



HAL
open science

Capsules hélicoïdales auto-organisées par repliement d'oligoamides aromatiques pour la reconnaissance moléculaire

Guillaume Lautrette

► **To cite this version:**

Guillaume Lautrette. Capsules hélicoïdales auto-organisées par repliement d'oligoamides aromatiques pour la reconnaissance moléculaire. Autre. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I, 2013. Français. NNT : 2013BOR14850 . tel-00908000

HAL Id: tel-00908000

<https://theses.hal.science/tel-00908000>

Submitted on 22 Nov 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

PRÉSENTÉE A

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Par **Guillaume LAUTRETTE**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

Capsules hélicoïdales auto-organisées par repliement d'oligoamides aromatiques pour la reconnaissance moléculaire

Directeurs de recherche : Dr. Ivan HUC et Dr. Yann FERRAND

Soutenue publiquement le 27 Septembre 2013

Après avis de :

M. Jean-Pierre DUTASTA	Directeur de Recherche CNRS, ENS de Lyon	Rapporteur
M. Mir Wais HOSSEINI	Professeur de l'Université de Strasbourg	Rapporteur

Devant la commission d'examen formée de :

M. Jean-Pierre DUTASTA	Directeur de Recherche CNRS, ENS de Lyon	Rapporteur
M. Mir Wais HOSSEINI	Professeur de l'Université de Strasbourg	Rapporteur
M. Didier DUBREUIL	Professeur de l'Université de Nantes	Président
M. Nathan D. McCLENAGHAN	Directeur de Recherche CNRS, Université Bordeaux 1	Examinateur
M. Ivan HUC	Directeur de Recherche CNRS, Université Bordeaux 1	Examinateur
M. Yann FERRAND	Chargé de Recherche CNRS, Université Bordeaux 1	Examinateur

Remerciements

Cette thèse, réalisée dans le laboratoire de Chimie et Biologie des Membranes et Nanoobjets (CBMN) au sein de l'institut Européen de Chimie et Biologie (IECB) de Pessac, est l'aboutissement de trois années de travail de recherche dans le groupe de chimie supramoléculaire biomimétique et bioorganique. Je tiens à remercier le Dr. Erick Dufourc, Directeur de l'UMR CBMN ainsi que le Dr. Jean-Jacques Toulmé, Directeur de l'institut, pour m'avoir accueilli dans leur laboratoire. Je remercie également le Pr. Thierry Toupance, Directeur de l'école doctorale des sciences chimiques.

Je remercie le Conseil Interprofessionnel du Vin de Bordeaux (CIVB), pour son soutien financier durant ces trois années de thèse. Je remercie en particulier M. Laurent Charlier.

J'adresse mes plus vifs remerciements au Dr. Jean-Pierre Dutasta et au Pr. Mir Wais Hosseini pour avoir accepté de juger ce travail en qualité de rapporteurs. Mes remerciements s'adressent également au Dr. Nathan D. McClenaghan, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury, et au Pr. Didier Dubreuil pour avoir accepté de siéger parmi les membres de ce jury.

Je remercie tout particulièrement le Dr. Ivan Huc pour m'avoir accueilli au sein de son équipe et pour m'avoir fait confiance durant ces trois années. Merci pour l'éclairage avisé qu'il m'a apporté lors de chaque "group meeting" ainsi que son enseignement de la chimie des foldamères et de toutes les notions variées qu'elle implique, et merci pour l'opportunité qu'il m'a offerte de mettre en pratique mes compétences lors d'une mission au Japon dans le groupe du Pr. Eiji Yashima à l'université de Nagoya.

Je souhaite exprimer ma plus profonde gratitude au Dr. Yann Ferrand, mon co-Directeur de thèse, pour m'avoir encadré au quotidien durant cette thèse. Je le remercie pour sa disponibilité de tout instant, ses conseils et son soutien permanent. Je tiens à nouveau à le remercier pour la confiance qu'il m'a témoignée, la rigueur scientifique qu'il a su m'inculquer et toutes les connaissances qu'il m'a apportées. Son aide et son encadrement sans faille m'ont permis de progresser efficacement durant cette thèse.

J'associe à mes remerciements le Dr. Brice Kauffmann, cristallographe ayant permis l'aboutissement de tous les travaux présentés dans ce manuscrit ainsi que l'Ingénieur de recherche Axelle Grélard et tout le pôle RMN pour sa disponibilité et ses compétences qui ont été d'une aide précieuse pour l'avancée de cette thèse. Merci à Frédéric Rossu pour la Spectrométrie de masse et au Dr. Michel Laguerre pour la modélisation.

Plus généralement, je voudrais remercier toutes les personnes qui ont partagé mon quotidien au laboratoire. Un grand merci à Laure, ma collègue thésarde, pour son aide durant la rédaction et pour l'organisation de tous les diners et autres événements du groupe. Merci à Simon pour son aide concernant la grammaire anglaise et merci à Chandramouli pour sa formation technique à mon arrivée. Merci à tous les étudiants, doctorants, post-doc et permanents que j'ai pu rencontrer durant ces trois années.

Je remercie chaleureusement mes parents, pour leur soutien, leurs encouragements et leurs conseils durant cette thèse et au cours de toutes mes études. Enfin, un grand merci à Marlène, pour sa patience, sa confiance, son soutien quotidien, pour m'avoir supporté et pour sa joie de vivre réconfortante.

Table des matières

Lexique des abréviations	13
INTRODUCTION GENERALE	19
Chapitre I : Utilisation de récepteurs synthétiques pour la reconnaissance moléculaire de carbohydrates	25
1. Introduction.....	27
2. Structure des sucres.....	31
3. Reconnaissance des sucres dans des milieux organiques	33
3.1. Récepteurs macrocycliques	33
3.2. Récepteurs à base de phosphonates.....	41
3.3. Récepteurs tripodaux	42
3.4. Récepteurs à base de porphyrines	46
3.5. Récepteurs hélicoïdaux	49
4. Reconnaissance des sucres dans des milieux aqueux.....	52
4.1. Récepteurs macrocycliques	52
4.2. Cyclodextrines	57
4.3. Complexes de métaux	58
4.4. Hélices	59
4.5. Peptides.....	59
5. Conclusion.....	63
Chapitre II : Evolution itérative d'un récepteur hélicoïdal pour la reconnaissance sélective de l'acide malique	65
1. Introduction.....	67
2. Etat de l'art	70
2.1. Principe de repliement des capsules moléculaires hélicoïdales.....	70
2.2. Résultats préliminaires	71
2.3. Objectifs.....	74
3. Détermination du volume optimale de la cavité.....	76
3.1. Délétion	76
3.2. Mutation.....	80
3.3. Délétion et mutation simultanées	82
4. Evolution itérative dirigée	85
4.1. Désymétrisation.....	86
4.2. Délétion	88

4.3. Mutation	90
4.4. Addition	97
4.5. Chiralité	102
5. Perspectives : Fonctionnalisation de surfaces	105
6. Conclusion	107
7. Partie expérimentale	108
7.1. Methods for NMR	108
7.2. Methods for CD	108
7.3. Methods for X-ray crystallography	108
7.4. Methods for chemical synthesis	109
Chapitre III : Variations conformationnelles <i>in situ</i> d'une capsule hélicoïdale et phénomènes de reconnaissance moléculaire	133
1. Introduction	135
2. Conception et synthèse	138
2.1. Conception des capsules	138
2.2. Synthèse des capsules	140
3. Résultats et discussion	145
3.1. Changements conformationnels dépendant du solvant	145
3.2. Etude de reconnaissance moléculaire	149
3.3. Réduction <i>in situ</i> du squelette de la capsule	152
4. Conclusion	154
5. Partie expérimentale	155
5.1. Methods for NMR	155
5.2. Methods for X-ray crystallography	161
5.3. Summary of X-Ray crystallographic data	162
5.4. Methods for chemical synthesis	163
Chapitre IV : Utilisation de la cristallographie quasi-racémique pour l'élucidation structurale de complexes hôte-invité	169
1. Introduction	171
2. Conception et synthèse	175
2.1. Conception	175
2.2. Synthèse	179
3. Résultats et discussion	182

3.2. Reconnaissance de l'acide tartrique en mélange racémique	183
3.3. Reconnaissance d'un seul énantiomère de l'acide tartrique	184
3.4. Reconnaissance simultanée de l'acide tartrique et de l'acide malique.....	187
4. Conclusion.....	191
5. Partie expérimentale	192
5.1. Methods for NMR.....	192
5.2. Methods for X-ray crystallography	193
5.3. Summary of X-Ray crystallographic data.....	194
5.4. Methods for chemical synthesis.....	195
Chapitre V : Etude par dichroïsme circulaire de l'encapsulation de monosaccharides dans des récepteurs hélicoïdaux.....	201
1. Introduction.....	203
2. Séquence initiale.....	206
2.1. Conception	206
2.2. Evolution itérative	208
3. Etude en solution par dichroïsme circulaire	211
3.1. Séquence initiale : première génération	212
3.2. Troisième génération.....	214
3.3. Cinquième génération	217
4. Conclusion.....	222
5. Partie expérimentale	223
5.1. Methods for NMR.....	223
5.2. Methods for X-ray crystallography	223
5.3. Methods for CD	224
5.4. Methods for chemical synthesis.....	231
CONCLUSION GENERALE.....	237

Lexique des abréviations

Ac	acétyle	A
ADN	acide désoxyribonucléique	
Bn	benzyle	B
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle	
Boc₂O	dicarbonate de di- <i>tert</i> -butyle	
Calcd	calculated	C
CCM	chromatographie sur couche mince	
CD	dichroïsme circulaire	
CD₃OH	méthanol deutéré	
CDCl₃	chloroforme deutéré	
CHCl₃	chloroforme	
CH₃CN	acétonitrile	
Chloroénamine	1-chloro-N,N,2-triméthyl-1-propénylamine	
COSY	correlation spectroscopy	
δ	déplacement chimique en ppm par rapport au tétraméthylsilane	D
d	distance	
de	excès diastéréoisomérique	
DCM	dichlorométhane	
DIPEA	diisopropyléthylamine	
DMF	N,N-Diméthylformamide	
DMSO	diméthylsulfoxyde	
DMSO-<i>d</i>₆	diméthylsulfoxyde deutéré	
ES	ionisation par electrospray	E
Ghosez reagent	1-chloro-N,N,2-triméthyl-1-propénylamine	G
HCl	acide chlorhydrique	H
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy	
HRMS	high resolution mass spectroscopy	
HSQC	heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy	
<i>i</i>Bu	isobutoxy	I
<i>J</i>	constante de couplage	J
<i>K</i>_a	constante d'association	K

MALDI	matrix-assisted laser desorption/ionisation	M
MeOH	méthanol	
MMFFs	merck molecular force field	
NOESY	nuclear overhauser effect spectroscopy	N
Oct	octyle	O
Pd/C	palladium sur charbon	P
PyBOP	hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium	
pyl	pyrrole	
Pyr	pyridine	
Pyz	pyridazine	
r.t. ou t.a.	température ambiante	R
Rdt ou y	rendement	
RMN	résonance magnétique nucléaire	
ROESY	rotating-frame-overhauser spectroscopy	
RX	rayons X	
TBAF	fluorure de tetra- <i>n</i> -butylammonium	T
TMSE	2-triméthylsilyléthanol	
TFA	acide trifluoroacétique	
THF	tétrahydrofurane	

Unités

Å	angström	MHz	mégahertz
°C	température en degrés Celcius	min	minute
cm	centimètre	mL	millilitre
équiv.	équivalent	µL	microlitre
g	gramme	µM	micromolaire
Hz	hertz	mmol	millimole
L	litre	mol	mole
M	molaire	nm	nanomètre
mg	milligramme	ppm	partie par million

INTRODUCTION GENERALE

Le développement de technologies qui vise à élargir la diversité structurale et fonctionnelle de biopolymères repliés au-delà des motifs naturels connus, représente une tendance majeure en chimie et en biologie moderne. Durant ces quinze dernières années, les foldamères¹ (oligomères artificiels capables d'adopter une conformation repliée stable et compacte en solution) ont modifié fondamentalement notre connaissance du repliement des biopolymères en montrant que des squelettes moléculaires éloignés chimiquement de ceux utilisés par la Nature sont aussi en mesure d'adopter des structures secondaires repliées tels que des hélices, des coudes, et des brins linéaires. Grâce à la diversité de tailles et de formes des monomères, un grand nombre de foldamères ont été publiés durant ces dernières années. Des avancées significatives comme la catalyse, la reconnaissance, et les matériaux auto-assemblés ont ainsi pu être développées. Des structures foldamériques tertiaires et quaternaires ont également été produites.² Par exemple, plusieurs familles d'oligoamides aromatiques ont montré une propension au repliement en conformations hélicoïdales exceptionnellement stables ou en feuilletts β . Ces structures repliées présentent des propriétés qui peuvent être modulées en variant la taille des monomères, et/ou en remplaçant les chaînes latérales des monomères, et/ou en changeant l'orientation relative entre les groupes acides et amines de chaque motif aryle. Cette modularité a permis d'obtenir des architectures originales : i) des structures hélicoïdales hybridées (double, triple, quadruple hélices) ont été obtenus avec différentes séquences;³ ii) des foldamères hydrosolubles ont été développés en introduisant des chaînes latérales solubles dans l'eau sur chaque monomère;⁴ iii) des mimes de feuilletts β ont aussi été synthétisés;⁵ iv) des moteurs moléculaires ont été mis au point;⁶

[1] a) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 173-180. b) Hill, D. J.; Mio, M. J.; Prince, R. B.; Hughes, T. S.; Moore, J. S. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3893-4011. c) Hecht, S. M.; Huc, I. *Properties and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2007**. d) Goodman, C. M.; Choi, S.; Shandler, S.; DeGrado, W. F. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, 3, 252-262.

[2] a) Delsuc, N.; Léger, J.-M.; Massip, S.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 214-217. b) Horne, W. S.; Price, J. L.; Keck, J. L.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14, 4178-4180. c) Petersson, E. J.; Craig, C. J.; Daniels, D. S.; Qiu, J. X.; Schepartz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 17, 5344-5345. d) Delsuc, N.; Massip, S.; Léger, J. M.; Kauffmann, B.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3165-3172.

[3] a) Berl, V.; Huc, I.; Khoury, R. G.; Krische, M. J.; Lehn, J.-M. *Nature* **2000**, 407, 720-723. b) Gan, Q.; Bao, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Xiang, J.; Liu, S.; Huc, I.; Jiang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1715-1718. c) Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Garric, J.; Kauffmann, B.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1778-1781.

[4] Gillies, E. R.; Deiss, F.; Staedel, C.; Schmitter, J. M.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4081-4084.

[5] Résultats non publiés. Thèse Laure Sebaoun 2013.

[6] Gan, Q.; Ferrand, Y.; Bao, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Jiang, H.; Huc, I. *Science* **2011**, 331, 1172-1175.

v) et des hélices possédant une cavité capable de reconnaître des invités variés ont également été conçues.⁷ L'intérêt des recherches sur les foldamères provient du fait que si des structures de protéines ou autres biopolymères peuvent être mimées, leurs fonctions peuvent être mimées tout autant et même étendues, ouvrant la voie à d'innombrables applications. Le but ultime des foldamères n'est pas de mimer des fonctions existantes dans la Nature mais d'essayer d'aller au-delà, c'est-à-dire obtenir des architectures artificielles possédant des propriétés nouvelles et singulières. Le sujet de cette thèse réside dans la compréhension et l'utilisation des différents aspects d'une fonction des foldamères aromatiques, la reconnaissance moléculaire. Il s'agit d'explorer une nouvelle approche de cette fonction, basée sur des structures synthétiques repliées fonctionnelles.

L'élaboration de récepteurs pouvant être utilisés comme senseurs pour polluants, médicaments ou explosifs, avec des applications dans le diagnostic et la science environnementale, nécessite une reconnaissance moléculaire affine et sélective. De même, le développement de récepteurs artificiels constitue une étape essentielle pour la production de catalyseurs synthétiques aussi efficaces que des enzymes. Les capsules forment une classe de récepteurs qui entourent complètement leurs invités et les isolent du solvant. Par conséquent, ces dernières pourraient aider à protéger les invités d'une dégradation chimique (*e.g.* stabiliser des espèces réactives telles que des intermédiaires réactionnels), ou d'une dégradation biochimique (*e.g.* des substances pharmaceutiques actives). Ce type de récepteurs pourrait également être en mesure de fournir des moyens pour contrôler l'expulsion des invités encapsulés, ce qui s'avère très utile dans la libération de médicaments. Comme cette thèse essaye de le démontrer, les foldamères offrent de nouveaux concepts, inspirés du monde biologique, qui pourraient révolutionner la conception de récepteurs artificiels. La reconnaissance moléculaire repose sur la convergence d'un ensemble de fonctions chimiques au cœur d'un site de reconnaissance. Les premiers modèles de récepteurs artificiels se sont appuyés sur la préorganisation de ces fonctions en une structure rigide comme, par exemple, dans les macrocycles.⁸

[7] a) Garric, J.; Léger, J.-M.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1954-1958. b) Bao, C.; Kauffmann, B.; Gan, Q.; Srinivas, K.; Jiang, H.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4153-4156. c) Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Marie, C.; Blot, V.; Pipelier, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7858-7859.

[8] a) Cram, D. J.; Karbach, S.; Kim, Y. H.; Baczynskyj, L.; Kalleyman, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2575-2576. b) Garel, L.; Dutasta, J.-P.; Collet, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1169-1171. c) Timmerman, P.; Verboom, W.; van Veggel, F. C. J. M.; Reinhoudt, D. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1292-1295. d) Warmuth, R.; Yoon, J. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 95-105.

Au cours des vingt dernières années, l'auto-assemblage est apparu comme une méthode très efficace pour produire de grands conteneurs supramoléculaires dotés de propriétés de reconnaissance moléculaire. Ces containers sont basés sur des unités moléculaires remarquablement simples et présentent des niveaux de symétries élevés.⁹ En revanche, les systèmes de reconnaissance moléculaire naturels, protéines (*e.g.* lectines, enzymes) ou ADN par exemple, sont hautement sélectifs et présentent des architectures basées principalement sur le repliement de séquences peptidiques (ou nucléotidiques) longues et complexes menant à des conformations bien définies possédant une symétrie relativement faible. L'auto-organisation de séquences oligomériques ou polymériques œuvrant lors de processus naturels, offre une modularité inégalée dans laquelle chaque monomère peut être modifié dans le but de changer la structure, la dynamique et les propriétés hôte-invité de la conformation repliée. Les architectures basées sur de longues séquences de monomères sont aussi aisément modifiables permettant une recombinaison et une évolution de leurs structures secondaires. Cette thèse vise à exploiter ces avantages dans la conception de récepteurs artificiels basés sur des oligoamides aromatiques.

Le chapitre I consiste en une revue bibliographique présentant les avancées notables dans le domaine de la reconnaissance moléculaire de sucres à l'aide de récepteurs artificiels. Dans un deuxième temps, l'évolution itérative de conteneurs hélicoïdaux comme outil de reconnaissance sélective de l'acide malique sera présentée dans le chapitre II. Le chapitre III évoque quant à lui l'influence du changement conformationnel *in situ* sur les phénomènes de reconnaissance moléculaire. Un nouvel outil méthodologique sera ensuite exposé dans le chapitre IV, l'élucidation structurale de complexes hôte-invité via la cristallographie quasi-racémique. Enfin, cette thèse s'achèvera dans le chapitre V par l'étude de complexes récepteur-sucre à l'aide du dichroïsme circulaire dans le cadre de l'évolution itérative dirigée de séquences hélicoïdales d'oligoamides aromatiques appliquée à la reconnaissance sélective du fructose.

[9] a) Meissner, R. S.; Rebek, J., Jr; DeMendoza, J. *Science* **1995**, 270, 1485-1488. b) Hamann, B. C.; Shimizu, K. D.; Rebek, J., Jr. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1326-1329. c) MacGillivray, L. R.; Atwood, J. L. *Nature* **1997**, 389, 469-472. d) Caulder, D. L.; Powers, R. E.; Parac, T. N.; Raymond, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1840-1843. e) Kusakawa, T.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3142-3144. f) Gonzalez, J. J.; Ferdani, R.; Albertini, E.; Blasco, J. M.; Arduini, A.; Pochini, A.; Prados, P.; Mendoza, J. D. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 73-80. g) Hof, F.; Nuckolls, C.; Craig, S. L.; Martin, T.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10991-10996. h) Hof, F.; Craig, S. L.; Nuckolls, C.; Rebek, J., Jr. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1488-1508. i) Pluth, M. D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Science* **2007**, 316, 85-88.

Chapitre I : Utilisation de récepteurs synthétiques pour la reconnaissance moléculaire de carbohydrates

1. Introduction

Bien qu'en retrait par rapport aux protéines ou aux acides nucléiques, l'étude du rôle des oligosaccharides dans la régulation biologique a fait l'objet d'une attention croissante de la part de la communauté scientifique au cours de ces dernières années. Les sucres sont maintenant reconnus comme étant essentiels pour la médiation d'un large éventail de processus biologiques tels que la fertilisation,¹ le développement neuronal,² les activités hormonales,³ les métastases tumorales,⁴ et les réactions inflammatoires.⁵ Le potentiel de transport d'informations de ces molécules est bien supérieur à celui des protéines et des acides nucléiques. Par exemple, trois acides aminés ou nucléiques différents peuvent être utilisés pour synthétiser six molécules différentes alors que plus d'un millier de possibilités peut être généré avec trois monosaccharides. Cependant, la grande richesse d'informations pouvant être stockées dans les oligosaccharides implique des études glycobiochimiques complexes. Leur caractérisation structurale est bien plus difficile que pour des peptides linéaires ou des acides nucléiques compte tenu des nombreuses possibilités de connections entre chaque sucre. Leur synthèse présente également des problèmes car une stratégie spécifique doit être établie pour chaque type de connections. De plus, la nature physicochimique des carbohydrates représente une barrière non négligeable vis-à-vis de leur étude. Leurs structures sont composées en grande partie de groupements hydroxyles qui sont très similaires à des clusters d'eau. Tous les récepteurs doivent discriminer les substrats de leur milieu naturel (*i.e.* eau), mais pour les sucres c'est intrinsèquement plus difficile. Enfin, il subsiste des questions théoriques non résolues. La reconnaissance biomoléculaire est dirigée en partie par des interactions directes (liaisons hydrogènes, interactions de van der Waals), et en partie par des effets hydrophobes.

[1] a) Diekman, A. B. *Cell. Mol. Life. Sci.* **2003**, 60, 298-308. b) Snell, W. J.; White, J.M. *Cell.* **1996**, 85, 629-637. c) Rubinstein, E.; Ziyat, A.; Wolf, J.P.; Le Naour, F.; Boucheix, C. *Semin. Cell. Dev. Biol.* **2006**, 17, 254-263.

[2] Murrey, H.E.; Hsieh-Wilson, L.C. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1708-1731.

[3] Caltabiano, G.; Campillo, M.; De Leener, A.; Smits, G.; Vassart, G.; Costagliola, S.; Pardo, L. *Cell. Mol. Life. Sci.* **2008**, 65, 2484-2492.

[4] Lau, K.S.; Dennis, J.W. *Glycobiology* **2008**, 18, 750-760.

[5] a) Dwek, R.A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683-720. b) Rudd, P.M.; Elliott, T.; Cresswell, P.; Wilson, I.A.; Dwek, R.A. *Science* **2001**, 291, 2370-2376. c) Calarese, D.A.; Scanlan, C.N.; Zwick, M.B.; Deechongkit, S.; Mimura, Y.; Kunert, R.; Zhu, P.; Wormald, M.R.; Stanfield, R.L.; Roux, K.H.; Kelly, J.W.; Rudd, P.M.; Dwek, R.A.; Katinger, H.; Burton, D.R.; Wilson, I.A. *Science* **2003**, 300, 2065-2071.

Pour des substrats tels que les oligosaccharides, la contribution de ces deux types de forces reste obscure et quelque peu controversée.⁶

L'information portée par les oligosaccharides est lue par des protéines se liant aux carbohydrates connues sous le nom de lectines (terme généralement utilisé pour toutes protéines reconnaissant des sucres hormis les enzymes et les anticorps).⁷ Les interactions lectine-oligosaccharide sont en grande partie responsables de la reconnaissance intercellulaire, et donc de beaucoup de processus biologiques cités ci-dessus. L'importance et l'omniprésence des lectines ont alimenté un vif intérêt pour le développement de systèmes mimant leur action. Par exemple, le contrôle de la glycémie chez les diabétiques constitue un objectif ambitieux à moyen terme.⁸ Bien que les méthodes actuelles basées sur des enzymes soient peu coûteuses et efficaces, elles restent inadaptées à une opération continue sur de longues périodes (comme requis, par exemple, dans un "pancréas artificiel"). Couplé à un système de transduction de la reconnaissance en un signal lisible, une lectine synthétique sélective du glucose serait une solution pratique à ce problème.

Une caractéristique notable des lectines se situe dans leur forte spécificité pour les sucres, cependant elles n'affichent aucune activité catalytique. Par conséquent, le site de reconnaissance du substrat est préorganisé pour un carbohydrate à l'état "fondamental" plutôt que dans un état de réaction transitoire (comme le site actif d'une enzyme). Un exemple de saccharide encapsulé à l'intérieur du site de reconnaissance d'une protéine, à savoir la protéine réceptrice du galactose d'*Escherichia coli*, est montré dans la figure 1.⁹ Dans ce cas, une molécule de glucose est liée via une combinaison de treize liaisons hydrogènes et d'un contact hydrophobe entre deux résidus apolaires (phénylalanine et tryptophane) qui prend en "sandwich" le saccharide. Les liaisons hydrogènes sont beaucoup plus fortes que les interactions de van der Waals entre des surfaces non polaires, donc, à première vue, il pourrait sembler que les groupements polaires préorganisés sont les caractéristiques les plus importantes de ce système.

[6] a) Lemieux, R.U. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 373-380. b) García-Hernández, E.; Hernández-Arana, A. *Protein. Sci.* **1999**, 8, 1075-1086. c) Gabius, H.J. *Naturwissenschaften* **2000**, 87, 108-121.

[7] a) Lee, Y.C.; Lee, R.T. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 321-327. b) Lis, H.; Sharon, N. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 637-674. c) Davis, A.P.; Wareham, R.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2978-2996. d) Bertozzi, C.R.; Kiessling, L.L. *Science* **2001**, 291, 2357-2364.

[8] a) Katz, E.; Sheeney-Haj-Ichia, L.; Buckmann, A.F.; Willner, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1343-1346. b) Shafer-Peltier, K.E.; Haynes, C.L.; Glucksberg, M.R.; Van Duyne, R.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 588-593.

[9] a) Quioco, F.A. *Annu. R. ev. Biochem.* **1986**, 55, 287-315. b) Quioco, F.A. *Pure. Appl. Chem.* **1989**, 61, 1293-1306.

Cependant, dans un milieu aqueux, la force motrice permettant la reconnaissance d'un sucre est loin d'être évidente. Il est raisonnable de supposer que dans l'eau, la cavité de la lectine accueillant le carbohydrate est susceptible d'être entièrement solvatée en l'absence de substrat. La reconnaissance implique donc le remplacement de, par exemple, $\text{NH}\cdots\text{OH}_2$ par $\text{NH}\cdots\text{OHR}$. Dans le cas général, le changement d'énergie net associé à ce processus devrait être très faible. Nous pourrions donc en conclure que l'énergie requise pour la reconnaissance des sucres dans les lectines devrait être dominée par les interactions hydrophobes, c'est-à-dire l'énergie générée durant le déplacement de l'eau située dans le

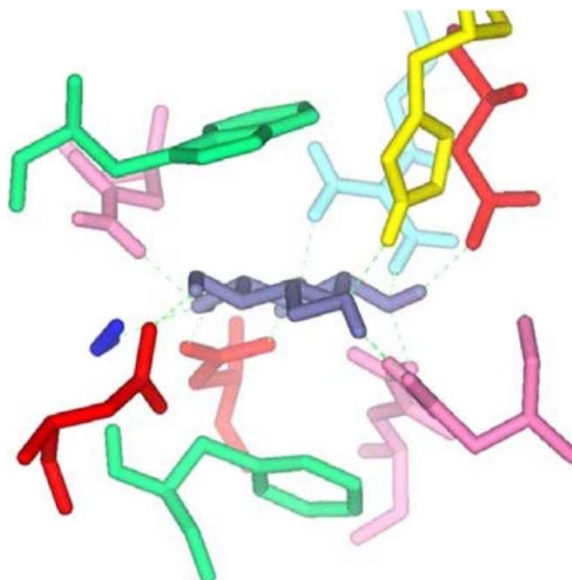


Figure 1. Une molécule de glucose dans le site actif de E.coli. révélée par cristallographie aux rayons X. Le substrat est en contact avec deux résidus apolaires (phénylalanine et tryptophane, vert clair), une molécule d'eau (bleu foncé), et huit résidus acides aminés polaires (3 aspartates, rouge; 3 asparagines, rose; 1 histidine, jaune; et 1 arginine, bleu clair).

site de reconnaissance lors de la formation du complexe.⁶ Selon la vision traditionnelle de l'effet hydrophobe, la reconnaissance devrait être dirigée par l'entropie, or en fait c'est l'enthalpie qui prédomine.¹⁰ Des indices ont permis de mettre en lumière un effet hydrophobe dirigé par l'enthalpie qui pourrait jouer un rôle important dans les événements de reconnaissance lectine-saccharide.¹¹ De plus, une grande variété d'études de modèles a indiqué le rôle des interactions $\text{CH}-\pi$ ¹² et d'autres interactions apolaires¹³ pour la reconnaissance de carbohydrates. Au bilan, le modèle de contacts apolaires est certainement aussi important, et il est prudent de supposer que les interactions polaires et apolaires travaillent de concert pour permettre la reconnaissance biologique de sucres.

[10] Toone, E.J. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1994**, 4, 719-728.

[11] Meyer, E.A.; Castellano, R.K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1210-1250.

[12] a) Laughrey, Z.R.; Kiehna, S.E.; Rierrien, A.J.; Waters, M.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14625-14633. b) Chavez, M.I.; Andreu, C.; Vidal, P.; Aboitiz, N.; Freire, F.; Groves, P.; Asensio, J.L.; Asensio, G.; Muraki, M.; Canada, F.J.; Jiménez-Barbero, J. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7060-7074. c) Wohlert, J.; Schnupf, U.; Brady, W. *J. Chem. Phys.* **2010**, 133, 155103.

[13] Jiménez-Barbero, J.; Junquera, E.; Martín-Pastor, M.; Sharma, S.; Vicent, C.; Penadés, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11198-11204.

Deux stratégies principales ont été employées par les chimistes afin de concevoir des récepteurs synthétiques pour carbohydrates. Une première stratégie implique l'emploi d'interactions de liaisons "artificielles" et s'appuie sur la formation réversible de liaisons covalentes à partir d'unités diol et d'acides boroniques.¹⁴ La seconde stratégie exploite des interactions non covalentes pour lier les sucres et vise le développement de récepteurs biomimétiques. Il est important de noter que la reconnaissance efficace et sélective de carbohydrates par des récepteurs artificiels agissant à l'aide d'interactions non covalentes est un défi ambitieux de la chimie supramoléculaire. En effet, les récepteurs de sucres artificiels font partie des plus grandes constructions biomimétiques assemblées par des chimistes et la reconnaissance des saccharides dans un milieu aqueux, dans lequel le substrat est en concurrence de manière significative avec son milieu, reste un challenge. Bien que des architectures artificielles prometteuses aient déjà été développées, la prédiction exacte de la reconnaissance d'un sucre par un récepteur artificiel est loin d'être acquise. Il est probable que des études complètes et méthodiques dans ce domaine contribueront à résoudre ce problème.

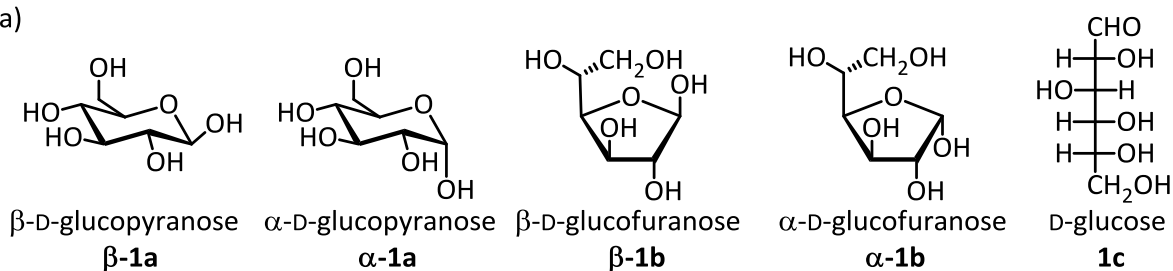
Le but de ce chapitre est de donner un aperçu des progrès qui ont été accomplis dans la thématique de la reconnaissance artificielle des carbohydrates, illustrant comment la conception moléculaire rationnelle a pu être associée avec des informations issues de la nature pour réaliser des récepteurs synthétiques fonctionnels. De nombreuses études sur ce sujet ont été entreprises, y compris d'importants travaux sur l'utilisation de liaisons covalentes réversibles dans l'eau.¹⁵ Cependant, il est question ici d'une revue non exhaustive discutant des avancées majeures portant sur la reconnaissance artificielle de sucres à l'aide d'interactions non covalentes. La reconnaissance en milieux organiques sera tout d'abord abordée avant de discuter celle se déroulant en milieux aqueux.

[14] a) James, T. D.; Sandanayake, K. R. A. S.; Shinkai, S. *Nature* **1995**, 374, 345-347. b) Jiang, S.; Escobedo, J. O.; Kim, K. K.; Alptürk, O.; Samoei, G. K.; Fakayode, S. O.; Warner, I. M.; Rusin, O.; Strongin, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12221-12228.

[15] Davis, A.P.; James, T.D. **2005**, Carbohydrate receptors. In: Schrader, T.; Hamilton, A.D. (eds) *Functional synthetic receptors*. Wiley, Weinheim, pp 45-109.

2. Structure des sucres

a)



b)

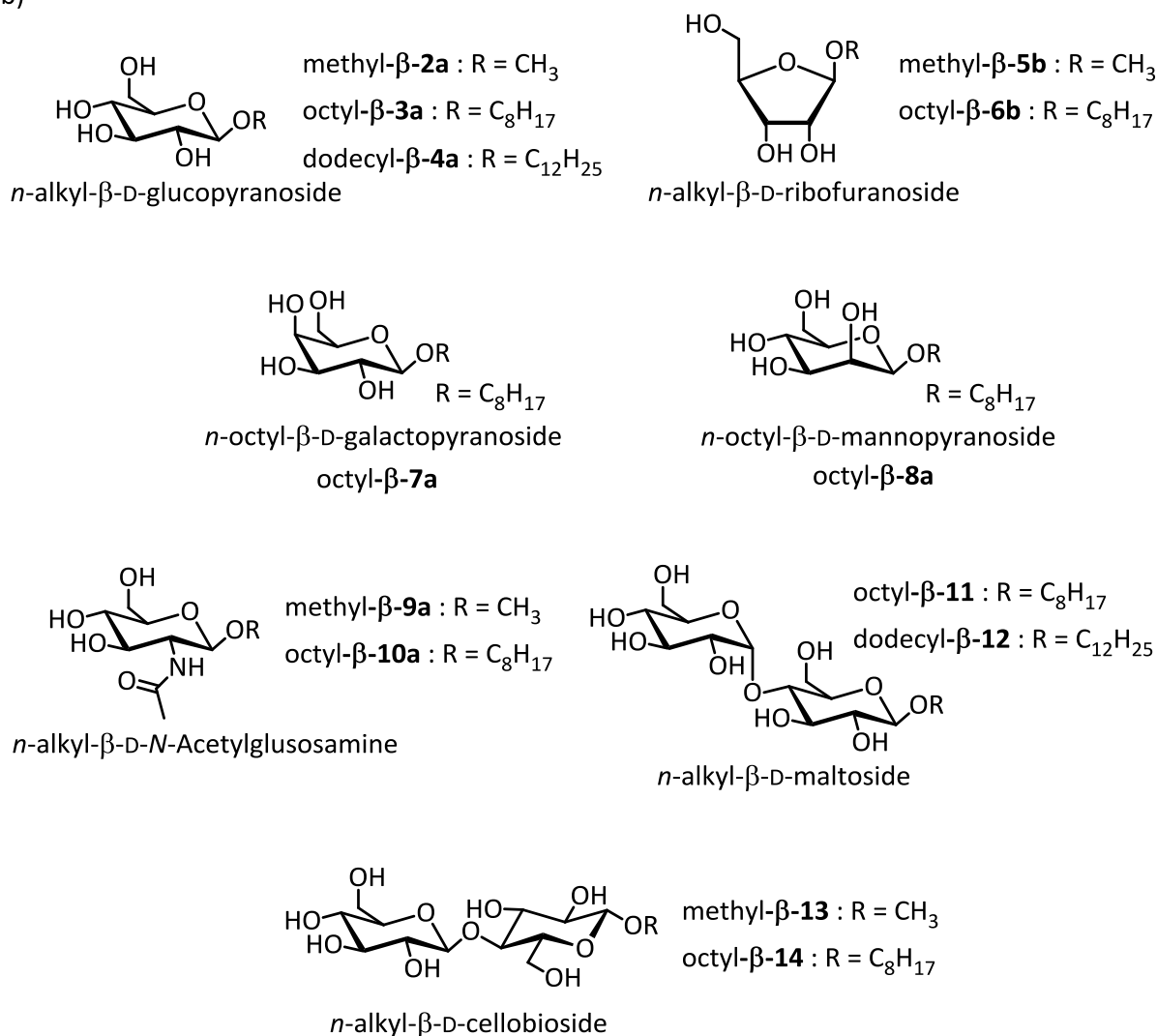


Schéma 1. a) Tautomères du D-glucose où **a**, **b**, et **c** correspondent respectivement aux formes pyranose, furanose et linéaire. α et β correspondent aux deux anomères possibles du carbohydrate. b) Structure des sucres O-alkylés discutés dans ce chapitre.

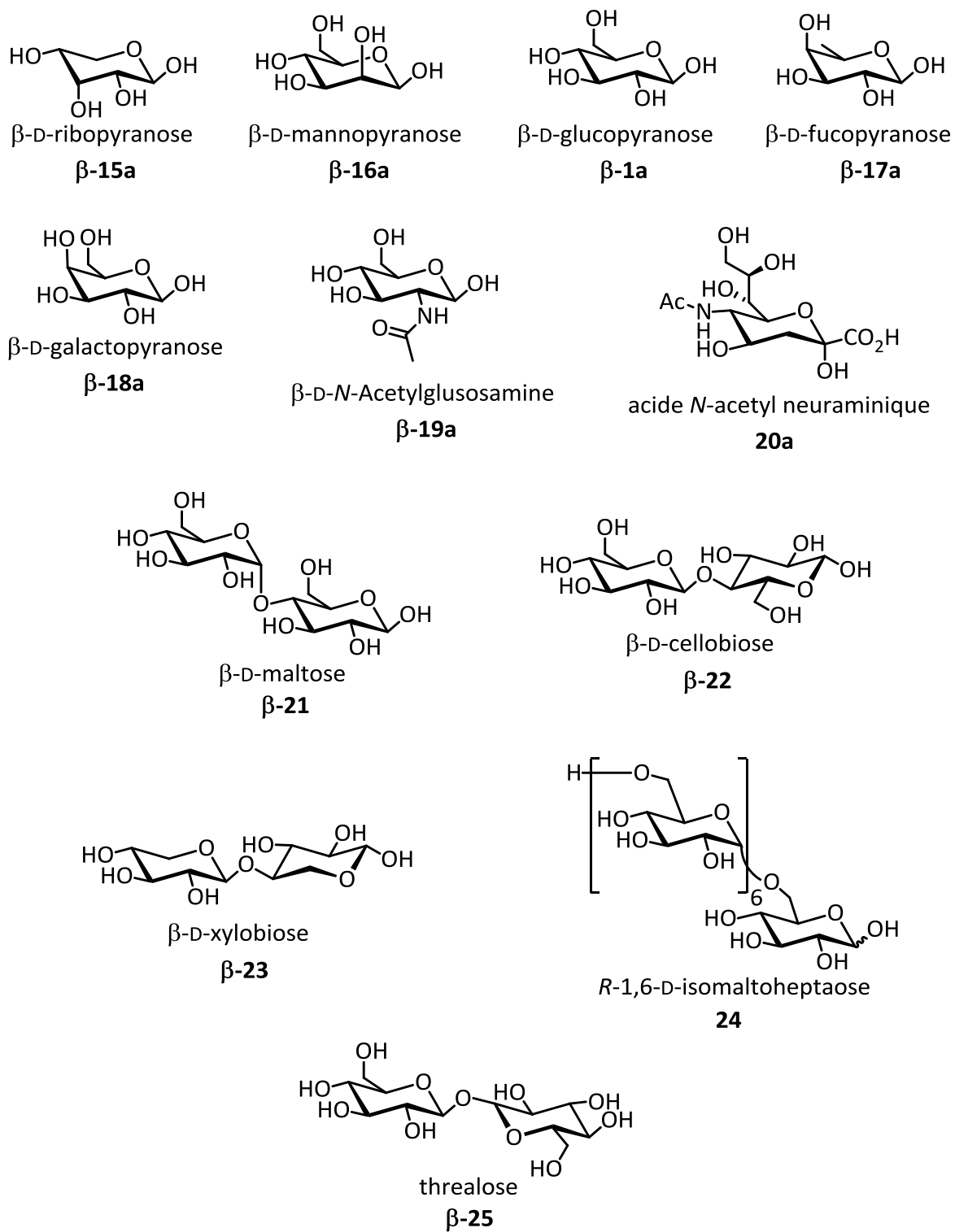


Schéma 2. Structure des monosaccharides et oligosaccharides discutés dans ce chapitre.

3. Reconnaissance de sucres dans des milieux organiques

3.1. Récepteurs macrocycliques

Calixarènes

Le premier exemple de récepteurs pour carbohydrates a été publié par Aoyama *et al.* à la fin des années 1980.¹⁶ Le calixarène **26**, formant un bol, a été synthétisé en une étape à partir du résorcinol et du dodécanal avec un rendement de 70% (Schéma 3).

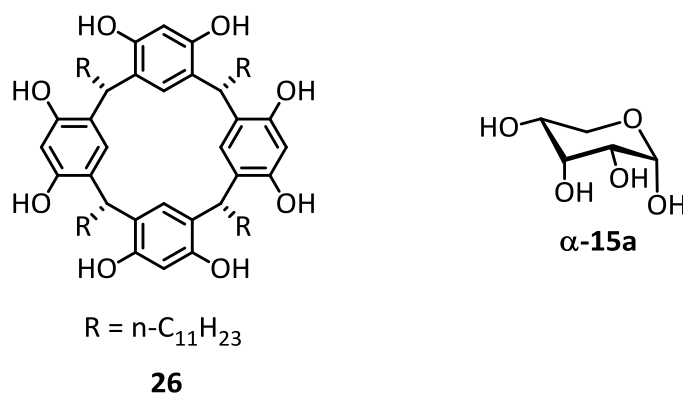


Schéma 3. Structure du récepteur résorcin[4]arène **26** et de l'invité α -D-ribose.

Le récepteur **26** est soluble dans le CCl₄ grâce à ses quatre chaînes undécyles et possède huit groupements hydroxyles capables de former des liaisons hydrogènes avec des substrats. L'agitation vigoureuse d'un mélange biphasique de **26** dans CCl₄ et de monosaccharides dans l'eau a permis de montrer l'extraction de certains sucres. En effet, le calixarène **26** a solubilisé le ribose dans le CCl₄ à l'aide de la formation d'un complexe **26**⊃ α -**15a**·2H₂O où la forme α -D-ribose est liée sélectivement. Ces résultats ont été affirmés après des expériences RMN ¹H et ¹³C, le ratio molaire de ribose extrait avec **26** est de 0.5 (ribose/**26**). Le sucre serait lié au récepteur par deux liaisons hydrogènes séparées d'un pont metaphénylène, information confortée par des modèles moléculaires.

[16] a) Aoyama, Y.; Tanaka, Y.; Toi, H.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 634-635. b) Aoyama, Y.; Tanaka, Y.; Sugahara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5397-5404.

Leur étude avec plusieurs sucres suggère que la stéréochimie des groupements hydroxyles des carbones C3 et C4 est un facteur important, la configuration *cis* étant préférable pour une géométrie "face à face" du complexe. Un deuxième point important est la lipophilie des substituants sur le carbone C5. Ils ne servent pas à la reconnaissance mais ils peuvent diminuer la lipophilie du sucre et donc diminuer leur solubilité dans des solvants apolaires. Ces premiers travaux sur la reconnaissance d'un sucre avec un récepteur artificiel n'ont pas montré de très fortes associations mais ils ont ouvert la voie menant au développement de récepteurs plus efficaces.

Plus récemment, en 2003, Reinhoudt *et al.* ont publié un récepteur à base de calixarènes.¹⁷ C'est le premier exemple de récepteurs auto-assemblés pouvant reconnaître un sucre. L'assemblage en tetrarosette à base de liaisons hydrogènes est formé de quinze composants : trois calix[4]rènes tetramélatamines et douze dérivés acides barbituriques ou acides cyanuriques. Un total de soixante-douze liaisons hydrogènes maintient les unités ensemble pour former un assemblage en structure tetrarosette où chaque étage de cette structure correspond à un motif rosette (Figure 2).

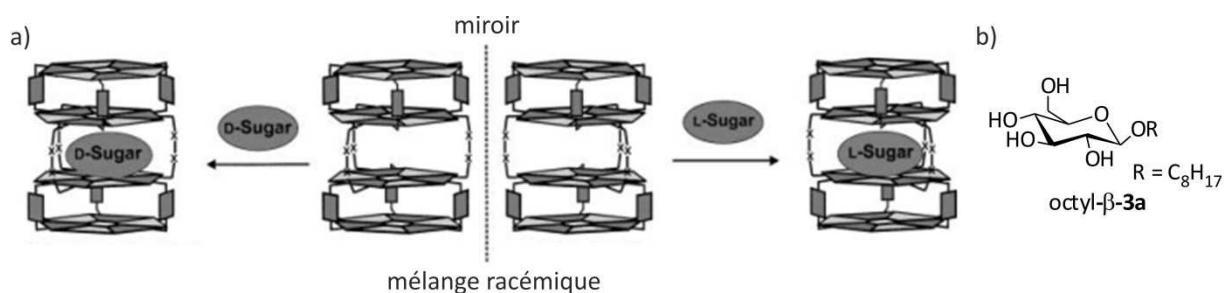


Figure 2. a) Représentation schématique de la reconnaissance énantiosélective du *n*-octyl-β-D-glucopyranoside (octyl-β-3a) par un mélange racémique d'un assemblage en tetrarosette. b) Structure du *n*-octyl-β-D-glucopyranoside (octyl-β-3a).

La reconnaissance de octyl-β-3a par l'auto-assemblage en tetrarosette a été prouvée par RMN ¹H dans CDCl₃. La constante d'association (*K_a*) du complexe a été estimée grâce à des expériences de dichroïsme circulaire (CD). Elle est approximativement de 20 L.mol⁻¹ avec un excès diastéréoisomérique de 9%. La stœchiométrie 1:1 du complexe a été déterminée par Job plot.

[17] Ishi-i, T.; Mateos-Timoneda, M. A.; Timmerman, P.; Crego-Calama, M.; Reinhoudt, D. N.; Shinkai, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2300-2305.

Cholaphanes

En 1990, un récepteur de type cholaphane (macrocycle dérivé d'acides choliques) pouvant se lier à dodecyl- β -**4a** a été publié par Davis *et al.* (Schéma 4).¹⁸ Celui-ci dispose de six groupements fonctionnels ayant des propriétés de donneur ou accepteur de liaisons hydrogènes (quatre groupements hydroxyles et deux amides secondaires).

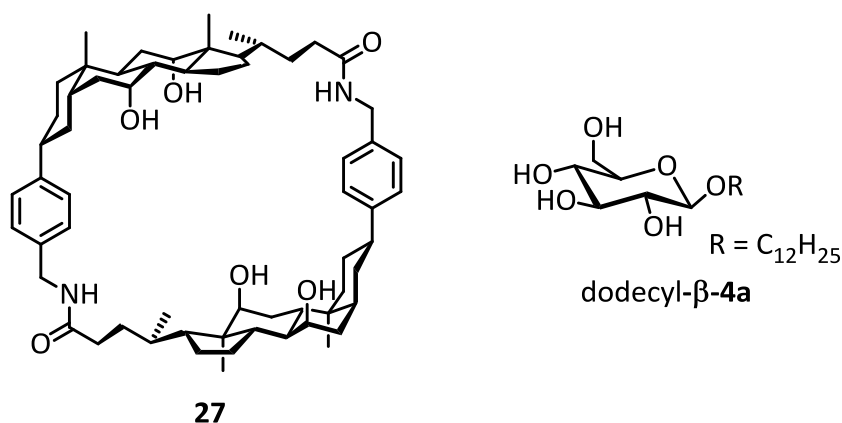


Schéma 4. Structure du récepteur cholaphane **27** et de l'invité *n*-dodecyl- β -D-glucopyranoside (dodecyl- β -**4a**).

Le récepteur **27** se lie à l'invité dodecyl- β -**4a** dans CDCl₃ avec une constante d'association d'environ 1700 L.mol⁻¹ et avec une stœchiométrie 1:1. La variation de déplacement chimique des protons des amides du récepteur en RMN ¹H a permis d'évaluer ces données et de prouver la reconnaissance du sucre par le récepteur **27**. Cette constante d'association est suffisamment importante pour suggérer la présence de multiples liaisons hydrogènes au sein du complexe. Cependant, des études de modélisation moléculaire ont montré que le cholaphane possède une grande flexibilité dont découle un nombre important de conformations possibles. Il est certain que le récepteur dispose d'une cavité dans toutes ces conformations mais la structure exacte du complexe n'a pu être déterminée.

Cyclophanes

Un récepteur cyclophane composé de diols binaphtyles a été préparé par Diederich *et al.* en 1995.¹⁹ Le récepteur chiral **28** possède un degré de préorganisation remarquable avec six groupements hydroxyles convergeant vers la cavité et constituant ainsi un cycle de sites potentiels de liaisons hydrogènes pour la reconnaissance de carbohydrates (Schéma 5).

[18] Bonar-Law, R. P.; Davis, A. P.; Murray, B. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 1407-1408.

[19] Anderson, S.; Neidlein, U.; Gramlich, V.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1596-1600.

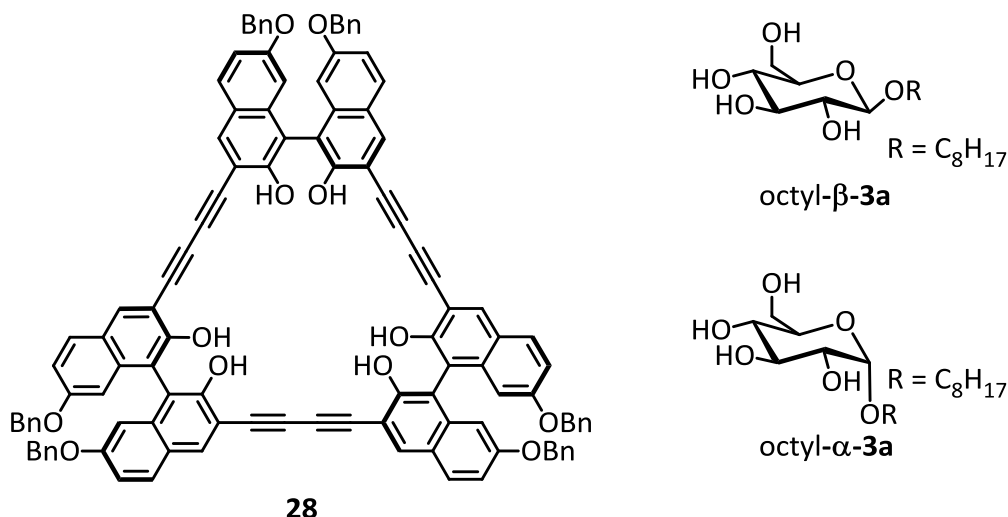


Schéma 5. Structure du récepteur cyclophane **28** à base de binaphtyles et des invités *n*-octyl-β-D-glucopyranoside (octyl-β-**3a**) et *n*-octyl-α-D-glucopyranoside (octyl-α-**3a**).

Il est possible d'insérer plusieurs types d'espaces entre les liaisons alcynes permettant de moduler la taille de la cavité, de substituer des fonctions hydroxyles convergentes par d'autres donneurs ou accepteurs de liaisons hydrogènes ou tout simplement pour reconnaître des saccharides plus volumineux. De plus, les groupements benzyles à la périphérie du récepteur peuvent être, eux aussi, remplacés afin de solubiliser ce dernier dans des solvants de différentes polarités incluant l'eau. Des titrages RMN ^1H de **28** avec les sucres octyl-β-**3a** et octyl-α-**3a** ont été effectués dans CDCl_3 . Le changement du déplacement chimique des protons des groupements hydroxyles a été suivi en fonction de la concentration de l'invité et a révélé un complexe stable 1:1. Les constantes d'association des complexes **28** avec les carbohydrates octyl-β-**3a** et octyl-α-**3a** sont respectivement de $370 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ et $200 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$. Des études supplémentaires de reconnaissance dans des solvants protiques ont été réalisées avec un autre récepteur possédant des groupements phosphodiester à la place des hydroxyles. La formation de liaisons hydrogènes ioniques entre les groupes phosphodiester et les hydroxyles des sucres augmente considérablement la force du complexe.

Macrocycles à base de pyridines

En 1995, Inouye *et al.* ont publié un exemple de reconnaissance moléculaire de méthyl-β-**5b** à l'aide d'un récepteur macrocyclique de polypyridine (Schéma 6).²⁰

[20] Inouye, M.; Miyake, T.; Furusyo, M.; Nakazumi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12416-12425.

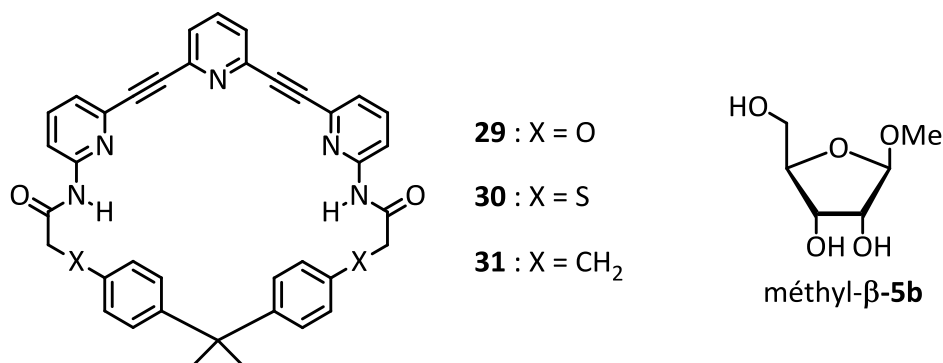


Schéma 6. Structure des récepteurs macrocycliques **29**, **30** et **31** à base de pyridines et de l'invité méthyl-β-D-ribofuranoside (méthyl-β-**5b**).

Les interactions des récepteurs **29-31** avec méthyl-β-**5b** ont été étudiées par RMN ¹H dans CDCl₃. La formation d'un complexe 1:1 a été déterminée par un Job plot. La constante d'association entre **29** et méthyl-β-**5b** est approximativement de 50 L.mol⁻¹. Afin de supprimer les liaisons hydrogènes intramoléculaires du récepteur, l'oxygène en position X a été remplacé par un soufre pour donner **30**. La constante d'association entre **30** et méthyl-β-**5b** n'a cependant pas été améliorée. Néanmoins, lorsque ce soufre a été remplacé par un groupement CH₂ pour donner **31**, l'affinité pour l'invité a particulièrement augmenté pour atteindre 2,4x10³ L.mol⁻¹. Grâce à cette affinité, des extractions de sucres ont pu être réalisées dans des solvants non polaires avec une certaine sélectivité pour le ribose. Enfin, des expériences d'émission de fluorescence ont été effectuées montrant une augmentation de l'émission de fluorescence du récepteur avec l'ajout de sucre. Ce macrocycle polypyridine représente un récepteur artificiel multifonctionnel conçu rationnellement pour le méthyl-β-**5b**.

En 2011, le même groupe de recherche a publié un article concernant la reconnaissance d'osides à l'aide du récepteur macrocyclique **32** alternant pyridine et pyridone (Schéma 7).²¹ Dans CH₂Cl₂, ce récepteur **32** s'associe avec un dioside, docetyl-β-**12**, avec une constante d'association significativement plus élevée que celle qu'il obtient avec des monohexosides.

[21] Abe, H.; Chida, Y.; Kurokawa H.; Inouye, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3366-3371.

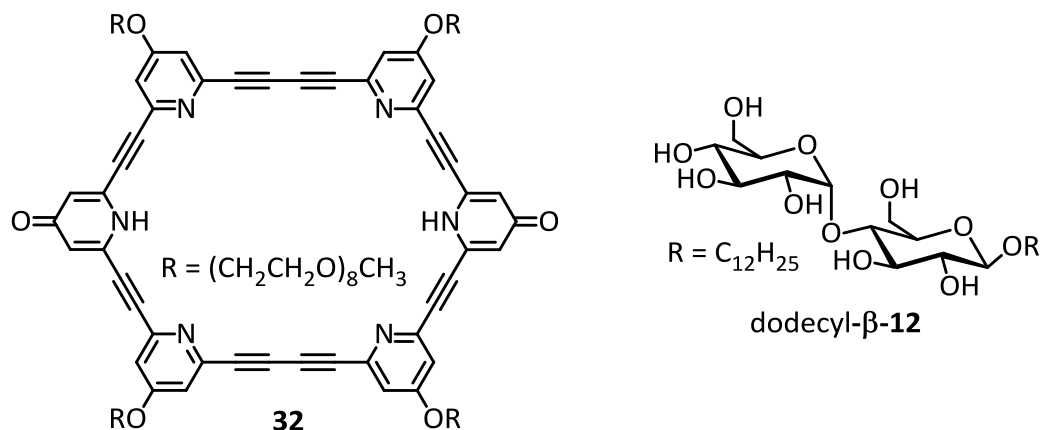


Schéma 7. Structure du récepteur macrocyclique **32** à base de pyridines et de pyridones, et de l'invité *n*-dodécyl- β -D-maltoside (dodécyl- β -12).

Ces affinités ont été calculées à partir d'expériences CD et UV-Vis. Pour quatre monosaccharides alkylés elles sont de l'ordre de $10^3 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ alors que pour le disaccharide *n*-dodécyl- β -D-maltopyranoside, la constante d'association s'élève à $1,4 \times 10^6 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$. Cet important K_a peut s'expliquer d'un côté par le fait que le récepteur possède des donneurs et des accepteurs de liaisons hydrogènes dans sa partie interne, et d'un autre côté par le solvant non compétitif (CH_2Cl_2) dans lequel ont été réalisées les expériences de reconnaissance.

Macrotricycles

En 1998, un premier macrotricyclic a été publié par Davis *et al.* comme étant un récepteur pour carbohydrates présentant des niveaux d'affinités et de sélectivités respectables dans CDCl_3 et qui reste efficace en présence de 8% de CD_3OH .²² C'est le premier exemple de reconnaissance de sucres en milieu organique compétitif. La conception de **33** a été inspirée par les lectines, qui placent généralement des surfaces aromatiques proches des groupements *CH* axiaux des carbohydrates tout en se liant aux hydroxyles à l'aide d'un réseau de liaisons hydrogènes. Les auteurs ont conçu préalablement leur récepteur pour une cible, l'unité β -D-glucopyranosyle qui possède des groupements *CH* axiaux et des groupements hydroxyles équatoriaux. La cavité complémentaire de cet invité doit donc avoir deux surfaces aromatiques parallèles, espacées de manière appropriée, liées par des chaînes capables de créer des liaisons hydrogènes et d'être fonctionnalisées pour contrôler la solubilité du récepteur.

[22] Davis, A. P.; Wareham, R. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2270-2273.

La structure du tricycle **33** avec deux diphényles parallèles et huit groupements amides semble avoir tous les critères de cette conception (Schéma 8).

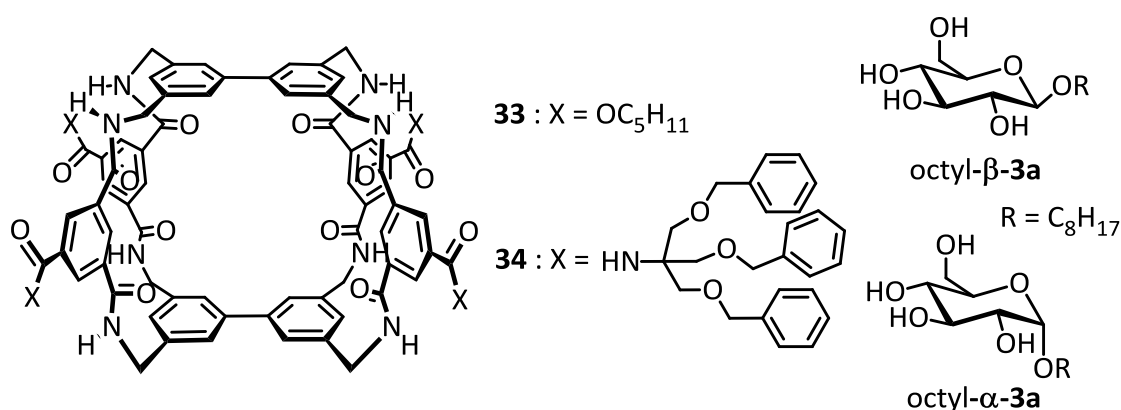


Schéma 8. Structure des récepteurs **33** et **34**, et des invités *n*-octyl-β-D-glucopyranoside (octyl-β-**3a**) et *n*-octyl-α-D-glucopyranoside (octyl-α-**3a**).

Des études de modélisation moléculaire ont indiqué que la cavité formée est suffisamment large pour accepter une molécule de glucose, via la formation de six liaisons hydrogènes intermoléculaires et de plusieurs interactions CH-π. Les expériences de reconnaissance en RMN ¹H ont été réalisées dans un mélange de solvants 92:8 (v/v) CDCl₃/CD₃OH. Il a été observé une constante d'association élevée entre **33** et octyl-β-**3a** (1000 L.mol⁻¹), considérant la présence compétitive de méthanol, et une remarquable sélectivité d'un facteur 45 entre les deux anomères octyl-β-**3a** et octyl-α-**3a**. Les auteurs ont ensuite effectué ces mêmes expériences en spectroscopie de fluorescence en utilisant seulement du chloroforme. La sélectivité entre les anomères est maintenue et un *K_a* de 300 000 L.mol⁻¹ a pu être observé entre **33** et octyl-β-**3a**. Cette association très élevée a permis au groupe du Dr. Davis d'effectuer des extractions de monosaccharides solubilisés dans l'eau à l'aide d'une variante **34** du précédent récepteur, dans lequel la surface extérieure est rendue très lipophile par l'incorporation de douze substituants benzyles.²³ Trois hexoses (glucose, galactose et mannose), deux pentoses (ribose et xylose), et deux méthyles glucosides ont tous été extraits dans le chloroforme à partir d'une solution aqueuse 1 M. Parmi les hexoses, **34** montre une affinité et une sélectivité notable pour le glucose, avec l'extraction de quantités détectables même à partir de solutions aqueuses 0,1 M.

[23] Ryan, T. J.; Lecollinet, G.; Velasco, T.; Davis, A. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, 99, 4863-4866.

Dans la lignée de ces recherches, en 2002, Davis *et al.* ont travaillé sur la conception d'un nouveau récepteur **35** plus volumineux ciblant les disaccharides (Schéma 9).²⁴ En commun avec **33**, le macrotricyclone **35** possède deux surfaces apolaires plus étendues liées par des espaceurs contenant des groupements donneur et accepteur de liaisons hydrogènes.

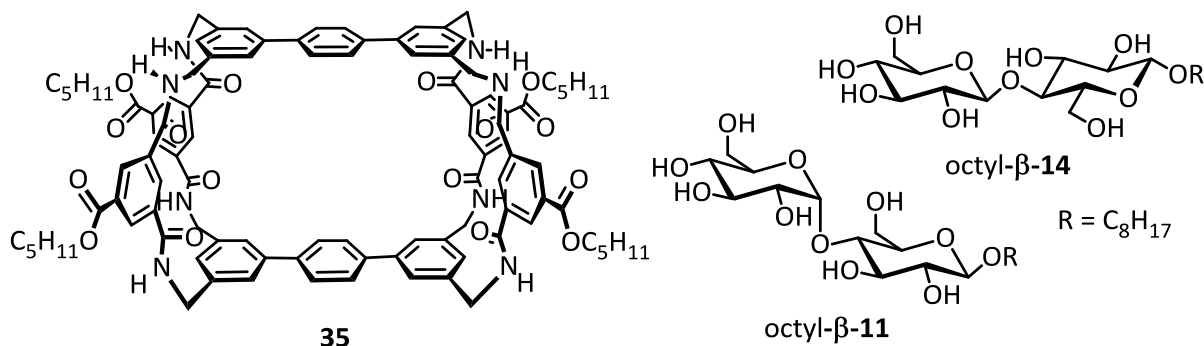


Schéma 9. Structure du récepteur **35** et de l'invité disaccharide *n*-octyl-β-D-cellobioside (**octyl-β-14**).

Afin d'examiner la sélectivité de **35**, des expériences RMN ¹H et spectroscopie de fluorescence ont été réalisées avec plusieurs disaccharides et dans différents mélanges de solvants. Dans le mélange 92:8 (v/v) CDCl₃/CD₃OH, le macrotricyclone **35** obtient un *K*_a de 7000 L.mol⁻¹ avec octyl-β-**14** alors qu'aucune association n'est observée pour le sucre octyl-β-**11**. Cette sélectivité est identique dans le mélange moins compétitif 98:2 (v/v) CDCl₃/CD₃OH où la constante d'association entre **35** et octyl-β-**14** s'élève à 64000 L.mol⁻¹. Tous les résultats qui viennent d'être énoncés avec ces différents macrotricyclones montrent l'efficacité de ce type de récepteur comparée aux exemples vus précédemment et toutes les perspectives envisageables pour la reconnaissance en milieu aqueux. Ce dernier point sera développé dans la partie finale de ce chapitre.

Macrobicycles

En 2006, le premier récepteur macrobicyclique **36** à base de résidus pyrroliques a été présenté par Roelens *et al.* (Schéma 10).²⁵ Bien que les cycles pyrroles soient un peu inclinés, une cavité quasi sphérique est envisagée. La taille de la cavité, dont le diamètre entre les benzènes est de 8,4 Å, et la disposition des groupements amines apparaissent bien adaptés pour la reconnaissance d'invités.

[24] Lecollinet, G.; Dominey, A. P.; Velasco, T.; Davis, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4093-4096.

[25] Francesconi, O.; Ienco, A.; Moneti, G.; Natovi, C.; Roelens, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6693-6696.

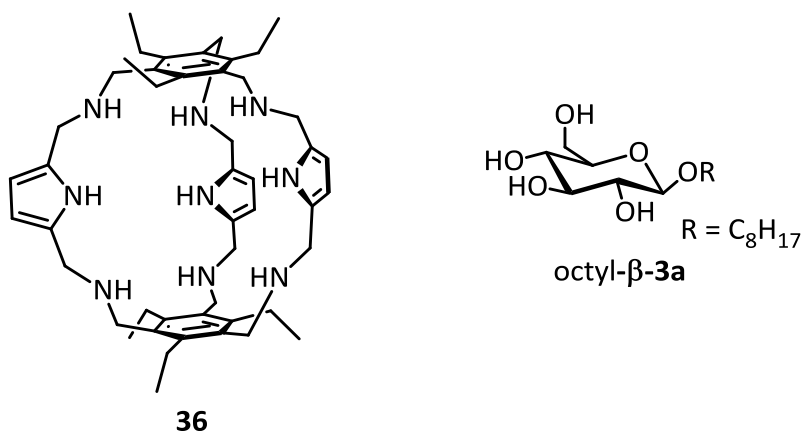


Schéma 10. Structure du récepteur **36** et de l'invité *n*-octyl- β -D-glucopyranoside (octyl- β -**3a**).

Des expériences de reconnaissance RMN ^1H ont été réalisées dans CDCl_3 avec plusieurs sucres. Le résultat de cette étude est l'observation d'un complexe 1:1 entre le récepteur **36** et octyl- β -**3a** avec une constante d'association de $5 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$. Ce macrobicyclic reconnaît spécifiquement l'anomère β de la série glucoside et distingue efficacement les monosaccharides β de la série glucoside par rapport aux deux anomères β et α des séries galactoside et mannoside.

3.2. Récepteurs à base de phosphonates

En 1994, Hamilton *et al.* ont conçu un récepteur basé sur des motifs bidentates observés dans le site actif de certaines lectines.²⁶ Ces motifs offrent une association potentiellement forte pour des substrats polyols. Les récepteurs **37** et **38** possèdent donc respectivement un ou deux motifs phosphonates anioniques capables de se lier aux alcools de différents monosaccharides (Schéma 11).

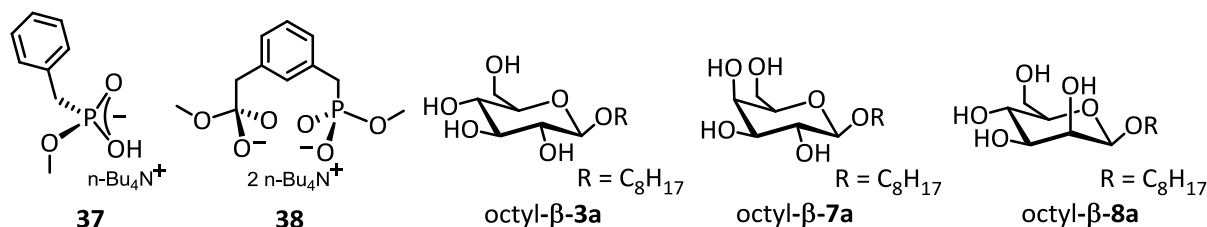


Schéma 11. Structures des récepteurs mono et bis phosphonates **37** et **38**, et des monosaccharides *n*-octyl- β -D-glucopyranoside (octyl- β -**3a**), *n*-octyl- β -D-galactopyranoside (octyl- β -**7a**) et *n*-octyl- β -D-mannopyranoside (octyl- β -**8a**).

[26] Das, G.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11139-11140.

Des expériences RMN ^1H ont permis de calculer les constantes d'association entre les récepteurs **37** et **38** et les sucres montrés dans le schéma 9. Dans CD_3CN , le récepteur mono phosphonate **37** expose un K_a de l'ordre de $4 \times 10^3 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ alors que le récepteur bis phosphonate **38** pouvant effectuer deux fois plus de liaisons avec le sucre invité expose un K_a de l'ordre de $3 \times 10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$. Des analyses Job plot ont déterminé une stœchiométrie 1:1 pour tous les complexes formés.

3.3. Récepteurs tripodaux

Un des premiers récepteurs tripodaux visant la reconnaissance moléculaire de carbohydrates a été publié par Mazik *et al.* en 2000.²⁷ L'article décrit la reconnaissance de monosaccharides à l'aide du récepteur acyclique **39** qui contient trois parties pyrimidine-amide interconnectées par un phényle (Schéma 12).

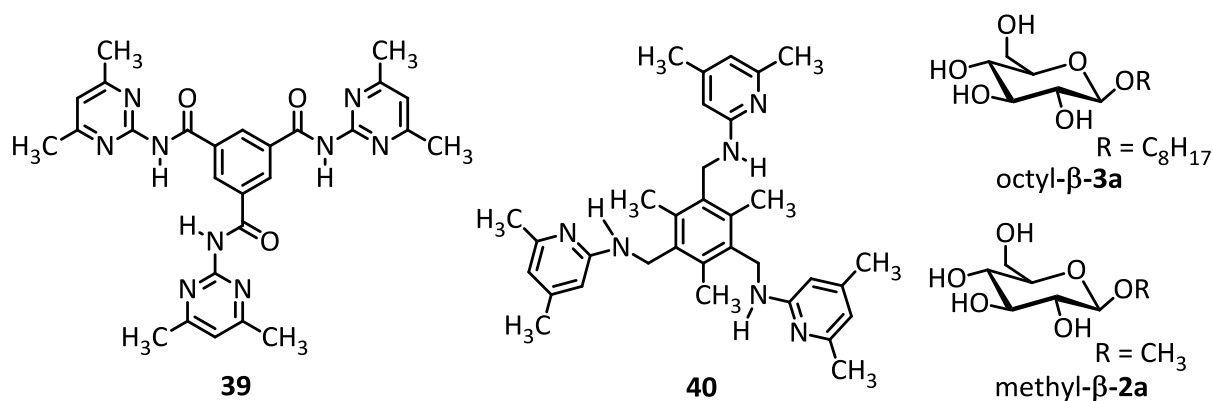


Schéma 12. Structure des récepteurs **39** et **40**, et des monosaccharides *n*-octyl-β-D-glucopyranoside (**octyl-β-3a**) et méthyl-β-D-glucopyranoside (**méthyl-β-2a**).

Bien que ces molécules possèdent une structure acyclique, elles sont capables de se lier aux monosaccharides. Cette famille de récepteurs possède la capacité de créer des liaisons hydrogènes et des interactions π pouvant ainsi participer à la reconnaissance tridimensionnelle de sucres. La constante d'association du récepteur **39** avec **octyl-β-3a**, déterminée par RMN ^1H , s'élève à $13700 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans CDCl_3 . L'avantage de ce type de récepteurs est une synthèse simple et rapide et la possibilité de variations importantes que ce soit au niveau de la base phénylique ou au niveau des trois bras portés par celle-ci.

[27] Mazik, M.; Bandmann, H.; Sicking, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 551-554.

C'est donc en toute logique que le groupe du Dr. Mazik a exposé une multitude de variantes de ces récepteurs durant les années 2000 accédant à la reconnaissance sélective d'osides et d'anomères d'osides.²⁸ Plus particulièrement, une discussion des motifs de reconnaissance observés dans la structure cristalline du complexe **40** avec l'invité methyl- β -**2a** a été publiée en 2005 (Figure 3).²⁹

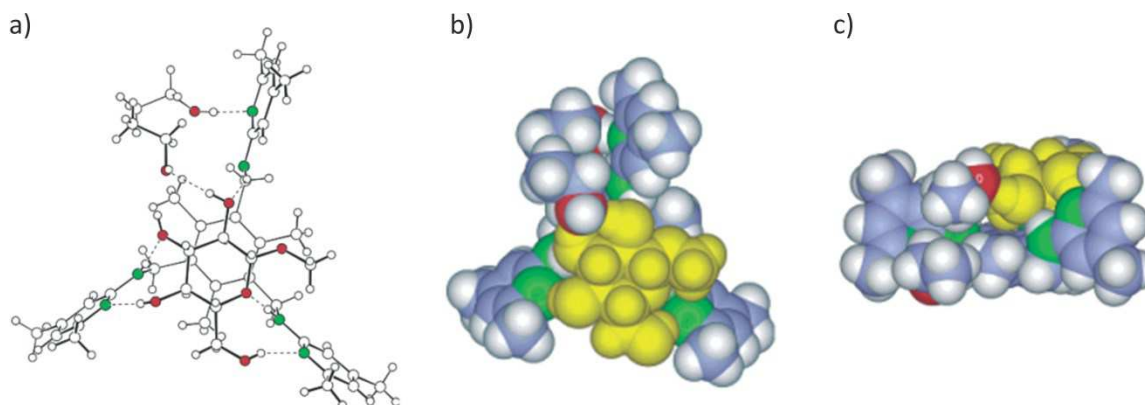


Figure 3. a) Liaisons hydrogènes et interactions d'empilement dans le complexe 1:1 entre le methyl- β -D-glucopyranoside (methyl- β -**2a**) et le récepteur **40** dans le cristal. b) Vue de haut et c) vue de côté de la structure cristalline (la molécule de sucre est en jaune).

La structure cristalline de ce complexe a fourni un système modèle valable pour étudier les caractéristiques basiques de la reconnaissance de carbohydrates.

La même année, Inouye *et al.* ont publié le récepteur rigide syn-1,3,5-tris(2-hydroxy-5-pentylephényle)-2,4,6-triméthylbenzène pouvant s'associer efficacement avec différents monosaccharides via des liaisons hydrogènes.³⁰

Un autre récepteur tripodal reconnaissant des monosaccharides a été décrit par Roelens *et al.* en 2004.³¹ Le récepteur **41** possède une structure triéthylbenzénique portant trois unités susceptibles de faire des liaisons hydrogènes (Schéma 13).

[28] a) Mazik, M.; Sicking, W. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 664-670. b) Mazik, M.; Kuschel, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2405-2419. c) Mazik, M.; Kuschel, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1517-1526. d) Mazik, M.; Hartmann, A.; Jones, P. G. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9147-9159.

[29] Mazik, M.; Cavga, H.; Jones, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9045-9052.

[30] Abe, H.; Aoyagi, Y.; Inouye, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 59-61.

[31] Vacca, A.; Nativi, C.; Cacciarrini, M.; Pergoli, R.; Roelens, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16456-16465.

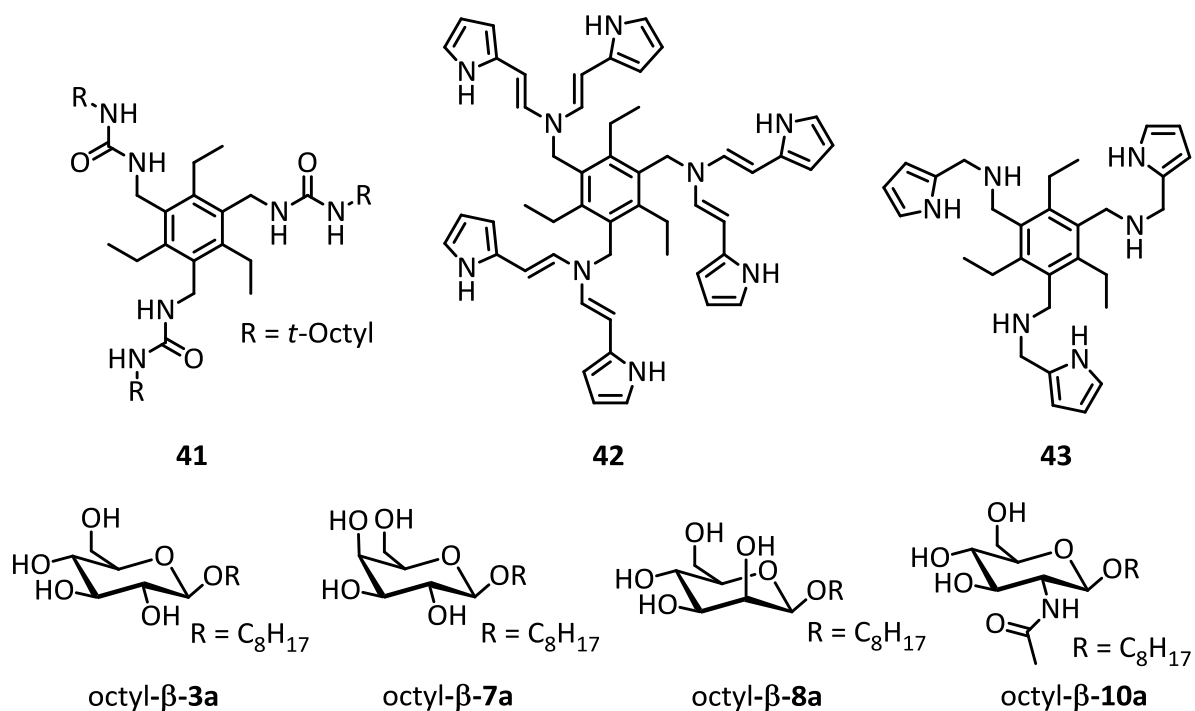


Schéma 13. Structure des récepteurs **41**, **42** et **43**, et des sucres *n*-octyl-β-D-glucopyranoside (**octyl-β-3a**), *n*-octyl-β-D-galactopyranoside (**octyl-β-7a**), *n*-octyl-β-D-mannopyranoside (**octyl-β-8a**), *n*-octyl-β-D-N-Acetylglucosamine (**octyl-β-10a**).

La capacité de reconnaissance de ce récepteur envers des monosaccharides octylglycosides d'intérêt biologique a été examinée par RMN ¹H dans CDCl₃. Cependant une comparaison directe des affinités est impossible car des complexes 1:1 et 2:1 se forment en solution, rendant difficile l'obtention d'une constante d'association. En 2007, ils ont incorporé des ligands iminopyrroliques et aminopyrroliques pouvant créer des liaisons hydrogènes au sein de la structure tripodale benzénique afin de développer une nouvelle génération de récepteurs.³² Les récepteurs **42** et **43** se lient efficacement aux carbohydrates cités dans le schéma 13, montrant des affinités de l'ordre du micromolaire dans CDCl₃ et de l'ordre du millimolaire dans CD₃CN lors de titrages RMN ¹H. Les deux récepteurs reconnaissent sélectivement les glucosides parmi les monosaccharides étudiés, avec **42** généralement moins efficace que **43**.

[32] Nativi, C.; Cacciarini, M.; Francesconi, O.; Vacca, A.; Moneti, G.; Ienco, A.; Roelens, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4377-4385.

En 2010, Roelens *et al.* ont publié la préparation d'un récepteur tripodal chiral, basé sur le macrobicyclicle référé précédemment, ayant pour particularité de reconnaître énantiosélectivement β -**16a** et octyl- β -**8a** (Schéma 14).³³

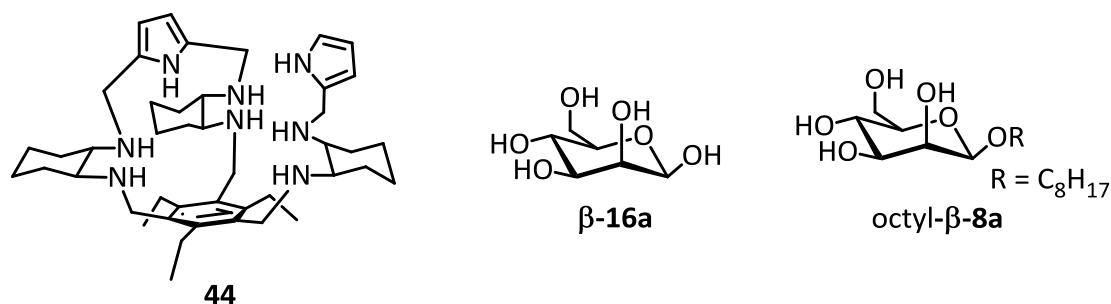


Schéma 14. Structure du récepteur **44** et des monosaccharides β -D-mannopyranose (β -**16a**) et *n*-octyl- β -D-mannopyranoside (octyl- β -**8a**).

Une analyse détaillée de la structure en solution du complexe **44**⊃octyl- β -**8a**, issue de données expérimentales RMN et de calculs de modélisations moléculaires, révèle des informations très intéressantes quant aux forces motrices du phénomène de reconnaissance. De fortes liaisons hydrogènes, particulièrement avec l'hydroxyle axial du mannoside, des interactions CH- π entre la chaîne glycosidique et les cycles pyrrole, ainsi que des interactions de van der Waals entre la face du sucre et le cycle benzène du squelette du récepteur ont été observées.

Pour finir, une autre génération de récepteurs tripodaux incorporant trois pyridines (récepteur **45**), ou trois quinolines (récepteur **46**) autour d'un cœur cyclohexane a été développée par Miller *et al.* en 2008 (Schéma 15).³⁴ Ces molécules ont été étudiées en utilisant des titrages RMN ¹H, UV et fluorescence dans le but de déterminer leur habilité à se lier à différents glycosides présentés dans le Schéma 15. Le récepteur **45** montre une très forte affinité pour octyl- α -**3a** dans le chloroforme ($K_a = 210\,000\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$) et dans le méthanol ($K_a = 50\,000\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$), solvant beaucoup plus compétitif et il existe une sélectivité de facteur 8 en faveur de l'anomère α par rapport à l'anomère β . Le récepteur **46** montre lui aussi de fortes affinités pour certains sucres dans le méthanol, solvant polaire très compétitif.

[33] Ardá, A.; Venturi, C.; Nativi, C.; Francesconi, O.; Gabrielli, G.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J.; Roelens, S. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 414-418.

[34] Palde, P. B.; Gareiss, P. C.; Miller, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9566-9573.

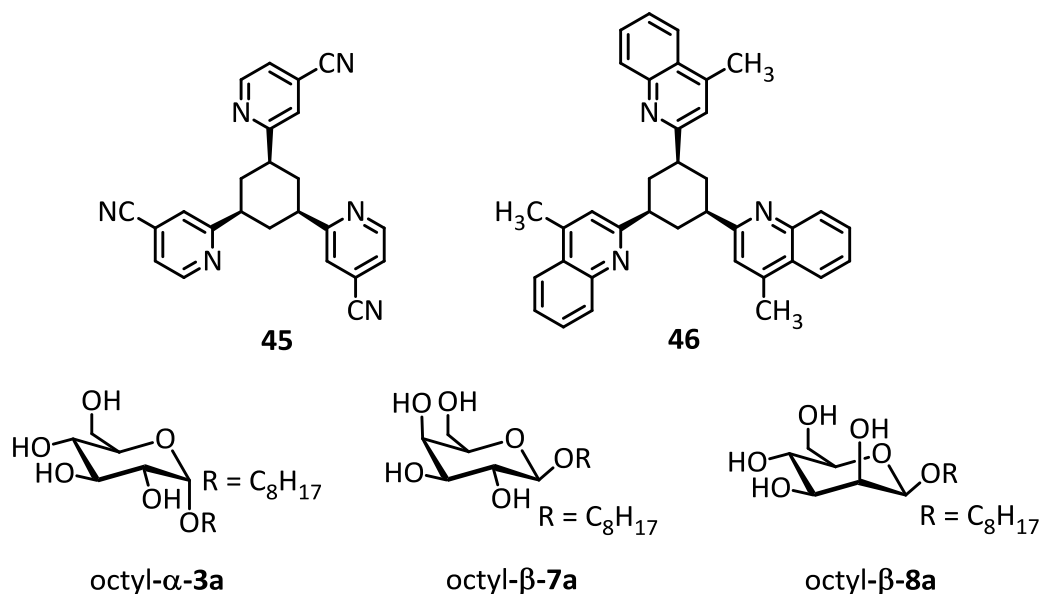


Schéma 15. Structure des récepteurs **2** et **3**, et des carbohydrates utilisés *n*-octyl- α -D-glucopyranoside (**octyl- α -3a**), *n*-octyl- β -D-galactopyranoside (**octyl- β -7a**), *n*-octyl- β -D-mannopyranoside (**octyl- β -8a**).

La stœchiométrie 1:1 des complexes formés entre les récepteurs et les glycosides a été déterminée par Job plot. Bien que le récepteur **46** ait de plus faibles affinités comparées au récepteur **45**, il présente une surprenante fonction de senseur fluorescent pour les monosaccharides dans des solvants protiques.

3.4. Récepteurs à base de porphyrines

Ogoshi *et al.* ont été les premiers à publier un récepteur porphyrine de zinc pour la reconnaissance moléculaire de carbohydrates en 1997.³⁵ La porphyrine de zinc fonctionnalisée **47** a montré de fortes affinités avec octyl- β -**3a** ($K_a = 41000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$) et le *n*-octyl- β -**8a** ($K_a = 62000 \text{ M}^{-1}$) dans CHCl₃ (Schéma 16). L'analyse RMN des déplacements des protons hydroxyles des sucres induits par la complexation a révélé que le récepteur **47** se lie à un groupe OH par coordination avec le zinc, et avec deux autres groupements OH par liaisons hydrogènes avec l'azote endocyclique des quinolines. La faible affinité de **47** avec octyl- β -**7a** ($K_a = 4000 \text{ M}^{-1}$) est attribuée à des effets de groupements voisins du sucre, non impliqués dans la reconnaissance, mais qui déstabilisent le réseau de liaisons hydrogènes du complexe récepteur-invité.

[35] Mizutani, T.; Kurahashi, T.; Murakami, T.; Matsumi, N.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8991-9001.

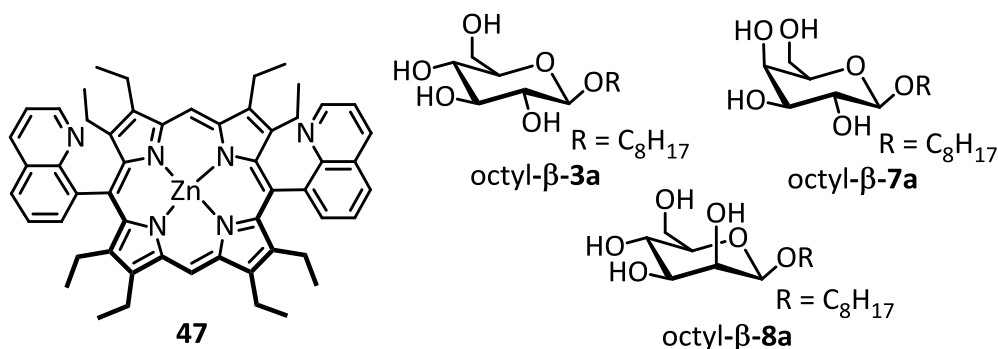


Schéma 16. Structure du récepteur **47** et des sucres étudiés *n*-octyl-β-D-glucopyranoside (**octyl-β-3a**), *n*-octyl-β-D-galactopyranoside (**octyl-β-7a**), *n*-octyl-β-D-mannopyranoside (**octyl-β-8a**).

En 2002, des récepteurs à base de porphyrines fonctionnalisées par des urées portant des substituants acides aminés ont été exposés par Bonar-Law *et al.* en vue d'une forte reconnaissance de sucres dans des solvants non polaires (Schéma 17).³⁶

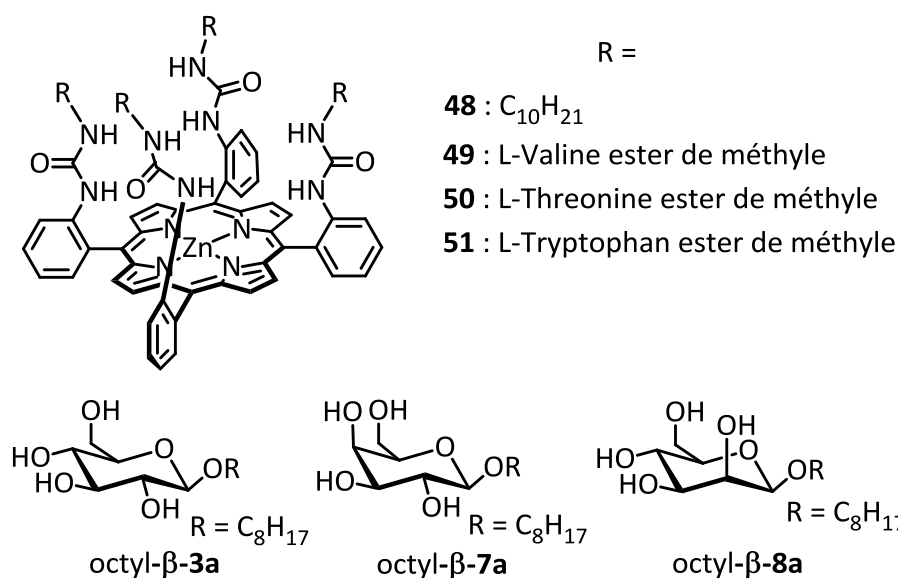


Schéma 17. Structure des récepteurs **48-51**, et des sucres *n*-octyl-β-D-glucopyranoside (**octyl-β-3a**), *n*-octyl-β-D-galactopyranoside (**octyl-β-7a**), *n*-octyl-β-D-mannopyranoside (**octyl-β-8a**).

Les constantes d'association ont été mesurées par titrages UV-Visible pour chaque récepteur avec les glycosides typiques cités dans le schéma 17 et sont de l'ordre de 10⁵ L.mol⁻¹ dans CH₂Cl₂ avec comme plus forte association le complexe **Zn48**⊃ **octyl-β-7a** ($K_a = 800\,000\text{ M}^{-1}$).

[36] Landomenou, K.; Bonar-Law, R. P. *Chem. Commun.* **2002**, 2108-2109.

Les conclusions des auteurs sont que la majeure partie de l'association est due aux groupements urées, que les substituants modulent la force du complexe et que les interactions acide de Lewis provenant du métal central ne sont pas essentielles compte tenu des valeurs similaires observées avec ou sans zinc au sein des porphyrines.

Dans la même année, Hong *et al.* ont conçu les récepteurs **52** et **53** (Schéma 18) dans lesquels quatre unités dérivées d'aspartates sont utilisées comme donneur et accepteur de liaisons hydrogènes, une porphyrine est utilisée comme donneur π pour les interactions CH- π et comme espaceur rigide pour les groupes de liaisons hydrogènes convergents (quatre urées) afin qu'ils soient préorganisés dans une position favorable pour la reconnaissance de sucres.³⁷

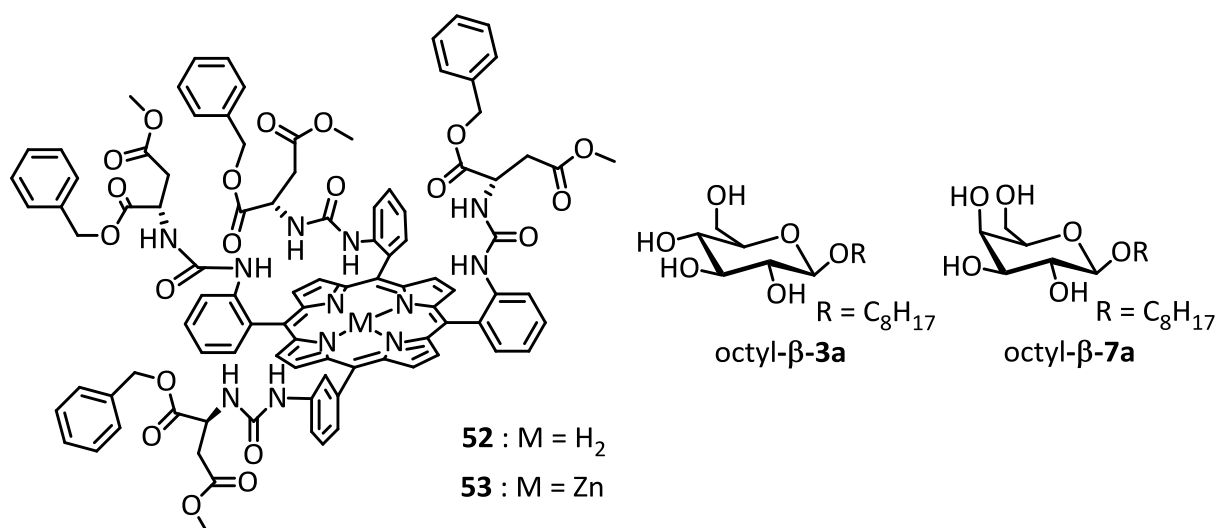


Schéma 18. Structure des récepteurs **52** et **53**, et des carbohydrates *n*-octyl-β-D-glucopyranoside (octyl-β-**3a**), *n*-octyl-β-D-galactopyranoside (octyl-β-**7a**).

Des expériences de spectroscopie de fluorescence ont été réalisées afin d'obtenir des constantes d'association pour les récepteurs **52** et **53** avec les monosaccharides cités dans le schéma 16. Celles-ci s'élèvent à 2×10^7 L.mol⁻¹ et 9×10^6 L.mol⁻¹ dans le chloroforme pour octyl-β-**3a** et octyl-β-**7a**, respectivement. Dans un mélange de solvants plus compétitif (10:1 (v/v) CDCl₃/CD₃OD), les récepteurs restent modérément efficaces avec des constantes de l'ordre de 10^2 L.mol⁻¹.

[37] Kim, Y.-H.; Hong, J.-I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**,41, 2947-2950.

En 2010, ce même groupe a continué sur la lignée de ces résultats en publiant des variantes de récepteurs à base de porphyrines incorporant des urées, des carbamates et des amides. Ces récepteurs exposent des affinités correctes dans un solvant non compétitif (CHCl_3) démontrant ainsi l'importance des liaisons hydrogènes mais aussi des interactions $\text{CH}-\pi$ pour la reconnaissance de sucres.³⁸

3.5. Récepteurs hélicoïdaux

La première série de foldamères hydrazide, dont la conformation hélicoïdale est gouvernée par liaisons hydrogènes, capables de reconnaître des monosaccharides alkylés a été publiée par Li *et al.* en 2004.³⁹ L'oligomère **54** contenant sept résidus hydrazides benzoyles a été préparé et sa conformation repliée en hélice a été révélée par RMN ^1H 1D et 2D, spectroscopie IR et par des calculs de modélisation moléculaire (Schéma 19).

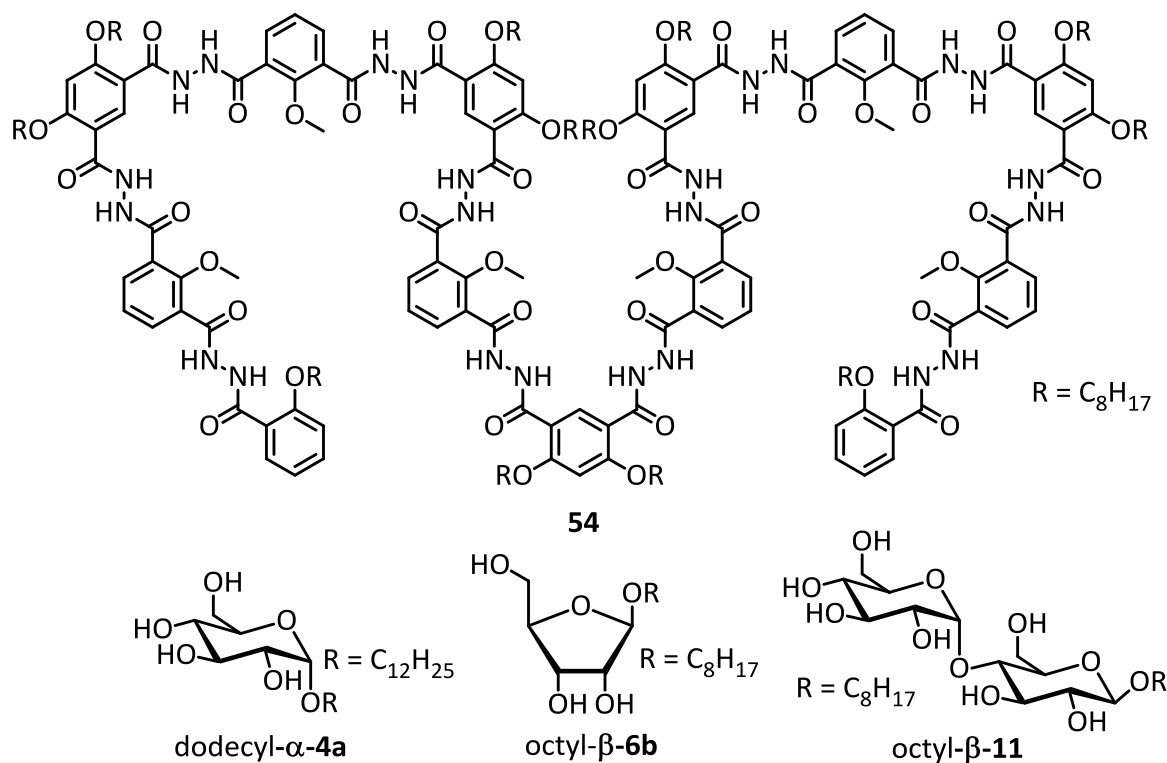


Schéma 19. Structure du récepteur **54** et des sucres *n*-dodecyl- α -D-glucopyranoside (dodecyl- α -**4a**), *n*-octyl- β -D-ribofuranoside (octyl- β -**6b**), *n*-octyl- β -D-maltoside (octyl- β -**11**).

[38] Lee, J.-D.; Kim, Y.-H.; Hong, J.-I. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7588-7595.

[39] Hou, J.-L.; Shao, X.-B.; Chen, G.-J.; Zhou, Y.-X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12386-12394.

Des calculs de modélisation moléculaire ont montré que **54** possède une cavité rigide d'environ 11 Å de diamètre, et que la moitié des groupements carbonyles est orientée vers le centre de la cavité. Des expériences de RMN ^1H et fluorescence dans le chloroforme ont permis de déterminer la constante d'association des complexes de **54** avec les mono- et disaccharides présentés dans le schéma 19. Elles sont de $3 \times 10^5 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$, $6 \times 10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$, et $7 \times 10^6 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ pour dodecyl- α -**4a**, octyl- β -**6b**, et octyl- β -**11**, respectivement.

En 2007, ils ont incorporé des prolines chirales aux extrémités de brins d'hydrazides aromatiques et ont montré que ces foldamères adoptent une conformation hélicoïdale chirale et complexent des glycosides avec une bonne diastéréosélectivité.⁴⁰ Enfin, cette équipe a présenté une étude du processus dynamique de l'auto-assemblage d'organogels chiraux à partir de foldamères hydrazides sous l'induction de glucoses chiraux.⁴¹ Six foldamères incorporant six chaînes décyles et deux unités benzènes, naphthalènes, anthracènes, ou pyrènes aux extrémités ont révélé se gélifier fortement dans des solvants polaires et apolaires après l'addition de glucoses octylés montrant combien la complexation est forte.

En 2004, Inouye *et al.* ont publié la préparation d'un polymère synthétique, le poly(meta-ethynylpyridine) **55_{poly}**, dont le repliement en structure hélicoïdale est guidé par des liaisons hydrogènes non chargées avec le monosaccharide enfermé dans la cavité du polymère (Figure 4).⁴²

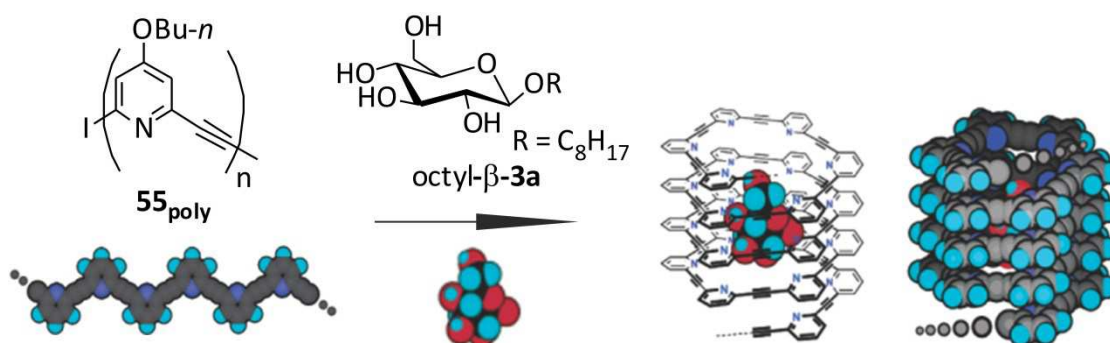


Figure 4. Changement de conformation du polymère **55_{poly}** dirigée par la complexation avec le monosaccharide *n*-octyl- β -D-glucopyranoside (octyl- β -**3a**).

Des études de dichroïsme circulaire (CD) ont révélé que l'hélicité du polymère est induite par la chiralité du carbohydrate.

[40] Li, C.; Wang, G.-T.; Yi, H.-P.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T.; Wang, R.-X. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1797-1800.

[41] Cai, W.; Wang, G. T.; Du, P.; Wang, R. X.; Jiang, X. K.; Li, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13450-13459.

[42] Inouye, M.; Waki, M.; Abe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2022-2027.

Parmi tous les *n*-octyl pyranosides des hexoses naturels importants, octyl- β -**3a** induit plus efficacement le signal CD. En 2007, ils ont montré avec ce même polymère que l'information stéréochimique des anomères peut être transférée au sens hélicoïdal du polymère récepteur, avec un processus chimique local dans les petites molécules pouvant induire un mouvement mécanique important sur les supramolécules.⁴³ Puis en 2009, Abe, Inouye *et al.* ont exposé un nouveau polymère *meta*-ethynylpyridine **56** fonctionnalisé d'un éther couronne comme récepteur de carbohydrates (Figure 5).⁴⁴

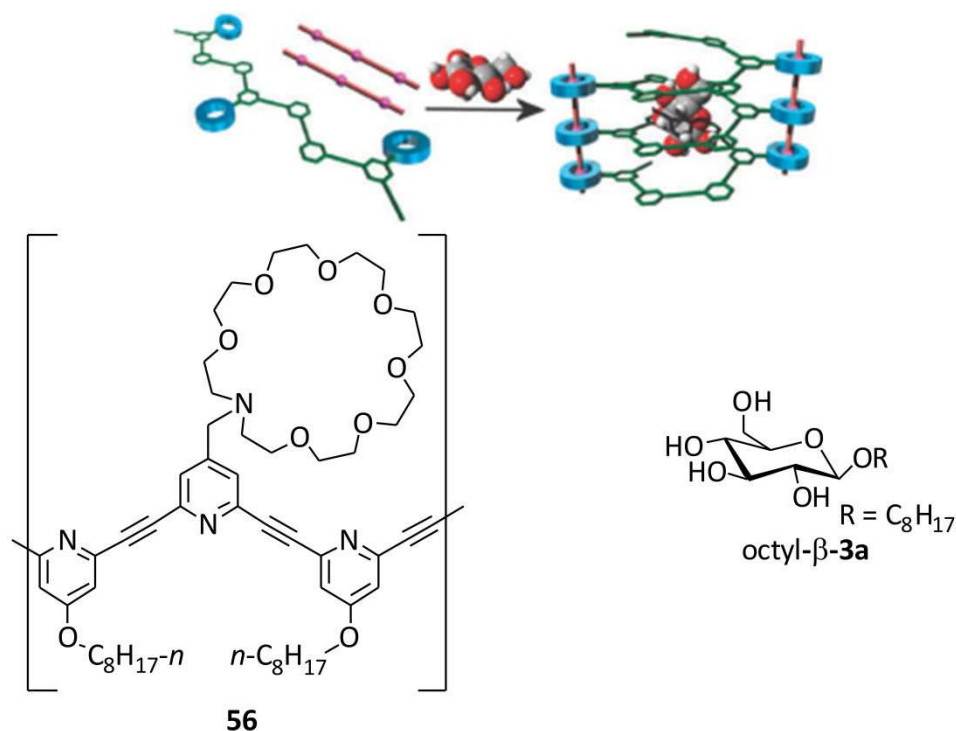


Figure 5. Conception mécanique de **56** et stabilisation de l'hélice par la formation d'un pseudo-polyrotaxane. Structure de **56** et de l'invité *n*-octyl- β -D-glucopyranoside (octyl- β -**3a**).

Quand *n*-octyl- β -D-glucopyranoside et *n*-octyl- β -L-glucopyranoside sont ajoutés séparément à une solution CH₂Cl₂ de **56**, une paire d'images miroirs de signaux CDI est observée, indiquant que **56** forme des complexes hélicoïdaux chiraux avec les invités. Ces signaux CDI sont rehaussés lors de l'addition de cations oligoammonium. Les auteurs en concluent que les CDI augmentent lors de la formation d'une structure pseudorotaxane entre l'éther couronne et les moitiés oligoammonium, ce qui stabilise les complexes chiraux hélicoïdaux en attachant les chaînes latérales entre elles.

[43] Waki, M.; Abe, H.; Inouye, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3059-3061.

[44] Abe, H.; Takashima, S.; Yamamoto, T.; Inouye, M. *Chem. Commun.* **2009**, 2121-2123.

4. Reconnaissance des sucres dans des milieux aqueux

4.1. Récepteurs macrocycliques

Calixarènes

En 1992, Aoyama *et al.* ont décrit des variantes du récepteur calixarène **26** (cf. partie 3.1 de ce chapitre), pouvant opérer dans des conditions aqueuses.⁴⁵ Dans cette étude, les calixarènes anioniques **57-59**, ont montré pouvoir se lier dans l'eau à quelques saccharides peu hydrophiles tels que le β -**17a** ($K_a = 8 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$), bien qu'aucune reconnaissance n'ait été observée pour les hexoses plus communs tels que β -**1a** (Schéma 20).

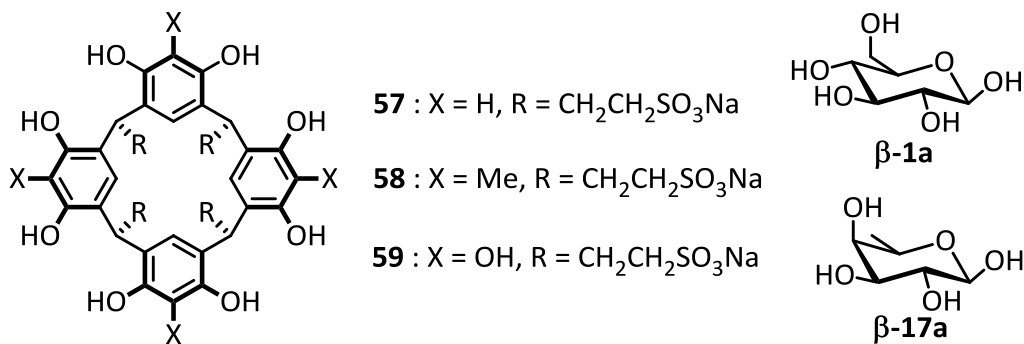


Schéma 20. Structure des calixarènes hydro-solubles **57**, **58** et **59**, et des substrats β -D-glucopyranose (β -**1a**) et β -D-fucopyranose (β -**17a**).

Les constantes d'association observées sont faibles, mais les résultats de leur étude suggèrent que les interactions CH- π du complexe récepteur-invité, impliquant les cycles benzènes riches en électron du récepteur, sont en partie responsables de la complexation de ces systèmes dans l'eau.

Porphyries

Král *et al.* ont publié en 2002 la préparation d'un récepteur plan à base de porphyrine **60** pouvant reconnaître des carbohydrates dans des conditions aqueuses (Schéma 21).⁴⁶ Effectivement, le récepteur **60** se lie dans un mélange de solvants 11:1 (v/v) H₂O/CH₃CN avec le β -D-glucopyranose et le β -D-maltopyranose avec les constantes d'association respectives 110 L.mol⁻¹ et 150 L.mol⁻¹. Dans ces conditions polaires, la reconnaissance de mono et disaccharides a été examinée par spectroscopie UV-Visible.

[45] Kobayashi, K.; Asakawa, Y.; Kato, Y.; Aoyama, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10307-10313.

[46] Rusin, O.; Lang, K.; Král, V. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 655-662.

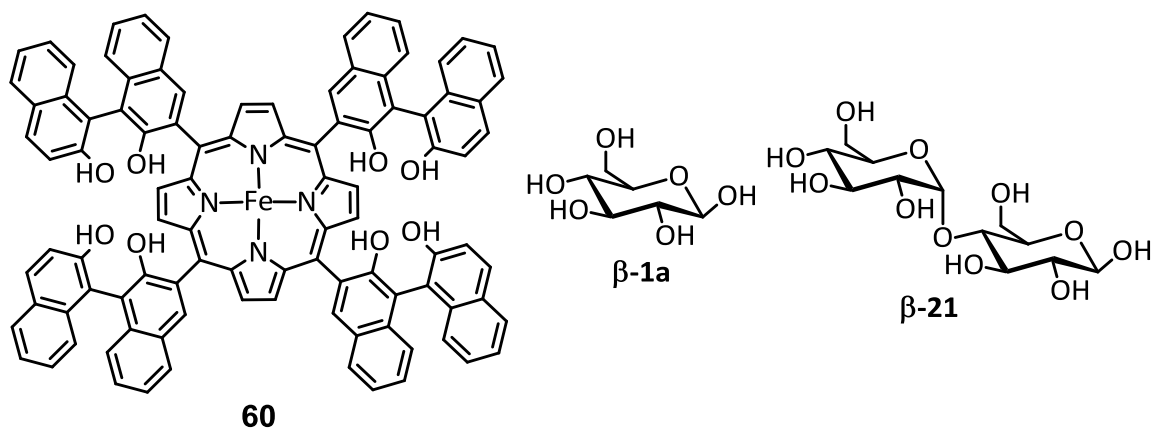


Schéma 21. Structure du récepteur **60** et des substrats β -D-glucopyranose (β -**1a**) et β -D-maltose (β -**21**).

Les résultats suggèrent un avenir prometteur de ce récepteur vers des systèmes de senseur pour carbohydrates, mais certains résultats sont inexplicables et d'autres preuves confirmant la reconnaissance devraient être apportées car la communauté scientifique reste sceptique concernant ces résultats.

Macrotricycles et macrotétracycles

En 2005, Davis *et al.* ont publié un nouveau récepteur macrocyclique reconnaissant les sucres dans l'eau.⁴⁷ Le prototype à l'origine de ce récepteur est le macrotricycle **33** présenté dans la partie 3.1 de ce chapitre. Ce dernier était conçu spécifiquement pour reconnaître une gamme étroite de carbohydrates, ceux possédant toutes les fonctionnalités polaires en position équatoriale. Ce concept est illustré dans la figure 6a. Les substrats tout équatorial possèdent deux faces de groupements CH hydrophobiques, et des groupements polaires placés à proximité du plan moyen du cycle à six chaînons. Une cavité complémentaire peut être édifiée avec deux surfaces apolaires parallèles liées par des espaceurs contenant des groupements polaires fonctionnels. Cependant, les investigations dans l'eau ont été possibles seulement quand des groupements solubilisant tricarboxylates ont été employés dans **61** (Figure 6b). Ce récepteur a été étudié en deux étapes. Initialement, il a été testé sur un panel de quinze carbohydrates contenant seulement des substituants oxygénés. Des titrages RMN ^1H ont été la technique principale utilisée, mais dans quelques cas les données ont été confirmées par titrages en fluorescence. Le récepteur **61** a montré des affinités très faibles (β -**1a**, $K_a = 9 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$; methyl- β -**2a**, $K_a = 28 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$), mais une encourageante sélectivité pour les cibles tout équatorial (glucose:galactose, 4,5:1).

[47] Klein, E.; Crump, M. P.; Davis, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 298-302.

Il a été réalisé ensuite que β -D-N-acetylglucosaminyl (β -GlcNAc, comme β -D-N-acetylglucosamine (β -**19a**) et methyl- β -D-N-acetylglucosamine (methyl- β -**9a**) montré dans la Figure 6c) pourrait être une bonne cible, donc un certain nombre de N-acétylaminosucres a été ajouté à la liste des substrats.⁴⁸

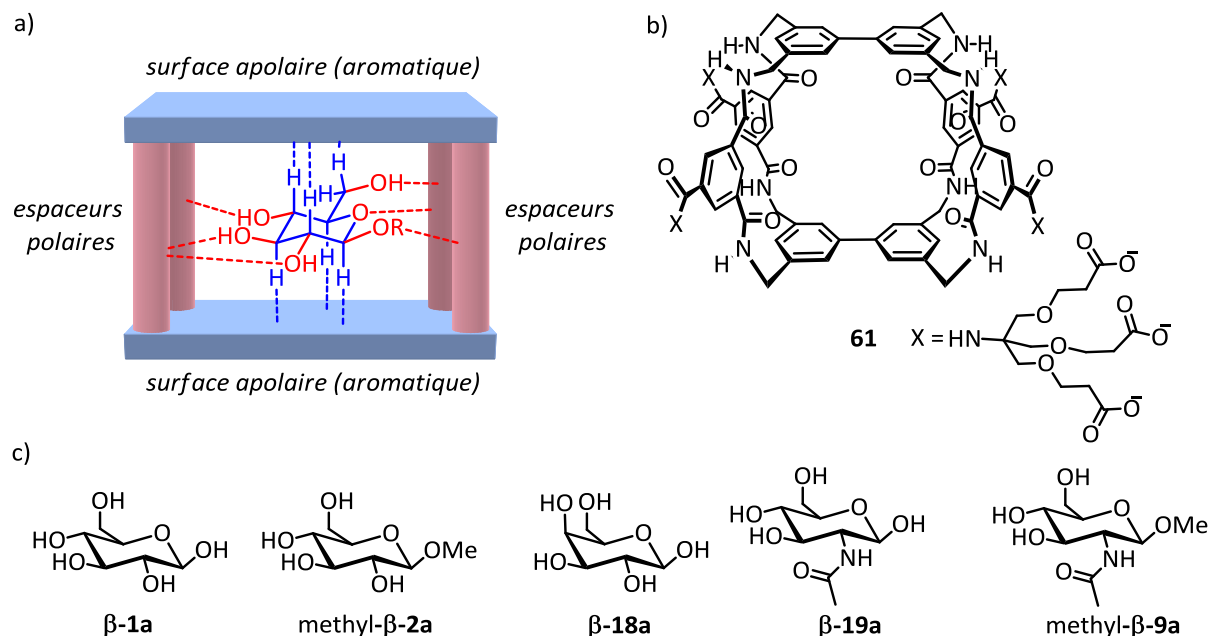


Figure 6. a) Représentation schématisée du concept. Les interactions non covalentes sont en pointillés (rouges pour les liaisons hydrogènes et bleus pour les CH- π). Récepteur pour monosaccharides **61**. c) Structure des sucres β -D-glucopyranose (β -**1a**), methyl- β -D-glucopyranoside (methyl- β -**2a**), β -D-galactopyranose (β -**18a**), β -D-N-acetylglucosamine (β -**19a**) et methyl- β -D-N-acetylglucosamine (methyl- β -**9a**).

β -GlcNAc est en fait un bon substrat pour **61**, se liant avec une meilleure constante d'association que celles des β -glucosyl. Pour le methyl- β -**9a**, elle s'élève à $630 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$. Pour ce complexe **61** \supset methyl- β -**2a**, il a été possible d'obtenir une structure RMN (Figure 7a). Le substrat est pris en sandwich entre les surfaces biphényles, créant des contacts CH- π et plusieurs liaisons hydrogènes. Le groupe méthyle du NHAc reste entre les espaceurs dans une fente étroite de la cavité, présumé bénéfique pour d'autres interactions CH- π . β -GlcNAc présent dans la sérine ou la thréonine, est une modification post-traductionnelle commune des protéines qui est présumée avoir un effet régulateur important.⁴⁹

[48] a) Ferrand, Y.; Klein, E.; Barwell, N. P.; Crump, M. P.; Jiménez-Barbero, J.; Vicent, C.; Boons, G.-J.; Ingale, S.; Davis, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1775-1779. b) Barwell, N. P.; Crump, M. P.; Davis, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7673-7676.

[49] a) Wells, L.; Vosseller, K.; Hart, G.W. *Science* **2001**, 291, 2376-2378. b) Hart, G.W.; Housley, M.P.; Slawson, C. *Nature* **2007**, 446, 1017-1022.

La reconnaissance de carbohydrates biologiques impliquant les oligosaccharides, ces substrats plus volumineux sont également intéressants en tant que cibles pour des systèmes biomimétiques. Le récepteur tétracyclique **62** conçu sur les mêmes principes que **61** mais pour les disaccharides tout équatorial, a été synthétisé par Davis *et al.* en 2007 (Figure 7b).⁵⁰

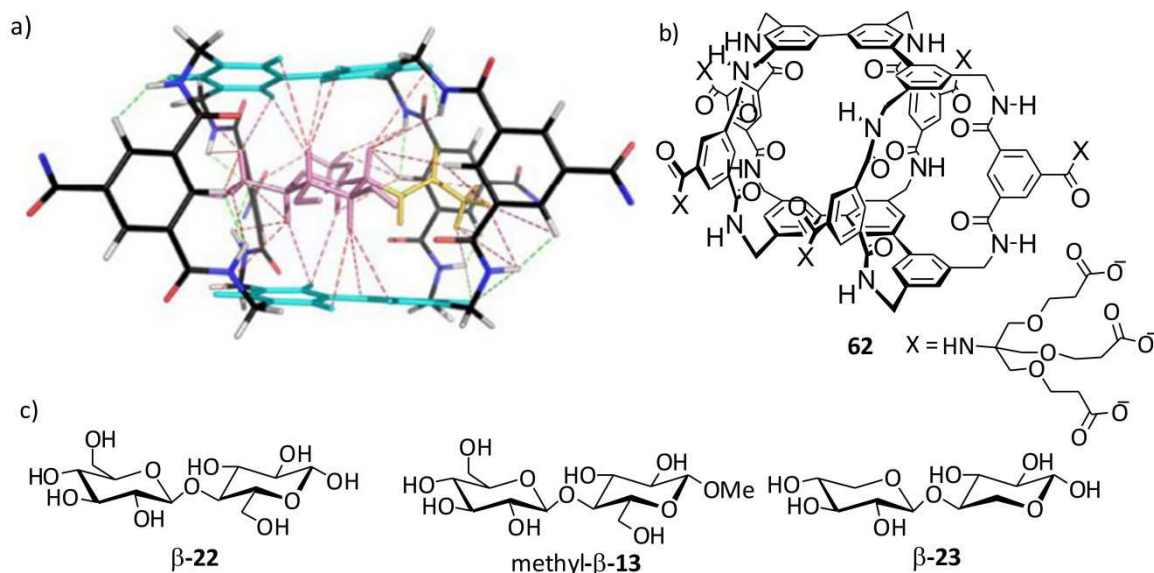


Figure 7. a) Structure RMN du complexe entre **61** et methyl- β -**2a**. b) Récepteur **62** hydrosoluble. c) Structure des carbohydrates β -D-cellobiose (β -**22**), methyl- β -D-cellobioside (methyl- β -**13**) et β -D-xylobiose (β -**23**).

Pour faire place au substrat, les composants biphényles ont été remplacés par des composants *meta*-terphényles et la rigidité a été renforcée par un cinquième espaceur isophthalamide. Les valeurs de K_a pour le β -**22**, methyl- β -**13** et β -**23** sont respectivement de 600, 900 et 260 L.mol⁻¹. Les affinités et sélectivités de **61** et **62**, ainsi que leur mode d'action suggèrent que ces récepteurs peuvent servir comme mime de lectines.

En 2012, Davis *et al.* ont fonctionnalisé le récepteur **35** (partie 3.1 de ce chapitre) avec le groupe solubilisant tricarboxylate afin de synthétiser le récepteur hydrosoluble **63** étant assez volumineux pour reconnaître des disaccharides (Schéma 22).⁵¹ Ils ont montré que ce récepteur tricyclique se lie mieux aux disaccharides tout équatorial que le récepteur tétracyclique **62** dans des conditions biomimétiques (100% eau), comme le témoigne la constante d'association pour β -**22** (3100 L.mol⁻¹).

[50] Ferrand, Y.; Crump, M.P.; Davis, A.P. *Science* **2007**, 318, 619-622.

[51] Sookcharoenpinyo, B.; Klein, E.; Ferrand, Y.; Walker, D. B.; Brotherhood, P. R.; Ke, C.; Crump, M. P.; Davis, A. P. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4586-4590.

En constatant le succès de cette structure moins connectée (moins d'espaceurs) les auteurs suggèrent qu'une approche "induced fit" ou "sélection conformationnelle" peut être plus appropriée qu'une préorganisation rigide pour la reconnaissance du carbohydrate.

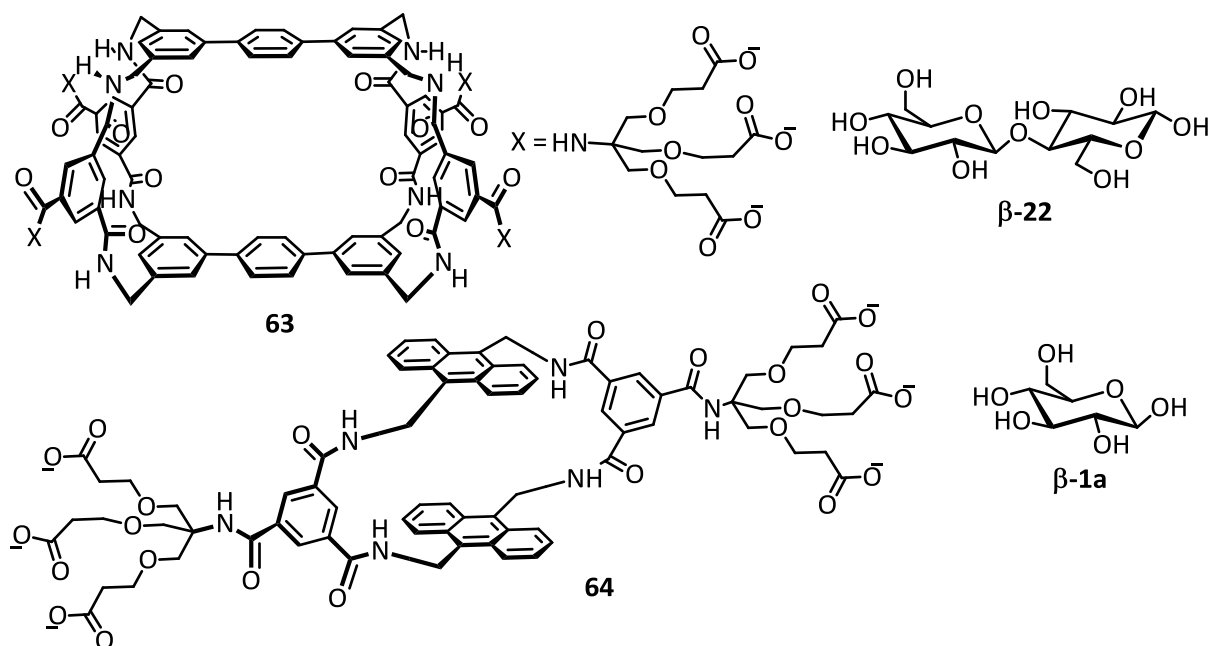


Schéma 22. Récepteurs **63** et **64**, et structure des sucres β -D-cellobiose (β -**22**) et β -D-glucopyranose (β -**1a**).

Enfin la même année, ces auteurs ont publié un article concernant la production simple et accessible d'une lectine synthétique pouvant être utilisée comme senseur du glucose.⁵² Tous les récepteurs présentés précédemment nécessitent une longue synthèse débouchant sur de faibles rendements (par exemple, 21 étapes pour 0,1%). Cette fois-ci, ils présentent le récepteur monocyclique **64** accessible en cinq étapes avec 23% de rendement. Cette nouvelle lectine synthétique reconnaît le D-glucose avec une excellente sélectivité vis-à-vis des autres monosaccharides communs (par exemple, 50:1 vs D-galactose) et avec une affinité adéquate pour une détection de type senseur dans la gamme de concentrations trouvées dans le sang.

[52] Ke, C.; Destecroix, H.; Crump, M. P.; Davis, A. P. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 718-723.

4.2. Cyclodextrines

Les cyclodextrines sont une famille d'oligosaccharides cycliques composés de six (**65**), sept (**66**) ou huit (**68**) unités de D-glucopyranose liées en α (cyclodextrines α , β , γ ; Schéma 23). Résultant de l'arrangement en forme de cône symétrique, la cavité interne d'une cyclodextrine est essentiellement hydrophobique alors que la surface externe de la molécule est fonctionnalisée avec des groupements hydroxyles solubilisant dans l'eau. Cette caractéristique combinée à leur accessibilité a fait des cyclodextrines la famille de récepteurs hydrosolubles la plus étudiée. Ces recherches intensives ont mené à des investigations exploratrices concernant l'utilisation de cyclodextrines pour la reconnaissance de saccharides. En 1994, Schneider *et al.* ont montré que l'interaction entre la cyclodextrine modifiée **67** et le β -D-ribose (β -**15a**) peut être suivie par spectroscopie RMN ^1H , et ont calculé une constante d'association de $26 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$.⁵³

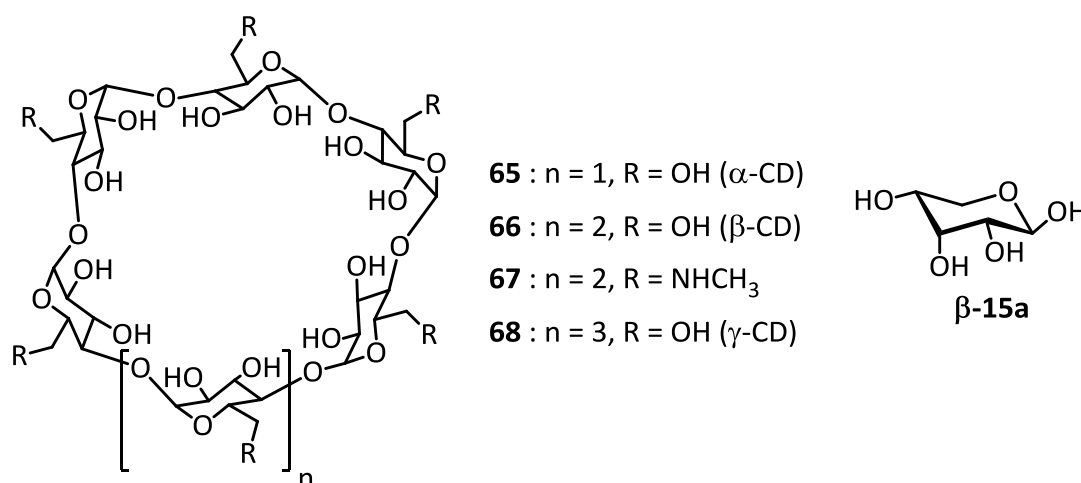


Schéma 23. Cyclodextrines **65-68**, et structure du β -D-ribose (β -**15a**).

[53] Eliseev, A.V.; Schneider, H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6081-6088.

4.3. Complexes de métaux

L'intégration d'ions métalliques (M^{n+}) à l'intérieur de systèmes de reconnaissance supramoléculaires est une voie utile pour améliorer l'affinité et la spécificité de substrats car les liaisons de coordination sont communément dépendantes de l'orientation du ligand donneur par rapport au centre métallique. Ce motif de liaison est employé par la Nature pour la reconnaissance de carbohydrates dans les lectines de "type C", où l'ion métallique est Ca^{2+} . Les récepteurs synthétiques ayant exploité cette approche ont été développés par Striegler *et al.* en 2003.⁵⁴ Plutôt que des ions Ca^{2+} , ce groupe a utilisé des ions Cu^{2+} , qui peuvent être fortement liés par des ligands à base d'azotes comme dans le composé **69** (Schéma 24).

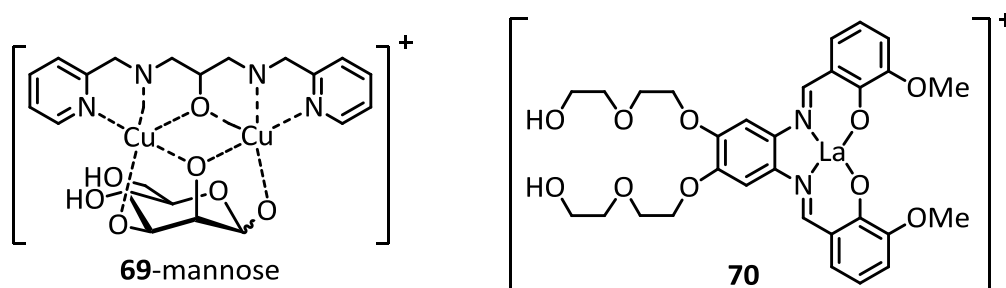


Schéma 24. Complexe binucléaire Cu^{2+} **69**-mannose. Complexe de lanthanide **70**.

Les premières observations ont montré que le système requière des conditions basiques et que les méthyles glycosides ne forment pas de complexes, montrant ainsi une déprotonation et une ligation du groupe hydroxyle anomérique. Le système double cuivre(II) est sélectif du mannose vis-à-vis du glucose. Cette préférence a été attribuée à une orientation convergente des groupements hydroxyles du mannose permettant une meilleure chélation des ions Cu^{2+} . Le complexe **69** a également été présenté comme étant un agent de liaison pour disaccharides.⁵⁵ Les ions lanthanides ont aussi été employés pour mimer le rôle des ions Ca^{2+} dans les lectines de "type C". Strongin *et al.* ont préparé le complexe **70** et ont trouvé que l'émission de fluorescence de ce dernier change de manière significative lors de l'addition de carbohydrates.⁵⁶

[54] a) Striegler, S.; Dittel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11518-11524.

[55] Striegler, S.; Gichinga, M. G. *Chem. Comm.* **2008**, 5930-5932.

[56] Alptürk, O.; Rusin, O.; Fakayode, S. O.; Wang, W.; Escobedo, J. O.; Warner, I. M.; Crowe, W. E.; Kral, V.; Pruet, J. M.; Strongin, R. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, 103, 9756-9760.

4.4. Hélices

En 2007, Yashima *et al.* ont publié un récepteur original, le nonamère d'oligorésorcinol **71**, qui reconnaît des oligosaccharides dans l'eau via la formation d'une hétéro-double hélice (Figure 8).⁵⁷ Dans cette expérience, l'homo-double hélice de **71**, ne présentant pas de signaux en dichroïsme circulaire, a produit un complexe optiquement actif avec des *R*-1,6-D-isomaltooligosaccharides. L'hétéro-double hélice affiche une sélectivité pour le *R*-1,6-D-isomaltoheptaose **24** vis-à-vis d'une sélection de saccharides heptamériques. Des études de spectroscopie CD et UV-Visible ont révélé que le sucre est lié avec une stœchiométrie de (**71**:**24** = 1:2).

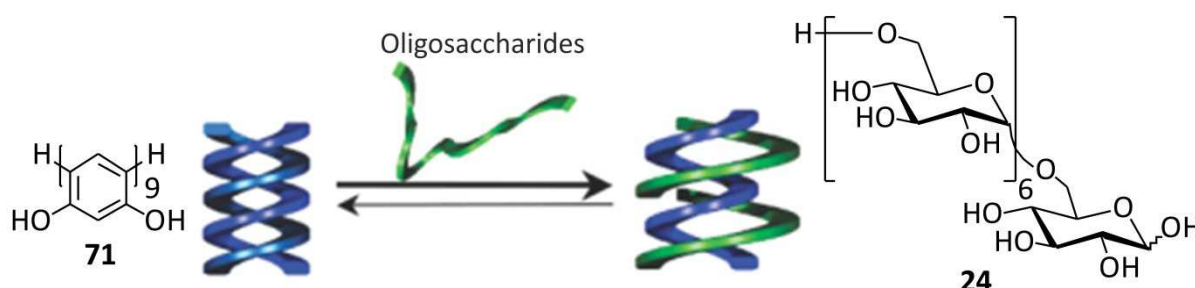


Figure 8. Illustration schématique de la formation hétéroduplexe du résorcinol **71** avec le saccharide *R*-1,6-D-isomaltoheptaose **24**.

4.5. Peptides

Etant donné que les lectines elles-mêmes sont des peptides, il paraît logique de considérer les structures peptidiques synthétiques comme récepteurs artificiels pour carbohydrates. En fait, un certain nombre de groupes de biochimie a décrit des peptides de taille moyenne découverts entre autres à partir de fragments de lectines.⁵⁸ Un des premiers concepts peptidiques élaborés a été décrit par Meldal *et al.* en 2007.⁵⁹ La structure bicyclique **72** (Schéma 25) incorpore un dodécapeptide avec un pont naphtyle, conférant une cavité amphiphile non sans rappeler celle d'une lectine naturelle. La reconnaissance du β -D-cellobiose β -**22** a été étudiée par RMN et la constante de liaison a été estimée à 8 L.mol⁻¹.

[57] Goto, H.; Furusho, Y.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9168-9174.

[58] Siebert, H. C.; Lü, S. Y.; Frank, M.; Kramer, J.; Wechselberger, R.; Joosten, J.; André, S.; Rittenhouse-Olson, K.; Roy, R.; von der Lieth, C. W.; Kaptein, R.; Vliegthart, J. F.; Heck, A. J.; Gabius, H.-J. *Biochemistry* **2002**, 41, 9707-9717.

[59] Reenberg, T.; Nyberg, N.; Duus, J. Ø.; van Dongen, J. L. J.; Meldal, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5003-5009.

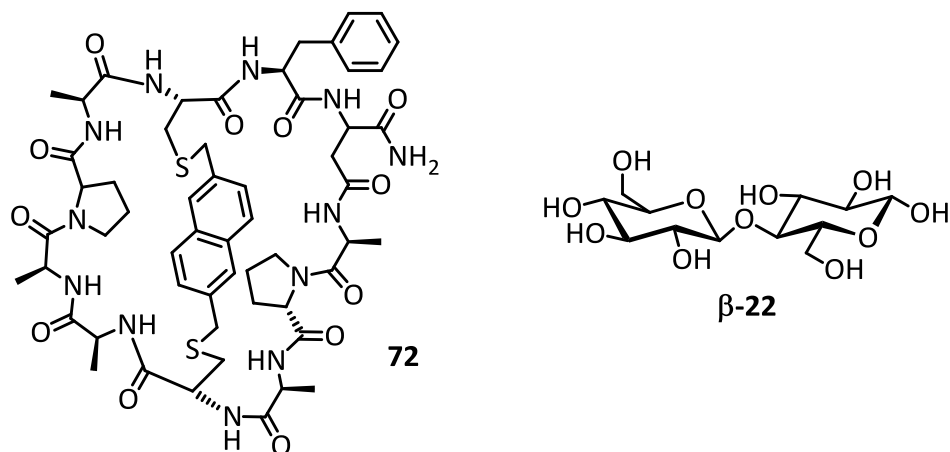


Schéma 25. Récepteur peptidique **72** et structure du disaccharide β -D-cellobiose (β -22).

Ravoo *et al.* ont quant à eux décrit en 2010 une approche dynamique combinatoire pour identifier des récepteurs biomimétiques de carbohydrates.⁶⁰ Ils ont exploré une librairie dynamique combinatoire (LDC) de peptides cycliques afin de sélectionner des récepteurs qui sont assemblés à partir de tripeptides sous équilibre thermodynamique. Pour créer ces LDCs à partir d'un jeu de tripeptides sous conditions physiologiques, ils ont utilisé l'échange réversible de ponts disulfures. Dans une LDC composée de trois tripeptides, par exemple, une interaction entre le dimère cyclique HisHis **73** et l'acide *N*-acetylneuraminique **20a** a été identifiée, alors que dans une LDC de six tripeptides, une interaction sélective 1:1 du dimère cyclique **74** avec le trehalose β -25 a été trouvée (Schéma 26).

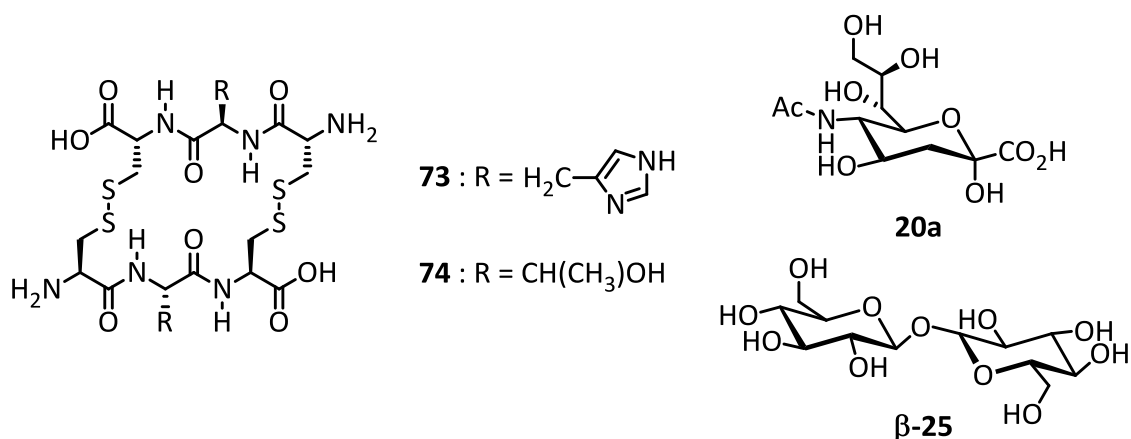


Schéma 26. Structure des récepteurs peptidiques **73** et **74**, et des invités acide *N*-acetylneuraminique (**20a**) et trehalose (β -25).

[60] Rauschenberg, M.; Bomke, S.; Karst, U.; Ravoo, B. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7340-7345.

En 2010, Hall *et al.* ont décrit le plus abouti de ce type de récepteurs, en incorporant des acides aminés synthétiques capables de se lier aux carbohydrates.⁶¹ En criblant 400 variantes de leurs récepteurs, les auteurs en ont découvert un qui se lie sélectivement à un saccharide associé à une tumeur qui pourrait être utilisé comme un marqueur de diagnostic de cancers. Leur cible est l'antigène Thomsen-Friedenreich (antigène TF), un disaccharide composé des sucres galactose et *N*-acetylgalactosamine qui est présent dans 90% des cancers humains (Schéma 27). Le concept général des auteurs implique deux unités moléculaires à base de boronate,⁶² sélectionnées pour leur habilité à se lier aux diols à pH neutre. Ils ont incorporé ces unités dans le peptide **75** dans lequel deux autres unités structurales peuvent être variées (Schéma 27).

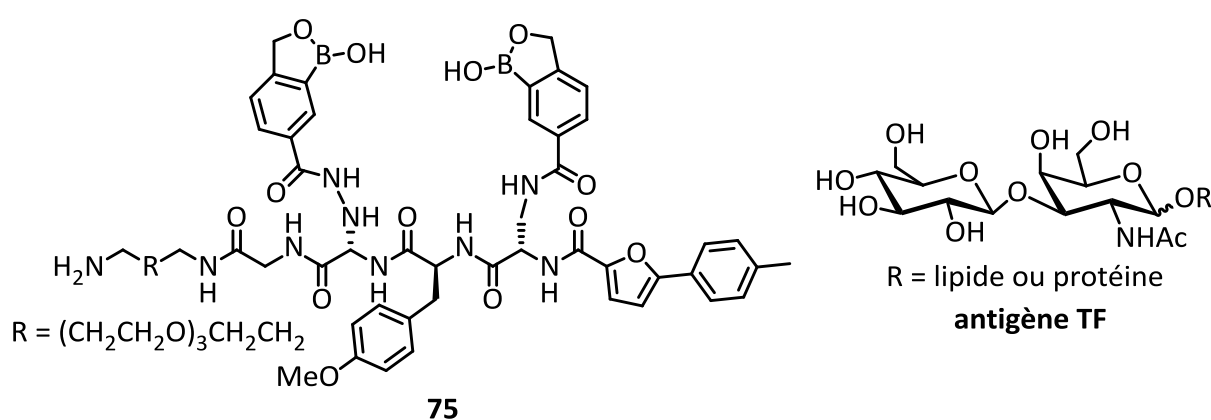


Schéma 27. Structure du récepteur **75** et de l'antigène TF.

En installant vingt variantes différentes à chacune des deux positions ajustables, les auteurs ont synthétisé une librairie de 400 récepteurs différents. Ils ont ensuite criblé ces récepteurs pour identifier les récepteurs qui pourraient se lier à l'antigène TF. Bien que la plupart de la librairie n'ait montré aucun signe de reconnaissance, quelques membres sont actifs. La meilleure structure **75** se lie faiblement à l'antigène TF ($K_a \approx 1000 \text{ L.mol}^{-1}$) comparé aux récepteurs biologiques mais ses performances sont excellentes comparées aux autres récepteurs synthétiques. Hall *et al.* ont aussi trouvé que d'autres carbohydrates ne se lient pas au récepteur à moins d'avoir une structure très proche de l'antigène TF.

[61] Pal, A.; Bérubé, M.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1492-1495.

[62] Bérubé, M.; Dowlut, M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6471-6479.

Lorsque les auteurs ont synthétisé le composé **76** (Schéma 28) mimant la structure de leur meilleur récepteur **75**, sans boronate cette fois-ci, ils ont observé que l'affinité de l'antigène TF pour ces composés a été réduite ($K_a \approx 400 \text{ L.mol}^{-1}$). Cependant, la réduction de cette affinité n'a pas été aussi importante que ce que les auteurs attendaient. Ceci suggère que la liaison du substrat n'implique pas seulement les groupements contenant des atomes de Bore, mais aussi des interactions non covalentes avec d'autres parties du récepteur.

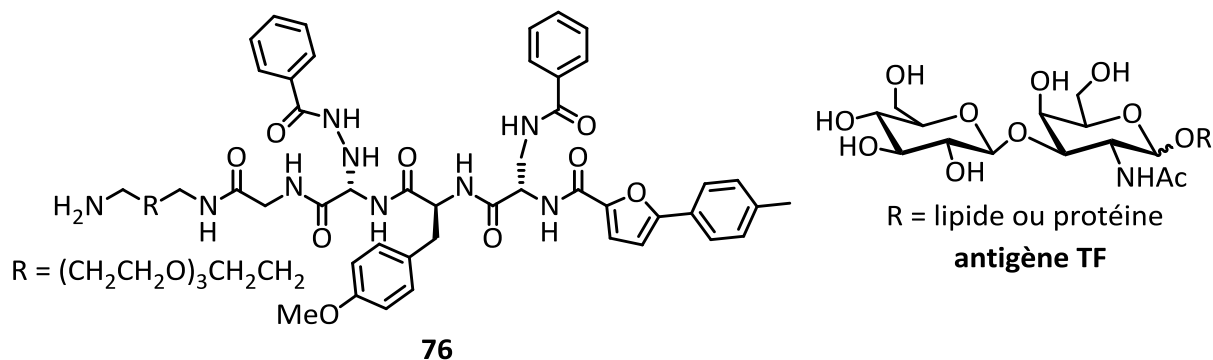


Schéma 28. Structure du récepteur **76** et de l'antigène TF.

5. Conclusion

Les études anciennes et récentes présentées dans ce chapitre montrent que le domaine de la reconnaissance de sucres par des récepteurs artificiels opérant grâce à des interactions non covalentes est un sujet suscitant un intérêt certain de la communauté scientifique et continuant d'évoluer avec le temps. De fortes affinités pour les sucres ont été observées dans des milieux organiques avec des récepteurs acycliques, macrocycliques ou hélicoïdaux. Plusieurs de ces récepteurs ont été inspirés des lectines, et ont été conçus pour créer des contacts polaires et apolaires avec la molécule de carbohydrate. Dans quelques cas, des études de systèmes biphasiques, tels que la dissolution de saccharides solides dans des milieux apolaires et le transfert de phase de sucres de l'eau vers des solvants organiques, ont révélé une reconnaissance efficace de carbohydrates neutres et des préférences de reconnaissance intéressantes. Les systèmes opérant dans l'eau, dans lesquels les molécules de solvants sont en compétition significative avec le site de reconnaissance, restent rares et leurs affinités sont faibles. Cependant, des récepteurs particulièrement puissants ont été décrits par Davis *et al.*.

Il semble réaliste de dire que les études de futures récepteurs synthétiques bien conçus contribueront grandement à la compréhension de certains problèmes non résolus à ce jour, comme par exemple l'exacte prédiction de préférences de reconnaissance. A ce sujet, les récents résultats du groupe de recherche du Dr. Ivan Huc concernant la reconnaissance de sucres à l'aide de récepteurs artificiels feront l'objet de discussions lors du chapitre 5 de cette thèse. Il est espéré que les futurs récepteurs aident à améliorer la compréhension de détails des événements de reconnaissance impliquant des carbohydrates et soient une base pour le développement de systèmes avec d'intéressantes applications en médecine ou autres domaines.

Chapitre II : Evolution itérative d'un récepteur hélicoïdal pour la reconnaissance sélective de l'acide malique

1. Introduction

La reconnaissance moléculaire constitue l'une des questions fondamentales les plus discutées dans le domaine de la chimie supramoléculaire. La découverte d'éthers couronnes complexant des ions métalliques, dans lesquels les atomes d'oxygènes et de soufres sont pré-organisés pour former un macrocycle possédant ainsi une cavité adaptée pour l'accueil de ces ions, a donné naissance à ce domaine en continuelle expansion.¹ Suite à ces recherches, de nombreux récepteurs macrocycliques agissant comme des récepteurs ont été développés (par exemple : cryptands, carcérands, ou cyclodextrines).² Ces architectures sont toutes basées sur une pré-organisation spatiale d'un ensemble de groupes fonctionnels convergeant vers un site de reconnaissance. Cependant, ils présentent plusieurs inconvénients : *i*) une synthèse délicate, *ii*) une reconnaissance souvent restreinte aux petites molécules sphériques à cause de la symétrie des macrocycles, et *iii*) une certaine difficulté à modifier leur constitution du fait de leur méthode de préparation. Par la suite, des récepteurs auto-assemblés capables d'encapsuler un substrat au sein d'architectures de grandes tailles ont été produits ces vingt dernières années.³ Leur synthèse en fait des systèmes très symétriques et implique une modularité structurale limitée. Par conséquent, le développement de récepteurs synthétiques a progressé continuellement durant les années qui ont suivi, en partie inspiré des systèmes présents dans la Nature afin de produire des architectures plus complexes. Au sein des biomolécules, les conformations repliées sont omniprésentes et jouent un rôle crucial dans les fonctions biologiques. Par exemple, le repliement protéique est contrôlé par des liaisons non covalentes diverses, formant ainsi des sites actifs qui reconnaissent efficacement des substrats et engendrent des fonctions complexes telles que la catalyse, le signal de transduction, ou les fonctions du système immunitaire.

[1] Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017-7036.

[2] a) Lee, J. W.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Kim, H.-J.; Kim, K. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 621-630. b) Wang, M.-X. *Chem. Commun.* **2008**, 4541-4551. c) Isaacs, L. *Chem. Commun.*, **2009**, 619-629. d) Stoddart, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1802-1820. e) Xue, M.; Yang, Y.; Chi, X.; Zhang, Z.; Huang, F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 1294-1308.

[3] a) Takeda, N.; Umemoto, K.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. *Nature* **1999**, 398, 794-796. b) Scherer, M.; Caulder, D. L.; Johnson, D. W.; Raymond, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1588-1592. c) Seidel, S. R.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 972-983. e) Mal, P.; Breiner, B.; Rissanen, K.; Nitschke, J. R. *Science* **2009**, 324, 1697-1699.

Les chimistes ont ainsi exploré avec intérêt durant ces deux dernières décennies des séquences oligomériques repliées en conformations hélicoïdales formant une cavité à l'intérieur de laquelle des phénomènes de reconnaissance peuvent avoir lieu. Ces oligomères, nommés foldamères, adoptant par exemple des structures hélicoïdales définies en solution peuvent agir comme récepteurs capables d'accueillir des molécules invitées à l'intérieur d'une cavité.⁴ Plus particulièrement, les oligoamides aromatiques peuvent s'auto-organiser sous forme de capsules hélicoïdales et définissent une classe singulière de conteneurs capables d'entourer complètement leur invité, l'isolant ainsi du milieu environnant.⁵ Le processus de complexation implique des états non repliés de la séquence permettant l'entrée ou la sortie de l'invité avec des vitesses relativement lentes. De ce point de vue, les capsules diffèrent de la plupart des autres récepteurs hélicoïdaux, qui présentent une ouverture à chaque extrémité impliquant des cinétiques rapides d'entrée et de sortie de l'invité.⁶ Des similitudes peuvent être établies entre ces capsules hélicoïdales et d'autres récepteurs tels que les "soft balls",⁷ les (hémi)carcérandes,⁸ les cryptophanes,⁹ et autres cages organométalliques auto-assemblées.¹⁰

-
- [4] a) Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3219-3232. b) Sanford, A. R.; Gong, B. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1649-1659. c) Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17-29. d) Hecht, S. M.; Huc, I. *Properties and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2007**. e) Goodman, C. M.; Choi, S.; Shandler, S.; DeGrado, W. F. *Nature Chem. Biol.* **2007**, 3, 252-262. f) Li, Z.-T.; Hou, J.-L.; Li, C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1343-1353. g) Gong, B. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 1376-1386. h) Horne, W. S.; Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1399-1408. i) Saraogi, I.; Hamilton, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1726-1743. j) Juwarker, H.; Suk, J.-M.; Jeong, K.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3316-3325.
- [5] a) Garric, J.; Léger, J.-M.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1954-1958. b) Bao, C.; Kauffmann, B.; Gan, Q.; Srinivas, K.; Jiang, H.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4153-4156. c) Garric, J.; Léger, J.-M.; Huc, I. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8454-8462. d) Bao, C.; Gan, Q.; Kauffmann, B.; Jiang, H.; Huc, I. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11530-11536.
- [6] a) Hou, J.-L.; Shao, X.-B.; Chen, G.-J.; Zhou, Y.-X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12386-12394. b) Li, C.; Wang, G.-T.; Yi, H.-P.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T.; Wang, R.-X. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1797-1800. c) Waki, M.; Abe, H.; Inouye, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3059-3061. d) Abe, H.; Machiguchi, H.; Matsumoto, S.; Inouye, M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4650-4661. e) Xu, Y.-X.; Wang, G.-T.; Zhao, X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7267-7273.
- [7] a) Szabo, T.; Hilmersson, G.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6193-6194. b) Amaya, T.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14149-14156. c) Lledo, A.; Restorp, P.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2440-2441. d) Ajami, D.; Rebek, J., Jr. *Nature Chem.* **2009**, 1, 87-90. e) Wang, B.-Y.; Rieth, S.; Badjic, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7250-7252. f) Rieth, S.; Badjic, J. D. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2562-2565. g) Liu, S.; Gan, H.; Hermann, A. T.; Rick, S. W.; Gibb, B. C. *Nature Chem.* **2010**, 2, 847-852.
- [8] a) Liu, X.; Chu, G.; Moss, R. A.; Sauers, R. R.; Warmuth, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1994-1997. b) Warmuth, R.; Makowiec, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1233-1241. c) Nakazawa, J.; Sakae, Y.; Aida, M.; Naruta, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9448-9455. d) Houk, K. N.; Nakamura, K.; Sheu, C.; Keating, A. *Science* **1996**, 273, 627-629.
- [9] Perraud, O.; Robert, V.; Gornitzka, H.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 504-508.
- [10] a) Davis, A. V.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7912-7919. b) Davis, A. V.; Fiedler, D.; Seeber, G.; Zahl, A.; v. Eldik, R.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1324-1333. c) Zuccaccia, D.; Pirondini, L.; Pinalli, R.; Dalcanale, E.; Macchioni, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7025-7032. d) Umemoto, K.; Tsukui, H.; Kusakawa, T.; Biradha, K.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2620-2622.

Dans ces systèmes, l'entrée de l'invité dans le récepteur et sa sortie sont gouvernées par des conformations dynamiques et/ou par des changements structuraux. De plus, d'un point de vue constitutionnel les capsules hélicoïdales à base d'oligoamides aromatiques ressemblent aux architectures des récepteurs naturels qui présentent des séquences auto-organisées de monomères variés.

Nous établirons tout d'abord un état de l'art des capsules hélicoïdales développées par le groupe du Dr. Ivan Huc pour ensuite détailler la démarche d'évolution itérative d'une séquence d'oligoamides aromatiques appliquée à la reconnaissance sélective de l'acide malique.

2. Etat de l'art

2.1. Principe de repliement des capsules moléculaires hélicoïdales

Peler une pomme en une seule pelure hélicoïdale produit une sorte de ruban qui peut être ré-enroulé autour de la pomme (Figure 1a). Ce principe a été appliqué à l'échelle moléculaire en concevant et en caractérisant une capsule formée par un brin moléculaire (une séquence oligomérique) replié en une hélice possédant un large diamètre en son centre et un diamètre réduit à ses extrémités. La cavité définie au sein de cette hélice peut accueillir une molécule invitée (substrat) qui se retrouve complètement isolée du milieu environnant (Figure 1b).

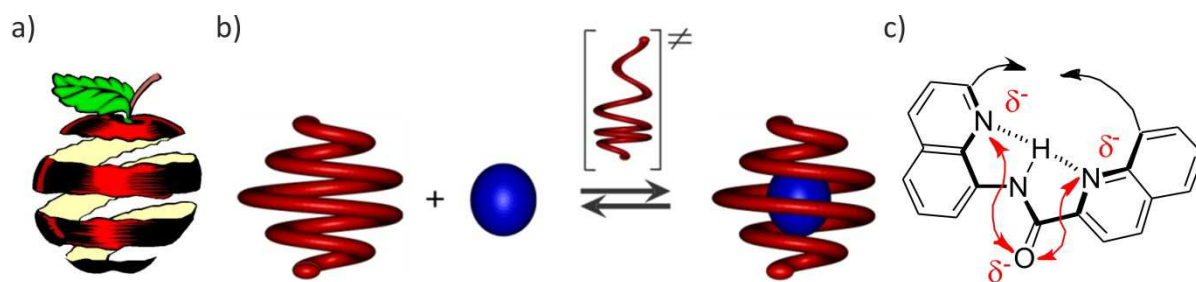


Figure 1. a) Analogie entre une capsule et une pelure de pomme moléculaire. b) Représentation schématique de la capture et du relargage d'une molécule invitée par une capsule consistant en une hélice dont le diamètre est plus large au centre qu'aux extrémités. c) Principe de repliement des foldamères aza-aromatiques. Conjugaison, liaisons hydrogènes (pointillés) et répulsions électrostatiques (flèches) concourent à la stabilisation d'une conformation courbée d'un oligomère qui donne lieu à une hélice. L'empilement aromatique intramoléculaire, dépendant du solvant, s'ajoute comme une force additionnelle stabilisant l'hélice.

Les contacts de toutes parts entre la paroi intérieure de la capsule et la molécule invitée confèrent des niveaux d'affinité et de sélectivité exceptionnels. Le concept de capsules hélicoïdales est directement inspiré de celui des récepteurs biologiques, qui sont également issus du repliement de séquences oligomériques complexes (peptides ou nucléotides) en une structure tridimensionnelle bien définie. La nature oligomérique des récepteurs offre ainsi une très grande modularité : chaque monomère dans une séquence peut être échangé pour un autre afin de faire varier subtilement la structure, la dynamique et les propriétés de reconnaissance du motif replié. Cette modularité est mise directement à profit dans ce chapitre.

En plus de la modularité, la prévisibilité de la structure tridimensionnelle de la capsule hélicoïdale est indispensable à la conception et au développement d'un récepteur efficace. Dans ce chapitre ainsi que dans les suivants, nous avons utilisé des foldamères d'oligoamides aromatiques dont les conformations ont pu être prédites à l'avance avec une certaine aisance. Ceci provient du fait que leur structure est contrôlée par des conformations préférentielles locales sur chaque liaison aryle-amide, mais également grâce aux effets conjoints de la conjugaison, de répulsions électrostatiques, et de liaisons hydrogènes (Figure 1c).

2.2. Résultats préliminaires

En suivant les principes énoncés ci-dessus, le groupe du Dr. Ivan Huc a développé plusieurs designs de capsules issues d'acides aminés aromatiques qui se replient en hélices.⁵

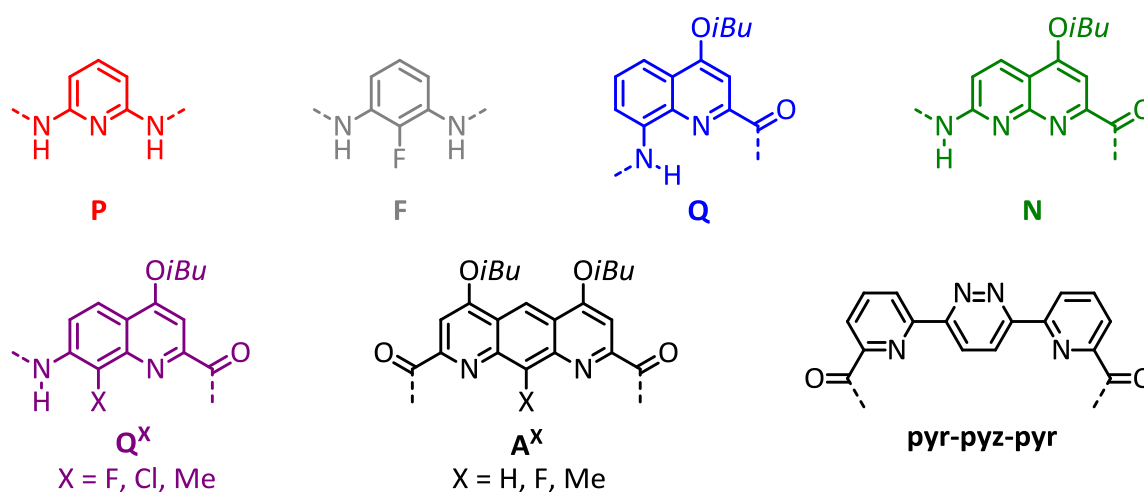


Figure 2. Structure des monomères **P** (2,6-pyridine-diamine), **F** (2,6-fluorobenzène-diamine), **Q** (acide 8-amino-2-quinolinecarboxylique), **N** (acide 7-amino-8-naphtyridinecarboxylique), **Q^F** (acide 7-amino-8-fluoro-2-quinolinecarboxylique), **Q^{Cl}** (acide 7-amino-8-chloro-2-quinolinecarboxylique), **Q^{Me}** (acide 7-amino-8-méthyle-2-quinolinecarboxylique), **A^H** (acide 1,8-diaza-2,7-anthracenedicarboxylique), **A^F** (acide 1,8-diaza-9-fluoro-2,7-anthracenedicarboxylique), **A^{Me}** (acide 1,8-diaza-9-méthyle-2,7-anthracenedicarboxylique) et **pyr-pyz-pyr** (acide 6,6'-(pyridazine-3,6-diyle)bis-2-pyridylecarboxylique) utilisés dans les foldamères d'oligoamides aromatiques. Les groupements isobutoxy peuvent être changés afin de permettre un contrôle de la solubilité dans des solvants protiques (y compris les alcools et l'eau) ou non protiques.

Ces travaux ont pu être effectués grâce à la mise en place d’une librairie de monomères dont les synthèses ont été mises au point au sein du groupe durant ces dix dernières années (Figure 2).^{5,11} Le monomère **pyr-pyz-pyr**, unité centrale des capsules, a été préparé par le groupe du Professeur Didier Dubreuil (Université de Nantes), ses propriétés seront discutées plus en détails dans le Chapitre III. Le concept d’encapsulation a récemment été appliqué à la reconnaissance de molécules polaires et/ou chirales telles que des polyacides carboxyliques à l’intérieur de la cavité de l’hélice.¹² En effet, la dernière génération de capsules développée au sein du groupe (**1** : $Q_3PN_2\text{pyr-pyz-pyr}N_2PQ_3$, Figure 3a), constituée de quatre types de monomères différents, a permis de franchir un palier dans la complexité et la sélectivité. Tandis que les premières générations de capsules ne pouvaient accueillir que des molécules linéaires (*e.g.* butanediol), la cavité de cette nouvelle capsule s’est montrée complémentaire d’une cible plus volumineuse et chirale, l’acide tartrique **2**.

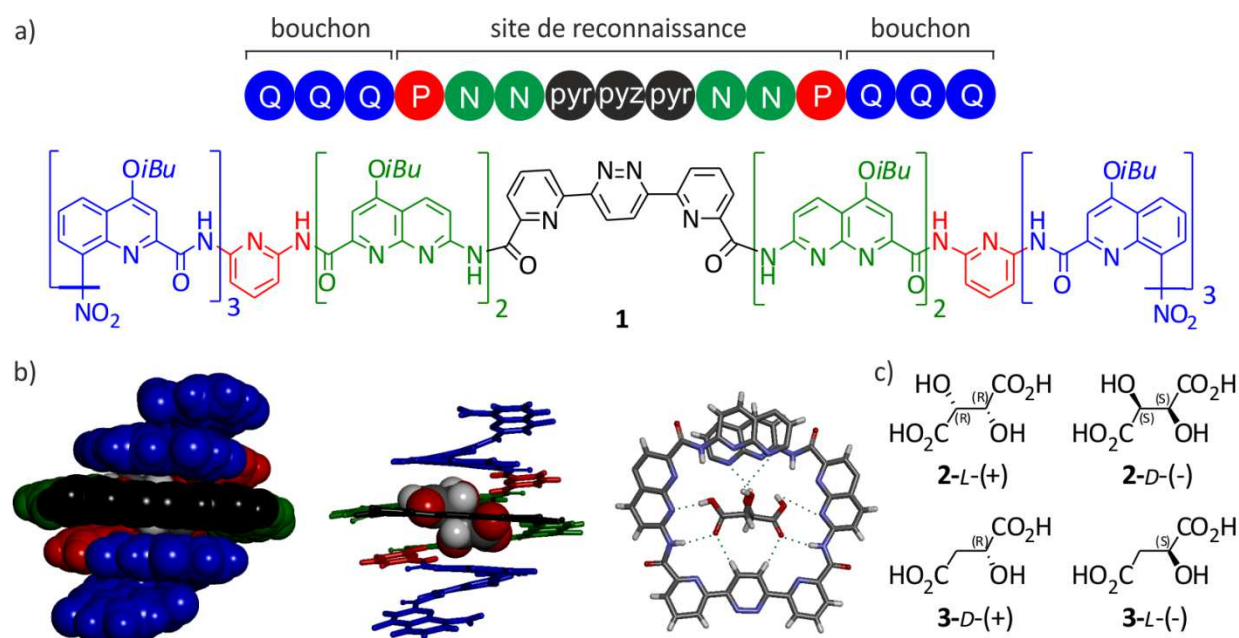


Figure 3. a) Structure de la séquence oligomérique de la capsule **1**. b) Représentations de la structure à l’état solide du complexe **1**⊃**2** avec une vue de haut de la partie centrale du complexe, montrant l’acide tartrique lié au motif $N_2\text{pyr-pyz-pyr}N_2$ par liaisons hydrogènes. Les chaînes solubilisantes ne sont pas représentées pour des raisons de clarté. c) Structure des isomères des substrats acide tartrique **2** et acide malique **3**.

[11] a) Jiang, H; Léger, J.-M; Dolain, C.; Guionneau, P.; Huc, I. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8365-8374. b) Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Garric, J.; Kauffmann, B.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1778-1781.

[12] Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Marie, C.; Blot, V.; Pipelier, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7858-7859.

Les constantes d'associations se sont révélées très élevées (trop hautes pour être mesurées en milieu apolaire, supérieures à 10^6 L.mol⁻¹ dans un mélange 99:1 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆). La reconnaissance est très sélective : l'acide tartrique est préféré à l'acide malique par un facteur d'ordre 70 en dépit de la faible différence structurale (un groupement hydroxy) entre ces deux acides. La préférence vis-à-vis des acides lactique et citrique est supérieure à 5000. De plus, la complexation est diastéréosélective : l'acide tartrique naturel (série *L*) n'est reconnu que par l'hélice de chiralité gauche (*M*).

La capsule **1** a été conçue selon deux critères. Premièrement, chaque monomère code pour un diamètre croissant en allant des extrémités vers le centre de la capsule, définissant ainsi un espace au sein de l'hélice dans lequel un invité peut potentiellement se loger. Le diamètre de la cavité dépend de la courbure induite par chaque monomère. Cette courbure dépend de l'orientation relative entre l'amine et l'acide du monomère, et du nombre de cycles aromatiques que possède le monomère. Dans le cas de **1**, ce critère est dicté par les monomères **P**, **N** et **pyr-pyz-pyr** qui contiennent respectivement un, deux ou trois cycles aromatiques. Concernant leur courbure, **P** et **N** présentent un angle de 120° entre leurs fonctions amides consécutives et codent donc pour une courbure faible, tandis que **pyr-pyz-pyr** présente un angle de 60° entre les deux acides. Malgré cet angle plus aigu, ce monomère code pour un diamètre large car tous les cycles aromatiques sont séparés d'une liaison C-C, et non fusionnés comme pour les autres monomères, ceci agrandissant considérablement la taille du monomère. Deuxièmement, les monomères offrent des fonctions de reconnaissance appropriées convergeant vers la cavité afin d'établir des interactions avec l'invité. Dans le cas de **1**, ces fonctions sont portées par les protons des amides, par les atomes d'azote endocycliques des pyridines (**P**) et naphtyridines (**N**), et par les protons du cycle pyridazine du monomère **pyr-pyz-pyr**. Quant aux trimères de quinolines (**Q₃**) situés à chaque extrémité de la séquence, ils codent pour une hélice très étroite ne pouvant accueillir aucun invité. Ils servent de bouchons pour la cavité de **1**.^{5a,c} De plus, les trois quinolines sont utilisées pour éviter l'hybridation en double hélice, comme observé avec la séquence **Q₂P₃A^{Me}P₃Q₂** ne possédant que deux quinolines à chaque extrémité.¹³

[13] Berni, E.; Garric, J.; Lamit, C.; Kauffmann, B.; Léger, J.-M.; Huc, I. *Chem. Commun.* **2008**, 1968-1970.

2.3. Objectifs

Le premier objectif de ce chapitre réside dans le développement d'un outil méthodologique permettant d'aboutir à la reconnaissance affine et sélective d'invités par les foldamères d'oligoamides aromatiques s'auto-organisant en capsules hélicoïdales. La modularité observée dans les structures primaires des protéines et acides nucléiques (unités monomériques connectées en un arrangement séquentiel) est un des atouts des capsules d'oligoamides aromatiques. Celle-ci peut être employée en s'inspirant des biopolymères. En effet, les additions, délétions, ou mutations de monomères permettent aux séquences protéiques ou nucléotidiques d'évoluer pour modifier finement leurs conformations repliées ainsi que leurs fonctions. Cette stratégie sera appliquée aux capsules dans le but de mettre au point un outil méthodologique : l'évolution itérative dirigée de la structure d'un oligoamide aromatique en utilisant des données structurales (RX, RMN et CD) pour la production de récepteurs hélicoïdaux pouvant reconnaître sélectivement des invités d'intérêts biologiques. Dans ce chapitre, nous exposerons la mise au point de cette stratégie à travers la reconnaissance sélective de l'acide malique **3** via l'évolution itérative de la séquence de départ **1**, sélective de l'acide tartrique **2**, qui a été décrite précédemment. Ce projet représente un challenge important car il s'agit de discriminer deux invités de structures très proches (substitution d'un groupement hydroxy par un hydrogène pour l'acide malique **3**). Dans un souci de valorisation, le deuxième objectif de ce chapitre consiste à utiliser ces objets moléculaires en tant que sondes pour le dosage des acides du vin, et plus particulièrement l'acide malique. Ce dernier, acteur majeur de la seconde fermentation du vin, est une cible cruciale pour les viticulteurs. Transformé en acide lactique, il est un indicateur primordial dans la quête d'une fermentation optimale. Or actuellement, la détermination de la concentration de l'acide malique dans le vin lors de cette seconde fermentation est lente et coûteuse. Notre démarche est centrée sur l'utilisation de capsules synthétiques greffées sur des fibres optiques capables de transmettre un signal fluorescent en réponse à la reconnaissance spécifique de l'acide malique. Actuellement, ce concept de sondes fluorescentes et de microdosage des acides « sur site » n'a pas d'équivalent. Les avantages de cette technique novatrice est la rapidité d'analyse ainsi que la répétitivité des mesures (stabilité des capsules, plus longue durée de vie des lecteurs).

Dans un premier temps, nous discuterons de la détermination d'une taille de cavité optimale pour l'accueil d'invités tels que l'acide tartrique ou l'acide malique. Dans un second temps, nous exposerons l'évolution itérative d'une séquence d'oligoamides aromatiques permettant la reconnaissance sélective de l'acide malique. Enfin, nous aborderons brièvement des perspectives envisagées pour la fonctionnalisation de surfaces en vue de la mise au point d'un capteur.

3. Détermination du volume optimal de la cavité

Le but de cette étude est de déterminer le volume optimal d'une capsule pour l'accueil de l'acide malique **3**. Cette dernière sera soumise dans la partie suivante à une évolution de sa séquence permettant la détermination d'une séquence "idéale" sélective de la cible. Déterminer le volume optimal a consisté à concevoir plusieurs séquences symétriques ayant des cavités de volumes différents afin d'évaluer leur affinité respective pour l'acide malique. Chaque modification est effectuée de manière symétrique, les deux bras d'une même capsule restant identiques. Pour cela, des variations de la séquence telles que des délétions et/ou mutations ont été effectuées sur **1** pour aboutir à la génération de trois nouvelles capsules hélicoïdales **4**, **5**, et **6** (Figure 4) qui ont pu être testées avec **2** et **3**.

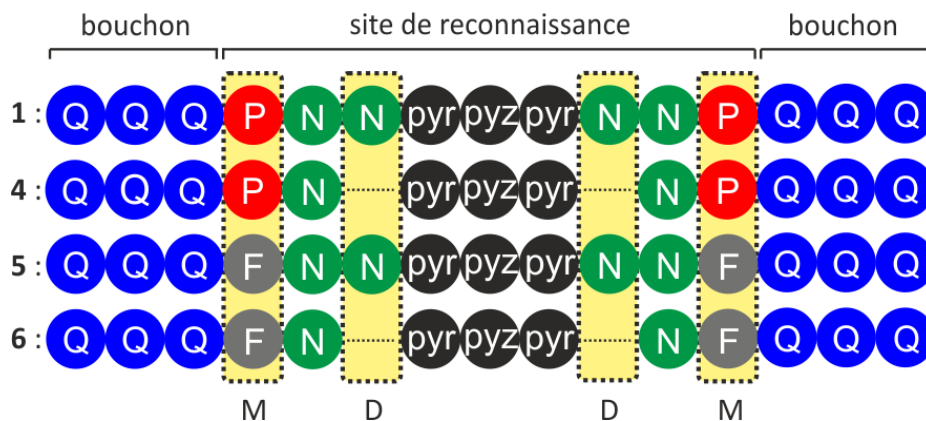


Figure 4. Séquences oligomériques des capsules **1**, **4**, **5** et **6** avec identification des monomères ayant subi une mutation (M) ou une délétion (D).

3.1. Délétion

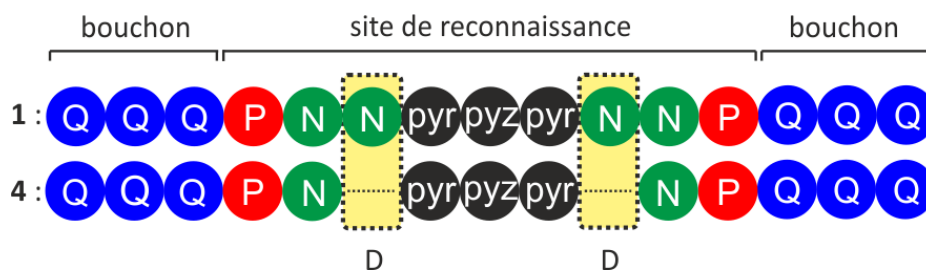
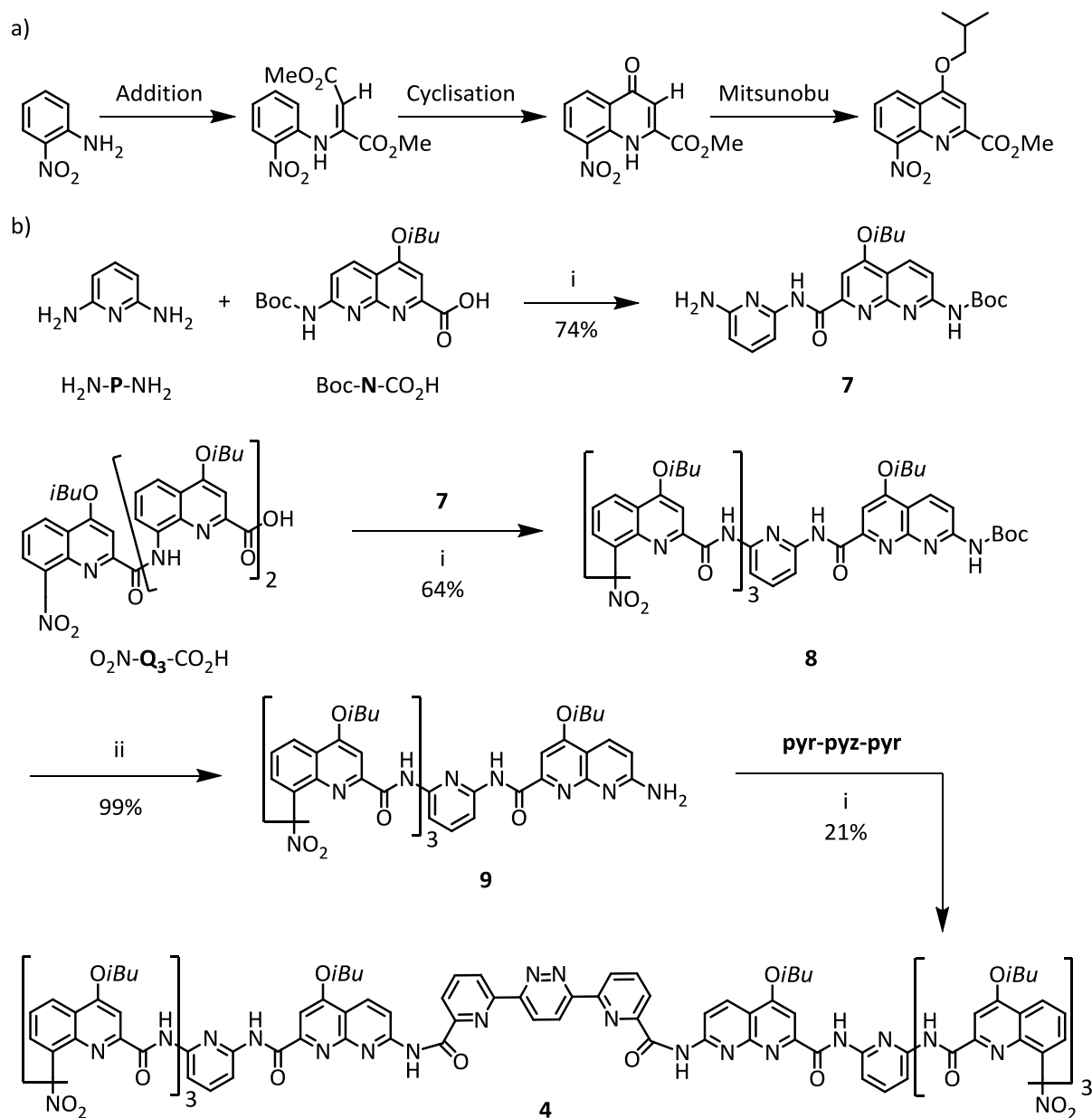


Figure 5. Séquence **4** issue de la délétion (D) de deux naphtyridines (N) constitutives de **1**.

La première modification effectuée sur la séquence **1** consiste en une délétion de deux naphtyridines (**N**) menant à la séquence **4** (Figure 5). Cette action a pour conséquence de diminuer significativement le volume de la cavité de la capsule **1** ce qui devrait avoir des effets drastiques sur la reconnaissance des acides **2** et **3**.



Etant largement maîtrisée au laboratoire, la synthèse des monomères quinoline (**Q**) et naphtyridine (**N**) ne sera pas détaillée dans ce manuscrit.¹¹ Cependant quelques étapes essentielles de la préparation d'un monomère quinoline (**Q**) sont exposées dans le Schéma 1 décrivant la synthèse de la capsule **4**.

Celle-ci commence par la synthèse du dimère **7** correspondant au couplage entre la 2,6-diaminopyridine et l'acide Boc-**N**-CO₂H à l'aide de l'agent de couplage peptidique PyBOP. Le composé **7** est obtenu après précipitation dans le méthanol avec un rendement de 74%. Le pentamère **8** est produit avec la même méthode de couplage en faisant réagir le dimère **7** et le trimère O₂N-**Q**₃-CO₂H (R = 64%). La déprotection du groupement Boc avec l'acide trifluoroacétique (TFA) a permis l'obtention de l'amine libre **9** avec un rendement de 99%. L'ultime étape de synthèse correspond au double couplage entre l'oligomère **9** et l'unité centrale **pyr-pyz-pyr** pour mener au récepteur **4**. Ce dernier couplage conduit à la formation de la capsule **4** avec un rendement réactionnel faible de 21% du à une purification difficile.

Des titrages RMN ¹H de **4** par les acides racémiques **2** et **3** ont permis d'évaluer les affinités de cette nouvelle séquence pour les invités ciblés. Sur l'augmentation de la concentration de l'acide tartrique **2**, le jeu de signaux correspondant à la capsule vide **4** est progressivement remplacé par un nouveau jeu de signaux qui peut être attribué au complexe **4**⇌**2** (Figure 6 gauche). L'échange entre la capsule vide et le complexe **4**⇌**2** est lent par rapport à l'échelle de temps RMN car il est possible de voir simultanément les signaux des deux espèces présentes en solution. La valeur de la constante d'association (K_a) de **4** pour l'acide tartrique **2** est de 2600 L.mol⁻¹ dans le mélange de solvants 90:10 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. La présence d'un seul jeu de signaux pour le complexe **4**⇌**2** indique un excès diastéréoisomérique supérieur à 99%. Chaque énantiomère de l'acide tartrique **2** se trouve dans son hélice complémentaire. L'augmentation de la concentration de l'acide malique **3** n'engendre pas l'apparition d'un deuxième jeu de signaux. Une variation du déplacement chimique de certains signaux est observée correspondant à la moyenne des deux jeux de signaux du récepteur vide **4** et du complexe **4**⇌**3** (Figure 6 droite). Cette fois-ci, l'échange entre la capsule vide et le complexe est rapide par rapport à l'échelle de temps RMN.

Une courbe de fit (Figure 6p) a permis d'obtenir l'affinité de **4** pour l'acide malique **3** dans le mélange de solvants 90:10 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆, $K_a = 60$ L.mol⁻¹. Les constantes d'association de la capsule **1** pour l'acide tartrique **2** et l'acide malique **3** sont respectivement de 5300 L.mol⁻¹ et 70 L.mol⁻¹ dans le système de solvants binaire cité précédemment. La diminution du volume de la cavité a donc pour conséquence la diminution de l'affinité pour **2** alors qu'un très faible changement est observé pour **3**.

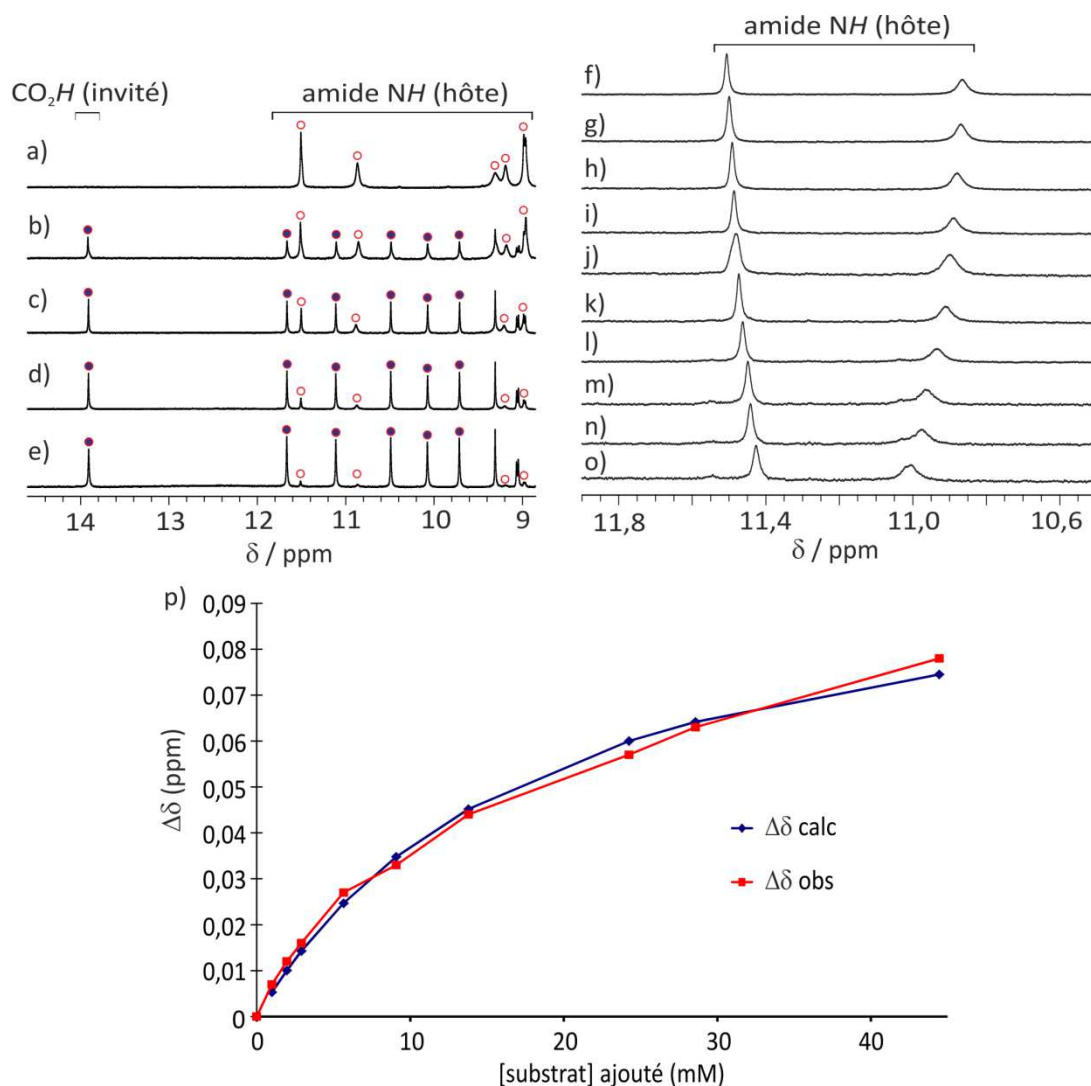


Figure 6. Zoom sur la région des amides des spectres RMN ^1H 400 MHz à 298 K de **4** (1 mM dans 90:10 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$) en présence de a) 0 équiv. de **2** D/L. b) 0,5 équiv. de **2** D/L. c) 1 équiv. de **2** D/L. d) 2 équiv. de **2** D/L. e) 4 équiv. de **2** D/L. f) 0 équiv. de **3** D/L. g) 1 équiv. de **3** D/L. h) 2 équiv. de **3** D/L. i) 3 équiv. de **3** D/L. j) 6 équiv. de **3** D/L. k) 10 équiv. de **3** D/L. l) 16 équiv. de **3** D/L. m) 32 équiv. de **3** D/L. n) 40 équiv. de **3** D/L. o) 80 équiv. de **3** D/L. $[\mathbf{3}]_{\text{titrant}} = 100$ mM. Les signaux du récepteur vide sont marqués par des cercles rouges vides. Les cercles rouges remplis de bleu indiquent la résonance du proton des acides carboxyliques du complexe $\mathbf{4} \rightleftharpoons \mathbf{2}$. p) Courbe de fit utilisant une régression non linéaire (stœchiométrie 1:1 du complexe $\mathbf{4} \rightleftharpoons \mathbf{3}$). Constante d'association calculée à partir de la variation du déplacement chimique du signal autour de 11,4 ppm : $K_a = 60 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$. Les points observés (en rouge) et calculés (en bleu) ont une coïncidence correcte. $\Delta\delta_{\text{max}} = 0,104$.

3.2. Mutation



Figure 7. Séquence **5** issue de la mutation (M) de deux monomères pyridines (P) constitutifs de **1** en monomères fluorobenzènes (F).

La deuxième modification effectuée sur la séquence **1** consiste en une mutation des deux pyridines (P) en monomères fluorobenzènes (F) menant à la séquence **5** (Figure 7). Cette action substitue deux atomes d'azotes par deux liaisons C-F. Compte tenu du nombre d'atomes de la capsule **1** (374), cette modification apporte un changement très fin de la structure tandis que le volume n'en est que très légèrement modifié.

La synthèse du récepteur **5** présentée dans le schéma 2 débute par le couplage entre la 2-fluoro-3-nitroaniline et le dimère Boc-N₂-CO₂H avec PyBOP. Le trimère **10** est obtenu avec un rendement de 82% après purification par précipitation dans le méthanol. Une méthode de réduction utilisée au laboratoire permettant de produire de l'hydrogène *in situ* à l'aide de formate d'ammonium et de vanadium en quantité catalytique a permis de réduire le groupement nitro de **10** en amine pour donner **11** avec un rendement de 71%.¹⁴ Après activation de l'acide O₂N-Q₃-CO₂H en chlorure d'acide avec du chlorure d'oxalyle, l'amine **11** est couplée avec O₂N-Q₃-COCl pour produire l'hexamère **12** avec un rendement de 89%. Ce dernier est déprotégé à l'aide du TFA produisant ainsi l'amine **13** de manière quantitative. Enfin, l'unité centrale diacide pyr-pyz-pyr est activée avec PyBOP et couplée avec l'hexamère **13** pour donner la capsule **5** avec un rendement de 75%.

[14] Ferrand, Y.; Nagula, C.; Kendhale, A. M.; Aube, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Laguerre, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11282-11288.

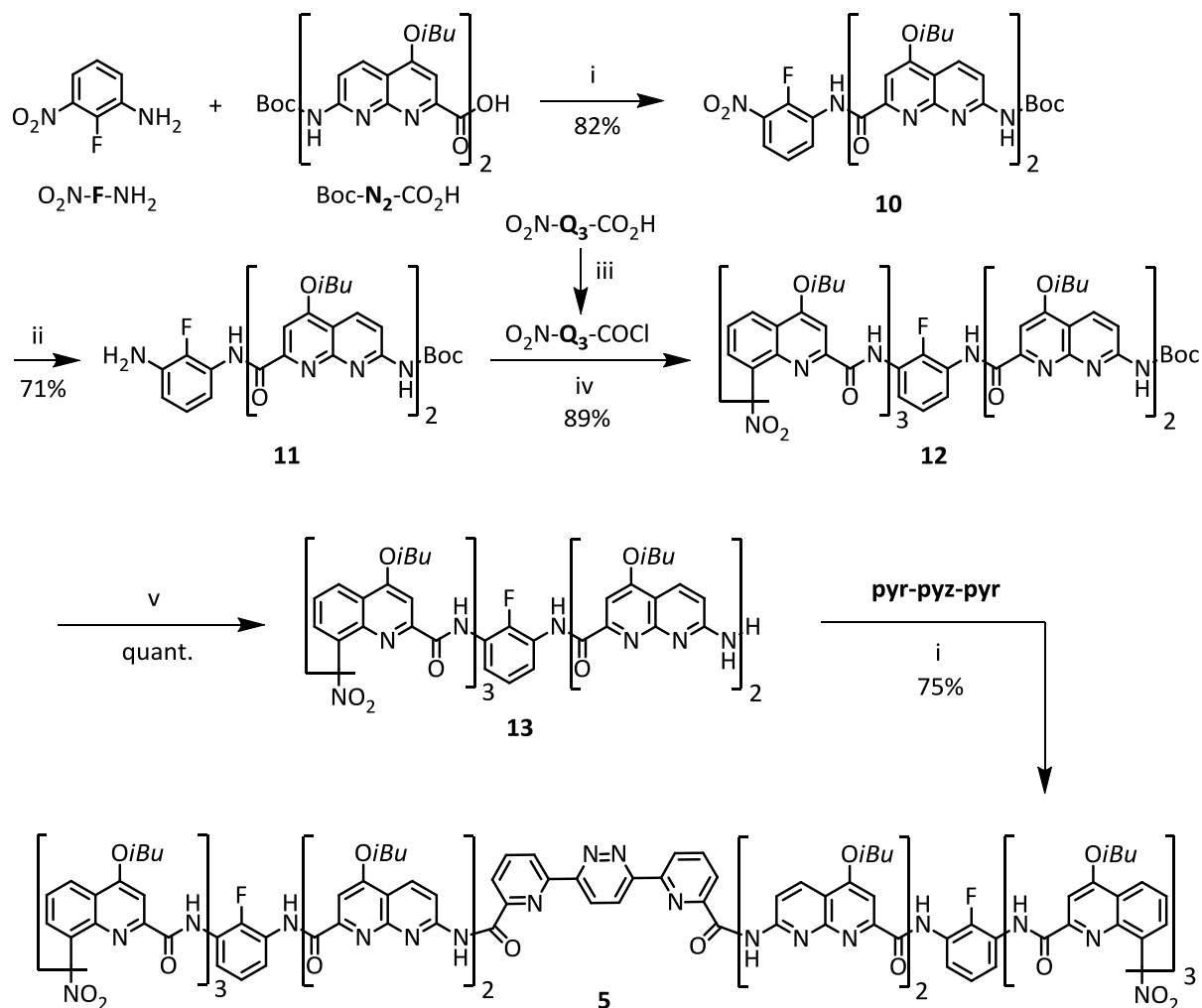


Schéma 2. Synthèse du récepteur **5** : i) PyBOP, DIPEA, CHCl_3 , 45°C ; ii) Pd/C, formate d'ammonium, metavanadate d'ammonium, AcOEt, MeOH, H_2O , 95°C ; iii) $(\text{COCl})_2$, CHCl_3 , t.a.; iv) DIPEA, CHCl_3 , 0°C puis t.a.; v) TFA, CHCl_3 , t.a..

Les titrages RMN ^1H de **5** par les substrats **2** et **3** sont montrés dans la Figure 8. Les constantes d'association qui en découlent sont significativement plus élevées que celles obtenues avec la séquence **1**. Le K_a pour l'acide tartrique **2** est de $29000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ (de $> 99\%$) tandis que le K_a pour l'acide malique **3** est de $550 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$. Cette deuxième modification a donc amélioré considérablement l'affinité pour les deux invités ciblés. Les fluors n'étant pas très volumineux et n'étant pas connus pour être de très bons accepteurs de liaisons hydrogènes, il est difficile de rationaliser les effets de leur introduction au sein de la cavité. Cependant, ce résultat positif est une première démonstration de l'efficacité du concept de "fine tuning" sur les oligoamides aromatiques.

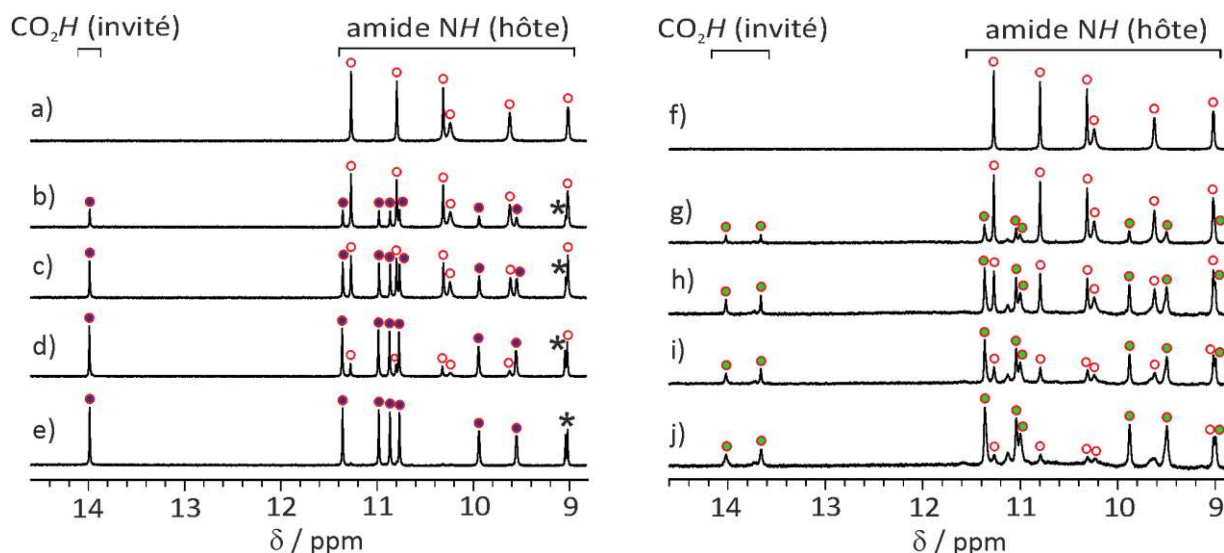


Figure 8. Zoom sur la région des amides des spectres RMN ^1H 400 MHz à 298 K de **5** (1mM dans 90:10 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) en présence de a) 0 équiv. de **2** D/L. b) 0,25 équiv. de **2** D/L. c) 0,5 équiv. de **2** D/L. d) 1 équiv. de **2** D/L. e) 2 équiv. de **2** D/L. f) 0 équiv. de **3** D/L. g) 1 équiv. de **3** D/L. h) 3 équiv. de **3** D/L. i) 6 équiv. de **3** D/L. j) 12 équiv. de **3** D/L. Les signaux du récepteur vide sont marqués par des cercles rouges vides. Les cercles rouges remplis de bleu indiquent la résonance du proton des acides carboxyliques du complexe **5**→**2** tandis que les cercles rouges remplis de vert indiquent la résonance du proton des acides carboxyliques du complexe **5**→**3**. Les étoiles (*) signalent quelques résonances aromatiques.

3.3. Délétion et mutation simultanées

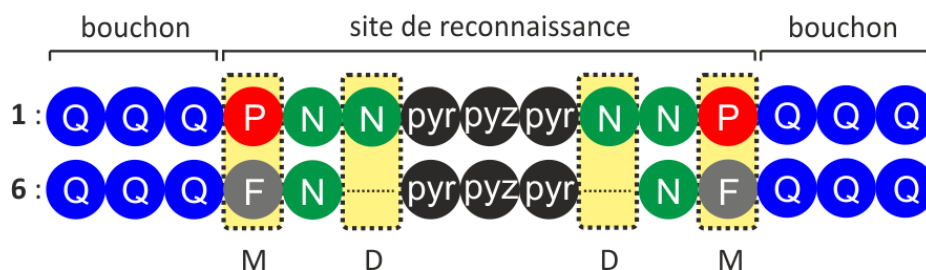


Figure 9. Séquence **6** issue de la délétion (D) de deux naphtyridines (**N**) et de la mutation (M) de deux pyridines (**P**) en monomères fluorobenzènes (**F**).

La dernière modification effectuée sur la séquence d'origine **1** constitue une combinaison des deux précédentes variantes. Une double délétion de deux naphtyridines (**N**) ainsi qu'une mutation des deux monomères pyridines (**P**) en fluorobenzènes (**F**) ont été effectuées pour produire la capsule **6** (Figure 9). Au regard des résultats précédents, à savoir que la délétion de monomères n'affecte pas l'affinité pour **3** et que la mutation de monomères l'augmente, la synergie des deux changements pourrait être une stratégie payante vers l'obtention d'un volume de cavité optimale.

La synthèse du récepteur **6** présentée dans le schéma 3 est similaire à la synthèse du récepteur **4** (Schéma 1) où la 2,6-diaminopyridine a été remplacée par la 2-fluoro-3-nitroaniline.

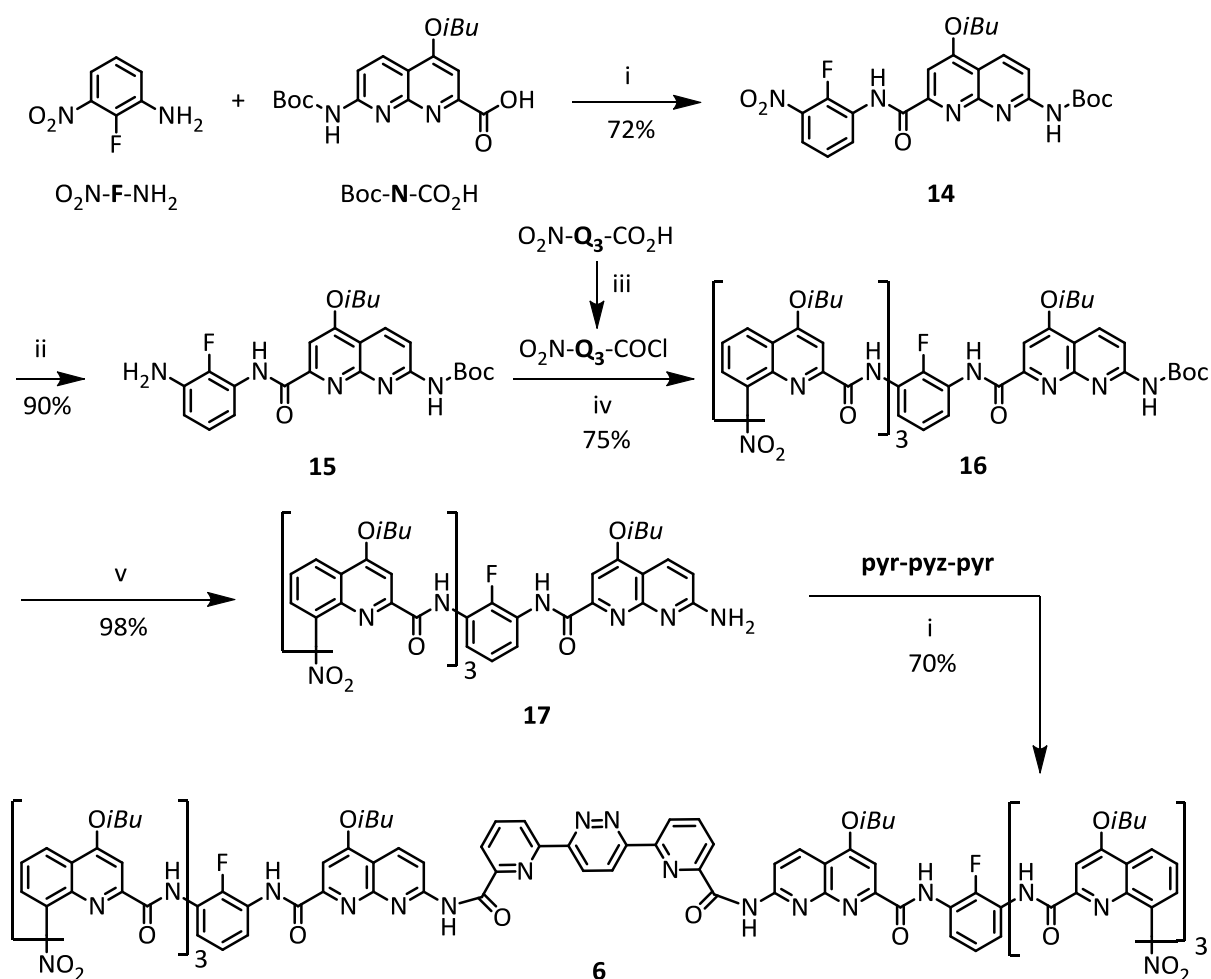


Schéma 3. Synthèse du récepteur **6** : i) PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 45°C; ii) H₂, 10% Pd/C, EtOAc; iii) (COCl)₂, CHCl₃, t.a.; iv) DIPEA, CHCl₃, 0°C puis t.a.; v) TFA, CHCl₃, t.a..

La production du dimère **14** est exécutée à l'aide d'un couplage au PyBOP entre la 2-fluoro-3-nitroaniline et le monomère Boc-N-CO₂H. Après purification, **14** est obtenu avec un rendement de 72%. En présence de Pd/C sous atmosphère d'hydrogène, le groupe nitro est réduit en amine pour donner **15** avec un rendement de 90%. Ce dernier est couplé au chlorure d'acide O₂N-Q₃-COCl pour synthétiser le pentamère **16** avec un rendement de 75%. La déprotection du groupe Boc avec du TFA a permis l'obtention de l'amine **17** avec un rendement de 98%. L'ultime étape de synthèse correspond au double couplage entre le pentamère **17** et le monomère central pyr-pyz-pyr pour mener à la capsule **6** avec un rendement de 70%.

Les constantes d'association s'avèrent être très faibles et donc impossible à calculer à partir des spectres RMN enregistrés. Les signaux du complexe **6**⊃**2** sont indétectables alors que le complexe **6**⊃**3** affiche un K_a estimé inférieur à $10 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$. Un constat évident se dresse, la cavité de la capsule **6** n'est pas appropriée pour l'accueil d'invités tels que l'acide tartrique ou l'acide malique. Une nouvelle fois, l'insertion de fluors induit un impact important et devient par conséquent une modification de choix pour l'évolution itérative décrite dans la partie suivante.

Le travail détaillé dans cette partie a permis de mettre en lumière une séquence possédant le volume optimal pour la reconnaissance des acides tartrique et malique. En effet, la capsule **5** présente les meilleures affinités pour ces invités et sera considérée comme récepteur de base pour l'évolution itérative visant la reconnaissance sélective de l'acide malique **3**.

4. Evolution itérative dirigée

Il s'agit dans cette partie de réaliser l'évolution itérative dirigée de la structure oligomérique hélicoïdale **5** dans le but de reconnaître sélectivement l'acide malique **3**. La capsule **5** affiche une sélectivité 50:1 en faveur de l'acide tartrique **2** et une très forte affinité pour celui-ci ($29000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$). Les similarités structurales existantes entre les deux invités **2** et **3** apportent une information très importante quant à la stratégie à adopter pour l'exécution de l'évolution itérative. En effet, **2** et **3** possédant une moitié structurale identique, à savoir la partie HOC-CO₂H, la séquence **5** dispose donc d'une moitié structurale très appropriée pour la reconnaissance d'une moitié de l'acide malique **3** (Figure 10).

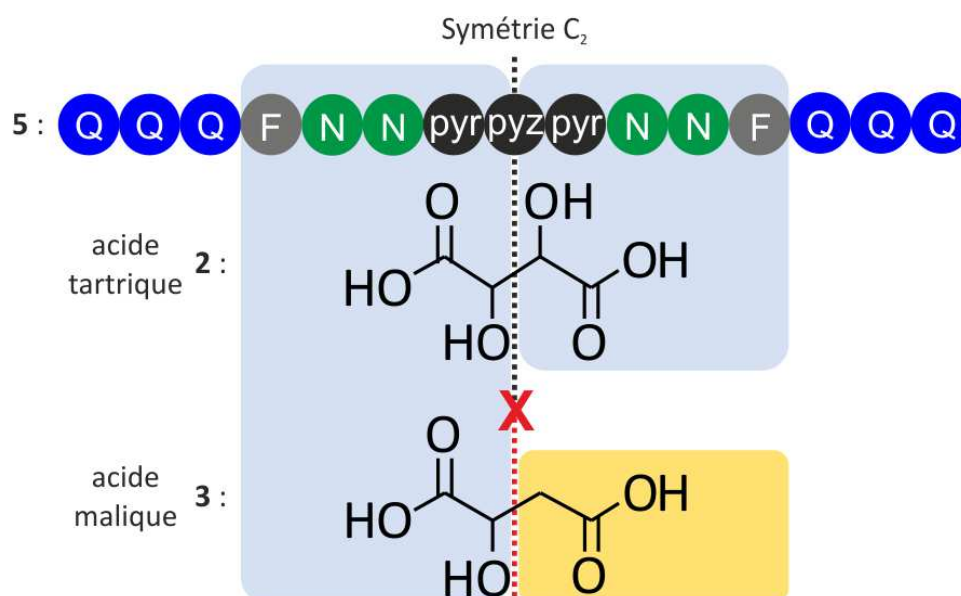


Figure 10. Illustration montrant la moitié structurale commune à **2** et **3** (gauche) reconnue par la séquence **5**. La symétrie C₂ rompue dans l'acide malique nécessite la modification de la deuxième partie (droite) de la capsule pour envisager la reconnaissance sélective de **3**.

L'objectif consiste à identifier une deuxième moitié de récepteur capable de reconnaître la partie de l'acide malique non commune à l'acide tartrique, à savoir CH₂CO₂H. Dans la partie précédente, nous cherchions à optimiser le volume de la cavité, ici nous devons modifier la forme de la cavité pour qu'elle s'adapte au mieux à l'invité **3**. Ce dernier, contrairement au substrat **2**, ne possède pas de symétrie C₂. En toute logique, les modifications apportées à la séquence **5** seront réalisées uniquement sur une moitié de celle-ci afin de produire le récepteur dissymétrique adéquat.

Les séquences **18**, **19**, **20**, et **21** présentées dans cette partie et issues de l'évolution itérative sont exposées ci-dessous dans la figure 11.

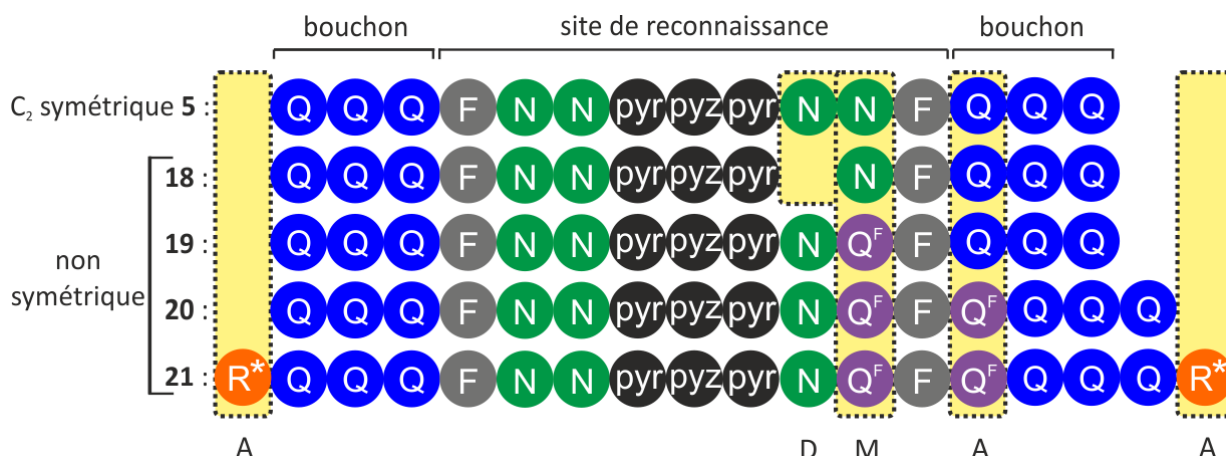


Figure 11. Séquences oligomériques des capsules **5**, **18**, **19**, **20** et **21** avec identification des monomères ayant subi une mutation (M) ou une délétion (D) ainsi que des monomères additionnés (A).

4.1. Désymétrisation

La production d'une capsule d'oligoamides aromatiques disposant de deux bras différents a nécessité la désymétrisation du motif central afin de pouvoir y greffer successivement les bras désirés. La première stratégie envisagée a résidé dans la mono-protection du diacide **pyr-pyz-pyr** à l'aide du 2-(triméthylsilyl)éthanol. La polarité élevée ainsi que la faible solubilité dans les solvants organiques du composé obtenu ont rendu la purification du mélange réactionnel difficile, menant à un composé impur avec de très faibles rendements. Comme montré dans le Schéma 4, la mono-protection de **pyr-pyz-pyr** suivie du couplage peptidique du monomère naphtyridine (N), effectués "one pot", ont constitué une alternative efficace qui a permis l'obtention du composé désymétrisé **22**.

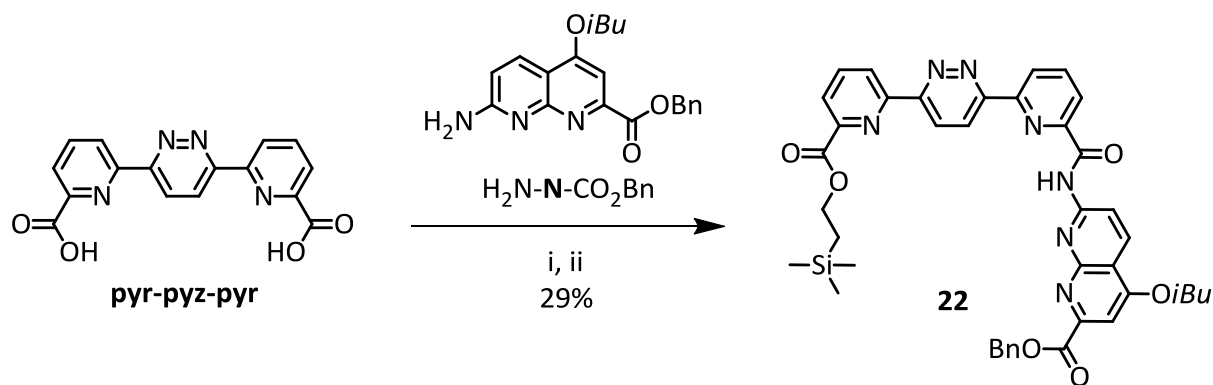


Schéma 4. Synthèse du composé **22** : i) 2-(Triméthylsilyl)éthanol, PyBOP, DIPEA, CHCl_3 , t.a. puis 45°C , et one pot ii) $\text{H}_2\text{N-N-CO}_2\text{Bn}$, PyBOP, 45°C .

Les rendements sont également faibles avec cette voie de synthèse (29%), mais la purification par chromatographie sur gel de silice s'est avérée plus aisée et a conduit à un composé pur. Le dimère **22** possède deux groupements protecteurs orthogonaux situés sur les fonctions acides terminales.

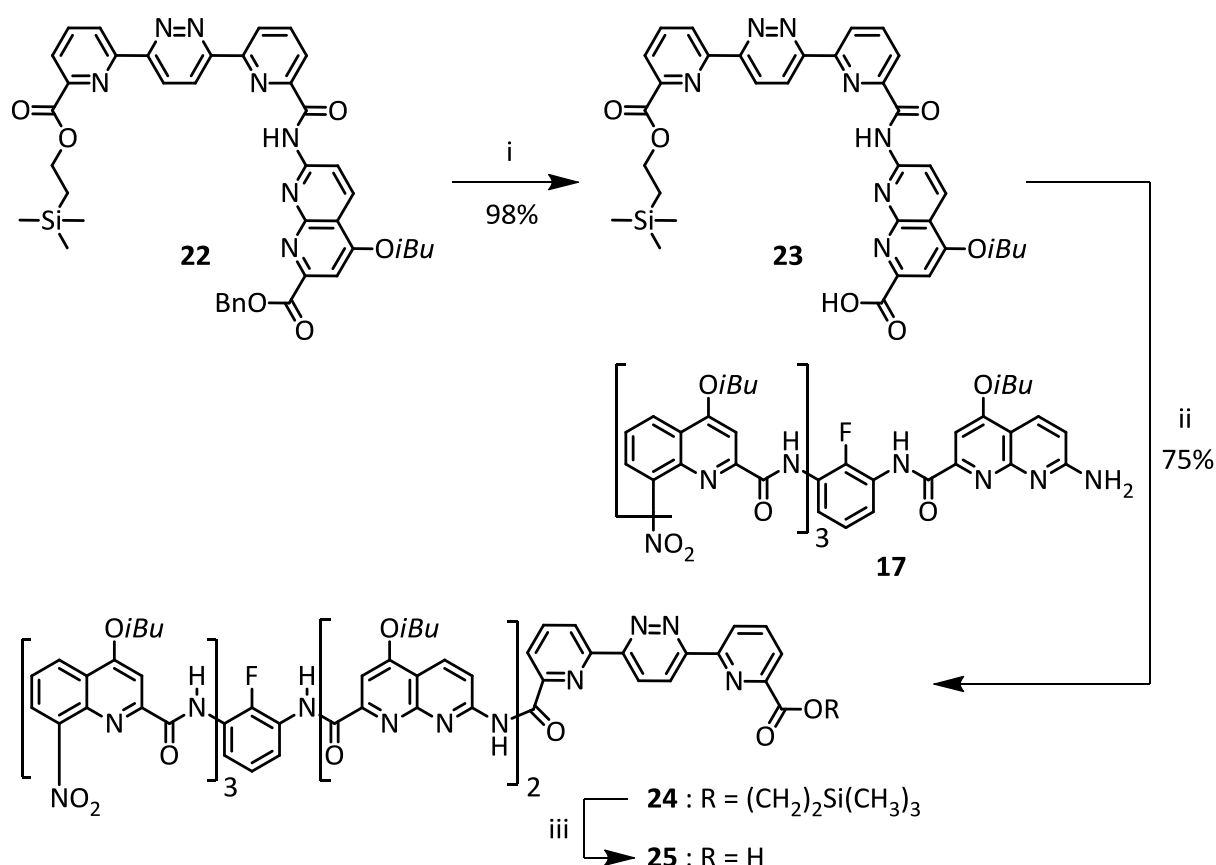


Schéma 5. Synthèse du composé **25** : i) H_2 , 10% Pd/C, DMF; ii) PyBOP, DIPEA, CHCl_3 , 45°C ; iii) TBAF, THF, t.a..

Il est donc possible de greffer à notre guise les bras souhaités d'un côté ou de l'autre du motif central. De par sa faculté à reconnaître la partie commune des acides tartrique et malique, le bras Q_3FN_2 a été choisi comme héli-séquence à toutes les séquences synthétisées lors de l'évolution itérative. La synthèse de l'heptamère **25** est montrée dans le Schéma 5. Après déprotection du dimère **22** à l'aide d'une hydrogénation, le composé **23** est obtenu avec un rendement de 98%. Un couplage au PyPOB entre **23** et **17** a permis la synthèse de l'heptamère protégé **24** avec un rendement de 75%. Enfin la production de l'acide **25** a été effectuée en déprotégeant le groupement TMSE à l'aide du fluorure de tétra-n-butylammonium (TBAF). La caractérisation de ce composé n'a pas été réalisée en raison d'analyses RMN 1H non concluantes (signaux larges) mais sa pureté, estimée par CCM, est satisfaisante. Ce maillon a été engagé sans purification dans l'étape finale de la synthèse des prochaines séquences.

4.2. Délétion

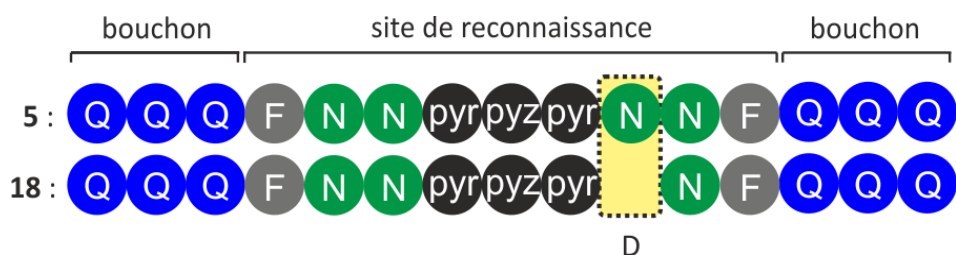


Figure 12. Séquence **18** issue de la délétion (D) d'un monomère naphthyridine (**N**) constitutif de **5**.

La comparaison des structures des invités **2** et **3** mène à un constat évident, l'acide malique **3** est moins volumineux du fait de la présence d'un hydrogène à la place d'un groupement hydroxy. La première itération découle de ce constat (Figure 12). La délétion d'un monomère naphthyridine (**N**) a pour but de réduire le volume d'une partie de la cavité dans l'espoir d'épouser davantage la forme de l'acide malique **3** et d'exclure l'acide tartrique **2**.

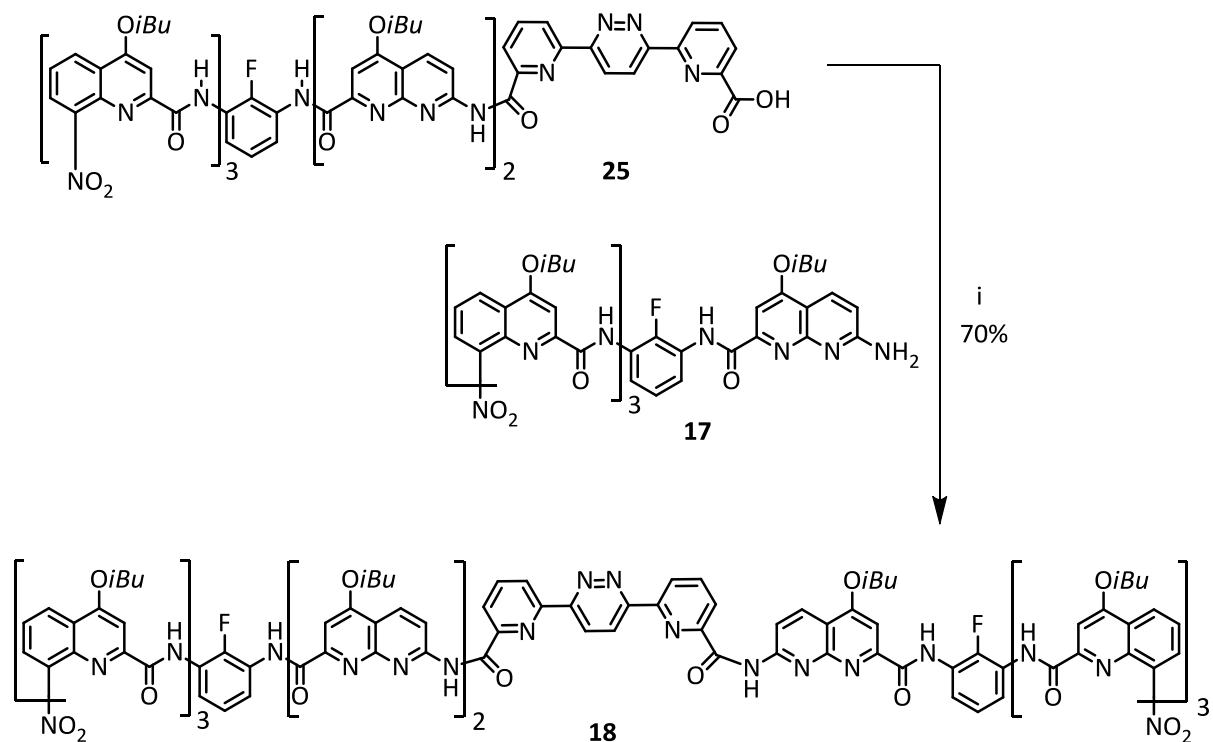


Schéma 6. Synthèse du récepteur **18** : i) PyBOP, DIPEA, CHCl_3 , 45°C .

La synthèse de la séquence d'oligoamides aromatiques **18**, exposée dans le schéma 6, est courte car elle consiste en un couplage à l'aide du PyBOP entre l'heptamère acide **25** et le pentamère amine **17**, tous deux décrits précédemment. La capsule **18** a été obtenue avec un rendement de 70% après purification par chromatographie sur gel de silice et précipitation dans le méthanol.

Le titrage RMN ^1H de la capsule **18** par **2** n'indique aucun changement. Si le complexe se forme, les signaux de celui-ci sont indétectables par spectroscopie RMN ^1H et son K_a est estimé inférieur à 1. L'objectif concernant l'exclusion de l'acide tartrique **2** a donc été atteint. En ce qui concerne l'acide malique **3**, les spectres RMN ^1H du titrage avec **18** présentent des signaux larges et très difficiles à intégrer (Figure 13). La constante d'association du complexe **18**↔**3** est calculée approximativement à $200 \pm 50 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Malgré cette faible affinité, la capsule **18** devient la première séquence affichant une sélectivité notable envers l'acide malique **3**, ce qui valide la stratégie mise en place. Cette itération a confirmé un point important observé dans la partie précédente, la délétion d'un monomère réduit le volume de la cavité de manière trop importante créant ainsi une cavité tronquée dont la forme est inappropriée pour l'acide malique. C'est pourquoi, ce type de modification sera abandonné par la suite pour être remplacé par des itérations qui viseront une réduction plus douce du volume d'un côté de la cavité via l'introduction d'atomes exocycliques sur des monomères existants et sans délétion de monomères.

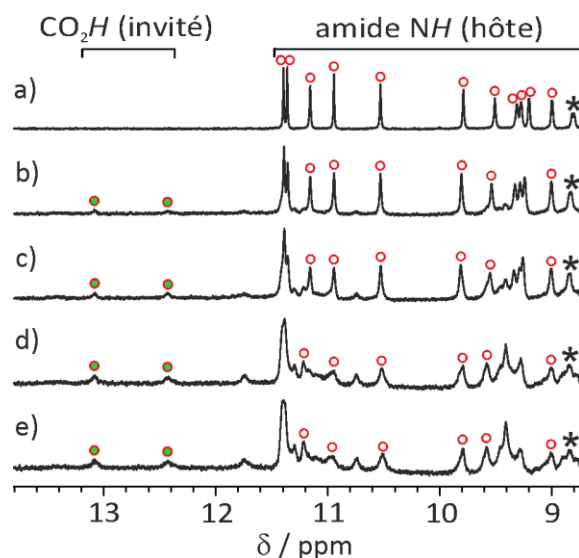


Figure 13. Zoom sur la région des amides des spectres RMN ^1H 400 MHz à 298 K de **18** (1mM dans 90:10 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$) en présence de a) 0 équiv. de **3** D/L. b) 2 équiv. de **3** D/L. c) 4 équiv. de **3** D/L. d) 12 équiv. de **3** D/L. e) 16 équiv. de **3** D/L. Les signaux du récepteur vide sont marqués par des cercles rouges vides. Les cercles rouges remplis de vert indiquent la résonance du proton des acides carboxyliques du complexe **18**⊃**3**. Les étoiles (*) signalent quelques résonances aromatiques.

4.3. Mutation



Figure 14. Séquence **19** issue de la mutation (M) d'un monomère naphtyridine (**N**) constitutif de **5** en monomère fluoroquinoline (**Q^F**).

Les précédentes mutations ont été réalisées sur le monomère pyridine (**P**) afin de placer un fluor dans la cavité. Ayant donné de bons résultats, l'itération suivante effectuée sur la séquence **5** est une mutation d'un monomère naphtyridine (**N**) en monomère fluoroquinoline (**Q^F**) permettant l'introduction d'un deuxième fluor d'un côté de la cavité (Figure 14).

La deuxième naphtyridine (**N**) en partant du centre de la capsule **1** est impliquée dans une liaison hydrogène entre le récepteur **1** et un hydroxyle de l'acide tartrique **2** (cf. Structure RX, Figure 3b). L'itération vise donc la mutation de cette naphtyridine (**N**) afin de placer un fluor dans la région de cette liaison hydrogène pour combler l'espace qui permet à celle-ci de se former tout en laissant le volume nécessaire à l'accueil de l'acide malique **3**, qui possède un hydrogène à la place d'un hydroxyle.

La séquence résultante de cette itération est la capsule **19** dont la synthèse est détaillée dans le Schéma 7. Le dimère **26** a été produit par couplage entre les monomères Boc-**Q**^F-CO₂H et O₂N-**F**-NH₂ avec activation douce de l'acide par le réactif de Ghosez préservant l'intégrité du groupement Boc de par l'absence de production d'acide chlorhydrique. Le rendement de cette première réaction atteint 88%. Après déprotection du Boc à l'aide de TFA (R = 97%) pour obtenir l'amine **27**, un deuxième couplage est réalisé entre cette dernière et le monomère acide Boc-**N**-CO₂H avec l'agent de couplage PyBOP pour donner le trimère **28** avec un rendement de 71%. Le groupement nitro est réduit grâce à la méthode de production d'hydrogène *in situ* utilisant du formate d'ammonium et du palladium sur charbon. **29** est obtenu avec un rendement de 83%. Ensuite, l'acide O₂N-**Q**₃-CO₂H activé au PyBOP, est couplé avec l'amine **29** pour produire l'hexamère **30** avec un rendement de 63%.

L'amine **31** issue de la déprotection du groupement Boc du composé **30** (R = 84%) est engagée dans un ultime couplage avec l'acide **25** activé au PyBOP pour synthétiser la capsule **19** avec un rendement de 71%.

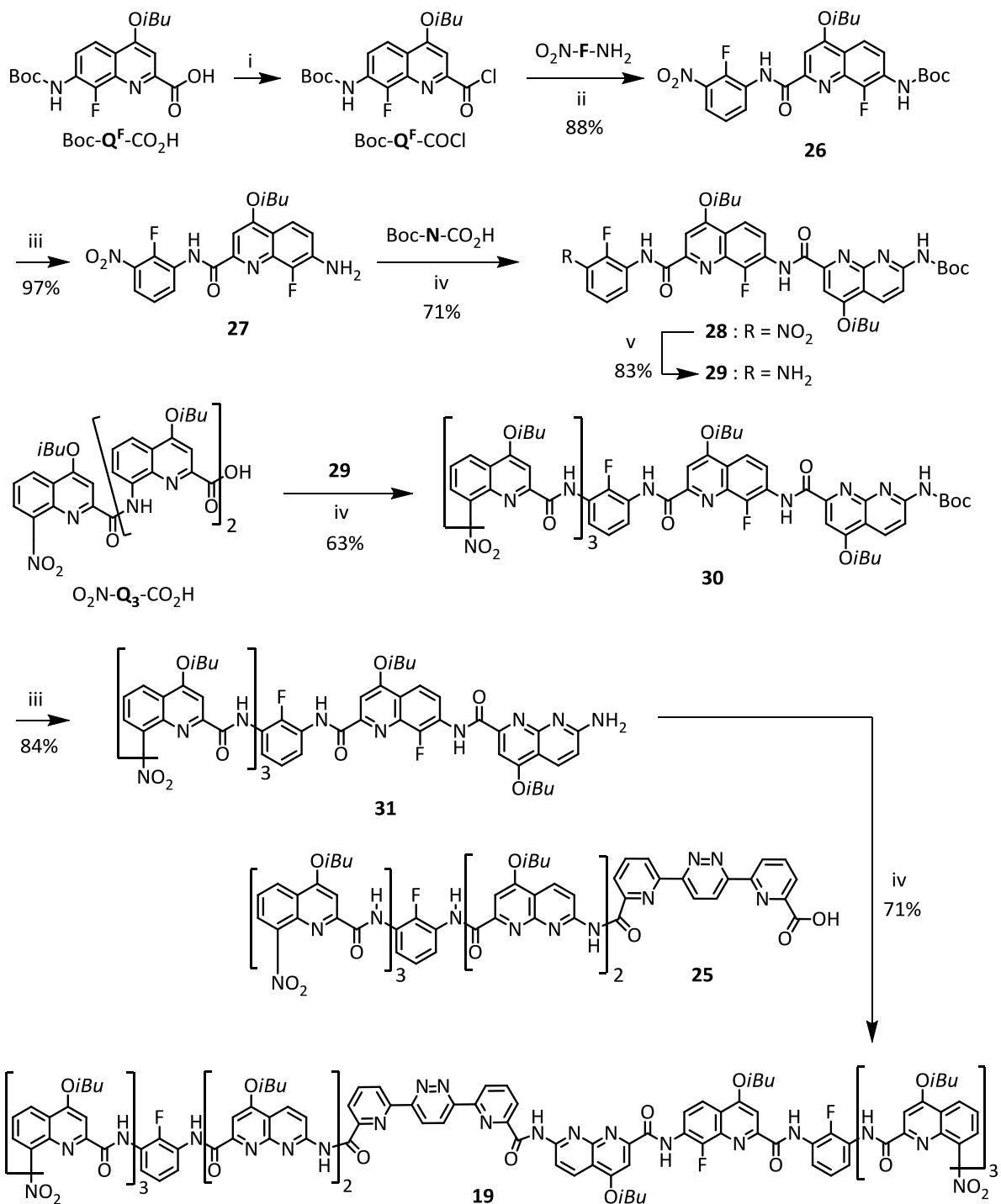


Schéma 7. Synthèse du récepteur **19** : i) 1-Chloro-N,N,2-triméthyl-1-propénylamine, CHCl_3 , t.a.; ii) DIPEA, CHCl_3 , 0°C puis t.a.; iii) TFA, CHCl_3 , t.a.; iv) PyBOP, DIPEA, CHCl_3 , t.a.; 45°C.; v) Pd/C, formate d'ammonium, metavanadate d'ammonium, AcOEt, MeOH, H_2O , 95°C .

Les titrages RMN ^1H de la capsule **19** avec les invités **2** et **3** ont permis de calculer les constantes d'association des complexes respectifs (Figure 15).

La capsule **19** possède un K_a de 2600 L.mol⁻¹ pour **2** avec une faible diastéréosélectivité (de = 25%) tandis qu'un K_a de 5000 L.mol⁻¹ peut être calculé pour le complexe **19**⊃**3** mais avec une diastéréosélectivité quasi totale (de = 88%). Ces valeurs élevées confirment l'efficacité de cette mutation via une réduction douce du volume engendrée par la mutation, laissant l'espace nécessaire pour l'accueil des invités **2** et **3**.

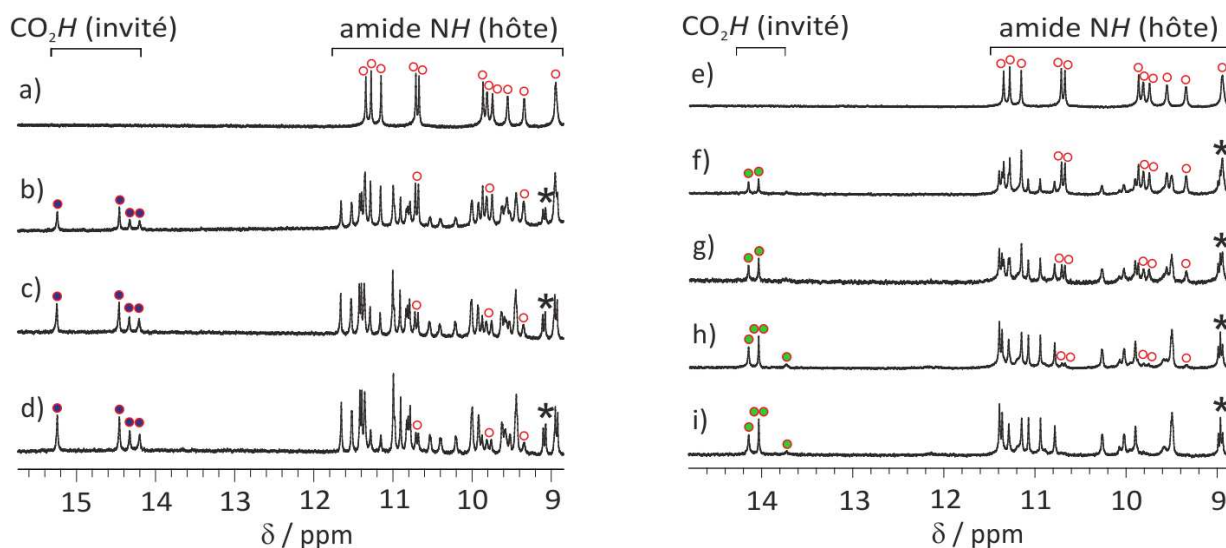


Figure 15. Zoom sur la région des amides des spectres RMN ¹H 400 MHz à 298 K de **19** (1mM dans 90:10 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆) en présence de a) 0 équiv. de **2** *D/L*. b) 1 équiv. de **2** *D/L*. c) 2 équiv. de **2** *D/L*. d) 3 équiv. de **2** *D/L*. e) 0 équiv. de **3** *D/L*. f) 0,5 équiv. de **3** *D/L*. g) 1 équiv. de **3** *D/L*. h) 3 équiv. de **3** *D/L*. i) 6 équiv. de **3** *D/L*. Les signaux du récepteur vide sont marqués par des cercles rouges vides. Les cercles rouges remplis de bleu indiquent la résonance du proton des acides carboxyliques des complexes diastéréomériques **19**⊃**2** tandis que les cercles rouges remplis de vert indiquent la résonance du proton des acides carboxyliques des complexes diastéréoisomériques **19**⊃**3**. Les étoiles (*) signalent quelques résonances aromatiques.

L'affinité pour l'acide malique **3** (5000 L.mol⁻¹) est une avancée majeure au regard de l'affinité que possède à l'origine la capsule **1** pour celui-ci (70 L.mol⁻¹), soit une augmentation d'un facteur 70. Une sélectivité, certes faible, a été une nouvelle fois observée en faveur de l'acide malique validant ainsi notre stratégie. Le K_a du complexe **19**⊃**3** calculé en RMN ¹H a été appuyé par un deuxième titrage réalisé en Dichroïsme Circulaire (CD). Contrairement aux titrages RMN ¹H où l'emploi de l'acide malique racémique est possible, le titrage CD nécessite la présence d'un invité chiral. En effet, l'ajout progressif de l'acide malique **3-L** (acide malique naturel) induit une inversion de l'hélicité de **19** qui se traduit par l'augmentation croissante du signal CD (Figure 16).

De précédentes études au laboratoire permettent d'affirmer qu'un signal CD positif à une longueur d'onde d'environ 360 nm traduit une inversion d'hélicité vers une hélice de chiralité droite (*P*) alors qu'un signal CD négatif signale une inversion d'hélicité vers une hélice de chiralité gauche (*M*).^{14,15} Dans le cas de **19**, l'acide malique **3-L** induit un signal CD positif et donc une inversion vers l'hélice droite (*P*). Grâce au même logiciel de régression linéaire utilisé pour le titrage RMN ¹H du complexe en échange rapide **4**⇌**3** (Figure 6p en partie 3.1), il a été possible de déterminer l'affinité du complexe **19**⇌**3-L** à 5030 L.mol⁻¹ certifiant la valeur calculée grâce au titrage RMN ¹H.

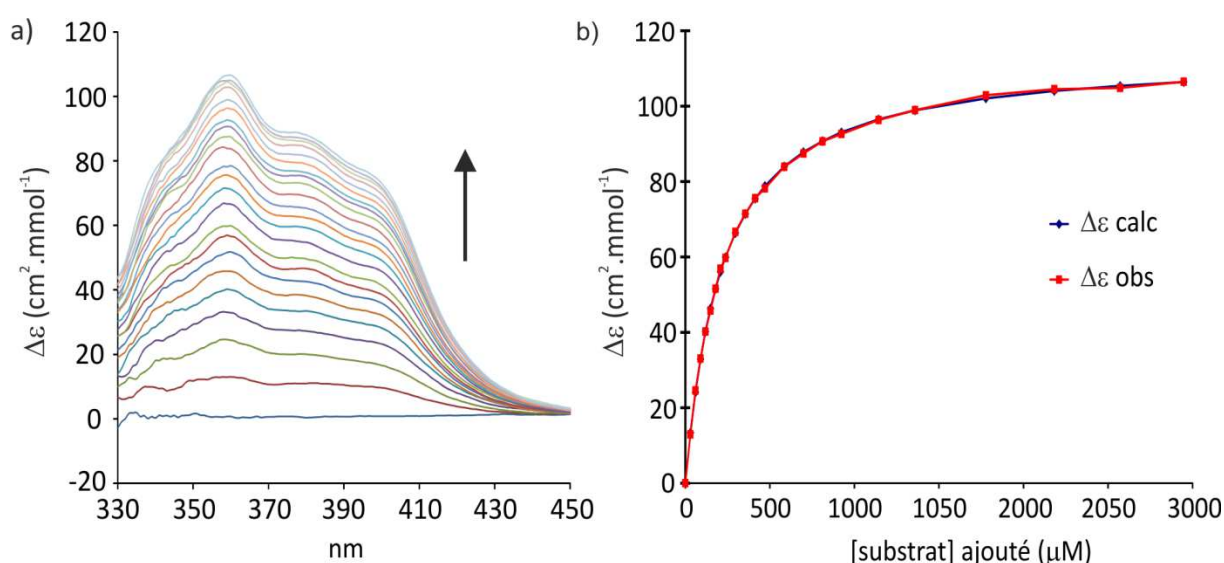


Figure 16. a) Spectres CD de **19** (30 μM dans 90:10 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆) à 298 K titrée avec 0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 14; 16; 20; 24; 28; 32; 40; 48; 64; 80; 96; et 112 équiv. d'acide malique **3-L**. [**3-L**] = 24 mM. b) Analyse des données par une courbe de fit utilisant une régression non linéaire (stœchiométrie 1:1 du complexe **19**⇌**3-L**). Constante d'association calculée à 359 nm : $K_a = 5030 \text{ L.mol}^{-1}$. Les points observés (en rouge) et calculés (en bleu) sont coïncidents. $\Delta\epsilon_{\text{max}} = 113,7 \text{ cm}^2.\text{mmol}^{-1}$.

Enfin, des données structurales à l'état solide des complexes **19**⇌**2** et **19**⇌**3** ont permis de compléter l'étude concernant cette itération. La structure RX du complexe **19**⇌**2** qui montre les hydroxyles de **2** pointant vers l'unité centrale **pyr-pyz-pyr** indique une configuration mismatch du complexe (Figure 17), la configuration match étant caractérisée par l'orientation des hydroxyles vers les monomères naphtyridine (**N**) (Figure 3b, voir chapitre IV).¹⁴ L'hypothèse d'exclusion de l'acide tartrique par l'introduction d'un atome de fluor est donc validée. La présence du deuxième fluor porté par le monomère **Q^F** gêne le positionnement d'un hydroxyle de l'acide tartrique l'obligeant à se tourner à 180°C.

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

Cette position mismatch a pour conséquence la perte des deux liaisons hydrogènes formées entre les hydroxyles du substrat et les azotes endocycliques de deux monomères naphtyridines (**N**) et pouvant expliquer au moins en partie la chute de l'affinité pour l'acide tartrique **2**.

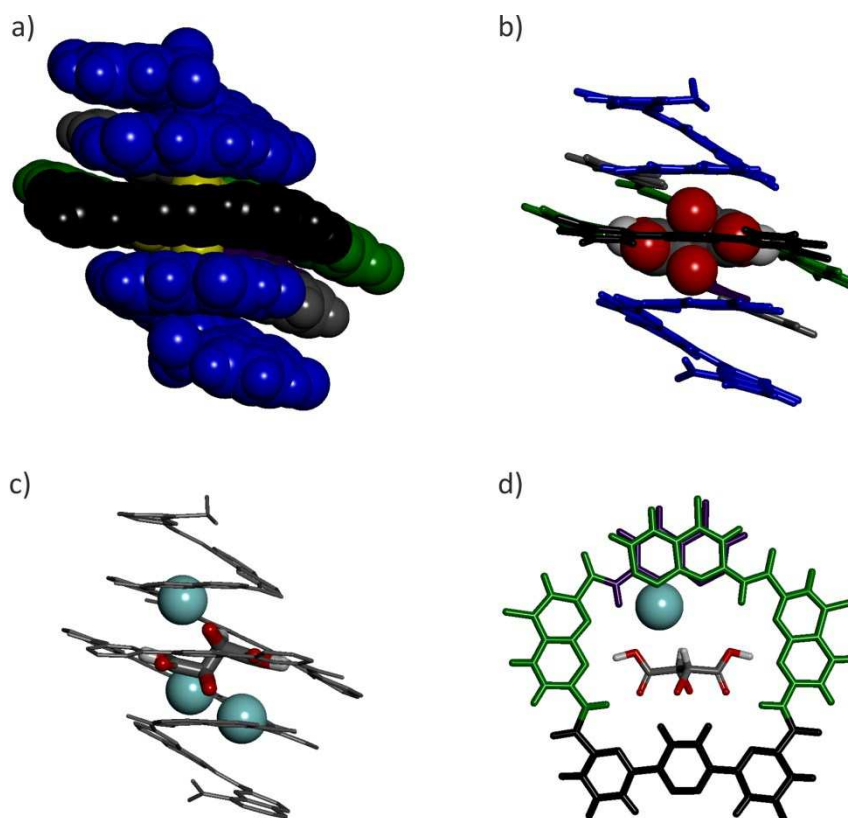


Figure 17. Différentes vues de la structure à l'état solide du complexe $19 \supset 2$ où 19 : $Q_3FN_2Pyr-Pyz-PyrNQ^FQ_3$, les chaînes latérales isobutoxy et les molécules de solvants ne sont pas montrées pour plus de clarté. a) Représentation CPK témoignant l'isolation complète de la molécule invitée (jaune) par rapport au milieu extérieur. b) Représentation révélant l'occupation spatiale de la cavité par le substrat. c) Observation des atomes de fluors (boules bleues) qui obligent l'acide tartrique **2** à adopter une position mismatch dont les hydroxyles pointent vers l'unité **pyr-pyz-pyr**. d) Vue de haut de la partie centrale du complexe montrant l'atome de fluor (boule bleue) du monomère fluoroquinoline (Q^F) responsable de la position mismatch de l'acide tartrique **2**.

Quant à la structure RX du complexe $19 \supset 3$, elle présente une position de l'hydroxyle dans les deux côtés de la cavité due à un désordre de l'arrangement moléculaire dans le cristal. En effet, la capsule est dissymétrique à l'intérieur mais symétrique si observée de l'extérieur. Cette propriété perturbe l'empilement des molécules dans la maille et rend la structure non publiable.

Cependant, la représentation d'une configuration possible de celle-ci exposée en figure 18 nous a permis de pouvoir anticiper une itération, à savoir exclure l'acide tartrique tout en désymétrisant la structure à l'extérieur en augmentant le nombre de monomères d'une seule hémicapsule. La structure montre une configuration match de l'acide malique dont l'hydroxyle est orienté vers les monomères naphtyridines (**N**) supposant ainsi que l'hydrogène de l'acide malique n'est pas perturbé par la présence de l'atome de fluor (Figure 18). La réduction du volume d'un côté de la cavité induit un résultat positif pour **3**.

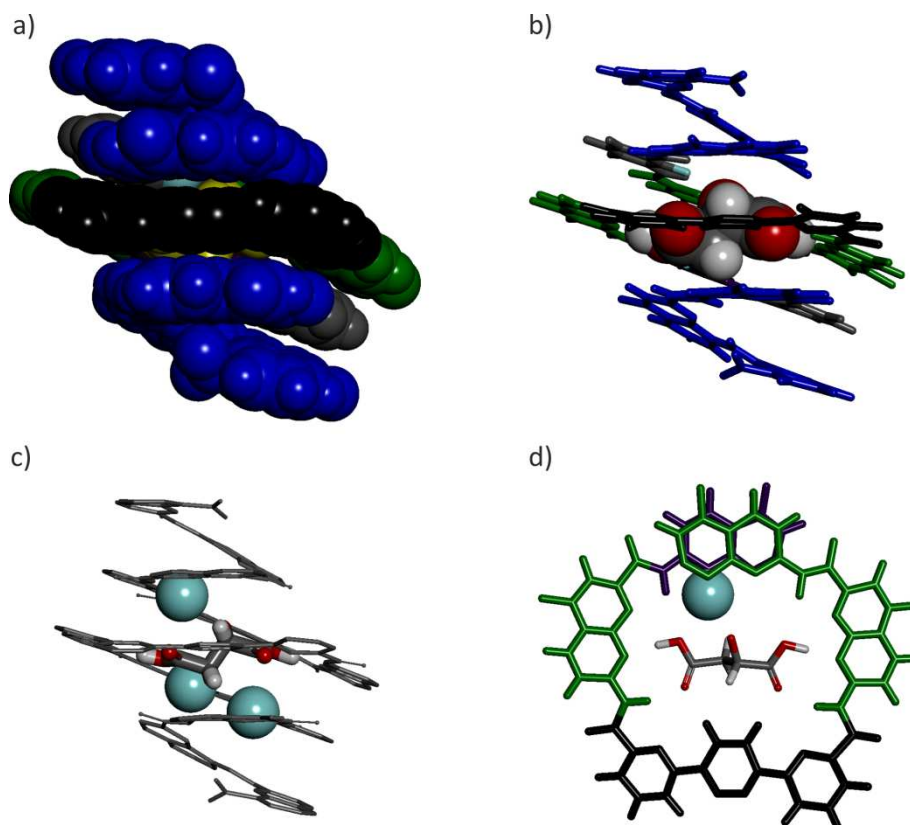


Figure 18. Différentes vues de la structure à l'état solide du complexe $19 \supset 3$ où 19 : $Q_3FN_2Pyr-Pyz-PyrNQ^FQ_3$, les chaînes latérales isobutoxy et les molécules de solvants ne sont pas montrées pour cause de clarté. a) Représentation CPK témoignant l'isolation complète de la molécule invitée (jaune) par rapport au milieu extérieur. b) Représentation révélant l'occupation spatiale de la cavité par le substrat. c) Observation des atomes de fluors (boules bleues) introduits au sein de la cavité. d) Vue de haut de la partie centrale du complexe montrant l'atome de fluor (boule bleue) du monomère fluoroquinoline (Q^F) et l'acide malique **3** en position match avec l'hydroxyle pointant vers le monomère naphtyridine (**N**).

Ces résultats à l'état solide sont cohérents avec les affinités calculées précédemment. Le complexe match de **19** avec l'acide malique **3** possède une meilleure affinité que le complexe mismatch de **19** avec l'acide tartrique **2**.

4.4. Addition

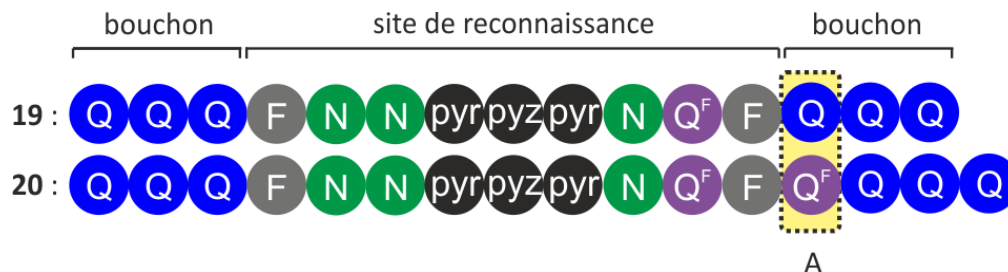


Figure 19. Séquence **20** issue de l'addition (A) d'un monomère fluoroquinoline (Q^F) entre les monomères fluorobenzène (F) et quinoline (Q) de **19**.

La précédente itération a dévoilé de très bons résultats, notamment une très bonne affinité pour l'acide malique ($5000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$). C'est pourquoi cette séquence fera l'objet d'une itération supplémentaire (Figure 19). En revanche, la sélectivité malique/tartrique 2:1 restant faible, l'itération visera donc à améliorer celle-ci. En observant la structure RX du précédent complexe **19**⊃**3**, il est possible de remarquer un espace vacant en face des hydrogènes de la pyridazine, au niveau du premier monomère quinoline (Q) en partant du centre de la séquence. La stratégie consistant à continuer de réduire le volume de la cavité d'un côté de la capsule, cet espace doit être comblé dans la prochaine séquence. La préservation du trimère de quinoline (Q_3) est crucial pour éviter l'hybridation de l'hélice, c'est pourquoi l'introduction d'un autre atome de fluor au sein de cet espace se fera grâce à l'addition d'un monomère fluoroquinoline (Q^F) entre l'unité fluorobenzène (F) et le trimère de quinoline (Q_3). Cette addition aura aussi pour but de casser la symétrie extérieure de la molécule permettant une cristallisation plus ordonnée.

La synthèse de la séquence **5** est détaillée dans le schéma 8 où celle-ci commence par deux étapes fournissant le monomère fluoroquinoline (Q^F) avec l'amine libre et l'acide protégé. Le composé **32** est obtenu via la protection de l'acide du monomère Boc- Q^F -CO₂H à l'aide de l'agent de couplage HBTU avec un rendement de 70%. La déprotection du groupement Boc de **32** avec du TFA mène au composé **33** (R = 98%).

Le trimère $O_2N-Q_3-CO_2H$ préalablement activé avec du chlorure d'oxalyle est couplé avec **33** pour donner le tétramère **34** avec un rendement de 84%.

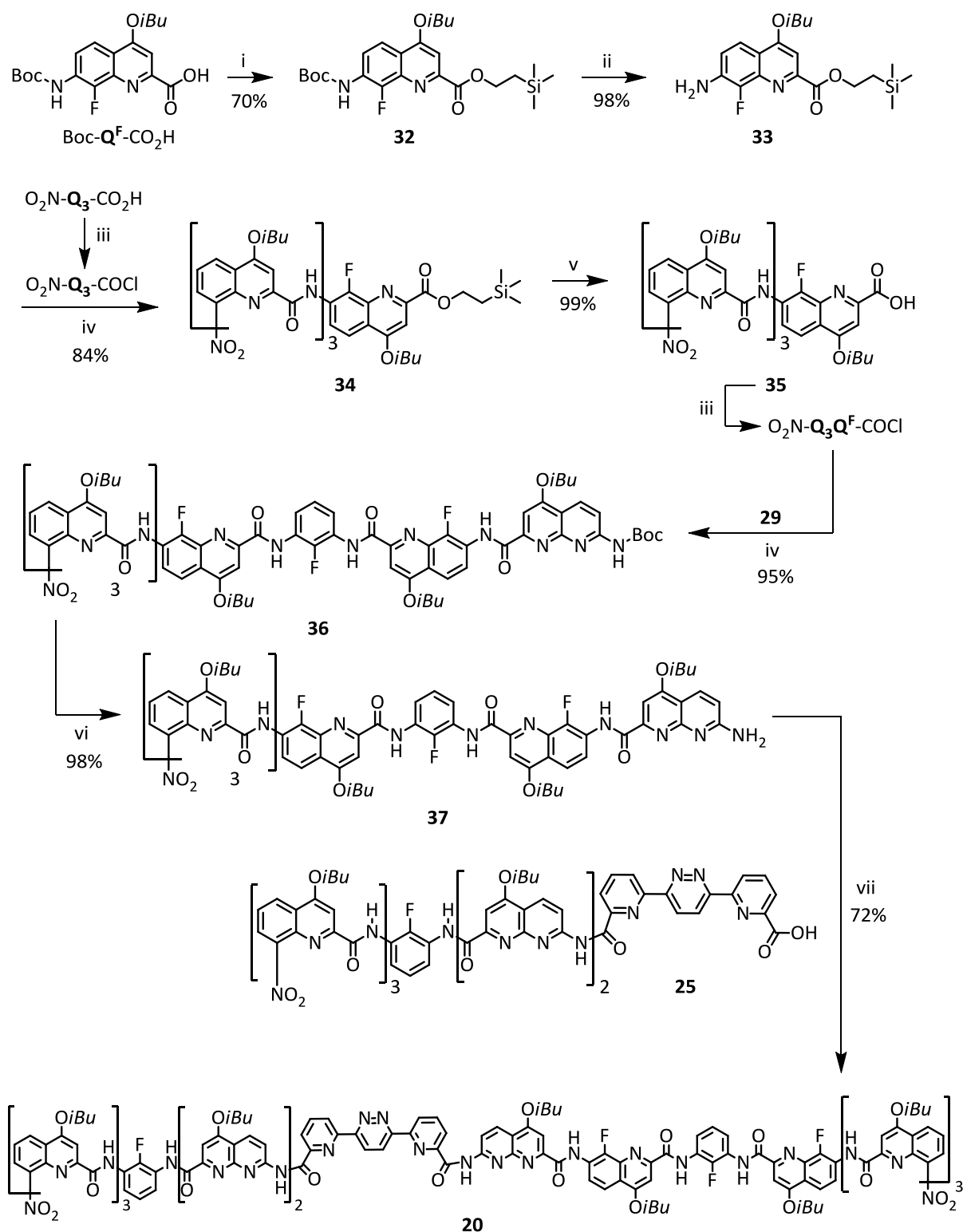


Schéma 8. Synthèse du récepteur **20** : i) 2-(Trimethylsilyl)ethanol, HBTU, DIPEA, DMF, t.a.; ii) HCl dans Dioxane, t.a.; iii) (COCl)₂, CHCl₃, t.a.; iv) DIPEA, CHCl₃, 0°C puis t.a.; v) TBAF, THF, t.a.; vi) TFA, CHCl₃, t.a.; vii) PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 45°C.

L'acide **35** préparé grâce à la déprotection de **34** utilisant du TBAF (R = 99%) est activé avec du chlorure d'oxalyle puis couplé avec l'amine **29** produite lors de la synthèse de la capsule **19** (Schéma 7). L'heptamère **36** est obtenu avec un rendement de 95%. L'amine **37** est fournie via la déprotection au TFA de **36** (R = 98%). Enfin, le couplage au PyBOP entre **25** et **37** est réalisé durant l'étape ultime menant à la capsule **20** avec un rendement de 72%.

Les constantes d'association des complexes **20**⊃**2** et **20**⊃**3** ont été calculées à partir de titrages RMN ¹H similaires aux précédents (Figure 20). Lors de cette itération, l'affinité pour l'acide tartrique **2** diminue légèrement, passant d'un K_a de 2600 L.mol⁻¹ à un K_a de 2100 L.mol⁻¹ (de > 99%). Ajoutée à la forte augmentation de l'affinité de l'acide malique passant d'un K_a de 5000 L.mol⁻¹ à un K_a de 23000 L.mol⁻¹ (de = 71%), la capsule **20** devient la meilleure séquence obtenue lors de cette évolution itérative avec une sélectivité d'un facteur 10 en faveur de l'acide malique **3**.

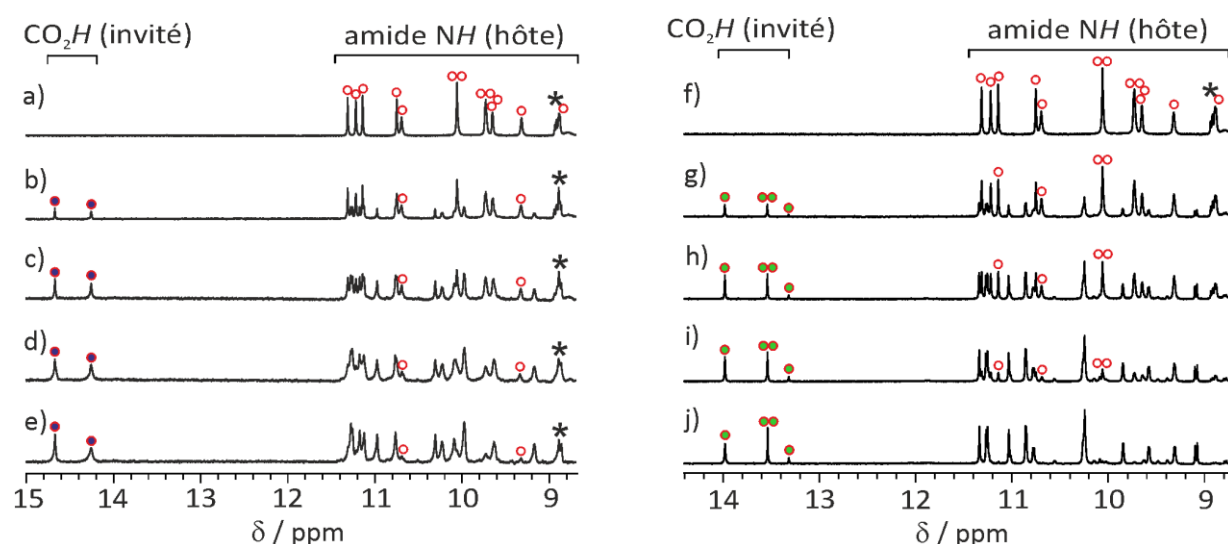


Figure 20. Zoom sur la région des amides des spectres RMN ¹H 300 MHz à 298 K de **20** (1mM dans 90:10 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆) en présence de a) 0 équiv. de **2** D/L. b) 0,5 équiv. de **2** D/L. c) 1 équiv. de **2** D/L. d) 2 équiv. de **2** D/L. e) 4 équiv. de **2** D/L. Zoom sur la région des amides des spectres RMN ¹H 400 MHz à 298 K de **20** (1mM dans CDCl₃:DMSO-*d*₆ 90:10 (v/v)) en présence de f) 0 équiv. de **3** D/L. g) 0,25 équiv. de **3** D/L. h) 0,5 équiv. de **3** D/L. i) 1 équiv. de **3** D/L. j) 3 équiv. de **3** D/L. Les signaux du récepteur vide sont marqués par des cercles rouges vides. Les cercles rouges remplis de bleu indiquent la résonance du proton des acides carboxyliques du complexe **20**⊃**2** tandis que les cercles rouges remplis de vert indiquent la résonance du proton des acides carboxyliques des complexes diastéréoisomériques **20**⊃**3**. Les étoiles (*) signalent quelques résonances aromatiques.

Un titrage supplémentaire de **20** par l'acide malique naturel **3-L** a été réalisé en CD afin de confirmer la forte affinité fournie par les expériences RMN. Le signal positif indique une préférence de **3-L** à se lier avec l'hélice droite (*P*) de **20** (Figure 21). L'analyse des données par la courbe de fit a permis de déterminer la constante d'association du complexe **20**⊃**3-L** à 20200 L.mol⁻¹. Celle-ci s'avère être légèrement plus faible que la précédente mais reste du même ordre de grandeur et confirme la très bonne sélectivité qu'affiche la séquence **20** pour l'acide malique **3**.

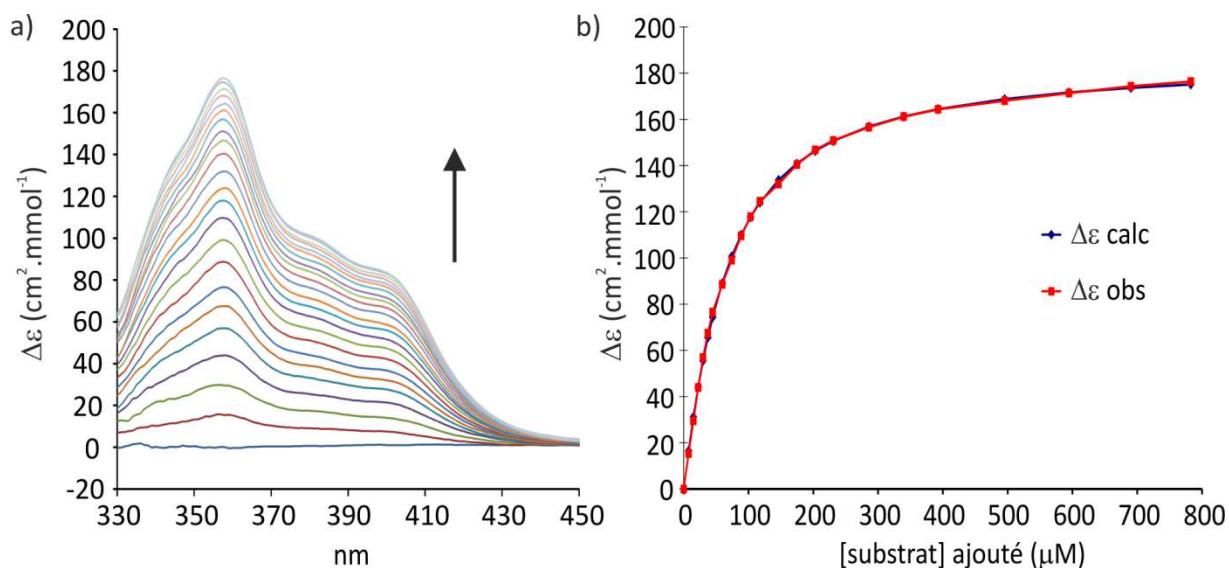


Figure 21. a) Spectres CD de **20** (30 µM dans 90:10 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆) à 298 K titrée avec 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 14; 18; 22; 26; et 30 équiv. d'acide malique **3-L**. [**3-L**] = 6 mM. b) Analyse des données de a) par une courbe de fit utilisant une régression non linéaire (stœchiométrie 1:1 du complexe **20**⊃**3-L**). Constante d'association calculée à 358 nm : $K_a = 20200 \text{ L.mol}^{-1}$. Les points observés (en rouge) et calculés (en bleu) sont coïncidents. $\Delta\epsilon_{\text{max.}} = 186,6 \text{ cm}^2.\text{mmol}^{-1}$.

Des monocristaux de **20**⊃**3** de qualité suffisante pour la diffraction des rayons X ont été obtenus et la structure du complexe a pu être résolue (Figure 22). L'acide malique **3** se place dans la position souhaitée, c'est-à-dire avec le groupement méthylène dans la partie de la cavité la plus encombrée par les trois atomes de fluor et dans une position match avec l'hydroxyle pointant vers les monomères naphtyridines (**N**). La figure 22d montre le positionnement des trois atomes de fluors ajoutés lors de l'évolution itérative au sein d'une moitié de la cavité. L'occupation quasi-totale de cette partie de la cavité est décrite par le triangle formé par ces trois atomes de fluors.

Ces dernières données expérimentales valident l'évolution itérative réalisée sur la séquence **5**. Le problème de diastéréosélectivité incomplète constaté pour le complexe **20**→**3** (de = 71%) sera le sujet de la prochaine et dernière itération.

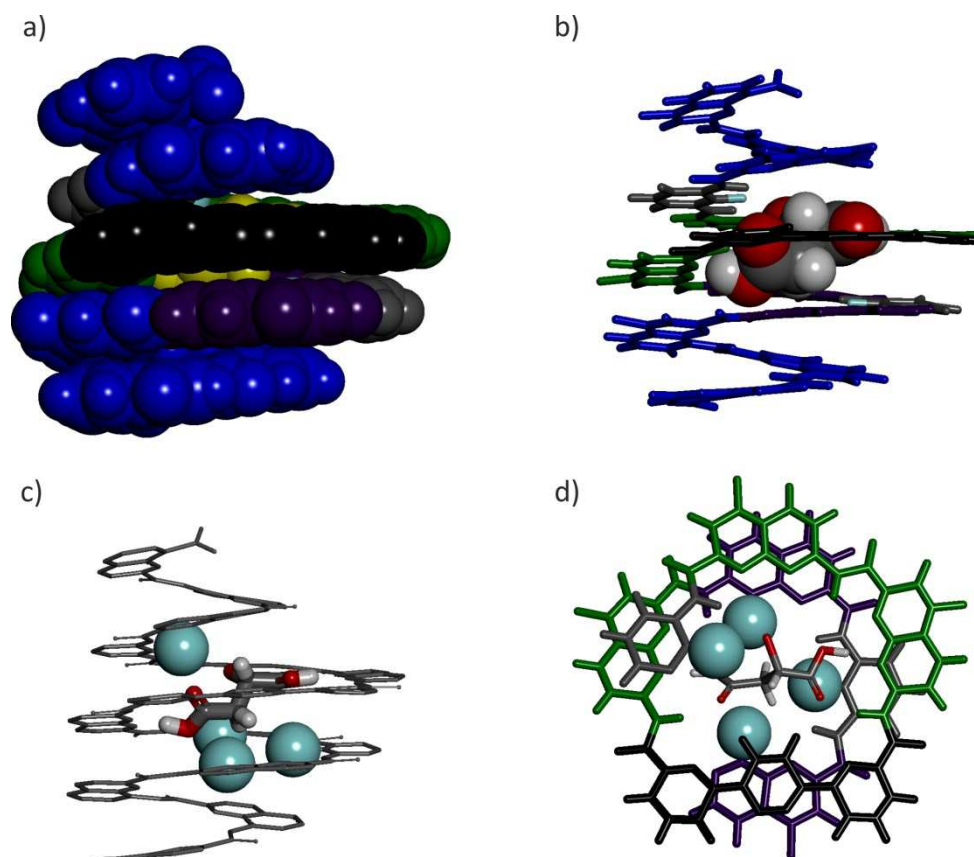


Figure 22. Différentes vues de la structure à l'état solide du complexe **20**→**3** où **20** : $\text{Q}_3\text{FN}_2\text{Pyr-Pyz-PyrNQ}^{\text{F}}\text{Q}^{\text{F}}\text{Q}_3$, les chaînes latérales isobutoxy et les molécules de solvants ne sont pas montrées pour cause de clarté. a) Représentation CPK témoignant l'isolation complète de la molécule invitée (jaune) par rapport au milieu extérieur. b) Représentation révélant l'occupation spatiale de la cavité par le substrat. c) Observation des atomes de fluors (boules bleues) introduits au sein de la cavité. d) Vue de haut de la partie centrale du complexe montrant l'atome de fluor (boule bleue) du monomère fluoroquinoline (Q^{F}) situé en dessous de l'unité centrale **pyr-pyz-pyr** et l'acide malique **3** en position match avec l'hydroxyle pointant vers un monomère naphthyridine (**N**).

4.5. Chiralité

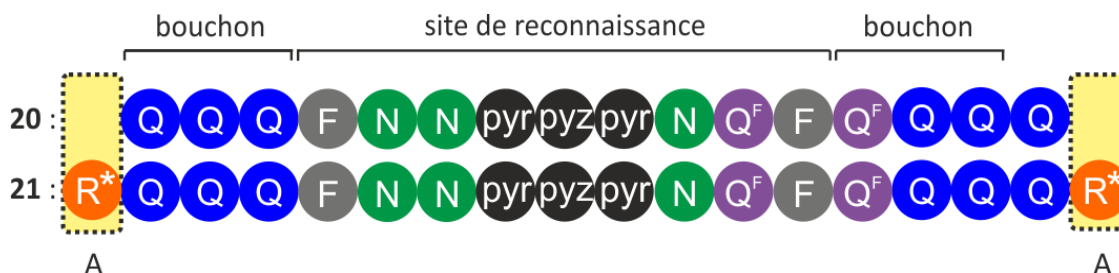


Figure 23. Séquence **21** issue de l'addition (A) de groupements camphanyles (1S)-(-) (R^*) à chaque extrémité de la séquence **20** induisant une hélicité *P* au récepteur.

L'application visée de l'évolution itérative présentée dans ce second chapitre est la reconnaissance sélective de l'acide malique présent dans le vin. Les acides tartrique et malique se trouvant dans cette solution complexe existent uniquement sous la forme énantiomérique *L*. Il s'agit donc de discriminer l'acide malique *L* de l'acide tartrique *L*. Par chance, ces deux molécules forment des complexes avec des préférences hélicoïdales opposées. Grâce aux études précédentes effectuées avec la capsule **1**,¹² nous savons que l'acide tartrique **2-L** se lie avec l'hélice gauche (*M*). A l'inverse, la structure à l'état solide du complexe **20**→**3** ainsi que des résultats présentés dans le quatrième chapitre indiquent une préférence pour l'hélice droite (*P*) concernant l'acide malique **3-L**. L'ultime étape de l'évolution itérative correspond donc à l'addition de groupements chiraux imposant un sens d'hélicité fixé à la séquence, dans notre cas particulier (Figure 23).¹⁵ L'hélice droite (*P*) produite via l'addition de l'acide (1S)-(-)-camphanique mène à un mélange d'excès diastéréoisomérique supérieur à 99%. Cette hélice ne permet en théorie de former que le complexe "diastéréoisomériquement" défavorisé avec l'acide tartrique **2-L** et le complexe match avec l'acide malique **3-L** et de ce fait devrait augmenter la sélectivité entre ces deux substrats.

La dernière itération aboutit à la séquence **21** dont la synthèse a été réalisée en deux étapes à partir du récepteur **20** (Schéma 9). La première étape constitue la réduction des groupements nitro de l'oligomère **20** par production d'hydrogène *in situ* utilisant du formate d'ammonium et du palladium sur charbon. La diamine **38** est obtenue avec un rendement de 95%. Pour terminer, le chlorure de (1S)-(-)-camphanyle est couplé avec **38** pour donner la capsule **21** avec un rendement de 65% après purification par chromatographie sur gel de silice.

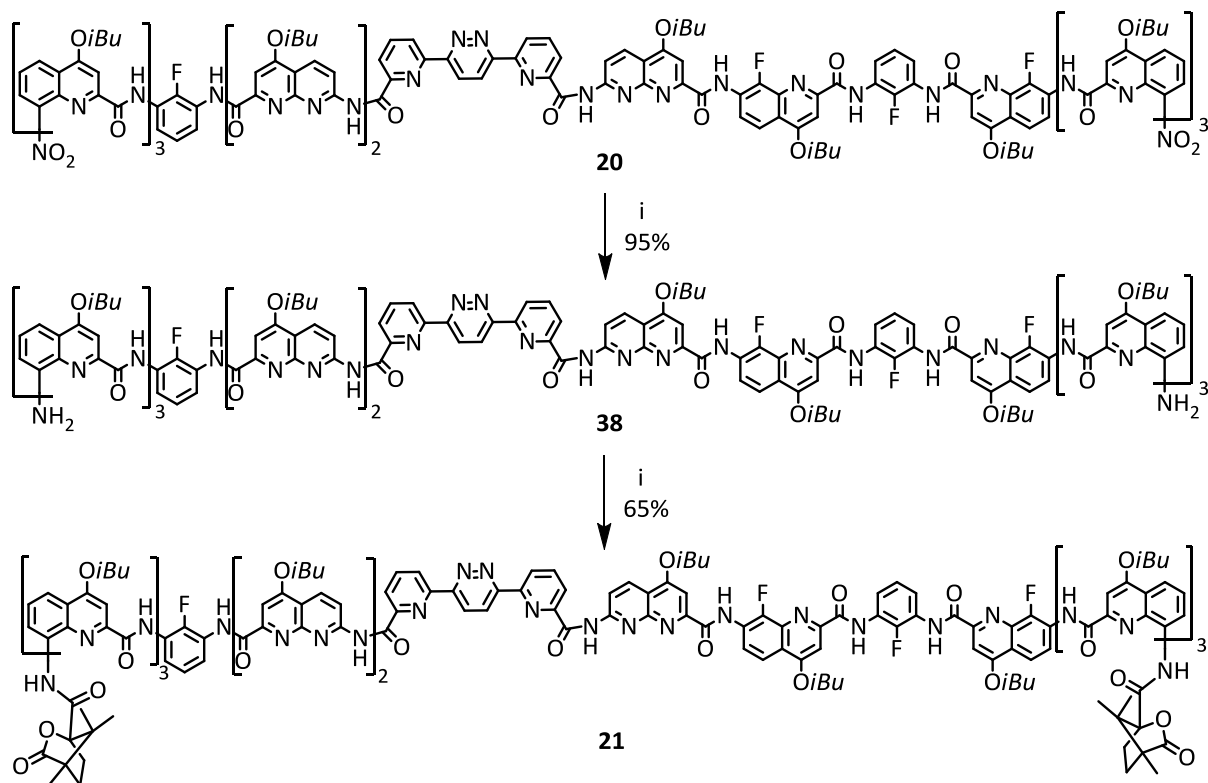


Schéma 9. Synthèse du récepteur **21** : i) Pd/C, formate d'ammonium, metavanadate d'ammonium, AcOEt, MeOH, H₂O, 95°C; ii) chlorure de (1S)-(-)-camphanyle, DIPEA, CHCl₃, t.a..

Les titrages de la capsule **21** par les acides **2-L** et **3-L** ont été effectués en spectroscopie RMN ¹H (Figure 24). Comme attendu, l'acide tartrique **2-L** forme un complexe avec **21** affichant une constante d'association plus faible ($K_a = 240 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$) que celle du complexe **20**⊃**2**. L'hélice droite (*P*) n'étant pas l'hélicité préférentielle pour l'acide tartrique *L*, ce dernier doit adopter une position mismatch dans la cavité moins propice à la formation de multiples liaisons hydrogènes nécessaires pour l'obtention d'une affinité optimale. En revanche, le complexe **21**⊃**3-L** qui ne présente plus de problèmes de diastéréosélectivité (de > 99%, seulement deux signaux d'acides carboxyliques pour **3-L**) possède une constante d'association approximative de 40000 L·mol⁻¹, valeur non précise car le titrage est proche de la stœchiométrie en raison de la forte affinité de **21** pour **3-L**. Néanmoins, cette valeur reflète une forte augmentation de sélectivité pour l'acide malique naturel **3-L**.

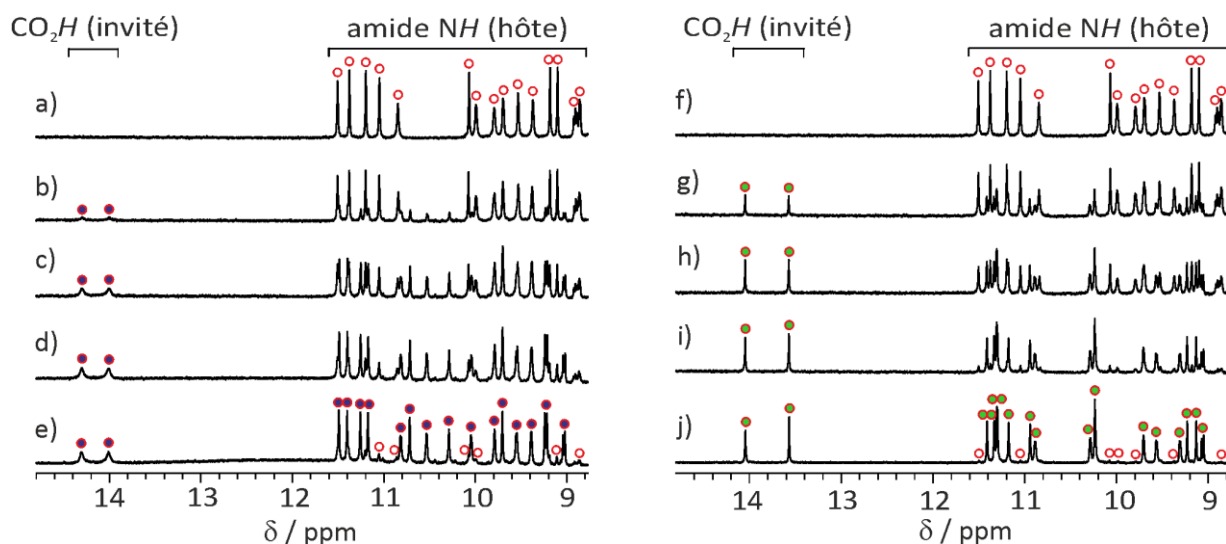


Figure 24. Zoom sur la région des amides des spectres RMN ^1H 300 MHz à 298 K de **21** (1mM dans 90:10 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) en présence de a) 0 équiv. de **2-L**. b) 1 équiv. de **2-L**. c) 4 équiv. de **2-L**. d) 8 équiv. de **2-L**. e) 16 équiv. de **2-L**. f) 0 équiv. de **3-L**. g) 0,25 équiv. de **3-L**. h) 0,5 équiv. de **3-L**. i) 1 équiv. de **3-L**. j) 2 équiv. de **3-L**. Les signaux du récepteur vide sont marqués par des cercles rouges vides. Les cercles rouges remplis de bleu indiquent la résonance du proton des acides carboxyliques du complexe **21(P)** \supset **2-L** tandis que les cercles rouges remplis de vert indiquent la résonance du proton des acides carboxyliques du **21(P)** \supset **3-L**.

La séquence **21** issue de l'évolution itérative de **5** affiche une sélectivité de 150:1 en faveur de celui-ci. Les itérations et affinités déterminées dans cette partie sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous.

Capsules	Acide tartrique 2-D/L	Acide malique 3-D/L
	K_a ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) [de (%)]	K_a ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) [de (%)]
1 : $\text{Q}_3\text{PN}_2\text{Pyr-Pyz-PyrN}_2\text{PQ}_3$	5300 [> 99]	70 [52]
5 : $\text{Q}_3\text{FN}_2\text{Pyr-Pyz-PyrN}_2\text{FQ}_3$	29000 [> 99]	550 [n.d. ^a]
18 : $\text{Q}_3\text{FN}_2\text{Pyr-Pyz-PyrNFQ}_3$	< 1 [-]	200 [n.d.]
19 : $\text{Q}_3\text{FN}_2\text{Pyr-Pyz-PyrNQ}^{\text{F}}\text{FQ}_3$	2600 [25]	5000 [88]
20 : $\text{Q}_3\text{FN}_2\text{Pyr-Pyz-PyrNQ}^{\text{F}}\text{FQ}^{\text{F}}\text{Q}_3$	2100 [> 99]	23000 [71]
21 : $\text{R}^*\text{Q}_3\text{FN}_2\text{Pyr-Pyz-PyrNQ}^{\text{F}}\text{FQ}^{\text{F}}\text{Q}_3\text{R}^*$	240 ^b	40000 ^c

Tableau 1. Constantes d'association et excès diastéréoisomériques mesurés par titrages RMN ^1H à 298 K dans 90:10 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$. ^a Non déterminé. ^b Titrage réalisé avec l'énantiomère **2-L**. ^c Titrage réalisé avec l'énantiomère **3-L**.

5. Perspectives : Fonctionnalisation de surfaces

A moyen terme, l'objectif de ce projet réside dans la production de senseurs pour l'acide malique L présent dans le vin. La reconnaissance sélective de ce dernier ayant été achevée, l'étape suivante correspond à la fonctionnalisation de surfaces telles que les fibres optiques ou les surfaces d'or. Le récepteur hélicoïdale **21**, sélectif de l'acide malique L sera greffé à la surface de fibres optiques par le groupe du Dr. Nathan McClenaghan (Université Bordeaux 1) via une préfonctionnalisation de leur surface avec une fonction amine. Celle-ci peut être réalisée par greffage covalent de triéthoxyaminopropyl-silane sur une partie des fonctions hydroxyles exposées à la surface de la fibre optique.¹⁶ Suite à ce greffage, il est possible de lier la capsule par formation d'une thio-urée issue de la réaction d'une amine aliphatique avec la capsule qui aura été modifiée à une terminaison par un isothiocyanate (Figure 25). La réponse en fluorescence des capsules greffées à la surface des fibres pourra ensuite être évaluée et comparée à celle obtenue en solution. Ce développement permettra d'apporter une application directe de la reconnaissance sélective de l'acide malique par une capsule d'oligoamides aromatiques.

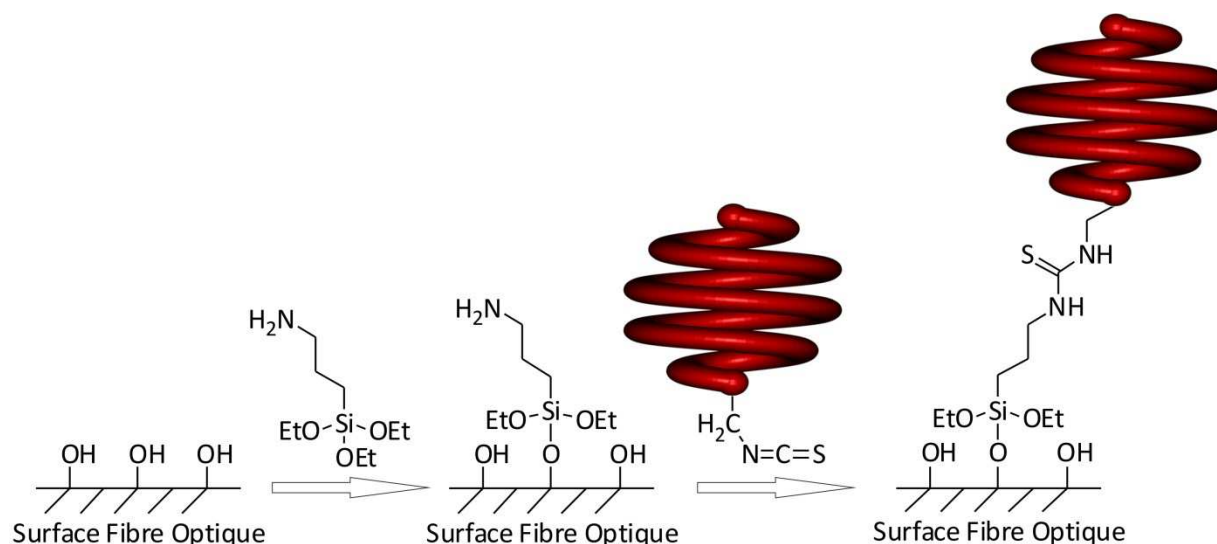


Figure 25. Exemple de greffage d'une capsule à la surface d'une fibre optique via la formation d'une fonction isothiocyanate.

[16] a) Fu, Y.; Tokuhisab, H.; Baker, L. A. *Chem. Commun.* **2009**, 4877-4879. b) Dunkers, J. P.; Lenhart, J. L.; Kueh, S. R.; van Zanten, J. H.; Advani, S. G.; Parnas, R. S. *Optics and Lasers in Engineering* **2001**, 35, 91-104. c) Rosenzweig, C. Z.; Kopelman, R. *Sensors and Actuators* **1996**, B 35-36, 475-483.

Le développement de senseurs peut également s'envisager par la synthèse de séquences foldamériques possédant une fonction alcyne à une extrémité qui peuvent ainsi être greffées sur des surfaces d'or par chimie click (Figure 26). Ce type de fonctionnalisation sera effectué par le groupe du Dr. Dario Bassani (Université Bordeaux 1) et aura pour but de prouver le concept de transport vertical de charges au sein de matériaux à base de foldamères en présence d'analytes en utilisant par exemple une pointe AFM.

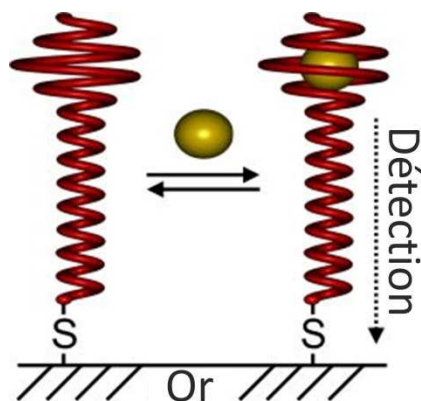


Figure 26. Capsule hélicoïdale greffée sur une surface d'or pour la détection d'une molécule invitée (sphère jaune).

La séquence **5**, sélective et affine de l'acide tartrique **2**, a été choisie pour débiter ce développement de par sa synthèse plus convergente. Une extrémité du récepteur **39** a été fonctionnalisée par une fonction alcyne alors que la seconde a été protégée par une fonction acétamide (Schéma 10). Cette capsule sera greffée à l'aide de la chimie click sur une surface d'or préfonctionnalisée par des groupements azotures. Le foldamère **39** dont la synthèse ne sera pas décrite, sera prochainement engagée dans des essais de greffage.

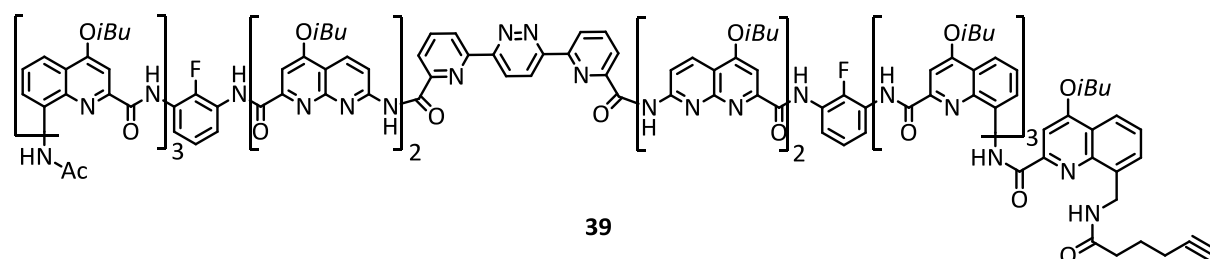


Schéma 10. Structure du récepteur **39**.

6. Conclusion

En résumé, la synthèse d'un récepteur affiné et sélectif de l'acide malique a été réalisée via la mise au point d'une stratégie d'évolution itérative dirigée d'une structure hélicoïdale d'oligoamides aromatiques. Tout d'abord, l'affinité pour l'acide malique a été augmentée de $70 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ à $40000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$, soit une augmentation d'un facteur 570. Ensuite, l'affinité pour l'acide tartrique a diminué d'un facteur 20 passant de $5300 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ à $240 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$. La sélectivité entre ces deux substrats a par conséquent été totalement inversée, l'acide malique naturel est maintenant reconnu par la meilleure séquence avec une sélectivité de 160:1. La stratégie de réduction de l'espace via l'introduction d'atomes de fluors à l'intérieur de la cavité s'est révélée très puissante alors que la délétion de monomères s'avère peu efficace dans le cas étudié. Nous avons montré à travers ce projet la grande capacité de prédiction et de modularité des capsules foldamériques. Un autre exemple concernant la reconnaissance de monosaccharides tirant profits de ces atouts sera présenté dans le cinquième chapitre de cette thèse. La phase de fonctionnalisation de surfaces pour le développement de senseur appliqué à la détection de l'acide malique durant la seconde fermentation du vin a déjà débuté.

7. Partie expérimentale

7.1. Methods for NMR

NMR spectra were recorded on two different NMR spectrometers: (1) an Avance II NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 7.05 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 300 MHz for ^1H observation, 282 MHz for ^{19}F observation and 75 MHz for ^{13}C observation by means of a 5-mm direct BBO H/X probe with Z gradient capabilities; (2) a DPX-400 NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 9.4 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 400 MHz for ^1H observation by means of a 5-mm direct QNP $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{31}\text{P}/^{19}\text{F}$ probe with gradient capabilities. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm, δ) relative to the ^1H residual signal of the deuterated solvent used. ^1H NMR splitting patterns with observed first-order coupling are designated as singlet (s), doublet (d), triplet (t), or quartet (q). Coupling constants (J) are reported in hertz. Samples were not degassed. Data processing was performed with Topspin 2.0 software.

7.2. Methods for CD

Solutions of malic acid were made up in DMSO. Chloroform was added to the DMSO solution until reaching a 90/10: chloroform/DMSO stock solution and mixed with receptors **19** and **20** just before the experiment. Then, aliquots of the guest solution were added to the cell with the receptor (2 mL, $[\text{receptor}]_{\text{initial}} = 30 \mu\text{M}$) in the same solvent mixture. Homogenization was performed after each addition and CD spectra were recorded on a Jasco J-815 spectropolarimeter at 298 K using a 10 mm pathlength cell. Changes in ellipticity were analysed according to a 1:1 binding model, using a non-linear least squares curve-fitting program implemented within Excel. The program yields binding constants K_a and limiting $\Delta\varepsilon$ as output.

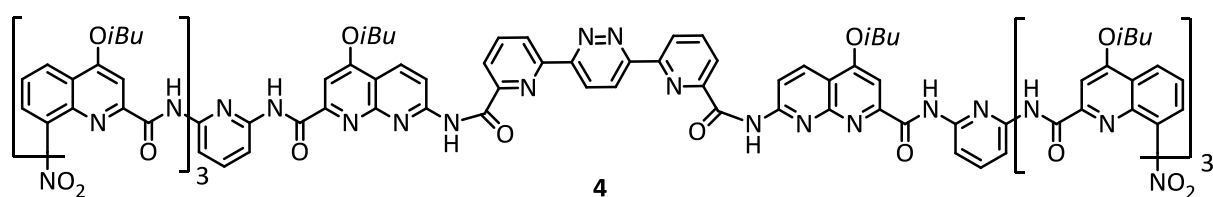
7.3. Methods for X-ray crystallography

Data collections were performed at the IECB X-ray facility (UMS 3033 CNRS) on a RIGAKU MM07 and a Bruker Microstar rotating anodes at the copper k_α wavelength at 213 K (capsule **19**→**2**) and (capsule **19**→**3**) and at the French CRG Beamline FIP at ESRF (capsule **20**→**3**).

The crystals were mounted on cryo-loops after quick soaking on Paratone—N oil from Hampton research and flash-frozen. All crystal structures were solved using the charge flipping algorithm implemented in the SUPERFLIP software¹⁷ and refined using SHELXL.¹⁸

7.4 Methods for chemical synthesis

All reactions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich or Alfa-Aesar and were used without further purification unless otherwise specified. Chloroform and diisopropylethylamine (DIPEA) were distilled from calcium hydride (CaH₂) prior to use. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on Merck silica gel 60-F254 plates and observed under UV light. Column chromatography was carried out on Merck GEDURAN Si60 (40-63 μm). Proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectra were recorded in deuterated solvents on 300 and 400 MHz spectrometers. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm, δ) relative to the signal of the NMR solvent used. ¹H NMR splitting patterns with observed first-order coupling are designated as singlet (s), doublet (d), triplet (t), or quartet (q). Coupling constants (J) are reported in hertz. Splitting patterns that could not be interpreted or easily visualized are designated as multiplet (m) or broad (br). ¹³C NMR spectra were recorded on 300 or 400 MHz spectrometers. Chemical shifts are reported in ppm (δ) relative to carbon resonances of the NMR solvent. ESI mass spectra were obtained on a Waters LCT Premier and a Bruker Reflex III spectrometers, from the Mass Spectrometry Laboratory at the European Institute of Chemistry and Biology (UMS 3033 - IECB), Pessac, France.

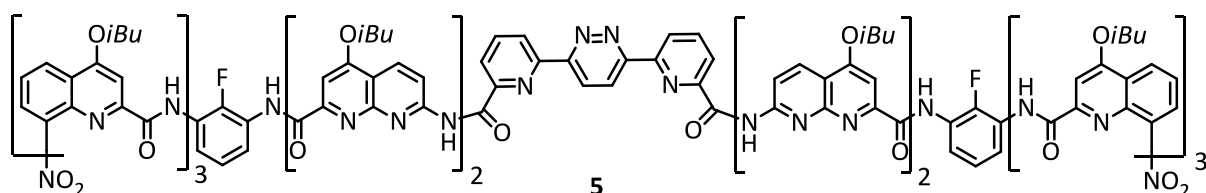


Caspule 4. Diacid **pyr-pyz-pyr**¹² (0.030 mmol, 0.010 g) and pentamer amine **9** (0.054 mmol, 0.060 g) were dissolved in dry chloroform (3 mL). Then, DIPEA (0.109 mmol, 0.020 mL) and PyBOP (0.082 mmol, 0.043 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 24 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash

[17] Palatinus, L.; Chapuis, G. *Appl. Crystallogr.* **2007**, 40, 786-790.

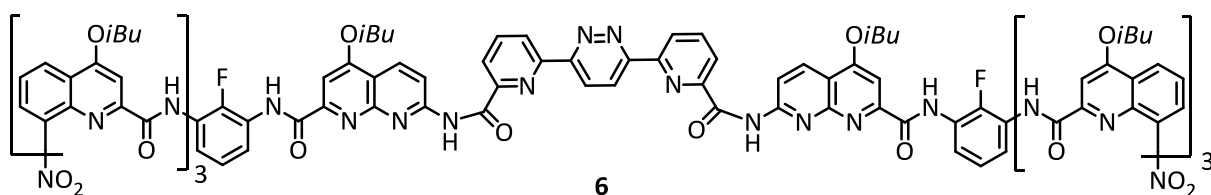
[18] Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.* A64, **2008**, 112-122.

chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:dichloromethane (20:80 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **4** as a yellow solid (21%, 0.016 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 11.71 (s, 2H); 11.04 (s, 2H); 9.73 (s, 2H); 9.31 (m, 4H); 9.20 (d, ³J = 6.4, 2H); 8.47 (m, 6H); 8.33 (d, ³J = 8.9, 2H); 8.22 (m, 6H); 8.03 (d, ³J = 7.5, 2H); 7.79 (d, ³J = 7.8, 2H); 7.71 (d, ³J = 8.1, 2H); 7.44 (m, 4H); 7.31 (d, ³J = 6.5, 2H); 7.17 (t, ³J = 8.0, 2H); 7.05 (t, ³J = 8.0, 2H); 6.95 (s, 2H); 6.84 (s, 2H); 6.66 (d, ³J = 7.6, 2H); 6.52 (d, ³J = 8.0, 2H); 6.43 (s, 2H); 5.82 (t, ³J = 8.0, 2H); 4.17 (m, 4H); 4.01 (m, 2H); 3.81 (m, 6H); 3.10 (m, 2H); 2.81 (m, 2H); 2.44 (m, 5H); 2.24 (m, 3H); 1.38 (d, ³J = 6.6, 6H); 1.32 (d, ³J = 6.7, 6H); 1.26 (d, ³J = 6.7, 12H); 1.14 (m, 12H); 0.67 (d, ³J = 6.5, 6H); 0.53 (d, ³J = 6.6, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 163.8; 162.8; 162.5; 161.3; 161.2; 160.2; 157.0; 153.8; 153.3; 152.9; 152.7; 152.4; 150.7; 149.2; 148.7; 147.6; 144.7; 139.8; 139.1; 138.9; 138.7; 138.5; 134.8; 134.4; 134.1; 128.0; 127.7; 126.2; 126.0; 124.1; 123.3; 121.9; 121.7; 118.5; 116.5; 116.2; 114.5; 114.3; 113.6; 109.1; 107.5; 99.8; 98.9; 97.5; 75.9; 75.4; 75.3; 75.0; 28.5; 28.4; 28.2; 19.7; 19.6; 19.5; 19.4; 19.3; 19.2; 18.6. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₃₆H₁₂₆N₂₈O₂₂ [M+H]⁺: 2504.97133 found 2504.97558.

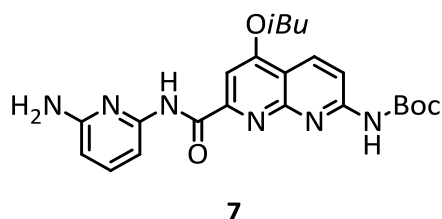


Capsule 5. Diacid **pyr-pyz-pyr** (0.042 mmol, 0.014 g) and hexamer amine **13** (0.084 mmol, 0.115 g) were dissolved in dry chloroform (4 mL). Then, DIPEA (0.210 mmol, 0.036 mL) and PyBOP (0.168 mmol, 0.088 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45°C for 48 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:dichloromethane (10:90 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **5** as a yellow solid (75%, 0.095 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 11.50 (s, 2H); 11.07 (s, 2H); 10.63 (s, 2H); 10.14 (s, 2H); 9.65 (s, 2H); 9.32 (s, 2H); 8.66 (d, ³J = 8.9, 2H); 8.56 (d, ³J = 8.8, 2H); 8.50 (d, ³J = 8.9, 2H); 8.33 (m, 6H); 8.22 (d, ³J = 7.4, 2H); 8.14 (m, 4H); 8.06 (d, ³J = 7.6, 2H); 8.00 (t, ³J = 7.3, 2H); 7.83 (t, ³J = 7.6, 2H); 7.52 (d, ³J = 8.0, 2H); 7.33 (m, 4H); 7.24 (s, 2H); 7.17 (m, 6H); 6.97 (s, 2H); 6.93 (t, ³J = 8.1, 2H); 6.84 (t, ³J = 7.8, 2H); 6.60 (d, ³J = 8.1, 2H); 6.44 (s, 2H); 5.98 (t, ³J = 7.8, 2H); 4.08 (m, 8H); 3.95 (t, ³J = 7.1, 4H); 3.87 (t, ³J = 7.1, 2H); 3.75 (t, ³J = 7.0, 2H); 2.95 (m, 2H); 2.81 (m, 2H); 2.39 (m, 10H); 1.24 (m, 48H); 0.45 (d, ³J = 6.2, 6H); 0.15 (d, ³J = 6.2, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 163.6; 163.4; 162.8; 162.7; 162.6; 162.5; 162.2; 160.8; 160.6; 159.6; 155.2; 154.8; 154.3; 153.7; 153.6; 153.5; 152.2; 151.7; 151.5; 150.6; 148.6; 147.0; 144.6; 140.6; 138.8; 138.7; 138.0; 137.7; 134.3; 133.9; 133.7; 133.6; 128.0; 127.5; 126.3; 126.2; 125.8; 125.7; 125.2; 125.1; 124.1; 124.0; 123.7; 123.5; 122.4; 121.6; 117.8; 116.7; 115.9; 115.8; 115.7; 115.1; 114.6; 114.2; 113.9; 113.2; 100.6; 99.7; 97.3; 97.0; 75.7; 75.6; 75.2; 75.0; 28.5; 28.4; 28.3;

28.2; 27.5; 19.6; 19.4; 19.1; 18.2 HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₆₄H₁₅₂F₂N₃₂O₂₆ [M+H]⁺: 3025.16354 found 3025.16821.

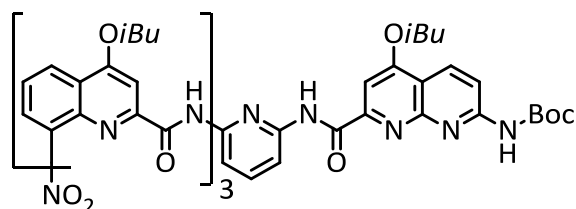


Capsule 6. Diacid **pyr-pyz-pyr** (0.043 mmol, 0.014 g) and pentamer amine **17** (0.086 mmol, 0.097 g) were dissolved in dry chloroform (4 mL). Then, DIPEA (0.215 mmol, 0.028 mL) and PyBOP (0.172 mmol, 0.090 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 48 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:dichloromethane (10:90 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **6** as a yellow solid (70%, 0.075 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 11.55 (s, 2H); 11.27 (s, 2H); 9.93 (s, 2H); 9.91 (s, 2H); 9.44 (s, 2H); 9.17 (d, ³J = 7.6, 2H); 8.55 (s, 2H); 8.40 (m, 4H); 8.33 (d, ³J = 6.8, 2H); 8.13 (m, 8H); 7.95 (t, ³J = 7.1, 2H); 7.78 (d, ³J = 8.3, 2H); 7.39 (s, 2H); 7.34 (d, ³J = 6.1, 2H); 7.19 (m, 4H); 7.00 (s, 2H); 6.91 (m, 4H); 6.73 (t, ³J = 8.2, 2H); 6.59 (s, 2H); 6.52 (br, 2H); 5.99 (br, 2H); 4.13 (d, ³J = 6.5, 4H); 3.96 (m, 8H); 3.09 (s, 2H); 2.95 (s, 2H); 2.36 (m, 8H); 1.35 (s, 12H); 1.25 (d, ³J = 6.7, 12H); 1.16 (br, 12H); 0.60 (s, 6H); 0.48 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 163.8; 163.0; 162.9; 162.6; 162.4; 161.7; 160.9; 160.1; 159.4; 157.4; 153.5; 153.0; 152.8; 152.7; 150.8; 147.8; 147.5; 144.6; 143.2; 140.8; 138.9; 138.6; 138.5; 138.4; 134.7; 134.2; 134.1; 128.0; 127.9; 126.9; 126.4; 126.3; 126.0; 125.8; 125.4; 125.3; 124.3; 124.1; 123.5; 123.4; 122.1; 121.8; 118.3; 116.8; 116.2; 115.1; 114.7; 114.1; 113.5; 112.6; 99.9; 99.4; 97.9; 97.2; 75.9; 75.5; 75.4; 75.1; 28.4; 28.3; 28.2; 27.6; 19.7; 19.6; 19.5; 19.4; 19.3; 19.2; 18.4. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₃₈H₁₂₆F₂N₂₆O₂₂ [M+H]⁺: 2538.96199 found 2538.96555.



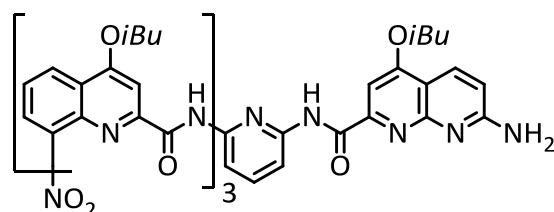
Dimer 7. Acid Boc-N-CO₂H^{11b} (0.690 mmol, 0.250 g) and 2,6-diaminopyridine H₂N-P-NH₂ (6.9 mmol, 0.750 g) were dissolved in dry chloroform (30 mL). Then, DIPEA (2.76 mmol, 0.5 mL) and PyBOP (1.38 mmol, 0.720 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 24 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with a citric acid solution (5% aq), water (3 times), dried over Na₂SO₄, filtered and then concentrated. The residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **7** as a white solid (74%, 0.230 g). ¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 10.43 (s, 1H); 8.56 (d, ³J = 9.1, 1H); 8.32 (d, ³J = 9.1, 1H); 8.11 (d, ³J = 9.3, 1H); 7.65 (s, 1H); 6.30 (d, ³J = 8.5, 1H); 7.53 (dd, ³J = 8.1, 2H); 4.33 (s, 2H); 4.09 (d, ³J = 6.6, 2H); 2.29 (m, 1H); 1.57 (s, 9H); 1.13 (d, ³J = 6.7, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm = 164.0; 162.4; 157.5; 155.1; 154.8; 153.9; 152.2; 149.7; 140.0; 134.2; 114.1; 113.7; 104.7; 103.7; 98.8; 82.1; 75.6; 28.3; 28.2; 19.3. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₂₈N₆O₄ [M+H]⁺: 453.2251 found 453.2240.



8

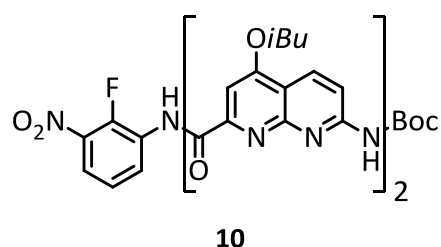
Pentamer 8. Acid O₂N-Q₃-CO₂H^{5b} (0.550 mmol, 0.426 g) and dimer amine **7** (0.500 mmol, 0.230 g) were dissolved in dry chloroform (15 mL). Then, DIPEA (2 mmol, 0.35 mL) and PyBOP (1 mmol, 0.520 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 24 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:dichloromethane (10:90 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **8** as a yellow solid (64%, 0.386 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 11.99 (s, 1H); 11.89 (s, 1H); 9.82 (s, 1H); 9.51 (s, 1H); 9.14 (d, ³J = 8.9, 1H); 8.66 (d, ³J = 9.0, 1H); 8.59 (d, ³J = 8.9, 1H); 8.52 (d, ³J = 9.8, 1H); 8.39 (d, ³J = 9.1, 1H); 8.05 (m, 2H); 7.94 (s, 1H); 7.76 (m, 3H); 7.62 (d, ³J = 8.0, 1H); 7.55 (d, ³J = 9.0, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.38 (t, ³J = 8.3, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.00 (s, 1H); 6.84 (t, ³J = 9.6, 1H); 6.49 (t, ³J = 8.0, 1H); 4.21 (d, ³J = 6.3, 2H); 4.07 (m, 4H); 3.94 (d, ³J = 6.5, 2H); 2.37 (m, 3H); 2.10 (m, 1H); 1.59 (s, 9H); 1.22 (m, 20H); 1.04 (d, ³J = 6.7, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 164.0; 163.5; 163.4; 163.2; 163.1; 162.5; 161.5; 161.0; 154.7; 154.6; 154.4; 153.9; 152.2; 150.9; 149.7; 148.7; 147.8; 145.3; 139.9; 139.4; 139.2; 139.0; 135.0; 134.5; 134.1; 128.4; 128.1; 126.5; 126.0; 124.4; 123.7; 122.4; 122.3; 119.3; 117.8; 116.4; 115.5; 114.2; 113.5; 110.6; 108.7; 99.9; 99.8; 97.8; 82.3; 75.9; 75.8; 75.5; 75.4; 28.4; 28.3; 28.2; 28.1; 19.5; 19.4; 19.4; 19.3. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₆₅H₆₈N₁₂O₁₂ [M+H]⁺: 1209.5159 found 1209.5148.



9

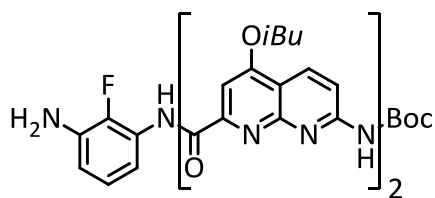
Pentamer 9. Trifluoroacetic acid (0.4 mL) was added drop wise to a solution of **8** (0.064 mmol, 0.078 g) in 2 mL of chloroform under nitrogen at RT. Then, the resultant mixture was stirred at RT for 5 hours. The volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in

dichloromethane and washed with a saturated solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layers were dried over Na₂SO₄ then the volatiles were removed under reduced pressure to give the amine derivative **9** as yellow solid (99%, 0.070 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 12.00 (s, 1H); 11.83 (s, 1H); 9.75 (s, 1H); 9.68 (s, 1H); 9.15 (d, ³J = 6.9, 1H); 8.54 (m, 2H); 8.34 (d, ³J = 8.9, 1H); 8.07 (m, 2H); 7.84 (s, 1H); 7.75 (dd, ³J = 7.9, 2H); 7.66 (s, 1H); 7.62 (d, ³J = 8.3, 1H); 7.56 (d, ³J = 6.3, 1H); 7.39 (t, ³J = 8.0, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.06 (m, 2H); 6.77 (d, ³J = 8.8, 1H); 6.53 (t, ³J = 8.0, 1H); 5.05 (s, 2H); 4.17 (d, ³J = 6.4, 2H); 4.06 (m, 4H); 3.96 (d, ³J = 6.5, 2H); 2.37 (m, 3H); 2.10 (m, 1H); 1.22 (m, 16H); 1.06 (d, ³J = 6.5, 8H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 163.9; 163.5; 163.4; 163.1; 162.9; 162.8; 161.4; 161.2; 160.1; 155.9; 154.4; 152.3; 150.7; 150.0; 148.8; 147.9; 145.3; 140.0; 139.4; 139.3; 122.5; 122.4; 119.4; 117.6; 116.3; 115.9; 112.3; 110.9; 110.3; 108.6; 99.8; 99.6; 98.0; 97.3; 75.6; 75.5; 75.2; 28.4; 28.3; 28.2; 19.5; 19.4; 19.2. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₆₀H₆₀N₁₂O₁₀ [M+H]⁺: 1109.4634 found 1109.4617.



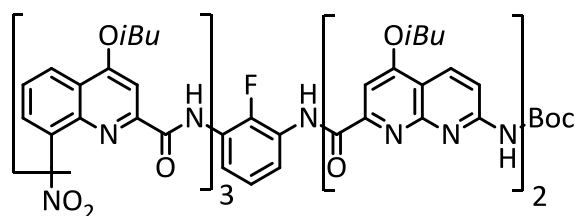
Trimer 10. Acid Boc-N₂-CO₂H^{11b} (1.54 mmol, 0.931 g) and monomer H₂N-F-NO₂¹⁹ (1.54 mmol, 0.240 g) were dissolved in dry chloroform (30 mL). Then, DIPEA (6.16 mmol, 1.07 mL) and PyBOP (3.08 mmol, 1.603 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 48 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **10** as a white solid (82%, 0.933 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 11.30 (s, 1H); 10.74 (s, 1H); 8.82 (m, 2H); 8.72 (d, ³J = 9.0, 1H); 8.57 (d, ³J = 9.1, 1H); 8.38 (d, ³J = 9.1, 1H); 7.84 (t, ³J = 6.9, 1H); 7.75 (m, 2H); 7.67 (s, 1H); 7.37 (t, ³J = 7.1, 1H); 4.13 (t, ³J = 6.5, 4H); 2.32 (m, 2H); 1.60 (s, 9H); 1.16 (m, 12H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 164.4; 164.3; 163.7; 162.9; 155.5; 154.9; 154.8; 154.6; 153.2; 152.9; 152.4; 148.8; 145.3; 138.0; 137.9; 134.6; 134.1; 128.9; 128.7; 127.2; 124.5; 124.4; 120.6; 115.5; 115.3; 114.6; 114.2; 99.0; 98.8; 82.3; 76.1; 76.0; 28.5; 28.4; 28.3; 19.4. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₃₇H₃₉FN₈O₈ [M+H]⁺: 743.29531 found 743.29575.

[19] Gan, Q.; Bao, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Xiang, J.; Liu, S.; Huc, I.; Jiang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1715-1718.



11

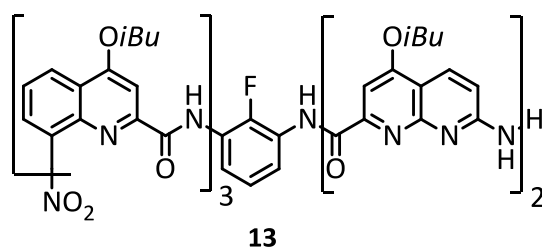
Trimer 11. To a solution of trimer **10** (1.21 mmol, 0.900 g) in EtOAc (98 mL) and MeOH (26 mL), 5% Pd/C (45 mg) and NH_4VO_3 (cat.) was added at RT. An aqueous solution of ammonium formate (2.7 g in 13 mL of water) was added and the reaction mixture was stirred at 95 °C for 12 hours. Cooled down the solution and filtered over celite. Filtrate was concentrated, solubilized in CH_2Cl_2 and washed with water. Dried the organic layer with Na_2SO_4 , the filtrate was concentrated and azeotroped with toluene. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with EtOAc:dichloromethane (10:90 vol/vol) to obtain **11** as a yellow solid (71%, 0.616 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 11.26 (s, 1H); 10.42 (d, $^3J = 1.6$, 1H); 8.78 (d, $^3J = 9.0$, 1H); 8.71 (d, $^3J = 9.0$, 1H); 8.57 (d, $^3J = 9.1$, 1H); 8.36 (d, $^3J = 9.1$, 1H); 7.80 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.65 (s, 1H); 6.99 (t, $^3J = 8.2$, 1H); 6.62 (t, $^3J = 8.2$, 1H); 4.12 (m, 4H); 3.81 (s, 2H); 2.31 (m, 2H); 1.59 (s, 9H); 1.15 (m, 12H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm = 164.3; 164.1; 163.6; 162.3; 155.3; 154.9; 154.3; 154.2; 152.9; 152.2; 134.8; 134.6; 134.1; 126.4; 126.3; 124.4; 124.3; 115.1; 114.5; 114.0; 113.0; 111.9; 99.1; 98.7; 82.2; 75.9; 28.4; 28.3; 19.3. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{FN}_8\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 713.32113 found 713.32131.



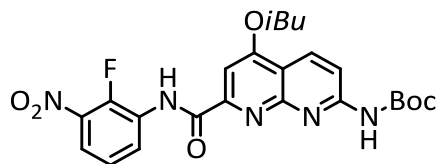
12

Hexamer 12. Acid $\text{O}_2\text{N-Q}_3\text{-CO}_2\text{H}$ (0.84 mmol, 0.651 g) was solubilized in anhydrous CHCl_3 (15 mL). Oxalyl chloride (3.36 mmol, 0.29 mL) was added and the reaction was allowed to stir at RT for 2 h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 1 h to yield acid chloride $\text{O}_2\text{N-Q}_3\text{-COCl}$ as a yellow solid. To a solution of trimer amine **11** (0.84 mmol, 0.600 g) and distilled DIPEA (3.36 mmol, 0.58 mL) in dry CHCl_3 (15 mL) was added dropwise at 0°C a solution of the freshly prepared acid chloride $\text{O}_2\text{N-Q}_3\text{-COCl}$ in dry CHCl_3 (15 mL). The reaction was allowed to proceed at RT overnight. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **12** as a yellow solid (89%, 1.1 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 12.09 (s, 1H); 12.03 (s, 1H); 11.02 (s, 1H); 10.25 (d, $^3J = 3.9$, 1H); 10.05 (d, $^3J = 2.9$, 1H); 9.59 (s, 1H); 9.30 (d, $^3J = 7.7$, 1H); 8.77

(m, 2H); 8.66 (d, $^3J = 7.7$, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.56 (m, 3H); 8.25 (t, $^3J = 8.3$, 1H); 8.03 (d, $^3J = 8.4$, 1H); 7.90 (t, $^3J = 8.3$, 1H); 7.74 (m, 3H); 7.55 (d, $^3J = 7.5$, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.38 (t, $^3J = 8.3$, 1H); 7.20 (t, $^3J = 9.6$, 1H); 7.15 (d, $^3J = 8.4$, 1H); 6.95 (s, 1H); 6.67 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 4.16 (m, 6H); 3.94 (d, $^3J = 6.5$, 4H); 2.38 (m, 4H); 1.85 (m, 1H); 1.72 (s, 9H); 1.28 (d, $^3J = 6.7$, 6H); 1.19 (m, 18H); 0.64 (br, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm = 164.5; 164.4; 164.2; 163.8; 163.5; 163.3; 161.9; 161.5; 160.7; 156.7; 155.3; 154.5; 154.4; 154.2; 153.5; 152.6; 151.1; 148.2; 145.6; 139.4; 139.3; 139.2; 135.2; 134.4; 133.7; 128.3; 128.1; 126.6; 126.0; 125.9; 124.5; 123.9; 122.9; 122.4; 119.4; 117.7; 116.6; 116.4; 116.3; 115.0; 114.9; 114.4; 101.5; 100.3; 98.6; 98.5; 97.7; 82.0; 76.0; 75.7; 75.6; 28.8; 28.5; 28.4; 28.3; 19.6; 19.5; 19.4; 19.1. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{79}\text{H}_{81}\text{FN}_{14}\text{O}_{14}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1469.61190 found 1469.61298.

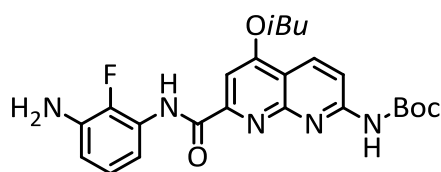


Hexamer 13. Trifluoroacetic acid (0.8 mL) was added drop wise to a solution of **12** (0.102 mmol, 0.150 g) in 4 mL of chloroform under nitrogen at RT. Then, the resultant mixture was stirred at RT for 6 hours. The volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated solution of NaHCO_3 , distilled water and then with brine. The organic layers were dry over Na_2SO_4 then the volatiles were removed under reduced pressure to give the amine derivative **13** as yellow solid (99%, 0.137 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 12.10 (s, 1H); 12.04 (s, 1H); 11.27 (s, 1H); 10.11 (m, 2H); 9.10 (d, $^3J = 7.2$, 1H); 8.74 (m, 2H); 8.67 (d, $^3J = 7.3$, 1H); 8.55 (d, $^3J = 7.3$, 1H); 8.42 (s, 1H); 8.33 (m, 2H); 8.02 (d, $^3J = 7.8$, 1H); 7.92 (t, $^3J = 7.3$, 1H); 7.73 (m, 2H); 7.60 (s, 1H); 7.57 (d, $^3J = 6.5$, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.38 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 7.20 (m, 2H); 6.97 (s, 1H); 6.85 (d, $^3J = 8.9$, 1H); 6.65 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 6.18 (s, 2H); 4.18 (d, $^3J = 6.2$, 4H); 4.06 (d, $^3J = 6.4$, 2H); 3.94 (d, $^3J = 6.5$, 4H); 2.33 (m, 4H); 1.82 (m, 1H); 1.27 (d, $^3J = 6.7$, 6H); 1.20 (m, 12H); 1.13 (d, $^3J = 6.7$, 6H); 0.62 (br, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm = 164.3; 164.0; 163.7; 163.5; 163.3; 163.1; 161.8; 161.3; 160.7; 156.5; 154.3; 154.1; 154.0; 153.2; 151.3; 150.7; 148.1; 145.2; 139.2; 139.1; 139.0; 134.9; 134.1; 134.0; 132.5; 128.1; 126.6; 126.4; 125.8; 124.3; 124.2; 123.7; 122.6; 122.2; 119.0; 117.5; 116.5; 116.2; 116.1; 114.7; 114.5; 114.4; 113.3; 111.1; 100.8; 100.1; 98.1; 97.6; 97.0; 75.7; 75.3; 28.2; 28.1; 28.0; 27.9; 19.4; 19.3; 19.2; 19.1. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{74}\text{H}_{73}\text{FN}_{14}\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1369.55947 found 1369.55982.



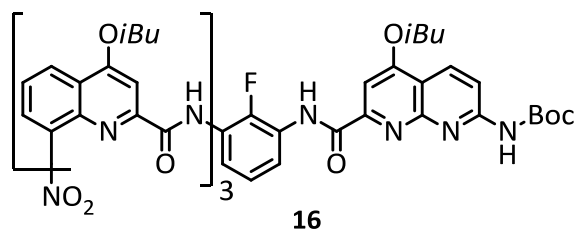
14

Dimer 14. Acid Boc-N-CO₂H (0.704 mmol, 0.254 g) and monomer H₂N-F-NO₂ (0.640 mmol, 0.100 g) were dissolved in dry chloroform (5 mL). Then, DIPEA (1.92 mmol, 0.33 mL) and PyBop (1.28 mmol, 0.666 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 24 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:dichloromethane (10:90 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **14** as a white solid (72%, 0.230 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 10.61 (s, 1H); 8.83 (t, ³J = 6.7, 1H); 8.58 (d, ³J = 9.1, 1H); 8.36 (d, ³J = 9.1, 1H); 7.82 (t, ³J = 6.9, 1H); 7.71 (s, 2H); 7.35 (t, ³J = 8.3, 1H); 4.11 (d, ³J = 6.5, 2H); 2.31 (m, 1H); 1.57 (s, 9H); 1.14 (d, ³J = 6.7, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 164.3; 162.8; 155.6; 154.7; 152.7; 152.3; 148.0; 145.3; 137.7; 134.2; 128.7; 128.6; 126.9; 124.4; 124.3; 120.3; 114.4; 114.3; 98.7; 82.2; 75.9; 28.3; 28.2; 19.3. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₂₆FN₅O₆ [M+H]⁺: 500.1946 found 500.1950.

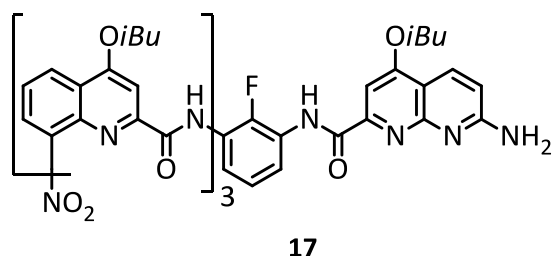


15

Dimer 15. To a solution of dimer **14** (0.4 mmol, 0.200 g) in EtOAc (30 mL) was added Pd/C (20 mg) under nitrogen. Then the reaction mixture was vigorously stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 16 h. The mixture was filtered through a pad of celite with dichloromethane and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:dichloromethane (20:80 vol/vol) to obtain **15** as a white solid (90%, 0.170 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 10.31 (s, 1H); 8.57 (d, ³J = 9.1, 1H); 8.33 (d, ³J = 9.1, 1H); 7.81 (t, ³J = 7.4, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.69 (s, 1H); 6.98 (t, ³J = 8.1, 1H); 6.60 (t, ³J = 8.2, 1H); 4.10 (d, ³J = 6.5, 2H); 3.78 (s, 2H); 2.29 (m, 1H); 1.56 (s, 9H); 1.13 (d, ³J = 6.7, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm = 164.2; 162.4; 155.4; 154.9; 154.0; 152.4; 144.6; 141.4; 134.8; 134.6; 134.3; 126.5; 126.4; 124.4; 114.2; 113.9; 112.9; 111.7; 99.0; 82.1; 75.9; 28.4; 28.3; 19.4. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₂₈FN₅O₄ [M+H]⁺: 470.2204 found 470.2206.

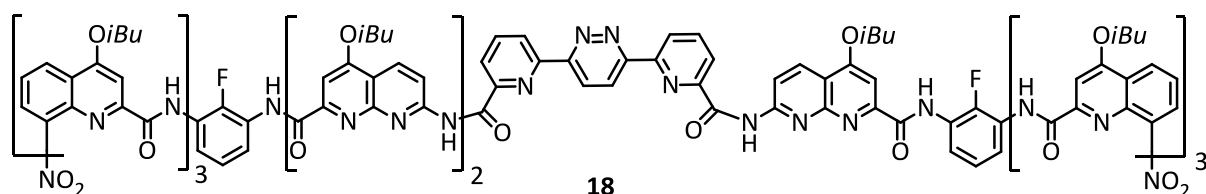


Pentamer 16. Acid $O_2N-Q_3-CO_2H$ (1.2 mmol, 0.930 g) was suspended in anhydrous $CHCl_3$ (10 mL). Oxalyl chloride (0.52 mL, 6 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at RT for 2 h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 1 h to yield acid chloride O_2N-Q_3-COCl as a yellow solid. To a solution of dimer amine **15** (1.2 mmol, 0.563 g) and distilled DIPEA (6 mmol, 1 mL) in dry $CHCl_3$ (5 mL) was added dropwise at $0^\circ C$ a solution of the freshly prepared acid chloride O_2N-Q_3-COCl in dry $CHCl_3$ (5 mL). The reaction was allowed to proceed at RT overnight. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with EtOAc:dichloromethane (5:95 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **16** as a yellow solid (75%, 1.1 g). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 11.98 (s, 1H); 11.67 (s, 1H); 9.85 (d, $^3J = 3.1$, 1H); 9.55 (s, 1H); 9.09 (d, $^3J = 6.8$, 1H); 8.70 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 8.52 (d, $^3J = 9.6$, 1H); 8.44 (d, $^3J = 9.0$, 1H); 8.04 (d, $^3J = 7.4$, 1H); 7.97 (m, 2H); 7.91 (s, 1H); 7.75 (m, 4H); 7.54 (d, $^3J = 6.3$, 1H); 7.38 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.14 (t, $^3J = 8.3$, 1H); 7.06 (s, 1H); 6.53 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 4.18 (d, $^3J = 6.5$, 2H); 4.13 (d, $^3J = 6.7$, 2H); 4.04 (d, $^3J = 6.5$, 2H); 3.97 (d, $^3J = 6.5$, 2H); 2.31 (m, 4H); 1.60 (s, 9H); 1.24 (d, $^3J = 6.7$, 6H); 1.19 (d, $^3J = 6.7$, 12H); 1.09 (d, $^3J = 6.7$, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 164.0; 163.5; 163.4; 163.2; 163.1; 162.6; 161.7; 160.9; 154.9; 154.8; 154.0; 153.9; 152.3; 150.8; 148.1; 145.3; 145.2; 142.8; 139.4; 139.3; 139.2; 134.9; 134.3; 134.2; 128.3; 128.2; 126.9; 126.3; 126.2; 126.0; 125.9; 124.5; 124.0; 123.7; 122.4; 119.9; 118.7; 118.4; 116.6; 116.0; 115.5; 114.2; 113.6; 99.9; 99.7; 98.9; 97.9; 82.2; 75.9; 75.7; 75.5; 75.4; 28.4; 28.3; 28.2; 19.5; 19.4; 19.3; 19.2. HRMS (ES^+): m/z calcd for $C_{66}H_{68}FN_{11}O_{12}$ [$M+Na$] $^+$: 1248.4930 found 1248.4923.



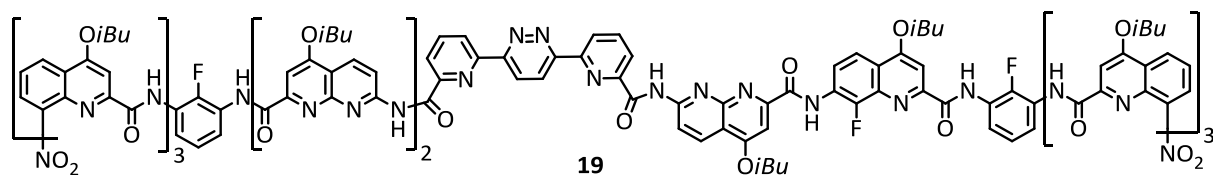
Pentamer 17. Trifluoroacetic acid (1.2 mL) was added drop wise to a solution of **16** (0.326 mmol, 0.400 g) in 6 mL of chloroform under nitrogen at RT. Then, the resultant mixture was stirred at RT for 5 hours. The volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, distilled water and then with brine. The organic layers were dry over Na_2SO_4 then the volatiles were removed under reduce

pressure to give the amine derivative **17** as yellow solid (98%, 0.358 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 11.99 (s, 1H); 11.70 (s, 1H); 9.87 (d, $^3J = 3.0$, 1H); 9.74 (s, 1H); 9.13 (d, $^3J = 6.8$, 1H); 8.65 (d, $^3J = 6.8$, 1H); 8.53 (d, $^3J = 7.0$, 1H); 8.33 (d, $^3J = 8.9$, 1H); 8.09 (t, $^3J = 7.5$, 1H); 8.06 (d, $^3J = 7.2$, 1H); 7.95 (t, $^3J = 7.1$, 1H); 7.76 (d, $^3J = 8.0$, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.56 (d, $^3J = 6.2$, 1H); 7.40 (t, $^3J = 8.2$, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.15 (t, $^3J = 8.1$, 1H); 7.09 (s, 1H); 6.71 (d, $^3J = 8.9$, 1H); 6.59 (t, $^3J = 8.1$, 1H); 5.46 (s, 2H); 4.14 (d, $^3J = 6.5$, 2H); 4.06 (d, $^3J = 6.4$, 2H); 3.98 (d, $^3J = 6.5$, 4H); 2.36 (m, 3H); 2.17 (m, 1H); 1.25 (d, $^3J = 6.7$, 6H); 1.19 (m, 12H); 1.03 (d, $^3J = 6.8$, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 164.0; 163.7; 163.5; 163.2; 163.1; 161.4; 160.9; 160.7; 156.1; 154.1; 152.3; 150.7; 148.2; 145.3; 144.8; 142.4; 139.4; 139.2; 139.1; 135.1; 134.1; 132.9; 128.4; 128.2; 126.9; 126.5; 126.4; 126.1; 125.9; 124.5; 124.4; 123.7; 122.4; 119.5; 118.1; 117.5; 116.5; 116.4; 115.0; 112.4; 110.7; 100.0; 99.4; 98.0; 97.4; 75.8; 75.5; 75.4; 75.2; 28.4; 28.3; 28.1; 19.5; 19.4; 19.3; 19.2. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{61}\text{H}_{60}\text{FN}_{11}\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1126.4588 found 1126.4580.

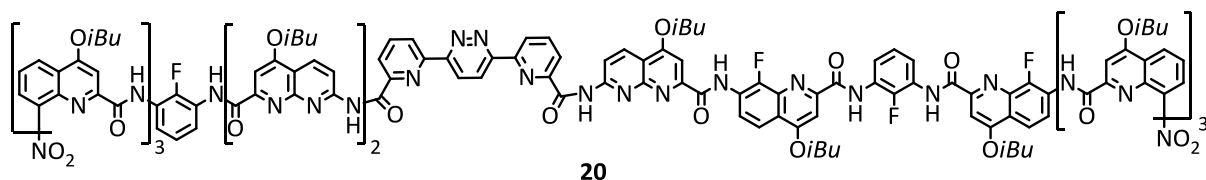


Capsule 18. Oligomer **24** was reacted with tetrabutylammonium fluoride to yield acid **25** and was used in subsequent reaction without purification. Acid **25** (0.033 mmol, 0.055 g) and amine **17** (0.033 mmol, 0.037 g) were dissolved in dry chloroform (4 mL). Then, DIPEA (0.099 mmol, 0.018 mL) and PyBop (0.066 mmol, 0.034 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 72 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with EtOAc:dichloromethane (10:90 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **18** as a yellow solid (70%, 0.064 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 11.60 (s, 1H); 11.55 (s, 1H); 11.40 (s, 1H); 11.15 (s, 1H); 10.74 (s, 1H); 9.93 (s, 1H); 9.67 (s, 1H); 9.61 (d, $^3J = 3.2$, 1H); 9.54 (d, $^3J = 3.2$, 1H); 9.31 (s, 1H); 9.26 (d, $^3J = 3.6$, 1H); 8.82 (m, 2H); 8.65 (m, 3H); 8.53 (m, 3H); 8.40 (m, 6H); 8.31 (d, $^3J = 9.0$, 1H); 8.26 (d, $^3J = 7.5$, 1H); 8.13 (m, 3H); 7.93 (t, $^3J = 7.8$, 1H); 7.85 (m, 2H); 7.73 (d, $^3J = 7.5$, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.35 (m, 8H); 7.20 (m, 4H); 7.09 (s, 1H); 7.98 (m, 2H); 7.89 (m, 2H); 6.72 (d, $^3J = 7.8$, 1H); 6.59 (d, $^3J = 7.9$, 1H); 6.20 (s, 1H); 5.95 (m, 2H); 4.28 (br, 1H); 4.02 (m, 12H); 3.72 (br, 1H); 3.16 (m, 3H); 2.94 (br, 1H); 2.38 (m, 9H); 1.27 (m, 42H); 0.59 (br, 3H); 0.48 (br, 3H); 0.32 (br, 3H); 0.18 (br, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 163.8; 163.5; 163.3; 163.2; 163.1; 162.8; 162.7; 162.5; 162.4; 162.0; 161.9; 160.9; 160.6; 160.3; 159.9; 159.8; 157.0; 156.1; 154.0; 153.7; 153.6; 153.4; 153.3; 152.9; 152.7; 152.1; 151.9; 150.8; 150.6; 148.1; 147.3; 144.8; 143.2; 140.8; 138.9; 138.7; 138.5; 138.3; 137.8; 134.7; 134.5; 134.2; 134.1; 134.0; 133.6; 128.0; 127.9; 127.8; 127.0; 126.4; 126.3; 125.9; 125.6; 125.5; 125.1; 125.0; 124.9; 124.2; 124.1; 123.7; 123.6; 123.1; 122.3; 122.2; 121.9; 121.5; 118.0; 116.7; 115.8; 115.6; 115.3; 114.9; 114.6;

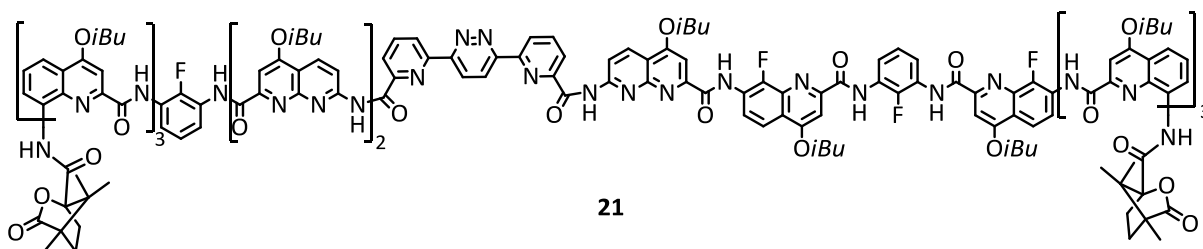
114.4; 114.1; 113.4; 112.8; 100.4; 99.7; 99.6; 98.2; 97.3; 96.9; 76.0; 75.7; 75.6; 75.5; 75.4; 75.3; 75.1; 28.5; 28.4; 28.3; 28.2; 27.7; 27.5; 19.5; 19.4; 19.3; 19.1; 18.3. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₅₁H₁₃₉F₂N₂₉O₂₄ [M+H]⁺: 2782.06276 found [M+2H]²⁺: 1391.03509.



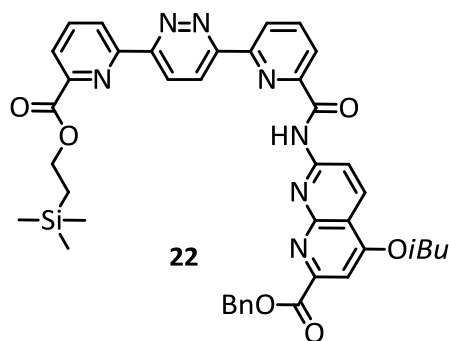
Capsule 19. Oligomer **24** was reacted with tetrabutylammonium fluoride to yield acid **25** and was used in subsequent reaction without purification. Acid **25** (0.042 mmol, 0.070 g) and amine **31** (0.042 mmol, 0.058 g) were dissolved in dry chloroform (4 mL). Then, DIPEA (0.168 mmol, 0.030 mL) and PyBop (0.084 mmol, 0.044 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 48 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:cyclohexane (40:60 vol/vol) to obtain **19** as a yellow solid (71%, 0.092 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 11.56 (s, 1H); 11.52 (s, 1H); 11.38 (s, 1H); 10.96 (s, 1H); 10.88 (s, 1H); 10.01 (m, 2H); 9.91 (s, 1H); 9.80 (s, 1H); 9.52 (d, ³J = 3.6, 1H); 9.20 (d, ³J = 3.5, 1H); 9.02 (s, 1H); 8.91 (m, 2H); 8.74 (d, ³J = 7.1, 1H); 8.65 (d, ³J = 9.0, 1H); 8.55 (d, ³J = 8.8, 1H); 8.42 (d, ³J = 6.8, 1H); 8.34 (m, 4H); 8.27 (d, ³J = 6.8, 1H); 8.12 (m, 7H); 7.97 (d, ³J = 7.3, 1H); 7.70 (m, 8H); 7.52 (s, 1H); 7.42 (d, ³J = 7.8, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.18 (m, 6H); 7.05 (m, 4H); 6.88 (m, 4H); 6.73 (d, ³J = 7.3, 1H); 6.69 (s, 1H); 6.33 (s, 1H); 6.23 (t, ³J = 8.0, 1H); 5.98 (t, ³J = 8.0, 1H); 4.34 (br, 1H); 4.17 (m, 8H); 3.98 (m, 3H); 3.83 (m, 2H); 3.61 (m, 4H); 3.26 (t, ³J = 9.0, 1H); 2.88 (t, ³J = 8.7, 1H); 2.39 (m, 10H); 1.27 (m, 48H); 0.42 (d, ³J = 6.4, 3H); 0.32 (d, ³J = 6.5, 3H); 0.14 (d, ³J = 6.5, 3H); -0.15 (d, ³J = 6.6, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 163.7; 163.4; 163.3; 163.1; 162.8; 162.7; 162.6; 162.5; 162.3; 161.7; 161.6; 161.0; 160.9; 160.8; 160.6; 159.8; 159.6; 155.7; 154.8; 154.4; 154.3; 153.8; 153.7; 153.0; 152.3; 152.2; 152.1; 151.5; 151.1; 151.0; 150.6; 144.8; 148.2; 147.3; 146.9; 146.6; 144.7; 144.6; 144.0; 143.2; 142.6; 140.8; 140.1; 138.8; 138.6; 138.2; 138.0; 137.9; 137.2; 136.9; 136.8; 134.5; 134.3; 134.0; 133.8; 133.3; 128.1; 127.9; 127.8; 127.7; 126.7; 126.6; 126.5; 126.4; 126.1; 126.0; 125.9; 125.7; 125.4; 125.3; 125.2; 125.1; 124.8; 124.5; 124.4; 124.1; 124.0; 123.8; 123.6; 123.5; 123.0; 122.5; 122.4; 121.9; 121.2; 119.6; 119.3; 117.8; 117.5; 117.3; 116.9; 116.8; 116.2; 115.8; 115.7; 115.4; 115.1; 114.9; 114.8; 114.4; 114.1; 113.1; 113.0; 100.6; 100.4; 99.9; 99.5; 98.0; 97.5; 97.3; 97.1; 97.0; 75.9; 75.6; 75.6; 75.5; 75.3; 75.1; 75.0; 74.7; 28.6; 28.5; 28.4; 28.3; 28.2; 28.1; 27.5; 27.4; 19.6; 19.5; 19.4; 19.3; 19.1; 19.0; 18.1; 17.7. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₆₅H₁₅₂F₃N₃₁O₂₆ [M+H]⁺: 3041.15551 found 3041.16460.



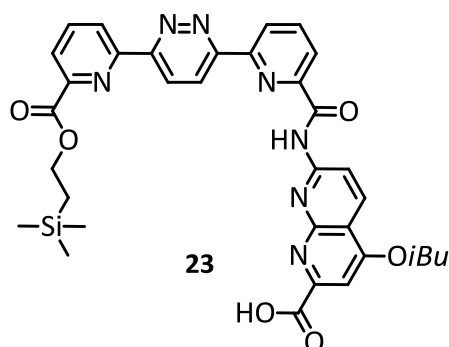
Capsule 20. Oligomer **24** was reacted with tetrabutylammonium fluoride to yield acid **25** and was used in subsequent reaction without purification. Oligomer **36** was reacted with trifluoroacetic acid to yield acid **37** and was used in subsequent reaction without purification. Acid **25** (0.036 mmol, 0.060 g) and amine **37** (0.036 mmol, 0.059 g) were dissolved in dry chloroform (5 mL). Then, DIPEA (0.144 mmol, 0.026 mL) and PyBop (0.072 mmol, 0.037 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 24 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:dichloromethane (5:95 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **20** as a yellow solid (72%, 0.087 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 11.49 (s, 1H); 11.38 (s, 1H); 11.36 (s, 1H); 11.14 (s, 1H); 10.89 (s, 1H); 10.23 (s, 1H); 10.08 (d, ³J = 3.8, 1H); 9.98 (d, ³J = 4.3, 1H); 9.81 (s, 1H); 9.78 (d, ³J = 3.8, 1H); 9.74 (s, 1H); 9.08 (m, 2H); 8.51 (d, ³J = 8.9, 1H); 8.33 (m, 9H); 8.18 (m, 5H); 8.03 (m, 5H); 7.93 (d, ³J = 7.6, 1H); 7.78 (m, 4H); 7.67 (d, ³J = 7.4, 1H); 7.61 (t, ³J = 8.1, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.41 (m, 2H); 7.32 (m, 2H); 7.18 (m, 7H); 7.09 (m, 2H); 6.96 (m, 3H); 6.83 (s, 1H); 6.74 (d, ³J = 7.5, 1H); 6.65 (m, 2H); 6.55 (s, 1H); 6.43 (s, 1H); 6.36 (t, ³J = 8.0, 1H); 6.03 (s, 1H); 5.94 (t, ³J = 8.0, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.33 (t, ³J = 7.9, 1H); 4.18 (m, 3H); 4.09 (m, 2H); 3.99 (m, 4H); 3.87 (m, 2H); 3.73 (m, 5H); 3.57 (m, 2H); 2.85 (m, 2H); 2.64 (m, 2H); 2.34 (m, 9H); 1.41 (d, ³J = 6.7, 3H); 1.29 (m, 40H); 1.09 (m, 11H); 0.54 (d, ³J = 6.5, 3H); 0.45 (d, ³J = 6.5, 3H); 0.27 (d, ³J = 6.7, 3H); 0.17 (d, ³J = 6.7, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 163.8; 163.5; 163.1; 162.9; 162.8; 162.7; 162.5; 162.4; 162.3; 161.9; 161.6; 161.0; 160.8; 160.6; 160.5; 160.0; 159.3; 155.2; 155.1; 154.4; 153.9; 153.7; 153.3; 153.0; 152.9; 152.3; 152.1; 151.6; 151.5; 151.0; 150.7; 150.5; 150.0; 148.2; 146.9; 146.6; 146.1; 144.8; 144.6; 144.0; 143.6; 142.9; 140.5; 138.7; 138.2; 138.0; 137.9; 137.5; 137.1; 136.2; 136.1; 134.8; 134.3; 133.9; 133.4; 132.8; 127.9; 127.7; 126.6; 126.5; 125.9; 125.8; 125.7; 125.4; 125.0; 124.9; 124.4; 124.0; 123.9; 123.8; 123.4; 123.3; 122.5; 122.4; 121.7; 121.1; 121.0; 119.2; 118.6; 117.7; 117.6; 117.3; 116.9; 116.7; 115.8; 115.6; 115.5; 115.4; 114.8; 114.5; 114.1; 113.9; 113.5; 113.1; 112.8; 100.7; 99.9; 99.6; 99.2; 97.9; 97.4; 97.1; 96.9; 96.8; 75.9; 75.6; 75.6; 75.5; 75.4; 75.3; 75.2; 75.0; 74.8; 28.5; 28.4; 28.3; 28.2; 28.1; 28.0; 27.6; 27.5; 19.7; 19.6; 19.5; 19.4; 19.3; 19.2; 19.1; 18.3; 18.2. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₇₉H₁₆₅F₄N₃₃O₂₈ [M+H]⁺: 3302.25497 found [M+2H]²⁺: 1651.12922.



Capsule 21. Diamine **38** (0.0154 mmol, 0.050 g) was dissolved in dry CHCl_3 (3.5 mL) containing DIPEA (0.0924 mmol, 0.016 mL), then the commercially available (1S)-(-)-camphanyl chloride (0.077 mmol, 0.017 g) was dissolved in dry CHCl_3 (0.5 mL) and added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with EtOAc:dichloromethane (10:90 vol/vol) to give **21** as a pale yellow solid (65%, 36 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 11.64 (s, 1H); 11.55 (s, 1H); 11.41 (s, 1H); 11.27 (s, 1H); 11.19 (s, 1H); 10.23 (s, 1H); 10.04 (d, $^3J = 3.8$, 1H); 9.89 (d, $^3J = 4.4$, 1H); 9.84 (d, $^3J = 4.0$, 1H); 9.71 (br, 2H); 9.36 (s, 1H); 9.34 (s, 1H); 9.06 (m, 2H); 8.49 (d, $^3J = 8.9$, 1H); 8.26 (m, 11H); 8.04 (m, 2H); 7.89 (m, 4H); 7.80 (m, 3H); 7.72 (m, 3H); 7.59 (m, 7H); 7.38 (d, $^3J = 9.2$, 1H); 7.12 (m, 8H); 6.96 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 6.85 (m, 3H); 6.74 (m, 2H); 6.66 (m, 2H); 6.48 (s, 1H); 6.44 (s, 1H); 6.25 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 6.01 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 5.89 (s, 1H); 4.45 (m, 2H); 4.35 (m, 2H); 4.15 (m, 6H); 3.96 (m, 5H); 3.85 (m, 2H); 3.72 (m, 4H); 3.58 (m, 2H); 2.87 (m, 5H); 2.42 (m, 11H); 2.05 (s, 3H); 1.41 (d, $^3J = 6.7$, 3H); 1.29 (m, 39H); 1.08 (m, 12H); 0.56 (d, $^3J = 6.5$, 3H); 0.47 (m, 14H); 0.25 (d, $^3J = 6.7$, 3H); 0.17 (d, $^3J = 6.7$, 3H); 0.04 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 175.7; 175.6; 164.5; 163.9; 163.7; 163.6; 163.4; 163.0; 162.9; 162.7; 162.5; 162.4; 162.3; 162.0; 161.6; 161.3; 161.2; 160.8; 160.5; 159.3; 158.8; 155.4; 154.9; 154.3; 154.0; 153.7; 153.5; 153.0; 152.9; 152.1; 152.0; 151.6; 151.4; 151.0; 150.8; 150.6; 150.5; 150.3; 149.8; 148.1; 147.1; 146.7; 146.0; 144.1; 143.5; 142.9; 142.8; 140.5; 140.4; 138.6; 138.5; 138.0; 137.5; 137.4; 137.2; 137.1; 136.1; 136.0; 134.2; 134.0; 133.8; 133.6; 133.4; 132.7; 132.3; 127.9; 127.8; 127.0; 126.3; 126.2; 125.8; 125.7; 125.4; 125.3; 125.1; 125.0; 124.9; 124.7; 124.4; 124.1; 123.9; 123.7; 123.2; 122.5; 122.4; 121.9; 121.8; 121.4; 120.9; 119.4; 118.5; 117.9; 117.6; 116.9; 116.7; 116.6; 116.3; 116.2; 116.1; 116.0; 115.8; 115.5; 115.2; 114.9; 114.7; 114.6; 114.5; 114.2; 113.9; 113.6; 113.1; 113.0; 100.5; 99.8; 99.4; 99.0; 97.8; 97.7; 97.6; 97.5; 97.3; 96.9; 91.3; 91.2; 75.9; 75.7; 75.2; 75.0; 74.9; 74.6; 54.4; 54.4; 54.3; 53.8; 28.9; 28.5; 28.4; 28.2; 28.0; 27.5; 27.4; 19.6; 19.5; 19.4; 19.3; 19.2; 19.1; 18.4; 18.3; 16.1; 16.0; 9.5. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{199}\text{H}_{193}\text{F}_4\text{N}_{33}\text{O}_{30}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 3603.46726 found $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$: 1801.73771.

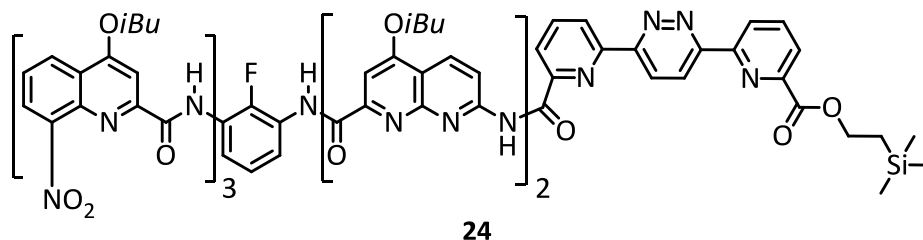


Dimer 22. To a solution of diacid **pyr-pyz-pyr** (3.1 mmol, 1 g) in dry chloroform (100 mL) under nitrogen were added DIPEA (12.4 mmol, 1.6 mL) and PyBOP (3.1 mmol, 1.6 g). Then 2-(Trimethylsilyl)ethanol (2.8 mmol, 0.32 mL) was added in 30 minutes. After 48 hours at 45 °C, amine H₂N-N-CO₂Bn^{11b} (3.1 mmol, 1.1 g) and PyBOP (4.65 mmol, 2.4 g) was added to do the second reaction one pot. The resultant mixture was stirred at 45°C for 72 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc: dichloromethane (15:85 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **22** as a white solid (29%, 0.610 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 10.89 (s, 1H); 9.06 (d, ³J = 7.1, 1H); 8.96 (m, 3H); 8.86 (d, ³J = 9.1, 1H); 8.70 (d, ³J = 9.0, 1H); 8.50 (d, ³J = 7.7, 1H); 8.27 (d, ³J = 8.6, 1H); 8.20 (t, ³J = 7.8, 1H); 8.09 (t, ³J = 7.8, 1H); 7.57 (m, 3H); 7.36 (m, 3H); 5.53 (s, 2H); 4.59 (m, 2H); 4.07 (d, ³J = 6.5, 2H); 2.30 (m, 1H); 1.29 (m, 2H); 1.15 (d, ³J = 6.7, 6H); 0.14 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm = 165.6; 165.4; 163.6; 163.0; 158.3; 157.2; 155.6; 154.3; 153.6; 152.8; 152.4; 149.0; 148.6; 139.2; 138.3; 135.8; 134.4; 128.9; 128.6; 128.5; 126.2; 126.1; 125.7; 125.4; 124.9; 124.2; 115.5; 115.1; 101.5; 75.8; 67.9; 64.5; 28.2; 19.3; 17.5; -1.2. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₄₁H₄₁N₇O₆Si [M+H]⁺ 756.2967 found 756.2983.

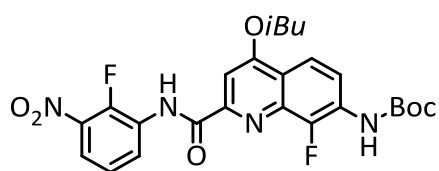


Dimer 23. To a solution of dimer **22** (0.607 mmol, 0.45 g) in DMF (30 mL) was added Pd/C (45 mg) under nitrogen. Then the reaction mixture was vigorously stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 12 h. The mixture was filtered through a pad of celite with dichloromethane and concentrated under vacuum to give product **23** as a white solid (98%, 0.395 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 10.84 (s, 1H); 9.07 (d, ³J = 7.8, 1H); 8.93 (m, 3H); 8.77 (d, ³J = 9.0, 1H); 8.51 (d, ³J = 7.6, 1H); 8.24 (m, 3H); 8.10 (t, ³J = 7.8, 1H); 7.72 (s, 1H); 4.58 (t, ³J = 8.3, 2H); 4.14 (d, ³J = 6.4, 2H);

2.33 (m, 1H); 1.27 (t, $^3J = 8.6$, 2H); 1.16 (d, $^3J = 6.7$, 6H); 0.15 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 165.1; 164.6; 162.9; 158.0; 156.9; 154.5; 153.9; 153.4; 152.7; 148.6; 148.4; 139.2; 138.2; 134.8; 126.1; 126.0; 125.7; 125.4; 124.6; 124.2; 115.7; 115.2; 100.2; 76.2; 64.4; 28.2; 19.3; 17.4; -1.4. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_6\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 666.2497 found 666.2490.

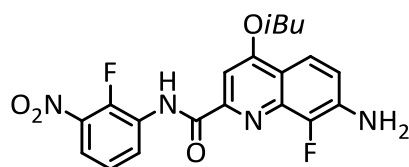


Oligomer 24. Acid **23** (0.390 mmol, 0.260 g) and amine **17** (0.355 mmol, 0.400 g) were dissolved in dry chloroform (6 mL). Then, DIPEA (1.42 mmol, 0.25 mL) and PyBop (0.710 mmol, 0.369 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 72 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with EtOAc:dichloromethane (5:95 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **37** as a yellow solid (75%, 0.473 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 11.71 (s, 1H); 11.44 (s, 1H); 11.30 (s, 1H); 10.91 (s, 1H); 10.35 (d, $^3J = 2.4$, 1H); 9.59 (d, $^3J = 3.8$, 1H); 9.05 (d, $^3J = 9.0$, 1H); 8.84 (m, 4H); 8.68 (d, $^3J = 8.9$, 1H); 8.39 (m, 7H); 8.06 (t, $^3J = 7.8$, 1H); 7.88 (m, 5H); 7.77 (t, $^3J = 7.8$, 1H); 7.40 (d, $^3J = 6.2$, 1H); 7.31 (d, $^3J = 8.0$, 1H); 7.23 (t, $^3J = 7.1$, 1H); 7.14 (t, $^3J = 8.1$, 1H); 7.08 (s, 1H); 6.98 (m, 2H); 6.78 (s, 1H); 6.29 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 4.09 (m, 10H); 3.31 (m, 2H); 2.39 (m, 4H); 1.64 (m, 1H); 1.25 (m, 24H); 0.88 (t, $^3J = 9.9$, 2H); 0.74 (s, 3H); 0.48 (s, 3H); -0.24 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 164.6; 164.3; 164.2; 163.9; 163.6; 163.3; 163.2; 162.9; 162.8; 161.7; 161.2; 158.5; 157.3; 156.1; 155.2; 155.0; 154.4; 153.9; 153.8; 153.7; 152.7; 152.6; 152.1; 150.6; 148.8; 147.9; 147.4; 144.8; 143.9; 141.4; 139.2; 138.9; 138.4; 138.3; 137.6; 134.6; 134.3; 128.3; 127.8; 126.7; 126.6; 126.1; 126.0; 125.9; 125.5; 125.4; 125.3; 124.9; 124.5; 124.3; 124.1; 123.9; 123.8; 122.8; 122.0; 119.0; 117.4; 116.5; 115.9; 115.4; 112.9; 114.4; 113.3; 101.1; 99.6; 98.5; 98.4; 97.4; 76.1; 76.0; 75.7; 75.6; 63.8; 28.5; 28.4; 28.3; 28.2; 28.0; 19.5; 19.4; 19.3; 17.4; -1.7. MS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{95}\text{H}_{93}\text{FN}_{18}\text{O}_{15}\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 1774.6934 found 1774.6927.



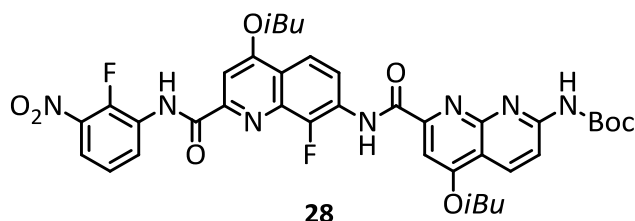
Dimer 26. Acid Boc- $\text{Q}^{\text{F}}\text{-CO}_2\text{H}^{19}$ (1.32 mmol, 0.500 g) was suspended in anhydrous CHCl_3 (10 mL). 1-chloro-*N,N,N*-2-trimethylpropenylamine (1.98 mmol, 0.18 mL) was added and the reaction was allowed to stir at RT for 2 h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue

was dried under vacuum for at least 1 h to yield acid chloride Boc-**Q**^F-COCl as a yellow solid. To a solution of amine H₂N-**F**-NO₂ (1.32 mmol, 0.206 g) and distilled DIPEA (5.28 mmol, 0.92 mL) in dry CHCl₃ (10 mL) was added dropwise at 0°C a solution of the freshly prepared acid chloride Boc-**Q**^F-COCl in dry CHCl₃ (10 mL). The reaction was allowed to proceed at RT overnight. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:dichloromethane (10:90 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **26** as a white solid (88%, 0.600 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 10.86 (s, 1H); 8.94 (t, ³J = 7.0, 1H); 8.50 (t, ³J = 8.3, 1H); 8.01 (d, ³J = 9.3, 1H); 7.81 (t, ³J = 7.0, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.36 (t, ³J = 8.3, 1H); 7.04 (s, 1H); 4.10 (d, ³J = 6.5, 2H); 2.31 (m, 1H); 1.59 (s, 9H); 1.14 (d, ³J = 6.7, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 163.6; 162.7; 152.3; 150.6; 147.6; 146.6; 145.0; 144.1; 137.6; 137.5; 129.0; 128.9; 127.9; 127.8; 126.2; 124.5; 120.2; 119.9; 118.9; 117.7; 97.8; 81.9; 75.6; 28.3; 28.2; 19.4. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₅H₂₆F₂N₄O₆ [M+H]⁺: 517.18987 found 517.18942.

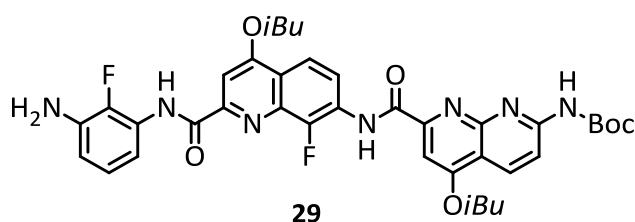


27

Dimer 27. Trifluoroacetic acid (1.6 mL) was added drop wise to a solution of **26** (1.16 mmol, 0.600 g) in 8 mL of chloroform under nitrogen at RT. Then, the resultant mixture was stirred at RT for 6 hours. The volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layers were dry over Na₂SO₄ then the volatiles were removed under reduce pressure to give the amine derivative **27** as yellow solid (97%, 0.471 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 10.92 (s, 1H); 8.94 (t, ³J = 8.2, 1H); 7.88 (d, ³J = 7.7, 1H); 7.80 (t, ³J = 8.3, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.35 (t, ³J = 8.3, 1H); 7.11 (t, ³J = 7.8, 1H); 4.17 (s, 2H); 4.08 (d, ³J = 6.5, 2H); 2.28 (m, 1H); 1.13 (d, ³J = 6.7, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm = 163.7; 163.2; 150.6; 148.2; 145.4; 144.7; 142.2; 138.7; 137.7; 135.2; 135.1; 129.3; 129.2; 126.3; 124.5; 119.9; 119.6; 118.1; 116.4; 96.6; 75.5; 28.4; 19.5. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₀H₁₈F₂N₄O₄ [M+H]⁺: 417.13744 found 417.13740.

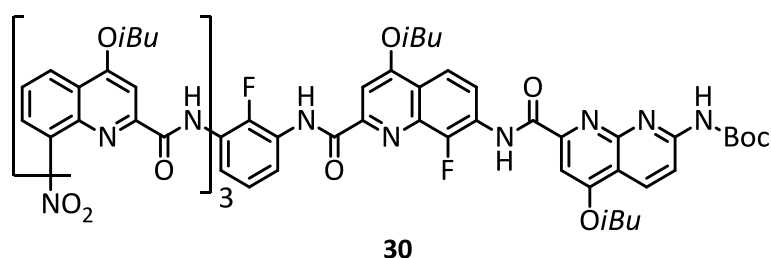


Trimer 28. Acid Boc-N-CO₂H (0.96 mmol, 0.347 g) and dimer **27** (0.96 mmol, 0.400 g) were dissolved in dry chloroform (20 mL). Then, DIPEA (3.84 mmol, 0.67 mL) and PyBOP (1.92 mmol, 0.999 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 72 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:dichloromethane (10:90 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **28** as a white solid (71%, 0.517 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 10.96 (d, ³J = 2.7, 1H); 10.82 (s, 1H); 8.96 (t, ³J = 8.1, 1H); 8.80 (dd, ³J = 9.2, 1H); 8.60 (d, ³J = 9.1, 1H); 8.37 (d, ³J = 9.1, 1H); 8.12 (d, ³J = 9.3, 1H); 7.82 (t, ³J = 8.3, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.37 (t, ³J = 8.3, 1H); 4.13 (d, ³J = 6.4, 4H); 2.33 (m, 2H); 1.58 (s, 9H); 1.16 (m, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm = 164.3; 163.7; 162.7; 155.5; 154.8; 153.2; 152.3; 150.7; 145.4; 144.7; 137.8; 137.7; 134.2; 129.1; 129.0; 126.9; 126.8; 126.1; 124.5; 121.4; 120.2; 119.9; 117.8; 114.3; 114.1; 98.7; 98.2; 82.1; 75.9; 75.7; 28.3; 19.4. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₃₈H₃₉F₂N₇O₈ [M+H]⁺: 760.29064 found 760.29030.

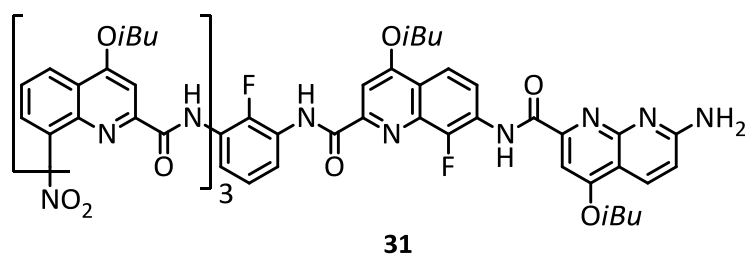


Trimer 29. To a solution of trimer **28** (0.32 mmol, 0.240 g) in EtOAc (56 mL) and MeOH (14 mL), 5% Pd/C (12 mg) and NH₄VO₃ (cat.) was added at RT. An aqueous solution of ammonium formate (0.720 g in 7 mL of water) was added and the reaction mixture was stirred at 95 °C for 12 hours. Cooled down the solution and filtered over celite. Filtrate was concentrated, solubilized in CH₂Cl₂ and washed with water. Dried the organic layer with Na₂SO₄, the filtrate was concentrated and azeotroped with toluene. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:chloroform (10:90 vol/vol) to obtain **29** as a yellow solid (83%, 0.194 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 10.75 (s, 1H); 10.67 (s, 1H); 8.76 (dd, ³J = 9.2, 1H); 8.60 (d, ³J = 9.1, 1H); 8.36 (d, ³J = 9.1, 1H); 8.11 (d, ³J = 9.3, 1H); 7.95 (t, ³J = 7.1, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.02 (t, ³J = 8.0, 1H); 6.60 (t, ³J = 8.2, 1H); 4.13 (d, ³J = 8.1, 4H); 3.80 (s, 2H); 2.32 (m, 2H); 1.58 (s, 9H); 1.15 (d, ³J = 8.0, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm = 164.2; 163.3; 162.5; 162.1; 155.3; 154.7; 153.3; 152.3; 151.7; 148.8; 145.4; 144.1; 141.0; 137.7; 137.6; 134.5; 134.4; 134.1; 126.8; 126.7; 126.5; 126.4; 124.3; 120.7; 120.0; 117.6; 114.1; 113.9;

112.4; 110.7; 98.7; 98.2; 82.0; 75.8; 75.5; 28.3; 28.2; 19.3. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₃₈H₄₁F₂N₇O₆ [M+H]⁺: 730.31646 found 730.31683.

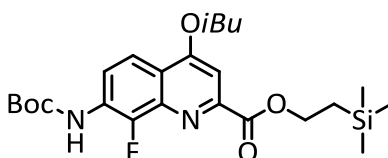


Hexamer 30. Acid O₂N-Q₃-CO₂H (0.104 mmol, 0.081 g) and trimer **29** (0.08 mmol, 0.059 g) were dissolved in dry chloroform (5 mL). Then, DIPEA (0.32 mmol, 0.041 mL) and PyBOP (0.16 mmol, 0.083 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 72 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:cyclohexane (30:70 vol/vol) to obtain **30** as a yellow solid (63%, 0.074 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 12.30 (s, 1H); 12.10 (s, 1H); 10.98 (d, ³J = 2.6, 1H); 10.36 (d, ³J = 3.4, 1H); 10.29 (m, 2H); 9.39 (d, ³J = 7.0, 1H); 9.93 (dd, ³J = 9.2, 1H); 8.88 (s, 1H); 8.73 (d, ³J = 6.9, 1H); 8.62 (s, 2H); 8.55 (d, ³J = 7.1, 1H); 8.34 (t, ³J = 7.3, 1H); 8.12 (d, ³J = 9.2, 1H); 8.02 (d, ³J = 7.9, 1H); 7.89 (t, ³J = 10.2, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.75 (t, ³J = 8.1, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.55 (d, ³J = 6.3, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.38 (t, ³J = 8.0, 1H); 7.31 (d, ³J = 8.4, 1H); 7.23 (t, ³J = 8.4, 1H); 6.90 (s, 1H); 6.86 (t, ³J = 8.1, 1H); 4.19 (m, 6H); 3.91 (d, ³J = 6.3, 4H); 2.36 (m, 5H); 1.79 (s, 9H); 1.28 (m, 10H); 1.19 (m, 14H); 0.67 (br, 3H); 0.51 (br, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm = 164.8; 164.4; 163.5; 163.4; 163.2; 163.1; 162.4; 161.4; 161.3; 160.6; 157.0; 155.0; 154.2; 153.8; 152.6; 151.1; 150.8; 148.1; 145.6; 144.7; 144.5; 141.2; 139.2; 139.1; 139.0; 137.0; 136.9; 135.2; 134.3; 133.6; 128.1; 127.9; 126.9; 126.8; 126.7; 125.8; 125.7; 124.5; 124.3; 123.9; 123.0; 122.2; 120.0; 119.5; 118.8; 117.8; 117.7; 117.5; 116.3; 116.2; 115.1; 114.8; 114.1; 113.9; 101.5; 100.3; 98.3; 97.5; 81.8; 75.9; 75.8; 75.7; 75.6; 75.4; 32.0; 30.3; 29.8; 29.7; 29.5; 28.8; 28.3; 28.2; 28.1; 27.0; 19.5; 19.4; 19.3. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₈₀H₈₁F₂N₁₃O₁₄ [M+H]⁺: 1486.60723 found 1486.60801.



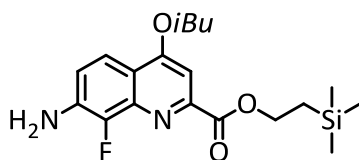
Hexamer 31. Trifluoroacetic acid (0.8 mL) was added drop wise to a solution of **30** (0.05 mmol, 0.074 g) in 4 mL of chloroform under nitrogen at RT. Then, the resultant mixture was stirred at RT for 5 hours. The volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in

dichloromethane and washed with a saturated solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layers were dry over Na₂SO₄ then the volatiles were removed under reduce pressure to give the amine derivative **31** as yellow solid (84%, 0.058 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 12.22 (s, 1H); 12.09 (s, 1H); 11.28 (s, 1H); 10.28 (s, 1H); 10.17 (s, 1H); 9.12 (d, ³J = 7.6, 1H); 8.96 (dd, ³J = 8.9, 1H); 8.72 (d, ³J = 7.3, 1H); 8.63 (s, 1H); 8.55 (d, ³J = 8.3, 1H); 8.42 (t, ³J = 7.5, 1H); 8.31 (d, ³J = 8.9, 1H); 8.13 (d, ³J = 9.2, 1H); 8.00 (d, ³J = 8.3, 1H); 7.93 (t, ³J = 7.2, 1H); 7.72 (t, ³J = 8.0, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.46 (s, 1H); 7.38 (m, 2H); 7.23 (t, ³J = 8.7, 1H); 6.93 (s, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.51 (br, 1H); 4.17 (m, 6H); 4.03 (s, 2H); 3.91 (m, 4H); 2.34 (m, 5H); 1.27 (m, 7H); 1.20 (m, 10H); 1.12 (d, ³J = 6.7, 7H); 0.67 (br, 3H); 0.45 (br, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 164.4; 164.0; 163.5; 163.3; 163.2; 162.7; 161.9; 161.7; 161.4; 160.8; 156.4; 154.2; 151.5; 151.1; 151.0; 148.1; 147.6; 145.3; 145.0; 144.0; 141.6; 139.2; 139.1; 139.0; 137.2; 137.1; 135.0; 134.4; 132.5; 128.3; 128.1; 127.1; 127.0; 126.9; 126.8; 126.0; 125.9; 124.5; 124.4; 123.8; 122.9; 122.2; 119.7; 119.4; 118.7; 117.9; 117.5; 116.3; 116.1; 115.7; 114.3; 113.4; 110.8; 101.0; 100.1; 97.7; 96.8; 75.9; 75.6; 75.5; 75.4; 75.3; 29.8; 28.4; 28.1; 27.9; 19.5; 19.4; 19.3; 19.2. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₇₅H₇₃F₂N₁₃O₁₂ [M+H]⁺: 1386.55480 found 1386.55619.



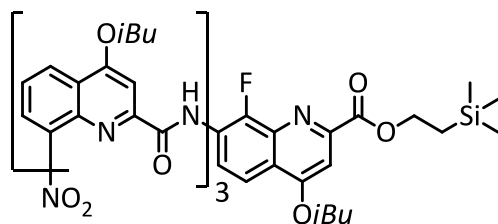
32

Monomer 32. To a solution of Boc-Q^F-CO₂H (1.59 mmol, 0.600 g) in dry DMF (10 mL) under nitrogen were added DIPEA (6.36 mmol, 1.1 mL) and HBTU (1.91 mmol, 0.724 g). Then 2-(Trimethylsilyl)ethanol (2.39 mmol, 0.34 mL) was added. After 24 hours at room temperature, the volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with brine. The organic layers were dry over Na₂SO₄ then the volatiles were removed under reduce pressure to give a residue which was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:cyclohexane (25:75 vol/vol) to obtain **32** as a white solid (70%, 0.535 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8.47 (t, ³J = 9.2, 1H); 7.97 (d, ³J = 10.8, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.04 (d, ³J = 2.3, 1H); 4.55 (t, ³J = 8.6, 2H); 4.04 (d, ³J = 6.5, 2H); 2.29 (m, 1H); 2.17 (s, 9H); 1.27 (t, ³J = 8.7, 2H); 1.13 (d, ³J = 6.7, 6H); 0.11 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm = 165.9; 162.8; 162.7; 152.3; 150.6; 147.5; 150.6; 138.9; 138.8; 127.6; 127.5; 120.1; 118.8; 117.6; 117.5; 100.4; 81.8; 75.4; 64.9; 28.4; 28.3; 19.4; 17.6; -1.3. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₃₅FN₂O₅Si [M+H]⁺: 479.23775 found 479.23696.



33

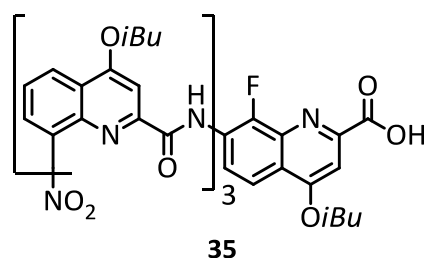
Monomer 33. A solution of HCl in dioxane ($[4 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}]$, 2 mL) was added drop wise to the solid **32** (0.21 mmol, 0.100 g) under nitrogen at RT. Then, the resultant mixture was stirred at RT for 4 hours. The volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated solution of NaHCO_3 , distilled water and then with brine. The organic layers were dry over Na_2SO_4 then the volatiles were removed under reduce pressure to give the amine derivative **33** as yellow solid (98%, 0.078 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 7.85 (d, $^3J = 10.4$, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.09 (t, $^3J = 8.3$, 1H); 4.54 (t, $^3J = 8.6$, 2H); 4.12 (s, 2H); 4.01 (d, $^3J = 6.5$, 2H); 2.25 (m, 1H); 1.27 (t, $^3J = 8.7$, 2H); 1.12 (d, $^3J = 6.7$, 6H); 0.10 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm = 166.2; 162.8; 162.7; 150.4; 145.8; 142.6; 139.9; 139.8; 134.8; 134.6; 119.5; 119.4; 117.7; 117.6; 116.2; 99.1; 75.1; 64.7; 28.3; 19.4; 17.6; -1.3. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379.18532 found 379.18489.



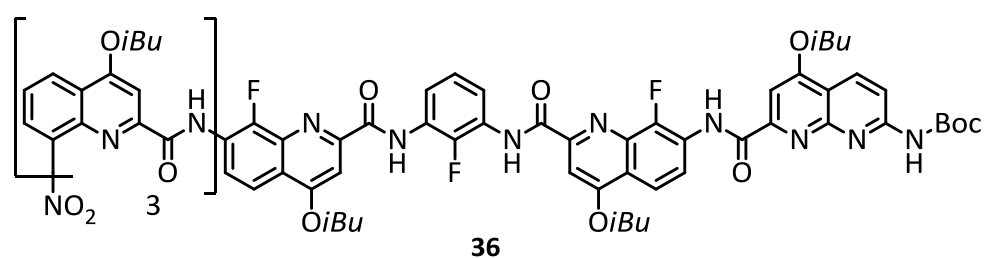
34

Tetramer 34. Acid $\text{O}_2\text{N-Q}_3\text{-CO}_2\text{H}$ (0.38 mmol, 0.294 g) was suspended in anhydrous CHCl_3 (6 mL). Oxalyl chloride (0.13 mL, 1.52 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at RT for 2 h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 1 h to yield acid chloride $\text{O}_2\text{N-Q}_3\text{-COCl}$ as a yellow solid. To a solution of amine **33** (0.38 mmol, 0.145 g) and distilled DIPEA (1.52 mmol, 0.26 mL) in dry CHCl_3 (6 mL) was added dropwise at 0°C a solution of the freshly prepared acid chloride $\text{O}_2\text{N-Q}_3\text{-COCl}$ in dry CHCl_3 (6 mL). The reaction was allowed to proceed at RT overnight. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **34** as a yellow solid (84%, 0.364 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 12.02 (s, 1H); 11.96 (s, 1H); 10.15 (d, $^3J = 3.3$, 1H); 9.10 (d, $^3J = 6.8$, 1H); 8.52 (m, 3H); 8.08 (d, $^3J = 7.4$, 1H); 8.02 (d, $^3J = 9.4$, 1H); 7.97 (d, $^3J = 9.3$, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.76 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 7.55 (m, 2H); 7.49 (s, 1H); 7.40 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 7.15 (s, 1H); 6.97 (s, 1H); 4.51 (t, $^3J = 8.7$, 2H); 4.21 (d, $^3J = 6.5$, 2H); 4.10 (m, 4H); 3.93 (d, $^3J = 6.5$, 2H); 2.38 (m, 4H); 1.23 (m, 26H); 0.14 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 166.1; 163.9; 163.4; 163.2; 163.1; 162.2; 161.3; 161.2; 154.1; 150.6; 147.9; 145.5; 145.3; 139.4; 139.3; 139.2; 138.7; 138.6; 135.0; 134.4; 128.5; 128.0; 127.8; 126.0; 125.9; 124.6; 123.7; 122.7; 122.3; 119.8; 119.3; 119.2;

118.7; 117.2; 116.7; 116.3; 100.9; 99.9; 99.4; 97.8; 75.9; 75.5; 75.2; 64.5; 28.4; 28.3; 28.2; 19.5; 19.4; 17.9; -1.3. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₆₁H₆₇FN₈O₁₁Si [M+H]⁺: 1135.47608 found 1135.47477.

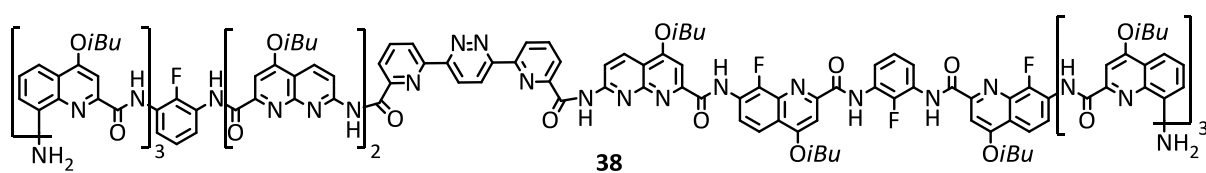


Tetramer 35. To a solution of oligomer **34** (0.133 mmol, 0.151 g) in dry THF (5 mL) under nitrogen was added tetrabutylammonium fluoride (0.266 mmol, 0.266 mL). Then, the resultant mixture was stirred at RT for 24 hours. The volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a 1 M citric acid solution, distilled water and then with brine. The organic layers were dry over Na₂SO₄ then the volatiles were removed under reduce pressure to give the acid derivative **35** as yellow solid (99%, 0.137 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 12.08 (s, 1H); 11.78 (s, 1H); 10.16 (d, ³*J* = 3.2, 1H); 9.09 (d, ³*J* = 6.8, 1H); 8.61 (m, 2H); 8.51 (d, ³*J* = 9.6, 1H); 8.17 (d, ³*J* = 7.4, 1H); 8.04 (d, ³*J* = 8.4, 1H); 8.00 (d, ³*J* = 9.5, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.78 (t, ³*J* = 8.0, 1H); 7.68 (t, ³*J* = 8.0, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.55 (d, ³*J* = 8.8, 1H); 7.39 (t, ³*J* = 8.1, 1H); 7.03 (s, 1H); 7.00 (s, 1H); 4.22 (d, ³*J* = 6.5, 2H); 4.13 (d, ³*J* = 6.4, 2H); 3.96 (m, 4H); 2.36 (m, 4H); 1.21 (m, 24H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 164.5; 163.8; 163.6; 163.3; 163.1; 163.0; 161.4; 161.1; 153.9; 150.8; 148.0; 147.5; 146.7; 145.4; 144.1; 139.4; 139.3; 139.2; 136.9; 136.8; 134.8; 134.6; 128.5; 127.9; 127.8; 126.8; 126.7; 125.9; 124.6; 123.5; 122.7; 122.3; 119.8; 119.7; 119.6; 117.7; 117.6; 117.0; 116.5; 99.5; 99.4; 98.7; 97.8; 75.7; 75.6; 75.5; 28.4; 28.3; 28.2; 19.5; 19.4; 19.3. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₅₆H₅₅FN₈O₁₁ [M+H]⁺: 1035.40526 found 1035.40455.



Heptamer 36. Acid **35** (0.193 mmol, 0.200 g) was suspended in anhydrous CHCl₃ (5 mL). Oxalyl chloride (0.066 mL, 0.772 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at RT for 3 h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 1 h to yield acid chloride O₂N-Q₃Q^F-COCl as a yellow solid. To a solution of amine **29** (0.193 mmol, 0.141 g) and distilled DIPEA (0.772 mmol, 0.135 mL) in dry CHCl₃ (5 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride O₂N-Q₃Q^F-COCl in dry CHCl₃ (5 mL). The reaction was allowed to proceed at RT overnight. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **36**

as a yellow solid (95%, 0.320 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 12.00 (s, 1H); 11.70 (s, 1H); 10.88 (br, 1H); 10.76 (br, 1H); 10.43 (d, $^3J = 3.4$, 1H); 10.40 (br, 1H); 9.03 (dd, $^3J = 9.2$, 1H); 8.51 (m, 5H); 8.30 (t, $^3J = 7.4$, 1H); 8.19 (m, 2H); 7.96 (m, 1H); 7.74 (m, 5H); 7.58 (m, 2H); 7.48 (d, $^3J = 6.6$, 1H); 7.36 (m, 2H); 7.10 (m, 3H); 6.95 (m, 2H); 4.19 (m, 7H); 4.00 (m, 5H); 2.39 (m, 6H); 1.30 (s, 9H); 1.24 (m, 36H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 163.6; 163.1; 163.0; 162.9; 162.7; 161.8; 161.7; 161.1; 160.9; 154.0; 153.9; 153.8; 153.0; 151.8; 151.3; 151.2; 151.0; 147.7; 147.2; 145.2; 145.0; 144.7; 139.2; 138.7; 137.6; 137.4; 137.3; 134.9; 134.6; 133.0; 128.1; 127.5; 127.4; 121.6; 121.1; 119.7; 119.6; 118.3; 117.9; 117.7; 117.0; 116.1; 115.6; 115.3; 115.0; 113.8; 112.6; 99.8; 99.6; 98.1; 97.8; 97.5; 81.5; 75.7; 75.5; 75.2; 28.5; 28.4; 28.3; 28.2; 27.9; 27.8; 19.5; 19.4; 19.3. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{94}\text{H}_{94}\text{F}_3\text{N}_{15}\text{O}_{16}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1747.70669 found 1747.70761.



Oligomer 38. To a solution of capsule **20** (0.039 mmol, 0.130 g) in EtOAc (8 mL) and MeOH (2 mL), 5% Pd/C (7 mg) and NH_4VO_3 (cat.) was added at RT. An aqueous solution of ammonium formate (0.400 g in 1 mL of water) was added and the reaction mixture was stirred at 95 °C for 12 hours. Cooled down the solution and filtered over celite. Filtrate was concentrated, solubilized in CH_2Cl_2 and washed with water. Dried the organic layer with Na_2SO_4 , the filtrate was concentrated and azeotroped with toluene. Then, the solvents were removed under reduced pressure to obtain **38** as a yellow solid (95%, 0.119 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 11.65 (s, 1H); 11.64 (s, 1H); 11.55 (s, 1H); 11.29 (s, 1H); 11.23 (s, 1H); 10.29 (s, 1H); 10.08 (d, $^3J = 4.0$, 1H); 9.93 (d, $^3J = 4.5$, 1H); 9.77 (d, $^3J = 4.0$, 1H); 9.72 (br, 2H); 9.14 (m, 2H); 9.08 (d, $^3J = 4.0$, 1H); 8.52 (d, $^3J = 8.9$, 1H); 8.39 (m, 6H); 8.24 (m, 5H); 8.05 (m, 2H); 7.85 (m, 6H); 7.64 (m, 8H); 7.42 (d, $^3J = 9.5$, 1H); 7.14 (m, 7H); 6.88 (m, 3H); 6.76 (m, 3H); 6.67 (m, 3H); 6.51 (s, 1H); 6.44 (s, 1H); 6.30 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 6.07 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 5.98 (s, 1H); 5.59 (d, $^3J = 6.9$, 1H); 5.52 (d, $^3J = 7.3$, 1H); 4.45 (m, 2H); 4.34 (t, $^3J = 8.0$, 2H); 4.19 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 3.98 (m, 3H); 3.87 (m, 2H); 3.71 (m, 4H); 3.52 (m, 2H); 3.21 (br, 4H); 2.88 (m, 3H); 2.35 (m, 11H); 1.32 (m, 40H); 1.07 (m, 14H); 0.53 (d, $^3J = 6.5$, 3H); 0.44 (d, $^3J = 6.5$, 3H); 0.25 (d, $^3J = 6.7$, 3H); 0.19 (d, $^3J = 6.7$, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 164.1; 164.0; 163.6; 163.0; 162.9; 162.7; 162.6; 162.5; 162.4; 162.3; 161.9; 161.7; 161.6; 161.5; 161.2; 160.9; 160.4; 159.1; 158.7; 155.4; 154.9; 154.4; 154.0; 153.8; 153.1; 153.0; 152.3; 152.1; 151.6; 151.5; 151.2; 151.0; 150.5; 150.0; 149.7; 148.7; 148.3; 148.1; 147.8; 147.7; 146.6; 146.0; 144.0; 143.5; 142.9; 142.7; 140.5; 140.3; 138.4; 138.3; 138.0; 137.6; 137.4; 136.0; 134.3; 133.9; 133.8; 133.7; 133.4; 132.7; 128.0; 127.9; 127.1; 127.0; 126.7; 126.5; 126.0; 125.9; 125.8; 125.7; 125.5; 125.0; 124.9; 124.8; 124.4; 124.2; 124.0; 123.8; 123.6; 123.2; 122.6; 122.5; 122.4; 122.3; 121.3; 121.1; 121.0; 119.4; 118.5; 118.1; 117.7; 117.0; 116.3;

116.1; 116.0; 115.8; 115.6; 115.4; 115.2; 115.1; 114.8; 114.6; 114.5; 114.2; 114.0; 113.3; 112.9;
109.9; 109.8; 109.6; 109.4; 100.4; 99.7; 98.3; 98.0; 97.8; 97.7; 97.4; 97.2; 96.9; 75.9; 75.7; 75.6; 75.3;
75.2; 75.1; 75.0; 74.9; 74.8; 28.5; 28.4; 28.3; 28.2; 28.1; 28.0; 27.6; 27.5; 19.6; 19.5; 19.4; 19.3; 19.2;
19.1; 19.0; 18.9; 18.3; 18.2. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₇₉H₁₆₉F₄N₃₃O₂₄ [M+H]⁺: 3242.30662 found
[M+2H]²⁺:1621.15483.

**Chapitre III : Variations conformationnelles *in situ*
d'une capsule hélicoïdale et phénomènes de
reconnaissance moléculaire**

1. Introduction

La modification du squelette aromatique d'une capsule hélicoïdale est un concept novateur très puissant en vue de l'obtention d'un senseur sélectif. Sensibilité et affinité des processus de reconnaissance moléculaire sont généralement l'apanage exclusif des systèmes observés dans la Nature. Par exemple, les interactions protéines-protéines sont importantes pour la majorité des fonctions biologiques. La transduction du signal jouant un rôle prépondérant dans beaucoup de processus biologiques et de maladies, est permise grâce à des interactions entre protéines intracellulaires. Dans ce chapitre nous évoquons une autre fonction cruciale pour la machinerie biologique : le contrôle conformationnel utilisé comme « gâchette » entraînant la reconnaissance moléculaire. En effet, le contrôle du repliement des protéines ou des oligomères d'acides nucléiques est la méthode de choix employée par la Nature pour démarrer, arrêter, accélérer ou ralentir des processus tels que les transformations catalytiques, le transport de molécules ou autres réponses immunologiques. Être capable de maîtriser la libération d'un substrat de cette façon pourrait être très utile pour la création de systèmes utilisant des récepteurs artificiels. Cependant, il existe peu d'exemples dans la littérature traitant d'objets moléculaires artificiels capables d'un tel contrôle. En 2003, Mondolini publia des travaux concernant un complexe Barium-éther dont l'activité catalytique peut être modulée à l'aide d'une photo-isomérisation (Figure 1).¹

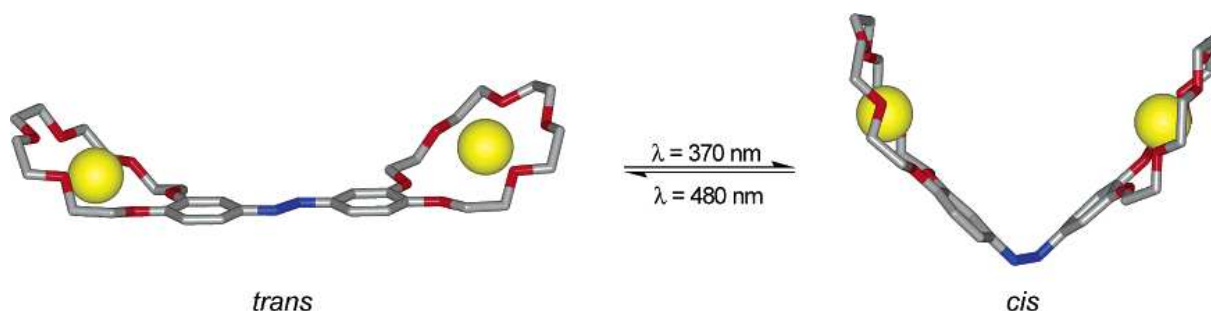


Figure 1. Catalyseur supramoléculaire photo-modulable.

[1] Cacciapaglia, R.; Stefano, S. D.; Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2224-2227.

Le dépliement d'hélices a été exploré dans d'autres systèmes pour déclencher la libération d'un substrat, cependant la contraction d'hélices est une nouvelle approche pouvant mener à la libération d'un invité, et éventuellement à la reconnaissance d'un second, qui lui, peut mieux se lier avec l'hélice contractée. Dans ce chapitre nous présenterons cette contraction d'hélice basée sur une transformation électrochimique d'un cycle aromatique pyridazine en pyrrole.

2. Conception et synthèse

2.1. Conception des capsules

Au cours des dix dernières années, le groupe du Dr. Ivan Huc a mené une investigation visant la création de nouveaux codes artificiels entre les séquences primaires unidimensionnelles de monomères aromatiques, les structures repliées secondaires et tertiaires tridimensionnelles, ainsi que leurs propriétés de reconnaissance moléculaires. Dans le chapitre II, nous avons montré que la capsule **2** (Figure 3) était capable de reconnaître l'acide tartrique avec une haute affinité et diastéréosélectivité dans les solvants organiques, et avec une haute sélectivité vis-à-vis d'autres invités de type acides carboxyliques. Nous rappellerons brièvement le design de cette dernière afin de comprendre celui des futures capsules **3** et **4** qui en découle.

La séquence oligomérique du récepteur **2** est basée sur un design unique de capsules hélicoïdales utilisant un enchaînement d'acides aminés aromatiques codant pour un large diamètre d'hélice au centre et pour un diamètre étroit aux terminaisons de la séquence. Les trimères de quinolines (**Q₃**) à chaque extrémité agissent comme des bouchons capables de sceller la cavité de la capsule, alors que le reste de la séquence (**P**, **N** et **pyr-pyz-pyr**) est utilisé pour créer cette cavité assez large capable d'accueillir l'acide tartrique comme substrat. Les monomères naphtyridines (**N**) sont essentiels car ils jouent un rôle crucial dans la reconnaissance des acides carboxyliques de l'acide tartrique. En effet, le segment amido-naphtyridine est connu pour effectuer de fortes liaisons hydrogènes avec les acides carboxyliques. Les pyridines (**P**) sont impliquées dans la reconnaissance de l'invité via leurs interactions avec les groupements hydroxyles de l'acide tartrique. Ces deux derniers monomères sont indispensables à la reconnaissance, c'est pourquoi dans cette partie nous allons nous focaliser sur le segment central **pyr-pyz-pyr**. Codant pour une faible courbure son potentiel de changement conformationnel après la contraction de son unité cyclique pyridazine nous paraît très intéressant en vue d'obtenir un système d'encapsulation et de relargage de l'invité sous contrôle optimal.

L'unité diacide **pyr-pyz-pyr 5** (Schéma 1) est utilisée comme motif central de la capsule **2** car elle code pour un diamètre large du à l'orientation relative des acides la constituant. Ces deux derniers formant un angle de 60° et les trois cycles aromatiques étant linéaires, la courbure résultante sera donc faible et l'hélice constituée de ce motif bénéficiera d'un large diamètre créant ainsi une cavité. A l'inverse, l'unité **pyr-pyl-pyr 6** (Schéma 1) possède deux acides

carboxyliques orientés de façon différente. Les travaux du Professeur Didier Dubreuil à Nantes ont montré une configuration préférentielle *syn-syn* du maillon diacide **pyr-pyl-pyr** résultante de la formation de deux liaisons hydrogènes entre les azotes endocycliques des pyridines et l'amine primaire endocyclique du cycle pyrrolique.⁴ Dans cette configuration, les deux acides sont parallèles et les trois cycles aromatiques ne sont pas alignés.

C'est pourquoi, la courbure engendrée sera forte et l'hélice formée possèdera un diamètre étroit. La conception d'une hélice contractée a par conséquent été fondée sur ce postulat.

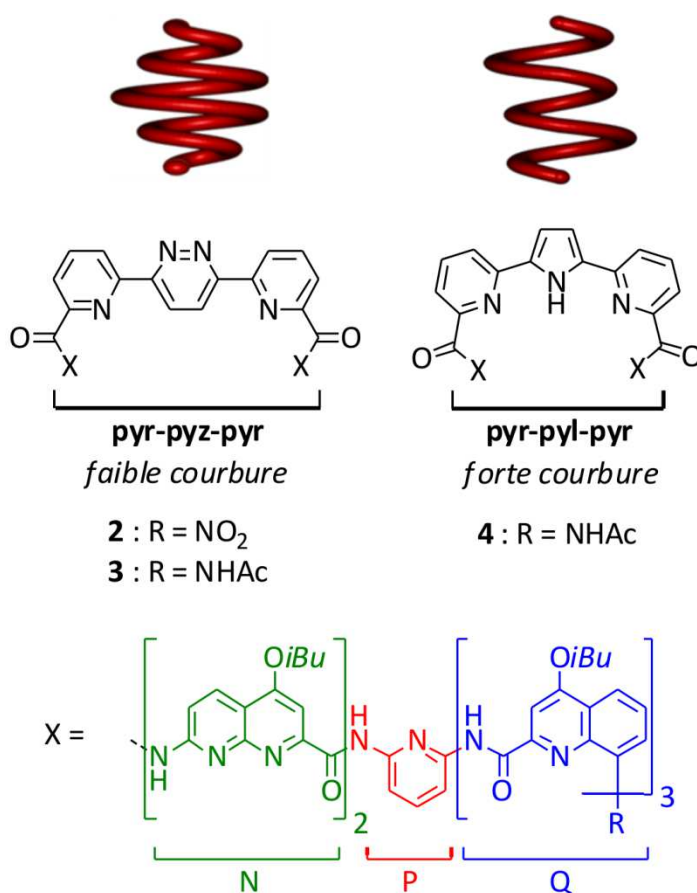


Figure 3. Structure des capsules **2**, **3**, **4** et représentation des hélices formées grâce aux deux différents espaceurs centraux **pyr-pyz-pyr** et **pyr-pyl-pyr**.

La contraction de l'hélice repose sur la réduction électrochimique du cycle pyridazine en cycle pyrrole. Afin de simplifier cette analyse électrochimique, nous avons effectué une modification de la capsule originale **2**. Effectivement, les groupements nitro se situant sur les quinolines terminales peuvent être réduits et donc engendrer une ou plusieurs vagues de réductions supplémentaires sur le voltampérogramme cyclique réalisé lors de l'analyse de la capsule.

[4] 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**, 20, 2156-2166.

Nous avons donc remplacé ces groupements nitro par des groupements acétamides lors de la conception du récepteur **3** qui est un analogue de **2**. Le récepteur **4** (Figure 3), correspond quant à lui au produit de contraction de cycle de la capsule **2** dans laquelle le cycle pyridazine à six chaînons a été remplacé par un cycle pyrrole à cinq chaînons. Afin d'évaluer le potentiel de reconnaissance du récepteur **4** pour l'acide tartrique nous avons introduit directement le motif central diacide pré-réduit **pyr-pyl-pyr** dans la séquence. La prochaine partie visera à exposer la synthèse des cibles **3** et **4**.

2.2. Synthèse des capsules

La synthèse des capsules **3** et **4** s'est déroulée en deux temps. Premièrement, la synthèse des maillons diacide **pyr-pyz-pyr** **5** et **pyr-pyl-pyr** **6** a été effectuée à Nantes par l'équipe du Professeur Didier Dubreuil. Deuxièmement, les héli-capsules ont été assemblées avec les motifs centraux à Bordeaux afin de produire les cibles attendues.

Synthèse des motifs centraux

Dotée d'une expertise accrue dans le domaine de la synthèse de composés pyrroliques par régression de cycles pyridaziniques, le groupe du Professeur Didier Dubreuil a pu concevoir les motifs centraux cités précédemment.^{4,5}

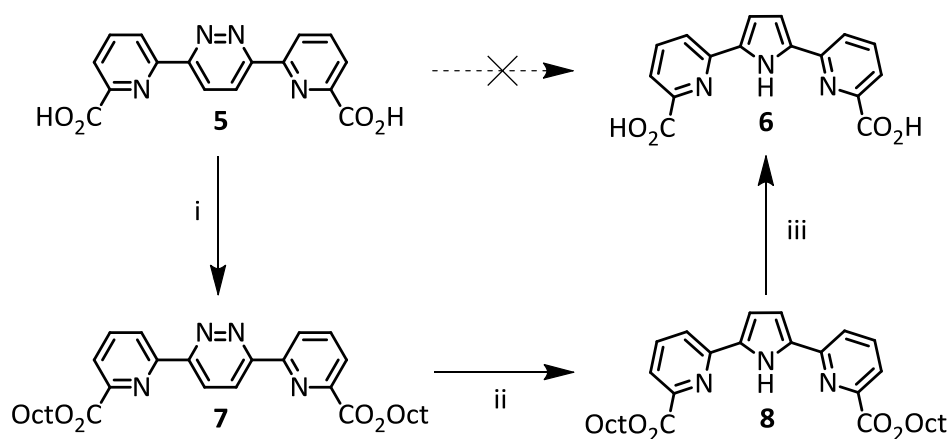


Schéma 1. Voie de synthèse pour la préparation du diacide **pyr-pyl-pyr** **6** : i) SOCl₂ puis octanol, Et₃N, CH₂Cl₂; ii) E.P.C., +4e⁻ et +4H⁺; iii) KOH, MeOH, H₂O.

[5] a) Joshi, U.; Pipelier, M.; Naud, S.; Dubreuil, D. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 261-288. b) Sengmany, S.; Léonel, E.; Polissaint, F.; Nédélec, J.-Y.; Pipelier, M.; Thobie-Gautier, C.; Dubreuil, D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5631-5636. c) Sengmany, S.; Vitu-Thiebaud, A.; Le Gall, E.; Condon, S.; Léonel, E.; Thobie-Gautier, C.; Pipelier, M.; Lebreton, J.; Dubreuil, D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 370-379.

Le Docteur Christophe Aubé était chargé de la préparation de l'espaceur central **pyr-pyl-pyr 6** (Schéma 1) qui a d'abord été entreprise par contraction électrochimique du composé 6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridylcarboxylic acid **5**.⁶ Malheureusement, l'électrolyse du produit pyridazinique **5** a échoué en raison de sa faible solubilité dans le mélange de solvants utilisé pour l'électroréduction (THF/buffer acide/CH₃CN).⁴

L'introduction d'un ester de dioctyle, chaîne solubilisante compatible avec les conditions d'électroréduction, a permis l'obtention du produit désiré *dioctyl 6,6'-(pyridazin-3,6-diyl)bis-2-pyridylcarboxylate 7* avec un rendement de 88%, *via* un chlorure de diacide et un excès d'octanol (Schéma 1). Comme attendu, le voltampérogramme cyclique analytique de l'ester de dioctyle **7** présente un premier pic de réduction bien défini à -1,00 V/ECS, attribué à la réduction du cycle pyridazinique en intermédiaire dihydropyridazinique, suivi d'un deuxième pic un peu moins bien défini à -1,30 V/ECS, et d'une vague de réduction mal définie à -1,60 V/ECS, correspondant à la réduction du composé pyrrolique contracté **8** (Figure 4a).

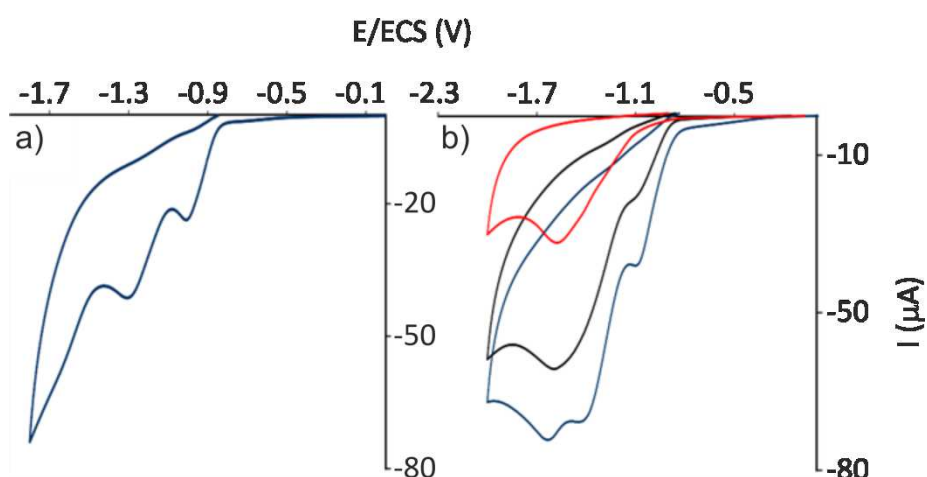


Figure 4. a) Voltampérogramme cyclique de **7** (1 mM) avec une électrode de surface plane de carbone dans une solution THF/Tampon acide acétique (pH = 4,6)/ Acétonitrile (5/4/1), vitesse de balayage de 0,1V.s⁻¹. b) Voltampérogramme cyclique de **7** (4 mM) avec une électrode de surface plane de carbone dans une solution THF/Tampon acide acétique (pH = 4,6)/ Acétonitrile (5/4/1), vitesse de balayage de 0,1V.s⁻¹ : avant électrolyse (bleu); après consommation de deux électrons (noir); après consommation de cinq électrons (rouge).

[6] Aubé, C. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques pyridaziniques et pyrroliques : nouvelles méthodologies de synthèse et application en chimie supramoléculaire. Thèse de doctorat spécialité chimie organique, Université de Nantes, **2012**.

Ce profil coïncide avec le mécanisme d'électroréduction établi pour la contraction de cycle pyridazine du composé **7** en cycle pyrrole du composé **8** correspondant. Cependant, la seconde vague de réduction à $-1,3$ V/ECS, correspondant au réarrangement de l'intermédiaire dihydropyridazine, cache également le potentiel du pic de réduction des groupements esters dont la référence a été mesurée dans la thèse du Docteur Christophe Aubé.⁶ Cette observation est cohérente avec l'échec de l'électrolyse préparative effectuée à $-1,30$ V/ECS dans un système ternaire de solvants (THF/Tampon acide acétique/Acétonitrile 5/4/1) afin d'obtenir le dérivé pyrrolique **8**, qui n'a mené qu'à de faibles quantités de produits (Figure 4b). Après purification, le composé attendu **8** a été isolé avec un rendement de 28% et des sous-produits de formation d'alcools ont pu être identifiés. La réaction est stoppée après consommation de cinq électrons, une conversion incomplète de la pyridazine de départ **7** est observée. Le profil du voltampérogramme cyclique ne subit aucune évolution lors de l'addition de plus de quatre électrons, nombre requis pour la réduction du cycle pyridazine en pyrrole (Figure 4b, rouge). Une méthode plus efficace a été mise au point, consistant à utiliser une électroréduction préparative à $-1,15$ V/ECS (premier pic de potentiel de réduction), tension qui favorise le processus de dismutation,⁴ et amenant à la formation du composé pyrrolique **8** avec un rendement de 51% (4 électrons consommés) tout en récupérant la totalité du produit de départ **7** en fin de réaction. La saponification du diester **8** a été réalisée en utilisant une solution de KOH dans du méthanol aqueux pour donner le diacide **6** avec un rendement de 85% (Schéma 1).

Synthèse des récepteurs

La synthèse de l'hexamère $O_2N-Q_3PN_2$ -Boc décrite dans le schéma 2 est la première étape vers l'obtention des récepteurs cibles **3** et **4**. Le trimère $O_2N-Q_3-CO_2H$ et le dimère $Boc-N_2-CO_2H$ sont les deux blocs de départ permettant la synthèse convergente de la cible.⁷ Un premier couplage entre le dimère $Boc-N_2-CO_2H$ et la 2,6-diaminopyridine à l'aide de l'agent de couplage PyBOP a été effectué pour donner le trimère H_2N-PN_2 -Boc avec un rendement de 80%. Un second couplage similaire entre les trimères $O_2N-Q_3-CO_2H$ et H_2N-PN_2 -Boc a permis d'obtenir l'hexamère $O_2N-Q_3PN_2$ -Boc attendu avec un rendement de 75%.

[7] a) Bao, C.; Kauffmann, B.; Gan, Q.; Srinivas, K.; Jiang, H.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4153-4156.
b) Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Garric, J.; Kauffmann, B.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1778-1781.

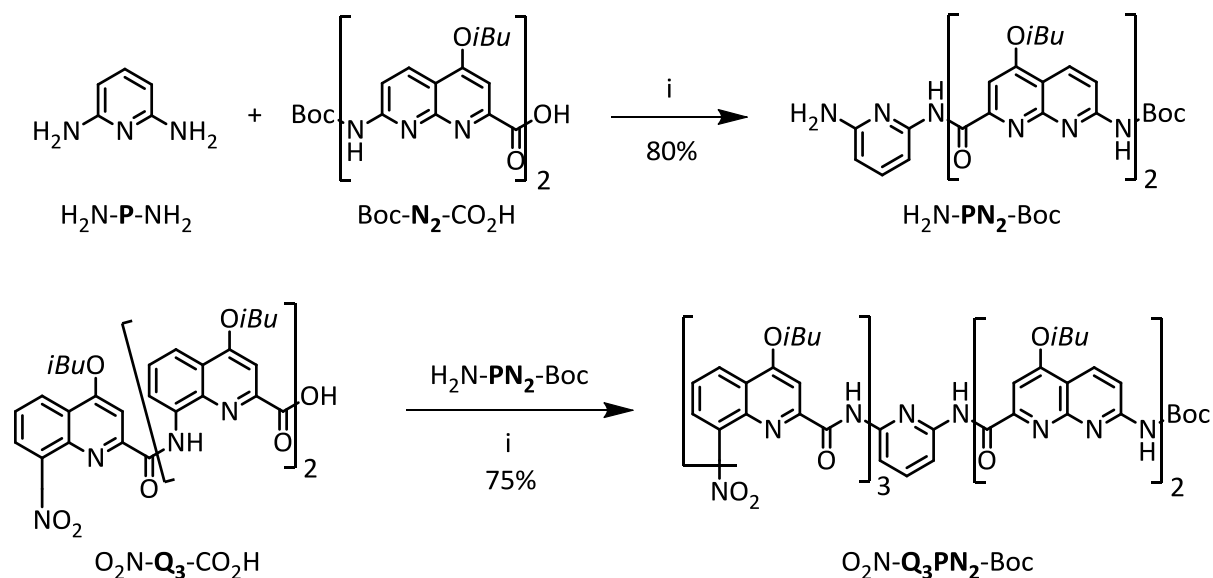


Schéma 2. Voie de synthèse pour la préparation de l'hexamère $\text{O}_2\text{N-Q}_3\text{PN}_2\text{-Boc}$: i) PyBOP, DIPEA, CHCl_3 , 45°C .

La suite de la synthèse, expliquée dans le schéma 3, débute par le remplacement du groupement nitro de l'hexamère $\text{O}_2\text{N-Q}_3\text{PN}_2\text{-Boc}$ par un groupement acétamide. Une méthode de réduction utilisée au laboratoire permettant de produire de l'hydrogène *in situ* à l'aide de formate d'ammonium a permis de réduire le groupement nitro en amine avec un rendement quasi quantitatif (95%).⁸ Pour des raisons méconnues la méthode classique consistant à utiliser du palladium sur charbon et un ballon d'hydrogène ne fonctionne pas avec de longs foldamères. Une hypothèse pour expliquer ce problème repose sur la faible accessibilité de l'amine pour le palladium, due à la taille de l'hélice, qui ne permet pas d'aboutir à des conversions optimales. Une fois l'hexamère $\text{H}_2\text{N-Q}_3\text{PN}_2\text{-Boc}$ préparé, la conversion de l'amine en acétamide est obtenue à l'aide d'anhydride acétique, d'une base et d'une activation thermique (60°C) afin d'obtenir une conversion complète. Après purification, le foldamère **9** est obtenu avec un rendement de 96%. La déprotection du groupement Boc avec du TFA a permis l'obtention de l'amine libre **10** avec un rendement de 97%. L'ultime étape de synthèse correspond au double couplage entre le foldamère **10** et les espaceurs centraux **5** et **6** pour mener aux capsules **3** et **4** respectivement (Schéma 3). Ces deux derniers couplages sont réalisés à l'aide du PyBOP permettant l'activation des diacides et conduisant à la formation des capsules. Dans le cas du couplage avec le diacide pyridazinique, le rendement réactionnel est de 70%. Le couplage avec le diacide pyrrolique s'est révélé plus difficile, le rendement du couplage n'étant que de 44%.

[8] Ferrand, Y.; Nagula, C.; Kendhale, A. M.; Aube, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Laguerre, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11282-11288.

La faible solubilité du diacide **6** dans le chloroforme est en partie responsable. Enfin, il est à souligner que l'activation à l'aide d'un chlorure d'acide a été proscrite du fait de la présence de l'amine du cycle pyrrole. L'utilisation du PyBOP s'est révélée être une méthode acceptable pour l'activation d'acides carboxyliques en présence du pyrrole.

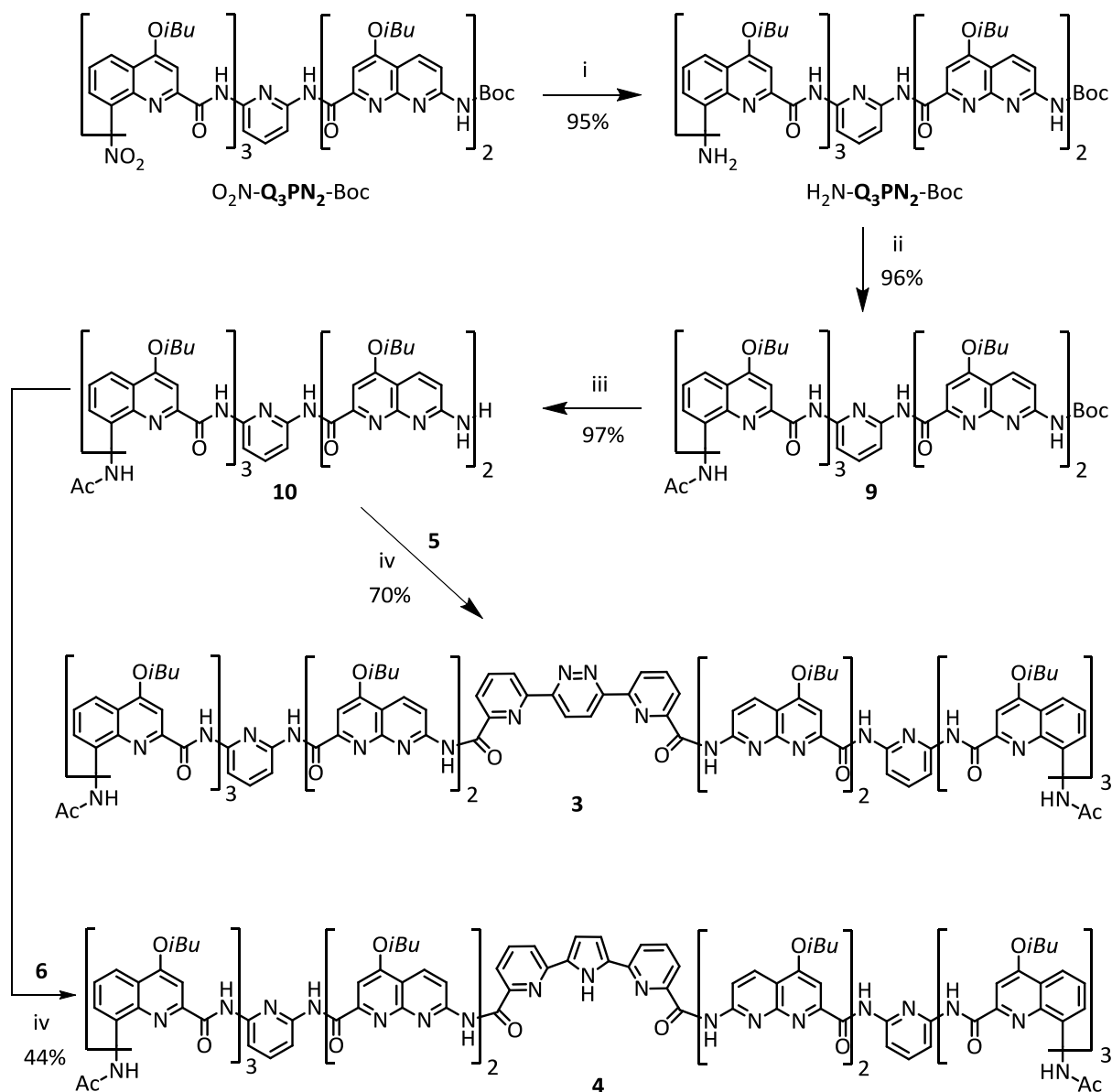


Schéma 3. Synthèse des récepteurs **3** et **4** : i) Pd/C, formate d'ammonium, metavanadate d'ammonium, AcOEt, MeOH, H₂O, 95°C; ii) anhydride acétique, DIPEA, 60°C; iii) TFA, CHCl₃, t.a.; iv) PyBOP, DIPEA, 45°C.

3. Résultats et discussion

3.1. Changements conformationnels dépendant du solvant

Etude RMN

Basée sur des études préliminaires réalisées par l'équipe du Professeur Didier Dubreuil et discutant de l'arrangement de dérivés à cinq unités cycliques **pyr-pyl-pyr-pyl-pyr**, l'hypothèse avançant que le maillon à trois unités cycliques pyr-pyl-pyr adopte une configuration *syn-syn* au sein des séquences d'oligoamides aromatiques a pu être émise.⁹ En comparaison avec la capsule **3**, puisque le pyrrole est un cycle à cinq liaisons, la contraction de cycle devrait engendrer une courbure plus élevée impliquant une taille de cavité sensiblement réduite et une extension de l'hélice dans le cas de la capsule **4**. Une analyse RMN ¹H de la capsule **4** à 298 K dans CDCl₃ montre un jeu unique de pics fins indiquant l'existence d'une seule conformation en solution (Figure 5a). Une analyse similaire réalisée dans le CD₂Cl₂ (Figure 5c) révèle un seul jeu de signaux qui pourrait correspondre à la coalescence de résonances proches à cette température (*i.e.* deux espèces distinctes en échange).

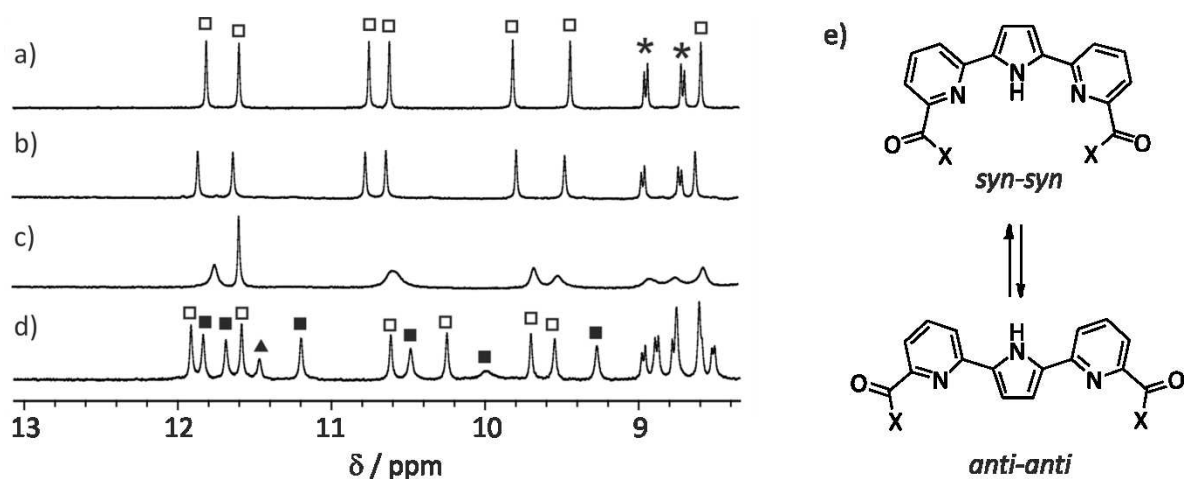


Figure 5. Zoom sur la région des amides du spectre RMN ¹H 400 MHz de la capsule **4** (2mM) dans a) CDCl₃ à 298 K; b) CDCl₃ à 263 K; c) CD₂Cl₂ à 298 K; d) CD₂Cl₂ à 263 K. Les signaux des capsules *anti-anti* et *syn-syn* sont marqués respectivement par des carrés vides et pleins noirs. Le triangle noir désigne la résonance du NH pyrrolique *syn-syn*. Les étoiles (*) indiquent quelques résonances aromatiques. e) Schéma représentant l'équilibre entre les conformations *syn-syn* et *anti-anti* de l'unité centrale **pyr-pyl-pyr**.

[9] Tabatchnik, A.; Aubé, .; Bakkali, H.; Delaunay, T.; Thia Manh, G.; Blot, V.; Thobie-Gautier, C.; Ferrand, Y.; Huc, I.; Lebreton, J.; Jacquemin, D.; Pipelier, M.; Dubreuil, D. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11876-11889.

Une mesure RMN ^1H à 263 K dans chaque solvant CDCl_3 et CD_2Cl_2 révèle dans le premier cas un jeu unique de résonances (Figure 5b) alors que deux jeux de signaux bien résolus émergent dans le CD_2Cl_2 (Figure 5d). L'existence de deux espèces peut être attribuée à un échange entre deux conformations de l'unité centrale **pyr-pyl-pyr** dans le dichlorométhane, suggérant un mécanisme d'isomérisation de la configuration *syn-syn* vers la configuration *anti-anti* et *vice et versa*.

Suite à cette observation, des analyses de RMN bidimensionnelles ont été initiées afin d'élucider la nature exacte de ce changement conformationnel. Une attribution structurale complète de la capsule **4** dans le CDCl_3 a été effectuée à l'aide d'expériences RMN COSY, HMQC, HMBC, et NOESY permettant d'identifier précisément les déplacements chimiques des protons et carbones du cycle pyrrole (amine et positions β). Un exemple d'une de ces cartes RMN à deux dimensions (HSQC) ainsi qu'un tableau récapitulatif des déplacements chimiques sont présentés dans la partie expérimentale de ce chapitre. Dans ce solvant, des couplages dipolaires intramolécules existent entre le NH pyrrolique à 5,9 ppm et le proton de la pyridine voisine (6,15 ppm) positionnée en *para* de l'amide (Figure 6b) indiquant une configuration *anti-anti* du pyrrole au sein de la séquence d'oligoamides aromatiques.

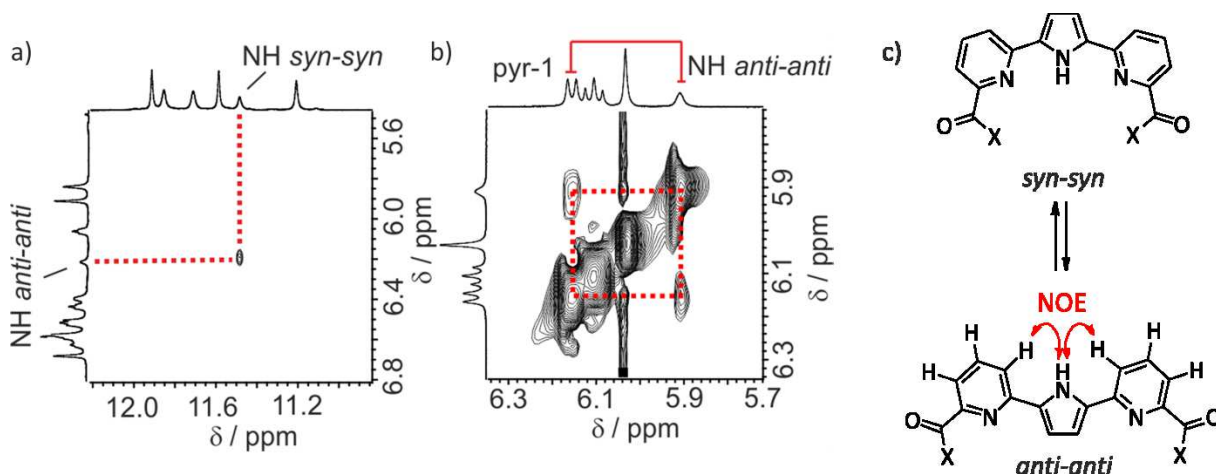


Figure 6. a) Sélection d'une partie du spectre RMN 2D ROESY 700 MHz montrant un pic d'échange entre le NH de l'unité pyrrolique dans ses deux configurations opposées *syn-syn* (11,5 ppm) et *anti-anti* (6,2 ppm) dans le CD_2Cl_2 à 263 K. b) Sélection d'une partie du spectre RMN 2D NOESY 700 MHz montrant un intense couplage dipolaire entre le NH du cycle pyrrole et les protons en position 5 des deux pyridines voisines et indiquant une préférence pour la conformation *anti-anti* dans le CDCl_3 à 298 K. c) Schéma représentant l'équilibre entre les conformations *syn-syn* et *anti-anti* de l'unité centrale **pyr-pyl-pyr**.

La configuration du pyrrole implique que les protons β -pyrrolique pointent vers la cavité de la capsule alors que l'angle entre les carbonyles du maillon **pyr-pyl-pyr** code pour une courbure légèrement plus faible que celle observée pour la capsule **3**. Une expérience ROESY dans le CD_2Cl_2 à 263 K nous a permis d'établir que le *NH* pyrrolique de l'unité **pyr-pyl-pyr** *anti-anti* à 6,2 ppm est en échange avec le signal à 11,5 ppm (Figure 6a). Cette résonance à champ faible est caractéristique d'une unité **pyr-pyl-pyr** adoptant une configuration *syn-syn* due aux liaisons hydrogènes existant entre le *NH* du pyrrole et les azotes endocycliques des pyridines voisines. La différence de comportement du segment central **pyr-pyl-pyr** pourrait être attribuée soit à la taille de la molécule de dichlorométhane comparée à celle du chloroforme soit à la teneur en eau du solvant.

Cristallographie

Des monocristaux de qualité suffisante pour la diffraction de rayons X ont été obtenus par diffusion lente de *n*-hexane dans une solution de chloroforme de la capsule **4** à température ambiante. L'analyse cristallographique a révélé une capsule parfaitement repliée avec deux bouchons composés de trimères de quinolines à chaque extrémité et une cavité large au centre (Figure 7 d,e). Un examen plus détaillé de la configuration du segment **pyr-pyl-pyr** a confirmé que la configuration *anti-anti* adoptée par ce dernier (Figure 7f) code pour une large cavité. La distance entre les deux *NHs*, impliqués dans les liaisons hydrogènes avec les acides carboxyliques de l'acide tartrique, s'avère être légèrement plus importante (8,48 Å vs 8,15 Å) dans le cas de l'unité centrale **pyr-pyl-pyr** du récepteur **4** (Figure 7 c,f) comparée au segment **pyr-pyz-pyr** entrant dans la composition de la capsule **2**.

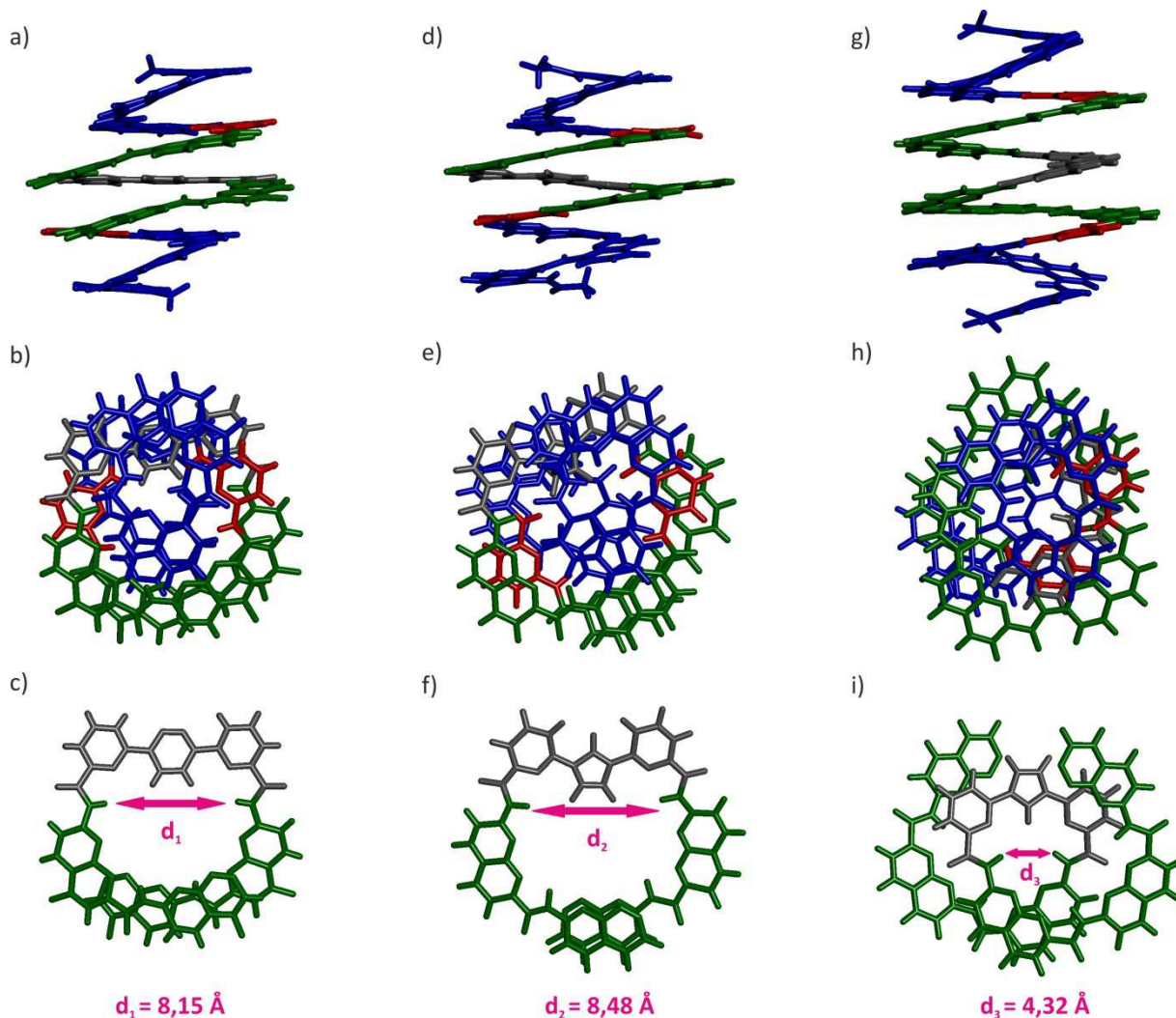


Figure 7. Représentations tubulaires des structures à l'état solide de : a) vue de côté; b) vue de dessus et c) coupe de la capsule montrant le segment **N₂-pyr-pyz-pyr-N₂** vue de haut de l'hélice M de **2** (Q₃PN₂-pyr-pyz-pyr-N₂PQ₃). d) vue de côté; e) vue de dessus et f) coupe de la capsule montrant le segment **N₂-pyr-pyl-pyr-N₂** vue de haut de l'hélice M de **4** (Q₃PN₂-pyr-pyl-pyr-N₂PQ₃ dans la conformation *anti-anti*). Représentations tubulaires de la structure obtenue par modélisation moléculaire (champ de force MMFFs) utilisant Maestro v.6.5 de g) la vue de côté; h) la vue de dessus et i) la coupe de la capsule montrant le segment **N₂-pyr-pyl-pyr-N₂** vue de haut de l'hélice M de **4** (Q₃PN₂-pyr-pyl-pyr-N₂PQ₃ dans la conformation *syn-syn*). Les chaînes isobutoxy et les molécules de solvants ne sont pas montrées.

Modélisation moléculaire

Le calcul du volume interne des cavités des capsules **2** et **4** utilisant le logiciel SURFNET¹⁰ a montré que même après la contraction du cycle pyridazine en pyrrole, les deux cavités n'ont que très peu varié (109 Å³). Cependant, une différence majeure réside dans la forme de la cavité du fait de la protubérance des protons β-pyrroliques qui interfèrent avec la position adoptée par l'acide tartrique pour se lier au récepteur.

[10] Laskowski, R. A. *J. Mol. Graphics* **1995**, *13*, 323-330.

Enfin, nous avons modélisé une capsule dans laquelle l'unité centrale **pyr-pyl-pyr** existe sous la configuration *syn-syn* codant pour une plus forte courbure (Figure 7g,h,i). Cette forte courbure induit une augmentation de la longueur de l'hélice combinée à une déformation de la cavité qui contient maintenant deux petits volumes (volume total = 146 Å³) inappropriés pour l'accueil d'invités tels que l'acide tartrique. La préférence pour la configuration *anti-anti* par rapport à la configuration *syn-syn* peut être expliquée par un empilement π - π stacking moins important dans le conformère *syn-syn* à cause du changement radical de courbure lors du passage des unités naphtyridines N (courbure faible) à l'unité centrale **pyr-pyl-pyr** *syn-syn* (courbure forte) comme montré dans la figure 7i.

3.2. Etude de reconnaissance moléculaire

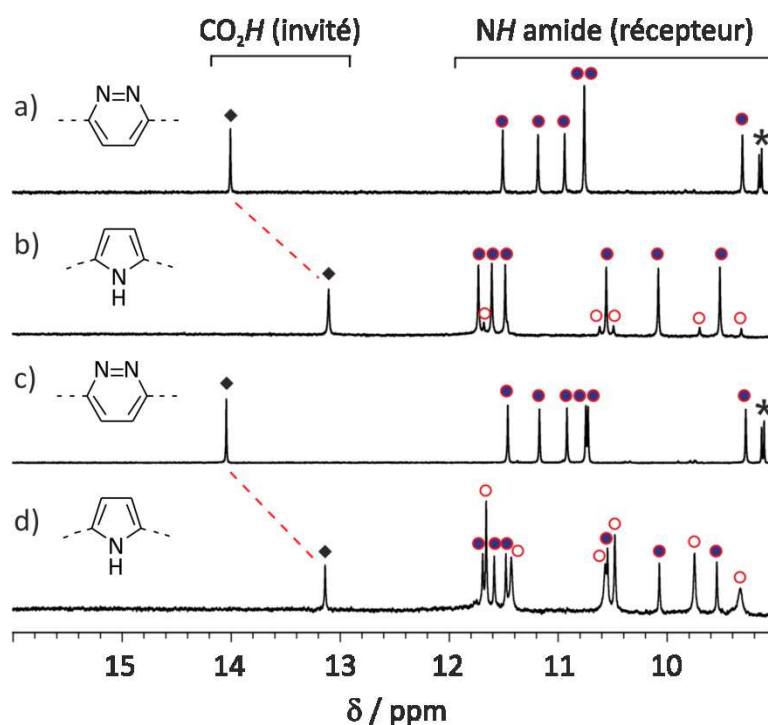


Figure 8. Zoom sur la région des amides du spectre RMN ¹H 400 MHz à 298 K de a) **2** (1mM dans 99:1 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆) en présence de 1,1 equiv. d'acide tartrique *D/L*. b) **3** (1mM dans 99:1 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆) en présence de 1,1 equiv. d'acide tartrique *D/L*. c) **1** (1mM dans 90:10 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆) en présence de 4 equiv. d'acide tartrique *D/L*. d) **3** (1mM dans 90:10 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆) en présence de 4 equiv. d'acide tartrique *D/L*. Les signaux du récepteur vide et du complexe récepteur-invité sont marqués respectivement par des cercles vides et pleins noirs. Les losanges pleins noirs indiquent la résonance du proton des acides carboxyliques de l'invité lié au récepteur tandis que les étoiles (*) signalent quelques résonances aromatiques.

Au fur et à mesure de l'augmentation de la concentration de l'invité, les signaux correspondant à la capsule libre **4** sont progressivement remplacés par un nouveau jeu de signaux qui peut être attribué au complexe **4**⊃acide tartrique *D/L* (Figure 8). L'échange entre la capsule vide et le complexe **4**⊃acide tartrique *D/L* est lent par rapport à l'échelle de temps RMN confirmant que l'encapsulation de l'invité requiert un dépliement partiel de l'hélice. L'existence d'un seul jeu de signaux fins pour le complexe **4**⊃acide tartrique *D/L* révèle une diastéréosélectivité complète (*de* > 99%) tandis que le dichroïsme circulaire confirme que l'énantiomère *D* de l'acide tartrique est encapsulé par l'hélice *P* de la capsule **4** comme observé pour la capsule **2**. L'addition d'un équivalent du substrat ne suffit pas pour saturer le récepteur **4** comme observé dans le cas de **2** prouvant que l'affinité de **4** pour l'acide tartrique est significativement plus faible que celle de **2**. Dans ce mélange de solvants (99:1 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆), la valeur de la constante d'association *K*_a de **4** pour l'acide tartrique *D/L* a été calculée à 1,6x10⁴ L.mol⁻¹ (Tableau 1).

entrée	Invité ^a	<i>K</i> _a ^b pour la capsule 2	<i>K</i> _a ^b pour la capsule 4
1	acide tartrique <i>D/L</i>	> 10 ^{6c}	16000 ^c
2	-	5300 ^d	110 ^d
3	acide malique <i>D/L</i>	9250 ^c	100 ^c
4	-	70 ^d	<1 ^d

Tableau 1. Constantes d'association des acides tartrique et malique pour les capsules **2** et **4** mesurées par titrages RMN ¹H à 298 K. ^a Voir le Chapitre II pour les structures. ^b Constantes d'association *K*_a (L.mol⁻¹) mesurées par intégration des pics des amides. ^c Dans 99:1 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. ^d Dans 90:10 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆.

Afin de pouvoir comparer les affinités des capsules **2** et **4**, un mélange de solvants plus compétitif a été utilisé (90:10 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆) dans le but de diminuer les affinités vers un ordre de grandeur mesurable en RMN ¹H (Tableau 1). Bien que non mesurable de façon précise à 1% de DMSO-*d*₆ dans le CDCl₃, la constante d'association de **2** pour l'acide tartrique *D/L* s'est révélée égale à 5300 L.mol⁻¹ avec 10% de DMSO-*d*₆. Dans le même milieu, il a été observé que le changement de courbure lié à la transformation du diacide central pyridazine (capsule **2**) en pyrrole (capsule **4** : *K*_a = 110 L.mol⁻¹) réduit le *K*_a d'un facteur 50, ce qui est significatif au vu d'une telle variation subtile. De même, l'affinité pour l'acide malique décroît d'environ deux ordres de grandeur.

Le spectre de RMN ^1H du complexe **4** avec l'acide tartrique *D/L* montre que les deux groupements acide carboxylique de l'invité sont associés à la capsule par des liaisons hydrogènes, leur résonance étant déplacée vers des champs forts ($\approx 0,9$ ppm), ce qui indique que **4** forme un complexe plus faible que **2** avec l'acide tartrique.

Les résonances proton et carbone du squelette hélicoïdal du récepteur **4** encapsulant l'acide tartrique *D/L* ont pu être déterminées à l'aide d'analyse RMN 2D utilisant des expériences COSY, HSQC et HMBC. Un exemple d'une de ces cartes RMN à deux dimensions (COSY) ainsi qu'un tableau récapitulatif des déplacements chimiques sont présentés dans la partie expérimentale de ce chapitre.

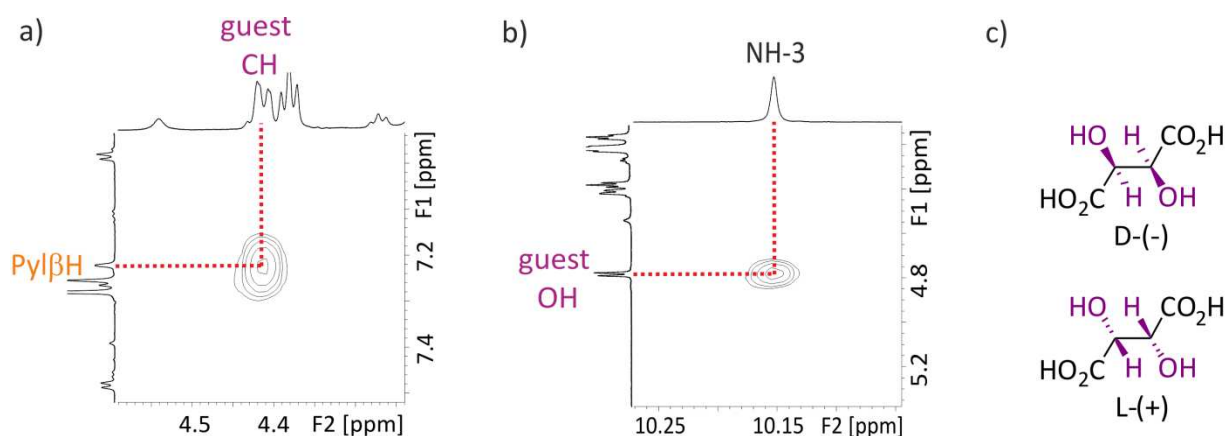


Figure 9. a) Sélection d'une partie du spectre RMN 2D ROESY 700 MHz du complexe **4** avec l'acide tartrique *D/L* dans 99:1 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ à 298 K montrant un intense couplage dipolaire entre l'hydrogène β -pyrrolique de l'unité centrale **pyr-pyl-pyr** et le CH de l'acide tartrique. b) Sélection d'une partie du spectre RMN 2D ROESY 700 MHz du complexe **4** avec l'acide tartrique *D/L* dans 99:1 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ à 298 K montrant un intense couplage dipolaire entre un amide du squelette du récepteur et l'hydrogène de l'hydroxyle de l'acide tartrique. c) Structure des deux énantiomères de l'acide tartrique.

Le positionnement du substrat dans la cavité a pu être élucidé en employant une expérience ROESY qui a permis d'établir plusieurs couplages dipolaires intermoléculaires très nettement visibles (Figure 9). Un contact nOe intense entre le CH de l'acide tartrique et les hydrogènes β -pyrrolique du segment central **pyr-pyl-pyr** a confirmé la configuration *anti-anti* de ce dernier.

3.3. Réduction *in situ* du squelette de la capsule

Au-delà de la synthèse par étapes du récepteur **4**, le but de cette étude a été de modifier *in situ* le squelette de la capsule **3** pour obtenir **4** à travers une extrusion d'azote appliquée sur le cycle pyridazine via une réduction électrochimique préparative. Un allongement de l'hélice ainsi qu'une cavité tronquée engendrés par la réduction ont été anticipés. Cependant, comme montré précédemment, le segment **pyr-pyl-pyr** adopte une configuration *anti-anti* inattendu codant pour une cavité plus large que celle générée par le motif central **pyr-pyz-pyr** (Figure 7c,f).

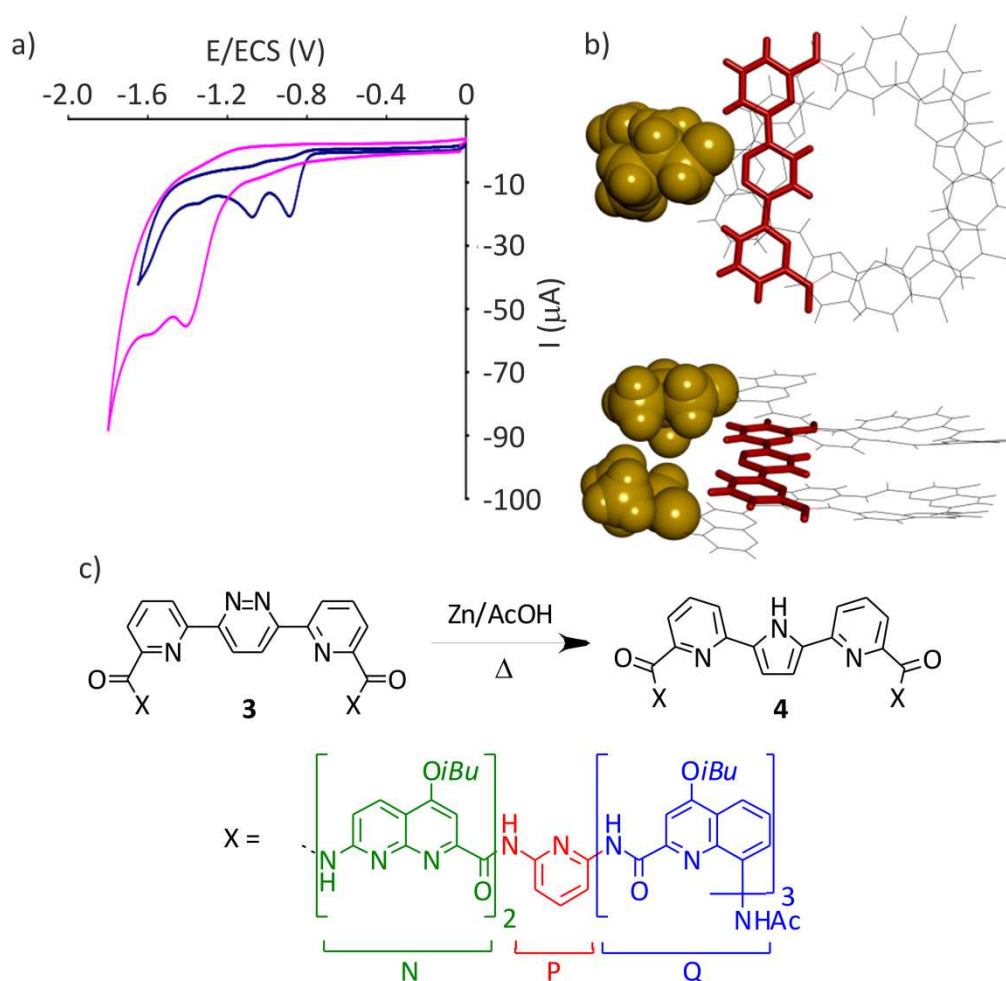


Figure 10. a) Comparaison des voltampérogrammes cycliques de la capsule **4** (magenta, 1 mM) et du motif central **pyr-pyz-pyr** **7** (bleu, 1 mM) réalisés avec une électrode de surface plane de carbone dans une solution THF/Tampon acide acétique (pH = 4,6)/ Acétonitrile (5/4/1) avec une vitesse de balayage de $0,1\text{V}\cdot\text{s}^{-1}$. Vue de haut et de côté de la structure cristalline de **2** montrant que la pyridazine est protégée de manière stérique par les deux chaînes latérales isobutoxy. Les deux segments **Q**₃**P** à chaque extrémité et le reste des chaînes latérales ont été retirés pour plus de clarté.

Comme observé pour le monomère **pyr-pyz-pyr 7**, la réduction électrochimique de **3** montre deux pics de réduction bien définis à -1,41 V/ECS et -1,57 V/ECS (Figure 10). Néanmoins, comparées au monomère les deux vagues de réduction apparaissent à un potentiel cathodique beaucoup plus haut. Une examination précise de la structure cristalline de **2** a révélé que deux chaînes latérales isobutoxy de quinolines placées au-dessus et en-dessous du cycle pyridazine agissent comme un bouclier stérique protégeant ce cycle et empêchant une réduction électrochimique conventionnelle (Figure 10b). Pour cette raison, une réduction chimique plus classique employant du zinc dans l'acide acétique a été envisagée comme une alternative à l'électrochimie. Le traitement de la capsule **3** à reflux dans l'acide acétique et en présence de zinc permet d'obtenir la capsule **4** (cycle pyrrole) avec des rendements convaincants de 50%.

4. Conclusion

La synthèse de capsules possédant deux types d'unités centrales a été réalisée avec succès *via* deux voies différentes. La première voie de synthèse par étapes a permis l'obtention des récepteurs dont les propriétés de reconnaissance moléculaire ainsi que les propriétés structurales ont pu être étudiées validant par la suite les effets des changements conformationnels sur la reconnaissance moléculaire. La deuxième voie de synthèse consistant à réduire directement la capsule a montré la possibilité d'effectuer cette modification du squelette directement sur la capsule. Ainsi, ce projet de recherche a abouti à la mise au point du premier système de contrôle conformationnel *via* la modification *in situ* de la composition atomique du récepteur pouvant être utilisé comme « gâchette » entraînant des variations de reconnaissance moléculaire. L'optimisation des conditions expérimentales utilisées lors des études de reconnaissance moléculaire permettra l'obtention d'un système d'encapsulation et de relargage de substrats très efficace.

5. Partie expérimentale

5.1. Methods for NMR

NMR spectra were recorded on 3 different NMR spectrometers: (1) an Avance II NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 7.05 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 300 MHz for ^1H observation, 282 MHz for ^{19}F observation and 75 MHz for ^{13}C observation by means of a 5-mm direct BBO H/X probe with Z gradient capabilities; (2) a DPX-400 NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 9.4 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 400 MHz for ^1H observation by means of a 5-mm direct QNP $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{31}\text{P}/^{19}\text{F}$ probe with gradient capabilities; (3) an Avance III NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 16.45 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 700 MHz for ^1H observation by means of a 5-mm TXI $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ probe with Z gradient capabilities. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm, δ) relative to the ^1H residual signal of the deuterated solvent used. ^1H NMR splitting patterns with observed first-order coupling are designated as singlet (s), doublet (d), triplet (t), or quartet (q). Coupling constants (J) are reported in hertz. Samples were not degassed. Data processing was performed with Topspin 2.0 software.

COSY. Correlation Spectroscopy (COSY) experiments were recorded at 400 or at 700 MHz. They were used to identify protons of helix which are coupled to each other with the following acquisition parameters: the acquisition was performed with $2048(t_2) \times 256(t_1)$ data points, relaxation delay of 2 s, and 32 scans per increment. Processing was done after a sine-bell multiplication in both dimensions and Fourier transformation in 1K x 1K real points.

HSQC. Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy (HSQC) experiments were recorded at 400 or at 700 MHz. They were used to observe correlations between nuclei of two different types which are separated by one bond with the following acquisition parameters: the acquisition was performed with $2048(t_2) \times 256(t_1)$ data points, relaxation delay of 2 s, and 64 scans per increment. Processing was done after a sine-bell multiplication in both dimensions and Fourier transformation in 1K x 1K real points.

HMBC. Heteronuclear Multiple Bond Correlation spectroscopy (HMBC) experiments were recorded at 400 MHz or 700 MHz. They were used to detect heteronuclear correlations over longer ranges of about 2–4 bonds with the following acquisition parameters: the acquisition was performed with $2048(t_2) \times 256(t_1)$ data points, relaxation delay of 2 s, and 64 scans per increment. Processing was done after a sine-bell multiplication in both dimensions and Fourier transformation in 1K x 1K real points.

NOESY. Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NOESY) experiments were recorded at 400 MHz. They were used to observe intramolecular dipolar couplings between the pyrrolic *NH* and the proton of the neighbouring pyridine from the helix. The acquisition was performed with $2048(t_2) \times 256(t_1)$ data points, in States-TPPI mode with CW-spinlock for mixing, relaxation delay of 2 s, and 96 scans per increment, mixing time of 150 ms. Processing was done after a sine-bell multiplication in both dimensions and Fourier transformation in 1K x 1K real points.

ROESY. Rotating-frame Overhauser spectroscopy (ROESY) experiments were recorded at 700 MHz and were used to observe dipolar interactions between *NH* amides from the helices pointing towards the hydroxyl groups of the guest (tartaric acid) with the following acquisition parameters: the acquisition was performed with $2048(t_2) \times 256(t_1)$ data points, in States-TPPI mode with CW-spinlock for mixing, relaxation delay of 1.5 s, and 90 scans per increment, mixing time of 300 ms. Processing was done after a sine-bell multiplication in both dimensions and Fourier transformation in 1K x 1K real points.

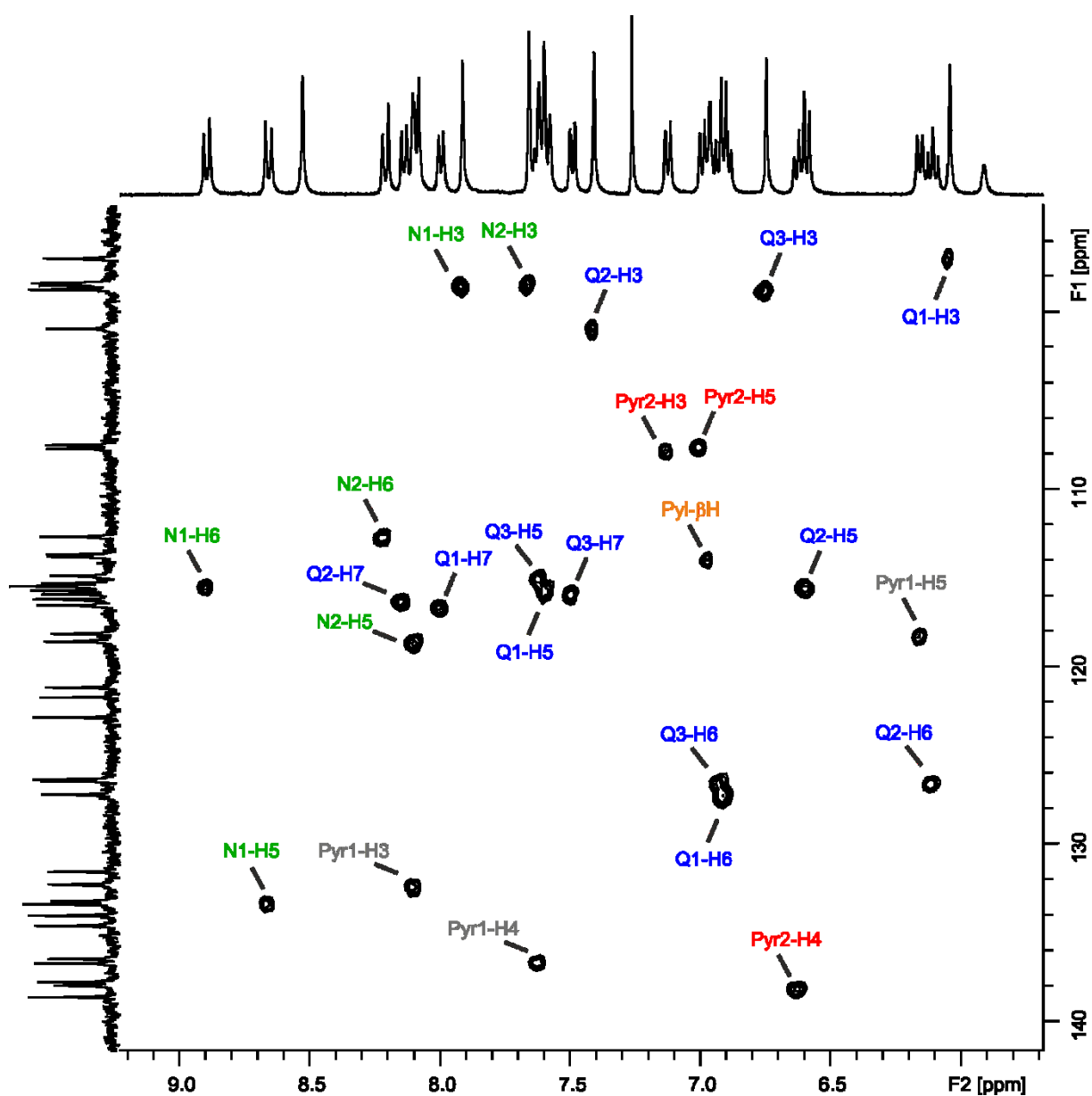
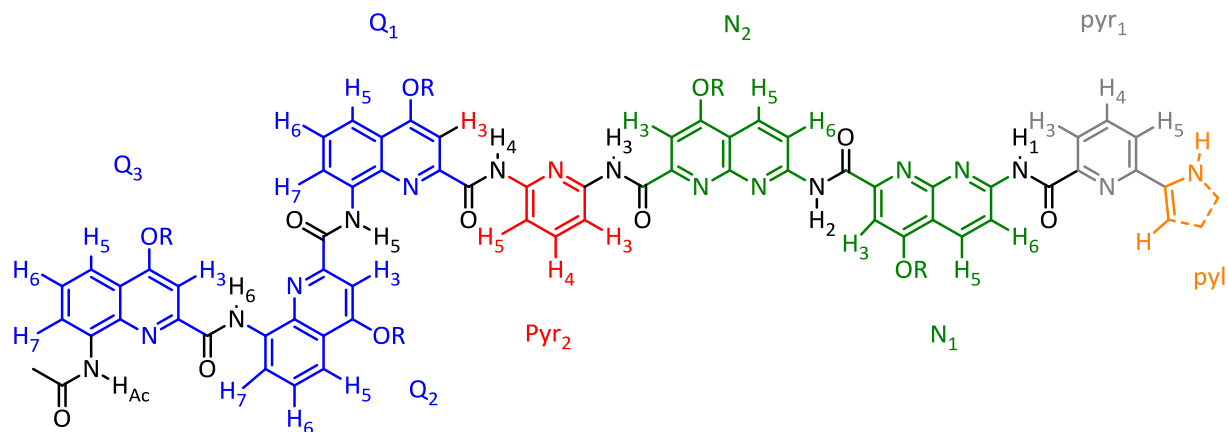
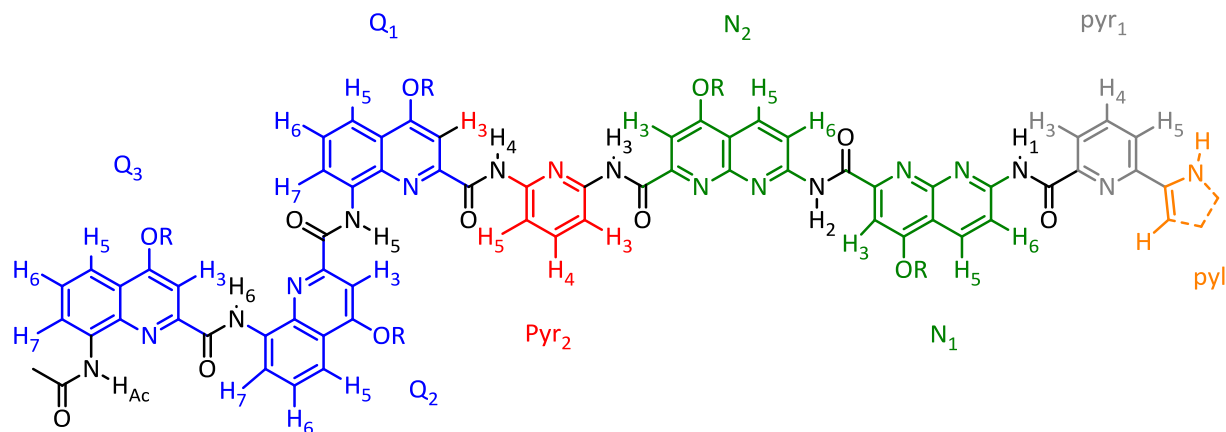


Figure 11. Parts of the 400 MHz HSQC plot of **4** in CDCl_3 at 298 K, showing cross-peaks between directly bonded hydrogen and carbons. The horizontal scale is that of proton resonances and the vertical scale is that of carbon resonances.



	Chemical Shifts (ppm)			Chemical Shifts (ppm)	
	¹ H	¹³ C		¹ H	¹³ C
pyl-Hβ	6.96	113.8	Q2-H3	7.41	100.9
pyr1-H3	8.09	132.3	Q2-H5	6.59	115.5
pyr1-H4	7.62	136.7	Q2-H6	6.10	126.5
pyr1-H5	6.16	118.2	Q2-H7	8.14	116.2
N1-H3	7.91	98.5	Q3-H3	6.74	98.7
N1-H5	8.66	133.4	Q3-H5	7.61	114.9
N1-H6	8.89	115.5	Q3-H6	6.92	126.4
N2-H3	7.66	98.4	Q3-H7	7.49	115.9
N2-H5	8.09	118.6	NH-1	10.56	
N2-H6	8.21	112.6	NH-2	10.69	
pyr2-H3	7.12	107.7	NH-3	9.78	
pyr2-H4	6.63	138.0	NH-4	9.38	
pyr2-H5	6.99	107.5	NH-5	11.53	
Q1-H3	6.04	97.0	NH-6	11.73	
Q1-H5	7.59	115.7	NH-Ac	8.53	
Q1-H6	6.90	127.2	CH₃Ac	1.32	23.9
Q1-H7	7.99	116.5	NH-Pyl	5.91	

Table 2. ¹H and ¹³C chemical shifts for **4** in CDCl₃.

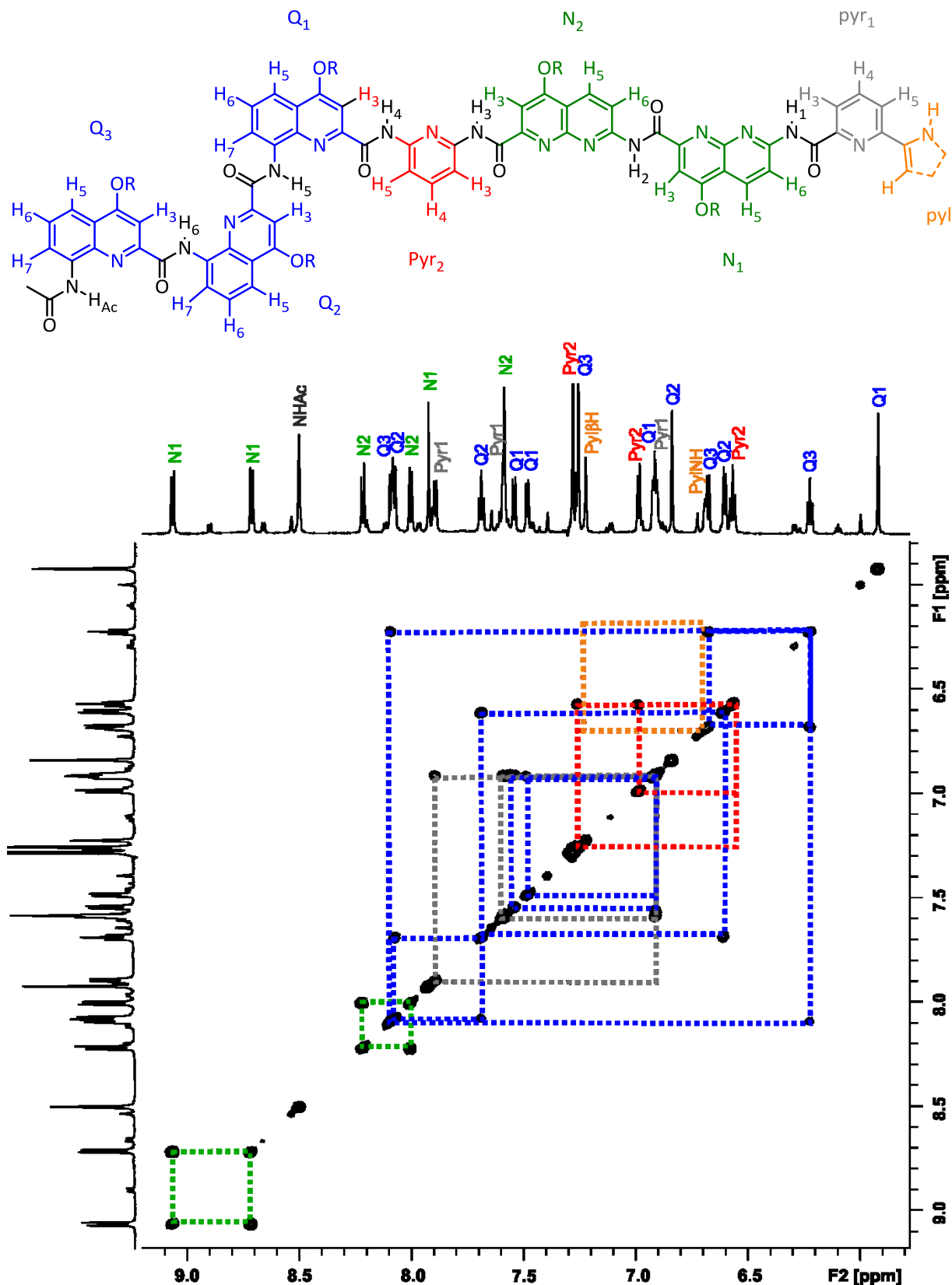
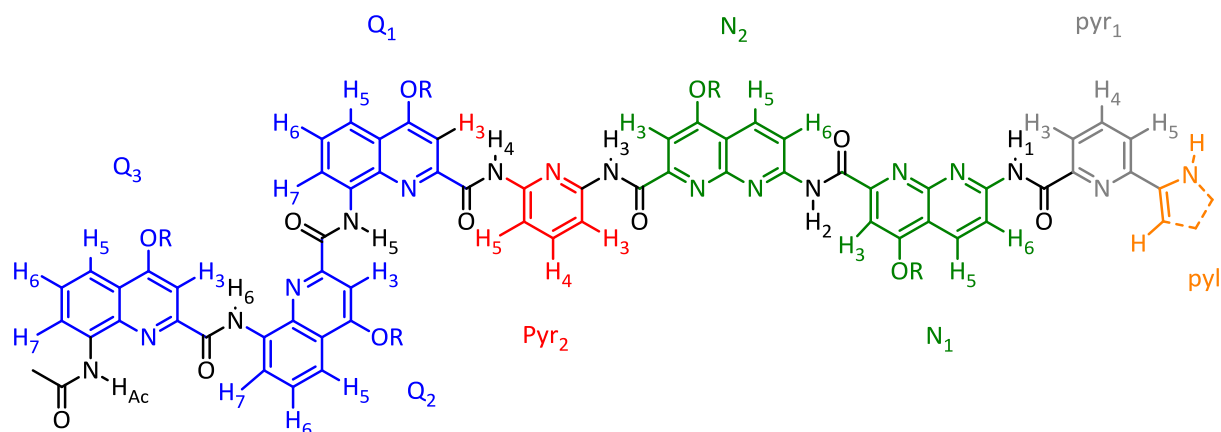


Figure 12. Part of the 700 MHz COSY plot of **4** \Rightarrow *D/L* tartaric acid in CDCl_3 :DMSO (99:1) at 298 K. The spin systems of pyridine rings from pyr-pyl-pyr (pyr1, grey), pyrrole rings (Pyl, orange), diaminopyridine rings (pyr2, red), naphthyridine rings (N, green) and quinoline rings (Q, blue) are connected by color coded full lines.



	Chemical Shifts (ppm)			Chemical Shifts (ppm)	
	¹ H	¹³ C		¹ H	¹³ C
pyl-Hβ	7.22	113.1	Q2-H5	6.60	118.6
pyr1-H3	7.89	115.8	Q2-H6	7.69	136.5
pyr1-H4	6.91	126.6	Q2-H7	8.08	118.2
pyr1-H5	7.59	97.9	Q3-H3	7.25	99.7
N1-H3	7.92	99.3	Q3-H5	6.68	115.4
N1-H5	9.06	115.6	Q3-H6	6.22	126.3
N1-H6	8.71	134.5	Q3-H7	8.09	115.7
N2-H3	7.58	115.4	NH-1	11.56	
N2-H5	8.22	112.9	NH-2	10.63	
N2-H6	8.00	131.6	NH-3	10.15	
pyr2-H3	6.99	106.9	NH-4	9.59	
pyr2-H4	6.56	137.4	NH-5	11.68	
pyr2-H5	7.26	107.6	NH-6	11.80	
Q1-H3	5.92	96.2	NH-Ac	8.53	
Q1-H5	7.48	115.5	NH-Pyl	6.69	
Q1-H6	6.91	126.4	COOH	13.20	
Q1-H7	7.54	112.8	CHOH	4.41	73.7
Q2-H3	6.84	98.7	CHOH	4.80	

Table 3. ¹H and ¹³C chemical shifts for **4** \supset *D/L* tartaric acid in CDCl₃:DMSO (99:1).

5.2. Methods for X-ray crystallography

Data collections were performed at the IECB X-ray facility (UMS 3033 CNRS) on a RIGAKU MM07 and a Bruker Microstar rotating anodes at the copper k_{α} wavelength at 213K (receptor **4**). The crystals were mounted on cryo-loops after quick soaking on Paratone—N oil from Hampton research and flash-frozen. Crystal structure was solved using the charge flipping algorithm implemented in the SUPERFLIP software¹¹ and refined using SHELXL.¹² Full-matrix least-squares refinement was performed on F^2 for all unique reflections, minimizing $w(F_o^2 - F_c^2)^2$, with anisotropic displacement parameters for non-hydrogen atoms. The positions of hydrogen atoms were located on a subsequent differential electron-density map. Hydrogen atoms were included in idealized positions and refined with a riding model, with Uiso constrained to 1.2 Ueq value of the parent atom (1.5 Ueq when CH₃).

[11] Palatinus, L.; Chapuis, G. *Appl. Crystallogr.* **2007**, 40, 786-790.

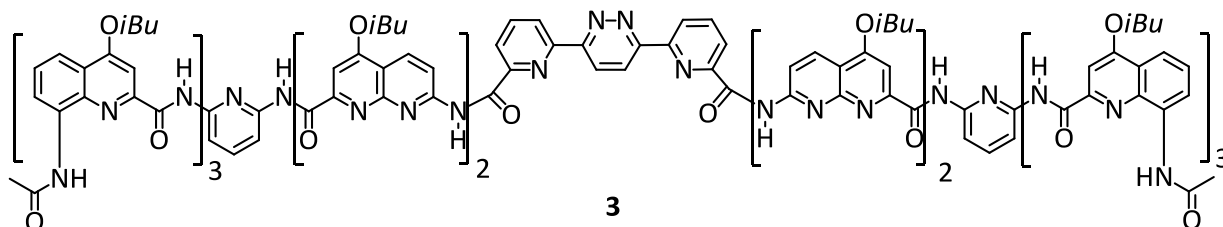
[12] Sheldrick, G.M. *Acta Cryst. A* **64**, **2008**, 112-122.

5.3. Summary of X-Ray crystallographic data

Name	Receptor 4
Formula	C _{95.50} H ₀ Cl _{7.50} N _{16.50} O ₁₆
M	1900.00
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
<i>a</i> /Å	18.261(6)
<i>b</i> /Å	24.751(9)
<i>c</i> /Å	25.506(7)
α /°	114.19(3)
β /°	97.69(3)
γ /°	102.08(3)
<i>U</i> /Å ³	9967(6)
T /K	213(2)
<i>Z</i>	4
ρ /g cm ⁻¹	1.266
Shape and color	Colorless needle
size (mm)	0.1x0.1x0.05
λ / Å	1.54178
μ /mm ⁻¹	2.533
Total reflections	74035
Unique data	23284
<i>R</i> _{int}	0.1376
parameters/restraints	2368/7
<i>R</i> 1, <i>wR</i> 2	0.1761/0.4511
goodness of fit	1.731

5.4. Methods for chemical synthesis

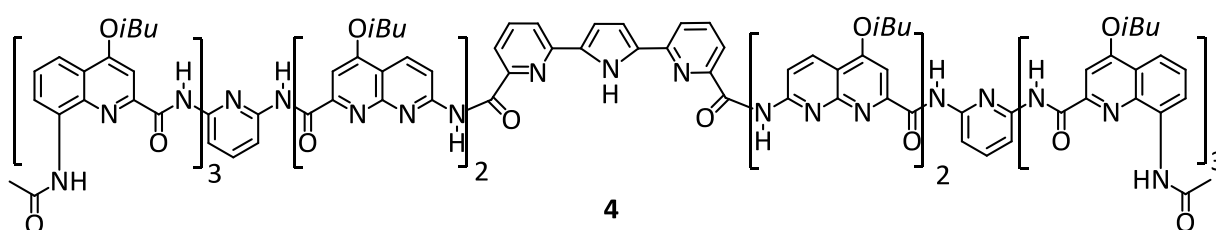
All reactions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich or Alfa-Aesar and were used without further purification unless otherwise specified. Chloroform, diisopropylethylamine (DIPEA) were distilled from calcium hydride (CaH₂) prior to use. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on Merck silica gel 60-F254 plates and observed under UV light. Column chromatography was carried out on Merck GEDURAN Si60 (40-63 μm). Proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectra were recorded in deuterated solvents on 300 and 400 MHz spectrometers. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm, δ) relative to the signal of the NMR solvent used. ¹H NMR splitting patterns with observed first-order coupling are designated as singlet (s), doublet (d), triplet (t), or quartet (q). Coupling constants (J) are reported in hertz. Splitting patterns that could not be interpreted or easily visualized are designated as multiplet (m) or broad (br). ¹³C NMR spectra were recorded on 300 or 400 MHz spectrometers. Chemical shifts are reported in ppm (δ) relative to carbon resonances of the NMR solvent. ESI and MALDI mass spectra were obtained on a Waters LCT Premier and a Bruker Reflex III spectrometers respectively, from the Mass Spectrometry Laboratory at the European Institute of Chemistry and Biology (UMS 3033 - IECB), Pessac, France.



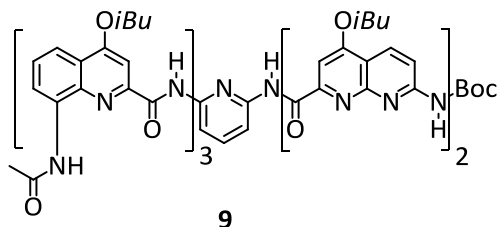
Capsule 3. Diacid **5**¹³ (0.036 mmol, 0.012 g) and hexamer amine **10** (0.072 mmol, 0.099 g) were dissolved in dry chloroform (2 mL). Then, DIPEA (0.18 mmol, 0.032 mL) and PyBOP (0.18 mmol, 0.094 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 12 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:cyclohexane (20:80 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **3** as a light yellow solid (70%, 0.075 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 11.56 (s, 2H); 11.36 (s, 2H); 10.64 (s, 2H); 9.92 (s, 2H); 9.87 (s, 2H); 8.89 (s, 2H); 8.82 (d, ³J = 9.0, 2H); 8.68 (d, ³J =

[13] Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Marie, C.; Blot, V.; Pipelier, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7858-7859.

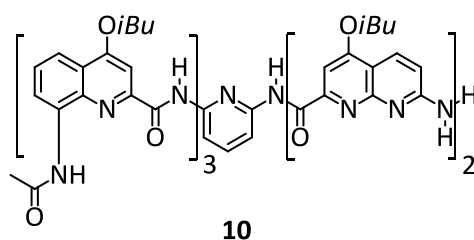
8.9, 2H); 8.59 (d, $^3J = 8.8$, 2H); 8.45 (s, 2H); 8.37 (s, 2H); 8.27 (m, 8H); 8.18 (d, $^3J = 9.0$, 2H); 7.99 (d, $^3J = 8.7$, 2H); 7.87 (t, $^3J = 7.8$, 2H); 7.57 (m, 6H); 7.40 (m, 8H); 7.19 (m, 4H); 6.93 (t, $^3J = 8.0$, 2H); 6.72 (m, 8H); 6.3 (m, 4H); 6.01 (t, $^3J = 7.9$, 2H); 4.13 (m, 8H); 3.99 (t, $^3J = 7.3$, 2H); 3.86 (m, 5H); 3.72 (m, 5H); 2.82 (m, 3H); 2.36 (m, 7H); 1.28 (m, 36H); 1.10 (m, 12H); 0.57 (d, $^3J = 6.6$, 6H); 0.44 (d, $^3J = 6.8$, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 166.8; 164.0; 163.4; 163.2; 163.1; 163.0; 162.3; 161.5; 161.4; 160.5; 159.2; 154.9; 154.7; 153.7; 153.6; 153.1; 152.0; 151.5; 151.1; 150.7; 150.1; 148.9; 148.2; 148.1; 146.8; 139.7; 138.4; 137.6; 137.1; 136.5; 134.2; 134.1; 133.6; 133.1; 126.8; 126.5; 125.9; 124.6; 123.9; 123.7; 122.4; 121.6; 121.4; 116.7; 116.6; 116.2; 116.0; 115.6; 114.6; 114.4; 114.1; 113.7; 108.8; 107.7; 100.7; 98.4; 98.1; 96.9; 76.0; 75.8; 75.2; 75.2; 28.5; 28.4; 28.2; 28.1; 27.6; 23.8; 19.6; 19.5; 19.5; 19.4; 19.1; 18.5. MS (MALDI): m/z calcd for $\text{C}_{166}\text{H}_{160}\text{N}_{34}\text{O}_{24}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 3014.24 found 3014.10.



Capsule 4. Diacid **6** (0.083 mmol, 0.026 g) and hexamer amine **10** (0.150 mmol, 0.202 g) were dissolved in dry chloroform (4 mL). Then, DIPEA (0.30 mmol, 0.05 mL) and PyBOP (0.23 mmol, 0.120 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 24 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with EtOAc:dichloromethane (10:90 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **4** as a yellow solid (44%, 0.098 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 11.73 (s, 2H); 11.53 (s, 2H); 10.69 (s, 2H); 10.56 (s, 2H); 9.78 (s, 2H); 9.38 (s, 2H); 8.89 (d, $^3J = 8.8$, 2H); 8.66 (d, $^3J = 8.8$, 2H); 8.53 (s, 2H); 8.21 (d, $^3J = 8.8$, 2H); 8.11 (m, 6H); 7.99 (d, $^3J = 7.4$, 2H); 7.91 (s, 2H); 7.62 (m, 8H); 7.49 (d, $^3J = 7.4$, 2H); 7.41 (s, 2H); 7.12 (d, $^3J = 7.7$, 2H); 6.94 (m, 10H); 6.63 (t, $^3J = 7.8$, 2H); 6.59 (d, $^3J = 8.2$, 2H); 6.16 (d, $^3J = 7.7$, 2H); 6.10 (t, $^3J = 7.8$, 2H); 6.04 (s, 2H); 5.91 (br, 1H); 4.44 (t, $^3J = 8.0$, 2H); 4.27 (m, 6H); 3.89 (t, $^3J = 6.1$, 2H); 3.74 (t, $^3J = 8.0$, 2H); 3.60 (t, $^3J = 6.6$, 2H); 3.53 (t, $^3J = 7.9$, 2H); 2.99 (m, 4H); 2.46 (m, 5H); 2.28 (m, 5H); 1.31 (m, 36H); 1.11 (m, 18H); 0.60 (d, $^3J = 6.4$, 6H); 0.13 (d, $^3J = 6.5$, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 166.9; 164.3; 164.1; 163.4; 163.2; 163.0; 163.0; 162.9; 161.9; 161.7; 161.3; 159.9; 157.7; 154.7; 153.9; 153.1; 152.5; 150.6; 150.4; 149.2; 148.9; 148.2; 147.4; 147.4; 138.6; 138.0; 137.8; 136.7; 136.5; 134.6; 134.0; 133.4; 133.2; 132.3; 131.6; 127.2; 126.5; 126.4; 122.8; 121.7; 121.2; 118.6; 118.2; 116.5; 116.2; 115.9; 115.7; 115.5; 115.3; 114.9; 113.8; 113.7; 112.6; 107.7; 107.5; 100.9; 98.7; 98.5; 98.4; 97.0; 76.1; 76.8; 75.3; 75.2; 75.1; 28.6; 28.5; 28.4; 28.2; 27.4; 23.9; 19.6; 19.5; 19.4; 19.4; 19.0; 18.1. MS (MALDI): m/z calcd for $\text{C}_{166}\text{H}_{161}\text{N}_{34}\text{O}_{24}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 3001,2435 found 3002.5.



AcNH-Q₃PN₂-NHBoc 9. To a solution of H₂N-Q₃PN₂-NHBoc⁸ (0.23 mmol, 0.33 g) in dioxane (12 mL) was added acetic anhydride (2.3 mmol, 0.2 mL) and DIPEA (2.3 mmol, 0.4 mL). After 12 hours at 60 °C, the reaction mixture was left to cool to RT. The volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layers were dry over Na₂SO₄ then the volatiles were removed under reduce pressure to give **9** as a pale yellow solid (96%, 0.33 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 12.41 (s, 1H); 12.25 (s, 1H); 11.03 (s, 1H); 10.36 (s, 1H); 9.91 (s, 1H); 9.84 (s,1H); 9.45 (d, ³J = 7, 1H); 9.11 (s, 1H); 8.96 (s, 1H); 8.76 (m, 2H); 8.62 (m, 3H); 8.18 (d, ³J = 7.8, 1H); 8.09 (d, ³J = 7.6, 1H); 7.87 (m, 3H); 7.74 (m, 4H); 7.31 (s, H); 7.21 (t, ³J = 8.2, 1H); 6.98 (d, ³J = 7.4, 1H); 6.87 (s,1H); 6.81 (t, ³J = 7.9, 1H); 4.14 (m, 7H); 3.87 (m, 3H); 2.39 (m, 5H); 1.91 (m, 3H); 1.83 (s, 9H); 1.19 (m, 24H); 0.71 (d, ³J = 6.5, 3H); 0.52 (d, ³J = 6.7, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm = 167.1; 164.7; 164.2; 164.0; 163.9; 163.6; 163.3; 161.7; 161.5; 160.2; 156.9; 155.0; 154.3; 153.9; 153.6; 153.1; 152.1; 151.3; 150.5; 149.3; 148.4; 147.9; 140.2; 138.6; 138.3; 136.9; 134.3; 134.3; 134.1; 133.5; 133.4; 127.7; 126.8; 123.0; 122.2; 122.0; 117.7; 117.4; 116.7; 116.2; 115.9; 115.9; 114.8; 114.8; 114.2; 109.4; 108.6; 102.7; 99.1; 98.4; 98.2; 98.0; 81.7; 77.3; 75.8; 75.7; 75.5; 75.3; 28.7; 28.3; 28.2; 28.0; 24.5; 19.5; 19.4; 19.3; 19.3; 19.2; 18.6. HRMS (MALDI): *m/z* calcd for C₈₀H₈₅N₁₅O₁₃ [M+Na]⁺ 1486,6330 found 1486.63151.



AcNH-Q₃PN₂-NH₂ 10. Trifluoroacetic acid (0.2 mL) was added drop wise to a solution of **9** (0.07 mmol, 0.1 g) in 1 mL of chloroform under nitrogen at RT. Then, the resultant mixture was stirred at RT for 4 hours. The volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layers were dry over Na₂SO₄ then the volatiles were removed under reduce pressure to give the amine derivative **10** as pale yellow solid (97%, 0.093 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 12.35 (s, 1H); 12.22 (s, 1H); 11.36 (s, 1H); 9.79 (s, 1H); 9.78 (s, 1H); 9.14 (d, ³J = 7.3, 1H); 9.08 (s, 1H); 8.77 (m, 2H); 8.64 (s, 1H); 8.60 (d, ³J = 7.4, 1H); 8.30 (d, ³J = 8.9, 1H); 8.24 (d, ³J = 7.6,

1H); 7.84 (m, 5H); 7.71 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.28 (m, 2H); 7.21 (t, $^3J = 8.1$, 1H); 7.03 (d, $^3J = 8.2$, 1H); 6.89 (m, 2H); 6.75 (t, $^3J = 8.1$, 1H); 6.31 (br, 2H); 4.59 (br, 1H); 4.20 (m, 3H); 4.05 (m, 3H); 3.91 (d, $^3J = 6.4$, 2H); 3.77 (t, $^3J = 8.5$, 1H); 2.36 (m, 5H); 1.87 (s, 3H); 1.19 (m, 24H); 0.70 (d, $^3J = 6.1$, 3H); 0.48 (d, $^3J = 6.3$, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm = 167.4; 164.6; 164.1; 164.0; 163.8; 163.6; 163.3; 162.5; 161.8; 160.6; 156.5; 154.8; 154.2; 153.5; 151.2; 150.7; 150.6; 149.7; 148.9; 147.9; 140.4; 138.7; 138.2; 137.1; 134.5; 134.4; 134.2; 133.7; 132.6; 128.0; 127.0; 126.8; 123.0; 122.2; 122.1; 117.7; 117.2; 116.7; 116.4; 116.0; 116.0; 115.0; 114.6; 113.8; 111.0; 109.9; 109.0; 102.1; 99.1; 98.7; 98.1; 77.4; 76.0; 75.6; 75.4; 28.5; 28.4; 28.2; 27.9; 24.5; 19.6; 19.5; 19.4; 19.3; 18.6. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{75}\text{H}_{77}\text{N}_{15}\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1364.5988 found 1365.5985.

Chapitre IV : Utilisation de la cristallographie quasi-racémique pour l'élucidation structurale de complexes hôte-invité

1. Introduction

Il est connu depuis longtemps que les solutions racémiques de molécules organiques montrent une forte propension à produire des cristaux racémiques et très rarement des cristaux contenant exclusivement un énantiomère (conglomérats).¹ Durant la dernière décennie, la chimie des foldamères a apporté de solides preuves empiriques permettant d'affirmer que cette observation est également valable dans le cas d'oligoamides aromatiques hélicoïdaux. Un vaste nombre d'exemples de cristaux contenant à la fois l'hélice droite (*P*) et l'hélice gauche (*M*) a déjà été décrit² alors que les exemples de conglomérats restent extrêmement rares. Effectivement, il n'en existe que deux à notre connaissance.³

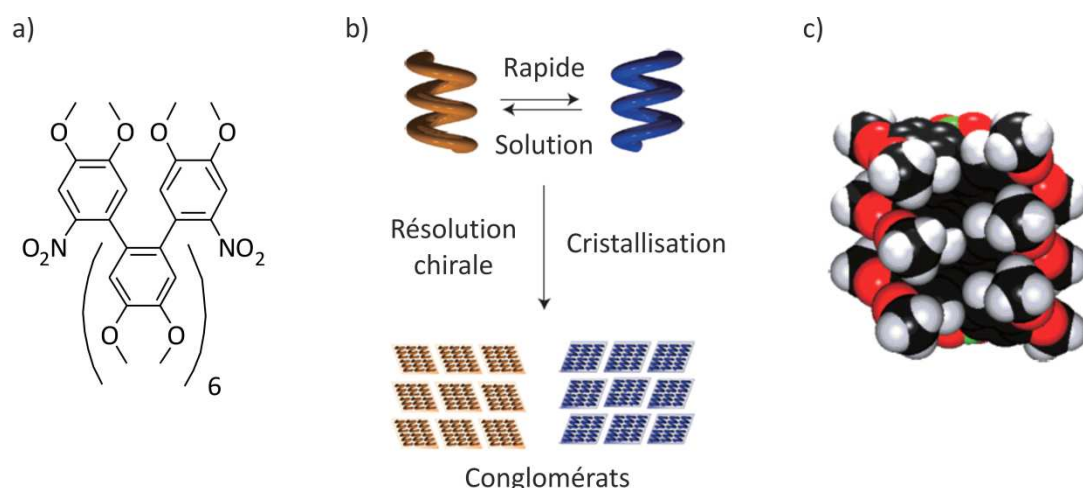


Figure 1. a) Structure schématique de l'hélice OP8NO₂. b) Schéma représentant la formation de conglomérats lors de la cristallisation. c) Structure à l'état solide de l'hélice droite OP8NO₂.

[1] Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S. H. in *Enantiomers, racemates and resolutions*, 3rd edn, Krieger, Malabar, **1994**.

[2] a) Zhang, D. -W.; Zhao, X.; Hou, J. -L.; Li, Z. -T. *Chem. Rev.* **2012**, 10, 5271-5316. b) I. Huc. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17-29. c) Berl, V.; Huc, I.; Khoury, R.; Krische, M. J.; Lehn, J. -M. *Nature* **2000**, 407, 720-723. d) Jiang, H.; Léger, J. -M.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3448-3449. e) Delsuc, N.; Massip, S.; Léger, J. -M.; Kauffmann, B.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3165-3172. f) Gong, B.; Zeng, H.; Zhu, J.; Yuan, L.; Han, Y.; Cheng, S.; Furukawa, M.; Parra, R. D.; Kovalevsky, A. Y.; Mills, J. L.; Skrzypczak-Jankun, E.; Martinovic, S.; Smith, R. D.; Zheng, C.; Szyperki, T.; Zeng, X. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 11583-11588. g) Hu, Z. -Q.; Hu, H. -Y.; Chen, C. -F. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1131-1138. h) Hu, H. -Y.; Xiang, J. -F.; Yang, Y.; Chen, C. -F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 69-72. i) Blake, A. J.; Cooke, P. A.; Doyle, K. J.; Gair, S.; Simpkins N. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9093-9096.

[3] a) Ohta, E.; Sato, H.; Ando, S.; Kosaka, A.; Fukushima, T.; Hashizume, D.; Yamasaki, M.; Hasegawa, K.; Muraoka, A.; Ushiyama, H.; Yamashita, K.; Aida, T. *Nature Chem.* **2011**, 3, 68-73. b) Zhao, H.; Qiang Ong, W.; Zhou, F.; Fang, X.; Chen, X.; Li, S. F. Y.; Su, H.; Cho, N. -J.; Zeng, H. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2042-2046.

En 2011, Aida a publié des travaux concernant l'étude d'oligomères d'ortho-phénylène adoptant une structure hélicoïdale.^{3a} En solution, les hélices inversent rapidement leur hélicité alors que durant la cristallisation, un phénomène de rupture de symétrie chirale peut être observé dans lequel chaque cristal contient uniquement une forme énantiomérique d'hélices (Figure 1). En 2012, Zeng a exposé des résultats traitant de la cristallisation chirale de foldamères aromatiques hélicoïdaux.^{3b} L'introduction de deux groupements complémentaires incorporés aux extrémités de pentamères hélicoïdaux permettant l'association de ces derniers a abouti à la résolution spontanée d'hélices racémiques en leur forme hélicoïdale énantiopure via une cristallisation chirale sans auxiliaires chiraux ou stimuli externes.

Lorsqu'une hélice de foldamères aromatiques possède une hélicité (*P* ou *M*) fixée grâce à l'introduction de groupements chiraux contrôlant leur hélicité, l'expérience montre que les cristaux ne poussent pas de manière optimale et que des monocristaux de qualité suffisante pour la diffraction RX ont rarement été obtenus.⁴ En revanche, les mélanges racémiques correspondants cristallisent souvent plus facilement. Ainsi, ces mélanges ont volontairement été utilisés pour attribuer l'hélicité absolue d'hélices aromatiques induite par des résidus chiraux covalents⁵ ou des molécules invitées chirales liées non covalamment.⁶ La cristallographie racémique a également été utilisée pour résoudre la structure de protéines pouvant être produites par synthèse chimique et qui cristallisent plus facilement comme paire racémique que sous forme énantiomériquement pure.⁷

Comme une extension à la cristallographie racémique, les mélanges quasi-racémiques co-cristallisent parfois comme décrit originellement par Pasteur pour les sels de malate et tartrate (Figure 2).⁸

[4] a) Kendhale, A. M.; Poniman, L.; Dong, Z.; Laxmi-Reddy, K.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 195-200. b) Masu, H.; Sakai, M.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1423-1431. c) Tanaka, Y.; Katagiri, H.; Furusho, Y.; Yashima, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3867-3870.

[5] Dolain, C.; Jiang, H.; Léger, J. -M.; Guionneau, P.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12943-12951.

[6] a) Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Marie, C.; Blot, V.; Pipelier, M.; Dubreuil, D.; Huc, I.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7858-7859. b) Gan, Q.; Ferrand, Y.; Chandramouli, N.; Kauffmann, B.; Aube, C.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15656-15659.

[7] a) Zawadzke, L. E.; Berg, J. M. *Proteins Struct. Func. Gen.* **1993**, 16, 301-305. b) Toniolo, C.; Peggion, C.; Crisma, M.; Formaggio, F.; Shui, X.; Eggleston, D. S. *Nat. Struct. Biol.* **1994**, 1, 908-914. c) Pentelute, B. L.; Gates, Z. P.; Tereshko, V.; Dashnau, J. L.; Vanderkooi, J. M.; Kossiakoff, A.; Kent, S. B. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9695-9701.

[8] a) Pasteur, L. *Ann. Chim. Phys.* **1853**, 28, 437. (b) Wheeler, K. A.; Grove, R. C.; Davis, R. E.; Kassel, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 78-81.

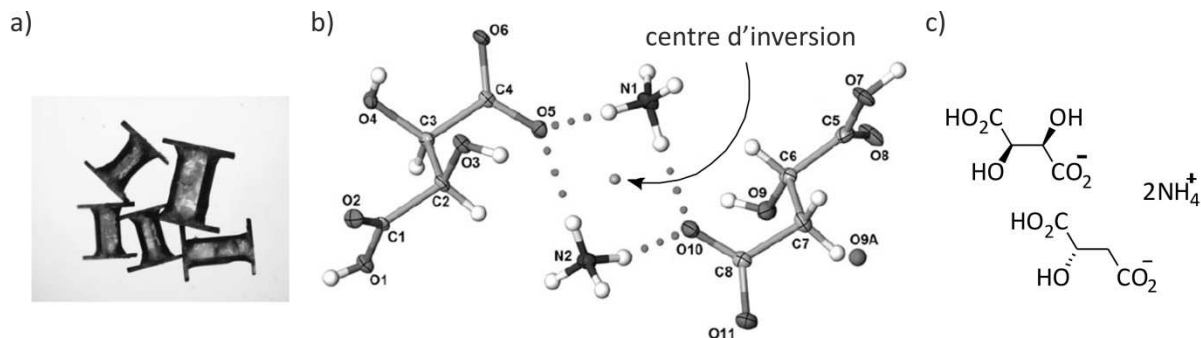


Figure 2. a) Photographie de cristaux formés lors de la recristallisation du dimère quasi-racémique ammonium (+)-bitartrate/(-)-bimalate. b) Structure cristalline du dimère quasi-racémique ammonium (+)-bitartrate/(-)-bimalate. Un désordre 4:1 du groupement OH du bimalate est noté par O9 et O9A. c) Structure schématique du dimère ammonium (+)-bitartrate/(-)-bimalate.

Un cristal quasi-racémique comprend une paire de molécules dont les structures sont presque, mais pas exactement, images à travers un miroir.^{9,8} Des cristaux quasi-racémiques de petites protéines ont récemment été produits, permettant de résoudre la structure tridimensionnelle d'une protéine légèrement modifiée sans devoir synthétiser son énantiomère quand bien même l'énantiomère de la protéine d'origine serait disponible. En 2012, Gellman a publié des travaux concernant l'utilisation de la cristallographie quasi-racémique en vue de l'obtention de structures à haute résolution (1,03 – 1,00 Å) de deux variantes de la protéine VHP (Villin Headpiece Subdomain) contenant un résidu pentafluorophénylalanine (F₅Phe) dans le cœur hydrophobique (Figure 3).¹⁰ Dans chaque cas, le cristal contient la variante construite à partir d'acides aminés *L* et la séquence naturelle construite à partir d'acides aminés *D*. Les résultats de leur étude suggèrent que la cristallographie quasi-racémique peut s'avérer utile pour identifier des polypeptides contenant des acides aminés non canoniques mais qui miment néanmoins la structure tertiaire d'un prototype dérivé exclusivement de dérivés naturels. Dans la même année, Kent a exposé ses travaux traitant de la conception, de la synthèse totale et de la caractérisation structurale cristallographique d'un nouvel analogue de la protéine crambin.¹¹

[9] a) Karle, I. L.; Karle, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 24. b) Lineberry, A. M.; Benjamin, E. T.; Davis, R. E.; Kassel, W. S.; Wheeler, K. A. *Cryst. Growth Des.* **2008**, 8, 612. c) Breen, M. E.; Tameze, S. L.; Dougherty, W. G.; Kassel, W. S.; Wheeler, K. A. *Cryst. Growth Des.* **2008**, 8, 3863. d) Grove, R. C.; Malehorn, S. H.; Breen, M. E.; Wheeler, K. A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7322.

[10] Mortenson, D. E.; Satyshur, K. A.; Guzei, I. A.; Forest, K. T.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2473.

[11] Mandal, K.; Pentelute, B. L.; Bang, D.; Gates, Torbeev, V. Yu.; Kent, S. B. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1481.

La structure rayons X haute résolution (1,11 – 1,08) de ce nouvel analogue synthétique de protéine est une nouvelle démonstration de l'utilité de la technique de cristallisation quasi-racémique.

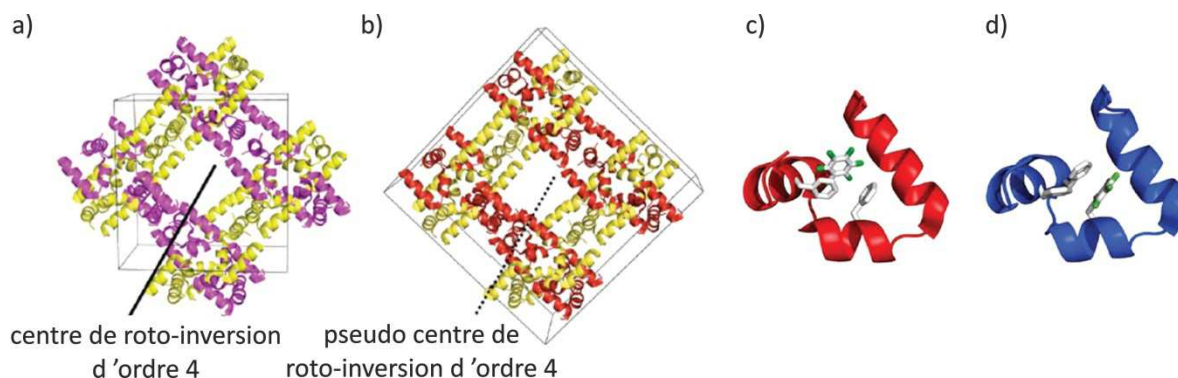


Figure 3. a) Maille cristalline de la structure racémique de VHP dans le groupe d'espace $I4c2$, avec des polypeptides de mailles adjacentes montrés par comparaison avec la structure quasi-racémique (b). La maille elle-même contient huit copies de *L*-VHP (magenta) et de *D*-VHP (jaune). b) Maille cristalline de la structure quasi-racémique de (Phe10 → F₅Phe)VHP dans le groupe d'espace $F222$. La maille contient seize copies de *L*-(Phe10 → F₅Phe)VHP (rouge) et de *D*-VHP (jaune). c) Structure de *L*-(Phe10 → F₅Phe)VHP obtenu par cristallisation quasi-racémique. d) Structure de *L*-(Phe17 → F₅Phe)VHP obtenu par cristallisation quasi-racémique.

Pour cette équipe de recherche, cette technique s'est avérée tout aussi efficace que la cristallisation racémique pour la détermination structurale de protéines récalcitrantes. En ce qui concerne les foldamères aromatiques hélicoïdaux, des cristaux quasi-racémiques ont également été rencontrés, dans lesquels une paire d'hélices diastéréomériques (une hélice *P* et une hélice *M* ayant toutes deux le même résidu terminal chiral) s'est trouvée co-cristalliser de façon centro-symétrique presque parfaite.^{4b,5,12}

Dans ce chapitre, nous introduirons l'utilisation de la cristallographie quasi-racémique comme méthode permettant d'élucider simultanément les structures de deux complexes diastéréoisomériques des acides tartrique et malique (les mêmes molécules qui ont permis la première description d'un cristal quasi-racémique par Pasteur)⁸ encapsulés dans un récepteur replié hélicoïdal. Nous avons profité de la forte propension qu'ont les hélices énantiomériques *P* et *M* à co-cristalliser, et avons démontré que les cristaux se forment toujours même lorsque les invités introduits dans les cavités ne sont pas images l'une de l'autre dans un miroir.

[12] Jiang, H.; Dolain, C.; Léger, J. -M; Gornitzka, H.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1034-1035.

2. Conception et synthèse

2.1. Conception

Nous avons montré précédemment que la séquence d'oligoamides aromatiques **1** (Figure 4) se replie en une hélice stable possédant une cavité qui reconnaît l'acide tartrique **2** avec une forte affinité ($K_a = 5300 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans 90:10 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$) et une forte diastéréosélectivité : l'acide tartrique **2-L** est préférentiellement lié dans *M-1* et l'acide tartrique **2-D** dans *P-1*, avec un excès diastéréomérique supérieur à 99%.^{6a}

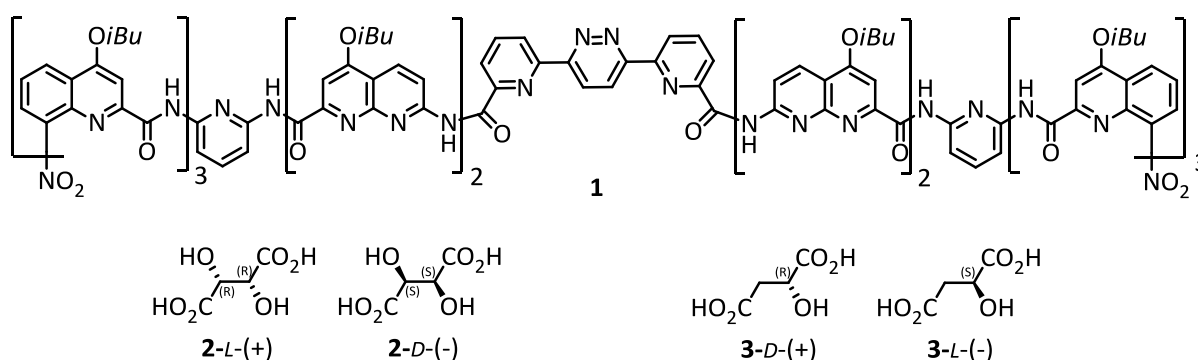


Figure 4. Formule de la capsule **1** et structures des isomères de l'acide tartrique **2** et de l'acide malique **3**.

En mélangeant l'acide tartrique racémique **2** avec la capsule **1**, une solution racémique de complexes *P-1*⊃**2-D** et *M-1*⊃**2-L** se forme. Ce mélange racémique cristallise dans le groupe d'espace monoclinique centro-symétrique $P21/n$, et sa structure a été résolue, montrant un réseau de liaisons hydrogènes entre les acides et les fonctions hydroxyles de **2** et la paroi intérieure de **1**, résultats en accord avec les données en solution.^{6a} Lors d'une autre expérience, l'acide tartrique **2-L** énantiomériquement pure a été mélangé avec **1** donnant lieu à la formation en solution de deux complexes diastéréomériques *P-1*⊃**2-L** et *M-1*⊃**2-L**.¹³ Par conséquent, le complexe le moins favorable *P-1*⊃**2-L** possède une stabilité suffisante pour se former à une concentration de l'ordre du millimolaire, comme un produit supramoléculaire cinétique qui disparaît progressivement au profit de *M-1*⊃**2-L**.

[13] Ferrand, Y.; Chandramouli, N.; Kendhale, A. M.; Aube, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Laguerre, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11282-11288.

Ce complexe $P-1\rightarrow 2-L$ est nommé complexe mismatch contrairement au complexe match $M-1\rightarrow 2-L$ ayant la stéréochimie hôte-invité la plus favorable. Intrigués par ce phénomène, nous avons recherché des informations structurales à propos de ce complexe mismatch qui pourraient expliquer la meilleure complémentarité et la plus haute stabilité du complexe match. Le mélange $P-1\rightarrow 2-L$ plus $M-1\rightarrow 2-L$ est un mélange quasi-racémique étant donné que les deux complexes sont censés être images l'une de l'autre dans un miroir pour la majeure partie (la capsule hélicoïdale) à l'exception de la stéréochimie et de l'orientation de la petite molécule d'acide tartrique. En tant que tel, ce mélange représente un bon candidat pour faire pousser des cristaux quasi-racémiques. Malheureusement, le complexe mismatch est une espèce transitoire et comme les hélices P et M s'équilibrent à l'aide d'un processus de dépliement-repliement, le complexe mismatch se transforme en complexe match qui est le complexe le plus stable.¹³ Les tentatives pour faire pousser des cristaux avant la disparition du complexe mismatch ont échoué.

Dans le but de capturer ce complexe mismatch, nous avons envisagé trois approches différentes (Figure 5).

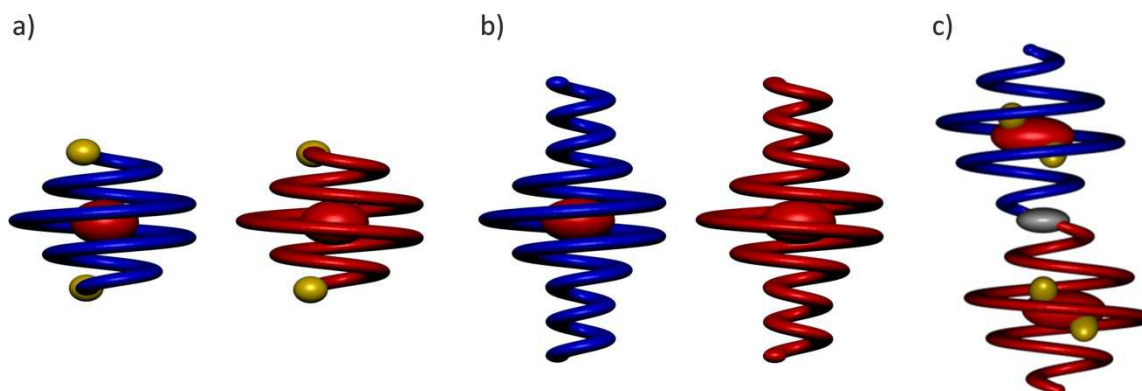


Figure 5. Représentation schématique de mélanges quasi-racémiques. a) Capsules possédant un groupement chiral à chaque extrémité (boule jaune) et l'acide tartrique L au sein de leur cavité (boule rouge). b) Capsules ayant deux longs bouchons de quinolines comme extrémités et l'acide tartrique L comme invité (boule rouge). c) Double capsule comportant un centre d'inversion (boule grise) et reconnaissant l'acide tartrique L (boule rouge).

La première consiste à mélanger un énantiomère de l'acide tartrique avec une solution racémique de capsules chirales (i.e possédant une hélicité définie, Figure 5a). Effectivement, l'invité sera reconnu par les deux capsules.

Nous serons donc en présence des complexes match et mismatch mais cette fois-ci, l'hélicité des capsules étant fixée par les copules chirales introduites à leur extrémité, les processus de dépliement-repliement et inversion d'hélicité sont inhibés. Ce mélange quasi-racémique peut donc être un bon candidat pour la cristallisation du complexe mismatch. Le Docteur Chandramouli Nagula, post-doc dans l'équipe du Docteur Ivan Huc, a essayé cette approche mais n'a jamais pu obtenir de cristaux satisfaisants pour une analyse de diffraction aux rayons X. La deuxième voie envisagée, consistant à allonger la capsule en ajoutant des monomères quinolines aux extrémités (sept) permettant ainsi de ralentir considérablement le processus de dépliement-repliement a également été testée. En présence de l'acide tartrique énantiomériquement pur, les deux hélices droite et gauche forment les deux complexes match et mismatch, lesquels sont figés durant un certain temps (Figure 5b). Malheureusement, celui-ci est insuffisant, la structure RX d'une hélice M encapsulant un acide tartrique L a pu être résolue dans le groupe d'espace P212121. Nous traitons donc dans ce chapitre une nouvelle approche originale pour à la fois verrouiller l'hélicité des capsules et garder une bonne cristallinité des complexes.

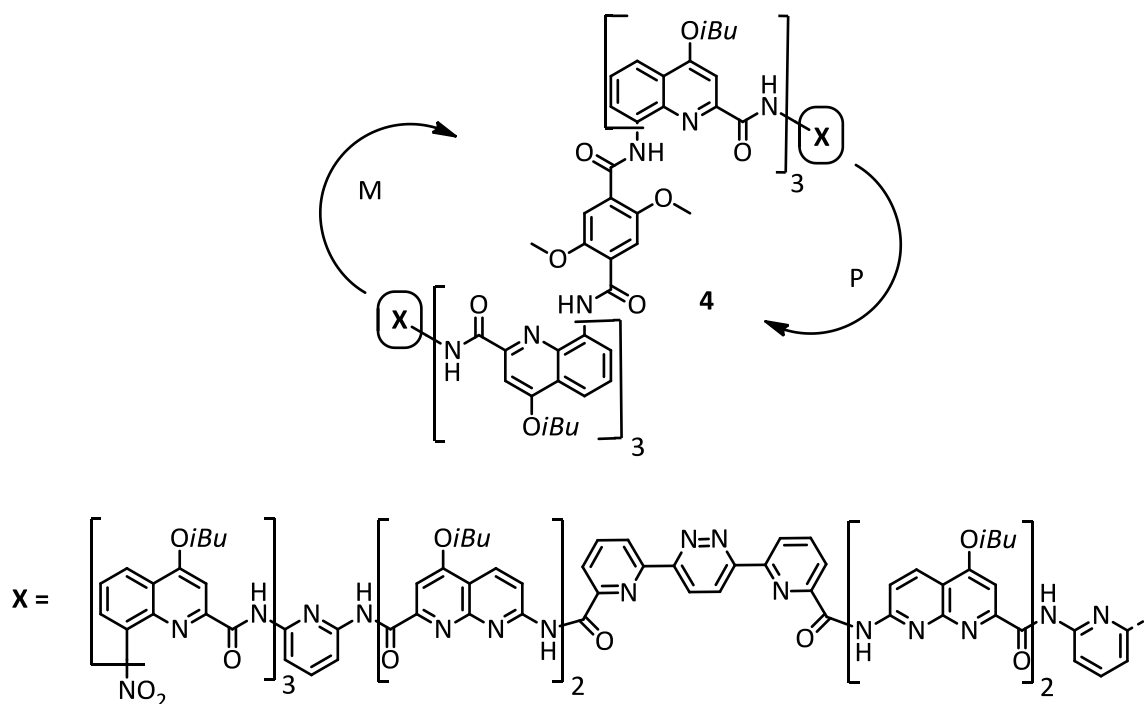


Figure 6. Formule de l'oligomère 4.

Cette approche utilise un design antérieur qui permet d'introduire une inversion d'hélice au sein de la séquence foldamérique hélicoïdale.¹⁴

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

L'oligomère **4** consiste en deux segments chacun dérivé de la séquence **1** et connecté à leur extrémité par une unité acide téréphtalique (Figure 6). Possédant deux sites de reconnaissance, il peut donc accueillir deux invités. Un des premiers objectifs a été de titrer l'acide tartrique **2-L**. Les deux cavités étant d'hélicité opposée, les deux complexes match et mismatch sont formés simultanément au sein de la même molécule. La cristallisation de ce complexe peut aboutir à l'élucidation structurale d'un complexe mismatch (Schéma 1a). Le deuxième objectif est la reconnaissance simultanée de l'acide tartrique **2-L** et de l'acide malique **3-L** (Schéma 1b) visant l'obtention de la structure d'un complexe inenvisageable en utilisant le récepteur **1** compte tenu de sa faible diastéréosélectivité pour l'acide malique **3**.

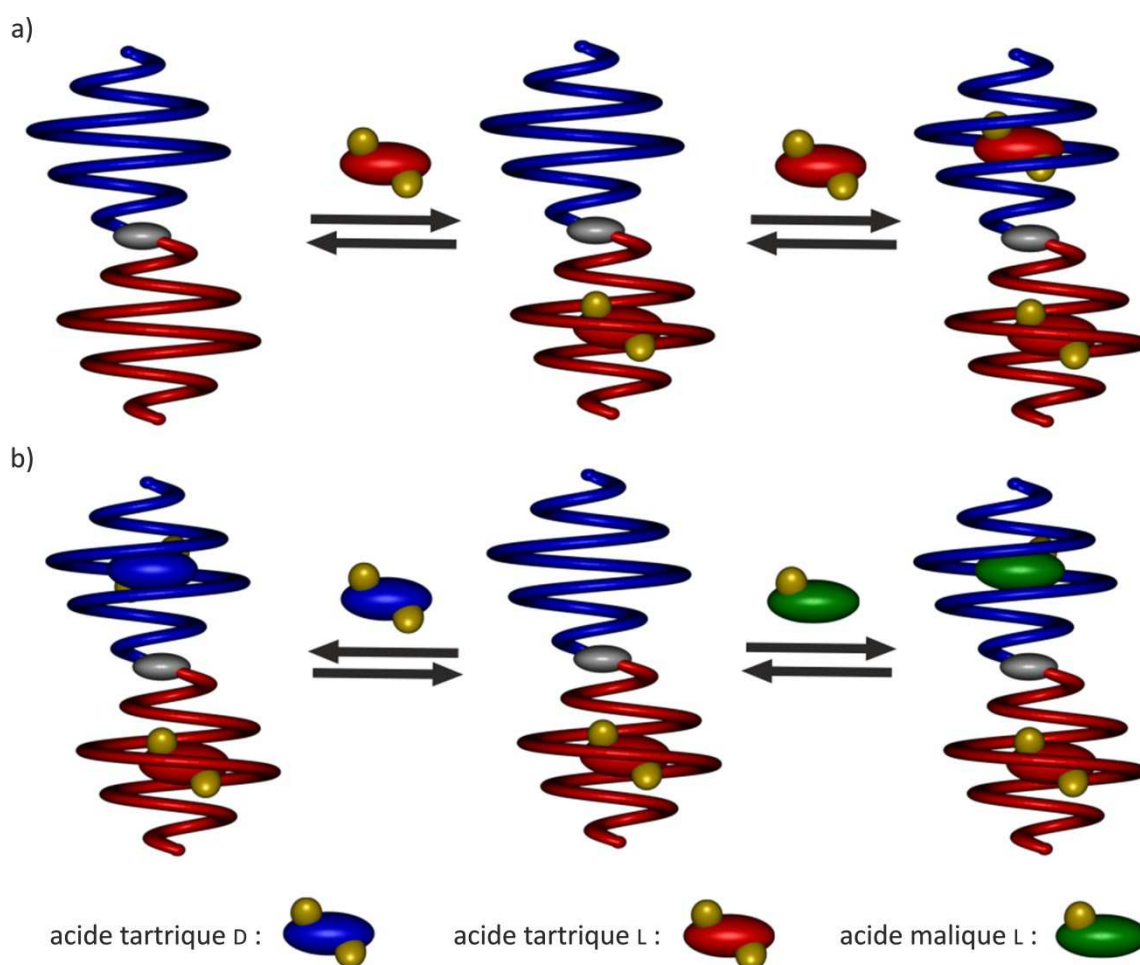


Schéma 1. Représentation schématique de l'encapsulation dans le récepteur **4**, possédant deux cavités d'hélicité opposée, de : a) deux molécules de l'énantiomère *L* de l'acide tartrique; b) un mélange racémique d'acide tartrique *D* et *L* (équilibre de gauche) et un mélange d'acide tartrique *L* et d'acide malique *L* (équilibre de droite). Les hélicités *P* et *M* sont de couleur bleu et rouge, respectivement. Le centre d'inversion contrôlant la stéréochimie de **4** est colorié en gris. Les acides tartriques *D* et *L* sont en bleu et rouge, respectivement et l'acide malique *L* est en vert. Les boules jaunes représentent les groupements hydroxyles des invités.

2.2. Synthèse

La synthèse du récepteur **4** est basée sur la stratégie de désymétrisation exposée dans le chapitre II et sur le motif d'inversion **5** utilisé en 2004.¹⁴ L'oligomère **4** a été obtenu grâce à une synthèse convergente composée de deux voies de synthèse effectuées en parallèle. La première consiste à produire l'heptamère **6** via un couplage peptidique entre le dimère acide **7** et le pentamère amine O₂N-Q₃PN-NH₂ dont la synthèse a été détaillée dans le chapitre II, suivi de la déprotection du composé **8** (Schéma 2). Le rendement de la réaction de couplage est de 83%, celui de la déprotection n'est pas mentionné car le produit est engagé directement dans la réaction suivante sans purification préalable. Le spectre RMN ¹H de ce dernier ne permet pas d'évaluer le rendement.

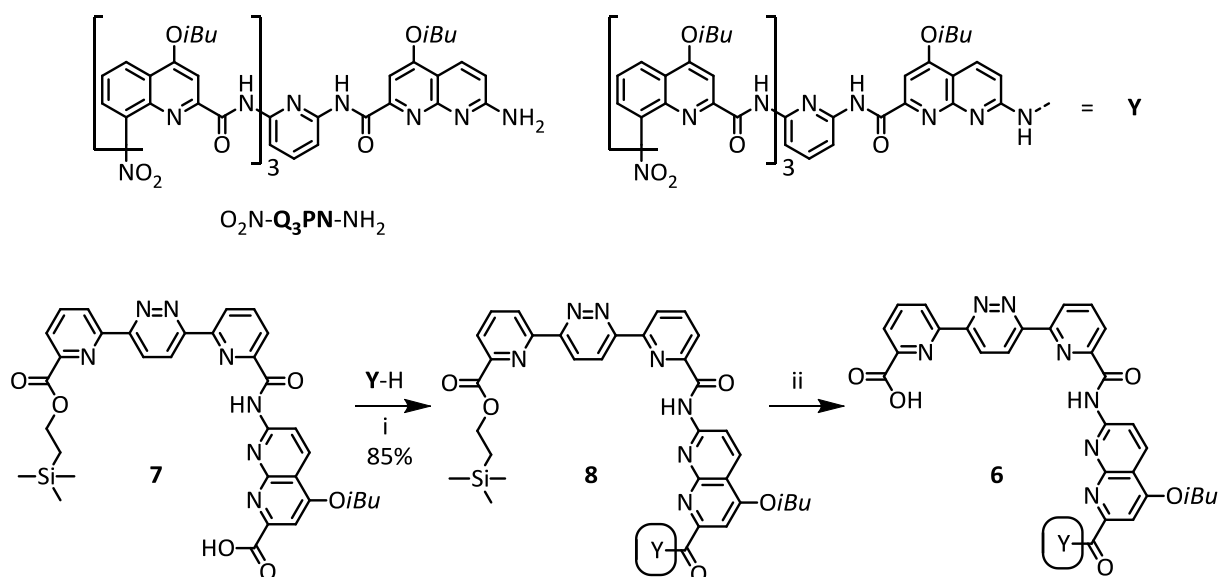


Schéma 2. Structure des composés **7** et O₂N-Q₃PN₂-NH₂, et synthèse de l'heptamère **6** :
i) PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 45°C; ii) TBAF, THF, t.a..

La deuxième voie de synthèse concerne la préparation de l'oligomère diamine **9** composé de deux héli-capsules connectées par le motif d'inversion téréphtalique **5**. La première étape est un couplage au chlorure d'acide entre deux équivalents de H₂N-Q₃PN₂-Boc et le diacide téréphtalique **5**. Ce dernier a tout d'abord été activé à l'aide du chlorure d'oxalyle. Le substrat étant peu soluble dans le chloroforme, une goutte de DMF est ajoutée au mélange. Cependant, cette méthode n'ayant pas donné satisfaction, la réaction a été effectuée à l'aide du réactif de Ghosez.

Dans ces conditions, le produit se solubilise sans DMF après deux heures à température ambiante pour former **10**. Après addition de l'oligomère H₂N-Q₃PN₂-Boc, le produit attendu **11** est obtenu avec un rendement de 84%. Les deux amines terminales sont ensuite déprotégées pour donner le composé **9** (Schéma 3). Le rendement réactionnel de cette dernière étape n'est également pas mentionné car la diamine est utilisée sans purification. Le spectre RMN ¹H montre deux jeux de signaux qui peuvent être issus soit d'une impureté ou être le résultat de l'hybridation de la diamine en solution. Néanmoins, le produit protégé étant pur et le composé obtenu n'étant pas purifiable par colonne chromatographique sur gel de silice, sa purification n'a pas été envisagée.

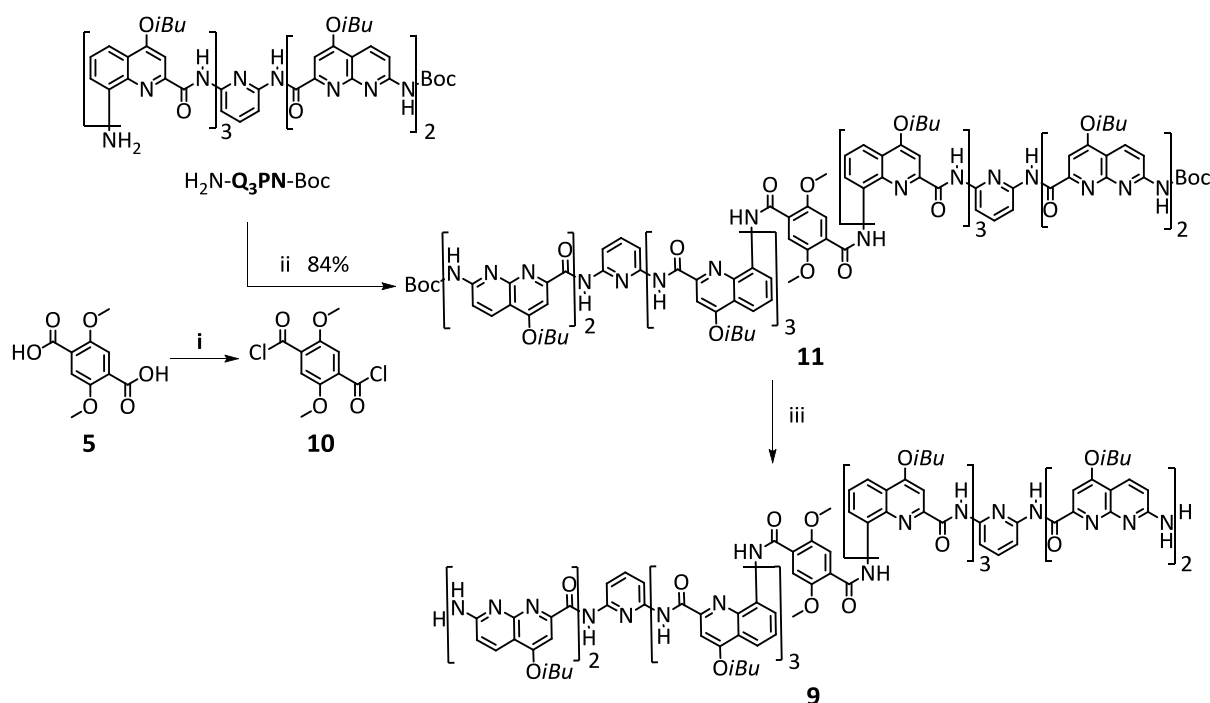


Schéma 3. Structure du composé H₂N-Q₃PN₂-Boc et synthèse de l'oligomère **9** : i) 1-chloro-N,N,2-triméthylpropenylamine, CHCl₃, t.a.; ii) DIPEA, CHCl₃, 0°C puis t.a.; iii) TFA, CHCl₃, t.a..

L'étape finale menant au récepteur **4** est un couplage peptidique utilisant l'agent de couplage PyBOP entre l'oligomère diamine **9** et l'heptamère acide **6** (Schéma 4). La réaction est suivie par RMN ¹H, après 72 heures nous estimons qu'elle n'évolue plus et le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice. Le rendement de cette dernière étape est de 53%.

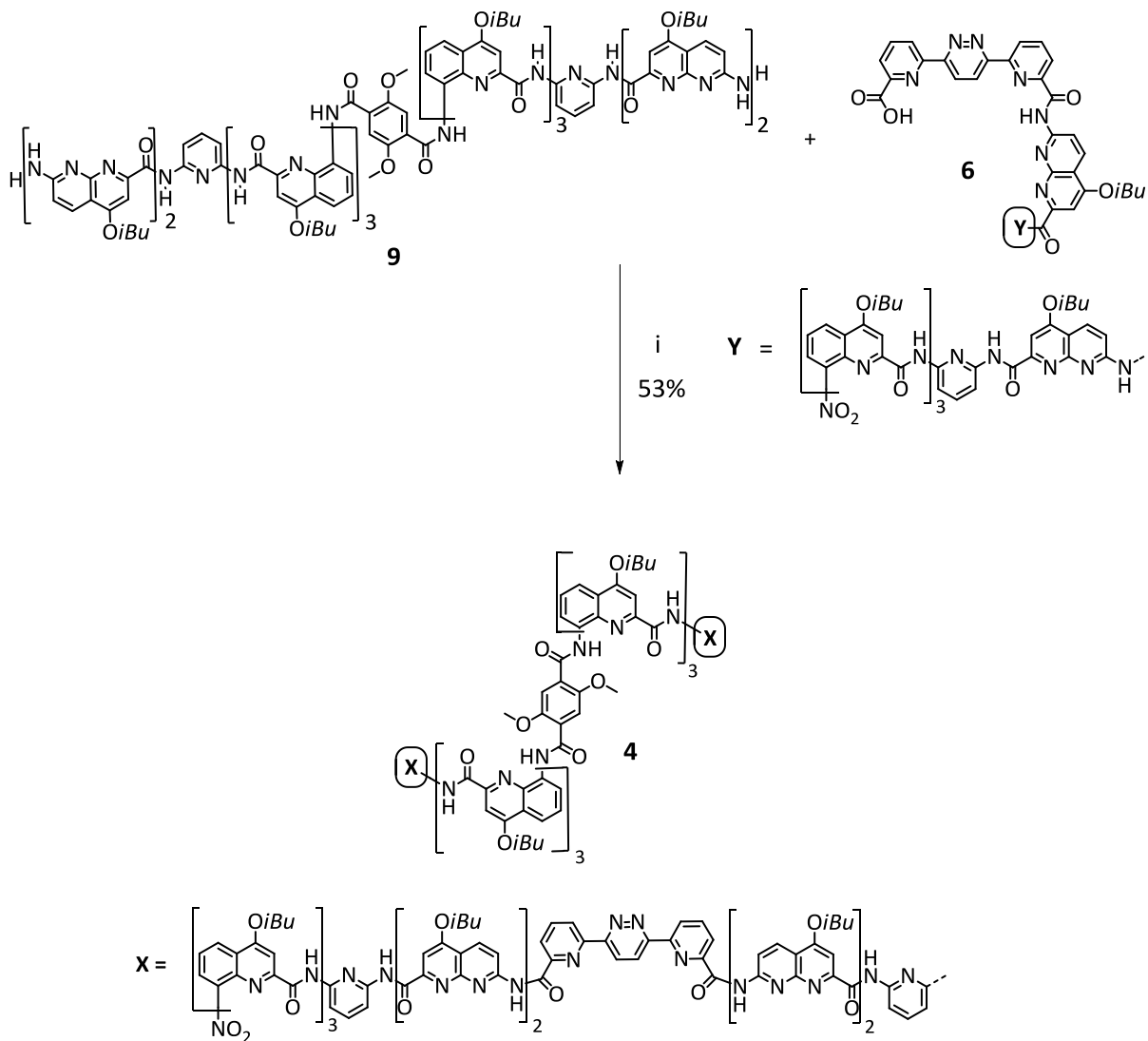


Schéma 4. Synthèse du récepteur **4** : i) PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 45°C.

3. Résultats et discussion

3.1. Description du récepteur

Le motif de liaisons hydrogènes intramoléculaires créé par le téréphtalamide central est tel que les deux segments situés à chaque extrémité de l'unité centrale ont une hélicité opposée.¹⁴ La structure globale du récepteur **4** possède ainsi deux sites de reconnaissance indépendants pouvant accueillir l'acide tartrique, l'un étant une hélice *P*, l'autre une hélice *M*. En moyenne, **4** possède un centre d'inversion comme le montre la multiplicité des signaux RMN ¹H (13 pics d'amides, Figure 8a). La présence des segments *P* et *M* est censée faciliter sa cristallisation. C'est effectivement le cas et la structure de **4** a été résolue dans le groupe d'espace *P1* avec une seule molécule dans la maille (Figure 7).

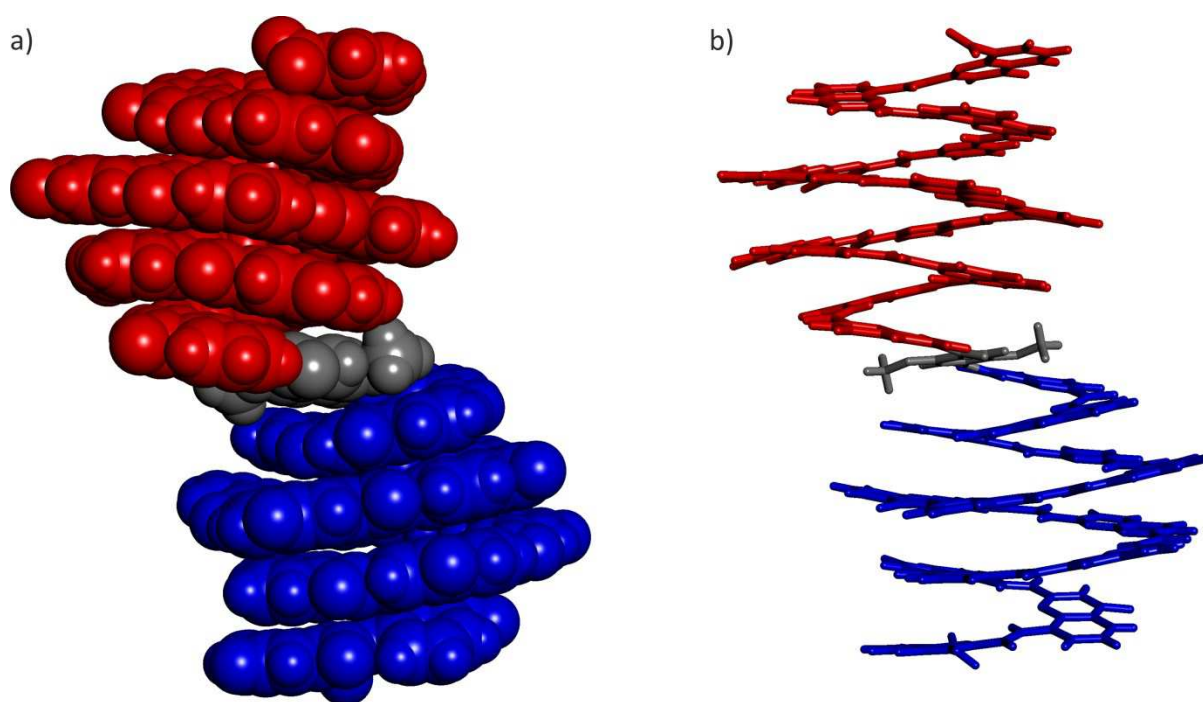


Figure 7. Différentes vues de la structure à l'état solide du récepteur **4** : a) Représentation CPK. b) Représentation tubulaire. Les hélices *P* et *M* sont en bleu et rouge, respectivement. Le centre d'inversion téréphtalamide est en gris. Les chaînes latérales isobutoxy et les molécules de solvants ne sont pas montrées pour cause de clarté.

Il est à noter, que bien que les deux segments hélicoïdaux énantiomères *P* et *M* soient importants pour la cristallisation, la structure résultante n'a pas nécessairement de centres d'inversions cristallographiques ou de plans de symétrie, comme observés dans certains cristaux de protéines racémiques.¹⁵ L'aptitude des hélices *P* et *M* à co-cristalliser peut ne pas être directement liée à la disponibilité de groupes d'espaces centro-symétriques.

3.2. Reconnaissance de l'acide tartrique en mélange racémique

Tous les titrages RMN ¹H de **4** ont été réalisés dans CDCl₃ avec 1% de DMSO-d₆, solvant nécessaire pour dissoudre l'invité dans une solution stock. Comme observé lors des chapitres précédents décrivant des séquences similaires, la reconnaissance de l'invité et sa libération se trouvent être lentes à l'échelle de temps de la RMN à 298 K.

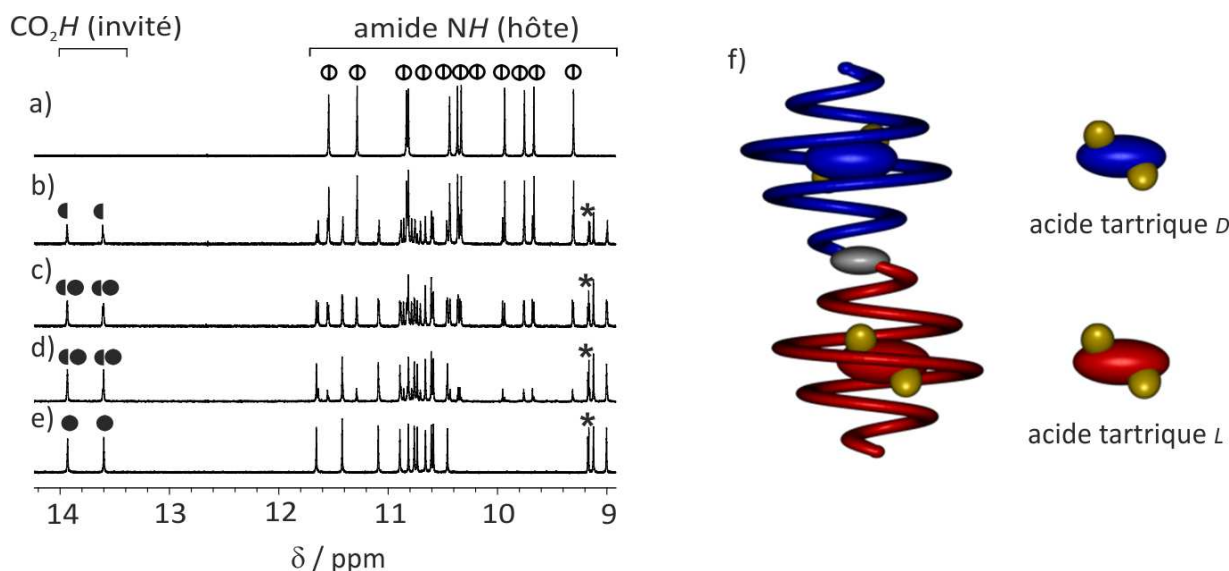


Figure 8. Zoom sur la région des amides du spectre RMN ¹H 700 MHz à 298 K de **4** (0,5mM dans 99:1 (v/v) CDCl₃/DMSO-d₆) en présence de **2-D/L** : a) 0 equiv. b) 0,5 equiv. c) 1 equiv. d) 1,5 equiv. e) 2 equiv.. Les signaux des amides du récepteur vide sont marqués par deux demi-cercles vides fusionnés. Les signaux des protons acides carboxyliques de **2-D/L** dans le complexe match sont marqués par des demi-cercles pleins noirs pour **4**→**2-D** ou **4**→**2-L**. Les signaux des protons acides carboxyliques de **2-D/L** dans le complexe match sont marqués par des cercles pleins noirs pour **4**→(**2-D**;**2-L**). Les étoiles (*) signalent quelques résonances aromatiques. f) Représentation schématique de l'encapsulation dans le récepteur **4** du mélange racémique d'acide tartrique *D* et *L*.

[15] a) Mandal, K.; Pentelute, B. L.; Tereshko, V.; Thammavongsa, V.; Schneewind, O.; Kossiakoff, A. A.; Kent, S. B. H. *Protein Sci.* **2009**, *18*, 1146-1154. b) Patterson, W. R.; Anderson, D. H.; DeGrado, W. F.; Cascio, D.; Eisenberg, D. *Protein Sci.* **1999**, *8*, 1410-1422; c) Hung, L. W.; Kohmura, M.; Ariyoshi, Y.; Kim, S. H. *J. Mol. Biol.* **1999**, *285*, 311.

Le titrage de **4** par l'acide tartrique **2-D/L** mène à l'émergence d'un nouveau jeu de signaux correspondant au complexe centro-symétrique 1:2 (**4**⊃(**2-D**;**2-L**)) dans lequel les deux cavités de **4** sont remplies par l'invité en position match (Figure 8f). La preuve de cette affirmation découle de la symétrie du complexe final (Figure 8a, 13 pics d'amides) qui est la même que celle du récepteur vide. La stœchiométrie 1:2 du complexe a été déterminée par intégration des signaux de l'invité et de l'hôte ainsi que par les valeurs de déplacement chimique des protons des acides carboxyliques de l'invité (13,5-14 ppm) qui sont caractéristiques d'un complexe match. Durant le titrage, la formation du complexe 1:2 est précédée par celle du complexe 1:1 (*i.e.* **4**⊃**2-D** ou **4**⊃**2-L**) ayant une cavité vide et étant dépourvu de toute symétrie (26 signaux d'amides, Figure 8b). Il est intéressant de noter que les signaux RMN ¹H de l'invité dans les deux complexes 1:1 et 1:2 montrent la rupture de sa propre symétrie lors de l'encapsulation, malgré la symétrie de la structure globale. Des signaux distincts sont observés pour chaque proton acide carboxylique car chaque cavité de **4** est elle-même dissymétrique.

3.3. Reconnaissance d'un seul énantiomère de l'acide tartrique

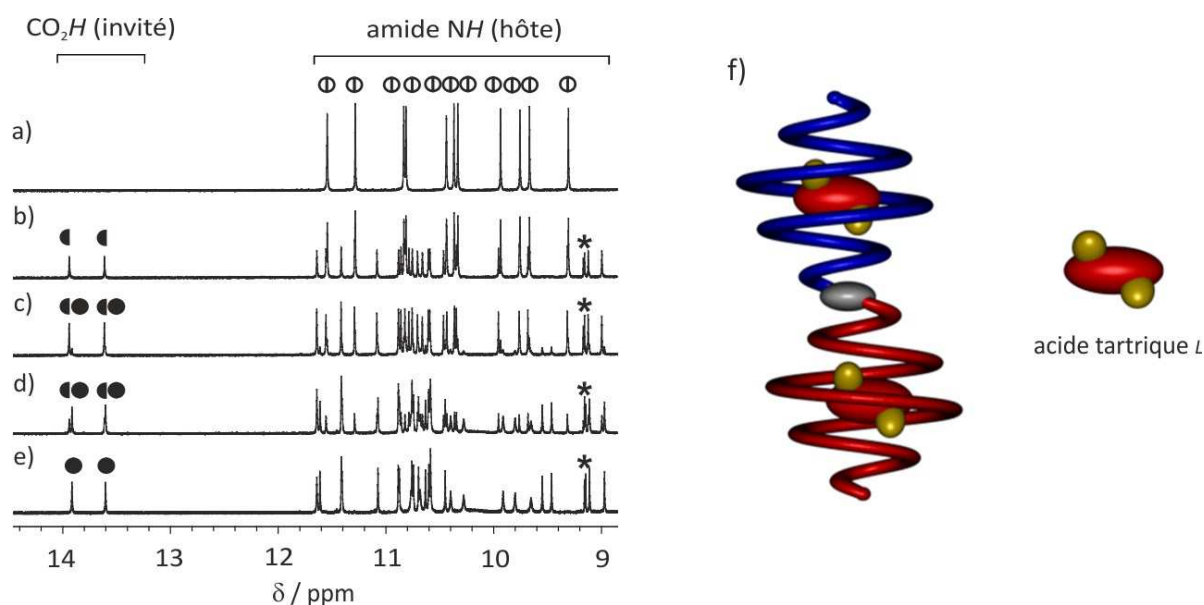


Figure 9. Zoom sur la région des amides du spectre RMN ¹H 700 MHz à 298 K de **4** (0,5mM dans 99:1 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆) en présence de **2-L** : a) 0 equiv. b) 0,5 equiv. c) 1 equiv. d) 1,5 equiv. e) 2 equiv.. Les signaux des amides du récepteur vide sont marqués par deux demi-cercles vides fusionnés. Les signaux des protons acides carboxyliques de **2-L** dans le complexe match sont marqués par des demi-cercles pleins noirs pour **4**⊃**2-L**. Les signaux des protons acides carboxyliques de **2-L** dans le complexe match sont marqués par des cercles pleins noirs pour **4**⊃(**2-L**)₂. Les étoiles (*) signalent quelques résonances aromatiques. f) Représentation schématique de l'encapsulation dans le récepteur **4** de l'énantiomère de l'acide tartrique **2-L**.

Une seconde expérience de titrages a consisté à ajouter un seul énantiomère de l'acide tartrique (**2-L**) au récepteur **4** (Schéma 1a). L'addition d'un demi-équivalent de **2-L** mène à l'apparition d'un nouveau jeu de signaux, avec un nombre de résonances doublé comparé aux signaux de **4** seul et correspondant au complexe 1:1 dans lequel l'acide tartrique **2-L** est totalement encapsulé par la cavité *M*, et non par la cavité *P*. Une nouvelle fois, les deux signaux fins à 13,96 et 13,63 ppm sont ceux des protons des acides carboxyliques liés au récepteur par liaisons hydrogènes dans une configuration match et logés dans un environnement dissymétrique (Figure 9, demi-cercles). Lors de l'addition supplémentaire d'acide tartrique **2-L**, les résonances correspondant au complexe **4**⊃**2-L** sont remplacées par un autre jeu de signaux correspondant au complexe **4**⊃**2-L** qui comprend les deux complexes match et mismatch. La réalisation d'expériences RMN ^1H et HSQC (Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy) ^{13}C et ^{15}N a permis d'identifier les signaux des protons des acides carboxyliques de l'acide tartrique **2-L** mismatch présent dans l'hélice *P* du récepteur **4** (Figure 10a). Ils se trouvent être larges à 298 K, plus fins à 273 K et résonant à champ plus fort (10,18 et 10,13 ppm), indiquant des liaisons hydrogènes plus faibles entre l'hôte et le récepteur du complexe mismatch comparé au complexe match. De plus, la carte HSQC ^{15}N montre vingt-six corrélations proton-azote correspondant aux vingt-six amides de l'oligomère **4** dont aucune pour les signaux énoncés précédemment (Figure 10b).

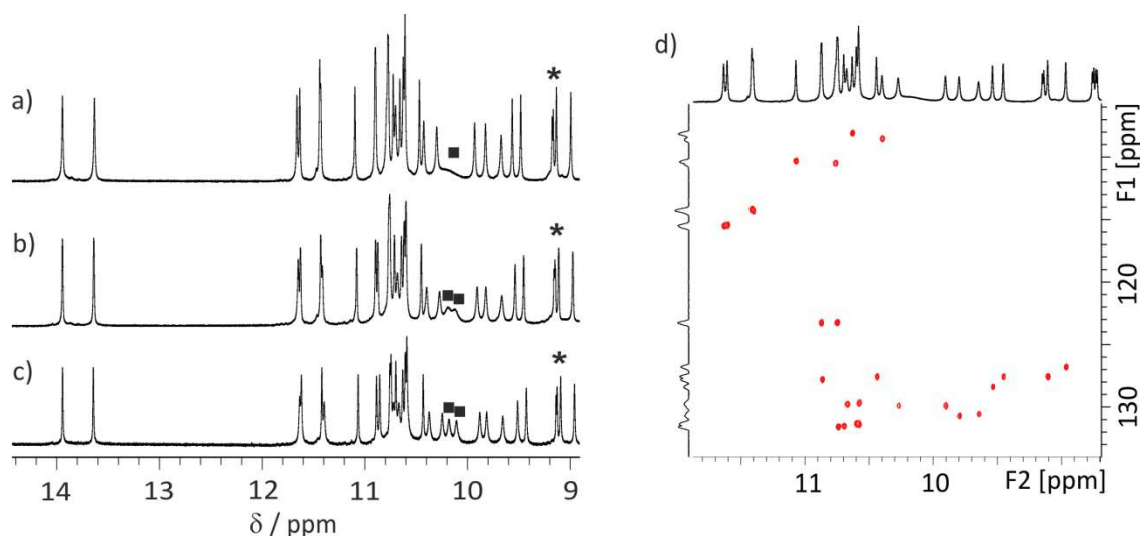


Figure 10. Zoom sur la région des amides du spectre RMN ^1H 700 MHz du complexe **4**⊃(**2-L**)₂ (4mM dans 99:1 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$) à a) 298 K; b) 283 K; c) 273 K. Les signaux des protons acides carboxyliques de **2-L** dans le complexe mismatch sont marqués par des carrés pleins noirs pour **4**⊃(**2-L**)₂. Les étoiles (*) indiquent quelques résonances aromatiques. d) Sélection d'une partie du spectre RMN HSQC ^{15}N 700 MHz du complexe **4**⊃(**2-L**)₂ dans $\text{CDCl}_3:\text{DMSO-}d_6$ 99:1 vol/vol à 298 K.

Ceci confirme les déplacements chimiques des protons des acides carboxyliques de l'acide tartrique.

Contrairement au complexe $4\supset(2-D;2-L)$, le complexe $4\supset(2-L)_2$ n'est pas centrosymétrique. Or, ces deux complexes 1:2 diffèrent seulement par la configuration d'un des invités situés à l'intérieur d'une des deux cavités du récepteur **4**. Ainsi, le complexe $4\supset(2-L)_2$ est apparu comme un bon candidat pour une analyse cristallographique quasi-racémique qui a finalement permis d'élucider la structure d'un complexe mismatch. En effet, des monocristaux de $4\supset(2-L)_2$ ont poussé par diffusion lente d'hexane à travers une solution de chloroforme et la structure cristallographique correspondante a été résolue dans le groupe d'espace $P1$ (Figure 11).

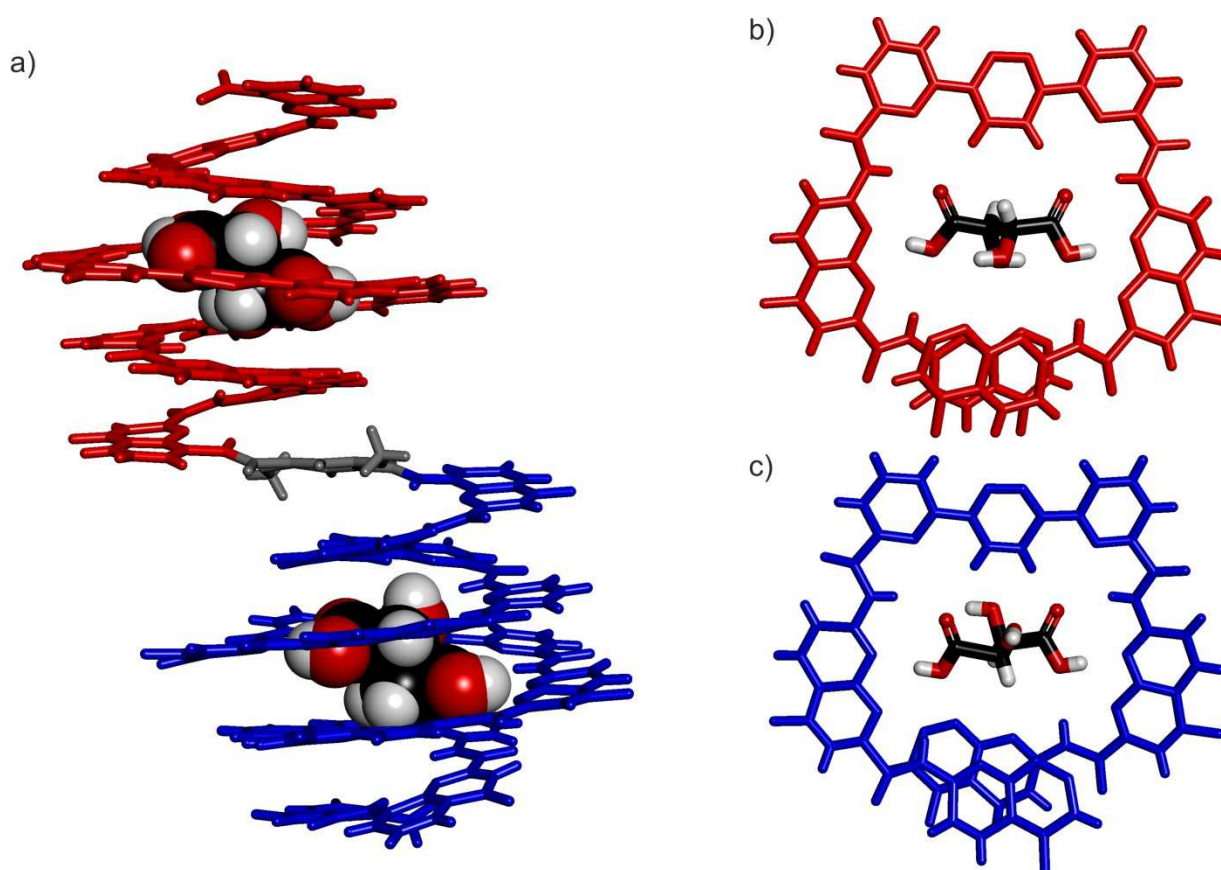


Figure 11. Différentes vues de la structure à l'état solide du complexe $4\supset(2-L)_2$. a) Représentation tubulaire de la vue de côté du complexe avec une représentation CPK des invités. Vue de haut de la partie centrale du complexe : b) la cavité de chiralité gauche (*M*) montre l'invité **2-L** avec ses hydroxyles qui pointent vers les naphtyridines (position match); et c) la cavité de chiralité droite (*P*) montre l'invité **2-L** avec ses hydroxyles qui pointent vers la pyridazine (position mismatch). Les hélices *P* et *M* sont en bleu et rouge, respectivement. Le centre d'inversion téréphtalamide est en gris. Les chaînes latérales isobutoxy et les molécules de solvants ne sont pas montrées pour cause de clarté.

Dans les deux cavités *P* et *M*, l'acide tartrique **2-L** est positionné perpendiculairement par rapport à l'axe hélicoïdal et adopte une conformation avec les acides carboxyliques *trans* et les groupements hydroxyles *gauche*. Dans les deux complexes, les groupements acides carboxyliques sont doublement liés à leur 7-aminonaphtyridine voisine par liaison hydrogène (hélice *P* $d_{\text{OH}\cdots\text{N}} = 2,67 \text{ \AA}$, $d_{\text{NH}\cdots\text{OC}} = 3,11 \text{ \AA}$; hélice *M* $d_{\text{OH}\cdots\text{N}} = 2,79 \text{ \AA}$, $d_{\text{NH}\cdots\text{OC}} = 2,95 \text{ \AA}$). Ils sont également liés par liaisons hydrogènes aux protons aromatiques de la pyridazine (hélice *P* $d_{\text{CH}\cdots\text{OC}} = 3,33 \text{ \AA}$; hélice *M* $d_{\text{CH}\cdots\text{OC}} = 3,11 \text{ \AA}$). L'acide tartrique adopte un arrangement *anti* concernant la liaison O=C-C-OH dans la configuration match alors que le conformère *syn* est observé dans la configuration mismatch. Dans l'ensemble, l'invité **2-L** dans sa configuration mismatch doit modifier sa position dans la cavité, s'éloignant ainsi de l'unité centrale pyridazine pour loger ses groupements hydroxyles entre les deux hydrogènes de cette dernière. En revanche, dans le complexe match les groupements CH de l'invité pointent vers la pyridazine.

3.4. Reconnaissance simultanée de l'acide tartrique et de l'acide malique

Une étape supplémentaire a consisté à exploiter la nature centro-symétrique du récepteur **4** afin d'effectuer l'analyse cristallographique de complexes qui peuvent être formés avec deux invités différents. Comme expliqué dans le chapitre 2, l'acide malique peut aussi se lier à l'oligomère **4** bien qu'avec une plus faible affinité ($K_a = 70 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans 90:10 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) et une plus faible diastéréosélectivité ($de = 52\%$) comparé à l'acide tartrique. Une conséquence de cette faible diastéréosélectivité est la coexistence des complexes match et mismatch même en utilisant l'acide malique en mélange racémique, qui a jusqu'à présent empêché la cristallisation et l'analyse structurale. Les acides tartrique *L* (**2-L**) et malique *L* (**3-L**) diffèrent seulement d'un groupement hydroxyle et par la configuration absolue de leur carbones stéréogéniques. Ils sont donc quasi-énantiomères et leur combinaison réussie dans des cristaux quasi-racémiques a été démontrée par Pasteur il y a bien longtemps.⁸ Nous avons donc tenté de les cristalliser tous les deux dans un complexe avec le récepteur **4**.

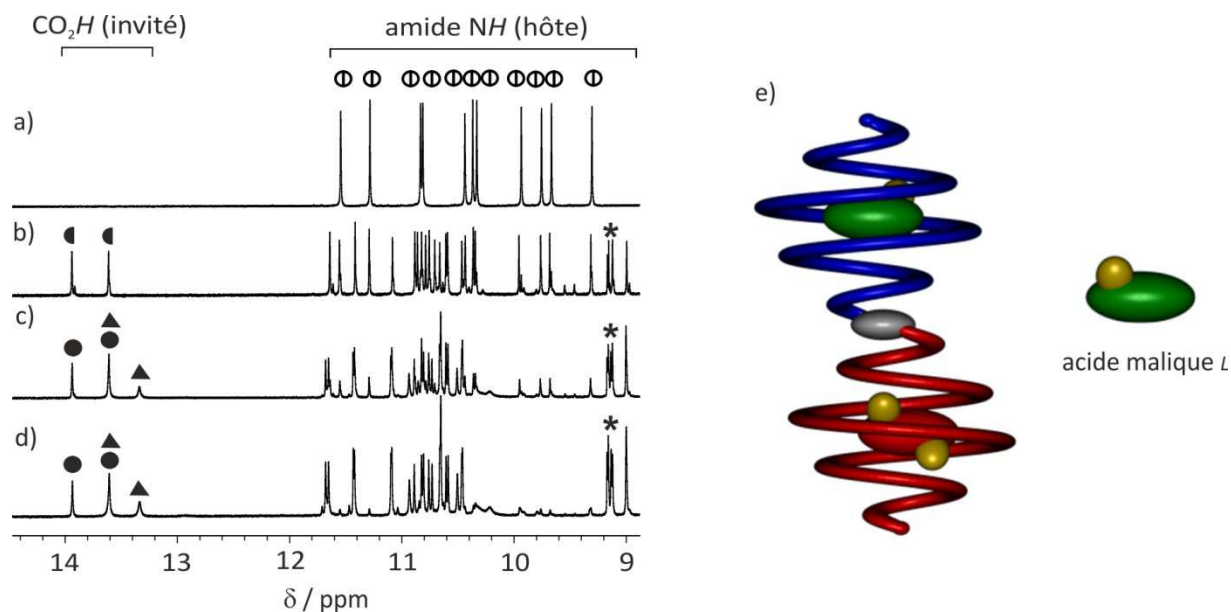


Figure 12. Zoom sur la région des amides du spectre RMN ^1H 700 MHz à 298 K de **4** (0,5mM dans 99:1 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$) en présence de : a) 0 équiv. d'invité; b) 1 équiv. de **2-L**; c) 1 équiv. de **3-L**; d) 3 équiv. de **3-L**. Les signaux des amides du récepteur vide sont marqués par deux demi-cercles vides fusionnés. Les signaux des protons acides carboxyliques de **2-L** dans le complexe match sont marqués par des demi-cercles pleins noirs pour $4 \supset 2\text{-L}$. Les signaux des protons acides carboxyliques de **2-L** dans le complexe match sont marqués par des cercles pleins noirs pour $4 \supset (2\text{-L}; 3\text{-L})$. Les signaux des protons acides carboxyliques de **3-L** dans le complexe match sont marqués par des triangles pleins noirs pour $4 \supset (2\text{-L}; 3\text{-L})$. Les étoiles (*) signalent quelques résonances aromatiques. e) Représentation schématique de l'encapsulation dans le récepteur **4** de **2-L** et **3-L**.

Comme montré dans la figure 12, ajouter l'acide tartrique **2-L** (1 équiv.) et l'acide malique **3-L** (3 équiv.) mène à l'émergence presque quantitative d'une espèce unique $4 \supset (2\text{-L}; 3\text{-L})$. Ce complexe hétérotrimoléculaire montre quatre résonances à champ faible correspondant aux protons acides carboxyliques des invités **2-L** et **3-L** tous deux présents dans un complexe match. En refroidissant l'échantillon à 243 K, chacun des deux signaux attribués aux protons acides carboxyliques de **2-L** et **3-L** à 13,63 et 13,36 ppm devient large et se divise en deux, démontrant deux orientations différentes de **3-L** à l'intérieur de l'hélice *P* du récepteur **4** (Figure 13).

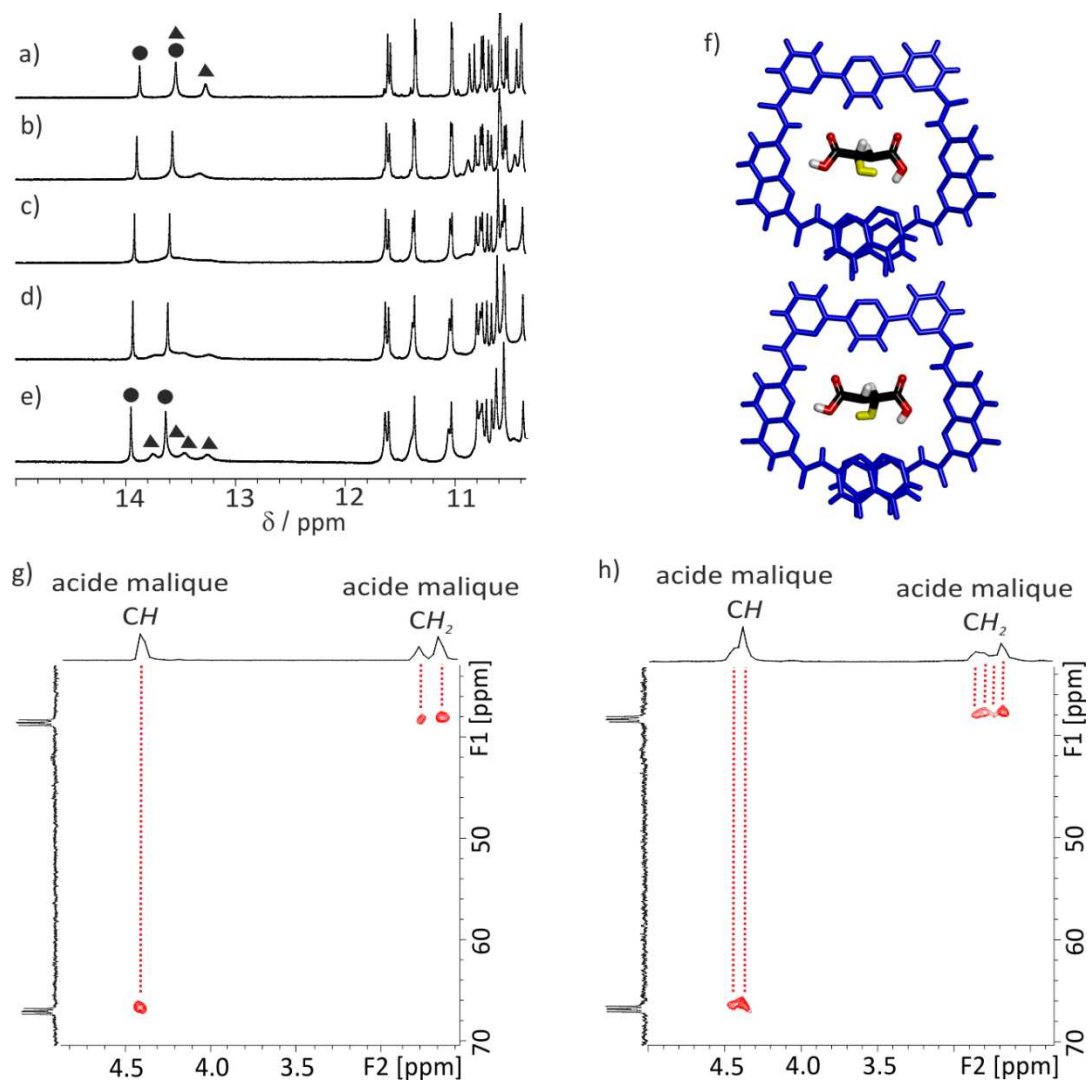


Figure 13. Zoom sur la région des acides carboxyliques du spectre RMN ^1H 700 MHz du complexe $4\supset(2\text{-L};3\text{-L})$ (1mM dans 99:1 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$) à a) 298 K; b) 273 K; c) 263 K; d) 253 K; e) 243 K. Les signaux des protons acides carboxyliques de 2-L au sein de l'hélice M (match) sont marqués par des cercles pleins noirs. Les signaux des protons acides carboxyliques de 3-L au sein de l'hélice P (match) sont marqués par des triangles pleins noirs. f) Représentations des deux positions que peut adopter l'acide malique 3-L . Sélection d'une partie du spectre RMN HSQC 700 MHz du complexe $4\supset(2\text{-L};3\text{-L}[^{13}\text{C}_4])$ ($[4] = 1\text{mM}$; $[2\text{-L}] = 1\text{mM}$ et $[3\text{-L}[^{13}\text{C}_4]] = 1,5\text{mM}$) dans 99:1 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ à g) 298 K; h) 243 K. L'axe horizontale F2 et l'axe verticale F1 correspondent respectivement aux résonances ^1H et ^{13}C .

Une nouvelle fois, la cristallographie quasi-racémique s'est avérée utile pour analyser la structure de l'acide malique 3-L encapsulé, un complexe inaccessible en utilisant d'autres méthodes. Des cristaux de qualité pour la diffraction Rayons X du complexe $4\supset(2\text{-L};3\text{-L})$ ont été obtenus et sa structure a été résolue dans le groupe d'espace $P1$ (Figure 14).

Les invités **2-L** et **3-L** adoptent une conformation *match anti* et sont liés de façon similaire par liaison hydrogène à la 7-aminonaphtyridine (**2-L** dans l'hélice *M* $d_{\text{OH}\cdots\text{N}} = 2,80 \text{ \AA}$, $d_{\text{NH}\cdots\text{OC}} = 3,08 \text{ \AA}$; **3-L** dans l'hélice *P* $d_{\text{OH}\cdots\text{N}} = 2,78 \text{ \AA}$, $d_{\text{NH}\cdots\text{OC}} = 3,08 \text{ \AA}$) et aux protons de la pyridazine ($d_{\text{CH}\cdots\text{OC}} = 3,25 \text{ \AA}$ et $d_{\text{CH}\cdots\text{OC}} = 3,26 \text{ \AA}$, respectivement).

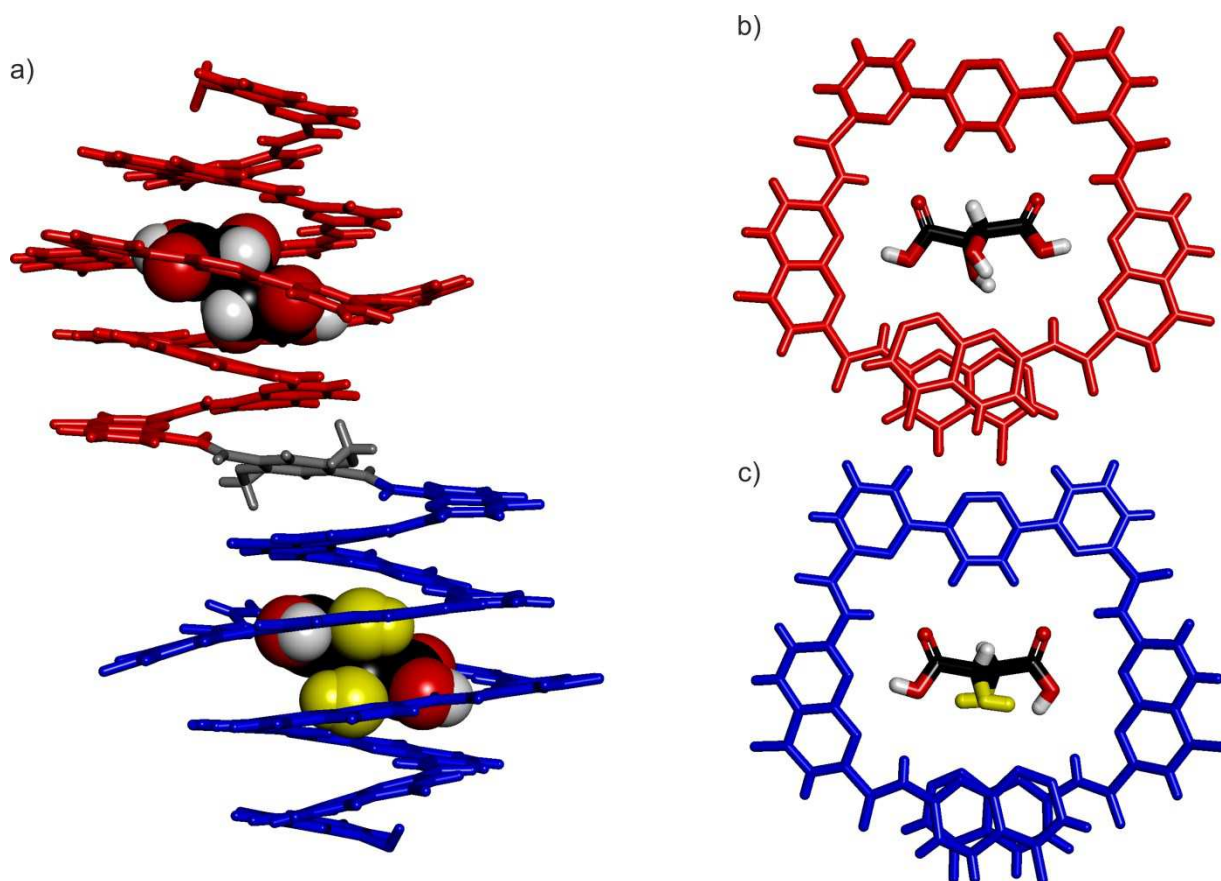


Figure 14. Différentes vues de la structure à l'état solide du complexe $4 \supset (2-L; 3-L)$. a) Représentation tubulaire de la vue de côté du complexe avec une représentation CPK des invités. Vue de haut de la partie centrale du complexe : b) la cavité de chiralité gauche (*M*) montre l'invité **2-L** avec ses hydroxyles qui pointent vers les naphthyridines (position *match*); et c) la cavité de chiralité droite (*P*) montre l'invité **3-L** avec ses hydroxyles qui pointent vers la naphthyridines (position *match*). L'orientation dégénérée de l'acide malique dans l'hélice *P* mène à deux positions partiellement occupées des oxygènes des hydroxyles (a, c – en jaune). Les hélices *P* et *M* sont en bleu et rouge, respectivement. Le centre d'inversion téréphtalamide est en gris. Les chaînes latérales isobutoxy et les molécules de solvants ne sont pas montrées pour cause de clarté.

Comme observé en solution, l'acide malique **3-L** existe dans deux positions désordonnées à l'état solide, phénomène résultant de sa structure dissymétrique. Ceci est à comparer au désordre de l'acide malique dans des quasi-cristaux avec l'acide tartrique.^{8b}

4. Conclusion

La synthèse d'un récepteur comportant deux sites de reconnaissance d'hélicités opposées a tout d'abord été menée à bien avec des rendements satisfaisants. L'étude en solution de la complexation de cet hôte avec les deux acides tartrique et malique a permis de préparer les mélanges utilisés lors des essais de cristallisation. Ces expériences ont débouché sur l'obtention de monocristaux de qualité suffisante pour la diffraction des Rayons X et sur la résolution de structures de complexes inédits. L'élucidation structurale de ces complexes quasi-racémique nous a renseignés sur la structure de complexes impossibles à atteindre par des méthodes classiques de cristallisation au laboratoire. Ce projet de recherche a donc permis d'apporter des résultats supplémentaires confirmant que la cristallographie quasi-racémique peut être utilisée délibérément pour analyser des structures Rayons X qui serait sinon difficile à élucider.

5. Partie expérimentale

5.1. Methods for NMR

NMR spectra were recorded on 3 different NMR spectrometers: (1) an Avance II NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 7.05 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 300 MHz for ^1H observation, 282 MHz for ^{19}F observation and 75 MHz for ^{13}C observation by means of a 5-mm direct BBO H/X probe with Z gradient capabilities; (2) a DPX-400 NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 9.4 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 400 MHz for ^1H observation by means of a 5-mm direct QNP $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{31}\text{P}/^{19}\text{F}$ probe with gradient capabilities; (3) an Avance III NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 16.45 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 700 MHz for ^1H observation by means of a 5-mm TXI $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ probe with Z gradient capabilities. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm, δ) relative to the ^1H residual signal of the deuterated solvent used. ^1H NMR splitting patterns with observed first-order coupling are designated as singlet (s), doublet (d), triplet (t), or quartet (q). Coupling constants (J) are reported in hertz. Samples were not degassed. Data processing was performed with Topspin 2.0 software.

HSQC. Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy (HSQC) experiments were recorded at 400 MHz or at 700 MHz. They were used to observe correlations between nuclei of two different types which are separated by one bond with the following acquisition parameters: the acquisition was performed with $2048(t_2) \times 256(t_1)$ data points, relaxation delay of 2 s, and 64 scans per increment. Processing was done after a sine-bell multiplication in both dimensions and Fourier transformation in 1K x 1K real points.

5.2. Methods for X-ray crystallography

Data collections were performed at the IECB X-ray facility (UMS 3033 CNRS) on a RIGAKU MM07 and a Bruker Microstar rotating anodes at the copper k_{α} wavelength at 213 K (receptor **4**) and at the French CRG Beamline FIP at ESRF at the wavelength 0.81 Å (complex **4**⊃(**2-L**)₂ and complex **4**⊃(**2-L**;**3-L**)). The crystals were mounted on cryo-loops after quick soaking on Paratone—N oil from Hampton research and flash-frozen. All crystal structures were solved using the charge flipping algorithm implemented in the SUPERFLIP software¹⁶ and refined using SHELXL.¹⁷ Full-matrix least-squares refinement was performed on F^2 for all unique reflections, minimizing $w(F_o^2 - F_c^2)^2$, with anisotropic displacement parameters for non-hydrogen atoms. The positions of hydrogen atoms were located on a subsequent differential electron-density map. Hydrogen atoms were included in idealized positions and refined with a riding model, with Uiso constrained to 1.2 Ueq value of the parent atom (1.5 Ueq when CH₃). Data statistics are reported in the tables S1 to S3 and in the cif files with CCDC reference numbers 945577 (**4**⊃(**2-L**;**3-L**)), 945684 (**4**⊃(**2-L**)₂) and 946079 (empty receptor **4**). The BYPASS¹⁸ procedure was used to take into account the electron density in the potential solvent area for the crystal structure of all capsules which resulted in an electrons count of 242 within a volume of 1770.4 Å³ in the unit cell for capsule **3**⊃(**L-2**)₂, 2984 electrons within 10779.3 Å³ for capsule **3**⊃(**L-2**; **L-4**) and 407 electrons within 1677.9 Å³ for the empty capsule; most probably the cavities are partly occupied by disordered solvent molecules. Some atoms showed unrealistic displacement parameters and converged to non-positive definite displacement parameters.

[16] Palatinus, L.; Chapuis, G. *Appl. Crystallogr.* **2007**, 40, 786-790.

[17] Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.* A64, **2008**, 112-122.

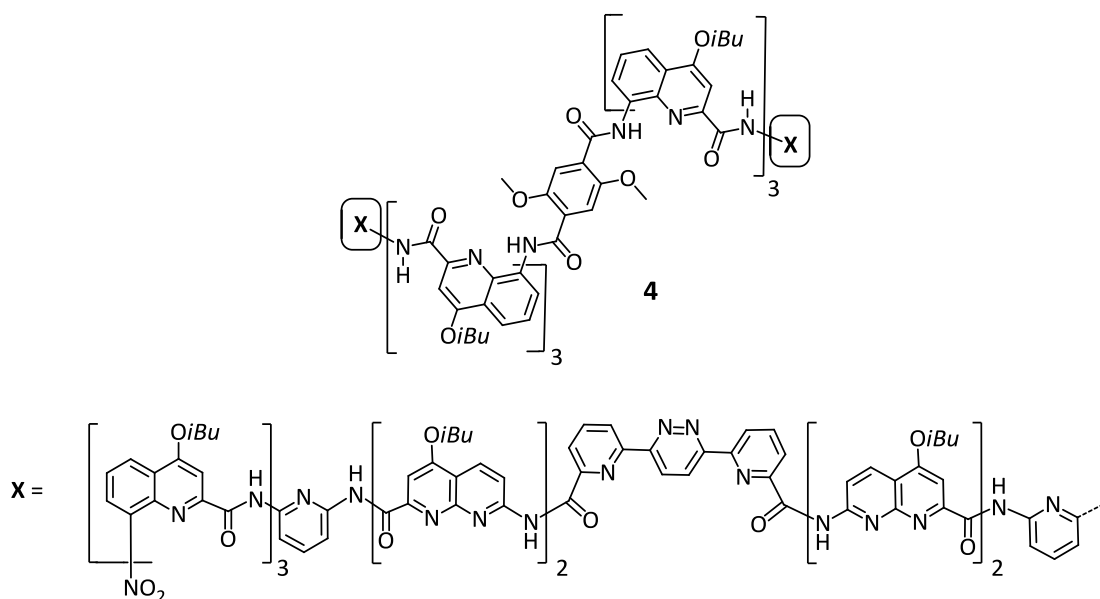
[18] Spek, A. L. *J. Appl. Cryst* **2003**, 36, 7-13.

5.3. Summary of X-Ray crystallographic data

Name	Receptor 4	Complex 4 \supset (2-L) ₂	Complex 4 \supset (2-L;3-L)
Formula	C ₁₇₇ H ₁₇₅ Cl ₁₂ N ₃₄ O ₂₇	C ₃₅₁ H ₃₃₁ Cl ₂₇ N ₆₈ O ₆₄	C ₃₄₂ H ₃₂₂ N ₆₈ O ₆₃
M	3635.90	7482.97	6394.67
Crystal system	triclinic	triclinic	monoclinic
Space group	P-1	P1	P2/c
<i>a</i> /Å	19.328(4)	19.2020(7)	37.152(7)
<i>b</i> /Å	23.191(5)	23.5256(9)	17.322(4)
<i>c</i> /Å	24.336(5)	24.3865(17)	62.533(13)
α /°	111.96(3)	68.902(8)	
β /°	101.16(3)	80.410(7)	104.17(3)
γ /°	90.59(3)	89.959(6)	
<i>U</i> /Å ³	9884(4)	10113.2(10)	9884(4)
T /K	100(2)	213(2)	100(2)
<i>Z</i>	2	1	4
ρ /g cm ⁻¹	1.222	1.229	1.089
Shape and color	Colorless needle	Colorless prism	Colorless needle
size (mm)	0.1x0.01x0.01	0.2x0.2x0.2	0.1x0.02x0.02
λ / Å	0.810	1.54178	0.810
μ /mm ⁻¹	0.336	2.289	0.103
Total reflections	101234	148263	307141
Unique data	26244	59784	60427
<i>R</i> _{int}	0.0288	0.0681	0.0708
parameters/restraints	2247	4592/14	4267/23
<i>R</i> 1, <i>wR</i> 2	0.0874/0.2308	0.1053/ 0.2287	0.1472/ 0.3965
goodness of fit	1.066	0.773	1.539

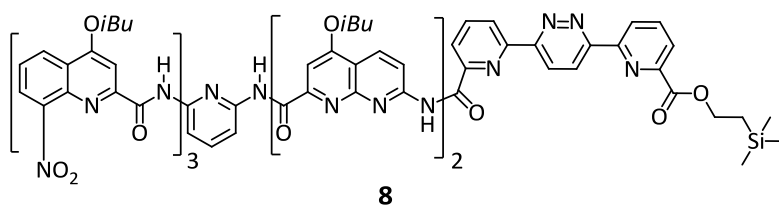
5.4. Methods for chemical synthesis

All reactions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich or Alfa-Aesar and were used without further purification unless otherwise specified. Chloroform, diisopropylethylamine (DIPEA) were distilled from calcium hydride (CaH_2) prior to use. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on Merck silica gel 60-F254 plates and observed under UV light. Column chromatography was carried out on Merck GEDURAN Si60 (40-63 μm). Proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectra were recorded in deuterated solvents on 300 and 400 MHz spectrometers. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm, δ) relative to the signal of the NMR solvent used. ^1H NMR splitting patterns with observed first-order coupling are designated as singlet (s), doublet (d), triplet (t), or quartet (q). Coupling constants (J) are reported in hertz. Splitting patterns that could not be interpreted or easily visualized are designated as multiplet (m) or broad (br). ^{13}C NMR spectra were recorded on 300 or 400 MHz spectrometers. Chemical shifts are reported in ppm (δ) relative to carbon resonances of the NMR solvent. ESI and MALDI mass spectra were obtained on a Waters LCT Premier and a Bruker Reflex III spectrometers respectively, from the Mass Spectrometry Laboratory at the European Institute of Chemistry and Biology (UMS 3033 - IECB), Pessac, France.



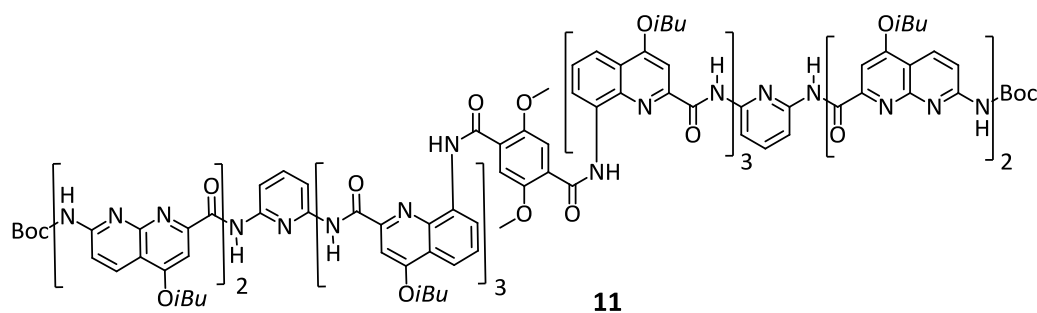
Oligomer 4. Heptamer **8** was reacted with tetrabutylammonium fluoride to yield acid **6** and was used in subsequent reaction without purification. Similarly, tridecamer **11** was reacted with trifluoroacetic

acid to yield diamine **9** and was used in subsequent reaction without reaction. Acid **6** (0.064 mmol, 0.106 g) and diamine **9** (0.032 mmol, 0.090 g) were dissolved in dry chloroform (10 mL). Then, DIPEA (0.128 mmol, 0.02 mL) and PyBop (0.096 mmol, 0.050 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 72 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:cyclohexane (40:60 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **4** as a yellow solid (53%, 0.103 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 11.56 (s, 2H); 11.31 (s, 2H); 10.86 (s, 2H); 10.83 (s, 2H); 10.46 (s, 2H); 10.39 (s, 2H); 10.35 (s, 2H); 9.95 (s, 2H); 9.78 (s, 2H); 9.69 (s, 2H); 9.33 (s, 2H); 8.77 (d, ³J = 8.9, 2H); 8.67 (s, 2H); 8.62 (d, ³J = 8.9, 2H); 8.51 (m, 4H); 8.47 (s, 2H); 8.33 (d, ³J = 6.9, 2H); 8.26 (br, 4H); 8.23 (s, 2H); 8.12 (m, 12H); 7.91 (d, ³J = 6.8, 2H); 7.77 (m, 10H); 7.49 (m, 6H); 7.33 (m, 6H); 7.18 (d, ³J = 7.2, 2H); 7.04 (m, 16H); 6.87 (s, 2H); 6.72 (t, ³J = 7.9, 2H); 6.62 (m, 8H); 6.31 (m, 12H); 5.95 (t, ³J = 7.9, 2H); 5.85 (t, ³J = 7.8, 2H); 5.71 (t, ³J = 7.8, 2H); 5.55 (s, 2H); 3.86 (m, 32H); 2.74 (m, 6H); 2.28 (m, 28H); 1.22 (m, 84H); 1.00 (t, ³J = 7.2, 12H); 0.52 (m, 12H); 0.36 (d, ³J = 6.7, 6H); 0.27 (d, ³J = 6.7, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 163.7; 163.5; 163.1; 163.0; 162.9; 162.8; 162.7; 162.6; 162.5; 162.4; 164.2; 162.0; 161.7; 161.5; 161.4; 160.9; 160.7; 160.6; 160.5; 159.8; 159.6; 159.2; 154.8; 154.6; 154.5; 154.0; 153.7; 153.5; 153.4; 153.0; 152.9; 151.8; 151.7; 151.3; 151.0; 150.9; 150.7; 150.6; 150.2; 149.8; 149.6; 148.9; 148.1; 147.8; 147.6; 146.5; 146.4; 144.5; 139.4; 139.2; 138.7; 138.5; 138.1; 137.9; 137.4; 137.0; 136.8; 134.6; 134.5; 134.4; 134.3; 134.2; 134.1; 133.8; 133.5; 133.2; 127.9; 127.1; 126.5; 125.8; 125.3; 125.1; 124.5; 124.0; 123.9; 123.7; 123.5; 123.1; 122.1; 121.8; 121.6; 121.5; 121.0; 117.8; 116.6; 116.2; 115.9; 115.7; 115.4; 115.3; 114.5; 114.4; 114.2; 114.0; 113.9; 113.6; 113.5; 109.1; 108.8; 107.6; 107.2; 100.8; 100.5; 98.8; 98.2; 98.1; 97.5; 96.7; 96.4; 75.9; 75.7; 75.6; 75.2; 75.1; 74.9; 74.8; 74.2; 55.1; 28.5; 28.4; 28.2; 28.1; 28.0; 27.9; 27.6; 27.5; 19.6; 19.5; 19.4; 19.3; 19.2; 19.1; 19.0; 18.5; 18.4. MS (MALDI): *m/z* calcd for C₃₃₄H₃₁₄N₆₈O₅₂ [M+H]⁺: 6112.41 found 6112.30.



Heptamer 8. Acid **7** (0.230 mmol, 0.167 g) and O₂N-Q₃PN-NH₂ (0.210 mmol, 0.231 g) were dissolved in dry chloroform (5 mL). Then, DIPEA (0.920 mmol, 0.16 mL) and PyBop (0.690 mmol, 0.359 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 24 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:dichloromethane (20:80 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of

MeOH to obtain **8** as a yellow solid (83%, 0.308 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 11.81 (s, 1H); 11.31 (m, 2H); 10.90 (s, 1H); 10.30 (s, 1H); 9.34 (s, 1H); 9.08 (d, $^3J = 9.1$, 1H); 8.96 (d, $^3J = 9.0$, 1H); 8.79 (m, 4H); 8.61 (d, $^3J = 8.9$, 1H); 8.56 (d, $^3J = 8.6$, 1H); 8.48 (d, $^3J = 7.7$, 1H); 8.38 (m, 3H); 8.15 (m, 2H); 8.00 (d, $^3J = 6.8$, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.84 (m, 4H); 7.67 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 7.36 (d, $^3J = 9.1$, 1H); 7.29 (d, $^3J = 8.0$, 1H); 7.11 (d, $^3J = 7.9$, 1H); 7.97 (m, 3H); 6.67 (s, 1H); 6.26 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 4.10 (m, 9H); 3.60 (m, 1H); 3.27 (m, 2H); 2.39 (m, 5H); 1.26 (m, 26H); 0.76 (m, 3H); 0.47 (m, 3H); -0.31 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm = 164.7; 164.5; 164.0; 163.8; 163.5; 163.1; 163.0; 162.9; 162.3; 161.6; 159.7; 156.8; 155.9; 155.3; 154.9; 154.6; 154.3; 153.9; 152.6; 152.5; 152.4; 150.9; 149.6; 148.9; 148.2; 148.1; 146.9; 144.8; 140.1; 139.0; 138.4; 138.2; 137.6; 134.7; 134.6; 134.2; 128.2; 127.7; 125.9; 125.2; 125.1; 124.3; 124.1; 123.8; 123.5; 122.7; 122.0; 119.0; 117.0; 116.5; 116.0; 115.4; 115.3; 115.0; 114.7; 109.6; 108.0; 101.6; 99.1; 98.7; 98.5; 97.8; 76.1; 76.0; 75.6; 75.5; 63.8; 28.4; 28.3; 28.2; 28.1; 28.0; 19.4; 19.3; -1.8. MS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{94}\text{H}_{93}\text{N}_{19}\text{O}_{15}\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 1756.6941 found 1756.6933.



Tridecamer 11. Diacid **10**¹⁴ (0.096 mmol, 0.024 g) was suspended in anhydrous CHCl_3 (2 mL). 1-chloro-*N,N*,2-trimethylpropenylamine (0.041 mL, 0.457 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at RT for 2 h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 1 h to yield diacid chloride **12** as a white solid. To a solution of $\text{H}_2\text{N-Q}_3\text{PN}_2\text{-Boc}$ (0.183 mmol, 0.260 g) and distilled DIPEA (0.457 mmol, 0.079 mL) in dry CHCl_3 (3 mL) was added dropwise at RT a solution of the freshly prepared diacid chloride **12** in dry CHCl_3 (3 mL). The reaction was allowed to proceed at RT overnight. The solution was evaporated and the product was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **11** as a white solid (84%, 0.245 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 12.20 (s, 2H); 11.74 (s, 2H); 11.66 (s, 2H); 10.98 (s, 2H); 9.79 (s, 2H); 9.75 (s, 2H); 8.79 (m, 6H); 8.70 (d, $^3J = 8.6$, 2H); 8.44 (d, $^3J = 7.0$, 2H); 8.31 (d, $^3J = 9.0$, 2H); 8.14 (m, 4H); 8.04 (d, $^3J = 7.9$, 2H); 7.82 (m, 12H); 7.69 (m, 4H); 7.20 (t, $^3J = 8.0$, 2H); 7.05 (m, 2H); 6.94 (m, 4H); 6.78 (s, 2H); 6.60 (t, $^3J = 8.0$, 2H); 4.18 (m, 16H); 3.85 (m, 4H); 3.15 (s, 6H); 2.43 (m, 5H); 2.27 (m, 5H); 1.26 (m, 44H); 1.14 (m, 24H); 0.87 (d, $^3J = 6.6$, 5H); 0.53 (d, $^3J = 6.7$, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 164.1; 164.0; 163.9; 163.8; 163.4; 163.1; 162.7; 162.2; 161.9;

160.8; 160.6; 156.1; 154.8; 154.6; 154.0; 153.6; 152.6; 152.1; 151.0; 150.8; 150.5; 149.5; 148.8;
147.7; 140.0; 138.5; 138.4; 138.2; 135.2; 134.4; 134.3; 133.8; 133.0; 127.1; 127.0; 126.3; 124.8;
122.7; 122.2; 122.1; 118.9; 117.1; 116.8; 115.9; 115.8; 115.3; 114.9; 114.6; 113.9; 109.7; 108.7; 98.9;
98.7; 98.0; 81.4; 75.9; 75.7; 75.4; 75.3; 75.2; 56.2; 28.5; 28.4; 28.3; 28.2; 28.1; 28.0; 19.6; 19.5; 19.4;
19.3; 18.7. MS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₆₆H₁₇₂N₃₀O₂₈ [M+H]⁺: 3034.3030 found 3034.3057.

**Chapitre V : Etude par dichroïsme circulaire de
l'encapsulation de monosaccharides dans des
récepteurs hélicoïdaux**

1. Introduction

Les carbohydrates constituent la classe de biomolécules organiques la plus abondante dans la nature. Par exemple, la cellulose se trouve être la matière organique la plus présente sur Terre avec plus de 50% de la biomasse. Les oligosaccharides sont présents à la surface des cellules en tant que glycoprotéines ou glycolipides (Figure 1) et participent à de nombreuses interactions avec des récepteurs diverses. La glycosylation est une modification post-traductionnelle de protéines¹ commune et il a été estimé que 70% du protéome humain, y compris 80% des protéines membranaires, est glycosylé.² Les interactions gouvernées par les sucres jouent un rôle crucial dans de nombreux processus physiologiques tels que la fertilisation, les défenses immunitaires, la différenciation cellulaire, les interactions entre cellules et matrices extracellulaires, et l'adhésion cellulaire.³

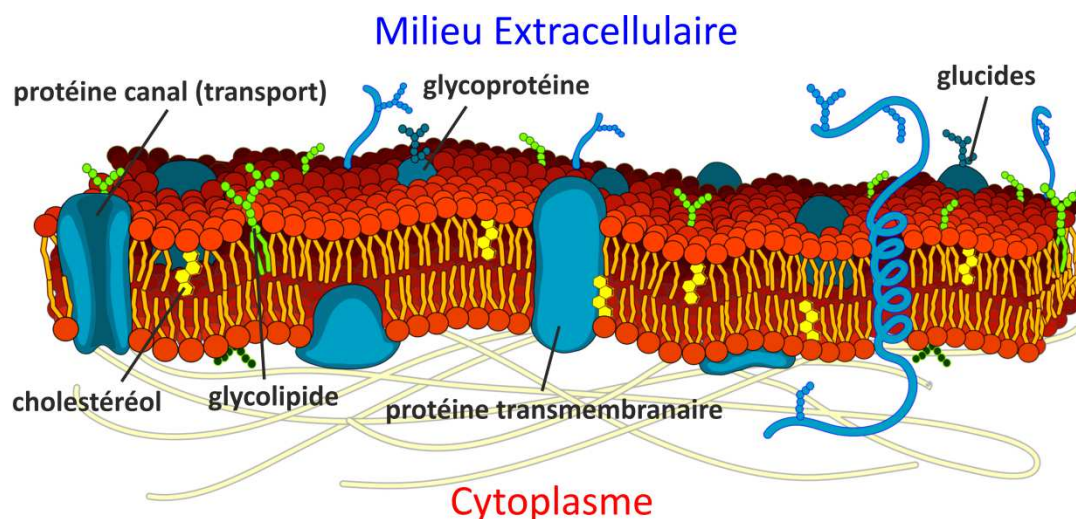


Figure 1. Schéma d'une membrane cellulaire (auteur : Mariana Ruiz).

Ces interactions sont également impliquées dans beaucoup de pathologies du fait de leur implication dans l'adhésion de virus, bactéries et parasites à des cellules hôtes, dans les désordres neurologiques, et dans la croissance de tumeurs et métastases. Pour toutes ces raisons, les sucres représentent une cible d'intérêt majeur dans le domaine de la reconnaissance moléculaire.

[1] Opdenakker, G.; Rudd, P. M.; Ponting, C. P.; Dwek, R. A. *FASEB J.* **1993**, 7, 1330-1337.

[2] Apweiler, R.; Hermjakob, H.; Sharon, N. *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, 1473, 4-8.

[3] Varki, A.; Cummings, R. D.; Esko, J. D.; Freeze, H. H.; Stanley, P.; Bertozzi, C. R.; Hart, G. W.; Etzler, M. E. *Essentials of Glycobiology*, 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 2009.

Dans la nature, une reconnaissance sophistiquée des sucres est réalisée par des glycoprotéines nommées lectines, une famille de protéines possédant un site de liaison qui reconnaît les carbohydrates via des interactions non polaires et des liaisons hydrogènes.⁴ Les lectines se lient aux saccharides de manière spécifique et n'effectuent aucune modification enzymatique à leur substrat. Cependant, leur affinité pour les carbohydrates est généralement plus faible que pour d'autres reconnaissances moléculaires observées dans la Nature, avec des constantes d'association de l'ordre du millimolaire.^{4b,5} Malgré le rôle prépondérant de ces protéines, leur mode d'action est encore mal compris. Des structures cristallines de complexes lectines-carbohydrates ont révélé que le processus de reconnaissance implique l'utilisation de liaisons hydrogènes, d'interactions des groupements CH du sucre avec des résidus aromatiques de la protéine ainsi que des forces de van der Waals. Les groupements OH des saccharides participent généralement à la formation de liaisons coopératives, résultant de la participation simultanée d'un groupement hydroxyle comme donneur et accepteur de liaisons hydrogènes. Il faut souligner que la force motrice de la complexation d'un carbohydrate par une lectine reste incertaine. En particulier, le rôle de l'eau dans la reconnaissance naturelle des sucres n'est pas bien compris.^{4a,6} Des études calorimétriques ont indiqué que la réorganisation du solvant fournit un gain enthalpique qui pourrait être la force motrice prépondérante pour la reconnaissance du sucre.⁵ En plus de ces facteurs, les sucres possèdent des structures très similaires entre eux, et très proches de celle de l'eau, ce qui démontre toute la difficulté de la tâche qui consiste à reconnaître un sucre de manière affine et sélective.

Néanmoins, durant ces deux dernières décennies les chimistes ont relevé le défi consistant à développer des récepteurs pour les saccharides (Chapitre I).⁷ Ceux-ci méritent l'effort impliqué dans leur fabrication car ils détiennent un grand potentiel.

[4] a) Lemieux, R. U. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 373-380. b) Lis, H.; Sharon, N. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 637-674. c) Beztozzi, C. R.; Kiesling, L. L. *Science* **2001**, 291, 2357-2364. d) Dam, T. K.; Brewer, C. F. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 387-429. e) Jimenez-Barbero, J.; Canada, F. J.; Cuevas, G.; Asensio, J. L.; Aboitiz, N.; Canales, A.; Chavez, M. I.; Fernandez-Alonso, M. C.; Garcia-Herrero, A.; Mari, S.; Vidal, P. *ACS Symp. Ser.* **2006**, 930, 60-80.

[5] a) Toone, E. J. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1994**, 4, 719-728; b) Dam, T. K.; Brewer, C. F. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 387-429.

[6] Klein, E.; Ferrand, Y.; Barwell, N. P.; Davis, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2693-2696.

[7] Revues : a) Rebek, J., Jr. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 245-255. b) James, T. D.; Sandanayake, K. R. A. S.; Shinkai, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1910-1922. c) Davis, A. P.; Wareham, R. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2978-2996. d) Striegler, S. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 81-102. e) Oshovsky, G. V.; Reinhoudt, D. N.; Verboom, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2366-2393. f) Waiker, D. B.; Joshi, G.; Davis, A. P. *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, 66, 3177-3191. g) Mazik, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 935-956. h) Mazik, M. *RSC Adv.* **2012**, 2, 2630-2642. h) Arnaud, J.; Audfray, A.; Imbert, A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4798-4813.

Ils pourraient par exemple être utilisés dans les méthodes de diagnostic pour détecter les bio-marqueurs à base de sucres de certaines maladies, en complément de l'apport limité des lectines naturelles. Plus important, si les récepteurs peuvent être fabriqués pour inhiber les interactions naturelles entre carbohydrates et protéines, ils ouvrent une nouvelle voie vers la découverte de médicaments. En revanche, le développement de récepteurs artificiels, à la fois efficace et biomimétique, reste un grand challenge. Plusieurs exemples ont été publiés, dans lesquels les récepteurs accomplissent une reconnaissance de saccharides dans des milieux organiques, où les liaisons hydrogènes représentent la force motrice majeure pour la formation de complexes (cf. Chapitre I). Cependant, la plupart des récepteurs étudiés reconnaissent des carbohydrates alkylés (osides) et non des sucres naturels (oses). Le projet de ce chapitre découle de cette observation, il sera donc question ici de la reconnaissance de sucres naturels (oses).

Nous avons démontré dans le chapitre II que les squelettes des oligoamides aromatiques hélicoïdaux peuvent se prêter à un processus évolutif bio-inspiré à travers l'addition, la mutation et/ou la délétion de monomères, exploitant ainsi la modularité de leur séquence primaire et accélérant l'émergence de fonctions novatrices. Ici, nous montrons que l'évolution itérative dirigée de la structure d'une capsule hélicoïdale permet la production rapide d'un récepteur reconnaissant des invités monosaccharides. Après quelques itérations, une séquence initiale possédant une sélectivité relativement faible a évolué en un récepteur affin et sélectif du β -D-fructopyranose. La conception de cette séquence initiale ainsi que son évolution seront tout d'abord présentés pour laisser place ensuite au sujet principal de ce chapitre, à savoir l'étude de la reconnaissance de monosaccharides par différentes capsules foldamériques à l'aide du dichroïsme circulaire.

Ce travail a été effectué en partenariat avec le Dr. Chandramouli Nagula (post-doc) et le Dr. Yann Ferrand (Chargé de Recherches CNRS), c'est pourquoi certaines synthèses ainsi que les titrages RMN ne seront pas détaillés dans ce chapitre.

2. Séquence initiale : première génération

2.1. Conception

La première génération de capsules permettant de reconnaître des monosaccharides correspond à la séquence d'oligoamides aromatiques **1** (Figure 2a), conçue à partir des règles établies lors du chapitre II. L'oligomère se replie en une hélice possédant un diamètre réduit aux deux extrémités, créant ainsi une cavité capable d'envelopper complètement la molécule invitée (Figure 2b). Comme dans les autres foldamères exposés lors les chapitres précédents, les préférences conformationnelles locales induites par les liaisons aryl-amides et par les interactions intramoléculaires d'empilement aromatique π - π dotent les capsules d'une conformation repliée très stable et d'une forte capacité à cristalliser.

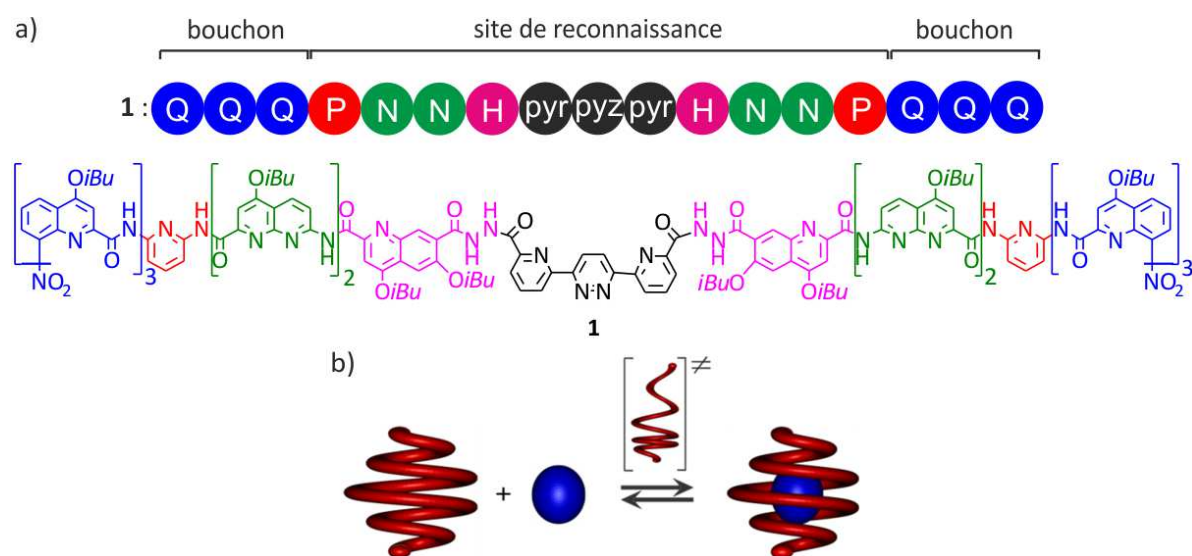


Figure 2. a) Séquence et structure de la capsule **1**. b) Représentation schématique de la capture et du relargage d'une molécule invitée par une capsule consistant en une hélice dont le diamètre est plus large au centre qu'aux extrémités.

Les sucres nécessitant une cavité 20 à 30 % plus volumineuse par rapport aux acides tartriques et maliques étudiés précédemment, un nouveau monomère codant pour un diamètre large a été développé au laboratoire. Ce monomère acide 7-hydrizo-2-quinolinecarboxylique (**H**) possède trois cycles : deux cycles aromatiques du motif quinoline puis un cycle à six chaînons formé par une liaison hydrogène entre la fonction hydrazide et la chaîne isobutoxy portée par le carbone C6 (Figure 3).

L'orientation relative entre les fonctions hydrazides et acides est de 120°. Grâce à ces critères, le monomère **H** code pour une faible courbure et donc un diamètre important. Placé de chaque côté de la séquence entre l'unité centrale et le monomère naphtyridine (**N**), le nouveau monomère **H**, non publié à ce jour, augmente considérablement le volume de la cavité afin de pouvoir accueillir une molécule de carbohydrates.

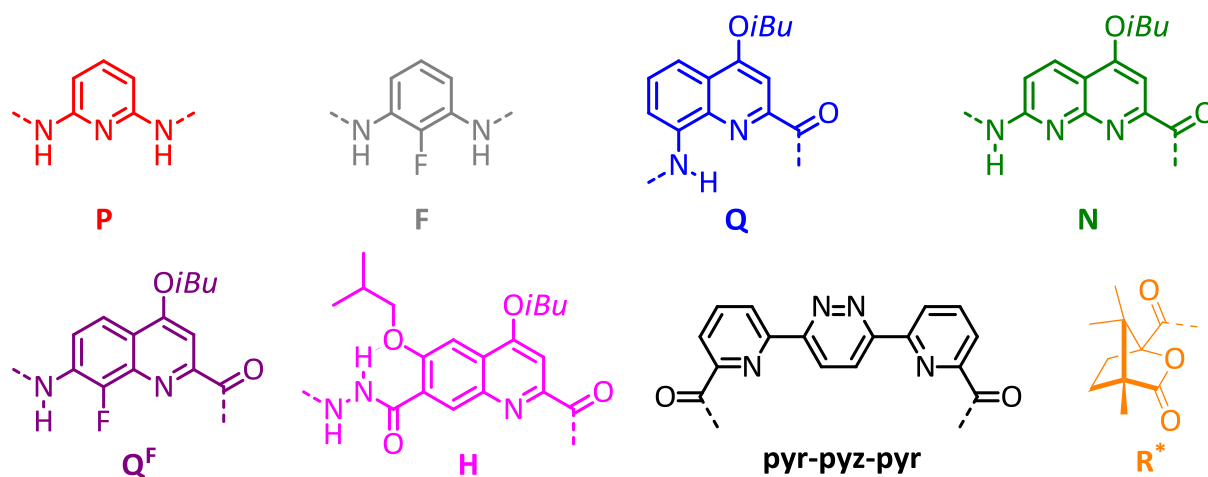


Figure 3. Structure des monomères **P** (2,6-pyridine-diamine), **F** (2,6-fluorobenzène-diamine), **Q** (acide 8-amino-2-quinolinecarboxylique), **N** (acide 7-amino-8-naphtyridinecarboxylique), **Q^F** (acide 7-amino-8-fluoro-2-quinolinecarboxylique), **H** (acide 7-hydrazo-2-quinolinecarboxylique), **pyr-pyz-pyr** (acide 6,6'-(pyridazine-3,6-diyle)bis-2-pyridylecarboxylique) et du motif chiral camphanyle (1S)-(-) (**R***) utilisés dans les séquences du chapitre V.

La plupart des protons amides et des atomes d'azote endocycliques de **1** ainsi que deux groupes carbonyles appartenant au nouveau monomère **H** pointent à l'intérieur de la cavité de l'hélice. La conséquence logique est la formation d'une cavité large et chirale avec de multiples sites accepteurs et donneurs de liaisons hydrogènes, propriétés préférables pour la reconnaissance de monosaccharides. Dans cette première génération, le contrôle absolu de l'hélicité droite (*P*) ou gauche (*M*) du foldamère n'ayant pas été appliqué, le résultat est la formation d'un complexe mismatch (2 diastérisomères *P-D* et *M-D*) évident lors de la reconnaissance de sucres D. Enfin, la séquence étant symétrique, le récepteur affiche deux héli-capsules identiques. La synthèse du monomère **H** (dix étapes) et de la capsule **1** sur une échelle de 100 mg a entièrement été réalisée par le Dr. Chandramouli Nagula sur une échelle de 30 mg.

2.2. Evolution itérative

Après avoir criblé plusieurs sucres avec la capsule initiale **1**, la structure de cette dernière a été soumise à une évolution itérative dirigée similaire à celle détaillée dans le chapitre II visant l'encapsulation sélective de l'acide malique. Cinq itérations ont été effectuées à partir de données structurales obtenues à l'état solide (diffraction des rayons X) et en solution (RMN et CD) des différents complexes formés entre les sucres et les séquences **1** à **6** (Figure 4).

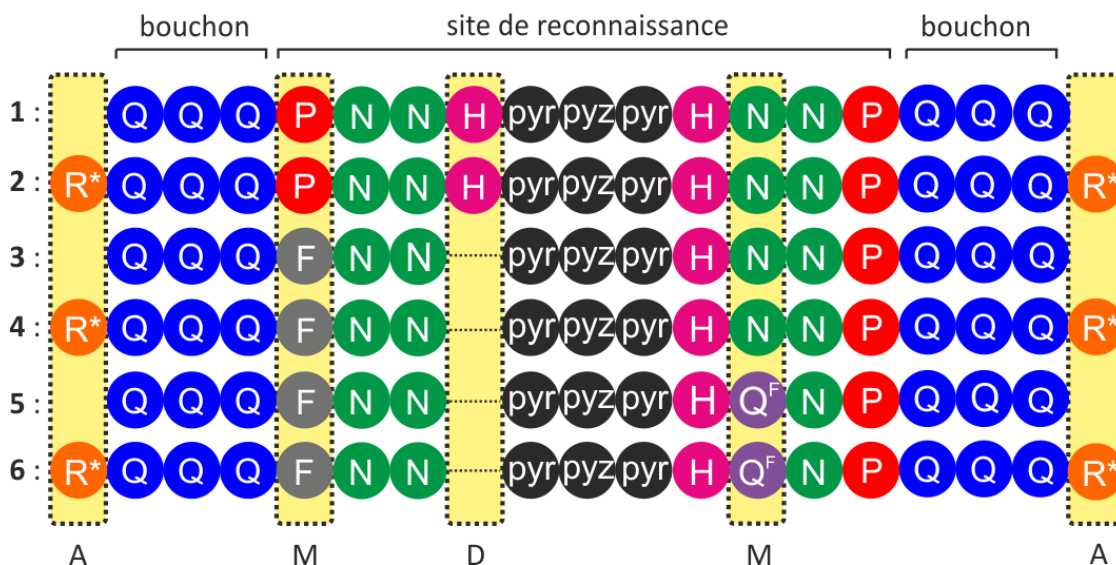


Figure 4. Séquences oligomériques des capsules **1**, **2**, **3**, **4**, **5** et **6** avec identification des monomères ayant subi une mutation (M) ou une délétion (D) ainsi que des monomères additionnés (A).

Deux types de modifications ont été recherchés lors de l'évolution de ces capsules. A l'aide de mutations et de délétions de monomères, le volume de la cavité a été réduit pour aboutir aux récepteurs **3** et **5**. Le volume inoccupé devant être comblé a aisément été identifié grâce aux données cristallographiques des complexes. Puis l'addition de groupements camphanylés chiraux lors des itérations **2**, **4**, et **6** a permis l'obtention de séquences dont l'hélicité est contrôlée.

La reconnaissance de différents sucres (Figure 5) à l'aide des séquences **1**, **3** et **5** a tout d'abord été évaluée par dichroïsme circulaire (CD) dont nous détaillerons les résultats par la suite. Ces expériences donnent accès à des informations comme la constante d'association (K_a), la détermination qualitative de la diastéréosélectivité liée à la formation du complexe, et la préférence d'un invité pour une hélicité de la séquence (*P* ou *M*).

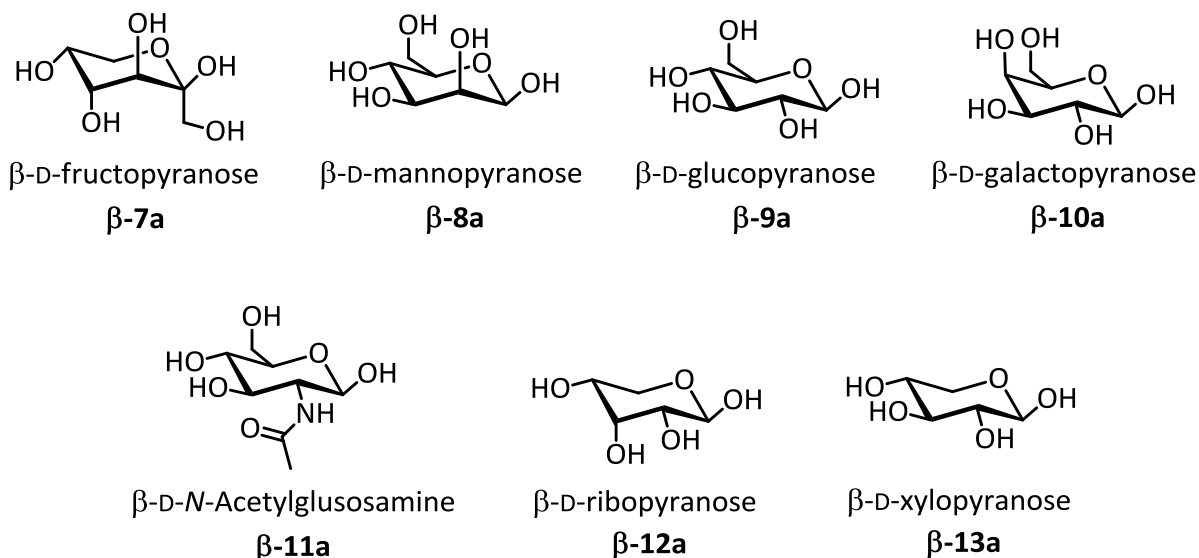


Figure 5. Structure de la configuration β -D-pyranose des monosaccharides étudiés dans ce chapitre.

Contrairement aux osides qui existent sous une seule configuration, les oses sont présents sous cinq formes tautomériques présentées dans la figure 6. Cependant, les expériences de CD ne renseignent pas la configuration reconnue par le récepteur.

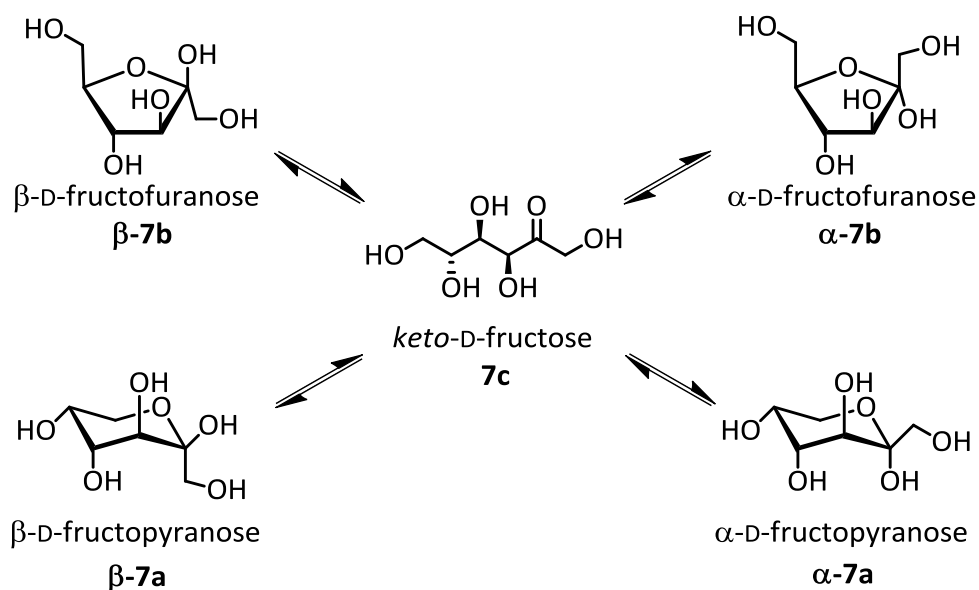


Figure 6. Formes tautomériques du carbohydrate D-Fructose présentes en solution.

La RMN a donc été utilisée en parallèle des études CD afin de déterminer la préférence d'un récepteur pour les anomères α et β , ou entre les isomères pyranose et furanose des sucres. La configuration des invités au sein des capsules a été identifiée par des expériences RMN HSQC avec des monosaccharides marqués au ^{13}C .

Le D-fructose, par exemple, a été solubilisé dans le mélange de solvants 90:10 (v/v) CDCl₃/CD₃OH en absence et en présence du récepteur **1**. En l'absence de **1**, la carte de corrélation révèle la coexistence de toutes les configurations de l'invité libre présentées en figure 6 (Figure 7a). Sous l'addition de **1**, la carte s'est simplifiée pour montrer une seule configuration du D-fructose, la forme β-D-fructopyranose (Figure 7b).

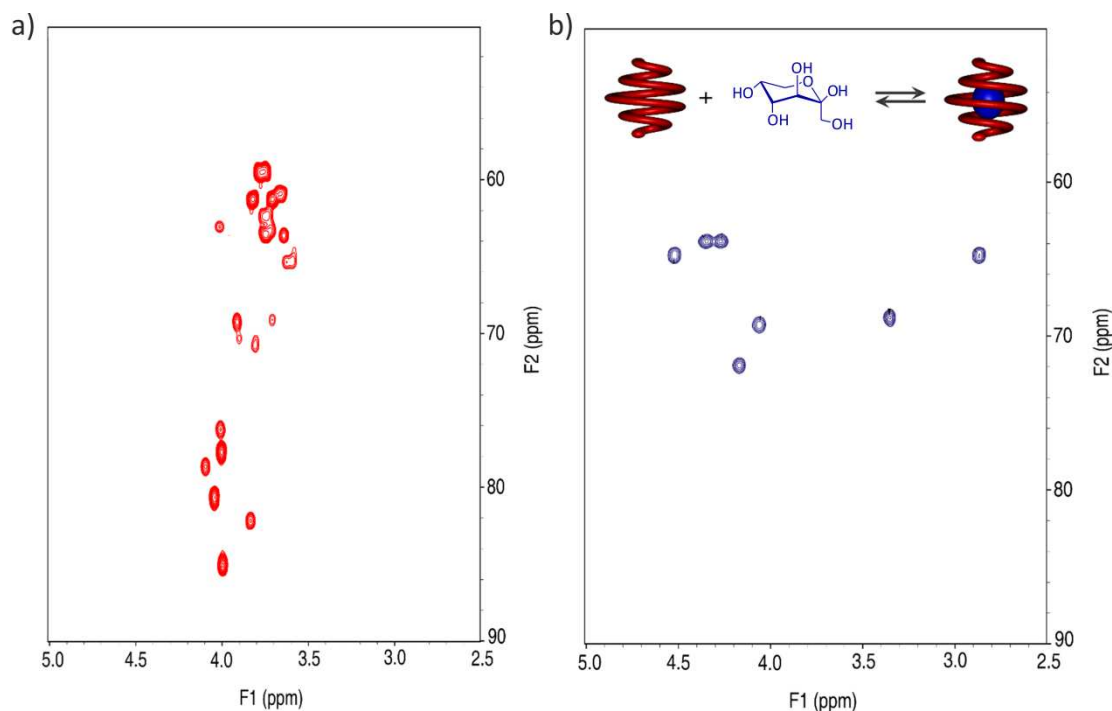


Figure 7. a) Partie de la carte de corrélation HSQC 700 MHz du D-Fructose (1 mM) à 298K dans 90:10 (v/v) CDCl₃/CD₃OH. 28 corrélations théoriques sont attendues pour les deux formes tautomériques furanose et pyranose comprenant chacune deux formes anomériques α et β. b) Partie de la carte de corrélation HSQC 700 MHz du mélange **1** (1 mM) avec D-fructose (1 mM) à 298K dans 90:10 (v/v) CDCl₃/CD₃OH. Seulement 7 corrélations sont observées correspondant à la forme β-D-fructopyranose.

Les capsules **2**, **4** et **6** ont été synthétisées dans le but de s'affranchir des problèmes de diastéréosélectivité et d'enregistrer des spectres RMN plus simples. Les constantes d'association calculées avec cette méthode ont permis d'établir une comparaison avec celles déterminées par titrages CD. La prochaine partie sera consacrée aux expériences CD réalisées avec les séquences **1**, **3** et **5**.

3. Etude en solution par dichroïsme circulaire

Le dichroïsme circulaire repose sur la faculté d'un composé, placé dans un environnement asymétrique ou possédant un chromophore chiral, d'absorber différemment la lumière polarisée circulairement droite et la lumière polarisée circulairement gauche. Le spectre dichroïque correspond à la différence d'absorbance entre ces deux types de lumière, pour chaque longueur d'onde. Dans notre cas, une séquence ne possédant pas de groupements chiraux au sein de sa structure est composée d'une hélice droite (*P*) et d'une hélice gauche (*M*) en mélange racémique. La lumière polarisée droite et la lumière polarisée gauche étant absorbées de façon équivalente, ce mélange n'induit aucun signal CD. En présence d'un invité chiral, une des deux hélices peut être inversée préférentiellement afin de favoriser le complexe match (diastéréoisomère favorisé), dans lequel l'invité chiral affiche une meilleure affinité avec cette hélice préférentielle. Cette inversion d'hélicité engendre un mélange favorisant l'hélice *P* ou *M* suivant la chiralité de l'invité, induisant un signal CD positif ou négatif. En ce qui concerne les capsules d'oligoamides aromatiques étudiées ici, la mesure du spectre dichroïque est effectuée entre 300 nm et 500 nm, plage de longueurs d'ondes à laquelle absorbent ces oligomères. Il est important de noter que l'espèce examinée durant ces expériences est le récepteur et non le substrat. Un exemple de cette inversion d'hélicité est montré dans la figure 8.

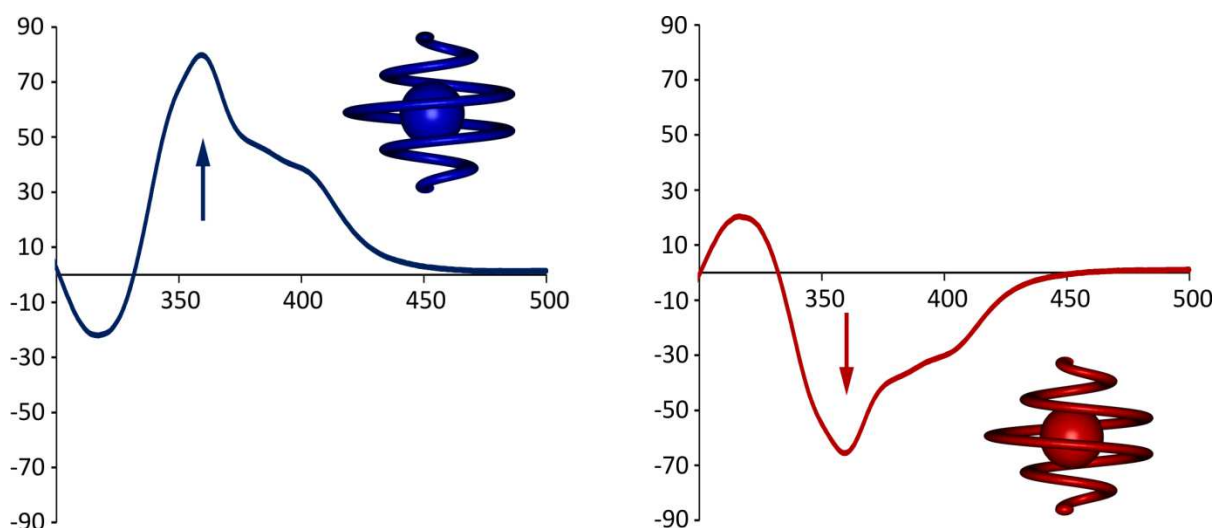


Figure 8. a) Complexe hélice droite (*P*) \supset invité chiral *D* induisant un effet Cotton positif. b) Complexe hélice gauche (*M*) \supset invité chiral *L* induisant un effet Cotton négatif.

Sous l'ajout d'un invité de chiralité D, un effet Cotton positif est observé témoignant d'une inversion des 50 % d'hélicité *M* en *P* (Figure 8a). A l'inverse, sous l'ajout d'un invité de chiralité L, un effet Cotton négatif est observé témoignant d'une inversion des 50 % d'hélicité *P* en *M* (Figure 8b). Cette vague, située à une longueur d'onde approximative de 360 nm, permet de connaître l'hélicité du complexe étudié. Un signal CD positif correspond à une hélice droite (*P*) alors qu'un signal CD négatif correspond à une hélice gauche (*M*).⁸ La mesure du dichroïsme circulaire contient d'autres informations importantes quant à la caractérisation physico-chimique des complexes étudiés, comme la constante d'association d'un complexe (K_a) ou la détermination qualitative de la diastéréosélectivité.

3.1. Séquence initiale : première génération

La capsule **1**, dont la conception a été expliquée précédemment, constitue la première génération de capsules capable de reconnaître des sucres. Elle a permis de cribler les monosaccharides présentés dans la figure 5 et d'entrevoir un début de sélectivité pour certains carbohydrates. Le mélange de solvants choisi pour les titrages CD est le suivant : 80:20 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$. Dans un souci de comparaison des affinités avec les titrages RMN, qui ne seront pas montrés dans cette thèse, la proportion de DMSO servant à dissoudre les invités a été ajustée à 20% afin d'obtenir des constantes d'association dans un ordre de grandeur où elles peuvent être mesurées précisément en RMN. Une étude de l'influence de la quantité de DMSO sur l'affinité sera présentée dans la prochaine partie concernant la troisième génération de séquences. Tous les titrages de la capsule **1** par les différents sucres ainsi que les constantes d'associations des complexes sont montrés dans la figure 9. Par souci de clarté, seule la comparaison des courbes de fit calculées des différents sucres sera exposée, mais toutes les données individuelles complètes de chaque titrage sont présentées en partie expérimentale (Partie 5.3). La ressemblance entre les monosaccharides et entre leurs configurations variées les rend particulièrement difficile à distinguer. Dans le cas de **1**, la discrimination des substrats est de deux ordres de grandeur au maximum. L'affinité la plus forte observée est celle pour le D-mannose ($K_a = 24600 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$) avec une faible préférence pour l'hélice *M* compte tenu de la faible induction d'un signal CD négatif ($\Delta\varepsilon_{\text{max}} = -30 \text{ cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$) indiquant par conséquent une faible diastéréosélectivité du complexe **1**⊃**8**.

[8] a) Kendhale, A. M.; Poniman, L.; Dong, Z.; Laxmi-Reddy, K.; Kauffmann, B.; Ferrand, Y.; Huc, I. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 195-200. b) Ferrand, Y.; Nagula, C.; Kendhale, A. M.; Aube, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Laguerre, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11282-11288.

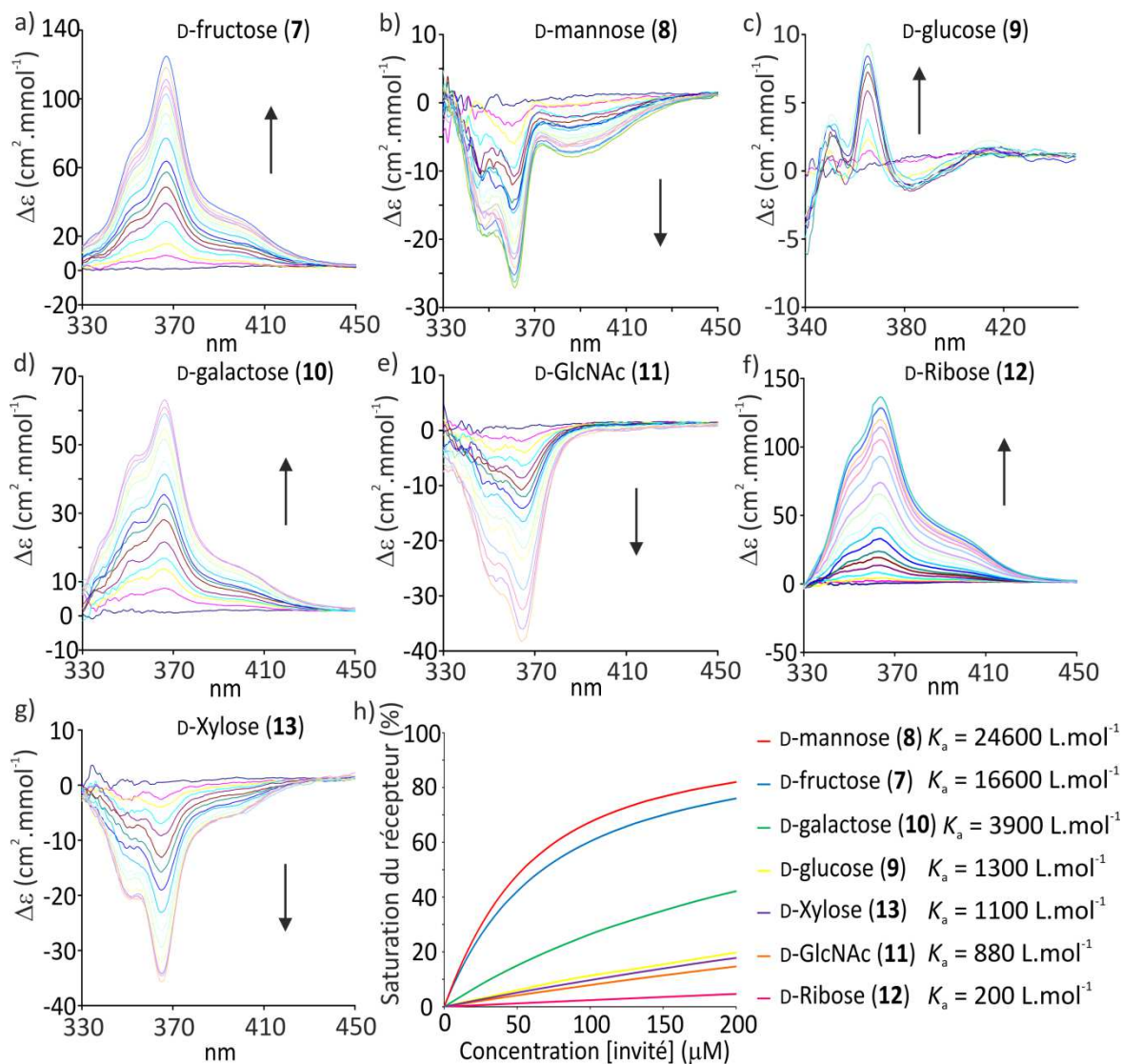


Figure 9. Titrages CD de la capsule **1** par a) D-fructose (**7**), b) D-mannose (**8**), c) D-glucose (**9**), d) D-galactose (**10**), e) D-GlcNAc (**11**), f) D-ribose (**12**), g) D-xylose (**13**). h) Courbe de fit de la saturation du récepteur en fonction de la concentration du substrat, obtenue à partir des données expérimentales montrées dans la partie expérimentale de ce chapitre et constantes d'association des complexes associées.

La constante d'association pour le D-fructose est également forte ($K_a = 16600 \text{ L.mol}^{-1}$) avec une préférence marquée pour l'hélice *P* constatant un effet Cotton positif élevé ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = 130 \text{ cm}^2.\text{mmol}^{-1}$). Le complexe **1**⊃**7** possède une plus faible constante d'association que le complexe **1**⊃**8** mais affiche une meilleur diastéréosélectivité. L'affinité est beaucoup plus faible pour les dérivés du glucose (D-glucose, D-GlcNAc), qui ont la propriété d'être tout équatorial, avec un K_a voisin de 1000 L.mol^{-1} . Enfin, l'affinité pour des substrats plus petits tels que les pentoses (D-ribose, D-xylose) est également faible.

Il faut noter que le D-GlcNAc et le D-xylose préfèrent, comme le D-mannose, l'hélice gauche *M* (figure 9e et 9g). La figure 9h permet de visualiser la saturation du récepteur **1** par les carbohydrates. Les sucres possédant une forte affinité tels que le D-mannose et le D-fructose se détachent nettement des autres substrats. La prochaine génération de capsules issues de l'évolution itérative de **1** présente une forte sélectivité pour l'un de ces deux derniers sucres (D-fructose).

3.2. Troisième génération

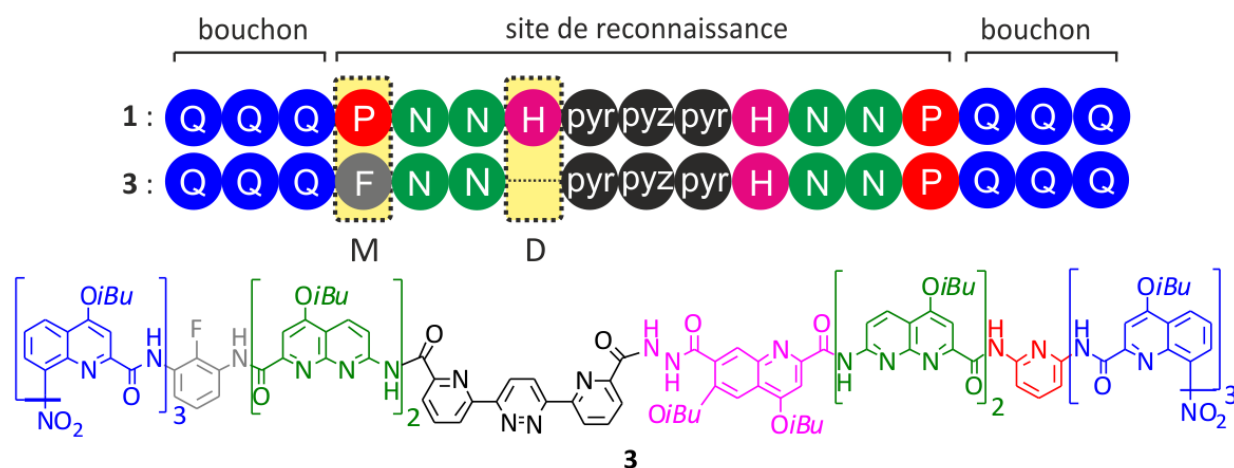


Figure 10. Séquence et structure **3** issue de la délétion (D) d'un monomère **H** et de la mutation (M) du monomère pyridine (**P**) en monomère fluorobenzène (**F**).

Basé sur des informations structurales, la séquence **1** a été soumise à l'évolution itérative afin d'améliorer son affinité pour un seul et unique monosaccharide afin de produire un récepteur sélectif. La stratégie suivie a été de combler l'espace vacant autour d'un invité donné pour exclure stériquement les autres substrats tout en préservant les interactions clés avec l'invité choisi. La cible sélectionnée est le D-fructose **7**. La structure cristallographique du complexe **1**⊃**7** a révélé que la cavité de **1** est plus grande que l'espace nécessaire à l'encapsulation de ce substrat et que la plupart des liaisons hydrogènes sont établies avec une seule moitié de l'hélice. Par conséquent il a été possible de réduire le volume de la cavité sans altérer ces interactions. L'itération visant cette réduction pour obtenir la séquence **3** consiste en la délétion d'un monomère **H** et la mutation d'un monomère pyridine (**P**) en fluorobenzène (**F**) pour introduire un atome de fluor au sein de la cavité.

La synthèse de la capsule **3** a été réalisée en partenariat avec le Dr. Chandramouli Nagula qui a synthétisé l'hémi-capsule **Q₃PN₂H** ainsi que le couplage final avec le second bras **Q₃FN₂Pyr-Pyz-Pyr** dont la préparation a été montrée dans le chapitre II de cette thèse (Partie 4.1).

Comme pour **1**, la capsule **3** a été titrée par dichroïsme circulaire avec les différents carbohydrates présentés dans la figure 5. Aucune formation de complexes n'a été observée entre **3** et les monosaccharides D-galactose (**10**), D-GlcNAc (**11**), et D-xylose (**13**), c'est pourquoi seulement quatre titrages sont montrés dans la figure 11. L'affinité pour le D-fructose (**7**) augmente légèrement ($K_a = 29600 \text{ L.mol}^{-1}$) avec une nouvelle fois une préférence pour l'hélicité droite (*P*) et une diastéréosélectivité élevée ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = 330 \text{ cm}^2.\text{mmol}^{-1}$). En revanche, la constante d'association du complexe **3**⊃**8** chute significativement d'un facteur 10 ($K_a = 1200 \text{ L.mol}^{-1}$). Cependant, sa diastéréosélectivité est nettement améliorée ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = 250 \text{ cm}^2.\text{mmol}^{-1}$) et l'hélicité préférentielle change pour l'hélice droite (effet Cotton positif).

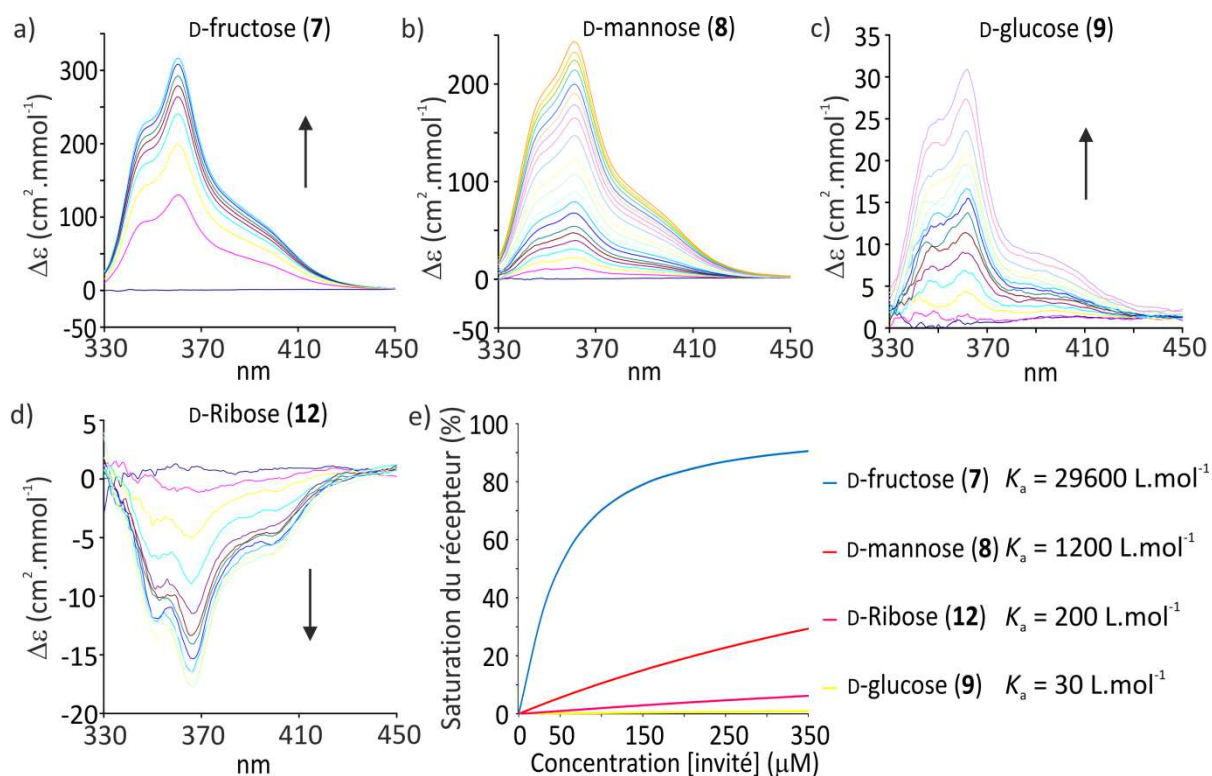


Figure 11. Titrages CD de la capsule **3** par a) D-fructose (**7**), b) D-mannose (**8**), c) D-glucose (**9**), d) D-ribose (**12**). e) Courbe de fit de la saturation du récepteur en fonction de la concentration du substrat, obtenue à partir des données expérimentales montrées dans la partie expérimentale de ce chapitre et constantes d'association des complexes associées.

Enfin les affinités pour le D-glucose (**9**) et D-ribose (**12**) diminuent également (Figure 11e). Tous ces résultats ont été confirmés par des titrages RMN et confirment la stratégie employée pour la production d'un récepteur sélectif et affin du D-fructose (**7**).

De par sa constante d'association et sa diastéréosélectivité élevée, le complexe **3**⊃D-fructose (**7**) a été sélectionné pour réaliser l'étude de l'influence de la proportion de DMSO sur la constante d'association du complexe formé. Sept titrages ont été effectués dans un mélange CDCl₃/DMSO-*d*₆ avec les proportions de DMSO-*d*₆ suivantes : 5%, 7.5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%.

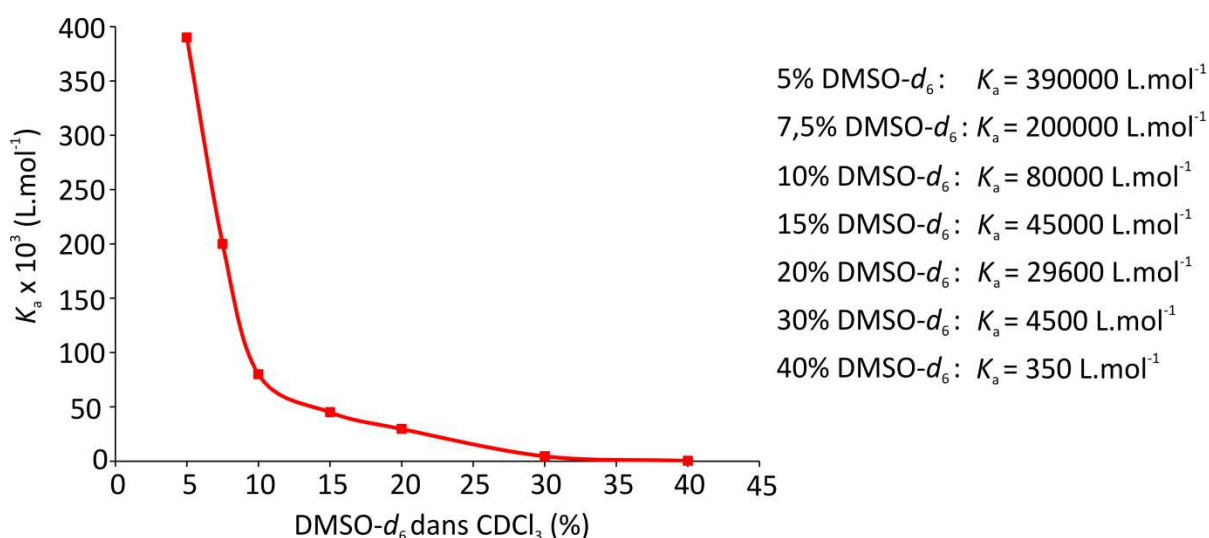


Figure 12. Courbe montrant la diminution de la constante d'association du complexe **3**⊃**7** en fonction de la quantité de DMSO présente dans la solution et affinités calculées à partir de titrages CD réalisés avec la capsule **3** [30 μM] à 298 K.

La courbe montrée dans la figure 12 démontre l'importance des liaisons hydrogènes dans le mode de liaison du récepteur avec le sucre. Du fait de sa faculté à former des liaisons hydrogènes avec le récepteur ainsi qu'avec le sucre, le DMSO-*d*₆ se présente comme un solvant très compétitif vis-à-vis des liaisons hydrogènes existantes dans le complexe capsule⊃sucre. Entre 5% et 15% de DMSO-*d*₆, une faible variation de la quantité de ce solvant engendre des changements significatifs de la constante d'association du complexe. A partir de 30% de DMSO-*d*₆, l'influence est nettement moins importante. Cette étude signale également la très forte association de ce complexe, qui montre une affinité supérieure au μM dans le chloroforme pur.

3.3. Cinquième génération

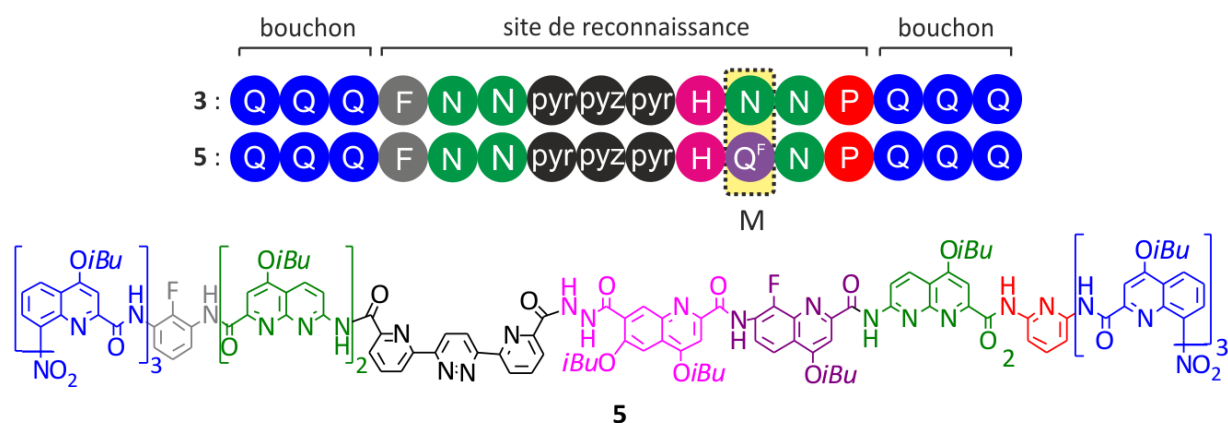


Figure 13. Séquence et structure **5** issue de la mutation (M) d'un monomère naphthyridine (**N**) constitutif de **3** en monomère fluoroquinoline (**Q^F**).

La structure à l'état solide du complexe **3**⊃**7** (D-fructose) a confirmé la préservation des interactions identifiées dans le complexe **1**⊃**7**. Un petit espace vacant a été repéré dans le voisinage du groupement méthylène endocyclique de **7** se trouvant sous sa forme β-D-fructopyranose. Ce groupement se situant en face d'un monomère naphthyridine (**N**) de la séquence **3**, une mutation de celui-ci en monomère fluoroquinoline (**Q^F**) a été mis en œuvre lors de cette nouvelle itération afin d'augmenter la complémentarité de forme entre l'hôte et l'invité et par conséquent l'affinité et la sélectivité du récepteur pour le β-D-fructopyranose.

La synthèse de la capsule **5** a été effectuée en deux temps. Tout d'abord, les deux hémicapsules **Q₃FN₂Pyr-Pyz-Pyr** (Chapitre II, Partie 4.1) et **Q₃PNQ^FH** **14** (Schéma 1) ont été produites. Ensuite, le Dr. Chandramouli Nagula a procédé au couplage final entre ces deux bras pour obtenir **5**. La première étape de la synthèse de l'hémicapsule **14** correspond au couplage entre les monomères H₂N-**N**-CO₂Bn et Boc-**Q^F**-CO₂H à l'aide du PyBOP pour donner **15** (R = 91%). Après déprotection du dimère **15** à l'aide d'une hydrogénation, le composé **16** est obtenu avec un rendement de 74%. Ce composé est couplé à la 2,6-diaminopyridine (large excès) avec l'agent de couplage PyBOP dans des conditions diluées afin de favoriser le composé monosubstitué **17** (R = 75%). Toujours à l'aide du PyBOP, **17** est couplé avec le trimère NO₂-**Q₃**-CO₂H afin d'obtenir l'hexamère **18** (R = 75%) qui est ensuite déprotégé avec le TFA pour produire **19** (99%). Enfin, **19** est couplé au monomère HO₂C-**H**-Boc via la même méthode que précédemment pour synthétiser l'hémicapsule **14** avec un rendement de 71%.

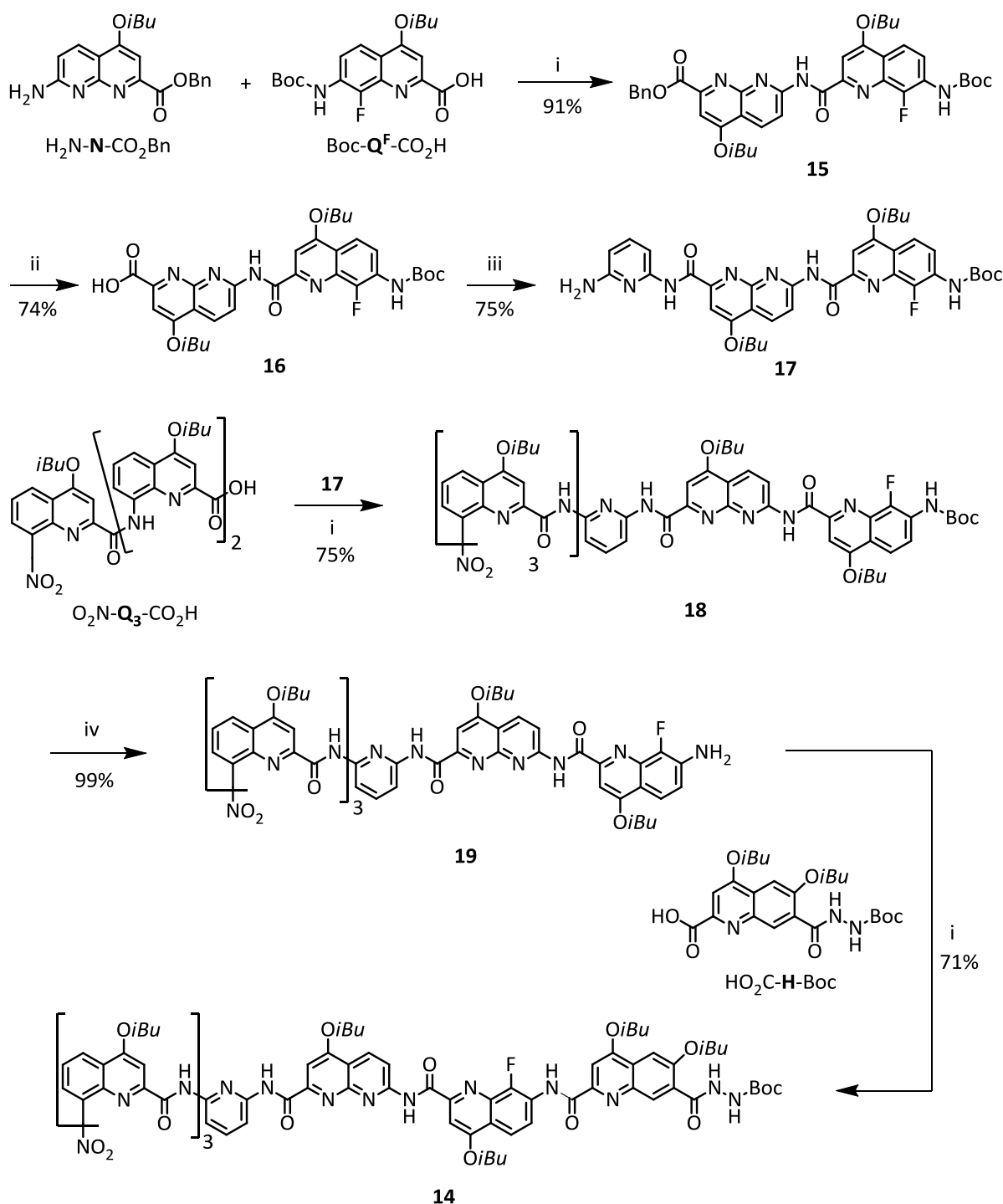


Schéma 1. Synthèse de l'hémi-capsule **14** : i) PyBOP, DIPEA, CHCl_3 , 45°C ; ii) H_2 , 10% Pd/C, DMF; iii) 2,6-diaminopyridine, PyBOP, DIPEA, CHCl_3 , 45°C ; iv) TFA, CHCl_3 , t.a..

Après avoir synthétisé son analogue *P* (**6**), il a été observé par RMN que la cinétique d'isomérisation du sucre en β -D-fructopyranose dans $\mathbf{6} \rightleftharpoons \mathbf{7}$ est beaucoup plus lente que celle constatée pour tous les autres complexes détaillés auparavant qui était de l'ordre de la minute. Un suivi dans le temps de cette isomérisation a été réalisé en RMN ^1H (Figure 14) afin de déterminer le temps d'équilibration à prendre en compte pour les titrages CD.

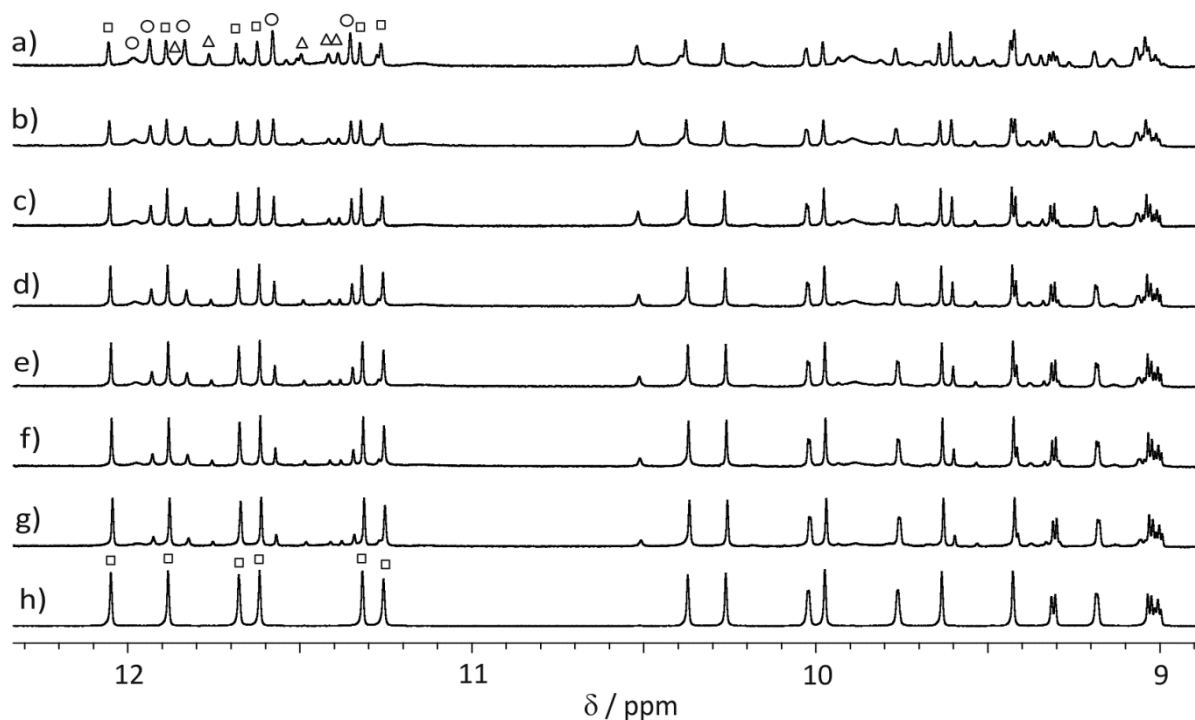


Figure 14. Spectre RMN ^1H (800 MHz, 313 K) de $6\rightarrow 7$ dans 95:5 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$: a) 5 min.; b) 4,3 heures; c) 7,5 heures; d) 10,8 heures; e) 14 heures; f) 17 heures; g) 22,3 heures; h) 72 heures après l'addition du sucre. Le spectre final h) correspond au complexe $6\rightarrow\beta\text{-}7\text{a}$. Les signaux de $6\rightarrow\beta\text{-}7\text{a}$ sont marqués avec des carrés alors que ceux des complexes $6\rightarrow\gamma\text{-}7\text{b}$ (fructofuranoses) sont marqués avec des cercles et des triangles.

Cinq minutes après l'addition de **7**, trois espèces coexistent : $6\rightarrow\beta\text{-}7\text{a}$, $6\rightarrow\alpha\text{-}7\text{b}$ et $6\rightarrow\beta\text{-}7\text{b}$. Trois jours après l'addition, une seule espèce est détectée : $6\rightarrow\beta\text{-}7\text{a}$. Il a donc été nécessaire d'attendre trois jours après chaque addition durant le titrage de **5** par **7** en dichroïsme circulaire. La capsule **5** a été titrée avec les sucres utilisés précédemment en spectroscopie CD.

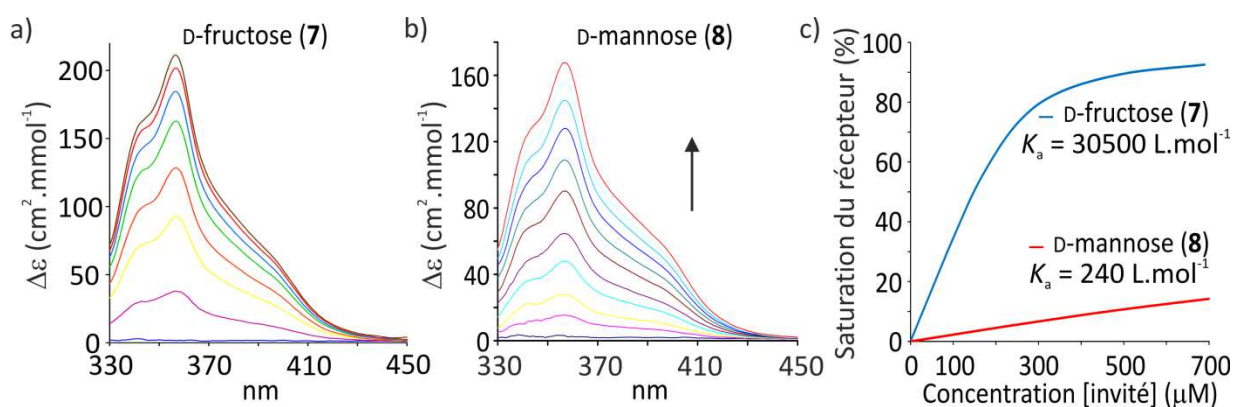


Figure 15. Titrages CD de la capsule **5** par a) D-fructose (**7**) et b) D-mannose (**8**). c) Courbe de fit de la saturation du récepteur en fonction de la concentration du substrat, obtenue à partir des données expérimentales montrées dans la partie expérimentale de ce chapitre et constantes d'association des complexes associées.

La formation de complexes a pu être observée avec le D-fructose ($K_a = 30500 \text{ L.mol}^{-1}$) et le D-mannose ($K_a = 240 \text{ L.mol}^{-1}$) (Figure 15) alors qu'aucune association détectable n'a été identifiée avec les autres carbohydrates **9**, **10**, **11**, **12,13**. Compte tenu de l'équilibration (trois jours) à effectuer avant chaque analyse CD, le titrage de **5** par **7** a été réalisé sur une période d'environ 1 mois. Les expériences CD ont révélé une augmentation de la sélectivité pour le D-fructose. La différence d'affinités entre **7** et **8** est maintenant d'un facteur 100.

La structure cristallographique du complexe **5**⊃**7** (β -D-fructopyranose) a confirmé l'effet de cette itération (mutation), révélant une complémentarité de forme à l'échelle atomique entre le récepteur **5** et le substrat β -D-fructopyranose **7** (Figure 16). Il faut noter la présence de onze liaisons hydrogènes principales dans le cristal entre le récepteur et l'invité, interactions responsables de la constante d'association élevée du complexe.

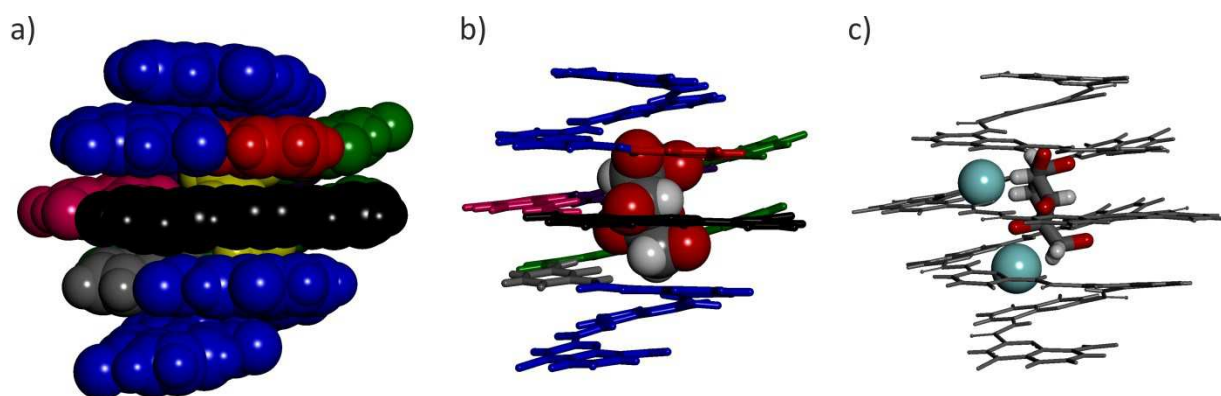


Figure 16. Différentes vues de la structure à l'état solide du complexe **5**⊃ β -**7a** où **5** : $\text{Q}_3\text{FN}_2\text{Pyr-Pyz-PyrHQ}^{\text{F}}\text{NPQ}_3$, les chaînes latérales isobutoxy et les molécules de solvants ne sont pas montrées pour plus de clarté. a) Représentation CPK témoignant l'isolation complète de la molécule invitée (jaune) par rapport au milieu extérieur. b) Représentation révélant l'occupation spatiale de la cavité par le substrat. c) Observation des atomes de fluors (boules bleues) introduits au sein de la cavité.

Le récapitulatif des constantes d'association calculées par CD et RMN pour les complexes formés entre les six capsules et les sept monosaccharides est présenté dans le tableau 1.

Carbohydrates	K_a (L.mol ⁻¹)					
	1	2	3	4	5	6
D-fructose (7)	16600 (+)	15200	29600 (+)	33000	30500 (+)	27500
D-mannose (8)	24600 (-)	28500	1200 (+)	1550	240 (+)	150
D-glucose (9)	1300 (+)	3850	30 (+)	< 1	< 1	< 1
D-galactose (10)	3900 (+)	3150	< 1	< 1	< 1	< 1
D-GlcNAc (11)	880 (+)	< 10	< 1	< 1	< 1	< 1
D-ribose (12)	200 (+)	110	200 (-)	35	< 30	32
D-xylose (13)	1100 (-)	300	< 1	< 1	< 1	< 1

Tableau 1. Constantes d'association hôte-invité déterminées dans le mélange 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. Les valeurs de K_a ont été calculées par CD pour **1**, **3**, et **5**, et par RMN ¹H pour **2**, **4**, et **6**. Les signes (+) et (-) indiquent respectivement laquelle des hélices *P* ou *M* est induite par le substrat.

4. Conclusion

L'évolution itérative dirigée qui a été appliquée à une séquence foldamérique possédant une sélectivité relativement faible à l'origine a permis l'obtention d'un récepteur affin et sélectif du β -D-fructopyranose. Les cinq itérations successives ont été réalisées sur la base d'investigations en solution (RMN et CD) et à l'état solide (diffraction des rayons X) qui ont renseigné l'affinité et la sélectivité des capsules pour les sucres étudiés ainsi que des données structurales de la cavité. En particulier, les expériences de dichroïsme circulaire se sont révélées comme une analyse de choix en vue de l'obtention de données permettant de caractériser les complexes. Trois informations importantes concernant un complexe sont directement mises en lumière par le CD : sa constante d'association, sa diastéréosélectivité relative, et l'hélicité préférentielle induite par le sucre analysé. Ce projet démontre le potentiel des capsules hélicoïdales à reconnaître des substrats de plus en plus volumineux et complexes, et d'intérêts biologiques. Enfin, l'approche évolutive évoquée dans ce chapitre et le chapitre II émerge définitivement comme une nouvelle méthode pour adapter un récepteur artificiel à un substrat prédéfini.

5. Partie expérimentale

5.1. Methods for NMR

NMR spectra were recorded on two different NMR spectrometers: (1) an Avance II NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 7.05 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 300 MHz for ^1H observation, 282 MHz for ^{19}F observation and 75 MHz for ^{13}C observation by means of a 5-mm direct BBO H/X probe with Z gradient capabilities; (2) a DPX-400 NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 9.4 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 400 MHz for ^1H observation by means of a 5-mm direct QNP $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{31}\text{P}/^{19}\text{F}$ probe with gradient capabilities; (3) an Avance III NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 16.45 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 700 MHz for ^1H observation by means of a 5-mm TXI $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ probe with Z gradient capabilities; (4) an Avance III NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a Standard Bore Cryo Probe operating at 800 MHz for ^1H observation by means of a 5-mm TCI $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ probe with Z gradient capabilities. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm, δ) relative to the ^1H residual signal of the deuterated solvent used. ^1H NMR splitting patterns with observed first-order coupling are designated as singlet (s), doublet (d), triplet (t), or quartet (q). Coupling constants (J) are reported in hertz. Samples were not degassed. Data processing was performed with Topspin 2.0 software.

HSQC. Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy (HSQC) experiments were recorded at 700 MHz. They were used to observe correlations between nuclei of two different types which are separated by one bond with the following acquisition parameters: the acquisition was performed with $2048(t_2) \times 512(t_1)$ data points, relaxation delay of 2 s, and 4 scans per increment. Processing was done after a sine-bell multiplication in both dimensions and Fourier transformation in $1\text{K} \times 1\text{K}$ real points.

5.2. Methods for X-ray crystallography

Data collections were performed at the French CRG Beamline FIP at ESRF (capsule 5D7). The crystals were mounted on cryo-loops after quick soaking on Paratone—N oil from Hampton research and flash-frozen.

Crystal structure was solved using the charge flipping algorithm implemented in the SUPERFLIP software⁹ and refined using SHELXL.¹⁰

5.3. Methods for CD

Solutions of carbohydrates were made up in DMSO and allowed to equilibrate overnight prior to use. Chloroform was added to the DMSO solution until reaching a 80/20: chloroform/DMSO stock solution and mixed with receptors **1**, **3** and **5** just before the experiment. Then, aliquots of the guest solution were added to the cell with the receptor ($[\text{receptor}]_{\text{initial}} = 15, 30, \text{ or } 250 \mu\text{M}$) in the same solvent mixture. Homogenization was performed after each addition and CD spectra were recorded on a Jasco J-815 spectropolarimeter at 298 K using a 1 or 10 mm pathlength cell. Changes in ellipticity were analysed according to a 1:1 binding model, using a non-linear least squares curve-fitting program implemented within Excel. The programme yields binding constants K_a and limiting $\Delta\varepsilon$ as output.

Capsule 1

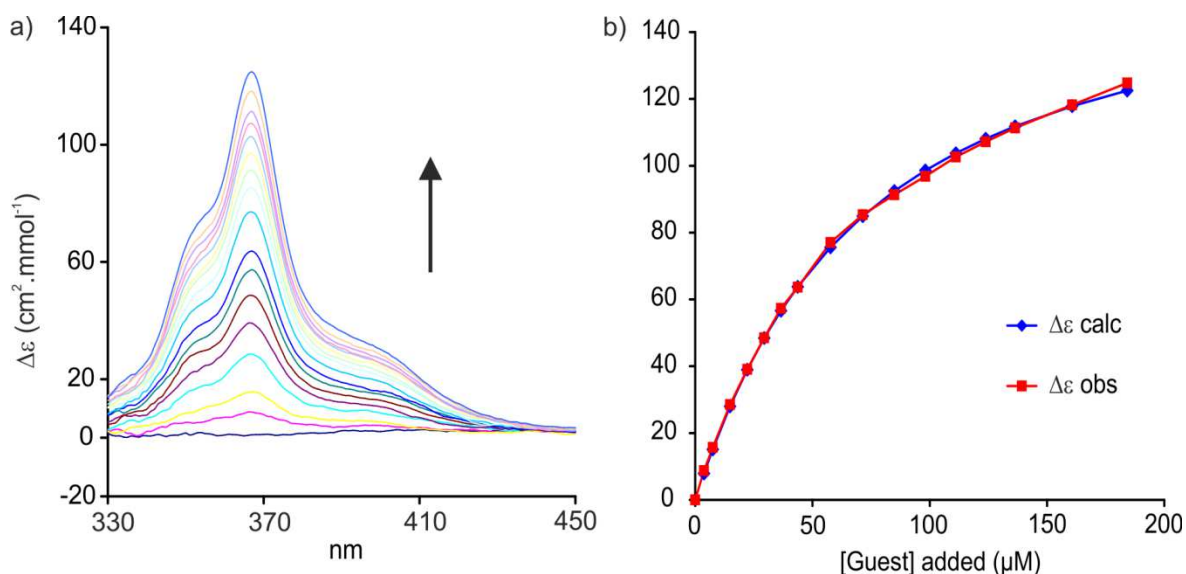


Figure 17. a) CD spectra recorded at 298 K for the binding study of receptor **1** vs. D-fructose **7** in 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. $[\mathbf{1}]_{\text{initial}} = 0.015 \text{ mM}$, $[\mathbf{7}]_{\text{titrant}} = 1.5 \text{ mM}$. b) Experimental and calculated values for the ICD binding study of receptor **1** vs. D-fructose **7** in 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. $\Delta\varepsilon$ values at 367 nm were used for the analysis. $K_a = 16600 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$. Limiting $\Delta\varepsilon = 164.8 \text{ cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$.

[9] Palatinus, L.; Chapuis, G. *Appl. Crystallogr.* **2007**, 40, 786-790.

[10] Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.* A64, **2008**, 112-122.

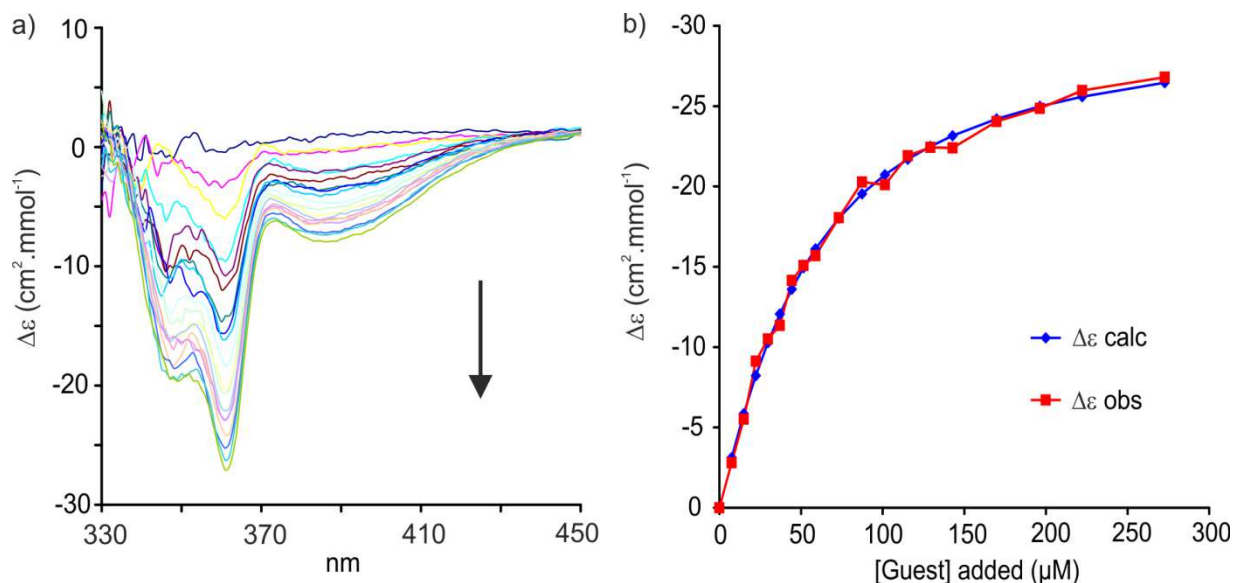


Figure 18. a) CD spectra recorded at 298 K for the binding study of receptor **1** vs. D-mannose **8** in 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. [**1**]_{initial} = 0.03 mM, [**8**]_{titrant} = 3 mM. b) Experimental and calculated values for the ICD binding study of receptor **1** vs. D-mannose **8** in 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. $\Delta\epsilon$ values at 362 nm were used for the analysis. K_a = 24600 L.mol⁻¹. Limiting $\Delta\epsilon$ = -30.6 cm².mmol⁻¹.

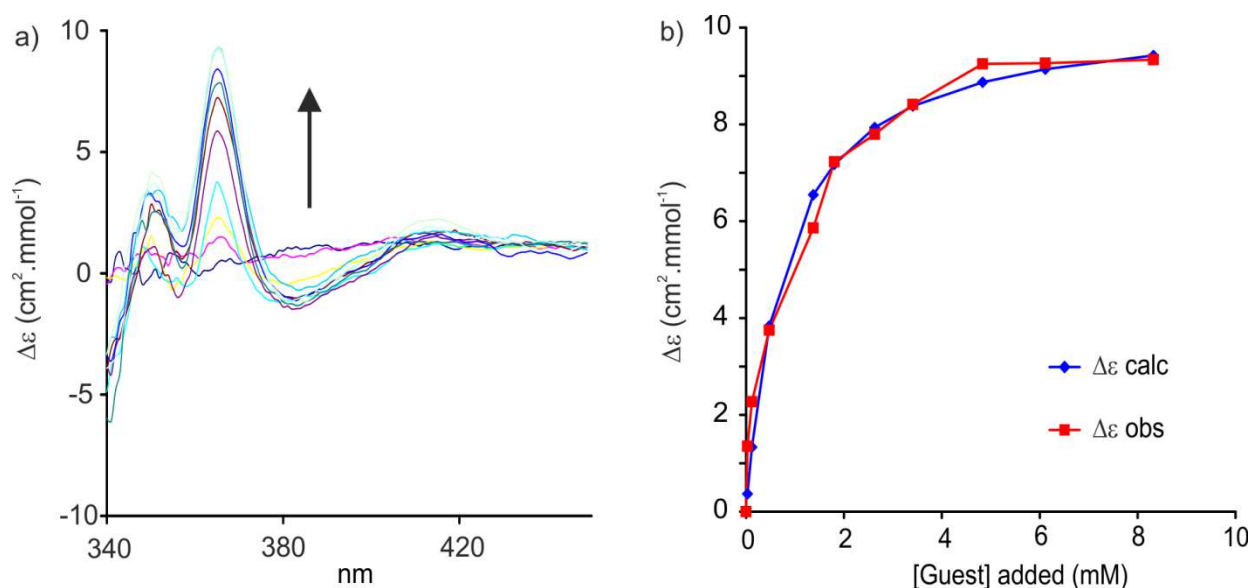


Figure 19. a) CD spectra recorded at 298 K for the binding study of receptor **1** vs. D-glucose **9** in 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. [**1**]_{initial} = 0.03 mM, [**9**]_{titrant} = 3 mM. b) Experimental and calculated values for the ICD binding study of receptor **1** vs. D-glucose **9** in 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. $\Delta\epsilon$ values at 365 nm were used for the analysis. K_a = 1300 L.mol⁻¹. Limiting $\Delta\epsilon$ = 10.3 cm².mmol⁻¹.

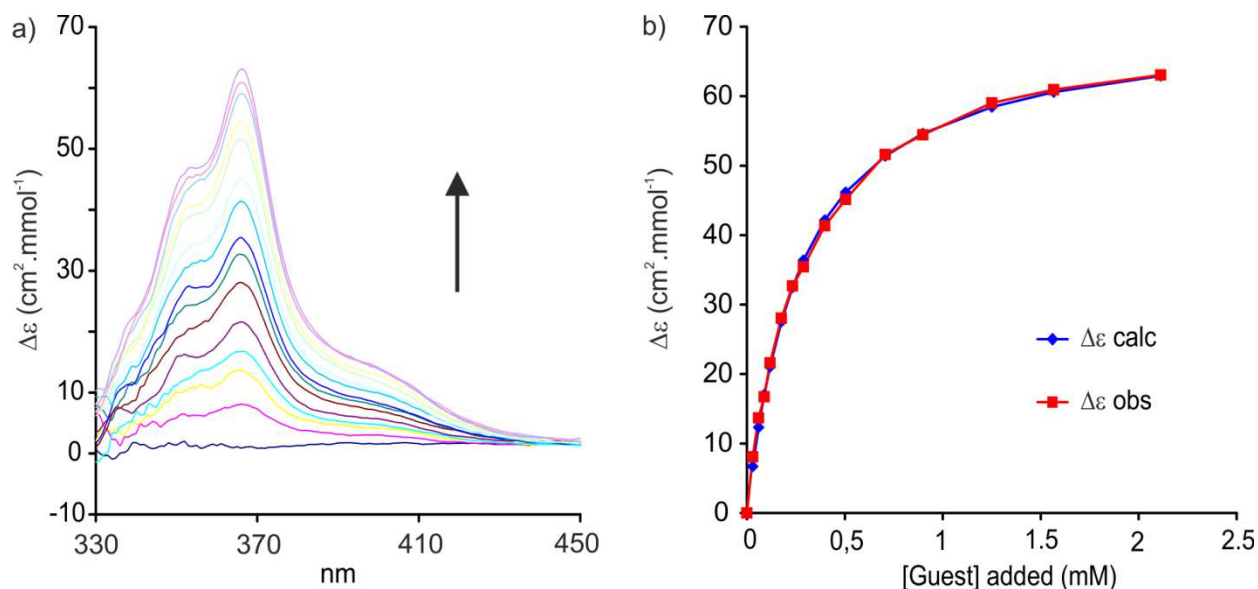


Figure 20. a) CD spectra recorded at 298 K for the binding study of receptor **1** vs. D-galactose **10** in 80:20 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$. $[\mathbf{1}]_{\text{initial}} = 0.03 \text{ mM}$, $[\mathbf{10}]_{\text{titrant}} = 1.5 \text{ mM}$. b) Experimental and calculated values for the ICD binding study of receptor **1** vs. D-galactose **10** in 80:20 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$. $\Delta\epsilon$ values at 366 nm were used for the analysis. $K_a = 3900 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$. Limiting $\Delta\epsilon = 70.68 \text{ cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$.

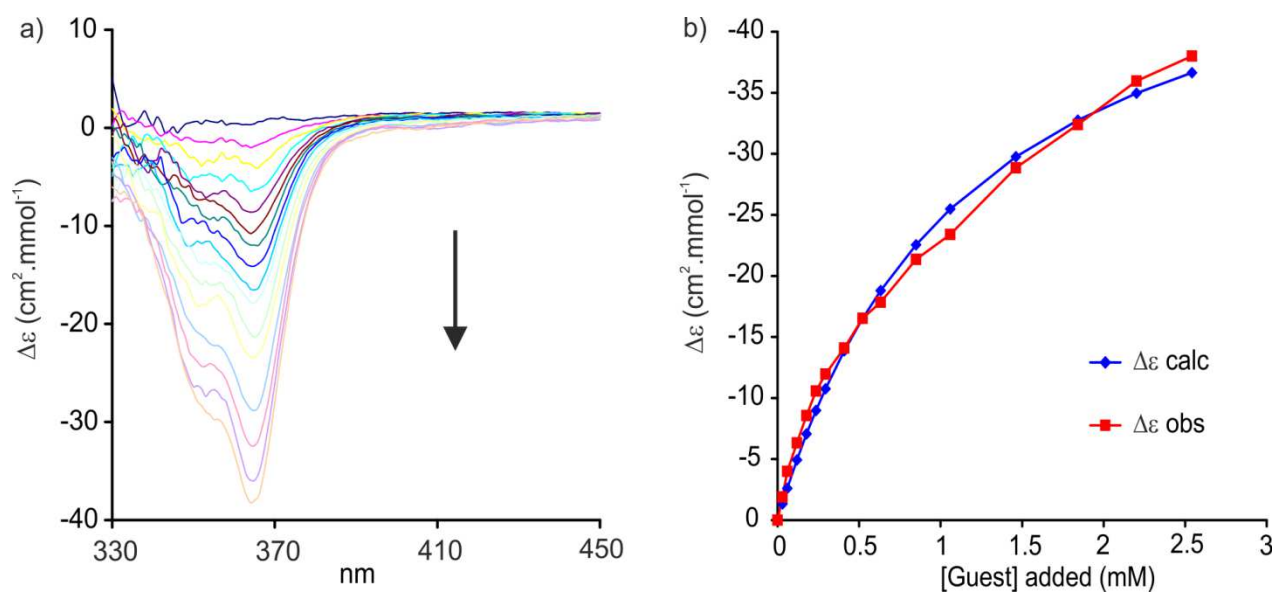


Figure 21. a) CD spectra recorded at 298 K for the binding study of receptor **1** vs. D-GlcNAc **11** in 80:20 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$. $[\mathbf{1}]_{\text{initial}} = 0.03 \text{ mM}$, $[\mathbf{11}]_{\text{titrant}} = 1.5 \text{ mM}$. b) Experimental and calculated values for the ICD binding study of receptor **1** vs. D-GlcNAc **11** in 80:20 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$. $\Delta\epsilon$ values at 365 nm were used for the analysis. $K_a = 880 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$. Limiting $\Delta\epsilon = -53.1 \text{ cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$.

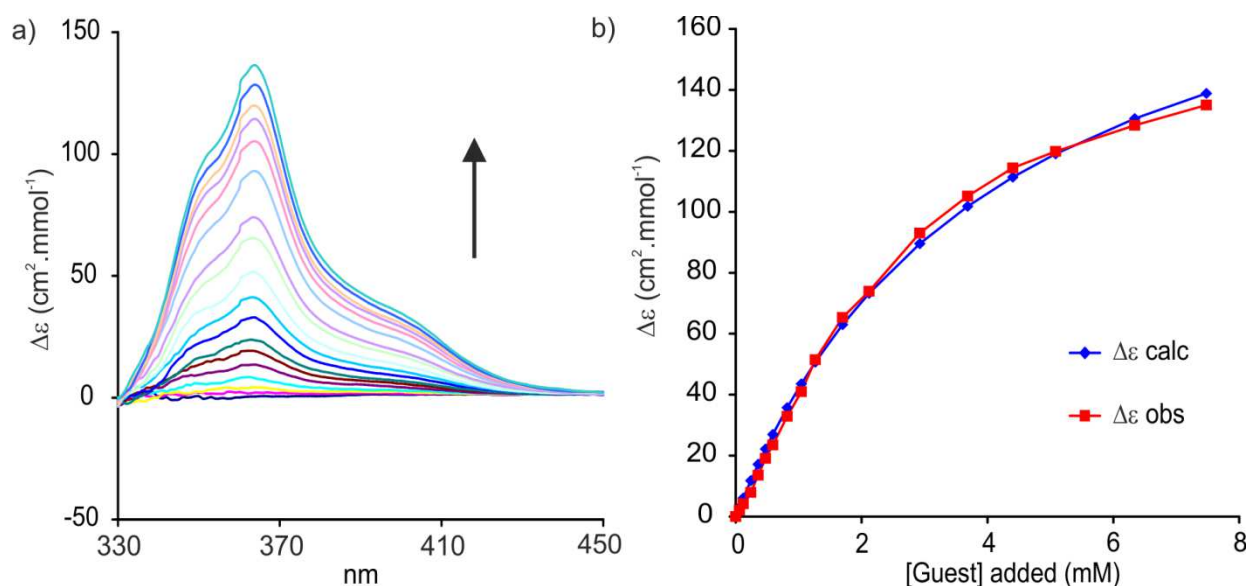


Figure 22. a) CD spectra recorded at 298 K for the binding study of receptor **1** vs. D-ribose **12** in 80:20 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$. $[\mathbf{1}]_{\text{initial}} = 0.03 \text{ mM}$, $[\mathbf{12}]_{\text{titrant}} = 30 \text{ mM}$; b) Experimental and calculated values for the ICD binding study of receptor **1** vs. D-ribose **12** in 80:20 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$. $\Delta\epsilon$ values at 364 nm were used for the analysis. $K_a = 200 \text{ L.mol}^{-1}$. Limiting $\Delta\epsilon = 214.5 \text{ cm}^2.\text{mmol}^{-1}$.

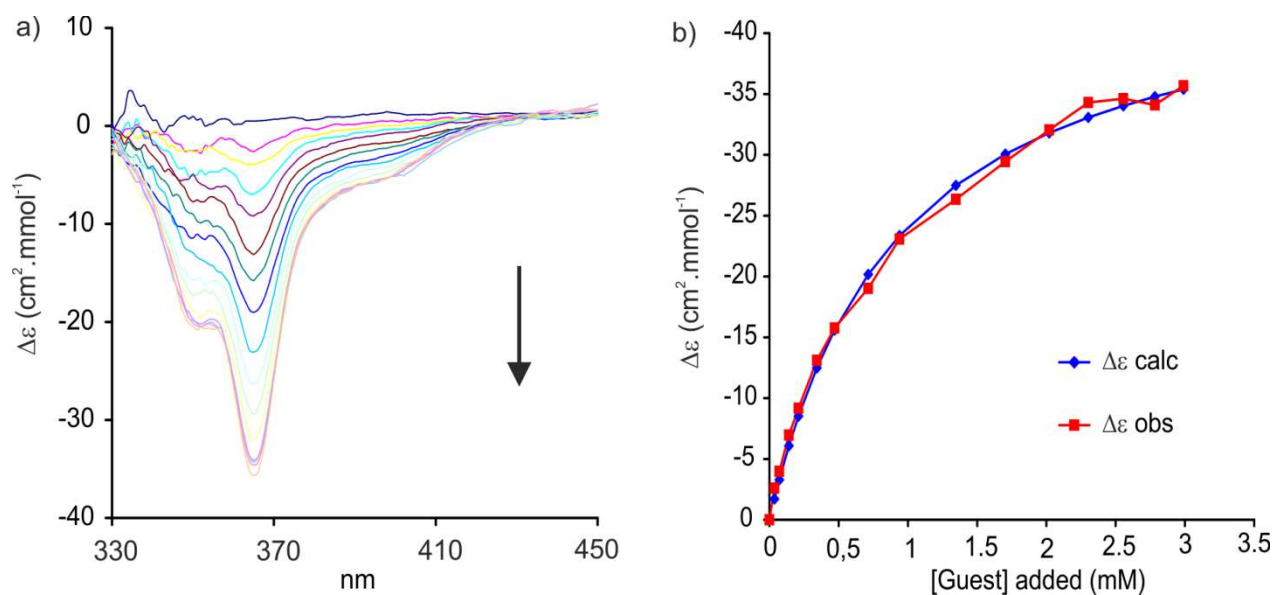


Figure 23. a) CD spectra recorded at 298 K for the binding study of receptor **1** vs. D-xylose **13** in 80:20 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$. $[\mathbf{1}]_{\text{initial}} = 0.03 \text{ mM}$, $[\mathbf{13}]_{\text{titrant}} = 7.2 \text{ mM}$; b) Experimental and calculated values for the ICD binding study of receptor **1** vs. D-xylose **13** in 80:20 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$. $\Delta\epsilon$ values at 365 nm were used for the analysis. $K_a = 1100 \text{ L.mol}^{-1}$. Limiting $\Delta\epsilon = -46.1 \text{ cm}^2.\text{mmol}^{-1}$.

Capsule 3

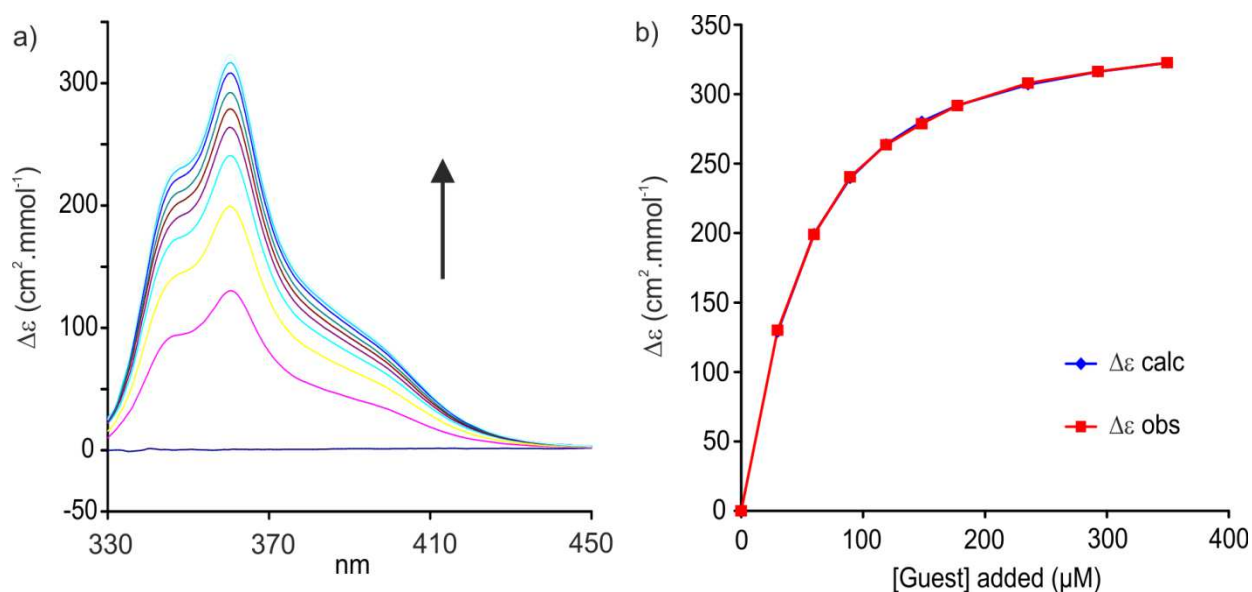


Figure 24. a) CD spectra recorded at 298 K for the binding study of receptor **3** vs. D-fructose **7** in 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. [**3**]_{initial} = 0.03 mM, [**7**]_{titrant} = 12 mM; b) Experimental and calculated values for the ICD binding study of receptor **3** vs. D-fructose **7** in CHCl₃/DMSO (80/20). Δε values at 365 nm were used for the analysis. *K*_a = 29600 L.mol⁻¹. Limiting Δε = 356.1 cm².mmol⁻¹.

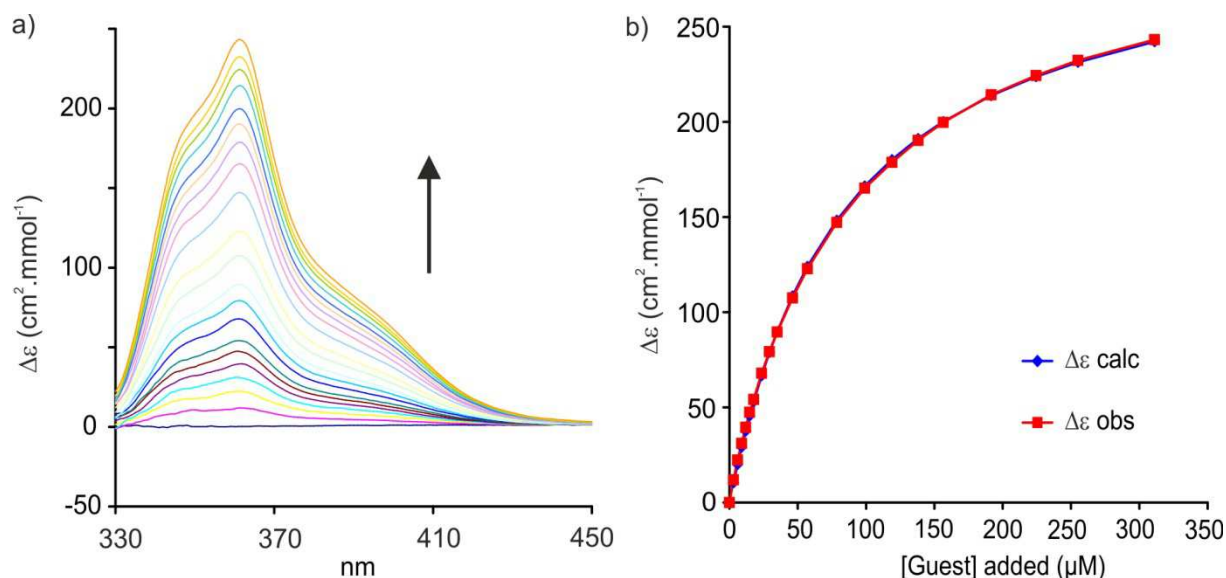


Figure 25. a) CD spectra recorded at 298 K for the binding study of receptor **3** vs. D-mannose **8** in 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. [**3**]_{initial} = 0.03 mM, [**8**]_{titrant} = 12 mM. b) Experimental and calculated values for the ICD binding study of receptor **3** vs. D-mannose **8** in 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. Δε values at 361 nm were used for the analysis. *K*_a = 1200 L.mol⁻¹. Limiting Δε = -306.5 cm².mmol⁻¹.

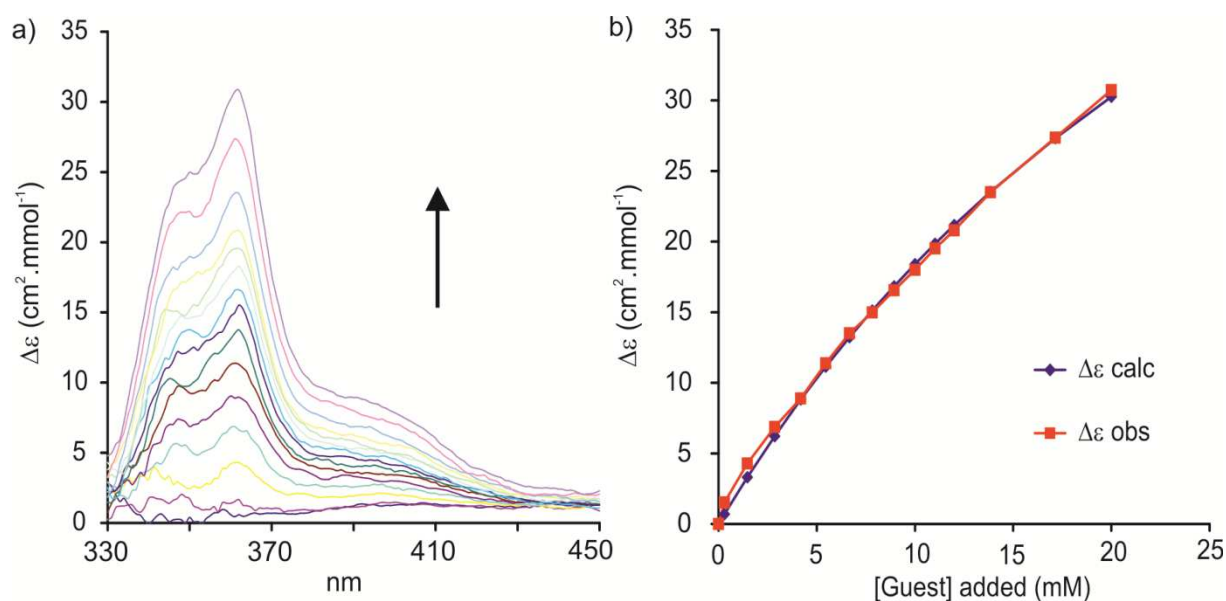


Figure 26. a) CD spectra recorded at 298 K for the binding study of receptor **3** vs. D-glucose **9** in 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. [3]_{initial} = 0.03 mM, [9]_{titrant} = 60 mM; b) Experimental and calculated values for the ICD binding study of receptor **3** vs. D-ribose **9** in 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. $\Delta\epsilon$ values at 361 nm were used for the analysis. K_a = 30 L.mol⁻¹. Limiting $\Delta\epsilon$ = 84.9 cm².mmol⁻¹.

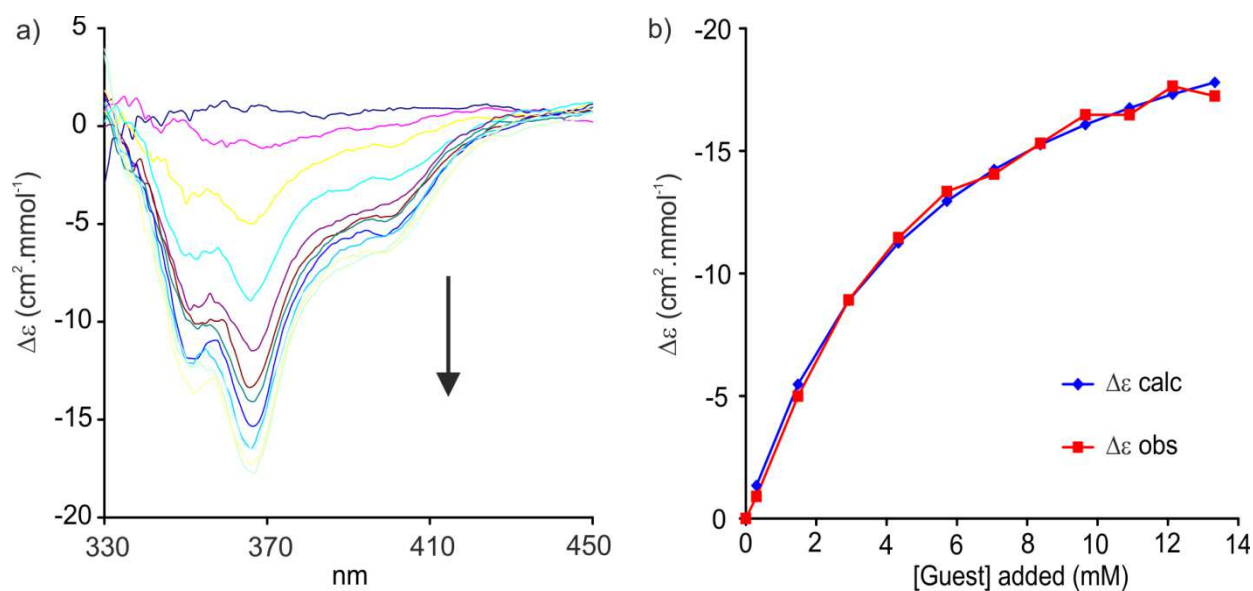


Figure 27. a) CD spectra recorded at 298 K for the binding study of receptor **3** vs. D-ribose **12** in 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. [3]_{initial} = 0.03 mM, [12]_{titrant} = 120 mM; b) Experimental and calculated values for the ICD binding study of receptor **3** vs. D-ribose **12** in 80:20 (v/v) CDCl₃/DMSO-*d*₆. $\Delta\epsilon$ values at 366 nm were used for the analysis. K_a = 190 L.mol⁻¹. Limiting $\Delta\epsilon$ = -24.7 cm².mmol⁻¹.

Capsule 5

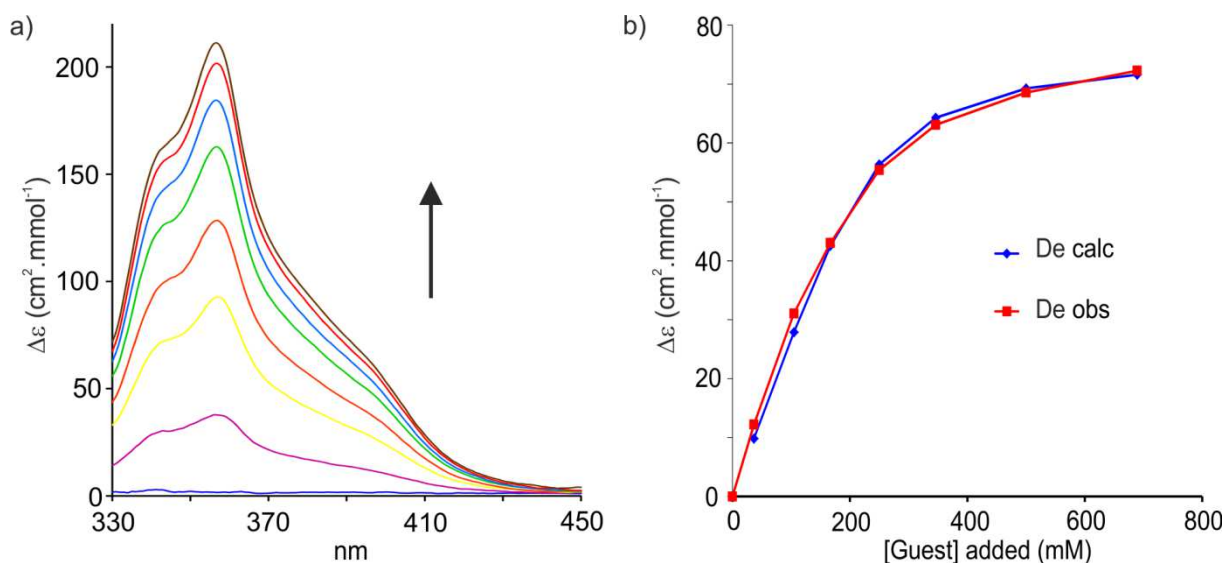


Figure 28. a) CD spectra recorded at 298 K for the binding study of receptor **5** vs. D-fructose **7** in 80:20 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$. $[\mathbf{5}]_{\text{initial}} = 0.25 \text{ mM}$, $[\mathbf{7}]_{\text{titrant}} = 1.5 \text{ mM}$; b) Experimental and calculated values for the ICD binding study of receptor **5** vs. D-fructose **7** in 80:20 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$. $\Delta\epsilon$ values at 390 nm were used for the analysis. $K_a = 30500 \text{ L.mol}^{-1}$. Limiting $\Delta\epsilon = 77.4 \text{ cm}^2.\text{mmol}^{-1}$.

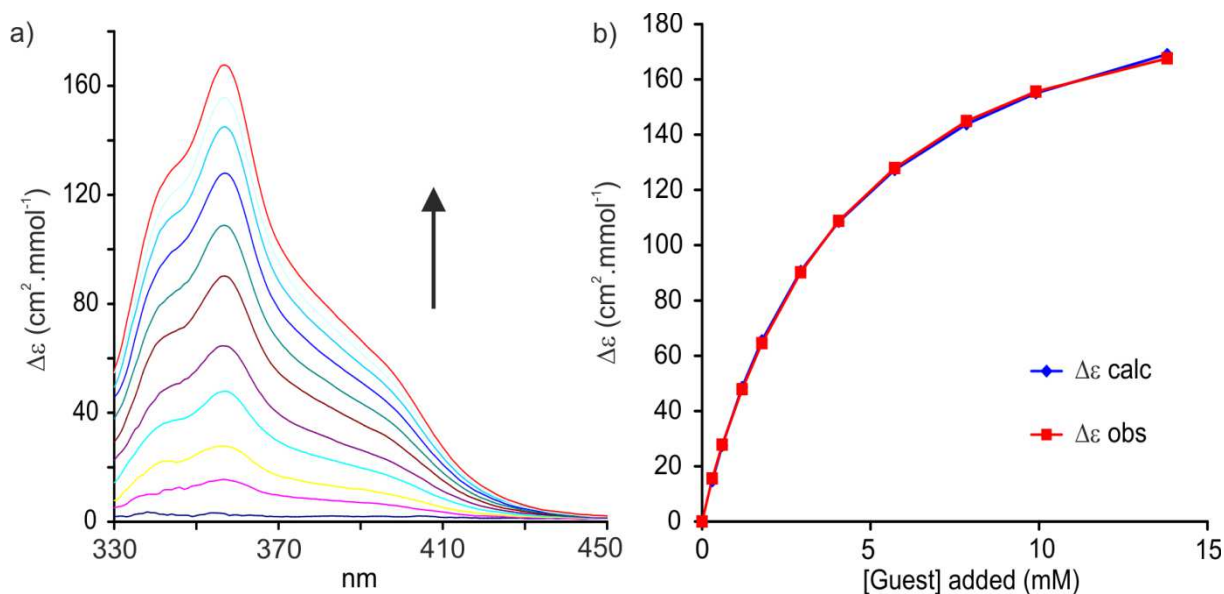
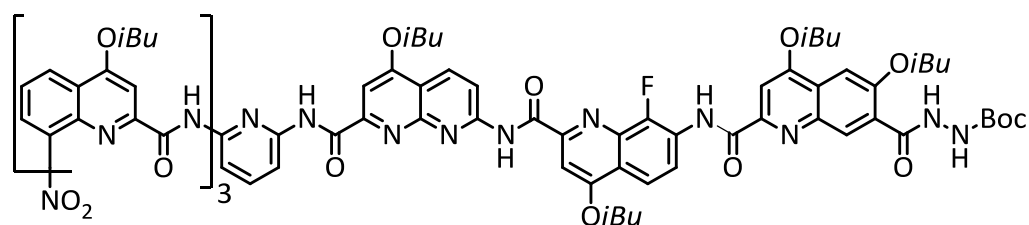


Figure 29. a) CD spectra recorded at 298 K for the binding study of receptor **5** vs. D-mannose **8** in 80:20 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$. $[\mathbf{5}]_{\text{initial}} = 0.03 \text{ mM}$, $[\mathbf{8}]_{\text{titrant}} = 120 \text{ mM}$; b) Experimental and calculated values for the ICD binding study of receptor **5** vs. D-mannose **8** in 80:20 (v/v) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$. $\Delta\epsilon$ values at 357 nm were used for the analysis. $K_a = 240 \text{ L.mol}^{-1}$. Limiting $\Delta\epsilon = 220.3 \text{ cm}^2.\text{mmol}^{-1}$.

5.4. Methods for chemical synthesis

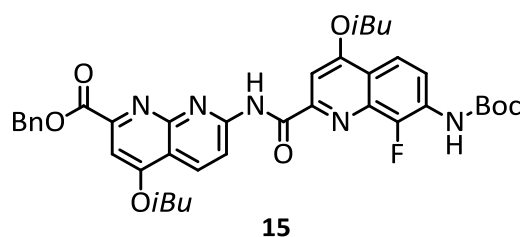
All reactions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich or Alfa-Aesar and were used without further purification unless otherwise specified. Chloroform, diisopropylethylamine (DIPEA) were distilled from calcium hydride (CaH₂) prior to use. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on Merck silica gel 60-F254 plates and observed under UV light. Column chromatography was carried out on Merck GEDURAN Si60 (40-63 μm). Proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectra were recorded in deuterated solvents on 300 and 400 MHz spectrometers. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm, δ) relative to the signal of the NMR solvent used. ¹H NMR splitting patterns with observed first-order coupling are designated as singlet (s), doublet (d), triplet (t), or quartet (q). Coupling constants (J) are reported in hertz. Splitting patterns that could not be interpreted or easily visualized are designated as multiplet (m) or broad (br). ¹³C NMR spectra were recorded on 300 or 400 MHz spectrometers. Chemical shifts are reported in ppm (δ) relative to carbon resonances of the NMR solvent. ESI and MALDI mass spectra were obtained on a Waters LCT Premier and a Bruker Reflex III spectrometers respectively, from the Mass Spectrometry Laboratory at the European Institute of Chemistry and Biology (UMS 3033 - IECB), Pessac, France.



14

Heptamer 14. To the acid derivative HO₂C-H-Boc (42 mg, 0.088 mmol) dissolved in dry chloroform (2 mL) was added at 0 °C 1-chloro-*N,N*,2-trimethylpropenylamine (0.292 mmol, 0.04 mL). The reaction mixture was left to cool to room temperature for 2 hours then the solvent was evaporated to provide the acid chloride. The amine derivative **19** (0.073 mmol, 0.100 g) in dry chloroform (2 mL) containing DIPEA (0.292 mmol, 0.05 mL) was added to the solution of acid chloride in dry chloroform (2 mL) and the reaction mixture was let to stir at room temperature for 12 hours. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by precipitation in MeOH to give heptamer **14** as yellow solid (71%, 95 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 12.01 (s, 1H); 11.73 (s, 1H); 11.20, (br, 1H), 10.85 (s, 1H); 10.21, (s, 1H), 9.94 (s, 1H); 9.37 (br, 1H); 9.06 (t, ³J = 7.36, 1H); 8.89 (d, ³J = 7.36, 1H); 8.78 (s, 2H); 8.48 (t, ³J = 8.76, 2H); 8.22-8.18 (m, 2H); 8.11 (d, ³J =

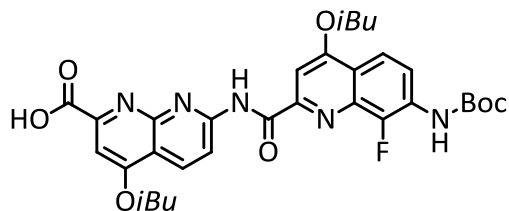
7.36, 1H); 7.79-7.71 (m, 4H); 7.65 (s, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.34-7.27 (m, 2H); 7.21 (s, 1H); 7.00 (t, $^3J = 8.06$, 1H); 6.89 (s, 1H); 6.85 (d, $^3J = 8.41$, 1H); 6.33 (t, $^3J = 8.06$, 1H); 4.33-3.90 (m, 10H); 3.82 (d, $^3J = 6.14$, 2H); 3.44 (m, 2H); 2.46-2.21 (m, 6H); 1.94 (m, 1H); 1.36 (s, 9H); 1.26-1.12 (m, 35H); 0.82 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm = 164.3, 163.9, 163.6, 163.4, 163.3, 163.0, 162.9, 161.8, 155.4, 154.9, 154.8, 154.6, 153.9, 151.3, 150.9, 150.0, 149.7, 149.2, 147.9, 145.4, 142.2, 140.1, 139.4, 139.2, 135.3, 134.8, 134.4, 128.2, 127.4, 126.1, 126.0, 125.1, 124.4, 123.8, 122.8, 121.8, 121.4, 119.9, 118.8, 117.9, 117.3, 115.5, 115.2, 114.7, 110.1, 108.7, 101.9, 100.6, 99.7, 99.5, 98.5, 97.9, 97.6, 81.4, 77.5, 76.6, 76.1, 75.9, 75.7, 75.5, 75.2, 30.0, 28.5, 28.4, 28.2, 19.8, 19.6. HRMS (ESI $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{98}\text{H}_{104}\text{FN}_{17}\text{O}_{18}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1849.7661 found 1849.7651.



Dimer 15. Acid Boc- $\text{Q}^{\text{F}}\text{-CO}_2\text{H}^{11}$ (0.850 mmol, 0.322 g) and amine $\text{H}_2\text{N-N-CO}_2\text{Bn}^{12}$ (0.850 mmol, 0.300 g) were dissolved in dry chloroform (10 mL). Then, DIEA (3.40 mmol, 0.59 mL) and PyBop (1.70 mmol, 0.885 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 12 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with EtOAc:dichloromethane (10:90 vol/vol) to obtain **15** as a white solid (91%, 0.551 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 11.21 (s, 1H); 8.82 (d, $^3J = 9.0$, 1H); 8.68 (d, $^3J = 9.0$, 1H); 8.50 (m, 1H); 8.00 (d, $^3J = 7.9$, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.56 (m, 3H); 7.37 (m, 3H); 7.11 (d, $^3J = 3.2$, 1H); 5.53 (s, 2H); 4.01 (m, 4H); 2.31 (m, 2H); 1.60 (s, 9H); 1.14 (d, $^3J = 6.7$, 12H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm = 165.8; 163.8; 163.5; 163.4; 163.3; 155.7; 154.4; 152.4; 152.3; 150.9; 137.9; 137.7; 135.9; 134.2; 128.9; 128.6; 128.4; 127.9; 127.8; 120.2; 119.0; 117.7; 117.6; 115.5; 115.0; 101.4; 97.9; 81.8; 75.7; 75.6; 67.9; 28.4; 28.3; 19.4; 19.3. HRMS (ESI $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{FN}_5\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 712.3147 found 712.3142.

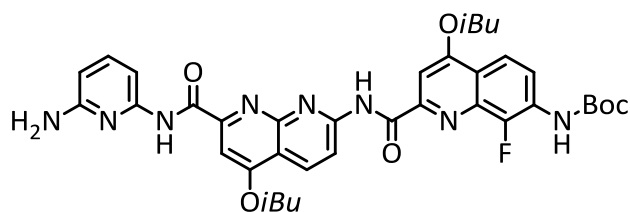
[11] Gan, Q.; Bao, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Xiang, J.; Liu, S.; Huc, I.; Jiang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1715-1718.

[12] Ferrand, Y.; Kendhale, A. M.; Garric, J.; Kauffmann, B.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1778-1781.



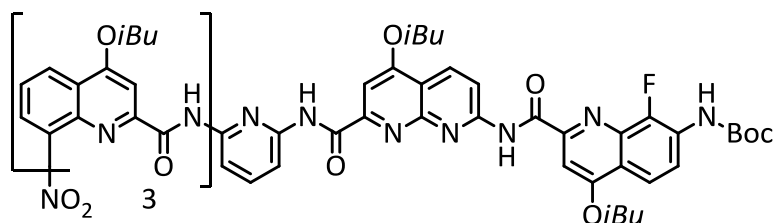
16

Dimer 16. To a solution of dimer **15** (0.72 mmol, 0.515 g) in DMF (20 mL) was added Pd/C (52 mg) under nitrogen. Then the reaction mixture was vigorously stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 24 h. The mixture was filtered through a pad of celite with dichloromethane and concentrated under vacuum to obtain **16** as a yellow solid (74%, 0.379 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 11.14 (s, 1H); 8.91 (d, $^3J = 9.1$, 1H); 8.74 (d, $^3J = 9.1$, 1H); 8.52 (t, $^3J = 8.5$, 1H); 8.01 (d, $^3J = 9.2$, 1H); 7.70 (s, 2H); 7.09 (s, 1H); 4.12 (m, 4H); 2.32 (m, 2H); 1.60 (s, 9H); 1.15 (m, 12H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm = 164.9; 164.3; 163.9; 163.4; 155.0; 154.3; 152.3; 150.7; 147.2; 143.9; 137.8; 134.8; 128.0; 127.9; 120.3; 119.0; 117.7; 116.1; 115.5; 99.8; 98.0; 81.9; 76.3; 75.6; 28.4; 28.3; 19.4; 19.3. HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 622.2678 found 622.2674.



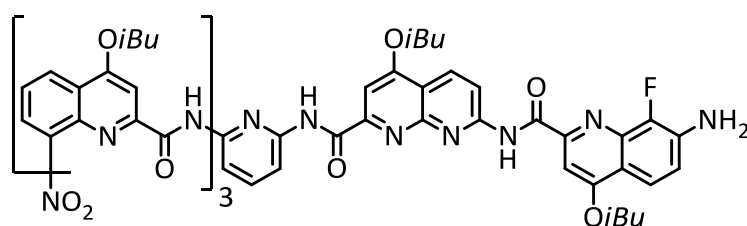
17

Trimer 17. Acid **16** (0.590 mmol, 0.366 g) and 2,6-diaminopyridine (5.9 mmol, 0.644 g) were dissolved in dry chloroform (40 mL). Then, DIEA (2.36 mmol, 0.41 mL) and PyBop (1.18 mmol, 0.614 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 48 hours. The volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with water and then with brine. The organic layers were dry over Na_2SO_4 then the volatiles were removed under reduce pressure and the residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **17** as a yellow solid (75%, 0.310 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 11.17 (s, 1H); 10.47 (s, 1H); 8.84 (d, $^3J = 9.0$, 1H); 8.73 (d, $^3J = 9.0$, 1H); 8.50 (t, $^3J = 9.2$, 1H); 8.02 (d, $^3J = 9.3$, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.76 (d, $^3J = 7.8$, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.53 (t, $^3J = 7.9$, 1H); 7.10 (d, $^3J = 3.0$, 1H); 6.31 (d, $^3J = 7.9$, 1H); 4.33 (s, 2H); 4.13 (m, 4H); 2.32 (m, 2H); 1.60 (s, 9H); 1.15 (m, 12H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 164.1; 163.9; 163.4; 163.3; 162.4; 157.4; 155.0; 154.5; 154.3; 152.4; 150.9; 149.8; 146.9; 144.4; 139.9; 137.9; 137.7; 134.6; 127.9; 127.8; 120.2; 119.0; 117.7; 117.6; 115.3; 115.0; 104.7; 103.8; 99.3; 98.1; 81.8; 75.9; 75.6; 28.5; 28.3; 19.4; 19.3. HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{FN}_8\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 713.3212 found 713.3204.



18

Hexamer 18. Acid $\text{O}_2\text{N-Q}_3\text{-CO}_2\text{H}^{13}$ (0.350 mmol, 0.272 g) and amine **17** (0.350 mmol, 0.250 g) were dissolved in dry chloroform (15 mL). Then, DIEA (1.4 mmol, 0.24 mL) and PyBop (0.7 mmol, 0.364 g) were added at RT and the reaction mixture was heated at 45 °C for 24 hours. Then, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with EtOAc:dichloromethane (5:95 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain **18** as a yellow solid (75%, 0.386 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 12.04 (s, 1H); 11.98 (s, 1H); 10.96 (s, 1H); 9.86 (s, 1H); 9.72 (s, 1H); 9.29 (d, $^3J = 7.1$, 1H); 8.87 (d, $^3J = 9.0$, 1H); 8.70 (d, $^3J = 9.0$, 1H); 8.64 (m, 1H); 8.54 (m, 2H); 8.16 (d, $^3J = 7.7$, 1H); 8.05 (m, 3H); 7.87 (d, $^3J = 2.7$, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.76 (m, 3H); 7.67 (d, $^3J = 7.8$, 1H); 7.57 (d, $^3J = 6.3$, 1H); 7.37 (t, $^3J = 8.1$, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.04 (s, 1H); 6.95 (d, $^3J = 7.4$, 1H); 6.48 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 4.24 (s, 2H); 4.13 (m, 4H); 3.96 (m, 2H); 3.79 (m, 2H); 2.38 (m, 4H); 1.79 (m, 1H); 1.67 (s, 9H); 1.22 (m, 24H); 0.73 (s, 3H); 0.53 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm = 164.0; 163.8; 163.7; 163.6; 163.3; 163.2; 163.1; 162.4; 161.5; 161.1; 154.8; 154.5; 154.1; 153.9; 152.9; 151.1; 150.8; 149.7; 148.7; 147.9; 147.2; 145.4; 143.8; 139.9; 139.5; 139.3; 139.1; 137.9; 137.8; 135.4; 134.6; 134.4; 128.8; 128.6; 128.3; 128.1; 126.2; 126.0; 124.4; 123.7; 122.5; 122.4; 121.0; 119.1; 118.8; 117.5; 116.3; 115.8; 115.0; 114.9; 110.2; 108.7; 100.5; 100.4; 99.8; 98.9; 97.9; 97.8; 81.6; 76.0; 75.8; 75.7; 75.4; 75.1; 28.6; 28.4; 28.3; 28.2; 28.1; 28.0; 19.5; 19.4; 19.3; 19.2. HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{79}\text{H}_{81}\text{FN}_{14}\text{O}_{14}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1469.6120 found 1469.6113.



19

Hexamer 19. Trifluoroacetic acid (0.8 mL) was added drop wise to a solution of **18** (0.092 mmol, 0.135 g) in 2 mL of chloroform under nitrogen at RT. Then, the resultant mixture was stirred at RT for 5 hours. The volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated solution of NaHCO_3 , distilled water and then with brine. The organic layers were dry over Na_2SO_4 then the volatiles were removed under reduce

pressure to give the amine derivative **19** as yellow solid (99%, 0.123 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm = 12.06 (s, 1H); 11.93 (s, 1H); 11.11 (s, 1H); 9.81 (s, 1H); 9.72 (s, 1H); 9.23 (d, $^3J = 7.2$, 1H); 8.85 (d, $^3J = 9.0$, 1H); 8.78 (d, $^3J = 9.0$, 1H); 8.55 (d, $^3J = 7.4$, 2H); 8.16 (d, $^3J = 7.9$, 1H); 8.05 (d, $^3J = 8.3$, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.90 (d, $^3J = 9.2$, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.76 (m, 2H); 7.66 (d, $^3J = 7.9$, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.57 (d, $^3J = 6.4$, 1H); 7.39 (t, $^3J = 8.1$, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.18 (t, $^3J = 8.1$, 1H); 7.05 (s, 1H); 6.96 (d, $^3J = 7.5$, 1H); 6.45 (t, $^3J = 8.0$, 1H); 4.57 (s, 2H); 4.24 (d, $^3J = 6.7$, 2H); 4.10 (m, 4H); 3.96 (d, $^3J = 6.6$, 2H); 3.80 (s, 2H); 2.36 (m, 4H); 1.81 (m, 1H); 1.21 (m, 24H); 0.65 (s, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm = 164.1; 164.0; 163.8; 163.7; 163.6; 163.5; 163.4; 163.2; 162.6; 161.6; 161.3; 154.9; 154.6; 154.3; 154.0; 151.1; 150.5; 149.9; 148.8; 148.0; 145.4; 142.1; 139.9; 139.5; 139.4; 139.2; 138.9; 138.8; 136.1; 135.9; 135.5; 134.6; 134.4; 128.3; 128.2; 126.2; 126.1; 124.5; 123.8; 122.6; 122.5; 120.0; 119.1; 117.8; 117.5; 116.4; 116.1; 115.9; 115.0; 110.4; 108.8; 100.6; 99.8; 98.9; 98.0; 96.4; 76.0; 75.8; 75.5; 75.4; 75.2; 29.9; 28.5; 28.4; 28.1; 19.6; 19.5; 19.4; 19.3. HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{74}\text{H}_{73}\text{FN}_{14}\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1369.5595 found 1369.5599.

CONCLUSION GENERALE

Ce travail de recherche a été consacré à la synthèse et à l'étude de capsules hélicoïdales auto-organisées par repliement d'oligoamides aromatiques. Les propriétés de reconnaissance moléculaire de ces récepteurs ont constitué le cœur d'investigation de quatre projets présentés dans ce manuscrit.

Dans un premier temps, l'évolution itérative dirigée d'une séquence foldamérique a permis l'obtention d'une capsule sélective de l'acide malique vis-à-vis de l'acide tartrique malgré la forte ressemblance structurale de ces deux substrats. Les mutations et additions de monomères sont apparues comme les itérations les plus efficaces et l'introduction de fluors s'est révélée très puissante. Cette démarche a bénéficié de résultats en solution (RMN et CD) et de données structurales à l'état solide (diffraction des rayons X). Enfin, des travaux de greffages sur surface d'or et sur fibres optiques sont en cours.

Nous avons montré ensuite la variation des propriétés de reconnaissance moléculaire d'une capsule hélicoïdale par la modification *in situ* de son squelette d'oligoamide aromatique. Deux conformations distinctes du récepteur possédant une unité pyrrolique ont été caractérisées par RMN bidimensionnelle et par cristallographie. La réduction du motif pyridazine en motif pyrrole a entraîné une chute de l'affinité pour l'acide tartrique et l'acide malique et cette modification a pu être réalisée directement sur le squelette foldamérique via une réduction chimique.

Nos investigations ont, par la suite, démontré que la cristallographie quasi-racémique peut être utilisée pour l'élucidation structurale de complexes hôte-invité. Un récepteur possédant deux sites de reconnaissance d'hélicités opposées a été produit afin de détecter simultanément deux substrats. Les structures de deux complexes récalcitrants ont donc été résolues, apportant des informations cruciales concernant le mode de liaison des acides tartriques et maliques avec des capsules d'oligoamides aromatiques.

Enfin, une étude de l'encapsulation de monosaccharides dans des récepteurs hélicoïdaux a été réalisée par dichroïsme circulaire. Cette technique s'est montrée indispensable pour la caractérisation de complexes capsule-carbohydrates, divulguant des informations importantes telles que la constante d'association, la diastéréosélectivité et l'hélicité induite par l'invité.

Associé à des titrages RMN et aux structures cristallines des complexes étudiés, le dichroïsme circulaire a contribué à l'accomplissement de l'évolution itérative dirigée d'une séquence foldamérique qui reconnaît sélectivement le β -D-fructopyranose.

Le potentiel des capsules hélicoïdales mis en lumière dans ce manuscrit sera exploité dans des travaux futurs, essentiellement orientés vers la reconnaissance de substrats d'intérêts biologiques plus volumineux et plus complexes. Par conséquent, une perspective majeure consistera en la solubilisation des récepteurs en milieux aqueux par la modification des chaînes latérales des foldamères. Enfin, l'encapsulation de plusieurs invités au sein d'une même cavité est envisagée dans le but de développer des stratégies de catalyse en milieu confiné, appliquée par exemple, à la chimie des sucres.

Guillaume LAUTRETTE

Capsules hélicoïdales auto-organisées par repliement d'oligoamides aromatiques pour la reconnaissance moléculaire

La reconnaissance moléculaire constitue l'une des questions fondamentales les plus discutées dans le domaine de la chimie supramoléculaire. Cette thèse présente la conception, la synthèse et l'étude des propriétés de capsules hélicoïdales auto-organisées par repliement d'oligoamides aromatiques. Ces récepteurs sont constitués d'une chaîne oligomérique se repliant en hélice et comprenant une séquence d'unités codant pour des diamètres différents. Le repliement de l'oligomère donne naissance à une cavité pouvant accueillir des molécules invitées.

La grande modularité des séquences, permettant une évolution contrôlée des structures des foldamères, donne lieu à la reconnaissance sélective et anticipée de substrats d'intérêts biologiques. Le phénomène d'encapsulation a été mis en évidence en solution par spectroscopie RMN et CD, et dans le solide par diffraction des rayons X.

Mots clés : foldamère, capsule, hélice, repliement, reconnaissance moléculaire, liaison hydrogène, RMN, CD, cristallographie, évolution itérative, acide tartrique, acide malique, quasi-racémate, sucres.

Helical capsules based on aromatic oligoamide foldamers for molecular recognition

Molecular recognition is one of the major challenges of supramolecular chemistry. Here, we present the design, synthesis and study of helical capsules properties self-organised by aromatic oligoamide folding. These receptors consist of oligomeric chains that fold into a helical conformation and comprise of a sequence of units which code for different diameters. Oligomeric folding defines a cavity which can recognize guests.

The great modularity of the sequences has allowed a controlled evolution of foldamer structure resulting in the selective and predict recognition of biological substrates. The phenomenon of encapsulation was demonstrated in solution by NMR and CD spectroscopy and in the solid state by X-ray diffraction.

Key words : foldamer, capsule, helix, folding, host, guest, molecular recognition, hydrogen bond, NMR, CD, crystallography, iterative evolution, tartaric acid, malic acid, conformation, quasi-racemate, sugar.