

N° d'ordre : 2707

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX I

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par **Victor MAURIZOT**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : **Chimie Organique**

HÉLICES SIMPLES ET HÉLICES DOUBLES D'OLIGOAMIDES AROMATIQUES DE SYNTHÈSE

Soutenue le : 03 octobre 2003

Après avis de :

M. Gérard CHASSAING
M. Mir Wais HOSSEINI

Directeur de recherche CNRS, Université de Jussieu, Paris.
Professeur de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg.

Rapporteur
Rapporteur

Devant la commission d'examen formée de :

M. Jean-Pierre DESVERGNE
M. Gérard CHASSAING
M. Mir Wais HOSSEINI
M. Stéphane QUIDEAU
M. Ivan HUC

Directeur de recherche CNRS, Université de Bordeaux I.
Directeur de recherche CNRS, Université de Jussieu, Paris.
Professeur de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg.
Professeur de l'Université de Bordeaux I.
Chargé de recherche CNRS, Université de Bordeaux I.

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur

A ma famille.

Merci

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

Je remercie les membres du jury, Jean-Pierre Desvergne et Stéphane Quideau pour avoir accepté de juger ce travail ainsi que Mir Wais Hosseini et Gérard Chassaing pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail en tant que rapporteurs.

Je tiens tout particulièrement à remercier Ivan Huc, pour m'avoir tout d'abord proposé ce travail de recherche au sein de son groupe de chimie supramoléculaire, mais aussi pour avoir été un excellent directeur de thèse, disponible, proposant de façon intarissable idées et conseils tout en me laissant une suffisante autonomie. Ces trois années de travail à ses côtés m'ont surtout beaucoup appris dans la façon de mener des recherches, et je lui en suis très reconnaissant.

Le travail de recherche n'étant pas quelque chose de solitaire, je tiens à remercier toutes les personnes, extérieurs au groupe de chimie supramoléculaire, qui ont participé à ce travail : Les cristallographes Heinz Gornitzka et Jean-Michel Léger pour avoir résolu les structures RX des composés présentés dans ce manuscrit, Erick Dufourc et Axelle Grélard pour m'avoir aidé avec la RMN, Jean-Marie Schmitter et Katell Bathani pour m'avoir proposé de mesurer mes échantillons en Spectrométrie de Masse, ainsi que Michel Laguerre et Julien Lefeuvre pour avoir passé du temps à répondre à mes questions naïves de modélisation moléculaire.

Je remercie aussi les personnes qui ont travaillé à mes côtés sur ce sujet : Jiang Hua from China pour avoir exploré un grand nombre de voies de recherches et répondu à bon nombre de questions soulevées lors de ce travail, Jo qui en plus de m'avoir aidé dans l'élaboration de la méthode de synthèse des composés étudiés s'est trouvé être un ami très sympathique, un peu bourru mais c'est son caractère aveyronnais et, surtout, toujours partant

pour jouer au rugby, descendre les pentes enneigées des Pyrénées, rigoler et prendre des vagues quand la houle monte, ainsi que ma douce Cricri qui a participé aux travaux menés sur l'induction de chiralité et dont la charmante compagnie au laboratoire ne m'a pas suffit.

Je remercie tonton Carlito pour m'avoir vanté les charmes confirmés du sud-ouest qui ont sûrement motivé ma venue à Bordeaux. Je le remercie aussi de m'avoir offert trois superbes années riches en rencontres, fortes en émotion et surtout pour son amitié que seules les tête de mule basques comme lui sont capables d'offrir.

Je remercie aussi tous les membres de l'IECB que j'ai eu l'honneur de côtoyer lors de cette thèse : Oleg le collègue (aussi connu sous le pseudonyme de Damien Berthier sans qu'on sache vraiment pourquoi ?????), Thomas L.(mon compagnon de lutte qui ferait bien de s'entraîner en ski s'il veut voir autre chose de moi que mon dos sur les pistes), Boubou (dont la dextérité sur une planche et la surf attitude est un modèle pour moi), Alexis (le pelotari), Stéphane (qui ferait bien de prendre des cours de pelote), Cécile et Youki, Jeroen (Jérôme Virage), Fred, Reiko, Régis, Nordinne, Fabien, Céline (the survivor), Thomas D. (the successor), Orelie, Elise et Conor (The Irish Connection), Loïc, A², Jez, Jean, Laurence, Eric Tam, Peter, Lucie, et les bonbons Haribo (parce que c'est beau la vie). Je tiens aussi à oublier de remercier, comme la tradition le veut, Marie dont les éclats de rires ont inondés avec bonheur le laboratoire et Arnaud pour son calme et pour m'avoir laissé gagner au Jorki-ball.

J'ai aussi une pensée pour Fabienne, Filou et Seb, amis que j'ai rencontré à Orléans et qui m'ont motivé dans la recherche d'une thèse, ainsi que mes amis de toujours Antoine, Lolo et Marjo pour l'ensemble de leur œuvre.

Je salue aussi les gens qui n'ont pas cru en moi et qui, année après année, m'ont permis de devenir ce que je suis.

Je remercie enfin mes parents, ma sœur et le reste de ma famille qui m'ont toujours soutenu.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
PREAMBULE	5
CHAPITRE I. INTRODUCTION	7
A. GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉLICES.....	8
B. LES BIOMOLÉCULES HÉLICOÏDALES	10
1. <i>Simple hélice</i>	10
a. Les polysaccharides.....	10
b. Les peptides.....	11
2. <i>Hélices multiples</i>	12
a. Les acides nucléiques	12
b. Les polypeptides.....	12
c. Auto- assemblage protéique d'ordre supérieur.	13
C. LES SYSTÈMES SYNTHÉTIQUES HÉLICOÏDAUX.....	15
1. <i>Simple hélice</i>	16
a. L'approche « descendante ».....	16
b. L'approche « ascendante ».....	17
(1) Hélice formée par restriction géométrique covalente.	17
(2) Hélice formée par conformations préférentielles	19
(3) Hélice formée par interactions intramoléculaires.....	20
(4) Hélices formées par interactions intermoléculaires	23
2. <i>Hélices multiples</i>	25
a. Approche descendante.....	26
b. Approche ascendante.....	28
(1) Hélices formées par liaisons covalentes.....	28
(2) « Hélices » formées par interactions intermoléculaires	29
D. LES OLIGOAMIDES DE LA 2,6-DIAMINOPYRIDINE ET DE L'ACIDE 2,6- PYRIDINEDICARBOXYLIQUE.....	30
1. <i>Le repliement en simple hélice</i>	31
a. Conception	31

b.	Etude de l'oligomère.....	33
(1)	A l'état solide dans le cristal.....	33
(2)	En solution.....	35
2.	<i>Auto-assemblage en doubles hélices</i>	36
a.	Etude du duplex en solution.....	37
b.	Etude du duplex à l'état solide dans le cristal.....	41
3.	<i>Conclusions</i>	44
CHAPITRE II. MÉTHODE DE SYNTHÈSE		45
A.	PRÉSENTATION DE LA MÉTHODE DE SYNTHÈSE PRÉCÉDEMMENT UTILISÉE.....	46
B.	PRINCIPE DE LA SYNTHÈSE	48
C.	SYNTHÈSE	50
1.	<i>Synthèse des dimères</i>	50
2.	<i>Synthèse d'oligomères de longueurs variables</i>	53
a.	Synthèse de brins dissymétriques.....	54
b.	Synthèse de brins symétriques diester.....	55
c.	Synthèse de brins diamino.....	55
3.	<i>Synthèse d'oligomères possédant des unités 1,3-phenylènes</i>	57
4.	<i>Synthèse d'oligomères comprenant un bras espaceur</i>	60
5.	<i>Synthèse de molécules chirales</i>	61
6.	<i>Synthèse d'oligomères cristallisables</i>	62
D.	PARTIE EXPÉRIMENTALE	63
1.	<i>Synthèse des monomères</i>	63
2.	<i>Procédures générales de synthèse</i>	65
a.	Couplage.....	65
b.	Saponification.....	65
c.	Hydrogénation.....	65
3.	<i>Synthèse d'oligomères de tailles variables</i>	65
a.	Synthèse de la série dissymétrique.....	65
b.	Série diester.....	70
c.	Série diamino.....	72
4.	<i>Série déstabilisée</i>	75
5.	<i>Synthèse des oligomères possédant des bras espaceurs au centre du brin</i>	80
6.	<i>Synthèse des oligomères chiraux</i>	82

CHAPITRE III. ETUDE DES FACTEURS INFLUENÇANT L'HYBRIDATION EN DOUBLE HÉLICE.	83
A. INFLUENCE DE L'ENVIRONNEMENT EXTÉRIEUR	84
B. INFLUENCE DES GROUPEMENTS TERMINAUX	85
C. INFLUENCE DES SUBSTITUANTS LATÉRAUX EN POSITION 4 DES PYRIDINES	90
D. INFLUENCE DE LA LONGUEUR.....	94
E. CONCLUSIONS	102
CHAPITRE IV. DÉSTABILISATION DE L'HÉLICE PAR INTRODUCTION DE NOYAUX DIAMINOPHÉNYLES.	103
A. INTRODUCTION.....	104
B. MODÉLISATION MOLÉCULAIRE.....	107
C. ETUDES EN SOLUTION.....	110
1. <i>Conséquences cinétiques de l'introduction des unités déstabilisantes</i>	111
2. <i>Conséquences thermodynamiques de l'introduction des unités déstabilisantes</i>	113
D. EFFET DE LA DÉSTABILISATION SUR L'HYBRIDATION EN DOUBLE HÉLICE.....	116
E. CONCLUSIONS	118
CHAPITRE V. INTRODUCTION DE BRAS ESPACEURS AU SEIN DE L'OLIGOMÈRE	119
A. INTRODUCTION.....	120
B. ETUDE EN SOLUTION DES COMPOSÉS POSSÉDANT DES BRAS ESPACEURS	122
1. <i>Oligomère de référence</i>	122
2. <i>Les composés possédant des bras espaceurs</i>	124
C. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	129
CHAPITRE VI. INDUCTION DE CHIRALITÉ	131
A. INDUCTION PAR INTERACTIONS INTRAMOLÉCULAIRES.	133
1. <i>Conception du système</i>	133
2. <i>Etude par Dichroïsme Circulaire UV</i>	136
3. <i>Etude par RMN</i>	136
B. INDUCTION PAR INTERACTIONS INTERMOLÉCULAIRES.....	139
1. <i>Conception du système</i>	139
2. <i>Induction de chiralité sur des oligomères racémiques</i>	141
a. Par ajout d'acides carboxyliques.....	141

b. Par ajout d'acides sulfoniques.....	145
3. <i>Inductions de chiralité intermoléculaire sur des oligomères chiraux</i>	146
C. CONCLUSIONS	148
CHAPITRE VII. OLIGOMÈRES HYDROSOLUBLES.....	149
CHAPITRE VIII. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	157

Préambule

Depuis toujours, la nature a offert à l'homme une formidable source d'inspiration et de réflexion. De nombreux ingénieurs ont tenté d'imiter de façon plus ou moins fidèle ce que la nature a créé, alors que de leur côté, autant de savants tentaient, quant à eux, d'en comprendre les mécanismes et les raisons qui avaient poussé la nature à créer de tels objets.

La science a fait de formidables progrès mais un grand nombre d'interrogations restent, pourtant, toujours sans réponse. Afin de comprendre un certain nombre de mécanismes naturels, les scientifiques ont développé des outils permettant l'élaboration de systèmes artificiels analogues à ceux rencontrés dans la nature. Par la copie des systèmes naturels et l'observation des effets provoqués par leur modification, il est possible de mieux comprendre les mécanismes qui les régissent et ainsi ouvrir la voie vers leurs origines.

Les outils de construction et d'observation à la disposition des scientifiques n'ont cessé de se perfectionner de façon à permettre la préparation de copies de plus en plus complexes et proches de la réalité et des analyses de plus en plus fines des phénomènes rencontrés.

Dans le domaine étudié au cours de ce travail de thèse, « la chimie supramoléculaire », les outils de construction et d'observation ne sont autre que la chimie organique et les techniques physico-chimiques qui s'y rattachent (RMN, UV, DC-UV...). Nous prenons soin, ici, de les présenter comme des outils puisque l'objet de ce travail n'est pas de développer ces techniques d'analyse et de synthèse mais de les utiliser au mieux dans le cadre de ce travail.

Au cours des dernières années, un effort a été réalisé en chimie supramoléculaire par les chercheurs pour développer des systèmes moléculaires complexes possédant une architecture contrôlée. Ces efforts ont souvent pour but la préparation de systèmes mimant les caractéristiques géométriques et fonctionnelles de biomolécules telles que les protéines ou l'ADN qui, chacun sait, jouent un rôle primordial dans la nature.

Dans ce même but, l'objet de ce travail de thèse est la préparation et l'étude d'« hélices simples et (d')hélices doubles d'oligoamides aromatiques de synthèse » analogues

des molécules hélicoïdales naturelles. En effet nombre de biomolécules adopte des architectures hélicoïdales.

Les oligomères constitués d'un enchaînement d'unités diaminopyridine et pyridinedicarbonyle ont été conçus pour former en solution des hélices simples. Ces composés ont aussi la particularité de s'auto-assembler en double hélice par une reconnaissance intermoléculaire, comparable à celle rencontrée dans l'ADN.

Nous nous sommes attachés durant ces travaux à définir les raisons de cette hybridation en double hélice. Nous avons aussi étudié les effets que pouvait avoir sur ces hélices l'introduction de groupements de différentes natures à divers endroits dans l'oligomère.

Cette étude, j'en suis persuadé, nous amènera à nous interroger si un système moléculaire permettant le support et la communication de l'information, autre que l'ADN, serait envisageable.

Chapitre I. Introduction

A. Généralités sur les hélices

Le motif hélicoïdal est très largement répandu dans le monde qui nous entoure. Un mouvement hélicoïdal est, selon la définition du dictionnaire, la composition d'une rotation autour d'un axe et d'une translation suivant le même axe (*Figure I-1*). Ce mouvement crée une hélice qui se caractérise par son diamètre, son pas et son sens d'hélicité. Le pas de l'hélice se caractérise par la distance entre deux points superposés selon l'axe de l'hélice, c'est à dire la distance entre deux « étages » de l'hélice. Le sens de l'hélicité se définit comme le sens de torsion observé lorsque, en suivant la structure de l'hélice, on s'enfonce dans le plan. Si l'on tourne dans le sens des aiguilles d'une montre en s'éloignant de l'observateur, on dira que l'hélice est droite (P), et inversement on l'appellera gauche (M).

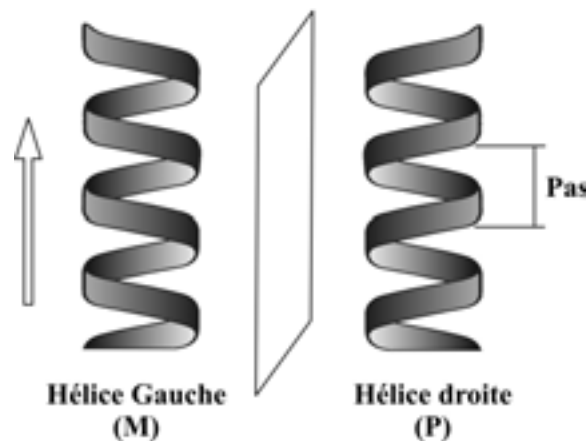


Figure I-1 : Chiralité des hélices.

Observable à toutes les échelles de la nature, ce motif est décrit par les étoiles autour du centre de la galaxie, on le retrouve dans l'observation d'une coquille d'escargot, ou à l'échelle moléculaire, dans un grand nombre de biomolécules. De tous temps, l'homme a puisé son inspiration dans la nature, copiant ce motif dans des domaines aussi divers que l'art, l'architecture et la technique. C'est ainsi que l'on peut monter un escalier en colimaçon, visser ou percer un mur pour y accrocher un dessin de Escher.

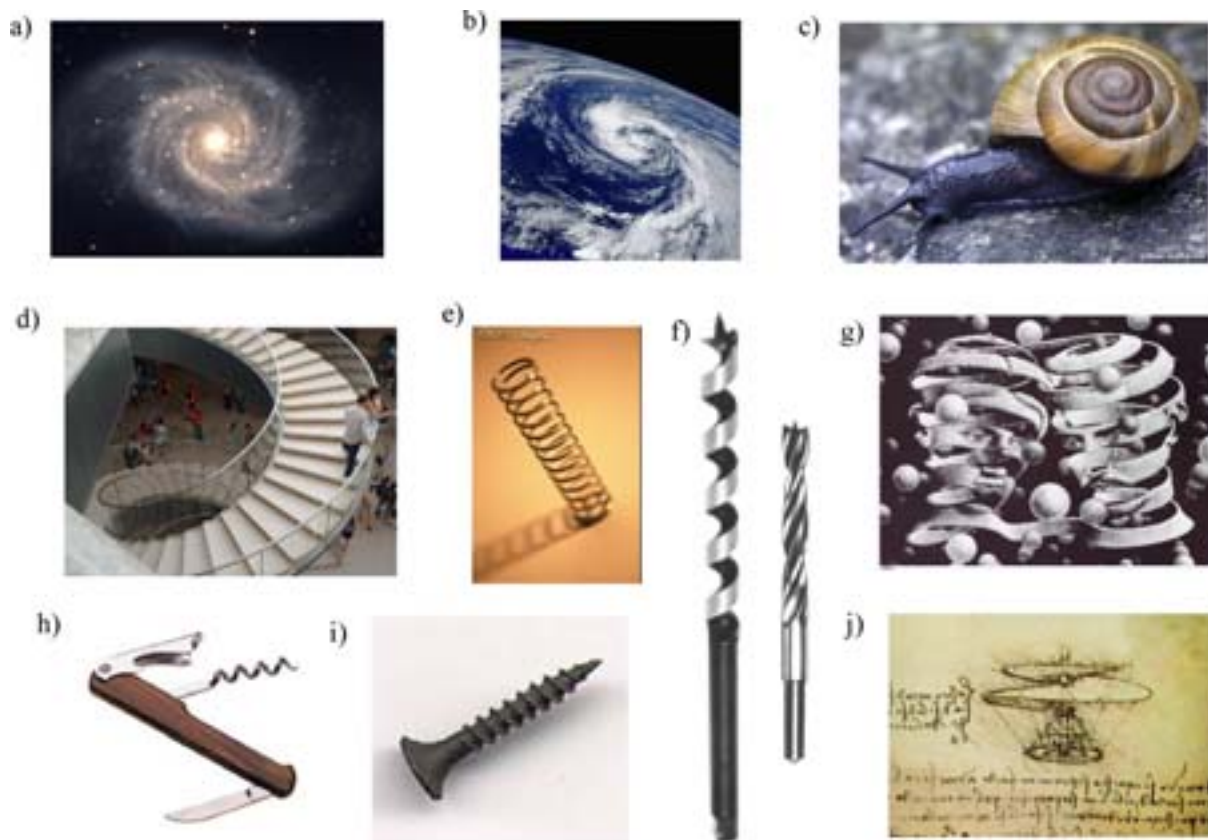


Figure I-2 : Exemples de motifs hélicoïdaux dans la nature et imaginés par l'homme. a) une galaxie ; b) un cyclone ; c) une coquille d'escargot ; d) un escalier en hélice ; e) un ressort ; f) des mèches à bois ; g) le dessin « bound of union » de Escher ; h) un tire-bouchon ; i) une vis ; j) l'hélicoptère dessiné par Leonardo Da Vinci.

A l'échelle moléculaire aussi, l'homme s'est inspiré de la nature. Tentant d'obtenir une meilleure compréhension des processus biologiques, il a entrepris la conception de molécules de synthèse capables de mimer les biomolécules. Les biomolécules adoptent, en générale, des conformations bien définies, qui correspondent à des activités biologiques bien particulières. Les « foldamères » sont leur équivalent synthétique. Ces molécules sont définies comme « des oligomères adoptant des conformations bien définies et prévisibles stabilisées par des interactions non covalentes entre unités monomères ». Cette définition nécessite de plus amples explications, car elle couvre plusieurs aspects des foldamères. Ces composés sont des « oligomères » c'est à dire des molécules possédant un squelette linéaire résultant certainement de la répétition d'un motif régulier. Ils sont conçus pour se replier (to fold : en anglais) en solution, cela signifie qu'ils ont été imaginés, modélisés et synthétisés dans le but d'effectuer des interactions spécifiques intramoléculaires afin de conduire à une conformation prédéfinie par un mécanisme de repliement. Plusieurs types de foldamères ont déjà été décrits (Figure I-3).^{1,2} Dans la suite du manuscrit, l'attention s'est portée uniquement sur les composés formant des hélices simples ou multiples par repliement.

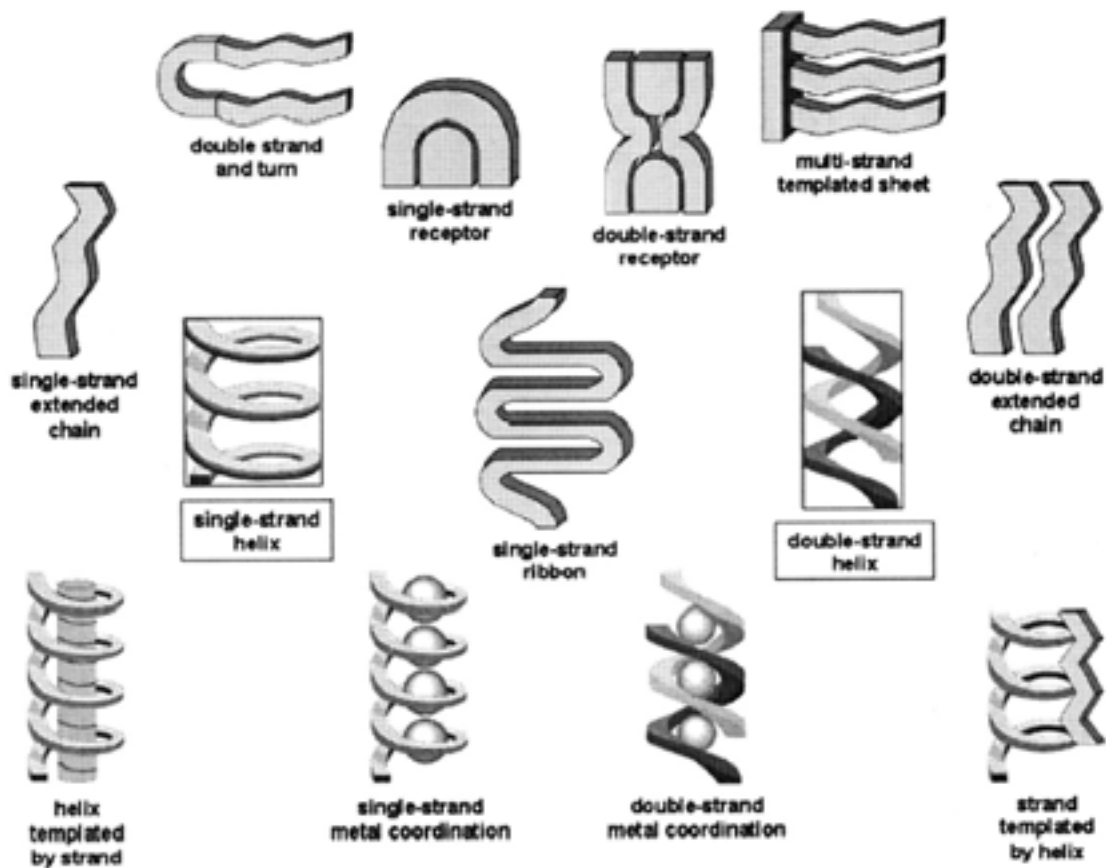


Figure I-3 : Différents foldamères.

B. Les biomolécules hélicoïdales

Un grand nombre de biomolécules naturelles adoptent une conformation en hélice. Ces motifs hélicoïdaux peuvent être simples, c'est à dire posséder un seul brin, ou être multiples et en posséder plusieurs dans la structure secondaire.

1. Simples hélices

a. Les polysaccharides

L' α -amylose est la première biomolécule naturelle pour laquelle une structure en hélice ait été proposée³ (Figure I-4). Il s'agit d'un polysaccharide constitué d'environ 100 à 300 glucoses reliés entre eux par leurs positions 1 et 4. La stabilité de la structure est due aux liaisons hydrogène créées par les trois fonctions alcool libre présentes dans le reste du squelette. L'hélice possède 6 unités sucre par tour et un diamètre intérieur de 4,5 à 7,0 Å, et est capable d'encapsuler des molécules d'I₂⁴ ou des composés organiques de taille appropriée comme le stilbène⁵. Il est à noter que, en plus de la formation de simples hélices, certains polysaccharides peuvent apparemment adopter une conformation en hélices multiples.⁶

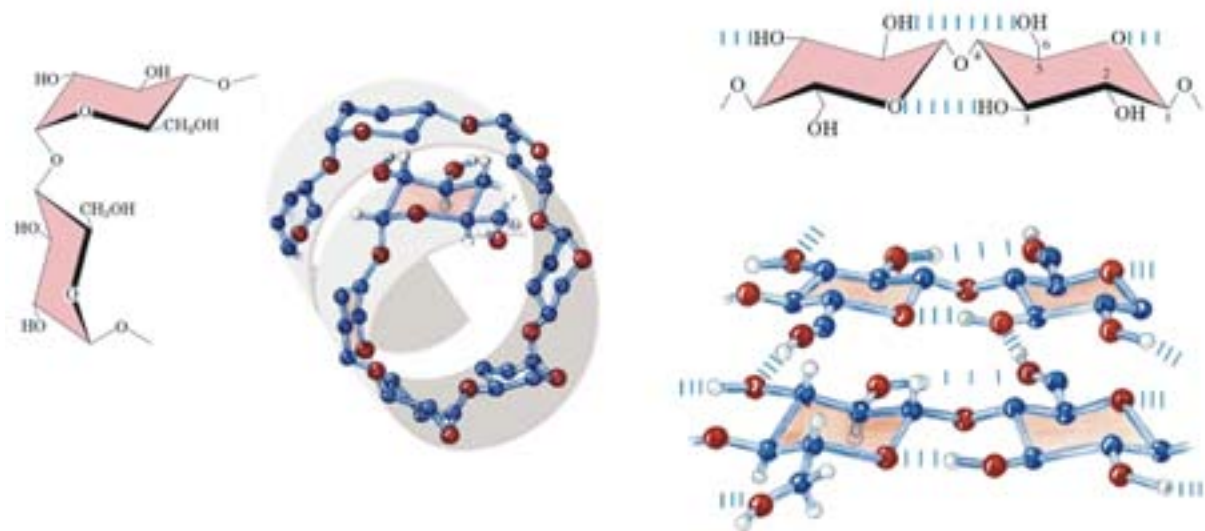


Figure I-4: Schéma général des polysaccharides.

b. Les peptides

Les peptides et protéines sont sûrement les biomolécules proposant la plus grande diversité de structures auto-organisées. Les feuillets et les hélices sont les deux structures régulières les plus rencontrées dans ces macromolécules. L'hélice α est, par exemple, composée de 3,6 unités aminoacides par tour, son pas est de 5,4 Å (*Figure I-5*). Sa structure hélicoïdale est stabilisée par des liaisons hydrogène entre chaque carbonyle et le proton de l'amide de l'unité se situant quatre résidus avant dans la chaîne peptidique. La chiralité des aminoacides naturels, L, induit un sens d'hélicité droit (P) à la structure en raison d'interactions stériques entre l'oxygène du carbonyle et les chaînes latérales.

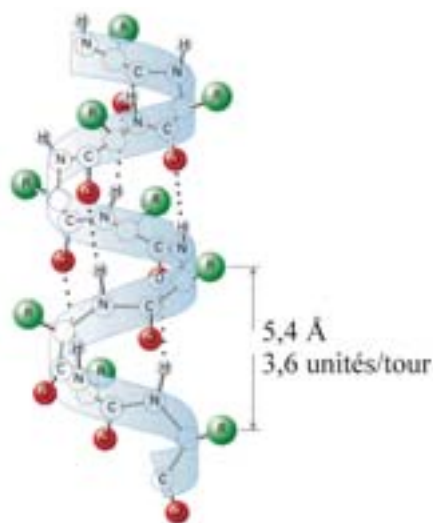


Figure I-5 : Schéma général de l'hélice α d'un peptide issu d'acide α -aminés L.

2 . Hélices multiples

Les hélices multiples moléculaires existent sous diverses formes dans la nature. C'est, par exemple, la structure adoptée par l'ADN, mais aussi par des systèmes moléculaires plus complexes mettant en jeu un grand nombre de molécules pour former des super-structures supramoléculaires.

a. Les acides nucléiques

L'ADN est, sans doute, la molécule formant un motif hélicoïdal multiple la plus connue. Elle est constituée de deux brins polynucléotidiques complémentaires s'enroulant autour d'un axe commun. La reconnaissance par liaisons hydrogène entre les bases puriques et pyrimidiques portées par le squelette sucre-phosphate est le moteur de l'association.⁷ Plusieurs types de duplex sont observables, en fonction de l'environnement dans lesquels ils se trouvent et de leur séquence⁸. Dans la forme B, la plus souvent rencontrée (*Figure I-6*), 10,4 unités de paires de base sont nécessaires pour effectuer un tour d'hélice et son pas est de 34 Å.

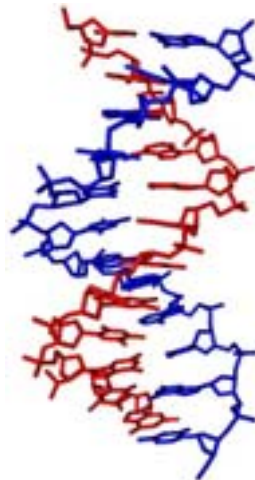


Figure I-6 : Structure cristalline de la forme B de la double hélice de l'ADN.

b. Les polypeptides

Nous avons vu précédemment que les peptides peuvent adopter des structures hélicoïdales simples, mais des structures doubles sont aussi observées, bien que moins répandues. La gramicidine en est un exemple⁹ : c'est un polypeptide constitué d'acides aminés de configurations alternées D et L (*Figure I-7*). Sa fonction biologique est celle d'un canal ionique des membranes. Deux structures, l'une sous forme de dimère hélicoïdal (HD=

« Hélicale Dimer », l'autre sous forme double-hélicoïdale (DH= « Double Helix ») sont proposées. Ces architectures sont stabilisées par des liaisons hydrogènes entre les deux brins peptidiques. La controverse persiste quant à savoir quelle est sa forme bioactive ¹⁰.

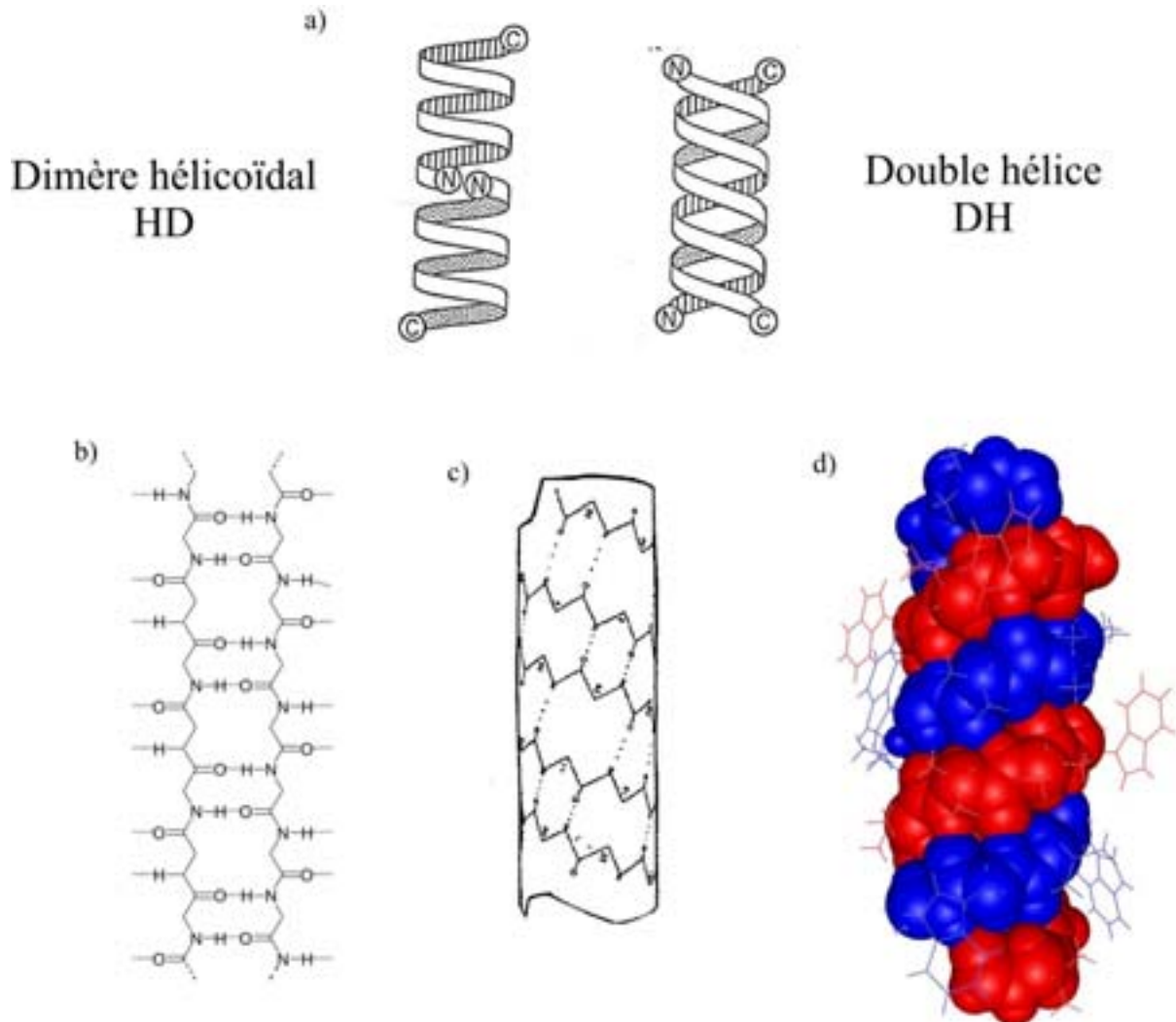


Figure I-7 : Exemples de structures de la gramicidine. a) Forme HD, déterminée par RMN du solide et forme DH déterminée par diffraction des RX ; b) interactions entre les deux brins dans la forme DH ; c) courbure imposée par la stéréochimie des aminoacides ; d) structure cristallographique de la double hélice.

c. Auto- assemblage protéique d'ordre supérieur.

En plus de la dimérisation observée pour la gramicidine, des auto-assemblages d'ordre supérieur sont rencontrés parmi les protéines. Il s'agit d'enroulement en hélices multiples de protéine possédant déjà une structure hélicoïdale (hélice d'hélices) et aussi d'assemblage multiples d'un grand nombre de protéines globulaires. Une structure en triple hélice a été caractérisée pour le collagène (Figure I-8). Ce composé peptidique est présent dans de

nombreux tissus humains, il est composé approximativement de 35% de Glycine et de 15 à 30% de Proline et de 4-hydroxyproline. Sa structure est formée par trois hélices peptidiques s'enroulant pour former une triple hélice droite (P), d'un pas de 86,1 Å.¹¹

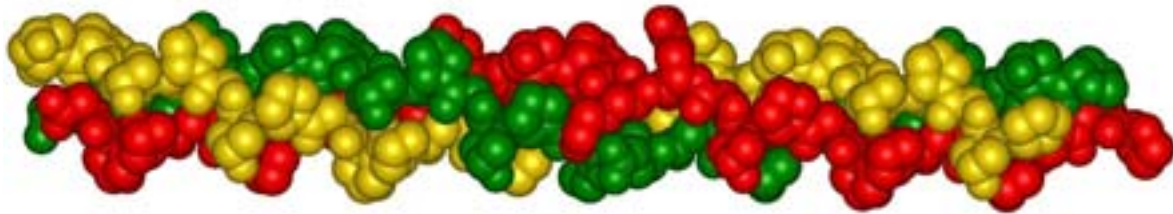


Figure I-8 : Structure du collagène, déterminée par diffraction des RX.

L' α -Kératine est un autre exemple de surenroulement de protéines (*Figure I-9*). Elle forme, à l'état de monomère, une hélice- α classique des peptides. Mais celle-ci s'associe sous la forme d'un dimère antiparallèle pour former une double hélice gauche. Ces doubles hélices s'enroulent à leur tour pour former des protofilaments, qui s'assemblent en microfibrilles qui forment les macrofibrilles composant le cheveu.

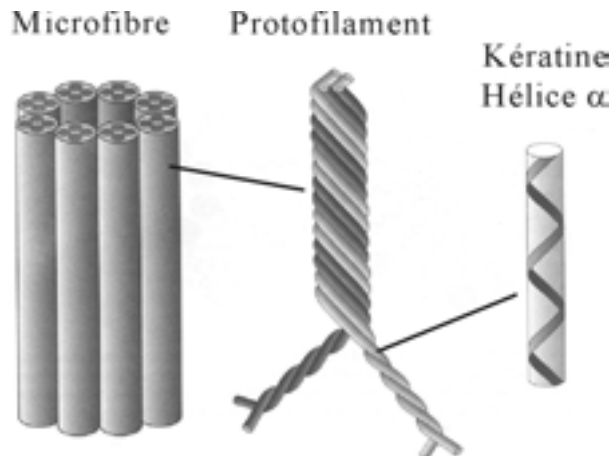


Figure I-9 : Structure des microfibrilles du cheveu par surenroulement de l' α -Kératine.

Un autre type d'organisation permet l'obtention d'arrangements supramoléculaires en hélice (*Figure I-10*). La formation de microtubules est due à un auto-assemblage de la protéine tubuline en fibres cylindriques creuses de structure hélicoïdale. Le virus de la mosaïque du tabac est un autre exemple de ce type d'arrangement. L'hélice de son ARN est entourée par une couche de protéines s'auto-assemblant par empilement hélicoïdal.

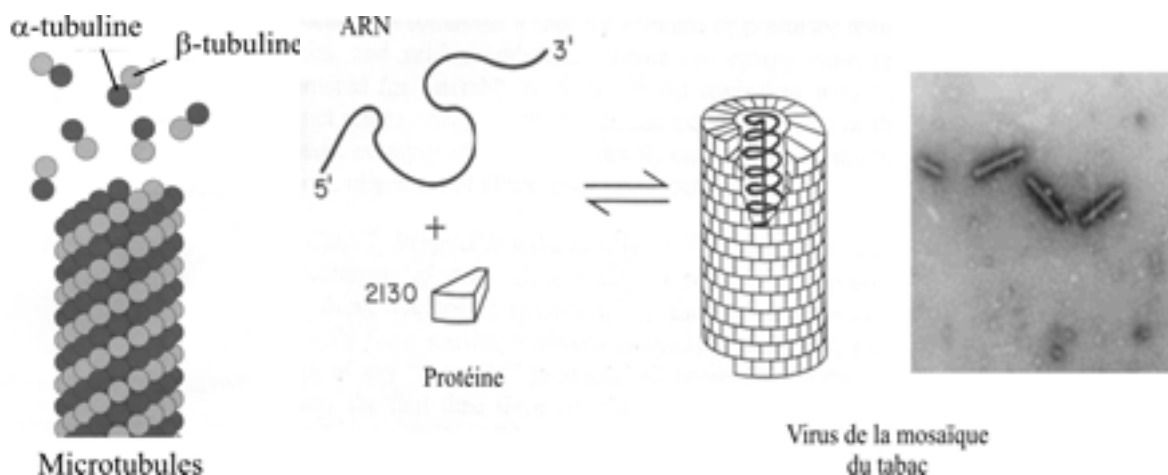


Figure I-10 : Exemples d'agrégations d'hélices supramoléculaires. a) microtubule ; b) virus de la mosaïque du tabac

C. Les systèmes synthétiques hélicoïdaux

La conception et la synthèse de molécules possédant une forme hélicoïdale peuvent être envisagées selon deux approches différentes, en fonction des motivations de ce travail. L'approche dite « descendante » (top-down) est basée sur la modification des systèmes biologiques existants. Il s'agit de concevoir des molécules s'inspirant des squelettes hélicoïdaux naturels pour mimer, améliorer, et comprendre leurs structures et leurs propriétés. L'autre approche, dite « ascendante » (bottom-up), est plus originale puisqu'elle tente de mimer les architectures biomacromoléculaires en utilisant des squelettes différents de ceux rencontrés dans la nature.

Au delà de ces deux approches, plusieurs autres distinctions peuvent être faites. Le repliement en motif hélicoïdal peut provenir de différents facteurs, comme des restrictions covalentes ou stériques, des conformations préférentielles liées à des interactions intra- et intermoléculaires. L'appariement en hélices multiples peut aussi résulter des mêmes facteurs. Quelques exemples choisis seront exposés afin d'illustrer les différentes approches explorées et de permettre au lecteur de situer le sujet par rapport aux diverses autres recherches menées dans ce domaine. Les systèmes polymériques synthétiques hélicoïdaux ne seront pas présentés.

1. Simples hélices

a. L'approche « descendante »

L'approche descendante est, sans doute, celle qui a été la plus intensément explorée jusqu'à présent. Un grand nombre d'analogues de polypeptides ont été synthétisés dans le but de mimer, comprendre ou d'augmenter l'activité biologique des molécules modèles¹. L'utilisation de polypeptides permet d'élaborer des ensembles moléculaires à l'architecture contrôlée.¹²

Plusieurs modifications peuvent être introduites au niveau du squelette peptidique (*Schéma I-1*). Le remplacement de l'unité amino-acide peut se faire par des urées, qui peuvent provoquer un coude β ¹³, par les oligopyrrolinones¹⁴, les azatides¹⁵, les oxazolidin-2-ones¹⁶, les α aminoxy acides¹⁷, les γ - et δ -peptides ainsi que par leurs dérivés¹, comme les oligourées analogues des γ -peptides développés récemment par Guichard et coll¹⁸.

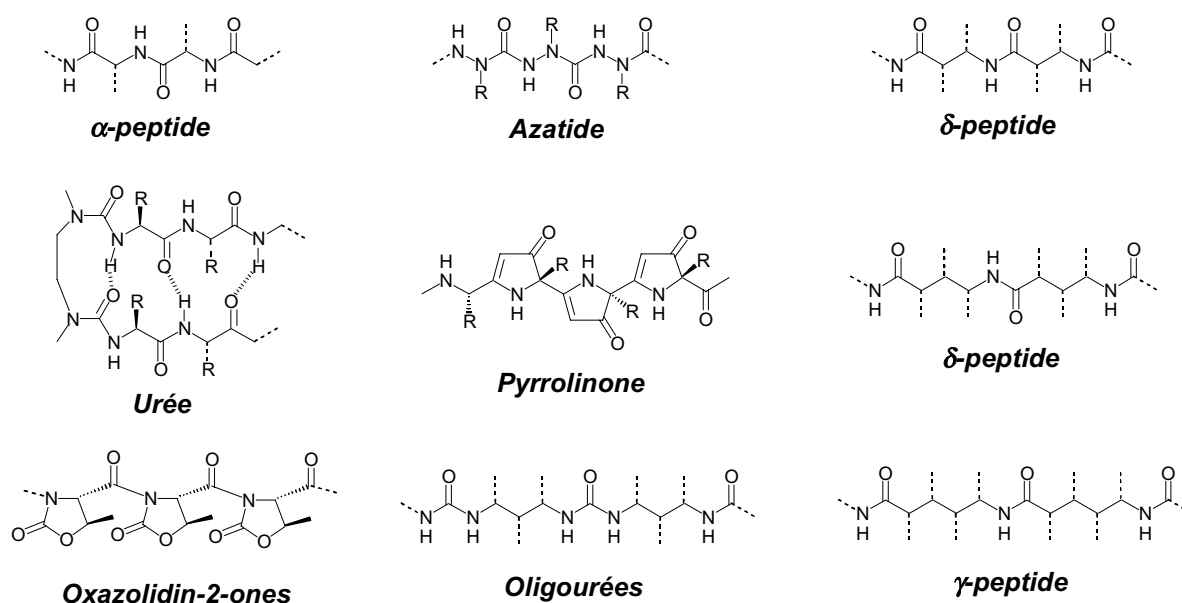


Schéma I-1 : Exemples de modifications effectuées sur le squelette peptidique.

A titre d'exemples, nous pouvons présenter quelques β -peptides, classe de foldamères qui ont été particulièrement étudiées.¹⁹ Ces composés possèdent deux carbones entre le carbonyle et l'azote de l'amine, contre un pour les aminoacides naturels. En fonction de ses substituants, cet atome supplémentaire peut être utilisé pour ajouter une flexibilité ou, au contraire, une rigidification du squelette obtenu. (*Schéma I-2*)

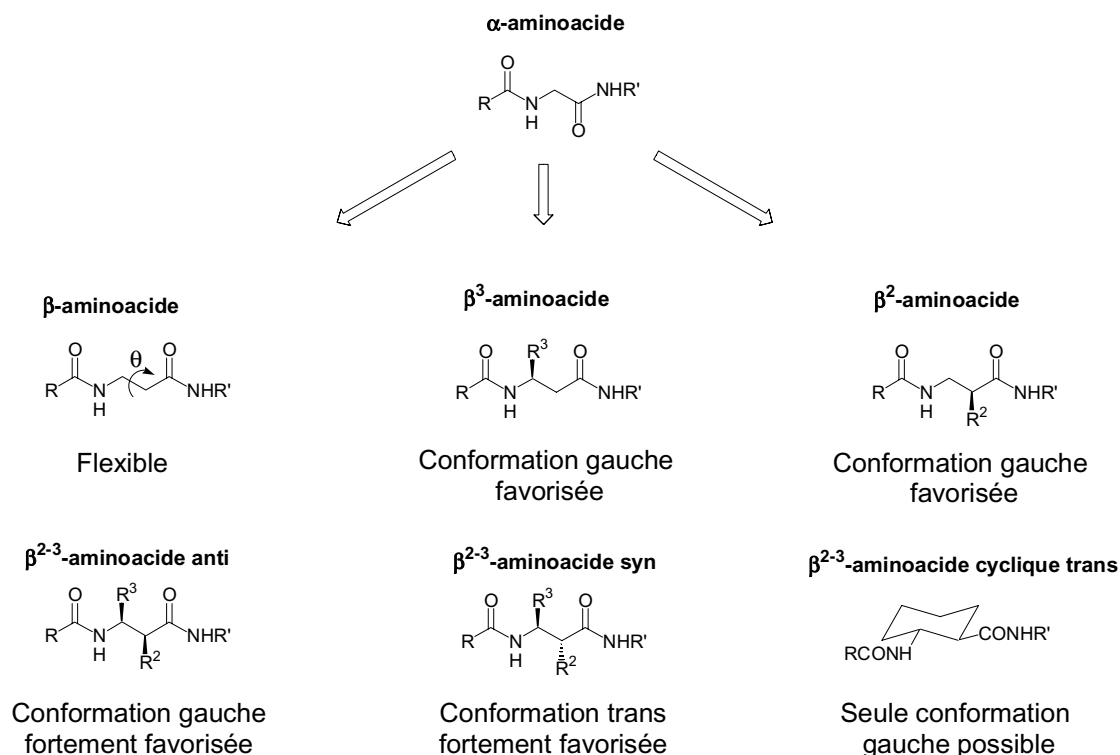


Schéma I-2 : Influence des substituants sur la structure des β -peptides

b. L'approche « ascendante »

Lors de la conception de molécules hélicoïdales par cette approche, il est nécessaire d'imaginer un système qui, à son minimum énergétique, conduit à la structure souhaitée. Pour cela, il faut prévoir et créer toutes les interactions favorables au repliement : il est possible de créer des restrictions géométriques, des préférences conformationnelles ou des interactions intramoléculaires de type liaisons hydrogène ou interactions aromatiques. Quelques exemples issus de la littérature permettront d'illustrer les différentes approches imaginées pour la synthèse de molécules hélicoïdales artificielles. Dans la majorité de ces cas, les squelettes des oligomères rencontrés sont aromatiques ce qui permet d'obtenir une rigidification du système restreignant les degrés de liberté.

(1) *Hélice formée par restriction géométrique covalente.*

C'est sans doute l'un des systèmes le plus aisé à comprendre, il repose sur l'encombrement stérique au sein d'un squelette moléculaire rigide (*Figure I-11*). Le premier exemple synthétisé, de ce genre, a été imaginé par Newman en 1956, il s'agit de l'hexahélicène (**a**). Il est constitué de 6 noyaux aromatiques accolés en position méta de telle sorte que les deux derniers motifs voient leurs protons se superposer et ainsi former la

structure chirale hélicoïdale.²⁰ Le développement de ce type de motif a conduit à la synthèse de motifs plus longs possédant 13 noyaux aromatiques **(b)**²¹, et à l'utilisation de cette hélice chirale dans la préparation de récepteurs chiraux, les « hélicopodants » **(d)**²². Des composés analogues où des thiophènes remplacent les noyaux benzène a été décrite **(c)**.²³ Un système équivalent possédant des électrons mobiles a montré une agrégation en fibres macroscopiques hélicoïdales ayant des propriétés de cristaux liquides **(e)**.²⁴ Des composés aromatiques n'étant pas totalement conjugués, ont aussi été développés. La conformation hélicoïdale des oligopyridines **(f)**, étudiée par Josselin et coll., est générée par les liaisons entre carbones aliphatiques entre les positions 3 et 5 des pyridines. Ces composés ont montré une capacité à former des complexes avec les ions Na^+ .²⁵ Tous les exemples précédemment présentés montrent des structures où les noyaux aromatiques sont perpendiculaires à l'axe de l'hélice. La synthèse d'oligoteraryles **(g)**, pontés en position *orto*, propose une structure hélicoïdale où ses noyaux sont parallèles à son axe.²⁶

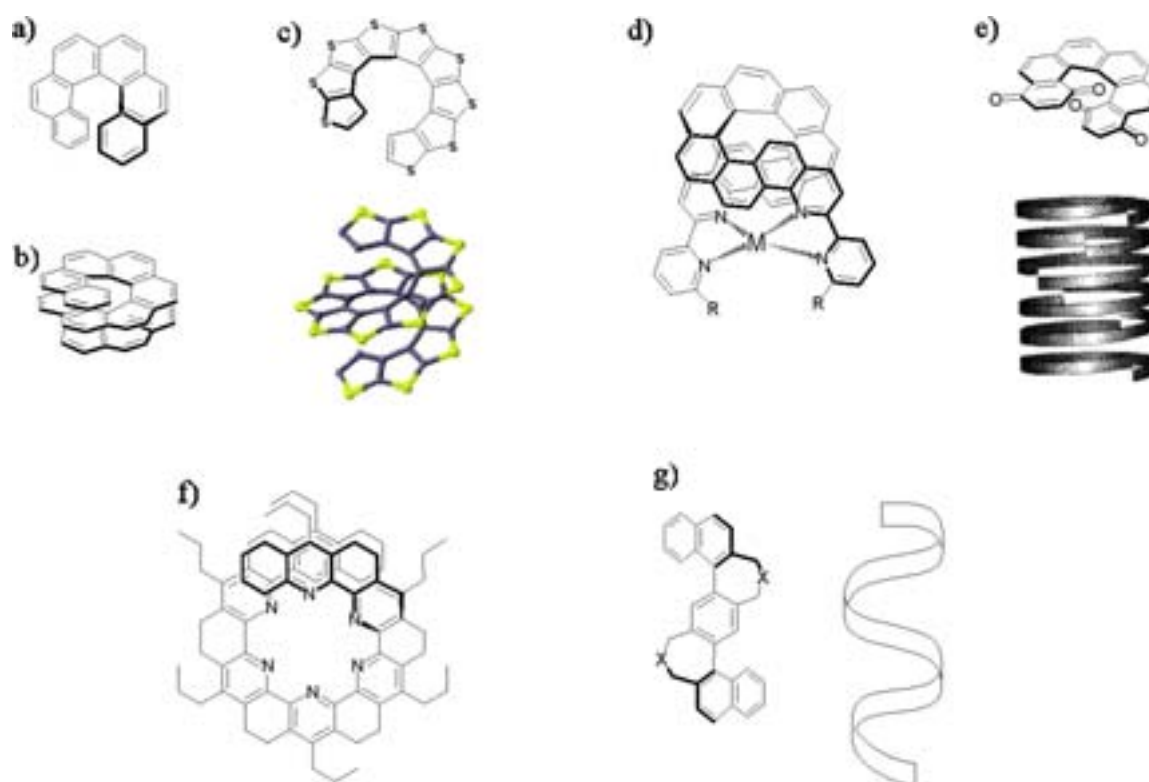


Figure I-11 : Exemples d'hélices obtenues par restrictions covalentes. a) hexahélicène ; b) tridécahélicène ; c) polythiophène ; d) hélicopodant ; e) auto-organisation d'un hélicène en cristaux liquides ; f) hétérohélicène oligopyridinique ; g) oligoteraryle.

Ces composés forment des hélices stables, qui ne sont en équilibre avec aucun autre conformère et notamment avec l'hélice énantiomères. Ce ne sont donc pas, à proprement parlé, des foldamères, puisqu'il n'existe aucun caractère dynamique de repliement autour de leur structure hélicoïdale.

(2) Hélice formée par conformations préférentielles

Cette méthode repose sur le contrôle des conformations des liaisons covalentes de l'oligomère. De cette façon, l'accumulation de conformations préférentielles locales conduit à la forme hélicoïdale globale de la molécule (Figure I-12). L'unité monomérique courbe est appelée « codon d'hélicité ». Dans les oligo-urées ou oligoguanidines, la conformation locale *cis-cis* de chaque unité N-méthylée d'urée ou de guanidine confère une structure en hélice à la molécule.²⁷ La conformation préférentielle *trans* des unités 2,2'-bipyridine a largement été utilisée par Lehn.²⁸ Dans le cas des oligomères pyridine-pyrimidine et pyridine-pyridazine, l'application de cette préférence conformationnelle à toutes les liaisons du système permet de générer des hélices qui possèdent 6 unités aromatiques par tour pour la première, alors que la deuxième plus ouverte nécessite 12 noyaux par tour. La conformation *trans* est stabilisée par les répulsions entre les doublets non liants des azotes endocycliques mais aussi par de faibles liaisons hydrogène entre ces azotes et les protons aromatiques. Constable et coll. ont décrit un système similaire d'oligo-(2,2'-bipyridyl)pyrazines) possédant 4 hétérocycles par tour.²⁹

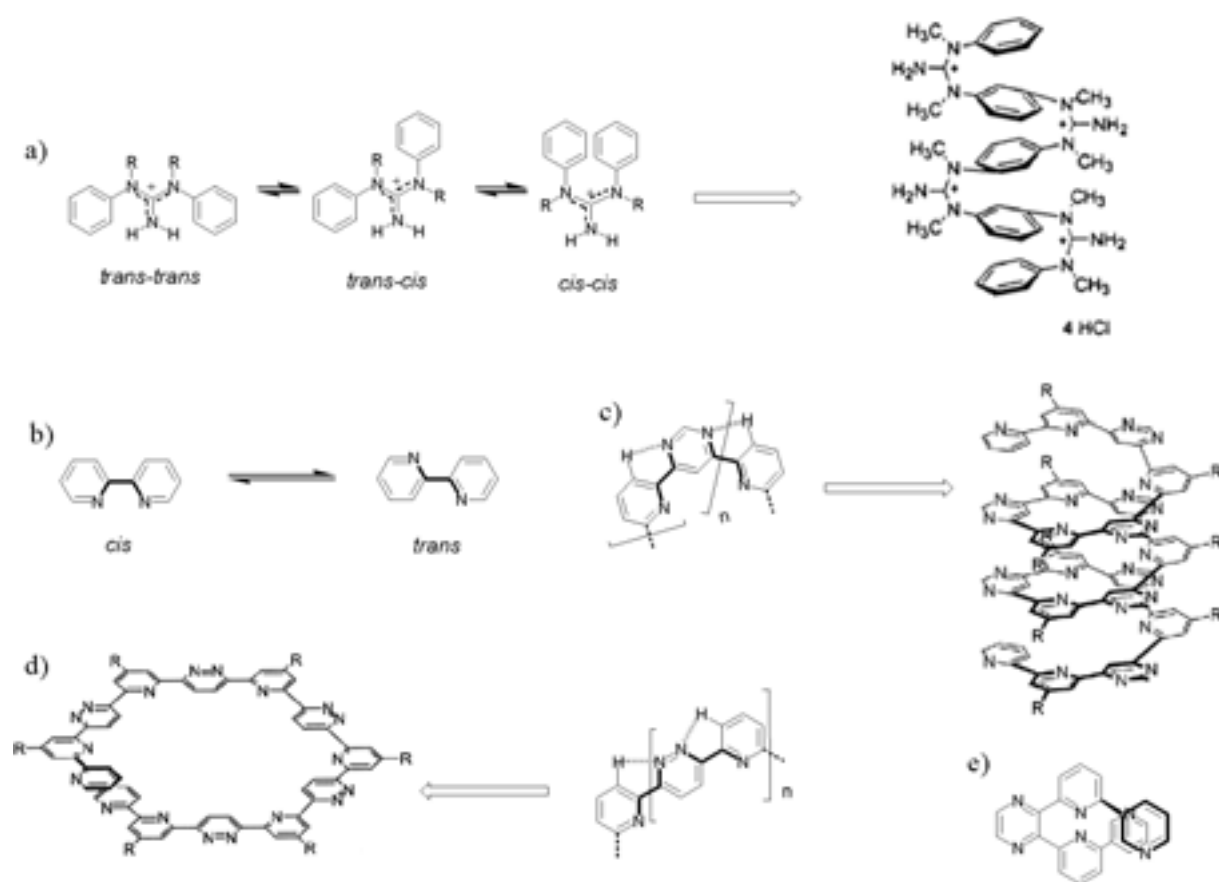


Figure I-12 : Exemples d'hélices formées par restrictions conformationnelle. a) oligourée ; b) conformations des bipyridines ; c) oligomère pyridine-pyrimidine ; d) oligomère pyridine-pyridazine ; e) oligo-(2,2'-bipyridyl)pyrazines.

Une évolution de ces systèmes poly-aromatiques a été proposée (*Schéma I-3*).³⁰ L'introduction d'un espaceur hydrazone permet de faciliter la synthèse et de conserver la structure hélicoïdale, ce groupement possédant lui même une conformation *trans-trans* coudée préférentielle.

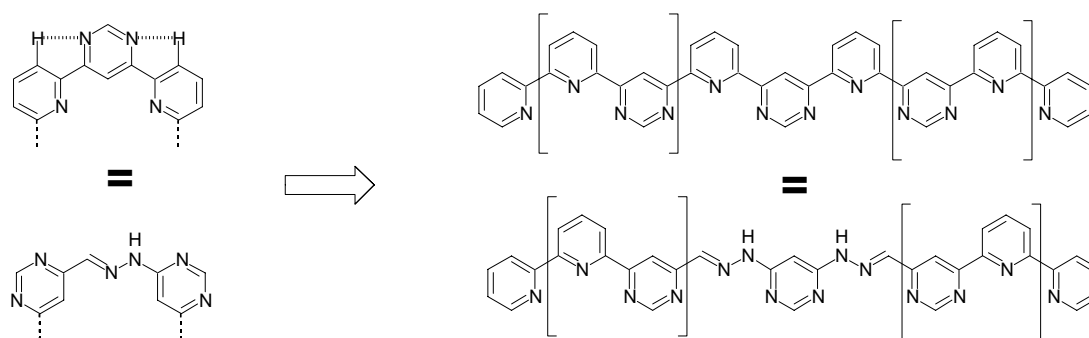


Schéma I-3 : Exemple d'équivalence structurale. L'espaceur hydrazal confère à la molécule la même géométrie que le noyau pyrimidine.

(3) Hélice formée par interactions intramoléculaires

La formation d'hélices stabilisées par des interactions directes à l'intérieur d'un même brin oligomérique a aussi été développée (*Figure I-13*). Ces interactions peuvent être de différents types tels que le stacking aromatique, des interactions donneur-accepteur ou des liaisons hydrogène. Moore et coll. ont synthétisé des oligomères phénylacétyléniques, qui, par effet solvophobe, se replient en milieu polaire, ces composés forment alors des hélices présentant un fort empilement aromatique, moteur de l'enroulement hélicoïdal (**a**). Ces composés possèdent une cavité au centre de l'hélice capable d'accueillir de petites molécules organiques.¹ Les interactions donneur-accepteur ont été utilisées par Iverson et coll. pour la synthèse d'oligomères possédant des unités alternées 1,4,5,8-naphtalène-tétracarboxydiimide, déficientes en électrons et 1,5-dialkoxynaphtalène accepteur d'électrons (**b**). Ces unités s'empilent de façon à optimiser leurs interactions, le reste du squelette de la chaîne formant la structure hélicoïdale.³¹

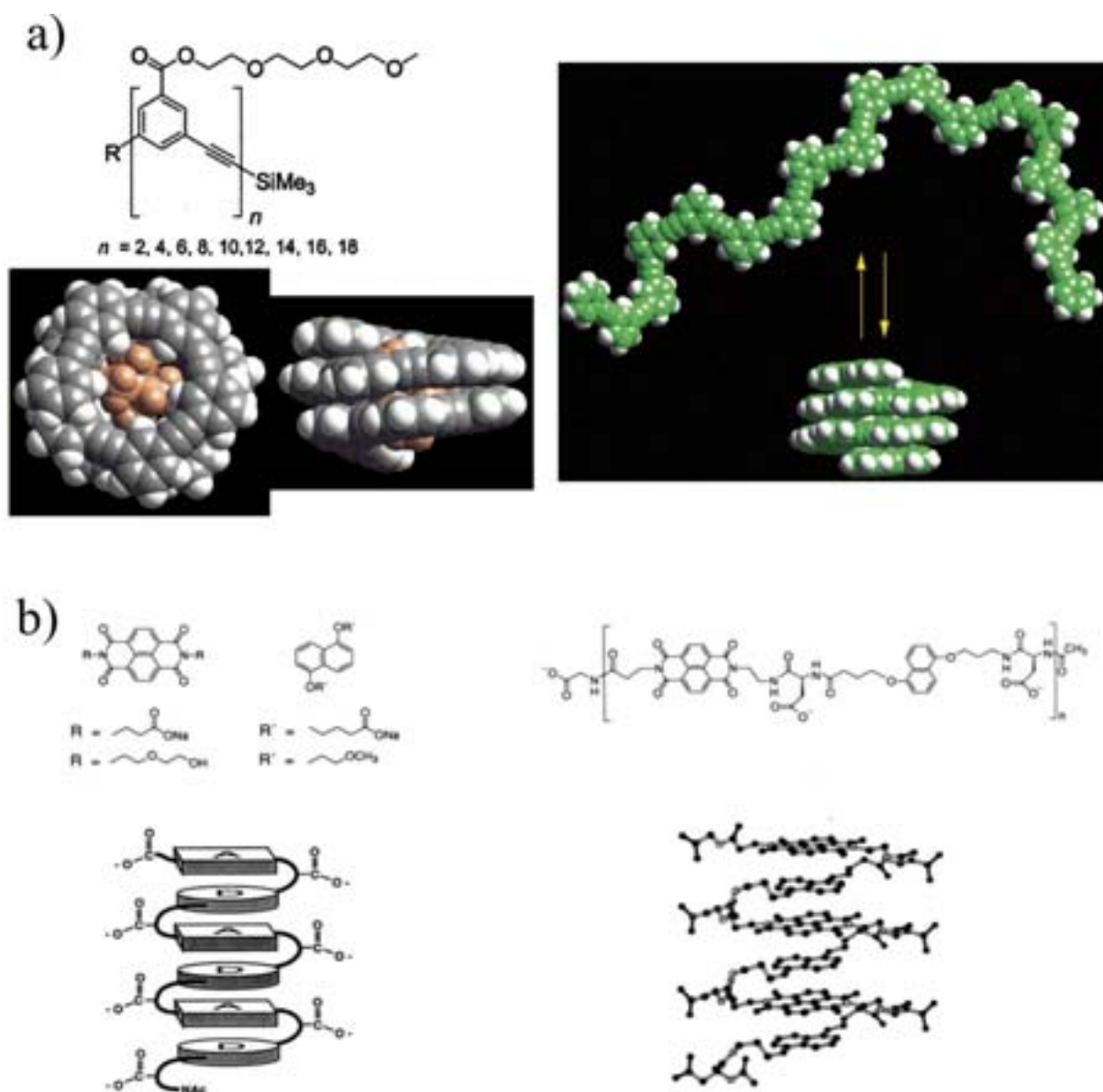


Figure I-13 : Hélice formée par interactions aromatiques. a) Les oligophénylacétylènes, imaginés par Moore, se replient en milieu polaire et sont capables d'encapsuler de petites molécules organiques; b) oligomères formés alternativement de noyaux donneurs et accepteurs, imaginés par Iverson.

La création de liaisons hydrogène au sein d'un oligomère peut aisément être comparée à l'introduction de contraintes conformationnelles. Ces liaisons auront pour but de bloquer la libre rotation de certaines liaisons. Ces restrictions permettront d'édifier une structure globale hélicoïdale, par un mécanisme similaire à celui précédemment décrit. Seuls des oligomères possédant une structure d'oligoamides sont décrits dans la littérature. Dans ces exemples, le proton du NH de l'amide est utilisé pour former les liaisons hydrogène forçant la structure à se replier. Hamilton et coll. ont décrit un système, stabilisé par six liaisons hydrogène, adoptant une structure hélicoïdale par recouvrement des noyaux aromatiques terminaux (Schéma I-4,a).³² Ce dérivé est composé de deux types de sous-unités, l'une anthranilamide

dont la conformation est stabilisée par formation d'une liaison hydrogène entre le proton de l'amide et le carbonyle voisin, et l'autre pyridinedicarboxamide, dont les protons des amides sont liés à l'azote de la pyridine. La restriction conformationnelle *trans* de l'amide au bout de l'oligomère permet la superposition des noyaux aromatiques terminaux. Gong et coll. ont développé des oligoamides plus réguliers ne faisant intervenir qu'un type d'unité courbée (Schéma I-4,b).³³ Dans cet exemple, le proton de l'amide forme des liaisons hydrogène avec les groupements alkoxy à l'extérieur de l'hélice. L'application de ce motif au reste de la molécule forme la structure hélicoïdale.

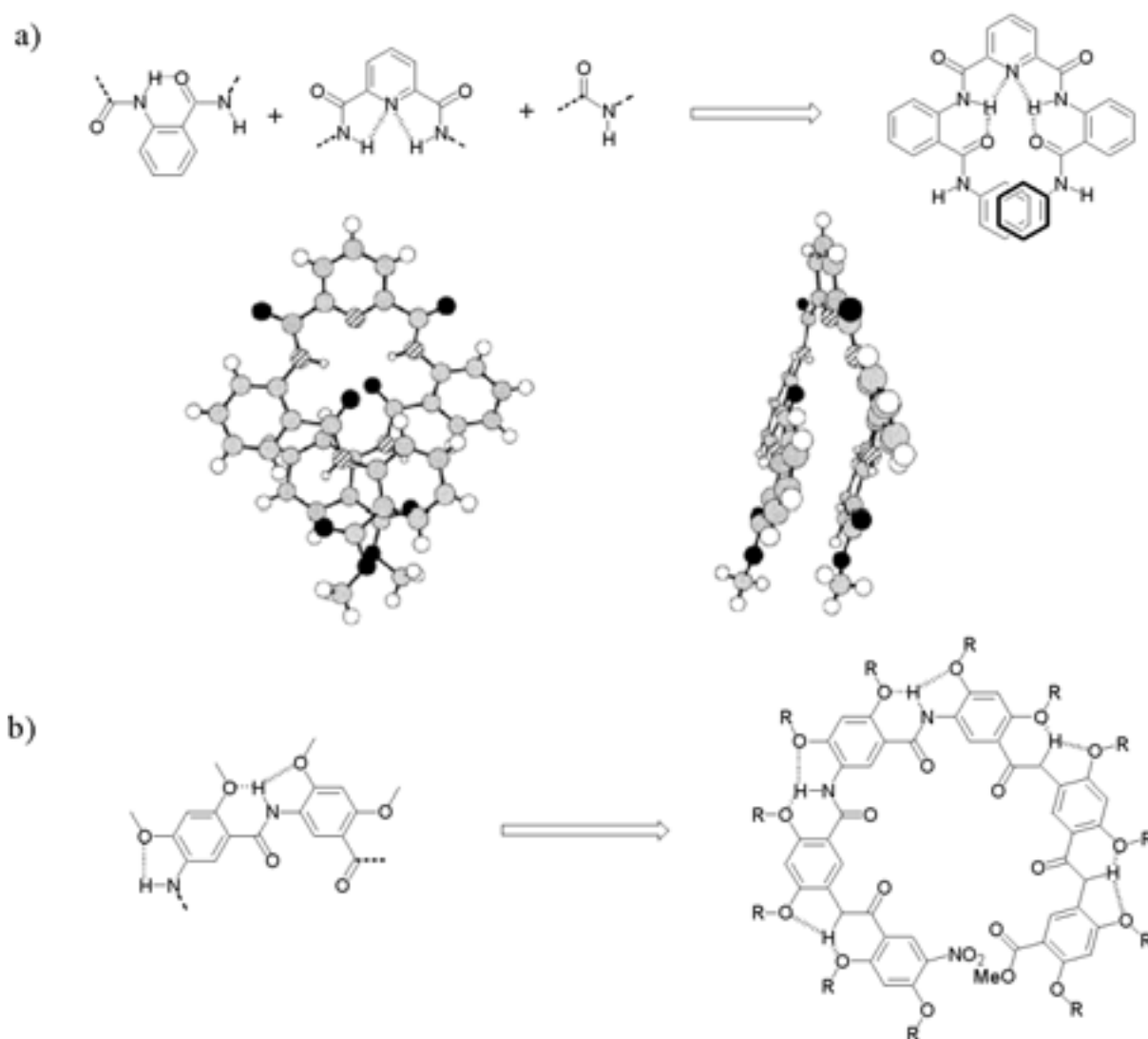


Schéma I-4 : Exemples d'hélices formées par liaisons hydrogène intramoléculaires. a) oligoanthranilamide possédant ses liaisons hydrogène, stabilisant la structure hélicoïdale, à l'intérieur de cette hélice; b) oligodiarylamide possédant les liaisons hydrogène à l'extérieur de l'hélice

(4) Hélices formées par interactions intermoléculaires

Deux types d'hélice peuvent être obtenues par interactions intermoléculaires. Il peut y avoir organisation d'un brin non structuré en hélice par reconnaissance d'un gabarit, c'est le phénomène d'ajustement induit, ou agrégation d'unités monomériques non hélicoïdales en hélice. Dans ce dernier cas, la longueur de ces assemblages n'est pas contrôlée et ces hélices sont assimilées à des polymères supramoléculaires. L'arrangement de ces hélices peut être comparé à la structure du virus de la mosaïque du tabac (*Figure I-10*, p15). A titre d'exemple, et par comparaison avec les systèmes présentés précédemment, Hamilton et coll. ont démontré l'auto-assemblage en hélice par reconnaissance moléculaire de composés bis-aminopyridiniques avec des diacides carboxyliques.³⁴ Il y a formation de liaisons hydrogène entre le diacide et deux aminopyridines de molécules différentes. Ce type de système ne faisant pas intervenir un phénomène moléculaire, mais polymoléculaire, il ne sera pas plus détaillé dans la suite de ce manuscrit.

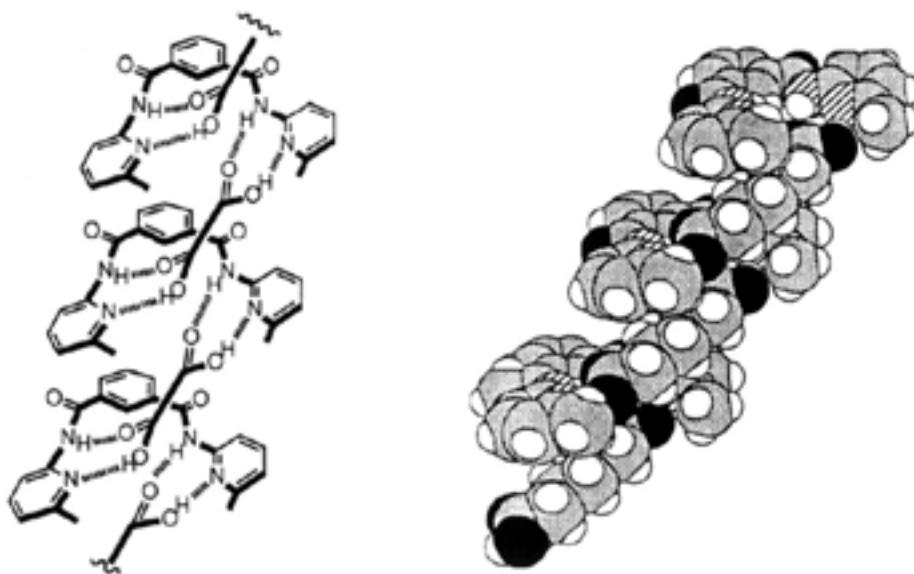


Figure I-14 : Hélice formée par liaisons hydrogènes intermoléculaires.

L'organisation d'un brin autour d'un gabarit s'apparente à un repliement induit de l'oligomère. Ce type d'organisation est fréquent parmi les hélicates : l'ion métallique est utilisé pour lier un ligand qui adopte alors une conformation rigide satisfaisant la sphère de coordination du métal. La quinquepyridine est un exemple d'hélicate formant une hélice simple en présence d'ions métalliques (*Figure I-15*). La quinquepyridine adopte, lorsqu'elle se trouve à l'état moléculaire, une conformation linéaire de part les restrictions conformationnelles imposant aux bipyridines d'être en position *trans*. Lorsqu'elle se trouve

en présence de Re(III), elle change de conformation et se présente sous la forme totalement *cis* hélicoïdale où tous les azotes des pyridines lient l'ion métallique au centre de l'hélice.³⁵ En présence de Re(I), le ligand adopte une autre conformation hélicoïdale, différente de celle obtenue avec le Re(III), où deux ions métalliques sont liés à une chaîne oligomérique.³⁶

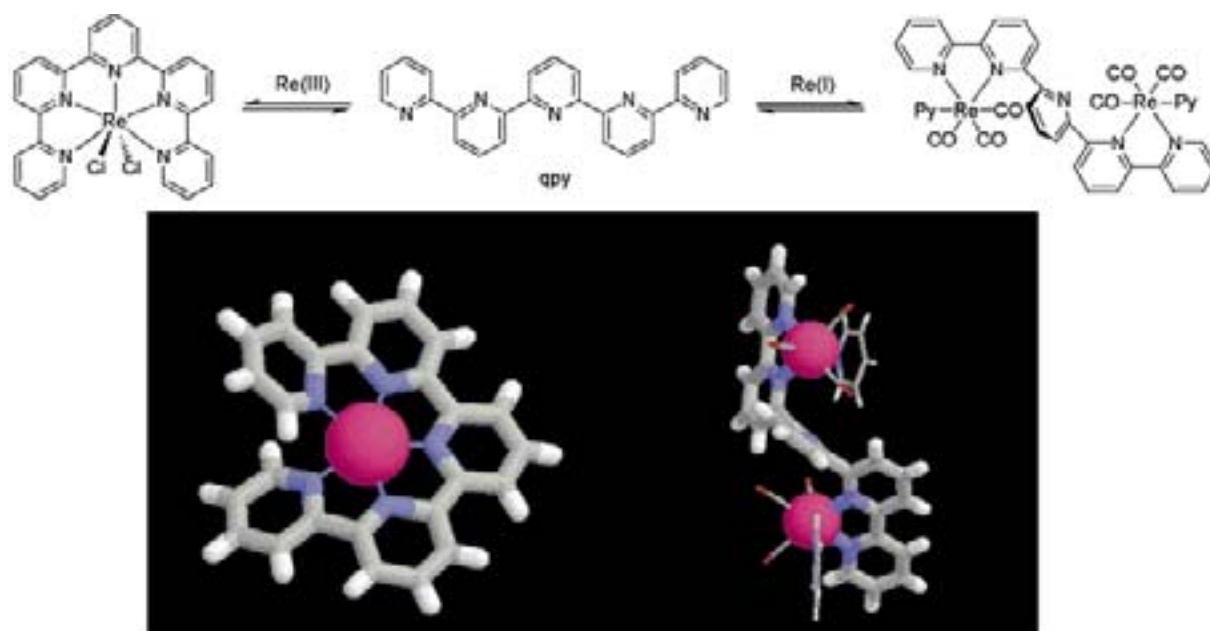


Figure I-15 : Hélicate en simple hélice. La quinquepyridine forme une hélice autour d'un ion Re^{3+} ou autour de deux ions Re^+ .

L'application de cette stratégie à des systèmes totalement organiques peut être comparée à la préparation de récepteurs synthétiques. L'oligomère flexible est l'hôte et va adopter la conformation imposée par la molécule invitée. De cette façon, l'oligo(diaminopyridine) présenté par Berl et coll., non structuré en solution, adopte une conformation hélicoïdale en présence de deux équivalents de cyanurate (*Schéma I-5*).³⁷ Dans cette conformation, tous les protons des amides de l'oligomère forment des liaisons hydrogène avec les carbonyles du cyanurate et les protons de ce dernier sont liés aux azotes des pyridines du brin.

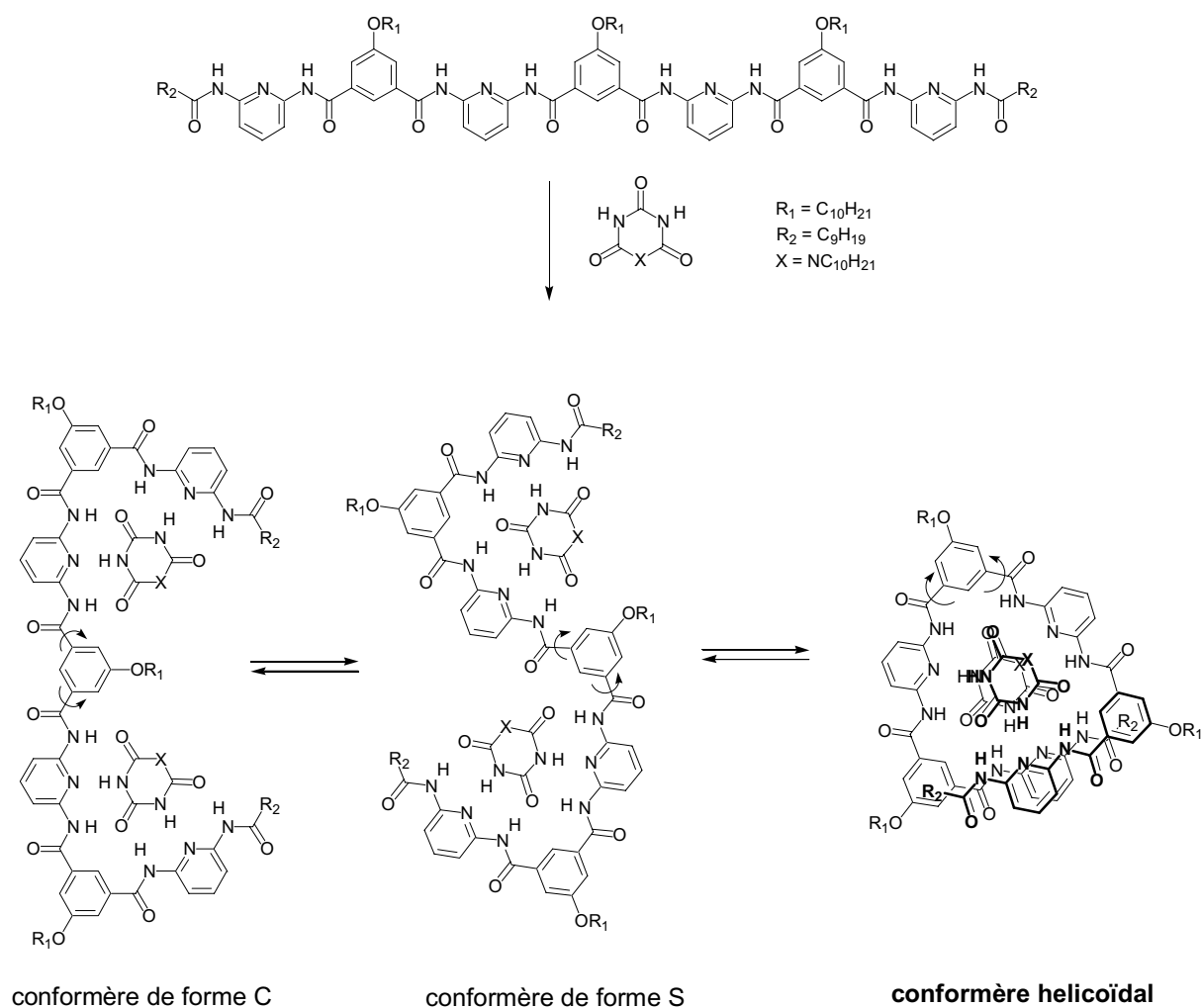


Schéma I-5 : Exemple d'hélice formée par repliement autour d'un « template ». Repliement de l'oligo(diaminopyridine), développé par Berl, autour du cyanurate.

2 . Hélices multiples

Nous avons vu dans les exemples des simples hélices de synthèse qu'une grande diversité de squelettes ont été développés. Les recherches effectuées sur des systèmes moléculaires s'organisant et s'auto-assemblant en structures hélicoïdales à plusieurs brins sont beaucoup plus rares. La majorité des structures rencontrées dans la littérature relève d'une approche descendante mimant la structure de l'ADN ou de la gramicidine. L'approche ascendante présentant des hélices multiples hélicoïdales n'a pas encore été véritablement approfondie. Les hélicates sont nombreux mais leur assemblage ne provient pas d'interactions directes entre brins.³⁸ Il est à noter qu'un certain nombre de brins pouvant s'hybrider, par reconnaissance intermoléculaire, sans former de doubles hélices ont été développés. Leur structure est souvent planaire et ils ne seront que brièvement présentés.

a. Approche descendante

Comme il a été présenté précédemment, l'ADN représente la structure en double hélice la plus répandue dans la nature. Il est donc normal qu'elle ait été la principale source d'inspiration chez les chercheurs souhaitant créer un système synthétique mimant sa structure en double hélice. Un grand nombre de modifications ont été apportées à la structure originelle de l'ADN, par transformation du sucre, du phosphate et même des bases, seules les deux premières transformations seront succinctement présentées. Un intérêt particulier a été porté sur la modification de l'unité sucre. A titre d'exemple, nous pouvons citer les travaux d'Eschenmoser qui a remplacé l'unité désoxyribose par des unités sucres différentes, de façon à comprendre le choix de la nature pour cette unité (*Schéma I-6*). Ces systèmes synthétiques peuvent s'hybrider, au sein d'une même série, en hélices doubles, mais la combinaison entre oligomères de constitution différentes n'est pas toujours possible.³⁹

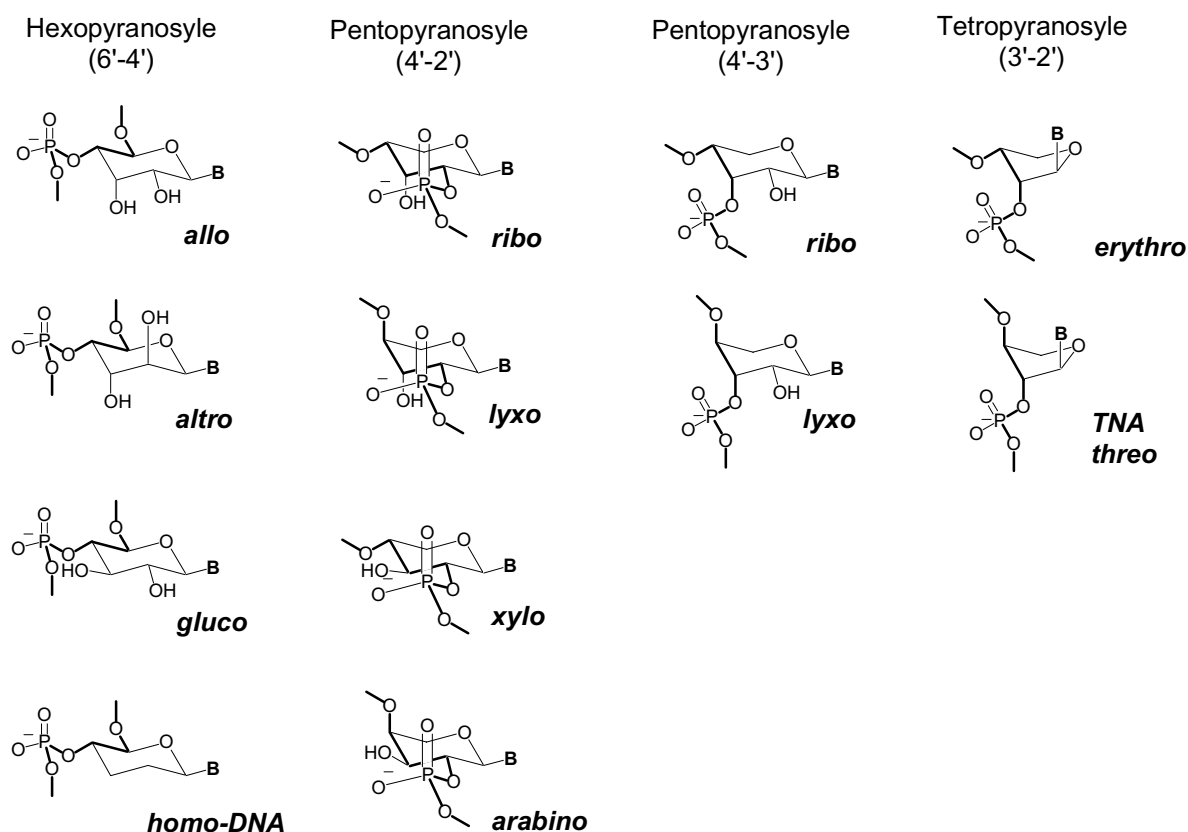


Schéma I-6 : Exemples de modifications du sucre dans des analogues de l'ADN.

Des études sur la modification du bras phosphodiester ont aussi été menées.⁴⁰ C'est ainsi qu'un certain nombre de groupements ont été proposés en remplacement de ce bras (*Schéma I-7*), comme, par exemple, les phosphoramidates (anioniques),⁴¹ les

diméthylesulfones (neutre)⁴², ou les guanidiniums (cationiques)⁴³. Les PNA, quand à eux, présentent une modification totale de l'espaceur. Il s'agit d'un δ -peptide ramifié en position β par un groupement méthylèncarbonyle liant la base.

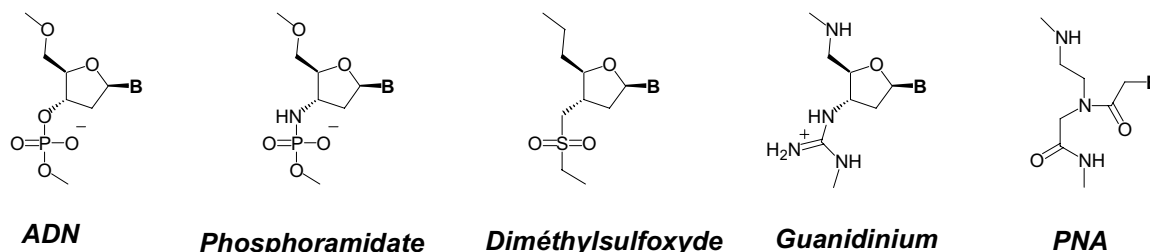


Schéma I-7 : Exemples de modifications effectuées sur le bras phosphodiester.

Au même titre que l'ADN, la gramicidine a, elle aussi, été prise pour modèle dans l'élaboration de systèmes en double hélice. Di Blazio et coll. ont décrit un peptide synthétique composé d'acides aminés de configurations alternées L et D s'auto assemblant de façon antiparallèle sous la forme d'une hélice double à pas droit (*Figure I-16*).⁴⁴

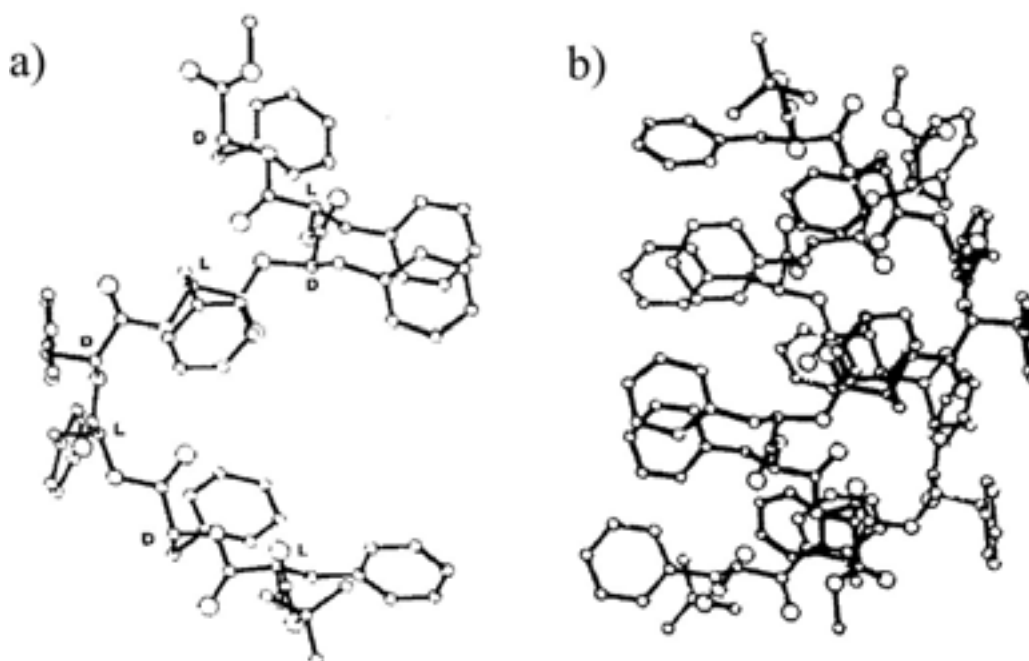


Figure I-16 : Double hélice artificielle composée d'acides aminés de configurations alternées L et D, mimant la structure de la gramicidine. Structures obtenues par diffraction des rayons X : a) d'un brin de la double hélice ; b) de la double hélice synthétisée par Di Blazio.

b. Approche ascendante

Comme pour la synthèse d'hélices simples, plusieurs approches peuvent être envisagées pour l'obtention de structures présentant un motif en double hélice. Elles peuvent être obtenues par liaisons covalentes quand les deux brins sont liés de façon permanente. Elles peuvent aussi être stabilisées par des interactions intermoléculaires, comme des liaisons hydrogène. Un ensemble de phénomènes dynamiques existent alors autour des équilibres entre simples et doubles brins.

(1) Hélices formées par liaisons covalentes

Lorsque les brins sont liés de façon covalente, il ne peut y avoir dissociation de la double hélice. De plus, la rigidité du système ne permet pas, la plupart du temps, l'inversion du sens de l'hélicité. Nozaki et coll. présentent un système composé de binaphtyl-biphényle, possédant la forme d'une hélice double. Cette molécule présente 5 liaisons covalentes entre ses deux brins. La chiralité de la double hélice est imposée par celle des binaphtyles en bout de chaîne (*Figure I-17, a*).⁴⁵ Marsella et coll. proposent la synthèse de polycyclotétrathiophène possédant un structure doublement hélicoïdale. Les composés obtenus sont sous la forme d'un racémique où les hélices droite et gauche sont en proportions égales. Au sein d'une même hélice, tous les « cyclothiophènes » possèdent la même conformation (*Figure I-17, b*).⁴⁶ Otera et coll. reprennent le modèle hélicoïdal proposé par Moore, l'oligomère phénylacétylénique, et le fixe par ses extrémités à des groupements binaphtyles chiraux, forçant le système à adopter une configuration en double hélice et dont le sens d'hélicité est imposé par la chiralité de ces groupements terminaux (*Figure I-17,c et d*).⁴⁷

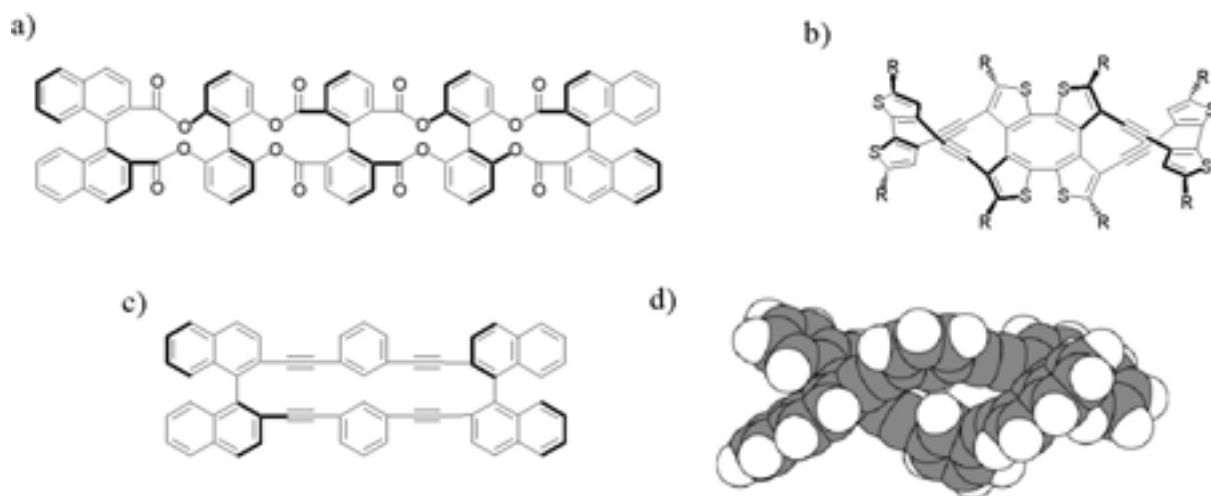


Figure I-17 : Exemples de doubles hélices maintenues par liaisons covalentes. a) oligomère composé de binaphtyles et biphényles ; b) polycyclotétrathiophène ; c) oligomère phénylacétylénique d) structure modélisée de l'oligomère phénylacétylénique.

Dans ces exemples, il n'existe aucun phénomène d'association dynamique entre les deux chaînes. La structure en double hélice de ces molécules ne résulte pas de l'association de deux brins indépendants, mais de l'addition de plusieurs morceaux doubles liés par liaisons covalentes.

(2) « Hélices » formées par interactions intermoléculaires

L'élaboration par une approche ascendante de systèmes moléculaires formant une hélice multiple par reconnaissance entre brins a été peu explorée jusqu'à présent. Les exemples de la littérature de molécules synthétiques formant des duplexes par association entre brins montrent souvent des structures linéaires, assimilables aux feuillets β des protéines et non pas des hélices. A titre d'exemple, nous pouvons citer les travaux de Gong⁴⁸ et de Zimmerman⁴⁹ qui ont développé des systèmes complémentaires s'appariant par liaisons hydrogène intermoléculaires (Schéma I-8).

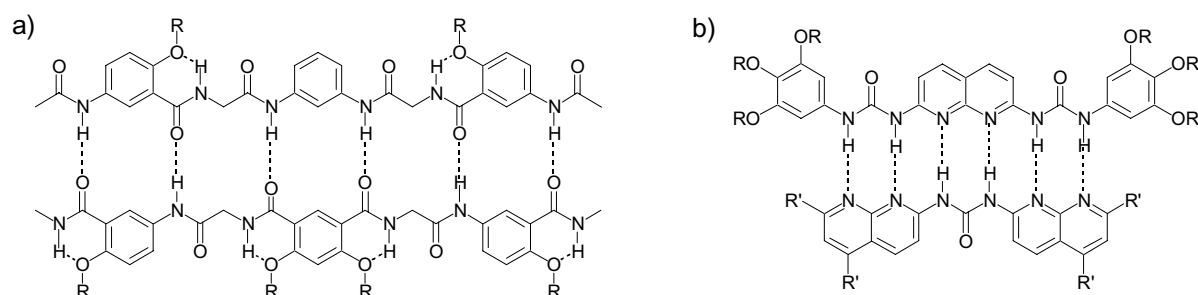


Schéma I-8 : Exemples de systèmes complémentaires par liaisons hydrogènes. a) système DADDAD-ADAADA développé par Gong ; b) système DDAADD-AADDAA développé par Zimmerman. (D=Donneur ; A= Accepteur)

Les seuls composés formant de véritables hélices multiples moléculaires, selon des modes distincts de ceux des biomolécules, sont des ligands organiques qui par coordination d'ions métalliques s'enroulent autour de ceux-ci. Les principaux exemples de ces composés sont les hélicates (Figure I-18). Comme précédemment expliqué dans le cas des hélices simples (Chapitre I. C.1 .b. (4), p23), l'oligomère adopte une conformation satisfaisant la sphère de coordination de l'ion métallique. Il n'existe pas de réelle reconnaissance entre les brins, elle se fait via la coordination du métal.⁵⁰ Le travail de Lehn est un bon exemple de la diversité géométrique accessible dans ce domaine. L'utilisation de ligands linéaires polybipyridiniques a permis de générer des structures en double,⁵¹ triple⁵² et quadruple⁵³ hélices, ou en hélices circulaires⁵⁴.

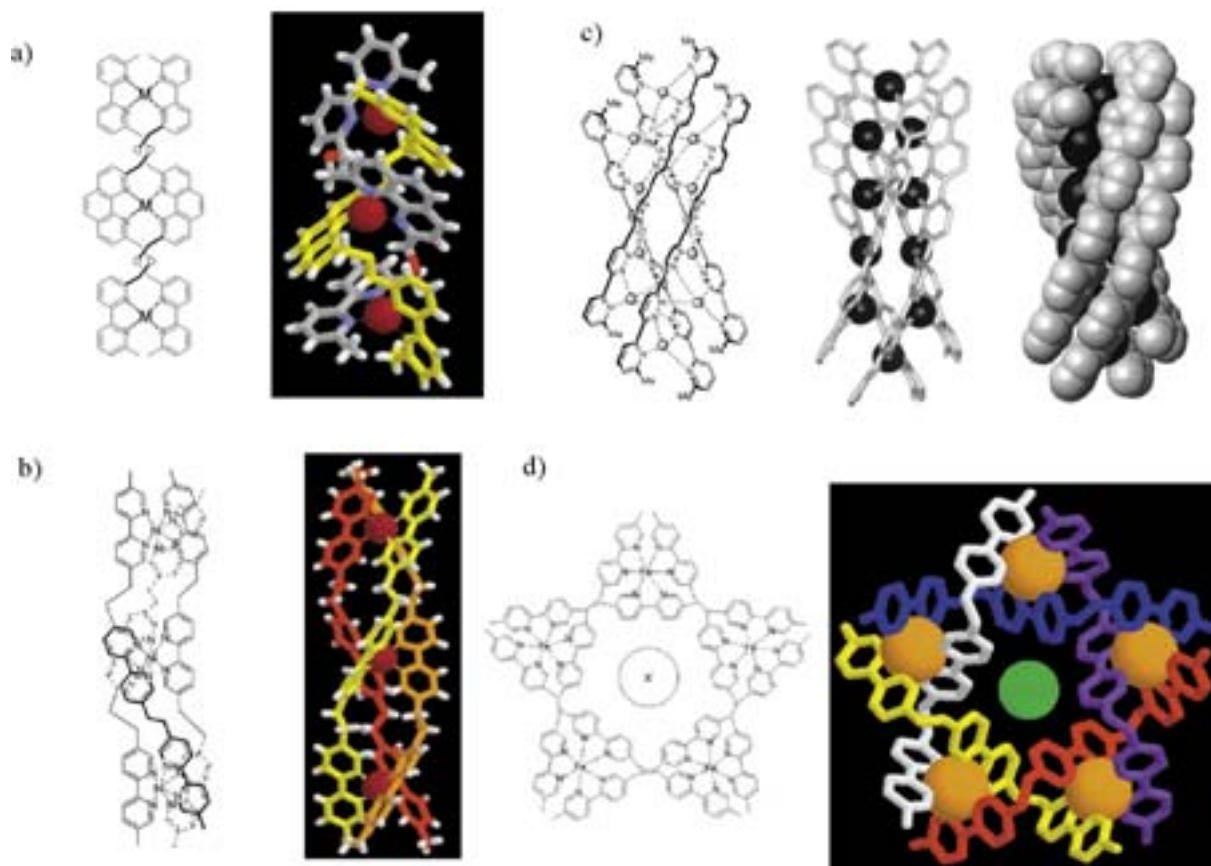


Figure I-18 : Architectures de divers hélicates. a) double hélice ; b) triple hélice ; c) quadruple hélice ; d) hélicate circulaire.

D. Les oligoamides de la 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique.

Les foldamères de type oligopyridinique-dicarboxamide, composés de séquences linéaires alternées d'unité 2,6-diaminopyridine et 2,6-dicarboxypyridine constituent le principal objet d'étude de ce travail de thèse (*Schéma I-1*). Ce chapitre résume l'essentiels des travaux menés précédemment sur ces composés.^{37, 55, 56, 57}

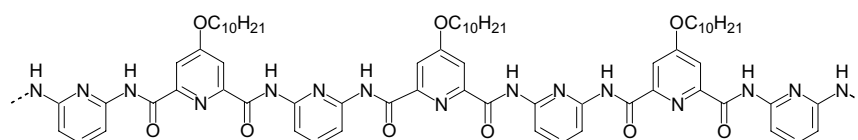


Schéma I-9: Oligomère étudiés : oligopyridinique-dicarboxamide.

Ces composés ont été conçus initialement pour se replier sous la forme d'hélices moléculaires simples. Leur pré-organisation en hélice a été caractérisée par RMN en solution et par diffraction des rayons X dans le cristal.⁵⁵

Un phénomène, inattendu et plus intéressant, a été observé pour cette classe de foldamères : leur auto-assemblage en doubles hélices moléculaires. En effet, ces composés ont la capacité de s'apparier pour former un dimère en double hélice en équilibre dynamique lent avec la simple hélice, à l'échelle des temps de la RMN. Ces phénomènes d'agrégation ont pu être caractérisés en solution par RMN et dans le solide par diffraction des RX. Ces résultats ont déjà donné lieu à des publications,^{56,57} mais les raisons même de cet auto-assemblage restent à déterminer. Dans la suite de ce manuscrit, nous allons proposer une hypothèse expliquant ce phénomène.

1 . Le repliement en simple hélice

a. Conception

Dans les composés oligopyridine-dicarboxamide, les libertés de rotation autour des liaisons connectant les monomères entre eux sont réduites par des conformations préférentielles. En effet, les amides CO-NH préfèrent une conformation *transoïde*, « bloquant » ainsi la position des deux noyaux pyridines l'un par rapport à l'autre.

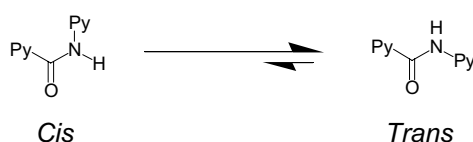


Schéma I-10 : Conformation préférentielle trans des amides.

Des études de modélisation effectuées sur le composé 2'-pyridyl-2-pyridinecarboxamide ont été réalisées.⁵⁸ Il s'agissait de mesurer l'énergie du système en fonction de l'angle dièdre des liaisons (a) et (b) (*Figure I-19*).

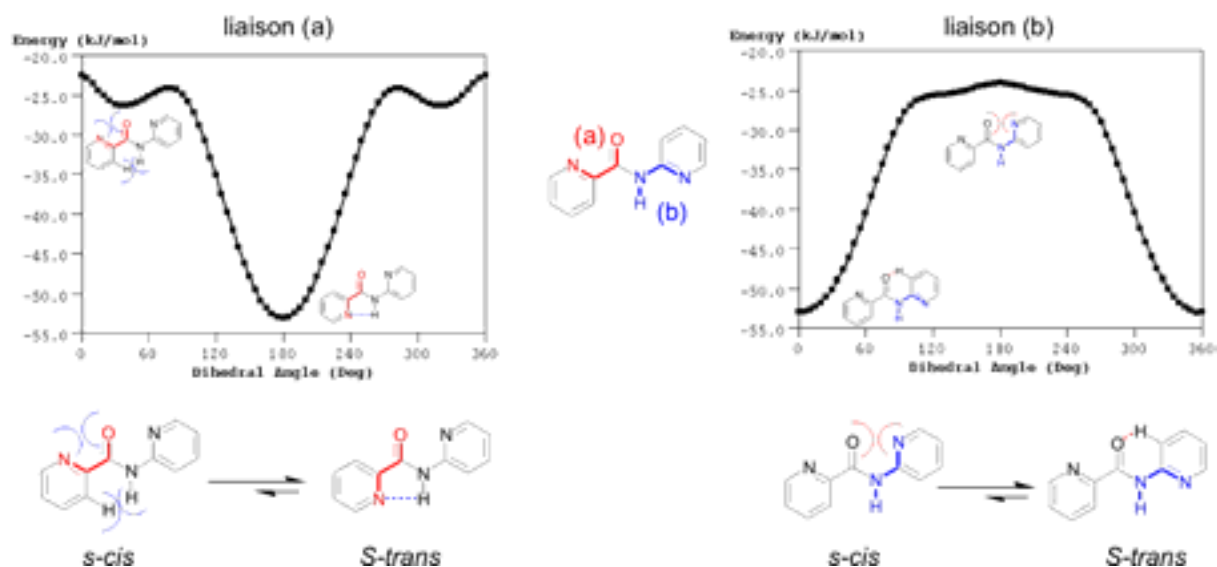


Figure I-19 : Diagramme d'énergie du système en fonction des angles dièdres de celui-ci.

Les résultats montrent qu'il existe un minimum d'énergie lorsque la connexion pyridine–NH adopte une conformation *s-trans* et que la liaison CO-pyridine adopte elle aussi une conformation *s-trans*. Dans la conformation *s-cis* de la liaison (a) il existe des répulsions entre le doublet de l'azote endocyclique et celui de l'oxygène du carbonyle, ainsi qu'entre le proton aromatique en position 3 de la pyridine et le proton de l'amide, qui déstabilisent cette conformation. Dans la position *s-trans* de cette connexion, il y a création d'une liaison hydrogène entre l'azote de la pyridine et le proton NH qui stabilise cette conformation. Comme dans le cas de la connexion (a), lorsque la liaison (b) adopte une conformation *s-cis*, l'azote de la pyridine et l'oxygène du carbonyle se font face provoquant une répulsion favorisant la conformation *s-trans*. Celle-ci est stabilisée par une liaison hydrogène entre le carbonyle et le proton en position 3 de la pyridine.

L'addition de ces conformations crée le « codon d'hélicité » de la molécule, c'est à dire le motif courbe répétitif responsable de la forme hélicoïdale de la molécule (Schéma I-10).

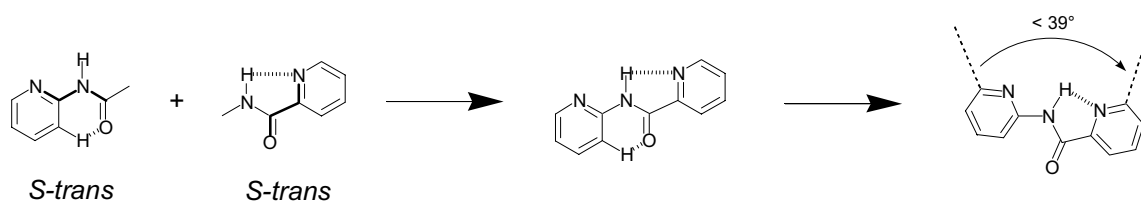


Schéma I-11 : Préférences conformationnelles des liaisons créant le codon hélicoïdal.

Il est, de plus, intéressant de noter que la modélisation de ce « codon » révèle un angle d'environ 39° entre les positions 6 et 6' lorsqu'il est dans sa conformation la plus stable. Cette valeur est inférieure à celle de 60° théoriquement attendue lors de l'addition des angles de 120° des centres sp^2 des azotes et carbones du codon. Cette valeur a été confirmée dans un premier temps par des données cristallographiques de structures analogues⁵⁹ et, par la suite, par celles des composés oligomériques étudiés. Cette faible valeur est due à la formation de la liaison hydrogène entre l'azote de la pyridine dicarboxyle et le proton de l'amide. L'application de ces conformations à toutes les connexions de l'oligomère devrait conduire à l'obtention d'un motif moléculaire hélicoïdal possédant environ 4,5 unités pyridine par tour (*Schéma I-12*).

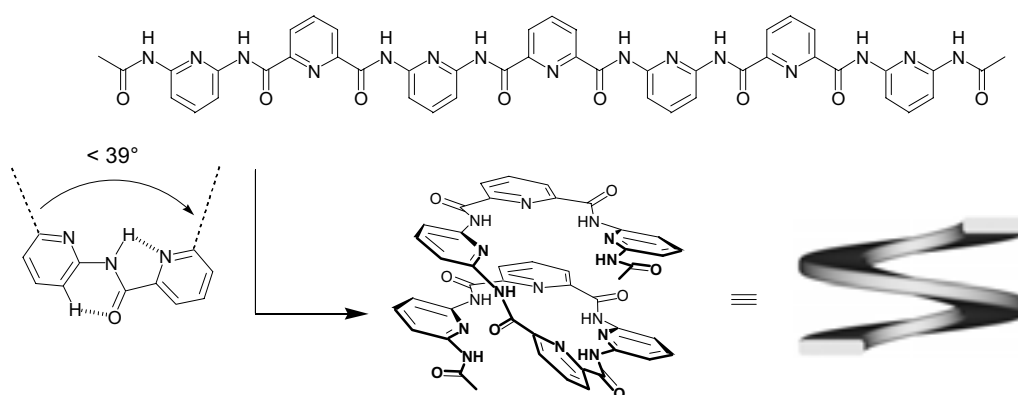


Schéma I-12 : Repliement en hélice d'un brin possédant sept noyaux pyridiniques.

b. Etude de l'oligomère.

(1) *A l'état solide dans le cristal*

Plusieurs de ces oligomères ont été synthétisés et cristallisés sous forme de monocristaux, afin de déterminer leurs structures dans le cristal par diffraction des rayons X. Les résultats obtenus montrent que les brins oligomériques adoptent bien des conformations en hélice, dans le cristal (*Figure I-20* et *Figure I-21*). Ces structures correspondent remarquablement à celles prédites, toutes les liaisons se trouvant dans les conformations attendues. De plus, la valeur des angles est elle aussi respectée et 4,5 unités pyridiniques suffisent pour faire un tour. Il est à noter la remarquable conservation du motif dans les sept structures obtenues, indifféremment du milieu de cristallisation, des molécules de solvants incluses dans le cristal ou des substituant terminaux et latéraux de l'oligomère ainsi que de sa longueur. Les structures montrent un recouvrement des unités aromatiques d'autant plus important que l'hélice est longue, ce qui contribue certainement à sa stabilité. Cet empilement aromatique est confirmé par la faible valeur de $3,6\text{\AA}$ du pas de l'hélice.

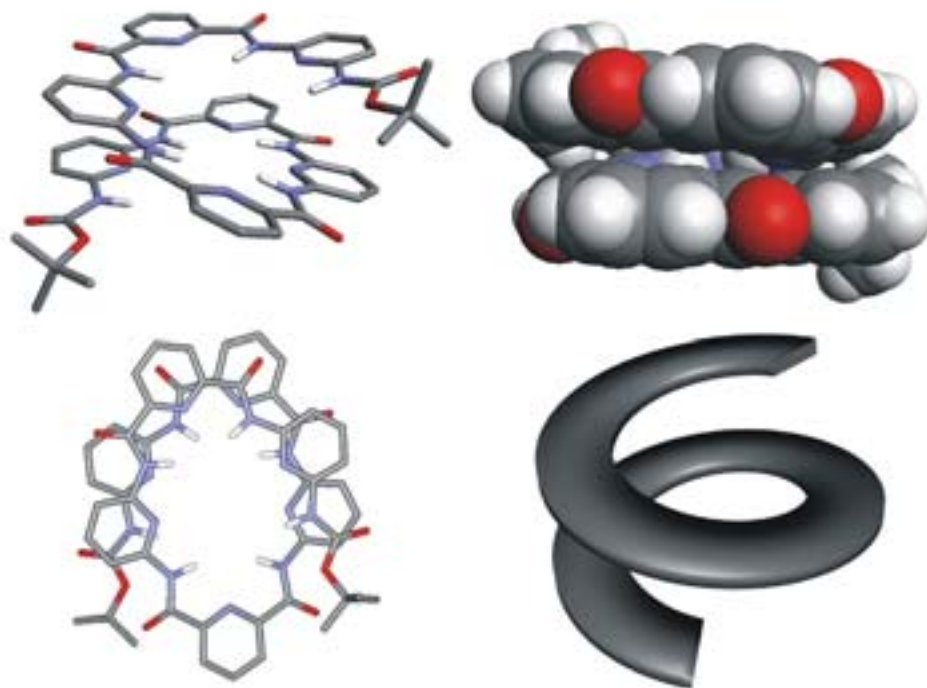


Figure I-20 : Structure d'un heptamère obtenue par diffraction des RX.

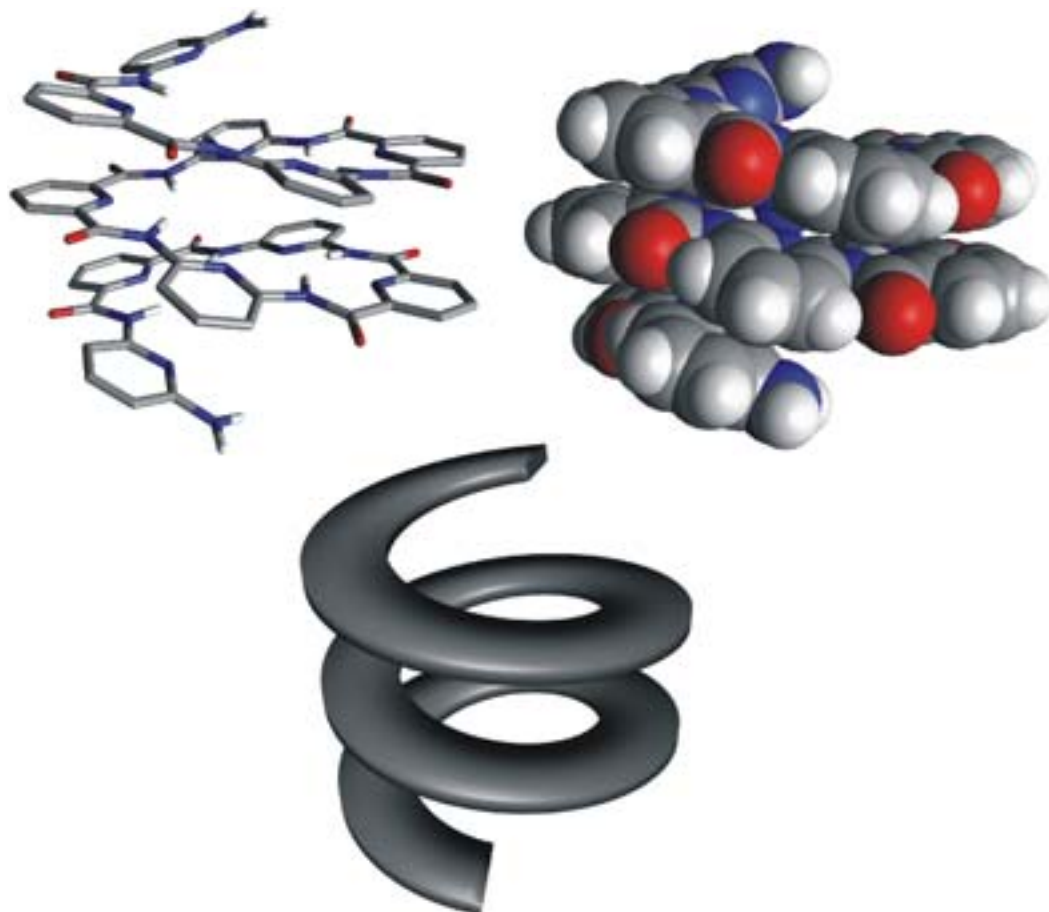


Figure I-21 : Structure d'un undécamère obtenue par diffraction des RX.

(2) *En solution*

Les spectres RMN des oligoamides étudiés dans des solvants organiques font apparaître des signaux fins démontrant la présence d'espèces bien définies en solution (*Figure I-22*). Par comparaison, dans le cas d'un oligoamide possédant des noyaux phényldicarboxamides au lieu de pyridinedicarboxamides, seuls des signaux larges sont observés.³⁷ La largeur de ces pics est due à la grande diversité de conformères présents en solution. Cet oligomère ne pouvant effectuer de liaisons hydrogène intramoléculaires entre les protons des amides et l'azote de la pyridinedicarbonyle, il y a libre rotation autour des liaisons phényl-CO.

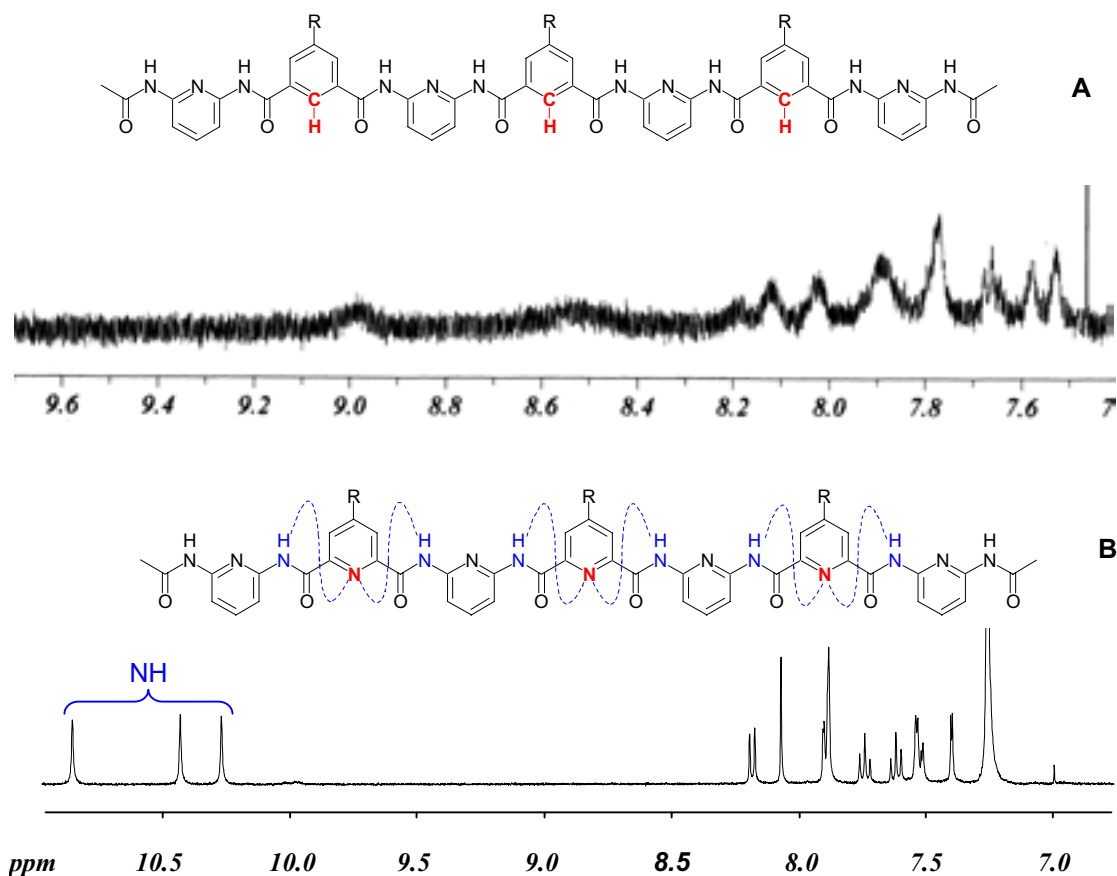


Figure I-22 : Spectres RMN de l'oligoamide possédant des noyaux phényldicarboxamide (en haut) et pyridinedicarboxamide (en bas)

Le spectre de l'heptamère **B** (nous appelons, par abus de langage, « heptamère » un oligomère possédant sept noyaux pyridiniques) montre la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires qui se caractérisent par un déblindage important des trois NH amides pris dans ces liaisons (signaux autour de 10,5 ppm). L'amide terminal, non impliqué dans ces liaisons, résonne à une fréquence de 7,54 ppm, plus classique pour ce type de proton. La comparaison des spectres du trimère **C** et de l'heptamère **B** montre le déplacement d'un

certain nombre de signaux vers les champs forts, suggérant des interactions par empilement aromatique dans le brin long (*Schéma I-13*). De plus, on observe une diastéréotopie des signaux correspondants aux groupements R dans l'héptamère **B**, indiquant une structure chirale du système. Cette chiralité est obtenue par le repliement de l'oligomère en hélice.

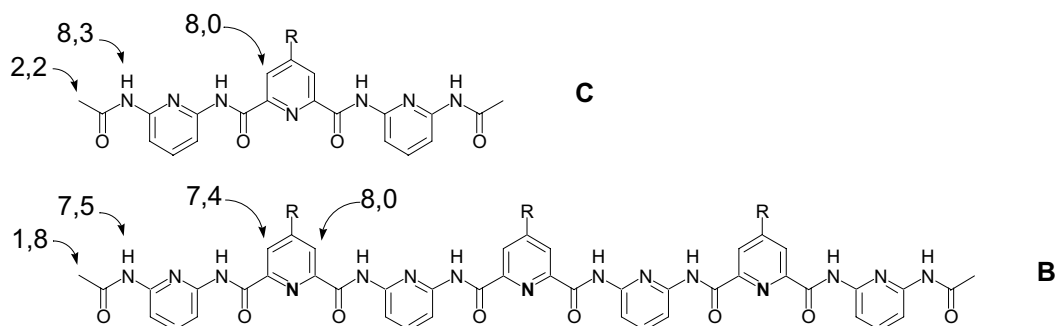


Schéma I-13 : Déplacements chimiques de quelques protons représentatif du trimère et de l'héptamère en RMN.

Toutes les preuves d'hélicité en solution précédemment présentées ne sont que des preuves indirectes. Seule une étude RMN plus poussée, nécessitant l'attribution de tous les signaux, et montrant des effets NOE entre « étages » de l'hélice pourra démontrer l'exactitude de cette hypothèse. Ces études sont en cours au sein du laboratoire et des résultats prometteurs ont été obtenus.

2 . Auto-assemblage en doubles hélices

En plus de cette capacité à s'organiser en simple hélice, ces composés oligopyridine-dicarboxamide présentent la propriété de s'auto-assembler en double hélice. Ce phénomène est l'aspect le plus intéressant de cette famille de composés. En effet, l'appariement par reconnaissance moléculaire entre brins pour générer un motif en double hélice reste une caractéristique presque exclusive des acides nucléiques et de leurs analogues. D'autres composés, précédemment cités, (tels que les polypeptides composés d'acides aminés de configurations alternées D et L) ont aussi cette capacité à former des duplexes hélicoïdaux par reconnaissance moléculaire. La formation de structures en double, triple et multiple hélice est, quant à elle, fréquente dans les assemblages de type hélicate, mais elle est dirigée par les propriétés de coordination de l'ion métallique et la structure des ligands. Dans le cas étudié, la reconnaissance entre brins et l'organisation en hélice s'effectuent, tout comme pour l'ADN, par liaisons hydrogène et empilement aromatique. La différence fondamentale entre ces deux systèmes est que, dans le modèle synthétique, les liaisons hydrogène forment la structure hélicoïdale et les interactions aromatiques conduisent à la formation du duplex, alors que dans

l'ADN, l'hybridation est dirigée par la formation de liaisons hydrogène entre brins et la structure est stabilisée par empilement aromatique, la forme hélicoïdale étant imposée par le squelette glycoposphate.

Ce phénomène de dimérisation a été caractérisé à l'état solide dans le cristal, mais aussi en solution par analyse RMN. L'échange dynamique entre les structures en simple hélice et en double hélice, ainsi que les processus dynamiques entre les brins au sein de la double hélice ont été étudiés.^{55, 56} Un résumé des résultats obtenus jusqu'alors est présenté par la suite.

a. Etude du duplex en solution

Le phénomène d'association a été observé, pour la première fois, lors d'expériences en concentrations variables par RMN sur le composé heptamérique (*Figure I-23*). Lorsque la concentration de la solution de l'heptamère **B** augmente, il y a apparition d'un deuxième ensemble de signaux, indiquant la présence d'une nouvelle espèce en échange lent, à l'échelle des temps de la RMN, avec l'entité moléculaire hélicoïdale précédemment décrite.

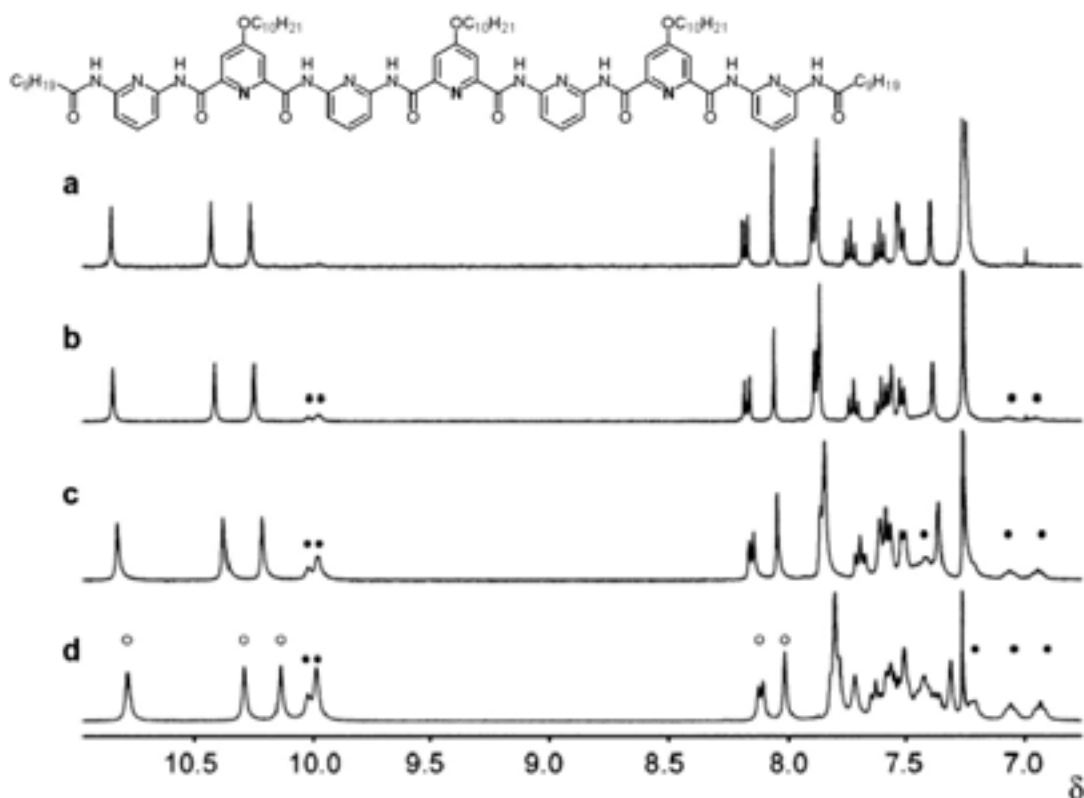


Figure I-23 : Spectres RMN de l'heptamère I à différentes concentrations. a) 0,91 mM ; b) 2,7 mM ; c) 8,2 mM ; d) 24,5 mM. (•) indique le monomère ; (.) indique l'agrégat.

Des expériences effectuées sur une grande gamme de concentrations (plusieurs ordres de grandeurs) montrent l'apparition d'un seul type d'agrégat. L'hypothèse de la formation d'un duplex a été confirmée tout d'abord par spectrométrie de masse, où l'on observe un signal

correspondant à la masse de l'espèce dimérique. De plus, des calculs de constantes de dimérisation basés sur cette hypothèse, et effectués à des concentrations différentes dans le chloroforme, par intégration des signaux dans les spectres RMN, montrent une constance des résultats obtenus. Cette indépendance de la constante de dimérisation en fonction de la concentration démontre la validité de cette hypothèse.

Tableau I-1 : Constante de dimérisation déterminée pour plusieurs concentrations pour l'heptamère B.

Concentration (mM)	K_{dim} (L.mol ⁻²)
0,907	28,3
2,72	30,9
8,16	24,9
24,48	24,3

L'équilibre monomère-dimère est fortement influencé par le milieu dans lequel il se trouve. La nature du solvant ainsi que la présence d'eau dans celui-ci ont un fort impact sur les valeurs des constantes de dimérisation. Pour l'heptamère **B**, lorsque l'on remplace le chloroforme par du dichlorométhane, on passe d'une constante de dimérisation de 30 L.mol⁻² à 300 L.mol⁻². La présence d'eau provoque une destabilisation de l'agrégat au profit de l'espèce monomérique. Cette observation est clairement démontrée lors de l'étude par RMN de l'heptamère dans une solution de benzène-D₆ (Figure I-24). L'élimination progressive de l'eau d'une solution à 13,7 mM de ce composé dans le benzène permet de réduire la proportion de monomère de 80 % à 18 % en passant de 3,4 à 0,6 équivalents de molécules d'eau par rapport à l'heptamère.

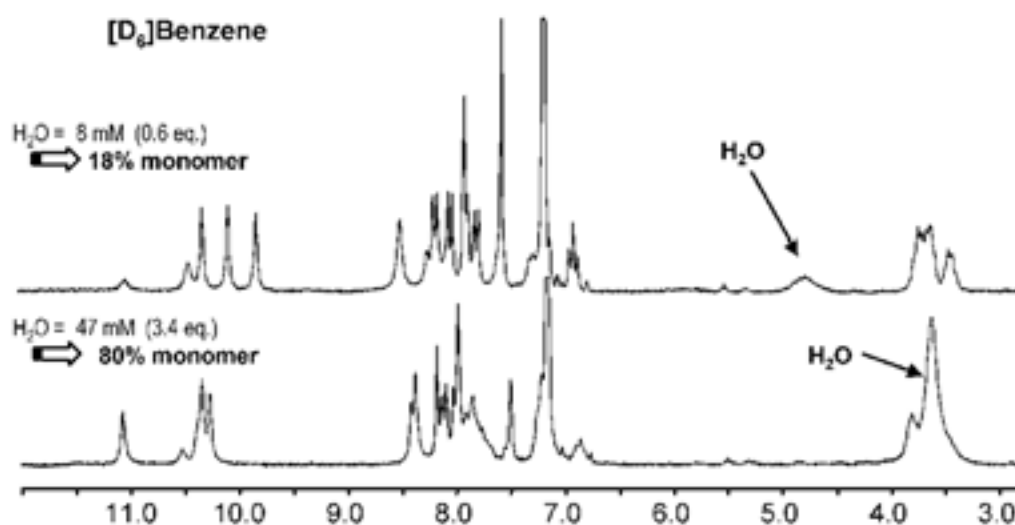


Figure I-24 : Etude par RMN de l'influence de la quantité d'eau sur la proportion entre les espèces à l'équilibre.

Aspect dynamique du système :

- *Echange simple hélice-double hélice .*

Les phénomènes d'échange entre la simple et la double hélice ont été étudiés par RMN à l'aide d'une expérience de transfert d'aimantation par inversion sélective gaussienne sur l'heptamère. L'inversion sélective de chaque signal permet l'observation du transfert d'aimantation sur les signaux correspondants dans l'autre espèce en équilibre lent. Ces expériences ont montré que dans le chloroforme à 25°C, la constante de vitesse d'échange de l'équilibre chimique est de $8,7 \text{ s}^{-1}$. L'espèce dimérique s'échange 8,7 fois par seconde avec ses monomères à température ambiante.

- *Echange au sein de la double hélice.*

Des études effectuées sur l'heptamère **D** dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ montrent une dissymétrie de la structure dimérique (*Figure I-25*). Ce composé possède une constante de dimérisation bien supérieur au composé **B**, et à une concentration de 1mM dans $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, seul le duplex est observable. A température ambiante, six signaux de même intensité sont observés dans la région des amides, alors que seulement trois pics seraient attendus pour une structure symétrique. La même observation peut être faite pour les signaux aromatiques. Les expériences NOESY montrent des tâches de corrélation provenant d'un échange d'une moitié des protons NH avec l'autre.

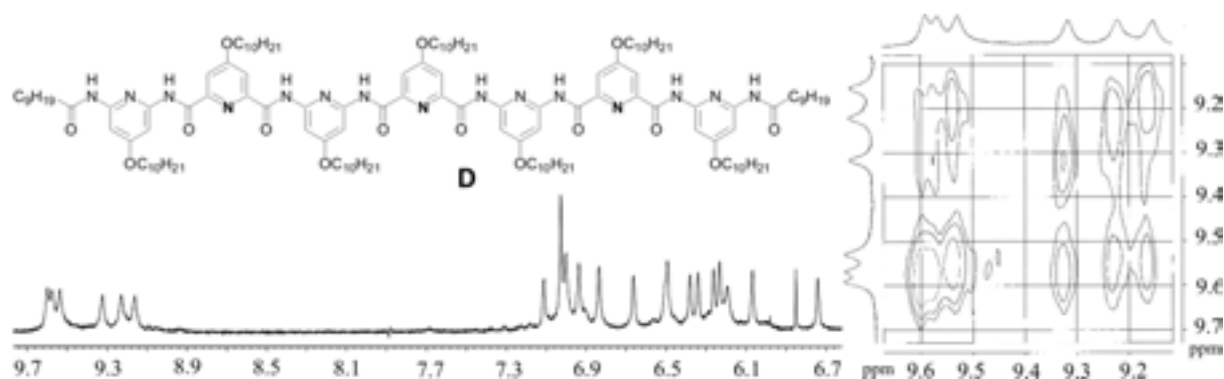


Figure I-25 : Spectres RMN ¹D et NOESY de l'heptamère D dans C₂D₂Cl₄. (400 MHz, 1mM, 25°C)

Les études de l'évolution de la structure en double hélice en fonction de la température (*Figure I-26*) montrent que les signaux fins de la structure dissymétrique s'élargissent lorsque la température augmente et finissent par atteindre une coalescence à 55°C dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$. A partir de cette température, les signaux s'affinent à nouveau et seule une structure symétrique moyenne est observée, l'échange entre les états dégénérés de la double hélice devient rapide à

l'échelle des temps de la RMN. Dans le même temps, les signaux du monomère apparaissent et leur proportion augmente avec la température, ce qui implique que les équilibres au sein du dimère se font sans passage par l'espèce monomérique c'est à dire sans dissociation du duplexe.

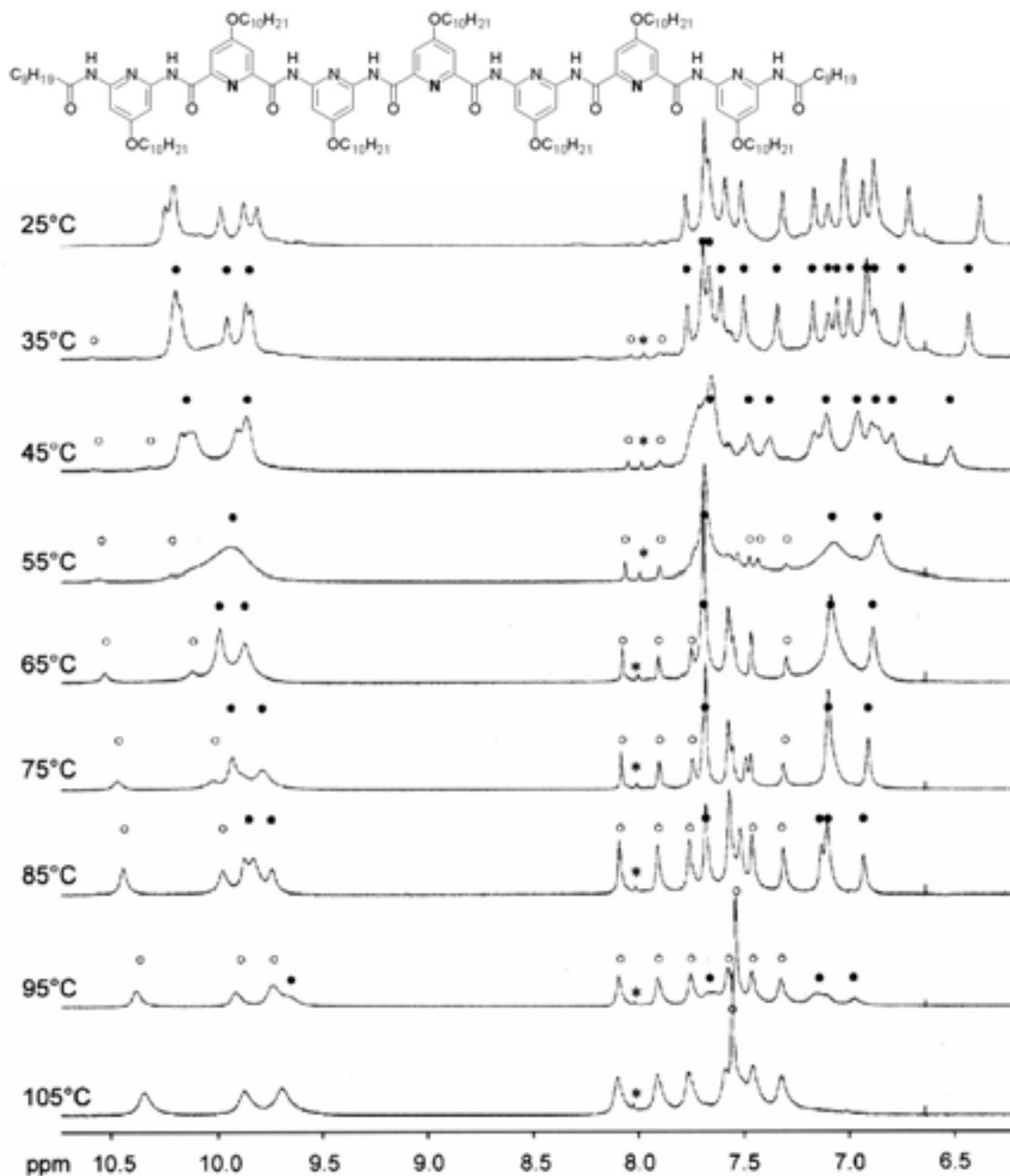


Figure I-26 : Etude RMN, pour l'heptamère D, de l'évolution de l'échange entre les espèces dimériques dissymétriques en fonction de la température.

Deux hypothèses expliquant cette dissymétrie ont été proposées. La première fait intervenir un phénomène de vissage « sliding » où les deux brins glissent l'un par rapport à l'autre dans un mouvement de spirale sans nécessiter une dissociation du duplex. Dans ce

système, expliqué schématiquement *Figure I-27*, les extrémités d'un même brin sont inéquivalentes et s'échangent par ce phénomène de vissage. Un processus similaire a été décrit pour le dimère de la gramicidine A.⁶⁰

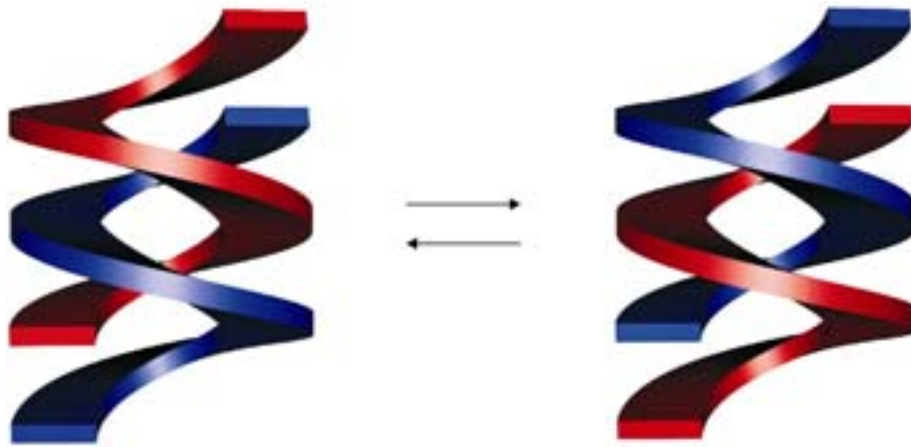


Figure I-27 : Représentation schématique de l'interconversion par un mouvement de vissage de deux formes identiques de doubles hélice dissymétriques.

La deuxième hypothèse formulée est qu'il peut exister des phénomènes de respiration « breathing » entre les brins (*Figure I-28*). Ce processus a été identifié dans la double hélice de l'ADN. Dans ce cas, les extrémités d'un même brin peuvent passer de l'un des états à l'autre par ce phénomène de translation.

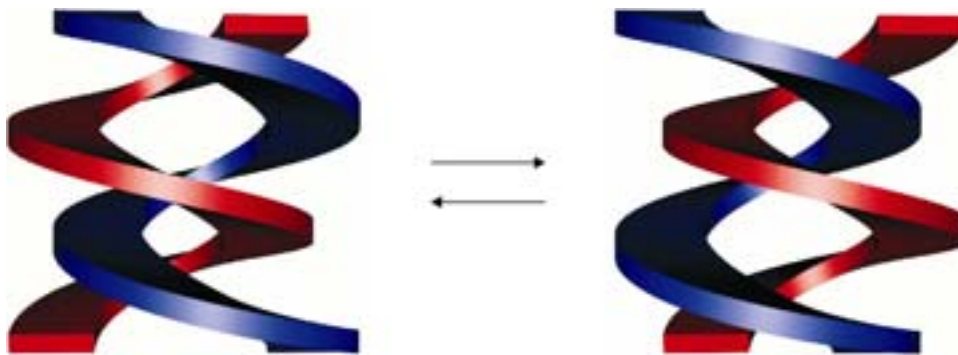


Figure I-28 : Représentation schématique de l'interconversion par un mouvement de respiration.

b. Etude du duplex à l'état solide dans le cristal.

Plusieurs structures montrant l'agrégation en double hélice ont été obtenues par analyse de diffraction des rayons X. Le pentamère a permis d'obtenir deux structures en double hélice différentes et l'heptamère, qui avait précédemment été présenté en simple hélice (*Figure I-20*, p34), a fourni une structure double (*Figure I-29*) permettant leurs comparaisons. La structure double de l'heptamère montre un recouvrement important entre le noyaux

aromatiques de chaque brin. La distance moyenne de contact entre ces brins est de 3,5Å montrant l'empilement des noyaux aromatiques. Afin de permettre l'insertion d'une hélice dans l'autre, il y a aussi augmentation des angles de torsion, ce qui a pour effet de resserrer l'hélice et de ne plus avoir besoin que de quatre unités pyridiniques pour faire un tour (contre 4,5 dans la simple hélice). Dans cette structure, on peut observer qu'une molécule d'eau est, à l'intérieur de la double hélice, liée à chaque brin par des liaisons hydrogène avec un NH d'amide. Une molécule de nitrobenzène est liée à une extrémité du duplex, le déformant légèrement, et provoquant au sein du même brin une inéquivalence de ses deux bouts. Cette observation permet de conforter l'hypothèse émise précédemment du phénomène de respiration qui peut exister au sein de ce dimère. Il est aussi intéressant de noter qu'il existe des liaisons hydrogène inter-brins au niveau des pyridinediamines mais celles-ci sont longues et bifurquées et probablement de faible énergie.

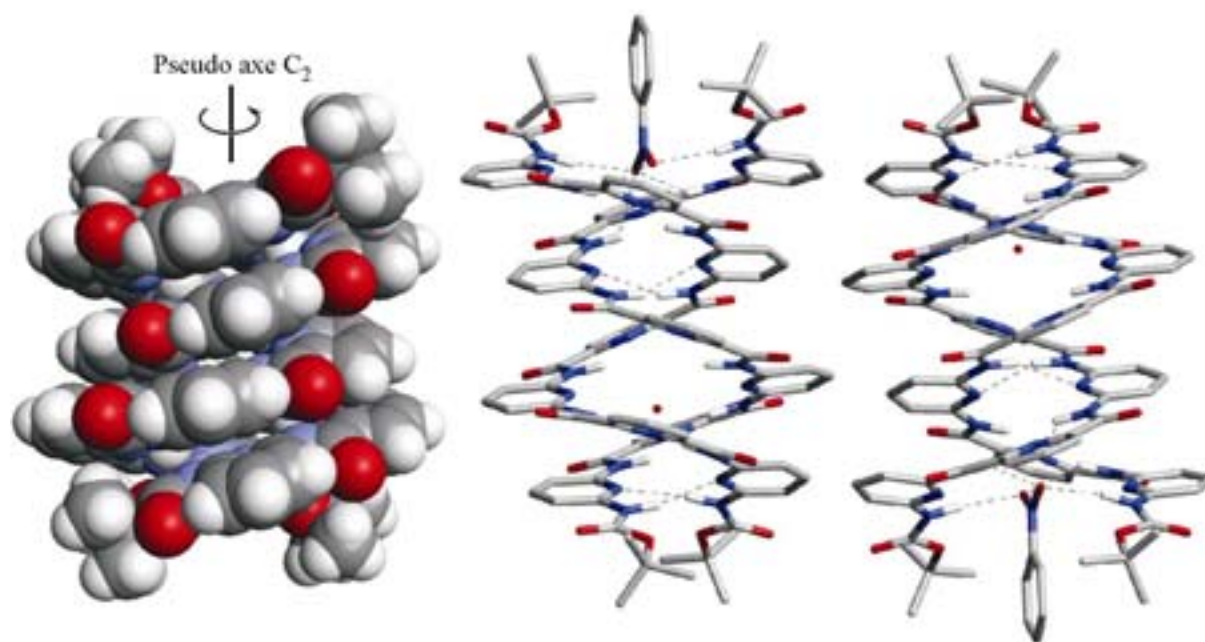


Figure I-29 : Structure en double hélice d'un heptamère déterminé par diffraction des RX. Une molécule de nitrobenzène forme des liaisons hydrogène avec les NH des extrémités des brins du duplex.

Le pentamère a fourni deux structures cristallines différentes de double hélice. La première (Figure I-30) montre, comme pour l'heptamère, un recouvrement important des noyaux aromatiques, mais au lieu d'avoir superposition de pyridines de même nature, nous avons, dans ce cas, un décalage et recouvrement de noyaux de natures différentes. Dans la structure de l'heptamère, les unités pyridinedicarbonyles se superposent entre elles ainsi que les diaminopyridines alors que dans la structure du pentamère les pyridinedicarbonyles s'empilent avec les diaminopyridines. De cette façon, les extrémités d'un même brin sont

inéquivalentes, l'une se trouvant à l'extérieur du duplex et l'autre à l'intérieur de celui-ci. Cette observation permet d'étayer l'hypothèse qu'il peut exister un phénomène de vissage entre les deux brins. Il est aussi intéressant de noter que deux molécules d'eau sont présentes à l'intérieur de la structure et liées par des liaisons hydrogène aux NH des amides de chaque brin.

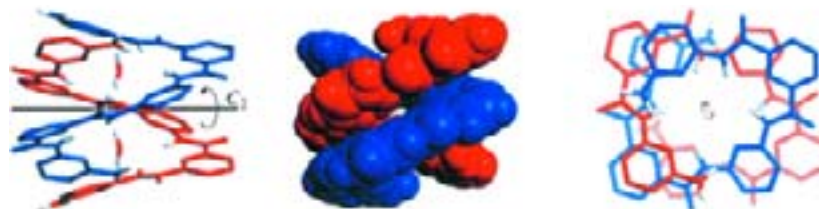


Figure I-30 : Première structure du dimère en double hélice du pentamère déterminée par diffraction des RX d'un cristal obtenu par diffusion d'acétonitrile dans une solution du composé dans le DMSO. Deux molécules d'eau sont présentes dans le cristal.

Dans cette structure, nous pouvons constater qu'il n'existe aucune liaison hydrogène directe entre les deux brins formant le duplex, les seules interactions observées sont dues au stacking aromatique intermoléculaire. Les liaisons hydrogène rencontrées sont intramoléculaires et stabilisent la forme hélicoïdale de chaque brin. Toutefois, la deuxième structure du duplex obtenue pour le pentamère ne permet pas d'occulter l'existence éventuelle de liaisons hydrogène intermoléculaires (*Figure I-31*). En effet, la structure cristalline, obtenue par diffraction des rayons X d'un cristal formé par diffusion lente d'acétonitrile dans une solution de pentamère et de chlorure de tétraméthylammonium dans le DMSO, montre la présence de huit liaisons hydrogène entre brins et un recouvrement aromatique beaucoup moins important. Cette structure ne peut être considérée comme une double hélice, puisque son architecture hélicoïdale ne peut être propagée pour des brins plus longs. Dans cette structure chaque brin forme pourtant une hélice mais, étant reliées à une extrémité, elles divergent rapidement. Il est intéressant de noter l'absence d'une cavité polaire intérieure pouvant inclure des molécules d'eau.

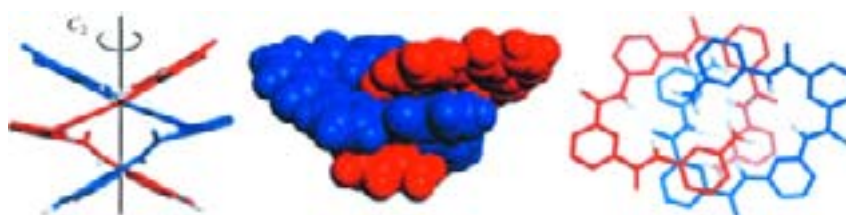


Figure I-31 Deuxième structure double du pentamère déterminée par diffraction des RX d'un cristal obtenu par diffusion d'acétonitrile dans une solution du composé et de tétraméthylammonium (30mM) dans le DMSO. Aucune molécule d'eau n'est présente dans le cristal.

3 . Conclusions.

Les études préliminaires réalisées sur les dérivés oligopyridine-dicarboxamides ont démontrées leur capacité à s'auto-organiser en hélice,⁵⁴ et un phénomène bien plus singulier a été observé : l'auto-assemblage en double hélice.^{55,56} Cette classe de composé représente un rare exemple de doubles hélices artificielles dont l'auto-assemblage repose sur la reconnaissance directe entre brins hélicoïdaux. Au cours de cette étude, un certain nombre de questions ont été soulevées et des hypothèses ont été émises sans pour autant avoir pu être vérifiées. Plusieurs extensions de ce travail ont été proposées et vont être présentées dans la suite de ce manuscrit.

Concernant la dimérisation :

- Quels sont les phénomènes expliquant cette dimérisation ?
- Quelle est l'évolution de la dimérisation en fonction de la longueur des brins ?
- Quelle influence peuvent avoir les substituants des unités pyridiniques sur la dimérisation ?

Concernant la simple hélice :

- Les hélices se trouvent sous la forme racémique droite et gauche en équilibre en solution. Peut-on induire un sens d'hélicité privilégié ?
- Est-il possible de synthétiser des oligomères solubles en milieux aqueux et conserveront-ils leurs structures hélicoïdales ?

Ces questions, nécessitant un travail de synthèse, soulèvent un autre problème qui est le développement d'*une nouvelle méthode de synthèse* permettant la préparation d'une grande diversité de composés (longueurs et substituants différents), de la façon la plus convergente possible.

Chapitre II. Méthode de synthèse

A. Présentation de la méthode de synthèse précédemment utilisée.

Plusieurs approches synthétiques ont été développées initialement au sein du laboratoire Lehn pour l'obtention d'oligoamides de la 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique. Ces méthodes sont toutes basées sur la double réactivité du dérivé pyridinedicarboxyle. Ce composé, sous sa forme diester de méthyle, peut subir une double condensation du monosel de lithium de la 2,6-diaminopyridine pour conduire à un mélange de trimère **2** ainsi que de pentamère diamine **3**. Nous rappelons que, par abus de langage, un trimère est un composé possédant trois unités pyridiniques, et un pentamère, un composé possédant cinq de ces noyaux. Dans la suite de ce manuscrit, les oligomères synthétisés suivront cette nomenclature. Ces composés sont ensuite monoprotégés avant d'être mis en réaction avec le dichlorure d'acide 2,6-pyridinedicarboxyle pour conduire aux oligomères heptamériques **6** et undécamériques **7** symétriques, en trois étapes.

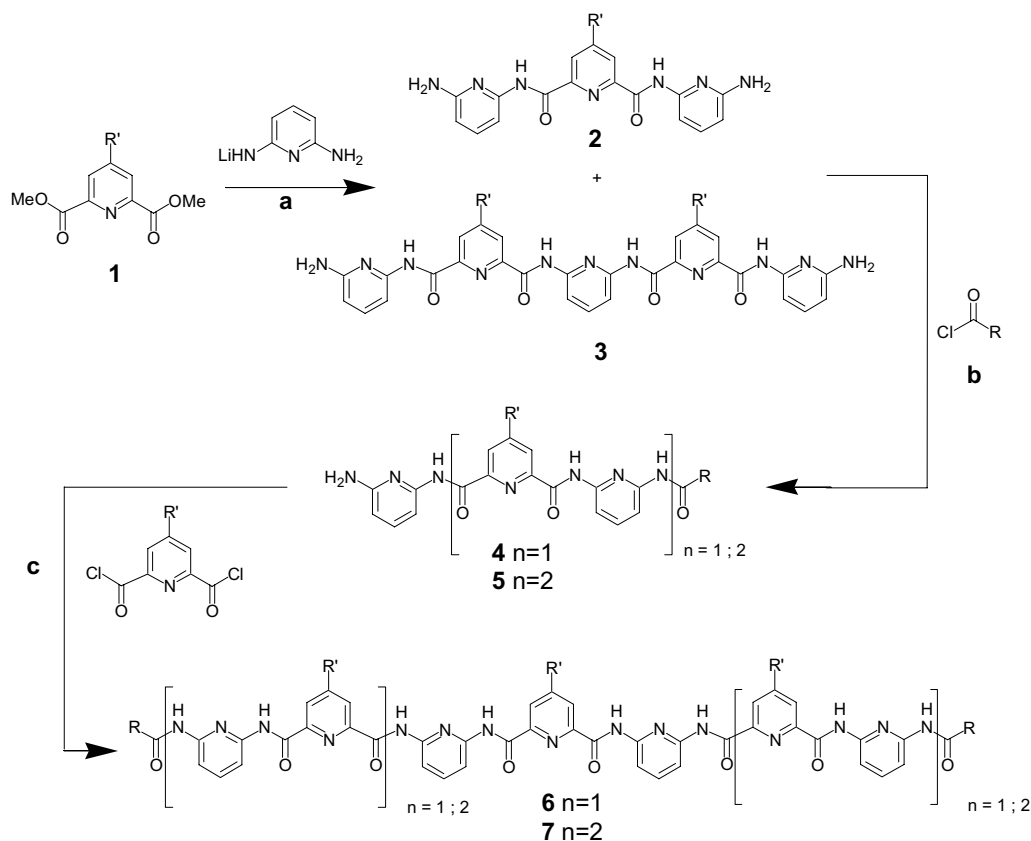


Schéma II-1 : Synthèse de l'heptamère et de l'undécamère. $R' = \text{H}$ ou $\text{OC}_{10}\text{H}_{21}$; $R = \text{CH}_3$, C_9H_{19} ou OtBu ; a) THF, -78°C , 40 % ; b) Et_3N , THF, 0°C , $R = \text{CH}_3$ ou C_9H_{19} ou $\text{OCH}_2\text{Fluorenyl}$, de 25 à 35% ; c) Et_3N , THF.

Cette voie extrêmement convergente a permis l'obtention d'oligomères en un minimum d'étapes mais avec des rendements globaux faibles, allant de 3 à 10%. La monoprotection des diamines est une étape limitante lors de cette synthèse puisqu'elle se fait de façon statistique, ne pouvant conduire, au mieux, qu'à 50% de rendement. De plus, cette

méthode ne permet pas d'envisager une nouvelle réaction sur les produits obtenus et n'a donc pu être envisagée pour la synthèse de brins plus longs.

Une autre voie a donc été proposée. Elle fait intervenir une étape de monodéprotection des oligomères plus facile à mettre en œuvre et aboutissant à de meilleurs rendements que leur monoprotection. Le trimère diprotégé **10** est obtenu par réaction de deux unités 2,6-diaminopyridines monoprotégées **9** avec le dichlorure d'acide 2,6-pyridinedicarboxylique. La protection de la 2,6-diaminopyridine est, quant à elle, préalablement réalisée de manière efficace, avec un rendement de 57%, par monodéprotonation par LiHMDS puis réaction avec Boc₂O. Une monodéprotection du trimère est alors réalisée par addition d'une quantité stœchiométrique de TMSI suivie d'une hydrolyse dans le méthanol, pour conduire au composé **11** avec un rendement de 61%. Cette monoamine est à nouveau mise en réaction avec le dichlorure d'acide pour conduire à l'heptamère diprotégé **12**, qui, à son tour, pourrait être monodéprotégé...etc.

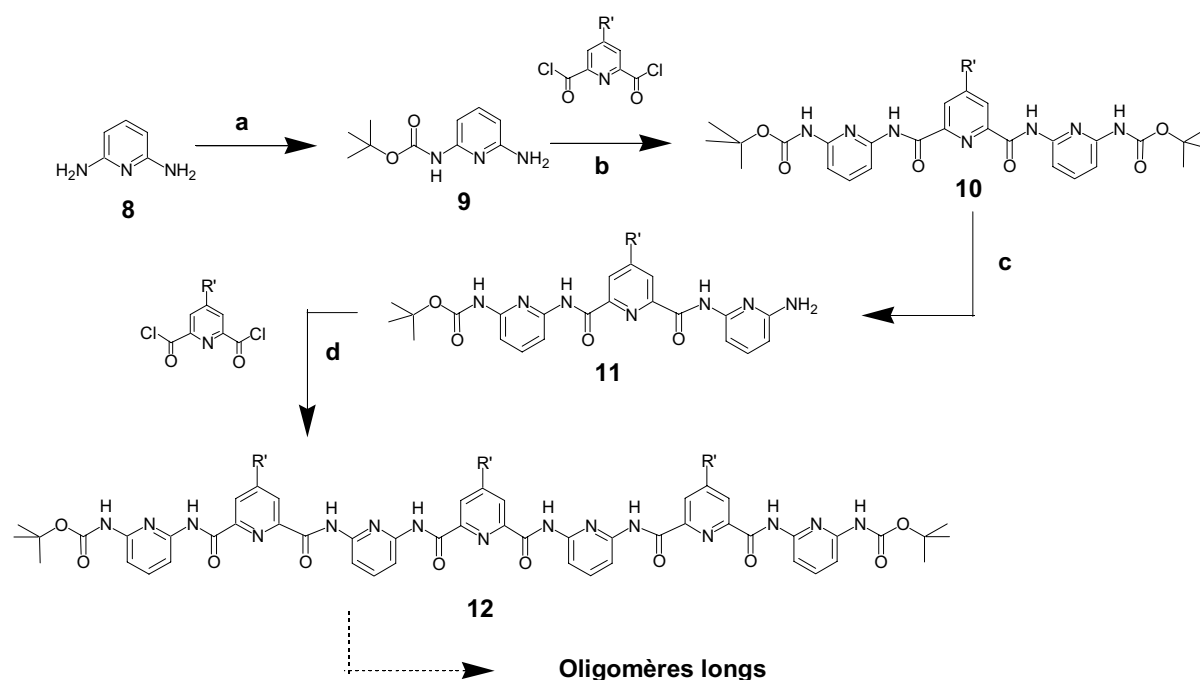


Schéma II-2 : Synthèse de l'heptamère 12. a) LiHMDS, Boc₂O, THF, TA, 57% ; b) Et₃N, THF, TA, 88% ; c) TMSI, CHCl₃ puis MeOH, reflux, 61% ; d) Et₃N, THF, TA, 61%

Cette méthode convergente souffre, tout de même, d'un certain nombre de restrictions. Le rendement de la monodéprotection, 60%, même s'il est supérieur à une réaction statistique, reste relativement faible, surtout lorsque l'on manipule des composés nécessitant un grand nombre d'étapes de synthèse. Cette voie ne permet donc pas d'envisager la synthèse d'oligomères très longs. De plus, seule la synthèse de brins diamino peut être envisagée par cette méthode.

Nous avons donc développé une nouvelle voie de synthèse répondant à plusieurs impératifs:

- Cette méthode doit rester la plus convergente possible afin de limiter le nombre d'étapes de synthèse.
- Afin d'aboutir à l'obtention de brins longs en grande quantité, notre synthèse ne doit pas souffrir d'étapes à faible rendement en particulier lors de brins longs.
- Nous souhaitons pouvoir réaliser la synthèse de brins polypyridiniques possédant en position 4 de chaque unité des groupements différents et prédéfinis, afin d'obtenir un brin avec une séquence connue, comme lors de la synthèse de peptides.

B. Principe de la synthèse

La méthode que nous avons développée est analogue à la synthèse peptidique : afin d'obtenir un polyamide de séquence définie, la meilleure voie envisagée est la manipulation de blocs aminoacides. Ainsi, à partir de plusieurs blocs différents, nous pourrions obtenir des brins de compositions variées aux propriétés physico-chimiques diverses.

Le bloc « aminoacide » envisagé pour notre oligomère peut être constitué d'un dimère (nous rapelons qu'un dimère est un composé possédant 2 noyaux pyridiniques) formé par un noyau diaminopyridine et un noyau pyridinedicarboxyle (Figure II-1).

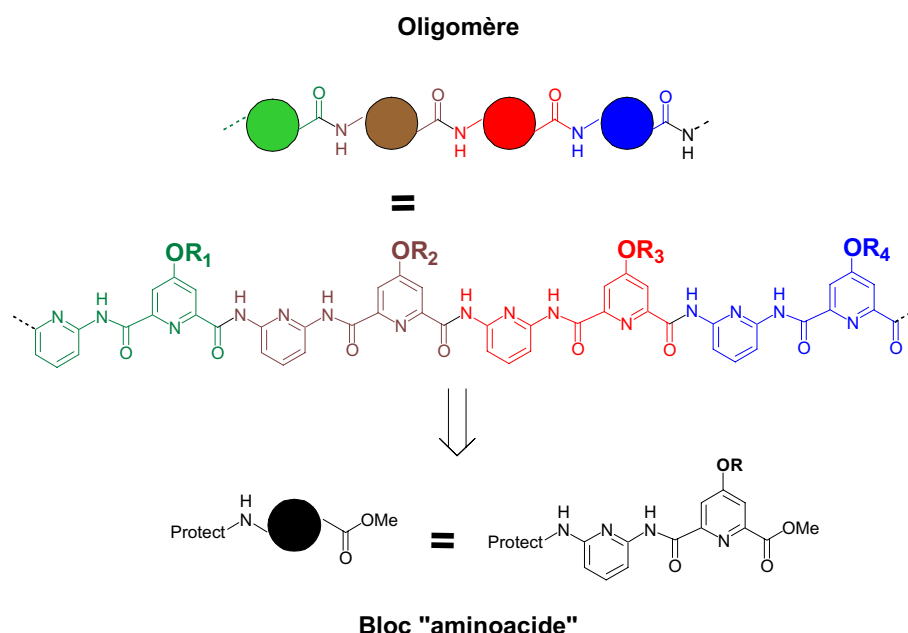


Figure II-1: Choix du bloc aminoacide de l'oligomère.

Le dimère « aminoacide » diprotégé doit pouvoir subir une déprotection de sa fonction acide ou de sa fonction amine de façon indépendante. Le couplage de ces deux composés, acide et amine, conduit à la formation du tétramère. L'application de cette séquence

déprotection-couplage permet d'accéder à des oligomères non symétriques ayant 2^n noyaux aromatiques en un minimum d'étapes (*Figure II-2*).

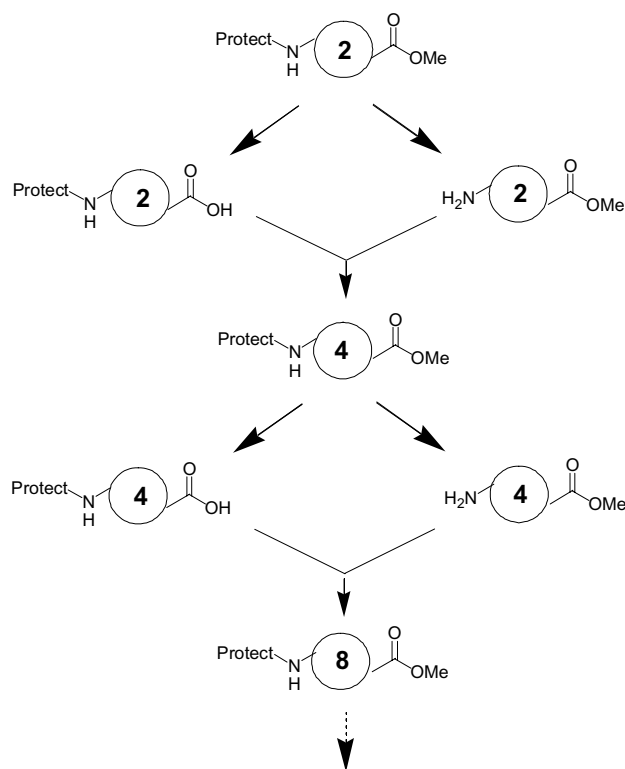


Figure II-2: Principe de la synthèse des brins dissymétriques. Les chiffres représentent le nombre d'unités pyridiniques dans le brin.

De plus, un couplage de ces composés avec un bloc central difonctionnalisé permet l'obtention de brins symétriques longs possédant à leurs extrémités soit deux fonctions ester soit deux fonctions amine (*Figure II-3*). Cette unité centrale peut être un oligomère à m noyaux de façon à synthétiser des brins continus de longueur $2n+m$, mais elle peut aussi être de nature différente, permettant ainsi d'introduire, au milieu du brin, une flexibilité ou une conformation particulière. L'introduction d'espaces sera étudiée dans le reste du manuscrit.

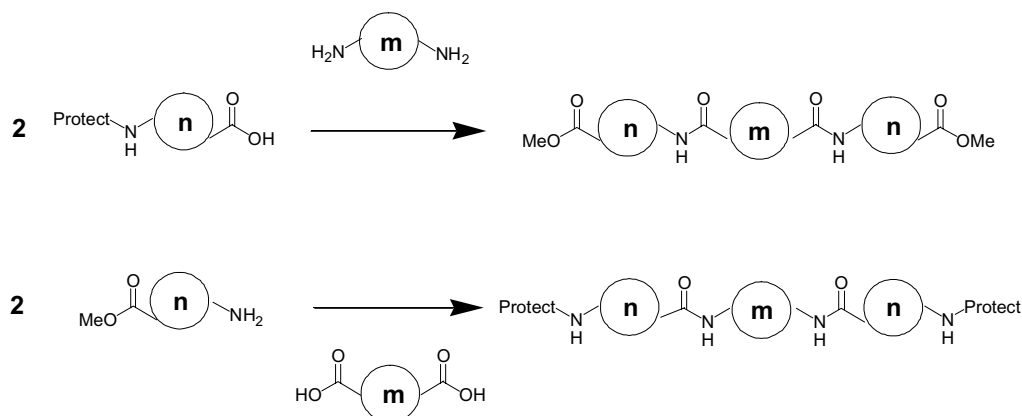


Figure II-3: Principe de la synthèse des brins symétriques. Les acides pourront être activés selon les méthodes classiques de couplage peptidique ou via la formation de chlorures d'acide.

C. Synthèse

1. Synthèse des dimères

Le bloc « aminoacide » résulte de la dessymétrisation des deux unités pyridiniques. La monoprotection de la diaminopyridine a déjà été mise en œuvre précédemment. La dessymétrisation de l'unité pyridinedicarbonyle peut être, quant à elle, réalisée par monosaponification du diester de méthyle de l'acide pyridinedicarboxylique. Les deux noyaux sont ensuite couplés, via un chlorure d'acide, pour former le dimère ester-amine protégée. Du fait de la faible réactivité des 2,6-aminopyridines, nous n'avons pu utiliser les agents de couplage classiquement utilisés en synthèse peptidique. L'utilisation d'un mélange HBTU/HOBT comme agent d'activation n'a montré aucune réaction de l'acide. PyCloP s'est révélé être le réactif le plus efficace pour ce couplage mais la cinétique de cette réaction est trop lente, après deux semaines la réaction n'est toujours pas finie.

La protection de l'amine par le groupement BOC, utilisée dans les précédentes synthèses, a dû être abandonnée pour notre méthode, ce groupement étant sensible aux conditions d'activation des oligomères sous forme de chlorures d'acide. Nous avons donc décidé d'utiliser le carbamate de benzyle comme protecteur de l'amine. Ce groupement est résistant aux conditions basiques nécessaires à la saponification de l'ester de méthyle, ainsi que dans le SOCl_2 à reflux, conditions de formation du chlorure d'acide. Il est ensuite facilement éliminé par hydrogénolyse catalytique. Cette déprotection s'effectuant en milieu hétérogène, ce groupement ne permet donc pas de transposer cette méthode à une synthèse automatisée sur support solide. Son remplacement par le groupement Fmoc pourrait être envisagé mais ce groupement protecteur n'a pas été testé dans le cadre de cette étude.

La 2,6-diaminopyridine monoprotégée **15** est obtenue avec un rendement de 84% par déprotonation avec du *n*-BuLi puis mise en réaction avec le chloroformate de benzyle.

Afin de permettre l'introduction plus aisée de groupements alkoxy divers en position 4 de la pyridinedicarbonyle, l'accès au diester de méthyle **1** a été modifié. En effet, l'introduction de la chaîne décyl oxy s'effectuait de façon non reproductible par réaction de l'acide chélidamique avec le décanol en milieu sulfurique à reflux du toluène à l'aide d'un montage Dean-Stark pour conduire au diester de décyle substitué en position 4. Ce composé devait, ensuite, être saponifié puis re-estérifié en ester de méthyle pour conduire au composé **1**. Dans la nouvelle méthode, l'acide chélidamique est traité au reflux du méthanol en milieu acide en présence de diméthoxypropane pour conduire au diester de méthyle de l'acide chélidamique **13**. Une réaction de Mitsunobu sur ce composé permet alors d'introduire en

position 4 une chaîne alkoxy. Cette réaction souffrant de peu de restrictions, une grande diversité d'alcools peuvent être introduits lors de cette étape, et cela afin d'étudier l'influence des chaînes latérales sur les propriétés physico-chimiques des hélices. Différentes chaînes alkoxy ont été introduites sans difficulté, par cette voie, sur des composés aromatiques similaires au sein du laboratoire, confirmant le potentiel de cette méthode. Lors de notre étude, nous nous sommes contentés de l'introduction de chaînes décyl oxy permettant une grande solubilité de nos oligomères dans les solvants organiques. Le composé **13** est mis en réaction avec du décanol en présence de triphénylphosphine ainsi que de la diisopropylazacarbodiimide pour conduire au dérivé 4-décyl oxy pyridine **1**. Ce diester est ensuite monosaponifié, avec un rendement de 83%, par réaction avec un équivalent de soude à 0°C. Le monoacide-monoester **14** obtenu est activé sous la forme d'un chlorure d'acide avant d'être couplé à la diamine monoprotégée **15** pour conduire au dimère **16**. Ce dimère subit alors, pour une part, une saponification pour conduire à l'acide **17** et, pour une autre part, une hydrogénolyse catalytique au Palladium pour conduire à l'amine **18**.

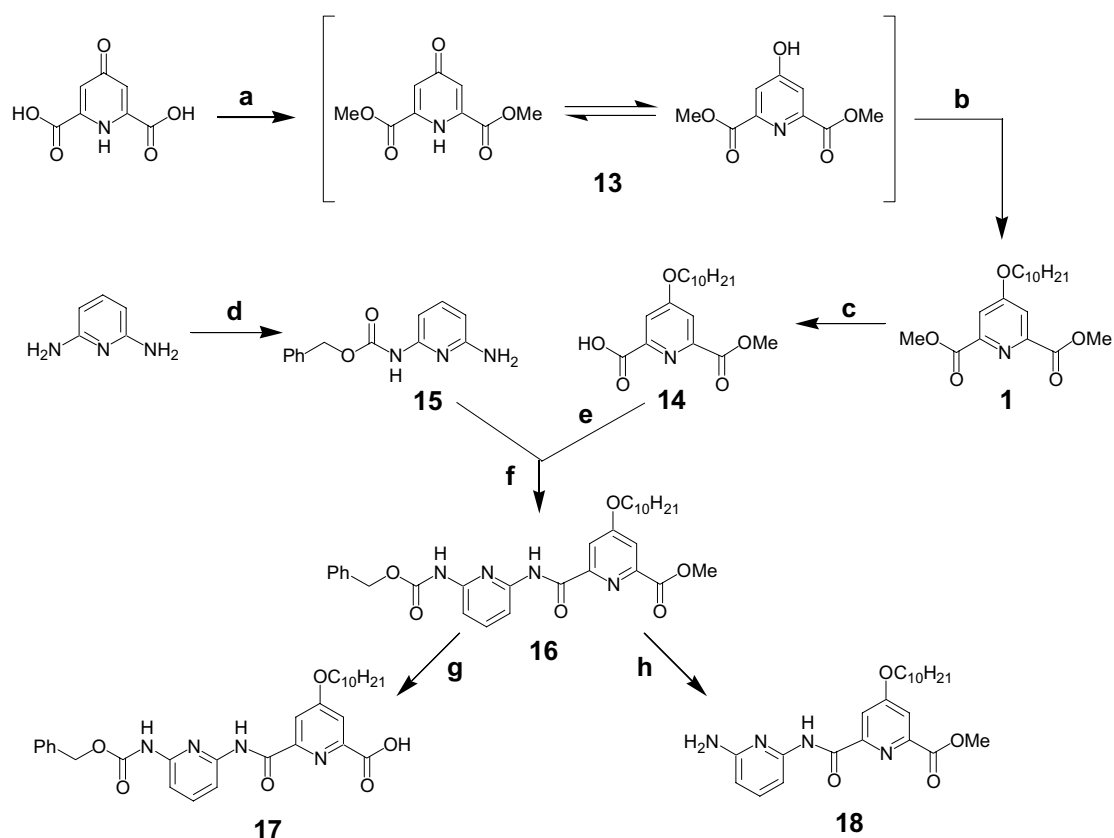


Schéma II-3: Synthèse des différents dimères. a) MeOH, diméthoxypropane, HCl, reflux, 85 % ; b) C₁₀H₂₁OH, DEAD, PPh₃, THF, 0°C, 96 % ; c) NaOH, Dioxane/eau, 0°C, 83 % ; d) BuLi, ClC(O)OCH₂Ph, THF, -78°C, 84 % ; e) SOCl₂, reflux ; f) iPr₂Net, toluène, TA, 98 % (sur les étapes e + f) ; g) NaOH, Dioxane/eau, 98 % ; h) H₂, Pd / Charbon, 100%

Ces dimères sont les précurseurs de la quasi totalité des oligomères décrits dans ce manuscrit et ont donc été synthétisés, sans difficulté, en grandes quantités. Il nous a été facile, par exemple, d'effectuer la synthèse d'une dizaine de grammes de **16**.

Ce dimère diprotégé **16** a été cristallisé sous la forme de monocristaux permettant une analyse par diffraction des rayons X (*Figure II-4*). La cristallinité de ce composé, en dépit de la présence de longues chaînes alkyles, est sans doute due à un emboîtement parfait des molécules l'une dans l'autre sous la forme de dimère.

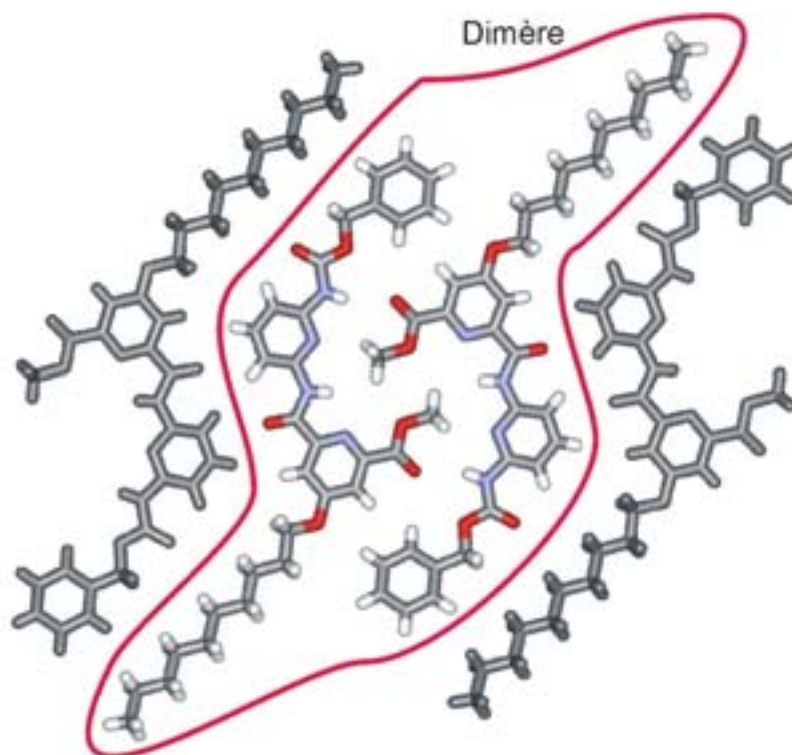


Figure II-4 : Structure cristallographique de 16 montrant son arrangement en dimère dans le cristal.

Il est intéressant de noter l'insertion de l'ester de méthyle à l'intérieur du « codon hélicoïdal » de la molécule voisine. Ce résultat pourrait expliquer les spectres RMN obtenus pour l'acide **17**. En effet, les spectres de **17** pris dans le CDCl_3 font état de signaux très larges signifiant une agrégation de ce composé. Si nous transposons l'arrangement dans le cristal de l'ester de méthyle à une fonction acide, le proton acide se trouverait au voisinage d'un azote pyridinique, stabilisant cette organisation en dimère par formation de liaisons hydrogène (*Figure II-5*). Aucun cristal du composé acide n'a pu être obtenu pour confirmer cette hypothèse. Des expériences RMN complémentaires, de dilution et de variation de température, devraient être réalisées afin de répondre à cette interrogation.

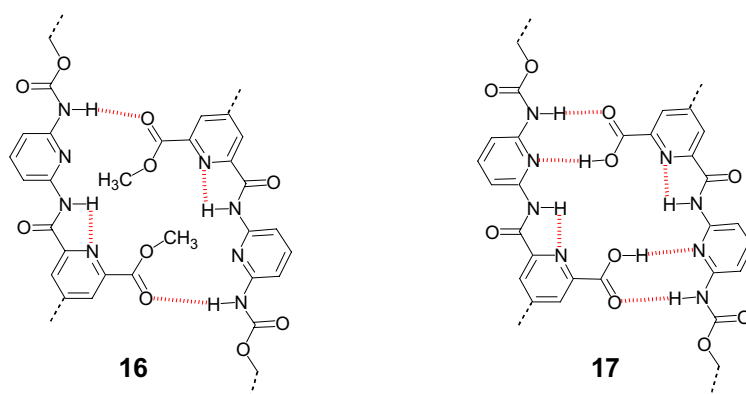


Figure II-5 : Représentation schématique de l'arrangement de 16 en dimère observé dans le cristal et proposition d'organisation de 17 en dimère montrant les nouvelles liaisons hydrogène formées.

2 . Synthèse d'oligomères de longueurs variables

Afin d'étudier l'influence de la longueur du brin ainsi que celle des groupements terminaux sur la constante de dimérisation de nos oligomères, un grand nombre de composés ont été synthétisés.

De façon à limiter le nombre d'étapes pour l'obtention d'oligomères de tailles variables, nous avons pris soin d'effectuer ces synthèses de la façon la plus convergente possible. De cette manière tous les oligomères symétriques résultent de la double réaction de deux oligomères dissymétriques sur un brin central symétrique. Les pentamères sont, par exemple, le produit de la réaction de deux dimères avec un noyau pyridinique central difonctionnalisé, réaction $2 \times 2 + 1 = 5$, l'heptamère est le fruit d'une réaction $2 \times 2 + 3 = 7$... Les oligomères dissymétriques ont été synthétisés par réaction entre brins dissymétriques, de cette façon le tétramère résulte du couplage des deux dimères, $2 + 2 = 4$, l'hexamère du couplage d'un tétramère avec un dimère $4 + 2 = 6$, la synthèse de l'octamère a été réalisée par couplage de deux tétramères $4 + 4 = 8$...

Trois grandes séries de composés ont été synthétisés :

- Une série dissymétrique possédant un ester et une amine de part et d'autre de la chaîne oligomérique.
- Une série symétrique diester de méthyle.
- Une série symétrique diamine, ces diamines pouvant être protégées ou non par des groupements décanoyle ou carbamate de benzyle.

a. Synthèse de brins dissymétriques.

Le dimère acide **17** est activé sous la forme de chlorure d'acide puis couplé au dimère amine **18** pour former le tétramère **19**. Ce tétramère peut ensuite être saponifié ou hydrogéné pour obtenir l'acide **20** et l'amine **21**. Ce tétramère amine est couplé avec le dimère acide **17** pour former l'hexamère **22**, ou avec le tétramère acide pour conduire à l'octamère **25**. Une partie de ce composé est saponifiée pour former l'acide **26**, alors qu'une autre est hydrogénée pour fournir l'amine **27**. Ces deux composés sont ensuite couplés pour former l'hexadécamère **28**.

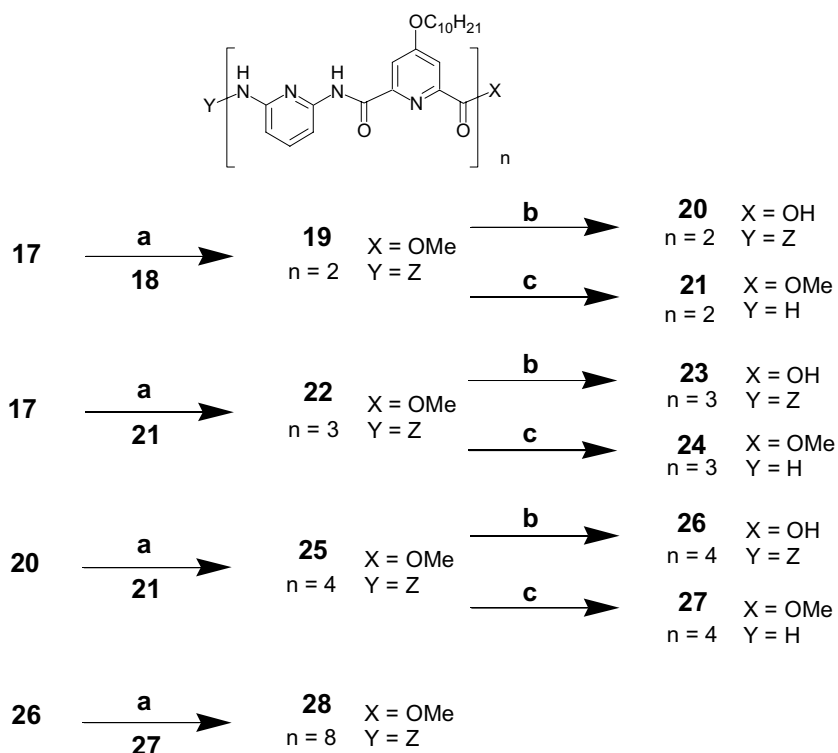


Schéma II-4 : Synthèse des brins dissymétriques. a) i : SOCl₂, reflux ; ii : iPr₂Net, Toluène, **Amine, 19** : 89 % ; **22** : 65 % ; **25** : 55 % ; b) NaOH, Dioxane/eau, 98% ; c) H₂, Pd / Charbon, DMF/MeOH, **19** : P= baudruche, TA, 3h, 99 % ; **22** : P = 5 bars, TA, 6h, 99 % ; **25** : P= 5bar, 60°C, 16h, 98%.

Il est à noter que, lors de l'augmentation de la taille des oligomères, il nous a été de plus en plus difficile d'effectuer les hydrogénolyses des carbamates de benzyle. Ceci s'est accompagné d'une diminution de la réactivité des amines obtenues. Ce phénomène a été expliqué par l'accroissement de l'encombrement stérique autour de ces fonctions du fait du repliement en hélice. Lorsque la longueur de l'oligomère croît, la stabilité de sa forme repliée augmente, ne permettant plus un accès facile au catalyseur ainsi qu'aux réactifs.

b. Synthèse de brins symétriques diester

La méthode la plus convergente pour l'obtention de ces oligomères symétriques est la réaction d'un noyau central diacide avec des brins dissymétriques amine (*Schéma II-5*). De cette façon, le pentamère **29**, le nonamère **30** et le tridécamère **31** sont obtenus respectivement par couplage du diacide pyridinedicarboxylique avec le dimère **18**, le tétramère **21** et l'hexamère amine **24** précédemment synthétisés. L'heptamère **32** est lui obtenu par réaction du monomère monoacide **14** avec l'hexamère **24**. Le 21mère **34** est obtenu par couplage du pentamère diacide **33**, résultant de la double saponification de **32**, avec l'octamère amine **27**.

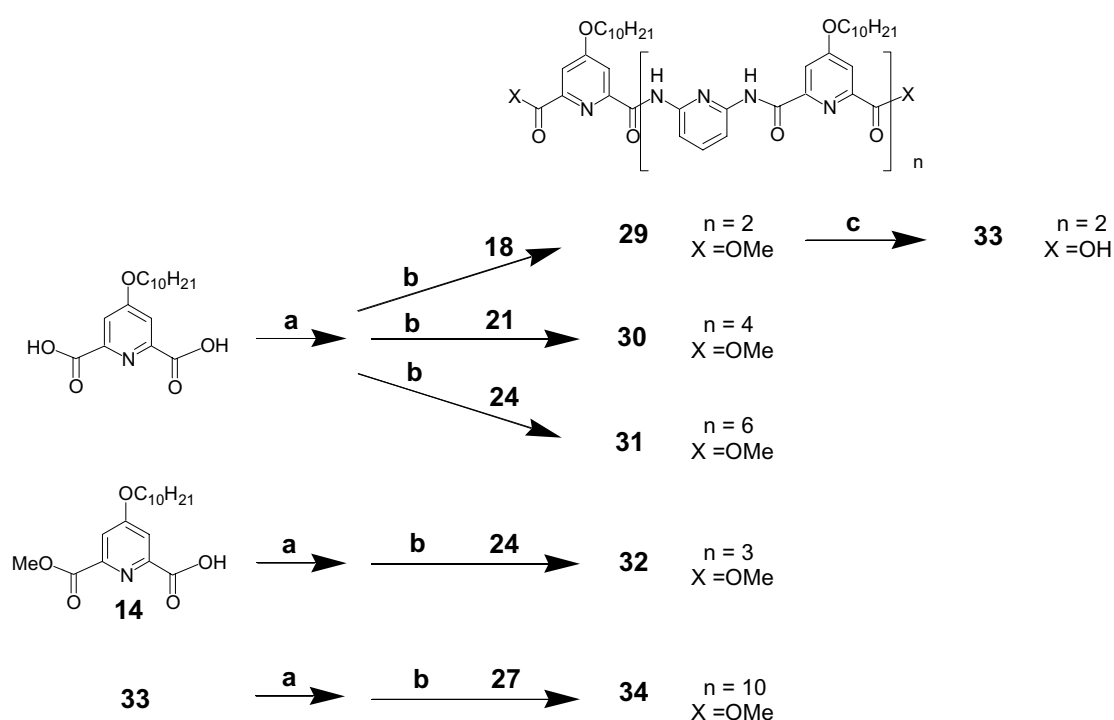


Schéma II-5 : Synthèse des brins symétriques diester. a) SOCl_2 , reflux ; b) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, Toluène, Amine ; **29** : 71 % ; **30** : 60 % ; **31** : 35 % ; **32** : 68 % ; **34** : 28 % ; c) NaOH, Dioxane / eau, 98 %.

c. Synthèse de brins diamino

La méthode utilisée pour la synthèse de brins diamino est identique à celle des oligomères diester, c'est à dire le double couplage d'un brin dissymétrique avec une unité centrale difonctionnalisée (*Schéma II-6*). Trois types d'oligomères, se différenciant par leur groupements terminaux, ont été synthétisés : les composés diamine libre et les composés diprotégés, soit par un carbamate de benzyle soit par un groupement décanoyle. Les

nonamères, **37** et **39**, et les undécamères, **38** et **40**, sont obtenus par couplage du tétramère acide, **20** ou **35**, avec la 2,6-diaminopyridine ou avec le trimère diamine **2**.

Les trois heptamères ont, quant à eux, été obtenus par trois voies différentes. L'heptamère didécanoyle **6** a été synthétisé selon la méthode développée par Volker Berl (Chapitre II. A). L'heptamère dicarbamate de benzyle **36** a été obtenu par couplage de deux dimères acide sur le trimère diamine. Et le composé diamine **41** a été formé par couplage du pentamère diacide en présence d'un large excès de 2,6-diaminopyridine.

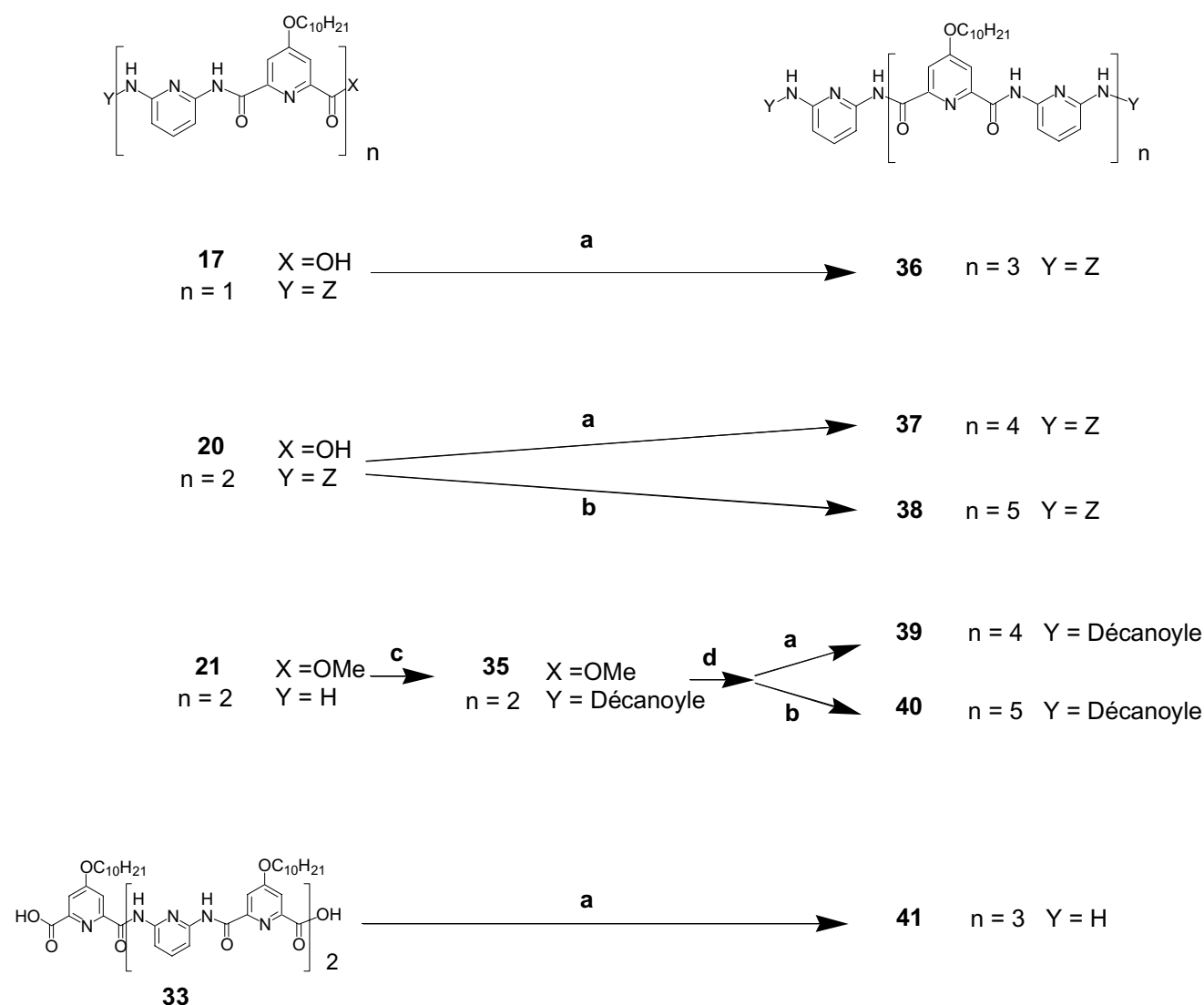


Schéma II-6 : Synthèse de brins diamino. a) i : SOCl_2 , reflux ; ii : 2,6-diaminopyridine, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, toluène, TA ; b) i : SOCl_2 , reflux ; ii : **2**, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, toluène, TA ; c) $\text{ClC}(\text{O})\text{C}_9\text{H}_{19}$, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 ; d) NaOH , dioxane /eau, TA.

3 . Synthèse d'oligomères possédant des unités 1,3-phenylènes

Le remplacement de noyaux 2,6-diaminopyridines par des noyaux 1,3-diaminophényles permet d'étudier l'importance des interactions entre groupes amides et noyaux pyridines : les noyaux 1,3-diaminophényles ne possèdent pas de site accepteur de liaisons hydrogène et doivent, ainsi, conduire à la déstabilisation de l'hélice. Quatre oligomères symétriques possédant 1, 2 ou 4 de ces noyaux « déstabilisants » ont donc été synthétisés (*Schéma II-7* et *schéma II-8*).

Lors de ces synthèses, il nous a été impossible, pour des raisons inexplicables, d'activer sous la forme de chlorure d'acide un oligomère possédant dans sa chaîne un groupement diaminophényle. Nous avons donc dû éviter le passage par ce type d'intermédiaire.

Le trimère **42** est obtenu par couplage du diacide, via le dichlorure d'acide, avec la 4-nitroaniline. Ce composé dinitro est ensuite réduit par hydrogénation catalytique pour conduire à la diamine **43**. L'undécamère **44** possédant deux noyaux déstabilisants en son centre est ensuite obtenu par couplage de cette diamine **43** avec le tétramère **20**, précédemment synthétisé.

L'heptamère dinitro **45** est obtenu par réaction du pentamère diacide **33** avec la 3-nitroaniline qui, suivie d'une réduction catalytique, conduit au composé diamino **46**. Cet heptamère est ensuite couplé avec le dimère acide **17** pour former l'undécamère **47**.

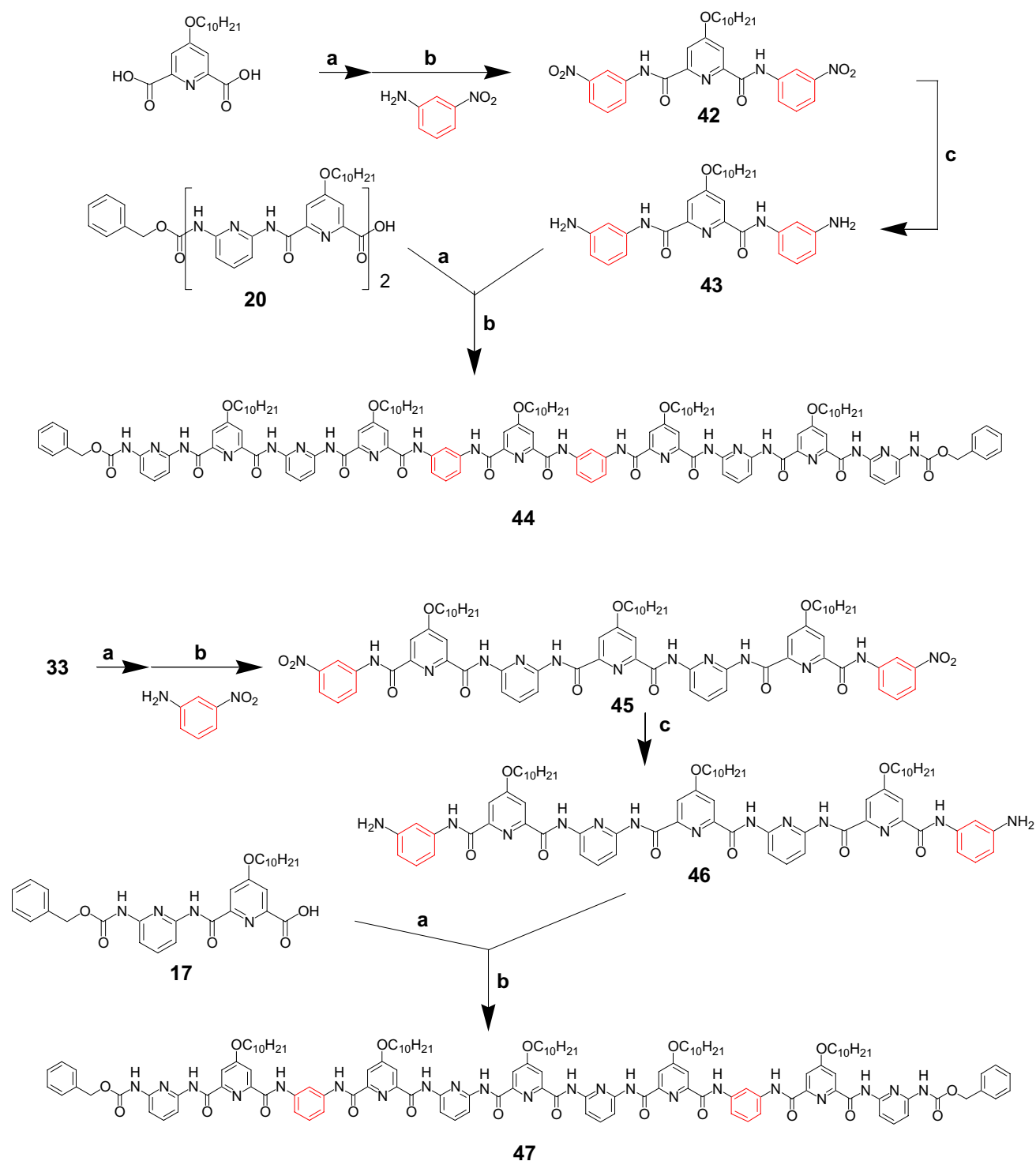


Schéma II-7: Synthèse des oligomères possédant 2 noyaux 1,3-diaminophényles. a) SOCl₂, reflux ; b) Amine, *i*Pr₂NEt, toluène, TA ; c) H₂, Pd / Charbon, DMF / MeOH.

L'heptamère **50** est obtenu par couplage du dimère **49**, via le chlorure d'acide, avec le trimère diamine **43** précédemment obtenu. Cet hexamère est ensuite hydrogéné puis couplé avec le dimère **17** pour conduire à l'undécamère **52** comprenant quatre noyaux déstabilisants en son centre.

Le nonamère **53** est, quant à lui, simplement obtenu par couplage du tétramère **20** avec la 3-aminoaniline.

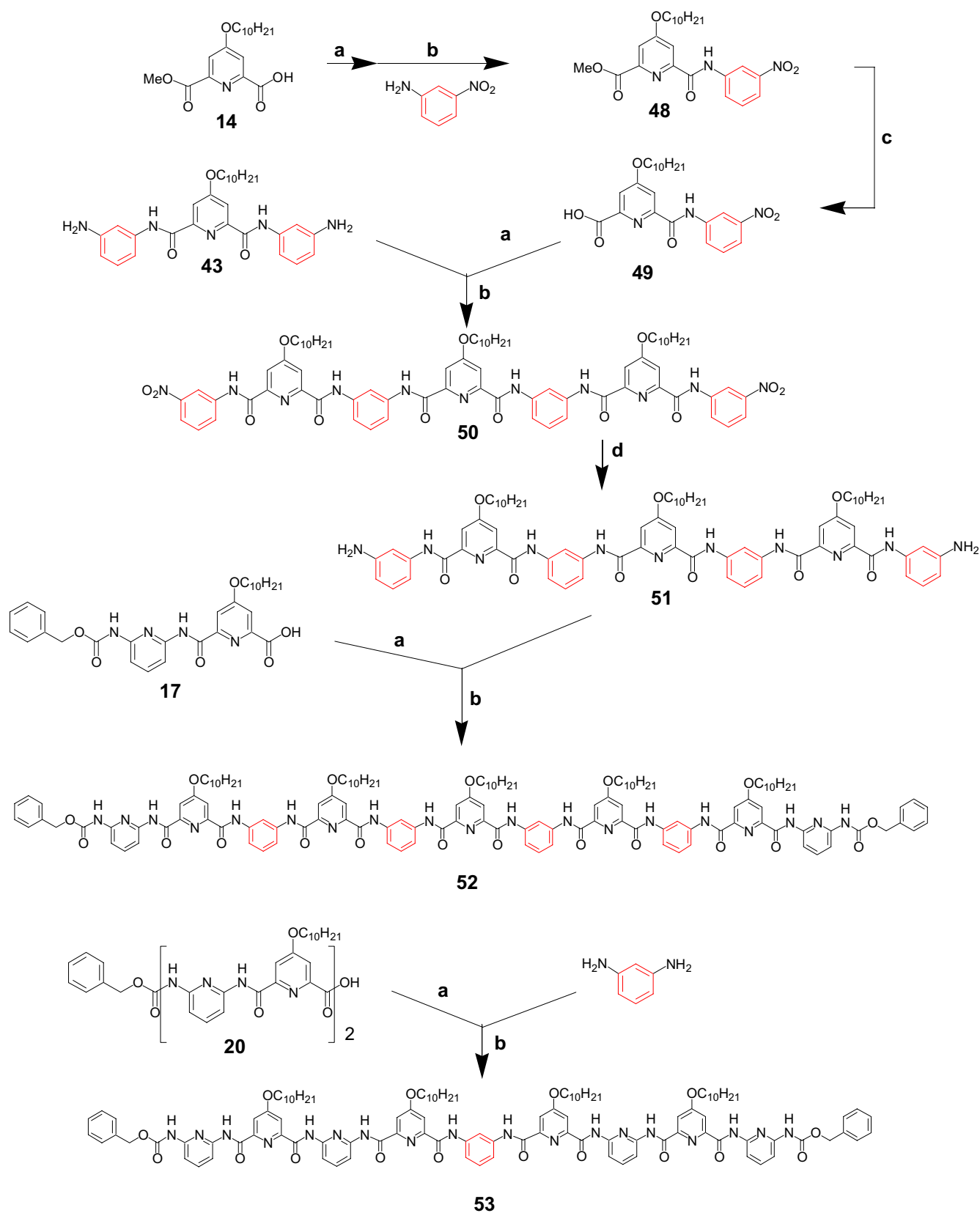


Schéma II-8 : : Synthèse de l'undécamère possédant 4 noyaux 1,3-diaminophényles et du nonamère possédant un noyau déstabilisant en son centre. a) SOCl_2 , reflux ; b) Amine, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, toluène, TA ; c) NaOH , dioxane / eau ; d) H_2 , Pd / Charbon, DMF / MeOH

4. Synthèse d'oligomères comprenant un bras espaceur.

Nous avons souhaité réaliser la synthèse d'oligomères possédant en leur milieu un groupement dit « espaceur » de nature chimique différente de celle du reste du brin, afin d'observer l'influence de ce bras sur la conformation de l'oligomère et sur sa capacité à s'hybrider en double hélice. Comme pour la synthèse de brins symétriques, deux types de composés peuvent être synthétisés : (1) Des oligomères diesters possédant en leur centre le bras espaceur qui peuvent être obtenus par couplage de deux oligomères dissymétriques amine avec un bras diacide ou (2) Des oligomères diamino qui sont synthétisés par couplage de deux brins acide avec une diamine centrale (*Figure II-3*, p49). Nous avons décidé de coupler deux octamères, que nous savons s'hybrider en doubles hélices, à trois types d'espaceurs différents : « les bras flexibles », de type alkyle, « les bras rigides », possédant des noyaux aromatiques rigidifiant leur structure, et « les bras préorganisés », c'est-à-dire des groupements forçant une préorganisation des deux brins l'un par rapport à l'autre.

Des tests préliminaires de couplage de dichlorures d'acide aliphatiques avec des brins octamériques amines ont conduit à la formation de brins terminés par un imide cyclique. En effet, après réaction du premier chlorure d'acide sur l'amine, il y a une réaction intramoléculaire du deuxième sur cette même amine conduisant à la formation du cycle. Cette voie a donc été abandonnée au profit de l'utilisation d'espaceurs diamines.

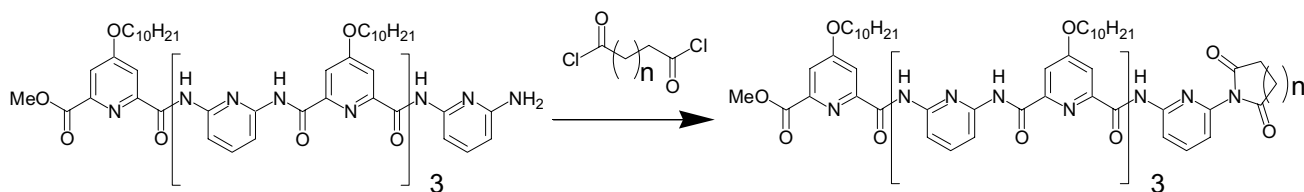


Schéma II-9: Synthèse d'oligomères possédant un espaceur diacide.

L'octamère acide **26** a été couplé avec différentes diamines pour conduire aux composés possédant en leur centre un bras espaceur diamino et à leurs extrémités des groupements carbamates de benzyle (*Schéma II-10*). Ces amines étant suffisamment nucléophiles, il n'a pas été nécessaire de passer par le chlorure d'acide pour réaliser le couplage peptidique. L'activation a été réalisée avec un mélange HBTU/HOBT, agent de couplage fréquemment utilisé en synthèse peptidique. De cette façon, les oligomères possédant des bras espaceurs ont été obtenus par réaction de l'octamère acide avec des

diamines aliphatiques : le 1,3-diaminopropane, le 1,4-diaminobutane et le 1,10-diaminodécane ; avec des diamines possédant un squelette aromatique : la *mé*ta-xylylènediamine et la *para*-xylylènediamine ; avec une amine aromatique : la 1,5-diaminoanthraquinone.

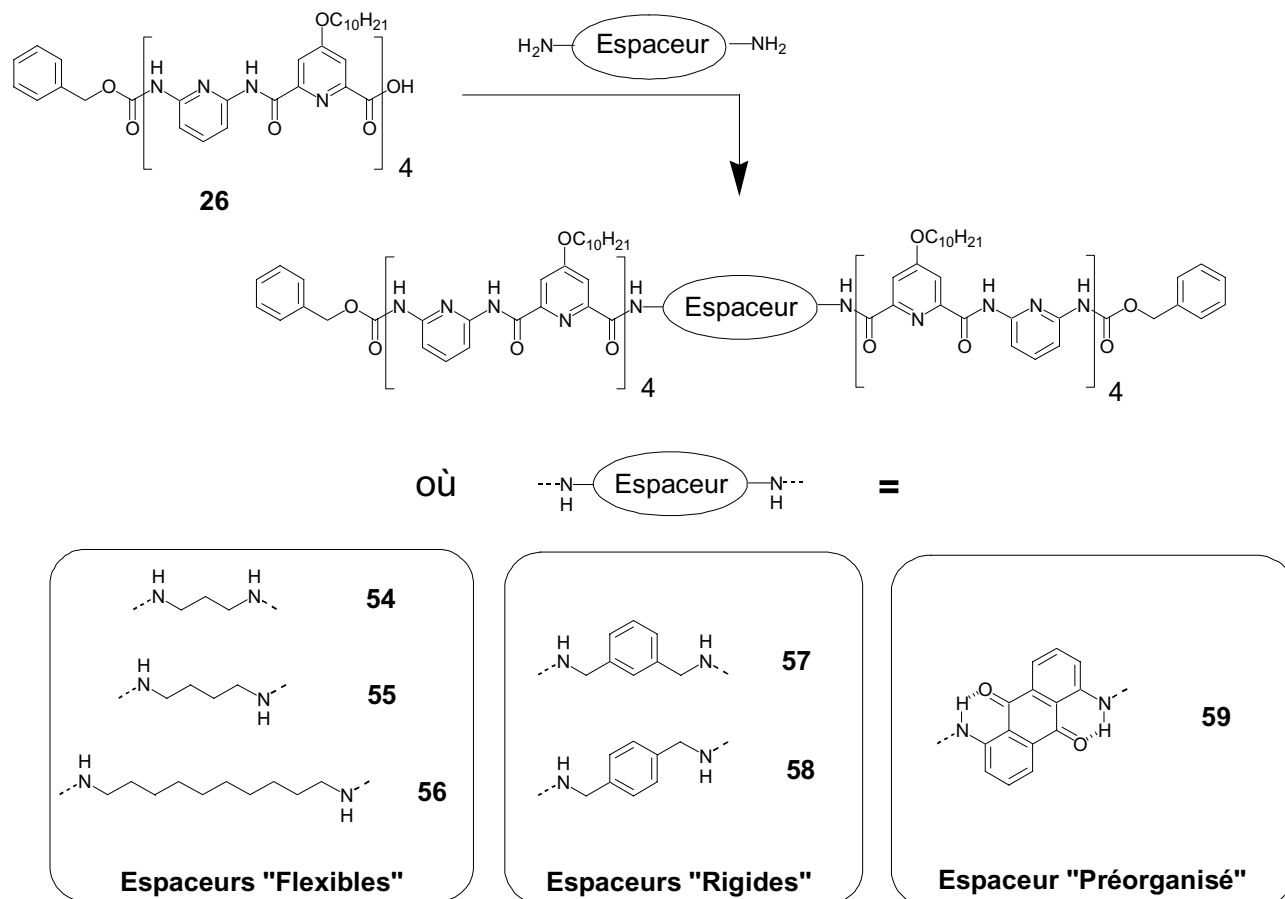


Schéma II-10: Synthèse d'oligomères comprenant un bras espaceur. Couplage : HBTU, HOBT, *i*Pr₂NEt, DMF, TA.

5. Synthèse de molécules chirales.

Nous avons synthétisé des oligomères possédant un centre asymétrique en bout de chaîne. Ce groupe a pour but d'induire un sens d'hélicité privilégié. Les oligomères possédant un groupement chiral α -méthylebenzylamino en bout de brin ont été synthétisés par couplage de cette amine sur l'octamère acide (*Schéma II-11*). Ce groupement possède un noyau aromatique capable d'interagir par empilement aromatique avec le reste de la molécule, et possède un centre asymétrique sur le carbone α . Cette amine est suffisamment nucléophile pour permettre un couplage de type peptidique classique. Les octamères chiraux ont donc été

synthétisés par activation de l'acide octamérique, avec un mélange HBTU/HOBT, puis couplage avec les α -méthylebenzylamine (R) ou (S).

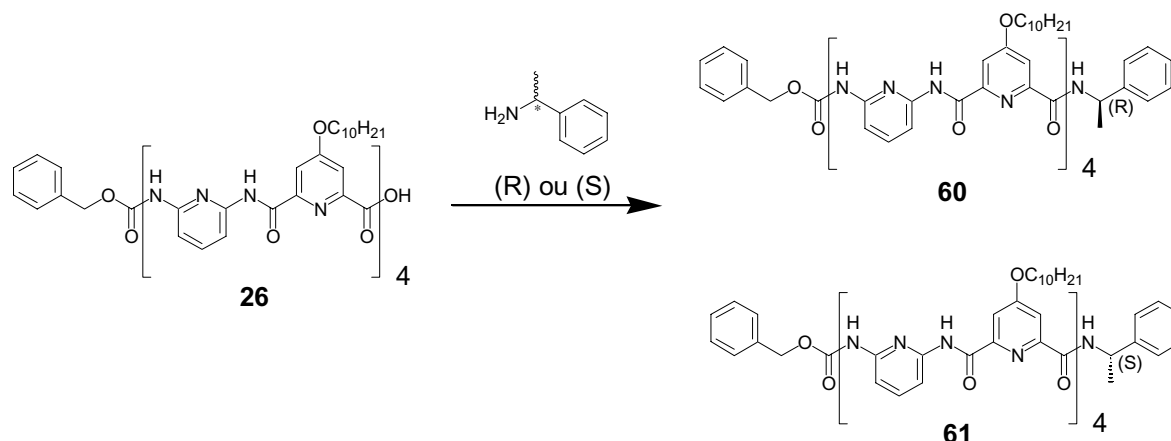
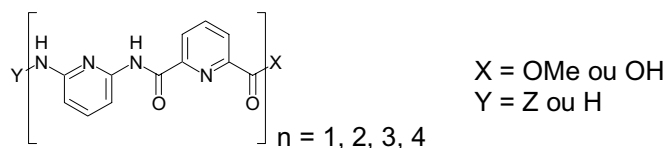


Schéma II-11: Synthèse des octamères chiraux (R), 60 et (S), 61. Couplage : HBTU, HOBT, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMF, TA.

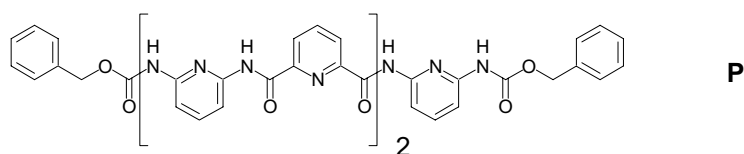
6. Synthèse d'oligomères cristallisables

Parallèlement aux synthèses présentées précédemment, nous avons réalisé la synthèse d'oligomères ne possédant pas de substituants en position 4 des noyaux pyridines. Cette série de composés est peu soluble dans les solvants organiques classiques et est davantage cristalline que les oligomères possédant des chaînes décyl oxy, elle peut ainsi permettre l'obtention de cristaux analysables par diffraction des rayons X. Tous ces composés non substitués ont été synthétisés selon la méthode précédemment décrite pour la série soluble.

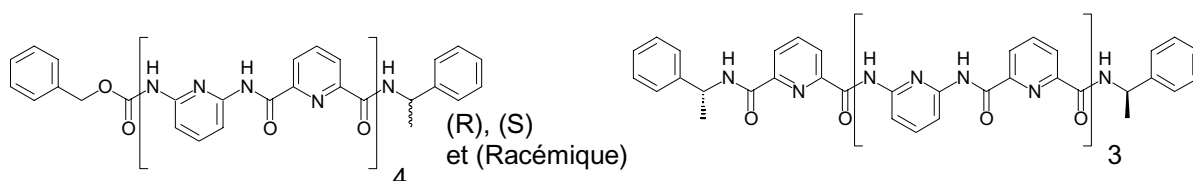
Les oligomères dissymétriques ont été synthétisés dans le but d'obtenir des cristaux de doubles hélices afin de voir si les deux brins dimérisent de façon parallèle ou anti-parallèle. Malheureusement, aucun cristal n'a été obtenu, pour le moment, à partir ces oligomères.



Le pentamère dicarbamate de benzyle **P** a été synthétisé pour nous permettre d'observer la conformation dans laquelle se trouve les carbamates de benzyle dans la simple et dans la double hélice. Nous avons obtenu deux structures différentes par diffraction des rayons X, toutes deux présentant une structure en double hélice. Ces structures seront commentées par la suite dans ce manuscrit.



Les molécules chirales suivantes ont été synthétisées dans le but de déterminer le sens de l'hélicité induite par les groupements chiraux. Aucun monocristal analysable n'a encore été obtenu pour ces composés.



Du fait du manque de résultats dans cette série, et la synthèse de ces molécules n'apportant rien de nouveau à celle des molécules solubles, nous n'avons pas jugé utile leur description dans la partie expérimentale.

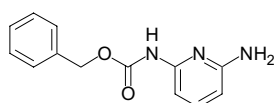
D. Partie expérimentale

Le toluène et le THF ont été distillés sur sodium et potassium et le dichlorométhane et la diisopropyléthylamine sur CaH₂. Les spectres RMN ont été mesurés sur un spectromètre Bruker Advance 400 MHz, à 25°C (sauf si précisé dans la description).

1. Synthèse des monomères

Amine monoZ 15

6-aminopyridin-2-ylcarbamate de benzyle

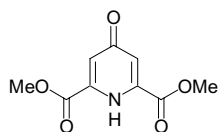


A -78°C, 132 mL de BuLi 2,5 M (330 mmol) dans l'hexane sont ajoutés à une solution de 10,9 g de 2,6-diaminopyridine sublimée (100 mmol), dans le THF anhydre. La solution est laissée 1h à -78°C puis remontée 1h à TA. Le milieu réactionnel est ensuite à nouveau refroidi à -78°C et 19 mL de chloroformiate de benzyle (110 mmol) sont additionnés goutte à goutte à la solution. La réaction est remontée à TA pendant 2h avant d'être hydrolysée. Le THF est évaporé et le résidu repris dans du CH₂Cl₂. La solution est lavée avec de l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis le solvant évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / AcOEt (95/5)) pour donner 20,35g d'un solide blanc.
Rd = 84%.

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 4,2 (2H, s, NH₂) ; 5,10 (2H, s, OCH₂) ; 6,07 (1H, d, J = 8,5 Hz, H_{py3}) ; 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz, H_{py5}) ; 7,23-7,3 (5H, m, H_{ar}) ; 7,33 (1H, t, J = 8,5 Hz, H_{py4}) ; 7,54 (1H, s, NH)

Chelidamate de diméthyl 13

4-Oxo-1,4-dihydro-pyridine-2,6-dicarboxylic acid dimethyl ester

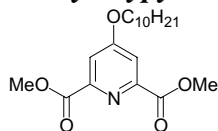


10 g d'acide chélidamique (54,6 mmol) sont mis en réaction avec 200 mL de méthanol, 100 mL de diméthoxypropane et 8 mL d'acide chlorhydrique 35 %. La solution est chauffée à 60°C pendant 4h puis agitée à TA pendant 48h. Les solvants sont alors évaporés et le solide repris dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium afin de le solubiliser (V ≈ 2 L). La solution est extraite avec de l'éther puis la phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide acétique. La solution est alors extraite avec du chloroforme. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée pour donner 10 g de diester sous la forme d'une poudre blanche.

Rd = 85%

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 4,02 (6H, s, OCH₃) ; 7,01 (2H, s, CH) ; 9,6 (1H, s, OH)

4 décyloxy-pyridine, 2-6 dicarboxylate de diméthyl 1



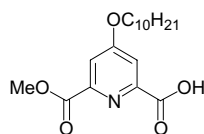
A 0°C, 1,84 mL de décanol (9,67 mmol) puis 1,57 mL de DEAD (9,67 mmol) sont ajoutés à une solution de 2 g de chélidamate de diméthyl 13 (9,48 mmol) et 2,54 g de triphénylphosphine (9,67 mmol) dans 20 mL de THF anhydre. La réaction est laissée 1h à 0°C puis 1h à TA. Le solvant est alors évaporé. Le solide est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (Dépôt solide (chloroforme) , Eluant : Toluène / AcOEt (9/1)) pour donner 3,21 g d'un solide blanc.

Rd = 96%

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃) ; 1,2-1,4 (14H, m) ; 1,46 (2H, q, J = 7 Hz) ; 1,83 (2H, q, J = 7 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,01 (6H, s, OCH₃) ; 4,13 (2H, t, J = 7 Hz, OCH₂CH₂...) ; 7,80 (2H, s, CH_{ar})

Mono acide monoester 14

Acide 4-Decyloxy-pyridine-6-carboxylate de méthyl-2-carboxylique



A 0°C, 920 mg de soude (22,8 mmol) dissous dans 5 mL d'eau sont additionnés goutte à goutte à une solution de 8g (22,8 mmol) de diester 1 dissout dans un mélange dioxane / eau (8/2). La réaction est laissée remonter à TA et agitée 12 heures. La solution est alors acidifiée avec de l'acide acétique et les solvants sont évaporés. Le solide est mis en suspension dans l'eau puis filtré. Le précipité est ensuite purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : CHCl₃ / MeOH (9/1) puis CHCl₃ / MeOH / AcOH (8/1/1)) pour donner 6,45 g d'une poudre blanche.

Rd = 83%

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃) ; 1,2-1,4 (14H, m) ; 1,46 (2H, q, J = 7 Hz) ; 1,83 (2H, q, J = 7 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,01 (6H, s, OCH₃) ; 4,13 (2H, t, J = 7 Hz, OCH₂CH₂...) ; 7,78 (1H, s, CH_{ar}) ; 7,83 (1H, s, CH_{ar})

2 . Procédures générales de synthèse

a. Couplage

1 éq. d'acide est mis en réaction dans 50 éq. de chlorure de thionyle à 80°C. La réaction est laissée à reflux jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux. Le chlorure de thionyle est alors évaporé. (Une ou plusieurs co-évaporation au toluène sont nécessaires pour éliminer tout le SOCl₂.) Le solide est redissous dans du toluène ou du CH₂Cl₂ puis deux équivalents de diisopropyléthylamine sont ajoutés. Le chlorure d'acide obtenu est alors mis en réaction avec l'amine préalablement séchée à l'aide d'un montage Dean-Starck dans le toluène. Le milieu réactionnel est laissé 12 heures à TA avant d'être hydrolysé. La solution est extraite par du CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé. Le solide est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice.

b. Saponification

1 éq. d'ester est mis en présence de 4 éq. de NaOH dans une solution dioxane/eau (8/2). La réaction est agitée jusqu'à disparition du produit de départ. La solution est acidifiée avec de l'acide acétique. Les solvants sont alors évaporés et le précipité, mis en suspension dans de l'eau, est filtré puis lavé avec de l'eau afin d'éliminer les sels. Le solide est séché avant d'être réutilisé.

c. Hydrogénation

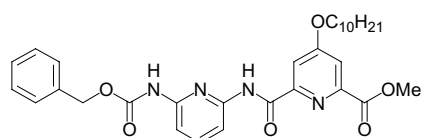
L'amine protégée ainsi que 10% en masse de Pd/C (10%) sont mis en solution dans un mélange DMF/MeOH (8/2). Le milieu réactionnel est dégazé avant d'être mis sous pression d'hydrogène. La réaction est agitée jusqu'à disparition du produit de départ. La solution est alors filtrée pour éliminer le Pd/C. (Il peut être nécessaire d'ajouter du chloroforme pour solubiliser le produit avant de filtrer). Les solvants sont ensuite évaporés. Le solide obtenu peut être purifié par chromatographie sur gel de silice, si nécessaire.

3 . Synthèse d'oligomères de tailles variables.

a. Synthèse de la série dissymétrique

Dimère ester carbamate de benzyle 16

6-(6-Benzyloxycarbonylamino-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-decyloxy-pyridine-2-carboxylate de méthyle



Rd = 98 %

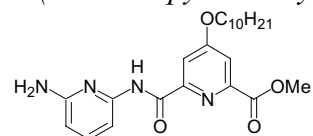
3,85 g de monoacide-monoester **14** (11,42 mmol) et 2,78 g de monoamine **15** (11,42 mmol) sont couplés selon la procédure générale pour former 6,54 g de dimère après purification sous la forme d'une poudre blanche.

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃) ; 1,2-1,4 (14H, m) ; 1,47 (2H, q, J = 7 Hz) ; 1,84 (2H, q, J = 7 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,02 (3H, s, OCH₃) ; 4,15 (2H, t, J = 7 Hz, OCH₂CH₂...) ; 5,22 (2H, s, OCH₂Ph) ; 7,33-7,42 (5H, m, CH_{ar}) ; 7,46 (1H, s, NH) ; 7,72-7,80 (3H, m, CH_{ar}) ; 7,91 (1H, d, J = 2,5 Hz, CH_{ar}) ; 8,04 (1H, dd, J = 2,5 Hz, J = 6 Hz, CH_{ar}) ; 10,27 (1H, s, NH)

RMN C¹³ δ ppm (CDCl₃) : 14,5 (CH₃) ; 23,0(CH₂) ; 26,2(CH₂) ; 29,1(CH₂) ; 29,6(CH₂) ; 29,9 (CH₂) ; 32,2 (CH₂) ; 53,6(OCH₃) ; 67,5(OCH₂) ; 69,6(OCH₂) ; 108,9(CH_{ar}) ; 109,8(CH_{ar}) ; 112,4 (CH_{ar}) ; 114,9 (CH_{ar}) ; 128,4 (CH_{ar}) ; 128,6 (CH_{ar}) ; 128,8 (CH_{ar}) ; 135,9 (C_{quat}) ; 141,0 (C_{quat}) ; 149,4 (C_{quat}) ; 150,6 (C_{quat}) ; 150,8 (C_{quat}) ; 153,5 (C_{quat}) ; 162,0 (C_{quat}) ; 168,3 (C_{quat}).

Dimère ester amine 18

6-(6-Amino-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-décyloxy-pyridine-2-carboxyate de méthyle



2 g de dimère **16** (3,56 mmol) sont hydrogénés selon la procédure générale à l'aide d'un ballon de boudruche pendant 2h pour former 1,5 g d'une poudre blanche.

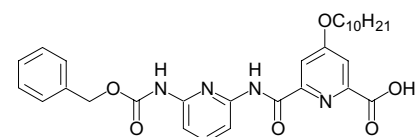
Rd = 100%

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃) ; 1,2-1,4 (14H, m) ; 1,47 (2H, q, J = 7 Hz) ; 1,84 (2H, q, J = 7 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,03 (3H, s, OCH₃) ; 4,15 (2H, t, J = 7 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,41 (2H, s, NH₂) ; 6,31 (1H, d, J = 7,8 Hz, CH_{ar}) ; 7,52 (1H, t, J = 7,8 Hz, CH_{ar}) ; 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz, CH_{ar}) ; 7,74 (1H, d, J = 2,5 Hz, CH_{ar}) ; 7,93 (1H, d, J = 2,5 Hz, CH_{ar}) ; 10,20 (1H, s, NH)

SM (Maldi-TOF) : m/z = 429,2 (M+1H)⁺

Dimère acide 17

Acide 6-(6-Benzyloxycarbonylamino-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-décyloxy-pyridine-2-carboxylique



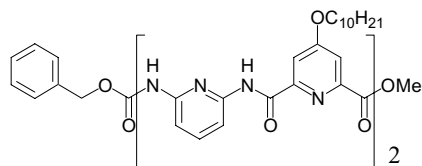
2 g de dimère **16** (3,56 mmol) sont saponifiés selon la procédure générale pour conduire à 1,95 g d'un solide blanc.
Rd = 98%

RMN H¹ δ ppm (DMSO-D₆) : 0,85 (3H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃) ; 1,16-1,37 (14H, m) ; 1,42 (2H, q, J = 7 Hz) ; 1,78 (2H, q, J = 7 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,26 (2H, t, J = 7 Hz, OCH₂CH₂...) ; 5,19 (2H, s, OCH₂Ph) ; 7,30-7,46 (5H, m, CH_{ar}) ; 7,65 (1H, dd, J = 7,8 Hz, J = 1,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,75 (1H, d, J = 2,5 Hz, CH_{ar}) ; 7,84 (1H, d, J = 2,5 Hz, CH_{ar}) ; 7,85-7,95 (2H, m, CH_{ar}) ; 10,36 (1H, s, NH) ; 10,53 (1H, s, NH)

SM (Maldi-TOF) : m/z = 549,2 (M+1H)⁺

Tétramère ester carbamate de benzyle 19

6-(6-{[6-(6-Benzoyloxycarbonylamino-pyridin-2-ylcarbamoyle)-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-pyridin-2-ylcarbamoyle)-4-décyloxy-pyridine-2-carboxylate de méthyle



1,95 g de dimère acide **17** (3,55 mmol) et 1,5 g de dimère amine **18** (3,55 mmol) sont couplés selon la procédure générale pour former 3 g de tétramère après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ /

AcOEt (95/5)) sous la forme d'une poudre blanche.

Rd = 89%

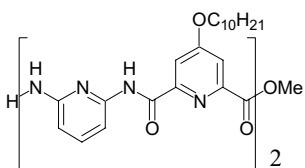
RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,88 (6H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃) ; 1,2-1,4 (28H, m) ; 1,48 (4H, q, J = 7 Hz) ; 1,85 (4H, m, OCH₂CH₂...) ; 3,79 (3H, s, OCH₃) ; 4,06 (2H, t, J = 7 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,19 (2H, t, J = 7 Hz, OCH₂CH₂...) ; 5,01 (2H, s, OCH₂Ph) ; 7,03-7,17 (5H, m, CH_{ar}) ; 7,47 (1H, d, J = 2 Hz, CH_{ar}) ; 7,70 (1H, t, J = 8 Hz, CH_{ar}) ; 7,74 (1H, t, J = 8 Hz, CH_{ar}) ; 7,81 (1H, d, J = 8 Hz, CH_{ar}) ; 7,84 (1H, d, J = 2,5 Hz, CH_{ar}) ; 7,91 (1H, d, J = 2,5 Hz, CH_{ar}) ; 7,93 (1H, d, J = 2,5 Hz, CH_{ar}) ; 8,01 (1H, d, J = 8 Hz, CH_{ar}) ; 8,10 (1H, d, J = 8 Hz, CH_{ar}) ; 8,14 (1H, s, NH) ; 8,15 (1H, d, J = 8 Hz, CH_{ar}) ; 10,55 (1H, s, NH) ; 10,62 (1H, s, NH) ; 10,69 (1H, s, NH)

RMN C¹³ δ ppm (CDCl₃) : 14,60 ; 23,19 ; 26,37 ; 26,41 ; 29,34 ; 29,36 ; 29,42 ; 29,84 ; 29,85 ; 29,88 ; 29,90 ; 30,08 ; 30,10 ; 30,15 ; 53,24 ; 67,03 ; 69,58 ; 69,66 ; 69,77 ; 108,16 ; 108,73 ; 110,18 ; 110,54 ; 110,94 ; 111,78 ; 112,05 ; 127,69 ; 128,21 ; 128,65 ; 148,85 ; 149,45 ; 149,82 ; 150,35 ; 150,58 ; 152,74 ; 161,68 ; 164,66 ; 167,53 ; 168,21 ; 115,28 ; 161,29 ; 151,72 ; 32,41

SM (Maldi-TOF) : m/z = 959,5 (M+1H)⁺

Tétramère ester amine 21

6-(6-{[6-(6-Amino-pyridin-2-ylcarbamoyle)-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-pyridin-2-ylcarbamoyle)-4-décyloxy-pyridine-2-carboxylate de méthyle



720 mg de tétramère **19** (0,76 mmol) sont hydrogénés selon la procédure générale à l'aide d'un ballon de baudruche pendant 3h pour former 610 mg d'amine sous la forme d'une poudre blanche.

Rd = 99%

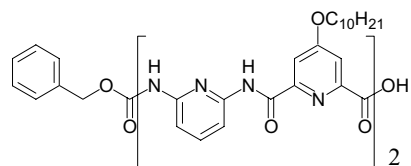
RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,88 (6H, t, J = 6,4 Hz, 2(CH₂CH₃)) ; 1,2-1,4 (28H, m) ; 1,48 (4H, q, J = 6,4 Hz) ; 1,85 (4H, m, OCH₂CH₂...) ; 3,96 (3H, s, OCH₃) ; 4,16 (2H, t, J = 6,7 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,19 (2H, t, J = 6,7 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,68 (2H, s, NH₂) ; 6,31 (1H, d, J = 7,9 Hz, CH_{ar}) ; 7,56 (1H, t, J = 7,9 Hz, CH_{ar}) ; 7,75 (1H, d, J = 2,6 Hz, CH_{ar}) ; 7,78 (1H, d, J = 8,2 Hz, CH_{ar}) ; 7,87 (1H, t, J = 8,2 Hz, CH_{ar}) ; 7,94 (1H, d, J = 2,6 Hz, CH_{ar}) ; 7,98 (1H, d, J = 2,6 Hz, CH_{ar}) ; 7,99 (1H, d, J = 2,6 Hz, CH_{ar}) ; 8,14 (1H, dd, J = 8,2 Hz, J = 0,6 Hz, CH_{ar}) ; 8,26 (1H, dd, J = 8,2 Hz, J = 0,6 Hz, CH_{ar}) ; 10,26 (1H, s, NH) ; 10,44 (2H, s, 2NH).

RMN C¹³ δ ppm (CDCl₃) : 14,61 ; 23,18 ; 26,33 ; 29,26 ; 29,81 ; 30,04 ; 30,80 ; 32,39 ; 53,36 ; 69,66 ; 103,95 ; 105,09 ; 110,55 ; 111,12 ; 111,48 ; 112,29 ; 112,45 ; 115,45 ; 126,01 ; 140,25 ; 141,02 ; 148,57 ; 149,72 ; 150,05 ; 150,27 ; 151,03 ; 151,44 ; 151,99 ; 158,03 ; 162,12 ; 162,21 ; 162,70 ; 165,43 ; 168,05 ; 168,52

SM (Maldi-TOF) : $m/z = 825,5 (M+1H)^+$

Tétramère acide carbamate de benzyle 20

Acide 6-(6-{[6-(6-Benzoyloxycarbonylamino-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-décyloxy-pyridine-2-carboxylique

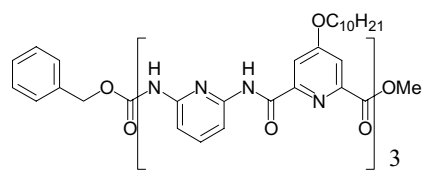


720 mg de tétramère **19** (3,56 mmol) sont saponifiés selon la procédure générale pour conduire à 700 mg d'acide se présentant sous la forme d'une poudre blanche.
Rd = 98%

RMN H^1 δ ppm (DMSO- D_6) : 0,04 (6H, t, $J = 6,5$ Hz, $2(CH_2CH_3)$) ; 0,38-0,58 (28H, m) ; 0,65 (4H, m) ; 1,01 (4H, m, $OCH_2CH_2...$) ; 3,31 (2H, t, $J = 6,2$ Hz, $OCH_2CH_2...$) ; 3,40 (2H, t, $J = 6,1$ Hz, $OCH_2CH_2...$) ; 4,26 (2H, s, OCH_2Ph) ; 6,37 (5H, m) ; 6,85 (1H, d, $J = 2,2$ Hz, CH_{ar}) ; 6,87 (1H, d, $J = 8$ Hz, CH_{ar}) ; 6,96 (1H, t, $J = 8$ Hz, CH_{ar}) ; 6,95 (1H, t, $J = 8$ Hz, CH_{ar}) ; 7-7,12 (5H, m, CH_{ar}) ; 7,16 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, CH_{ar}) ; 7,33 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, CH_{ar}) ; 8,56 (1H, s, NH) ; 10,27 (1H, s, NH) ; 10,28 (1H, s, NH) ; 10,43 (1H, s, NH).

Hexamère ester carbamate de benzyle 22

6-(6-{[6-(6-{[6-(6-Benzoyloxycarbonylamino-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-décyloxy-pyridine-2-carboxylate de méthyle



202 mg de dimère acide **17** (0,37 mmol) sont couplés à 290 mg de tétramère amine **21** (0,31 mmol) selon la procédure générale pour former 290 mg d'hexamère après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : $CH_2Cl_2 / AcOEt / AcOH$ (80/16/4)).

Rd = 65%

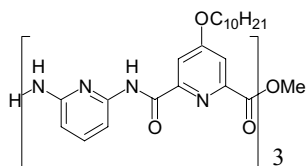
RMN H^1 δ ppm ($CDCl_3$) : 0,75-0,93 (9H, m, $3(CH_2CH_3)$) ; 1,2-1,4 (42H, m) ; 1,48 (6H, quint, $J = 6,4$ Hz) ; 1,88 (6H, quint, $J = 6,4$ Hz, $OCH_2CH_2...$) ; 3,64 (3H, s large, OCH_3) ; 4,05-4,20 (6H, m, $3(OCH_2CH_2...)$) ; 5,10 (2H, s large, OCH_2Ph) ; 7,06-7,20 (5H, m, CH_{ar}) ; 7,31-7,43 (3H, m, CH_{ar}) ; 7,55-7,99 (9H, m, CH_{ar}) ; 8,09-8,16 (1H, m, CH_{ar}) ; 8,31-8,41 (2H, m, CH_{ar}) ; 10,08 (1H, s, NH) ; 10,35 (1H, s, 1NH) ; 10,47 (1H, s, 1NH) ; 10,75 (1H, s, 1NH) ; 10,87 (1H, s, 1NH).

RMN C^{13} δ ppm ($CDCl_3$) : 14,60 ; 23,19 ; 26,37 ; 26,41 ; 29,34 ; 29,36 ; 29,42 ; 29,84 ; 29,85 ; 29,88 ; 29,90 ; 30,08 ; 30,10 ; 30,15 ; 32,41 ; 53,24 ; 67,03 ; 69,58 ; 69,66 ; 69,77 ; 108,16 ; 108,73 ; 110,18 ; 110,54 ; 110,94 ; 111,78 ; 112,05 ; 115,28 ; 127,69 ; 128,21 ; 128,65 ; 148,85 ; 149,45 ; 149,82 ; 150,35 ; 150,58 ; 151,72 ; 152,74 ; 161,29 ; 161,68 ; 164,66 ; 167,53 ; 168,21

SM (Maldi-TOF) : $m/z = 1355,7 (M+1H)^+$

Hexamère ester amine **24**

6-(6-{[6-(6-{[6-(6-Amino-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-décyloxy-pyridine-2-carboxylate de méthyle



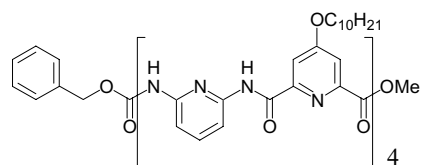
100 mg d'hexamère **22** (0,068 mmol) sont hydrogénés selon la procédure générale sous une pression d'hydrogène de 5 bars pendant 6h pour former 90 mg d'hexamère amine sous la forme d'une poudre blanche.
Rd = 99%

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃, 50°C) : 0,83-0,97 (9H, m, 3(CH₂CH₃)) ; 1,25-1,47 (m) ; 1,47-1,60 (6H, m) ; 1,83-1,93 (6H, m, 3(OCH₂CH₂...)) ; 3,54 (3H, s large, OCH₃) ; 4,03-4,19 (6H, m, 3(OCH₂CH₂...)) ; 4,48 (2H, slarge, NH₂) ; 5,73 (1H, d, J = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,12 (1H, t, J = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,29 (1H, d, J = 2,5 Hz, CH_{ar}) ; 7,32 (1H, d, J = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,42 ((1H, d, J = 2,5 Hz, CH_{ar}) ; 7,46 (1H, t, J = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,66 (1H, slarge, CH_{ar}) ; 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,84-7,77 (3H, m, CH_{ar}) ; 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 8,91 (1H, d, J = 7,8 Hz, CH_{ar}) ; 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz, CH_{ar}) ; 9,75 (1H, s, NH) ; 9,96 (1H, s, 1NH) ; 10,17 (1H, s, 1NH) ; 10,22 (1H, s, 1NH) ; 10,52 (1H, s, 1NH).

SM (Maldi-TOF) : m/z = 1221,5 (M+1H)⁺

Octamère ester carbamate de benzyle **25**

6-(6-{[6-(6-{[6-(6-{[6-(6-Benzyloxycarbonylamino-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-pyridin-2-ylcarbamoyl)-4-décyloxy-pyridine-2-carboxylate de méthyle



700 mg de tétramère acide **20** (0,753 mmol) et 610 mg de tétramère amine **21** (0,753 mmol) sont couplés selon la procédure générale pour former 720 mg d'octamère après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/ AcOEt (9/1)).

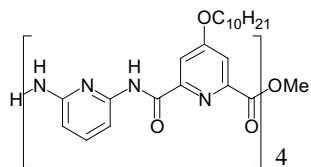
Rd = 55%

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,90 (12H, m, 4(CH₂CH₃)) ; 1,23-1,50 (56H, m) ; 1,56 (8H, quint, J = 7,3 Hz) ; 1,92 (8H, quint, J = 7,4 Hz, 4(OCH₂CH₂...)) ; 3,58 (3H, s, OCH₃) ; 3,97-4,31 (8H, m, 4(OCH₂CH₂...)) ; 4,84 (1H, m, OCH₂Ph) ; 5,23 (1H, m, OCH₂Ph) ; 6,99-7,12 (5H, m) ; 7,27-3,37 (4H, m) ; 7,53-7,76 (4H, m) ; 7,79 (1H, s, NH) ; 7,80-7,91 (4H, m) ; 7,89 (1H, d, J = 8,1 Hz, CH_{ar}) ; 8,17 (1H, d, J = 8,1 Hz, CH_{ar}) ; 10,32 (1H, s, NH) ; 10,41 (1H, s, 1NH) ; 10,43 (1H, s, 1NH) ; 10,45 (1H, s, 1NH) ; 10,52 (1H, s, 1NH) ; 10,54 (1H, s, 1NH) ; 10,81 (1H, s, 1NH).

SM (ES) : m/z = 1752,2 (M+1H)⁺ ; 876,6 (M+2H)²⁺

Octamère ester amine 27

6-(6-{{6-{{6-{{6-{{6-{{6-Amino-pyridin-2-ylcarbamoyle}}-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl}}-amino}}-pyridin-2-ylcarbamoyle}}-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl}}-amino}}-pyridin-2-ylcarbamoyle}}-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl}}-amino}}-pyridin-2-ylcarbamoyle}}-4-décyloxy-pyridine-2-carboxylate de méthyle

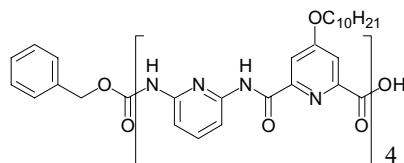


100 mg d'octamère **25** (0,057 mmol) sont hydrogénés selon la procédure générale sous une pression d'hydrogène de 5 bars à 60°C pendant 16h pour former 90 mg d'octamère amine sous la forme d'une poudre blanche.
Rd = 98%

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,90 (12H, m, 4(CH₂CH₃)) ; 1,23-1,50 (56H, m) ; 1,56 (8H, quint, J = 7,3 Hz) ; 1,92 (8H, quint, J = 7,4 Hz, OCH₂CH₂...) ; 3,62 (3H, s, OCH₃) ; 4,18 (4H, t, J = 7,2 Hz, 2(OCH₂CH₂...)) ; 4,24 (4H, m, 2(OCH₂CH₂...)) ; 5,80 (1H, d, J = 7,8 Hz, CH_{ar}) ; 7,15 (1H, d, J = 2,3 Hz, CH_{ar}), 7,38 (2H, m) ; 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,47 (1H, d, J = 8,1 Hz, CH_{ar}) ; 7,64 (1H, s large) ; 7,65 (1H, s large) ; 7,70 (1H, t, J = 8,1 Hz, CH_{ar}) ; 7,76 (1H, t, J = 8,1 Hz, CH_{ar}) ; 7,84-7,91 (6H, m) ; 7,98 (1H, d, J = 8,1 Hz, CH_{ar}) ; 8,25 (1H, d, J = 8,1 Hz, CH_{ar}) ; 10,30 (1H, s, NH) ; 10,48 (1H, s, 1NH) ; 10,52 (1H, s, 1NH) ; 10,55 (1H, s, 1NH) ; 10,58 (1H, s, 1NH) ; 10,68 (1H, s, 1NH) ; 10,96 (1H, s, 1NH).

Octamère acide carbamate de benzyle 26

Acide 6-(6-{{6-{{6-{{6-{{6-{{6-Benzyloxycarbonylamino-pyridin-2-ylcarbamoyle}}-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl}}-amino}}-pyridin-2-ylcarbamoyle}}-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl}}-amino}}-pyridin-2-ylcarbamoyle}}-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl}}-amino}}-pyridin-2-ylcarbamoyle}}-4-décyloxy-pyridine-2-carboxylique



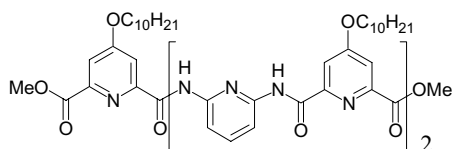
200 mg d'octamère **25** (0,114 mmol) sont saponifiés selon la procédure générale pour conduire à 190 mg d'acide se présentant comme une poudre blanche.
Rd = 98%

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : spectre large

SM (ES) : m/z = 1738,2 (M+1H)⁺ ; 869,6 (M+2H)²⁺

b. Série diester.

Pentamère diester de méthyle 29



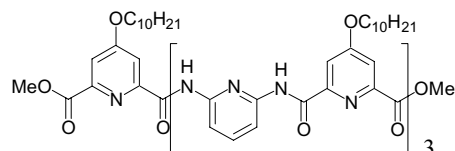
24 mg de diacide issu de la di-saponification de **1** (0,074mmol) sont activés sous la forme de chlorure d'acide avant d'être mis en présence de 60 mg de dimère amine **18** (0,16mmol) selon la procédure générale de couplage pour former 70 mg de pentamère diester.

Rd = 71 %

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,89 (9H, t, $J = 6,8$ Hz, 3(CH₂CH₃)) ; 1,25-1,47 (18H, m) ; 1,50 (6H, quint, $J = 7,2$ Hz) ; 1,82-1,93 (6H, m, OCH₂CH₂...) ; 3,64 (6H, s, 2(OCH₃)) ; 4,09 (4H, t, $J = 6,5$ Hz, 2(OCH₂CH₂...)) ; 4,21 (2H, t, $J = 6,5$ Hz, OCH₂CH₂...) ; 7,28 (2H, d, $J = 2,2$ Hz, CH_{ar}) ; 7,78 (2H, d, $J = 2,2$ Hz, CH_{ar}) ; 7,88 (2H, t, $J = 8,1$ Hz, CH_{ar}) ; 7,94 (2H, s, CH_{ar}) ; 8,16 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, CH_{ar}) ; 8,19 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, CH_{ar}) ; 10,42 (2H, s, 2NH) ; 10,64 (2H, s, 2NH)

SM (ES) : $m/z = 1162,8$ (M+Na)⁺

Heptamère diester de méthyle 32



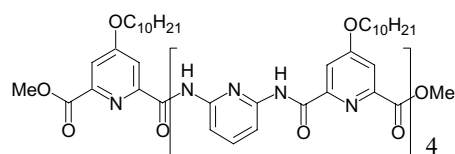
6 mg du monoacide-monoester **14** (0,018 mmol) sont couplés selon la procédure générale à 18 mg d'hexamère amine **24** (0,015 mmol) pour former, après purification par chromatographie sur gel de silice, 15 mg d'heptamère diester.

Rd = 68 %

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,73-0,95 (12H, m, 4(CH₂CH₃)) ; 1,04-1,61 (m) ; 1,78-1,95 (8H, m) ; 3,61 (6H, s, 2OCH₃) ; 4,04-4,25 (8H, m, 4(OCH₂CH₂)) ; 7,17 (2H, s, CH_{ar}) ; 7,39 (2H, s, CH_{ar}) ; 7,58-7,99 (11H, m, CH_{ar}) ; 8,35 (2H, s large, CH_{ar}) ; 10,32 (2H, s, 2NH) ; 10,39 (2H, s, 2NH) ; 10,76 (2H, s large, 2NH).

SM (ES) : $m/z = 1540,9$ (M+1H)⁺

Nonamère diester de méthyle 30



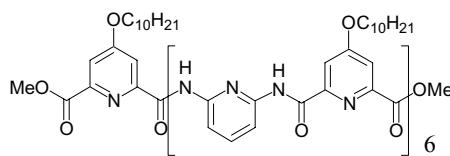
14 mg de diacide issu de la disaponification de **1** (0,045 mmol) sont couplés selon la procédure générale à 75 mg de tétramère amine **21** (0,091 mmol) pour former, après purification par chromatographie sur gel de silice, 50 mg de nonamère diester.

Rd = 60 %

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,76-0,89 (15H, m, 5(CH₂CH₃)) ; 1,18-1,59 (m) ; 1,78-1,95 (10H, m) ; 3,37 (6H, s, OCH₃) ; 3,97-4,28 (10H, m, 5(OCH₂CH₂)) ; 6,94 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, CH_{ar}) ; 7,26 (2H, s, CH_{ar}) ; 7,32 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, CH_{ar}) ; 7,55-7,61 (4H, m, CH_{ar}) ; 7,66 (2H, t, $J = 8,1$ Hz, CH_{ar}) ; 7,71 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, CH_{ar}) ; 7,80-7,87 (6H, m, CH_{ar}) ; 7,97 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, CH_{ar}) ; 10,41 (2H, s, 2NH) ; 10,49 (2H, s, 2NH) ; 10,56 (2H, s, 2NH) ; 10,60 (2H, s, 2NH).

SM (Maldi-TOF) : $m/z = 1937,4$ (M+1H)⁺

13^{mère} diester de méthyle 31



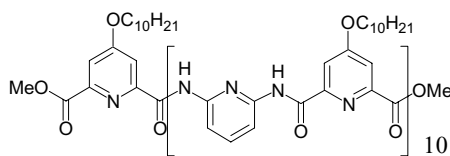
6,5 mg de diacide issu de la disaponification de **1** (0,02 mmol) et 50 mg d'hexamère amine **24** (0,04 mmol) sont couplés, selon la procédure générale, pour former, après purification par chromatographie sur gel de silice, 30 mg de diester.

Rd = 35 %

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,79-0,97 (31H, m, 7(CH₂CH₃)) ; 1,18-1,7 (m) ; 1,83 (4H, quint, $J = 7$ Hz, 2(OCH₂CH₂)) ; 1,90-2,07 (10H, m, 5(OCH₂CH₂)) ; 3,34 (6H, s, OCH₃) ; 3,94-4,01 (2H, m, OCH₂CH₂) ; 4,02-4,33 (12H, m, OCH₂CH₂) ; 6,95 (2H, d, $J = 2,0$ Hz, CH_{ar}) ; 7,21 (2H, d, $J = 2,2$ Hz, CH_{ar}) ; 7,30 (2H, d, $J = 2,2$ Hz, CH_{ar}) ; 7,31 (2H, s, CH_{ar}) ; 7,36 (2H, d, $J = 2,0$ Hz, CH_{ar}) ; 7,41-7,53 (10H, m, CH_{ar}) ; 7,58 (2H, t, $J = 8,0$ Hz, CH_{ar}) ; 7,62 (2H, d, $J = 2,1$ Hz, CH_{ar}) ; 7,71 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, CH_{ar}) ; 7,82 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, CH_{ar}) ; 7,83 (2H, s, CH_{ar}) ; 7,91 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, CH_{ar}) ; 10,10 (2H, s, 2NH) ; 10,19 (4H, s, 4NH) ; 10,41 (2H, s, 2NH) ; 10,54 (2H, s, 2NH) ; 10,68 (2H, s, 2NH).

SM (Maldi-TOF) : m/z = 2729,5 (M+1H)⁺

21^{mère} diester de méthyle 34



14 mg de pentamère diacide **33** issu de la disaponification du pentamère **29** (0,0124 mmol) sont activés sous la forme de dichlorure d'acide avant d'être mis en présence de 40 mg d'octamère amine **27** (0,025mmol) selon la procédure générale de couplage

pour former 15 mg de diester, après purification par chromatographie sur gel de silice.

Rd = 28 %

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,71-2,06 (m) ; 3,12 (6H, s, 2(OCH₃)) ; 3,87-4,28 (22H, m), 6,86 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, CH_{ar}) ; 7,08 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, CH_{ar}) ; 7,08-7,33 (m) ; 7,33 (t, $J = 7,6$ Hz, CH_{ar}) ; 7,49 (t, $J = 7,6$ Hz, CH_{ar}) ; 7,51-7,54 (4H, m) ; 7,65 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, CH_{ar}) ; 7,71-7,74 (4H, m) ; 9,72 (2H, s, 2NH) ; 9,78 (2H, s, 2NH) ; 7,79 (4H, s, 4NH) ; 9,86 (2H, s, 2NH) ; 9,92 (2H, s, 2NH) ; 9,96 (2H, s, 2NH) ; 10,02 (2H, s, 2NH) ; 10,23 (2H, s, 2NH) ; 10,34 (2H, s, 2NH).

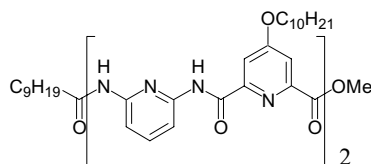
SM (Maldi-TOF) : m/z = 4314,1(M+1H)⁺

SM (ES) : m/z = 2157,6 (M+2H)²⁺

c. Série diamino.

Tétramère décanoyle ester de méthyle 35

6-(6-{6-(6-Décanoilamino-pyridin-2-ylcarbamoyle)-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl}-amino)-pyridin-2-ylcarbamoyle)-4-décyloxy-pyridine-2-carboxylate de méthyle



170 mg de tétramère amine **21** (0,21 mmol) sont mis en réaction, dans le toluène, avec 50 μ L de chlorure de décanoyle (0,24mmol) en présence de 100 μ L de diisopropyléthylamine (0,5 mmol). Après 6 h, la réaction est hydrolysée et la phase

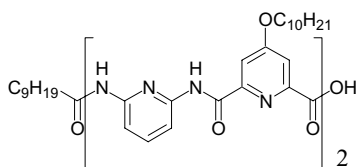
aqueuse extraite par du CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis les solvants évaporés. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : CH₂Cl₂ / AcOEt (9/1)) pour donner 170 mg d'un solide blanc.

Rd = 85 %

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,84 (3H, t, *J* = 7,1 Hz, CH₂CH₃) ; 0,89 (6H, t, *J* = 6,5 Hz, 2(CH₂CH₃)) ; 1,0-1,4 (39H, m) ; 1,48 (4H, quint, *J* = 6,7 Hz) ; 1,61 (2H, quint, *J* = 7 Hz) ; 1,87 (6H, m,) ; 2,14 (2H, t, *J* = 7,9 Hz) ; 2,32 (2H, t, *J* = 7,6 Hz, C(O)CH₂CH₂) ; 3,78 (3H, s, OCH₃) ; 4,13 (2H, t, *J* = 6,5 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,21 (2H, t, *J* = 6,5 Hz, OCH₂CH₂...) ; 7,59 (1H, d, *J* = 2,5 Hz) ; 7,73 (1H, t, *J* = 8,1 Hz, CH_{ar}) ; 7,82 (1H, t, *J* = 8,1 Hz, CH_{ar}) ; 7,90 (1H, d, *J* = 2,5 Hz, CH_{ar}) ; 7,91 (1H, d, *J* = 8,2 Hz, CH_{ar}) ; 7,94 (1H, d, *J* = 2,5 Hz, CH_{ar}) ; 7,96 (1H, d, *J* = 2,5 Hz, CH_{ar}) ; 8,04 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, CH_{ar}) ; 8,13 (1H, d, *J* = 8 Hz, CH_{ar}) ; 8,14 (1H, d, *J* = 8 Hz, CH_{ar}) ; 8,71 (1H, s, NH) ; 10,49 (1H, s, NH) ; 10,56 (1H, s, NH) ; 10,80 (1H, s, NH).

Tétramère décanoyle acide 35'

Acide 6-(6-{[6-(6-Décanoylamino-pyridin-2-ylcarbamoyle)-4-décyloxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-pyridin-2-ylcarbamoyle)-4-décyloxy-pyridine-2-carboxylic

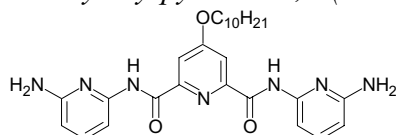


170 mg de tétramère décanoyle **35** (0,174 mmol) sont saponifiés selon la procédure générale pour former 160 mg d'acide.
Rd = 96 %

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : spectre large

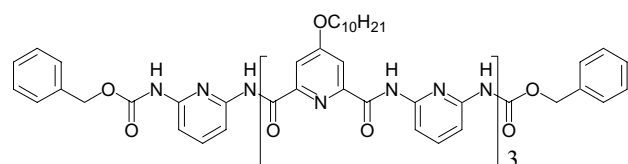
Trimère diamino 2

4-Décyloxy-pyridine-2,6-(6-amino-pyridin-2-yl) dicarbamide



RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,88 (3H, t, *J* = 6,8 Hz, CH₂CH₃) ; 1,2-1,4 (14H, m) ; 1,47 (2H, q, *J* = 7,0 Hz) ; 1,84 (2H, q, *J* = 7,0 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,18 (2H, t, *J* = 6,5 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,63 (4H, s, 2NH₂) ; 6,32 (2H, d, *J* = 7,9 Hz, CH_{ar}) ; 7,54 (2H, t, *J* = 7,9 Hz, CH_{ar}) ; 7,74 (2H, d, *J* = 7,9 Hz, CH_{ar}) ; 7,94 (2H, s, CH_{ar}) ; 10,40 (2H, s, 2NH)

Heptamère dicarbamate de benzyle 36



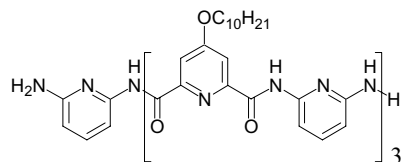
110 mg de dimère acide **17** (0,2 mmol) et 50 mg de trimère diamine **2** (0,1 mmol) sont couplés selon la procédure générale pour conduire à 70 mg d'heptamère, après purification par chromatographie sur gel de silice.

Rd = 46 %

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,78-0,94 (9H, m, 2(CH₂CH₃)) ; 1,23-1,62 (m) ; 1,89-1,99 (6H, m, 3(OCH₂CH₂...)) ; 3,91-3,98 (2H, m, OCH₂CH₂) ; 4,27-4,19 (4H, m, OCH₂CH₂) ; 5,05 (4H, s

large, 2(OCH₂Ph)) ; 7,05-7,08 (4H, m) ; 7,10-7,13 (6H,m) ; 7,19 (2H, s large) ; 7,31 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, CH_{ar}) ; 7,36 (2H, s large) ; 7,59 (2H, t, $J = 8,0$ Hz, CH_{ar}) ; 7,68 (2H, s) ; 7,73 (2H, t, $J = 8,0$ Hz, CH_{ar}) ; 7,82-7,90 (6H, m) ; 8,23 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, CH_{ar}) ; 10,31 (2H, s, 2NH) ; 10,47 (2H, s, 2NH) ; 10,70 (2H, s, 2NH).

Heptamère diamine 41



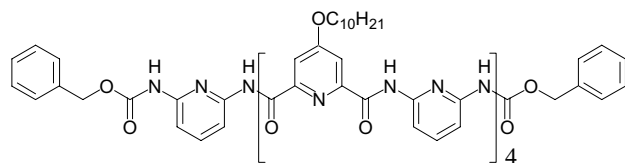
26 mg de pentamère diacide **33** issue de la disaponification du pentamère **29** (0,0235 mmol) sont activés sous la forme de dichlorure d'acide, selon la procédure classique avant d'être mis en réaction dans le CH₂Cl₂ avec 26 mg de 2,6-diaminopyridine (0,23mmol). Après purification par

chromatographie sur gel de silice, 25 mg de diamine sont obtenus.

Rd = 85 %

RMN H¹ δ ppm (DMSO-D6) : 0,81-0,90 (9H, m, 2(CH₂CH₃)) ; 1,23-1,41 (m) ; 1,41-1,52 (6H, m) ; 1,81 (6H, quint, $J = 7,0$ Hz, 3(OCH₂CH₂...)) ; 4,19-4,30 (6H, m, OCH₂CH₂) ; 5,50 (4H, s large, 2(NH₂)) ; 6,15 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, CH_{ar}) ; 7,13 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, CH_{ar}) ; 7,29 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, CH_{ar}) ; 7,65 (2H, d, $J = 1,7$ Hz, CH_{ar}) ; 7,70 (2H, d, $J = 1,7$ Hz, CH_{ar}) ; 7,86 (2H, s, CH_{ar}) ; 7,91-8,01 (6H, m) ; 10,58 (2H, s, 2NH) ; 11,08 (2H, s, 2NH) ; 11,50 (2H, s, 2NH).

Nonamère dicarbamate de benzyle 37

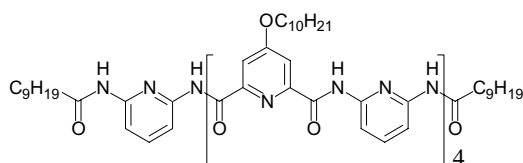


40 mg de tétramère acide **20** (0,042 mmol) sont couplés avec 2,1 mg de 2,6-diaminopyridine (0,0193) pour former, après purification, 12 mg de nonamère.

Rd = 32 %

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,79-0,095 (12H, m, 4(CH₂CH₃)) ; 1,16-1,52 (m) ; 1,54-1,64 (8H, m) ; 1,94 (8H, quint, $J = 7,4$ Hz, 4(OCH₂CH₂...)) ; 4,02-4,30 (8H, m, 4(OCH₂CH₂)) ; 4,75 (2H, d, $J = 12,5$ Hz, OCH₂Ph) ; 5,13 (2H, d, $J = 12,5$ Hz, OCH₂Ph) ; 6,93-7,07 (m) ; 7,17-7,27 (m) ; 7,36 (2H, d, $J = 2,0$ Hz, CH_{ar}) ; 7,50-7,59 (m) ; 7,63 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, CH_{ar}) ; 7,68 (2H, t, $J = 8,0$ Hz, CH_{ar}) ; 7,85-7,93 (m) ; 8,04 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, CH_{ar}) ; 10,37 (2H, s, 2NH) ; 10,44 (4H, s, 4NH) ; 10,71 (2H, s, 2NH).

Nonamère didécanoyle 39



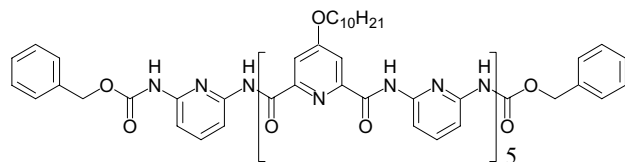
70 mg de tétramère acide décanoyle **35'** (0,073mmol) sont couplés avec 4 mg de 2,6-diaminopyridine (0,036 mmol) pour conduire, après purification, à 50 mg de nonamère.

Rd = 69 %

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,82 (6H, t, $J = 7,3$ Hz, 2(CH₂CH₃)) ; 0,91 (12H, t, $J = 7,1$ Hz, 4(CH₂CH₃)) ; 1,01-1,51 (m) ; 1,58 (8H, m) ; 1,74-2,01 (12H, m) ; 4,15-4,35 (8H, m, 4(OCH₂CH₂)) ; 7,21 (2H, s, 2NH) ; 7,37 (2H, t, $J = 2,5$ Hz, CH_{ar}) ; 7,39 (2H, t, $J = 8,0$ Hz, CH_{ar}) ; 7,44 (2H, d, $J = 2,5$ Hz, CH_{ar}) ; 7,51 (1H, t, $J = 7,7$ Hz, CH_{ar}) ; 7,58 (2H, t, $J = 8,0$

Hz, CH_{ar}) ; 7,63 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,72 (2H, t, *J* = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,85-7,95 (8H, m, CH_{ar}) ; 8,06 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 10,35 (2H, s, 2NH) ; 10,42 (2H, s, 2NH) ; 10,46 (2H, s, 2NH) ; 10,59 (2H, s, 2NH).

Undécamère dicarbamate de benzyle 38

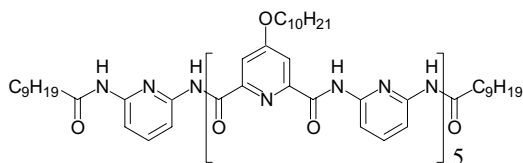


63 mg de tétramère acide **20** (0,066 mmol) et 15 mg de trimère diamine **2** (0,03 mmol) sont couplés pour former, après purification, 20 mg d'undécamère.
Rd = 29 %

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 081-0,97 (15H, m, 5(CH₂CH₃)) ; 1,20-1,69 (m) ; 1,87-2,05 (10H, m, 5(OCH₂CH₂...)) ; 4,02-4,31 (10H, m, 5(OCH₂CH₂)) ; 4,72 (2H, d, *J* = 12,4 Hz, OCH₂Ph) ; 5,11 (2H, d, *J* = 12,4 Hz, OCH₂Ph) ; 6,77 (2H, s large) ; 6,92-6,97 (4H, m) ; 6,99-7,07 (6H, m) ; 7,13 (2H, d, *J* = 7,4 Hz, CH_{ar}) ; 7,22-7,27 (4H, m) ; 7,44 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, CH_{ar}) ; 7,43-7,53 (4H, m) ; 7,61 (2H, d, *J* = 2,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,65-7,73 (6H, m), 7,78-7,84 (4H, m) ; 8,02 (2H, d, *J* = 7,5 Hz, CH_{ar}) ; 10,14 (2H, s, 2NH) ; 10,19 (2H, s, 2NH) ; 10,34 (2H, s, 2NH) ; 10,43 (2H, s, 2NH) ; 10,50 (2H, s, 2NH).

SM (Maldi-TOF) : m/z = 1963,3 (M+1H)⁺

Undécamère didécanoyle 40



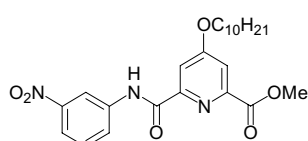
120 mg de tétramère acide décanoyle **35'** (0,124 mmol) sont couplés avec 32 mg de trimère diamine **2** (0,062 mmol) pour conduire, après purification, à 50 mg d'undécamère.
Rd = 36 %

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,75-1,69 (m, CH_{ally}) ; 1,69-1,84 (4H, m, CH_{ally}) ; 1,84-1,98 (6H, m) ; 1,98-2,09 (4H, m) ; 4,10-4,37 (10H, m, 5(OCH₂CH₂)) ; 7,28 (2H, s) ; 7,33 (2H, d, *J* = 7,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,38-7,48 (8H, m) ; 7,62-7,72 (6H, m) ; 7,77 (2H, s, CH_{ar}) ; 7,79 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,92 (2H, s, CH_{ar}) ; 8,01 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, CH_{ar}) ; 10,02 (2H, s, 2NH) ; 10,10 (2H, s, 2NH) ; 10,16 (2H, s, 2NH) ; 10,44 (2H, s, 2NH) ; 10,50 (2H, s, 2NH).

4 . Série déstabilisée.

Dimère phényle ester nitro 48

4-Decyloxy-6-(3-nitro-phénylcarbamoyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle



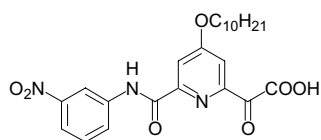
200 mg de monoacide-monoester **14** (0,60 mmol) sont couplés avec 92 mg de 3-nitroaniline (0,66 mmol), selon la procédure générale, pour former 200 mg de dimère, après purification par chromatographie sur gel de silice (Eluant CH₂Cl₂ ? CH₂Cl₂ / AcOEt (9/1)).

Rd = 74%

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,88 (3H, t, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃) ; 1,21-1,41 (12H, m) ; 1,48 (2H, quint, *J* = 7,2 Hz) ; 1,86 (2H, quint, *J* = 7,2 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,05 (3H, s, OCH₃) ; 4,17 (2H, t, *J* = 7,0 Hz, OCH₂CH₂...) ; 7,56 (1H, t, *J* = 8,2 Hz, CH_{ar}) ; 7,77 (1H, d, *J* = 2,4 Hz, CH_{ar}) ; 7,96 (1H, d, *J* = 2,4 Hz, CH_{ar}) ; 8,01 (1H, d, *J* = 8,2 Hz, CH_{ar}) ; 8,19 (1H, d, *J* = 8,2 Hz, CH_{ar}) ; 8,73 (1H, s, CH_{ar}) ; 10,42 (1H, s, NH).

Dimère phényle acide nitro 49

Acide 4-Decyloxy-6-(3-nitro-phenylcarbamoyl)-pyridine-2-carboxylique



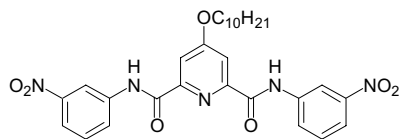
100 mg de dimère nitro **48** (0,178 mmol) sont saponifiés, selon la procédure générale, pour former 95 mg d'acide sous la forme d'une poudre blanche.

Rd = 98%

RMN H¹ δ ppm (DMSO-D₆) : 0,85 (3H, t, *J* = 6,5 Hz, CH₂CH₃) ; 1,21-1,42 (12H, m) ; 1,43 (2H, quint, *J* = 7,0 Hz) ; 1,77 (2H, quint, *J* = 7,0 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,27 (2H, t, *J* = 6,5 Hz, OCH₂CH₂...) ; 7,73 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, CH_{ar}) ; 7,77 (1H, d, *J* = 2,2 Hz, CH_{ar}) ; 7,85 (1H, d, *J* = 2,2 Hz, CH_{ar}) ; 8,04 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, CH_{ar}) ; 8,25 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, CH_{ar}) ; 8,82 (1H, s, CH_{ar}) ; 10,21 (1H, s, NH).

Trimère diphenyle dinitro 42

4-Decyloxy-pyridine-2,6-dicarboxy-bis-[(3-nitro-phényl)-amide]



100 mg de diacide issu de la disaponification de **1** (0,312 mmol) sont couplés selon la procédure générale, avec 95 mg de 3-nitroaniline (0,690 mmol). La réaction est hydrolysée avec de l'eau et la solution extraite avec du CH₂Cl₂. Les

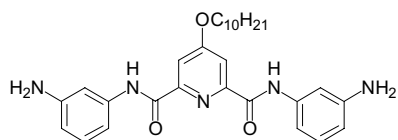
phases organiques sont séchées sur MgSO₄ avant d'être évaporées. Le résidu est repris dans le toluène et le précipité est filtré afin d'éliminer l'excès d'amine. 150 mg de trimère dinitro sous la forme d'une poudre blanche sont récupérés.

Rd = 85 %

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,89 (3H, t, *J* = 7,0 Hz, CH₂CH₃) ; 1,21-1,44 (14H, m) ; 1,88 (2H, quint, *J* = 7,0 Hz, OCH₂CH₂...) ; 4,22 (2H, t, *J* = 6,8 Hz, OCH₂CH₂...) ; 7,62 (1H, t, *J* = 8,2 Hz, CH_{ar}) ; 8,01 (1H, s, CH_{ar}) ; 8,07 (1H, d, *J* = 7,9 Hz, CH_{ar}) ; 8,17 (1H, d, *J* = 7,9 Hz, CH_{ar}) ; 8,68 (1H, s, CH_{ar}) ; 10,42 (1H, s, NH).

Trimère diphenyle diamino 43

4-Decyloxy-pyridine-2,6-dicarboxy-bis-[(3-amino-phényl)-amide]



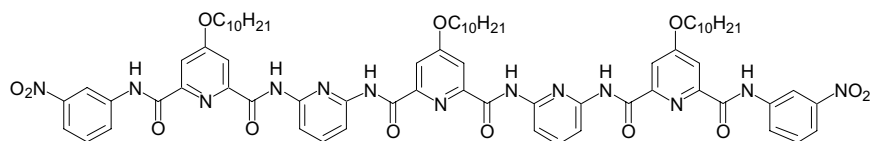
100 mg de trimère dinitro **42** (0,178 mmol) sont hydrogénés selon la procédure générale à l'aide d'un ballon de baudruche pendant 3h pour former 88 mg d'amine sous la forme d'une poudre blanche.

Rd = 98%

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,89 (3H, t, *J* = 7,0 Hz, CH₂CH₃) ; 1,23-1,39 (12H, m) ; 1,48 (2H, quint, *J* = 7,0 Hz) ; 1,86 (2H, quint, *J* = 6,8 Hz, OCH₂CH₂...) ; 3,81 (4H, s large, 2NH₂) ; 4,19 (2H, t, *J* = 6,8 Hz, OCH₂CH₂...) ; 6,52 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 6,92 (2H, d, *J* = 8,0 Hz,

CH_{ar}) ; 7,19 (2H, t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 7,41 (2H, s, CH_{ar}) ; 7,94 (2H, s, CH_{ar}) ; 9,44 (2H, s, NH).

Heptamère diphenyle dinitro 45

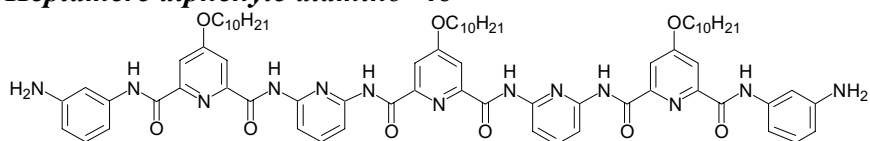


15 mg de pentamère diacide **33** issu de la disaponification du pentamère **29** (0,013 mmol) sont mis en réaction avec 4 mg de 3-nitroniline (0,027 mmol) suivant la procédure générale pour former, après purification par chromatographie sur gel de silice (Eluant CH_2Cl_2 ? CH_2Cl_2 / AcOEt (9/1)), 10 mg d'heptamère dinitro.

Rd = 60 %

RMN ^1H δ ppm (CDCl_3) : 0,90 (9H, t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, CH_2CH_3) ; 1,23-1,64 (m) ; 1,87-2,0 (6H, m, 3($\text{OCH}_2\text{CH}_2\dots$)) ; 4,21-4,30 (6H, m, 3($\text{OCH}_2\text{CH}_2\dots$)) ; 7,27 (2H, t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 7,34 (2H, d, $J = 2,0 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 7,60-7,71 (6H, m, CH_{ar}) ; 7,90 (2H, d, $J = 2,0 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 8,06 (2H, s, CH_{ar}) ; 8,14 (2H, d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 8,29 (2H, s large, CH_{ar}) ; 8,32 (2H, t, $J = 8,2 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 10,12 (2H, s, NH) ; 10,22 (2H, s, NH) ; 10,31 (2H, s, NH).

Heptamère diphenyle diamino 46

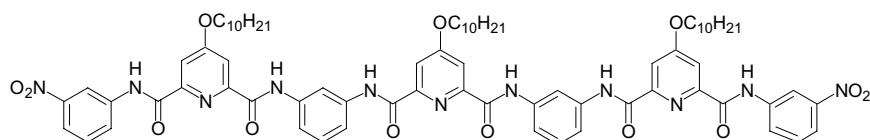


10 mg d'heptamère dinitro **45** (7,4 μmol) sont hydrogénés selon la procédure générale à l'aide d'un ballon de baudruche pendant 6h pour former 8 mg de diamine.

Rd = 84%

RMN ^1H δ ppm (CDCl_3) : 0,86-9,44 (9H, m, 3(CH_2CH_3)) ; 1,21-1,48 (m) ; 1,48-64 (6H, m) ; 1,87-2,0 (6H, m, 3($\text{OCH}_2\text{CH}_2\dots$)) ; 4,20 (4H, t, 2($\text{OCH}_2\text{CH}_2\dots$)) ; 4,20 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\dots$) ; 6,03 (2H, d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 6,63 (2H, t, $J = 8,2 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 6,76 (2H, d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 7,24 (2H, s, CH_{ar}) ; 7,72 (2H, d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 7,84 (2H, s, CH_{ar}) ; 7,91 (2H, d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 8,04 (2H, s, CH_{ar}) ; 8,15 (2H, d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 9,81 (2H, s, NH) ; 10,20 (2H, s, NH) ; 10,28 (2H, s, NH).

Heptamère tétraphényle dinitro 50

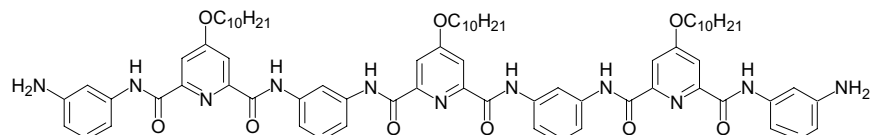


20 mg d'heptamère sont isolés de la réaction de couplage entre 40 mg de dimère acide **49** (0,091 mmol) et 20 mg de trimère diphenylamine **43** (0,041 mmol).

Rd = 54 %

RMN H¹ δ ppm (CDCl₃) : 0,81-0,92 (9H, m, 3(CH₂CH₃)) ; 1,17-1,40 (m) ; 1,64-1,76 (6H, m, 3(OCH₂CH₂...)) ; 3,64-3,85 (6H, m, 3(OCH₂CH₂...)) ; 6,73 (2H, s large) ; 6,94 (2H, s large) ; 7,15-7,28 (m) ; 7,31 (2H, s, CH_{ar}) ; 7,64 (2H, t, *J* = 7,8 Hz, CH_{ar}) ; 8,08 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, CH_{ar}) ; 8,40 (2H, s large) ; 8,55 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, CH_{ar}) ; 8,94 (s large) ; 9,11 (2H, s) ; 9,48 (2H, s) ; 10,39 (2H, s, NH) ; 10,47 (2H, s, NH).

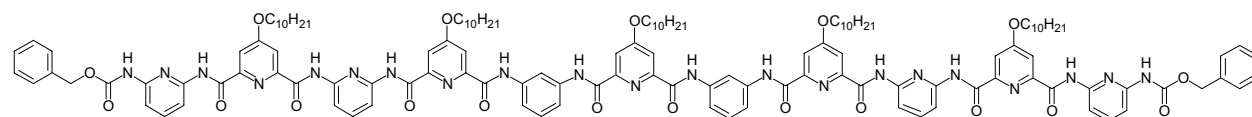
Heptamère tétraphényl diamino 51



20 mg de l'heptamère tétraphényl dinitro **50** (0,022 mmol) sont hydrogénés selon la procédure générale à l'aide d'un ballon de baudruche pendant 3h pour former 18 mg d'amine. Rd = 96%

RMN H¹ δ ppm (DMSO-D₆) : 0,83-0,89 (9H, m, 3(CH₂CH₃)) ; 1,24-1,51 (m) ; 1,70-1,84 (6H, m, 3(OCH₂CH₂...)) ; 4,23 (4H, t, 2(OCH₂CH₂...)) ; 4,30 (2H, t, OCH₂CH₂...) ; 5,18 (4H, s large, 2(NH₂)) ; 6,39 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 6,94-7,08 (4H, m, CH_{ar}) ; 7,19 (2H, s, CH_{ar}) ; 7,50 (2H, t, *J* = 8,2 Hz, CH_{ar}) ; 7,64 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, CH_{ar}) ; 7,69 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, CH_{ar}) ; 7,79 (2H, d, *J* = 2,2 Hz, CH_{ar}) ; 7,81 (2H, d, *J* = 2,2 Hz, CH_{ar}) ; 7,88 (2H, s, CH_{ar}) ; 8,60 (2H, s, CH_{ar}) ; 10,77 (2H, s, NH) ; 11,11 (2H, s, NH) ; 11,15 (2H, s, NH).

Undécamère diphényl au centre dicarbamate de benzyle 44

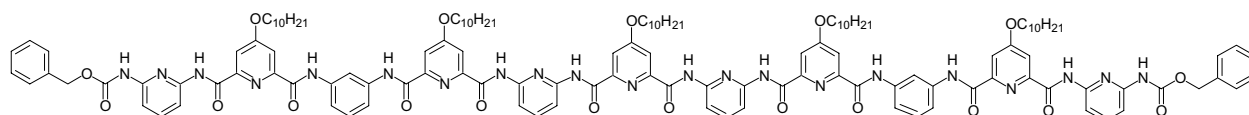


65 mg de tétramère acide **20** (0,132 mmol) sont activés, selon la procédure générale, sous la forme de chlorure d'acide avant d'être couplés à 15 mg de trimère diamine **43** (0,06 mmol) pour conduire, après purification, à 14 mg d'undécamère. Rd = 10 %

RMN H¹ δ ppm (dmsO-D₆) : 0,81-1,01 (15H, m, 5(CH₂CH₃)) ; 1,20-1,69 (m) ; 1,89-2,05 (10H, m, 5(OCH₂CH₂...)) ; 4,03-4,84 (10H, m, OCH₂CH₂...) ; 4,65 (2H, s large, OCH₂Ph) ; 4,84 (2H, s large, OCH₂Ph) ; 6,68 (2H, s large) ; 6,79 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 6,82 (2ou4H, d, *J* = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 6,99-7,11 (m) ; 7,26-7,31 (m) ; 7,35 (2H, t, *J* = 8,2 Hz, CH_{ar}) ; 7,40 (2H, d, *J* = 2,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,49 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, CH_{ar}) ; 7,51 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, CH_{ar}) ; 7,56 (2H, s, CH_{ar}) ; 7,66 (2H, d, *J* = 2,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,75 (2H, t, *J* = 8,2 Hz, CH_{ar}) ; 7,77 (2H, d, *J* = 2,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,88 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 7,92 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 8,05 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, CH_{ar}) ; 9,53 (2H, s, 2(NH)) ; 9,79 (2H, s, 2(NH)) ; 9,92 (2H, s, 2(NH)) ; 10,12 (4H, s, 4(NH)).

SM (ES) : m/z = 2357,3 (M+1H)⁺ ; 1179,5 (M+2H)²⁺

Undécamère diphényle aux extrémités, dicarbamate de benzyle 47



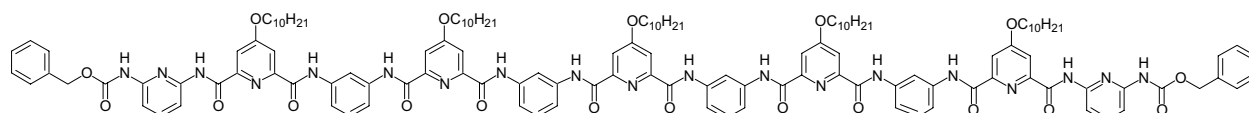
10,2 mg de dimère acide **17** (18,6 μmol) sont couplés avec 8 mg d'heptamère diphénylamino **46** (6,22 μmol) pour former, après purification, 6 mg de l'undécamère désiré.

Rd = 41 %

RMN ^1H δ ppm (dmso-D6) : 0,79-0,96 (15H, m, 5(CH₂CH₃)) ; 1,21-1,52 (m) ; 1,52-1,64 (10H, m) ; 1,74-1,84 (10H, m, 5(OCH₂CH₂...)) ; 3,91-4,25 (10H, m, OCH₂CH₂...) ; 5,03 (2H, s large, OCH₂Ph) ; 5,16 (2H, s large, OCH₂Ph) ; 7,17 (2H, s large) ; 7,20-7,30 (m) ; 7,31 (2H, s) ; 7,32 (2H, s) ; 7,45 (2H, s) ; 7,58-7,63 (4H, m) ; 7,65-7,72 (4H, m) ; 7,81 (2H, s) ; 7,87 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, CH_{ar}) ; 7,91-7,99 (8H, m) ; 9,43 (2H, s, 2(NH)) ; 9,84 (2H, s, 2(NH)) ; 10,01 (2H, s, 2(NH)) ; 10,22 (2H, s, 2(NH)) ; 10,36 (2H, s, 2(NH)).

SM (ES) : $m/z = 1179,3$ (M+2H)²⁺

Undécamère tétraphényle dicarbamate de benzyle 52



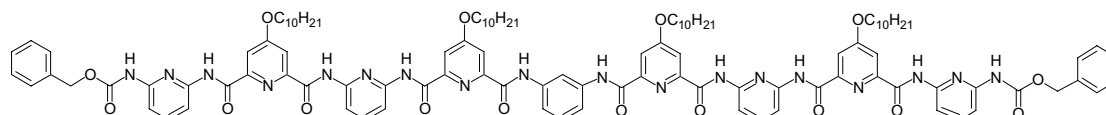
10,3 mg de dimère acide (18,9 μmol) sont couplés avec 11 mg d'heptamère tétraphényldiamino (8,6 μmol) pour former, après purification, 5 mg de l'undécamère désiré.

Rd = 25 %

RMN ^1H δ ppm : Spectre RMN large dans tous les solvants testés.

SM (ES) : $m/z = 1178,0$ (M+2H)²⁺

Nonamère monophényle dicarbamate de benzyle 53



40 mg de tétramère acide **20** (0,42 mmol) sont couplés avec 2 mg de 3-aminoaniline (0,018 mmol) pour conduire, après purification, à 12 mg de nonamère.

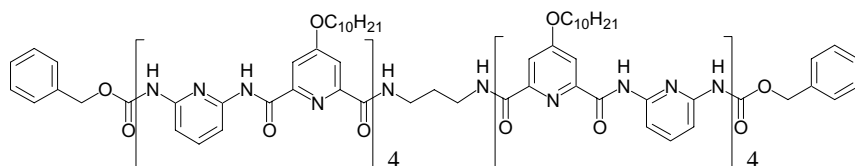
Rd = 32 %

RMN ^1H δ ppm (dmso-D6) : 0,91 (12H, m, 4(CH₂CH₃)) ; 1,21-1,53 (m) ; 1,53-1,63 (8H, m) ; 4,08-4,17 (4H, m, OCH₂CH₂...) ; 4,25 (4H, t, $J = 6,2$ Hz, 2(OCH₂CH₂...)) ; 4,82 (4H, s large, 2(OCH₂Ph)) ; 6,78 (2H, s large) ; 6,89-6,95 (m) ; 7,05-7,12 (m) ; 7,37 (2H, d, $J = 2,5$ Hz, CH_{ar}) ; 7,43-7,52 (m) ; 7,53 (2H, d, $J = 2,5$ Hz, CH_{ar}) ; 7,68 (2H, d, $J = 8,2$ Hz, CH_{ar}) ; 7,74-7,81 (m) ; 7,90 (2H, dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 2,0$ Hz, CH_{ar}) ; 7,95-8,01 (m) ; 9,92 (2H, s, 2(NH)) ; 10,20 (2H, s, 2(NH)) ; 10,28 (2H, s, 2(NH)) ; 10,35 (2H, s, 2(NH)).

SM (ES) : $m/z = 1963,0 (M+1H)^+ ; 981,7 (M+2H)^{2+}$

5. Synthèse des oligomères possédant des bras espaceurs au centre du brin

Oligomère diaminopropyle dioctamérique 54

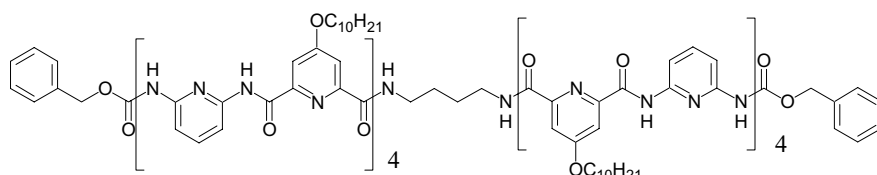


13 mg d'octamère acide **26** (7,8 μmol) sont couplés avec 0,3 mg de 1,3-diaminopropane (3,5 μmol) dans 2 mL de DMF anhydre en présence de 4 mg de HBTU (10 μmol) et une quantité catalytique de HOBT pour conduire après purification par chromatographie sur gel de silice au composé **54**

RMN ^1H δ ppm (CDCl_3) : 0,7-1,02 (m) ; 1,25-1,68 (m) ; 2,2-1,79 (m) ; 3,91-4,28 (16H, m, 4($\text{OCH}_2\text{CH}_2\dots$)) ; 4,84 (1H, d, $J = 11,5$ Hz, OCH_2Ph) ; 4,97 (1H, d, $J = 11,5$ Hz, OCH_2Ph) ; 6,72-7,03 (m) ; 7,12-7,29 (m) ; 7,32 (4H, m) ; 7,36-7,58 (m) ; 7,63 (2H, s, 2NH) ; 7,76-7,67 (4H, m) ; 7,91 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, CH_{ar}) ; 7,96 (2H, d, $J = 7,5$ Hz, CH_{ar}) ; 9,63 (2H, s, 2NH) ; 9,75 (2H, s, 2NH) ; 9,92 (4H, slarge, 4NH) ; 9,97 (2H, s, 2NH) ; 10,07 (2H, s, 2NH) ; 10,18 (2H, s, 2NH).

SM (ES) : $m/z = 1757,1 (M+2H)^{2+}$

Oligomère diaminobutyle dioctamérique 55

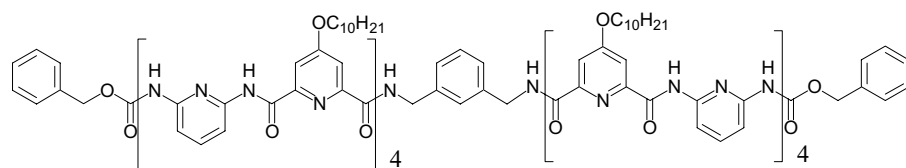


20 mg d'octamère acide **26** (11,5 μmol) sont couplés avec 0,56 mg de 1,4-diaminobutane (5,7 μmol) dans 3 mL de DMF anhydre en présence de 4,6 mg de PyClOP (11 μmol) et 5 μL de triéthylamine pour conduire après purification par chromatographie sur gel de silice au composé **55**.

RMN ^1H δ ppm (CDCl_3) : 0,72-0,99 (m) ; 1,01-1,65 (m) ; 1,69-2,3 (m) ; 3,54-4,26 (16H, m, 4($\text{OCH}_2\text{CH}_2\dots$)) ; 4,70 (2H, d, $J = 12,1$ Hz, 2 OCH_2Ph) ; 4,97 (2H, d, $J = 12,1$ Hz, 2 OCH_2Ph) ; 6,76-7,10 (m) ; 7,11-7,33 (m) ; 7,43-7,65 (m) ; 7,67 (2H, d, $J = 9,6$ Hz, CH_{ar}) ; 7,74 (2H, d, $J = 9,6$ Hz, CH_{ar}) ; 7,77 (2H, s, 2NH) ; 7,82 (2H, slarge, CH_{ar}) ; 7,96 (4H, slarge, CH_{ar}) ; 9,69 (2H, s, 2NH) ; 9,79 (2H, s, 2NH) ; 9,92 (2H, s, 2NH) ; 9,98 (2H, s, 2NH) ; 10,16 (2H, s, 2NH) ; 10,24 (2H, s, 2NH) ; 10,29 (2H, s, 2NH).

SM (ES) : $m/z = 1762,6 (M+2H)^{2+}$

Oligomère diamino-méta-xylène dioctamérique 57

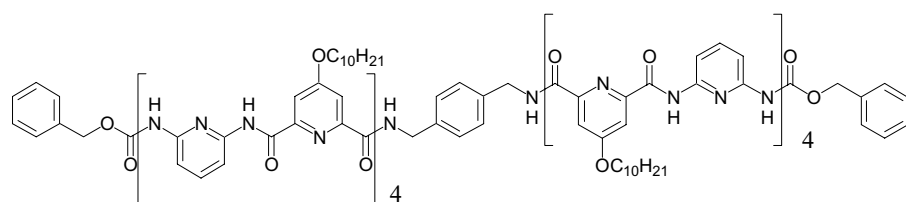


20 mg d'octamère acide **26** (11,5 μmol) sont couplés avec 0,8mg de 1,4-diaminométaxylène (5,7 μmol) dans 3 mL de DMF anhydre en présence de 4,6 mg de PyClOP (11 μmol) et 5 μL de triéthylamine pour conduire après purification par chromatographie sur gel de silice au composé **57**.

RMN ^1H δ ppm (CDCl_3) : 0,70-1,01 (m) ; 1,03-1,68 (m) ; 1,69-2,33 (m) ; 3,44-4,41 (16H, m, 8($\text{OCH}_2\text{CH}_2\dots$)) ; 4,72 (4H, m, 2 XCH_2Ph) ; 5,20 (m, XCH_2Ph) ; 5,26 (m, XCH_2Ph) ; 6,25 (2H, m) ; 6,52 (m) ; 6,74 (2H, s) ; 6,82-7,38 (m) ; 7,41-7,65 (m) ; 7, 67-7,93 (m) ; 7,97 (2H, slarge) ; 8,31 (2H, slarge) ; 8,37 (2H, slarge) ; 9,80 (4H, s, 4 NH) ; 10,08 (2H, s, 2 NH) ; 10,17 (4H, s, 4 NH) ; 10,35 (4H, s, 4 NH) ; 10,47 (2H, s, 2 NH).

SM (ES) : $m/z = 1787,1$ ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$

Oligomère diamino-para-xylène dioctamérique 58



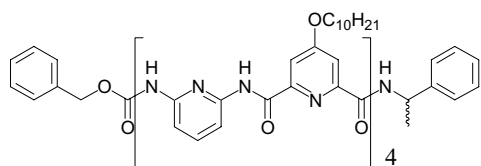
20 mg d'octamère acide **26** (11,5 μmol) sont couplés avec 0,8mg de 1,4-diaminoparaxylène (5,7 μmol) dans 3 mL de DMF anhydre en présence de 4,6 mg de PyClOP (11 μmol) et 5 μL de triéthylamine pour conduire après purification par chromatographie sur gel de silice au composé **58**.

RMN ^1H δ ppm (toluène- D_8 , 80°C) : 0,70-1,08 (m) ; 1,10-1,92 (m) ; 3,79-4,11 (16H, m, 8($\text{OCH}_2\text{CH}_2\dots$)) ; 5,01 (4H, m, 2 OCH_2Ph) ; 6,66 (2H, slarge) ; 6,73-6,83 (m) ; 6,83-7,16 (m) ; 7,16-7,26 (m) ; 7,27-7,39 (m) ; 7, 43-7,50 (m) ; 7,68 (2H, d, $J = 9,2$ Hz, CH_{ar}) ; 7,75 (4H, d, $J = 9,2$ Hz, CH_{ar}) ; 7,85-7,95 (m) ; 8,14 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, CH_{ar}) ; 8,24 (4H, d, $J = 7,2$ Hz, CH_{ar}) ; 9,44 (2H, slarge, 2 NH) ; 9,68 (4H, s, 4 NH) ; 9,78 (4H, s, 4 NH) ; 10,05 (2H, s, 2 NH) ; 10,30 (2H, s, 2 NH).

SM (ES) : $m/z = 1787,1$ ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$

6. Synthèse des oligomères chiraux

Octamères chiraux **60** (R) ou **61** (S)



8 mg d'octamère acide **26** (4,6 μmol) sont couplés avec 0,6 μL de α -méthylbenzylamine (R ou S) (5 μmol) dans 2 mL de DMF anhydre en présence de 2 mg de HBTU (5,2 μmol) et une quantité catalytique de HOBT pour conduire après purification par

chromatographie sur gel de silice au composé chiral **60** (R) ou **61** (S)

RMN ^1H δ ppm (CDCl_3) : 0,78-0,96 (m) ; 1,05-1,63 (m) ; 1,80-2,03 (m) ; 4,0-4,33 (8H, m, 4($\text{OCH}_2\text{CH}_2\dots$)) ; 4,78-4,87 (2H, m, OCH_2Ph , $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$) ; 5,13 (1H, m, OCH_2Ph), 6,94-7,16 (m) ; 7,20 (d, $J = 1,9 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 7,33 (s) ; 7,40 (d, $J = 1,9 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 7,58-7,74 (m) ; 7,75-7,81 (m) ; 7,88 (d, $J = 2,4 \text{ Hz}$, CH_{ar}) ; 7,88-7,98 (m) ; 8,07-8,15 (m) ; 8,26 (1H, m) ; 10,10 (1H, s, NH) ; 10,32 (1H, s, NH) ; 10,39 (1H, s, 1NH) ; 10,47 (2H, s large, 2NH) ; 10,66 (2H, s, 2NH).

Chapitre III. Etude des facteurs influençant l'hybridation en double hélice.

Comme il a été présenté dans le Chapitre I. , le phénomène de dimérisation, observé pour les oligomères de la 2,6-diaminopyridine et de la 2,6-pyridinedicarbonyle, est l'aspect le plus intéressant de cette famille d'oligoamides. Il représente un rare exemple d'appariement par reconnaissance directe entre brins pour former une structure en double hélice. Le caractère inattendu d'une telle observation soulève une interrogation sur les raisons de cette dimérisation. Plusieurs hypothèses ont été proposées, telles que l'existence de liaisons hydrogène intermoléculaires entre brins, la création d'un recouvrement aromatique plus important dans le duplex ou la formation de contacts aliphatiques à l'extérieur de l'hélice, mais aucune preuve permettant de trancher n'a été apportée. Par l'étude de différents facteurs influants sur la constante de dimérisation, nous tenterons, dans ce chapitre, d'expliquer pour quelles raisons ces oligomères s'hybrident en double hélice.

A. Influence de l'environnement extérieur

L'influence du solvant a été étudiée précédemment et il a été démontré que la dimérisation dépend fortement de la nature du solvant ainsi que de la quantité d'eau présente dans le milieu. La présence d'eau a pour effet de diminuer la proportion de duplex par rapport à la simple hélice. Un tel effet pourrait s'expliquer par la simple observation de l'équation d'équilibre simple hélice-double hélice (*Figure III-1*). Si l'on émet l'hypothèse selon laquelle la double hélice lie moins de molécules d'eau que les deux simples hélices qui la composent, lors de la dimérisation nous avons libération d'eau.

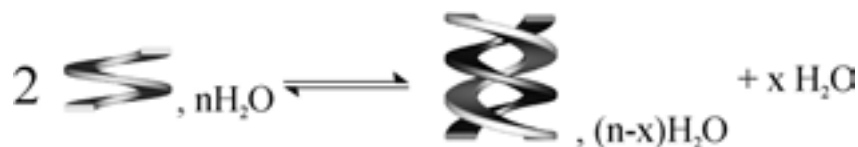


Figure III-1: Représentation schématique de l'équilibre entre la simple hélice et la double hélice en présence d'eau.

L'ajout de molécules d'eau dans le milieu suffirait alors à déplacer cet équilibre et à diminuer la proportion de double hélice.

La nature du solvant a aussi été constatée comme facteur ayant une influence majeure sur la dimérisation. Des différences notables ont pu être observées pour des modifications minimales de solvant. Lorsque l'on remplace le chloroforme par du dichlorométhane, on remarque une augmentation de la constante de dimérisation d'un ordre de grandeur, passant

de 30 L.mol⁻¹ à 300 L.mol⁻¹ pour l'heptamère **6**. La mesure de la dimérisation des oligomères dans des solvants polaires, tels que le DMSO, permet de constater une disparition totale de celle-ci. Ceci pourrait s'expliquer par la formation de liaisons hydrogène entre le solvant et l'oligomère qui aurait pour incidence de déstabiliser la structure hélicoïdale. Ces liaisons pourraient aussi empêcher la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires entre les deux brins de la double hélice. Il ne s'agit là que d'une hypothèse, ces liaisons n'étant observées que dans certaines structures cristallines et n'ayant pu être démontrées en solution. Si de telles liaisons sont présentes dans le duplex, on pourrait penser que lorsque la taille de l'oligomère augmente, le nombre de ces interactions croît lui aussi, stabilisant la structure en double hélice. L'étude de la dimérisation en fonction de la longueur sera menée par la suite dans ce manuscrit.

B. Influence des groupements terminaux

Les différents composés décrits dans le chapitre synthèse ont montré une forte variation de leurs propriétés d'hybridation en fonction de leurs groupements terminaux, c'est à dire des groupements se situant aux extrémités des brins. En effet, non seulement les constantes de dimérisation sont très variables à 25 °C, mais les constituants de l'énergie d'association que sont l'enthalpie et l'entropie de formation sont fonction également de ces groupements. Afin d'illustrer ce phénomène, nous pouvons étudier les constantes d'agrégation de différents heptamères : les composés diester de méthyle **32**, diamine **41**, l'heptamère diprotégé par des carbamates de benzyle **36** ou par des groupements décanoyle **6** (*Figure III-2*).

L'observation de la dimérisation de ces composés nous permet de constater une déstabilisation de l'association pour l'heptamère **36** possédant des groupements protecteurs carbamates de benzyle par rapport aux autres oligomères. En effet, même à basse température, alors que la dimérisation des oligomères **6**, **41** et **32** est importante, celle de l'heptamère **36** n'est que peu détectable.

L'agrégation de ces oligomères en fonction de la température à une concentration donnée, montre des variations notables de leurs comportements. La dimérisation des composés **41** et **32** est fortement influencée par la température alors que celle des oligomères **6** et **36** ne l'est quasiment pas. Aucun duplex n'est observé à 8mM à 25°C pour les composés **41** et **62** alors qu'une forte agrégation est observée pour ces composés à basse température (**41** : $K = 85 \text{ L.mol}^{-1}$ à -25°C et **32** : $K = 125 \text{ L.mol}^{-1}$ à -19°C).

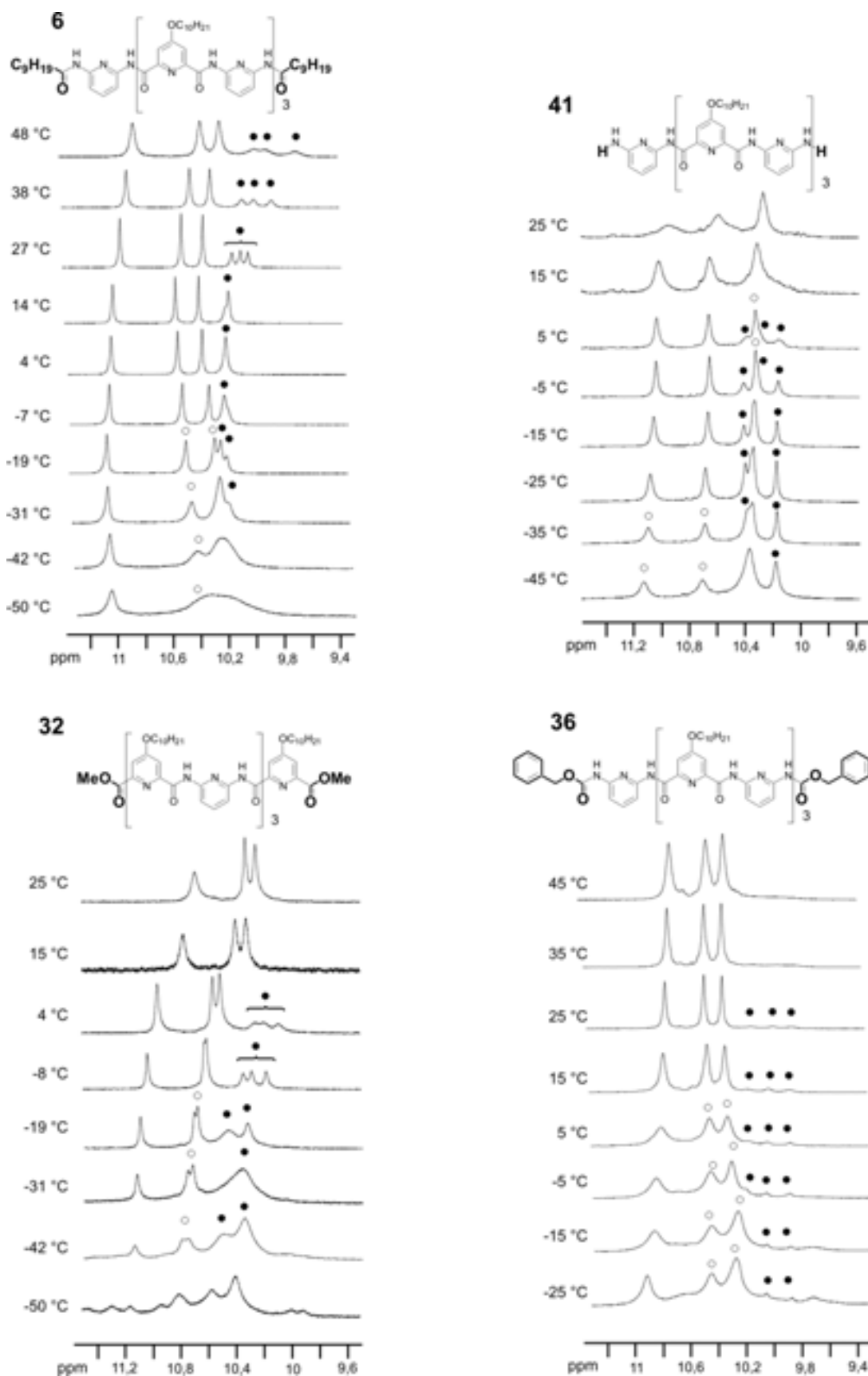


Figure III-2 : Spectres RMN du proton, montrant la zone des NH amides pris dans des liaisons hydrogène intramoléculaires, pour les heptamères possédant des groupements terminaux différents, en fonction de la température. (400 MHz, CDCl_3 , **6** : C=8mM ; **41** : C=8mM ; **32** : C=8mM ; **36** : C=10 mM). Quelques signaux sont attribués au monomère (?) et au duplex (?).

Les enthalpies et entropies de formation des duplex nous renseignent sur ces comportements (*Tableau III-1*). ΔH et ΔS sont calculés par le calcul de la pente et de l'ordonnée à l'origine de la droite représentant $\ln(K)$ en fonction de $(1/T)$, où K représente la constante de dimérisation et T la température absolue.

$$\Delta G = \Delta H - \Delta S \times T$$

$$\Delta G = -RT \ln(K)$$

$$\ln(K) = -\Delta H / (R \times T) + \Delta S / T$$

Tableau III-1 : Enthalpie et Entropie de formation des doubles hélices des différents heptamères. La dimérisation de **36** étant trop faible pour permettre l'obtention de valeurs représentatives (l'erreur effectuée sur la mesure est trop importante), ces valeurs ne seront pas présentées dans ce tableau.

	ΔH (kJ.mol ⁻¹)	ΔS (J.K ⁻¹ .mol ⁻¹)
41	-19,3 ± 0,9	-46,3 ± 3,8
6	-6,3 ± 0,6	6,3 ± 2,5
32	-31,1 ± 1,3	-90,6 ± 5,8

Aux vues des résultats obtenus, il semble difficile de fournir une explication aux différences de comportement observées, en effet, il n'existe pas de relation entre la flexibilité, la préorganisation ou la capacité ou non à créer des liaisons hydrogène de ces groupements terminaux, et les valeurs calculées. Toutefois, les composés **32** et **36** représentant les deux comportements extrêmes peuvent être comparés.

L'heptamère **36**, même si les valeurs de ces enthalpies et entropies n'ont pas été calculées, montre une faible dépendance de sa constante de dimérisation à la température. Cela traduit une faible valeur de son enthalpie. Ce composé se comporte de façon radicalement différente au diester **32** qui, quant à lui, subit une forte influence de la température, il possède la plus forte enthalpie de formation des composés étudiés. Lors de l'association de **32**, il y a un fort accroissement des interactions favorables à la stabilisation du système alors qu'il n'y en a pas ou peu pour **36**. Pour comprendre cette différence de comportement des oligomères dicarbamates de benzyle, nous avons tenté de cristalliser le pentamère diprotégé **P** (*Schéma III-1*) ne possédant aucun substituant solubilisant en position 4 des noyaux pyridine dans différents solvants afin d'obtenir des structures en simple et en double hélice.

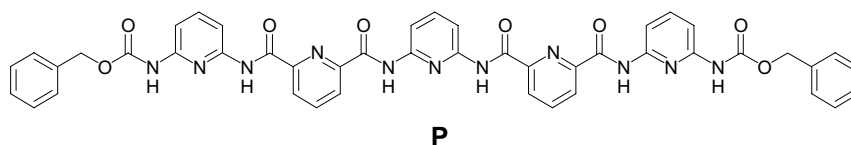


Schéma III-1 : Structure du pentamère *P* ne possédant pas de groupements solubilisants sur les noyaux pyridiniques.

De cette façon nous pourrions comparer les interactions rencontrées pour ces structures et expliquer ce phénomène. L'hypothèse que nous avons proposée est qu'il existe dans la simple hélice des interactions de stacking entre les benzyles des carbamates terminaux et les noyaux pyridiniques de l'oligomère, qui disparaissent lors de l'hybridation. Cette disparition provoquerait une perte d'énergie qui serait un élément défavorable à l'agrégation. Malheureusement, seules deux structures de doubles hélices et aucune de simple hélice ont pu être obtenues (*Figure III-3*). Ces structures montrent une diversité dans l'organisation des carbamates de benzyle. Dans chaque structure obtenue, les deux brins des doubles hélices sont inéquivalents cristallographiquement. On observe qu'il n'existe pas de différences fondamentales dans l'architecture même des deux doubles hélices, le même type de recouvrement est observé : il y a superposition des noyaux de nature différente, les diaminopyridines et les pyridinedicarbonyles. On peut noter toutefois qu'il existe dans la structure **a** (cristaux obtenus par diffusion d' Et_2O dans une solution de DMF) un recouvrement aromatique moins important que dans la structure **b** (cristaux obtenus par refroidissement d'une solution du pentamère dans le DMSO). En effet, la structure **a** est moins régulière, un rapprochement des deux brins vers le centre de l'hélice plus important que pour la structure **b** est observé. Ceci illustre le phénomène de respiration présenté dans le chapitre d'introduction. Dans ces deux structures, les cycles aromatiques des carbamates de benzyle adoptent des orientations différentes. Dans la structure **a**, un cycle contribue au prolongement de l'hélice en participant au stacking aromatique avec le brin complémentaire, alors que les trois autres sont perpendiculaires à l'hélice. Ces derniers sont situés à l'extérieur de l'hélice et interagissent avec les molécules de solvants et les protons de l'hélice pointant vers l'extérieur. Dans la structure **b**, la même observation peut être faite : un seul cycle se trouve dans le plan de l'hélice et participe à son prolongement, les autres noyaux benzyliques sont perpendiculaires à l'hélice et, comme pour la structure **a**, lient les molécules de solvant et créent des interactions CH- π avec les protons à l'extérieur de l'hélice.

De ces observations, il est difficile de déduire une explication sur la différence de comportement de cette série de composés par rapport aux autres. Nous pouvons toutefois

imaginer que, dans la simple hélice, les benzyles participent davantage au stacking aromatique, en s'orientant dans le sens de l'hélice, que dans l'hélice double, de telle sorte que cette perte énergétique lors de la dimérisation serait à l'origine de la faible association de ces composés.

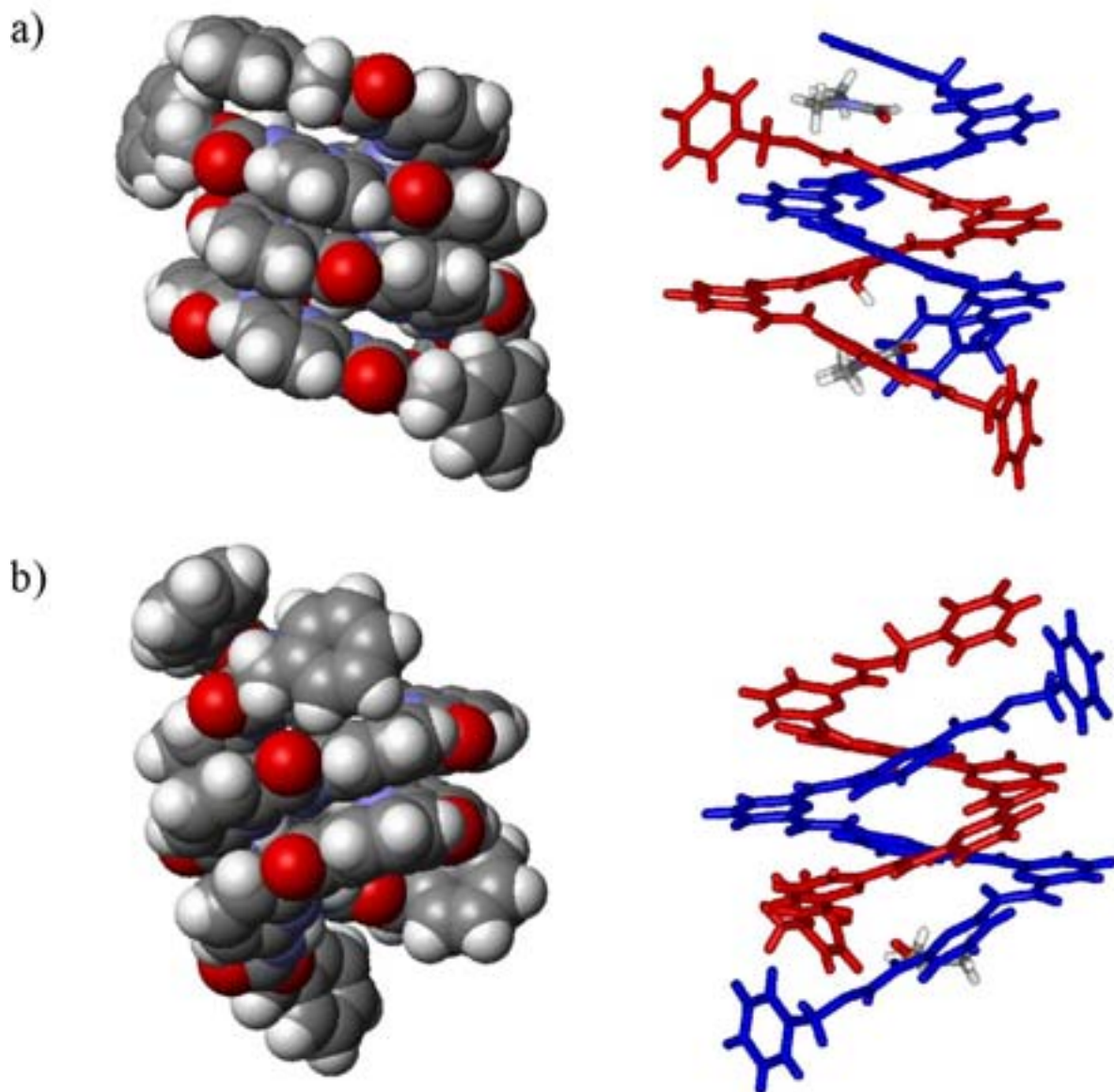


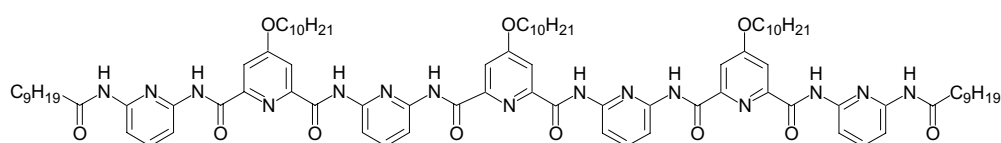
Figure III-3 : Deux structures déterminées par diffraction des rayons X du pentamère dicarbamate de benzyle P ne possédant aucun substituant en position 4 des noyaux pyridiniques. a) cristallisé par diffusion d'Et₂O dans une solution du pentamère dans le DMF, b) cristallisé par refroidissement d'une solution du composé dans le DMSO. Dans la représentation CPK, les molécules de solvants ont été omises pour plus de clarté.

Malgré les études effectuées pour comprendre ces différences de comportement engendrées par simple modification des groupements terminaux, aucune explication satisfaisante n'a pu être fournie.

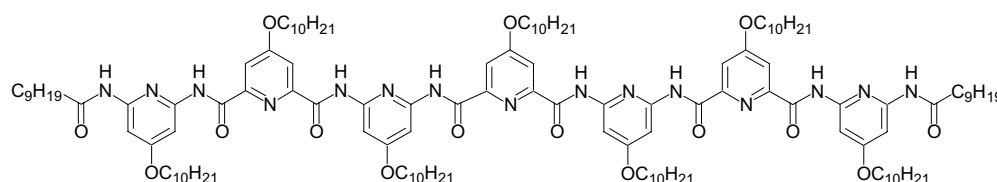
C. Influence des substituants latéraux en position 4 des pyridines

Dans la suite de ce chapitre, les résultats obtenus par le Dr. Jiang Hua, post-doctorant au laboratoire, dans une série d'oligomères possédants des substituants sur tous les noyaux pyridines seront présentés parallèlement à mes résultats. Ces composés possèdent une constante de dimérisation supérieure de plusieurs ordres de grandeur aux composés qui n'ont des substituants alkoxy que sur les noyaux pyridinedicarbonyles. Cette différence de comportement a été étudiée afin de comprendre les interactions rencontrées lors de l'hybridation.

La question à laquelle nous avons souhaité répondre est de savoir pourquoi, lorsque nous passons d'un oligomère possédant des chaînes décyl oxy uniquement en position 4 des pyridinedicarbonyle à un oligomère possédant des chaînes sur tous les noyaux pyridines, la constante de dimérisation dans le chloroforme passe de 30 L.mol⁻¹ à 65000 L.mol⁻¹.



$$K = 30 \text{ L.Mol}^{-1}$$



$$K = 65\ 000 \text{ L.Mol}^{-1}$$

Schéma III-2 : Constante de dimérisation de l'heptamère 6 possédant des substituants sur les noyaux pyridinedicarbonyles et de l'heptamère possédant des substituants sur tous les noyaux pyridiniques. (T = 25 °C)

Plusieurs hypothèses expliquant cette augmentation peuvent être invoquées :

- Il existe des contacts à l'extérieur de l'hélice entre les chaînes décyl oxy dans la double hélice. Ces interactions de Van der Waals ne s'effectuent pas dans la simple hélice puisque les noyaux ne se superposent pas. Dans la double hélice, ces contacts sont rendus possibles et stabiliseraient la double hélice d'autant mieux qu'il y a de chaînes aliphatiques.

- Il existe des liaisons hydrogène entre les protons amides et les azotes endocycliques des diaminopyridines des brins opposés, comme cela a été observé dans la structure cristalline

en double hélice de l'heptamère (*Figure I-29*), et l'introduction d'un groupement donneur en position 4 de ces unités renforce le caractère accepteur de l'azote du cycle aromatique stabilisant la structure double.

- La dimérisation est guidée par le recouvrement aromatique et l'introduction d'un groupement donneur en position 4 de la diaminopyridine enrichit le cycle en électrons, ce qui renforce ce stacking aromatique et stabilise la double hélice.

Afin de vérifier la première hypothèse, l'observation de la dimérisation de l'heptamère possédant non plus des chaînes décylxy mais des groupements méthoxy sur tous les noyaux a été réalisée. Ces groupements, trop courts, ne peuvent avoir de contacts entre eux et créer des interactions de Van der Waals. La constante de dimérisation calculée pour cet heptamère de 1000 L.mol^{-1} est comparable à celle obtenue pour le composé possédant les chaînes décylxy ($K = 1500 \text{ L.mol}^{-1}$), ce qui tend à démontrer que cette différence de dimérisation ne provient pas de contacts à l'extérieur de l'hélice.

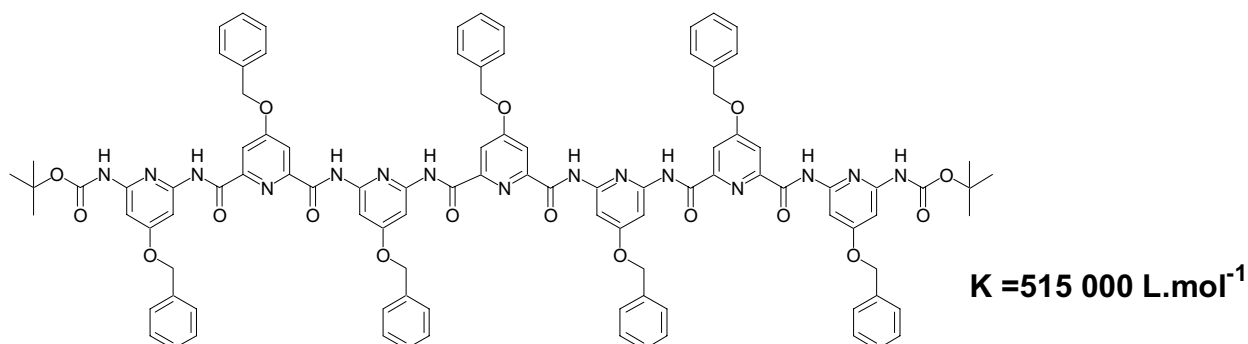
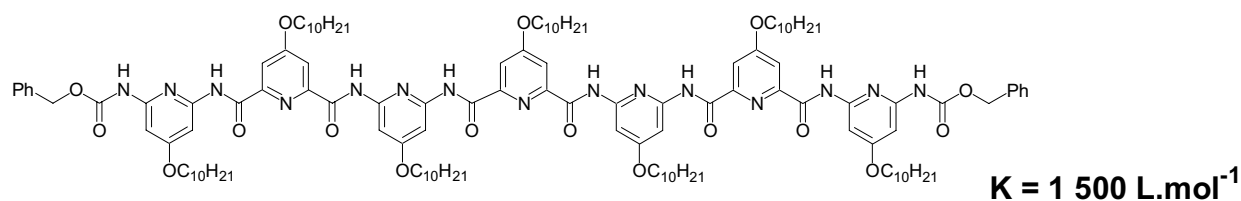
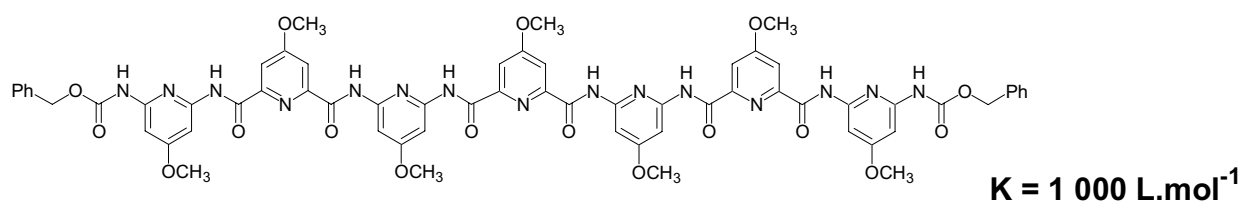


Schéma III-3 : Constante de dimérisation d'heptamères possédant différents substituants sur les noyaux pyridinedicarbonyles et diaminopyridines. (T = 25 °C)

Cependant, même si ces interactions ne sont pas à l'origine de l'accroissement de la constante de dimérisation, l'existence possible de contacts à l'extérieur de la double hélice ne peut être écartée. L'heptamère possédant des groupements benzyloxy sur tous les noyaux pyridiniques présente une constante d'agrégation, de $515000 \text{ L.mol}^{-1}$, bien supérieure à tout autre oligomère. Les cycles aromatiques latéraux peuvent s'empiler à l'extérieur de l'hélice et stabiliser la structure double par stacking aromatique. Il y a dans la double hélice une superposition parfaite des noyaux pyridiniques qui n'existe pas dans la simple hélice.

L'observation de la constante de dimérisation d'un oligomère possédant uniquement des chaînes décyloxy sur les noyaux diamino et non plus aussi sur les unités pyridinedicarbonyle (*Schéma III-4*) montre une constante d'agrégation du même ordre de grandeur que celle obtenue pour l'oligomère totalement substitué (*Schéma III-2*). Ce résultat confirme que la forte dimérisation des composés possédant des substituants sur tous les noyaux n'est pas due aux liaisons de Van Der Waals à l'extérieur de l'hélice mais à une modification électronique de la nature du noyau diaminopyridine.

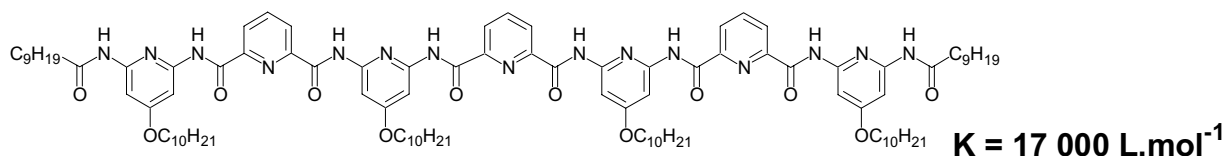


Schéma III-4 : Constante de dimérisation d'un heptamère possédant des substituants uniquement sur les noyaux diaminopyridines. (T = 25 °C)

L'introduction d'un groupement donneur en position 4 du noyau diaminopyridine peut provoquer l'augmentation du caractère accepteur de liaison hydrogène de l'azote endocyclique de la diaminopyridine et ainsi permettre le renforcement des liaisons hydrogène supposées entre cet azote et les protons des amides du brin opposé. Des mesures de dimérisation effectuées sur les dimères **16** et **II** nous ont permis d'observer que l'introduction d'une chaîne alkoxy sur les unités diaminopyridine n'avait pas d'influence sur la force des liaisons hydrogène intermoléculaires (*Schéma III-5*). En effet, les expériences RMN, faites à plusieurs concentrations, montrent qu'il n'y a pas de différence notable, entre ces deux composés, de leur dimérisation.

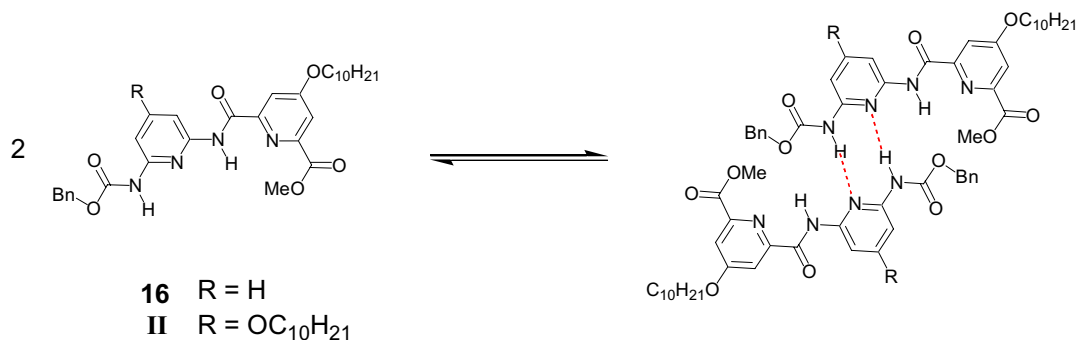


Schéma III-5 : Représentation schématique de la dimérisation des dimères 16 et II.

La dernière hypothèse expliquant la différence de dimérisation des oligomères possédant des groupements donneurs en position 4 des diaminopyridines par l'enrichissement du noyau pyridinique en électrons reste donc la plus probable. Ces groupements rendent les noyaux plus riches en électrons et permettent un stacking plus fort entre les noyaux aromatiques. Dans la simple hélice, il y a 4,5 unités aromatiques par tour d'hélice ce qui conduit les noyaux à se situer au dessus des carbonyles, il n'y a pas superposition des noyaux entre eux. Cet arrangement est moins favorable que celui rencontré dans la double hélice où il y a 4 unités par tour d'hélice et les noyaux aromatiques se superposent de façon presque parfaite de façon à avoir un recouvrement aromatique très important. La modification des forces de ce stacking peut donc provoquer les différences de dimérisation observées.

Ces observations nous permettent de conclure qu'il peut exister, à l'extérieur, des interactions entre les chaînes latérales susceptibles de stabiliser le duplex. Ces interactions extérieures pourront être utilisées par la suite pour la préparation d'oligomères complémentaires. On peut facilement envisager la synthèse d'oligomères possédant en position 4 de leurs noyaux aromatiques des substituants complémentaires (anionique – cationique ; donneur – accepteur...) forçant une reconnaissance spécifique de certains brins entre eux et stabilisant l'hybridation. Cette étude a aussi permis de démontrer que l'empilement aromatique est sûrement une des principales raisons de l'hybridation en double hélice.

D. Influence de la longueur

Un des objectifs premier de ce travail de thèse était la préparation de longues doubles hélices. Aux vues des premier résultats montrant une augmentation de l'agrégation et de sa stabilisation lorsque l'on passe du pentamère à l'heptamère, nous avons supposé que l'appariement met en jeu des interactions coopératives qui permettent une augmentation de la stabilisation de l'agrégation avec la longueur de l'oligomère. Cette hypothèse nous amenait donc à penser que la synthèse d'oligomères de grande taille nous permettrait d'obtenir de grandes doubles hélices stables. Malheureusement, les études effectuées sur la série diester montrèrent, après cette augmentation de dimérisation, une diminution puis une disparition de l'agrégation lorsque la longueur des oligomères augmente (*Figure III-4*).

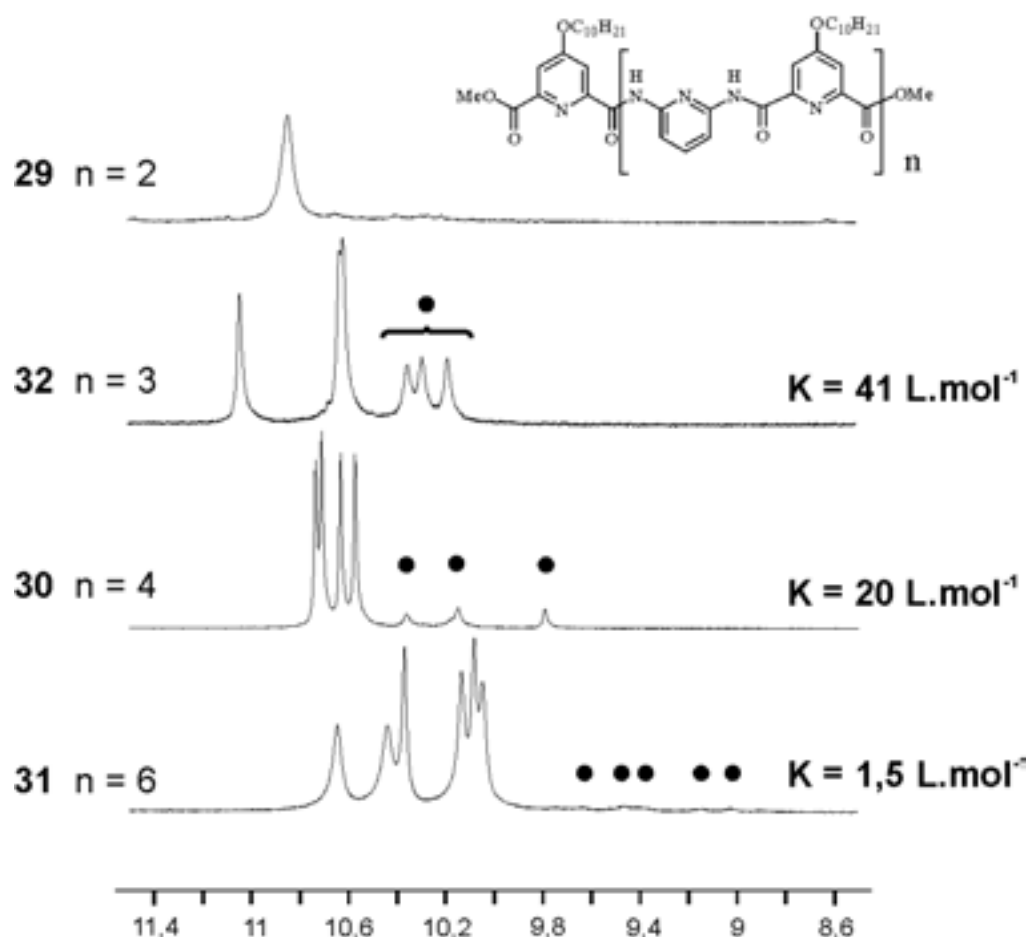


Figure III-4 : Spectres RMN de la zone des protons amides des différents oligomères diester synthétisés : le pentamère 29, l'heptamère 32, le nonamère 30 et le tridécamère 31. (400 MHz, CDCl_3 , $C = 8 \text{ mM}$, -8°C). Le spectre du pentamère 29, à cette température, ne permet pas de calculer sa constante de dimérisation. L'échange entre les deux espèces, simple et double hélice, étant rapide à l'échelle des temps de la RMN, nous n'observons que la moyenne de ces signaux. Les signaux du duplex ont été attribués par l'étude des spectres en fonction de la température et de la concentration et sont indiqués dans la figure par ?.

Afin de comprendre et de confirmer la généralité de ce phénomène observé sur la série diester, les composés heptamérique **6**, nonamérique **39** et undécamérique **40** diamino diprotégé par des groupements décanoyle ont été synthétisés. L'étude de leur dimérisation a, elle aussi, montré cette diminution de l'agrégation lorsque la taille de l'oligomère augmente (Figure III-5).

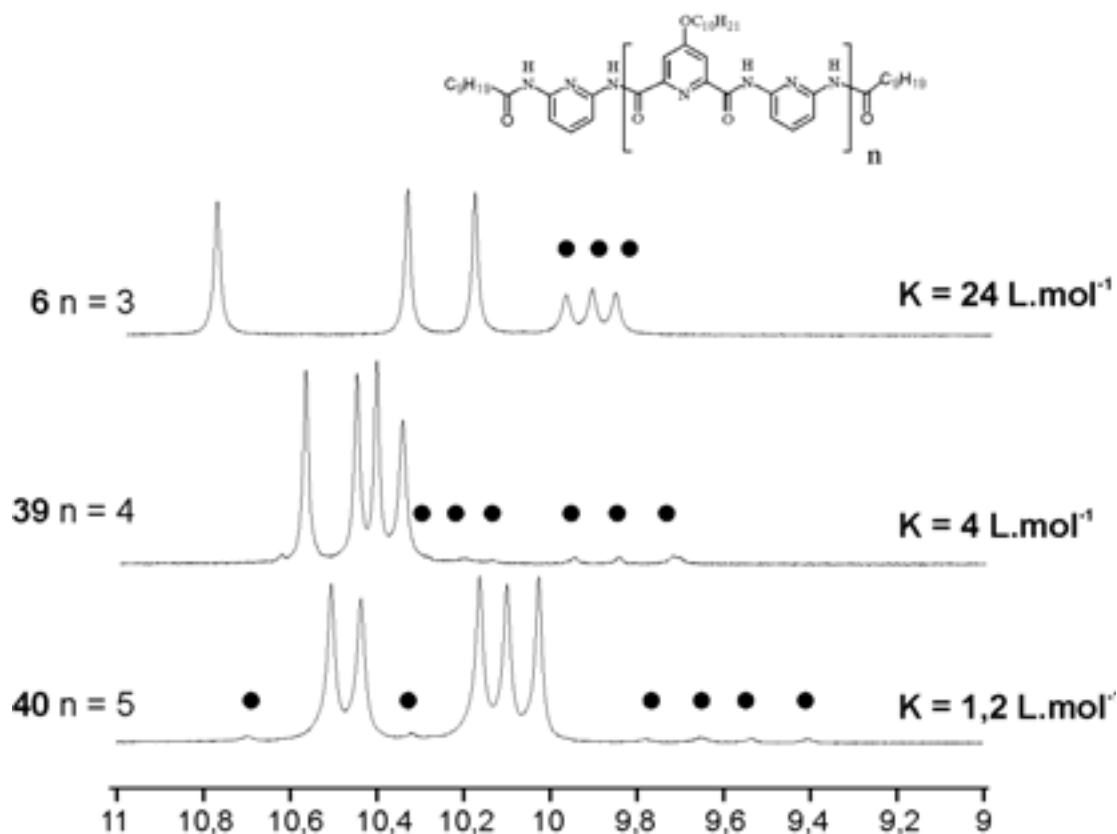


Figure III-5 Spectres RMN de la zone des protons amides des différents oligomères diaminodécanoyle synthétisés : l'heptamère **6**, le nonamère **39** et l'undécamère **40**. (400 MHz, CDCl_3 , $C = 8 \text{ mM}$, 25°C). Le nonamère **39** et l'undécamère **40** possèdent deux doubles hélices en solution en échange lent à l'échelle des temps de la RMN, les signaux de ces deux hélices sont donc observables. Les signaux du duplex ont été attribués par l'étude des spectres en fonction de la température et de la concentration et sont indiqués dans la figure par ?.

Afin d'expliquer cette diminution, il nous faut comprendre les raisons de l'agrégation et donc étudier le comportement de la simple et de la double hélice lorsque la taille de l'oligomère augmente. Malheureusement, la faible dimérisation des composés précédemment cités rend difficile l'observation des doubles hélices formées de longs brins. Ces études ont donc été réalisées sur les composés possédant des groupements décyloxy en position 4 de tous les noyaux aromatiques qui, comme nous l'avons observé précédemment, possèdent une plus grande capacité à s'hybrider en double hélice. Ils permettront ainsi une meilleure observation de l'agrégat. Ces composés ont été synthétisés selon la méthode décrite dans le Chapitre II. par le Dr. Jiang Hua, post-doctorant au laboratoire.

Les composés dicarbamates de benzyle **V**, **VII**, **IX**, **XI**, **XIII** et **XV** nous permettent une bonne observation de la stabilité des hélices (*Schéma III-6*). Leurs constantes de dimérisation sont suffisamment importantes pour que l'on puisse observer une agrégation pour le tridécamère **XIII** et l'observation de la diastéréotopie des protons du CH₂ benzylique, en RMN, permet d'étudier la vitesse d'échange entre les hélices droite et gauche présentes en solution. Cette diastéréotopie provient du fait que les deux protons se trouvent dans des environnements différents, l'un pointant vers l'intérieur et l'autre vers l'extérieur de l'hélice. Si l'inversion de l'hélice est lente nous observons un signal pour chaque proton et si elle est rapide nous observons la moyenne des deux signaux.

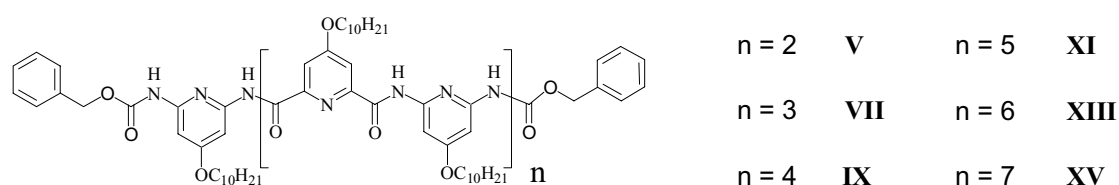


Schéma III-6: Oligomères dicarbamates de benzyle étudiés.

Comme présenté dans la *Figure III-6*, lors de l'hybridation, il y a extension de l'hélice ou passage par un état non hélicoïdal. Cet intermédiaire signifie qu'il doit y avoir rupture des liaisons et interactions stabilisant la simple hélice pour qu'il puisse y avoir réenroulement en double hélice. Cette observation nous amène donc à penser que la diminution de l'agrégation observée lorsque la longueur de l'oligomère augmente n'est peut être pas due à une diminution de la stabilité du duplex mais à un accroissement de celle de l'hélice simple. La constante d'association est en effet l'expression de la différence de stabilité entre les deux hélices.

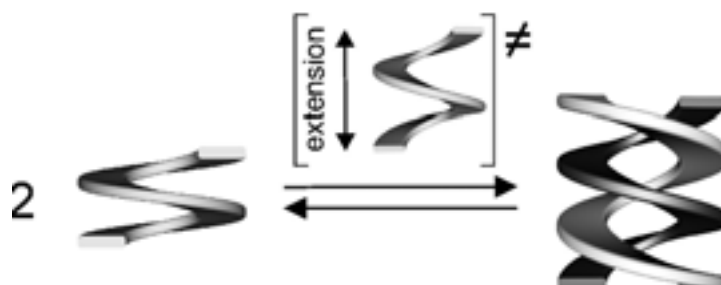


Figure III-6 : Représentation schématique de l'équilibre simple-double hélice mettant en jeu un intermédiaire étendu

L'analyse des spectres des oligomères à différentes températures nous permettra d'étudier l'évolution de la stabilité des hélices simple et double avec la longueur des oligomères.

A titre d'exemple, nous pouvons détailler les phénomènes observés sur les spectres RMN de l'heptamère **VII** (*Figure III-7*). A -7°C , les 6 signaux observés pour le duplex traduisent la dissymétrie de la double hélice, comme cela a été présenté dans le Chapitre I. D.2 .a. (p37). Cette dissymétrie disparaît à 25°C , à cette température, ce phénomène est rapide à l'échelle des temps de la RMN, la coalescence des ces signaux est à 15°C . Cette dissymétrie de la structure en double hélice est elle aussi observée au niveau des protons benzyliques, puisque quatre signaux sont obtenus pour l'espèce dimérique. La température de coalescence de ces signaux (T_{deg}) est elle aussi de 15°C pour le proton possédant son signal à 5,0 ppm à 40°C et de 25°C pour celui possédant son signal à 4,4 ppm à 40°C . A ces températures nous avons un échange entre les différentes doubles hélices de même chiralité qui devient rapide, mais l'échange hélice droite – hélice gauche, lui, reste lent puisque l'on a toujours deux signaux distincts pour les protons à l'intérieur et à l'extérieur de la double hélice. Cet échange reste lent au delà de la température d'ébullition du chloroforme ce qui peut s'expliquer par la nécessité d'avoir dissociation de la double hélice pour permettre son inversion. Dans la simple hélice, la température de coalescence des signaux benzyliques traduit un échange rapide entre les hélices de chiralités opposées. Cette température (T_{inv}) est, pour l'heptamère **VII**, de 43°C .

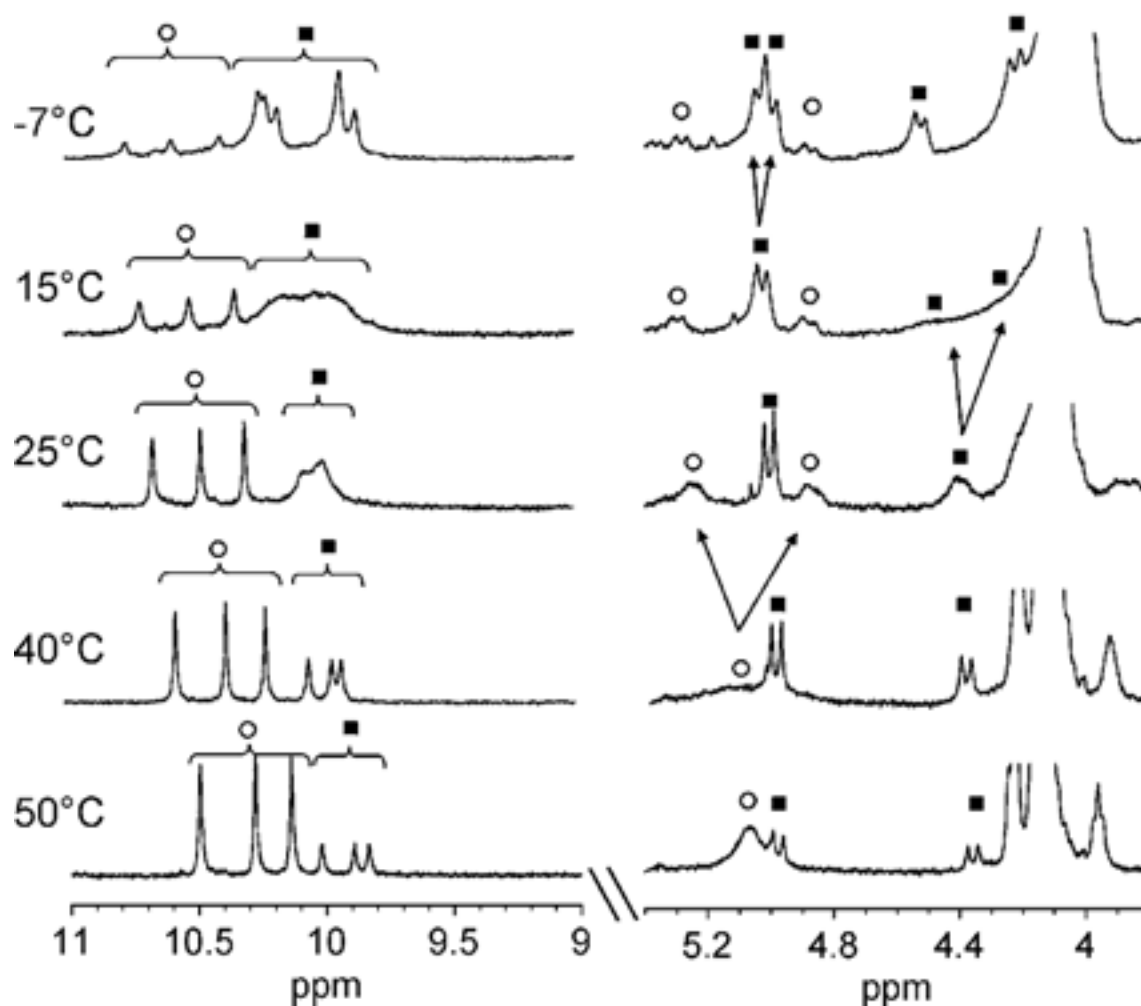


Figure III-7 : Spectres RMN de la zone des protons amides et benzyliques de l'heptamère VII à différentes températures. (400 MHz, CDCl_3 , C = 1 mM). Les signaux ont été attribués à la simple hélice (?) et au duplex (?).

Ces températures de coalescence sont un bon indicateur de la stabilité des hélices. En effet, plus l'hélice simple est stable, plus son inversion est lente. La température T_{inv} sera donc d'autant plus grande qu'il faudra d'énergie pour rompre les interactions stabilisant l'hélice, elle nous permettra donc d'observer la stabilisation de l'hélice en fonction de sa longueur. La température T_{deg} nous renseigne sur la double hélice. Plus la double hélice sera stabilisée, plus les phénomènes dynamiques au sein de cette double hélice seront ralentis et l'énergie pour les accélérer sera importante. T_{deg} nous informe sur cette énergie et donc nous permet de connaître l'évolution de sa stabilité en fonction de la longueur des brins.

Ces mesures ont donc été réalisées pour les différents oligomères de la même façon que pour l'heptamère VII et les données sont résumées dans le *Tableau III-2*

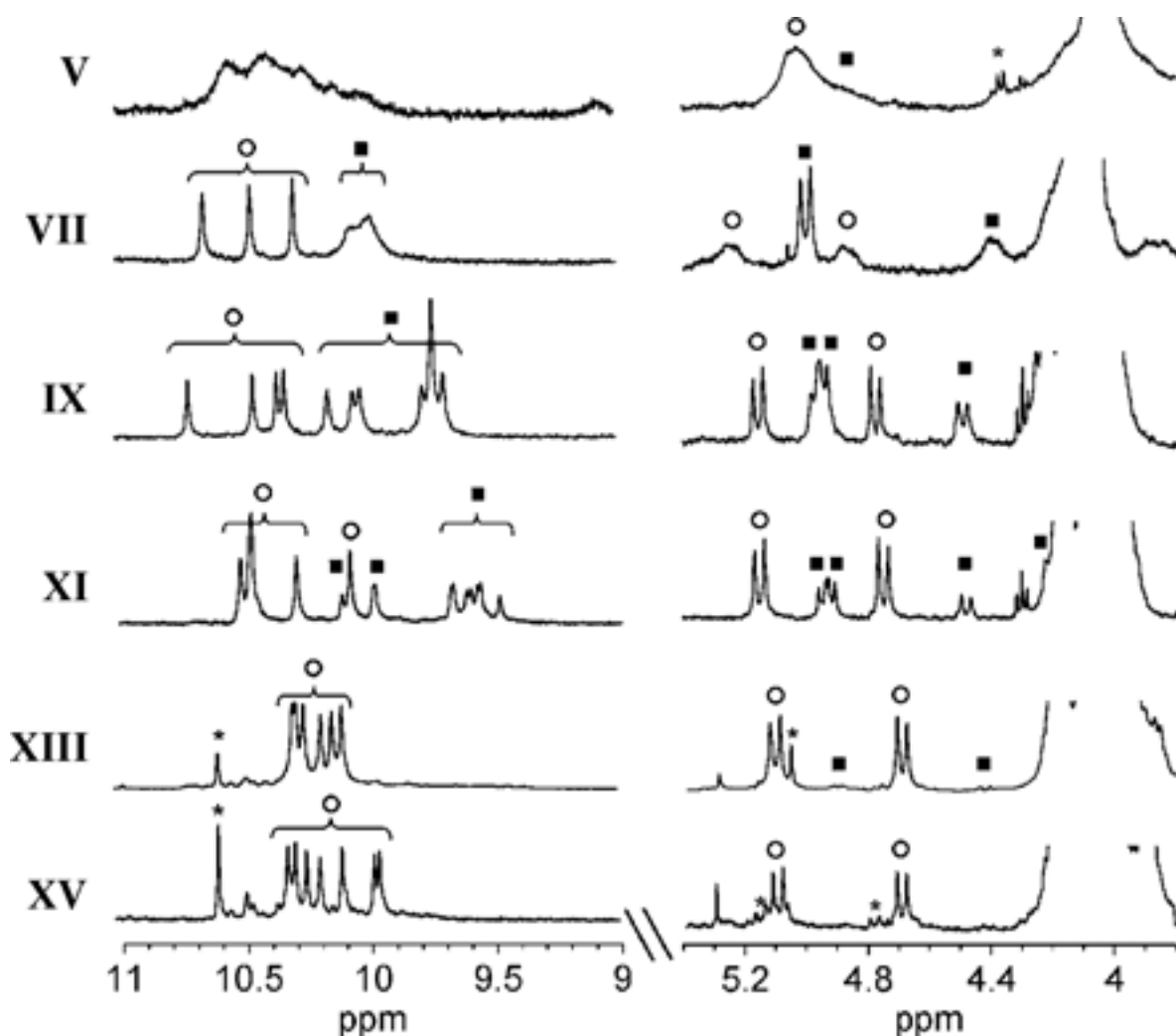


Figure III-8 : Spectres RMN de la zone des protons amides et benzyliques des différents oligomères. (400 MHz, CDCl_3 , $C = 1 \text{ mM}$, $T = 25^\circ\text{C}$). Les signaux ont été attribués à la simple hélice (?) au duplex (?) et à une impureté (*).

Tableau III-2 : Données physico-chimiques calculées pour les différents oligomères. (CDCl_3) [a] Signaux de trop faibles intensités pour permettre la mesure. [b] signaux larges. [c] dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$.

	K ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$)			T_{inv} ($^\circ\text{C}$)	T_{deg} ($^\circ\text{C}$)
	25 $^\circ\text{C}$	-19 $^\circ\text{C}$	49 $^\circ\text{C}$		
V	210	1900	$_{\text{[b]}}$	10	-36
VII	1500	120000	170	43	3
IX	5200	42800	750	65 ^[c]	49
XI	650	920	500	90 ^[c]	>55
XIII	65	180	45	>120 ^[c]	$_{\text{[a]}}$
XV	$_{\text{[a]}}$	$_{\text{[a]}}$	$_{\text{[a]}}$	>120 ^[c]	$_{\text{[a]}}$

Nous observons que la température de coalescence des protons benzyliques (T_{inv}) traduisant la vitesse d'inversion de la simple hélice augmente fortement lorsque la longueur du brin croît, de 10°C pour le pentamère elle est de 65°C pour un nonamère. La température

de coalescence T_{deg} traduisant la stabilité de la double hélice croit elle aussi avec la longueur du brin, elle passe de -36°C pour le pentamère à 49°C pour le nonamère. Ces observations nous permettent de constater qu'il y a stabilisation à la fois des hélices simple et double avec l'allongement de la taille des oligomères. Cet accroissement est probablement dû à l'augmentation du recouvrement aromatique intra- et inter-moléculaire dans les hélices simple et double. Les différents oligomères ont été modélisés sous la forme de simple et de double hélices afin de calculer la surface relative de la molécule participant à ce stacking aromatique (Figure III-9). Le calcul a été réalisé par différence entre la surface accessible au solvant dans sa forme linéaire et sa forme repliée (Tableau III-3). Les hélices ont été modélisées par prolongation des structures cristallographiques simples et doubles précédemment obtenues pour l'heptamère (p34 et p42).

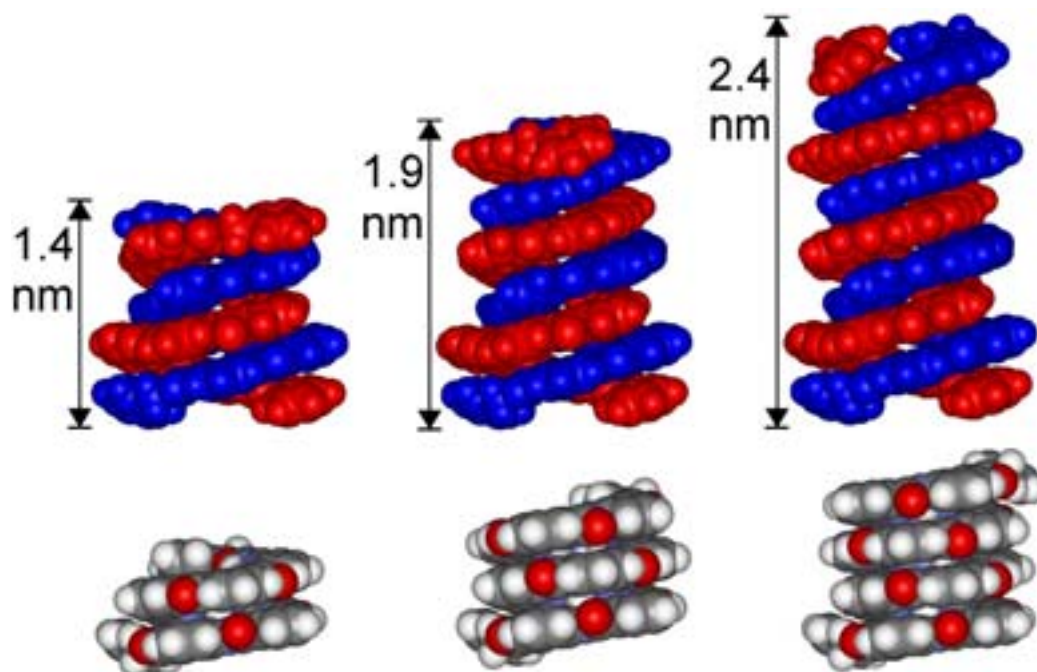


Figure III-9 : Structures modélisées des simples et doubles hélices des composés VII, IX et XV. Les chaînes décyloxy ont été remplacées par des hydrogènes pour plus de clarté.

Tableau III-3 : Surface relative participant au stacking aromatique dans la simple hélice (S_{sh}) et dans la double hélice (S_{dh}) de chaque oligomère.

	V	VII	IX	XI	XIII	XV
S_{sh} (%)	20	32	39	44	47	51
S_{dh} (%)	50	54	56	58	59	60

L'augmentation de la taille de l'oligomère provoque dans la simple hélice une augmentation plus importante de la surface mise en jeu dans le stacking aromatique que celle

rencontrée dans le dimère. Entre le pentamère **V** et le pentadécamère **XV**, S_{sh} et S_{dh} passent respectivement de 20 à 51 % et de 50 à 61%. Cela signifie que, lorsque la longueur du brin augmente, la stabilisation par stacking aromatique se fait plus rapidement dans l'hélice simple que dans la double hélice. Cette accroissement de stabilité de la simple hélice déplace l'équilibre simple – double hélice vers l'espèce monomérique. De plus, lors de l'hybridation en double hélice, nous observons dans les structures cristallographiques qu'il y a étirement des liaisons hydrogène façonnant la structure hélicoïdale. L'allongement de ces liaisons a sûrement un coup énergétique défavorable à l'agrégation. Ce coup n'est plus compensé par la création de l'empilement aromatique supplémentaire dans les longues doubles hélices.

Le calcul des valeurs de ΔH et ΔS lors de la dimérisation de **VII**, **IX** et **XI** permet d'étayer l'hypothèse que le stacking aromatique est le principal moteur de l'hybridation (*Tableau III-4*). Le fort gain enthalpique, de -64 kJ.mol^{-1} , lors de la dimérisation de **VII** traduit un fort accroissement des interactions dans le duplex. Ceci peut correspondre à l'augmentation de sa surface relative d'empilement aromatique de 32 à 54 % calculée lors de la dimérisation de ce composé. Les composés **IX** et **XI**, quand à eux, possèdent des ΔH inférieures, étant respectivement de -42 kJ.mol^{-1} et $-5,8 \text{ kJ.mol}^{-1}$, ce qui traduit une moins grande augmentation des interactions présentes dans le duplex, ces données sont, elles aussi, concordantes avec la plus faible augmentation de stacking rencontrée lors de l'agrégation de ces composés. Le terme entropique de l'hybridation informe, quand à lui, sur l'organisation des oligomères. Plus la différence d'entropie est importante, plus il y a perte de liberté conformationnelle du composé lors de l'agrégation. La dimérisation de **VII** provoque une perte de flexibilité plus importante que pour **IX**, avec des différences d'entropie respectivement de $-154 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ et $-74 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$, cela démontre une meilleure préorganisation hélicoïdale de ce dernier. Ces données sont en accord avec les températures d'inversion mesurées pour les simples hélices. La valeur positive de ΔS calculée pour **XI**, de $34 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$, nous laisse penser que des facteurs comme la désolvatation peuvent aussi contribuer favorablement à la dimérisation.

Tableau III-4 : Enthalpie et entropie de formation du duplex calculées pour les oligomères VII, IX et XI.
(CDCl_3)

	$\Delta H \text{ (kJ.mol}^{-1}\text{)}$	$\Delta S \text{ (J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}\text{)}$
VII	-64 ± 3	-154 ± 9
IX	-42 ± 4	-74 ± 14
XI	$-5,8 \pm 0,4$	34 ± 1

Cette étude nous permet de conclure que le stacking aromatique joue un rôle primordial dans l'agrégation des oligomères en double hélice et que la stabilisation de la simple hélice est la principale raison pour laquelle la dimérisation diminue lorsque la longueur des brins augmente.

E. Conclusions

L'étude des différents facteurs influant sur la dimérisation a démontré la sensibilité du système aux variations du milieu extérieur et de sa structure. L'interprétation de ces facteurs nous a permis une meilleure compréhension du phénomène d'agrégation.

Il semble possible d'imaginer des interactions à l'extérieur de l'hélice mettant en jeu des substituants en position 4 des noyaux pyridiniques.

L'empilement aromatique joue un rôle ambivalent lors de l'hybridation en double hélice, il est à la fois le moteur de cette dimérisation pour les oligomères courts et son frein pour les oligomères longs. En effet, la forte augmentation des interactions de stacking aromatique lors de l'hybridation des oligomères courts provoque un déplacement de l'équilibre monomère-dimère vers l'espèce double, alors que la stabilisation par recouvrement aromatique de la forme hélicoïdale des monomères plus longs déplace cet équilibre vers l'espèce monomérique.

Dans l'objectif de synthétiser des oligomères formant de longues doubles hélices en solution, ces observations nous permettent de proposer deux alternatives pour leur préparation. Il nous faut soit stabiliser la forme double en créant des interactions favorables dans le dimère, par exemple à l'extérieur de l'hélice, soit déstabiliser la simple hélice, en introduisant par exemple des noyaux déstabilisant sa préorganisation hélicoïdale.

Une combinaison de ces deux approches peut aussi être envisagée. On pourrait imaginer un hétérodimère entre deux brins possédant chacun des substituants sur les noyaux pyridiniques de charges opposées. De cette façon, leurs simples hélices seraient déstabilisées du fait de la proximité des charges de même signe à l'extérieur de l'hélice alors que le duplex serait stabilisé par le rapprochement des charges de signes opposés lors de l'hybridation.

Chapitre IV. Déstabilisation de l'hélice par introduction de noyaux diaminophényles.

A. Introduction

Nous avons vu dans le Chapitre III. que la stabilité de l'architecture hélicoïdale des longs oligomères avait une conséquence dramatique sur la dimérisation de ces composés. Cette stabilité ne suit pas une droite linéaire en fonction de la longueur des oligomères, mais révèle une coopérativité dans le système. Cela signifie que lors du repliement, la formation des derniers contacts est plus facile que leurs précédents. (Figure IV-1)

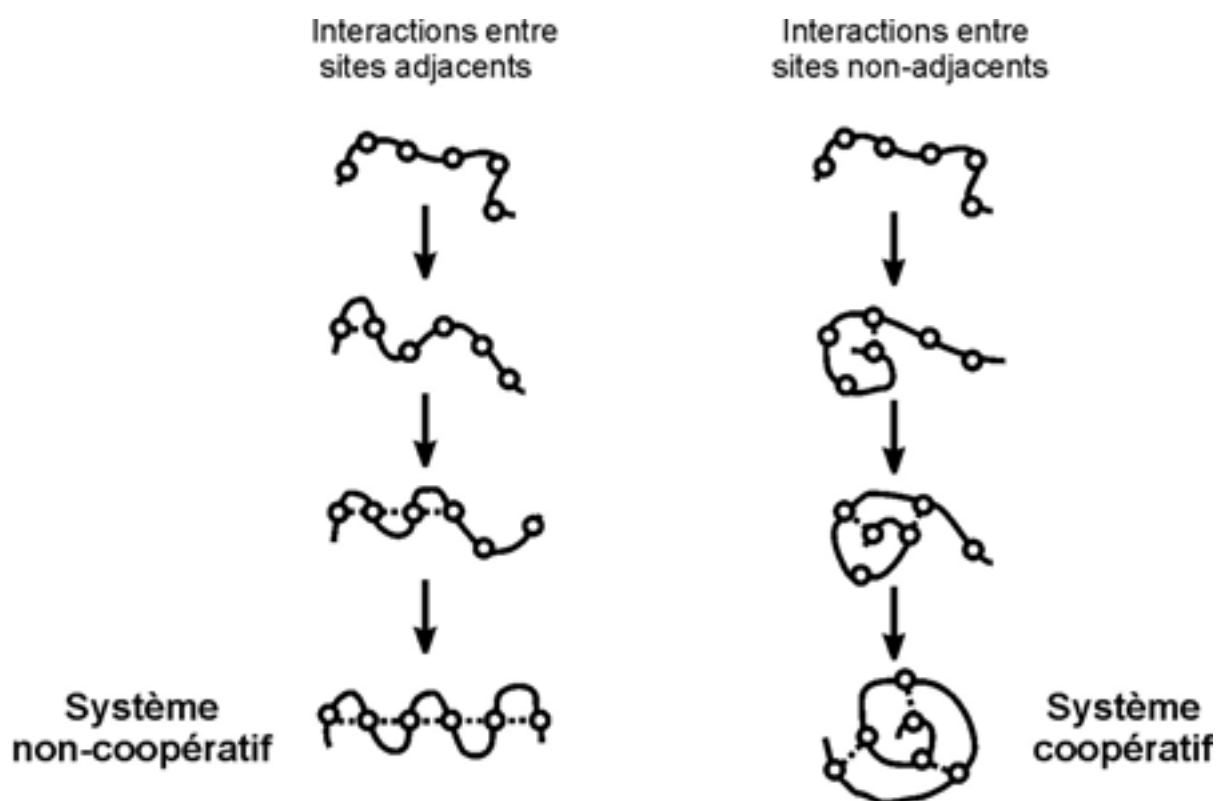


Figure IV-1 : Représentation schématique de systèmes non-coopératif et coopératif.

Dans le cas des oligomères de 2,6-diaminopyridine et de 2,6-pyridinedicarboxamide, les deux systèmes, coopératif et non-coopératif, sont présents. Les liaisons hydrogène entre les azotes des pyridines et les protons des amides sont de nature non-coopérative car elles font intervenir des interactions entre sites adjacents dans la séquence oligomérique. La création d'une de ces liaisons n'est pas influencée par les autres. Le stacking aromatique est, pour sa part, coopératif, plus il y a de recouvrement entre les noyaux pyridiniques plus la structure hélicoïdale est stabilisée et l'empilement aromatique facilité. La somme de ces interactions donne à la stabilité du système un caractère fortement coopératif, la création de ces interactions étant dépendantes l'une de l'autre. Les liaisons hydrogène facilitent la formation

du stacking, par préorganisation des noyaux aromatiques, qui à son tour stabilise le système et prévient la rupture de ces liaisons.

Des études menées sur des oligomères constitués d'acide isophtalique et de la 2,6-diaminopyridine ont montré l'importance des liaisons hydrogène entre les protons des amides et l'azote des pyridines dicarboxyles sur la stabilité du système (Figure IV-2).³⁷ En effet, les spectres RMN obtenus pour un heptamère possédant des unités isophtaliques montrent un spectre large provoqué par l'échange rapide entre plusieurs conformères et des agrégations non-spécifiques. Dans ces oligomères, il ne peut y avoir stabilisation de l'hélice par liaisons hydrogène autour de ces unités dicarboxyles et les conformations locales préférentielles, imposées par les diaminopyridines et le stacking aromatique, ne suffisent pas à ralentir les échanges entre les conformères et à provoquer la stabilisation d'une architecture particulière.

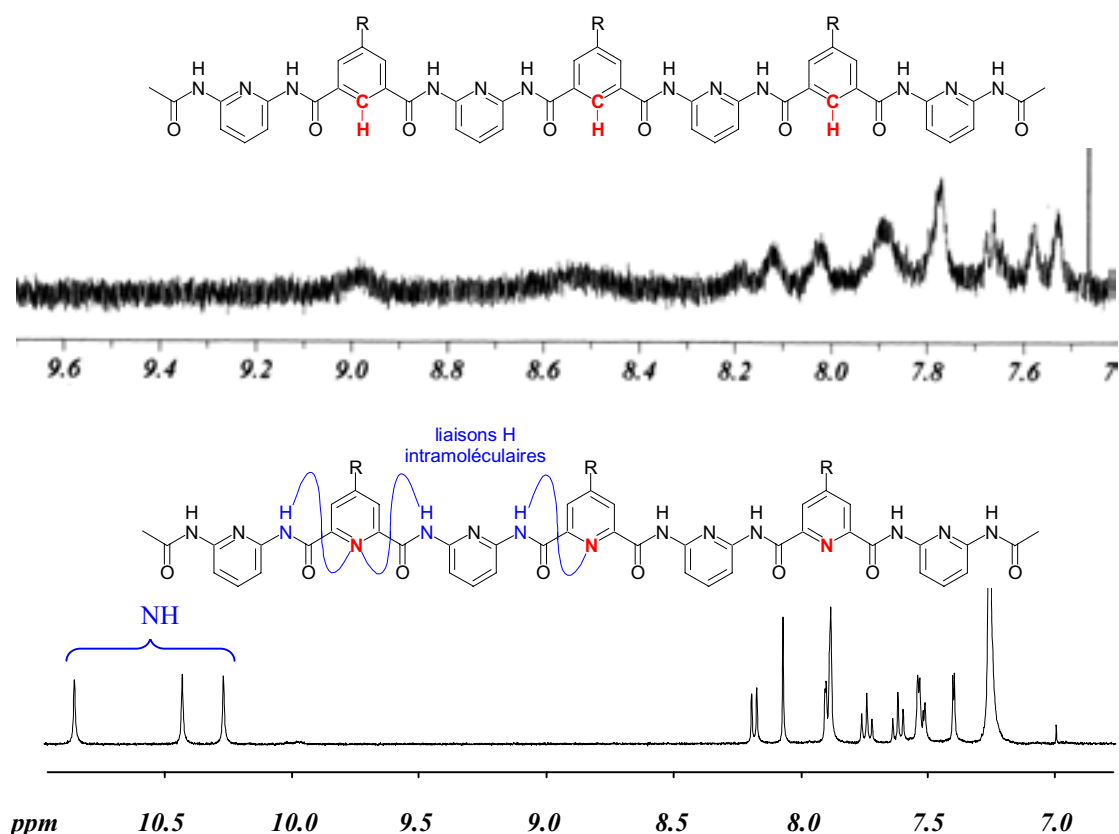


Figure IV-2 : Spectre RMN de l'oligoamide possédant des noyaux phényles dicarboxamide (en haut) et de l'oligoamide possédant des noyaux pyridines dicarboxamide (en bas).

Dans ce chapitre, nous chercherons à observer l'importance des unités diaminopyridines sur le repliement et la stabilité de l'hélice en les remplaçant par des unités diaminophényles à divers endroits de la chaîne oligomérique. Ces dernières unités ne possèdent pas de conformation privilégiée et permettront une rotation plus libre autour des liaisons NH-aryle. De cette façon, nous pourrions observer la tolérance de la structure hélicoïdale à l'introduction de noyaux déstabilisants dans le brin. Des études similaires ont été réalisées sur des β -peptides et ont montré l'importance de la position de ces groupements déstabilisants, ainsi que leur proportion dans le brin, sur la stabilité des hélices formées par ces peptides.⁶¹

Pour cette étude, la synthèse de quatre oligomères possédant des unités diaminophényles en différents endroits du brin a été réalisée (*Schéma IV-1*). La longueur de ces brins a été choisie de façon à ce que le recouvrement aromatique dans la forme repliée soit important, et que l'échange entre l'hélice droite et l'hélice gauche soit lent pour l'oligomère de référence. De cette façon, trois undécamères et un nonamère ont été synthétisés. Les composés **44** et **47** possèdent deux noyaux phényles respectivement au centre de l'oligomère, et à des positions à mi-chemin entre le centre et les extrémités. L'oligomère **52** est la combinaison de ces deux oligomères puisqu'il possède quatre noyaux déstabilisants au centre du brin. Le nonamère **53** possède un seul noyau phényle au centre de son brin.

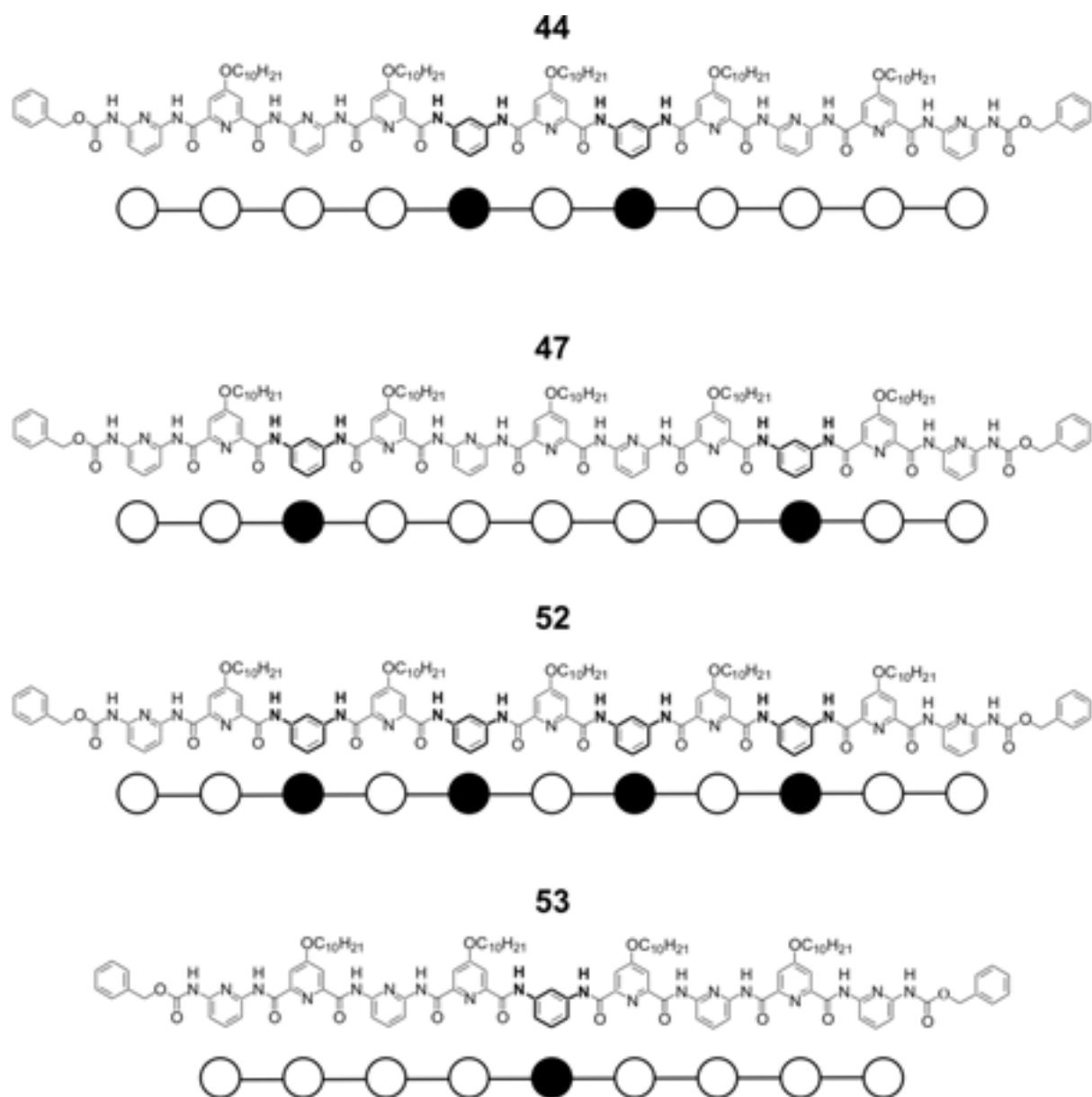


Schéma IV-1 : Oligomères déstabilisés par les diaminophényles.

B. Modélisation moléculaire

Des expériences de dynamique moléculaire ont tout d'abord été réalisées sur des undécamères analogues aux oligomères **38**, **44**, **47** et **52** afin de vérifier l'utilité de la synthèse de ces composés. Ces calculs ont été réalisés par Julien Lefeuvre au sein du laboratoire de modélisation moléculaire de l'IECB.

Des études préliminaire menées sur un heptamère ont montré le rapide repliement de cet oligomère et la stabilité de sa forme repliée (*Figure IV-3*).⁵⁴ Dans ce cas, le champ de force Amber avait été utilisé ainsi que l'algorithme TNCG. La simulation a été réalisée dans

le chloroforme à 300 K. Dans ces conditions, le repliement en hélice de l'oligomère a lieu après 500 ps et sa structure reste stable durant les 700 ps restantes du calcul. (*Figure IV-3*). Pendant cette simulation, la rotation autour des liaisons aryle-NH représente un évènement relativement fréquent contrairement à celle autour des liaisons aryle-CO qui ne se produit qu'une fois.

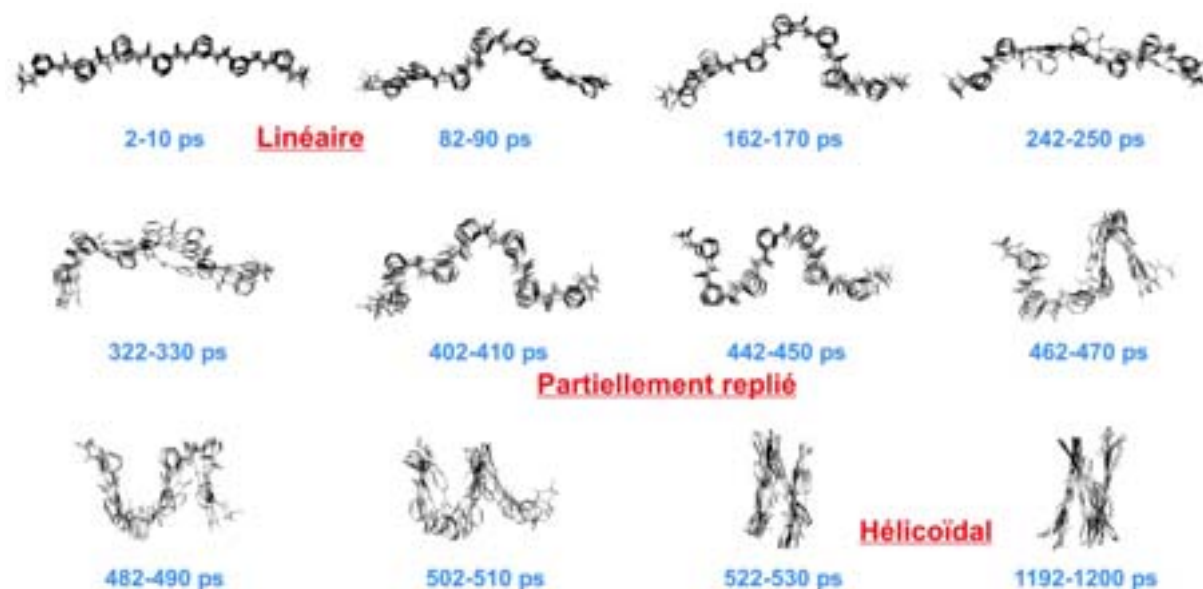


Figure IV-3 : Simulation dynamique stochastique d'un heptamère dans le chloroforme durant 1,2 ns. Le brin linéaire constitue le point de départ de la modélisation. Des images sont prises entre différents intervalles de temps. 5 structures consécutives enregistrées toutes les 2 ps sont superposées.

Ces calculs ont été reproduits au laboratoire en utilisant non plus le champ de force Amber mais MM3 qui semble mieux décrire ce type de molécules et les mêmes résultats ont été obtenus, le repliement s'effectuant, dans ce cas, après 440 ps et la forme hélicoïdale restant stable jusqu'à la fin de la simulation (2 ns). Sur cette base, les simulations des undécamères ont été réalisées. Les calculs sont réalisés dans un milieu simulant le chloroforme à 300 K pendant 2 ns. Afin de simplifier les calculs, les composés utilisés sont des undécamères non substitués en position 4 des pyridines dicarbonyles et possédant des groupements protecteurs acétyles à la place des carbamates de benzyle. La simulation est réalisée plusieurs fois avec chaque composé en prenant comme point de départ l'oligomère sous sa forme linéaire, où aucune liaison hydrogène n'est présente. La structure type des oligomères obtenue à la fin du calcul est présentée dans la *Figure IV-4*. On constate que l'undécamère non-déstabilisé n'a pas atteint la structure en hélice à la fin de la simulation (*Figure IV-4-a*). Il a néanmoins une forme hélicoïdale et une rotation autour d'une liaison aryle-NH suffirait pour obtenir cette hélice. Le composé déstabilisé au centre montre une plus grande flexibilité au niveau des noyaux phényles centraux. La forme en 8 représentée sur la

Figure IV-4-b) est fréquemment observée durant la simulation, le reste de la molécule s'organisant rapidement en deux boucles. Dans ce cas encore, l'obtention de l'hélice est accessible par rotation autour d'une liaison aryle-NH de l'unité diaminophényle. La structure finale obtenue pour l'oligomère possédant des noyaux phényles plus éloignés du centre est similaire à celle observée pour l'undécamère non-déstabilisé, la structure hélicoïdale peut, une fois de plus, être obtenue par rotation autour d'une liaison (*Figure IV-4-c)*). Le composé possédant quatre unités phényles n'adopte, quant à lui, pas de structure hélicoïdale (*Figure IV-4-d)*). On constate dans la structure finale que toutes les liaisons hydrogène intramoléculaires entre les azotes des pyridines dicarboxyles et les protons des amides sont satisfaites, et que la structure courbée en fin de brin est obtenue, mais la flexibilité au centre de l'oligomère est trop importante pour former l'hélice.

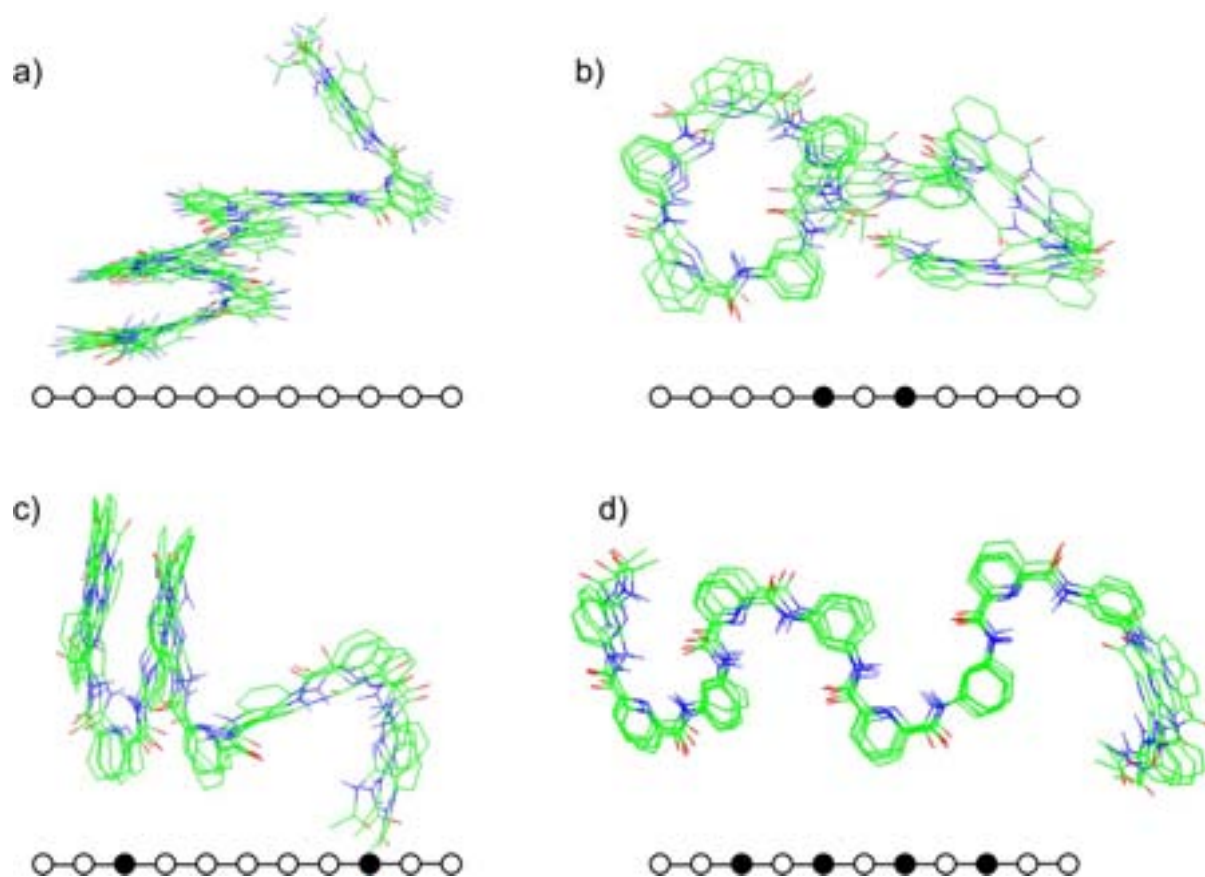


Figure IV-4 : Résultats des simulations effectuées sur les différents undécamères. Représentation des molécules en fin de simulation après 2 ns. a) undécamère non-déstabilisé analogue de **38** ; b) undécamère déstabilisé au centre analogue de **44** ; c) undécamère déstabilisé aux extrémités analogue **47** ; d) undécamère possédant quatre noyaux déstabilisants au centre analogue **52**. Champs de Force: MM3, algorithme TNCG, dans le chloroforme.

De cette étude rapide nous pouvons constater que l'introduction d'unités ne permettant pas la préorganisation a des conséquences sur la flexibilité du système. La présence de quatre noyaux phényles a une incidence importante puisqu'elle ne permet plus le repliement de l'oligomère dans les conditions de calcul. L'introduction de deux unités déstabilisantes a, pour sa part, une influence plus réduite sur l'enroulement, c'est plus sur la stabilité de l'hélice que celle-ci se fait ressentir. Cette déstabilisation peut accélérer l'enroulement. En effet, cette flexibilité permet une correction plus facile des erreurs dans les oligomères de grande taille. Si un morceau de l'oligomère fait une hélice droite et un autre une hélice gauche de plus d'un tour, il faut qu'il y ait rupture d'au moins une conformation locale pour qu'il puisse y avoir formation de l'hélice. Dans le cas des oligomères possédant des unités phényles, ces rotations sont plus aisées que dans le cas des oligomères d'origine. Des calculs effectués sur des temps plus longs sur des oligomères plus grands nous permettraient sûrement d'obtenir des résultats plus représentatifs de la réalité.

C. Etudes en solution

Afin de confronter à l'expérience les observations faites lors de l'étude par modélisation moléculaire, l'étude des composés **38**, **44**, **47** et **52** a été menée par RMN en solution (*Figure IV-5*). Les spectres fins, dans la zone des protons aromatiques et amides obtenus pour les undécamères possédant deux unités déstabilisantes, nous permettent de supposer la faible influence de ces noyaux sur le repliement hélicoïdal de ces composés. L'oligomère **52** présente un spectre large représentatif de la faible préorganisation de ce composé et, sans doute, de son agrégation non-spécifique. Ceci confirme les observations faites lors des simulations de dynamique moléculaire.

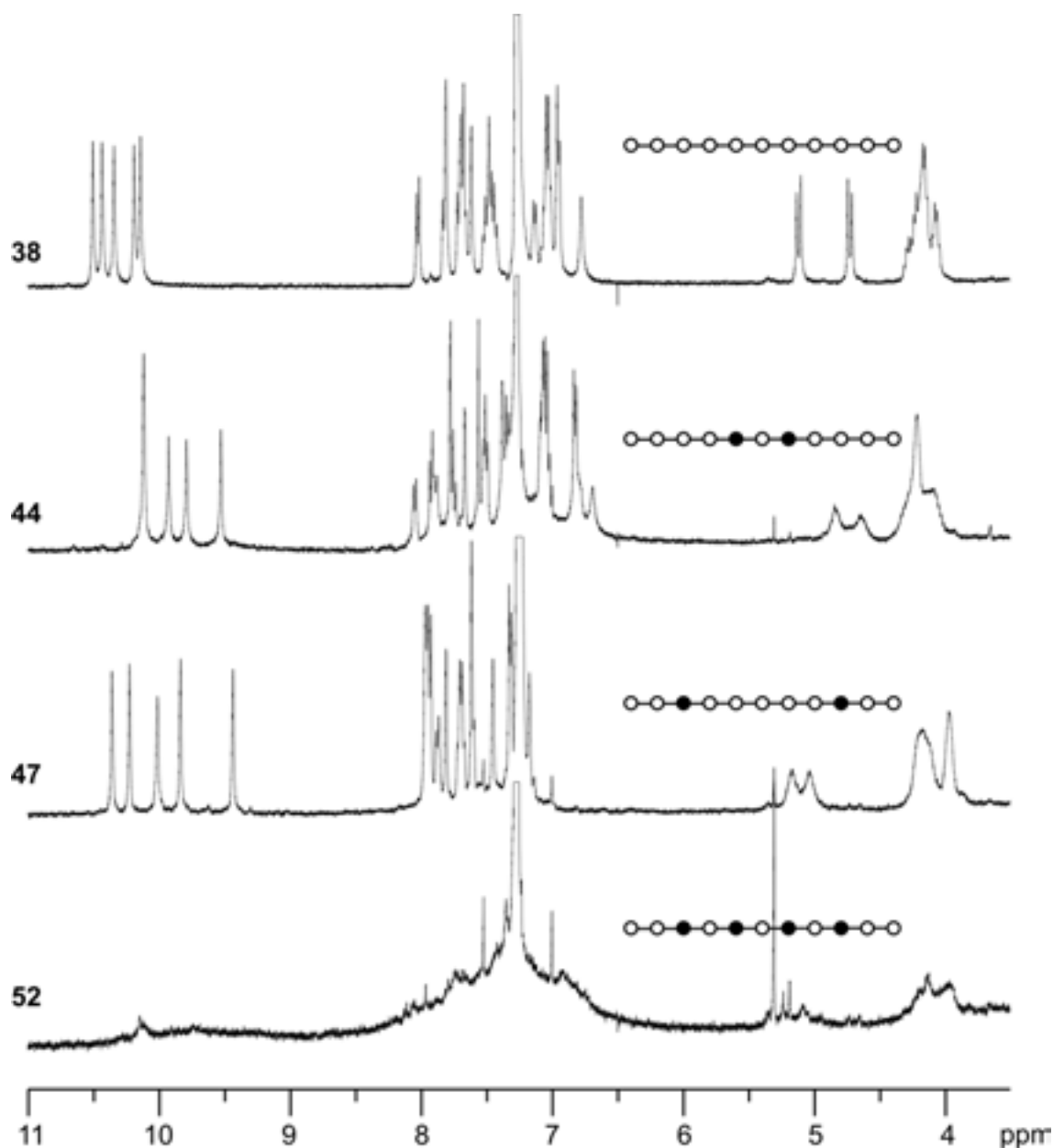


Figure IV-5 : Spectre RMN du proton des composés undécamériques 38, 44, 47 et 52. (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C)

1. Conséquences cinétiques de l'introduction des unités déstabilisantes

Il semble donc, pour les composés **44** et **47**, que la forme hélicoïdale soit stable. La diastéréotopie observée pour les protons benzylique de l'oligomère donnant des signaux autour de 5 ppm est représentative de la structure chirale des composés. L'étude de l'évolution de cette diastéréotopie en fonction de la température nous renseignera sur la rapidité de l'échange des structures chirales droite et gauche adoptées par l'oligomère (Figure IV-6). Cet équilibre est lent à l'échelle des temps de la RMN pour l'oligomère **38** puisque

l'interconversion des hélices nécessite la rupture de plusieurs conformations locales. La stabilité de l'hélice est telle qu'à 50°C cette inversion reste lente. Dans le cas des oligomères déstabilisés, cet échange est facilité puisqu'il n'existe pas d'organisation autour des noyaux diaminophényles. Les composés **44** et **47** se comportent de façon similaire. L'échange entre les deux « hélices » de chiralité opposée est fortement facilité par l'introduction d'unités phényles mais il semble que l'emplacement de ces unités n'a que peu d'influence sur la vitesse de cet équilibre. La coalescence est atteinte pour les deux composés à 35°C.

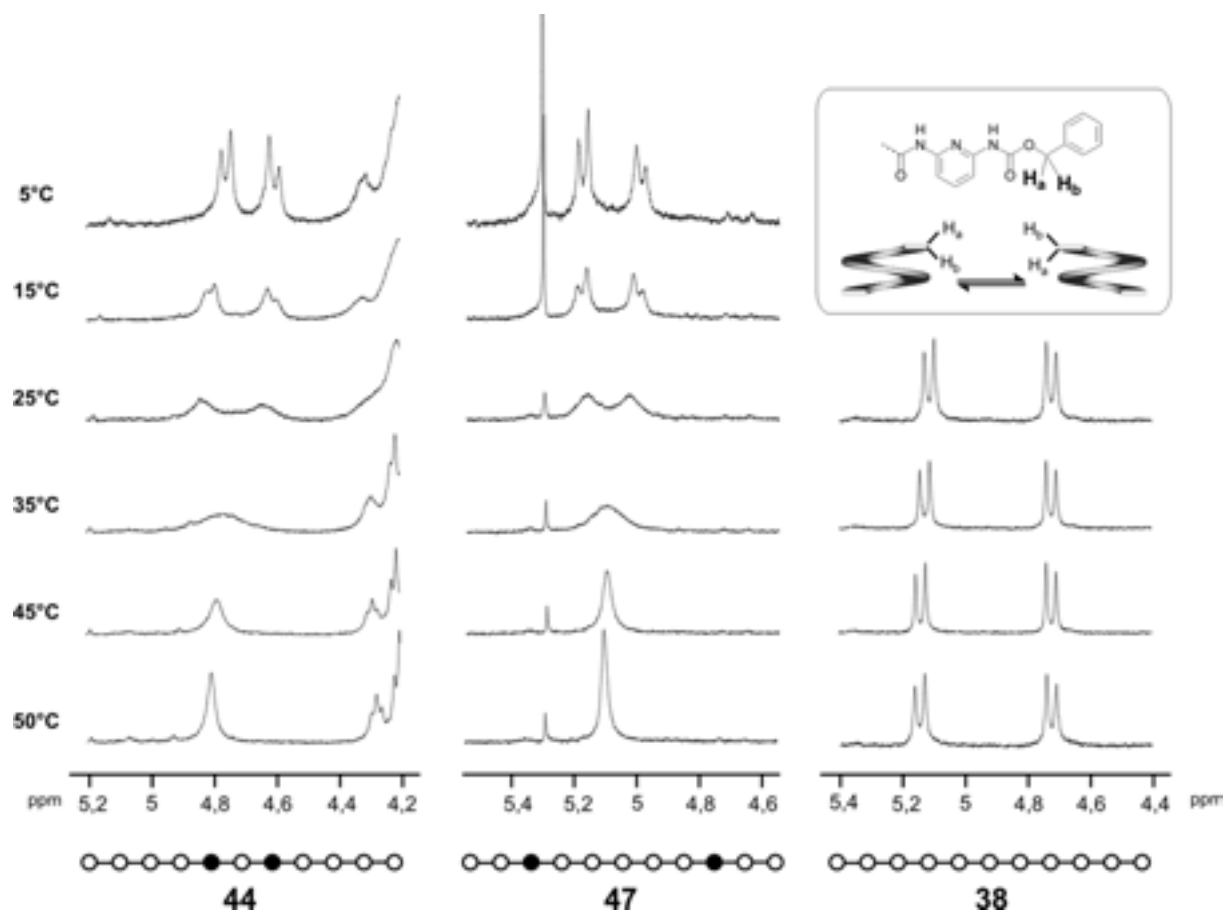


Figure IV-6 : Spectres RMN de la zone des protons benzyliques des undécamères **38**, **44** et **47** à différentes températures. (400 MHz, CDCl_3 , $C = 1 \text{ mM}$)

Ces données ne fournissent toutefois pas toutes les informations sur la stabilité de l'oligomère. En effet, les indications obtenues par l'étude de l'inversion de l'hélice ne nous renseignent que sur un mouvement global de l'oligomère. Cela nous permet de connaître la fréquence de l'échange droite-gauche et les conséquences cinétiques de l'introduction d'unités déstabilisantes dans le brin. Ces données ne nous renseignent pas sur les déroulements partiels de l'oligomère qui peuvent avoir lieu sans pour autant qu'il y ait inversion. Par exemple, on peut imaginer que l'hélice droite se déroule partiellement et se

réenroule sous sa forme droite. Il n'y a pas inversion même si il y a un mouvement important au sein de l'oligomère.

2. Conséquences thermodynamiques de l'introduction des unités déstabilisantes

L'analyse des spectres NOESY en RMN a permis de connaître les conformations des liaisons phényle-NH dans les oligomères **44** et **47**. L'intensité des différents effets NOE, entre les protons amides NH et les protons aromatiques, indique le temps relatif que passe chaque liaison phényle-NH dans les deux conformations *syn* ou *anti* (Schéma IV-2). Dans la configuration hélicoïdale *anti*, les protons des amides sont à proximité du proton aromatique H_a, alors que dans la forme non hélicoïdale *syn*, ces hydrogènes sont à proximité des protons H_b ou H_c, donnant lieu à des taches de corrélations NOESY en RMN différentes dans les deux cas.

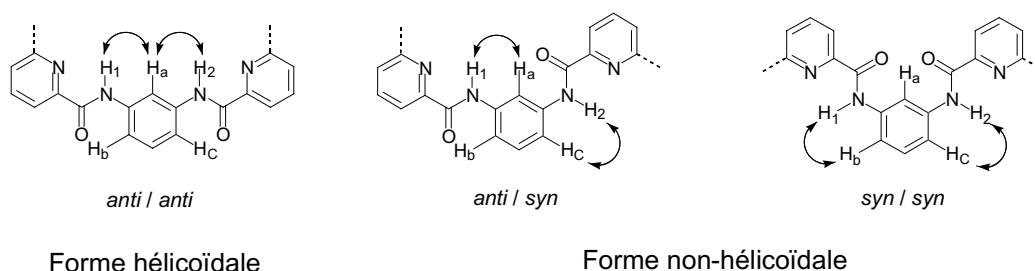


Schéma IV-2 : Différents effets NOE observables mettant en jeu les protons des amides et les unités pyridiniques. Les doubles flèches représentent les effets NOE que nous désirons mesurer.

L'intensité relative des effets NOE a été calculée par intégration des spectres RMN 2D obtenus pour les composés déstabilisés dans différents solvants (Tableau IV-1). Cette valeur est proportionnelle au temps que passe chaque liaison dans ces deux conformations. Même si la précision de ces intensités n'est pas très grande ($\pm 5\%$), du fait de la difficulté de l'intégration des spectres RMN 2D, ces valeurs nous permettent d'obtenir une indication de la conformation du brin au niveau des unités phényles dans l'oligomère. L'observation des résultats nous permet de remarquer qu'il existe un plus grand désordre autour des noyaux déstabilisants dans **47** que dans **44** dans le chloroforme. En effet, on observe que les protons amides du composé **44** ne sont à proximité que du proton H_a à l'intérieur du brin sous sa forme hélicoïdale, alors que dans l'oligomère **47**, une des deux liaisons NH-aryle passe 40% du temps dans sa configuration *syn*. Cette proportion 60/40 signifie que l'oligomère se trouve 36% du temps replié, 48% du temps avec un coude et 16% du temps avec deux coudes, si l'on

considère, probablement à tort, que les deux sites déstabilisés sont indépendants. L'undécamère **44** subit une forte déstabilisation lorsque l'on ajoute du DMSO dans le milieu. Dans un mélange CDCl₃/DMSO (50/50) les deux liaisons NH-aryle passent 25 et 35 % du temps sous la conformation *syn*, conférant une structure non hélicoïdale à l'oligomère. Ces proportions signifient, toujours si la conformation des quatre liaisons sont indépendantes, que l'oligomère est 23,5% du temps sous sa forme totalement hélicoïdale, 42% du temps avec un coude, 26,5 % avec deux coudes, 7,3 % avec trois coudes et 0,7 % du temps avec quatre coudes. Ces valeurs ne sont sûrement pas représentatives de la réalité puisque le système est coopératif et que la conformation d'une liaison est dépendante de celle des autres, la proportion de temps passé dans les configurations hélicoïdales et possédant quatre coudes est sûrement plus importante que celle calculée, au détriment des conformations intermédiaires. Cet effet de déstabilisation par l'introduction de DMSO dans le milieu est moins ou pas observé pour le composé **47**. Ce dernier est légèrement stabilisé par l'introduction de cyclohexane. La liaison NH-aryle passant 40 % du temps en conformation *syn* dans le chloroforme passe, dans un mélange CDCl₃/cyclohexane (50/50), seulement 25 % du temps dans cette conformation. Cela signifie que l'oligomère passe dans ce solvant 56 % du temps sous sa forme hélicoïdale contre 36% dans le chloroforme, toujours en considérant que les deux liaisons de l'oligomère sont indépendantes.

Tableau IV-1 : Intensité relative en pourcentage des taches de corrélation correspondant aux effets NOE observés pour chaque NH de part et d'autre des unités phényles dans différents solvants déterminée par RMN du proton. (400 MHz, C=1mM, 27°C). Les (?) signifient que les protons H_a et H_b sont superposés ne permettant pas de mesurer l'intensité relative de leurs taches de corrélation avec NH₁. Les valeurs présentées dans ce tableau souffrent d'une incertitude due aux difficultés d'intégration des spectres 2D.

	CDCl ₃		benzène (d ₆)		CDCl ₃ / DMSO(D ₆) (50/50)					
44	H _a	H _b ou H _c	H _a	H _b ou H _c	H _a	H _b ou H _c				
NH ₁	100	0	100	0	75	25				
NH ₂	100	0	100	0	65	35				

	CDCl ₃		CDCl ₃ / Cyclohexane (50/50)		CDCl ₃ / DMSO(D ₆) (80/20)					
47	H _a	H _b ou H _c	H _a	H _b ou H _c	H _a	H _b ou H _c				
NH ₁	100	0	100	0	?	?				
NH ₂	60	40	75	25	70	30				

La différence observée entre les composés **44** et **47** dans le chloroforme peut être interprétée de plusieurs façons. Elle pourrait être due à une plus forte déstabilisation de l'oligomère provoquée par les unités phényles lorsqu'elles sont placées, comme dans **47**, plus loin du centre. On pourrait également penser que les conformations hélicoïdales des deux brins ont des stabilités identiques mais que la flexibilité de l'oligomère augmente en se rapprochant des extrémités puisqu'il existe à cet endroit un moins fort empilement aromatique qu'en son centre. Les valeurs observées pour **44** et **47** traduiraient seulement cette différence de flexibilité au sein de l'oligomère.

Dans l'oligomère **44**, l'architecture hélicoïdale au centre de l'hélice semble être stable. Pour qu'il y ait changement de conformation des liaisons phényle-NH il faut qu'il y ait rupture du stacking aromatique. Lorsqu'il se produit, le réenroulement se fait rapidement afin de reformer ce stacking, l'oligomère reste, sans doute, peu de temps sous sa forme non-hélicoïdale. Dans le cas de l'oligomère non-déstabilisé **38**, les phénomènes sont les mêmes, mis à part qu'il est nécessaire pour qu'il y ait inversion, que se produise en même temps la rupture du stacking aromatique et celle de liaisons hydrogène, ce qui nécessite plus d'énergie. La déstabilisation par introduction de noyaux phényles permet pour ce composé **44** d'accroître la fréquence d'inversion en facilitant le passage par l'état non hélicoïdal.

Pour l'oligomère **47**, on observe une forte flexibilité autour des unités phényles. La liberté de rotation des liaisons phényl-NH n'est restreinte que par le stacking aromatique des extrémités du brin. Dans ce cas, le recouvrement aromatique est faible ce qui confère à l'oligomère une grande flexibilité en bout d'hélice. L'undécamère **47** peut être considéré comme un pentamère possédant à ses extrémités des groupements flexibles capables de réaliser un empilement aromatique.

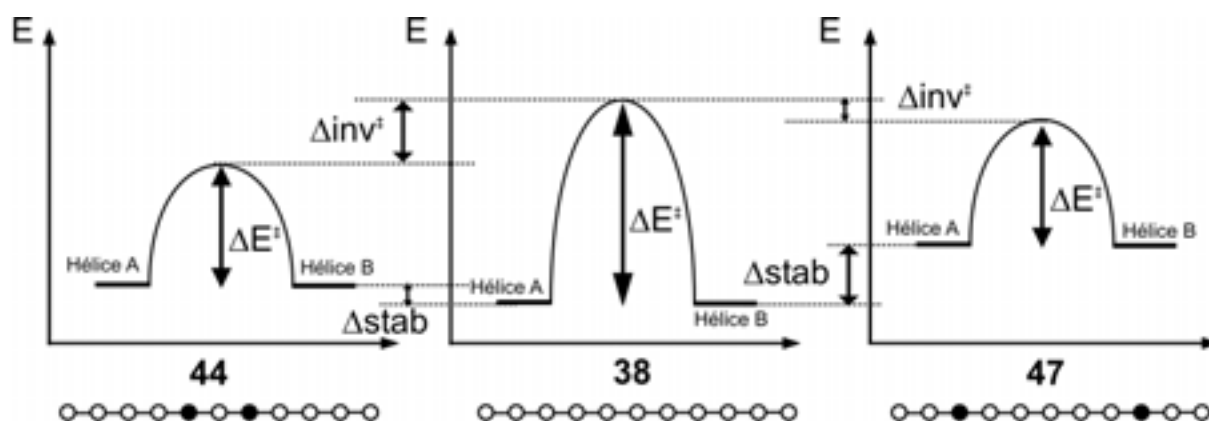


Figure IV-7 : Diagramme énergétique simplifié de l'inversion hélice droite - hélice gauche pour les undécamères 38, 44 et 47. Les hélice A et B sont les hélices droite et gauche. ΔE^\ddagger représente l'énergie nécessaire pour l'inversion. Δstab représente la différence de stabilité de l'hélice, c'est à dire la déstabilisation engendrée par les unités phényles. $\Delta \text{inv}^\ddagger$ représente la différence d'énergie de l'état non-hélicoïdal.

La Figure IV-7 nous permet de mieux visualiser les différences entre les oligomères 44 et 47. Dans ces deux cas, l'augmentation de la vitesse d'inversion des hélices par introduction d'unités déstabilisantes ne fait pas intervenir les mêmes phénomènes. Le composé 47 est plus déstabilisé que 44 alors que ce dernier possède un état non-hélicoïdal plus stable donc plus facile à atteindre.

D. Effet de la déstabilisation sur l'hybridation en double hélice.

Comme nous l'avons vu dans le Chapitre III. , la stabilité des simples hélices des oligomères limite l'hybridation en double hélice. L'undécamère 38, très stable, n'a montré aucun signe de dimérisation en solution. L'observation des spectres RMN du composé déstabilisé 47 à différentes températures fait apparaître ce phénomène d'hybridation alors que 44 ne présente pas ce comportement. (Figure IV-8)

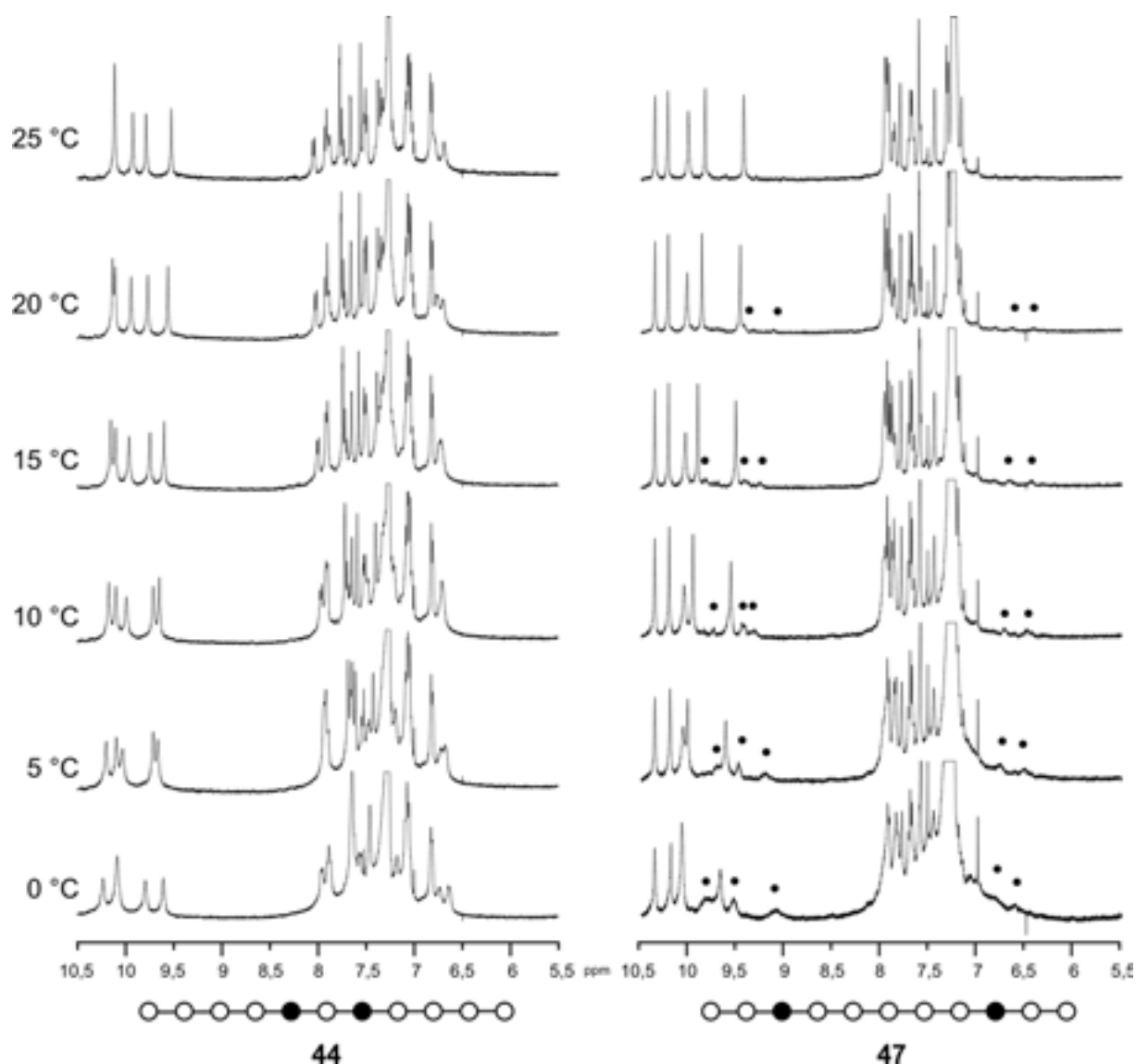


Figure IV-8 : Spectres RMN de la zone des protons des amides et des aromatiques des oligomères **44** et **47** à différentes températures. (400 MHz, CDCl_3 , $C = 1\text{mM}$) Les signaux correspondant à la double hélice ont été attribués (?).

Cette observation nous permet de confirmer l'hypothèse émise dans chapitre le précédent, qui supposait qu'une déstabilisation de la simple hélice déplacerait l'équilibre monomère-duplex vers l'agrégat. Ce phénomène a été confirmé par l'étude du nonamère **53** (Figure IV-9). L'hybridation de ce composé est observable pour une concentration de 1 mM à 25°C alors qu'aucune dimérisation n'est remarquée pour l'oligomère de référence **37**. En observant les signaux des CH_2 benzyliques autour de 5 ppm, on remarque que la diastéréotopie de ces protons pour le composé **37** n'est pas observable pour le composé **53** traduisant la nette augmentation de la vitesse d'inversion pour ce composé par introduction d'une seule unité déstabilisante.

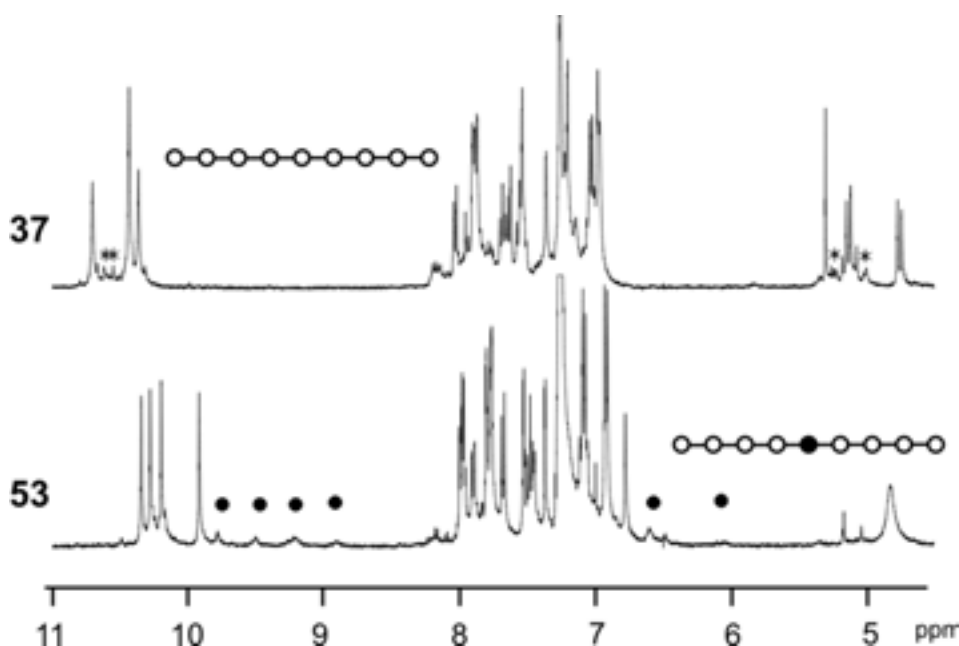


Figure IV-9 : Spectres RMN de la zone des protons des amides, de la zone aromatique et des protons des CH_2 benzyliques. (400 MHz, $CDCl_3$, C = 1 mM, 25 °C). Une impureté est signalée par une astérisque. Les signaux du duplex sont signalés par ?.

Ces observations nous permettent aussi de confirmer le fait que l'undécamère **47** est plus flexible que le composé **44**.

E. Conclusions

Cette étude sur la déstabilisation de l'architecture secondaire des oligomères par remplacement des unités d'aminopyridines par des noyaux diaminophényles a permis de démontrer l'importance de ces groupements dans l'auto-organisation de ces composés en hélice. Nous avons pu constater toutefois qu'il existe une certaine tolérance des oligomères et que l'introduction de quelques unités phényles dans des brins longs pourrait être envisagée sans perte de l'arrangement hélicoïdal. Nous avons aussi observé une différence de déstabilisation en fonction de la position de ces unités dans la chaîne oligomérique.

Le phénomène le plus intéressant de cette étude est l'augmentation de la constante de dimérisation lorsque l'on déstabilise la simple hélice. Cette observation nous permet d'appuyer l'hypothèse que la diminution de l'agrégation est due à l'augmentation de la stabilité des hélices avec leur longueur. Cette remarque nous permet aussi d'envisager la synthèse d'oligomères déstabilisés longs pouvant s'auto-assembler en double hélice.

Chapitre V. Introduction de bras espaceurs au sein de l'oligomère

A. Introduction

Nous avons vu dans le Chapitre III. que l'accroissement de la longueur des oligomères constitués de la 2,6-diaminopyridine et de la 2,6-pyridinedicarbone s'accompagne de la diminution de leur constante de dimérisation, provoquée par une forte augmentation de la stabilité de leur forme hélicoïdale simple. Nous avons aussi constaté une diminution de réactivité de ces composés rendant difficile la synthèse de longs oligomères. Afin de contourner ces difficultés, nous avons souhaité attacher entre eux par un « bras espaceur » deux oligomères courts possédant une constante de dimérisation non nulle. Nous avons donc étudié l'influence de l'introduction, au milieu du brin, d'unités de natures différentes de celles du reste de l'oligomère, sur son organisation et sa capacité à s'hybrider en double hélice. Des expériences similaires ont été réalisées sur des peptides artificiels⁶² de façon à induire dans la séquence des conformations particulières comme un coude- β ⁶³ ou une flexibilité⁶⁴. Des études menées sur l'influence de l'introduction de bras espaceurs au sein de peptides s'hybridant avec l'ADN ont montré une augmentation et une forte sélectivité de la reconnaissance peptide-ADN en fonction de la séquence oligonucléotidique, des bras espaceurs utilisés et de leur position dans le peptide.⁶⁵ Dans le cas des oligoamides pyridiniques, ce bras espaceur pourra, de plus, faciliter la synthèse puisqu'il « dépassera » de l'hélice de façon à se trouver dans un environnement moins encombré que les fonctions au sein de l'hélice. Sa nature chimique pourra être différente de celle du reste de l'oligomère, ce qui permettra l'utilisation de fonctions plus réactives telles que des amines aliphatiques plus nucléophiles que les aminopyridines présentes dans l'oligomère. Pour des raisons de synthèse, comme il a été expliqué dans le Chapitre II. C.4 (p60), seuls des composés possédant un espaceur diamine au centre de l'oligomère ont été synthétisés (*Schéma V-1*). Ces oligomères sont obtenus par couplage de deux octamères acides sur une diamine aliphatique pour conduire aux composés **54**, **55** et **56**, ou sur une diamine aromatique pour former **57**, **58** et **59**. L'octamère est le composé dissymétrique possédant la plus forte constante d'association, c'est pour cette raison qu'il a été choisi pour ces couplages. Par manque de temps, les composés **56** et **59** n'ont pu être étudiés.

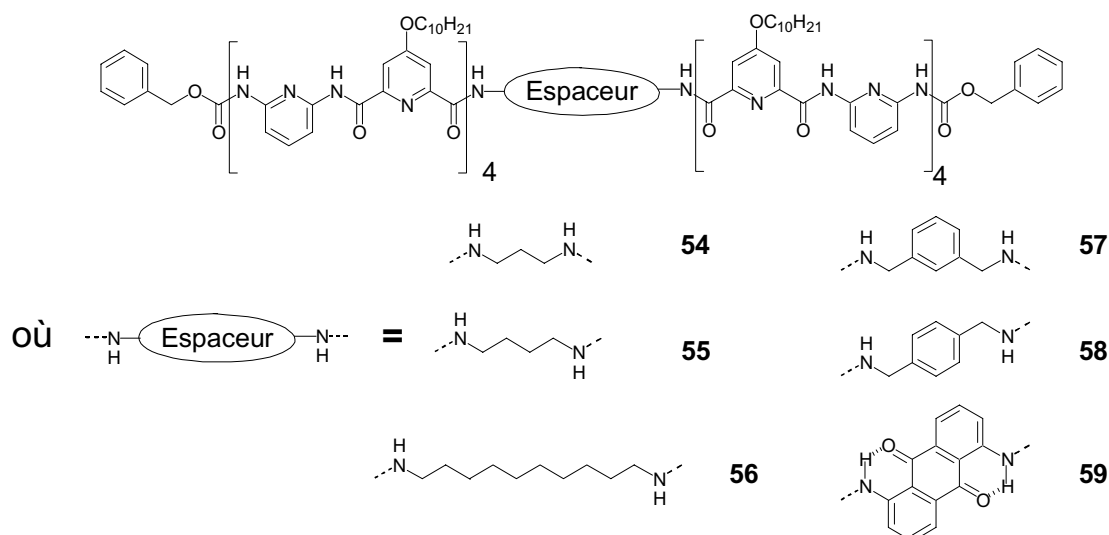


Schéma V-1 : Oligomères possédant un bras espaceur en leur centre.

Plusieurs phénomènes peuvent être attendus au sein de ces brins à l'état de monomère (*Figure V-1*), l'espaceur peut simplement prolonger les deux hélices pour conduire à une hélice longue et stable (**a**), il peut aussi éloigner les deux hélices qui se comporteront comme deux hélices indépendantes (**b**) ou forcer ces hélices à s'organiser de façon particulière l'une par rapport à l'autre (**c**).



Figure V-1 : Représentation schématique des différents phénomènes attendus dans la simple hélice. a) Le bras espaceur s'oriente dans l'hélice et la prolonge de façon à former une longue hélice stable. b) Le bras espaceur permet une indépendance des deux hélices. c) Les deux hélices s'organisent de façon particulière l'une par rapport à l'autre grâce au bras espaceur.

Nous espérons aussi observer pour ces composés une dimérisation traduisant une hybridation intramoléculaire (**a**) ou intermoléculaire (**b** et **c**) (*Figure V-2*). Pour qu'il y ait dimérisation au sein d'un même oligomère (**a**) il faut que le bras espaceur soit suffisamment long et/ou qu'il impose une orientation particulière des brins l'un par rapport à l'autre. Dans cette hybridation, les deux brins de l'hélice s'orientent de façon parallèle, c'est à dire que les extrémités diaminopyridine sont du même côté de la double hélice. Cette orientation des deux brins est identique dans l'hybridation intermoléculaire (**b**). Si la dimérisation s'opère de façon

anti-parallèle (c), nous pourrions avoir formation d'une double hélice supramoléculaire où plusieurs oligomères s'assemblent entre eux. Dans la *Figure V-2-c*) seule l'association de deux oligomères est représentée mais les brins libres aux extrémités de la double hélice peuvent s'hybrider avec un autre oligomère, et de cette façon, conduire à la formation d'un polymère supramoléculaire. Pour qu'il y ait formation d'un duplex hétéromoléculaire, il faut que les deux brins constituant l'oligomère se comportent de façon indépendante l'un par rapport à l'autre, la communication de l'hélicité provoquant une stabilisation des hélices et défavorisant la formation de doubles hélices.

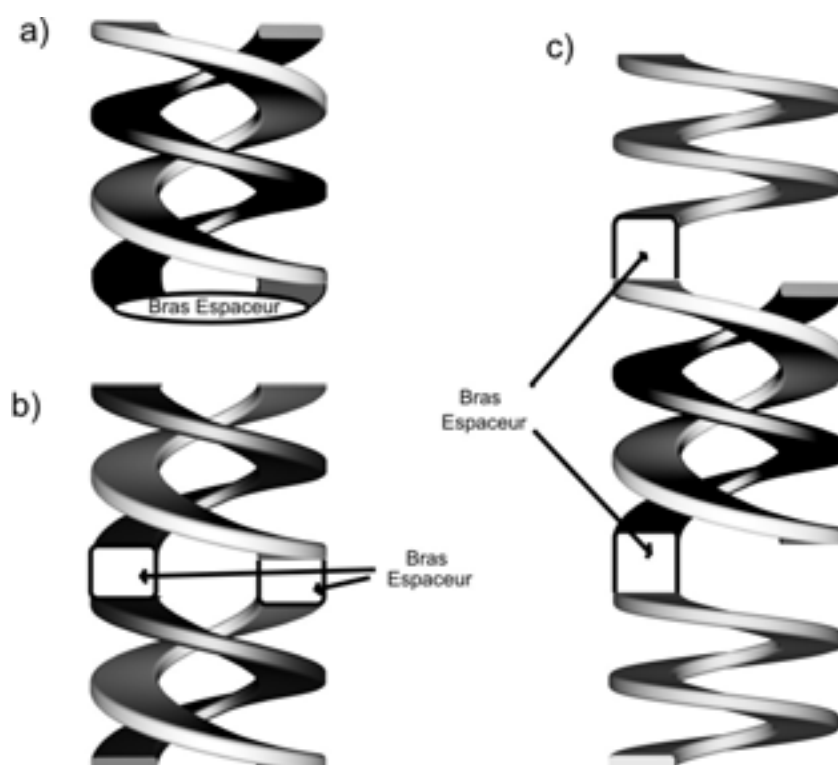


Figure V-2 : Représentation schématique des dimérisations inter- et intramoléculaire attendues. a) dimérisation intramoléculaire ; b) dimérisation parallèle intermoléculaire ; c) dimérisation anti-parallèle intermoléculaire.

B. Etude en solution des composés possédant des bras espaceurs

1. Oligomère de référence

Ces composés étant constitués de deux octamères reliés par leur extrémité acide à une diamine de nature différente du reste du brin, les spectres RMN obtenus pour ces composés devront être comparés à ceux obtenus pour l'octamère **25** (*Figure V-3*). Cette comparaison permettra de déterminer si les brins se comportent de façon indépendante l'un par rapport à l'autre, ou s'il existe une communication entre les brins.

L'octamère **25** est un oligomère qui, sous sa forme repliée, forme une hélice d'environ deux tours. A 25°C, on observe une diastéréotopie des signaux benzyliques à 5,2 et 4,6 ppm traduisant une inversion lente des hélices droite et gauche formées par l'oligomère. La coalescence de ces signaux s'effectue à 38°C. A 50°C, l'échange entre ces deux protons est rapide à l'échelle des temps de la RMN. En refroidissant le milieu, on constate l'apparition de nouveaux signaux correspondant à l'espèce dimérique. La proportion de cette espèce par rapport au monomère est fortement dépendante de la température.

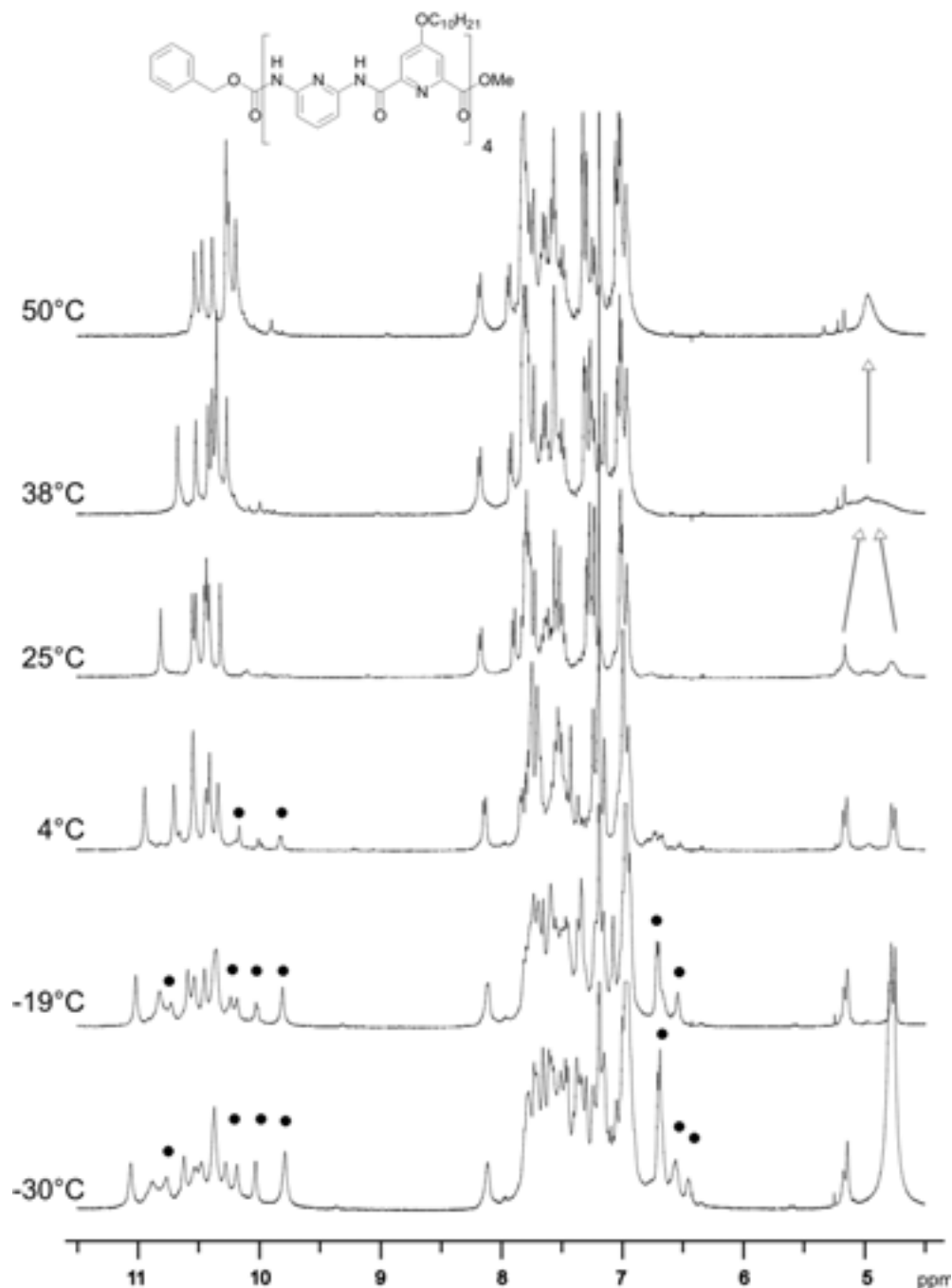


Figure V-3 : Spectres RMN de l'octamère 25 à différentes températures. (400 MHz, CDCl₃, 8mM) Certains signaux ont été attribués comme appartenant à la double hélice (?)

2. Les composés possédant des bras espaceurs

Les composés **54** et **55** montrent à 25°C des spectres fins où, comme pour l'octamère **25**, aucune trace d'hybridation en double hélice n'est observée (*Figure V-4*).

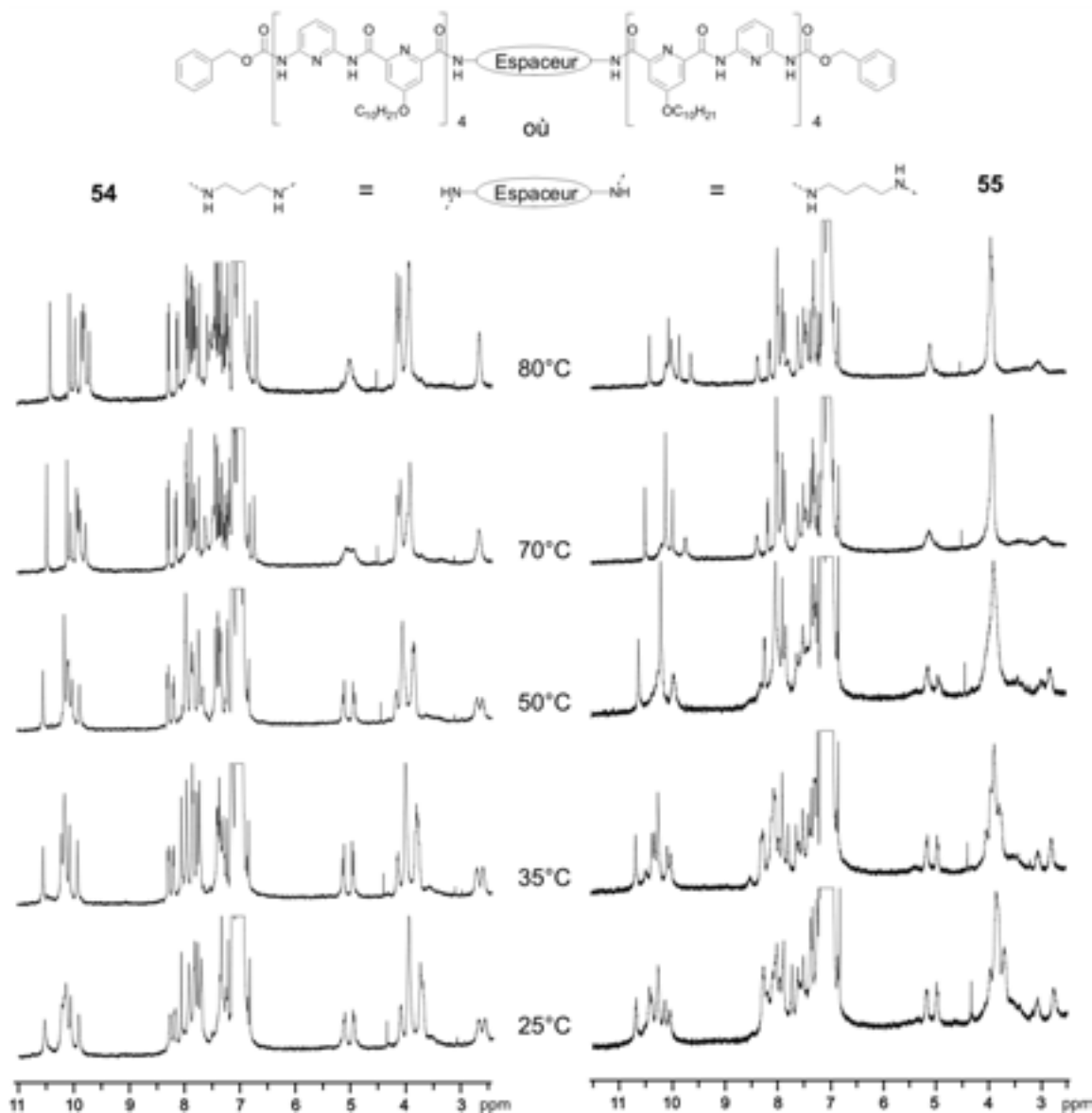


Figure V-4 : Spectres RMN des composés 54 et 55 à différentes températures. (400 MHz, Toluène-D8, 1mM)

On observe une diastéréotopie des protons benzyliques autour de 5 ppm. Cette diastéréotopie résulte de l'inversion lente des hélices de chiralités opposées. La coalescence de ces signaux n'a pu être atteinte dans le chloroforme, comme cela était le cas pour

l'octamère **25**. On l'observe dans le toluène entre 70°C et 80°C pour le composé **54** et entre 50°C et 70°C pour le composé **55**. Cette augmentation de la température de coalescence par rapport à l'octamère **25** est due à un ralentissement de l'échange « hélice droite - hélice gauche » pouvant provenir d'une stabilisation de la forme hélicoïdale de la molécule ou du simple encombrement de l'extrémité de l'hélice par un groupement volumineux. La différence constatée entre les composés **54** et **55** est sûrement due à la plus grande flexibilité de la chaîne butyle par rapport au maillon propyle.

Au sein d'un même oligomère, les deux hélices qui le compose peuvent avoir des sens d'hélicité identique droite-droite (ou gauche-gauche) ou inverse droite-gauche. Ces deux formes sont diastéréoisomères et les signaux obtenus devraient donc être différents. Le fait que seulement sept signaux soient observés dans la zone correspondant aux protons amides engagés dans des liaisons hydrogène, pour les composés **54** et **55**, nous laisse penser qu'une seule espèce est présente dans le milieu. La faible longueur du bras espaceur et les modélisations moléculaires effectuées sur ces composés nous laisse penser que ces maillons s'organisent probablement de façon à continuer l'hélice entre les deux brins et permettre une communication du sens d'hélicité comme présenté *Figure V-1-a* (p121).

Les spectres RMN obtenus pour les composés **57** et **58** (*Figure V-5*) montrent eux aussi une diastéréotopie des protons benzyliques. La coalescence de ces signaux est observée dans le toluène entre 50°C et 70°C pour le composé **57** et entre 70°C et 80°C pour le composé **58**. Ces spectres sont globalement plus complexes et les signaux plus larges que ceux obtenus pour les composés **54** et **55**. A 25°C, alors que la RMN montre que les composés **57** et **58** se trouvent principalement sous forme monomérique, on constate un élargissement ainsi qu'une grande multiplicité de leurs signaux. Cette complexité suggère qu'il existe dans le milieu un mélange de conformations où les deux brins de l'oligomère sont de même hélicité (P-P ou M-M) et d'hélicité inverse (P-M), sans pour autant pouvoir déterminer leurs proportions.

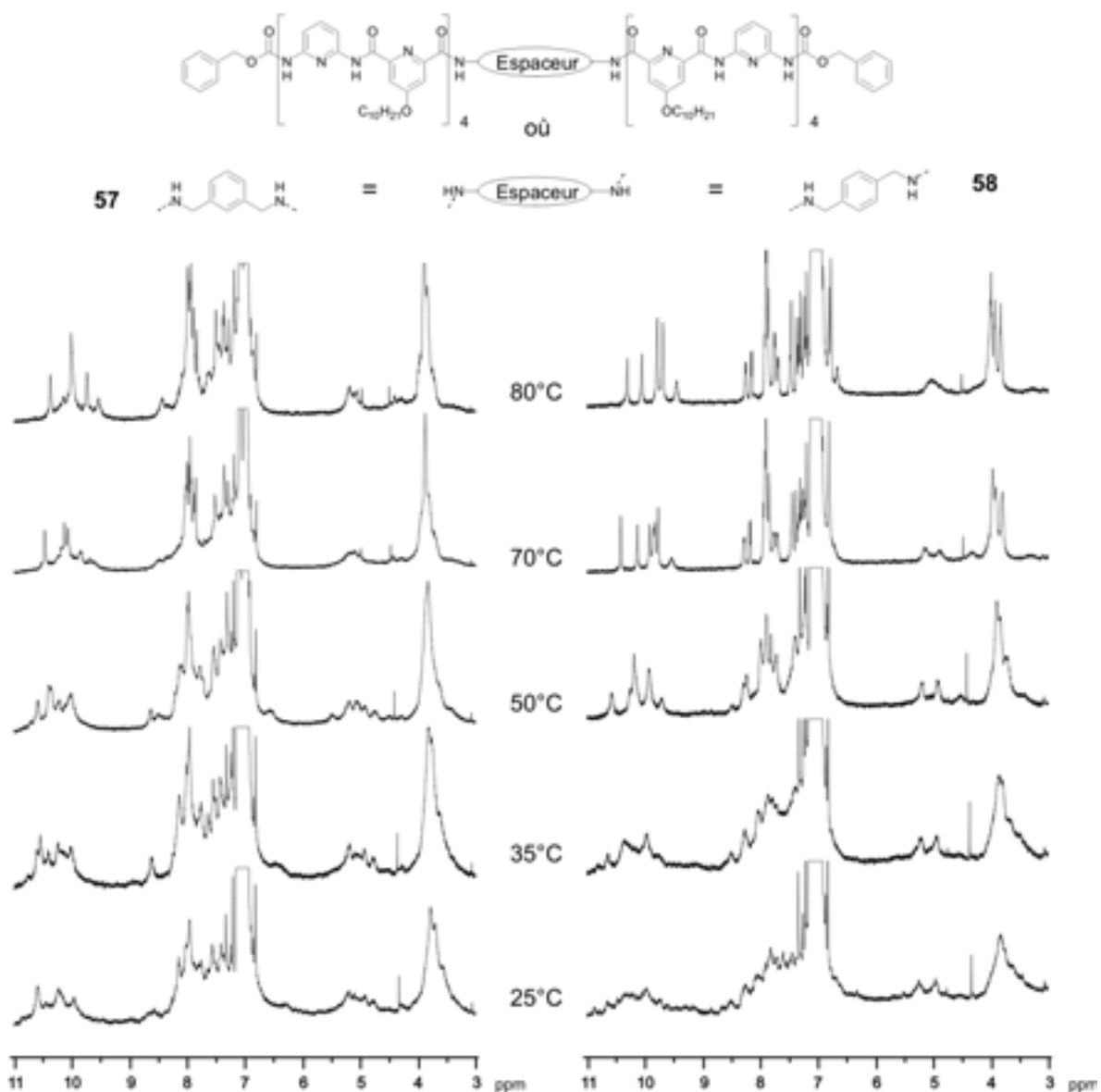


Figure V-5 : Spectres RMN des composés 57 et 58 à différentes températures. (400 MHz, Toluène-D8, 1mM)

Afin de déterminer si une hybridation en double hélice est observable pour ces composés, des expériences RMN à basse température ont été réalisées. La dimérisation est, a priori, possible si l'espaceur ne permet pas la formation d'une longue hélice stable, par prolongement de l'architecture hélicoïdale. Comme il a été observé dans les chapitres III et IV, la stabilité des simples hélices est un frein à leur hybridation. La dimérisation sera donc observée si l'espaceur rend les deux hélices indépendantes et qu'elles se comportent comme deux octamères.

Les spectres obtenus à basse température dans le chloroforme des composés 54 et 55 ne montrent pas l'apparition d'une nouvelle espèce bien définie (Figure V-6). On observe à -30°C un élargissement des pics pouvant provenir d'une agrégation non spécifique des oligomères. L'absence de dimérisation nous permet de conclure qu'il y a stabilisation de la

forme en simple hélice des brins formant les oligomères. Cette stabilisation provient vraisemblablement du prolongement de la structure hélicoïdale des brins via l'espaceur comme représenté *Figure V-1-a*, l'espaceur s'insère dans l'hélice de façon à la prolonger. De cette façon les brins communiquent et leur sens d'hélicité est identique. L'observation des spectres obtenus pour le composé **57** ne nous permet pas d'arriver à une même conclusion puisque plusieurs pics apparaissent. Ils pourraient provenir du ralentissement de l'échange PP-MM et PM ou d'une hybridation en double hélice mais dont les déplacements de la double hélice serait voisins de ceux de monomère et de ceux obtenus dans la double hélice de l'octamère **25**.

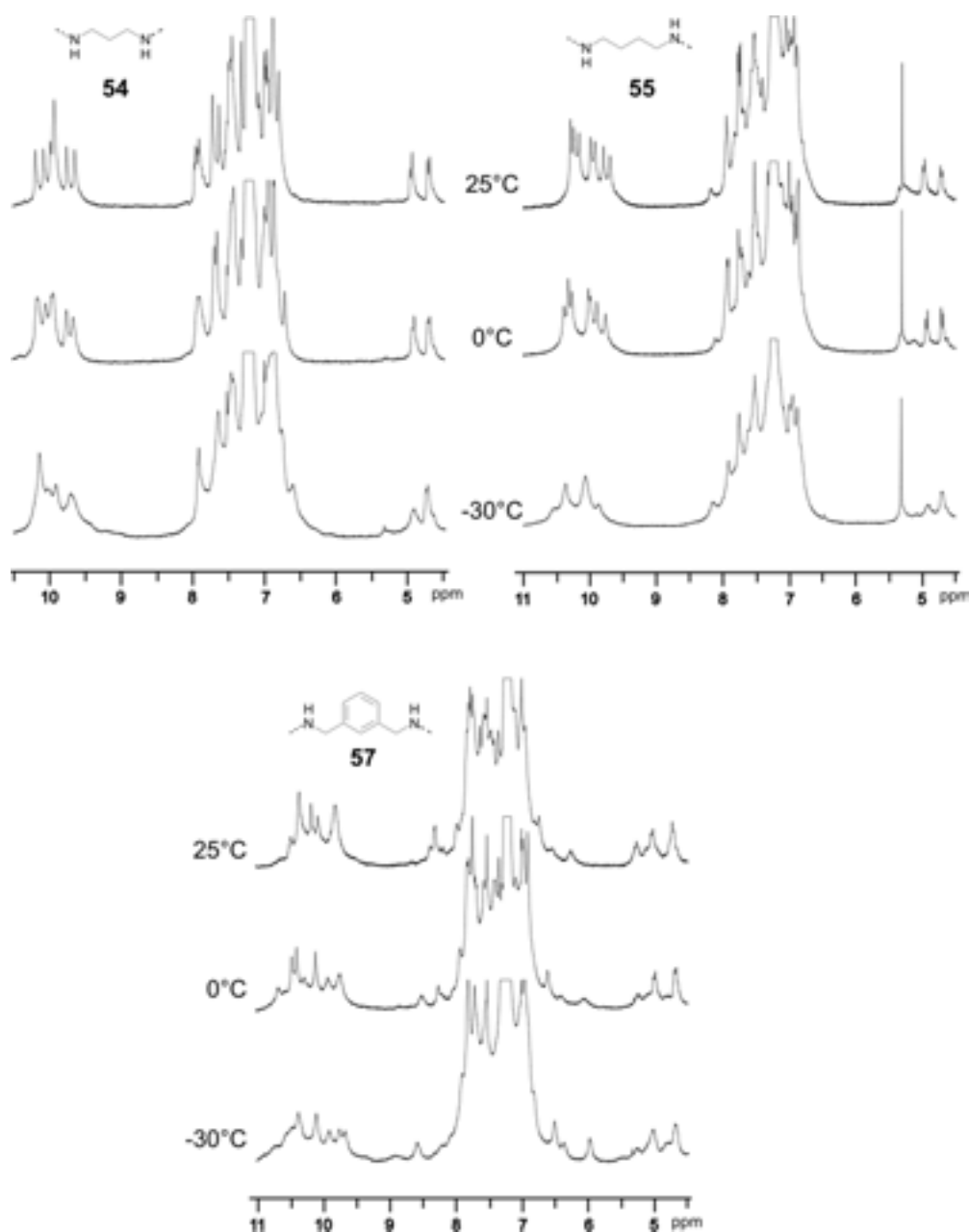


Figure V-6 : Spectres RMN à différentes températures des oligomères 54, 55 et 57 dans le chloroforme. (400 MHz, CDCl₃, 1mM)

Les spectres RMN observés à basse température pour le composé **58** (Figure V-7) montrent l'apparition d'une nouvelle espèce possédant des signaux à des déplacements chimiques attendus pour la double hélice. Des spectres faisant état de la dépendance de la proportion de cette espèce en fonction de la concentration a permis de déterminer que l'hybridation s'effectue non pas de façon intramoléculaire (Figure V-2-a) mais de façon intermoléculaire (Figure V-2-b ou -c), malheureusement la complexité du spectre ne nous permet pas de déterminer si elle s'effectue de façon parallèle ou antiparallèle.

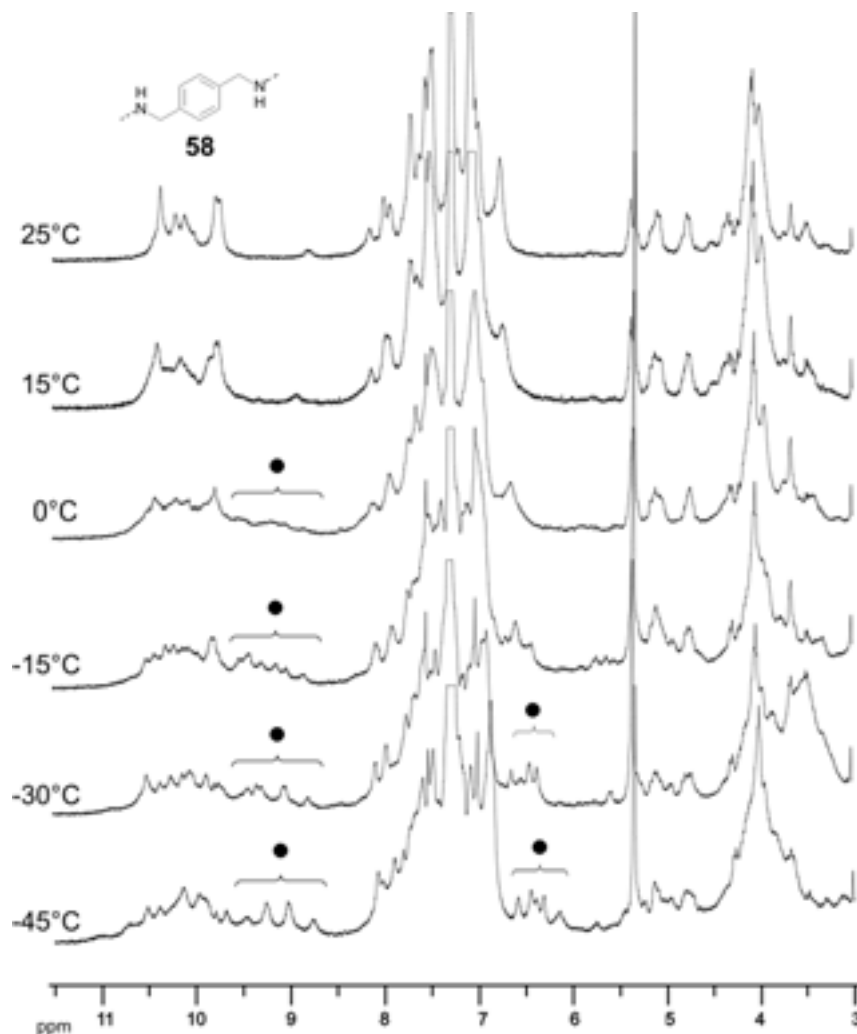


Figure V-7 : Spectres RMN à différentes températures de l'oligomère **58** dans le chloroforme. (400 MHz, CDCl₃, 1mM)

On remarque aussi à -15°C dans le chloroforme une complexité des signaux des protons des amides de la simple hélice déjà observée à 25°C dans le toluène. Cette complexité peut provenir de l'observation des hélices diastéréoisomères P-P ou M-M et des hélices P-M. Ces deux observations que sont la dimérisation ainsi que la diastéréoisomérisation nous permettent de conclure qu'il existe une indépendance entre les brins de l'oligomère.

De plus, même si la mesure de la constante d'hybridation est difficile à déterminer compte tenu de la complexité des spectres du composé **58**, il semble, par comparaison de ces spectres mesurés à 1mM, (*Figure V-7*), et ceux de l'octamère **25**, (*Figure V-3*), mesurés pour une concentration de 8mM qu'il y a une augmentation de cette constante de dimérisation lors de l'introduction du bras espaceur. Une telle augmentation est imaginable s'il y a hybridation parallèle et que les deux brins d'un oligomère forment deux dimères avec les brins d'un autre oligomère comme présenté *Figure V-2-b*. Dans le cas d'une hybridation antiparallèle *Figure V-2-c*, il est difficile d'expliquer qu'une augmentation de la constante de dimérisation soit attendue, la nature et le nombre des interactions rencontrées lors de l'hybridation de ce composé étant identiques à celles rencontrées pour l'octamère seul.

C. Conclusions et perspectives

Lors de cette étude, nous avons réalisé la synthèse d'oligomères, possédant en leur centre, des unités de nature différente de celle du reste du brin qui prolongent l'hélice en s'insérant dans l'hélice de façon à perpétuer l'architecture hélicoïdale, c'est le cas des composés **54**, **55** et **57**.

Le composé **58** a, quand à lui, démontré l'indépendance des deux brins octamériques qui le composent. L'hélicité d'un des brins n'a pas ou peu d'influence sur celle de l'autre. Cet oligomère a aussi montré une forte capacité à s'hybrider en double hélice. La dimérisation de ce composé semble supérieure à celle des octamères qui le composent, nous permettant d'envisager maintenant la synthèse de longs composés s'hybridant de façon coopérative en double hélice. D'autres bras espaceurs pourront être envisagés en gardant à l'esprit que l'indépendance des deux brins est une condition à l'hybridation de tels composés.

Afin de poursuivre cette étude, la caractérisation du composé **57** devra être réalisée afin d'observer si, contrairement aux composés **54** et **55**, une chaîne décyle est suffisamment longue et flexible pour permettre l'indépendance des deux brins de l'oligomère. Le composé **59** sera étudié afin d'observer si l'introduction d'une unité 1,5-diaminoanthraquinone provoque une inversion du sens d'hélicité au sein d'une même hélice, comme cela est attendu (Schéma V-2). Les deux hélices fixées sur la plate-forme anthraquinone s'orientent de façon à former les liaisons hydrogène entre l'oxygène de l'anthraquinone et le proton de l'amide

voisin. Les hélices formées par les deux brins ne peuvent pas se trouver du même côté de l'anthraquinone à cause de leurs encombrements stériques, ce qui provoque l'inversion du sens de l'hélicité. Dans ce cas, il y a communication entre les brins et inversion volontaire du sens de l'hélicité.

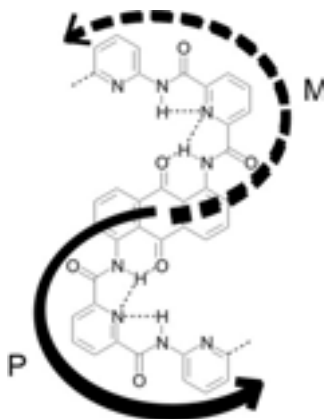


Schéma V-2 : Représentation schématique de l'inversion du sens de l'hélicité provoquée par l'introduction d'une unité 1-5 diaminoanthraquinone. La projection dans le plan des sens d'hélicité des brins sont dans le même sens mais les hélices étant orientées de part et d'autre de la plate-forme les hélices ont des sens d'hélicité opposés.

Chapitre VI. Induction de chiralité

Les hélices sont des objets chiraux même si elles ne possèdent pas de centre asymétrique. Deux hélices moléculaires de sens opposé seront énantiomères si elles ne contiennent pas de centre asymétrique (*Figure VI-1-a*). La plupart du temps, ce type de modèle est rencontré lorsqu'il existe un équilibre entre ces deux formes. Si un ou plusieurs centres asymétriques sont présents dans la molécule, les hélices droite et gauche formées par cette même molécule seront des diastéréoisomères puisqu'il existe deux sources de chiralité dans le composé (*Figure VI-1-b*).

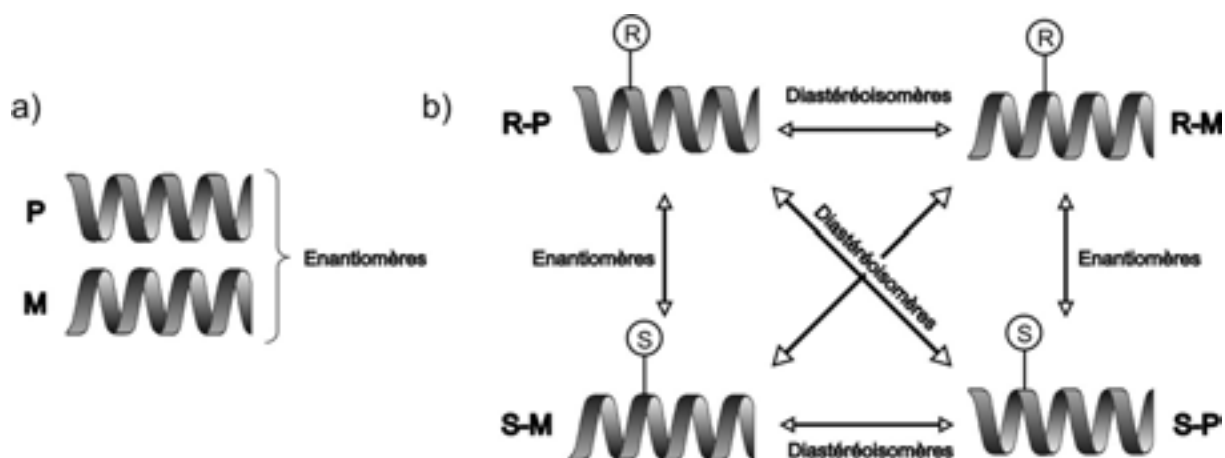


Figure VI-1 : Représentation schématique des relations entre hélices de chiralités différentes.

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 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 (*Figure VI-2*). Cet équilibre peut être déplacé vers l'une des deux espèces par la présence d'un élément chiral dans le milieu⁶⁶ ou dans la molécule. Cet équilibre sera aussi sensible au solvant^{1,67} et à la température⁶⁸. Les groupes chiraux liés de façon covalente à la molécule peuvent être introduits à plusieurs endroits de la chaîne, soit dans le squelette, comme c'est le cas dans les peptides naturels, soit sur les groupements latéraux de l'hélice. Ces deux techniques ont été employées dans la chimie des polymères ainsi que dans celle des oligomères artificiels.⁶⁹ 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. Le principe de « sergent et soldat » explique ce phénomène. 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 est dépendante de la proportion d'unités chirales présentes dans la molécule.

Les hélices formées par les oligomères de la 2,6-diaminopyridine et de la 2,6-pyridine dicarboxamide se trouvent en mélange racémique droite et gauche en échange dans le milieu. Dans l'objectif d'induire un sens privilégié de l'hélice, nous allons tenter de perturber cet équilibre afin de le déplacer vers l'une des deux espèces. Pour se faire, deux méthodes sont envisageables, soit par interactions intramoléculaires en fixant un groupement chirale sur l'oligomère capable d'interagir avec le reste de la molécule, soit par interactions intermoléculaires entre l'oligomère et un composé chirale. Ces deux voies sont basées sur le même principe, 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, $11,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$, le mélange sera alors dans les proportions 99/1.

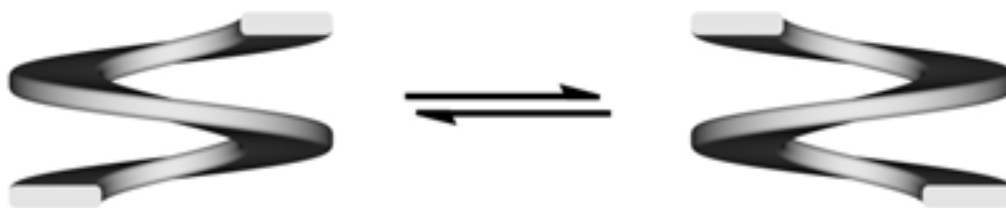


Figure VI-2 : Equilibre hélice droite – hélice gauche présent en solution.

A. Induction par interactions intramoléculaires.

1. Conception du système

Il s'agit de fixer à l'oligomère un groupement chirale afin qu'il interagisse avec le reste de la molécule de façon à perturber ou stabiliser l'une des deux hélices. Moore et coll. ont montré pour les oligophénylacétylènes que l'introduction de chaînes latérales chirales à l'extérieur de l'hélice suffisait à l'induction, celle-ci étant dépendante du nombre de groupements chiraux présents dans la molécule.⁷⁰ D'autres modes d'induction plus efficaces

ont été développés sur ces mêmes systèmes, par introduction de groupements chiraux dans le squelette de l'oligomère.⁷¹

La méthode utilisée pour les oligoamides de la 2,6-diaminopyridine et de la 2,6-pyridinedicarboxamide est l'introduction d'un groupement chiral à l'extrémité du brin (Figure VI-3). Sa présence fait que les hélices droite et gauche ne sont plus énantiomères mais diastéréoisomères et leur proportions ne sont pas identiques. 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 (amine ou acide) d'un peptides achiral.⁷²

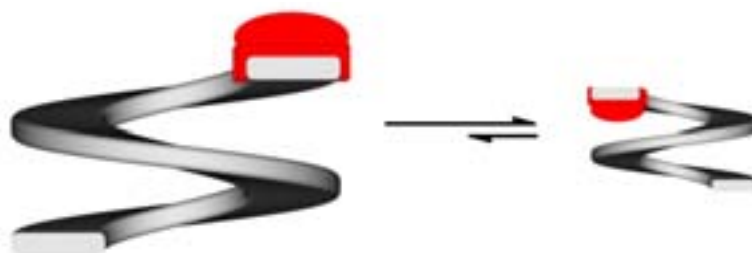


Figure VI-3 : Représentation schématique de l'induction chiral par interactions intramoléculaires.

Afin d'obtenir des composés possédant des vitesses d'inversion lentes au temps de la RMN, des oligomères chiraux suffisamment longs (octamères) ont été synthétisés (*Schéma VI-1*). Ces oligomères ont été obtenus par couplage d'un octamère acide avec la α -méthylbenzylamine R ou S pour conduire aux composés **60** et **61**. Le centre asymétrique de cette amine porte trois groupements de tailles fortement différentes $H < CH_3 < Ar$. De plus, le noyau aromatique pourrait être impliqué dans des interactions π - π avec le reste de la molécule. Le dimère chiral non hélicoïdal **62** a aussi été synthétisé.

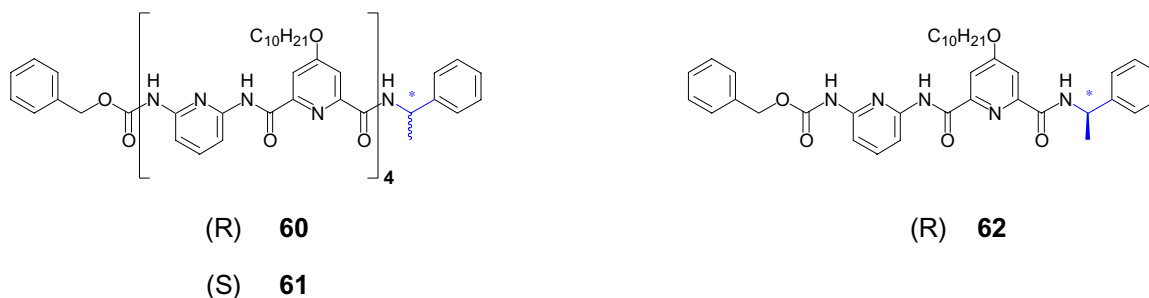


Schéma VI-1 : Oligomères chiraux étudiés.

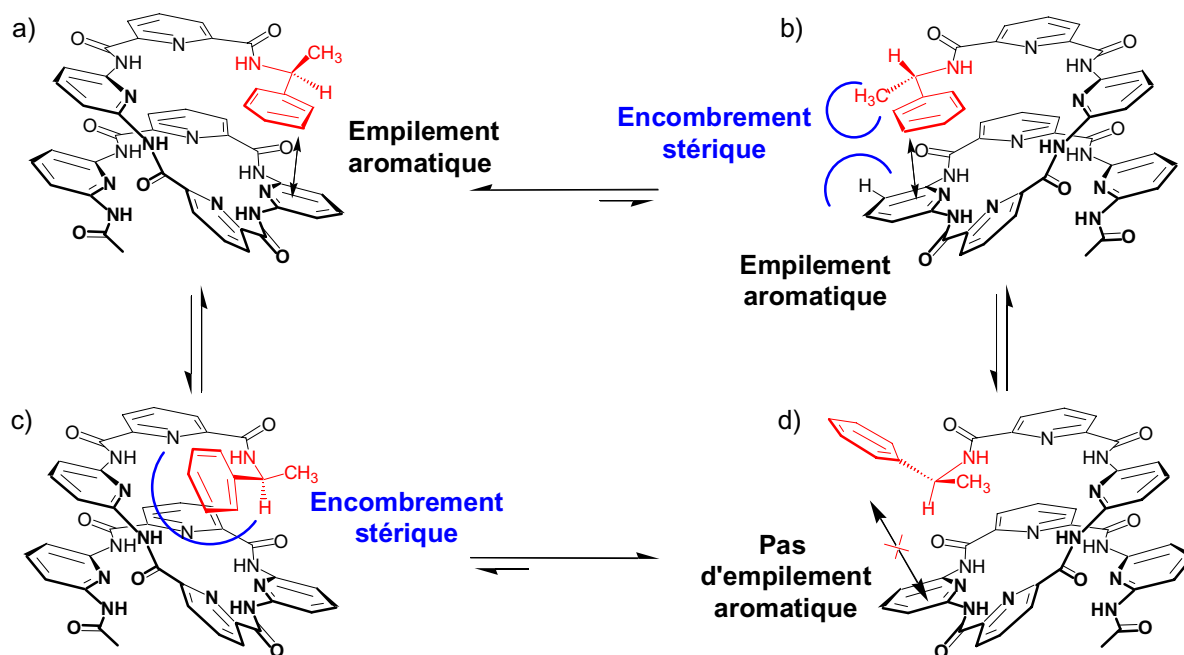
Deux hypothèses peuvent être avancées pour le contrôle du sens d'hélicité de l'oligomère :

- Si le noyau aromatique s'oriente de façon à prolonger l'hélice en créant un empilement aromatique avec les pyridines de la molécule (*Schéma VI-2*-(a et b)). Une

des deux hélices est alors déstabilisée par l'encombrement stérique provoqué par le méthyle pointant vers l'intérieur du brin (b).

- Si cet empilement aromatique du noyau phényle n'est pas présent dans l'oligomère (Schéma VI-2-(c et d)) et seul l'encombrement stérique au niveau du carbone asymétrique dirige l'induction. Le proton se placera de façon à pointer vers l'intérieur de l'hélice afin de provoquer la moins forte déstabilisation de la structure hélicoïdale et le groupement le plus encombrant pointera vers l'extérieur de l'hélice. Dans la configuration (d), le groupement méthyle se situe au dessus de l'hélice et le noyau phényle est dirigé vers l'extérieur de l'hélice. Cet arrangement est favorisé par rapport au conformère (c) qui voit ce noyau, plus encombrant, plus proche de l'hélice.

Ces deux hypothèses mettent en jeu des interactions différentes et permettent d'envisager pour chacune d'elles une conformation privilégiée. Ces deux conformations présentent des hélices de sens opposés (a et d) et la détermination du sens d'hélicité en fonction de la stéréochimie du centre asymétrique permettra de définir les interactions rencontrées lors de cette induction.



Hélices gauches d'un oligomère **S**

Hélices droites d'un oligomère **S**

Schéma VI-2 : Représentation schématique des interactions présentes dans l'oligomère S (61) sous ses formes hélices droites et gauches.

2 . Etude par Dichroïsme Circulaire UV

L'observation des spectres de Dichroïsme Circulaire UV (DC-UV) des composés **60** et **61** permet de confirmer qu'il y a bien induction de chiralité (*Figure VI-4*). Deux bandes sont obtenues pour les composés R et S, l'oligomère S conduisant à des signaux positifs alors que le composé R donne un signal négatif ($\lambda = 270$ nm, $\Delta\epsilon = 12$ L.mol⁻¹.cm⁻¹ et $\lambda_{\text{max}} = 322$ nm, $\Delta\epsilon = \pm 21$ L.mol⁻¹.cm⁻¹). Ces données ont été comparées avec le spectre obtenu pour le dimère chiral **62**. Le signal obtenu pour ce composé possède un maximum d'absorbance de faible intensité à une longueur d'onde inférieure à 250 nm. Les bandes d'absorption obtenues pour les octamères ne sont donc pas dues au chromophore méthylbenzylamine mais à l'organisation chirale de l'oligomère. L'étude de l'évolution du signal en fonction de la température permet d'observer une augmentation de l'intensité de celui-ci lorsque la température diminue. Cette observation pourrait être causée par une augmentation de l'induction chirale à basse température ou par une stabilisation de la forme hélicoïdale de la molécule lorsque l'on refroidit le système.

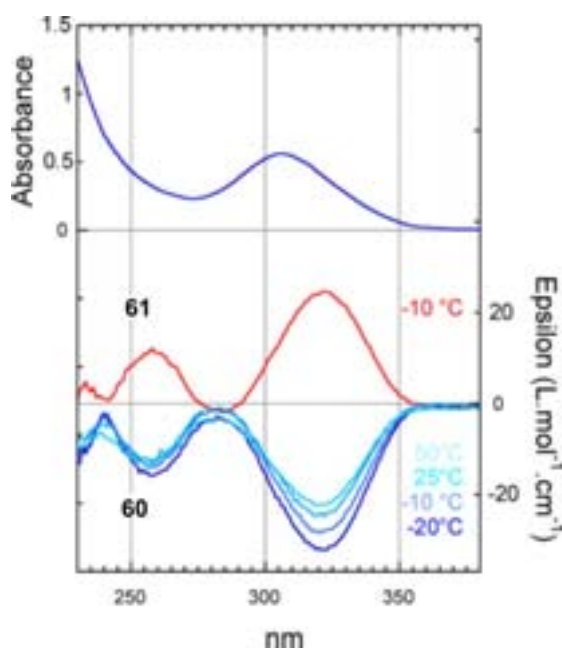


Figure VI-4 : Spectres UV et DC-UV des composés 60 et 61 à différentes températures dans le chloroforme . (1 mM, l = 1mm)

3 . Etude par RMN

L'étude RMN de ces composés dans le chloroforme et dans le toluène à différentes températures permet directement d'observer et de quantifier l'induction du sens d'hélicité provoqué par le groupe méthylbenzylamine.

En solution, les deux hélices diastéréoisomères droite et gauche sont en échange. Lorsque cet échange devient lent à l'échelle des temps de la RMN, chaque espèce donne des signaux différents (*Figure VI-5* ; *Figure VI-6*). Les protons de l'hélice droite sont dans un environnement différent de ceux de l'hélice gauche lorsqu'un groupement chiral est présent au sein de ces hélices. On observe des différences notables entre les déplacements chimiques de la plupart des protons des deux hélices. Ces différences sont facilement observables pour les amides NH. Dans le toluène, cette différence affecte aussi les protons benzyliques du carbamate de benzyle qui se situent pourtant à l'autre extrémité du brin oligomérique.

Dans le chloroforme (*Figure VI-5*), l'échange hélice droite - hélice gauche est rapide aux temps de la RMN à 25°C et la diastéréoisomérisation devient observable en dessous de 10°C. Les spectres effectués à -5°C et -20°C ne montrent pas de variation notable des proportions entre les deux espèces traduisant l'indépendance de l'induction lorsque la température diminue. En dessous de -20°C, la proportion de double hélice augmente et l'échange entre toutes les espèces présentes en solution entraîne un élargissement des pics.

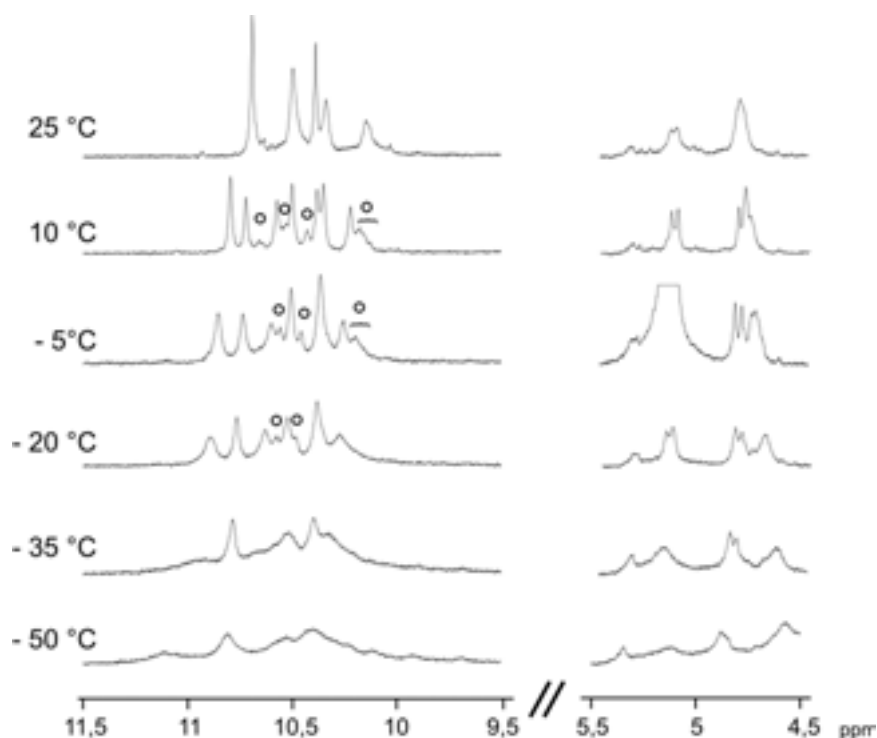


Figure VI-5 : Spectres RMN de l'oligomère 60 à différentes températures dans le CDCl_3 , (400 MHz, 1 mM) Quelques signaux sont attribués à l'oligomère de sens d'hélicité minoritaire (?). En dessous de -35 °C la proportion d'hélice double augmente et l'échange entre toutes les espèces en solution provoque un élargissement des signaux.

Dans le toluène (*Figure VI-6*), l'échange entre les deux hélices est lent aux temps de la RMN en dessous 25 °C, et il est nécessaire de chauffer le milieu à 60 °C pour observer la coalescence des signaux amide des deux espèces. La différence de déplacement chimique entre les signaux du proton porté par le carbone asymétrique est suffisamment importante, dans ce solvant, pour permettre leur intégration afin de déterminer l'excès diastéréomérique et donc l'amplitude de l'induction provoquée par l'introduction du groupement chiral. Il est intéressant de noter que, comme dans le chloroforme, l'induction n'est pas sensible à la température. Cette observation permet de confirmer l'hypothèse précédemment émise expliquant l'augmentation de l'intensité du signal DC-UV comme étant due à la stabilisation de la forme hélicoïdale. Dans le toluène, les hélices droite et gauches se trouvent dans des proportions 70/30 soit un excès diastéréomérique de 40%.

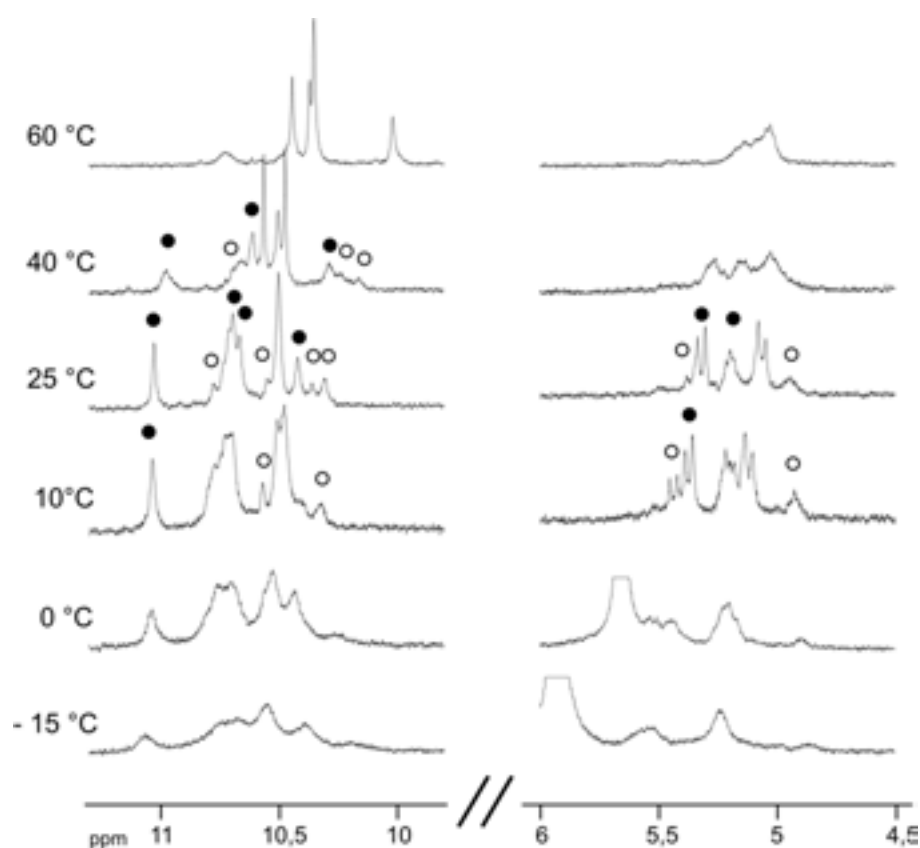


Figure VI-6 : Spectres RMN de l'oligomère 60 à différentes températures dans le toluène-D8. (400 MHz, 1 mM) Quelques signaux sont attribués à l'oligomère de sens d'hélicité majoritaire (?) et minoritaire (?). En dessous de 0 °C la proportion d'hélice double augmente et l'échange entre toutes les espèces en solution provoque un élargissement des signaux.

Cette étude montre qu'un groupe méthyl-benzylamine en bout de chaîne permet d'induire un sens de rotation privilégié dans la simple hélice et de mesurer l'intensité de cette induction. Toutefois, le sens de l'hélicité ne peut être déterminé. Afin de répondre à cette interrogation, la synthèse de composés ne possédant pas de groupements solubilisants en

position 4 des noyaux pyridines a été effectuée mais aucun mono-cristal, pouvant être analysé par diffraction des rayons X n'a pu être obtenu.

Une étude sur l'induction de chiralité dans les doubles hélices est envisagée. Elle nécessitera l'utilisation d'oligomères possédant des constantes de dimérisation fortes afin de pouvoir négliger les signaux attribuables à la simple hélice en RMN et en dichroïsme circulaire UV.

B. Induction par interactions intermoléculaires.

1. Conception du système.

Cette méthode est, tout comme la précédente, basée sur le principe qu'une faible stabilisation ou déstabilisation d'une des deux hélices permet le déplacement de l'équilibre vers une des espèces. Moore et Coll. ont montré, toujours pour les oligophénylacétylènes, que l'inclusion d'une molécule chirale au sein de l'hélice formée par l'oligomère permettait une induction du sens de l'hélicité de la molécule.⁷³ Les hélices formées par les oligoamides étudiés possèdent un diamètre intérieur trop étroit pour permettre l'inclusion de molécules. La méthode utilisée a donc été d'introduire dans le milieu une molécule chirale capable d'interagir avec l'oligomère de façon à provoquer l'induction. Inai et Coll. ont montré que la création de liaisons non-covalentes entre un acide carboxylique chirale et l'extrémité N-terminale d'un peptide achiral provoquait l'induction d'un sens d'hélicité privilégié dans ce peptide.⁷⁴

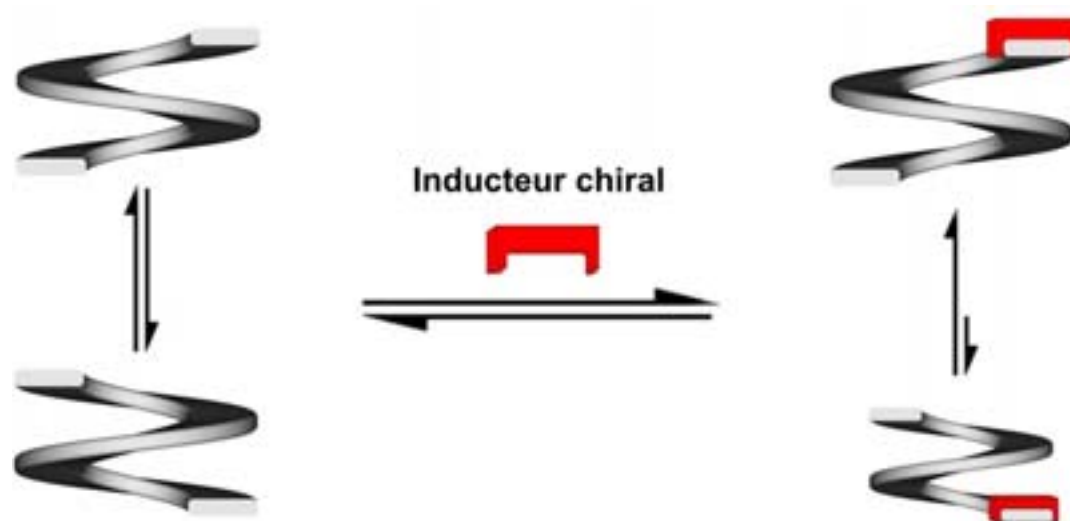


Figure VI-7 : Représentation schématique de l'induction chirale par interactions intermoléculaires.

Les 2-aminopyridines sont connues pour s'associer avec les acides carboxyliques (Schéma VI-3-a).⁷⁵ Ce type d'interaction est, a priori, possible au sein des oligomères de la 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique. Toutefois, les seuls sites d'interaction accessibles dans ces oligomères se situent aux extrémités, du brin les autres noyaux pyridines étant reclus dans le canal intérieur de l'hélice. De plus, il est préférable que le proton de l'aminopyridine ne soit pas engagé dans une liaison hydrogène. Il sera donc recommandable que l'oligomère possède à une des ses extrémités un noyau diaminopyridine.

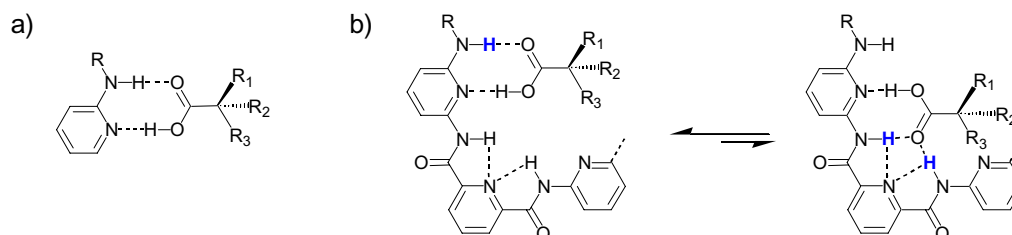


Schéma VI-3 : Représentation schématique des interactions intermoléculaires entre les acides carboxyliques et la 2-aminopyridine (a) et l'extrémité diaminopyridine d'un des oligomères étudiés (b). En bleu sont indiqués les protons de l'oligomère susceptible de créer des liaisons hydrogène avec l'acide carboxylique.

Il est aisé de penser que les interactions provoquant l'induction de chiralité dans ce système intermoléculaire seront similaires à celles rencontrées lors de l'étude précédente, c'est à dire empilement aromatique et/ou encombrement stérique. La plupart des acides testés posséderont un noyau aromatique susceptible d'interagir avec l'oligomère. Les acides utilisés sont l'acide S-phénylpropionique, l'acide R-mandélique, la L-N-acétyl-phénylalanine et les acides R et S-camphre sulfonique (Schéma VI-4). Ce dernier est un acide plus fort et ne possède pas de noyau aromatique. L'acide phénylpropionique possède les mêmes substituants que la méthylbenzylamine précédemment utilisée. La présence du groupement hydroxyle dans l'acide mandélique à la place du méthyle de l'acide phénylpropionique pourrait permettre la création d'interactions supplémentaires avec l'oligomère. Dans la N-acétyl-phénylalanine, le carbone supplémentaire entre le centre asymétrique et le noyau aromatique permet une plus grande flexibilité du système, de plus cet acide possède une fonction amide susceptible d'interagir avec l'oligomère.

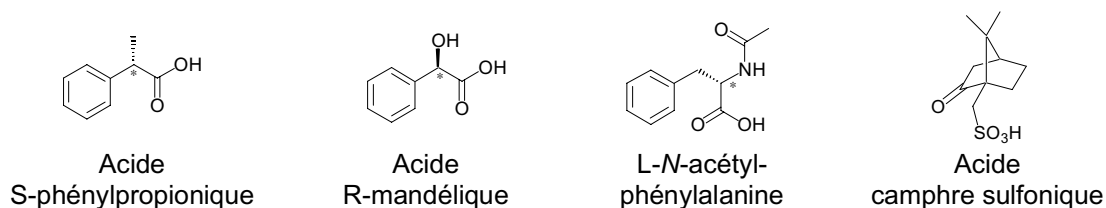


Schéma VI-4 : Acides utilisés afin d'induire un sens privilégié de l'hélice.

2 . Induction de chiralité sur des oligomères racémiques

a. Par ajout d'acides carboxyliques.

Une expérience RMN de dosage de l'heptamère didécanoylamino **6** par l'acide S-phénylpropionique a tout d'abord été effectuée afin de déterminer si il y a bien formation de l'agrégat entre ces deux espèces et d'identifier où se fait cette reconnaissance dans le brin (*Figure VI-8*). L'addition successive de plusieurs équivalents d'acide à une solution de concentration constante de **6** permet d'observer un déplacement des signaux des protons amides. Le signal initialement à 10,8 ppm subit un blindage (après 9 équivalents de 0,2 ppm) pouvant traduire soit la diminution de l'intensité de la liaison hydrogène intramoléculaire dans laquelle il est engagé, soit un recouvrement de ce proton par un groupement aromatique. Le signal à 10,4 ppm n'est, quant à lui, pas influencé par l'addition d'acide malgré l'introduction d'un large excès de celui-ci. Les deux signaux à 7,5 ppm et 10,2 subissent un déplacement vers les champs faibles (après 9 équivalents de 0,3 ppm et 0,2 ppm) traduisant la formation de nouvelles liaisons hydrogène entre ces protons et l'acide. Le signal à 7,5 ppm correspond aux protons, se situant à l'extrémité du brin, non-engagé dans des liaisons hydrogène intramoléculaires. Il subit la plus forte variation de déplacement chimique lors de l'ajout d'acide. Cette observation permet de confirmer l'hypothèse selon laquelle l'acide vient se fixer à l'extrémité du brin. Le déblindage du signal à 10,2 est en accord avec l'équilibre présenté dans le *Schéma VI-3-b* où l'acide carboxylique peut aussi se lier avec le proton de l'autre amine de la diaminopyridine terminale, ce signal correspondrait à ce proton. Dans ces deux cas nous retrouvons la situation précédente où l'induction se fait par l'extrémité de la chaîne oligomérique. Il est aussi intéressant de noter que les traces de double hélice observées en absence d'acide, entre 9,5 et 10 ppm, disparaissent lors de l'ajout de celui-ci. L'acide provoque la dissociation du duplexe. Cette remarque ne laisse donc pas espérer l'induction de chiralité dans les doubles hélices selon ce même principe.

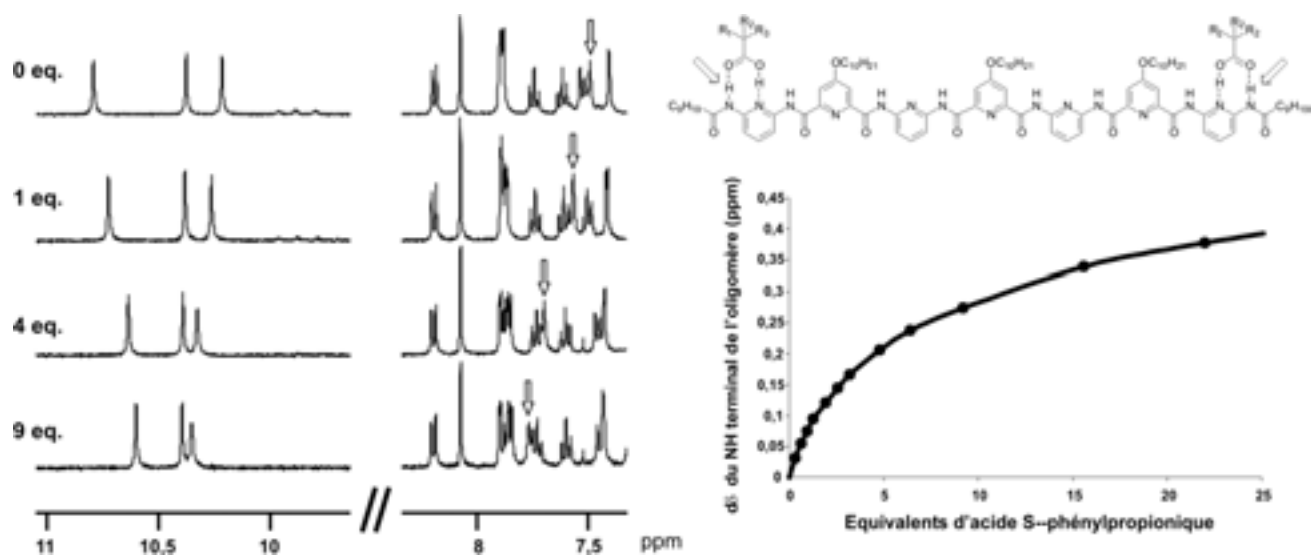


Figure VI-8 : Expériences RMN de dosage de l'heptamère 6 par l'acide S-phénylpropionique. Spectres RMN obtenus en fonction du nombre d'équivalents d'acide présents en solution. Courbe de la variation de déplacement chimique du signal du proton de l'amide terminal par rapport à sa position initiale en fonction du nombre d'équivalents d'acide ajoutés. Le signal correspondant aux protons des amides en bout de brin est indiqué sur le spectre RMN (→).

Des expériences de DC-UV ont été réalisées sur ce même heptamère **6** en présence d'un nombre croissant d'équivalents des différents acides (*Figure VI-9*). Ces expériences ont été réalisées à -10°C afin de favoriser la reconnaissance entre l'oligomère et l'acide, et de stabiliser la forme hélicoïdale de la molécule.

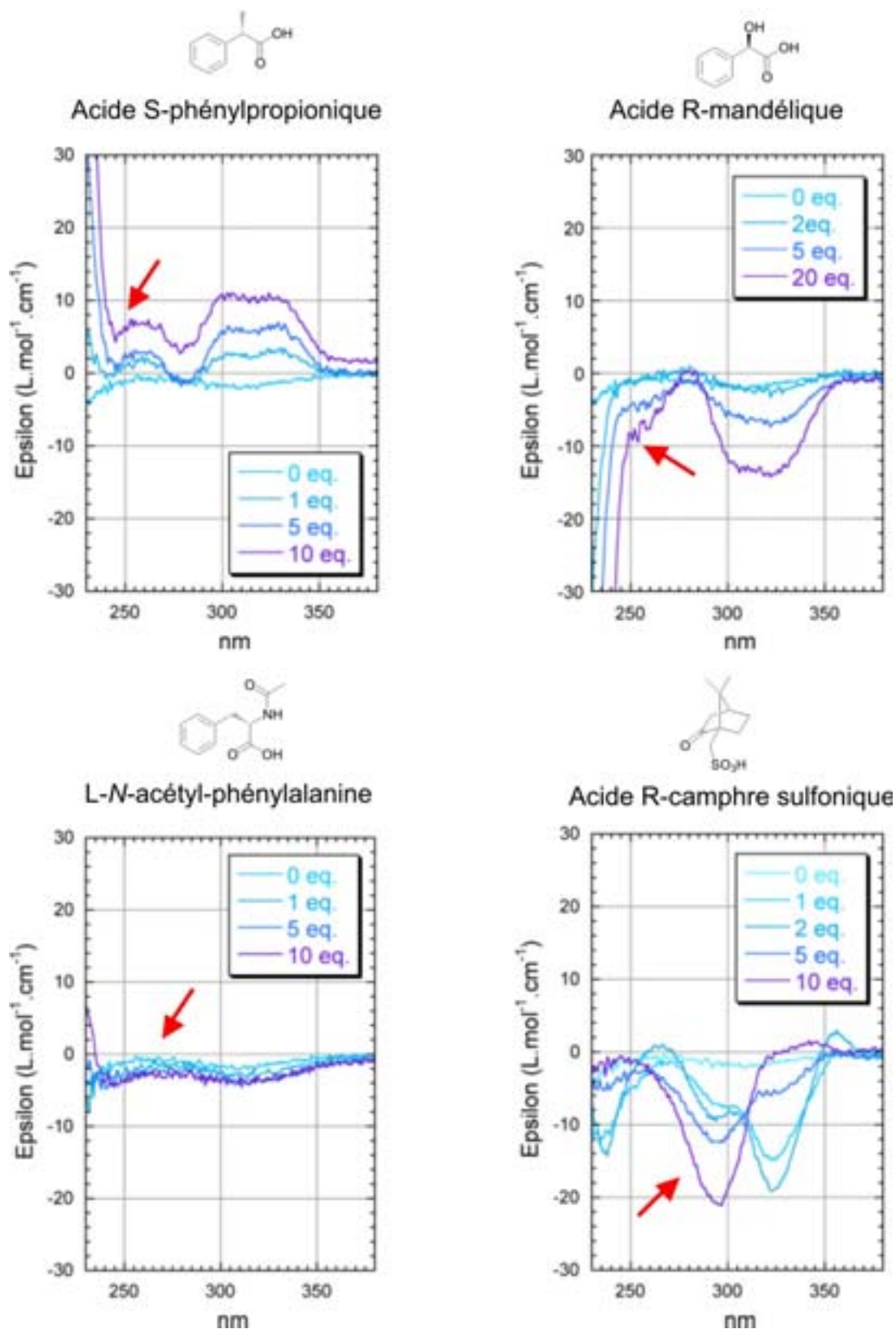


Figure VI-9 : Spectres DC-UV obtenus par ajout des différents acides dans des solutions de l'heptamère dans le chloroforme. (C = 1mM, -10°C, l = 0,1mm) La bande d'absorption de l'acide est indiquée par la flèche rouge.

L'ajout d'acide S-phénylpropionique provoque l'apparition de deux bandes positives semblables à celles observées pour le composé chiral **61** ($\lambda = 270$ nm et $\lambda_{\text{max.}} = 300-330$ nm). Cette ressemblance ainsi que la valeur positive du signal laisse penser que la même hélicité est induite dans ces deux cas. La S-méthylbenzylamine liée de façon covalente au brin provoquerait donc la même hélicité que l'acide S-phénylpropionique lié par liaison hydrogène à l'oligomère même si leurs orientations et leurs positions ne sont pas exactement les mêmes. Cette hypothèse laisse penser que le même type d'interaction est présent dans ces deux cas et que l'hélicité est induite de la même façon. Cette observation est cohérente avec les résultats attendus (*Schéma VI-5*).

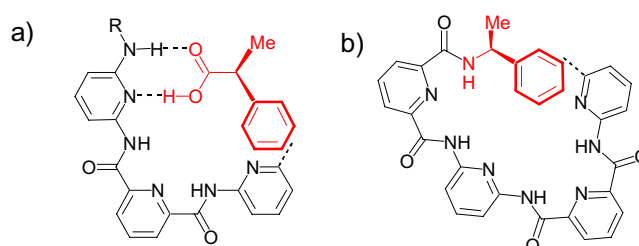


Schéma VI-5 : Représentations schématiques des oligomères **6 liés à l'acide S-phénylpropionique (a) et **61** (b) dans leurs configurations gauche.** Le noyau phényle porté par le carbone asymétrique est situé au dessus de l'oligomère.

L'addition d'acide R-mandélique à une solution de l'heptamère **6** permet de mesurer des spectres semblables à ceux obtenus précédemment avec l'acide S-phénylpropionique mais de signe opposé. Cette observation nous laisse penser qu'il n'y a pas création d'interactions supplémentaires par le groupement hydroxyle. Ce groupement semble jouer le même rôle que le méthyle, c'est à dire provoquer un encombrement stérique.

Les spectres obtenus lors de l'ajout de L-N-acétyl-phénylalanine ne montrent aucune induction du sens d'hélicité du système. Plusieurs explications, basées sur les deux hypothèses expliquant l'induction de chiralité (Chapitre A.1), peuvent être proposées afin de comprendre l'inefficacité de cet acide dans cette induction. Si l'on considère que l'empilement aromatique du noyau phényle de l'acide est à l'origine de l'induction, le carbone supplémentaire entre le centre asymétrique et le noyau aromatique, peut provoquer une trop grande flexibilité du squelette de l'inducteur ne permettant plus l'induction de chiralité dans l'hélice. Il peut aussi provoquer une modification de l'orientation du noyau aromatique par rapport à l'oligomère ne permettant plus d'interactions entre le phényle et le reste du brin et donc plus d'induction de chiralité. Si ces interactions d'empilement aromatique ne sont pas présentes dans l'oligomère et si l'induction est provoquée par la simple différence d'encombrement stérique au niveau du carbone, cette distinction semble

effectivement difficile entre les groupements benzylique et acétylamide. La différence d'encombrement provoquée par ces deux groupements n'est pas suffisamment importante pour permettre l'induction d'un sens privilégié à l'hélice.

Afin de comprendre quelle interactions sont prédominantes dans l'induction de chiralité et afin d'expliquer cette inefficacité de la L-N-acétyl-phénylalanine, l'utilisation d'un acide chiraux non-aromatique devra être testé.

b. Par ajout d'acides sulfoniques.

L'utilisation d'une faible quantité d'acide camphre sulfonique provoque une forte induction de chiralité. Celle-ci est maximale lors de l'addition de deux équivalents de cet acide, après quoi elle diminue pour finir par disparaître après ajout de dix équivalents d'acide. Ce comportement est singulièrement différent de ceux observés lors de l'ajout des acides carboxyliques. L'acide camphre sulfonique est suffisamment fort pour protoner les diaminopyridines de l'oligomère. Après l'introduction de deux équivalents d'acide, il y a protonation des pyridinediamines au sein de l'oligomère provoquant un changement de conformation de ces unités de façon à obtenir une architecture linéaire (Schéma VI-6). Le brin linéaire ne possède alors plus de chiralité.

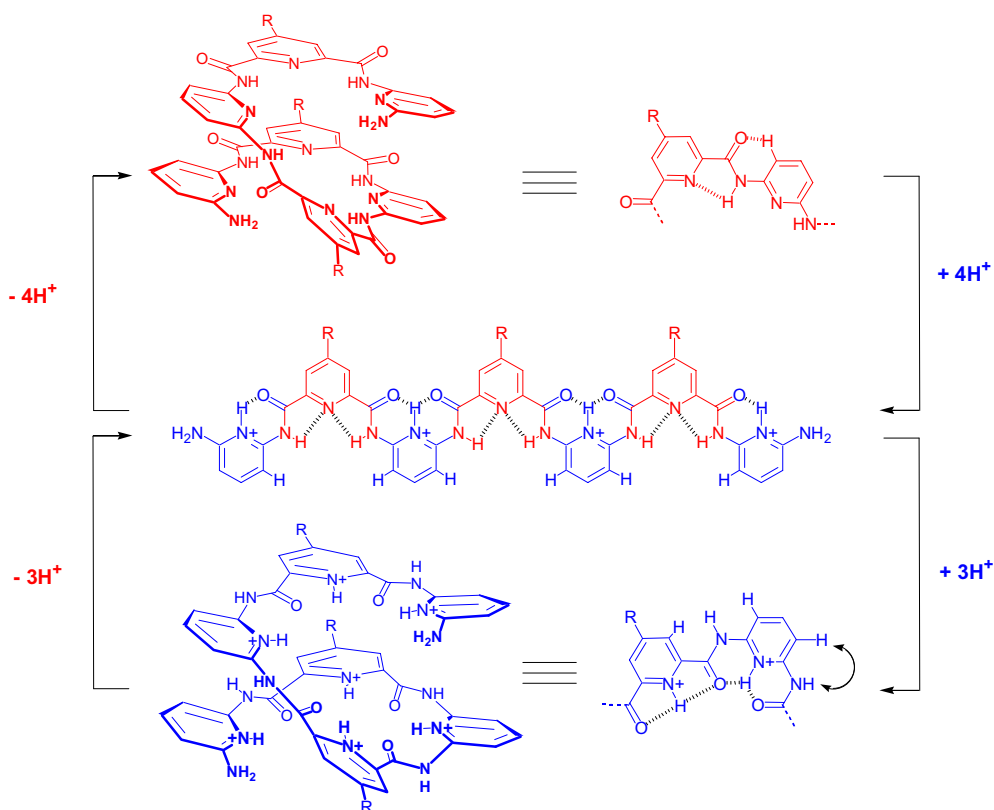


Schéma VI-6 : Représentation schématique du déroulement de l'oligomère par protonation des noyaux diaminopyridines puis réenroulement sous une forme hélicoïdale différente de celle initiale par protonation totale des noyaux pyridiniques du brin.

Ce phénomène de déroulement en brin linéaire de ces oligomères en présence d'acide fort a été démontré par RMN et DC-UV, ces composés ont aussi montré la capacité à se réenrouler sous la forme d'une hélice différente de celle initiale lors d'une protonation totale de tous les noyaux pyridiniques par des acides encore plus forts.⁷⁶ L'acide camphre sulfonique ne permet pas la protonation des pyridinedicarbonyles, et seul le déroulement est observé.

Lors de l'utilisation de l'acide camphre sulfonique, les mécanismes d'induction ne sont pas clairs, nous pensons qu'il y a protonation des diaminopyridines terminales provoquant leur retournement et la simple présence du contre ion chiral suffit à l'induction de chiralité. Les structures dans le cristal d'une diaminopyridine protonée par l'acide diphénylphosphorique montre qu'il existe des liaisons entre cette molécule et son contre ion.⁷⁷ Si de telles liaisons sont présentes en solution avec l'acide sulfonique chiral elles pourraient induire la chiralité de l'hélice.

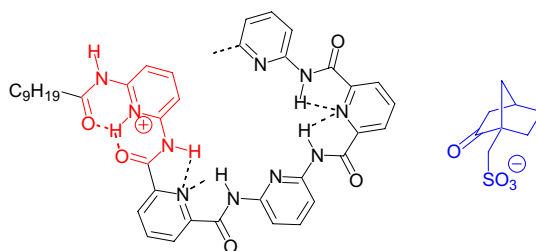


Schéma VI-7 : Représentation schématique du retournement de l'unité diaminopyridine terminale lors de la protonation par l'acide camphre sulfonique.

Cette étude a montré que l'induction d'un sens privilégié de l'hélice formée par l'oligomère par interactions intermoléculaires entre le brin et différents acides est possible. Toutefois il nous est impossible de déterminer quelles interactions sont mises en jeu lors de cette induction, ni de connaître le sens de l'hélicité induit par l'addition de ces acides.

3 . Inductions de chiralité intermoléculaire sur des oligomères chiraux

Des essais de contrôle de chiralité sur des oligomères chiraux ont été réalisés. Il s'agissait de tenter, par ajout d'un acide chiral sur un oligomère chiral, d'induire une inversion du sens d'hélicité de la molécule ou de permettre une meilleure induction de celui-ci, selon que la stéréochimie de l'acide utilisé soit agoniste ou antagoniste de la stéréochimie du groupe chiral de l'oligomère, comme cela a déjà été réalisé sur des peptides synthétiques⁷⁸.

Ces essais ont été réalisés sur l'octamère chiral **61**. Les acides R et S-camphre sulfonique ont été ajoutés à ce composé afin d'observer, en DC-UV, leur influence sur la structure de l'oligomère. L'addition d'un équivalent d'acide provoque une légère augmentation de l'intensité du signal à 320 nm, indifféremment de la stéréochimie de l'acide. Cette indifférence signifie que cette variation d'intensité n'est pas due à un meilleur contrôle du sens de l'hélicité de la molécule provoqué par l'introduction des acides chiraux, mais plutôt à une modification de la structure de l'oligomère provoquée par la protonation d'une unité diaminopyridine. En présence d'un excès d'acide la disparition de l'hélicité a été observée.

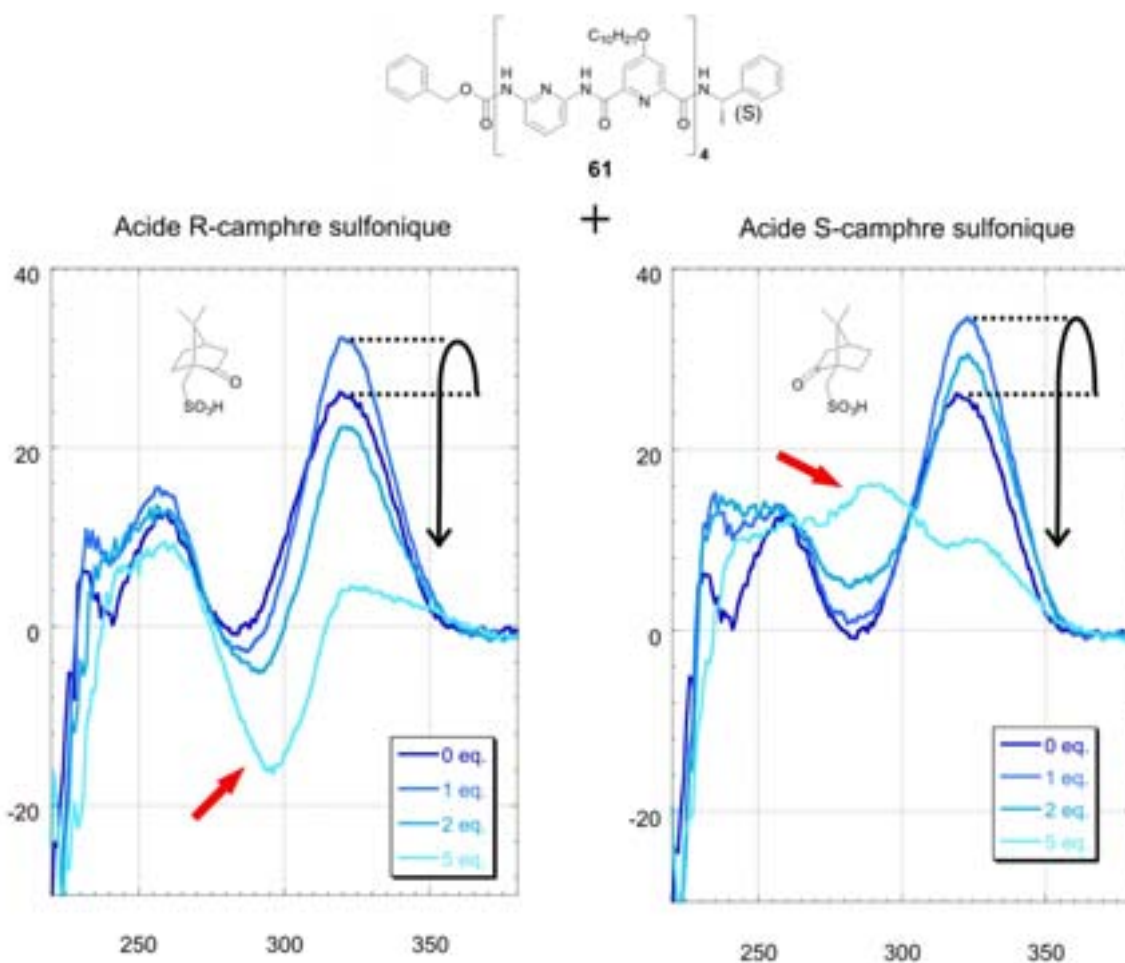


Figure VI-10 : Spectre DC-UV mesurés lors de l'ajout d'acide camphre sulfonique R et S dans une solution de **61** dans le chloroforme. (C=1mM, -10°C, l = 0,1mm) La bande d'absorption de l'acide est indiquée par la flèche rouge.

Des essais d'induction sur l'octamère non-chiral ester de méthyle carbamate de benzyle **25** par l'acide camphre sulfonique ont montré qu'il n'était pas possible d'induire un sens d'hélicité privilégié à ces oligomères dissymétrique. Il semble que deux sites d'interactions diaminopyridine soit nécessaire pour permettre une induction. Ces résultats modèrent donc les observations effectués lors de l'étude sur les oligomères chiraux.

L'absence d'induction supplémentaire serait donc due à l'inefficacité de l'induction intermoléculaire sur ces composés et non à la trop forte induction intramoléculaire.

C. Conclusions

Lors de ces études nous avons pu induire un sens d'hélicité privilégié aux oligomères par interactions intra- et inter-moléculaires. Il a été montré que les interactions conduisant à cette induction pour les composés **60** et **61**, possédant un centre asymétrique dans leur squelette, étaient identiques à celles rencontrées lors de l'induction intermoléculaire par des acides carboxyliques. Le sens d'induction n'a toutefois pas pu être déterminé. Il nous a aussi été possible d'observer que ces oligomères peuvent se dérouler sous la forme d'un brin linéaire en présence d'acide. Cette observation a conduit à une étude plus poussée qui a permis d'observer son réenroulement sous une forme hélicoïdale différente de l'état initial lors de l'utilisation d'acide plus fort.⁷⁶

Chapitre VII. Oligomères hydrosolubles

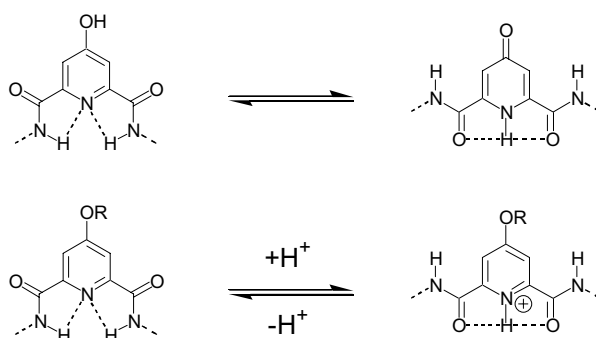


Schéma VII-2 : Equilibre tautomérique des unités hydroxypyridines et équilibre acide – base des pyridinedicarbonyles.

Cet équilibre s'observe en solution par l'obtention, en RMN dans le chloroforme, de signaux larges des protons aromatiques du chélidamate de diméthyle **13** (largeur du pic à mi-hauteur : $\nu_{1/2} = 21$ Hz). La différence de déplacement chimique du signal des CH, à 7,8 ppm, du composé **1** ne possédant pas de forme tautomère, et le signal à 7,14 ppm, du composé **13** ainsi que la présence d'un signal à 9,6 ppm, pour **13**, correspondant à un proton pris dans une liaison hydrogène nous amène à penser que la forme pyridone de **13** est la plus présente en solution. Cette observation est en accord avec la structure de la 4-hydroxypyridine dans une solution éthanolique issue de la littérature⁸².

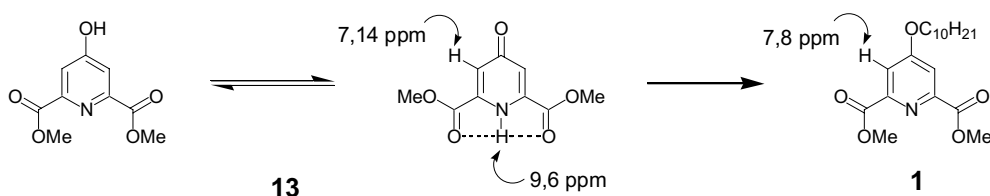


Schéma VII-3 : Equilibre tautomérique observable pour le composé **13** et déplacement chimique des signaux obtenus pour **13** et **1**.

L'analyse par diffraction des rayons X de cristaux obtenus pour les composés **63 A** (c) et **65 A** montre que dans le solide, la structure hélicoïdale est conservée. L'hélice formée par l'heptamère **65 A** est comparable aux structures mesurées pour le composé **64** (Figure VII-1). Les unités pyridinedicarbonyles de **63 A** et **65 A** se trouvent toutes sous la forme hydroxypyridine permettant la formation de toutes les liaisons hydrogène intramoléculaires. Il est intéressant de noter la forte conservation du modèle hélicoïdal, les structures présentent toutes un pas d'hélice de 3,5 Å et comptent 4,5 unités par tour. La seule différence réside dans les molécules de solvant présentes au centre de l'hélice. La structure de l'heptamère **64** obtenue à partir du cristal provenant de la diffusion d'heptane dans une solution de nitrobenzène (**a**) montre la présence de trois molécules d'eau au centre de l'hélice. La

structure mesurée à partir de cristaux de **64** obtenus par diffusion d'éthanol dans une solution dans le DMSO (**b**) montre l'inclusion d'une molécule d'eau et de deux molécules de DMSO. Dans la structure de **65 A** obtenue à partir de cristaux provenant d'un mélange DMSO / méthanol (**d**) on observe une molécule d'eau et une molécule de méthanol au centre de l'hélice. On peut noter que les atomes d'oxygène des molécules de solvant se situent approximativement aux mêmes positions dans les trois structures des heptamères, indifféremment de la nature du solvant desquels ils proviennent.

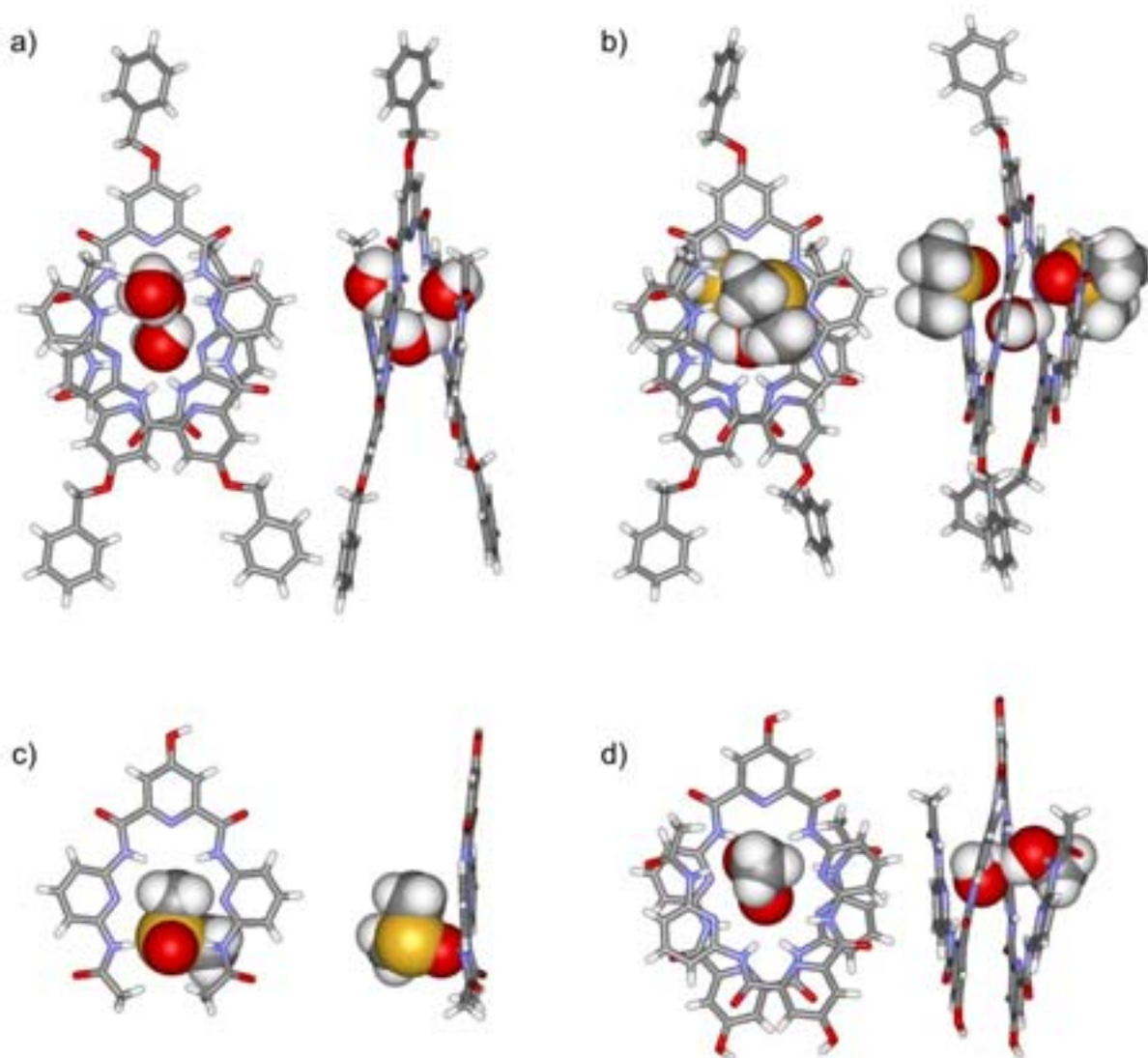


Figure VII-1 : Structures déterminées par diffraction des rayons X des heptamères 64 et 65 A et du trimère 63A. a) cristaux obtenus par diffusion d'heptane dans une solution de **64** dans le nitrobenzène ; b) cristaux obtenus par diffusion d'éthanol dans une solution de **64** dans le DMSO ; c) cristaux obtenue à partir d'une solution de **63A** dans le DMSO ; d) cristaux obtenus par diffusion de méthanol dans une solution de **65 A** dans le DMSO. Les molécules de solvant incluses dans l'hélice sont représentées sous la forme CPK, les autres molécules de solvant ont été omises pour plus de clarté. La position des hydrogène a été calculée.

Les spectres RMN des composés **63 A** et **65 A** obtenus dans le chloroforme en présence de 1% de méthanol ainsi que les spectres UV ne montrent aucune différence notable avec ceux obtenus pour les dérivés benzyloxy **62** et **64**. Les spectres RMN de **63 A** et **65 A** sont fins et le déblindage des protons amides permet de déduire qu'ils sont engagés dans des liaisons hydrogène, comme observé dans la structure cristallographique. Ces observations nous permettent de conclure qu'il n'existe pas de différence conformationnelle entre ces composés et que tous adoptent en solution dans le chloroforme une structure hélicoïdale.

Ces composés hydroxylés, malgré leurs fonctions polaires à l'extérieur de l'hélice, ne sont pas solubles en solution aqueuse. La relative acidité de ces fonctions nous permet d'envisager la déprotonation des oligomères **63 A** et **65 A** afin de renforcer l'environnement polaire à la périphérie de l'hélice. La constante d'acidité du chélidamate de diméthyle **13** a été mesurée à 6,1. La déprotonation des oligomères **63 A** et **65 A** a été effectuée par NaHCO_3 (1 et 3 eq.) pour conduire aux composés **63 B** et **65 B**.

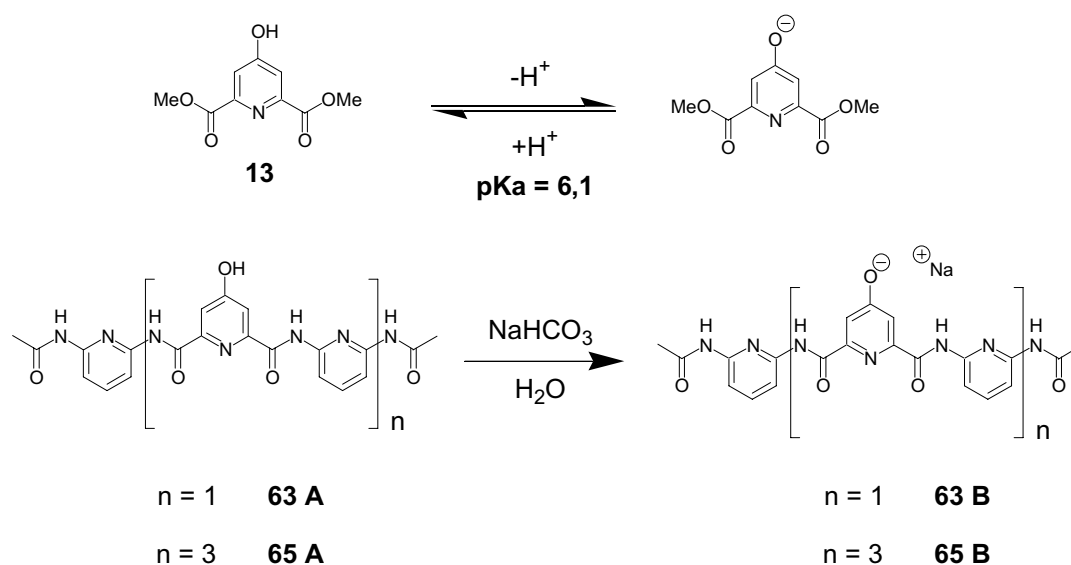


Schéma VII-4 : Synthèse des composés hydrosolubles 63 B et 65 B.

Ces composés ioniques sont solubles dans l'eau malgré la présence des nombreux noyaux aromatiques, ce qui laisse penser que ces oligomères se trouvent en solution aqueuse sous leurs formes hélicoïdales ne présentant au solvant que ces fonctions polaires externes à l'hélice. Les spectres fins obtenus en RMN pour ces composés ainsi que le déblindage des protons des amides indiquant la présence de liaisons hydrogène nous amène à penser que, tout comme pour les oligomères précédents, ces oligomères se trouvent dans le milieu sous la forme d'une espèce hélicoïdale bien définie. Le blindage des protons se situant aux extrémités

de l'oligomère est aussi observé. Les signaux RMN des protons des groupements méthyles terminaux se trouvent à 1,72 ppm pour le trimère **63 B** et à 1,54 pour l'heptamère **65 B**. Ce décalage traduit le recouvrement de ces protons par des unités aromatiques dans l'hélice.

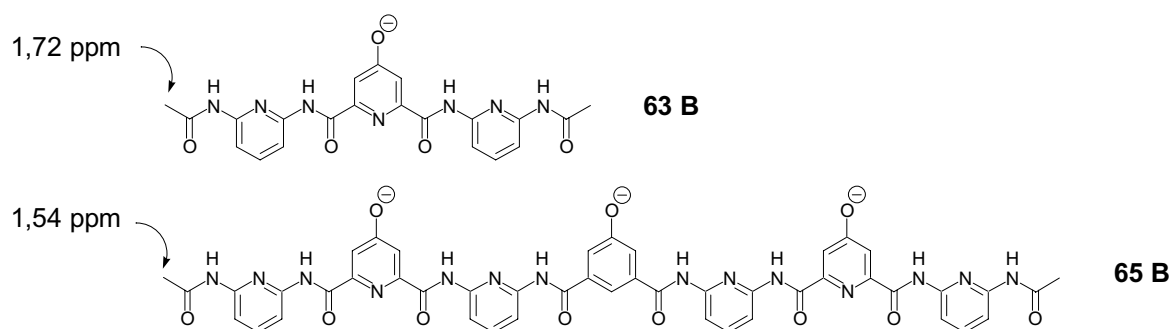


Schéma VII-5 : Déplacements chimiques des méthyles des groupements acétyles terminaux des oligomères courbé **63 B et hélicoïdale **65 B**.**

Le spectre de l'heptamère **65 B** obtenu à 29 °C présente un déblindage des signaux des amides exprimant l'existence dans l'oligomère de liaisons hydrogène avec ces protons NH. Le signal large observé à 8,9 ppm (largeur à mi hauteur: $\nu_{1/2} = 13$ Hz) a été attribué aux protons des amides terminaux de l'oligomère qui créent avec l'eau des liaisons hydrogène. Les trois autres signaux correspondent aux protons engagés dans des liaisons intramoléculaires avec les azotes des pyridinedicarboxyles.

Des expériences RMN menées à différentes températures ont montré une différence de comportement des différents protons amides (*Figure VII-2*). On observe, en augmentant la température, la coalescence du signal des amides terminaux à 45°C. Cette coalescence signifie que l'échange entre l'eau et ce proton devient rapide aux temps de la RMN à cette température. Les autres protons pris dans les liaisons intramoléculaires ne présentent pas ce comportement même lorsque le milieu est chauffé à 80°C. Cette observation traduit la faible capacité qu'ont ces protons à s'échanger avec le solvant. Elle est d'autant plus étonnante que ces protons sont relativement acides et le milieu basique (pH>8). Cet échange est donc ralenti par les liaisons hydrogène et la forme hélicoïdale de la molécule, « bloquant » ces protons au centre de l'hélice et empêchant leur échange avec le milieu extérieur.

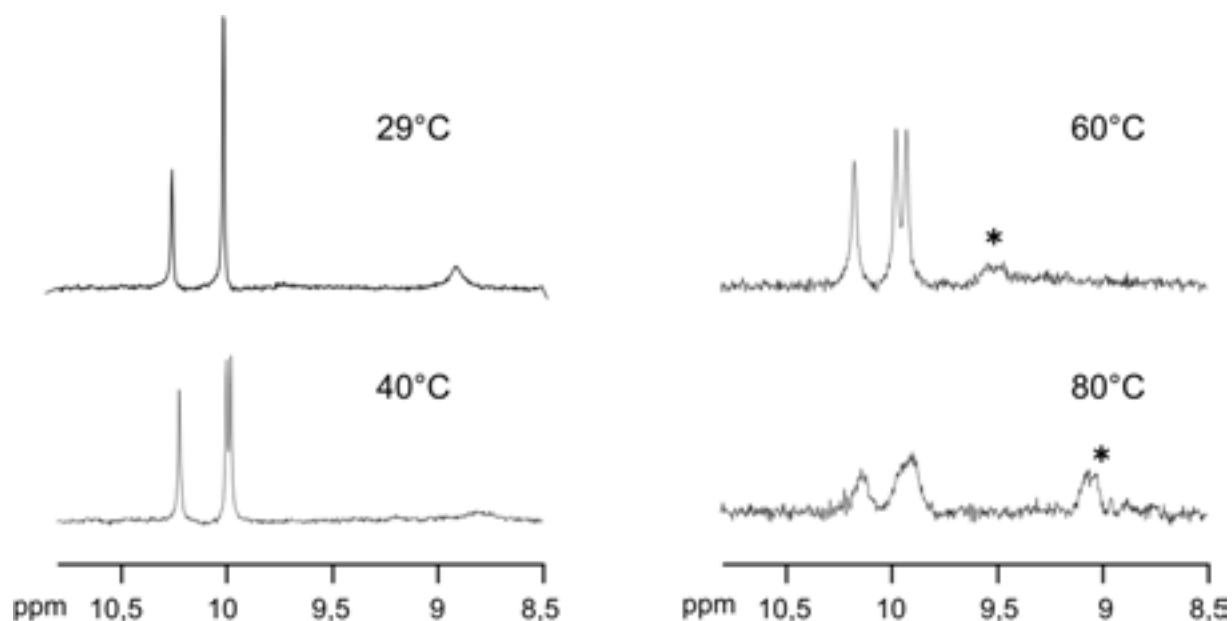


Figure VII-2 : Spectre de la zone des protons amides de l'oligomère **65 B** dans $H_2O/DMSO-d_6$ (9/1) à différentes températures. (400 MHz), (*) indique un défaut de quadrature provenant de l'eau.

La lenteur de ces échanges traduit une forte stabilité de l'hélice. Les protons au centre de celle-ci ne sont accessibles au solvant que lors de l'ouverture de l'oligomère, par exemple lors de l'inversion du sens de l'hélicité. Nous avons vu précédemment que les oligomères courts ne présentaient pas une forte stabilité et que leur vitesse d'inversion était relativement rapide. Cette stabilisation du composé **65 B** par rapport aux autres heptamères provient principalement de l'empilement aromatique fort qui existe dans ce type de solvant polaire, et non des liaisons hydrogène qui auraient dues être perturbées par la présence de ce solvant.

Lors de cette étude nous avons réalisé la synthèse de composés hélicoïdaux hydrosolubles. Il a été remarqué une forte stabilité de l'architecture hélicoïdale du composé heptamérique ce qui nous laisse penser que la synthèse d'oligomères plus longs conduirait à l'obtention de molécules hélicoïdales stabilisées de façon coopérative par un fort empilement aromatique.

Le travail présenté dans ce chapitre a donné lieu a une publication.⁸³

Informations annexes :

Données cristallographiques

Composé	63 A	64	64	65 A
solvants de cristallisation	DMSO	nitrobenzene / heptane	DMSO / Ethanol	DMSO / Methanol
Formule	C ₂₃ H ₂₅ N ₇ O ₆ S	C ₇₂ H ₆₄ N ₁₆ O ₁₆	C ₁₃₂ H ₁₀₆ N ₃₀ O ₂₂ S ₂	C ₄₉ H ₅₃ N ₁₅ O ₁₆
Masse molaire	527,56	1409,39	M = 2528,59	M = 1108,06
Maille	triclinic	monoclinic	Triclinic	Monoclinic
Groupe spacial	<i>P</i> -1, Z = 2	<i>C</i> c, Z = 4	<i>P</i> 1, Z = 1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> , Z = 4
a	8,422(2)	37,717(3)	13,429(3)	14,133(2)
b	10,165(3)	13,171(1)	14,377(7)	25,805(3)
c	14,420(4) Å	13,626(1)	19,518(2)	14,050(2)
α	93,370(7)		87,66(1)	
β	β = 91,761(5)	92,372(1)	70,85(1)	98,046(3)°
γ	91,344(7)		85,94(1)	
Volume de la maille	1231,3(6)	6763,2(8)	3550,2(20)	5073,9(12)
Température de mesure	173(2)	193(2)	296(2)	173(2)
μ	0,186 mm ⁻¹	0,101 mm ⁻¹	0,951 mm ⁻¹	0,111 mm ⁻¹
reflections mesurés	5591	17200	9165	22683
reflections uniques	3507	9250	9165	7312
R1 (<i>I</i> >2σ(<i>I</i>))	0,0509	0,0547	0,118	0,0629
wR2	0,1236	0,1384	0,3794	0,1586

Chapitre VIII. Conclusions et perspectives

Les oligomères de la 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique ont été conçus de façon à s'auto-organiser en hélice moléculaire. Ces composés ont aussi la particularité de s'auto-assembler en double hélice.

Dans ce travail de thèse, une nouvelle méthode de synthèse de ces oligoamides, mettant en jeu l'utilisation d'un bloc aminoacide, a été développée (Chapitre II.). Elle permet de façon convergente l'obtention d'oligomères longs ayant une séquence bien définie et modulable d'unités pyridiniques possédant des substituants différents en position 4.

Les hélices formées par ces oligomères sont en échange « hélice droite - hélice gauche » dans le milieu, il a été possible de contrôler cet équilibre et d'induire un sens d'hélicité privilégié à ces composés (Chapitre VI.). Cette induction a pu s'effectuer par interactions intramoléculaires en fixant un groupement chiral à l'extrémité du brin ou de façon intermoléculaire par l'introduction dans le milieu d'une entité chirale interagissant avec l'oligomère.

L'étude des facteurs influant sur la dimérisation de ces oligoamides que sont le solvant, les substituants portés par les pyridines et la stabilité de la forme hélicoïdale de la molécule ont permis de proposer qu'elle résulte principalement de contacts aromatiques inter-brins (Chapitre III.).

L'observation de la dimérisation de ces composés en fonction de leur longueur a montré que l'augmentation de la stabilité de la forme hélicoïdale provoquée par l'augmentation des contacts aromatiques au sein du brin est un frein à l'hybridation en double hélice. En effet la constante de dimérisation diminue lorsque la taille de l'oligomère augmente. La déstabilisation des hélices simples formées par ces oligomères, par l'introduction d'unités interrompant les interactions stabilisantes, conduit à un accroissement des constantes de dimérisation (Chapitre IV.).

Une alternative à la synthèse d'oligomères longs s'hybridant en double hélice a été proposée. Il s'agit de l'introduction d'un bras espaceur entre des brins possédant de fortes constantes de dimérisation de façon à ce qu'il n'y ait pas de communication entre ces brins et qu'ils se comportent comme des oligomères indépendants capables de s'hybrider en double hélice (Chapitre V.).

La synthèse d'oligomères solubles en milieu aqueux a été réalisée et leur architecture hélicoïdale dans ce milieu a été démontrée (Chapitre VII.). Toutefois, seul le motif en simple hélice a pu être observé.

Plusieurs extensions de ces travaux peuvent être envisagées :

- La synthèse de brins complémentaires s'assemblant pour former des doubles hélices hétéro-moléculaires stables, par interactions inter-brins à l'extérieur des doubles hélices.
- La synthèse de composés hydrosolubles s'hybridant en double hélice.
- La recherche de nouveaux bras espaceurs afin de permettre la conception de systèmes possédant des structures secondaires bien définies.
- L'incorporation de longs oligomères dans des membranes biologiques afin de tester leur capacité à former des canaux ioniques artificiels.
- La complexation de métaux par ces oligomères.

Références

- ¹ Hill, D., J., Mio, M., J., Prince, R., B., Hughes, T., S., Moore, J., S., *Chem. Rev.*, 101, 3893-4012, (2001)
- ² Gellman, S., H., *Acc. Chem. Res.*, 31, 173-180, (1998)
- ³ Meurer, K. P., Vögtle, F., *Top. Curr. Chem.*, 127, 1-76, (1985)
- ⁴ Freudenberg, K., Schaaf, E., Dumpert, G., Plock, T., *Naturwissenschaften*, 27, 850, (1959)
- ⁵ Hui, Y., Russell, J. C., Whitten, D. G., *J. Am. Chem.*, 105, 1374, (1983)
- ⁶ Sakurai, K., Shinkai, S., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 4520-4521, (2000)
- ⁷ Watson, J.D., Crick, *Nature*, 171, 737, (1953)
- ⁸ Saenger, W., *Nach. Chem. Tech. Lab.*, 30, 10 (1982)
- ⁹ Langs, D., A., *Science*, 241, 188, (1988) ; Bruckhart, B. M., Pangborn, W. A., Duax, W. L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 12950-12955, (1998) ; Wallace, B. A., *BioEssays*, 22, 227, (2000)
- ¹⁰ Wallace et coll., *Nature Struct. Biol.*, 6, 610, (1999)
- ¹¹ Fraser, R. D. B., MacRay, T., P., Suzuki, E., ; Beck, K., Brodsky, B., *J. Struct. Biol.*, 122, 17-29, (1998)
- ¹² Vebkatraman, J., Shankaramma, S., C., Balaram, P., *Chem. Rev.*, 101, 3131-3152, (2001)
- ¹³ Nowick, J., *Acc. Chem. Res.*, 21, 287-296, (1999)
- ¹⁴ Hirschmann R., et coll . *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 9947-9962, (1994)
- ¹⁵ Han, H., Janda, K., D., *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 2539-2544, (1996) ; Gante, J., Krug, M., Lautherbach, G., Weitzel, R., Hiller, R., *J. Pept. Sci.*, 2, 201-206, (1995)
- ¹⁶ Lucarini, S., Tomasini, C., *J. Org. Chem.*, 66, 727-732, (2001)
- ¹⁷ Yang, D., Ng, F.-F., Li, Z.-J., *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 9794-9795, (1996)
- ¹⁸ Semetey, V., Rognan, D., Hermmmerlin, C., Graff, R., Briand, J.-P., Marraud, M., Guichard, G., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 41, 1893-1895, (2002) ; Semetey, V., Didierjean, C., R., Briand, J.-P., Aubry, A., Guichard, G., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 41, 1895-1898, (2002)
- ¹⁹ Cheng, P., Gellman, S. H., DeGrado, W., F., *Chem. Rev.* ; 101, 3219-3232, (2001)
- ²⁰ Newman, M., S., Lednicer, D., *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 4765, (1956)
- ²¹ Schurter, *Tetrahedron lett.*, 42, 3684, (1969) ; Schurter, *Tetrahedron*, 25, 4985, (1969)

-
- ²² Deshayes, K., Broene, R., D., Chao, I., Knobler, C., B., Diederich, F., *J. Org. Chem.*, 56, 6787-6795, (1991); Owens, L., Thilgeb, C., Diederich, F., Knobler, C., B., *Helv. Chim. Acta.*, 76, 2757-2774, (1993)
- ²³ Rajca, A., Wang, H., Pink, M., Rajca, S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 39, 4481-4483, (2000)
- ²⁴ Nuckolls, C., Katz, T. J., Castellanos, L., *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 3767-3768, (1996); Nuckolls, C., Katz, T. J., Katz, G., Collings, P. J., Castellanos, L., *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 79-88, (1999); Lovinger, A. J., Nuckolls, C., Katz, T. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 264-268, (1998); Busson, B., Kauranen, M., Nuckolls, C., Katz, T. J., *Phys. Rev. Lett.*, 84, 79, (2000)
- ²⁵ Bell, T., W., Josselin; H., *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 6283, (1991)
- ²⁶ Kiupel, B., Niederalt, C., Nieger, M., Grimme, S., Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 37, 3031, (1998)
- ²⁷ Tanatani, A., Kaechika, H., Azumaya, I., Fukutomi, R., Ito, Y., Yamaguchi, K., Shudo, K., *Tetrahedron Lett.*, 38, 4425-4428, (1997); Kagechika, H., Azumaya, I., Tanatani, A., Yamaguchi, K., Shudo, K., *Tetrahedron Lett.*, 40, 3423-3426, (1999)
- ²⁸ Ohkita, M., Lehn, J.-M., Baum, G., Fenske, D., *Chem. Eur. J.*, 5, 3471, (1999); Cuccia, L. A., Lehn, J.-M., Homo, J.-C., Schmutz, M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 39, 233, (2000).
- ²⁹ Heitzler, F. R., Neuburger, M., Zhender, M., Constable, E. C., *Liebigs Ann. Recueil*, 297, (1997)
- ³⁰ Gardinier, K. M., Khoury, R., G., Lehn J.-M., *Chem, Eur. J.*, 6, 4124-4131, (2000)
- ³¹ Lokey, R., S., Iverson, B., L., *Nature*, 375, 303-305, (1995); Zych, A., J., Iverson, B., L., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 8898, 8909, (2000).
- ³² Hamuro, Y., Geib, S., J., Hamilton, A., D., *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, 446-448, (1994); Hamuro, Y., Geib, S., J., Hamilton, A., D., *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 7529-7541, (1996); Hamuro, Y., Geib, S., J., Hamilton, A., D., *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 10587-10593, (1997)
- ³³ Zhu, J., Parra, R., D., Zeng, H., Q., Skrzypczak-Jankun, E., Zeng, X., C., Gong, B., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 4219-4220, (2000)
- ³⁴ Geib, S., J., Vicent, C., Fan, E., Hamilton, A. D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 32, 119-121, (1993)
- ³⁵ Constable, E., C., Drew, M., G., B., Forsyth, G., Ward, M., D., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1450-1451, (1988)

-
- ³⁶ Ho, P., K.-K., Cheung, K.-K., Peng, S.-M., Che. C.-M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1411-1417, (1996)
- ³⁷ Berl, V., Kirsche, M., J., Huc, I., Lehn, J. M., Schmutz, R., *Chem. Eur. J.*, 6, 1938-1946, (2000)
- ³⁸ Albrecht, M., *Chem. Rev.*, 101, 3457-3497, (2001); Piguet, C., Bernardinelli, G., Hoptgartner, G., *Chem. Rev.*, 97, 2005-2062, (1997)
- ³⁹ Eschenmoser, A., *Science*, 284, 2118-2124, (1999); Eschenmoser, A., Krishnamurthy, R. *Pure Appl. Chem.* 72, 343-345, (2000)
- ⁴⁰ Beaucage, S., L., Iyer, R., P., *Tetrahedron*, 49, 6123-6194, (1993)
- ⁴¹ Gryaznov, S., Chen, J.-K., *J. Am., Chem. Soc.*, 116, 3143-3144, (1994)
- ⁴² Baeschlin, D., K., Hyrup, B., Benner, S., A., Richer, C., *J. Org. Chem.*, 621, 7620-7626, (1996)
- ⁴³ Linketter, B. A., Szabo, I., E., Bruice, T., C., *J. Am., Chem. Soc.*, 121, 3888-3896, (1999)
- ⁴⁴ Di Blazio, B., Benedetti, E., Pavone, V., Pedone, C., *Biopolymers*, 28, 203-214, (1989)
- ⁴⁵ Nozaki, K., Terakawa, T., Takaya, H., Hiyama, T., *Angew. Chem., Int., Ed., Engl.*, 37, 131-133, (1998)
- ⁴⁶ Marsella, M., J., Kim, I. T., Tham, F., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 974-975, (2000)
- ⁴⁷ Lie An, D., Nakano, T., Orita, A., Otera, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 41, 171-173, (2002)
- ⁴⁸ Gong, B., Yan, Y. F., Zeng, H., Q., Skrzypczak-Jankunn, E., Kim, Y. W., Zhu, J., Ickes, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 5607-5608, (1999); Zeng, H., Q., Miller, R., S., Flowers, R., A., Gong, B., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 2635-2644, (2000)
- ⁴⁹ Corbin, P., S., Zimmermann, S., C., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 3779-3780, (2000)
- ⁵⁰ Leininger, S., Olenyuk, B., Stang, P., J., *Chem. Rev.*, 100, 853-908, (2000); Constable, E., In, *Templating, Self-assembly and Self-organisation*, Sauvage, J.-P., Hosseini, M. W., Eds. Pergamon Press., Oxford, 1996, Vol. 9
- ⁵¹ Lehn, J.-M., Rigault, A., Siegel, J., Harrowfield, J., Chevrier, B., Moras, D., *Proc. Natl., Acad. Sci. USA*, 87, 2565, (1987)
- ⁵² Krämer, R., Lehn, J. M., DeCian, A., Fischer, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 32, 703, (1993)
- ⁵³ Baxter, P., N., W., Lehn, J.-M., Baum, G., Fenske, D., *Chem. Eur. J.*, 6, 24, 4510-4517 (2000)

-
- ⁵⁴ Hasenknoopf, B., Lehn, J.-M., O.Kneisel, B., Baum, G., Fenske, D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 35, 1838-1840, (1996) ; Funeriu, D., P., Lehn, J.-M., Baun, G., Fenske, D., *Chem., Eur. J.*, 3, 99-104, (1997)
- ⁵⁵ Berl, V., Huc, I., Khoury, R., G., Lehn, J.-M., *Chem. Eur. J.*, 13, 2798-2809, (2001)
- ⁵⁶ Berl, V., Huc, I., Khoury, R., G., Lehn, J.-M., *Chem. Eur. J.*, 13, 2810-2820, (2001)
- ⁵⁷ Berl, V., Huc, I., Khoury, R., G., Krich, M., J., Lehn, J.-M., *Nature*, 407, 720-723, (2000)
- ⁵⁸ Lefeuvre, J., Huc, I., résultats non publiés
- ⁵⁹ Redmore, S., M., Rickarf, C., E., F., Webb, S. J., Wright, L., J., *Inorg. Chem.*, 36, 4743, (1997)
- ⁶⁰ Sychev, S.,V., Barsukov, L., I., Ivanov, V., F., *Eur. Biophys. J.*, 22, 279-288, (1993)
- ⁶¹ LePlae, P., R., Fisk, J. D., Porter, E. A., Weisblum, B., Gellman, S., H., *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 6820-6821, (2002) ; Seebach, D., Mahajan, Y., R., Senthilkumar, R., Rueping, M., Jaun, B., *Chem. Commun.*, 1598-1599, (2002)
- ⁶² Kaul, R., Balaram, P., *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 105-117, (1999)
- ⁶³ Tsai, J., H., Waldman, A. S., Nowick, J., S., *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 29-35, (1999) ; Chitnumsub, P., Fiori, W., R., Lashuel, H., A., Diaz, H., Kelly, J., W., , *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 39-59, (1999)
- ⁶⁴ Barnerjee, A., Raghothama, S., Balaram, P., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 2087-2094, (1997)
- ⁶⁵ Rucker, V., C., Foister, S., Melander, C., Dervan, P. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 1195-1202, (2003) ; Dervan, P., B., *Bioorg. Med. Chem.*, 9, 2215-2235, (2001)
- ⁶⁶ Hori, A., Akasaka, A., Biradha, K., Sakamoto, S., Yamagushi, K., Fujita, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 17, 3269-3272, (2002)
- ⁶⁷ Watson, M., J., Horsburgh, M., K., Goodby, J., W., Takatoh, K., Slaney, A., Patel, J., S., Styring, P., *J. Mater. Chem.*, 8, 9, 1963-1969, (1998)
- ⁶⁸ Fujiki, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 3336-3343, (2000) ; Koe, J., R., Fujiki, M., Motonaga, M., Nakashima, H., *Chem. Commun.*, 389-390, (2000)
- ⁶⁹ Cornelissen, J., J., L., M., Rowan, A., E., Nolte, R., J., Sommerdijk, J., M., *Chem. Rev.*, 101, 4039-4070, (2001)
- ⁷⁰ Prince, R., B., Moore, J., S., Brundsveld, L., Meijer, E. W., *Chem. Eur. J.*, 7, 19, 4150-4154, (2001) ; Brundsveld, L., Prince, R., B., Moore, J., S., Meijer, E. W., *Org. Lett.*, 2, 11, 1525-1528, (2000) ; Prince, R., B., Moore, J., S., Brundsveld, L., Meijer, E. W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, 1, 228-230, (2000)

-
- ⁷¹ Gin, M., S., Moore, J., S., *Org. Lett.*, 2, 2, 135-138, (2000) ; Gin, M., S., Yokozawa, T., Prince, R., B., Moore, J., S., *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 2643-2644, (1999)
- ⁷² Inai, Y., Kurokawa, Y., Ida, A., *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 72, 1, 55-62, (1999)
- ⁷³ Prince, R., B., Barnes, S., A., Moore, J. S., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 2758-2762, (2000) ; Tanatani, A., Moi, J., Moore, J., S., *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 1792-1793, (2001)
- ⁷⁴ Inai, Y., agawa, K., Takasu., A., Hirabayashi, T., Oshikawa, T., Yamashita, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 11731-11732, (2000)
- ⁷⁵ Bielawski, C., Chen, Y.-S., Zhang, P., Prest, P.-J., Moore, J., S., *Chem. Commun.*, 1313-1314, (1998) ; Geib, S., J., Vicent, C., Fan, E., Hamilton, A. D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 32, 119-121, (1993)
- ⁷⁶ Dolain, C., Maurizot, V., Huc, I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 24, 2738-2740, (2003)
- ⁷⁷ Geib, S., J., Hirst, S., C., Vincent, C., Hamilton, A., D., *J. Chem. Soc., Chem., Commun.*, 1283-1285, (1991) ; Dixon, R., P., Geib, S., J., Hamilton, A. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 365-366, (1992)
- ⁷⁸ Inai, Y., Ishiba, Y., Tagawa, K., Takasu, A., Hirabayashi, T., *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 11, 2466-2473, (2002)
- ⁷⁹ Jacobi, A., Seebach, D., *Helv. Chim. Act.*, 82, 1150-1172, (1999)
- ⁸⁰ Kelso, M., J., Hoang, H., N., Appleton, T., G., Fairlie, D., P., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 10488-10489, (2000)
- ⁸¹ Schafmeister, C., E., Verdine, G., L., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 5891-5892, (2000)
- ⁸² Beak, P., Fry, F., S., Lee, J., Steele, F., *J. Am., Chem., Soc.*, 98, 1, 171-179, (1976)
- ⁸³ Huc, I., Maurizot, V., Gornitzka, H., Léger, J. -M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 578-579, (2002)

Les oligomères de la 2,6-diaminopyridine et de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique ont été conçus de façon à s'auto-organiser en hélice moléculaire. Cette architecture a été caractérisée dans le solide et en solution dans des solvants organiques. La préparation d'oligomères hydrosolubles a permis d'observer la stabilité de cet arrangement en solution aqueuse. Le sens d'hélicité peut être contrôlé par interactions intra ou inter-moléculaires avec des groupes chiraux. Ces composés ont aussi la particularité de s'auto-assembler en double hélice. L'étude des facteurs influant sur cette dimérisation tels que le solvant, les substituants portés par les pyridines, ainsi que la longueur du brin permet de proposer qu'elle résulte principalement de contacts aromatiques inter-brins. Afin de synthétiser de longues doubles hélices, l'incorporation d'unités déstabilisantes ou de bras espaceurs dans l'oligomère sont proposés pour contrecarrer la diminution de la dimérisation observée lors de l'augmentation de la longueur de l'oligomère.

Mots clés : Chimie supramoléculaire, Foldamère, Structure hélicoïdale, Liaisons hydrogène, Auto-organisation, Auto-assemblage, Empilement aromatique, Double hélice, Chiralité.

Oligoamides consisting of alternating 2,6-pyridinediamine and 2,6 pyridinedicarbonyl acid units were designed to self-organize in molecular helices. Single helical architectures have been characterized in the solid state and in organic solvent solutions. The synthesis of hydrosoluble oligomers allowed to observe that the single helical structure is stable in water. The handedness of the helices can be controlled through intra or inter-molecular interactions with chiral groups. These compounds also have the ability to self-assemble into double helices. Several factors determine the extent of this dimerization in solution : solvent polarity, nature of the substituents in position 4 of the pyridine units, and length of the strand. Extensive investigations of these factors allow to propose that dimerization result from inter-strand aromatic stacking. A decrease of the dimerization constants was observed when the oligomer length increases. Incorporation of units that destabilize the single helix was proposed to favor double helix formation with longer strands.

Key words : Supramolecular Chemistry, Foldamer, Helicoïdal Structure, Hydrogen bonds, Self-organization, Self-assembling, Aromatic stacking, Double helix, Chirality.