1; 28,0; 27,9; 22,6; 21,5; 19,6; 19,5; 19,4; 19,3; 19,2; 19,0; 14,1; 14,1.

MS: TOF-MS m/z : 2088,87 [M+H]⁺, 2110,85 [M+Na]⁺, 2126,80 [M+K]⁺.

-
- [1] A. Hori, A. Akasaka, K. Biradha, S. Sakamoto, K. Yamagushi, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3269-3272.
- [2] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4012.
- [3] M. J. Watson, M. K. Horsburgh, J. W. Goodby, K. Takatoh, A. Slaney, J. S. Patel, P. J. Styring, *Mater. Chem.* **1998**, *8*, 1963-1969.
- [4] M. Fujiki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3336-3343; J. R. Koe, M. Fujiki, M. Motonaga, H. Nakashima, *Chem. Commun.* **2000**, 389-390.
- [5] R. B. Prince, J. S. Moore, L. Brundsveld, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4150-4154; L. Brundsveld, R. B. Prince, J. S. Moore, E. W. Meijer, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1525-1528; R. B. Prince, J. S. Moore, L. Brundsveld, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 228-230.
- [6] M. S. Gin, J. S. Moore, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 135-138; M. S. Gin, T. Yokozawa, R. B. Prince, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2643-2644.
- [7] J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, N. A. J. M. Sommerdijk, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4039-4070.
- [8] M. M. Green, M. P. Reddy, R. J. Johnson, G. Darling, D. J. O'Leary, G. J. Willson, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6452-6454.
- [9] E. Yashima, Y. Okamoto, *Induced CD of Polymers – Circular Dichroism : Principles and Applications*, Second Edition, Wiley-VCH, New-York, **2000**, Chapitre 18, pages 521-546; J. W. Canary, A. E. Holmes, J. Liu, *Enantiomer* **2001**, *6*, 181-188; H. Tsukube, S. Shinoda, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2389-2403; S. Allenmark, *Chirality* **2003**, *15*, 409-422.
- [10] Y. Okamoto, T. Nakano, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 349-395; Y. Okamoto, E. Yashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1020-1043.
- [11] T. H. Webb, C. S. Wilcox, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 383-395; X. X. Zhang, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3313-3361; J. H. Hartley, T. D. James, C. J. Ward, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **2000**, 3155-3184; L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382-2426.
- [12] Y. Inai, Y. Kurokawa, A. Ida, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1999**, *72*, 55-62.
- [13] H. Jiang, J.-M. Léger, C. Dolain, P. Guionneau, I. Huc, *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 8365 ; H. Jiang, J.-M. Léger, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3448-3449.
- [14] L'oligomère chiral **1** ainsi que les oligomères racémiques **8** et **9** ont été synthétisés par Jiang Hua , post-doctorant au laboratoire.
- [15] M. Fujiki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3336-3343; H. Nakako, R. Nomura, T. Masuda, *Macromolecules* **2001**, *34*, 1496-1502; V. Egan, R. Bernstein, L. Hohmann, T. Tran, R. B. Kaner, *Chem. Commun.* **2001**, 801-802; D. J. Hill, J. S. Moore, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 5053-5057; K. Morino, K. Maeda, E. Yashima, *Macromolecules* **2003**, *36*, 1480-1486; K. Tang, M. M. Green, K. S. Cheon, J. V. Selinger, B. A. Garetz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7313-7323.
- [16] E. Yashima, T. Matsushima, Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11596-11597; E. Yashima, K. Maeda, Y. Okamoto, *Nature* **1999**, *399*, 449-451; K. Maeda, N.

-
- Yamamoto, Y. Okamoto, *Macromolecules* **1998**, *31*, 5924-5926; D. S. Schlitzer, B.M. Novak, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2196-2197; E. Yashima, K. Maeda, T. Yamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7813; M. Ishikawa, K. Maeda, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7448-7458.
- [17] E. Yashima, K. Maeda, O. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8159-5160.
- [18] C. Dolain, V. Maurizot, I. Huc, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2737-2740.
- [19] M. Muller, R. Zentel, *Macromolecules* **1994**, *27*, 4404-4406 ; A. Altomare, R. Solaro, L. Angiolini, D. Caretti, C. Carlini *Polymer* **1995**, *36*, 3819-3824 ; E. Yashima, J. Noguchi, Y. Okamoto, *Macromolecules* **1995**, *28*, 8368-8374; K. Maeda, Y. Okamoto, *Macromolecules* **1999**, *32*, 974-980.
- [20] J. Lie, G. B. Schuster, K.-P. Cheon, M. M. Green, J. V. Selinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2603-2612; G. Iftime, F. Lagugne Labarthe, A. Natansohn, P. Rochon, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12646-12650.
- [21] F. X. Redl, M. Lutz, J. Daub, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5350-5358.
- [22] V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, M. J. Krische, J.-M. Lehn, *Nature* **2000**, *407*, 720-723; V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2810-2820; V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2798-2809; I. Huc, V. Maurizot, H. Gornitzka, J.-M. Leger, *Chem. Commun.* **2002**, 578-579.
- [23] Y. Hamuro, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9, 10587-10593; Y. Hamuro, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7529-7541; B. Gong, H. Zeng, J. Zhu, L. Yuan, Y. Han, S. Cheng, M. Furukawa, R. D. Parra, A. Y. Kovalevsky, J. L. Mills, E. Skrzypczak-Jankun, S. Martinovic, R. D. Smith, C. Zheng, T. Szyperski, X. C. Zeng, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 11583-11588.
- [24] P. Jones, R. S Vagg, P. A. Williams, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4110-4111; M. J. Gdaniec, *Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **1994**, *17*, 365-376; N. W. Alcock, D. I. Hulmes, J. M. Brown, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 395-397. Van A. Ung, D. A. Bardwell, J. C. Jeffery, J. P. Maher, J. A. McCleverty, M. D. Ward, A. Williamson, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5290-5299; Q. Yu, T. E. Baroni, L. Liable-Sands, A. L. Rheingold, A. S. Borovik, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6831-6834.
- [25] M. M. Green, J.- W. Park, T. Sato, A. Teramoto, S. Lifson, R. L. B. Selinger, J. V. Selinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3138-3154.
- [26] W. Dzwolak, R. Ravindra, C. Nicolini, R. Jansen, R. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3762-3768.

CHAPITRE V

TRANSMISSION DU SENS D'HÉLICITÉ A TRAVERS DES UNITÉS FLEXIBLES ET RIGIDES PLACÉES ENTRE DEUX SEGMENTS HELICOÏDAUX

Une partie du travail présenté dans ce chapitre a donné lieu à une publication.

V. Maurizot, C. Dolain, Y. Leydet, J.-M. Léger, P. Guionneau, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10049-10052.

I. INTRODUCTION

Comme il a été présenté dans le chapitre I d'introduction, les oligoamides aromatiques et aliphatiques synthétiques, par leur capacité à adopter des structures secondaires bien définies, prévisibles et stables en solution, sont devenus des systèmes très attractifs et ont fait l'objet d'actives recherches lors des dix dernières années.^[1] La conception de systèmes linéaires, courbés ou hélicoïdaux est maintenant relativement aisée, et ce, grâce à la connaissance de certains principes gouvernant le repliement de telles structures. Ces systèmes peuvent mimer les conformations et potentiellement les fonctions de peptides α naturels et ont montré des activités biologiques intéressantes en tant qu'agents amphipathiques cytotoxiques^[2] ou comme modèles dans la reconnaissance de surfaces de protéines^[3].

Dans ce domaine, un objectif important est la conception de motifs tertiaires bien organisés, issus de l'assemblage covalent de plusieurs éléments secondaires comme pour les structures tertiaires rencontrées dans les protéines. De telles architectures sont difficiles à construire en utilisant des éléments de structures secondaires instables. Les foldamères d'oligoamides aromatiques présentent l'avantage de proposer des motifs secondaires rigides, stables et bien-définis, et donc la possibilité de concevoir des systèmes plus complexes par leur assemblage covalent.

Plusieurs stratégies visant à contrôler l'orientation relative de motifs secondaires en une structure tertiaire bien définie et stable ont été développées. La stabilité de la structure tertiaire est généralement liée aux interactions spécifiques non-covalentes entre les différents éléments de structure secondaire, comme par exemple des effets hydrophobes ou la formation de liaisons hydrogène. Deux approches ont déjà été proposées pour l'assemblage covalent de segments de peptides α .

La première approche consiste à utiliser des maillons rigides de conformation bien définie, permettant de pré-organiser les différents éléments de structures secondaires en dirigeant leur orientation relative. L'incorporation d'une unité bipyridine dans une séquence peptidique peut permettre de contrôler l'orientation des deux chaînes polypeptidiques par coordination de Cu(II). En l'absence de métal, le peptide n'a pas de conformation définie du fait de la conformation *trans* au niveau de la bipyridine. L'addition de métal stabilise la

conformation *cis*, contraignant la molécule à adopter une conformation coudée, propice à la formation d'un feuillet β antiparallèle (Figure 1, a).^[4] Certains segments peptidiques, tels que Asn-Gly^[5] ou ^DPro-Gly^[6, 7] sont également connus pour leur capacité à induire des coudes β . L'insertion de tels motifs dans des séquences peptidiques favorise la nucléation de feuillets β antiparallèles ou parallèles en dirigeant les peptides de façon à ce qu'ils interagissent par formation de liaisons hydrogène ou effets hydrophobes favorables entre résidus (Figure 1, b).

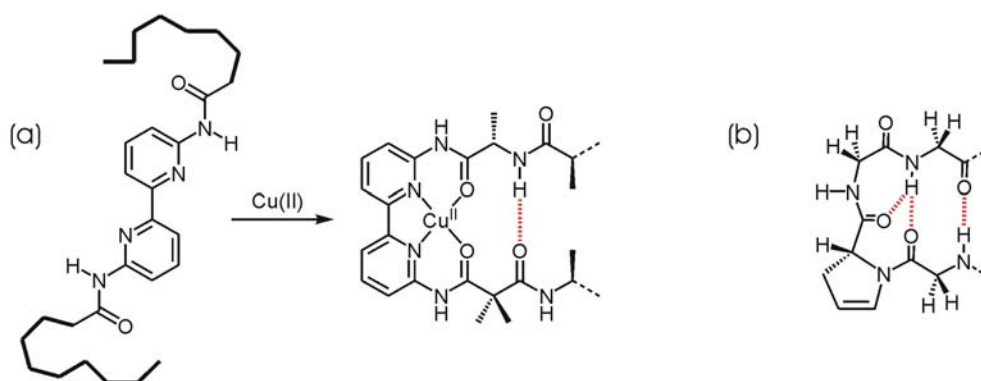


Figure 1 : Maillons induisant des coudes β par leur conformation. (a) 6,6'-bis(acylamino)-2,2'-bipyridine (b) séquence ^DPro-Gly. Les liaisons hydrogène sont représentées en rouge.

Une méthode efficace pour contraindre plusieurs éléments de structure secondaire à interagir est de les lier sur des plateformes rigides. Un maillon cyclique à dix centres, par exemple, permet d'imposer des contraintes angulaires spécifiques, et d'orienter correctement les chaînes latérales afin d'obtenir une conformation similaire à celles des boucles naturelles (Figure 2).^[8] Dans cette conformation, les deux chaînes peptidiques sont maintenues à proximité et peuvent former des feuillets β .

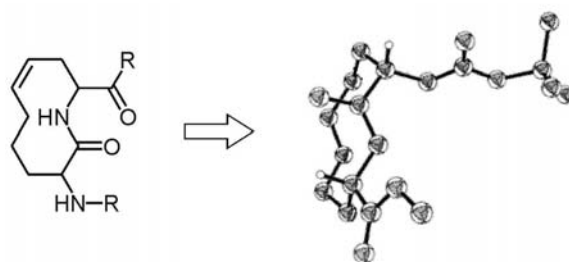


Figure 2 : Décapeptide cyclique rigide favorisant la nucléation de feuillets β et structure cristalline.

La seconde approche consiste à utiliser des maillons relativement flexibles, permettant de maintenir à proximité les différents éléments de structures secondaires pour qu'ils puissent s'auto-organiser spécifiquement par reconnaissance moléculaire. Le principe repose sur l'utilisation de molécules laissant la possibilité aux chaînes de s'orienter librement et

favorisant la formation de liaisons hydrogène et le repliement en structure tertiaire par effet hydrophobe. La proximité des chaînes peptidiques favorise un processus d'assemblage spécifique provoqué par le rassemblement des résidus hydrophobes au centre de l'édifice moléculaire afin de minimiser les interactions déstabilisantes avec les solvants polaires. L'utilisation d'hélices ou de brins amphiphiles, possédant une face polaire et une face hydrophobe, renforce ce repliement par solvatation des résidus polaires situés à l'extérieur de l'édifice. Il s'agit de la principale forme motrice impliquée dans le repliement de structures tertiaires, ce qui explique qu'elle soit fréquemment utilisée dans les stratégies développées.

Plusieurs structures non-naturelles analogues de coudes β , tels que l'acide 4,6-dibenzofuranbispropionique^[9] (Figure 3, a), ou le tétraméthyléthylène^[10] (Figure 3, b) permettent de former des feuilletts β . L'insertion de tels motifs dans des séquences peptidiques génère des feuilletts β antiparallèles ou parallèles par liaisons hydrogène et effets hydrophobes favorables entre résidus. La dimension de la molécule est choisie pour que les liaisons hydrogène entre chaque brin puissent se former. La présence de parties flexibles dans ces coudes est également importante pour garantir un bon ajustement des deux brins dans le feuillet β .

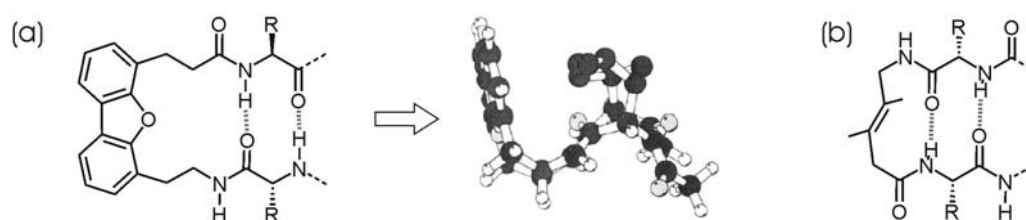


Figure 3: Maillons flexibles induisant des coudes β . (a) acide 4,6-dibenzofuranbispropionique et (b) alcène tétrasubstitué. Les liaisons hydrogène sont représentées en rouge.

La stabilisation d'une structure tertiaire peut également être favorisée par le greffage de chaînes peptidiques amphiphiles se repliant dans des conformations connues d'un même côté d'une molécule support, peptidique ou synthétique, permettant de maintenir les peptides à proximité les uns des autres. Les molécules support peuvent être relativement rigides, telles qu'un dérivé de porphyrine^[11] ou un cyclohexane fonctionnalisé^[12], ou plus flexible, du type peptides cycliques ou non^[13, 14]. Ces molécules support peuvent induire différentes structures, telles que des structures en faisceau (Figure 4, a et c), en triple hélice de type collagène (Figure 4, b) ou encore en « tonneau β » (Figure 4, d), toutes dirigées par la formation de cœurs hydrophobes et de liaisons hydrogène.

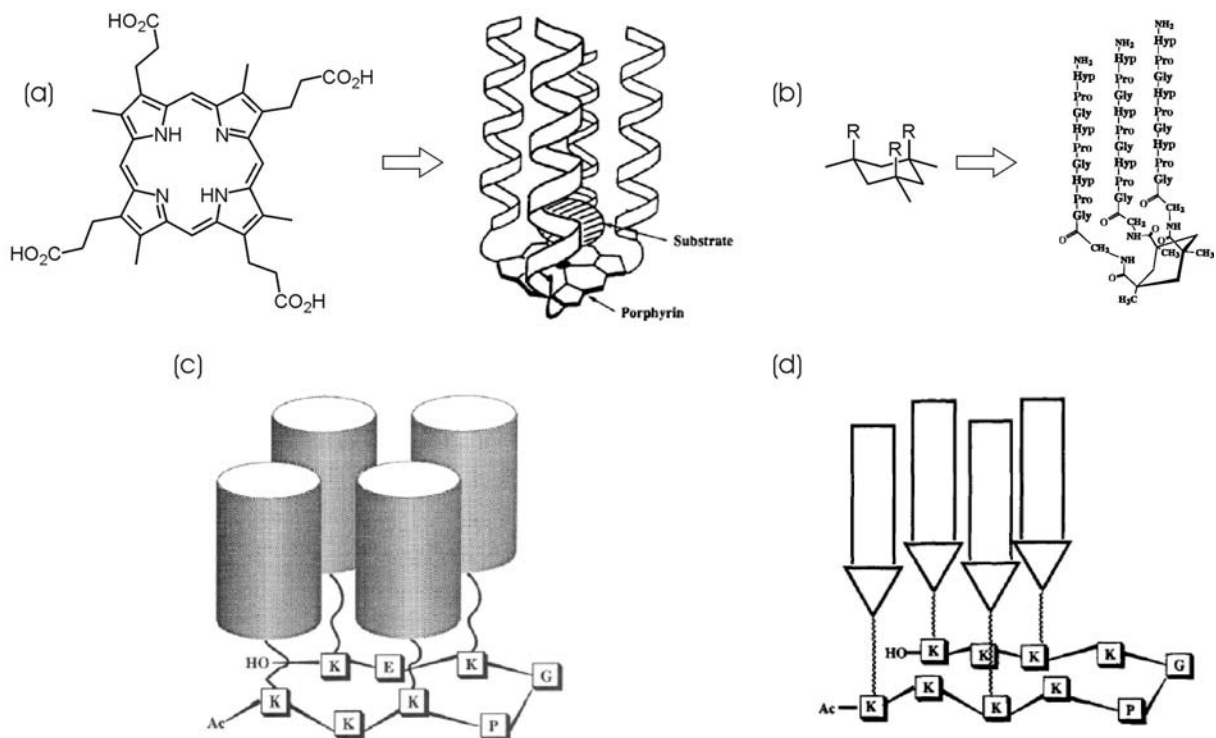


Figure 4 : Maillons synthétiques et peptidiques (a) dérivé de porphyrine, (b) cyclohexane fonctionnalisé et (c), (d) séquences peptidiques acycliques.

Pour des structures mixtes hélice α /feuille β , les séquences de transition entre les différents motifs secondaires sont primordiales pour assurer la cohésion de la structure tertiaire. Un segment flexible Gly-Gly permet d'introduire une parfaite continuité entre une hélice et un feuillet. Chaque glycine forme une liaison hydrogène intramoléculaire avec un autre acide aminé appartenant à la séquence de l'un des deux motifs (Figure 5).^[15] Cette structure particulière nommée « motif de Schellman » bloque toute variation conformationnelle. Sa formation n'est possible que grâce à la flexibilité des deux glycines.

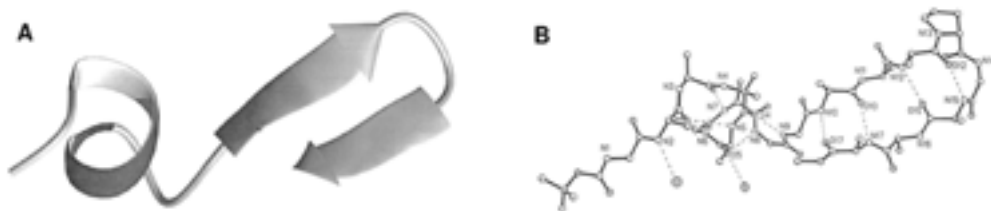


Figure 5 : Peptide synthétique contenant deux domaines indépendants en hélice et en feuillet. (a) Représentation en ruban, (b) Structure cristalline. Les pointillés indiquent les liaisons hydrogène intramoléculaires.

Dans la suite de ce chapitre, nous allons étudier l'effet de l'introduction de différents espaceurs entre deux segments hélicoïdaux stables et bien définis d'oligoamides aromatiques. L'une des caractéristiques fondamentales d'une hélice est la longueur moyenne sur laquelle

son sens d'hélicité gauche ou droit est conservé, c'est à dire la longueur sur laquelle aucun déroulement ou inversion du sens d'hélicité de l'hélice n'a lieu. Cette propriété rend compte, par exemple, de la stabilité de peptides α hélicoïdaux, ou de la limite d'amplification chirale accessible pour une chaîne polymérique hélicoïdale donnée. La persistance hélicoïdale dépend de différents facteurs, tels que les préférences conformationnelles locales, les interactions intramoléculaires, les interactions intermoléculaires longue distance hélice-hélice^[16], les effets de solvants ou encore la propension à l'hélicité des monomères.^[17] Nous pensons que l'introduction d'espaceurs rigides ou flexibles devrait permettre de mieux comprendre le rôle joué par chacun de ces facteurs. Plusieurs phénomènes peuvent être attendus au sein de ces brins. L'espaceur peut simplement se placer dans le prolongement de l'hélice et conduire à une longue hélice stable (*Schéma 1*, a). Il peut également éloigner les deux hélices et les rendre indépendantes (*Schéma 1*, b), ou bien forcer les deux hélices à s'organiser de façon particulière l'une par rapport à l'autre (*Schéma 1*, c).

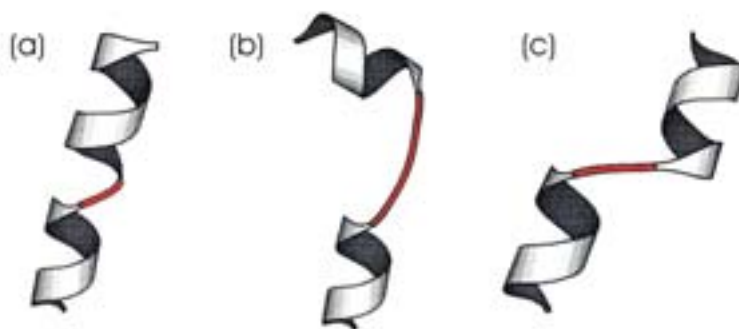


Schéma 1 : Représentation schématique des différents phénomènes attendus lors de l'introduction d'un bras espaceur entre deux segments hélicoïdaux. (a) le bras espaceur s'oriente dans le prolongement de l'hélice de façon à former une longue hélice stable, (b) les deux hélices sont indépendantes, (c) les deux hélices s'organisent l'une par rapport à l'autre grâce au bras espaceur. Le bras espaceur est représenté en rouge.

II. INTRODUCTION D'UNITES DESTABILISANTES ENTRE DEUX SEGMENTS HELICOÏDAUX

1. Principe.

L'introduction d'un espaceur flexible possédant une faible propension à l'hélicité entre deux segments hélicoïdaux stables et bien définis d'oligoamides aromatiques devrait induire une discontinuité dans le brin et perturber certaines interactions assurant la stabilité des hélices. Ce maillon flexible pourrait conduire à une longue hélice stable s'il se place dans le prolongement des deux hélices ou alors être à l'origine d'une inversion du sens d'hélicité (*Schéma 2*). Ces différentes espèces peuvent être en équilibre en solution. Nous espérons

obtenir des informations structurales sur les conformations adoptées à proximité de ce centre d'inversion de l'hélice.^[18]



Schéma 2 : Représentation schématique de l'équilibre présent en solution par introduction d'un espaceur possédant une faible propension à l'hélicité entre deux segments hélicoïdaux.

2. Conception du système.

Deux espaceurs flexibles possédant une faible propension à l'hélicité ont été introduits entre deux hélices tétramériques ou octamériques à leur extrémité C-terminale : le *mé*ta-xylylène et l'anhydride d'acide carboxylique (Figure 6). L'unité *mé*ta-xylylène possède deux carbones sp^3 interrompant la conjugaison à travers l'oligomère tandis que l'absence d'accepteur de liaison hydrogène sur le noyau phényle perturbe le réseau de liaisons hydrogène. De même pour l'unité anhydride carboxylique qui ne possède pas de donneur de liaisons hydrogène. Toutes les perturbations locales dues à la présence de l'espaceur laissent penser que l'inversion de l'hélice, si elle a lieu, devrait se produire au niveau de l'espaceur.

Les oligomères **1** et **2** sont préparés par couplage entre le produit commercial 1,3-bisaminométhylbenzène et les acides des composés octamériques et tétramériques correspondants, en présence de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et d'hexafluorophosphate de 2-(1-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (HBTU).^[22] L'oligomère **3** est issu du couplage de deux acides tétramériques en présence d'hexafluorophosphate de chlorotripyrrolidinophosphonium (PyCloP).

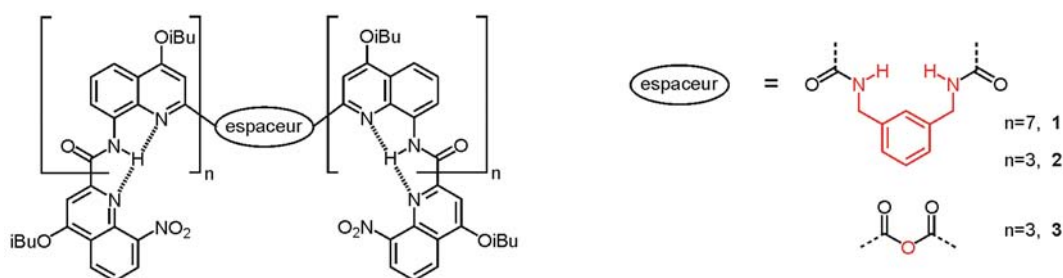


Figure 6 : Structures des oligomères **1** et **2** avec l'espaceur *mé*ta-xylylène et de l'oligomère **3** avec l'espaceur anhydride carboxylique.

3. Etude en solution.

Le spectre RMN de l'oligomère **1** dans le chloroforme montre la présence de deux espèces en proportions quasiment identiques (*Figure 7, a*). Ces deux jeux de signaux peuvent être attribués d'une part aux énantiomères P-P et M-M, et d'autre part au diastéréoisomère P-M pour lequel une inversion du sens d'hélicité a lieu au niveau de l'espaceur.

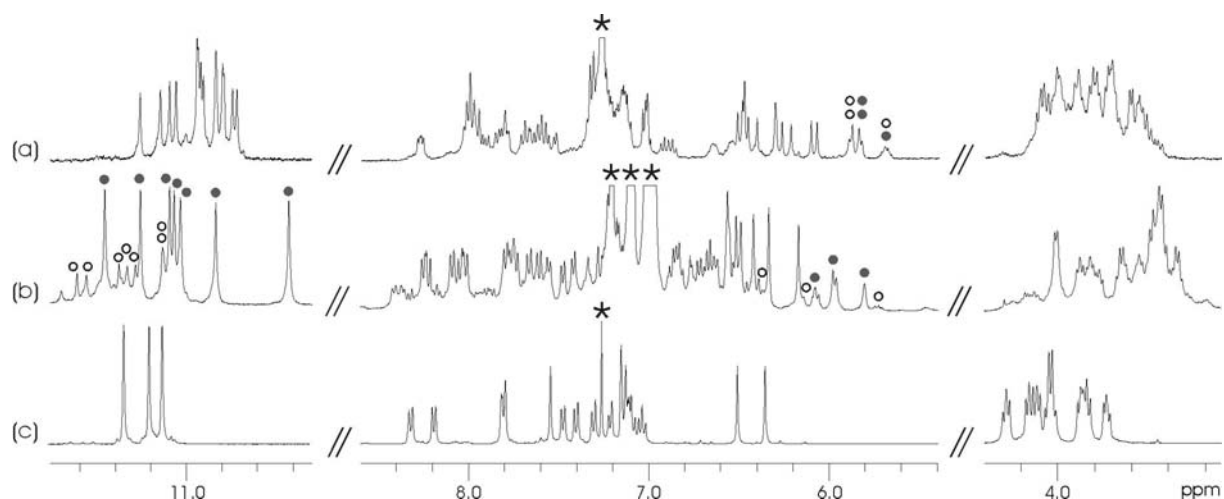


Figure 7 : Spectres RMN ^1H 400 MHz à 25°C (a) de **1** dans CDCl_3 , (b) de **1** dans Toluène- d_8 , et (c) de **3** dans CDCl_3 montrant les signaux des protons amides (10,4-11,8 ppm), aromatiques (5,4-8,6 ppm) et des groupes CH_2 des chaînes isobutyles (3,2-4,4 ppm). Les signaux des solvants sont repérés par des astérisques. Les deux jeux de signaux sont repérés par des points blancs ou noirs.

L'équilibre entre les deux espèces est lent aux temps de la RMN, comme observé auparavant pour les octamères d'oligoamides aromatiques dérivés de quinoline.^[22, 19] Le fait que les deux espèces soient en proportions voisines dans le chloroforme indique que l'énergie libre d'inversion de l'hélice au niveau de l'espaceur ΔG_r est proche de zéro dans ce cas. L'espaceur xylylène perturbe la communication entre les deux segments hélicoïdaux et leur sens d'hélicité ne sont plus liés. Par analogie avec le principe du sergent et des soldats proposé par *Green et al.*,^[20] l'espaceur xylylène se comporte comme un mauvais soldat.

Cependant, les proportions entre les deux espèces varient suivant la nature du solvant. Dans les solvants aromatiques favorisant l'empilement aromatique (toluène (*Figure 7, b*), benzène), les proportions sont de 90:10, contre 50:50 dans les solvants chlorés (CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CCl_4) ou plus polaires (THF, acétone, DMSO). Dans le chloroforme, les deux jeux de signaux possèdent quasiment les mêmes déplacements chimiques, ce qui laisse penser qu'un segment de l'hélice est dans le même environnement que l'autre segment, qu'il soit P ou M. Dans le toluène, les déplacements chimiques des deux espèces sont relativement différents, suggérant qu'il n'y a pas d'orientation particulière des segments l'un par rapport à l'autre.

Le spectre de l'oligomère **3** (*Figure 7*) ne montre quant à lui qu'un seul jeu de signaux quelque soit le solvant, rendant compte de la présence d'une seule espèce en solution. La diastéréotopie des signaux des groupes CH₂ des chaînes isobutyles ainsi que les valeurs des déplacements chimiques des protons aromatiques et amide laissent penser qu'il s'agit de la forme P-P et M-M. A nouveau, par analogie avec le principe du sergent et des soldats, l'espaceur anhydride carboxylique se comporte comme un bon soldat.

4. Etude dans le solide.

Les structures des oligomères **1** et **2** ont été analysées dans le solide par diffraction des rayons X, cependant seul la structure de l'oligomère **2** a pu être résolue dans le solide (*Figure 8, a*), les cristaux de l'oligomère **1** ne diffractant pas suffisamment. La structure obtenue montre la présence d'une seule espèce dans laquelle les deux segments hélicoïdaux sont situés dans le prolongement l'un de l'autre, correspondant à l'énantiomère P-P ou M-M (le groupe spatial est centro-symétrique). L'espaceur est légèrement incliné par rapport aux plans définis par les deux unités quinolines adjacentes. Il est orienté parallèlement aux deux unités quinoline suivantes de la séquence, entre lesquelles il est intercalé, participant ainsi à l'empilement aromatique. La conformation adoptée par l'unité *méta*-xylylène mime parfaitement celle d'une unité quinoline au cœur d'un oligomère. Dans le cristal, la substitution d'une unité quinoline par une unité *méta*-xylylène ne modifie quasiment pas la structure hélicoïdale malgré l'absence de liaisons hydrogène entre les protons de l'amide et le phényle.

Les résultats sont identiques pour l'oligomère **3** (*Figure 8, b*). La structure cristalline correspond à une longue hélice homochirale P-P (ou M-M). Dans le cas de l'espaceur anhydride carboxylique, la conformation de l'espaceur est dirigée principalement par des interactions de répulsion entre les oxygènes de l'espaceur et des unités quinolines voisines. Nous pouvons noter que la répulsion entre l'azote endocyclique et l'oxygène du carbonyle est plus forte que la répulsion entre l'azote endocyclique et l'oxygène de l'anhydride (*Schéma 3*).

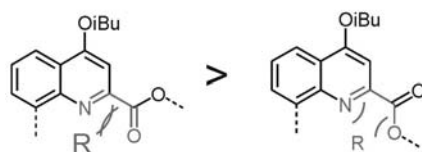


Schéma 3 : Représentation schématique des différentes interactions répulsives possibles entre l'espaceur anhydride carboxylique et l'unité quinoline adjacente.

Cette discrimination semble donc suffisante pour conduire à la présence d'une seule espèce en solution.

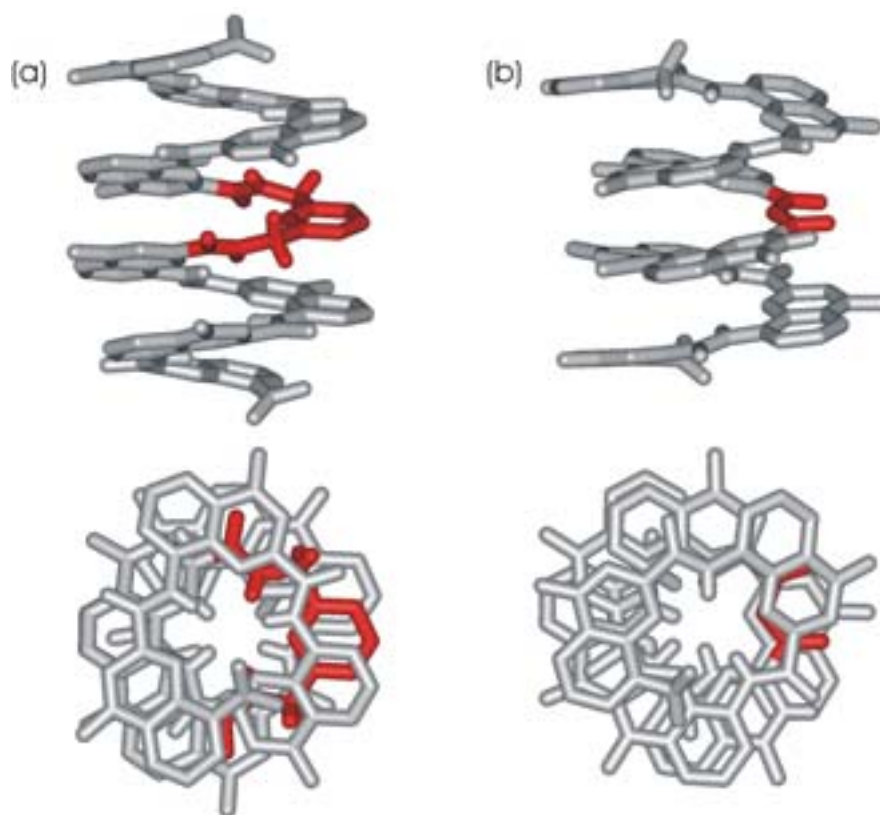


Figure 8 : Vues de côté (en haut) et de dessus (en bas) des structures cristallines des oligomères (a) 2 et (b) 3. Les espaceurs méta-xylylène et anhydride carboxylique sont représentés en rouge. Les chaînes isobutyl, les molécules de solvant et les protons (sauf protons amides et protons benzyliques) ont été omis pour plus de clarté.

Les spectres RMN ^1H de cristaux de **2** fraîchement dissous à -20°C montrent la présence de deux espèces : l'échange entre les formes P-P (ou M-M) et P-M est trop rapide aux temps de la RMN, même à -20°C .

Pour l'oligomère **1** portant deux segments octamériques, la vitesse d'inversion de l'hélice est plus lente. Le spectre RMN ^1H à 20°C de cristaux fraîchement dissous dans CDCl_3 (Figure 9, a) montre la présence d'un seul jeu de signaux. La dissolution de cristaux dans le toluène à 20°C (Figure 9, c) montre que l'espèce présente dans ces cristaux correspond à l'espèce majoritaire présente en solution à l'équilibre (Figure 9, d). La même expérience a été réalisée sur des cristaux obtenus à partir de cinq solvants de cristallisation différents (chloroforme, toluène, benzène, chlorobenzène et nitrobenzène/hexane), l'espèce présente dans le cristal est toujours la même.

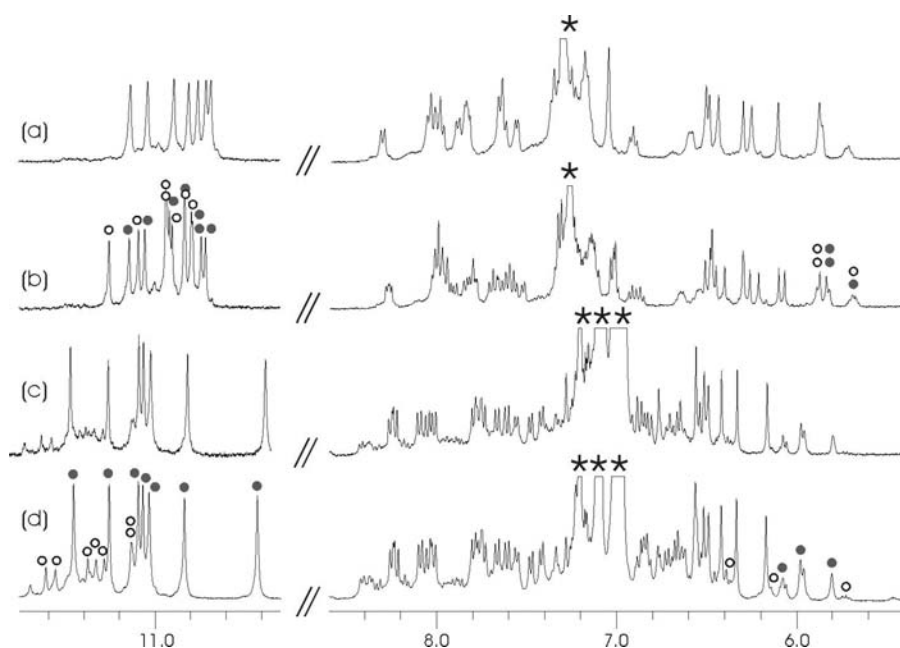


Figure 9 : Spectres RMN ^1H 400 MHz de l'oligomère **1** (a) à 20°C juste après dissolution d'un cristal dans CDCl_3 et (b) à 20°C après retour à l'équilibre dans CDCl_3 . (c) à 20°C juste après dissolution d'un cristal dans Toluène- d_8 et (d) à 20°C après retour à l'équilibre dans Toluène- d_8 . Régions des signaux des protons amides (10,4-11,8 ppm), aromatiques (5,4-8,6 ppm) et CH_2 des chaînes isobutyles (3,2-4,4 ppm). Les signaux des solvants sont repérés par des astérisques. Les deux jeux de signaux sont repérés par des points blancs ou noirs.

L'ensemble des données recueillies en solution pour l'oligomère **1** et dans le solide pour l'oligomère **2** laissent penser que l'espèce majoritaire en solution dans le toluène est également l'espèce présente dans les cristaux de l'oligomère **2**, correspondant aux énantiomères P-P et M-M. Cependant, une étude structurale plus approfondie est nécessaire pour confirmer ce résultat.

5. Etude structurale des espèces P-P (ou M-M) et P-M.

L'introduction d'une flexibilité au centre de l'oligomère semble déstabiliser le brin. Toutes les perturbations locales dues à la présence de l'espaceur laissent penser que l'inversion de l'hélice a lieu au niveau de l'espaceur. Les conformations adoptées autour de ce centre d'inversion peuvent être caractérisées par des expériences RMN 2D ROESY (Rotating frame nuclear Overhauser Spectroscopy) classiques. La présence d'effets NOE entre les protons amides et les protons aromatiques de l'espaceur devrait nous donner une information sur les conformations des liaisons phényle- CH_2 -NH (Schéma 4). La présence du carbone sp^3 introduit une flexibilité au niveau de l'espaceur, l'unité centrale n'est pas forcément plane et peut dévier de la planarité, ce qui augmente sensiblement le nombre de conformations possibles.

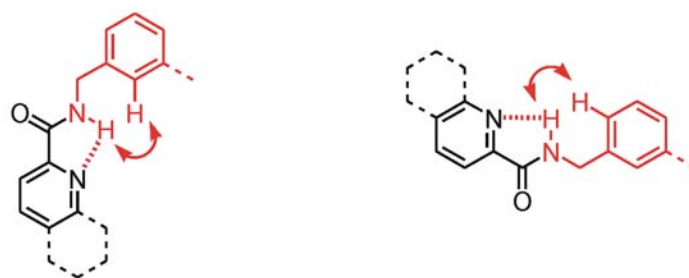


Schéma 4 : *Suivant la conformation de la liaison phényle-CH₂-NH, les effets NOE sont différents. Les effets NOE sont indiqués par les doubles flèches rouges.*

Plusieurs expériences RMN 2D ROESY ont été menées, tout d'abord sur l'oligomère **2**, pour lequel les signaux des protons de l'espaceur sont bien déterminés. Dans le chloroforme à température ambiante (*Figure 10*, b), l'échange entre les deux espèces est rapide, il y a coalescence des deux jeux de signaux se caractérisant par un élargissement des pics, qui s'affinent à 40°C (*Figure 10*, a). Le spectre obtenu à -20°C montre la présence de deux jeux de signaux bien distincts, caractéristiques des énantiomères P-P (M-M) et du diastéréoisomère P-M (*Figure 10*, c), dans les mêmes proportions 50:50 que pour le composé **1** à température ambiante. A -20°C, l'échange devient lent aux temps de la RMN.

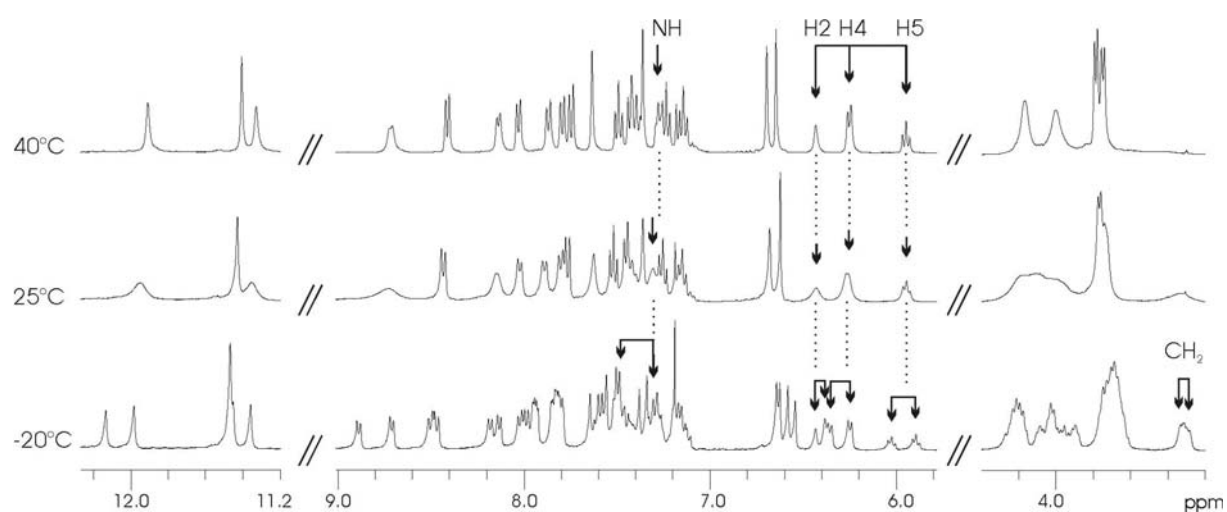


Figure 10 : *Spectres RMN ¹H 400 MHz de 2 dans CDCl₃ à 40°C, 25°C et -20°C, montrant les signaux des protons amides (11,2-12,3 ppm), aromatiques (5,8-9 ppm) et méthyles (3,2-4,4 ppm). Les flèches présentes dans la région des protons aromatiques et méthyles montrent les signaux de l'espaceur méta-xylylène déterminés à partir d'expériences COSY.*

Une expérience ROESY de l'oligomère **2** est menée à basse température dans le chloroforme, et montre la présence de corrélations NOE entre le proton amide et les protons H2 et H4 de l'espaceur. Cependant, l'échange entre P-P et P-M, bien que ralenti à -20°C, est encore rapide pour l'échelle des temps de l'expérience ROESY (temps de mélange 300 ms).

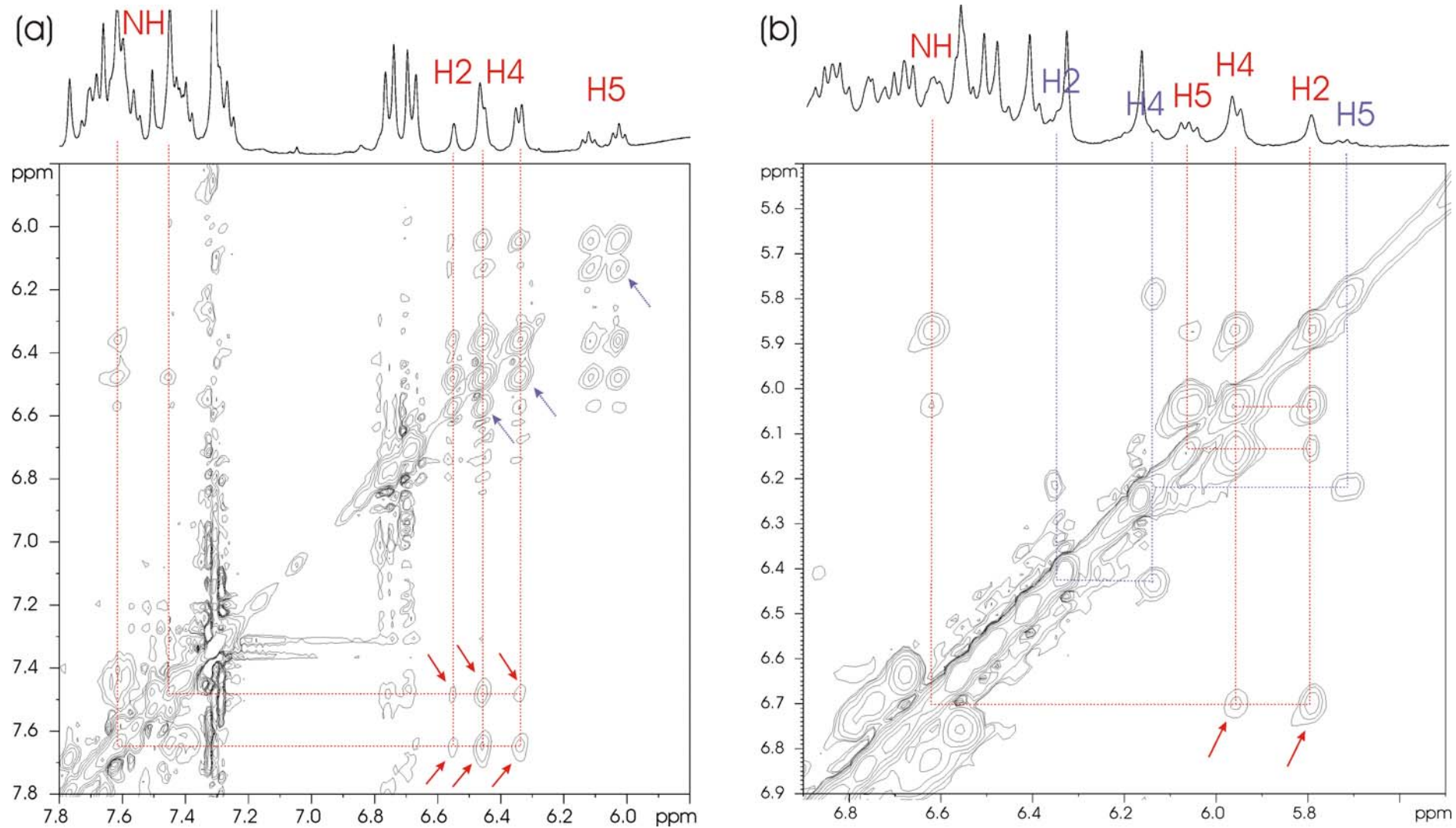


Figure 11 : Spectres ROESY ($T_m=300$ ms) 400 MHz (a) de l'oligomère 2 dans $CDCl_3$ à $-20^\circ C$. Les flèches rouges indiquent les corrélations NOE, tandis que les flèches bleue indiquent les taches d'échange. (b) de l'oligomère 1 dans Toluène- d_8 à température ambiante. Les flèches rouges indiquent les corrélations NOE. L'espèce majoritaire est représentée en rouge, et l'espèce minoritaire en bleu.

L'échange entre les espèces P-P et P-M se traduit par la présence de tâches d'échange entre les deux jeux de signaux, qui ne permettent pas de conclure sur les conformations adoptées dans chacune des deux espèces. L'attribution des corrélations NOE observées aux espèces P-P ou P-M est impossible, ne sachant pas si la corrélation appartient en propre à une espèce ou si elle provient de l'échange entre les deux espèces (*Figure 11, a*).

Pour l'oligomère **1**, composé de deux segments hélicoïdaux octamériques, l'échange devrait être suffisamment ralenti pour éliminer tout phénomène d'échange. Le spectre ROESY est mesuré à température ambiante dans le toluène (*Figure 11, b*), et montre, pour l'espèce majoritaire, la présence de deux corrélations NOE d'intensités différentes : l'une intense entre le proton H2 et le proton amide, l'autre plus faible entre le proton H4 et le proton amide. Ceci suggère que l'espèce majoritaire n'adopte pas une conformation aussi bien définie en solution qu'elle ne l'est dans le solide. Plusieurs états, pour lesquels les deux hélices sont de même chiralité, sont accessibles. Ils s'échangent rapidement à l'échelle des temps de la RMN et le spectre de l'espèce majoritaire correspond en fait à la moyenne de tous ces états. Certains états particuliers sont représentés sur le *Schéma 5*. Ces trois conformations sont en accord avec les corrélations NOE observées et résultent d'une simple rotation de 180° le long de la liaison NH-CH₂-phényle. La flexibilité introduite par le carbone sp³ autorise cependant la présence de nombreuses autres conformations, peut être moins probables par la présence d'interactions stériques entre les hélices ou par la perte d'interactions d'empilement aromatique, mais également envisageables. L'intégration des corrélations NOE indique toutefois que l'espèce majoritaire passe 75% du temps dans une conformation similaire à celle caractérisée à l'état solide (*Schéma 5, a*), ce qui confirme que l'espèce majoritaire présente en solution correspond à l'espèce P-P (et M-M).

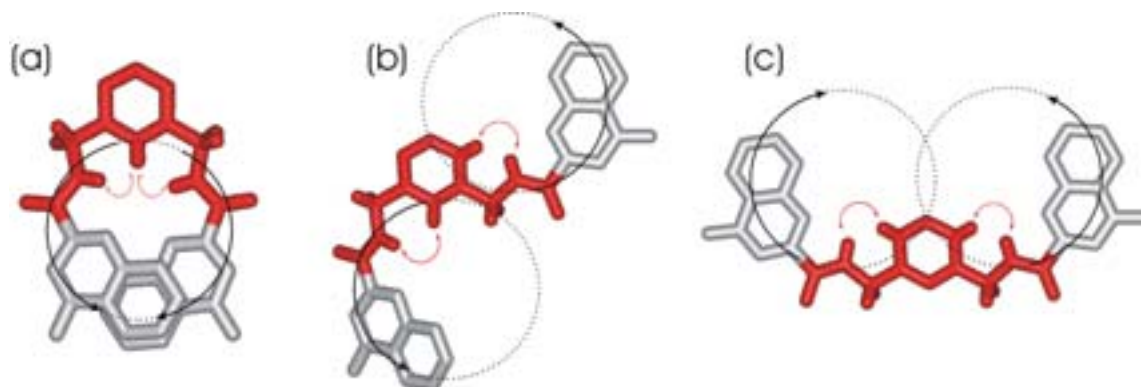


Schéma 5 : Représentation schématique de trois conformations non-représentatives pour lesquelles les effets NOE entre les protons H2, H4 et amide sont les plus intenses. L'unité méta-xylylène est représentée en rouge. Les corrélations NOE sont repérées par des flèches rouge. La surface occupée par les deux hélices est indiquée par les pointillés, et la projection du sens d'hélicité dans le plan par les flèches noires.

Pour l'espèce minoritaire, seules les corrélations COSY sont visibles, ce qui permet de déterminer les déplacements chimiques des signaux de l'espaceur correspondant aux diastéréoisomères P-M. Les proportions de l'espèce minoritaire semblent trop faibles pour pouvoir observer des corrélations NOE, l'expérience ROESY n'étant certainement pas assez sensible. Une alternative serait l'utilisation d'un solvant ou d'un mélange de solvants dans lequel les proportions des deux espèces seraient voisines et les signaux bien distincts. Pour l'instant, ces conditions n'ont pas été satisfaites.

6. Conclusion.

Deux segments hélicoïdaux d'oligoamides aromatiques conçus pour se replier en hélices stables ont été connectés de façon covalente à des unités flexibles déstabilisantes. L'unité anhydride carboxylique montre, en solution et dans le solide, la présence d'uniquement une espèce, l'hélice homochirale, dans laquelle les deux segments hélicoïdaux se placent dans le prolongement l'un de l'autre. Pour l'unité *mé*ta-xylylène, l'espèce homochirale a également été caractérisée dans le solide. L'étude en solution a montré la présence de deux espèces en équilibre, P-P (et M-M) et P-M, les proportions pouvant être modulées en fonction du solvant. La présence de cette unité au centre d'un brin moléculaire perturbe le réseau de liaisons hydrogène et les interactions d'empilement aromatique présentes au sein des deux hélices. Toutes ces perturbations locales déstabilisent le système et favorisent des phénomènes d'inversion de l'hélice au niveau de l'espaceur. L'étude des conformations adoptées à proximité de cette unité dans l'espèce P-P (M-M) a permis de démontrer l'existence de plusieurs états en équilibre rapide, caractéristiques d'une faible structuration du brin homochiral au niveau de l'espaceur. La conformation autour du centre d'inversion de l'espèce hétérochirale n'a pas pu être caractérisée pour l'instant.

III. CONCEPTION D'UN CENTRE INVERSION ENTRE DEUX SEGMENTS HELICOÏDAUX

La conception d'un centre d'inversion a été entreprise pour tenter de répondre à la problématique suivante : comment provoquer un changement d'hélicité à un endroit donné dans une structure hélicoïdale ? autrement dit, comment imposer le passage d'une hélice gauche à une hélice droite au sein d'un brin moléculaire conçu pour se replier en une longue hélice stable.

1. Principe.

La stratégie est basée sur un encombrement stérique réciproque entre les deux hélices permettant d'orienter les deux segments hélicoïdaux dans des directions opposées, et d'imposer simultanément une inversion du sens d'hélicité de l'une d'elles (*Schéma 6*).

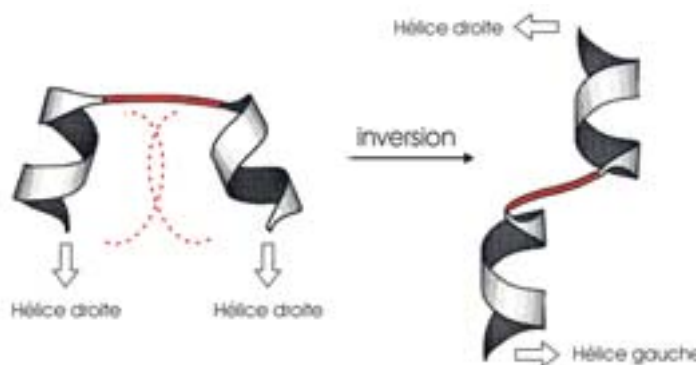


Schéma 6 : Représentation schématique du principe d'inversion du sens d'hélicité par encombrement stérique réciproque entre deux segments hélicoïdaux. Le bras espaceur est représenté en rouge et les gênes stériques en pointillés rouges.

L'introduction d'une plateforme aromatique entre deux segments hélicoïdaux, capable d'interagir par liaisons hydrogène et empilement aromatique avec ces hélices, permet de les stabiliser et de fixer leur sens d'hélicité. Si les deux hélices sont dirigées du même côté de la plateforme, elles sont de même chiralité. Par contre, si les hélices sont contraintes à se placer de part et d'autre de la plateforme, elles sont de chiralité opposée (*Schéma 6*) ce qui induit une inversion.

2. Conception du système.

Les hélices d'oligoamides aromatiques dérivés de l'acide 8-aminoquinoline-2-carboxylique sont stabilisées par un réseau de liaisons hydrogène entre les protons amides et les azotes des quinolines adjacentes, ainsi que par des interactions intramoléculaires fortes d'empilement aromatique. Des espaceurs rigides tels que la 1,5-diaminoanthraquinone ou le 2,5-diméthoxy-téréphtalate peuvent être introduits respectivement entre deux hélices à l'extrémité C- ou N-terminale sans perturber la continuité du réseau de liaisons hydrogène et d'interactions d'empilement aromatique (*Figure 12*, a et b).

Les oligomères **4** et **5** sont préparés par couplage entre le produit commercial 1,5-diaminoanthraquinone et les chlorures d'acide des composés monomériques et tétramériques correspondants^[21], cette méthodologie de synthèse ayant déjà été décrite.^[22] De la même

manière, l'oligomère **6** résulte du couplage d'un tétramère amine ester et du dichlorure d'acide du 2,5-diméthoxy-téréphtalate^[21].

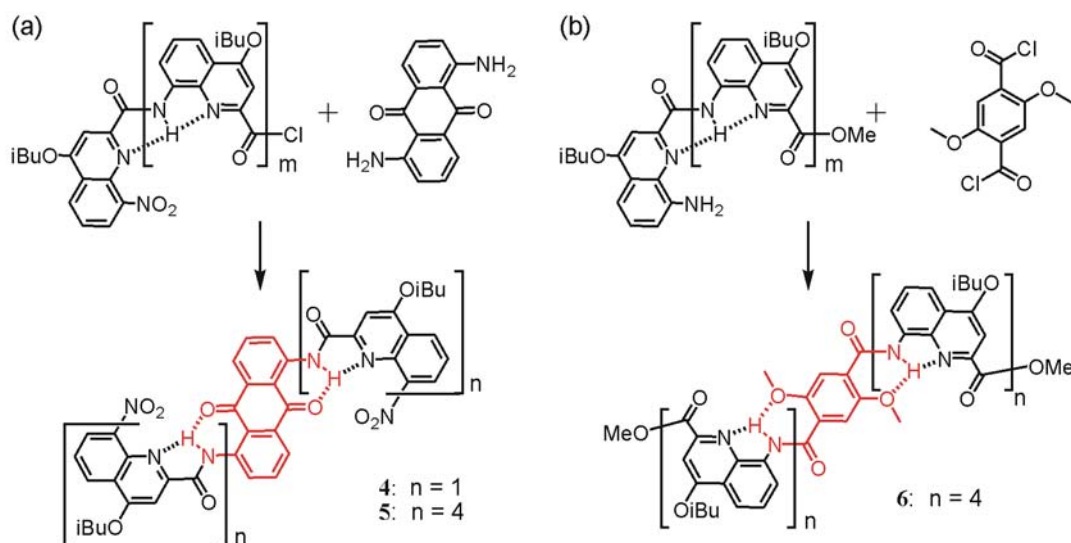


Figure 12 : Structures et schémas de synthèse des composés (a) 4, 5 et (b) 6. Les maillons espaceurs sont représentés en rouge.

Pour les composés **4** et **5**, les rotations autour de la liaison *CONH-espaceur* sont restreintes par la formation de liaisons hydrogène entre le proton amide et le carbonyle de l'espaceur, conduisant à une structure plane du composé **1**. Pour l'oligomère **5**, les deux tétramères quinoline carboxamide se replient en hélices d'environ un tour et demi. Dans le cas de l'oligomère **6**, les rotations autour de la liaison *NHCO-espaceur* sont restreintes par la formation de liaisons hydrogène entre l'oxygène de l'éther et le proton amide voisin, ainsi que par des répulsions entre les doublets non liants de l'oxygène de l'éther et ceux de l'oxygène de l'amide voisin.

En principe, pour chacun des deux composés **5** et **6**, les deux segments hélicoïdaux peuvent se trouver, soit du même côté, soit de part et d'autre du plan défini par l'espaceur. La projection dans le plan du sens de rotation des deux hélices, représenté par des flèches sur le *Schéma 7*, permet de constater que les hélices tournent toutes deux en sens horaire. Si les hélices s'étendent du même côté de l'espaceur, elles devraient donc être de même chiralité, toutes deux droite P-P ou gauche M-M. Par contre, si les hélices s'orientent de part et d'autre de l'espaceur, elles devraient être de chiralités opposées P-M et induire un centre d'inversion. Cependant, pour des raisons stériques, les deux hélices ne peuvent se trouver simultanément du même côté de l'espaceur, sans perturber le réseau de liaisons hydrogène et d'interactions d'empilement aromatique. Pour les composés **5** et **6**, les surfaces occupées par les deux segments hélicoïdaux se recouvrent partiellement, rendant compte de l'encombrement

stérique induit lorsque les deux hélices sont orientées du même côté de l'espaceur (Schéma 7, a et b).

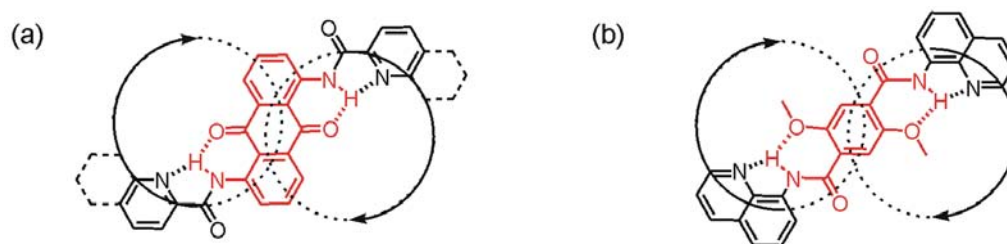


Schéma 7 : Représentation schématique de la projection des deux segments hélicoïdaux oligoquinoline carboxamide (a) de 5 dans le plan de l'espaceur diaminoanthraquinone et (b) de 6 dans le plan de l'espaceur diméthoxytéréphtalate. Les surfaces couvertes par les hélices sont représentées en pointillés, le sens de rotation des hélices est indiqué par des flèches.

3. Etude structurale dans le solide.

Le principe de l'inversion décrit précédemment a été confirmé par la structure cristalline de l'oligomère 5 obtenue par diffraction des rayons X (Figure 13, a).^[23]

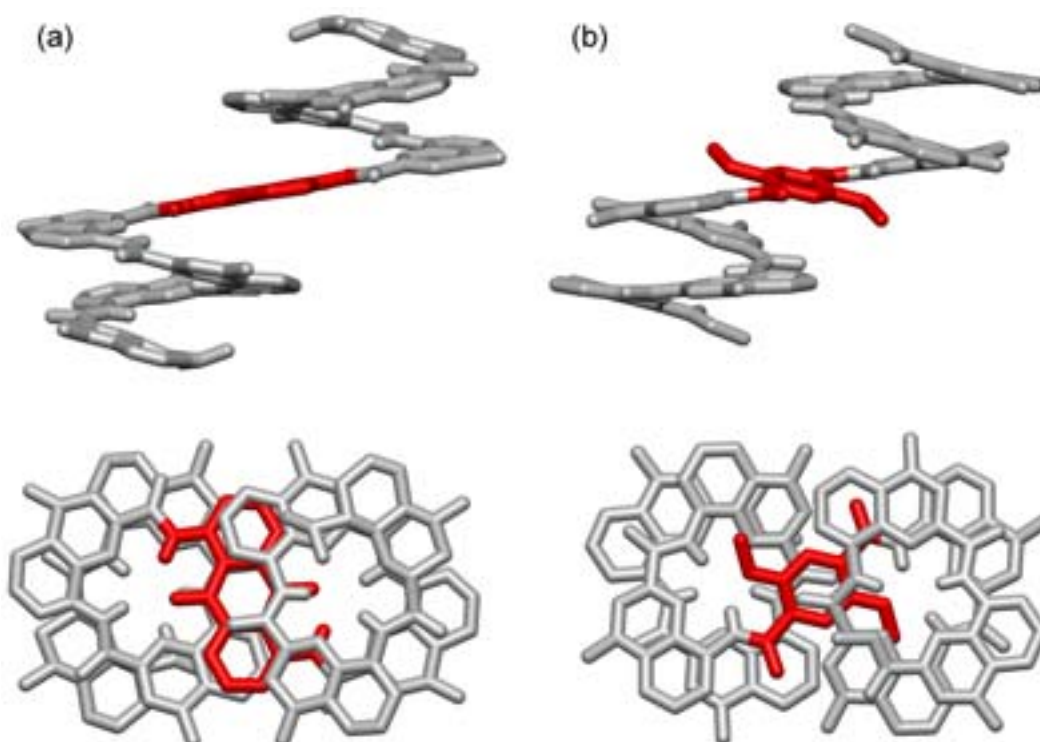


Figure 13 : Vues de côté (en haut) et de dessus (en bas) des structures cristallines des oligomères (a) 5 (b) et 6. Les espaceurs diaminoanthraquinone et diméthoxy-téréphtalate sont représentés en rouge. Les molécules de solvant, les chaînes isobutyl et les hydrogènes sont omis pour plus de clarté.

Le premier noyau quinoline de chaque tétramère est quasiment coplanaire avec l'unité anthraquinone, ce qui s'explique par la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire

forte entre l'oxygène de l'antraquinone et le proton amide voisin ($d_{N-O} = 2,56\text{\AA}$; $(N-H-O) = 140^\circ$). Le réseau de liaisons hydrogène restreint également la conformation de chacune des liaisons tout le long du brin. Les deux segments hélicoïdaux sont situés de part et d'autre de l'espaceur anthraquinone, confirmant que l'orientation des hélices est dirigée par des interactions de répulsion stériques mutuelles. La vue de dessus de la structure cristalline montre clairement que les deux hélices s'interpénétreraient si elles étaient orientées du même côté. La structure présente un centre de symétrie au centre de l'unité anthraquinone qui se traduit par la présence d'une demi molécule dans l'unité asymétrique. Ce centre de symétrie (ou d'inversion) donne naissance à deux segments hélicoïdaux de chiralité opposée et donc à une hélice *méso* P-M.

La structure de l'oligomère **6** a également été caractérisée dans le solide par diffraction des rayons X et est pour une grande part similaire à celle de l'oligomère **5**. Les rotations le long de la liaison *NHCO-espaceur* sont à nouveau limitées par la liaison hydrogène $NH\cdots O=C$ ($d_{N-O} = 2,66\text{\AA}$; $(N-H-O) = 127^\circ$). Cette fois, l'espaceur est légèrement incliné -d'un angle de 25° - par rapport au plan défini par les deux unités quinolines adjacentes, et participe à l'empilement aromatique. L'espaceur est orienté parallèlement aux deux unités quinolines suivantes de la séquence, entre lesquelles il est intercalé. Comme pour l'oligomère **5**, les deux hélices sont présentes de part et d'autre de l'espaceur, conduisant à une structure centrosymétrique *méso*.

4. Etude en solution.

En solution, les spectres RMN 1H des oligomères **5** et **6** ressemblent fortement aux spectres fins des hélices que nous avons caractérisé auparavant.^[22] Deux jeux de signaux RMN différents pourraient être présents, un pour les diastéréoisomères P-M et un autre pour les énantiomères P-P et M-M. Cependant, les spectres RMN ne montrent qu'un seul jeu de signaux, indiquant qu'une seule espèce est présente en solution.

Les signaux des protons aromatiques sont fortement blindés comparés à ceux du composé **4**, rendant compte de l'empilement aromatique intramoléculaire (*Figure 14*). Dans l'oligomère **4**, les signaux des protons H2, H3 et H4 de l'antraquinone -attribués à partir d'expériences COSY et HMBC détaillées en annexe- sont trouvés respectivement à 9,35, 7,94 et 8,43 ppm, tandis que dans l'oligomère **5**, ils sont déplacés à 8,58, 6,92 et 6,16 ppm. Le

déplacement chimique du proton H4 est le plus affecté par le stacking aromatique ($\Delta\delta = 2,27$ ppm). Ceci est en accord avec sa position dans la structure cristalline, directement à proximité d'un cycle aromatique quinoline.

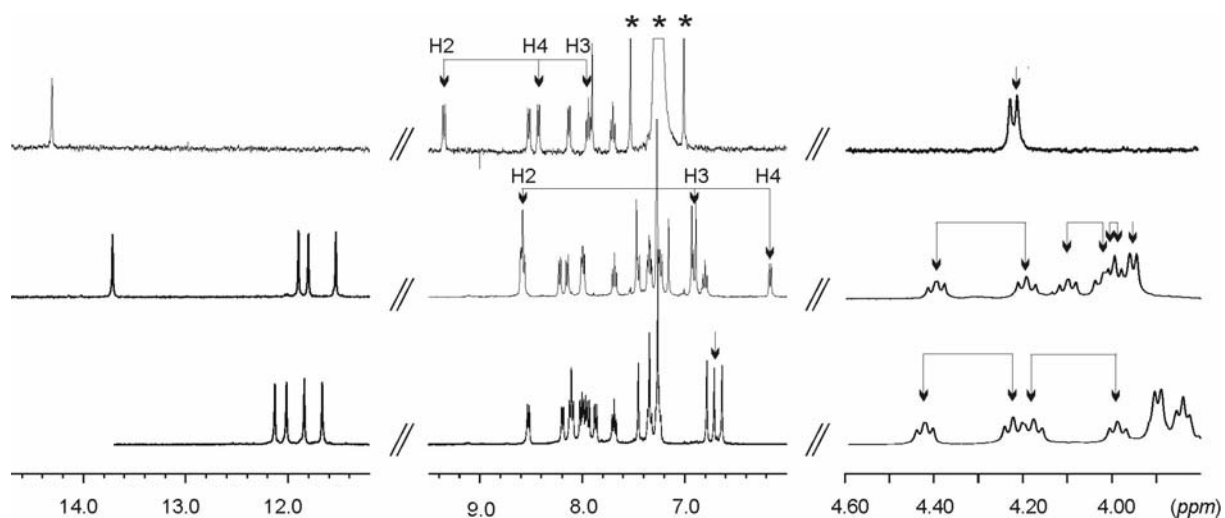


Figure 14 : Spectres RMN ^1H 400 MHz de **4** (en haut), **5** (au milieu) et **6** (en bas) dans CDCl_3 montrant les signaux des protons amides (11-15 ppm), aromatiques (6-9,5 ppm) et des groupes CH_2 des chaînes isobutyles (3,8-4,6 ppm). Les flèches présentes dans la région aromatique montrent les signaux de l'antraquinone (**4** et **5**) et du téréphtalate (**6**) déterminés à partir d'expériences COSY et HMBC détaillées en annexe. Les flèches présentes dans la région des groupes CH_2 des chaînes isobutyles montrent les paires de protons diastéréotopiques. Les signaux résiduels du CHCl_3 sont repérés par des astérisques.

Les signaux des protons amides engagés dans des liaisons hydrogène intramoléculaires sont fortement déblindés. Le proton amide directement connecté à l'antraquinone est le plus déblindé, à 14,3 ppm pour le composé **4**, et à 13,8 ppm pour le composé **5**.

Les groupes CH_2 des chaînes isobutyles des oligomères **5** et **6** apparaissent sous forme de signaux diastéréotopiques, indiquant que chacune des deux hélices P et M s'inversent lentement aux temps de la RMN. Les structures des oligomères **5** et **6** étant centrosymétriques, les inversions des deux hélices doivent être couplées. Autrement dit, pour qu'une inversion ait lieu, il faut que l'autre segment hélicoïdal soit partiellement déplié. Après inversion de l'un des deux segments, le second ne peut plus se trouver dans son hélicité initiale et doit lui aussi s'inverser. Ce phénomène permet d'expliquer pourquoi l'inversion de deux hélices tétramériques est beaucoup plus lente que dans le cas d'un tétramère seul, pour lequel l'inversion est rapide aux temps de la RMN à température ambiante.

Toutes ces données RMN suggèrent que la conformation adoptée en solution par les oligomères **5** et **6** est la même que dans le solide.

5. Conclusion.

Deux segments hélicoïdaux d'oligoamides aromatiques connectés de façon covalente par des espaceurs diaminoanthraquinone et diméthoxytéréphtalate possèdent des orientations relatives bien définies et des sens d'hélicité opposés. Cette stratégie, basée sur des phénomènes d'exclusion stérique mutuels, a abouti à la construction du premier système conçu pour se replier en hélice *méso*. Aucun contact n'est présent entre les deux hélices. Cette structuration est très différente des modes de repliement connus de structures tertiaires naturelles ou artificielles mettant en jeu de nombreuses interactions directes entre les éléments de structure secondaire.

La validation de ce concept permet d'envisager la construction d'architectures plus complexes, comme par exemple des brins moléculaires comprenant plusieurs centres d'inversion. Des espaceurs permettant de moduler le sens d'hélicité –hélices homochirales ou hétérochirales suivant la conformation de l'espaceur- sont également envisageables. Nous pouvons également imaginer combiner plusieurs phénomènes, tels que l'inversion et l'induction de chiralité. L'introduction simultanée dans un brin moléculaire d'un centre d'inversion favorisant une inversion du sens d'hélicité entre les deux hélices, et de centres chiraux favorisant le même sens d'hélicité aux extrémités des hélices, permettrait d'observer l'effet de deux phénomènes antagonistes sur la structure du brin.

V. PARTIE EXPERIMENTALE

1. Procédures générales de couplage.

Activation en présence de SOCl₂ :

L'acide (1 éq.) est mis en réaction dans 50 éq. de chlorure de thionyle à reflux à 80°C. La réaction est poursuivie pendant 1h jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux. Le chlorure de thionyle est alors évaporé à la rampe à vide : une ou plusieurs co-évaporations au toluène sont nécessaires pour éliminer tout le chlorure de thionyle. Sous atmosphère d'argon, le solide est solubilisé dans du toluène ou du dichlorométhane distillés, puis 2 éq. de diisopropyléthylamine distillée sont ajoutés. Le chlorure d'acide obtenu est ensuite mis en réaction avec l'amine préalablement séchée par azéotrope à l'aide d'un montage Dean-Stark dans le toluène. La réaction est poursuivie pendant 16h à température ambiante avant d'être stoppée par ajout d'eau. La phase organique est enfin extraite au dichlorométhane, séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (toluène/ acétate d'éthyle 5% à 10%).

Activation en présence de HOBT/HBTU :

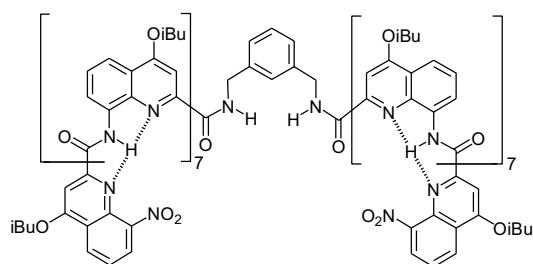
Les composés sont synthétisés à partir d'octamères et de tétramères dont la synthèse a déjà été décrite.^[22, 19] L'acide (2 éq.) est mis en solution dans du DMF distillé, suivi de l'addition de 5 éq. de diisopropyléthylamine, 1 éq. de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et 1,5 éq. d'hexafluorophosphate de 2-(1-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (HBTU). Le mélange est agité pendant 20 minutes à température ambiante puis 1 éq. d'amine sont additionnés. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu obtenu purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/ acétate d'éthyle 5% à 10%).

Activation en présence de PyCloP :

Le tétramère acide (2,1 éq.) est mis en solution dans du CH₂Cl₂ distillé, suivi de l'addition de 5 éq. de diisopropyléthylamine et 2,1 éq. d'agent de couplage hexafluorophosphate de chlorotripyrrolidinophosphonium (PyCloP). Le milieu réactionnel est agité pendant 48 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu obtenu purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/ acétate d'éthyle 5% à 10%).

2. Synthèse des différents oligomères.

Oligomère 1 :



Sous atmosphère d'argon, 20 mg d'octamère acide, 0,1 mL (excès) de DIEA, 1,4 mg de HOBT, 5 mg de HBTU et 0,6 μ L de *mé*ta-xylylène sont couplés selon la procédure générale dans 2 mL de DMF. La réaction est poursuivie pendant 16 h à température ambiante. Les solvants sont enfin évaporés. Après purification par chromatographie sur gel de silice, 12 mg de produit sont obtenus. Rendement : 65 %.

Mp : > 250°C

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3318, 2959, 2918, 2873, 2849, 1686, 1592, 1571, 1560, 1540 1535, 1508, 1502, 1492, 1484, 1467, 1460 1453, 1419, 1383, 1357, 1330, 1262, 1211, 1115, 1054.

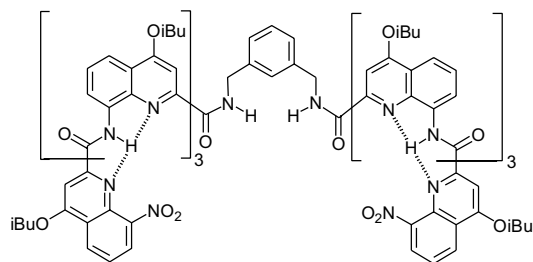
400MHz ^1H NMR δ ppm (CDCl_3 , 25°C) : espèces P-P (M-M) et P-M

11,30 (1H, s), 11,19 (1H, s), 11,14 (1H, s), 11,10 (1H, s), 10,98 (3H, m), 10,96 (1H, s), 10,95 (1H, s), 10,88 (1H, s), 10,84 (1H, s), 10,83 (1H, s), 10,78 (1H, s), 10,76 (1H, s), 8,33 (1H, d, $J = 4,6\text{ Hz}$), 8,31 (1H, d, $J = 4,6\text{ Hz}$), 8,25-7,10 (34H, m), 7,09 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,06 (1H, s), 6,97 (1H, t, $J = 8,2\text{ Hz}$), 6,92 (1H, t, $J = 8,2\text{ Hz}$), 6,56 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,52 (2H, m), 6,50 (1H, s), 6,45 (1H, s), 6,35 (2H, m), 6,31 (1H, s), 6,26 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,12 (1H, s), 5,93 (1H, d, $J = 7,2\text{ Hz}$), 5,92 (1H, s), 5,88 (1H, s), 5,87 (1H, d, $J = 7,2\text{ Hz}$), 5,74 (2H, t, $J = 7,5\text{ Hz}$), 4,25-3,45 (32H, m), 2,71 (2H, t, $J = 13,2\text{ Hz}$), 2,57-2,13 (16H, m), 1,45-0,82 (96H, m).

100MHz ^{13}C NMR δ ppm (CDCl_3 , 25°C) : pas assez de produit

MS: TOF-MS m/z : 4139,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Oligomère 2 :



Sous atmosphère d'argon, 73 mg de tétramère acide, 0,1 mL (excès) de DIEA, 11 mg de HOBT, 40 mg de HBTU et 4,4 μ L de *mé*ta-xylylène sont couplés selon la procédure générale dans 2 mL de DMF distillé. La réaction est poursuivie pendant 16 h à température ambiante. Les solvants sont enfin évaporés. Après purification par chromatographie sur gel de silice, 60 mg de produit sont obtenus. Rendement : 83 %.

Mp : > 250°C

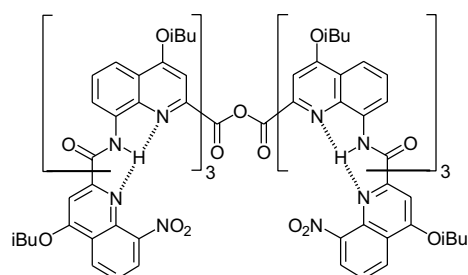
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 2961, 2931, 2874, 1685, 1648, 1637, 1618, 1591, 1570, 1540, 1535, 1507, 1469, 1420, 1398, 1384, 1358, 1330, 1301, 1263, 1213, 1163, 1116, 1051.

400MHz ^1H NMR δ ppm (CDCl_3 , 25°C) : 11,95 (1H, large), 11,43 (1H, s), 11,35 (1H, large), 8,73 (1H, large), 8,43 (1H, d, $J = 8,0\text{ Hz}$), 8,15 (1H, large), 8,02 (1H, d, $J = 7,4\text{ Hz}$), 7,88 (1H, d, $J = 8,2\text{ Hz}$), 7,80 (1H, d, $J = 7,8\text{ Hz}$), 7,76 (1H, d, $J = 8,2\text{ Hz}$), 7,62 (1H, large), 7,52 (1H, t, $J = 8,1\text{ Hz}$), 7,44 (1H, t, $J = 7,8\text{ Hz}$), 7,36 (1H, s), 7,31 (1H, large), 7,25 (1H, t, $J = 7,9\text{ Hz}$), 7,17 (1H, d, $J = 7,3\text{ Hz}$), 7,15 (1H, t, $J = 7,8\text{ Hz}$), 6,68 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,43 (1H, large), 6,26 (1H, large), 5,94 (1H, t, $J = 7,6\text{ Hz}$), 4,35-3,63 (8H, m), 2,45-2,07 (4H, m), 1,25-0,93 (24H, m).

100MHz ^{13}C NMR δ ppm (CDCl_3 , 25°C) : 159,8, 158,8, 158,7, 158,4, 158,3, 157,9, 157,1, 156,3, 149,4, 146,7, 144,8, 144,3, 141,1, 134,8, 134,7, 134,0, 133,9, 133,1, 130,4, 129,3, 128,9, 123,6, 123,4, 122,3, 122,0, 121,4, 119,9, 119,6, 118,1, 117,7, 117,5, 113,8, 112,8, 112,7, 112,4, 112,2, 111,6, 96,1, 94,5, 94,3, 93,6, 71,5, 71,2, 70,9, 70,8, 24,0, 24,0, 23,9, 15,1, 15,0.

MS: TOF-MS m/z : 2133,56 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 2155,58 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2171,49 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Oligomère 3 :



Sous atmosphère d'argon, 50 mg de tétramère acide, 0,1 mL (excès) de DIEA et 21 mg de PyCloP sont couplés selon la procédure générale dans 2 mL de CH₂Cl₂. Après purification par chromatographie sur gel de silice, 35 mg de produit sont obtenus. Rendement : 75 %.

Mp : > 250°C

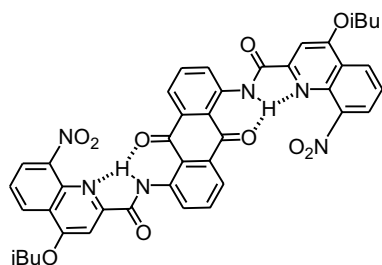
IR (ATR) v (cm⁻¹) : 2961, 2931, 2874, 1792, 1682, 1642, 1625, 1591, 1570, 1540, 1535, 1508, 1469, 1420, 1399, 1384, 1356, 1343, 1331, 1264, 1215, 1163, 1117, 1077, 1062, 1050, 1040.

400MHz ¹H NMR δ ppm (CDCl₃, 25°C) : 11,34 (1H, s), 11,20 (1H, s), 11,12 (1H,s), 8,32 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,19 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,80 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,47 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,40 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,30 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,17-7,08 (4H, m), 7,09 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,04 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 6,51 (1H, s), 6,35 (1H, s), 4,28 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 4,15 (1H, t, *J* = 6,9 Hz), 4,11 (1H, t, *J* = 6,9 Hz), 4,05 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 4,03 (1H, t, *J* = 8,3 Hz), 3,88 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 3,84 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 3,74 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 2,50-2,25 (4H, m), 1,41-1,14 (24H, m).

100MHz ¹³C NMR δ ppm (CDCl₃, 25°C) : 158,3, 158,0, 157,9, 157,6, 156,7, 156,0, 153,2, 151,2, 149,0, 146,3, 144,4, 140,2, 139,8, 139,3, 133,5, 133,4, 133,3, 129,1, 129,0, 128,3, 122,0, 121,4, 121,8, 119,3, 117,6, 116,3, 116,0, 112,8, 112,1, 112,0, 111,8, 111,8, 96,4, 95,9, 95,8, 93,3, 71,3, 71,1, 70,7, 70,7, 24,2, 24,1, 24,1, 24,0, 15,5, 15,4, 15,4, 15,3, 15,3, 15,2, 15,2.

MS: TOF-MS *m/z* : 2015,35 [M+H]⁺, 2037,35 [M+Na]⁺, 2053,30 [M+K]⁺.

Oligomère 4:



Sous atmosphère d'argon, 20 mg de monomère acide sont activés dans SOCl₂ selon la procédure générale. Le chlorure d'acide obtenu est alors dissous dans 5 mL de toluène. 50 µL de diisopropyléthylamine et 8,2 mg de 2,5-diaminoanthraquinone sont additionnés. Le mélange est agité à 70°C pendant 2h puis à RT pendant 16 h. Le milieu réactionnel est alors filtré et le précipité obtenu rincé avec du CH₂Cl₂, MeOH, H₂O, puis séché sous vide pour fournir 20 mg d'une poudre orange 1.

Rendement : 76%

Mp : > 250°C

IR (KBr) v (cm⁻¹) : 2962, 1648, 1589, 1578, 1545, 1501, 1467, 1419, 1397, 1357, 1340, 1324, 1284, 1264, 1211, 1185, 1151, 1092, 1018.

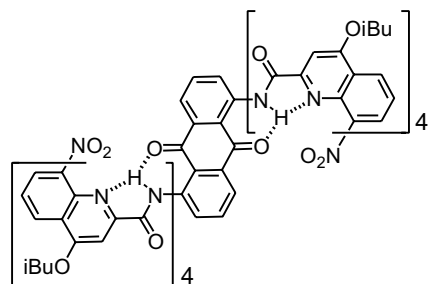
400MHz ¹H NMR δ ppm (CDCl₃, 25°C) : 9.34 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.51 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.41 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.12 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.93 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.89 (1H, s), 7.69 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 4.18 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 2.38 (1H, m), 1.29-1.10 (6H, m).

400MHz ¹H NMR δ ppm (CDCl₃ + TFA, 25°C) : 9.26 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 9.23 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.99 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 8.32 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.27 (1H, s), 8.18 (1H, t, *J* = 8.3 Hz), 8.06 (1H, t, *J* = 8.2 Hz), 4.76 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 2.58 (1H, sept, *J* = 6.6 Hz), 1.39-1.24 (6H, m).

100MHz ¹³C NMR δ ppm (CDCl₃ + TFA, 25°C) : 187.9, 173.0, 155.8, 147.5, 139.8, 137.8, 137.1, 135.4, 134.5, 132.5, 132.3, 130.0, 127.9, 126.3, 123.4, 101.2, 80.6, 28.3, 18.7.

MS: TOF-MS *m/z* : 783.66 [M+H]⁺, 805.74 [M+Na]⁺.

Oligomère 5 :



Sous atmosphère d'argon, 30 mg de tétramère acide sont activés dans SOCl_2 selon la procédure générale. Le chlorure d'acide obtenu est alors dissous dans 5 mL de toluène. 50 μL de diisopropyléthylamine et 3,5 mg de 2,5-diaminoanthraquinone sont additionnés. Le mélange est agité à 70°C pendant 2h puis à RT pendant 16 h. Le solvant est évaporé, le solide récupéré est purifié par chromatographie sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$) pour fournir 10 mg d'une poudre orange **2**
Rendement : 30%

Mp : > 250°C

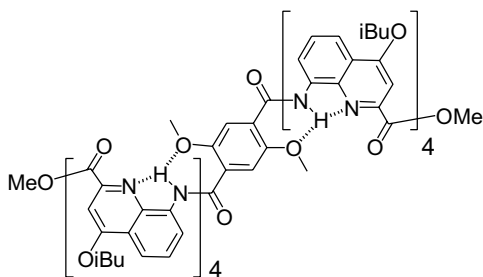
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 2956, 2923, 2853, 1735, 1681, 1644, 1573, 1532, 1504, 1462, 1418, 1384, 1358, 1330, 1285, 1260, 1212, 1184, 1113, 1048, 1029, 968, 905, 878, 860, 803,

400MHz $^1\text{H NMR } \delta_{\text{ppm}}$ (CDCl_3 , 25°C) : 13.70 (1H, s), 11.89 (1H, s), 11.79 (1H, s), 11.52 (1H, s), 8.57 (3H, m), 8.21 (1H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.99 (2H, m), 7.67 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.33 (1H, t, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.15 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.90 (1H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 6.88 (1H, s), 6.79 (1H, t, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 6.15 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 4.39 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.19 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.09 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.01 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.99 (2H, m), 3.95 (2H, m), 2.25-2.56 (4H, m), 1.36-1.16 (24H, m).

100MHz $^{13}\text{C NMR } \delta_{\text{ppm}}$ (CDCl_3 , 25°C) : 184.3, 168.1, 163.4, 163.4, 163.0, 162.8, 162.7, 161.6, 161.0, 153.9, 150.5, 149.4, 147.0, 145.4, 140.1, 139.4, 138.8, 138.7, 138.4, 134.7, 134.3, 134.1, 133.9, 133.6, 132.8, 131.2, 129.2, 128.3, 127.5, 127.1, 126.2, 124.7, 124.5, 124.3, 122.6, 121.7, 117.7, 117.4, 117.1, 116.9, 116.7, 116.3, 100.6, 99.5, 98.7, 97.8, 76.1, 75.6, 75.6, 30.7, 30.1, 29.3, 28.6, 19.7.

MS: TOF-MS m/z : 2235.70 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 2257.69 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2273.65 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Oligomère 6 :



Sous atmosphère d'argon, 2,5 mg d'ester de diéthyle 2,5-diméthoxytéréphtalate sont mélangés avec 3 mg de NaOH dans 2mL d'une solution dioxane/eau (9:1) à 70°C pendant 2h. Les solvants sont évaporés, le diacide est obtenu sans purification, puis activé dans SOCl_2 pendant 3h selon la procédure générale. Le résidu solide obtenu est dissous dans 2 mL de toluène et 20 μL de diisopropyléthylamine et 20 mg de tétramère amine sont ajoutés à la solution. La réaction est poursuivie pendant 16 h à température ambiante. Les solvants sont enfin évaporés, le résidu solide purifié par chromatographie sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$) pour fournir 13 mg d'une poudre blanche **3**
Rendement : 77 %

Mp : > 250°C

IR (KBr) ν (cm^{-1}) : 3314, 2960, 2930, 2873, 1724, 1684, 1590, 1570, 1467, 1419, 1397, 1385, 1359, 1329, 1264, 1211, 1190, 1171, 1115, 1052.

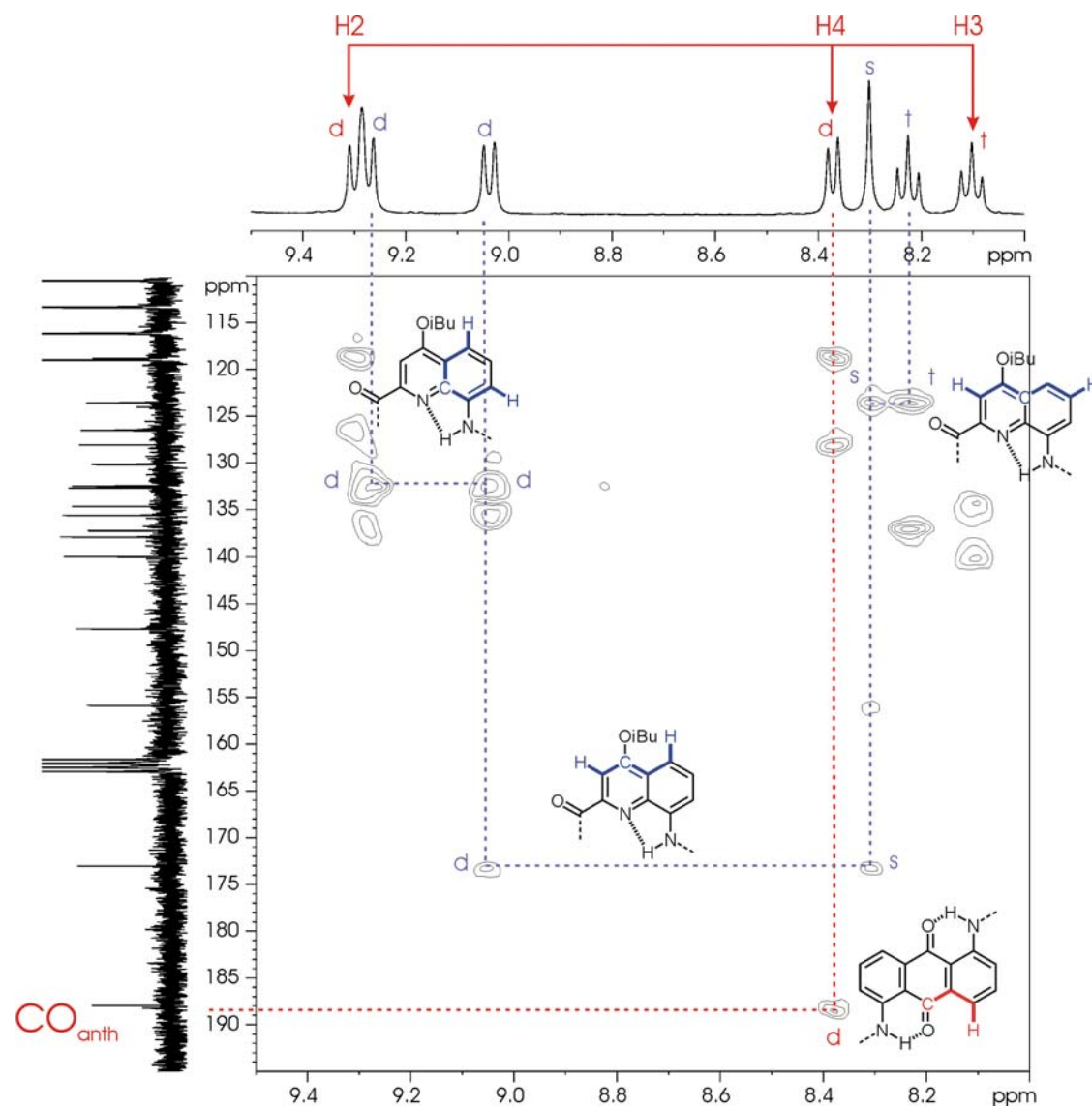
400MHz $^1\text{H NMR } \delta_{\text{ppm}}$ (CDCl_3 , 25°C) : 12.07 (1H, s), 11.96 (1H, s), 11.79 (1H, s), 11.61 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.68 (1H, t, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.44 (1H, t), 7.30-7.20 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.63 (1H, s), 4.43 (1H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 4.23 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.18 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.99 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.89 (2H, m), 3.84 (2H, m), 3.22 (1H, s), 3.08 (1H, s), 2.56 (1H, sept, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 2.41 (1H, sept, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 2.32 (1H, sept, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 2.30 (1H, sept, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 1.33 (6H, m), 1.29-1.15 (18H, m).

100MHz $^{13}\text{C NMR } \delta_{\text{ppm}}$ (CDCl_3 , 25°C) : 164.0, 163.6, 163.6, 163.1, 162.3, 161.9, 161.4, 161.1, 160.8, 150.7, 150.3, 150.1, 148.8, 145.5, 139.2, 138.3, 137.9, 137.7, 135.1, 134.2, 133.7, 133.5, 127.7, 127.0, 127.0, 126.9, 125.3, 122.4, 121.9, 121.9, 121.8, 117.1, 116.9, 116.5, 116.5, 116.4, 116.0, 115.8, 115.8, 115.6, 100.4, 99.3, 99.0, 97.8, 75.6, 75.1, 75.1, 55.6, 52.3, 28.4, 28.3, 28.3, 19.6, 19.5, 19.4, 19.4.

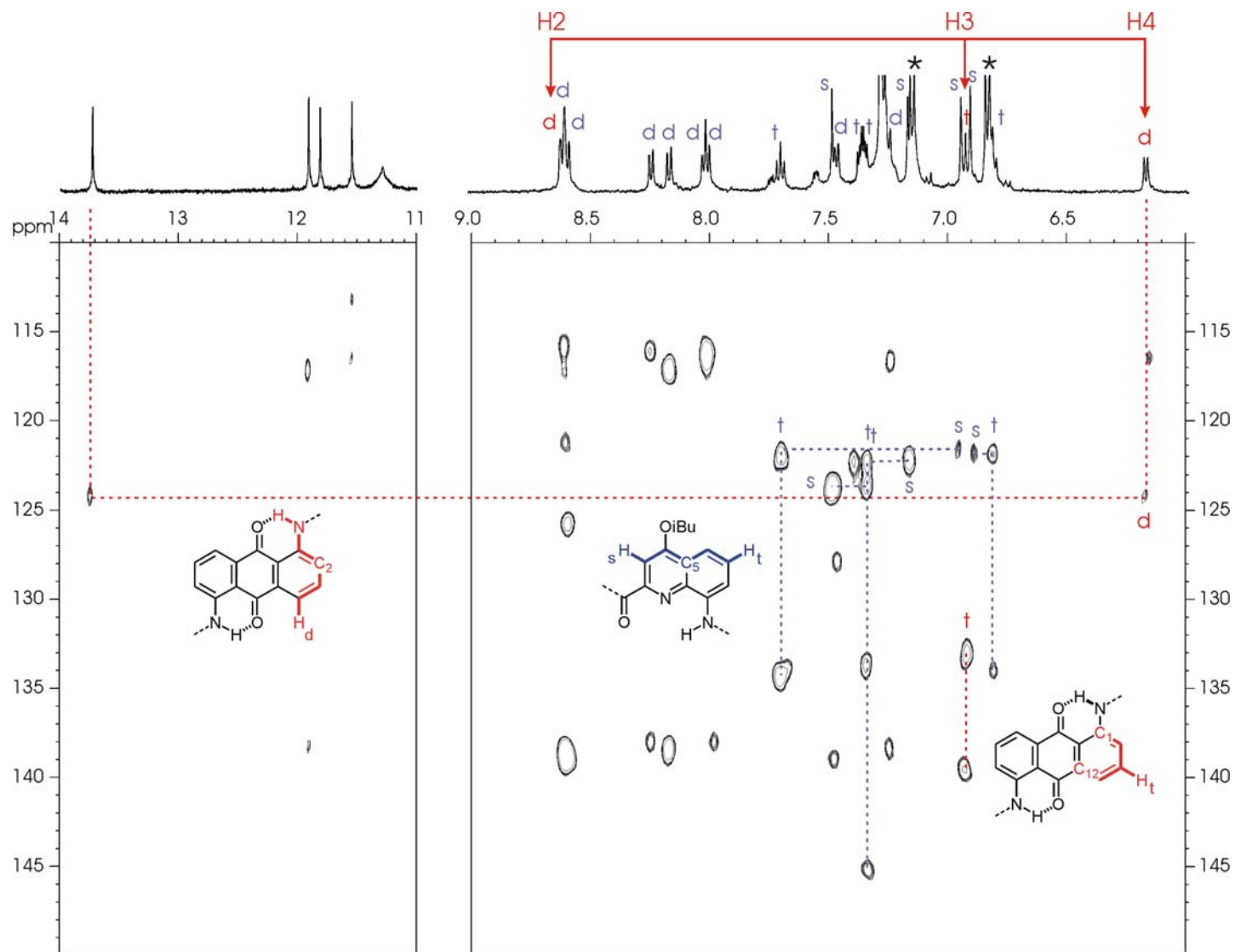
MS: TOF-MS m/z : 2192.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 2214.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2230.4 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

3. Paramètres cristallographiques des structures des oligomères déterminées par diffraction des rayons X.

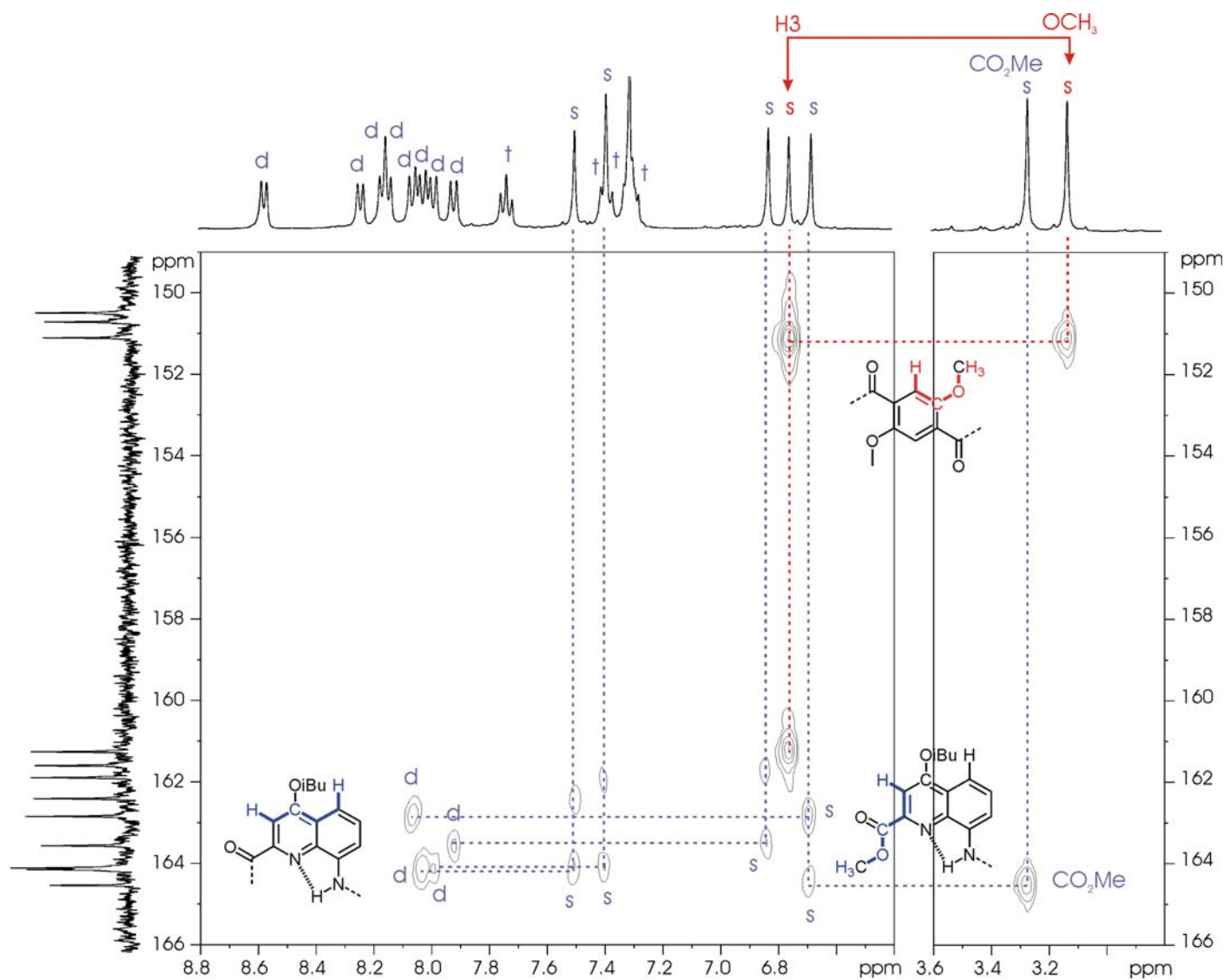
Composé	2	3	5	6
Solvant de cristallisation/ précipitant	CHCl ₃ / hexane	CHCl ₃ / hexane	(CH ₂ Cl) ₂ / hexane	CHCl ₃ / pentane
Formule brute	C ₁₂₀ H ₁₂₀ N ₁₈ O ₂₀ .(C ₆ H ₅ Cl) .(CHCl ₃)	C ₁₁₂ H ₁₁₀ N ₁₆ O ₂₁ .(C ₆ H ₁₄) .3(CHCl ₃)	C ₆₃ H ₅₉ N ₉ O ₁₁ .(CH ₂ Cl) ₂ .6(H ₂ O)	C ₆₂ H ₆₃ N ₈ O ₁₁ .(C ₅ H ₁₂) .2(CHCl ₃)
Dimension du cristal (mm)	0,20 x 0,10 x 0,10	0,15 x 0,10 x 0,10	0,15 x 0,10 x 0,10	0,25 x 0,10 x 0,10
Couleur	jaune	jaune	orange	jaune
Maille	monoclinique	monoclinique	monoclinique	monoclinique
Groupe spatial	P21/c	P21/n	P21/c	P21/n
a (Å)	25,118(3)	18,805(10)	13,9715(1)	18,8887(1)
b (Å)	18,677(2)	19,963(11)	27,4987(1)	19,0940(1)
c (Å)	26,833(3)	32,084(17)	17,0704(1)	19,6816(1)
α (°)	90	90	90	90
β (°)	110,373(4)	96,421(11)	97,856(1)	98,967(1)
γ (°)	90	90	90	90
Température (K)	100(2)	193(2)	173(2)	150(2)
Volume de la maille (Å ³)	11801(2)	11969(11)	6496,9(6)	7011,6(8)
Z	4	4	4	4
FW (g.mol ⁻¹)	2366,26	2431,38	1325,24	1407,09
ρ (g.cm ⁻³)	1,332	1,349	1,355	1,333
λ (Å)	0,71073	0,71073	1,54178	0,71073
θ mesurés	2,96 à 19,00	2,92 à 26,37	11,18 à 51,00	2,98 à 20,67
Réfl. mesurées	96057	67548	20673	18035
Réfl. uniques	9426	24180	4883	7045
GOF	1,111	1,145	1,128	1,030
R ₁ (I>2σ(I))	0,1875	0,1423	0,1708	0,0814
wR ₂	0,5673	0,3270	0,4759	0,2625



Annexe 1 : Partie du spectre HMBC 400 MHz dans CDCl₃ à 300 K de l'oligomère 4 et détail de l'attribution des systèmes de spin. Les protons des noyaux quinolines sont représentés en bleu, ceux du noyau anthraquinone en rouge.



Annexe 2 : Parties du spectre HMBC 400 MHz dans CDCl₃ à 300 K de l'oligomère 5 et détail de l'attribution des systèmes de spin. Les protons des noyaux quinolines sont représentés en bleu, ceux du noyau anthraquinone en rouge.



Annexe 3 : Parties du spectre HMBC 400 MHz dans CDCl₃ à 300 K de l'oligomère 6 et détail de l'attribution des systèmes de spin. Les protons des noyaux quinolines sont représentés en bleu, ceux du noyau 2,5-diméthoxytéréphthalate en rouge

-
- [1] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4011.
- [2] D. Liu, S. Choi, B. Chen, R. J. Doerksen, D. J. Clements, J. D. Winkler, M. L. Klein, W. F. DeGrado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1158-1162; E. A. Porter, B. Weisblum, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7324-7330; T. L. Raguse, E. A. Porter, B. Weisblum, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12774-12785; E. A. Porter, X. Wang, H. -S. Lee, B. Weisblum, S. H. Gellman, *Nature* **2000**, *404*, 565; Y. Hamuro, J. P. Schneider, W. F. DeGrado, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12200-12201.
- [3] J. T. Ernst, J. Becerril, H. S. Park, H. Yin, A. D. Hamilton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 535-539.
- [4] J. P. Schneider, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2533-2546.
- [5] S. R. Griffiths-Jones, A. J. Maynard, G. J. Sharmann, M. S. Searle, *Chem. Commun.* **1998**, 789-790.
- [6] C. Das, S. Raghothama, P. Balaram, *Chem. Commun.* **1999**, 967-968; R. Kaul, P. Balaram, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 105-117.
- [7] J. D. Fisk, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5443-5447.
- [8] B. E. Fink, P. R. Kym, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4334-4344.
- [9] H. Diaz, J. R. Espina, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8316-8318; P. Chitnumsub, W. R. Fiori, H. A. Lashuel, H. Diaz, J. W. Kelly, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 39-59.
- [10] J. S. Nowick, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 287-296; J. H. Tsai, A. S. Waldman, J. S. Nowick, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 29-38.
- [11] K. S. Akerfeldt, R. M. Kim, D. Camac, J. T. Groves, J. D. Lear, W. F. DeGrado, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9656.
- [12] M. Goodman, Y. Feng, G. Melacini, J. P. Taulane, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5156-5157.
- [13] M. Mutter, G. G. Tuchscherer, C. Miller, K. -H. Altmann, R. I. Carey, D. F. Wyss, A. M. Labhardt, J. E. Rivier, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1463-1470.
- [14] M. Mutter, S. Vuillemier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 535.
- [15] I. L. Karle, C; Das, P. Balaram, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, *97*, 3034-3039.
- [16] E. J. Spek, Y. Gong, N. R. Kallenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10773-10774; J. M. Guenet, H. S. Jeon, C. Khatri, S. K. Jha, N. P. Balsara, M. M. Green, A. Brulet, A. Thierry, *Macromolecules* **1997**, *30*, 4590.
- [17] A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 63-68; M. M. Green, J. -W. Park, T. Sato, A. Teramoto, S. Lifson, R. B. L. Selinger, J. Selinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3138-3154; T. Nakano, Y. Okamoto, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4013-4038; J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, N. A. J. M. Sommerdijk, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4039-4070; C. Schmuck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2448-2452; E. Yashima, K. Maeda, T. Nishimura, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 42-51; I. Huc, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17-29.

-
- [18] S. F. Lifson, C. E. Felder, M. M. Green, *Macromolecules* **1992**, *25*, 4142-4148.
- [19] H. Jiang, C. Dolain, J. –M. Léger, H. Gornitzka, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1034-1035.
- [20] M. M. Green, M. P. Reidy, R. J. Johnson, G. Darling, D. J. O’Leary, G. Willson, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6452-6454.
- [21] Ces oligomères ont été synthétisés en collaboration avec Victor Maurizot, alors doctorant au laboratoire.
- [22] H. Jiang, J. –M. Léger, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3448-3449; H. Jiang, J. –M. Léger, C. Dolain, P. Guionneau, I. Huc, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8365-8374.
- [23] La mauvaise qualité de cette structure est due à des pics de diffraction d'intensités faibles, ainsi qu’à une forte désorganisation des chaînes isobutyles et des molécules de solvant présentes dans la structure.

CONCLUSIONS et PERSPECTIVES

La famille des foldamères d'oligoamides aromatiques, comme nous l'avons montré dans l'introduction, présente des structures remarquablement prévisibles, stables et modulables, ainsi qu'une certaine facilité de synthèse. Les foldamères synthétiques sont ainsi devenus des systèmes très attractifs pour la conception de systèmes modèles capables de mimer les structures et, potentiellement, les fonctions des biomolécules, ouvrant la voie à la préparation de systèmes synthétiques équivalents.

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes attachés à l'étude des structures repliées et de la dynamique conformationnelle de peptidomimétiques à base d'oligoamides d'aza-aromatiques. Les oligomères constitués alternativement d'unités 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique, ainsi que ceux de l'acide 8-aminoquinoline-2-carboxylique ont été conçus dans le but d'induire une auto-organisation en structures hélicoïdales par formation de liaisons hydrogène intramoléculaires entre unités consécutives de l'oligomère, stabilisées de plus par des interactions aromatiques au sein de l'hélice.

Ces architectures ont été caractérisées dans le solide par diffraction des rayons X. La mise en place de protocoles RMN 2D, similaires à ceux développés pour les peptides aliphatiques, a permis de confirmer que les structures repliées en hélice d'oligoamides aromatiques observées dans le cristal sont également majoritaires en solution (Chapitre II).

Ces structures repliées peuvent subir des modifications conformationnelles de large amplitude réversibles contrôlées par le pH. Un brin moléculaire hélicoïdal oligopyridine-dicarboxamide se déroule en un brin linéaire par protonation partielle, et après protonation totale s'enroule à nouveau en une hélice différente de l'hélice initiale (Chapitre III).

Les hélices formées par ces oligomères se trouvent en mélange racémique droite et gauche en échange dans le milieu. Il est possible de déplacer cet équilibre par interactions intramoléculaires en introduisant des groupes chiraux aux extrémités de brins constitués d'unités acide 8-aminoquinoline-2-carboxylique. L'induction de chiralité en résultant a été

caractérisée par dichroïsme circulaire UV, quantifiée par RMN et attribuée par diffraction des RX. L'induction chirale observée en solution peut également être déplacée de façon réversible par cristallisation (Chapitre IV).

Enfin, des systèmes plus complexes composés de plusieurs segments hélicoïdaux d'oligoamides aromatiques connectés de façon covalente ont été conçus dans le but de mimer les structures tertiaires des protéines. L'introduction d'unités flexibles déstabilise la structure au niveau de l'espaceur, conduisant à l'indépendance des deux segments hélicoïdaux. L'introduction d'unités rigides a permis de contrôler l'orientation relative et les sens d'hélicité des deux segments hélicoïdaux. (Chapitre V).

Plusieurs extensions de ce travail peuvent être envisagées :

- *Introduction d'espaceurs permettant de moduler le sens d'hélicité.*
Le changement de conformation d'un espaceur placé entre deux segments hélicoïdaux sous l'action d'un stimulus extérieur pourrait permettre de contrôler et d'inverser le sens d'hélicité des deux segments hélicoïdaux (équilibre entre P-P/M-M et P-M).
- *Combinaison de plusieurs phénomènes, tels que l'inversion et l'induction de chiralité.*
On peut étudier l'effet de deux phénomènes antagonistes sur la structure d'un brin en introduisant simultanément un centre d'inversion favorisant une inversion du sens d'hélicité entre deux hélices, et un centre chiral favorisant le même sens d'hélicité à l'extrémité de chaque hélice.
- *Synthèse de longs oligomères*
L'incorporation de longs oligomères dans des membranes biologiques pourraient permettre de tester leur capacité à former des canaux ioniques artificiels, le diamètre intérieur de ces unités pouvant être modulé simplement en fonction de la nature des unités utilisées.
- *Synthèse d'hélices amphipathiques.*
En modulant la nature des groupes fonctionnels des unités quinolines, des hélices possédant une face hydrophile et une face hydrophobe pourraient être conçues pour la reconnaissance de surfaces de protéines et de membranes.

Des oligoamides aromatiques de synthèse ont été conçus pour adopter des conformations hélicoïdales bien définies, stabilisées par la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires. Ces architectures ont été caractérisées dans le solide par diffraction des rayons X. Une analyse conformationnelle par RMN 2D, similaire à celle développée pour les peptides, a permis de confirmer la conformation hélicoïdale de ces brins moléculaires en solution. Ces structures repliées peuvent subir des modifications conformationnelles de large amplitude – dépliement, repliement- contrôlées par le pH et réversibles. Le sens d'hélicité de ces oligoamides peut être contrôlé par interaction intramoléculaire en introduisant un groupe chiral à l'extrémité du brin. Cette induction de chiralité semble dirigée principalement par des phénomènes stériques. La transmission du sens d'hélicité à travers des espaceurs placés entre deux segments hélicoïdaux d'oligoamide aromatique a permis de mettre en évidence la rétention ou l'inversion du sens d'hélicité, ou simplement l'absence de communication entre les deux segments, suivant la nature de l'espaceur. Une stratégie basée sur un encombrement stérique mutuel a conduit à la construction de la première hélice *méso* conçue de façon rationnelle.

Mots clés : Chimie supramoléculaire, Foldamères d'oligoamides aromatiques, Auto-organisation, Liaisons hydrogène, Empilement aromatique, Structures hélicoïdales, Analyse conformationnelle, Mouvements contrôlés, Chiralité, Transmission du sens d'hélicité.

Pyridine and quinoline-derived oligoamide foldamers have been designed to adopt well-defined helical conformations stabilized by intramolecular hydrogen bonds. These helical structures have been characterized in the solid state by single crystal X-ray diffraction. In solution, NMR experiments similar to those developed for solving the structures of peptides have fully demonstrated that the solution conformations are identical to those observed in the solid state. Conformational transitions of large amplitude, such as unfolding and re-folding, can be triggered upon partial and selective protonation or full protonation of the oligoamides. Intramolecular chiral induction of the handedness has been observed in helical aromatic oligoamides bearing asymmetric centers at the end of the strand, and seems to be directed by steric phenomena. Transmission of the handedness across a spacer placed between two helical segments leads to retention or inversion of the handedness, or simply to the absence of communication between the two segments, depending on the topology of the spacer. A strategy based on mutual steric exclusion has allowed the construction of the first designed *meso*-helices.

Key words : Supramolecular chemistry, Aromatic oligoamide foldamers, Self-organization, Hydrogen bonds, Aromatic Stacking, Helical structures, Conformation analysis, Molecular motions, Chirality, Transmission of the handedness.