



Thèse de Doctorat

Maxime HOREAU

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Docteur de l'Université de Nantes sous le label de L'Université Nantes Angers Le Mans

École doctorale : 3MPL

Discipline : Chimie Organique, section 32 Unité de recherche : CEISAM, UMR 6230

Soutenue le 10 novembre 2015

Synthèse de dérivés poly-aza-hétérocycliques pour une application en chimie supramoléculaire

JURY

Rapporteurs :	Vincent LEVACHER, Directeur de Gilles GUICHARD, Directeur de re	recherche, Université de Rouen cherche, Université de Bordeaux
Examinateurs :	Éric LÉONEL, Professeur, Universivan HUC, Directeur de Recherche Jacques LEBRETON, Professeur, Muriel PIPELIER, Maître de confér	sité Paris-Est Créteil , Université de Bordeaux Université de Nantes rences, Université de Nantes
Invité :	Yann FERRAND, Chargé de Rech	erche, Université de Bordeaux
Directeur de Thèse :	Didier DUBREUIL, Professeur, Un	iversité de Nantes
Co-directeur de Thèse :	Muriel PIPELIER, Maître de confér	ences, Université de Nantes
Co-encadrant :	Jacques LEBRETON, Professeur,	Université de Nantes





Thèse de Doctorat

Maxime HOREAU

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Docteur de l'Université de Nantes sous le label de L'Université Nantes Angers Le Mans

École doctorale : 3MPL

Discipline : Chimie Organique, section 32 Unité de recherche : CEISAM, UMR 6230

Soutenue le 10 novembre 2015

Synthèse de dérivés poly-aza-hétérocycliques pour une application en chimie supramoléculaire

JURY

Rapporteurs :	Vincent LEVACHER, Directeur de Gilles GUICHARD, Directeur de re	recherche, Université de Rouen cherche, Université de Bordeaux
Examinateurs :	Éric LÉONEL, Professeur, Universivan HUC, Directeur de Recherche Jacques LEBRETON, Professeur, Muriel PIPELIER, Maître de confér	sité Paris-Est Créteil , Université de Bordeaux Université de Nantes rences, Université de Nantes
Invité :	Yann FERRAND, Chargé de Rech	erche, Université de Bordeaux
Directeur de Thèse :	Didier DUBREUIL, Professeur, Un	iversité de Nantes
Co-directeur de Thèse :	Muriel PIPELIER, Maître de confér	ences, Université de Nantes
Co-encadrant :	Jacques LEBRETON, Professeur,	Université de Nantes

Remerciements

Je remercie le docteur Bruno Bujoli, directeur du CEISAM, pour m'avoir accueilli au sein de laboratoire pour la durée de cette thèse, réalisée dans le groupe « SYnthèse Multiétapes et BIOSciencE ».

Je remercie tout particulièrement le professeur Didier Dubreuil et le docteur Muriel Pipelier pour avoir respectivement dirigé et co-codirigé cette thèse. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donné la possibilité de conduire ce projet. Un grand merci pour la quantité de choses que j'ai eu l'occasion d'apprendre à vos côtés pendant ces trois années et pour toute l'aide précieuse que vous avez pu m'apporter. Didier, je te souhaite bon voyage autour du monde. Je n'oublie pas le professeur Jacques Lebreton qui a également pris part à l'encadrement de cette thèse, merci pour ta disponibilité tout au long de ce travail.

Je souhaite remercier sincèrement les docteurs Vincent Levacher et Gilles Guichard pour avoir accepté d'évaluer ce travail en tant que rapporteurs.

Je remercie également le docteur Ivan Huc pour m'avoir associé à la collaboration avec son équipe de recherche ainsi que pour ses nombreux conseils avisés lors des différentes réunions et bien sûr pour avoir accepté de juger ce travail. Mes remerciements vont également au professeur Éric Léonel pour avoir accepté de juger ce travail.

Merci également au docteur Yann Ferrand pour les précieux conseils qu'il a su me donner et qui a eu la gentillesse d'accepter l'invitation à ma soutenance.

Je tiens à remercier les membres du laboratoire CEISAM que j'ai pu côtoyer et qui ont contribué, à leur manière, à la réalisation de cette thèse. Merci à Julie Hemez pour sa gentillesse et les analyses HRMS, Virginie Sylvestre pour son dynamisme et l'aide précieuse en RMN, Louis Ryo pour sa réactivité dans la confection ou la réparation des maintes pièces de verrerie.

Merci également aux doctorants que j'ai croisés au labo durant ces trois années. De manière non exhaustive : Antoine Maufroy, Thibault Chalopin, Nicolas Oger, Florent Légalité.

Bien évidemment je n'oublie pas les membres de l'équipe SYMBIOSE qui ont rendu la vie quotidienne à la paillasse encore plus plaisante. Je pense tout particulièrement à toi Samuel, ce furent 18 mois inoubliables. Un grand merci également à Matthieu, Pierre, Benoît, Khaoula, Arnaud, Jérémy, Carole, JC, Nicolas, Elodie... Et à ceux que j'oublie forcément.

J'ai également une pensée pour mes amis de longue date: Paskal, Totof, Nerixm, Rominet, Lolo, Alicia, Céline, Pierro, Kiki, Alain, Patman, Bart, Simon, JB...

Sur une touche plus personnelle, je souhaite remercier chaleureusement mes parents et mes deux frères, Marius et Charles. Merci à eux pour tout le soutien inconditionnel qu'ils ont su m'apporter, non seulement durant la rédaction de cette thèse, mais également depuis des années. Et je finirai par remercier Mélanie, tu as su dépasser les limites de ta patience.

Liste des abréviations

Α	
\mathbf{A} ou $\mathbf{A}^{\mathbf{H}}$ ou $\mathbf{A}^{\mathbf{Me}}$	pyrido[3,2-g]quinoléines
ADN	acide désoxyribonucléique
ARN	acide ribonucléique
aq.	aqueux
В	
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
BOP	hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytris(diméthylamino)-
	phosphonium
Bz	benzoyle
С	
Calcd	(calculated) calculé
cat.	catalyseur
CD	dichroïsme circulaire
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole)
CIMS	(chemical ionization mass spectrometry) spectrométrie de masse
	avec ionisation chimique
D	
DCC	N,N'-dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichlorométhane
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
DIAD	azodicarboxylate de diisopropyle
DIPEA	N,N'-diisopropyléthylamine
DMAD	éthynedicarboxylate de diméthyle
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	N,N'-diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPA	azoture de diphénylphosphoryle
DPPE	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
E	
EEDQ	2-éthoxy-1-éthoxycarbonyl-1,2-dihidroquinoléine

EIMS	(electron ionization mass spectrometry) spectrométrie de masse
	avec ionisation électronique
éq. ou eq.	équivalents
ESI+	(electrospray ionization) ionisation par électronébuliseur
н	
h	heure(s)
Н	7-hydrazo-2-quinolinecarboxylique
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOBt	hydroxybenzotriazole
HRMS	(high resolution mass spectrometry) spectrométrie de masse haute
	résolution
J	
j	jour(s)
Μ	
MALDI	(matrix-assisted laser desorption/ionization) désorption-ionisation
	laser assistée par matrice
min	minute(s)
М.р.	melting point
Р	
paz	pyrazine
РуАОР	hexafluorophosphate de
	7-azabenzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium
РуВОР	hexafluorophosphate de
	benzotriazole-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium
PyCloP	hexafluorophosphate de chlorotripyrrolidinophosphonium
PyBroP	hexafluorophosphate de bromotripyrrolidinophosphonium
pyl	pyrrole
P ou pyr	pyridine
pyz	pyridazine
Ν	
Ν	naphtyridine
NMR	(nuclear magnetic resonance) résonance magnétique nucléaire

	Q	
Q		quinoléine
	R	
rdt		rendement
RMN		résonance magnétique nucléaire
r.t.		(room temperature) température ambiante
RX		rayons X
	Т	
t.a.		température ambiante
TFA		acide trifluoroacétique
THF		tétrahydrofurane
TLC		(thin-layer chromatography) chromatographie sur couche mince
	V	
v/v		volume/volume

SOMMAIRE

INTRO	DUCTION GENERALE
CHAPI	TRE I – FOLDAMERES BIOTIQUES ET ABIOTIQUES
I. II	ntroduction aux foldamères9
I.1	Foldamères biotiques11
۱.2	Foldamères abiotiques14
II. E	tat de l'art du groupe du docteur Ivan Huc19
II.1	Concepts de repliement des oligoamides aromatiques19
II.2	Foldamères pour l'encapsulation moléculaire24
III. P	résentation du sujet de thèse 37
CHAPI	TRE II – MODULATION DE LA STRUCTURE TRIDIMENSIONNELLE D'UNE CAPSULE PAR
COORI	DINATION A UN METAL
I. N	létallofoldamères : de l'interaction métal-ligand à leurs structure hélicoïdale 43
I.1	Hélicates43
1.2	Interaction d'oligomères biomimétiques abiotiques monobrins avec des ions
mét	alliques 49
ІІ. С	ibles et synthèse 55
II.1	Introduction55
II.2	Synthèse
III. E	tude de complexation des capsules X27 et X2879
III.1	Choix des métaux pour l'étude de complexation79
111.2	Repliement induit par un métal80
III.3	Etude d'encapsulation87
IV. C	onclusion
CHAPI	TRE III – DEVELOPPEMENT D'UN FOLDAMERE DE GRANDE TAILLE POUR
L'ENC/	APSULATION DE SUBSTRATS VOLUMINEUX

Sommaire

Ι.	Desi	gn et rétrosynthèse	
I	.1	Choix de l'unité paz-pyr-paz et design de X30	
I	.2	Rétrosynthèse de la capsule X30	
<i>II.</i>	Synt	hèse	
I	I.1	Unité bipyrazine X29	
I	1.2	Unité anthracène X78	
I	1.3	Couplages peptidiques vers l'obtention du maillon central X76	
<i>III</i> .	Con	clusion	110
со	NCLUS	ION GENERALE	
EXF	PERIM	ENTAL SECTION	
I.	Gen	eral conditions	119
<i>II.</i>	Proc	edures for chemical synthesis and characterization	120
I	l.1	Chapter II compounds	
I	1.2	Chapter III compounds	
BIB	LIOGR	APHIE	151

Introduction générale

Le concept de relation structure-activité est à la base de la machinerie moléculaire que la nature a mise en place. L'agencement spatial spécifique de fonctions chimiques déterminées permet aux biopolymères de réaliser toute une gamme de processus complexes comme la réplication et la transcription d'informations génétiques, le transport ou la reconnaissance moléculaire ou encore la photosynthèse. Les microstructures biologiques complexes responsables de ces exploits résultent du repliement de séquences polymériques linéaires plus ou moins longues. Les enzymes sont un exemple de cette formidable machinerie moléculaire. Leur activité catalytique est en effet intimement liée à leur forme tridimensionnelle globale qui confère au site actif toute son activité et sa spécificité. Le développement de systèmes artificiels capables de mimer et d'étoffer la variété des fonctions complexes existantes dans la nature passe avant tout par la compréhension des phénomènes de repliement et d'agencement spatial. Depuis ces vingt dernières années, la communauté scientifique s'est attelée à imaginer et synthétiser des architectures moléculaires variées dans le but de mimer les mécanismes qui régissent le repliement des biopolymères afin de mieux les comprendre. Ces polymères artificiels, baptisés foldamères, ont rapidement augmenté en terme de diversité tant l'éventail de composants de base, à la disposition des chimistes, est vaste.¹⁻⁵ Dans sa revue de 1998, Gellman les a définis comme étant « des polymères ayant une forte tendance à adopter une conformation compacte spécifique ».¹ Il est désormais possible de rencontrer des foldamères possédant un squelette constitué d'un enchainement de monomères variés, tant aliphatiques qu'aromatiques, reliés entre eux par des liaisons chimiques diverses, mais le plus souvent amide et urée. La variété de structures tridimensionnelles qu'adoptent ces polymères synthétiques se retrouve généralement dans la nature, à savoir des hélices simples ou doubles, des feuillets et des coudes. Quelques exemples de structures plus rares comme des empilements aromatiques ou des hélices non canoniques ont également été décrits. Si l'émergence de structures secondaires variées a été rapide, celle de structures tertiaires voire quaternaires l'a été beaucoup moins, en partie à cause évidemment de leur difficulté de conception. Lors de la réalisation de tels édifices, les chimistes sont motivés par l'envie de mimer les fonctions complexes exercées par les biopolymères, mais surtout d'offrir de nouvelles perspectives en innovant et en proposant de nouvelles fonctionnalités.

Dans ce contexte, l'équipe du Dr. Ivan Huc (groupe Chimie et Biologie des Membranes et Nanoobjets, IECB - UMR CNRS 5248, Pessac) a développé, depuis une quinzaine d'années, une gamme de foldamères basés sur un enchainement d'oligoamides aromatiques azotés. L'origine synthétique des blocs monomériques utilisés dans ces architectures supramoléculaires

Introduction générale

donne accès à des motifs structuraux qui peuvent s'éloigner de ce qui est rencontré dans la nature. La construction de telles espèces requiert la prise en compte d'interactions noncovalentes comme les liaisons hydrogènes, mais également des répulsions électrostatiques et des interactions de type π - π stacking. Il est également important de considérer les tailles des monomères utilisés dans ces édifices ainsi que la position relative de leurs substituants, définissant un « angle de substitution » qui impacte la géométrie globale. En tirant profit de tous ces paramètres, il est possible de concevoir des objets ayant une forme tridimensionnelle précise et des hélices monobrins à large diamètre en leur centre et à diamètre réduit aux extrémités ont alors été élaborées. Elles définissent ainsi une cavité centrale isolée du milieu extérieur et tapissée à la fois de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogènes. Les caractéristiques structurales de ces hélices en font de bons candidats pour la reconnaissance moléculaire de substrats polaires de taille définie. La première génération de ces capsules, constituée d'un enchainement de quinoléines et de pyridines, était ainsi capable d'accueillir en son centre une ou deux molécules d'eau.^{6,7} La génération suivante, constituée d'un enchainement plus varié de monomères, a permis d'encapsuler des substrats plus volumineux, comme le butan-1,4-diol⁸. Pour augmenter la diversité de ces édifices, il est nécessaire de travailler sur la palette d'unités monomériques pouvant être incorporées dans leurs séquences initiales. Afin de limiter la complexité de synthèse de tels enchainements, il nous a semblé possible de modifier la forme globale du foldamère en jouant sur l'introduction d'un maillon central qui serait le principal garant de sa géométrie. Ce maillon étant localisé au cœur de la cavité de plus large diamètre, les modulations de taille, nature, « angle de substitution »...seraient, à elles seules, responsables de la modulation de la structure 3D. Dans cette optique, une collaboration avec l'équipe du Pr. Didier Dubreuil (laboratoire CEISAM UMR CNRS 6230) de l'université de Nantes a été initiée. Elle a mené à l'élaboration de nouvelles générations de foldamères, mimes de récepteurs naturels, capables d'encapsuler sélectivement de petites molécules comme l'acide tartrique ou malique,⁹⁻¹² mais également de plus gros invités comme des monosaccharides.¹³ La notion de sélectivité vis-à-vis d'un substrat donné est très importante ici, elle a été rendue possible par une évolution itérative des séquences des foldamères, dont le principe sera présenté par la suite, pour converger vers l'élaboration d'un complexe hôte-invité idéal.

Le projet de cette thèse s'inscrit comme une extension de ces travaux et se décline en deux objectifs. Le premier consiste à élaborer des hélices monobrins qui seraient capables de présenter une cavité centrale en présence d'un métal, alors qu'en son absence, la séquence du

foldamère ne se replierait que partiellement. Cette modulation de géométrie permettrait de contrôler l'activité du récepteur en définissant une forme inactive et une forme active, à l'image de l'allostérie pour les enzymes.¹⁴ D'autre part, la présence du centre métallique au sein de la cavité centrale pourrait permettre potentiellement d'augmenter l'affinité du récepteur pour certains substrats comme les sucres. Le design de tels récepteurs doit donc se faire en prenant en compte cette fonctionnalité qui sera apportée par le maillon central.

Le deuxième objectif est d'augmenter la taille de la cavité du foldamère pour permettre d'accepter des invités de taille plus imposante qu'une simple unité osidique. A nouveau, l'idée est ici de modifier la partie centrale de la séquence du foldamère en intégrant un motif spécifique afin d'élaborer cette nouvelle génération qui altèrerait à minima la structure tridimensionnelle hélicoïdale.

Le premier chapitre de ce manuscrit intégrera une étude bibliographique sur les foldamères pour enchaîner sur un état de l'art résumant les travaux du groupe du Dr. Ivan Huc, auxquels contribue l'équipe SYMBIOSE de Nantes, avant de détailler les objectifs de la thèse.

Le deuxième chapitre présentera le travail concernant la modulation d'un récepteur supramoléculaire par coordination à un métal, en commençant par un rappel bibliographique sur les métallofoldamères. Ensuite, la description des cibles sera abordée ainsi que leurs synthèses, avant de décrire le suivi de leur comportement en présence de métaux et de substrats osidiques.

Le troisième chapitre sera dédié au développement d'une séquence codant pour une cavité élargie dans le foldamère pour anticiper l'encapsulation de substrats plus volumineux. Après une conclusion générale sur les résultats présentés dans ce mémoire, le rapport se conclura par une discussion sur les perspectives offertes par nos travaux.

Chapitre I – Foldamères biotiques et abiotiques

I. Introduction aux foldamères

Les biopolymères forment des architectures tridimensionnelles auto-arrangées bien définies qui leur permettent d'accomplir leurs rôles biologiques, grâce à une organisation spatiale précise de fonctions chimiques déterminées. Pour ce faire, la nature utilise une gamme très limitée de blocs élémentaires qui résultent de contraintes évolutives. Avec vingt acides aminés pour les protéines et cinq bases nucléiques pour l'ADN et l'ARN, elle parvient à obtenir des arrangements supramoléculaires précis. En revanche, les scientifiques peuvent s'éloigner de ces restrictions évolutives en utilisant des blocs non-naturels ou en agençant des molécules naturelles de manière non-naturelle. Le développement de ces architectures synthétiques s'inscrit à la frontière de la chimie moléculaire et de la chimie supramoléculaire puisqu'il fait appel à la fois à des interactions covalentes et non-covalentes.

Le terme « foldamère » désigne des polymères de taille définie ayant une forte tendance à adopter une conformation compacte bien déterminée en solution.⁴ Il comprend donc les biopolymères mais il est surtout utilisé pour décrire les oligomères synthétiques développés par les chimistes. Il est à noter que l'existence de ces structures artificielles est bien antérieure à l'invention du mot « foldamère », mais que ce dernier a permis de rassembler des approches parfois distantes de la chimie autour d'un même thème.

La diversité des séquences et des structures développées ces dernières décennies trouve en partie son origine dans le désir des chimistes de mimer les fonctions chimiques rencontrées dans les molécules biologiques. Le fait que les polymères artificiels, même très éloignés des biopolymères en terme d'identité monomérique, soient également capables d'adopter des conformations bien définies a aussi été une source d'inspiration. De plus, le développement technique des outils à disposition dans les laboratoires a quant à lui permis d'atteindre des édifices de plus en plus complexes de manière routinière.

L'expansion toujours croissante de la base de données de protéines a permis d'améliorer les connaissances sur les interactions non-covalentes qui régissent le repliement, l'assemblage et l'activité des protéines. Ces informations ont été utilisées pour développer des peptides et protéines entièrement nouveaux, composés d'acides α -aminés naturels.¹⁵ II s'en est logiquement suivi une exploration de structures non-naturelles basées sur des squelettes de natures variées. L'éventail des structures réalisées et réalisables à partir de monomères nonnaturels est tellement large, qu'il est difficile de les catégoriser. Il est tout de même possible de classer ces foldamères dans deux grandes familles, définies par la composition du squelette, aliphatique ou aromatique (**Figure 1**). Les foldamères aliphatiques, ou « biotiques », comme les ont décrits les docteurs Guichard et Huc⁵, sont des composés qui possèdent un lien de parenté avec les biopolymères, avec lesquels ils partagent les mêmes principes de repliement. Ils se différencient des structures dites « abiotiques » qui se composent principalement de séquences aromatiques. Quelle que soit la nature des monomères, les liens qui les relient sont diverses, pouvant être par exemple des liaisons amides, urées, imides ou hydrazides.



Figure 1 : Exemples d'unités de base de foldamères.

Le développement de foldamères se base sur une approche classique de synthèse organique en connectant des monomères qui contiennent les informations nécessaires au repliement souhaité. Il est ainsi possible de contrôler la géométrie du foldamère grâce à des interactions non-covalentes. Les interactions stériques et solvophobiques, le π -stacking, les liaisons hydrogènes, la coordination d'ions métalliques ou d'anions sont autant de paramètres que le chimiste est amené à étudier pour élaborer la structure tridimensionnelle désirée. Malgré leur grande diversité de constitution, les polymères synthétiques adoptent majoritairement des structures secondaires en hélice mono ou double brins.^{2,5} Les meilleures solubilités et traçabilités de ces dernières expliquent probablement leur identification plus facile, ce qui laisse supposer que d'autres structures ne sont pas interdites, mais peut-être moins faciles à isoler et à caractériser. Par exemple, il a été décrit que les édifices en feuillets β tendent à s'agréger et à précipiter, et nécessitent une stabilisation sous forme de structures tertiaires pour rester solubles.¹⁶ Une manière efficace pour s'éloigner des sentiers balisés par les biopolymères, en termes de structures secondaires, consiste à associer des monomères différents dans le but de créer des séquences hybrides originales.^{17,18} L'association de plusieurs oligomères, à travers des interactions covalentes ou non covalentes, pour former respectivement des architectures tertiaires ou quaternaire, à l'image de ce qui peut être réalisé dans la nature, est également un bon moyen d'obtenir des structures tridimensionnelles complexes. Cependant, à cause de leur difficulté de conception, le développement de ces structures quaternaires s'avère lent. Malgré tout, grâce au recul que les scientifiques ont acquis sur les protéines, l'association d'hélices s'est imposée comme le motif le plus prédictible.^{19,20} Le champ d'application des foldamères est particulièrement vaste puisqu'il recouvre des applications biologiques aux matériaux, en passant par la reconnaissance moléculaire ou la catalyse.⁵

Une description de quelques systèmes biotiques, principalement des β -peptides, sera effectuée puis la classe des foldamères abiotiques sera ensuite abordée, ce qui permettra d'introduire la partie sur l'état de l'art du groupe du docteur Ivan Huc sur les oligoamides aromatiques.

I.1 Foldamères biotiques

Comme mentionné précédemment, les foldamères biotiques synthétiques ont un lien de parenté avec les peptides constitués des vingt acides aminés α naturels. Ce chapitre décrira dans un premier temps quelques β -peptides pour ensuite aborder un exemple de δ -peptides.

Gellman et Seebach ont notamment montré, que les β -peptides peuvent former des hélices dont la stabilité dépasse celles des α -peptides.^{21,22} Cette observation a déclenché une exploration approfondie des structures générées par des enchainements de types β^2 -peptides, β^3 -peptides ou $\beta^{2,3}$ -peptides (**Figure 2**).^{20,23-27} Une large gamme des β -aminoacides constitutifs de ces peptides sont désormais disponibles commercialement.



Figure 2 : Représentation des différents types de β -peptides en fonction de leur degré de substitution.

Les séquences constituées de ce type d'aminoacides se replient très généralement sous forme d'hélices, dont la dénomination se fait en fonction du nombre d'atomes compris dans les cycles créés par les liaisons hydrogènes intramoléculaires entre un proton d'amide et l'oxygène d'une fonction amide plus ou moins éloignée (**Figure 3, a**). La nature des substitutions sur les

carbones α et β influe sur la valeur de l'angle dièdre θ , définissant la rotation autour de la liaison entre les carbones α et β (**Figure 3, b**), et donc sur le diamètre de l'hélice.²⁸



Figure 3 : (a) Description des principales configurations de liaisons hydrogènes intramoléculaires rencontrées dans les β -peptides. (b) représentation de l'angle dièdre θ .

Fülöp a démontré en 2012 que des oligomères composés de β^3 -hSer, un β-aminoacide dérivé de la sérine, et de *trans*-ABHC, un monomère rigide, se replient différemment en fonction du solvant et de la concentration (**Figure 4**).²⁹ Ainsi, dans le DMSO-d₆, les oligomères **X1** et **X2** forment des hélices H12 stables alors qu'en solution dans le CD₃OH ils s'enroulent en hélices H18, la plus grande hélice décrite à ce jour pour des oligomères de β-aminoacides. Une transition hélice H18 vers hélice H12 s'effectue ensuite lorsque l'on atteint des dilutions suffisamment importantes de l'ordre de 100 micromolaire.



Figure 4 : Illustration des structures des monomères β^3 -hSer et *trans*-ABHC, ainsi que des séquences des oligomères X1 et X2.

Mis-à-part des arrangements hélicoïdaux, les β -peptides peuvent également former des feuillets beta parallèles ou antiparallèles, des coudes ou des brins linéaires.³⁰ Une configuration en épingle à cheveux (hairpin turn) représente le plus petit incrément d'une structure en feuillet et peut être élaborée grâce à une séquence où des monomères qui génèrent des coudes sont intercalés avec des oligomères favorisant la formation de feuillets par liaisons hydrogènes intramoléculaires (**Figure 5, a**).³¹⁻³³ Un enchaînement de deux unités d'acide nipécotique a, par exemple, été utilisé par Gellman pour générer un coude (**Figure 5, b**),^{31,34} tandis que l'utilisation de *syn*- α , β -dialkyl- β -aminoacides (**Figure 5, c**) s'est avérée efficace pour générer des feuillets.^{33,35,36}



Figure 5 : (a) Représentation schématique d'une conformation en épingle à cheveux par association d'un coude et de deux bras formant un feuillet. (b) Segment composé de deux unités acide nipécotique, utilisé en tant que coude. (c) Représentation générale d'un *syn*-α,β-dialkyl-β-aminoacide. (d) Un exemple d'oligomère décrivant une conformation en épingle à cheveux avec en (e) sa représentation ball-and-stick.

Outre les β -peptides, le développement de séquences basées sur des composés biotiques inclue également les oligomères d'aminoacides γ et δ . Même si l'ajout d'un ou deux carbones supplémentaires sur le squelette des monomère réduit potentiellement le nombre de liaisons hydrogènes pour un oligomère de même longueur, les γ -peptides et δ -peptides ont montré qu'ils étaient capables d'adopter des conformations stables en solution.^{17,30,37-41} Des δ -peptides basés sur des acides aminés issus de sucres ont permis de mettre en évidence que pour l'isomère *cis* (**Figure 6**), la taille de l'hélice générée était impactée par le greffage d'unités mannosides sur la séquence.⁴¹



Figure 6 : Exemples de δ -peptides basés sur des acides aminés issus de sucres.

Les foldamères **X3a** et **X3b** adoptent une conformation identique avec des liaisons hydrogènes décrivant des hélices H10. Cependant, après débenzylation et déacétylation, les foldamères de la série *Cis* et de la série *Trans* ne se comportent plus de la même manière. Les oligomères **X4b** et **X5b** maintiennent les préférences conformationnelles adoptées avant déprotection tandis que **X4a** et **X5a** existent préférentiellement sous forme d'hélice. Un comportement similaire avait été décrit en 2004 par van Gunsteren.⁴²

Ces exemples mettent en évidence que les chaînes latérales, au-delà de leur participation primordiale dans les phénomènes de solvatation, peuvent également jouer un rôle important dans le repliement de la structure secondaire par des interactions secondaires.

Toutes les séquences biotiques décrites précédemment se caractérisent par la présence de chaînes aliphatiques plus ou moins flexibles qui peuvent compliquer le travail de prédiction. C'est pourquoi, en parallèle, les chimistes ont développé des foldamères basés sur des noyaux plus rigides afin d'effectuer le design de nouveaux composés dont le repliement pourrait s'éloigner quelque peu des structures naturelles. Atteindre de nouvelles architectures signifie également le déverrouillage potentiel de nouvelles fonctionnalités.

I.2 Foldamères abiotiques

Tout comme pour le développement de structures secondaires de peptides bien définies, la construction d'architectures basées sur des foldamères aromatiques requiert la prise en compte d'interactions non-covalentes. Là aussi les liaisons hydrogènes prennent souvent une part primordiale mais il est également important de considérer le π -stacking et les contraintes géométriques induites par l'utilisation de résidus aromatiques rigides. La majorité des foldamères abiotiques repose en premier lieu sur l'existence de liaisons hydrogènes, indispensables au repliement de leur structure. Celles-ci se font entre d'une part les hétéroatomes présents soit dans les cycles aromatiques, soit dans les chaînes latérales et d'autre part les liens polaires reliant les résidus. Par contre, les séquences ne disposant pas de donneurs de liaisons hydrogènes profitent d'interactions de type hydrophobes et solvophobiques afin d'atteindre leur forme stable. Quel que soit le mode de repliement privilégié, les interactions mises en jeu sont souvent relativement locales, c'est-à-dire qu'elles interviennent d'un monomère au suivant, ce qui permet d'anticiper plus aisément la structure la plus stable. Cette dernière résulte d'une combinaison linéaire des conformations locales. Par exemple, une combinaison de conformations locales repliées peut induire une structure globale hélicoïdale alors qu'une combinaison de conformations étendues peut induire une structure globale linéaire.

Le design des structures élaborées passe par l'utilisation de monomères judicieusement choisis. La sélection repose sur leurs tailles ainsi que sur les orientations relatives de leurs substituants. Par exemple, en jouant sur les positions relatives des liaisons hydrogènes sur chaque monomère, et sur la participation d'hétéroatomes, un fragment d'un oligoamide aromatique peut former une structure étendue (**Figure 7, a, b**)⁴³⁻⁴⁶ ou repliée (**Figure 7, c, d**)^{47,48}. Dans le cas d'une structure hélicoïdale, les liaisons hydrogènes peuvent se situer soit à l'intérieur (**Figure 7, c**) soit à l'extérieur (**Figure 7, d**) de l'hélice.



Figure 7 : Différents exemples d'arrangement de liaisons hydrogènes conduisant à (a, b) des structures linéaire ou (c, d) hélicoïdales.

Le repliement de ces oligoamides s'opère généralement dans un solvant non polaire, pour éviter de perturber le réseau de liaisons hydrogènes. Lehn *et coll.* ont décrit des oligoamides aromatiques, composés d'unités 2,6-diaminopyridine et 2,6-pyridinedicarbonyl, qui s'enroulent sous forme d'hélice en solution neutre, et perdent, en milieu acide, leur caractère hélicoïdal par protonation des aminopyridines (**Figure 8**).⁴⁹ Le caractère réversible de cette transformation est mis en évidence par l'ajout d'un excès de triéthylamine qui restore le repliement initial.



Figure 8 : Changement conformationnel réversible d'une séquence oligopyridine par protonation des unités aminopyridines.

Malgré l'attention particulière dédiée aux oligoamides, d'autres liens ont été utilisés pour apporter des donneurs et/ou accepteurs de liaisons hydrogènes. Des oligourées aromatiques capables d'adopter des conformations bien définies, principalement des hélices, ont été préparées par Gong (**Figure 9, a**).⁵⁰ Ce dernier a également décrit des Oligo(*meta*-phénylène éthynylènes) dont les chaînes latérales stabilisent le repliement en hélice à travers des liaisons hydrogènes entre un monomère et son voisin (**Figure 9, b**)⁴⁸.



Figure 9 : Différents liens dans des oligomères aromatiques : (a) urée, (b) imide, (c) hydrazide, (d) alternance amide-sulfonamide.

Zhan et Yao ont montré quant à eux que des pyridines reliées par des liaisons imides pouvaient se structurer pour former des hélices très compactes (**Figure 9, c**).⁵¹ Le groupe de Li a préparé des oligohydrazides aromatiques conçus pour s'enrouler en hélices dont le diamètre, de l'ordre du nanomètre, est suffisamment grand pour la reconnaissance de mono- et disaccharides (**Figure 9, d**).⁵² Il a également été décrit des foldamères possédant des liaisons alternées sulfonamides /amides, dont le réseau de liaisons hydrogènes intramoléculaires induit une conformation coudée de la structure (**Figure 9, e**).⁵³

Les foldamères qui sont principalement structurés par des interactions aromatiques ou solvophobiques possèdent souvent des chaînes latérales polaires et un cœur hydrophobe. Le repliement de la structure se fait grâce au π -stacking et aux interactions entre le solvant et les chaînes latérales, tout en minimisant le contact entre le squelette et le solvant. Ils sont généralement utilisés dans des solvants polaires comme le DMSO ou l'eau. Des oligomères hétéroaromatiques ont été préparés, utilisant les répulsions électroniques entre hétéroatomes pour guider le repliement de la séquence. Par exemple, les oligomères aza-aromatiques développés par Lehn *et coll*. montrent que le repliement en hélice est complètement prédictible sur la base du réseau de répulsions entre les doublets non-liants des azotes (**Figure 10, a**).⁵⁴ Des urées tertiaires aromatiques ont montrées qu'elles étaient capables de se replier sous forme de zig-zag grâce au π -stacking qui fait s'empiler les cycles aromatiques les uns au-dessus des autres (**Figure 10, b, c**).



Figure 10 : (a) Oligomère aza-aromatiques se repliant en hélice, les flèches rouges représentent des interactions intramoléculaires répulsives. (b) Oligourées tertiaires aromatiques, les flèches bleues représentent le π -stacking. (c) Représentation d'une structure en zig-zag d'un oligomère d'urées tertiaires aromatiques.

On peut également citer les travaux de Moore, où d'autres oligomères de *meta*phenylène éthynylènes, utilisés en solution aqueuse, auxquels une unité

4-diméthylaminopyridines a été incorporée au centre de la séquence, servent de mimes d'enzymes (Figure 11, a, b).⁵⁵⁻⁵⁷



Figure 11 : (a) Oligomère de *meta*-phenylène éthynylènes avec une unité de DMAP en son centre. (b) Représentation space-filling d'une séquence, avec mise en évidence de l'unité DMAP au centre. (c, d) Illustrations du comportement de foldamères de type oligo(*meta*-phenylène éthynylène) vis-à-vis de la méthylation de l'unité DMAP en leur centre.

Ces oligomères se replient en hélice dont le centre peut être le théâtre de phénomènes de reconnaissance moléculaire. Les dimensions de la cavité de l'hélice servent alors à discriminer les molécules invitées en fonction de leur taille (**Figure 11, c**). L'unité 4-diméthylaminopyridine située au centre de la séquence est alors susceptible d'être méthylée par des réactifs de tailles variées. Les vitesses des réactions de méthylation sont suivies par UV, mettant en évidence l'influence de la taille des molécules invitées dans les phénomènes de reconnaissance moléculaire (**Figure 11, d**).

Nous avons pu voir au cours de ce paragraphe que la diversité des séquences que les chimistes sont capables d'élaborer est en perpétuelle augmentation. L'utilisation de foldamères abiotiques, construits sur des enchaînements de monomères aromatiques ou hétéroaromatiques, reliés ou non par des liaisons polaires permet une meilleure prédictibilité des structures secondaires, grâce à une rigidité accrue par rapport aux foldamères biotiques. Des hélices de formes variées sont en grande majorité obtenues, elles s'avèrent plus prédictibles et caractérisables que les autres architectures comme les feuillets β qui tendent à s'agréger et à précipiter.
Par ailleurs, un point n'a pas été développé, il s'agit des applications visées par les foldamères. Ces derniers ont pu être utilisés notamment en biologie, dans la recherche contre le cancer, ou pour mieux appréhender les phénomènes régissant la reconnaissance moléculaire ou encore dans le domaine des matériaux.⁵ Le dernier exemple, présenté sur la **Figure 11**, introduit d'ailleurs quelques notions concernant le concept de reconnaissance moléculaire, qui sera discuté plus en détail dans la partie suivante, dédiée à l'état de l'art du groupe du docteur Ivan Huc.

II. Etat de l'art du groupe du docteur Ivan Huc

Les travaux présentés dans cette thèse ont été réalisés en collaboration avec le groupe de Huc, de l'Institut Européen de Chimie et de Biologie à Bordeaux, dont les recherches se focalisent sur la conception et la caractérisation de foldamères d'oligoamides aromatiques qui trouvent des applications entre autre dans le domaine de la reconnaissance moléculaire. Des capsules hélicoïdales unimoléculaires qui possèdent un diamètre large en leur centre et réduit aux extrémités sont capables d'isoler totalement des substrats du milieu environnant, se comportant ainsi comme un récepteur. Chaque foldamère est préparé par l'assemblage précis de différents aminoacides aromatiques reliés entre eux par des liaisons amides, offrant ainsi une grande souplesse dans la modulation des séquences. Dans ce manuscrit, pour des raisons de simplicité, le terme « monomère » désignera un motif aza-aromatique dont chaque extrémité est constitué par un lien amide et pourra donc être compté de plusieurs cycles aromatiques non accolés. Chaque bloc « monomère » est préparé en laboratoire afin d'obtenir les maillons possédant les caractéristiques géométriques requises.

Le design d'un récepteur oligoamide aromatique efficace s'appuie sur des concepts de repliement qui seront détaillés, dans un premier temps, en s'appuyant sur des exemples tirés de la littérature. Dans un second temps, plusieurs générations de capsules développées par le groupe d'Ivan Huc seront présentées.

II.1 Concepts de repliement des oligoamides aromatiques

La conception de foldamères d'oligoamides aromatiques tient compte de la présence du lien amide mais également de la nature du cycle aromatique sur lequel il est ancré. La rotation de la liaison aryle-amide est moins libre que pour la liaison alkyle-amide à cause de la conjugaison qui existe entre l'amide et le cycle aromatique. La liaison aryle-CONH ou aryle-NHCO adopte donc préférentiellement deux conformations stables (*anti* ou *syn*) qui peuvent



être prédites grâce à des interactions attractives et répulsives spécifiques entre l'amide et des substituants en position *ortho* (**Figure 12**).⁵⁸

Figure 12 : Préférences conformationnelles de différents liens aryle-amide.

La position relative des deux liens amides sur chaque monomère, induit un angle de courbure qui influe sur la conformation globale de la séquence (**Figure 13**).



Figure 13 : Séquences des oligopyridines X6 et X7 (gauche), leurs préférences conformationnelles locales induisant respectivement des angles de 120° et 180° (milieu) et leurs structures cristallines (droite).

Par exemple, Zeng *et coll.* ont préparé l'oligomère **X6**, composé d'unités acide 6aminopicoliniques avec un angle de courbure de 120°, qui s'arrange en hélice comprenant 4,3 unités par tour.⁵⁹ En revanche l'oligomère **X7**, décrit par Hamilton *et coll.*, dont les unités acide 5-amino-6-isopropoxypicolinique possèdent un angle de courbure de 180°, s'agence en brin linéaire.⁶⁰ La combinaison linéaire des conformations locales de chaque résidu définit la structure globale de l'édifice. Dans ce chapitre, qui décrit en particulier l'encapsulation moléculaire par des hélices monobrins, seules des structures hélicoïdales seront décrites.

Le diamètre de l'hélice d'un oligoamide aromatique peut être modulé à volonté en modifiant la forme de ses monomères constitutifs. Deux paramètres sont à considérer : la taille des hétérocycles et l'orientation relative des liens amides sur ces derniers. Deux niveaux de contrôle peuvent ainsi être appliqués, ayant chacun un impact différent. En conservant un angle de courbure constant, le diamètre d'une hélice peut être modifié finement en jouant sur la largeur des monomères. Par exemple, l'oligopyridine **X6** (**Figure 14**, gauche) possède un diamètre inférieur à celui de l'oligonaphtyridine **X8**, préparée par le groupe du docteur Ivan Huc (**Figure 14**, centre), alors que ces deux composés sont constitués de maillons imposant un angle de courbure de 120° .^{59,61} De manière plus marquée, pour une taille de monomère identique, le diamètre peut être considérablement impacté lorsque l'angle de courbure est modifié, comme en attestent les séquences d'oligonaphtyridine **X8** (**Figure 14**, centre) et d'oligoquinoléine **X9**, (**Figure 14**, droite), respectivement avec des angle de 120° et 60° .⁶¹⁻⁶³



Figure 14 : Séquences des oligoamides aromatiques X6, X8 et X9 permettant de visualiser les paramètres de taille (flèches vertes) et d'angle (arc rouge) de leurs monomères constitutifs (haut). Un apperçu des diamètres internes de ces trois oligomères (bas).

Les hélices formées par ces séquences, sont exemptes de centre stéréogénique mais possèdent un axe de chiralité et se trouvent donc naturellement en mélange racémique de formes M (hélice gauche) et P (hélice droite). Il est toutefois possible de déplacer cet équilibre grâce à l'ajout d'un inducteur chiral qui peut agir de manière covalente (intramoléculaire) ou non covalente (intermoléculaire) (**Figure 15**). L'induction de chiralité axiale peut être mise en évidence par dichroïsme circulaire (CD). Cette technique d'analyse se base sur la capacité de certains composés à absorber différemment la lumière polarisée circulairement vers la droite de la lumière polarisée circulairement vers la gauche. Le spectre dichroïque récolté correspond à la différence d'absorbance entre ces deux types de lumières à chaque longueur d'onde.



Figure 15 : Représentation schématique d'hélices *M* (gauche) et *P* (droite) en équilibre sans inducteur chiral (en haut) et avec un inducteur chiral favorisant l'hélice *P* (en bas).

L'induction intramoléculaire est réalisée grâce à la présence d'un groupement chiral à l'extrémité de la séquence oligomérique. Dans ce cas, les deux hélices, P et M, deviennent des diastéréoisomères et l'intégration de leurs signaux RMN ¹H respectifs fournit un excès diastéréosimérique, ce qui permet de quantifier l'induction de chiralité axiale. Par exemple, avec l'insertion du groupe camphanyle, inséré sur l'extrémité *N*-terminale de l'oligoquinoléine **X10** un excès diastéréoisomérique supérieur à 99% a été mesuré (**Figure 16**).⁶⁴ Une analyse par diffraction de rayons X a par la suite dévoilé que le (1*S*)-Camphanyle force le foldamère à se replier en hélice *P* alors que le (1*R*)-Camphanyle conduit à l'hélice *M*.



Figure 16 : (a) Séquence de l'oligoquinoléine X10. (b) La structure cristalline de X10 dévoilant une hélicité *P*. Les groupes *iso*butoxy ainsi que les protons sur le groupe camphanyle ne sont pas représentés pour une meilleure clarté sur la structure RX.

Afin d'améliorer la solubilité de ces oligoamides en milieu aqueux, d'autres inducteurs covalents moins hydrophobes que le groupement camphanyle ont pu être insérés sur des oligoquinolines avec un contrôle total de l'hélicité. Par exemple l'oligomère **X11** possède un groupement basé sur une morpholine en position 8 de la quinoléine *N*-terminale (**Figure 17**). Les RMN ¹H dans le DMSO et le D₂O ont également révélé un seul jeu de signaux, indiquant une induction d'hélicité totale.



Figure 17 : Séquence de l'oligoamide X11.

L'induction de chiralité axiale peut également se faire de manière intermoléculaire par liaison hydrogène entre une unité aminopyridine d'un foldamère et un acide carboxylique chiral.⁶⁵ Dans le cas de l'oligopyridine **X12** symétrique, les aminopyridines situées à chaque extrémité de l'hélice sont accessibles pour interagir avec divers acides chiraux (**Figure 18**).⁶⁶ Une induction de chiralité axiale peut alors être observée par dichroïsme circulaire.



Figure 18 : (a) Structure de l'oligopyridine X12. (b) Description du mode de liaison hydrogène entre une acylaminopyridine terminale de X12 et un acide carboxylique chiral.

Cependant, cette méthode s'est révélée moins efficace qu'une induction utilisant des copules chirales covalentes, en partie due à de faibles associations entre les acides carboxyliques et les acylaminopyridines terminales. Toutefois, le mode de liaison hydrogène décrit dans cet exemple met en lumière le potentiel des oligoamides aza-aromatiques dans le domaine de la reconnaissance moléculaire. Ils présentent un ensemble de donneurs de liaisons

hydrogènes (protons amidiques) et d'accepteurs de liaisons hydrogènes (azotes endocycliques) sur la surface interne de leurs cavités. Cette propriété a pu être mise à profit pour l'encapsulation moléculaire de substrats polaires par des capsules hélicoïdales formées par des oligoamides aza-aromatiques.

II.2 Foldamères pour l'encapsulation moléculaire

L'encapsulation moléculaire est un domaine particulier de la reconnaissance moléculaire qui consiste à séparer totalement un substrat du milieu environnant en l'isolant à l'intérieur d'un récepteur. Ce processus nécessite une cavité fermée qui peut être générée à partir de structures supramoléculaires de natures variées.⁶⁷⁻⁷⁹ Les oligoamides aza-aromatiques développés par l'équipe du docteur Ivan Huc^{47,63,80,81} se prêtent particulièrement bien à cet exercice puisque, comme nous venons de le voir, leur diamètre peut être modulé facilement et qu'ils disposent de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogènes à l'intérieur de leur hélice. Comme nous l'avons déjà mentionné, en faisant varier les monomères au sein d'une même séquence oligomérique, il est possible de construire une hélice à large diamètre en son centre et à diamètre réduit aux extrémités.⁶ Le processus de reconnaissance moléculaire qui guide la capture et le relargage de la molécule invitée par la cavité fermée implique par conséquent un état partiellement déplié de la capsule (**Figure 19**). Plusieurs générations de récepteurs s'appuyant sur ce concept ont été préparées par l'équipe du docteur Ivan Huc.



Figure 19 : Représentation schématique du processus d'encapsulation et relargage d'une molécule invitée par une capsule hélicoïdale aux extrémités fermées.

II.2.1 Foldamères de première génération

En se basant sur les principes énoncés précédemment, l'équipe du docteur Ivan Huc a développé une première génération de capsules hélicoïdales constituées de pyridines (**P**) et de quinoléines (**Q**) (**Figure 20**).^{6,7} Au centre de la séquence, les unités pyridines possèdent un angle de courbure de 120° entre les substituants en positions 2 et 6, ce qui leur assure une cavité suffisante pour accepter par la suite un substrat polaire de petite taille. Les extrémités des

foldamères ferment la cavité grâce aux quinoléines qui codent pour une courbure forte (angle de courbure de 60°) avec leurs substitutions sur les positions 2 et 8.



Figure 20 : (a) Monomères constitutifs de la première génération de capsules oligoamides aromatiques (b) Séquences des oligomères X13 et X14.

Les études RMN et RX démontrent que les foldamères X13 ($Q_2P_3Q_2$) et X14 ($Q_2P_7Q_2$) possèdent des cavités capables d'accueillir respectivement une et deux molécules d'eau (**Figure 21, a, b**). La reconnaissance se fait par liaisons hydrogènes, d'une part entre les protons de l'eau et les azotes pyridiniques et, d'autre part, entre les protons amidiques et l'oxygène de l'eau (**Figure 21, c**).



Figure 21 : Représentation de l'état solide : (a) du complexe X13 avec une molécule d'eau et (b) du complexe X14 avec deux molécules d'eau. Les schémas (a) et (b) montrent seulement le bord intérieur des hélices. (c) Représentation des liaisons hydrogènes impliquant une molécule d'eau à l'intérieur d'une hélice de type oligoamide aza-aromatique.

Dans l'optique d'encapsuler des substrats plus volumineux, la cavité des foldamères a dû être agrandie, et une nouvelle génération de capsules a ainsi vu le jour.

II.2.2 Foldamères de seconde génération.

L'élargissement de la cavité implique l'utilisation de monomères codant pour des diamètres d'hélices supérieurs, c'est pourquoi de nouveaux noyaux aromatiques ont été

synthétisés. La quinoléine fluorée (Q^F), large de deux cycles, est substituée en position 2 et 7, lui conférant un angle de courbure de 120° qui permet de coder pour un plus grand diamètre d'hélice qu'une pyridine (**Figure 22, a**). L'aza-anthracène fluoré (A^F) (trois cycles) est également substitué sur ses positions 2 et 7 (angle de courbure de 120°), et code donc pour un diamètre encore plus grand (**Figure 22, b**). Le foldamère **X15** ($Q_3P_3Q^F_2A^FQ^F_2P_3Q_3$) a été préparé en s'assurant que chaque monomère code progressivement pour un diamètre d'hélice de plus en plus petit en allant du centre vers les extrémités de la séquence, ce qui définit un espace fermé au sein de l'hélice (**Figure 22, c**).⁸



Figure 22 : (a) et (b) Structures des nouveaux monomères Q^F et A^F présents dans la seconde génération de capsules. (c) Séquence du foldamère de seconde génération X15.

Trois quinoléines Q en fin de séquence, par rapport aux deux dans la première génération, sont nécessaires pour éviter l'hybridation de cette capsule en double hélice. Les unités pyridiniques de l'oligomère **X15** définissent des sites polaires propices à la reconnaissance de fonctions alcools ou amines alors que les unités Q^F et A^F offrent un environnement apolaire au centre de la séquence, dû à la présence des atomes de fluor. Cette disposition fait de **X15** un candidat idéal pour l'encapsulation de substrats de type alkanediols ou alkanediamines.



Figure 23 : Représentations de l'état solide du foldamère X15 encapsulant le 4-amino-1-butanol (les chaînes latérales sont omises pour plus de clarté)

Parmi les substrats testés, ce sont en effet le 1,4-butanediol, l,4-butanediamine ou 4-amino-1-butanol qui possèdent les meilleures affinités pour cette capsule (**Figure 23**). Ce maillon central A^F de grande taille permet d'augmenter le volume de la cavité de manière significative et introduit ici le concept « d'espaceur central » qui sera évoqué au cours de ce document. Ainsi, avec l'ajout d'un espaceur central, de nouvelles générations de foldamères hélicoïdaux pour l'encapsulation moléculaire ont pu être élaborées. C'est à ce niveau que la collaboration avec l'équipe du professeur Didier Dubreuil a débutée avec, entre autre, la conception et l'élaboration de nouveaux aza-hétérocycles comme espaceurs centraux originaux.

II.2.3 Foldamères de troisième génération

Afin d'accommoder des substrats plus volumineux, l'enchainement pyridinepyridazine-pyridine, noté **pyr-pyz-pyr** (**Figure 24, a**), préparé par l'équipe du professeur Didier Dubreuil, a été proposé comme espaceur central. Par la suite, et en suivant la nomenclature définie précédemment, cet enchaînement sera considéré comme un monomère même s'il est constitué de trois cycles distincts. Malgré un angle de courbure de 60°, ce monomère est capable d'induire une cavité suffisamment large au centre du foldamère grâce à sa très grande taille. La naphtyridine **N** possède la même géométrie que la quinoléine fluorée **Q**^F (120°, deux cycles), mais la présence de l'atome d'azote endocyclique au lieu d'une liaison C-F offre un environnement propice à la reconnaissance de substrats polaires par liaison hydrogène (**Figure 24, b**). Le foldamère **X16** (**Figure 24, c**) est constituée de la séquence **Q**³**P**N2**pyr-pyz-pyr**N2**PQ**₃, ce qui permet ainsi de réduire progressivement le diamètre de l'hélice vers ses extrémité tout en offrant une cavité parsemée de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogènes pour la reconnaissance de polyacides carboxyliques.



Figure 24 : (a) Structure de l'enchainement pyr-pyz-pyr. (b) Comparaison des structures de la naphtyridine N et de la quinoléine fluorée Q^F. (c) Représentation de la séquence du foldamère de troisième génération X16.

La capsule **X16** a montré une affinité particulièrement élevée pour l'acide tartrique, un substrat chiral polaire.⁹ Le suivi RMN ¹H du titrage de **X16** par l'acide D/L-tartrique montre l'émergence d'un complexe hôte-invité sous forme d'un seul jeu de signaux (**Figure 25, a**). Ceci suggère que le complexe est présent sous la forme d'un seul diastéréoisomère, c'est-à-dire que chaque énantiomère de l'acide tartrique est encapsulé spécifiquement par une capsule possédant une hélicité donnée. Cette diastéréosélectivité a pu être mise qualitativement en évidence par dichroïsme circulaire puisque chaque énantiomère de l'acide tartrique influe de manière opposée sur le signal induit (**Figure 25, b**).



Figure 25 : (a) Spectres RMN ¹H du foldamère **X16** (2 mM, CDCl₃/DMSO-d6 99/1, 298 K en présence de (de haut en bas) 0 ; 0,5 et 1,0 éq. d'acide D/L-tartrique. (b) Spectres CD du foldamère **X16** (40 μM, CDCl₃/DMSO-d6 99/1, 298 K) en présence de 0,3 ; 0,5 ; 0,7 et 1,0 éq. d'acides D- ou L-tartriques.

Une étude RX a ensuite été nécessaire pour identifier chaque diastéréoisomère (**Figure 26**). Il s'est avéré que l'hélice P accueille l'énantiomère D de l'acide tartrique alors que l'hélice M reconnait l'énantiomère L. Cela a également permis de mettre en évidence le réseau de

liaisons hydrogènes existant entre l'acide tartrique et le pentamère $N_2 pyr-pyz-pyrN_2$ dans le processus de reconnaissance moléculaire.



Figure 26 : Représentations de la structure à l'état solide du complexe acide *L*-tartrique dans la cavité de la forme *M* du foldamère **X16** avec une vue de haut de la partie centrale du complexe, montrant l'acide tartrique lié au motif N_2 pyr-pyz-pyr N_2 par liaisons hydrogènes. Les chaînes solubilisantes ne sont pas représentées pour plus de clarté.

Un chemin réactionnel a été proposé pour expliquer la diastéréosélectivité observée (**Figure 27**). Durant le processus de reconnaissance, le substrat ne distingue pas de l'extérieur la chiralité de l'hélice P ou M de la capsule et pénètre donc indépendamment dans chaque hélice. Ensuite, parmi les quatre diastéréoisomères formés, les deux couples d'énantiomères se dissocient avec des vitesses différentes en fonction de la stabilité des complexes obtenus : complexe "match" (bonne stabilité) et complexe "mismatch" (instable). A l'équilibre, seul le couple d'énantiomères le plus stable est présent en solution.



Figure 27 : Représentation schématique de l'encapsulation d'un mélange racémique d'acides D- et Ltartriques par un mélange racémique des formes *P* et *M* du foldamère **X16**.

Il est à noter que de légères différences dans la structure de la molécule invitée mènent à des constantes d'association beaucoup plus faibles comme en attestent les résultats d'encapsulation de l'acide malique et de l'acide succinique par rapport à l'acide tartrique (**Figure 28**).



Figure 28 : Valeurs de constantes d'association de X16 avec différents substrats.

Ces résultats prouvent que des capsules d'oligoamides aromatiques sont de bons candidats au développement de récepteurs spécifiques pour un substrat donné. Le défi de tels hôtes réside alors dans leur conception.

II.2.3.1 Evolution itérative d'un foldamère pour l'encapsulation spécifique d'un substrat défini.

Le design *ab initio* de récepteurs moléculaires synthétiques en vue de reconnaître un substrat particulier est un objectif pour le moment lointain. Une approche pour y parvenir consiste à faire évoluer une séquence initiale de manière itérative afin de converger vers une structure idéale, spécifique du substrat choisi. Ce travail, décrit dans la thèse du Dr. Guillaume Lautrette a été rendu possible grâce à la stratégie de synthèse convergente de tels récepteurs.⁸² Chaque monomère (**Figure 29, a**) peut être modifié indépendamment puis être ensuite incorporé à la séquence par couplage peptidique sans avoir à revoir la stratégie globale de préparation du récepteur. Dans un premier temps, l'objectif est de déterminer un volume de cavité optimal pour accueillir l'acide malique en mettant au point une séquence symétrique ayant une meilleure affinité que la capsule **X16**. Parmi les oligomères préparés, l'oligomère **X17**, provenant d'une modification (#) des pyridines (**P**) en fluorobenzènes (**F**), a permis une augmentation de l'affinité du récepteur, mesurée par RMN ¹H, à la fois pour l'acide malique et pour l'acide tartrique (**Figure 29, b**).



Figure 29 : (a) Représentation de la librairie de monomères utilisés dans cette étude. (b) Séquences oligomériques **X16** et **X17** avec identification des monomères ayant subi une mutation (#) et les constantes d'association mesurées par RMN ¹H à 298K dans 90:10 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆.

Par la suite, afin d'améliorer la sélectivité en faveur de l'acide malique qui ne présente pas de symétrie C₂ (**Figure 30, a**), toute une série de délétions (-), modifications (#) et/ou additions (+) ont été réalisées sur une seule moitié de la séquence (**Figure 30, b**). On note l'impact prépondérant de la désymétrisation puisque la séquence **X18**, qui provient d'une addition de quinoléine fluorée (Q^F) ainsi que d'une modification d'une naphtyridine (**N**) en quinoléine fluorée (Q^F), affiche une sélectivité de 11:1 en faveur de l'acide malique.

Une application visée par cette étude serait le dosage spécifique de l'acide malique présent dans le vin où il s'y trouve uniquement sous sa forme énantiomérique L, tout comme l'acide tartrique. Sachant que des études par dichroïsme circulaire et cristallographiques ont montré que ces deux acides ont des préférences hélicoïdales opposées, la capsule **X19**, dont l'hélicité P est induite et bloquée par la présence d'un groupe (1*S*)-camphanyle en fin de chaîne (cf. II.1), forme un complexe mismatch avec l'acide tartrique L et un complexe "match" avec l'acide malique L. La sélectivité en est par conséquent grandement améliorée. Finalement, à partir de l'oligomère **X16**, spécifique de l'acide tartrique, une série d'additions, modifications et/ou délétions de monomères a permis d'élaborer un récepteur affichant une sélectivité de 150:1 en faveur de l'acide malique par rapport à l'acide tartrique.



Figure 30 : (a) Illustration montrant la symétrie C₂ rompue dans l'acide malique nécessitant la désymétrisation de la capsule. (b) Séquences oligomériques X17 à X19 avec identification des monomères ayant subi une mutation (#), une délétion (-) ou une insertion (+) et les constantes d'association mesurées par RMN ¹H à 298K dans 90:10 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. ^a titrage réalisé sur l'énantiomère L-acide tartrique. ^b Titrage réalisé sur l'énantiomère L-acide malique.

Le même principe d'évolution itérative dirigée a été appliqué récemment à la reconnaissance spécifique d'hydrates de carbone.^{13,82} Ce domaine présente un intérêt particulier puisque les saccharides, qui constituent la classe de biomolécules la plus abondante sur Terre, sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques. A partir d'une librairie de monomères aza-aromatiques (**Figure 31, a**), et en se basant sur les même règles de repliement décrites précédemment, l'équipe du docteur Ivan Huc a préparé une séquence initiale symétrique **X20**, possédant un volume de cavité suffisamment important pour accueillir différents monosaccharides. Les complexes capsule-sucre se forment avec de bonnes affinités mais avec un faible niveau de sélectivité (**Figure 31, b, c**). Afin d'améliorer la sélectivité pour le fructose, l'évolution de la capsule initiale **X20** a été réalisé en réduisant petit-à-petit la cavité pour défavoriser localement les interactions avec les autres sucres tout en préservant les interactions clés avec le substrat cible. Ces évolutions guidées se basent sur des données expérimentales fournies par des études cristallographiques, RMN et de dichroïsme circulaire ainsi que des études complémentaires de modélisation moléculaire.

Les structures cristallographiques des complexes formés avec la capsule **X20** ont révélé que la cavité de cette dernière est légèrement plus grande que nécessaire pour accueillir les hydrates de carbone sélectionnés. D'autre part, il s'est avéré que **X20** établie des liaisons hydrogènes avec le β -D-fructopyranose principalement sur une seule moitié de son hélice. L'oligomère **X21** a donc été préparé et provient d'une mutation (#) d'une pyridine (**P**) en fluorobenzène (**F**) ainsi que de la suppression d'un motif 7-hydrazo-2-quinolinecarboxylique (**H**) du même côté de la séquence. Cette première évolution a permis de réduire le volume de la cavité sans altérer les interactions avec le fructose, ce qui a permis d'améliorer l'affinité pour ce dernier tout en réduisant l'affinité pour les autres hydrates de carbone. L'étude cristallographique du complexe associant **X21** et le fructose a confirmé la préservation des interactions hydrogènes clés et a permis de mettre en évidence la présence d'un espace vacant autour du méthylène endocyclique du β -D-fructopyranose (**Figure 32, a**). Cette lacune se situe en face d'une naphtyridine (**N**), de l'autre côté de la séquence par rapport à la première évolution.

La deuxième évolution a donc consisté en la modification de l'unité naphtyridine (**N**) en question en unité quinoléine fluorée (Q^F) afin de combler ce léger vide par un atome de fluor. Cette itération a mené à une diminution de l'affinité pour les autres substrats sans affecter celle pour le fructose, ce qui a pour conséquence d'améliorer la sélectivité pour ce dernier substrat. Une structure cristalline du complexe associant **X22** avec le fructose a confirmé l'occupation de l'espace vacant autour du méthylène du β -D-fructopyranose par l'atome de fluor additionnel (**Figure 32, b**).

Les hydrates de carbone existent sous plusieurs formes en solution dues à l'existence d'équilibres tautomériques entre les formes ouverte/furanose/pyranose et d'un échange entre les anomères α et β . Afin de déterminer si la forme reconnue par les récepteurs hélicoïdaux en solution correspond à celle observée à l'état solide, des expériences RMN HSQC ont été menées en utilisant des sucres marqués au ¹³C. L'induction totale de l'hélicité *P* par les groupes (1S)-(-)-camphanyles sur certaines séquences a permis d'acquérir des spectres RMN simplifiés grâce à la présence en solution d'un seul diastéréoisomère, les dosages étant réalisés uniquement par des sucres de la série *D*. L'étude de la capsule **X22P** a ainsi confirmé que le D-fructose était reconnu par cette dernière en solution uniquement sous sa forme β -pyranose.







Figure 32 : Structures cristallines du β -D-fructopyranose (en jaune) encapsulé (a) dans la capsule X21 et (b) dans la capsule X22. Les chaînes latérales ne sont pas représentées pour plus de clarté.

Les sélectivités atteintes dans ces deux exemples, et en particulier celle pour un hydrate de carbone au regard d'autres monosaccharides, démontre clairement que la méthode d'évolution itérative dirigée s'avère un outil performant pour l'élaboration de récepteurs spécifiques d'un substrat défini.

II.2.3.2 Modification conformationnelle in situ d'un récepteur hélicoïdal.

Les résultats exposés ci-dessus montrent que l'affinité d'une capsule pour une molécule invitée est très sensible à la complémentarité de forme entre les deux partenaires. Il est possible d'imaginer qu'une modification conformationnelle d'un récepteur, induite par un stimulus extérieur, aura une influence sur l'affinité pour un substrat donné. La capsule décrite précédemment **X16** (**Figure 33**) possède une forme adaptée à la reconnaissance de l'acide tartrique. La modification de la forme de cette capsule devrait alors engendrer un phénomène de relargage de la molécule. C'est ce qui a été réalisé à travers la réduction du cycle pyridazine de l'espaceur central **pyr-pyz-pyr** en cycle pyrrole.¹²



Figure 33 : Séquence du foldamère X16.

Dans un premier temps, le maillon central **X23** (**pyr-pyl-pyr**) a été synthétisé en trois étapes à partir du diacide **X24** (**pyr-pyz-pyr**) en utilisant une méthode électrochimique de régression de cycle grâce à laquelle une pyridazine peut être transformée en pyrrole (**Figure 34**).⁸³⁻⁸⁶ Il a été montré par RMN 2D NOESY et par modélisation moléculaire que **X23** adoptait préférentiellement une conformation *syn-syn*, due à la formation de liaisons hydrogènes entre les azotes des pyridines et l'amine secondaire du pyrrole, ce qui implique une courbure plus importante pour **X23** que pour **X24**.^{12,86} Le volume de la cavité générée par la séquence **X25** (**Q3PN2-pyr-pyl-pyr-N2PQ3**) devrait alors être fortement impacté, et ainsi offrir un environnement moins favorable à l'encapsulation de l'acide tartrique.

La capsule **X25** (**Figure 34**) a ensuite été préparée par couplage peptidique à partir du diacide **X23** avec les amines **Q3PN2**. Des expériences RMN 2D ROESY ont alors montré que le maillon central **pyr-pyl-pyr** prenait une conformation *anti-anti* inattendue, qui peut

s'expliquer par une plus grande stabilité due à un meilleur empilement global par π -stacking de la séquence dans cette conformation de l'espaceur central.



Figure 34 : Structures des monomères X23 et X24 et séquence du foldamère X25.

Cette observation a été confirmée par l'analyse de cristaux de la capsule **X25** qui montrent un angle de 90° formé par le maillon central comparativement à un angle de 60° dans le cas de de la capsule **X16** (**Figure 35, a**). Ceci a pour conséquence d'élargir sensiblement le diamètre de l'hélice, ce qui peut se voir en superposant les structures cristallines de **X16** et **X25** (**Figure 35, b**). Cependant le volume interne des deux capsules s'est avéré très similaire (109Å³) malgré une forme légèrement différente (**Figure 35, c**). Pour évaluer l'impact de la modification de la pyridazine en pyrrole, les deux capsules ont été titrées par les acides tartriques et maliques. Les affinités pour ces deux acides ont chuté dans les mêmes proportions par rapport à la capsule **X16** (**Figure 35, d**).

L'étude de la modification conformationnelle *in situ* de la capsule **X16** pour donner la capsule **X25** a ensuite été entreprise. La réduction électrochimique de la pyridazine en pyrrole n'a pas été possible. Les deux chaînes latérales *iso*butoxy positionnées de part et d'autre du maillon central créent une gêne stérique bloquant l'accès de la pyridazine à la nappe de mercure, qui constitue l'électrode de travail à la surface de laquelle la réaction électrochimique a lieu. Une méthode classique au zinc dans l'acide acétique a alors été appliquée pour passer de **X16** à **X25**. La même conformation *anti-anti* du maillon central **pyr-pyl-pyr** a été observée après obtention de **X25** par cette méthode de réduction *in situ*.



Figure 35 : (a) Coupes représentant les cinq monomères centraux de X16 et de X25. (b) Superposition des cinq monomères centraux de X16 et X25 (c) Représentation des structures à l'état solide vues de côté de X16 et de X25. Les chaînes latérales et le solvant sont omis pour plus de clarté. (d) Constantes d'association des acides tartriques et malique pour les capsules X16 et X25 mesurées par RMN ¹H dans un mélange 90:10 (v/v) CDCl₃/DMSO-d₆.

Malgré une conformation *anti-anti* inattendue de l'enchainement pyridine-pyrrolepyridine, cet exemple montre que la transformation sélective de la structure d'un monomère au centre de la séquence d'un foldamère peut mener à une modification de la forme globale de l'hélice en vue d'une altération de ses propriétés de reconnaissance moléculaire.

III. Présentation du sujet de thèse

Comme nous avons pu le voir, les récepteurs de type oligoamide aromatique développés par le groupe du docteur Ivan Huc reposent sur une disposition spatiale bien établie. Les séquences obtenues en fin de synthèse possèdent déjà leurs formes actives pour la reconnaissance moléculaire, et les capsules ainsi générées disposent d'une cavité polaire entièrement formée capables d'accueillir un substrat. Cette thèse s'inscrit comme une extension des travaux décrits précédemment et se décline en deux objectifs.

Premièrement, nous avons voulu proposer un foldamère oligoamide aromatique qui naturellement ne s'enroulerait sous forme de capsule fermée que grâce à la coordination à un centre métallique. Ce concept vise d'une part à obtenir un récepteur dont la fonction de reconnaissance ne serait activée que grâce à la présence d'un centre métallique, permettant ainsi

de pouvoir contrôler l'activité du récepteur. D'autre part, le métal pourrait avoir une influence dans le processus de reconnaissance moléculaire en optimisant l'affinité pour certains substrats.

La stratégie que nous avons choisie pour élaborer de tels récepteurs consiste à incorporer un monomère qui permettrait de moduler la forme de la capsule. C'est le maillon central qui a été sélectionné pour jouer le rôle de charnière moléculaire. L'enchaînement pyridazinepyridine-pyridazine (**pyz-pyr-pyz**), étudié précédemment au laboratoire,⁸⁷ présente les caractéristiques requises. Cet enchaînement sera considéré comme un monomère dans le reste de ce manuscrit, à l'instar du maillon **pyr-pyz-pyr** décrit antérieurement.

D'une part, comme mentionné précédemment, chaque lien aryle-CONH se positionne naturellement en conformation *anti* afin de minimiser la répulsion électronique entre l'atome d'azote endocyclique et l'oxygène du lien amide. De plus cette conformation *anti* est stabilisée par liaison hydrogène entre l'azote endocyclique et l'hydrogène du lien amide. D'autre part, les répulsions électroniques entre l'azote de la pyridine et les azotes internes des pyridazines contraignent le système à adopter une conformation *anti-anti* autour de la pyridine. Finalement, la combinaison de ces conformations locales empêchent la fermeture de la capsule puisque les oxygènes des amides pointent vers ce qui aurait dû être l'intérieur de la cavité (**Figure 36**, gauche). En supprimant les répulsions électroniques entre la pyridine et les pyridazines, grâce à la chélation à un métal, on obtient une conformation *syn-syn* autour de la pyridine (**Figure 36**, droite). Les oxygènes d'amide sont alors dirigés vers l'extérieur, favorisant un repliement similaire aux capsules décrites précédemment.



Figure 36 : Description des interactions intra- et intermoléculaires au niveau du monomère central pyz-pyr-pyz dans ses conformations *anti-anti* et *syn-syn*.



Figure 37 : (a) Structure du diacide X26. (b) Séquences des oligomères X27 et X28 ainsi que leurs motifs monomériques constitutifs.

Le diacide **X26** (**Figure 37, a**), dont la synthèse a été mise au point au laboratoire par le docteur Christophe Aubé, sera incorporé par couplage peptidique au centre de la séquence des deux foldamères cibles. La séquence **X27** (**Q**₃**P**N₂**pyr-pyr-Pyz**N₂**PQ**₃) (**Figure 37, b**) présente l'intérêt d'être rapidement obtenu grâce à une voie de synthèse plus courte et offre la possibilité de valider le concept de repliement par chélation à un centre métallique. Ce dernier doit être capable d'accepter un ligand tridentate dans sa sphère de coordination. L'évaluation du potentiel du métal à induire la conformation hélicoïdale du foldamère étant mesurée par RMN ¹H, les métaux sélectionnés ne doivent pas être paramagnétique. Ce premier foldamère devrait bénéficier d'une cavité réduite d'après une étude de modélisation de la forme fermée de cette capsule. Afin de viser l'encapsulation de molécules d'intérêt biologique comme des monosaccharides, une séquence **X28** (**Q**₃**P**N₂**Apyz-pyr-pyzAN**₂**PQ**₃) sera étudiée. L'incorporation des deux unités aza-anthracène (**A**) par rapport à **X27** permet de rallonger la séquence **X28** (a séquence **X28** fera l'objet d'études d'encapsulation de substrats variés.

Le second aspect développé dans cette thèse aborde la mise au point d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux mimes de récepteurs biologiques pour l'encapsulation de substrats volumineux, tels que des disaccharides. Comme nous l'avons déjà expliqués, la largeur des maillons centraux impacte directement le diamètre de l'hélice et donc le volume de la cavité formée. La taille de la diamine **X29**, composée d'un enchaînement pyrazine-pyridine-pyrazine (**paz-pyr-paz**), est comparable à celle d'un tétracène, ce qui en fait un bon candidat pour le développement de foldamères à large diamètre (**Figure 38, a**). Cet enchaînement sera également considéré comme un monomère dans la suite de ce manuscrit. Dans l'optique de tirer au maximum profit de la largeur du monomère **paz-pyr-paz**, la séquence **X30** (**Q3PN2A2paz-pyr-pazApaz-pyr-pazA2N2PQ3**), qui intègre deux unités **paz-pyr-paz**, a été imaginée (**Figure 38, b**). Les avancées concernant sa synthèse seront détaillées dans le chapitre 3.



Figure 38 : (a) Comparaison de la taille de la diamine X29 avec celle d'un tétracène. (b) Séquences de l'oligomère X30 ainsi que ses motifs monomériques constitutifs.

Le deuxième chapitre présentera le travail concernant la modulation d'un récepteur supramoléculaire par coordination à un métal, en commençant par un rappel bibliographique sur les métallofoldamères. Ensuite, les synthèses des cibles **X27** et **X28** seront détaillées avant de décrire le suivi de leur comportement en présence de métaux et de substrats osidiques.

Le troisième chapitre sera dédié au développement du foldamère **X30**, codant pour une cavité élargie, pour anticiper l'encapsulation de substrats plus volumineux.

Après une conclusion générale sur les résultats présentés dans ce mémoire, le rapport se conclura par une discussion sur les perspectives offertes par nos travaux.

Chapitre II – Modulation de la structure tridimensionnelle d'une capsule par coordination à un métal

I. Métallofoldamères : de l'interaction métal-ligand à leurs structure hélicoïdale

La coordination à un centre métallique s'avère d'une importance prépondérante pour un grand nombre de protéines dont la fonction biologique dépend de la présence d'un métal.⁸⁸ Les protéines qui contiennent un ion métallique comme cofacteur sont appelées métalloprotéines.⁸⁹ Leurs fonctions s'étendent sur plusieurs domaines comme la photosynthèse, le stockage et le transport ou encore possèdent une activité enzymatique. Pour certains systèmes biologiques, la présence d'un ion métallique revêt une importance particulière sur le plan structural puisqu'il peut stabiliser une architecture existante ou même déclencher, ou faciliter, un repliement en imposant des contraintes conformationnelles locales. Ceci a inspiré le développement de macromolécules se repliant en structures tridimensionnelles, notamment hélicoïdales, dès lors qu'elles se lient à un ou plusieurs centres métalliques.

I.1 Hélicates

Le terme hélicate fait référence à des structures bien définies dont les plus simples exemples se réduisent à un nombre limité de composants ce qui les rend particulièrement intéressants pour l'étude fondamentale d'édifices supramoléculaires auto-assemblés. Ce sont des structures composées en général de un à quatre ligands organiques agencés autour d'au moins deux centres métalliques.

Fuhrhop *et coll.* ont rapporté l'un des premiers exemples d'hélicates en 1976, où deux ligands **X31**-H2 s'enroulent autour de deux ions zinc(II) pour former le complexe $[Zn^{II}_2(X31)_2]$ (**Figure 39**).⁹⁰ La structure analysée par rayons X montre que deux ligands s'organisent de façon à présenter deux environnements tétraédriques dont les centres sont occupés par deux atomes de zinc.



Figure 39 : Structure du ligand X31-H₂ seul et complexé à du Zn(II).

Lehn *et coll*. ont par la suite décrit les ligands **X32** et **X33**, constitués respectivement de deux et trois unités bipyridines. Le nombre de ces unités bipyridines définit le nombre d'ions cuivre(I) autour desquels ces ligands vont s'enrouler (**Figure 40**).⁹¹ **X32** et **X33** ont été conçus pour former des doubles hélices en présence de cuivre(I) puisque ce dernier s'entoure préférentiellement d'une sphère de coordination tétraédrique.



Figure 40 : Structures des ligands X32 et X33 et représentation des hélicates formés par ces ligands avec deux et trois ions cuivre(I).

La formation des complexes ligands-métaux constitutifs des hélicates requiert la prise en compte de considérations thermodynamiques et cinétiques. Les deux exemples précédents illustrent la manière dont un système métal-ligand s'organise de lui-même pour tendre vers la structure thermodynamiquement stable, ce phénomène est appelé auto-assemblage. Cela implique que chaque étape de coordination à un centre métallique soit réversible afin d'éviter que le système ne soit cinétiquement piégé dans un minimum d'énergie local avant d'atteindre son état le plus stable. Cependant, il arrive parfois que plusieurs types d'agrégats métallosupramoléculaires différents soient obtenus simultanément. Par exemple, Lehn et Coll. ont préparé le ligand X34, constitué de cinq sites de liaison bidentates, qui est capable de former deux types d'arrangements supramoléculaires distincts en présence d'ions argent(I) (Figure **41**).⁹² Un équilibre en solution entre une hélice quadruple-brin et une structure de type grille "4x5" peut être visualisé par RMN ¹H. Le complexe définissant une hélice est formée par quatre ligands **X34** et dix ions Ag(I), il résulte de l'occupation par un ion métallique de tous les sites de coordination du ligand qui se trouvent en conformation syn. La grille "4x5" résulte de la réorganisation de deux complexes hélicoïdaux et d'un ligand X34 seul puisqu'elle est constituée de neuf ligands et de vingt ions Ag(I). Cinq ligands possèdent alors un site de coordination vacant qui adopte une conformation anti.



Figure 41 : Représentation de la formation et de l'interconversion simultanée de structures hélicoïdale et de type grille à partir du ligand X34 et d'ion argent(I). Les sphères grises représentent les ions argent(I).

Hannon *et coll.* ont également rapporté un comportement similaire pour des ligands bis(pyridylimine) **X35** (**Figure 42**) qui forment un mélange complexe de structures en échange rapide lorsqu'ils sont en présence d'ions argent(I), due à la flexibilité du ligand **X35**.⁹³ Parmi ces agrégats on retrouve une structure hélicoïdale, formée par l'agencement de trois ligands **X35** autour de deux ions argent(I), qui a pu être caractérisée par cristallographie aux rayons X (**Figure 42**).



Figure 42 : Structure du ligand **X35** et représentation du complexe $[Ag_{2}^{I}(X35)_{3}]^{2+}$ à l'état solide. En rouge, bleu, jaune : le ligand **X35**, en vert : les ions Ag⁺. Les hydrogènes ont été omis pour plus de clarté.

Ces deux derniers exemples semblent montrer que le design d'un ligand capable de former exclusivement une seule architecture supramoléculaire peut s'avérer difficile.

Rapidement, les efforts ont été dirigé vers l'élaboration de ligands hétérotopiques, c'està-dire qu'ils possèdent au moins deux sites de coordination différents afin d'exploiter les préférences particulières de chaque ion métallique. Piguet a ainsi décrit l'agencement de sites de liaisons bidentate et tridentate sur le ligand **X36**, dont l'association en triple hélice parallèle offre deux sites de coordination différents (**Figure 43, a**).^{94,95} L'environnement *pseudo* octaédrique, formé par trois unités bidentates, est adapté à la reconnaissance d'un ion métallique du bloc d, tandis que le site de coordination *pseudo*-tricapped trigonal prismatic, formé par trois unités tridentates, est capable d'accueillir un lanthanide. Des hélicates hétéronucléaires ont ainsi pu être obtenus par coordination de trois ligands **X36** autour d'un ion Fe(II) ou Zn(II) et d'un ion Ln(III). Il a par la suite étendu cet exemple à la formation de complexes trinucléaires qui comprennent un ion du bloc d et deux ions lanthanides grâce à a conception appropriée du ligand **X37** qui présente un site de coordination bidentate et deux sites de coordination tridentates (**Figure 43, b**).⁹⁶



Figure 43 : (a) Structure du ligand X36 porteur de sites de liaison différents. (b) Structure du ligand X37 et représentation de l'état solide du complexe [Zn^{II}Lu^{III}₂(X37)₃]⁸⁺.

Plus récemment, l'équipe du professeur Hahn a également travaillé sur l'élaboration d'hélicates hétéronucléaires en jouant cette fois-ci sur la présence d'une unité catéchol et de son homologue soufré (**Figure 44, a**).⁹⁷ Le complexe [Ti^{IV}Mo^{IV}(**X38**)₃]⁴⁻ a pu être cristallisé et a confirmé les préférences de l'ion Ti(IV) pour les ligands oxygénés et de l'ion Mo(IV) pour les donneur soufrés (**Figure 44, b**).



Figure 44 : (a) Structures du ligand **X38**-H₄ et du complexe [Ti^{IV}MO^{IV}(**X38**)₃]⁴⁻ (b) Représentation à l'état solide de ce dernier vue de côté (gauche) et selon l'axe Mo-Ti.

Les hélicates constituent des éléments intéressants pour l'étude des mécanismes associés aux processus d'auto-assemblage. Parmi ces processus, le "self-sorting" est un terme anglosaxon qui est définit par la reconnaissance de haute fidélité entre les molécules et les ions présents dans un mélange complexe. Plusieurs scénarios sont envisageables lorsque l'on mélange différents types de ligands avec des ions métalliques :

- 1) sélectivité nulle
- 2) auto-reconnaissance
- 3) auto-discrimination

Dans le premier cas, un mélange statistique de tous les assemblages possibles est obtenu, aucun phénomène de "self-sorting" ne s'étant mis en place. L'auto reconnaissance se définit par l'obtention d'hélicates composés d'un unique type de ligand. Ce type d'agrégat sera appelé hélicate homoligand dans la suite de ce manuscrit. L'auto discrimination se définit quant à elle par la formation d'hélicates composés de ligands différents. Ces structures seront appelés hélicates hétéroligands.

L'équipe du professeur Lehn a décrit l'un des rares hélicates hétéroligands formés par auto-discrimination en combinant des ligands hétérotopiques composés de bipyridines **B** et de terpyridines **T** avec des ions métalliques.^{98,99} Les ligands **TBT X39** et **BTB X40** s'associent spécifiquement en présence d'ions cuivre(II) pour former l'hélicate $[Cu^{II}_{3}(X39)(X40)]^{6+}$ définissant trois sites pentavalents (**Figure 45**).



[Cu^{II}₃(X39)(X40)]⁶⁺

Figure 45 : Structure des ligands hétérotopiques **X39** et **X40** et de l'hélicate [Cu^{II}₃(**X39**)(**X40**)]⁶⁺ formé par auto-discrimination.

Il est plus courant en revanche de rencontrer des complexes formés par autoreconnaissance. Raymond *et coll*. ont décrit des ligands composés de deux unités catéchol séparées par des distances variables.¹⁰⁰ En présence de gallium(III), le mélange des ligands **X41**-H₄, **X42**-H₄ et **X43**-H₄ donne naissance uniquement à des hélicates homoligands afin d'éviter de générer des contraintes stériques dues à l'association de ligands de longueurs différentes (**Schéma 1**).



Schéma 1 : Représentation de l'auto-reconnaissance dans l'assemblage d'hélicates composés des ligands X41, X42 et X43 en présence de gallium(III) et d'une base.

Dans le même esprit, Lehn *et coll*. ont montré que des ligands construits avec des liens de différentes longueurs entre des unités bipyridines permettent de générer un processus d'auto-reconnaissance.¹⁰¹

Dans la même étude, il est démontré qu'un mélange des quatre ligands **X44**, **X45**, **X46** et **X47** de type oligobipyridine conduit, par auto-reconnaissance en présence d'une quantité appropriée d'ions cuivre(I), aux quatre hélicates homoligands correspondants (**Schéma 2**).



Schéma 2 : Représentation de l'auto-reconnaissance dans l'assemblage d'hélicates composés des ligands X44, X45, X46 et X47 en présence de cuivre(I).

Selon les auteurs, plusieurs facteurs dirigent le système vers cet état d'équilibre prévisible. Premièrement, la règle d'occupation maximale favorise l'implication de tous les ligands dans l'occupation de tous les sites de coordination des ions métalliques. Deuxièmement, la formation d'agrégats de petites tailles est entropiquement favorisée par rapport aux agrégats polymériques de tailles importantes.

I.2 Interaction d'oligomères biomimétiques abiotiques monobrins avec des ions métalliques

Le développement de foldamères biomimétiques, notamment abiotiques, capables d'interagir avec un métal s'est largement appuyé sur les avancées faites sur des modèles simples d'hélicates. Les exemples de foldamères dont la coordination à un ion métallique génère ou stabilise une structure tridimensionnelle hélicoïdale peuvent mener, à terme, à mieux comprendre et à mimer les fonctions des biopolymères.

Le groupe de Borovik a décrit, à partir des années 1995, un oligoamide **X48**-H₂ adoptant une structure hélicoïdale maintenue par un réseau de liaisons hydrogènes et par π -stacking (**Figure 46, a**).^{102,103} Ce ligand a été conçu de manière à ce que les trois atomes d'azote du motif pyridyle diamide offrent un site de liaison tridentate, suite à la déprotonation des deux protons amide, dans lequel un ion Cu(II) peut se placer (**Figure 46, b**). Les oxygènes (1) et (2) apportent un supplément de densité électronique au centre métallique. Compte-tenu de leur caractère faible de base de Lewis, ces deux oxygènes s'adaptent facilement à la demande électronique du métal en présence. Les ions Cu(II) et Ni(II) ont ainsi permis d'obtenir des métallofoldamères possédant des structures hélicoïdales stables.



Figure 46 : (a) Structure du ligand **X48**-H₂ avec le réseau de liaisons hydrogènes stabilisant une structure hélicoïdale. (b) Deux représentations de la structure hélicoïdale du complexe [Cu^{II}(**X48**)].

Cet exemple démontre qu'il est possible de concevoir un foldamère possédant une structure hélicoïdale stable grâce à des interactions de coordination métal-ligands qui s'ajoutent aux interactions préexistantes que sont les interactions hydrogènes, le π -stacking ou les interactions de type dipôle-dipôle.

Le premier exemple d'un foldamère abiotique dont la structure hélicoïdale est assurée uniquement par coordination à un ion métallique remonte à 1999 avec l'association d'oligomères de *meta*-phénylène éthynylènes de Moore et d'ions argent(I).¹⁰⁴ Dans cette étude, l'oligomère **X49** (**Schéma 3**), comprenant six groupements carbonitriles, possède une conformation dépliée aléatoire dans le THF. Après ajout d'ions argent, une conformation *cis* des unités diphénylacétylènes est détectée, en accord avec une structure hélicoïdale de l'édifice. Dans cette conformation, les groupes nitriles sont dirigés vers l'intérieur de la cavité, formant deux sites de coordination trigonal plan dans lesquels deux ions argent peuvent se loger.



Schéma 3 : Modelage de la structure tridimensionnelle du foldamère X49 par coordination à deux ions Ag^I pour former une hélice offrant deux sites de coordination trigonal plan. En rouge : ion argent(I), en bleu : azote, en vert : carbone, en blanc : hydrogène. Les chaînes latérales triéthylène glycol, les groupements terminaux et le solvant ont été omis pour plus de clarté sur le modèle moléculaire.

Plus tard, le groupe du professeur Fox a décrit la conception et l'étude de ligands de type salen et salophen dont le repliement en hélice monobrin n'est assuré qu'en présence d'un métal comme le cuivre(II) ou le nickel(II).¹⁰⁵ Le motif salophen présent au centre de la séquence du ligand **X50**-H₂ est un site tétradentate qui, en l'absence de centre métallique, forme un angle d'environ 90°, empêchant la formation d'une hélice complète (**Figure 47, a, b**). Un réseau de liaisons hydrogène préorganise les deux extrémités du ligand selon deux hémi-hélices orientées perpendiculairement l'une par rapport à l'autre. En présence d'un centre métallique, le site tétradentate peut offrir un environnement plan carré favorable à la chélation d'un ion ion Cu^{II} ou Ni^{II}.⁹¹ Le réseau de liaisons hydrogène préexistant fige le complexe en hélice dont la stabilité se voit renforcée grâce à des interactions par π -stacking entre différents cycles aromatiques de la séquence (**Figure 47, c, d**).

Dans la même étude, ce groupe décrit la réduction électrochimique du centre métallique du complexe [$Cu^{II}(X50)$] afin d'étudier l'altération de sa structure hélicoïdale. Une géométrie pyramide base carrée est préférentiellement adoptée autour du centre métallique lors de la réduction du Cu(II) en Cu(I). L'hélice s'ouvre et un ligand comme la *N*,*N*-diméthyl-4-aminopyridine, présent en solution, se place en position apicale pour compléter la sphère de coordination (**Schéma 4**). Le caractère réversible de cette transformation a été mis en évidence par voltampérométrie cyclique.



Figure 47 : (a) Structure du ligand de type salophen **X50**-H₂. **(b)** Représentation des interactions stabilisant la structure hélicoïdale des complexes [Cu^{II}(**X50**)] et [Ni^{II}(**X50**)]. **(c)** Représentation de l'état solide du complexe [Ni^{II}(**X50**)], les atomes d'hydrogènes, les chaines hexyles et le solvant sont omis pour plus de clarté.



Schéma 4 : Représentation du caractère réversible de l'ouverture de l'hélice par réduction électrochimique du centre métallique du complexe en présence d'un ligand (DMAP).

Cette étude démontre que la souplesse des interactions non covalentes d'un foldamère permet de stabiliser la structure tridimensionnelle secondaire d'un métallofoldamère dont la conformation peut être modulée en fonction de la nature du centre métallique.

Récemment, Lehn a décrit l'utilisation d'ions Pb(II) pour déclencher un processus de mouvement moléculaire.¹⁰⁶ Parmi les ligands de différentes longueurs préparés, le ligand **X51** (**Figure 48, a**) présente deux domaines distincts qui résultent de préférences conformationnelles locales visant à minimiser les répulsions électroniques entre les doublets non-liants des atomes d'azotes. La zone composée d'unités hydrazone-pyridine code pour une géométrie linéaire tandis que la zone composée d'unités hydrazone-pyrimidine démontre une préférence conformationnelle hélicoïdale. Lors de la chélation à un ion métallique, ces deux domaines subissent chacun un mouvement propre qui résulte de la suppression des répulsions électroniques au profit de liaisons de coordination. La zone hélicoïdale se déroule en brin linéaire tandis que la zone linéaire s'enroule en hélice sous l'action d'ions Pb(II) (**Figure 48, b**). Ce phénomène, suivi par RMN ¹H a pu être confirmé par l'obtention d'une structure cristalline du complexe [Pb₃(**X51**)]⁶⁺ (**Figure 48, c**).



Figure 48 : (a) Structure du ligand X51 avec sa représentation schématique : en bleu les unités hydrazone-pyridine, en violet : les unités hydrazone-pyrimidine. (b) Structure du complexe [Pb₃(X51)]⁶⁺ ainsi que sa représentation schématique. (c) Représentation de l'état solide du complexe [Pb₃(X51)]⁶⁺, les sphères souges correspondent aux ions Pb(II), les hydrogènes et le solvant ont été omis pour plus de clarté.

Ce processus s'avère réversible puisqu'en ajoutant de la *tris*(2-aminoéthyl)amine, un meilleur ligand des ions métalliques, ceux-ci sont déplacés du ligand **X51** qui retrouve sa forme

initiale. Par ailleurs, en jouant sur le pH du milieu, il est possible de protoner sélectivement les azotes de la *tris*(2-aminoéthyl)amine, ce qui permet de libérer les ions métalliques qui seront alors recaptés par **X51**. Par la suite, en ajoutant une base comme la triéthylamine dans le milieu, la *tris*(2-aminoéthyl)amine est neutralisée et est alors capable de recapter les ions Pb(II) afin de régénérer le ligand **X51** sous sa forme libre.



Schéma 5 : Représentation de la modulation du processus de coordination du ligand X51 aux ions Pb(II) en présence d'un ligand aminé (tren) grâce au contrôle du pH du milieu.

Nous avons pu voir qu'en exploitant la disposition des sites de liaison et leur géométrie au sein de différents ligands, ainsi que les préférences des centres métalliques pour certaines sphères de coordinations, il est possible d'influencer le système vers la création de structures supramoléculaires particulières, stabilisés par la présence d'ions métalliques, comme les hélicates. D'autres systèmes comprenant un seul ligand, dont le repliement en hélice est déclenché par coordination à un centre métallique ont également vu le jour. Enfin, le tout dernier exemple montre que des applications, comme des moteurs moléculaires, utilisant des métallofoldamères peuvent être envisagés.
II. Cibles et synthèse

II.1 Introduction

Ce chapitre II décrit l'étude des foldamères **X27** (**Q**3**P**N₂**pyz-pyr-pyz**N₂**PQ**3) et **X28** (**Q**3**P**N₂**Apyz-pyr-pyzA**N₂**PQ**3) (**Figure 49**) dans le contexte de leur modification conformationnelle en présence d'un ion métallique.



Figure 49 : Séquences des foldamères cibles X27 et X28.

Ces deux séquences possèdent plusieurs points communs. Premièrement, le motif pyridazine-pyridine-pyridazine (**pyz-pyr-pyz**) constitue l'espaceur central, porteur de la fonctionnalité de charnière moléculaire permettant le changement tridimensionnel des foldamères **X27** et **X28**. Deuxièmement, les extrémités de chaque séquence sont constituées des oligomères **Q3PN**₂, déjà mentionnés précédemment (Chap I, § II.2.3), qui permettent de réduire progressivement le diamètre de l'hélice du centre vers les extrémités. Finalement, la seule différence réside dans la présence des unités pyrido[3,2-g]quinoléines, notées **A**, de chaque côté de l'espaceur central **pyz-pyr-pyz** dans la séquence **X28**. Ce motif **A** présente l'avantage d'avoir une largeur supérieure à celle d'une naphtyridine (**N**), ce qui, combiné à un angle de 120° entre ses fonctions amine et acide situées de part et d'autre, lui permet de coder pour un diamètre d'hélice légèrement plus important. La synthèse des foldamères de type oligoamide se fait par élongation de la séquence grâce à un enchaînement de couplages peptidiques entre des monomères acides et amines. La stratégie de synthèse initialement imaginée pour atteindre les capsules **X27** et **X28** consiste à coupler l'amine **X52** (**Q3PN**₂) sur le motif diacide central adéquat. Dans le cas du foldamère **X27**, le motif central correspond au

diacide bipyridazinylpyridine **X26** alors que pour **X28** il correspond au trimère **X53**, obtenu lui-même par couplage entre le diacide **X26** et l'amine aza-anthracène **X54**.



Schéma 6 : Schéma rétrosynthétique initial des capsules X27 et X28.

Ce paragraphe débutera par un court exposé des principales méthodes de couplage peptidique. Ensuite, l'accès à l'hexamère **X52**, développé à Bordeaux, sera présenté d'une manière succincte puis la synthèse du diacide **X26** sera détaillée avant d'enchainer sur la préparation du trimère **X53**. L'accès aux deux séquences **X27** et **X28** conclura ce paragraphe.

II.2 Synthèse

II.2.1 Rappels bibliographiques sur les couplages peptidiques

Les synthèses des foldamères décrits dans ce manuscrit reposent sur des étapes clés de couplages peptidiques. Les liens amides jouent un rôle important dans la composition des

systèmes biologiques, notamment dans les protéines puisque chaque acide aminé y est lié à son voisin *via* une liaison amide. Mais ce lien ne se limite pas seulement aux les systèmes biologiques et il est fréquent de le retrouver dans de nombreux principes actifs de médicaments (Pénicilline, Rivaroxaban, Valsartan, Sitagliptine...) ou dans des systèmes artificiels tels que le nylon ou le kevlar.

La synthèse d'un lien amide consiste à faire réagir une amine sur un acide carboxylique. Cependant, il est nécessaire d'utiliser des conditions particulières afin de déplacer l'équilibre réactionnel vers la formation de l'amide puisque cette réaction ne se fait spontanément qu'à des températures de l'ordre de 200°C (**Schéma 7**).¹⁰⁷

Schéma 7 : Formation d'un lien amide avec activation thermique.

Une autre solution consiste évidemment à activer chimiquement et non thermiquement cette réaction. La méthode repose sur la conversion du groupement OH de l'acide carboxylique en un bon groupe partant facilitant l'étape d'aminolyse (**Schéma 8**). La combinaison d'un effet mésomère attracteur et d'un effet inductif attracteur augmente l'électrophilie du carbonyle, ce qui facilite l'attaque de l'amine, et confère au groupement partant un fort caractère nucléofuge.

Schéma 8 : Formation d'un lien amide avec activation chimique. GP : groupe partant.

Le composé carbonylé activé peut être un halogénure d'acyle, un azoture d'acyle, un acylimidazole, un anhydride, ou un ester. Plusieurs stratégies peuvent être mises en place pour le couplage d'une amine avec un acide carboxylique :

- L'activation de l'acide est réalisée séparément et l'intermédiaire réactionnel est isolé avant d'être soumis à l'étape d'aminolyse.
- L'espèce activée est préparée dans une étape préliminaire puis est immédiatement traitée par l'amine sans être isolée.
- L'acide carboxylique est activé *in situ*, grâce à un agent de couplage, en présence de l'amine.

Plusieurs revues ont été consacrées à la description des nombreuses solutions dédiées à la formation de liens amides,¹⁰⁷⁻¹¹⁷ en se concentrant sur la problématique de racémisation inhérente à la synthèse peptidique. Dans le cas d'oligoamides aromatiques, la réactivité de l'espèce aminée peut poser problème puisque la nucléophilie d'une amine aromatique est bien inférieure à celle d'une amine aliphatique. Ceci implique qu'une activation suffisamment forte du partenaire acide carboxylique est généralement requise.

2.2.1.1 Halogénures d'acyle

Lorsqu'il est question de former un lien amide, la méthode la plus largement utilisée consiste à transformer préalablement l'acide en halogénure d'acyle, et plus particulièrement en chlorure d'acyle. Pour ce faire, les réactifs comme le chlorure d'oxalyle (**Schéma 9, a**) ou le chlorure de thionyle (**Schéma 9, b**) sont très répandus. Ils sont généralement utilisés avec une quantité substoechiométrique de DMF pour catalyser la réaction de formation du chlorure d'acide (**Schéma 9, c**).



Schéma 9 : Mécanisme réactionnel pour la formation d'un chlorure d'acyle avec (a) le chlorure d'oxalyle, (b) le chlorure de thionyle. (c) Cycle catalytique faisant intervenir le DMF.

Il est à noter que du chlorure d'hydrogène est libéré dans le processus, c'est pour cela que Ghosez a proposé un réactif permettant de générer des chlorures d'acyle en conditions neutres (**Schéma 10**).¹¹⁸



Schéma 10 : Mécanisme réactionnel pour la formation d'un chlorure d'acyle avec le réactif de Ghosez.

Le chlorure cyanurique est également utilisé, en présence d'une base comme la triéthylamine, pour former un chlorure d'acide dans des conditions non acides (**Schéma 11, a**). Son analogue fluoré permet quant à lui de former des fluorures d'acides, plus stables vis-à-vis de nucléophiles oxygénés comme l'eau, tout en étant aussi réactifs envers les amines (**Schéma 11, b**)



Schéma 11 : Mécanisme réactionnel pour la formation (a) d'un chlorure d'acyle avec le chlorure cyanurique, (b) d'un fluorure d'acyle avec le fluorure cyanurique.

Le couplage d'un halogénure d'acyle avec une amine génère un intermédiaire réactionnel tétraédrique (**Schéma 12, a**) et se fait généralement en présence d'une base pour piéger le HCl généré afin d'éviter des réactions parasites et/ou d'empêcher la conversion de l'amine en son ammonium inerte. Cette réaction peut être accélérée grâce à la formation d'un intermédiaire réactionnel chargé de type N-acyle pyridinium, plus réactif, en utilisant comme base la pyridine, ou la N,N-diméthylaminopyridine (**Schéma 12, b**). Des conditions anhydres

sont souvent employées pour ce couplage même si les halogénures d'acyle sont assez robustes pour être couplés avec une amine en milieu biphasique en présence de NaOH, dans les conditions de Schotten-Baumann.¹¹⁹



Schéma 12 : Aminolyse d'un chlorure d'acyle (a) en présence d'une base non nucléophile et (b) en présence de pyridine.

2.2.1.2 anhydrides symétriques et mixtes

Les anhydrides carboxyliques symétriques sont préparés le plus souvent en mélangeant deux équivalents d'acide carboxylique avec un équivalent d'un carbodiimide comme le dicyclohexyl carbodiimide (DCC) en absence d'autre nucléophile (**Schéma 13, a**).¹²⁰ L'anhydride réagit dans une seconde étape avec l'amine pour former l'amide (**Schéma 13, b**).



Schéma 13 : (a) Préparation d'un anhydride symétrique et (b) couplage consécutif avec une amine.

Ceci régénère par la même occasion un équivalent d'acide carboxylique, ce qui constitue l'inconvénient majeur de cette méthode puisque seulement la moitié du substrat acide initial est converti en amide.

Pour pallier ce problème, les anhydrides carboxyliques mixtes sont régulièrement employés, leur formation peut être initiée par réaction de l'acide carboxylique sur un chlorure d'acide comme le chlorure de pivaloyle, en présence d'une base (**Schéma 14, a**). Cependant, un manque de régiosélectivité peut être observé lors de l'attaque nucléophile de l'amine selon l'encombrement stérique du groupement R.¹²¹ En remplaçant le chlorure d'acide par un chloroformiate pour former un anhydride carbonique mixte,^{122,123} dont les deux carbonyles présentent des réactivités différentes, il est possible de limiter les problèmes de régiosélectivité (**Schéma 14, b**).



Schéma 14 : (a) Formation d'un anhydride carboxylique mixte et aminolyse subséquente(b) Formation d'un anhydride carbonique mixte et aminolyse subséquente.

Il est également possible de former un anhydride carbonique mixte grâce à la 2-éthoxy-1-éthoxycarbonyl-1,2-dihidroquinoléine (EEDQ) qui, en présence d'acide, se décompose en sel de quinoléinium et réagit immédiatement avec l'ion carboxylate (**Schéma 15**).¹²⁴



Schéma 15 : Utilisation d'EEDQ pour générer un anhydride carbonique mixte.

2.2.1.3 Les imidazoles d'acyle

Le carbonyle diimidazole (CDI) est un réactif qui mène à la formation d'amides en deux étapes successives grâce à l'activation intermédiaire de l'acide carboxylique en imidazoles

d'acyle (**Schéma 16, a**).¹²⁵⁻¹²⁷ La deuxième étape ne requiert pas l'ajout d'une base puisque le milieu réactionnel contient et génère de l'imidazole. Il est important d'éviter d'insérer un excès de CDI lors de la première étape pour éviter la formation d'urée provenant de la réaction de l'amine sur l'excédent de CDI (**Schéma 16, b**).



Schéma 16 : (a) Formation d'amide en deux étapes successives en utilisant le CDI. (b) Réaction parasite possible lorsqu'un excès de CDI est utilisé pour la première étape de couplage.

2.2.1.4 Les esters activés

Certains esters activés peuvent être préparés puis purifiés et stockés avant d'être soumis à une aminolyse. La méthode courante consiste à activer temporairement l'acide puis de le faire réagir avec l'alcool correspondant à l'ester souhaité (**Schéma 17**). L'activation temporaire peut être réalisée à l'aide d'un carbodiimide ou en transformant l'acide en chlorure d'acide. Les alcools régulièrement employés sont l'hydroxy benzotriazole (HOBt), le *p*-nitrophénol (PNP), le pentafluorophénol, le 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) ou le *N*-hydroxysuccinimide (HOSu).



Schéma 17 : Préparation d'un ester activé en vue d'une aminolyse et alcools servant à la préparation de l'ester activé.

2.2.1.5 Les solutions « one-pot »

Des conditions de couplage ont été développées pour la synthèse d'amides dans lesquelles l'acide carboxylique est activé *in situ* avant de réagir avec l'amine qui peut être présente dans le milieu réactionnel, ou ajouté ultérieurement. Une méthode largement utilisée consiste à ajouter une quantité catalytique ou stœchiométrique d'un réactif hydroxylé comme l'HOBt en présence d'un carbodiimide pour préparer un ester activé *in situ*. Mais d'autres réactifs ont été développés et peuvent être classés selon leur nature. Les sels de phosphonium et d'uronium constituent les réactifs les plus utilisés.

- Les sels de phosphonium :

L'hexafluorophosphate de (benzotriazol-1-yl-oxy)-tris-(diméthylamino)-phosphonium (BOP) a été décrit en 1975 comme un réactif permettant le couplage « *one-pot* » d'un acide carboxylique et d'une amine en présence d'une base comme la triéthylamine ou la *N*,*N*-diisopropyléthylamine (**Schéma 18**).¹²⁸ En effet, les sels de phosphonium possèdent la particularité de ne pas réagir avec le substrat amine. La force motrice de la réaction est la libération d'hexaméthylphosphoramide (HMPA) possédant une double liaison oxygène-phosphore extrêmement stable, lors de la formation de l'intermédiaire ester de benzotriazole, ce qui constitue également l'inconvénient majeur de ce réactif puisque l'HMPA est extrêmement toxique.



Schéma 18 : Mécanisme réactionnel faisant intervenir le BOP au cours d'un couplage peptidique.

D'autres agents de couplages comme le PyBOP,¹²⁹ le PyCloP,¹³⁰ le PyBroP¹³⁰ ou le PyAOP¹³¹ ont été préparés pour lesquels les sous-produits libérés au cours de la réaction s'avèrent moins toxiques (**Figure 50**). Il est relaté que le PyCloP et le PyBroP donnent de bons résultats lors du couplage d'amines secondaires, ce qui laisse supposer le passage par un halogénure d'acide intermédiaire.¹³⁰



Figure 50 : Structures de quelques sels de phosphonium utilisés en synthèse peptidique.

Il est à noter que lors d'une réaction de couplage lente, avec une amine peu réactive, l'ester de benzotriazole peut s'hydrolyser si le milieu n'est pas totalement anhydre pour reformer l'acide carboxylique. Cela peut être pallié par des ajouts d'agent de couplage tout au long de la durée de la réaction. Cela permet de maintenir une concentration en ester de benzotriazole suffisante pour réagir avec le partenaire amine.

- Les sels d'uronium :

Les sels d'uronium (**Schéma 19, a**) réagissent de manière similaire aux sels de phosphonium. Cependant, l'amine peut réagir avec l'agent activant pour conduire à un sousproduit de type tétraméthylguanidinium (**Schéma 19, b**). Il est donc préférable d'activer l'acide avec un équivalent d'agent de couplage puis d'ajouter l'amine dans le milieu.



Schéma 19 : (a) Structures de quelques sels d'uroniumutilisés en synthèse peptidique. (b) Formation du sou-produit de type tétraméthylguanidinium.

La synthèse peptidique a contribué au développement de nombreuses méthodologies pour la formation de liens amides. Des halogénures d'acides aux anhydrides, en passant par les esters activés, la palette d'agents de couplages décrits ici n'est qu'une liste non exhaustive de ce qui est décrit dans la bibliographie.^{113,115-117} Chaque méthode a été mise au point pour pallier un problème particulier, et en ce qui concerne la chimie hétéroaromatique, où les amines sont souvent très appauvries en électrons, l'activation adéquate de l'acide carboxylique correspond souvent à une activation puissante comme un chlorure d'acide, ou une espèce chargée positivement pour permettre la formation du lien amide.

II.2.2 Accès à l'Hexamère X52 (Q₃PN₂)

La synthèse de l'hexamère **X52** (Figure 51, a) a été développée à Bordeaux et a déjà permis, en collaboration avec le Pr. Didier Dubreuil, d'obtenir plusieurs foldamères, présentés dans le chapitre I, pour l'encapsulation de substrats biologiques. La préparation de l'amine **X52** se présente comme une synthèse peptidique faisant intervenir des monomères préparés préalablement et portant des fonctions acides carboxyliques ou amines. Pour faciliter la lecture, un code couleur permet de représenter chaque unité constitutionnelle. En bleu : les quinoléines **Q** ; en rouge : les pyridines **P** ; en vert : les naphtyridines **N** (**Figure 51, b**). La stratégie de synthèse convergente repose sur le couplage d'unités monomériques ou oligomériques entre elles (**Figure 51, c**). L'acide carboxylique BocHN-N-CO₂H est couplé à son homologue aminé H₂N-N-CO₂Bn avec 80% de rendement puis une hydrogénation permet d'obtenir l'acide carboxylique du dimère HO₂C-N₂-NHBoc⁶¹ qui réagit ensuite sur une seule fonction amine de la 2,6-diaminopyrdine H₂N-P-NH₂. Le trimère H₂N-PN₂-NHBoc est par la suite engagé en

couplage peptidique avec le trimère O_2N - Q_3 - CO_2H^8 puis l'amine **X52** est obtenue quantitativement par déprotection de l'adduit Q_3PN_2 -NHBoc afin d'être engagé dans les couplages peptidiques suivants.



Figure 51 : (a) Structure de l'amine **X52** (**Q**₃**PN**₂) (b) Description des monomères utilisés pour la construire. (c) Sa stratégie de synthèse convergente : i) PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 45°C ; ii) H₂, 10% Pd/C, DMF ; iii) TFA, CHCl₃, t.a.

Au final, l'amine **X52** est obtenue avec 45% de rendement sur ces cinq étapes, en partant des deux monomères BocHN-N-CO₂H et H_2N -N-CO₂Bn.

II.2.3 Préparation de l'unité centrale pyz-pyr-pyz X26

La synthèse de la bipyridazinylpyridine **X26** a été mise au point par le docteur Christophe Aubé durant ses travaux de thèse (2009-2012).¹³² La stratégie de synthèse du diacide **X26** repose sur l'obtention des fonctions acides carboxyliques par coupure oxydante des cycles furaniques, de la bifurylbipyridazinylpyridine **X55**. Celle-ci résulte d'un couplage palladocatalysé entre l'acide 2-furylboronique **X56** commercial et la bipyridazine bromée **X57**, obtenues en deux étapes à partir de la 2,6-diacétylpyridine **X58** commerciale.



Schéma 20 : Schéma rétrosynthétique du diacide X26.

La première étape s'appuie sur les conditions modifiées de Coates¹³³ selon lesquelles la 2,6-diacétylpyridine **X58**, en présence de carbonate de potassium (4,0 éq.), permet d'obtenir l'adduit **X60** par double aldolisation avec l'acide glyoxylique (2,0 éq.) dans l'eau à 50°C (**Schéma 21**). Cet intermédiaire réactionnel est directement placé en conditions acides (eau/acide acétique 4 :1) en présence d'hydrazine à reflux afin d'obtenir la bipyridazinone **X59** avec un rendement de 91%.



Schéma 21 : Synthèse de la bipyridazinone x59.

L'activation de la bipyridazinone **X59** en bipyridazine bromée **X57** est nécessaire pour réaliser le couplage palladié en vue de coupler les cycles furaniques. La fonctionnalisation d'une pyridazinone par un atome de brome est décrit dans la bibliographie par l'action d'oxybromure de phosphore (POBr₃).¹³⁴



Schéma 22 : Synthèse de la bipyridazine bromée X57.

Afin d'améliorer l'efficacité de la synthèse du diacide **X26**, une optimisation de l'étape de bromation a été menée puisqu'elle était sujette à des rendements peu reproductibles de 46% maximum. Les modifications ont porté sur plusieurs points : le nombre d'équivalents de POBr₃,

la présence ou non d'un solvant, un chauffage à reflux ou en tube scellé et l'étape de traitement de la réaction. C'est l'optimisation du traitement de la réaction qui a permis d'améliorer l'efficacité de cette réaction. La neutralisation est particulièrement exothermique et un traitement trop rapide à l'hydroxyde de sodium hydrolyse un partie du produit formé **X57** pour revenir à la bipyridazinone **X59**. C'est l'utilisation d'hydrogénocarbonate de sodium lors de la neutralisation de la réaction, en assurant un pH de 7 en fin de traitement, qui a permis d'assurer un rendement reproductible et amélioré à 56%.

Le greffage des cycles furaniques, précurseurs des fonctions acides carboxyliques, se fait dans les conditions modifiées de Kar,¹³⁵ en réalisant un couplage de type Suzuki-Miyaura entre la bipyridazine **X57** et l'acide 2-furylboronique **X56** (4.0 éq.) commercial en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (20 mol%) dans le DMF à 110°C pendant 15h (**Schéma 23**). La difuryl-bipyridazinyl-pyridine **X55** est obtenue avec un rendement de 59%. L'ultime étape consiste à générer les fonctions acides carboxyliques par coupure oxydante des cycles furanes précédemment installés (**Schéma 23**). L'action de permanganate de potassium (4,0 éq.) à température ambiante dans l'eau pendant 48h permet, après élimination des sels de manganèse, d'isoler le diacide **X26**, qui précipite en milieu acide, avec un rendement de 42%. La bipyridazine **X55** n'ayant pas réagi peut être récupérée afin d'être transformée ultérieurement.



Schéma 23 : Préparation de l'intermédiaire X55 puis coupure oxydante permettant d'obtenir le diacide X26.

Au bilan, le diacide **X26** est obtenu en quatre étapes à partir de la 2,6-diacétylpyridine **X58** avec un rendement global de 12%.

II.2.4 Synthèse de l'oligomère X53 : difficultés et alternative

Afin d'accéder à l'espaceur central **X53**, le diacide **X26** doit être couplé à l'amine **X54** (**Schéma 24**) dont la synthèse, développée à Bordeaux,¹³⁶ sera décrite ci-dessous.



Schéma 24 : Représentation schématique de la rétrosynthèse du composé X53.

II.2.4.1 Synthèse du monomère X54

L'amine **X54** fait partie de la famille des pyrido[3,2-g]quinoléines (**Figure 52**) dont la position 9 peut être substituée de différentes manières. Ces composés, qui peuvent également être appelé 1,8-diazaanthracènes, sont notés A^X , X faisant référence au groupement présent en position 9.



Figure 52 : Structure de l'amine X54 appartenant à la famille des pyrido[3,2-g]quinoléines.

La stratégie de synthèse de ces monomères **A** repose sur trois étapes clés: une étape d'addition de Michael, une étape de cyclisation et une réaction de Mitsunobu (**Schéma 25**).



Schéma 25 : Stratégie générale d'obtention des 1,8-diazaanthracènes.

Toutefois, il est à noter que pour obtenir un monomère A^H, il est impossible de partir directement du 1,3-diaminobenzène sous peine de former une 1,7-phénantroline lors de l'étape de cyclisation. La position 2 du 1,3-diaminobenzène, qui deviendra la position 9 du diazaanthracène, doit alors être protégée temporairement, c'est la raison pour laquelle le 1,3-diamino-2-chlorobenzène **X61** est utilisé comme intermédiaire clé pour la synthèse de l'amine **X54**. Dans un premier temps, le composé **X61** est préparé par une réaction de Sandmeyer sur la 2,6-dinitroaniline **X62** commerciale puis par réduction des groupements nitro. Il est isolé avec 73% de rendement sur ces deux étapes (**Schéma 26**). Le diaminochlorobenzène **X61** réagit suivant une addition de Michael sur l'éthynedicarboxylate de diméthyle pour former le difumarate **X63** avec 84% de rendement. Une double substitution électrophile aromatique intramoléculaire du difumarate **X63** dans l'éther diphénylique à 260°C pendant quinze minutes donne le dérivé tricyclique **X64** avec 96% de rendement. Les chaînes *iso*butoxy sont ensuite greffées dans les conditions de Mitsunobu pour former le 1,8-diazaanthracène **X65** avec 74% de rendement.



Schéma 26 : Voie de synthèse du diazaanthracène X61.

Afin de libérer la position 9 du motif 1,8-diazaanthracène **X65**, l'élimination de l'atome de chlore est effectuée par hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon dans le DMF pendant vingt-quatre heures (**Schéma 27**). La réaromatisation procède quant à elle avec de l'oxygène moléculaire en présence de charbon actif dans le toluène à 100°C pendant 15h pour donner le diester **X66** avec 63% de rendement sur deux étapes.



Schéma 27 : Synthèse du diazaanthracène X66.

La monosaponification par l'hydroxyde de potassium (1,2 éq.) dans le méthanol permet d'obtenir l'acide carboxylique **X67** avec 84% de rendement (**Schéma 28**). La fonctionnalisation pour obtenir le dérivé **X54** afin d'envisager le couplage avec le diacide **X26** se fait en deux étapes. On forme dans un premier temps l'amine protégée par un groupement *tert*butoxycarbonyle par réarrangement de Curtius. L'acide carboxylique **X67** réagit sur l'azoture de diphénylphosphoryle (2,0 éq.) en présence de base de Hünig (2,0 éq.) dans le toluène durant 12h pour conduire à l'azoture d'acyle correspondant. Ce dernier se réarrange en isocyanate qui est piégé par le *tert*-butanol afin de donner le composé **X68** avec 56% de rendement. Dans un second temps, ce dernier est déprotégé en présence d'acide trifluoroacétique dans le chloroforme. Le passage intermédiaire par l'amine protégée **X68** permet de faciliter la purification et d'améliorer le stockage de ce dérivé.



Schéma 28 : Synthèse de l'amine X54 à partir du diester X66.

Au final, l'amine **X54** est préparée en dix étapes à partir de la 2,6-dinitroaniline **X62** avec un rendement global de 12%.

II.2.4.2 Etude du couplage entre l'amine 8 et le diacide 1

Pour la synthèse du dérivé diamide **X69**, nous nous sommes dans un premier temps dirigé vers un couplage au PyBOP entre le diacide **X26** et l'amine **X54** (**Schéma 29**).



Schéma 29 : Conditions des couplages peptidiques au PyBOP entre le diacide X26 et l'amine X54.

Que ce soit dans le chloroforme ou le *N*,*N*-diméthylformamide, le trimère **X69** n'a jamais pu être isolé. Ceci nous a amené à utiliser un autre agent d'activation en transformant le diacide **X26** en dichlorure d'acide par action préalable de chlorure d'oxalyle. Malheureusement, là encore après ajout de l'amine **X54**, l'adduit n'a pu être récupéré. L'impossibilité d'obtenir le trimère **X69** pourrait être dû à la trop faible solubilité du diacide **X26** et/ou à la faible réactivité de l'amine **X54**. Afin de vérifier ces hypothèses, nous avons placé ces deux partenaires en présence d'un acide et d'une amine modèles.

Premièrement, le diacide **X26** a été mis en présence d'aniline pour tenter d'obtenir le diamide **X70** (**Schéma 30**). L'aniline est connue pour permettre le couplage sur un chlorure d'acide,¹³⁷⁻¹³⁹ ou sur un acide carboxylique en présence de PyBOP.¹⁴⁰⁻¹⁴²



Schéma 30 : Préparation du diamide X70.

Essai	Conditions	rdt (%)
1	1) (COCl) ₂ , DMF (cat.), CHCl ₃ , 45°C, 13h	61
1	2) Aniline (2,1 éq.), DIPEA (4,0 éq.), CHCl ₃ , t.a. 24h	
2	Aniline (2,1 éq.), PyBOP (2,5 éq.), DIPEA (5,0 éq.), CHCl ₃ , 45°C, 48h	68

Tableau 1

L'activation du diacide **X26** a été réalisée au chlorure d'oxalyle dans le chloroforme à 45°C pendant 13h en présence d'une quantité substœchiométrique de DMF (**Tableau 1**, essai 1). Le dichlorure d'acide correspondant a été engagé directement dans la réaction de couplage avec l'aniline (2,1 éq.) dans le chloroforme à température ambiante pendant 24h en présence de DIPEA (4,0 éq.) pour donner le diamide **X70** avec un rendement de 61%. Le substrats **X26** et l'aniline ont ensuite été placées dans des conditions de couplage au PyBOP (5,0 éq.) en présence de DIPEA (2,5 éq.) dans le chloroforme à 45°C pendant 48h (**Tableau 1**, essai 2). Le diamide **X70** a été obtenu avec un rendement correct de 68%. Ces résultats démontrent que la faible solubilité du diacide **X26** ne semble pas être problématique pour la formation du chlorure d'acide ni pour le couplage peptidique au PyBOP.

Afin d'évaluer la réactivité de l'amine **X54**, celle-ci a été placée dans des conditions de couplage peptidique avec l'acide benzoïque ou avec le chlorure de benzoyle (**Schéma 31**).



Schéma 31 : Préparation du diaza-anthracène X71.

Tableau 2	2
-----------	---

Essai	Conditions	rdt (%)
1	BzCl (1,5 éq.), DIPEA (3,0 éq.), CHCl ₃ , t.a. 12h	81
2	BzOH (1,1 éq.), PyBOP (3,0 éq.), DIPEA (3,0 éq.), CHCl ₃ , 45°C, 48h	45

La réaction de l'amine **X54** sur le chlorure de benzoyle (1,5 éq.) en présence de DIPEA (3,0 éq.) permet d'obtenir le diaza-anthracène **X71** avec un bon rendement de 81% (**Tableau 2**, essai 1). Parallèlement, l'amine **X54** et l'acide benzoïque ont été placés dans les conditions de couplage au PyBOP (3,0 éq.) en présence de DIPEA (3,0 éq.) dans le chloroforme à 45°C pendant 48h pour donner l'amide **X71** avec 45% de rendement. Ces résultats démontrent que la réactivité du dérivé **X54** ne semble pas être la cause des problèmes liés à la synthèse du diamide **X69** (**Schéma 29**).

Nous avons donc formulé l'hypothèse que l'impossibilité de former, ou d'isoler, le trimère **X69** résulte probablement d'une faible solubilité ou réactivité des intermédiaires

réactionnels, notamment du dimère **X72** (**Figure 53**) qui résulterait du couplage du diacide **X26** avec une seule amine **X54**. Pour autant, ceci reste une hypothèse puisque le dimère **X72** n'a jamais été isolé.



Figure 53 : Structure du dimère X68.

L'ajout d'un motif 1,8-diazaanthracène semble augmenter l'insolubilité du motif **pyz-pyr-pyz**. Cette voie de synthèse est donc à proscrire dans l'optique de synthétiser la capsule **X28** et une voie alternative, favorisant la solubilisation des intermédiaires réactionnels a été envisagée. Au lieu d'ajouter le diazaanthracène sur le diacide **X26**, qui est déjà très peu soluble, l'unité **A** sera incorporée sur l'hexamère **Q3PN2**, dont la solubilité est bonne dans les solvants réactionnels utilisés.

II.2.4.3 Alternative à la synthèse de la capsule X28

La nouvelle voie synthétique du foldamère **X28** ($Q_3PN_2Apyz-pyr-pyzAN_2PQ_3$) modifie l'ordre des couplages par rapport à la voie proposée initialement (**Schéma 32**).



Schéma 32 : Comparaison des stratégies d'accès à la séquence X28.

Selon cette nouvelle voie, la séquence Q₃PN₂ serait couplée sur le motif **A**, au lieu de l'oligomère **Apyz-pyr-pyzA**, pour obtenir l'heptamère Q₃PN₂A qui serait alors couplée en fin de synthèse au motif **pyz-pyr-pyz** pour donner la séquence **X28**. Cette stratégie fait appel au motif **pyz-pyr-pyz** diacide **X26** et à l'amine Q₃PN₂ **X52** déjà présentés précédemment.

Finalement, seul le motif **A** a dû être modifié pour s'intégrer dans cette voie synthétique puisqu'il sera couplé dans un premier temps par sa fonction acide carboxylique et non plus par sa fonction amine. Cette modification s'avère simple car l'amine **X54**, utilisée dans la voie synthétique initiale, provient d'un motif ester-**A**-NHBoc (**X68**) possédant des groupes protecteurs orthogonaux.

Dans un premier temps, le diazaanthracène **X73** est préparé par saponification du dérivé **X68** détaillé précédemment. La réaction se fait dans un mélange dioxane/eau à température ambiante pendant 12 heures avec un rendement de 72% (**Schéma 33**).



Schéma 33 : Préparation de l'acide aminé X73.

La préparation de l'oligomère amine **X74** se fait par couplage peptidique entre l'amine **X52** et l'acide **X73** puis déprotection du groupement Boc (**Schéma 34**).



Schéma 34 : Préparation de l'amine X74.

L'activation de l'acide **X73**, dont la position 9 est libre (C-H), par une méthode au chlorure d'acide est proscrite car ce substrat ne tolère pas ces conditions réactionnelles, que ce soit en utilisant du chlorure d'oxalyle, du chlorure de thionyle ou le réactif de Ghosez.¹³⁶ C'est donc en appliquant des conditions de couplage utilisant le PyBOP (3,0 éq.) en présence de DIPEA (4,0 éq.) que l'heptamère **X75** est obtenu avec 88% de rendement.

La déprotection du groupement *tert*-butylcarbonyle s'effectue ensuite dans le chloroforme en présence d'acide trifluoroacétique. Habituellement, sur des composés azahétérocycliques, cette réaction est maintenue plusieurs heures et donne de très bons rendements. Cependant, sur l'oligomère **X75**, les conditions utilisées provoquent également l'hydrolyse de la liaison amide nouvellement formée. En fin de réaction, le composé **X52** est donc également récupéré dans des proportions non négligeables (**Tableau 3**, essai 1).

Essai	TFA/CHCl3 (v/v)	Temps de réaction	Conversion (%)	rdt (%) en X74	% de X52 formé
1	0,1	12h	100%	57	30
2	0,25	2h	95%	73	11
3	0,25	1h10	80%	75	traces

Tableau 3

L'augmentation de la concentration d'acide trifluoroacétique permet d'accélérer la déprotection ce qui permet de réduire le temps de réaction à 2h, et de limiter la réaction secondaire d'hydrolyse de la fonction amide à 11% (**Tableau 3**, essai 2). Afin de minimiser encore plus la formation de l'amine **X52**, le temps de réaction a été réduit à 1h10 (**Tableau 3**, essai 3). Dans ces conditions, 80% du composé **X75** sont consommés pour un rendement de 75% sans formation de l'amine **X52**. Etant donné la haute valeur ajoutée de cet heptamère **X75**, les 20% n'ayant pas réagi sont remis dans les mêmes conditions de réaction (**Tableau 3**, essai 3) afin d'obtenir un rendement total en amine **X74** de 90%, en deux "*runs*" successifs.

II.2.5 Accès aux foldamères cibles X27 et X28

La dernière étape de la synthèse des foldamères cibles consiste en un ultime couplage peptidique. Les capsules **X27** et **X28** sont obtenues par couplage du diacide **X26** respectivement avec l'amine **X52** et l'amine **X74** (**Schéma 35**).



Schéma 35 : Représentation schématique de la préparation des capsules X27 et X28.

II.3.4.1 capsule X27 : Q₃PN₂-pyz-pyr-pyz-N₂PQ₃

La vitesse de la réaction de couplage peptidique entre l'amine **X52** et le diacide **X26** s'avère relativement faible. Comme mentionné dans le paragraphe 2.2.1.5, l'hydrolyse de l'intermédiaire de type ester de benzotriazole peut se produire et redonner l'acide carboxylique, ceci est pallié par des ajouts d'agent de couplage. L'ajout de PyBOP est effectué par portions toutes les vingt-quatre heures jusqu'à un total de huit équivalents (**Schéma 36**). Après 80 heures à 45°C, l'amine de départ a totalement disparu et le produit est purifié par précipitation dans le méthanol puis par chromatographie d'exclusion stérique. La capsule **X27** est obtenue avec 53% de rendement.



Schéma 36 : Préparation de la séquence X27 (Q₃PN₂-pyz-pyz-N₂PQ₃)

Cette séquence oligomérique, de taille restreinte, servira de modèle pour mettre au point les dosages de métaux afin de valider le concept de repliement en présence d'un centre métallique. Ces résultats seront présentés dans la partie **III.2** de ce chapitre.

II.3.4.2 capsule X28 : Q₃PN₂A-pyz-pyr-pyz-AN₂PQ₃

Les conditions réactionnelles mises en places pour ce couplage sont les mêmes que précédemment. La capsule **X28** est obtenue avec 51% de rendement après trois jours de réaction à 45°C dans le chloroforme en présence de DIPEA (5,0 éq.) et de huit équivalents de PyBOP ajoutés par portions (**Schéma 37**). De la même manière, la purification s'effectue dans un premier temps par précipitation dans le méthanol puis par exclusion stérique.



Schéma 37 : Synthèse de la séquence X28 (Q₃PN₂Apyz-pyr-pyzAN₂PQ₃).

Cette séquence **X28**, plus volumineuse que la séquence **X27**, devrait répondre de manière similaire à la présence d'un centre métallique et sera également étudiée en présence de différents ligands potentiels. Ces résultats seront présentés dans la partie **III.3** de ce chapitre.

III. Etude de complexation des capsules X27 et X28

Cette section décrit le comportement des capsules **X27** et **X28** lorsqu'elles sont en présence d'un ion métallique. Afin de valider le concept de repliement induit par complexation à un centre métallique, les oligomères **X27** et **X28** ont été étudiée en présence de différents ions métalliques. L'étude de l'encapsulation de substrats organiques à l'intérieur de la cavité du complexe formé par le foldamère **X28**, de plus grande taille, en présence d'un ion métallique sera également décrite. Ainsi, dans un premier temps, le choix des métaux sera discuté avant d'étudier plus en détail le comportement des foldamères **X27** et **X28**.

III.1 Choix des métaux pour l'étude de complexation

Plusieurs points ont été considérés afin de définir quels ions métalliques seraient étudiés pour induire le repliement des foldamères **X27** et **X28**. Dans l'optique de suivre le processus de complexation des foldamères **X27** et **X28** par RMN ¹H, les ions cuivre(I), argent(I) et zinc(II), qui présentent l'intérêt de former des complexes diamagnétiques, ont été retenus. Ces ions sont couramment décrits au centre d'une sphère de coordination tétraédrique, particulièrement pour Cu(I) et Zn(II). Hanton explique dans sa revue de 2008 que l'argent, grâce à sa nature molle, est capable de s'accommoder facilement de géométries de coordination autres qu'un tétraèdre.¹⁴³ Quelques exemples d'une géométrie de type plan carré, impliquant un ligand tridentate de type terpyridine et un un ligand monodentate, autour d'un ion argent(I) ont d'ailleurs été rapportés.^{144,145}

Par ailleurs, le maillon central **pyz-pyr-pyz** des foldamères **X27** et **X28** présente un site de coordination tridentate, à l'image d'une terpyridine (**Figure 54, a**). Ce type de ligand est très utilisé en chimie supramoléculaire et se retrouve dans des complexes de géométries variées. Parmi les polyèdres les plus couramment décrits, on retrouve la géométrie octaédrique qui implique deux ligands terpyridines autour d'un ion métallique (**Figure 54, b**), notamment avec le Ru(II), l'Os(II) ou l'Ir(III) pour des applications en transfert d'électrons photo-induits.¹⁴⁶ II est également possible d'obtenir des complexes de type plan carré, ou pseudo plan-carré, grâce à la coordination d'une unité terpyridine et d'un ligand monodentate L sur le centre métallique (**Figure 54, c**). Ce type de géométrie se retrouve souvent avec des métaux comme le Pd(II) ou le Pt(II).^{147,148}



Figure 54 : a) Similitude du motif tridentate du maillon central pyrazine-pyridine-pyrazine et d'une terpyridine. b) Complexe de géométrie octaédrique impliquant deux terpyridines. c) Complexe de géométrie *pseudo*-plan carré impliquant une terpyridine et un ligand monodentate.

Il apparaît alors que le motif tridentate du maillon central de **X27** ou **X28** devrait être approprié pour la coordination à un ion Ag(I), en présence d'un ligand monodentate, permettant ainsi le repliement de la capsule. En revanche, si la coordination simultanée des azotes des pyridazines et celui de la pyridine autour d'un ion Cu(I) ou Zn(II) s'avère impossible, ces derniers sont alors susceptibles de ne pas provoquer le repliement total de la structure.

D'après notre expérience, un foldamère oligoamide aromatique parfaitement replié en hélice monobrin affiche des signaux RMN ¹H relativement fins, notamment dans la zone de 9 à 13 ppm correspondant aux N-H des amides.^{6,9,10} Ce sont donc ces signaux qui seront étudiés en particulier dans la suite de cette étude pour évaluer l'impact des différents métaux sur l'organisation tridimensionnelle des capsules **X27** et **X28**.

III.2 Repliement induit par un métal

Le comportement en présence d'un ion métallique de la séquence **X27** sera décrit dans un premier temps, pour ensuite détailler celui de la séquence **X28**.

III.2.1 Etude du foldamère X27

L'analyse RMN ¹H de la séquence **X27** présente des signaux relativement larges caractéristiques d'une espèce chimique présente sous plusieurs conformations en équilibre rapide en solution (**Figure 55, a**). Un repliement incomplet peut expliquer la flexibilité de ce foldamère qui ne bénéficie pas de π -stacking au centre de sa séquence ce qui l'empêche d'être

verrouillé dans une seule conformation stable. Cette observation valide l'hypothèse initiale selon laquelle cette séquence ne se replie pas spontanément en hélice à cause des préférences conformationnelles du maillon central (**Figure 55, b**).



Figure 55 : (a) Zoom sur la région des amides partie du spectre RMN ¹H 400 MHz à 298 K de X27 (1 mM dans CDCl₃) montrant certains signaux larges traduisant un dépliement partiel de la structure. (b) Préférences conformationnelles du maillon central pyridazine-pyridine-pyridazine.

Une structure cristalline de **X27** a pu être obtenue et analysée par diffraction des rayons X (**Figure 56**). On peut y voir la configuration *anti-anti* du maillon central qui empêche un repliement en hélice. Il apparaît que la séquence n'est pas totalement désorganisée puisque les bras Q₃PN₂ s'organisent selon deux demi-capsules qui se trouvent séparées spatialement.



Figure 56 : Représentation de l'état solide du foldamère X27. Les chaînes latérales, le solvant et les hydrogènes sont omis pour plus de clarté.

Les titrages par différents métaux décris dans la suite de ce document ont été réalisés dans un système CDCl₃/CD₃CN (95:5). L'acétonitrile a été choisi pour sa capacité à dissoudre les espèces métalliques et pour sa miscibilité avec le chloroforme. Ainsi, dans un premier temps le foldamère étudié est dissout dans ce système de solvant, puis une solution de CD₃CN contenant un métal est ajoutée. Enfin, un volume adéquat de CDCl₃ est ajouté afin de conserver le ratio initial de 95:5.

III.2.1.1 Etude du complexe [Cu^l(X27)]⁺

Le titrage de **X27** par CuBF₄(CH₃CN)₄ montre la disparition progressive des signaux larges de la capsule vide **X27** ($^{\circ}$) au profit d'un nouveau jeu de signaux fins ($^{\circ}$) (**Figure 57**). Le complexe qui se forme doit être de la forme [Cu^I(**X27**)L]⁺ (**X27** = ligand tridentate, L = ligand monodentate) afin de conserver une coordinance de 4 autour du cuivre. Le seul ligand monodentate disponible dans le milieu est l'acétonitrile, c'est pourquoi ces nouveaux signaux correspondent très probablement au complexe [Cu^I(**X27**)(CD₃CN)]⁺. L'échange entre le foldamère **X27** libre et le complexe de cuivre s'avère lent à l'échelle de temps RMN puisqu'il est possible de détecter simultanément les deux espèces en solution. Lorsqu'un équivalent d'ions Cu(I) a été ajouté, les signaux du foldamère **X27** libre ont complètement disparus, induisant un repliement total de la structure (**Figure 57, e**). Le spectre (e) montre la présence de seulement six protons d'amide différents sur les douze présents dans la séquence de **X27**, ce qui signifie que le complexe formé est symétrique.



Figure 57 : Zoom sur la région des amides des spectres RMN ¹H 400 MHz à 298 K de X27 (1 mM dans 95:5 (v/v) CDCl₃/CD₃CN) en présence de (a) 0 éq. de CuBF₄(MeCN)₄. (b) 0,25 éq. de CuBF₄(MeCN)₄. (c) 0,5 éq. de CuBF₄(MeCN)₄. (d) 0,75 éq. de CuBF₄(MeCN)₄. (e) 1 éq. de CuBF₄(MeCN)₄. (^O) représente les protons d'amide du foldamère X27. (^O) représente les protons d'amide du complexe [Cu^I(X27)(CH₃CN)]⁺.

Des monocristaux de qualité suffisante pour une étude par diffraction de rayons X ont été obtenus par diffusion lente de *n*-hexane dans un mélange 95:5 chloroforme/acétonitrile contenant le complexe $[Cu^{I}(X27)(CD_{3}CN)]^{+}$. L'analyse cristallographique a confirmé que la capsule était parfaitement repliée en hélice (**Figure 58, a**). L'ion métallique a pu être clairement positionné au centre de l'hélice, en interaction avec les trois atomes d'azotes du motif tridentate

du maillon central **pyz-pyr-pyz**, avec une molécule d'acétonitrile qui complète la sphère de coordination (**Figure 58, b**). La géométrie *pseudo*-plan-carré de l'ion métallique est atypique pour un ion Cu(I), puisque seulement quelques exemples de complexe de cuivre(I) possédant une géométrie plan-carré ou pseudo-plan-carré ont été rapportés.¹⁴⁹⁻¹⁵⁶



Figure 58 : Strucure cristalline du complexe $[Cu^{I}(X27)]^{+}(a)$ vu de profil, (b) vu du dessus sans les monomères P et Q.

Toutefois, il est possible que l'oxygène atmosphérique ait pu oxyder le Cu(I) en Cu(II) lors du processus de cristallisation et qu'il s'agisse finalement après cristallisation du complexe $[Cu^{II}(X27)(CH_3CN)]^{2+}$. Un échantillon de complexe $[Cu^{I}(X27)(CD_3CN)]^+$ placé durant plusieurs jours en conditions de cristallisation à l'air libre a été analysé par RMN ¹H. Le spectre obtenu montre une évolution laissant supposer le passage d'une espèce diamagnétique à une espèce paramagnétique, or la majorité des complexes de cuivre(II) décrits sont paramagnétiques. Afin de déterminer le degré d'oxydation du cuivre au cours du temps, des spectres de résonnance paramagnétique électronique (RPE) pourraient être réalisés. La RPE exploite les caractéristiques d'absorption et réémission d'énergie électromagnétique des électrons célibataires présents dans certaines espèces chimiques lorsqu'elles sont placées dans un champ magnétique. Sur un tel complexe, il pourrait également être intéressant d'effectuer une mesure de voltampérométrie cyclique afin de déterminer le caractère réversible de l'oxydation-réduction du centre métallique.

La présence de signaux fins dans la zone 9-12 ppm sur le spectre (e) de la Figure 57 montre cependant que lors de la formation du complexe, nous avons bien affaire à une espèce diamagnétique de cuivre(I).

III.2.1.2 Etude du complexe [Ag¹(X27)]⁺

Le titrage de **X27** par $Ag^{I}BF_{4}$ montre également l'apparition progressive d'un nouveau jeu de signaux fins (•) qui remplace les signaux de la séquence **X27** libre (•) (**Figure 59**). Par analogie avec l'espèce de cuivre(I), les pics fins qui apparaissent doivent correspondre au complexe $[Ag^{I}(X27)(CD_{3}CN)]^{+}$. L'échange entre le foldamère **X27** libre et le complexe d'argent est également lent à l'échelle de temps RMN. Un équivalent d'ions Ag(I) est suffisant pour induire le repliement total de la structure et le complexe $[Ag^{I}(X27)(CH_{3}CN)]^{+}$ apparaît symétrique sur le spectre RMN (**Figure 59, e**).



Figure 59 : Zoom sur la région des amides des spectres RMN ¹H 400 MHz à 298 K de X27 (1 mM dans 95:5 (v/v) CDCl₃/CD₃CN) en présence de (a) 0 éq. d'AgBF₄. (b) 0,25 éq. d'AgBF₄. (c) 0,5 éq. d'AgBF₄. (d) 0,75 éq. d'AgBF₄. (e) 1 éq. d'AgBF₄. (^O) représente les protons d'amide du foldamère X27. (^O) représente les protons d'amide du complexe [Ag^I(X27)(CH₃CN)]⁺.

III.2.1.3 Etude du complexe [Zn^{II}(X27)]²⁺

Le titrage réalisé par du triflate de zinc(II) sur le foldamère **X27** n'a pas conduit à un résultat similaire aux précédents titrages. Premièrement, la faible solubilité de ce sel dans l'acétonitrile a impliqué l'utilisation du méthanol-d₆ comme co-solvant pour ce titrage. Dans ces conditions, les protons amidiques de la capsule sont échangés rapidement avec les deutériums labiles du solvant ce qui ne permet pas de visualiser les N-H d'amide. Deuxièmement, le foldamère **X27**, ne semble pas réagir aussi nettement à la présence de Zn(II) qu'il ne le faisait avec le Cu(I) et l'Ag(I). Lorsqu'un équivalent de Zn(II) a été ajouté à la solution, les signaux RMN ¹H des protons aromatiques ne montrent pas la présence d'une seule espèce en solution, mais plutôt d'un mélange complexe non exploitable.

Finalement, seuls les métaux capables de générer une seule espèce en solution lors des titrages sur le foldamère **X27** sont retenus. Le cuivre(I) et l'argent (I) ont été sélectionnés pour la suite de l'étude concernant le foldamère **X28**.

III.2.2 Etude du foldamère X28

Le spectre RMN ¹H du foldamère **X28** montre des signaux d'amides encore plus élargis que pour la séquence **X27** (**Figure 60**). La taille supérieure de **X28** semble induire une plus grande flexibilité de l'édifice. Ainsi, de même que pour **X27**, l'hypothèse selon laquelle la séquence **X28** ne peut pas se replier spontanément en hélice est validée. Aucune structure cristalline exploitable de cette séquence n'a pu être obtenue à ce jour.



Figure 60 : Zoom sur la région des amides partie du spectre RMN ¹H 400 MHz à 298 K de **X28** (1 mM dans CDCl₃) montrant certains signaux larges traduisant le dépliement partiel de la structure.

III.3.2.1 Etude du complexe [Cu^I(X28)]⁺

Le titrage de **X28** par CuBF₄(CH₃CN)₄ montre la disparition des signaux larges de la capsule vide **X28** (O) au profit d'un nouveau jeu de signaux fins(O) (**Figure 61**). Par analogie avec les complexes précédents, ces nouveaux signaux doivent correspondre au complexe [Cu^I(**X28**)(CD₃CN)]⁺ et l'échange avec la forme libre du foldamère **X28** est lent à l'échelle de temps RMN. Un équivalent de Cu(I) est suffisant pour induire totalement le repliement de la structure en hélice et le complexe [Cu^I(**X28**)(CD₃CN)]⁺ apparaît symétrique sur le spectre RMN (e). A l'instar du foldamère **X27**, la présence de l'ion Cu(I) déclenche le repliement en hélice du foldamère **X28** suite à la coordination de l'espaceur central **pyz-pyr-pyz** au centre métallique.



Figure 61 : Zoom sur la région des amides des spectres RMN ¹H 400 MHz à 298 K de X28 (1 mM dans 95:5 (v/v) CDCl₃/CD₃CN) en présence de (a) 0 éq. de CuBF₄(MeCN)₄. (b) 0,25 éq. de CuBF₄(MeCN)₄. (c) 0,5 éq. de CuBF₄(MeCN)₄. (d) 0,75 éq. de CuBF₄(MeCN)₄. (e) 1 éq. de CuBF₄(MeCN)₄. (^O) représente les protons d'amide du foldamère X28. (^O) représente les protons d'amide du complexe [Cu^I(X28)(CD₃CN)]⁺. (★) représente des résonnances aromatiques.

III.2.2.2 Etude du complexe [Ag^I(X28)]⁺

Le titrage de **X28** par $Ag^{I}BF_{4}$ montre comme prévu l'apparition progressive d'un nouveau jeu de signaux fins (•) qui remplace les signaux de la séquence **X28** libre (•) (**Figure 62**). Ces nouveaux signaux correspondent au complexe $[Ag^{I}(X28)(CD_{3}CN)]^{+}$ et l'échange avec la forme libre du foldamère **X28** est lent à l'échelle de temps RMN. Lorsqu'un équivalent d'ions Ag(I) a été ajouté, les signaux du foldamère **X28** libre ont complètement disparus, indiquant un repliement total (**Figure 62, e**). Le spectre (e) montre seulement la présence de sept protons d'amide différents sur les quatorze que compte la séquence **X28**, ce qui signifie que le complexe formé est symétrique. L'ion Ag(I) déclenche également le repliement en hélice du foldamère **X28** suite à la coordination de l'espaceur central **pyz-pyr-pyz** au centre métallique.



Figure 62 : Zoom sur la région des amides des spectres RMN ¹H 400 MHz à 298 K de X28 (1 mM dans 95:5 (v/v) CDCl₃/CD₃CN) en présence de (a) 0 éq. d'AgBF₄. (b) 0,25 éq. d'AgBF₄. (c) 0,5 éq. d'AgBF₄. (d) 0,75 éq. d'AgBF₄. (e) 1 éq. d'AgBF₄. (^O) représente les protons d'amide du foldamère X28. ([●]) représente les protons d'amide du complexe [Ag^I(X28)(CD₃CN)]⁺. ([★]) représente des résonnances aromatiques.

A ce stade, nous avons pu prouver que la présence d'un équivalent d'un métal comme le cuivre(I) ou l'argent(I) induit effectivement un repliement total des foldamères **X27** et **X28**. Les complexes nouvellement formés possèdent ainsi une cavité fermée pouvant être mise à profit dans un processus de reconnaissance moléculaire visant à isoler une molécule invitée du milieu extérieur. C'est la capsule **X28**, de plus grande taille, qui servira de récepteur supramoléculaire pour l'étude d'encapsulation de substrats divers.

III.3 Etude d'encapsulation

L'encapsulation de substrats organiques par le complexe $[Cu^{I}(X28)]^{+}$ a été évaluée par RMN ¹H. La première étape consiste à préparer le complexe en question dans un tube RMN en ajoutant, sur une solution de foldamère X28, un équivalent de CuBF₄(CH₃CN)₄, puis à évaluer sa formation par RMN ¹H. Ensuite, le titrage par le substrat étudié peut être réalisé.

Dans un premier temps, ce sont la pyridine et l'imidazole qui ont été choisis comme substrats. Du fait de la présence d'au moins un atome d'azote, ils présentent par conséquent une affinité naturelle pour le cuivre, de plus leur taille réduite doit leur permettre de s'insérer dans la cavité de la capsule. Les ligands étudiés par la suite comprennent des hydrates de carbone simples comme le glucose, le galactose, le fructose et le ribose, ainsi qu'un acide aminé naturel, l'histidine.

III.3.1 Etude d'encapsulation de la pyridine

L'ajout de pyridine à une solution de complexe $[Cu^{I}(X28)(CD_{3}CN)]^{+}$ dans le chloroforme n'engendre pas l'apparition nette d'un deuxième jeu de signaux. La variation du déplacement chimique de certains signaux correspond à la moyenne des jeux de signaux du complexe $[Cu^{I}(X28)(CD_{3}CN)]^{+}$ et du complexe $[Cu^{I}(X28)(C_{5}H_{5}N)]^{+}$ (Figure 63). Cet échange de ligand est donc rapide à l'échelle de temps RMN.



Figure 63 : Zoom sur la région des amides des spectres RMN ¹H 400 MHz à 298 K de [Cu^I(X28)(CD₃CN)]⁺ (1 mM dans CDCl₃) en présence de (a) 0 éq. de pyridine. (b) 0,5 éq. de pyridine. (c) 0,75 éq. de pyridine. (d) 1 éq. de pyridine. (e) 2 éq. de pyridine. (f) 4 éq. de pyridine.

La pyridine s'avère donc être un ligand trop labile pour former efficacement un complexe stable en présence d'acétonitrile.

III.3.2 Etude d'encapsulation de l'imidazole

Le titrage du complexe $[Cu^{I}(X28)]^{+}$ par une solution d'imidazole a été réalisé dans un système CDCl₃/DMSO-d₆ (8:2) pour anticiper l'encapsulation de substrats polaires (sucres) nécessitant leur solubilisation préalable dans un solvant comme le DMSO. Le complexe initial (**Figure 64, a**), possède dans ce système de solvants, un profil légèrement différent de celui obtenu en CDCl₃/CD₃CN (95:5) (spectre (e), Figure 61). L'utilisation de DMSO comme co-solvant ne permet pas d'identifier clairement la composition du complexe initial puisqu'il peut s'agir de $[Cu^{I}(X28)(DMSO-d_6)]^{+}$ ou de $[Cu^{I}(X28)(CD_3CN)]^{+}$. Ce complexe sera par conséquent noté $[Cu^{I}(X28)(L)]^{+}$ (L = DMSO-d6 ou CD₃CN) dans la suite de ce manuscrit. Il est néanmoins possible de distinguer clairement les sept signaux d'amide de l'espèce

[Cu^I(**X28**)(L)]⁺ initiale (●) avec un chevauchement pour deux d'entre eux vers 9,8 ppm (**Figure** 64, a).

Les ajouts successifs d'imidazole engendrent l'apparition d'un nouveau jeu de signaux (•) traduisant la formation d'un nouveau complexe en échange lent, à l'échelle de temps RMN, avec le complexe initial (**Figure 64**). La nouvelle espèce chimique en formation doit correspondre au complexe [Cu^I(**X28**)(imidazole)]⁺ qui est obtenu de manière quantitative après ajout d'un équivalent d'imidazole (**Figure 64, e**).



Figure 64 : Zoom sur la région des amides des spectres RMN ¹H 400 MHz à 298 K de [Cu^I(X28)(L)]⁺ (1 mM dans 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-d₆) en présence de (a) 0 éq. d'imidazole. (b) 0,25 éq. d'imidazole. (c) 0,5 éq. d'imidazole. (d) 0,75 éq. d'imidazole. (e) 1 éq. d'imidazole. (●) représente les protons d'amide du complexe [Cu^I(X28)(L)]⁺ initial. (●) représente des protons du complexe [Cu^I(X28)(imidazole)]⁺. (★) représente des résonnances aromatiques.

Ce résultat montre que l'échange de ligand au sein du complexe $[Cu^{I}(\mathbf{X28})(L)]^{+}$ dans l'optique d'encapsuler un substrat organique particulier est réalisable.

III.3.3 Etude d'encapsulation de substrats osidiques

Les titrages ont été réalisés dans un système 8:2 CDCl₃/DMSO-d₆ avec un mélange racémique des sucres étudiés afin de s'affranchir d'éventuels problèmes de diastéréosélectivité. Les sucres en question sont le (D,L)-glucose, le (D,L)-galactose, le (D,L)-fructose et le (D,L)-ribose (**Figure 65**). Les sucres existent sous plusieurs formes en solution, ce qui peut compliquer la formation d'un complexe sucre-métal unique.¹⁵⁷



Figure 65 : Formes ouvertes du (D,L)-glucose, (D,L)-galactose, (D,L)-fructose et (D,L)-ribose.

Le but ici est de contraindre le substrat osidique dans une forme prédominante, à l'image du travail réalisé en collaboration avec l'équipe du docteur Ivan Huc pour l'encapsulation sélective du β -D-fructopyranose,¹³ afin de faciliter la formation d'un complexe précis à l'intérieur de la cavité du foldamère. Il est d'abord question de trouver un substrat qui puisse montrer une certaine affinité pour le complexe [Cu^I(**X28**)(L)]⁺.

Les ajouts successifs de glucose semblent perturber le complexe initial qui engendre la disparition presque totale de ses signaux d'amide (\bigcirc) (**Figure 66, g**). Malgré l'apparition d'un signal vers 11,55 ppm, il est difficile d'identifier clairement la formation d'un complexe particulier.



Figure 66 : Zoom sur la région des amides des spectres RMN ¹H 400 MHz à 298 K de [Cu^I(X28)(L)]⁺ (1 mM dans 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-d₆) en présence de (a) 0 éq. de glucose. (b) 0,5 éq. de glucose.
(c) 1 éq. de glucose. (d) 2 éq. de glucose. (e) 4 éq. de glucose. (f) 8 éq. de glucose. (•) représente les protons d'amide du complexe [Cu^I(X28)(L)]⁺ initial. (★) représente des résonnances aromatiques.

Le même constat se dresse lors du titrage du complexe $[Cu^{I}(\mathbf{X28})(L)]^{+}$ par une solution de galactose (**Figure 67**). A huit équivalents de galactose, la disparition partielle des signaux du complexe initial (\bigcirc) ne s'accompagne pas de l'apparition d'une espèce prédominante (**Figure 67, f**).


Figure 67 : Zoom sur la région des amides des spectres RMN ¹H 400 MHz à 298 K de [Cu^I(X28)(L)]⁺ (1 mM dans 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-d₆) en présence de (a) 0 éq. de galactose. (b) 0,5 éq. de galactose. (c) 1 éq. de galactose. (d) 2 éq. de galactose. (e) 4 éq. de galactose. (f) 8 éq. de galactose. (©) représente les protons d'amide du complexe [Cu^I(X28)(L)]⁺ initial. (★) représente des résonnances aromatiques.

Lors du titrage par une solution de fructose, le complexe initial est également perturbé et la disparition de ses signaux RMN ¹H caractéristiques (•) s'accompagne de l'apparition d'une multitude de signaux dans la zone des NH d'amide ainsi que de deux signaux vers 12.7 ppm et 13.8 ppm (•) (**Figure 68, f**). Ces derniers semblent indiquer la présence de liaisons hydrogènes fortes au sein de complexes nouvellement formés. Cependant, leur déplacement chimique rappel celui d'un proton d'acide carboxylique, comme ce qui a pu être observé lors de l'encapsulation des acides tartriques et maliques.⁹⁻¹² Il n'est pourtant pas possible de conclure ici sur une éventuelle oxydation du fructose dans ces conditions.



Figure 68 : Zoom sur la région des amides des spectres RMN ¹H 400 MHz à 298 K de [Cu^I(X28)(L)]⁺ (1 mM dans 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-d₆) en présence de (a) 0 éq. de fructose. (b) 0,5 éq. de fructose.
(c) 1 éq. de fructose. (d) 2 éq. de fructose. (e) 4 éq. de fructose. (f) 8 éq. de fructose. () représente les protons d'amide du complexe complexe [CuI(X28)(L)]+ initial. (★) représente des résonnances aromatiques.

Enfin, le titrage par une solution de ribose du complexe $[Cu^{I}(\mathbf{X28})(L)]^{+}$ n'a montré aucun changement au niveau des signaux d'amide du complexe initial (•) à un équivalent de substrat osidique par rapport au complexe métallique et n'a pas été continué au-delà (**Figure 69**).



Figure 69 : Zoom sur la région des amides des spectres RMN ¹H 400 MHz à 298 K de [Cu^I(X28)(L)]⁺ (1 mM dans 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-d₆) en présence de (a) 0 éq. de ribose. (b) 0,5 éq. de ribose. (c) 1 éq. de ribose. (●) représente les protons d'amide du complexe [CuI(X28)(L)]+ initial. (★) représente des résonnances aromatiques.

Ces différents titrages montrent que le complexe $[Cu^{I}(\mathbf{X28})(L)]^{+}$ ne semble pas adapté à l'encapsulation de substrats osidiques comme le glucose, le galactose ou le ribose. En ce qui concerne le fructose, la reconnaissance semble meilleure tout en étant très éloigné du résultat obtenu précédemment avec l'imidazole. C'est la raison pour laquelle l'encapsulation d'un substrat naturel contenant le motif imidazole, l'histidine, a été étudiée.

III.3.4 Etude d'encapsulation de l'histidine

Le titrage du complexe $[Cu^{I}(X28)(L)]^{+}$ par l'histidine a été réalisé dans le système CDCl₃/DMSO-d₆ (4:6) La proportion de DMSO a été augmentée par rapport aux précédents titrages pour faciliter le contact entre le complexe, soluble en milieu organique, et l'histidine, qui est ajoutée en solution aqueuse. La (D,L)-histidine a été utilisée pour éviter d'obtenir d'éventuels diastéréoisomères qui compliqueraient l'analyse RMN ¹H.

De manière surprenante, il est à noter que, dans ce système de solvant, le spectre RMN ¹H obtenu du foldamère **X28** libre affiche des signaux particulièrement fins (^O), caractéristiques d'une espèce stabilisée sous une conformation unique (**Figure 70, a**). Dans ce système de solvant, le foldamère **X28** semble donc être déjà repliée en hélice avant l'introduction de l'ion métallique.

Par la suite, l'introduction d'un équivalent de Cu(I) permet de former le complexe $[Cu^{I}(\mathbf{X28})(L)]^{+}$ attendu (•) (Figure 70, b). La RMN ¹H de ce complexe s'avère cependant moins bien défini que dans les études précédentes, avec une proportion de DMSO-d₆ moindre.

Finalement, l'ajout d'un équivalent de (D,L)-histidine conduit à la disparition partielle du complexe de cuivre initial (**Figure 70, c**). L'espèce majoritairement formée (^O) présente le même profil que sur le spectre (a) ce qui semble traduire la décomplexation de **X28** et de l'ion cuivre.



Figure 70 : Zoom sur la région des amides des spectres RMN ¹H 400 MHz à 298 K du foldamère X28 (1 mM dans 40:60 (v/v) CDCl₃/DMSO-d₆) en présence de (a) 0 éq. de CuBF₄(MeCN)₄ et 0 éq. de (D,L)-histidine. (b) 1 éq. de CuBF₄(MeCN)₄ et 0 éq. de (D,L)-histidine. (c) 1 éq. de CuBF₄(MeCN)₄ et 1 éq. de (D,L)-histidine. (^O) représente les protons d'amide du foldamère X28. (^O) représente les protons d'amide du complexe [Cu^I(X28)]⁺ initial. ([★]) représente des résonnances aromatiques.

Deux arguments pourraient expliquer la régénération de la capsule **X28** libre en solution après ajout d'histidine. Ils s'appuient toutes deux sur une meilleure affinité de l'histidine vis-à-vis du cuivre(I) par rapport au foldamère **X28**.

- Il se peut que l'espace au sein de la cavité du foldamère soit insuffisant pour accueillir à la fois le cuivre et l'histidine qui reste chélatée au métal lorsqu'elle quitte la cavité de la capsule.
- Il est également possible que l'ion cuivre(I) soit au centre d'une sphère de coordination qui lui est plus favorable, surement tétraédrique, lorsqu'il est coordiné par l'histidine et le DMSO (ou l'acétonitrile) qu'au centre du foldamère X28.

Ce ne sont toutefois que des hypothèses qui n'ont pour le moment pu être vérifiées. L'agrandissement du volume de la capsule pourrait permettre de vérifier l'hypothèse de la taille.

IV.Conclusion

Pour conclure sur ce chapitre, nous avons décrit le design de deux foldamères oligoamides s'enroulant sous forme d'hélice grâce à la complexation à un centre métallique. Les stratégies de synthèse développées et optimisées ont permis d'obtenir les cibles **X27** et **X28** avec des rendements satisfaisants.

Nous avons pu montrer par RMN ¹H que ces deux capsules se replient effectivement sous forme d'hélice en présence de métaux tels que le cuivre(I) ou l'argent(I) et une structure cristalline a été obtenue. Le maillon central **pyz-pyr-pyz** remplit son rôle de charnière moléculaire puisque c'est lui qui interagit avec le centre métallique engendrant ainsi le repliement en hélice.

La séquence **X28** a par la suite été utilisée pour mettre en évidence que l'encapsulation d'un substrat organique à l'intérieur de la cavité générée par le complexe $[Cu^{I}(X28)(L)]^{+}$ est possible. Une faible reconnaissance pour les divers substrats osidiques sélectionnés (glucose, galactose, fructose, ribose) a été observée. En revanche, l'encapsulation d'imidazole est réalisée de manière quantitative avec seulement un équivalent de ce substrat par rapport au complexe. Pour finir, ce même complexe $[Cu^{I}(X28)(L)]^{+}$ a été titré par l'histidine, ce qui a engendré la décomplexation de l'atome de cuivre pour régénérer la séquence **X28** libre en solution.

Chapitre III – DEVELOPPEMENT D'UN FOLDAMERE DE GRANDE TAILLE POUR L'ENCAPSULATION DE SUBSTRATS VOLUMINEUX

I. Design et rétrosynthèse

Ce chapitre III décrit le développement du foldamère X30 (Q₃PN₂A₂paz-pyr-pazApazpyr-pazA₂N₂PQ₃) (Figure 71), codant pour une cavité élargie afin d'anticiper l'encapsulation de substrats plus volumineux.



Figure 71 : Séquences de l'oligomère X30 ainsi que ses motifs monomériques constitutifs.

Les extrémités de la séquence **X30** sont constituées des oligomères **Q3PN2A**, déjà mentionnés précédemment au paragraphe *II.II.4.3*, qui permettent de réduire progressivement le diamètre de l'hélice du centre vers les extrémités. Au centre de la séquence, l'enchaînement pentamérique **Apaz-pyr-pazApaz-pyr-pazA** code quant à lui pour un diamètre d'hélice très important dans le but de générer une cavité suffisamment importante.

I.1 Choix de l'unité paz-pyr-paz et design de X30.

Le monomère **paz-pyr-paz** a été sélectionné pour sa capacité à agrandir localement le diamètre de la cavité d'un foldamère. En effet, cet espaceur central possède une largeur comparable à celle d'un tétracène tout en proposant un angle de 120° (**Figure 72, a**). De plus, du fait qu'il s'agisse d'une diamine et non d'un diacide, l'orientation des liaisons amides situées de part et d'autre de ce monomère écarte davantage encore les monomères voisins (**Figure 72, b**). Il est à noter que cet enchaînement pyrazine-pyridine-pyrazine dans sa conformation *anti-anti-anti-anti* naturelle permet un repliement optimal en hélice sans que la chélation préalable à un centre métallique soit nécessaire (**Figure 72, c**).



Figure 72 : (a) Comparaison de la taille du monomère paz-pyr-paz avec celle d'un tétracène. (b) Comparaison de l'espacement entre les monomères situés de part et d'autre de deux unités paz-pyr-paz reliés par des liaisons amides orientées différemment. (c) Description des interactions intramoléculaires au niveau d'un monomère paz-pyr-paz permettant naturellement un repliement en hélice.

La modélisation d'une séquence cible courte contenant une seule unité **paz-pyr-paz** (Q3PN2Apaz-pyr-pazAN2PQ3) a permis de mettre en évidence un décalage entre la partie supérieure et la partie inférieure de la capsule (**Figure 73**). Il est engendré par la très grande largeur induite par le monomère central **paz-pyr-paz** qui ne peut être rattrapé par les monomères suivants (Q3PN2A). Cet édifice s'agence ainsi de manière à former deux « demicavités » de tailles restreintes plutôt qu'une seule de grande taille.



Figure 73 : Structure calculée de la séquence Q₃PN₂Apaz-pyr-pazAN₂PQ₃. Les chaînes latérales sont omises pour plus de clarté.

En partant de cette séquence, plusieurs ajustements ont été prévus afin d'obtenir le foldamère **X30** (**Q**₃**PN**₂**A**₂**paz-pyr-pazApaz-pyr-pazA**₂**N**₂**PQ**₃) possédant une cavité unique de très grande taille. L'espaceur central a été remplacé par l'oligomère paz-pyr-pazApaz-pyr-paz où chaque monomère paz-pyr-paz compense le décalage créé par l'autre unité paz-pyr-paz en étant séparées par un maillon aza-anthracène A. Ce trimère code ainsi pour un diamètre d'hélice très large. De plus, chaque bras **Q**₃**PN**₂**A** est remplacé par **Q**₃**PN**₂**A**₂ afin d'affiner la réduction progressive du diamètre d'hélice en partant du centre vers l'extérieur. Ainsi, la modélisation de la séquence **X30** montre que ce foldamère devrait s'organiser en hélice avec formation d'une cavité unique en solution (**Figure** 74, **a**).



Figure 74 : (a) structure calculée de la séquence X30 une fois repliée en solution. Les chaînes latérales sont omises pour plus de clarté.

I.2 Rétrosynthèse de la capsule X30

La stratégie de synthèse initialement imaginée pour obtenir la capsule **X30** consiste à coupler l'amine **X74** (**Q**₃**PN**₂**A**), décrite dans le précédent chapitre, sur le motif pentamérique diacide **X76** (**Apaz-pyr-pazApaz-pyr-pazA**) (**Schéma 38**). Ce dernier serait lui-même obtenu par couplage entre le diacide **X78** et l'amine **X77** (**Apaz-pyr-paz**) qui serait issue de la réaction unilatérale de la diamine **X29** sur l'acide **X67**.



Schéma 38 : Schéma rétrosynthétique de la capsule X30.

II. Synthèse

Ce chapitre décrira dans un premier temps la synthèse de la bipyrazine diamine **X29** puis de l'anthracène diacide **X78** avant de développer les différentes réactions de couplages peptidiques dans le but d'obtenir le pentamère **X76** qui constitue le maillon central de la séquence **X30**.

II.1 Unité bipyrazine X29

Selon la voie rétrosynthétique décrite dans le **Schéma 39**, la bypyrazine **X29** est obtenue grâce à une étape clé de couplage de Stille entre l'aminopyrazine stannylée **X79**, préparée en une étape à partir de la 5-bromopyrazine-2-amine **X80**, et la 2,6-dibromo-4-isobutoxypyridine **X81**, obtenue en deux étapes à partir de la 2,6-dibromopyridine **X82**. Cette synthèse se base sur le travail de thèse du Dr. Christophe Aubé,¹³² qui s'est appuyé sur une stratégie de synthèse décrite par le groupe de Lehn,¹⁵⁸ pour préparer l'analogue non substitué sur la position 4 de la pyridine.



Schéma 39 : Schéma rétrosynthétique de la diamine X29.

La 5-bromopyrazin-2-amine **X80** est stannylée à l'aide d'héxaméthyldiétain (1,1 éq.) en présence d'une catalyse au tétrakis(triphénylphosphine)palladium (3%) dans le toluène à reflux pendant une heure pour conduire à la stannylpyrazine **X79** avec 63% de rendement (**Schéma 40**).



Schéma 40 : Structure des bipyrazines X83 et synthèse de l'aminopyrazine stannylée X79.

La 2,6-dibromo-4-isobutoxypyridine **X81** est préparée en deux étapes (**Schéma 41**). Tout d'abord, selon les conditions de Maleczka,¹⁵⁹ la position quatre de la 2,6-dibromopyridine **X82** est borylée par du pinacolborane (5,0 éq.) grâce à l'activation de la liaison C-H par une catalyse à l'iridium (5%) en présence de 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (DPPE) (10%) à 130°C pendant trois heures. Le dérivé borylé est ensuite traité directement en conditions oxydantes avec de l'oxone (4,5 éq.) dans le THF durant 5 minutes pour donner l'alcool **X84** avec 62% de rendement. Ensuite, l'alkylation par de l'iodure d'isobutyle (1,2 éq.) en présence de carbonate de potassium (5,0 éq.) dans le DMF à 100°C pendant deux heures donne la 2,6dibromo-4-isobutoxypyridine **X81** avec 69% de rendement. Cette dernière est ainsi préparée avec 42% de rendement sur deux étapes.



Schéma 41 : Synthèse de la pyridine X81.

Cependant, la première étape s'avère limitante puisque le rendement de 62% n'a pu être obtenu que sur une échelle de quelques centaines de milligrammes de pyridine **X82** (**Tableau 4**, **Essai 1**). En augmentant progressivement la quantité de substrat engagé de 1 à 5 grammes, le rendement chute à 18% (**Tableau 4**, **Essai 2 à 4**).

Essai	Masse de 2,6-dibromopyridine X82 (g)	rdt en X84 (%)
1	0,50	62
2	1,00	41
3	2,00	33
4	5,00	18

Tableau 4

La montée en échelle s'avère problématique dans l'optique de préparer un foldamère contenant plusieurs unités **paz-pyr-paz** dans sa séquence. Une voie de synthèse alternative a été étudiée afin d'obtenir plus efficacement la 2,6-dibromo-4-isobutoxypyridine **X81**. Cette dernière résulterait d'une substitution nucléophile aromatique sur la 2,6-dibromo-4-nitropyridine **X85**, préparée par nitration de la 2,6-dibromopyridine **X82** (**Schéma 42**).¹⁶⁰



Schéma 42 : Nouveau schéma rétrosynthétique de la pyridine X81.

La nitration de la pyridine **X82** nécessite préalablement son activation sous forme de *N*-oxyde. L'oxydation de la pyridine est réalisée en présence de peroxyde d'hydrogène (2,4 éq.) dans l'acide trifluoroacétique à 100°C durant quatre heures (**Schéma 43**).^{160,161} La nitration de la position 4 du noyau pyridinique est ensuite réalisée dans un mélange H₂SO₄/HNO₃ (2,3 : 1) à 60°C pendant 20 h pour donner la 2,6 dibromo-4-nitropyridine-*N*-oxyde **X87** avec 60% de rendement sur ces deux étapes.^{160,161}



Schéma 43 : synthèse de la 2,6-dibromo-4-nitropyridine-N-oxyde X87.

Ensuite, la pyridine-*N*-oxyde **X87** est réduite par action de tribromure de phosphore pour donner la 2,6-dibromo-4-nitropyridine **X85** avec un bon rendement de 95%. Cette dernière est ensuite soumise à des conditions de substitution nucléophile aromatique afin de déplacer le groupement nitro. Ce dernier a déjà été décrit comme un bon groupement partant dans ce type de réaction.^{162,163} L'isobutanolate de sodium (1,0 éq.) réagit sur la 4-nitropyridine **X85** dans le THF pour former la 4-isobutoxypyridine **X81** avec un bon rendement de 95%.



Schéma 44 : Synthèse de la pyridine X81.

Au bilan, cette nouvelle voie de synthèse de quatre étapes permet d'accéder à la pyridine dibromée **X81** avec 54% de rendement contre seulement 43% en trois étapes précédemment. Et surtout cette synthèse est réalisée sur des échelles de 10 grammes de produit de départ **X82** contre les 500 milligrammes lors de la synthèse précédente.

Enfin, l'étape clé, le couplage de Stille entre la 5-(triméthylstannyl)pyrazin-2-amine **X79** (2,0 éq.) et la 2,6-dibromo-4-isobutoxypyridine **X81** (1,0 éq.), est réalisé en présence d'une catalyse au tétrakis(triphénylphosphine)palladium (6%) dans le toluène à reflux pendant seize heures pour donner la bipyrazinylpyridine diamine **X29** avec 75% de rendement (**Schéma 45**).



Schéma 45 : Couplage de Stille permettant l'obtention de la diamine X29.

Au final, en partant de la 2,6-dibromopyridine **X82**, et sans tenir compte de l'étape de formation de la pyrazine **X79**, la diamine **X29** est obtenue avec 40% de rendement sur cinq étapes. Les fonctions amines de cette dernière sont par la suite engagées dans des couplages peptidiques successifs avec l'anthracène **X67** (**A**^H), dont la synthèse a été décrite au paragraphe *II.2.4.1* du chapitre précédent, puis avec l'anthracène **X78** (**A**^{Me}) dont la préparation sera détaillée dans le prochain paragraphe.

II.2 Unité anthracène X78

La stratégie de synthèse du diacide **X78** (A^{Me}) est la même que celle présentée au paragraphe *II.2.4.1* du chapitre précédent pour la préparation de son homologue A^{H} (acide **X67**) (**Schéma 46**). Il est obtenu par saponification d'un diester obtenu par une réaction de Mitsunobu sur le dérivé **X88**. Celui-ci est préparé par cyclisation et addition de Michael de la 2,6-diaminotoluène **X89**, disponible commercialement, sur le DMAD.



Schéma 46 : Schéma rétrosynthétique du diacide X78.

Le 2,6-diaminotoluène **X89** réagit avec le DMAD (2,2 éq.) dans le méthanol à 50°C pendant 24 h pour donner le difumarate **X90** avec 86% de rendement. L'étape de cyclisation est réalisée dans le diphélyl éther à 260°C durant 15 minutes pour former le tricycle **X88** avec 81% de rendement. Puis, les chaînes solubilisantes isobutoxy sont ensuite greffées dans les conditions de Mitsunobu, par action d'isopropanol en présence de DIAD et de triphénylphosphine dans le THF, pour former le 1,8-diazaanthracène **X91** avec 78% de rendement. Après saponification, le diacide **X78** et est obtenu avec 51% de rendement sur quatre étapes.



Schéma 47 : Synthèse du diacide X78.

II.3 Couplages peptidiques vers l'obtention du maillon central X76.

Il s'agit ici de coupler la diamine **X29** avec l'acide **X67** pour obtenir l'amine **X77** qui sera ensuite greffée au diacide **X76** pour l'obtention du diester **X93**, précurseur du diacide cible **X76**.

II.3.1 amine X77.

Pour la synthèse de **X77**, nous nous sommes tournés vers un couplage au PyBOP entre la diamine **X29** et l'acide **X67**, puisque ce dernier ne tolère pas une activation *via* la formation d'un chlorure d'acide.¹³⁶ La bipyrazine diamine **X29** (1,0 éq.) et l'azaanthracène **X67** (1,0 éq.) réagissent en présence de PyBOP (3,0 éq.) et de DIPEA (4,0 éq.) dans le chloroforme, à 50°C pendant sept jours pour donner le dimère **X77** avec seulement 34% de rendement (**Schéma 48**).



Schéma 48 : Synthèse du dimère X77.

Deux facteurs entrent en jeu pour expliquer ce faible rendement :

- La très faible réactivité de la diamine X29
- La dégradation au cours du temps de l'acide X67

La présence de deux atomes d'azote endocycliques sur les cycles pyraziniques diminue la densité électronique des amines de manière substantielle, ralentissant par la même occasion la vitesse de réaction de couplage peptidique. Le substrat acide **X67** subit quant à lui une dégradation au cours du temps, ce qui limite donc la quantité de dimère formé. Une solution à ce problème pourrait être d'ajouter l'acide séquentiellement afin de limiter cette dégradation.

Il est à noter que le faible rendement en **X77** ne peut être imputé à la formation du trimère **X92** (**Figure 75**), qui serait obtenu par réaction de deux acides **X67** avec une diamine **X29**, puisque le produit **X77**, qui s'avère très insoluble, précipite dans le milieu réactionnel et n'est plus disponible pour réagir sur un deuxième équivalent d'acide **X67**.



Figure 75 : Structure du trimère X92.

II.3.1 diacide X76.

Le diacide **X76** doit être obtenu par couplage peptidique entre l'amine **X77** et le diacide **X78** puis saponification des fonctions ester du composé **X93**. Dans l'optique de compenser la faible réactivité du partenaire amine dans la réaction de couplage, l'anthracène A^{Me} a été sélectionné de manière à permettre une activation plus forte *via* la formation d'un dichlorure d'acide (**Schéma 49**).



Schéma 49 : Conditions réactionnelles pour la synthèse du pentamère X93.

La réaction de couplage a été conduite dans plusieurs solvants et à différentes températures (**Tableau 5**). Malgré des conditions réactionnelles poussées (**Tableau 5**, **Essai 3**), la formation du pentamère **X76** s'est avérée impossible et le substrat **X77** a été récupéré en intégralité en fin de réaction.

Essai	Solvant	Température
1	CH ₂ Cl ₂	t.a.
2	CHCl ₃	62°C
3	Toluène	100°C

Tableau 5

Une activation différente du diacide **X78**, sous forme d'anhydride mixte par exemple, pourrait peut-être permettre d'obtenir le pentamère **X76**. Cependant, les résultats présentés cidessus illustrent que la réactivité de la fonction amine portée par un cycle pyrazinique semble atteindre ses limites pour ce composé **X77**. De plus, l'inertie chimique de ce dernier est surement augmentée par sa très faible solubilité. Ceci implique que la diamine **paz-pyr-paz** n'est pas adaptée à la synthèse de foldamères puisqu'une fois l'une de ses fonctions amines engagée dans une liaison amide, il devient impossible de faire réagir la seconde.

Pour résoudre ce problème de réactivité, les cycles pyraziniques pourraient être remplacés par des cycles pyridiniques convenablement substitués, ce qui devrait augmenter la nucléophilie des fonctions amines. Le monomère **X94** (**Figure 76**) devrait ainsi offrir les mêmes paramètres géométriques que le monomère **X29** et permettre ainsi un repliement du foldamère

dans lequel il serait incorporé. De plus, la solubilité de **X94**, ainsi que des oligomères dans lesquels il serait présent, devrait être légèrement meilleure grâce à une densité plus importante de chaînes latérales alkyles.



Figure 76 : Comparaison des structures des monomères X29 et X94 avec les répulsions électroniques existantes.

III. Conclusion

C'est pour anticiper l'encapsulation de substrats volumineux que le foldamère **X30**, possédant une cavité élargie, a été imaginé. Le monomère **paz-pyr-paz**, de par ses caractéristiques géométriques était censé être responsable en grande partie du volume de cette cavité. La diamine **X29** a ainsi été synthétisée avec succès pour être engagée dans deux couplages peptidiques successifs avec deux acides carboxyliques différents. La première réaction de couplage, engageant une seule fonction amine pour former le dimère **X77**, a mis en évidence la faible nucléophilie des fonctions amines de ce monomère. Le couplage suivant, faisant intervenir la seconde fonction amine afin d'obtenir le pentamère **X76**, a quant à lui été complètement impossible à cause à la fois d'une solubilité et d'une nucléophilie très faibles.

En modifiant la structure de la diamine **X29** tout en gardant ses caractéristiques géométriques, ces problèmes de réactivité pourraient être en partie compensés. Par exemple, les cycles pyraziniques pourraient être remplacés par des cycles pyridiniques, moins électroattracteurs.

Conclusion générale

Ce travail de thèse, mené au sein de l'équipe du professeur Didier Dubreuil (groupe Symbiose, CEISAM UMR 6230) a été réalisé en collaboration avec l'équipe du docteur Ivan Huc (groupe Chimie et Biologie des Membranes et Nano-objets, IECB - UMR CNRS 5248, Pessac). Il vise l'élaboration de foldamères oligoamides aromatiques hélicoïdaux, mimes de récepteurs biologiques, pour une application dans le domaine de la reconnaissance moléculaire.

Les foldamères développés dans le groupe du docteur Ivan Huc depuis une quinzaine d'années sont basés sur des oligomères de motifs poly-aza-hétéroaromatiques reliés entre eux par des liaisons amides. Le repliement tridimensionnel de ces espèces est régit par des interactions non-covalentes, des répulsions électrostatiques et des interactions de type π - π stacking. La taille des monomères utilisés ainsi que la position relative de leurs substituants impacte également la géométrie globale de l'édifice. Des foldamères hélicoïdaux à large diamètre en leur centre et à diamètre réduit aux extrémités ont pu être conçus.⁶ Ces capsules présentent une cavité centrale, isolée du milieu extérieur, tapissée de donneur et d'accepteurs de liaisons hydrogènes. Elles ont ainsi permis l'encapsulation de substrats organiques polaires.⁶⁻⁸ La collaboration avec l'équipe du professeur Didier Dubreuil est née dans l'optique d'augmenter la diversité de ces édifices en travaillant notamment sur l'incorporation de maillons centraux originaux. Une nouvelle génération de capsules hélicoïdales a vu le jour, permettant la reconnaissance sélective de substrats organiques variés comme l'acide tartrique, l'acide malique ou le fructose.⁹⁻¹³

Dans l'optique de contrôler l'activité d'un récepteur, l'objectif majeur du travail présenté dans ce document était de concevoir et d'étudier des foldamères s'organisant en hélice monobrin seulement après coordination à un métal. En l'absence de métal, ces récepteurs présentent alors une structure partiellement dépliée, rendant impossible tout processus d'encapsulation moléculaire. Le maillon central sélectionné pour porter la fonctionnalité de charnière moléculaire est un enchaînement pyridazine-pyridine-pyridazine, inséré dans les séquences foldamériques grâce au diacide **X26** (**Figure 77**) dont la synthèse est réalisée en quatre étapes avec un rendement global de 12%. Le foldamère cible **X27** a pu être obtenu par couplage de l'oligomère aminé **X52** avec le diacide **X26**. La stratégie initialement envisagée pour préparer la séquence **X28** consistait à coupler la même amine **X52** sur l'oligomère diacide central **X53**, qui résulterait de la disubstitution par un noyau anthracène du monomère **X26** précédent. La synthèse de ce nouveau maillon central **X53** s'est révélée impossible principalement à cause de problèmes de solubilité. L'optimisation apportée à la synthèse de

X28 a consisté à introduire le motif anthracène sur l'amine X52 afin de générer un nouvel oligomère amine X74 qui est couplé au diacide X26. Ainsi, la modification de l'ordre dans lequel les différents éléments constitutifs sont assemblé nous a permis d'obtenir avec succès le second foldamère cible X28.



Figure 77 : Structure du diacide X26 et composition des oligomères X52, X74, X27 et X28 avec le détail des structure des monomères utilisés.

L'analyse de ces capsules par RMN ¹H ainsi que l'obtention d'une structure cristalline pour **X27** ont confirmé un repliement partiel de leur structure (**Figure 78, a**). Nous avons ensuite pu mettre en évidence, toujours par RMN ¹H, que ces deux capsules cibles se replient effectivement sous forme d'hélice en présence d'un seul équivalent de cuivre(I) ou d'argent(I). Une structure cristalline du foldamère **X27**, complexé à un atome de cuivre, a été analysée par diffraction des rayons X, permettant de visualiser la structure hélicoïdale de l'édifice (**Figure 78, b**).



Figure 78 : Représentations de l'état solide (**a**) du foldamère **X27**. (**b**) du complexe $[Cu^{I}(X27)(CD_{3}CN)]^{+}$. Les chaînes latérales, le solvant et les hydrogènes aromatiques sont omis pour plus de clarté.

Par la suite, la cavité générée par le repliement du foldamère **X28**, induit par la chélation à un atome de cuivre(I), a été mise à profit pour l'étude d'encapsulation de divers substrats organiques. Les titrages par les sucres sélectionnés (glucose, galactose, fructose et ribose) n'ont pas permis d'obtenir des complexes hôte-invité clairement identifiables en RMN ¹H. En revanche, l'encapsulation de l'imidazole est réalisée de manière quantitative avec un seul équivalent de ce substrat par rapport au complexe de cuivre initial. Pour finir, l'histidine s'est révélée être un ligand du cuivre trop fort et engendre la décomplexation de l'atome de cuivre de la capsule pour régénérer le foldamère **X28** libre en solution.

Ces résultats encourageants ouvrent la voie à la conception de récepteurs moléculaires synthétiques dont l'activité de reconnaissance pourrait être totalement contrôlée.

Un autre aspect abordé dans cette thèse concerne la préparation d'un récepteur hélicoïdal à haut poids moléculaire, spontanément replié sous forme d'hélice, et possédant une cavité centrale élargie pour anticiper l'encapsulation de substrats volumineux. Le foldamère cible **X30** (**Figure 79**) a donc été imaginé pour répondre à cette problématique. Le monomère **X29** constitué par l'enchaînement pyrazine-pyridine-pyrazine constitue l'élément clé du développement de cette capsule grâce à son fort potentiel pour élargir localement la cavité d'un foldamère.

La synthèse de la diamine **X29** a été optimisée pour pallier les faibles rendements initialement obtenus et a été validée sur des échelles de plusieurs grammes de substrat de départ. Cette diamine **X29** a ensuite pu être engagée dans deux couplages peptidiques successifs avec deux acides carboxyliques différents. La première réaction de couplage, pour former le dimère **X77**, a mis en évidence la faible nucléophilie des fonctions amines du monomère **X29**. Le couplage suivant, impliquant la seconde fonction amine, pour former à terme le diacide **X76**, s'est quant à lui révélé complètement impossible à cause d'une très faible réactivité, doublé d'une solubilité très pauvre de **X77**.



Figure 79 : Composition du foldamère cible X30 et structure des composés X29, X77 et X76.

Ces résultats montrent que la diamine **X29** n'est pas adaptée en tant que maillon constitutif de foldamère puisqu'une fois la première fonction amine engagée dans une liaison amide, la seconde est incapable de réagir dans un nouveau couplage. Pour résoudre le problème de réactivité lié aux cycles pyraziniques, ceux-ci pourraient être remplacés par des cycles pyridiniques moins électroattracteurs. Il s'agirait alors de les substituer convenablement afin de ne pas perturber les paramètres géométriques nécessaires pour l'obtention d'une capsule hélicoïdale.

Experimental section

I. General conditions

Solvents and reactants

Sensitive experiments were reacted under argon atmosphere.

Reactions using sensitive metals as palladium or nickel were degasified by argon bubbling or freezing-defrosting cycles.

All solvents were reagent grade and purified by a MBraun SPS-800 apparatus or according to Perrin procedures.

Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar, T.C.I., Apollo or Fluorochem and were used without further purification unless otherwise specified.

Chromatography

All reactions were monitored by thin layer chromatography (Kieselgel 60F254 Merck). The plates were revealed under UV light.

Kieselgel 60 (40-63 μ m, Merck) was used for column chromatography.

Melting Point

Melting points were measured on a RCH microscope (C. Reichert) with a heating plate KOFLER or by a Tottoli microscope (Büchi) with the aid of capillaries.

Nuclear Magnetic resonance

NMR ¹H and ¹³C spectra were recorded on a Bruker Avance 300 spectrometer. Irradiation frequencies are respectively 300 MHz and 75.5 MHz. Chemical shifts (δ) are given in part per million (ppm) with tetramethylsilane as an internal standard. Coupling constants are given in Hertz (Hz) and the multiplicity of signals is indicated as following: s (singulet), d (doublet), dd (doublet of doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br. s (broad singulet).

Mass spectrometry

Mass spectra were measured on a DSQ Thermoelectron apparatus by electronic impact (70eV) or by chemical ionisation (gaseous ammonia), either by direct introduction or by GC-MS coupling.

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were measured by electronic impact or by chemical ionisation on quadripolar spectrometers KRATOS MS 80RF or Micromasse Q T of 1. They were equally measured by electrospray in positive ionization mode (Na+ or K+ ions) on

spectrometer LTQ-Orbitrap of ThermoFisher Scientific in the laboratory Oniris (Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation de Nantes Atlantique) or by MALDI-TOF in positive ionization mode on spectrometer Autoflex III of Bruker in the service "Biopolymères, Interactions, Biologie Structurale" of INRA (Institut National de la Recherche Agronomique). The used matrices were DHB (2,5-DiHydroxyBenzoic acid) or DCTB (T-2-(3-(4-*t*-Butylphenyl)-2-methyl-2-propenylidene)malononitrile).

Infrared spectroscopy

FT-IR spectra were measured on a Bruker Vector 22 FT-IR spectrometer between 500 and 4000 cm-1 by KBr pellets.

II. Procedures for chemical synthesis and characterization

II.1 Chapter II compounds

II.1.1 Chemical synthesis procedures

6,6'-(Pyridin-2,6-diyl)dipyridazin-3(2H)-one (X59)



 $C_{13}H_9N_5O_2$ M = 267.24 g.mol⁻¹

This compound was synthesized according to Coates procedure.¹³³

To a solution of K_2CO_3 (6.80 g, 49.4 mmol, 4.0 eq.) in H_2O (40 mL) at 0 °C was added glyoxylic acid (2.30 g, 24.7 mmol, 2.0 eq.). After homogenisation, 2,6-diacetylpyridine **X58** (2.00 g, 12.3 mmol, 1.0 eq.) was added and the mixture was stirred at 50 °C until total dissolution of the compounds (4 hours). After cooling at 0 °C, glacial acetic acid (10 mL) then monohydrate hydrazine (5.0 mL, 103 mmol, 8.3 eq.) were added dropwise. After 2 hours at reflux, the reaction mixture was cooled to 0 °C and neutralized with K₂CO₃ (powder then satd. aq.). The resulting precipitate was filtered, washed with distilled H₂O and *i*-PrOH. The compound **X59** was obtained in mixture of its tautomer as a pale yellow powder with 91% yield (3.01 g).

M.p. (°**C**): 284;

¹**H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ ppm 13.13 (br. s, 2H), 8.52 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 8.11 - 8.04 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H);

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 160.7, 151.3, 143.1, 138.8, 131.0, 130.0, 119.4; IR, ν (cm⁻¹): 3303 (NH), 1674 (C=O);

EIMS: m/z (I %) 267 (M⁺, 100), 238 (M⁺- (N₂), 13%), 211 (M⁺- (2N₂), 48%).

2,6-Bis(6-bromopyridazin-3-yl)pyridine (X57)



 $C_{13}H_7Br_2N_5$ M = 393.04 g.mol⁻¹

6,6'-(pyridin-2,6-diyl)dipyridazin-3(2*H*)-one **X59** (4.85 g, 18.1 mmol, 1.0 eq.) was heated in POBr₃ (31.2 g, 109 mmol, 6.0 eq.) at 80°C for 34 hours. After cooling, the solid residue was transferred in a 1L flask, diluted with CHCl₃ (200 mL) and iced water (200 mL), and neutralized with NaOH (solid) until pH 4 and NaHCO₃ (solid) to reach pH 7. The resulting mixture was passed through an alumina pad and washed with a CHCl₃:MeOH (2:1) solution. Phases were separated and the aqueous layer was extracted CHCl₃ (2 x). The combined organic layers were then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. After flash chromatography on silica gel (eluent: DCM:EtOAc 100:0 to 95:5), the compound **X57** was obtained as a white powder with 56% yield (4.01 g).

M.p. (°**C**): 195;

¹**H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ ppm 8.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.10 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 157.6, 152.5, 148.8, 139.0, 133.3, 126.5, 123.1; CIMS: m/z 392 (^{79Br, 79Br}M + H]⁺;

HRMS (MALDI): m/z calcd. for $C_{13}H_8Br_2N_5$ [M + H]⁺ 391.9141; found 391.9148.

2,6-Bis[6-(furan-2-yl)pyridazin-3-yl]pyridine (X55)



 $C_{21}H_{13}N_5O_2$ M = 367.36 g.mol⁻¹

This compound was synthesized according to Kar procedure.¹⁶⁴

A solution of 2,6-bis(6-bromopyridazin-3-yl)pyridine **X57** (2.00 g, 5.09 mmol, 1.0 eq), furan-2-boronic acid **X56** (2.28 g, 20.4 mmol, 4.0 eq.), triethylamine (5.50 mL, 40.7 mmol, 8.0 eq.) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (1.17 g, 1.02 mmol, 0.2 eq.) in degased DMF (102 mL) was heated at 110 °C for 13 hours until total consumption of starting material. The solution was filtered through a pad of celite which was washed with DCM then with NH₄OH (25 M aq.). The filtrate was extracted with DCM (4*50 mL), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvents were removed in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: DCM/Et₂O 100:0 to 90:10) to give compound **X55** as a white powder with 59% yield (1.10 g).

M.p. (°**C**): > 230;

¹**H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ ppm 8.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.09 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 6.65 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 2H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 156.4, 153.2, 152.1, 151.1, 144.9, 138.6, 124.8, 122.4, 122.3, 112.9, 111.1;

EIMS: m/z (I %) 367 (M⁺, 13), 339 (M⁺ - (N₂), 18), 311 (M⁺ - (2N₂), 5);

HRMS (MALDI): m/z calcd. for C₂₁H₁₄N₅O₂ [M + H]⁺ 368.1142; found 368.1147;

Elemental analysis: calcd (%) for C₂₁H₁₃N₅O₂·0.4H₂O: C 67.34, H 3.71, N 18.69; found C 67.69, H 3.95, N 17.37.

6,6'-(Pyridine-2,6-diyl)bis-3-pyridazinylcarboxylic acid (X26)



 $C_{15}H_9N_5O_4$ M = 323.26 g.mol⁻¹

122

To a solution of 2,6-bis[6-(furan-2-yl)pyridazin-3-yl]pyridine **X55** (680 mg, 1.85 mmol, 1.0 eq.) in H₂O (30 mL) was added KMnO₄ (585 mg, 3.70 mmol, 2.0 eq.). After stirring at r.t. for 24 hours, a new portion of KMnO₄ (585 mg, 3.70 mmol, 2.0 eq.) was added and the solution was further stirred at r.t. for 24 hours. The solution was filtered through a pad of celite which was washed with NaHCO₃ (satd. aq., 20 mL) and warm H₂O (20 mL, 50°C). The filtrate was acidified to pH 2 with NaHSO₄ (2 M aq.), at which point the obtained precipitate was filtered, washed with H₂O (15 mL) and dried over P₂O₅. The compound **X56** was obtained as a white powder with 42% yield (251 mg).

M.p. (°**C**): 199;

¹**H NMR (400 MHz, DMSO-d**₆): δ ppm 8.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H);

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 165.1, 158.7, 152.4, 152.2, 139.6, 128.7, 125.4, 123.3;

IR, **v** (**cm**⁻¹): 1683 (C=O);

EIMS: m/z (I %) 324 (M + H⁺, 40), 279 (M⁺ - (CO₂H), 100), 235 (M⁺ - (2CO₂H), 69); **HRMS (MALDI):** m/z calcd. for C₁₅H₁₀N₅O₄ [M + H]⁺ 324.0727; found 324.0737.





 $C_{27}H_{19}N_7O_2$ M = 473.50 g.mol⁻¹

A mixture of diacid **X26** (70 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.), PyBOP (343 mg, 0.66 mmol, 3.0 eq.), aniline (40 μ L, 0.43 mmol, 2.0 eq.) and DIPEA (192 μ L, 1.10 mmol, 5.0 eq.) was slurred in CHCl₃ (5 mL) under argon atmosphere. After 24 hours at 45°C, aniline (20 μ L, 0.22 mmol, 1.0 eq.) was added to the reaction mixture. The heating was continued for 24 hours, then the resulting mixture was concentrated. The crude material was then diluted in mixture of DCM/MeOH (2:1, 5 mL). The DCM was slowly removed and the precipitate was recovered by

filtration and washed with cold MeOH then diethyl ether to afford **X70** (70 mg, 68%) as an off white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10.14 (s, 2H), 8.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.91 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.85 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 4H), 7.19 - 7.24 (m, 2H);
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 160.2, 159.6, 152.8, 152.6, 139.1, 137.4, 129.4, 126.9, 126.2, 125.2, 123.8, 120.1;
CIMS: m/z 474 [M + H]⁺;
HRMS (ESI+): m/z calcd. for C₂₇H₁₉N₇O₂Na [M + Na]⁺ 496.1498, found 496.1501.

2-chlorobenzene-1,3-diamine (X61)



 $C_6H_7ClN_2$ M = 142.59 g.mol⁻¹

This compound was synthesized according to Tucker procedure.¹⁶⁵

Sodium nitrite (8.56 g, 124 mmol, 1.1 eq.) was added by portions over a period of 10-15 minutes to H₂SO₂ (96% aq.; 90 mL). After the addition, the reaction mixture was heated at 70°C and stirred until sodium nitrite is dissolved. The solution was cooled to 25–30°C with an ice bath, and a solution of 2,6-dinitroaniline **X62** (20.6 g, 112 mmol, 1.0 eq.) in hot glacial acetic acid (225 mL) was added slowly, with stirring, at such a rate that the temperature remains below 40°C. After the addition is completed, the solution is stirred at 40°C for 30 minutes. A solution of cuprous chloride (24.8 g, 250 mmol, 2.2 eq.) in HCl (12 M aq.; 225 mL) was prepared in a separate 2 L beaker and cooled in an ice bath, and the solution of the diazonium salt was added in portions over a period of about 5 minutes, with manual stirring. The mixture becomes hot during the addition, and it is stirred intermittently while being cooled in an ice bath. It is then heated with occasional stirring until the temperature reaches 80°C. After about 20 minutes at that temperature the effervescence ceases and water (550 mL) was added and the mixture is cooled in an ice bath. After several hours the yellow precipitate is collected by filtration and washed with water. The yellow crystalline solid is then dissolved in DCM, dried over Na₂SO₄

and passed through a silica plug (eluent: DCM) to yield 2-chloro-1,3-dinitrobenzene a yellow powder in 87% yield (20.0 g).

M.p. (°**C**): 86-87;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 8.2 Hz, 1H);
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 149.9, 128.4, 128.0, 120.6;
CIMS: m/z 203 [M + H]⁺.

A suspension of 2-chloro-1,3-dinitrobenzene (18.4 g, 90.8 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (90 mL) was heated to reflux until complete dissolution. Under reflux, water (90 mL) was slowly added (5 min.) and then iron powder (40.0 g, 716 mmol, 8.0 eq.). A mixture of HCl (12 M aq.; 7 mL), EtOH (3 mL) and water (3 mL) was added carefully (extremely exothermic). After 2 hours at reflux, the reaction mixture was filtered through celite® which was washed with MeOH. The filtrate was basified (pH 8-9) with NaOH (aq.) and then filtered through celite® again. Solvent was removed under reduced pressure to give a red coloured solid. The solid was then dissolved in DCM and passed through a plug of silica (eluent: DCM) to give the product **X61** as a light pink solid in 84% (11.0 g).

M.p. (°C): 84-86;

¹**H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ ppm 6.87 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.01 (br. s, 4H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 143.7, 127.5, 105.7, 105.6;

CIMS: $m/z 143 [M + H]^+$;

HRMS (ESI+): m/z calcd. for C₆H₈N₂Cl [M + H]⁺ 143.0371; found 143.0370.

tetramethyl 2,2'-((2-chloro-1,3-phenylene)bis(azanediyl))difumarate (X63)

 $C_{18}H_{19}CIN_2O_8$ M = 426.81 g.mol⁻¹

To a solution of diamine **X61** (13.4 g, 94.0 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (670 mL) was added quickly dimethyl acetylenedicarboxylate (27.7 mL, 225 mmol, 2.4 eq.). The resulting mixture was stirred at 50 °C for 24 hours during which a precipitate is formed. The solvent was evaporated partially and the resulting 300 mL (approximately) was cooled to r.t.. The pale yellow precipitate was collected by filtration, washed with cold MeOH (-20°C) and dried under reduced pressure to yield difumarate **X63** in 84% (33.8 g).

¹**H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ ppm 9.73 (s, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.71 (s, 6H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 169.6, 164.6, 146.5, 138.7, 126.6, 117.4, 115.8, 96.8, 53.0, 51.6;

CIMS: m/z 427 [M + H]⁺;

HRMS (ESI+): m/z calcd. for $C_{18}H_{19}ClN_2O_8Na$ [M + Na]⁺ 449.0722; found 449.0726.

dimethyl 10-chloro-4,6-dioxo-1,4,6,9-tetrahydropyrido[3,2-g]quinoline-2,8-dicarboxylate (X64)



 $C_{16}H_{11}CIN_2O_6$ M = 362.72 g.mol⁻¹

In a 2 liter round-bottomed reactor vessel, 600 ml of diphenylether was heated to boiling 260° C (without stirrer) using a heating mantel. Difumarate **X63** (33.6 g, 78.7 mmol, 1.0 eq.) was added all at once. The mixture was heated for 15 minutes. The flask was removed from the heating mantel and allowed to cool down for 30 minutes. 500 mL petroleum ether was first added to the flask, and then the still hot mixture was carefully poured into to a big erlenmeyer containing 2 L of petroleum ether. The precipitate was collected on fine sintered glass funnel and washed with petroleum ether and then diethylether. After drying under reduced pressure, **X64** was obtained as a sandy yellow solid (27.6 g, 96%).

¹H NMR (400 MHz, TFA-d₁): δ ppm 9.77 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 4.27 (s, 6H);
¹³C NMR (101 MHz, TFA-d₁): δ ppm 181.6, 163.0, 145.3, 140.3, 128.3, 124.0, 113.8, 110.6, 57.3;

CIMS: m/z 363 [M + H]⁺;

HRMS (ESI+): m/z calcd. for $C_{16}H_{12}ClN_2O_6$ [M + Na]⁺ 363.0378; found 363.0377.

dimethyl 10-chloro-4,6-diisobutoxypyrido[3,2-g]quinoline-2,8-dicarboxylate (X65)



 $C_{24}H_{27}CIN_2O_6$ M = 474.94 g.mol⁻¹

In a dry 1 L round-bottomed flask, a mixture of **X64** (20.2 g, 55.7 mmol, 1.0 eq.), freshly distilled 2-methyl propanol (11.4 mL, 122 mmol, 2.2 eq.) and triphenylphosphine (32.2 g, 122 mmol, 2.2 eq.) was suspended in anhydrous THF (freshly distilled; 390 mL) (note: the reagents are not soluble in THF before the addition of diethyl azodicarboxylate). The reaction mixture was cooled to 0°C and a solution of DEAD in toluene (40 mole %, 40.1 mL, 122 mmol, 2.2 eq.) was added slowly. The resulting solution was stirred at 0°C for 30 min and then overnight at r.t.. One moretime, triphenylphosphine (14.6 g, 55.7 mmol, 1.0 eq.) and DEAD (18.2 mL, 55.7 mmol, 1.0 eq.) were added to the reaction mixture to complete the reaction. Solvents were rotary evaporated and the residue was re-crystallized from MeOH/DCM (1:1) by slow removal of DCM on the rotavapor. Crystals were filtered using a fine sintered glass tunnel and washed with cold MeOH (-20°C). The product was dried under reduced pressure to yield aza-anthracene **X65** as a yellow solid in 74% (19.8 g).

Analyses were in good agreement with those published.¹³⁶

M.p. (°**C**): 261–263 °C;

¹**H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ ppm 9.23 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 4.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 4.11 (s, 6H), 2.29 - 2.46 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H);

¹³C NMR (**75 MHz, CDCl₃**): δ ppm 166.2, 163.8, 152.0, 144.4, 134.6, 122.5, 115.1, 99.8, 75.7, 53.7, 28.4, 19.3;

CIMS: $m/z 475 [M + H]^+$;

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{24}H_{28}ClN_2O_6$ [M + H]⁺ 475.1636, found 475.1634.

Dimethyl 4,6-diisobutoxypyrido[3,2-g]quinoline-2,8-dicarboxylate (X66)



 $C_{24}H_{28}N_2O_6$ M = 440.50 g.mol⁻¹

In a dry 250 mL round-bottomed flask **x** (9.31 g, 19.6 mmol, 1.0 eq.), K_2CO_3 (19.0 g, 137 mmol, 7.0 eq.), and 10% Pd/C (2.20 g) were slurried in dry DMF (100 mL). Argon was then bubbled through the solution for 15 minutes to remove oxygen. The solution was then saturated with H₂ by passing a stream of H₂ through the solution for 30 minutes. The reaction was then kept under an atmosphere of H₂ (provided by a balloon) for 7 hours while carefully being monitored by TLC (1% MeOH in DCM). When the starting material was no longer visible, the reaction was diluted with DCM and passed through celite[®]. After removal of solvent under reduce pressure, the crude product was triturated with MeOH and collected by filtration. After drying on under vacuum, hydrogenated intermediate was obtained as an off white powder (7.48 g, 86%).

Analyses were in good agreement with those published.¹³⁶

M.p. (°C): 213–216;

¹**H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ ppm 7.56 (s, 2H), 4.54 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 2.9 Hz, 2H), 4.01 (s, 6H), 3.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.16 - 2.26 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H) **CIMS:** m/z 443 [M + H]⁺.

Hydrogenated intermediate (7.65 g, 17.29 mmol, 1.0 eq.) and dry carbon (3.80 g) were slurred in dry toluene (75 mL). The solution was placed under an O₂ atmosphere and heated to 100 °C for 16 hours. The reaction mixture was then diluted with DCM (200 mL) and poured onto a pad of silica (eluent: 2% MeOH in DCM). Solvents were removed by reduce pressure and the crude material was redissolved in DCM/MeOH (1:1, 100 mL). After slow evaporation of DCM under vacuum, the solid product was collected by filtration and dried under vacuum to yield **X66** as a bright yellow solid (5.58 g, 73%).

Analyses were in good agreement with those published.¹³⁶

M.p. (°C): 244–246;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.21 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 4.12 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 4.09 (s, 6H), 2.27 - 2.42 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 12H);
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 166.3, 163.4, 151.7, 147.8, 131.0, 122.1, 116.9, 99.2, 75.3, 53.5, 28.4, 19.2;
CIMS: m/z 441 [M + H]⁺;

HRMS (ESI+): m/z calcd. for $C_{24}H_{29}N_2O_6$ [M + H]⁺ 441.2026; found 441.2022.

4,6-diisobutoxy-8-(methoxycarbonyl)pyrido[3,2-g]quinoline-2-carboxylic acid (X67)



 $C_{23}H_{26}N_2O_6$ M = 426.47 g.mol⁻¹

Diester **X66** (4.00 g, 9.08 mmol, 1.0 eq.) was slurred in boiling MeOH (200 mL) and heated to 65 °C. After dissolution of ester, a solution of KOH (723 mg, 12.9 mmol, 1.4 eq.) in MeOH (20 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 65 °C until a precipitate was observed. The reaction was then cooled to 35 °C and stirred overnight. The solid was collected by filtration, washed with cold MeOH and Et₂O. The brown solid was dissolved in DCM (300 mL) and citric acid (5% aq., 100 mL) and the resulting mixture was stirred vigorously for 1 hour. After separation of the two layers, the organic phase was washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield carboxylic acid **X67** as a yellow solid (3.27 g, 84%).

Analyses were in good agreement with those published.¹³⁶

¹**H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ ppm 9.29 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.32 - 2.44 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H);

¹³C NMR (**75** MHz, CDCl₃): δ ppm 166.1, 165.0, 164.3, 163.6, 152.2, 150.3, 147.9, 145.5, 129.3, 122.4, 122.1,117.8, 99.6, 97.2, 76.0, 75.6, 53.7, 28.4, 28.4, 19.3, 19.3; CIMS: m/z 427 [M + H]⁺;

HRMS (ESI+): m/z calcd. for $C_{23}H_{27}N_2O_6$ [M + H]⁺ 427.1864; found 427.1861.

Methyl 8-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4,6-diisobutoxypyrido[3,2-g]quinoline-2carboxylate (X68)



 $C_{27}H_{35}N_3O_4$ M = 497.59 g.mol⁻¹

Carboxylic acid **X67** (760 mg, 1.78 mmol, 1.0 eq.) was slurred in dry toluene (5.5 mL). DIPEA (620 μ L, 3.56 mmol, 2.0 eq.) and DPPA (769 μ L, 3.57 mmol, 2.0 eq.) were added and the reaction mixture was stirred at r.t. overnight. After addition of dry toluene (5 mL) and anhydrous *t*BuOH (9.0 mL), the reaction mixture was then heated to 100 °C for 6 hours. Solvents were removed by reduce pressure and the crude material was redissolved in DCM/MeOH (1:1, 12 mL). After slow evaporation of DCM under vacuum, the solid product was collected by filtration and dried under vacuum to yield boc protected amine **X68** as a light yellow solid (501 mg, 56%).

Analyses were in good agreement with those published.¹³⁶

M.p. (°**C**): 258–263 °C;

¹**H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (br. s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 4.08 (s, 3H), 2.25 - 2.42 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H);

CIMS: m/z 498 [M + H]⁺;

HRMS (ESI+): m/z calcd. for $C_{27}H_{36}N_3O_6$ [M + H]⁺ 498.2604; found 498.2605.

Methyl 8-amino-4,6-diisobutoxypyrido[3,2-g]quinoline-2-carboxylate (X54)

MeO₂C N NH₂

 $C_{22}H_{27}N_3O_4$ M = 397.48 g.mol⁻¹ The Boc protected amine **X68** (1.72 g, 3.45 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in mixture of DCM/TFA (1:1, 18 mL). The solution was stirred for 2 hours at r.t.. Solvents were removed under reduce pressure aided by azeotroping with toluene. The crude material was slurred in DCM and washed NaHCO₃ (satd. aq., 3 x). The organic phase was then washed with water and brine and then dried over Na₂SO₄. The solution was filtered and concentrated under vacuum to give amine **X54** as a yellow solid (1.30 g, 94%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.02 (d, J = 6.0 Hz, 2H) 2.35 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H);
CIMS: m/z 398 [M + H]+;
HDMS (FSL)): m/z colled for C = H = N O = [M + H][±] 208 2080, found 208 2006.

HRMS (ESI+): m/z calcd. for $C_{22}H_{28}N_3O_4$ [M + H]⁺ 398.2080, found 398.2096.

methyl 8-benzamido-4,6-diisobutoxypyrido[3,2-g]quinoline-2-carboxylate (X71)



 $C_{29}H_{31}N_3O_5$ M = 501.58 g.mol⁻¹

Amine **X54** (110 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq.) and DIPEA (145 μ L, 0.83 mmol, 3.0 eq.) were dissolved in CHCl₃ (5 mL), then benzoyl chloride (48 μ L, 0.41 mmol, 1.5 eq.) was added. After 12 hours at r.t., the reaction was quenched which NaHCO₃ (satd aq.) and the organic layer was washed again with NaHCO₃ (satd. aq.), then water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. After purification by flash chromatography on silica gel (eluent: CHCl₃/MeOH 100:0 to 92:8), compound **X71** was obtained as a yellow solid (113 mg, 81%).

¹**H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ ppm 9.12 (s, 1H), 9.00 (br. s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.99 - 8.07 (m, 2H), 7.49 - 7.64 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.28 - 2.44 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H);

¹³C NMR (**75 MHz, CDCl**₃): δ ppm 166.4, 163.8, 163.6, 151.2, 148.1, 146.9, 134.2, 132.7, 129.0, 127.6, 126.2, 120.9, 119.8, 117.0, 98.5, 94.1, 75.2, 53.5, 28.4, 19.3, 19.3;

CIMS: m/z 501 [M - H]⁻; **HRMS (ESI+):** m/z calcd. for C₂₉H₃₁N₃O₅Na [M + Na]⁺ 524.2161, found 524.2162.

8-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4,6-diisobutoxypyrido[3,2-g]quinoline-2-carboxylic acid (X73)



 $C_{26}H_{33}N_3O_6$ M = 483.57 g.mol⁻¹

To a solution of ester **X68** (250 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) in dioxane (3.5 mL) in a 10 mL was added a solution of NaOH (80 mg, 2.00 mmol, 4.0 eq.) in H₂O (0.4 mL). After 12 hours at r.t., citric acid (5% aq., 5 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 30 minutes and CHCl₃ was added. The organic layer was washed with citric acid (5% aq.), water, and brine and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. After drying the product at the vacuum line, acid **X73** was obtained as a yellow solid (175 mg, 72%).

¹**H NMR** (**300 MHz, CDCl₃**): δ ppm 9.14 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.18 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.28 - 2.44 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 12H);

CIMS: m/z 484 [M + H]⁺;

HRMS (ESI+): m/z calcd. for C₂₆H₃₄N₃O₆ [M + H]⁺ 484.2448, found 484.2457.



Boc protected hexamer Q_3PN_2 (300 mg, 0.21 mmol, 1,0 eq.) was dissolved in mixture of CHCl₃/TFA (6:1) at 0°C and stirred at r.t. for 12 hours. Solvents were removed under reduced pressure, then the residue was dissolved in CHCl₃. The organic layer was washed NaHCO₃ (satd. aq.), water and brine, then dried over Na₂SO₄ filtered and concentrated. After drying on the vacuum line, amine **X52** was obtained as a yellow solid with 99% yield (277 mg).

Analyses were in good agreement with those published.⁹

¹**H NMR** (**300 MHz, CDCl**₃): δ ppm 12.07 (s, 1H), 12.00 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.19 (dd, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.59 (dd, J = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.39 (br. s, 2H), 3.86 - 4.33 (m, 10H), 2.15 - 2.52 (m, 4H), 1.66 - 1.83 (m, 1H), 1.17 - 1.31 (m, 18H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.34 - 0.80 (m, 6H);

CIMS: m/z 1353 [M + H]⁺;

HRMS (MALDI): m/z calcd. for C₇₃H₇₃N₁₅NaO₁₂ [M + Na]⁺ 1374.5455, found 1374.5512.





Amine **X52** (185 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.), acid **X73** (73 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq.) and PyBOP (142 mg, 0.27 mmol, 2.0 eq.) were dissolved in dry CHCl₃ (4 mL) then DIPEA (95 μ L, 0.27 mmol, 2.0 eq.) was added at r.t.. After 24 hours at 45 °C, PyBOP (71 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.) was added and the reaction mixture was stirred 12 hours at 45°C and CHCl₃ was then added. The organic layer was washed with K₂CO₃ (0.5 mol/L aq.), water (3 x), brine and dried

over Na_2SO_4 , filtered and then concentrated. The crude material was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with CHCl₃/MeOH (98:2) to obtain **X75** as a yellow solid (88%, 221 mg).

¹**H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ ppm 12.03 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.69 - 8.80 (m, 5H), 8.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.16 (quin, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.83 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.87 - 4.33 (m, 10H), 3.25 - 3.59 (m, 4H), 2.11 - 2.49 (m, 7H), 1.57 (s, 9H), 1.09 - 1.32 (m, 42H);

¹³**C NMR** (**101 MHz**, **CDCl**₃): δ ppm 164.6, 164.0, 163.8, 163.6, 163.3, 162.9, 162.9, 162.8, 162.6, 162.2, 161.6, 161.5, 161.0, 154.8, 154.6, 154.3, 154.3, 153.5, 153.4, 153.1, 152.4, 152.4, 151.3, 151.1, 149.8, 149.1, 147.4, 146.3, 146.1, 145.1, 139.7, 139.0, 138.9, 138.4, 134.8, 134.6, 134.1, 127.8, 126.4, 125.8, 125.6, 125.0, 124.0, 123.5, 122.6, 120.9, 119.5, 119.0, 117.9, 116.8, 115.6, 115.4, 115.2, 115.0, 114.8, 114.6, 114.1, 109.3, 108.1, 100.9, 99.3, 98.1, 97.8, 96.5, 95.2, 92.0, 80.8, 75.9, 75.8, 75.4, 75.4, 75.0, 74.8, 74.4, 28.4, 28.4, 28.3, 28.2, 28.1, 27.8, 19.4 - 19.1; **CIMS:** m/z 1819 [M + H]⁺;

HRMS (ESI+): m/z calcd. for $C_{99}H_{105}N_{18}O_{17}$ [M + H]⁺ 1817.7900, found 1817.7917.

$\underbrace{O_3PN_2A-NH2 (X74)}_{(X74)}$

A solution of Boc protected heptamer **X75** (368 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.) in mixture of CHCl₃/TFA (4:1, 10 mL) was stirred for 1 hour at r.t.. Solvents were removed by rotary evaporation aided by azeotroping with toluene. The crude material was slurred in DCM and the

134

resulting organic layer was washed with NaHCO₃ (satd. aq., 3 x), water and brine, dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated. Crude compound that contained 20% starting material was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: CHCl₃/MeOH 100:0 to 95:5). The compound **X74** was obtained as a yellow powder with 74% yield (257 mg).

¹**H NMR** (**300 MHz**, **CDCl**₃): δ ppm 11.94 (br. s, 1H), 11.60 (br. s, 1H), 11.41 (br. s, 1H), 11.31 (br. s, 1H), 10.26 (br. s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.87 - 8.73 (m, 3H), 8.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.55 (br. s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.69 (br. s, 1H), 7.54 (br. s, 1H), 7.47 (br. s, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.29 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.68 (br. s, 1H), 5.30 (br. s, 2H), 4.23 (s, 6H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.40 - 3.19 (m, 2H), 2.51 - 2.02 (m, 7H), 1.43 - 0.58 (m, 42H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 164.7, 164.6, 164.1, 163.7, 163.4, 163.3, 162.8, 162.3, 161.8, 161.7, 161.5, 160.8, 159.1, 155.4, 155.0, 154.5, 154.3, 153.7, 152.7, 151.3, 150.9, 149.3, 149.0, 147.5, 147.1, 144.9, 139.5, 139.4, 139.0, 139.0, 138.5, 134.7, 134.3, 134.1, 128.0, 126.5, 125.9, 125.7, 124.0, 123.5, 122.6, 121.3, 117.9, 117.4, 116.9, 116.0, 115.9, 115.6, 115.3, 115.2, 115.0, 114.4, 109.2, 108.3, 101.0, 99.2, 98.4, 98.4, 98.2, 97.2, 95.0, 91.1, 76.1, 76.0, 75.4, 75.1, 74.7, 74.1, 28.5, 28.4, 28.4, 28.2, 28.1, 28.0, 19.5, 19.4, 19.4, 19.1;

CIMS: m/z 1718.7 $[M + H]^+$;

HRMS (ESI+): m/z calcd. for C₉₄H₉₇N₁₈O₁₅ [M + H]⁺ 1717.73753, found 1717.7276.



 $C_{161}H_{151}N_{35}O_{26}$ M = 2992.20 g.mol⁻¹ A mixture of diacid pyz-pyr-pyz **X26** (11 mg, 0.034 mmol, 1.0 eq.), PyBOP (143 mg, 0.275 mmol, 8.0 eq.), hexamer amine **X52** (93 mg, 0.069 mmol, 2.0 eq.) and DIPEA (30 μ L, 0.172 mmol, 5.0 eq.) was slurred in CHCl₃ (2 mL) under argon atmosphere. After 70 hours at 45°C the resulting mixture was concentrated. The crude material was then diluted in mixture of DCM/MeOH (2:1, 5 mL). The DCM was slowly removed and the precipitate was recovered by filtration and washed with MeOH (15 mL) then diethyl ether (20 mL). The resulting solid was further purified by GPC to afford **X27** (55 mg, 53 %) as yellow solid.

This compound didn't show reasonable signals in ¹H or ¹³C NMR for a clean attribution. **HRMS (ESI+):** m/z calcd. for C₉₄H₉₇N₁₈O₁₅ [M + H]⁺ 1717.73753, found 1717.7276.

Q₃PN₂Apyz-pyr-pyzAN₂PQ₃ (X28)



 $C_{203}H_{197}N_{41}O_{32}$ M = 3723.06 g.mol⁻¹

A mixture of diacid pyz-pyr-pyz **X26** (30 mg, 0.093 mmol, 1.0 eq.), PyBOP (195 mg, 0.374 mmol, 4.0 eq.), heptamer amine **X74** (321 mg, 0.187 mmol, 2.0 eq.) was slurred in dry CHCl₃ (10 mL) then DIPEA (65 μ L, 0.374 mmol, 4.0 eq.) was added at r.t.. After 30 hours at 45 °C, PyBOP (71 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.) was added and the reaction mixture was stirred 5 days at 45°C. The organic layer was washed with K₂CO₃ (0.5 mol/L aq.), water (3 x), brine and dried over Na₂SO₄, filtered and then concentrated. The crude material was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with CHCl₃/MeOH (100:0 to 98:2) to obtain **X28** as a yellow solid that was further purified by GPC to yield xxx as a yellow solid (51%, 176 mg).

This compound didn't show reasonable signals in ¹H or ¹³C NMR for a clean attribution. **HRMS (ESI+):** calcd. for $C_{203}H_{197}N_{41}Na_2O_{32}$ [M + 2Na]²⁺ 1883.2416, found 1883.2403.

II.1.2 Methods for NMR titrations

Cu(I) and Ag(I) titration procedure

In an NMR tube, capsule **X27** or **X28** (1.0 μ mol, 1.0 eq.) is dissolved in a mixture of CDCl₃/CD₃CN (500 μ L, 95:5) and a first ¹H NMR spectrum is recorded. CuBF₄(MeCN)₄ or AgBF₄ is dissolved in CD₃CN in order to prepare a 0.125 M solution. Increments of 2 μ L (0.25 eq.) of this solution and CDCl₃ (38 μ L) are added to the NMR tube followed by the recording of the ¹H NMR spectrum until 1.0 eq. of metal is reached.

Zn(II) titration procedure

In an NMR tube, capsule **X27** (2.99 mg, 1.0 μ mol, 1.0 eq.) is dissolved in a mixture of CDCl₃/CD₃OD (500 μ L, 8:2) and a first ¹H NMR spectrum is recorded. Zn(OTf)₂ is dissolved in CD₃OD in order to prepare a 0.025 M solution. Increments of 10 μ L (0.25 eq.) of this solution and CDCl₃ (40 μ L) are added to the NMR tube followed by the recording of the ¹H NMR spectrum until 1.0 eq. of metal is reached.

General substrate titration procedure

In an NMR tube, capsule **X28** (1.86 mg, 0.5 μ mol, 1.0 eq.) is dissolved in a mixture of CDCl₃/DMSO-d₆ (500 μ L, 8:2). CuBF₄(MeCN)₄ is dissolved in CD₃CN in order to prepare a 0.085 M solution and 6 μ L (0.16 mg, 0.5 μ mol, 1.0 eq.) of this solution is added to the NMR tube in order to generate the initial complex. A first ¹H NMR spectrum is recorded. The substrate is dissolved in DMSO-d₆ in order to prepare a 0.062 M solution. Increments of 2 μ L (0.25 eq.) of this solution and CDCl₃ (8 μ L) are added to the NMR tube followed by the recording of the ¹H NMR spectrum until disappearance of initial complex's signals.

This procedure was used for the complexation studies of imidazole, (D,L)-glucose, (D,L)galactose, (D,L)fructose and (D,L)ribose.

Pyridine titration procedure

In an NMR tube, capsule **X28** (1.86 mg, 0.5 μ mol, 1.0 eq.) is dissolved in CDCl₃ (500 μ L). CuBF₄(MeCN)₄ is dissolved in CD₃CN in order to prepare a 0.085 M solution and 6 μ L (0.16 mg, 0.5 μ mol, 1.0 eq.) of this solution is added to the NMR tube in order to generate the initial complex. A first ¹H NMR spectrum is recorded. The substrate is diluted in CDCl₃ in order to prepare a 0.062 M solution. Increments of 2 μ L (0.25 eq.) of this solution are added to the NMR tube followed by the recording of the ¹H NMR spectrum until disappearance of initial complex's signals.

(D,L)-Histidine titration procedure

In an NMR tube, capsule **X28** (1.86 mg, 0.5 μ mol, 1.0 eq.) is dissolved in a mixture of CDCl₃/DMSO-d₆ (500 μ L, 4:6). CuBF₄(MeCN)₄ is dissolved in CD₃CN in order to prepare a 0.085 M solution and 6 μ L (0.16 mg, 0.5 μ mol, 1.0 eq.) of this solution is added to the NMR tube in order to generate the initial complex. A first ¹H NMR spectrum is recorded. The substrate is dissolved in D₂O in order to prepare a 0.062 M solution. Increments of 2 μ L (0.25 eq.) of this solution are added to the NMR tube followed by the recording of the ¹H NMR spectrum until disappearance of initial complex's signals.

II.1.3 Cu(I) and Ag(I) complexes

<u>Preparation of the copper complex [Cu^I(X27)(CD₃CN)]⁺:</u>

To a solution of capsule **X27** (2.99 mg,, 1.0 μ mol, 1.0 eq.) in a mixture of CDCl₃/CD₃CN (600 μ L, 95:5) was added a 6 μ L of a 0.167 M solution of CuBF₄(MeCN)₄ in CD₃CN (1.0 μ mol, 1.0 eq.).

¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃CN 95:5): δ ppm 11.50 (s, 2H), 11.40 (s, 2H), 10.45 (br. s., 2H), 10.28 (s, 2H), 9.76 (br. s., 2H), 9.39 (s, 2H), 8.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.33 - 8.25 (m, 5H), 8.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 7H), 7.11 - 6.99 (m, 8H), 6.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.96 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.89 (s, 2H), 4.43 - 4.36 (m, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 5H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.52 - 2.41 (m, *J* = 6.3, 12.5 Hz, 6H), 2.29 - 2.11 (m, 4H), 1.37 - 1.07 (m, 48H), 0.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.39 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

Preparation of the silver complex [AgI(X27)(CD₃CN)]+:

To a solution of capsule **X27** (2.99 mg,, 1.0 μ mol, 1.0 eq.) in a mixture of CDCl₃/CD₃CN (600 μ L, 95:5) was added a 6 μ L of a 0.167 M solution of AgBF₄ in CD₃CN (1.0 μ mol, 1.0 eq.).

¹**H NMR** (**400 MHz**, **CDCl**₃/**CD**₃**CN 95:5**): δ ppm 11.64 (s, 2H), 11.37 (s, 2H), 10.50 (s, 2H), 10.11 (br. s., 2H), 9.86 (s, 2H), 9.46 (s, 2H), 8.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.24 - 8.15 (m, 7H), 8.11 - 8.06 (m, 4H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.22 (s, 2H), 7.13 - 6.96 (m, 8H), 6.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.76 - 6.68 (m, 4H), 6.65 (s, 2H), 5.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 4.51 - 4.45 (m, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 4.1 - 4.13 (m, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.33 - 3.28 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 4H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 5H), 1.41 - 1.29 (m, 22H), 1.22 (s, 6H), 1.16 - 1.04 (m, 20H), 0.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.45 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

Preparation of the copper complex [Cu^I(X28)(CD₃CN)]⁺:

To a solution of capsule **X28** (3.72 mg,, 1.0 μ mol, 1.0 eq.) in a mixture of CDCl₃/CD₃CN (600 μ L, 95:5) was added a 6 μ L of a 0.167 M solution of CuBF₄(MeCN)₄ in CD₃CN (1.0 μ mol, 1.0 eq.).

¹H NMR (400 MHz, CDCI₃/CD₃CN 95:5): δ ppm 11.57 (s, 2H), 11.34 (s, 2H), 11.12 (br. s., 2H), 10.60 (br. s., 2H), 9.93 (br. s., 2H), 9.72 (br. s., 2H), 9.47 (br. s., 2H), 9.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 8.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 8.54 (s, 2H), 8.28 (s, 4H), 8.16 (dd, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.62 (s, 4H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.19 - 7.24 (m, 4H), 7.11 (s, 2H), 7.02 - 7.09 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 6.68 (s, 2H), 6.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.32 (br. s., 4H), 6.09 (br. s., 2H), 5.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.36 - 4.46 (m, 4H), 4.28 - 4.34 (m, 2H), 4.16 - 4.22 (m, 2H), 4.02 - 4.10 (m, 4H), 3.92 - 3.99 (m, 2H), 3.78 - 3.88 (m, 2H), 3.59 - 3.68 (m, 6H), 3.42 (br. s., 2H), 2.79 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.59 (m, 9H), 2.03 - 2.29 (m, 7H), 1.32 - 1.42 (m, 34H), 1.22 (s, 6H), 1.10 - 1.19 (m, 20H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 12H), 0.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 0.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

Preparation of the silver complex [AgI(X28)(CD₃CN)]⁺:

To a solution of capsule **X28** (3.72 mg, $1.0 \mu \text{mol}$, 1.0 eq.) in a mixture of CDCl₃/CD₃CN ($600 \mu \text{L}$, 95:5) was added a 6 μL of a 0.167 M solution of AgBF₄ in CD₃CN ($1.0 \mu \text{mol}$, 1.0 eq.).

¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃CN 95:5): δ ppm 11.59 (s, 2H), 11.38 (s, 2H), 11.05 (s, 2H), 10.68 (br. s., 2H), 9.92 (br. s., 2H), 9.72 (br. s., 2H), 9.56 (br. s., 2H), 9.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.17 (dd, *J* = 2.1, 7.2 Hz, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 0H), 7.69 (s, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 6H), 7.28 (br. s., 2H), 7.23 (br. s., 1H), 7.10 - 7.04 (m, 0H), 7.00 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.18 (s, 2H), 5.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 4.19 - 4.11 (m, 4H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 6H), 3.63 (d, *J* = 3.5 Hz, 4H), 3.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.60 - 2.43 (m, 8H), 2.25 - 2.02 (m, 7H), 1.41 - 1.31 (m, 34H), 1.22 (s, 6H), 1.18 - 1.10 (m, 20H), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 12H), 0.41 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 0.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

II.2 Chapter III compounds

5-(Trimethylstannyl)pyrazin-2-amine (X79)



This compound was synthesized according to Lehn procedure.¹⁶⁶

A solution of 5-bromopyrazin-2-amine **X80** (3.00 g, 17.2 mmol, 1.0 eq.), hexamethylditin (6.22 g, 19.0 mmol, 1.1 eq.) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (598 mg, 0.52 mmol, 0.03 eq.) in toluene (30 mL) was heated under reflux for 1 hour. After cooling to r.t., the solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography on silica gel (eluent: PE/EtOAc 100:0 to 20:80). The compound **X79** was obtained as a pale yellow powder with 72% yield (3.22 g).

Analyses were in good agreement with those published.¹⁶⁶

M.p. (°**C**): 102;

¹**H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ ppm 8.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.51 (br. s, 2H), 0.32 (s, 9H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 153.6, 152.8, 148.0, 135.2, 25.3;

IR, **v** (**cm**⁻¹): 3316 (NH₂);

EIMS: m/z (I %) 258 (M⁺, 11), 243 (M⁺ - (CH₃), 100), 213 (M⁺ - (3CH₃), 19).

2,6-Dibromopyridin-4-ol (X84)

 $C_5H_3Br_2NO$ M = 252.89 g.mol⁻¹

This compound was prepared by Ir-catalyzed direct borylation of 2,6-dibromopyridine and subsequent oxidation.¹⁵⁹

A mixture of 2,6-dibromopyridine **X82** (492 mg, 2.1 mmol, 1.0 eq.), pinacolborane (1.76 g, 10.5 mmol, 5.0 eq.), $[(IrCl(cod))_2]$ (cod=1,5-cyclooctadiene; 71 mg, 0.1 mmol, 0.05 eq.), and 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (84 mg, 0.2 mmol, 0.1 eq.) was stirred under Argon atmosphere for 3 h at 130°C. The resulting mixture was allowed to cool to r.t. and evaporated under vacuum. To a solution of concentrated residue in THF (7 mL) was added aqueous Oxone (1.5 g, 9.3 mmol in 7 mL) slowly over 5 min. After 5 min at r.t., the mixture was quenched with NaHSO₃ (40% aq.) and extracted with diethyl ether. The separated ethereal layer was washed with water and brine, dried over MgSO₄, concentrated under vacuum, and purified by silica-gel column chromatography (eluent: AcOEt/hexane 1:5) to afford **X84** (329 mg, 62%) as an off-white solid.

Analyses were in good agreement to those published.¹⁶⁷

M.p. (°**C**): 207-211;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11.80 (br. s, 1H), 7.03 (s, 2H);
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 167.2, 140.4, 115.1;
CIMS: m/z 253.7 [M + H]⁺.

2,6-Dibromopyridine-1-oxide (X86)



 $C_5H_3Br_2NO$ M = 252.89 g.mol⁻¹

This compound was synthesized according to Nettekoven and Jenny procedure.¹⁶¹

To a solution of 2,6-dibromopyridine **X82** (5.00 g, 21.1 mmol, 1.0 eq.) in TFA (25 mL) was added H_2O_2 (33% aq., 5.5 mL, 2.5 eq.) in 1 h. After 4 hours at 95-100 °C for 4 h, the mixture was cooled to 25 °C and diluted with 10 mL of water, whereupon the starting material, if any left, formed a precipitate, which was filtered off. The product was extracted from the aqueous phase with 3 x 50 mL of DCM. To remove all acid, the DCM phase was washed with K_2CO_3 (0.5 M aq., 3 x 50 mL). Hexane was added to the organic layer and DCM was evaporated under reduced pressure. The suspension was cooled to 25 °C and filtered off, yielding 3.85 g (72%) of product **X86** as a white solid.

Analyses were in good agreement with thoses published.¹⁶¹ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.93 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 133.8, 129.7, 125.1; CIMS: m/z 251.9 [^{79Br, 79Br}M + H]⁺; HRMS (ESI+): m/z calcd. for C₅H₄ONBr₂ [M + H]⁺ 251.8654; found 251.8654.

2,6-Dibromo-4-nitropyridine-N-oxide (X87)

 $C_5H_2Br_2N_2O_3$ M = 297.89 g.mol⁻¹



This compound was synthesized according to Nettekoven and Jenny procedure.¹⁶¹

To a mixture of H_2SO_4 (96% aq., 25 mL) and fuming nitric acid (15 mL) was added 2,6-dibromopyridine-N-oxide **X86** (7.53 g, 29.8 mmol) all at once. After 65 hours at 60 °C, the mixture was neutralized with NH₄OH (25 M aq.) and ice. The precipitate was filtered and dried to yield 7.38 g of product **X87** (83%) as a light yellow solid.

Analyses were in good agreement with thoses published.¹⁶¹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.49 (s, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 140.3, 134.1, 123.7; CIMS: m/z 296.9 [^{79Br,79Br}M + H]⁺; HRMS (ESI+): m/z calcd. for C₅H₄O₃N₂Br₂ [M + H]⁺ 296.8505; found 296.8496.

2,6-Dibromo-4-nitropyridine (X85)



 $C_5H_2Br_2N_2O_2$ M = 281.89 g.mol⁻¹

To a solution of 2,6-dibromo-4-nitropyridine-N-oxide **X87** (2.65 g, 8.90 mmol, 1.0 eq.) in acetonitrile (50 mL) at 0 °C was added dropwise PBr₃ (2.5 mL, 26.7 mmol, 3.0 eq.). After 15 hours at reflux, the mixture was allowed to cool down to 0 °C and neutralized with NaHCO₃ (satd. aq.) to pH 7. The aqueous phase containing a precipitate was then mixed with CHCl₃ and the phases were separated. The aqueous phase was extracted CHCl₃ (3 x) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to yield 2.49 g of 2,6-Dibromo-4-nitropyridine **X85** (98%). The product was used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.18 (s, 2H);
 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm 155.2, 142.6, 120.7;
 CIMS: m/z 279.9 [^{79Br,79Br}M]⁻.

2,6-dibromo-4-isobutoxypyridine (X81)



 $C_9H_{11}Br_2NO$ M = 309.00 g.mol⁻¹

To a NaH (1.10 g, 27.5 mmol, 1.15 eq.; commercial 60% dispersion was washed thoroughly with hexane prior to use) suspension in THF (57 mL) was added slowly at 0°C 2-methylpropan-1-ol (2.2 mL, 23.9 mmol, 1.0 eq.). After the evolution of H₂ ceased (within 30 minutes), 2,6-dibromo-4-nitropyridine **X85** (6.75 g, 23.9 mmol, 1.0 eq.) was added in one portion at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 12 h, allowing to r.t. The resulted mixture was quenched with NH₄Cl (satd. aq.) and extracted with benzene/hexane (1:1). The extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄, concentrated under vacuum and purified by silica gel column chromatography (eluent: Petrol Ether/Et₂O 96:4) to afford **X81** (7.08 g, 95%) as an incolor oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6.96 (s, 2H), 3.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 167.3, 141.2, 113.9, 75.4, 28.2, 19.0; CIMS: m/z 307.9 [M⁷⁹Br₂ + H]⁺; HRMS (ESI+): m/z calcd. for C₉H₁₂⁷⁹Br₂NO [M + H]⁺ 307.9280; found 307.9274.

5,5'-(4-isobutoxypyridine-2,6-diyl)bis(pyrazin-2-amine) (X29)



 $C_{17}H_{19}N_7O$ M = 337.39 g.mol⁻¹

A mixture of 5-(trimethylstannyl)pyrazin-2-amine **X79** (1.89 g, 7.33 mmol, 2.1 eq.), 2,6-dibromo-4-isobutoxypyridine **X81** (1.08 g, 3.49 mmol, 1.0 eq.) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (240 mg, 0.21 mmol, 0.03 eq.) in toluene (8 mL) was

refluxed for 16h. The mixture was then poured on a pad of celite® which was washed with a DCM/MeOH (8:2) solution. The filtrate was concentrated in vacuum to give 2.40 g of crude product that was further purified by silica gel column chromatography (eluent: AcOEt/MeOH 10:0 to 9:1) to afford **X29** (893 mg, 75%) as a pale yellow solid.

¹**H NMR (300 MHz, DMSO-d₆):** δ ppm 9.03 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 6.82 (br. s, 4H), 3.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H);

¹³C NMR (**75 MHz, DMSO-d**₆): δ ppm 166.4, 156.1, 156.0, 140.5, 137.9, 130.9, 103.1, 73.6, 27.6, 18.9;

CIMS: m/z 338.2 [M + H]⁺, 369.1 [M + Na]⁺;

HRMS (**ESI**+): m/z calcd. for C₁₇H₂₀N₇O [M+H]⁺ 338.1724, found 338.1713.

Tetramethyl 2,2'-((2-methyl-1,3-phenylene)bis(azanediyl))difumarate (X90)



 $C_{19}H_{22}N_2O_8$ M = 406.39 g.mol⁻¹

To a solution of diaminotoluene **X89** (25.1 g, 205 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (800 mL) in a 1 L round-bottomed flask, was added (all at once) dimethyl acetylenedicarboxylate (63.9 g, 450 mmol, 2.2 eq.). The resulting mixture was heated to 50 °C and stirred for 24 h, after which time a large amount of precipitate forms. The solvent was evaporated to ca. 500 mL and the solution was cooled to r.t. The pale yellow precipitate was collected by filtration, washed with cold methanol (300 mL at -18°C) and dried under reduced pressure to yield 71.7 g (86%) of difumarate **X90**.

Analyses were in good agreement with thoses published.¹⁶⁸

M.p. (°**C**): 190-192;

¹**H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ ppm 9.54 (s, 2H), 7.00 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.65 (s, 6H), 2.33 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm 169.7, 164.0, 148.7, 139.8, 125.5, 124.0, 118.7, 93.1, 52.5, 51.1, 12.3;
CIMS: m/z 407 [M + H]⁺.

Dimethyl 10-methyl-4,6-dioxo-1,4,6,9-tetrahydropyrido[3,2-g]quinoline-2,8dicarboxylate (X88)



 $C_{17}H_{14}N_2O_6$ M = 342.31 g.mol⁻¹

In a 2 liter round-bottomed flask, diphenylether (640 mL) was heated to boiling 260°C (without stirrer) using a heating mantel. Difumarate **X90** (65.8 g, 162 mmol) was added all at once. The mixture was heated for 20 minutes. The flask was removed from the heating mantel and allowed to cool down for approximately 30 minutes. 500 mL petroleum ether was first added to the flask, and then the still hot mixture was carefully poured into to a big erleyenmeyer containing 2 L petroleum ether. The precipitate was collected on fine sintered glass funnel and washed with petroleum ether and then dichloromethane until the liquid coming through the funnel was no longer yellow. After drying under reduced pressure, **X88** was obtained as a sandy yellow solid (45.9 g, 82%).

Analyses were in good agreement with thoses published.¹⁶⁸ **M.p.** (°**C**): 290; ¹**H NMR (400 MHz, TFA-d1):** δ ppm 9.74 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 4.16 (s, 6H), 3.10 (s, 3H); ¹³**C NMR (101 MHz, TFA-d1):** δ ppm 180.5, 162.8, 146.6, 141.1, 127.1, 123.4, 120.2, 108.6, 57.4, 11.5; **CIMS:** m/z 343.2 [M + H]⁺.

Dimethyl 1,8-diaza-4,5-diisobutoxy-9-methyl-2,7-anthracene dicarboxylate (X91)



 $C_{25}H_{30}N_2O_6$ M = 454.52 g.mol⁻¹

In a dry 1 L round-bottomed flask, a mixture of compound **X88** (24.8 g, 72.4 mmol, 1.0 eq.), freshly distilled 2-methyl propanol (14.7 mL, 159 mmol, 2.2 eq.) and triphenylphosphine (45.6 g, 174 mmol, 2.4 eq.) was suspended anhydrous THF (400 mL) (note : **X88** is insoluble in THF before the addition of diisopropyl azodicarboxylate). The reaction mixture was cooled to 0°C in an ice bath and DIAD (34.2 mL, 174 mmol, 2.4 eq.) was then added to this mixture, and the resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min and then overnight at r.t. Solvents were removed under vacuum and the residue was re-crystallized from MeOH/DCM (200 mL, 1:1) by slow removal of DCM under vacuum. Crystals were filtered using a fine sintered glass funnel and washed with cold MeOH (-18°C). The product was dried under reduced pressure to yield diester **X91** as a yellow solid (25.8 g, 78%).

Analyses were in good agreement with thoses published.¹⁶⁹

¹**H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ ppm 9.14 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 4.10 (s, 6H), 3.50 (s,3H), 2.36 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H);

13C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm 166.3, 163.2, 149.6, 145.7, 139.0, 121.4, 113.3, 98.6, 74.9, 53.1, 28.2, 19.1, 13.0;

CIMS: m/z 455.1 [M + H]⁺;

HRMS (ESI+): m/z calcd. for $C_{25}H_{29}N_2O_6$ [M + H]⁺ 455.2195; found 455.2182.

<u>1,8-diaza-4,5-diisobutoxy-7-(methoxycarbonyl)-9-methyl-2-anthracenecarboxylic acid</u> (X78)



 $C_{24}H_{28}N_2O_6$ M = 440.50 g.mol⁻¹

To a solution of diester **X91** (10.0 g, 22.0 mmol, 1.0 eq.) in mixture of THF/MeOH (750 mL, 3:1) was slowly added a solution of NaOH (1.01 g, 25.3 mmol, 1.15 eq.) in MeOH (20

147

mL). The reaction was then stirred at r.t. for 24 hours, during which time the product precipitates from solution. The white/yellow solid is collected by filtration and washed with cold MeOH. The solid is diluted in DCM and washed citric acid (5% aq., 3 x), dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and dried under vacuum to give compound **X78** as a bright yellow solid (9.1 g, 89%).

Analyses were in good agreement with thoses published.¹³⁶

¹**H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ ppm 9.19 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.43 (s, 3H) 2.38 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H);

¹³C NMR (**75** MHz, CDCl₃): δ ppm 166.2, 164.9, 164.3, 163.3, 150.3, 147.9, 145.7, 143.3, 137.1, 121.6, 121.1, 114.0, 99.2, 96.4, 75.7, 75.3, 53.3, 28.5, 28.4, 19.3, 19.2, 12.7; CIMS: m/z 441.3 [M + H]⁺;

HRMS (ESI+): m/z calcd. for $C_{24}H_{29}N_2O_6$ [M + H]⁺ 441.2020, found 441.2018.

<u>methyl 8-((5-(6-(5-aminopyrazin-2-yl)-4-isobutoxypyridin-2-yl)pyrazin-2-yl)carbamoyl)-</u> 4,6-diisobutoxypyrido[3,2-g]quinoline-2-carboxylate (X77)

 $C_{40}H_{43}N_9O_6$ M = 745.84 g.mol⁻¹



Diamine **X29** (300 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq.), carboxylic acid **X78** (379 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq.) and PyBOP (925 mg, 1.78 mmol, 2.0 eq.) were dissolved in dry CHCl₃ (12 mL) then DIPEA (618 μ L, 3.56 mmol, 4.0 eq.) was added at r.t. and the reaction mixture was heated at 50 °C for 48 hours. PyBOP (463 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq.) was then added to the reaction mixture

and the stirring was continued for 5 days at 50°C. Solvents were removed under reduced pressure and the residue was triturated in DCM/MeOH (2:1) and filtered on fine sintered funnel to obtain **X77** as a yellow solid (227 mg, 34%).

¹**H NMR (400 MHz, TFA-d₁):** δ ppm 10.17 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.29 (s, 3H), 2.47 - 2.62 (m, 2H), 2.25 - 2.36 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H);

¹³C NMR (101 MHz, TFA-d₁): δ ppm 177.4, 177.2, 176.9, 161.5, 159.5, 151.6, 151.3, 150.9, 150.6, 149.2, 147.8, 144.7, 141.8, 141.7, 141.6, 141.5, 141.4, 131.5, 131.0, 127.2, 123.9, 123.7, 116.0, 112.4, 109.2, 104.2, 102.7, 83.9, 83.3, 81.3, 57.9, 30.5, 30.4, 30.2, 19.5, 19.5, 19.4; CIMS: m/z 746.5 [M + H]⁺;

HRMS (MALDI): m/z calcd. for C₄₁H₄₆N₇O₆ [M+H]⁺ 746.3409, found 746.3403.

Bibliographie

(1) Gellman, S. H. Acc. Chem. Res. **1998**, *31*, 173-180.

(2) Hill, D. J.; Mio, M. J.; Prince, R. B.; Hughes, T. S.; Moore, J. S. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4012.

(3) Goodman, C. M.; Choi, S.; Shandler, S.; DeGrado, W. F. *Nat Chem Biol* **2007**, *3*, 252-262.

(4) Hecht, S.; Huc, I. *Foldamers: Structure, Properties and Applications*; Wiley-VCH, Weinheim, 2007.

(5) Guichard, G.; Huc, I. Chem. Commun. 2011, 47, 5933-5941.

(6) Garric, J.; Léger, J.-M.; Huc, I. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 1954-1958.

(7) Garric, J.; Léger, J.-M.; Huc, I. Che. Eur. J. 2007, 13, 8454-8462.

(8) Bao, C.; Kauffmann, B.; Gan, Q.; Srinivas, K.; Jiang, H.; Huc, I. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 4153-4156.

(9) Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Marie, C.; Blot, V.; Pipelier, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *JACS* **2010**, *132*, 7858-7859.

(10) Ferrand, Y.; Chandramouli, N.; Kendhale, A. M.; Aubé, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Laguerre, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *JACS* **2012**, *134*, 11282-11288.

(11) Lautrette, G.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Aube, C.; Chandramouli, N.; Dubreuil, D.; Huc, I. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 11517-11520.

(12) Lautrette, G.; Aube, C.; Ferrand, Y.; Pipelier, M.; Blot, V.; Thobie, C.; Kauffmann, B.; Dubreuil, D.; Huc, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1547-1553.

(13) Chandramouli, N.; Ferrand, Y.; Lautrette, G.; Kauffmann, B.; Mackereth, C. D.; Laguerre, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *Nat Chem* **2015**, *7*, 334-341.

(14) Monod, J.; Wyman, J.; Changeux, J.-P. J. Mol. Biol. 1965, 12, 88-118.

(15) DeGrado, W. F.; Summa, C. M.; Pavone, V.; Nastri, F.; Lombardi, A. *Annu. Rev. Biochem* **1999**, *68*, 779-819.

(16) Khakshoor, O.; Demeler, B.; Nowick, J. S. JACS 2007, 129, 5558-5569.

(17) Pendem, N.; Nelli, Y. R.; Douat, C.; Fischer, L.; Laguerre, M.; Ennifar, E.; Kauffmann, B.; Guichard, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4147-4151.

(18) Sharma, G. V. M.; Babu, B. S.; Ramakrishna, K. V. S.; Nagendar, P.; Kunwar, A. C.; Schramm, P.; Baldauf, C.; Hofmann, H.-J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5552-5566.

(19) Delsuc, N.; Massip, S.; Léger, J.-M.; Kauffmann, B.; Huc, I. *JACS* **2011**, *133*, 3165-3172.

(20) Daniels, D. S.; Petersson, E. J.; Qiu, J. X.; Schepartz, A. *JACS* **2007**, *129*, 1532-1533.

(21) Seebach, D.; Overhand, M.; Kühnle, F. N. M.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913-941.

(22) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *JACS* **1996**, *118*, 13071-13072.

(23) Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Guichard, G.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Matthews, J. L.; Schreiber, J. V.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 932-982.

(24) Rueping, M.; Mahajan, Y. R.; Jaun, B.; Seebach, D. Chem. Eur. J. 2004, 10, 1607-1615.

(25) Martinek, T. A.; Hetényi, A.; Fülöp, L.; Mándity, I. M.; Tóth, G. K.; Dékány, I.; Fülöp, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2396-2400.

(26) Mándity, I. M.; Monsignori, A.; Fülöp, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4591-4597.

(27) Németh, L. J.; Hegedüs, Z.; Martinek, T. A. J. Chem. Inf. Model. **2014**, *54*, 2776-2783.

153

Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Klein, D. A.; Powell, D. R.; Huang, X.; (28)Barchi, J. J.; Gellman, S. H. Nature 1997, 387, 381-384. (29)Szolnoki, E.; Hetenyi, A.; Martinek, T. A.; Szakonyi, Z.; Fulop, F. Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 255-259. Seebach, D.; Hook, D. F.; Glättli, A. Peptide Science 2006, 84, 23-37. (30)(31) Chung, Y. J.; Huck, B. R.; Christianson, L. A.; Stanger, H. E.; Krauthäuser, S.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. JACS 2000, 122, 3995-4004. Daura, X.; Gademann, K.; Schäfer, H.; Jaun, B.; Seebach, D.; van Gunsteren, (32)W. F. JACS 2001, 123, 2393-2404. Langenhan, J. M.; Gellman, S. H. Org. Lett. 2004, 6, 937-940. (33) Chung, Y. J.; Christianson, L. A.; Stanger, H. E.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. (34) JACS 1998, 120, 10555-10556. (35)Krauthäuser, S.; Christianson, L. A.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. JACS 1997, 119, 11719-11720. Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Jaun, B. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, (36)1595-1597. Chakraborty, T.; Srinivasu, P.; Tapadar, S.; Mohan, B. Glycoconjugate J. 2005, (37) 22, 83-93. (38) Claridge, T. D. W.; Long, D. D.; Baker, C. M.; Odell, B.; Grant, G. H.; Edwards, A. A.; Tranter, G. E.; Fleet, G. W. J.; Smith, M. D. J. Org. Chem. 2005, 70, 2082-2090. Bouillère, F.; Thétiot-Laurent, S.; Kouklovsky, C.; Alezra, V. Amino Acids (39)**2011**, *41*, 687-707. Vasudev, P. G.; Chatterjee, S.; Shamala, N.; Balaram, P. Chem. Rev. 2011, 111, (40)657-687. (41) Siriwardena, A.; Pulukuri, K. K.; Kandiyal, P. S.; Roy, S.; Bande, O.; Ghosh, S.; Garcia Fernández, J. M.; Ariel Martin, F.; Ghigo, J.-M.; Beloin, C.; Ito, K.; Woods, R. J.; Ampapathi, R. S.; Chakraborty, T. K. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 10221-10226. Baron, R.; Bakowies, D.; van Gunsteren, W. F. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, (42)4055-4059. Sebaoun, L.; Kauffmann, B.; Delclos, T.; Maurizot, V.; Huc, I. Org. Lett. 2014, (43) 16, 2326-2329. (44)Choi, S.; Clements, D. J.; Pophristic, V.; Ivanov, I.; Vemparala, S.; Bennett, J. S.; Klein, M. L.; Winkler, J. D.; DeGrado, W. F. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 6685-6689. Zhu, J.; Wang, X.-Z.; Chen, Y.-Q.; Jiang, X.-K.; Chen, X.-Z.; Li, Z.-T. J. Org. (45)Chem. 2004, 69, 6221-6227. Estroff, L. A.; Incarvito, C. D.; Hamilton, A. D. JACS 2004, 126, 2-3. (46) Berl, V.; Krische, M. J.; Huc, I.; Lehn, J.-M.; Schmutz, M. Che. Eur. J. 2000, 6, (47) 1938-1946. Yang, X.; Yuan, L.; Yamato, K.; Brown, A. L.; Feng, W.; Furukawa, M.; Zeng, (48) X. C.; Gong, B. JACS 2004, 126, 3148-3162. (49) Kolomiets, E.; Berl, V.; Lehn, J.-M. Chem. Eur. J. 2007, 13, 5466-5479. Zhang, A.; Han, Y.; Yamato, K.; Zeng, X. C.; Gong, B. Org. Lett. 2006, 8, 803-(50)806. (51) Li, X.; Zhan, C.; Wang, Y.; Yao, J. Chem. Commun. 2008, 2444-2446. Hou, J.-L.; Shao, X.-B.; Chen, G.-J.; Zhou, Y.-X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. JACS (52) **2004**, *126*, 12386-12394. Hu, Z.-Q.; Chen, C.-F. Tetrahedron 2006, 62, 3446-3454. (53) (54) Bassani, D. M.; Lehn, J.-M.; Baum, G.; Fenske, D. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1997**, *36*, 1845-1847. (55) Smaldone, R. A.; Moore, J. S. JACS 2007, 129, 5444-5450.

154

(56) Smaldone, R. A.; Moore, J. S. Chem. Commun. 2008, 1011-1013.

(57) Smaldone, R. A.; Moore, J. S. Chem. Eur. J. 2008, 14, 2650-2657.

(58) Huc, I. Eur. J. Org. Chem. 2004, 17-29.

(59) Ong, W. Q.; Zhao, H.; Du, Z.; Yeh, J. Z. Y.; Ren, C.; Tan, L. Z. W.; Zhang, K.; Zeng, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6416-6418.

(60) Ernst, J. T.; Becerril, J.; Park, H. S.; Yin, H.; Hamilton, A. D. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 535-539.

(61) Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Garric, J.; Kauffmann, B.; Huc, I. Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 1778-1781.

(62) Jiang, H.; Léger, J.-M.; Dolain, C.; Guionneau, P.; Huc, I. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8365-8374.

(63) Jiang, H.; Léger, J.-M.; Huc, I. JACS 2003, 125, 3448-3449.

(64) Kendhale, A. M.; Poniman, L.; Dong, Z.; Laxmi-Reddy, K.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 195-200.

(65) Zafar, A.; Geib, S. J.; Hamuro, Y.; Carr, A. J.; Hamilton, A. D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8419-8427.

(66) Maurizot, V.; Dolain, C.; Huc, I. Eur. J. Org. Chem. 2005, 1293-1301.

(67) Yoon, J.; B. Knobler, C.; F. Maverick, E.; J. Cram, D. Chem. Commun. 1997, 1303-1304.

(68) Liu, X.; Chu, G.; Moss, R. A.; Sauers, R. R.; Warmuth, R. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 1994-1997.

(69) Nakazawa, J.; Sakae, Y.; Aida, M.; Naruta, Y. J. Org. Chem. 2007, 72, 9448-9455.

(70) Warmuth, R.; Makowiec, S. JACS 2007, 129, 1233-1241.

(71) Rieth, S.; Badjić, J. D. Chem. Eur. J. 2011, 17, 2562-2565.

(72) Perraud, O.; Robert, V.; Gornitzka, H.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 504-508.

(73) Freye, S.; Engelhard, D. M.; John, M.; Clever, G. H. Chem. Eur. J. 2013, 19, 2114-2121.

(74) Ruan, Y.; Peterson, P. W.; Hadad, C. M.; Badjic, J. D. Chem. Commun. 2014, 50, 9086-9089.

(75) Schmitt, A.; Robert, V.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. Org. Lett. **2014**, *16*, 2374-2377.

(76) Hermann, K.; Ruan, Y.; Hardin, A. M.; Hadad, C. M.; Badjic, J. D. Chem. Soc. Rev. 2015, 44, 500-514.

(77) Kobayashi, K.; Yamanaka, M. Chem. Soc. Rev. 2015, 44, 449-466.

(78) Schmitt, A.; Chatelet, B.; Padula, D.; Di Bari, L.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 1749-1753.

(79) Zhang, D.; Gao, G.; Guy, L.; Robert, V.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. Chem. Commun. 2015, 51, 2679-2682.

(80) Huc, I.; Maurizot, V.; Gornitzka, H.; Leger, J.-M. *Chem. Commun.* **2002**, 578-579.

(81) Dolain, C.; Grélard, A.; Laguerre, M.; Jiang, H.; Maurizot, V.; Huc, I. *Che. Eur. J.* **2005**, *11*, 6135-6144.

(82) Lautrette, G., Université de Bordeaux, 2013.

(83) Manh, G. T.; Hazard, R.; Pradère, J. P.; Tallec, A.; Raoult, E.; Dubreuil, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 647-650.

(84) Manh, G. T.; Hazard, R.; Tallec, A.; Pradere, J. P.; Dubreuil, D.; Thiam, M.; Toupet, L. *Electrochim. Acta* **2002**, *47*, 2833-2841.

Joshi, U.; Pipelier, M.; Naud, S.; Dubreuil, D. Curr. Org. Chem. 2005, 9, 261-(85) 288. (86) Bakkali, H.; Marie, C.; Ly, A.; Thobie-Gautier, C.; Graton, J.; Pipelier, M.; Sengmany, S.; Léonel, E.; Nédélec, J.-Y.; Evain, M.; Dubreuil, D. Eur. J. Org. Chem. 2008, 2008, 2156-2166. (87) Tabatchnik, A.; Blot, V.; Pipelier, M.; Dubreuil, D.; Renault, E.; Questel, J.-Y. L. The Journal of Physical Chemistry A 2010, 114, 6413-6422. Thomson, A. J.; Gray, H. B. Curr. Opin. Chem. Biol. 1998, 2, 155-158. (88)Finkelstein, J. Nature 2009, 460, 813-813. (89) (90) Struckmeier, G.; Thewalt, U.; Fuhrhop, J. H. JACS 1976, 98, 278-279. Lehn, J. M.; Rigault, A.; Siegel, J.; Harrowfield, J.; Chevrier, B.; Moras, D. Proc. (91) Natl. Acad. Sci. 1987, 84, 2565-2569. Baxter, P. N. W.; Lehn, J.-M.; Baum, G.; Fenske, D. Chem. Eur. J. 2000, 6, (92) 4510-4517. Hamblin, J.; Jackson, A.; Alcock, N. W.; Hannon, M. J. J. Chem. Soc., Dalton (93) Trans. 2002, 1635-1641. Piguet, C.; Rivara-Minten, E.; Hopfgartner, G.; Bünzli, J.-C. G. Helv. Chim. Acta (94) **1995**, 78, 1541-1566. (95) Piguet, C.; Rivara-Minten, E.; Hopfgartner, G.; Bünzli, J.-C. G. Helv. Chim. Acta **1995**, 78, 1651-1672. Riis-Johannessen, T.; Bernardinelli, G.; Filinchuk, Y.; Clifford, S.; Favera, N. (96)D.; Piguet, C. Inorg. Chem. 2009, 48, 5512-5525. Hahn, F. E.; Offermann, M.; Schulze Isfort, C.; Pape, T.; Fröhlich, R. Angew. (97) Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6794-6797. (98) Hasenknopf, B.; Lehn, J. M.; Baum, G.; Fenske, D. Proc. Natl. Acad. Sci. 1996, 93, 1397-1400. Smith, V. C. M.; Lehn, J.-M. Chem. Commun. 1996, 2733-2734. (99) (100) Caulder, D. L.; Raymond, K. N. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1997, 36, 1440-1442. (101) Kramer, R.; Lehn, J. M.; Marquis-Rigault, A. Proc. Natl. Acad. Sci. 1993, 90, 5394-5398. (102) Kawamoto, T.; Prakash, O.; Ostrander, R.; Rheingold, A. L.; Borovik, A. S. Inorg. Chem. 1995, 34, 4294-4295. (103) Kawamoto, T.; Hammes, B. S.; Haggerty, B.; Yap, G. P. A.; Rheingold, A. L.; Borovik, A. S. JACS 1996, 118, 285-286. (104) Prince, R. B.; Okada, T.; Moore, J. S. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 233-236. (105) Zhang, F.; Bai, S.; Yap, G. P. A.; Tarwade, V.; Fox, J. M. JACS 2005, 127, 10590-10599. (106) Stadler, A.-M.; Lehn, J.-M. P. JACS 2014, 136, 3400-3409. (107) Jursic, B. S.; Zdravkovski, Z. Synth. Commun. 1993, 23, 2761-2770. (108) Klausner, Y. S.; Bodansky, M. Synthesis 1972, 1972, 453-463. (109) Carpino, L. A.; Beyermann, M.; Wenschuh, H.; Bienert, M. Acc. Chem. Res. 1996, 29, 268-274. (110) Humphrey, J. M.; Chamberlin, A. R. Chem. Rev. 1997, 97, 2243-2266. (111) Albeiicio, F.; Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Nájera, C. Org. Prep. Proced. Int. 2001, 33, 203-303. (112) Nájera, C. Synlett 2002, 2002, 1388-1404. (113) Han, S.-Y.; Kim, Y.-A. Tetrahedron 2004, 60, 2447-2467. (114) R. Katritzky, A.; Suzuki, K.; K. Singh, S. Arkivoc 2004, 12-35. (115) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. Tetrahedron 2005, 61, 10827-10852. 156

- (116) Valeur, E.; Bradley, M. Chem. Soc. Rev. 2009, 38, 606-631.
- (117) El-Faham, A.; Albericio, F. Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602.

(118) Devos, A.; Remion, J.; Frisque-Hesbain, A.-M.; Colens, A.; Ghosez, L. J. Chem.

Soc., Chem. Commun. 1979, 1180-1181.

- (119) Sonntag, N. O. V. Chem. Rev. 1953, 52, 237-416.
- (120) Mikołajczyk, M.; Kiełbasiński, P. Tetrahedron 1981, 37, 233-284.
- (121) Li, B.-F.; Hughes, R. M.; Le, J.; McGee, K.; Gallagher, D. J.; Gross, R. S.;

Provencal, D.; Reddy, J. P.; Wang, P.; Zegelman, L.; Zhao, Y.; Zook, S. E. Org. Process. Res. Develop. 2009, 13, 463-467.

- (122) Vaughan, J. R. JACS 1951, 73, 3547-3547.
- (123) Vaughan, J. R.; Osato, R. L. JACS 1952, 74, 676-678.
- (124) Belleau, B.; Malek, G. JACS 1968, 90, 1651-1652.
- (125) Paul, R.; Anderson, G. W. JACS 1960, 82, 4596-4600.
- (126) Dale, D. J.; Draper, J.; Dunn, P. J.; Hughes, M. L.; Hussain, F.; Levett, P. C.;

Ward, G. B.; Wood, A. S. Org. Process. Res. Develop. 2002, 6, 767-772.

- (127) Anderson, G. W.; Paul, R. JACS 1958, 80, 4423-4423.
- (128) Castro, B.; Dormoy, J. R. Bull. Soc. Chim. Fr. 1973, 3359-3361.
- (129) Coste, J.; Le-Nguyen, D.; Castro, B. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 205-208.
- (130) Coste, J.; Frérot, E.; Jouin, P.; Castro, B. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 1967-1970.
- (131) Albericio, F.; Cases, M.; Alsina, J.; Triolo, S. A.; Carpino, L. A.; Kates, S. A.

Tetrahedron Lett. **1997**, *38*, 4853-4856.

(132) Aubé, C., Université de Nantes, 2012.

- (133) Coates, W. J.; McKillop, A. Synthesis 1993, 1993, 334-342.
- (134) Steck, E. A.; Brundage, R. P.; Fletcher, L. T. JACS 1954, 76, 3225-3226.

(135) Shaik, F. H.; Kar, G. K. Beilstein J. Org. Chem. 2009, 5, 47.

(136) Singleton, M. L.; Castellucci, N.; Massip, S.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. J. Org. Chem. 2014, 79, 2115-2122.

(137) Mondal, K. C.; Mukherjee, P. S. Synth. React. Inorg., Met.-Org., Nano-Met. Chem. 2007, 37, 735-739.

(138) Laidaoui, N.; Roger, J.; Miloudi, A.; El Abed, D.; Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4373-4385.

(139) Li, Q.; Zhang, S.-Y.; He, G.; Ai, Z.; Nack, W. A.; Chen, G. Org. Lett. **2014**, *16*, 1764-1767.

(140) Kaila, N.; Janz, K.; DeBernardo, S.; Bedard, P. W.; Camphausen, R. T.; Tam, S.; Ts; Young-Sciame, R.; Wang, Q. J. Med. Chem. **2007**, *50*, 21-39.

(141) Gorsuch, S.; Bavetsias, V.; Rowlands, M. G.; Aherne, G. W.; Workman, P.; Jarman, M.; McDonald, E. *Biorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 467-474.

(142) Gao, M.; Duan, L.; Luo, J.; Zhang, L.; Lu, X.; Zhang, Y.; Zhang, Z.; Tu, Z.; Xu, Y.; Ren, X.; Ding, K. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3281-3295.

(143) Young, A. G.; Hanton, L. R. Coord. Chem. Rev. 2008, 252, 1346-1386.

(144) Constable, E. C.; Edwards, A. J.; Haire, G. R.; Hannon, M. J.; Raithby, P. R. *Polyhedron* **1998**, *17*, 243-253.

(145) Ma, Z.; Xing, Y.; Yang, M.; Hu, M.; Liu, B.; Guedes da Silva, M. F. C.; Pombeiro, A. J. L. *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 2921-2926.

(146) Baranoff, E.; Collin, J.-P.; Flamigni, L.; Sauvage, J.-P. Chem. Soc. Rev. 2004, 33, 147-155.

(147) Eryazici, I.; Moorefield, C. N.; Newkome, G. R. Chem. Rev. 2008, 108, 1834-1895.

(148) Petersen, A. R.; Taylor, R. A.; Vicente-Hernández, I.; Heinzer, J.; White, A. J. P.; Britovsek, G. J. P. *Organometallics* **2014**, *33*, 1453-1461.

- (149) Gagne, R. R. JACS 1976, 98, 6709-6710.
- (150) Gagne, R. R.; Allison, J. L.; Gall, R. S.; Koval, C. A. JACS 1977, 99, 7170-7178.
- (151) Gagne, R. R.; Koval, C. A.; Smith, T. J. JACS 1977, 99, 8367-8368.
- (152) Gagne, R. R.; Allison, J. L.; Lisensky, G. C. Inorg. Chem. 1978, 17, 3563-3571.
- (153) Gagne, R. R.; Allison, J. L.; Ingle, D. M. Inorg. Chem. 1979, 18, 2767-2774.
- (154) Gagne, R. R.; Henling, L. M.; Kistenmacher, T. J. Inorg. Chem. 1980, 19, 1226-

1231.

(155) Shinoura, M.; Kita, S.; Ohba, M.; Ōkawa, H.; Furutachi, H.; Suzuki, M. Inorg. Chem. 2000, 39, 4520-4526.

(156) Arnold, P. L.; Scarisbrick, A. C.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Chem. Commun.* **2001**, 2340-2341.

(157) Gyurcsik, B.; Nagy, L. Coord. Chem. Rev. 2000, 203, 81-149.

(158) Ziener, U.; Breuning, E.; Lehn, J.-M.; Wegelius, E.; Rissanen, K.; Baum, G.; Fenske, D.; Vaughan, G. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4132-4139.

(159) Maleczka, R. E.; Shi, F.; Holmes, D.; Smith, M. R. JACS 2003, 125, 7792-7793.

(160) Rodriguez-Ubis, J. C.; Sedano, R.; Barroso, G.; Juanes, O.; Brunet, E. Helv. Chim. Acta **1997**, 80, 86-96.

- (161) Nettekoven, M.; Jenny, C. Org. Process. Res. Develop. 2003, 7, 38-43.
- (162) Loudon, J. D.; Shulman, N. J. Chem. Soc 1941, 722-727.
- (163) Beck, J. R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2057-2068.
- (164) Shaik, F. H.; Kar, G. K. Beilstein J. Org. Chem. 2009, 5.
- (165) Gunstone, F. D.; Horwood Tucker, S. Org. Synth. 1952, 32.

(166) Ziener, U.; Breuning, E.; Lehn, J.-M.; Wegelius, E.; Rissanen, K.; Baum, G.; Fenske, D.; Vaughan, G. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4132-4139.

- (167) Inouye, M.; Takahashi, K.; Nakazumi, H. JACS 1999, 121, 341-345.
- (168) Molock, F. F.; Boykin, D. W. J. Heterocycl. Chem. 1983, 20, 681-686.
- (169) Berni, E.; Kauffmann, B.; Bao, C.; Lefeuvre, J.; Bassani, D. M.; Huc, I. Che.

Eur. J. 2007, 13, 8463-8469.





Thèse de Doctorat

Maxime HOREAU

Synthèse de dérivés poly-aza-hétérocycliques pour une application en chimie supramoléculaire.

Synthesis of poly-aza-heterocycles derivatives for an application in supramolecular chemistry.

Résumé

Les foldamères d'oligoamides aza-aromatiques s'autoorganisent en structures hélicoïdales et trouvent notamment une application dans le domaine de la reconnaissance moléculaire. Des hélices monobrins à large diamètre en leur centre et à diamètre réduit aux extrémités définissent alors une cavité centrale isolée du milieu extérieur, tapissée à la fois de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogènes, permettant l'encapsulation de molécules invitées.

Cette thèse cible l'élaboration de foldamères originaux dont la structure hélicoïdale, indispensable à la reconnaissance moléculaire, sera induite grâce à la coordination à un centre métallique. Ce changement conformationnel est basé sur la présence d'un maillon central judicieusement défini jouant le rôle de charnière moléculaire.

Le maillon clé étudié dans ce travail est un enchainement pyridazine-pyridine-pyridazine inséré dans deux séquences oligoamidiques pour générer deux foldamères modèles. Après la description de la synthèse de ces cibles, leur complexation à différents métaux a été étudiée. Le concept de charnière moléculaire, permettant d'induire la structure hélicoïdale de façon parfaitement contrôlée, a été validé. Pour finaliser ce travail, une étude d'encapsulation de différentes molécules hôtes a été menée sur cette nouvelle génération de foldamères.

Un autre aspect abordé dans cette thèse est l'élaboration d'un foldamère à haut poids moléculaire, spontanément replié sous forme d'hélice, et possédant une cavité centrale élargie pour anticiper l'encapsulation de substrats volumineux.

Mots clés

aza-hétérocycle, oligoamide, foldamère, hélice, complexe métallique, reconnaissance moléculaire.

Abstract

Aza-aromatic oligoamide foldamers self-organise in helical structures and can find an application in the field of molecular recognition. Single-stranded helices with a wide diameter at their centre and a shortened diameter at their extremities define a central cavity isolated from external medium and covered with hydrogen bonding acceptors and donors, which allow guest molecules to be encapsulated.

This thesis aim at the elaboration of original foldamers whose helical structure, required for molecular recognition, will be induced through metal coordination. This conformational change is based on the presence of a carefully designed central linker that acts as a molecular hinge.

The key linker studied in this work is a pyridazinepyridine-pyridazine compound introduced in two oligoamide sequences in order to generate two model foldamers. After the description of the synthesis of these targets, their complexation to several metals has been studied. The concept of molecular hinge, allowing to induce the helical structure in a totally controlled manner, has been validated. In order to conclude this work, an encapsulation study of several guest molecules has been conducted on this new generation of foldamer.

Another aspect addressed in this thesis is the design and the synthesis of a high molecular weight foldamer, spontaneously helically folded, and possessing an enlarged cavity to anticipate the encapsulation of large substrates.

Key Words

aza-heterocycle, oligoamide, foldamer, helix, metal complex, molecular recognition.