



HAL
open science

Conception, synthèse et études structurales de foldamères aromatiques repliés en feuillet

Laure Sebaoun

► **To cite this version:**

Laure Sebaoun. Conception, synthèse et études structurales de foldamères aromatiques repliés en feuillet. Autre. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I, 2013. Français. NNT : 2013BOR14844 . tel-00956734

HAL Id: tel-00956734

<https://theses.hal.science/tel-00956734>

Submitted on 7 Mar 2014

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 **Laure SEBAOUN**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

CONCEPTION, SYNTHÈSE ET ÉTUDES STRUCTURALES DE FOLDAMÈRES AROMATIQUES REPLIÉS EN FEUILLET

Directeurs de recherche : Dr. Ivan Huc et Dr. Victor Maurizot

Soutenu publiquement le 23 septembre 2013

Après avis de :

Mme Florine CAVELIER

Directrice de recherche CNRS, Université de Montpellier I et II

Rapporteur

Mme Sophie ROY-FAURE

Chargée de recherche CNRS, Université de Clermont-Ferrand

Rapporteur

Devant la commission d'examen formée de :

M. Gilles GUICHARD

Directeur de recherche CNRS, Université de Bordeaux I

Président

Mme Florine CAVELIER

Directrice de recherche CNRS, Université de Montpellier I et II

Rapporteur

Mme Sophie ROY-FAURE

Chargée de recherche CNRS, Université de Clermont-Ferrand

Rapporteur

Mme Anne Sophie VOISIN-CHIRET

Maître de conférences, Université de Caen Basse Normandie

Examineur

M. Victor MAURIZOT

Chargé de recherche CNRS, Université de Bordeaux I

Examineur

M. Ivan HUC

Directeur de recherche CNRS, Université de Bordeaux I

Examineur

*« Il vaut mieux avoir vécu vingt-cinq jours comme un tigre
qu'un millénaire comme un mouton. »*

Proverbe Tibétain

*À mes frères et soeurs,
Guillaume, Reine, Antoine, Pauline et Anne-Lise*

Remerciements

Remerciements

À Monsieur Gilles GUICHARD

Directeur de recherche à l'Institut Européen de Chimie et Biologie, Université Bordeaux I,
Qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

À Madame Florine Cavelier

Directrice de recherche à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron, Université Montpellier I et II,
Qui me fait l'honneur d'évaluer ce travail.

À Madame Sophie Roy-Faure

Chargée de recherche à l'Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, Université Montpellier I et II,
Qui me fait l'honneur d'évaluer ce travail.

À Madame Anne Sophie Voisin-Chiret

Maître de conférence à l'Université de Caen Basse-Normandie
Qui me fait l'honneur de siéger dans ce jury de thèse.

À Monsieur Victor Maurizot

Chargé de recherche à l'Institut Européen de Chimie et Biologie, Université Bordeaux I,
Qui a co-dirigé ces travaux de thèse.

À Monsieur Ivan Huc

Directeur de recherche à l'Institut Européen de Chimie et Biologie, Université Bordeaux I,
Qui a codirigé ces travaux de thèse.

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB) de Pessac dans le laboratoire de Chimie et Biologie des Membranes et Nanoobjets (CBMN-UMR 5248). Je tiens à remercier, en premier lieu, les co-directeurs de l'IECB, le Dr. Jean-Jacques Toulmé et le Dr. Ivan Huc, ainsi que le Dr. Erick J. Dufourc, Directeur du CBMN, le Dr. Laurent Servant, ancien Directeur de l'École Doctorale des Sciences Chimiques de l'Université Bordeaux 1, et le Dr. Thierry Toupance, actuel Directeur de l'École Doctorale des Sciences Chimiques de l'Université Bordeaux 1, pour m'avoir permis de travailler dans les meilleures conditions.

Un grand merci au Dr. Ivan Huc qui m'a fait l'honneur de codiriger ce travail et qui m'a surtout accordé sa confiance il y a trois ans de cela. Je tiens à lui exprimer toute ma gratitude pour son soutien, ses précieux conseils et ses intarissables idées (même si certaines me faisaient, et me font toujours, quelque peu peur !...). Il m'a offert durant ces trois années une aventure exceptionnelle faite de collaborations à l'autre bout du monde, de rencontres avec (presque) toutes les civilisations, de moyens technologiques à la pointe de l'innovation, d'acquisition de connaissances dans des domaines variés, tout en me laissant une grande autonomie.

Un grand merci au Dr. Victor Maurizot qui m'a fait l'honneur de codiriger ce travail et qui a surtout été là au jour-le-jour pour m'aider. Merci pour sa patience, sa pédagogie exceptionnelle et son soutien dans certaines situations !

Un grand merci également à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à ce travail et m'ont fait partager leurs compétences : les cristallographes tout d'abord (à qui ces travaux et moi-même devons beaucoup...) Brice Kauffmann (à qui mes cristaux n'ont pas fait de cadeaux !), Stéphane Massip, Jean-Michel Léger et Thierry Granier ; les RMNistes de choc ensuite, avec en particulier Axelle Grélard (qui a fait de moi une professionnelle de la RMN !) mais aussi Cécile Courrèges, Vanessa Zhendre et plus récemment Estelle Morvan ; les spectromassistes avec qui tout ne fut pas toujours facile jusqu'à l'arrivée de Frédéric Rosu ; et enfin, Michel Laguerre pour nous avoir aidé à mieux comprendre le comportement de nos molécules et avoir tenté de m'expliquer certains principes de modélisation moléculaire.

Une pensée pleine d'affection à ceux sans qui je ne serais pas là : le Prof. Sylvain Rault et le Dr. Anne Sophie Voisin-Chiret, ainsi que l'ensemble du CERMN, où j'ai réalisé ma belle aventure de doctorat en pharmacie et trouvé ma voie.

Un merci plus général ensuite à l'ensemble des membres de l'équipe de chimie supramoléculaire biomimétique et bioorganique. Et en particulier à mon "jumeau de thèse" Guillaume Lautrette, pour son soutien et pour porter si bien les couleurs de Bordeaux dans notre labo (euh,

pardon : Libourne...) ! Même si on ne soutient finalement pas le même jour, on aura vécu ces aventures de thèse en même temps avec les hauts et ses bas qu'elles impliquent, merci à toi d'avoir toujours été là !!! Merci à Yann Ferrand, jamais loin et toujours prompt à donner de si précieux conseils (chimiques ou non-chimiques...). Normand, breton : on est un peu de la même veine finalement ! Merci enfin au texan space cow-boy Michael Singleton pour m'avoir permis de décompresser si souvent dans le labo (vengeance !!!) mais surtout pour avoir su me soutenir et être là dans les moments bas.

Un grand merci aussi à toute l'équipe présente ou passée des représentants doctorants pour nos aventures extraordinaires ! Mathieu et Tatiana, tout d'abord, pour m'avoir accueillie comme petite nouvelle et puis Cybille, Martin et Maud avec qui nous avons monté trois éditions des journées de l'EDSC mais surtout deux éditions des Rencontres Doctorants/Entreprises dont je suis extrêmement fière !!!! Et tout ça sans rien, enfin si, une confiance et un soutien énorme de Laurent et Thierry !! Juste besoin de l'Agora, de centaines d'heures sur power point et des centaines de milliers de mails pour faire venir plein d'entreprises prestigieuses à Bordeaux ! Ce fut une expérience humaine unique et tellement enrichissante, j'ai rencontré des personnes extraordinaires (je pense aussi aux petits nouveaux : Guillaume, Clémence, Stéphanie et Claire) et j'ai tellement appris : merci, merci, merci mille fois pour ces instants !

Merci aussi aux amis : Super Nono, le gang du BDN, Gael, les biologistes du midi, les anciens du CERMN, les anciens de Chatenay, les anciens de pharma...

Enfin des remerciements plus personnels à ma famille, dont l'amour me rend si forte. Mes parents, pour les valeurs qu'ils m'ont données, mes frères et sœurs, qui me rendent si fières et d'où je tire ma force, et mes grands-parents si aimants. Vous avez souvent essayé de comprendre mon travail mais au fond, vous savez que le plus important ce n'est pas ça, mais juste que j'adore ce que je fais... Merci à Romain, pour avoir enduré tant de kilomètres à cause de ma passion pour ces molécules et pour son soutien sans faille.

Merci à Guillaume qui en trois ans n'est toujours pas convaincu de l'utilité d'une certaine famille de molécules (.....débat interminable.....), mais qui a pourtant consacré tellement de temps et d'énergie à ce manuscrit (et aussi à essayer de gérer "l'ingérable", qui ???).

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières	7
Liste des abréviations et formules	13
Introduction générale	19
Chapitre 1 : Assemblages supramoléculaires de feuillets β naturels et artificiels	27
1. Introduction	29
2. Structures des feuillets β naturels.....	31
2.1. Anatomie des feuillets β	31
2.2. Sandwich β	33
2.3. Tonneau β	34
2.4. Turbine β	36
2.5. Hélice β	37
2.6. Prisme β	39
2.7. Assemblages supramoléculaires de feuillets β d'ordre supérieur	41
2.8. Interactions entre feuillets β	43
3. Feuillets β artificiels.....	45
3.1. Mimes de coude β	45
3.2. Mimes de brin β	50
3.3. Mimes de feuillet β stabilisés par liaison hydrogène	56
3.4. Mimes de feuillet β stabilisés par liaison covalente	60
3.5. Mimes de feuillet β stabilisés par empilement aromatique.....	61
Chapitre 2 : Synthèse de foldamères repliés en feuillet β protéique	65
1. Introduction	67
2. Conception d'oligoamines et -amides aromatiques repliés en feuillet β	69
2.1. Le pseudo-coude β	69
2.2. Le brin β	73
3. Optimisation des pseudo-coudes β	75
3.1. Synthèse des pseudo-coudes β	76
3.2. Résultats et discussion.....	78
3.3. Conclusion	81
4. Utilisation de macrocycles comme précurseurs de molécules mimes de feuillets β protéiques	82
4.1. Synthèse des macrocycles	82
4.2. Résultats et discussion.....	83
4.3. Conclusion	96

5.	Synthèse de structures à plusieurs coudes mimant le repliement des feuillets β protéiques	98
5.1.	Synthèse de structures à plusieurs coudes : série Xylyle	98
5.2.	Résultats et discussion.....	100
5.3.	Conclusion	104
6.	Conclusion du chapitre 2.....	106
7.	Experimental part.....	108
7.1.	Methods for NMR.....	108
7.2.	Methods for X-ray crystallography	109
7.3.	Summary of X-Ray crystallographic data	109
7.4.	Methods for chemical synthesis.....	112
7.5.	Structural assignment of oligomers.....	122

Chapitre 3 : Optimisation de l'empilement aromatique et effets sur le repliement d'oligoamides et oligoamines aromatiques127

1.	Introduction	129
2.	Optimisation de la longueur des brins	134
2.1.	Synthèse de molécules possédant un seul coude : série Xylyle et série Alcoyle ...	135
2.2.	Résultats et discussion.....	136
2.3.	Conclusion	141
3.	Application à la synthèse de molécules à plusieurs coudes.....	143
3.1.	Synthèse de structures à plusieurs coudes : série Alcoyle.....	143
3.2.	Résultats et discussion.....	144
3.3.	Conclusion	145
4.	Conclusion du chapitre 3.....	146
5.	Experimental part.....	148
5.1.	Methods for NMR.....	148
5.2.	Methods for X-ray crystallography	149
5.3.	Summary of X-Ray crystallographic data	150
5.4.	Methods for chemical synthesis.....	151
5.5.	Structural assignment of oligomers.....	160

Chapitre 4 : Effet de la courbure sur des foldamères repliés en feuillet β protéique163

1.	Introduction	165
2.	Synthèse de foldamères repliés en feuillet β à brins courbés de première génération.	168
2.1.	Utilisation de macrocycles comme précurseurs de molécules mimes de feuillet β protéique à brins courbés	168
2.2.	Synthèse de structures à brins courbés possédant plusieurs coudes	175

2.3.	Conclusion	183
3.	Synthèse de foldamères repliés en feuillet β à brins courbés de deuxième génération.	185
3.1.	Synthèse des dérivés de la série Quinoléine- Diazaanthracène	186
3.2.	Résultats et discussion.....	187
3.3.	Conclusion	193
4.	Conclusion du chapitre 4.....	195
5.	Experimental part.....	196
5.1.	Methods for NMR.....	196
5.2.	Methods for X-ray crystallography	197
5.3.	Summary of X-Ray crystallographic data	198
5.4.	Methods for chemical synthesis.....	199
5.5.	Structural assignment of oligomers.....	208
Conclusion et perspectives		215

Liste des abréviations et formules

ADN	acide désoxyribonucléique	A
Boc	groupement <i>tert</i> -butyloxycarbone	B
Boc₂O	dicarbonate de di- <i>tert</i> -butyle	
Ca	calcium	C
CDCl₃	chloroforme deutéré	
CHCl₃	chloroforme	
Coll.	collaborateurs	
δ	déplacement chimique en ppm par rapport au tétraméthylsilane	D
d	distance	
DCM	dichlorométhane	
DIEA ou DIPEA	diisopropyléthylamine	
DIPSY	<i>decoupling in the presence of scalar interactions</i>	
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	
DMSO (-<i>d</i>₆)	diméthylsulfoxyde (deuté)é	
EDCI	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide	E
ESI	ionisation par électrospray	
EXSY	spectroscopie de corrélation entre sites en échange	
Ghosez reagent	1-chloro- <i>N,N</i> ,2-triméthyl propenylamine	G
HCl	acide chlorhydrique	H
H_{ext}	hydrogène situé en α des groupements nitro du motif dinitrobenzène	
H_{int}	hydrogène situé en α des groupements amines du motif dinitrobenzène	
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>	
HRMS	spectrométrie de masse de haute résolution	
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>	
J	constante de couplage	J
K	constante d'échange	K
KOH	hydroxyde de sodium	
MALDI	désorption-ionisation laser assistée par matrice	M
Me ou CH₃	groupement méthyle	
MeOH	méthanol	
MM3	<i>molecular mechanical force field</i>	
NaOH	hydroxyde de sodium	N
NOESY	<i>nuclear overhauser effect spectroscopy</i>	
<i>O</i>iBu	groupement isobutoxyle	O
OMe	groupement méthoxyle	

Pd/C	palladium sur charbon			P
pH	potentiel d'hydrogène			
PyBOP	hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium			
Quant.	quantitatif			Q
Rdt ou y	rendement			R
ROESY	<i>rotating-frame Overhauser spectroscopy</i>			
RMN ou NMR	résonance magnétique nucléaire			
RX	rayons X			
rt ou TA	température ambiante			
SIDA	syndrome de l'immunodéficience acquise			S
SN_{Ar}	substitution aromatique nucléophile			
TFA	acide trifluoroacétique			T
THF	tétrahydrofurane			
τ_m	temps de mélange			
TMS	triméthylsilane			
TOCSY	<i>total correlation spectroscopy</i>			
vs	<i>versus</i>			V
Å	angström	MHz	mégahertz	Unités
°C	température en degrés Celsius	min	minute	
éq.	équivalent	mL	millilitre	
g	gramme	µL	microlitre	
h	heure	mol	mole	
Hz	hertz	mmol	millimole	
M	molaire	µmol	micromole	
Mg	milligramme	ppm	partie par million	
Ala	alanine	Leu	leucine	Acides aminés
Arg	arginine	Lys	lysine	
Asn	asparagine	Met	méthionine	
Asp	aspartate	Phe	phénylalanine	
Cys	cystéine	Pro	proline	
Glu	glutamate	Ser	sérine	
Gln	glutamine	Thr	thréonine	
Gly	glycine	Trp	tryptophane	
His	histidine	Tyr	tyrosine	
Ile	isoleucine	Val	valine	

Introduction générale

Préambule

Ce manuscrit décrit les principaux résultats obtenus lors de la thèse de doctorat de Melle Laure Sebaoun réalisée sous la codirection du Dr. Ivan Huc et du Dr. Victor Maurizot au sein de l'équipe de chimie biomimétique et bioorganique supramoléculaire de l'Institut Européen de Chimie et Biologie (CBMN UMR 5248) à Pessac. Il est organisé de façon à ce que le lecteur puisse trouver dans le premier chapitre le contexte scientifique actuel dans lequel s'inscrit ce travail, puis dans les chapitres suivants les résultats des travaux expérimentaux. Chacun d'entre eux comporte une courte introduction sur le sujet traité, une discussion détaillée des résultats obtenus et enfin une conclusion reprenant les avancées effectuées. Bien que cette organisation rende les chapitres relativement indépendants, une lecture globale de l'ensemble du manuscrit est recommandée afin de mieux cerner la progression intellectuelle de ces travaux. Les références notées peuvent aider le lecteur à approfondir certaines discussions. Les détails expérimentaux, tels que les modes opératoires et les données analytiques de tous les composés synthétisés au cours de ces travaux, sont reportés dans la partie expérimentale en fin de chaque chapitre. Le domaine de la chimie étant très largement anglophone, ces sections expérimentales ont été rédigées en anglais afin de permettre l'exploitation de ces résultats par le plus grand nombre.

Introduction générale

La morphologie d'une biomolécule influence directement sa fonction ou sa propriété propre. L'activité catalytique d'une enzyme est ainsi liée pour partie à sa structure tertiaire, elle-même conséquence directe de sa structure primaire d'acides aminés. L'information moléculaire véhiculée par la séquence d'acides aminés permet donc de programmer les macromolécules enzymatiques afin qu'elles adoptent une morphologie bien définie.¹ Cette morphologie est un élément primordial de la régulation de nombreux processus biologiques, c'est le principe bien connu de "la clé et de la serrure".²

La chimie supramoléculaire est un domaine de la chimie qui s'est fortement développé au cours de la seconde moitié du XX^{ème} siècle. Elle étudie entre autres les relations entre la fonction et la structure des macromolécules, participant ainsi à la compréhension des processus biologiques de reconnaissance évoqués précédemment. Cette chimie repose sur l'existence d'interactions atomiques non-covalentes au sein d'une molécule ou entre plusieurs molécules.³ Elle est définie comme « la chimie au-delà de la molécule »⁴ et porte sur l'association de briques moléculaires s'auto-organisant pour donner des édifices plus complexes. Cet aspect novateur de la chimie, qui s'attache à concevoir des objets moléculaires de diverses formes et tailles, a permis d'étendre significativement la variété des structures chimiques accessibles. Tout comme un artiste crée un objet possédant une forme définie à partir de matière brute, le chimiste peut désormais modeler la matière et construire des édifices moléculaires totalement synthétiques inspirés de la biologie.

Les foldamères sont une famille de supramolécules capables de se replier de manière bien définie pour adopter une structure secondaire stabilisée par des liaisons non-covalentes.⁵ Ils sont constitués de briques moléculaires, biotiques ou abiotiques, qui, une fois assemblées, vont se replier en architectures prédéfinies, contrôlées et régulièrement inspirées des biopolymères comme les protéines ou l'ADN. L'intérêt de la construction de tels objets réside dans l'éventualité de parvenir à reproduire les fonctions chimiques des biopolymères naturels, voire à en inventer d'autres. Alors que de nombreuses structures en hélice α , ou mimant celle-ci, sont décrites dans la littérature,⁶ les exemples de foldamères mimant les feuillettes β protéiques demeurent encore rares. Ils sont pour la

¹ B. Alberts, *Molecular Biology of the Cell; Fourth Edition*, New York and London, Garland Science, **2002**.

² a) E. Fischer. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985. b) P. Ehrlich, *Über den Receptorenapparat der rothen Blutkörperchen*, in P. Ehrlich, *Collected Studies on Immunity*, C. Bolduan (ed.), London, **1906**, 316-3.

³ J.-M. Lehn, *La Chimie supramoléculaire*, De Boeck Université, **1997**.

⁴ J.-M. Lehn, *Leçon inaugurale* au Collège de France, 7 mars **1980**.

⁵ S. Hecht, I. Huc, *Foldamers : Structure, Properties and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

⁶ Pour revue, voir : D-W. Zhang, X. Zhao, J-L. Hou, Z-T. Li. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5271 et G. Guichard, I.Huc. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 5933.

plupart de nature peptidique et sont quasiment tous stabilisés par des liaisons de type hydrogène entre leurs brins. La faible représentation de cette architecture moléculaire dans la littérature peut notamment s'expliquer par la prédisposition de ce type de structures à s'agréger et à précipiter une fois isolé, rendant difficile leur étude.

Dans ce contexte, ce travail de thèse s'attachera à décrire les études consacrées au développement d'une nouvelle classe de foldamères abiotiques repliés en feuillet β . L'utilisation de briques élémentaires de type aromatique confèrera à ces architectures une grande stabilité, prédictibilité et propension à cristalliser facilement. Le concept repose sur l'empilement de brins aromatiques oligoamines et oligoamides formant des feuillets stabilisés par des interactions de type π - π aromatiques. Cet empilement aromatique imite et remplace la stabilisation des brins β protéiques, alors effectuée *via* un réseau de liaisons hydrogènes régulièrement espacées. Les brins sont reliés entre eux par une séquence rigide en forme de "U" permettant de créer le coude de la molécule et de favoriser la bonne orientation des brins. Les deux éléments essentiels des systèmes naturels, à savoir la boucle courte et flexible d'acides aminés et les brins β liés par des liaisons hydrogènes, sont donc ainsi substitués respectivement par un coude rigide formé de noyaux aromatiques et par des oligoarylamides plans interagissant par empilement aromatique. Ces molécules sont conçues pour adopter des structures repliées compactes pouvant être isolées et caractérisées en solution comme à l'état solide.

Le chapitre 1 constituera une rapide mise en perspective du sujet dans le contexte scientifique actuel. Dans un premier temps, les superstructures générées par les feuillets β naturels seront présentées. Ces structures tertiaires et quaternaires protéiques sont des sources quotidiennes d'inspiration pour le chimiste qui souhaite imaginer et créer de nouveaux designs. Dans un second temps, quelques exemples choisis de feuillets β artificiels seront décrits. Le chapitre 2 s'attachera, quant à lui, à expliciter le principe retenu pour la conception de nouveaux oligomères repliés en feuillet β avant de s'intéresser à l'optimisation d'un élément central du design, le pseudo-coude β , notamment par le choix de sa séquence. La pertinence de cette séquence sera ensuite évaluée en synthétisant les premiers foldamères repliés en feuillet β et en réalisant leur caractérisation en solution, par résonance magnétique nucléaire, et à l'état solide, par diffraction des rayons X. La contribution de l'empilement aromatique interbrin sera étudiée au chapitre 3 afin de mieux comprendre le repliement moléculaire de ces oligomères. Enfin, le chapitre 4 traitera de l'extension du concept mis en œuvre pour ces molécules repliées en feuillet à la synthèse de foldamères à brins courbés plus élaborés, ouvrant ainsi des perspectives intéressantes vers l'obtention d'architectures toujours plus complexes.

Chapitre 1 : Assemblages supramoléculaires de feuillets β naturels et artificiels

1. Introduction

Ces dernières années, les feuillets β ont suscité un vif intérêt de la part de la communauté scientifique à cause de leur implication dans de nombreuses pathologies majeures telles que le SIDA,¹ le cancer,² la maladie d'Alzheimer,³ les maladies du prion⁴ ou les pathologies liées à l'amyloïde (Figure 1).⁵

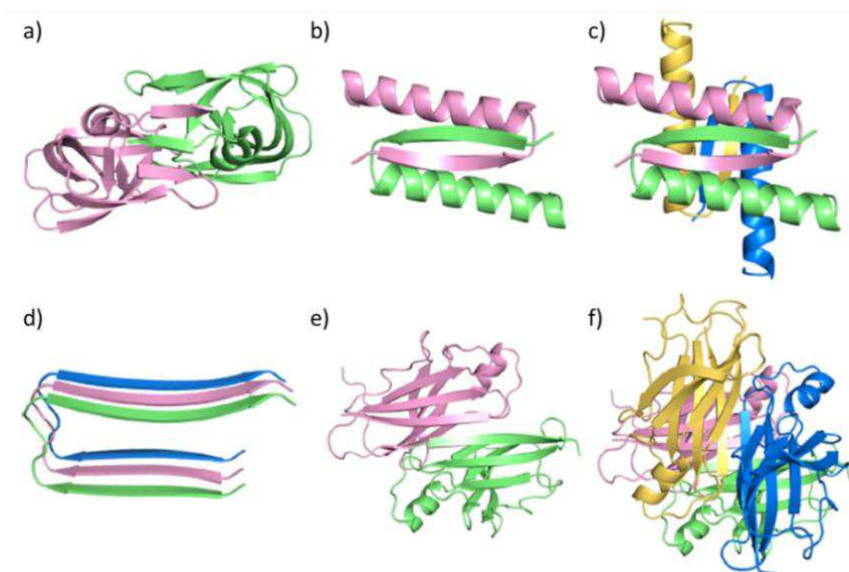


Figure 1 : a) Homodimère de la protéase HIV (PDB : 3HVP). b) Homodimère du domaine de tétramérisation de p53 (PDB : 1C26). c) Homotétramère du domaine de tétramérisation de p53. d) Modèle de prédiction basé sur l'étude structurale par RMN de A β ₁₋₄₂ (PDB : 2BEG). e) Homodimère de la transthyréine (PDB 1TTR). f) Homotétramère de la transthyréine.

La physiopathologie particulière de ces maladies conduit à se questionner sur les phénomènes omniprésents d'agrégation et d'interaction entre protéines en feuillet β . En effet, ils sont à la fois observés dans les mécanismes de formation des structures protéiques tertiaires et quaternaires, dans les phénomènes de dimérisation ou d'oligomérisation, dans les interactions protéine-protéine ou

¹ J. Münch, E. Rücker, L. Ständker, K. Adermann, C. Goffinet, M. Schindler, S. Wildum, R. Chinnadurai, D. Rajan, A. Specht, G. Giménez-Gallego, P. C. Sánchez, D. M. Fowler, A. Koulov, J. W. Kelly, W. Mothes, J.-C. Grivel, L. Margolis, O. T. Keppler, W.-G. Forssmann, F. Kirchhoff. *Cell* **2007**, *131*, 1059–1071.

² a) A. C. Joerger, A. R. Fersht. *Annu. Rev. Biochem.* **2008**, *77*, 557–582. b) J. Xu, J. Reumers, J. R. Couceiro, F. De Smet, R. Gallardo, S. Rudyak, A. Cornelis, J. Rozenski, A. Zwolinska, J.-C. Marine, D. Lambrechts, Y.-A. Suh, F. Rousseau, J. Schymkowitz. *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *7*, 285–295.

³ a) C. Haass, D. J. Selkoe. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2007**, *8*, 101–112. b) R. Jakob-Roetne, H. Jacobsen. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3030–3059. c) T. Jaworski, I. Dewachter, C. M. Seymour, P. Borghgraef, H. Devijver, S. Kugler, F. Van Leuven. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.* **2010**, *1802*, 808–818. d) E. Karran, M. Mercken, B. D. Strooper. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, *10*, 698–712.

⁴ a) S. Prusiner. *Science* **1991**, *252*, 1515–1522. b) S. Prusiner. *Science* **1982**, *216*, 136–144. c) S. B. Prusiner, M. R. Scott, S. J. DeArmond, F. E. Cohen. *Cell* **1998**, *93*, 337–348.

⁵ a) S. A. Sievers, J. Karanicolas, H. W. Chang, A. Zhao, L. Jiang, O. Zirafi, J. T. Stevens, J. Munch, D. Baker, D. Eisenberg. *Nature* **2011**, *475*, 96–100. b) T. Härd, C. J. Lendel. *Mol. Biol.* **2012**, *421*, 441–465.

encore dans l'agrégation protéique.⁶ La compréhension des différents processus impliqués ne permet donc pas seulement de mieux comprendre les mécanismes de reconnaissance biomoléculaire mais aussi d'offrir de nouvelles stratégies thérapeutiques à ces pathologies.

Ce chapitre s'intéressera donc dans un premier temps aux feuillets β naturels en décrivant leur «anatomie» et leurs différentes structures tertiaires ou quaternaires. Ces études sont essentielles à l'initiation de tous travaux de chimie supramoléculaire car ces structures macromoléculaires naturelles apparaissent comme une réelle source d'inspiration. Il conviendra ensuite d'étudier différents modèles de feuillet β artificiels décrits dans la littérature en réalisant un tour d'horizon non-exhaustif des mimes de coudes β , des mimes de brins β et des mimes de peptides β stabilisés ou non par liaison de type hydrogène.

⁶ a) S. Maitra, J. S. Nowick, *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*; A. Greenberg, C. M. Breneman, J. F. Liebman, Eds.; Wiley: New York, **2000**; pp 495–518. b) H. Remaut, G. Waksman. *Trends Biochem. Sci.* **2006**, *31*, 436–444.

2. Structures des feuillets β naturels

2.1. Anatomie des feuillets β

Le feuillet β est le second grand type de structure secondaire observable dans les protéines. Sa fréquence d'apparition est légèrement plus faible que celle des hélices α (1/3 environ). Il fut décrit pour la première fois par Pauling en 1951.⁷ Selon la légende, le chimiste américain aurait dépeint l'anatomie des feuillets β à l'aide de ciseaux et de papier alors qu'il se trouvait sur un lit d'hôpital et qu'aucune structure protéique correspondante n'avait encore été résolue. Le feuillet β est constitué d'un assemblage de coudes β et de brins β . Ces derniers sont formés de segments oligopeptidiques alignés latéralement et liés par au moins deux ou trois liaisons de type hydrogène entre les groupements NH et CO des différentes chaînes principales (Figure 2).⁸ Les feuillets β protéiques sont rarement observés de manière isolée mais plutôt au sein de systèmes compacts dans lesquels ils interviennent par interactions hydrophobes avec des hélices α ou d'autres feuillets β . Ces interactions permettent la création de structures globulaires tertiaires (intramoléculaire) ou quaternaires (intermoléculaire).

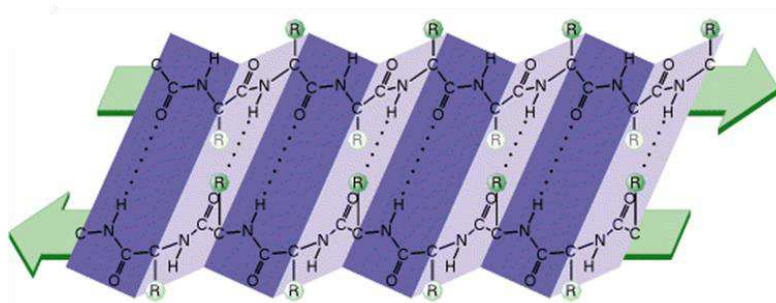


Figure 2 : Structure d'un feuillet β antiparallèle.⁹

Les brins β linéaires et plissés constitués d'acides aminés s'assemblent selon des directions identiques ou opposées, générant ainsi des feuillets respectivement parallèles ou antiparallèles. Du fait de la géométrie plane de leurs liaisons hydrogènes interbrins, les feuillets antiparallèles sont légèrement plus stables que leurs homologues parallèles et donc plus fréquemment observés. Les brins β sont espacés d'environ 4,7 à 4,8 Å, chacun de leurs résidus ayant une longueur d'environ 3,3 à 3,5 Å (distance $C^{\alpha}_i - C^{\alpha}_{i+2} \approx 6$ Å). Les feuillets β parallèles forment des réseaux de cycles à douze chaînons

⁷ L. Pauling, R. B. Corey. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1951**, 37,729-740.

⁸ a) B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter. *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed.; Garland Press: New York, **2007**. b) C. Branden, J. Tooze. *Introduction to Protein Structure*, 2nd ed.; Garland Press: New York, **1999**.

⁹ http://aristote.datacenter.dsi.upmc.fr/disc/docs_Anim/P1%20Documents%20prot%E9ines/feuillet-b%20structure.gif

fermés par une liaison hydrogène (Figure 3b). Les feuillets β antiparallèles constituent, quant à eux, des réseaux de cycles à dix et quatorze chaînons qui se succèdent de manière alternative pour former respectivement des paires d'acides aminés liés par liaison hydrogène (HB) et des paires d'acides aminés non-liés par liaison hydrogène (NHB, Figure 3c).

De la même façon, les chaînes latérales des acides aminés sont positionnées alternativement sur la face supérieure et sur la face inférieure du feuillet β , c'est-à-dire au-dessus ou au-dessous du plan formé par le réseau de liaisons hydrogènes (Figure 3d). Elles sont essentielles à la structuration et à la stabilité du système dans la mesure où elles permettent des interactions interbrins dans les feuillets parallèles comme antiparallèles. Du fait de l'orientation relative des chaînes latérales, ces interactions sont plus importantes dans les paires NHB des feuillets antiparallèles (Figure 3f) que dans les paires HB ou dans les feuillets parallèles (Figure 3e).

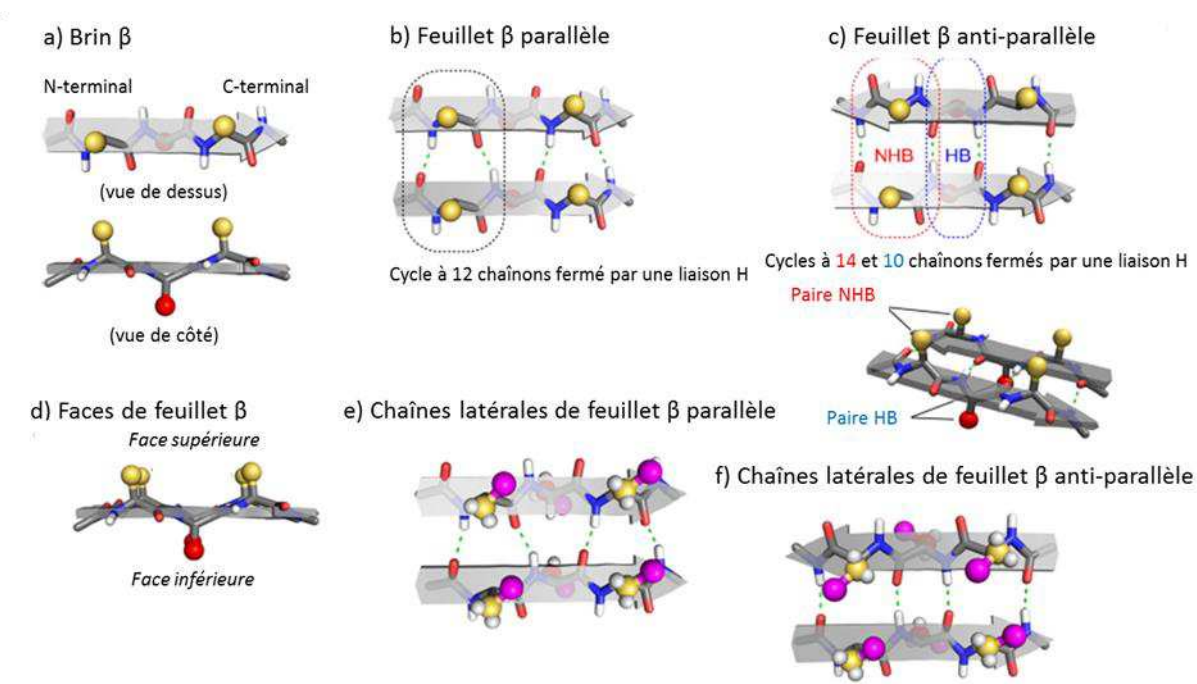


Figure 3 : Anatomie des feuillets β . a) Brin β . b) Feuillet β parallèle. c) Feuillet β antiparallèle. d) Différentes faces d'un feuillet β . e) Orientation des chaînes latérales dans un feuillet parallèle et f) Orientation des chaînes latérales dans un feuillet antiparallèle.¹⁰

Les feuillets β protéiques ne sont généralement pas plans mais ont plutôt tendance à adopter une structure «twistée» dans laquelle les brins sont légèrement décalés les uns par rapport aux autres. La déviation observée entre deux brins consécutifs peut atteindre jusqu'à 30° environ. Les fluctuations des valeurs d'angles dièdres (ϕ , ψ)¹¹ ou l'encombrement des chaînes latérales vis-à-vis du squelette sont des éléments qui tendent à justifier l'apparition de ce type de torsion. La transthyrétine

¹⁰ Adaptée de P.-N. Cheng, J. D. Pham, J. S. Nowick. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5477–5492.

¹¹ C. Chothia. *J. Mol. Biol.* **1973**, *75*, 295–302.

(transporteur de thyroxine et rétinol) est un exemple classique de feuillet β antiparallèle twisté (Figure 4). Cette torsion présente toujours la même orientation cependant la littérature utilise deux conventions contradictoires pour la décrire. Si elle est définie comme l'angle de croisement des brins, alors la torsion est gauche.¹² En revanche, si elle est définie comme la torsion progressive de la direction des liaisons hydrogènes, alors elle est droite.¹³ La notion de torsion droite est néanmoins la plus couramment utilisée actuellement. De manière générale, ce sont les feuillets β à deux brins qui montrent les architectures les plus twistées, les feuillets β antiparallèles sont, quant à eux, plus fréquemment twistés que les feuillets parallèles.

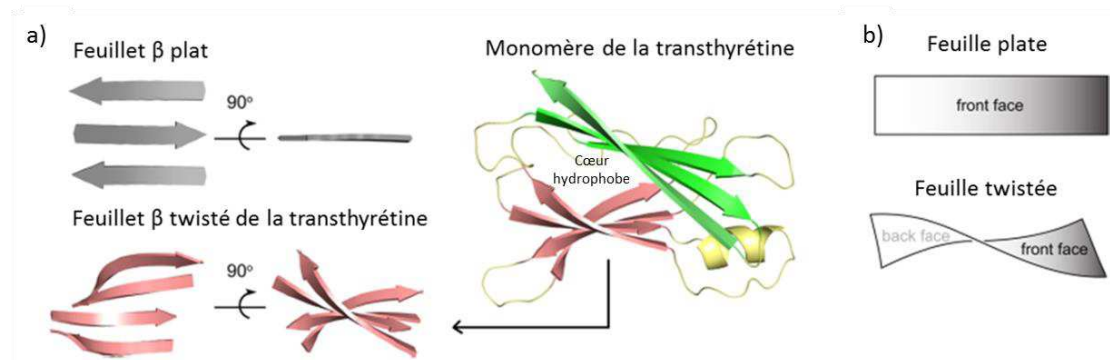


Figure 4 : Représentation schématique d'un feuillet β plat et du feuillet β twisté de la transthyréine.¹⁰

2.2. Sandwich β

Le sandwich β est une structure tertiaire protéique qui se forme lorsque deux feuillets β antiparallèles se font face et interagissent *via* des interactions hydrophobes. Les directions des brins des deux feuillets sont alors souvent perpendiculaires, la distance interfeuillet étant d'environ 10 Å. Les faces situées à l'extérieur du sandwich β sont généralement hydrophiles et interagissent la plupart du temps avec des molécules d'eau. À l'inverse, les interactions des faces internes permettent de former le cœur hydrophobe du complexe. Cette structure tertiaire, très abondante dans les protéines, fournit des macro-assemblages quaternaires possédant souvent des fonctions très spécifiques. La transthyréine précédemment évoquée forme par exemple une structure quaternaire en sandwich β capable de transporter le thyroxine et le rétinol (Figure 4).¹⁴ Deux sandwichs β peuvent aussi interagir face à face pour donner des structures quaternaires plus complexes à quatre niveaux, générant ainsi un cœur hydrophobe supplémentaire entre les deux sandwichs β . Par exemple, les chaînes protéiques

¹² a) F. A. Quioco, G. L. Gilliland, G. N. Phillips Jr. *J. Biol. Chem.* **1977**, *252*, 5142-5149. b) P. J. Shaw, H. Muirhead. *J. Mol. Biol.* **1977**, *109*, 475-485.

¹³ C. Chothia, M. Levitt, D. Richardson. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1977**, *74*, 4130-4134.

¹⁴ a) C. C. F. Blake, M. J. Geisow, I. D. A. Swan, C. Rerat, B. Rerat. *J. Mol. Biol.* **1974**, *88*, 1-12. b) C. C. F. Blake, S. J. Oatley. *Nature* **1977**, *268*, 115-120. c) A. M. Damas, S. Ribeiro, V. S. Lamzin, J. A. Palha, M. J. Saraiva. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **1996**, *52*, 966-972.

dites «légère» et «lourde» de l'immunoglobuline G (IgG) s'assemblent par interactions quaternaires entre les sandwichs β de chaque chaîne pour former le site de liaison de l'antigène nécessaire à l'activation de l'IgG (Figure 5).¹⁵

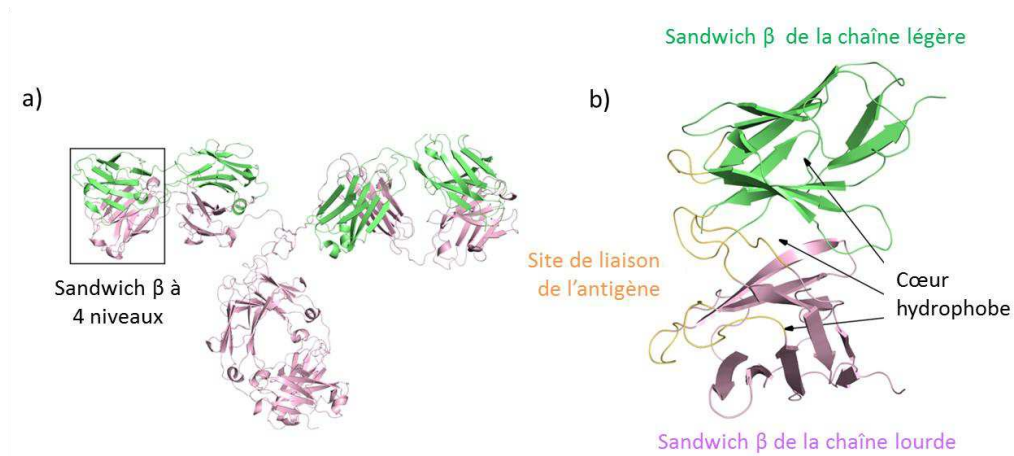


Figure 5 : a) Immunoglobuline G2a (PDB : 1IGT) et b) Détail du site de liaison de l'antigène sur IgG2a, mise en évidence du cœur hydrophobe des chaînes légères et lourdes et du cœur hydrophobe situé entre les deux sandwichs β .¹⁰

2.3. Tonneau β

Un motif en tonneau β est constitué d'un seul feuillet β qui forme une structure cylindrique fermée dans laquelle tous les brins sont liés les uns aux autres par liaison hydrogène. En particulier, le premier brin est engagé dans des liaisons hydrogènes avec le dernier brin. Les brins des tonneaux β sont généralement disposés de manière antiparallèle. La plupart du temps, les tonneaux forment des cylindres dont les polarités intérieures et extérieures sont opposées. Il existe trois modes de repliement des brins susceptibles de former un tonneau β . Le plus immédiat est le mode en «va-et-vient» (*up and down*) où chaque brin interagit par liaison hydrogène avec le brin qui le précède ou le suit directement dans la séquence primaire. Ce mode de repliement est, par exemple, observé dans le tonneau β à huit brins de la protéine de liaison du rétinol présente dans le plasma humain (RBP, *retinol binding protein*, Figure 6). La cavité formée ici est hydrophobe et, par son intermédiaire, la protéine est capable de lier et de transporter la vitamine A (rétinol) une fois sécrétée dans l'environnement extracellulaire.

¹⁵ L. J. Harris, S. B. Larson, K. W. Hasel, A. McPherson. *Biochemistry* **1997**, *36*, 1581–1597.

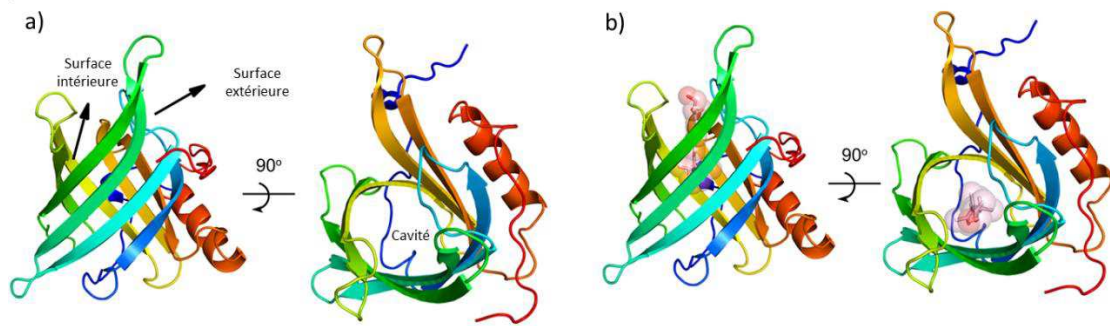


Figure 6 : a) Tonneau β à huit brins en va-et-vient de la protéine de liaison du rétinol (PDB : 1BRP) et b) Complexe formé par la protéine de liaison du rétinol et le rétinol.¹⁰

Le mode de repliement le plus commun des tonneaux β antiparallèles est celui qualifié de « clé grecque » où les brins β adjacents dans l'espace ne sont pas nécessairement adjacents dans la séquence primaire et se retrouvent alors reliés par de longues boucles d'acides aminés. La γ -cristalline est un exemple de structure en clé grecque. Cette protéine du cristallin est constituée de deux domaines quasiment identiques comportant eux-mêmes deux motifs en clé grecque organisés en un tonneau β à huit brins (Figure 7).¹⁶ Pour chacun de ces arrangements de quatre brins β antiparallèles, les trois premiers brins sont adjacents tandis que le quatrième est adjacent au premier. Ces derniers sont reliés par une longue boucle et forment ainsi des connexions de type +1,+1,-3. Ces motifs rappellent les représentations antiques de clés grecques d'où ils tirent leur nom.

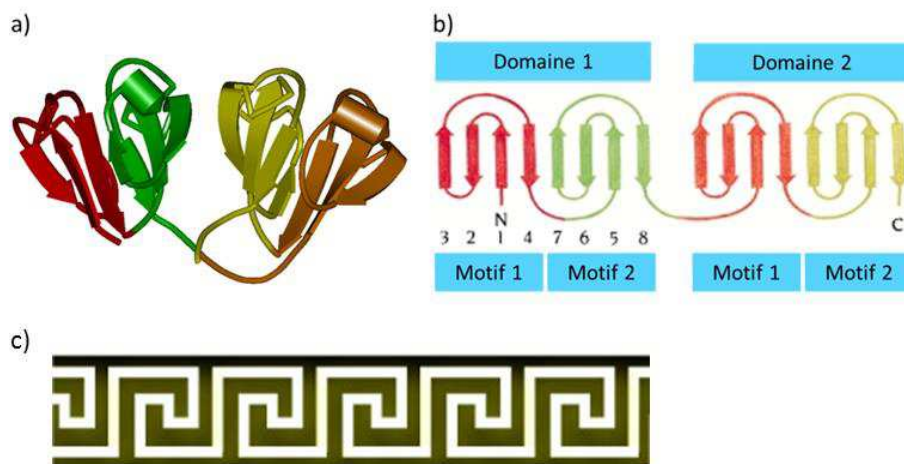


Figure 7 : a) Structure cristalline de la γ cristalline (PDB : 1GCS) et b) Représentation schématique du repliement de la γ cristalline. c) et d) Motifs en clé grecque inspirés par les bas-reliefs grecs.

Enfin, le troisième mode de repliement, dit en « gâteau roulé » (*jelly roll fold*), est une variante du motif en clé grecque. Il constitue le domaine principal des protéines des capsides de nombreux virus sphériques comme le virus de la nécrose du tabac (Figure 8a et b). Ce mode de repliement est rencontré

¹⁶ P. F. Lindley, S. Najmudin, O. Bateman, C. Slingsby, D. Myles, S. Kumaraswamy, I. Glover. *J. Chem. Soc., Far. Trans.* **1993**, 89, 2677-2682.

lorsque des feuillets β à huit brins s'organisent par paires (1-8, 2-7, 3-6 et 4-5) puis s'enroulent autour d'un tonneau (Figure 8c et d). Il s'agit en quelque sorte d'un motif en clé grecque possédant un degré de rotation supplémentaire.

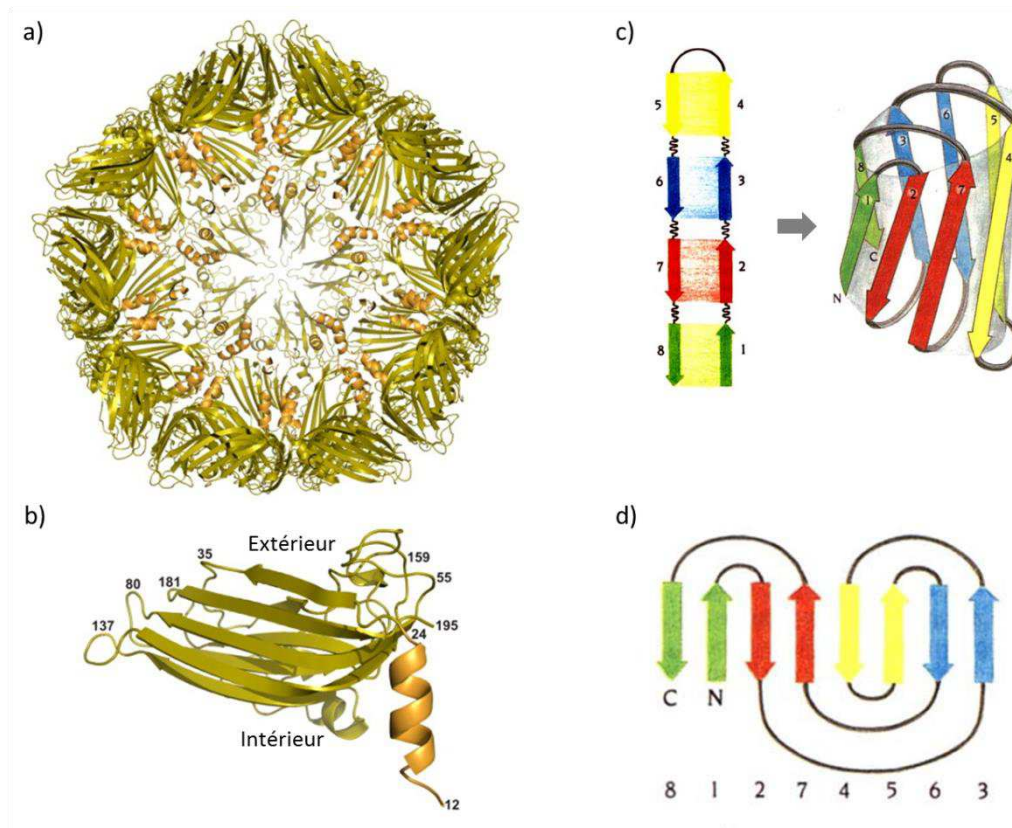


Figure 8 : a) Représentation de la structure secondaire de la demi-capside du virus de la nécrose du tabac (PDB : 2BUK). b) Détail de la sous-unité en tonneau β présentant un motif en gâteau roulé.¹⁷ c) Illustration schématique de l'organisation du motif en gâteau roulé et d) son diagramme topologique.^{8b}

2.4. Turbine β

La turbine β est une architecture protéique composée de quatre à huit feuillets β en forme de pales disposés de façon toroïdale autour d'un axe central (Figure 9). Chaque feuillet β possède généralement quatre brins antiparallèles en va-et-vient twistés de sorte que l'orientation entre le premier et le quatrième brin soit quasi-perpendiculaire. Ces turbines moléculaires sont généralement utilisées comme module de reconnaissance. Leurs fonctions sont variées et elles peuvent interagir avec une large gamme de biomolécules : protéines, ions, sucres, petites molécules organiques et acides nucléiques.¹⁸ Le site actif de ces protéines se situe généralement sur une seule face au centre de la turbine.

¹⁷ S. W. Lane, C. A. Dennis, C. L. Lane, C. H. Trinh, P. J. Rizkallah, P. G. Stockley, S.E.V. Phillips. *J. Mol. Biol.* **2011**, 413, 41–50.

¹⁸ W. Kagawa, T. Sagawa, H. Nikib, H. Kurumizaka. *Acta Cryst.* **2011**, D67, 1045–1053.

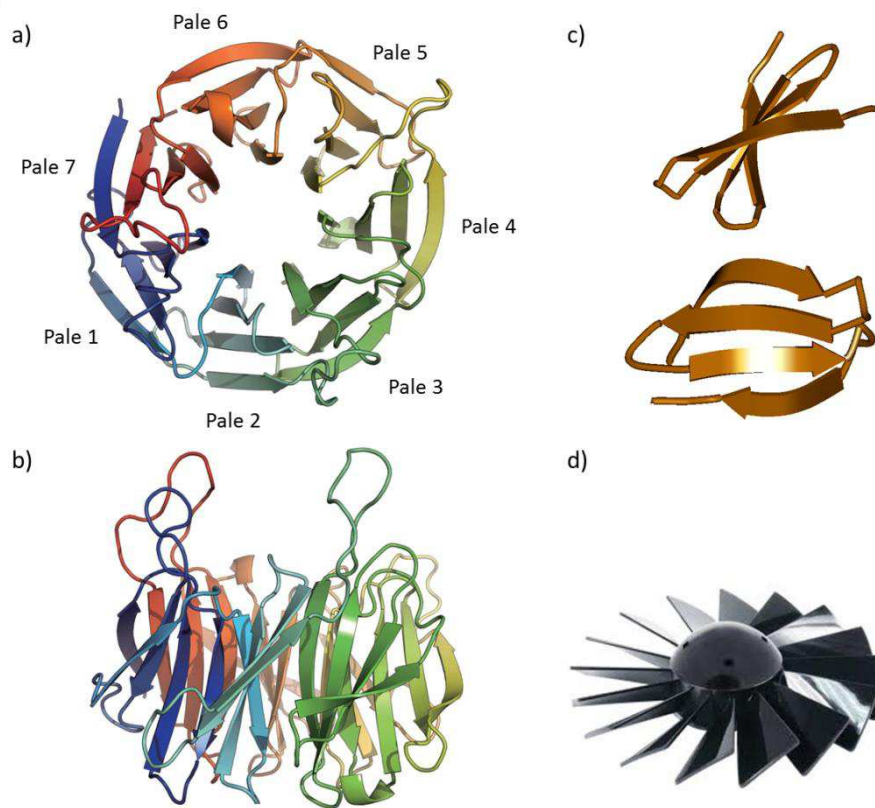


Figure 9 : Structure cristalline de la protéine YncE₃₁₋₃₅₃ de *E. Coli* : a) vue de dessous, b) vue de face (PDB : 3VGZ) et c) détail d'une pale en feuillet β antiparallèle (vue de dessus et de face). d) Analogie avec une turbine.

2.5. Hélice β

Une hélice β est une structure hélicoïdale composée d'une succession de brins β et de boucles disposés de façon quasi-orthogonale par rapport à l'axe de l'hélice. Elle est stabilisée par la présence de liaisons hydrogènes unissant chacun des brins avec ceux situés au-dessus ou au-dessous. Les brins β consécutifs dans l'hélice le sont généralement aussi dans la séquence primaire d'acides aminés. Ils forment un ensemble possédant deux ou trois faces et créent ainsi une cavité elliptique ou triangulaire. Des hélices β gauches comme droites ont été identifiées.

En 1993, un premier exemple d'hélice β a été observée au sein de la structure de la pectate lyase C extraite de *Erwinia chrysanthemi*, une bactérie pathogène des plantes.¹⁹ Cette famille de protéines constitue un facteur de virulence récurrent dans plusieurs pathologies végétales caractérisées par une macération des tissus et une mort cellulaire. Elle est impliquée dans le clivage de la liaison α -1,4-glycosidique de l'acide polygalacturonique, pectate majeure des organismes végétaux.

¹⁹ a) M. D. Yoder, N. T. Keen, F. Journak. *Science* **1993**, *260*, 1503–1507. b) M. D. Yoder, F. Journak. *FASEB J.* **1995**, *9*, 335–342. c) R. D. Scavetta, S. R. Herron, A. T. Hotchkiss, N. Kita, N. T. Keen, J. A. E. Benen, H. C. M. Kester, J. Visser, F. Journak. *Plant Cell* **1999**, *11*, 1081–1092.

Les protéines de cette famille se composent d'un unique brin polypeptidique replié en une hélice β droite de 34 Å de long effectuant sept tours complets et déterminant trois faces (Figure 10a). Les hélices β peuvent aussi se former par assemblage de plusieurs chaînes polypeptidiques. L'hélice β du trimère (gp27-gp5*-gp5C)₃ de perforation des membranes bactériennes du bactériophage T4 est en fait une triple hélice composée de trois chaînes polypeptidiques enroulées selon un axe hélicoïdal pour former une cavité triangulaire (Figure 10b).²⁰ Les hélices β jouent aussi un rôle majeur dans l'agrégation de la protéine précurseur du prion fongique HET-s et donc dans la formation des fibrilles amyloïdes caractéristiques de cette pathologie. Il a été ainsi démontré que les fragments des résidus 218-289 de HET-s s'empilent pour former des hélices β le long de l'axe fibrillaire (Figure 10c).²¹

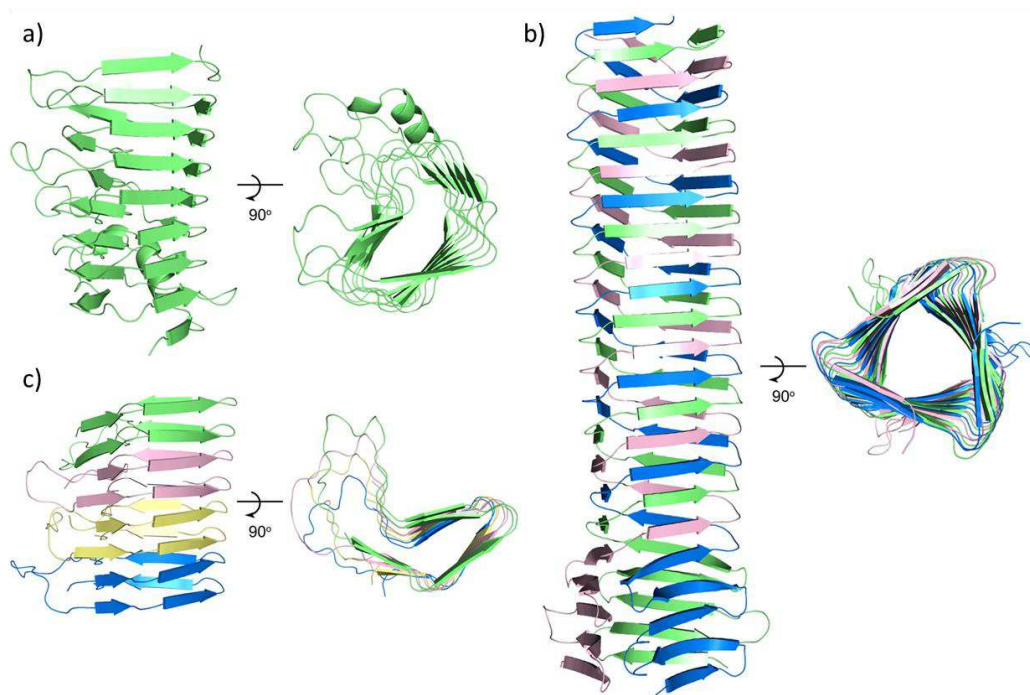


Figure 10 : Hélice β formée par la pectate lyase C (PDB : 2PEC). b) Hélice β trimérique du trimère (gp27-gp5*-gp5C)₃ de perforation des membranes bactériennes du bactériophage T4 (PDB : 1K28). c) Empilement d'hélices β formées par les résidus 218-289 de HET-s (PDB : 2RNM). Les couleurs différentes dans ces figures représentent des chaînes polypeptidiques différentes. Certains résidus sans influence sur l'architecture ont été omis pour plus de clarté.¹⁰

Pour sa part, le système le plus simple, à savoir l'hélice β à deux faces, est par exemple observé dans la structure de la protéase alcaline de *Pseudomonas Aeruginosa*. Cette protéase zinc-dépendante possède deux domaines structurellement très différents (Figure 11a). Le domaine *N*-terminal est le domaine protéolytique auquel se lie le zinc. Le domaine *C*-terminal se compose, quant à lui, de 21 brins β interagissant par liaison hydrogène et repliés en une hélice β droite. Ces brins sont connectés par des boucles riches en glycine comprenant au moins un résidu aspartate. Ce dernier permet la liaison avec

²⁰ S. Kanamaru, P. G. Leiman, V. A. Kostyuchenko, P. R. Chipman, V. V. Mesyanzhinov, F. Arisaka, M. G. Rossmann. *Nature* **2002**, *415*, 553–557.

²¹ C. Wasmer, A. Lange, H. Van Melckebeke, A. B. Siemer, R. Riek, B. H. Meier. *Science* **2008**, *319*, 1523–1526.

un ion Ca^{2+} par boucle (Figure 11b et c).²² L'interaction protéine-métal ainsi obtenue est essentielle au repliement de la molécule et à l'activation de la protéase. Bien que cette molécule possède en son sein de nombreux ions Ca^{2+} , elle ne contient pour autant aucune molécule d'eau et forme une cavité très hydrophobe. La famille des protéases alcalines étant utilisée par *Pseudomonas* et par d'autres pathogènes à gram négatif comme facteur de virulence, la connaissance de leur mode de repliement et de leur dynamique structurale est essentielle pour mieux comprendre la virulence de ces bactéries et la régulation des interactions hôte-pathogène.²³

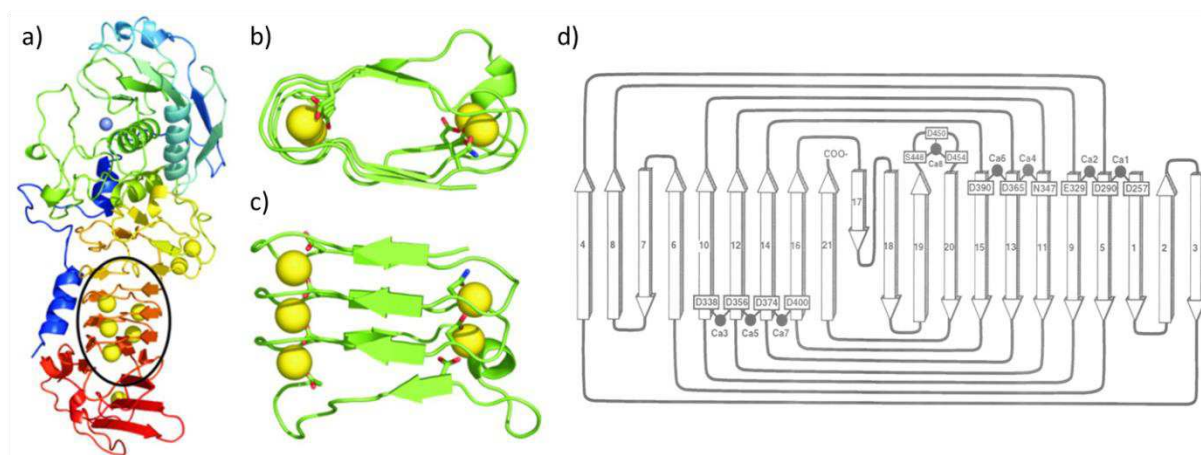


Figure 11 : a) Structure cristalline complète de la protéase alcaline de *P. Aeruginosa* (PDB : 1KAP) montrant la liaison du zinc (sphère bleue) au site actif et l'hélice β (cercle noir) du domaine C-terminal. b) Détail de l'hélice β vue de dessous incluant la liaison entre les cinq atomes de calcium (sphères jaunes) et les résidus aspartates. d) Représentation topologique de l'hélice β .²² Les brins numérotés 4-21 se situent sur une face de l'hélice, ceux numérotés 18-3 sur l'autre face. Les ions Ca^{2+} sont marqués par des cercles noirs.

2.6. Prisme β

Le prisme β est un motif protéique comprenant trois feuillets β arrangés en forme de triangle. Il existe deux types de prismes β : le prisme β de type I pour lequel les brins sont disposés parallèlement à l'axe du prisme et le prisme β de type II comportant des brins perpendiculaires à l'axe du prisme. Chacun des trois feuillets formant le prisme est constitué de quatre brins antiparallèles disposés en clé grecque. Le prisme β est l'architecture caractéristique de la famille des lectines d'origine végétale. Ces protéines sont spécialisées dans la reconnaissance des sucres et possèdent un rôle majeur dans les mécanismes de symbiose et de défense des plantes.²⁵ La lectine de banane est un exemple de protéine structurée selon un prisme β de type I. Elle est extraite de la pulpe des bananes mûres (*Musa acuminata*

²² U. Baumann, S. Wu, K. M. Flaherty, D. B. McKay. *The EMBO Journal* **1993**, *12*, 3357-3364.

²³ L. Zhang, J. F. Conway, P. H. Thibodeau. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 4311-4322.

²⁴ Adaptée de A. J. Scotter, M. Guo, M. M. Tomczak, M. E. Daley, R. L. Campbell, R. J. Oko, D. A. Bateman, A. Chakrabarty, B. D. Sykes, P. L. Davies. *BMC Struct. Biol.* **2007**, *364*, 796-800.

²⁵ A. Sharma, D. Chandran, D. D. Singh, M. Vijayan. *J. Biosci.* **2007**, *32*, 1089-1110.

et *Musa balbisiana*) et peut lier spécifiquement le mannose ou les oligosaccharides contenant du mannose. Elle se présente sous la forme d'un homodimère de prisme β de type I et possède deux sites de liaison de sucres par prisme (Figure 12).²⁶

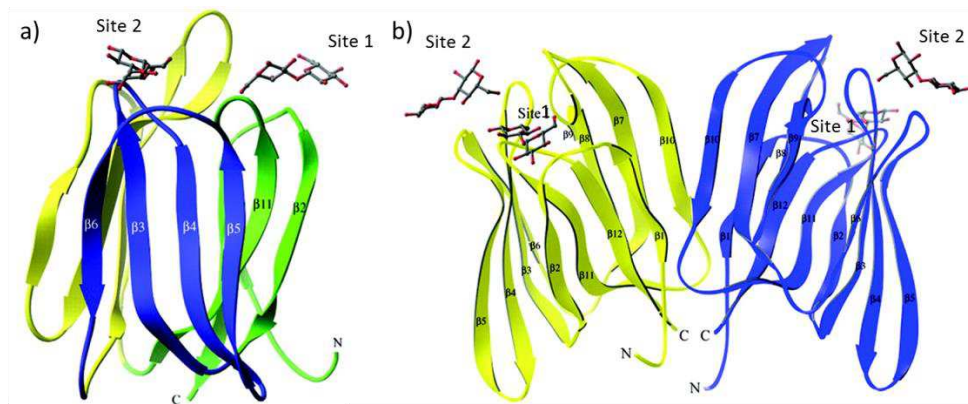


Figure 12 : a) Structure cristalline du monomère de la lectine de banane et liaison du laminaribiose sur deux sites différents. Les trois faces du prisme β de type I ont été colorées différemment pour faciliter la lecture. b) Structure cristalline du dimère de la lectine de banane. Les monomères ont été colorés respectivement en jaune et en bleu.²⁶

Dans la famille des lectines, certaines molécules sont aussi disposées en prismes β de type II. C'est par exemple le cas de la lectine extraite de *Remusatia vivipara*, plante de la famille des Aracées utilisée dans la médecine traditionnelle pour traiter les abcès et les plaies. Cette lectine est constituée d'un homodimère dont chaque monomère possède deux domaines en prisme β de type II. Ces prismes sont formés par trois feuillet contenant chacun quatre brins antiparallèles perpendiculaires à l'axe du prisme (Figure 13). Chaque prisme β comporte trois sites de liaison de complexes N-glycanes, l'unité mannose simple n'étant pas reconnue par la protéine.²⁷

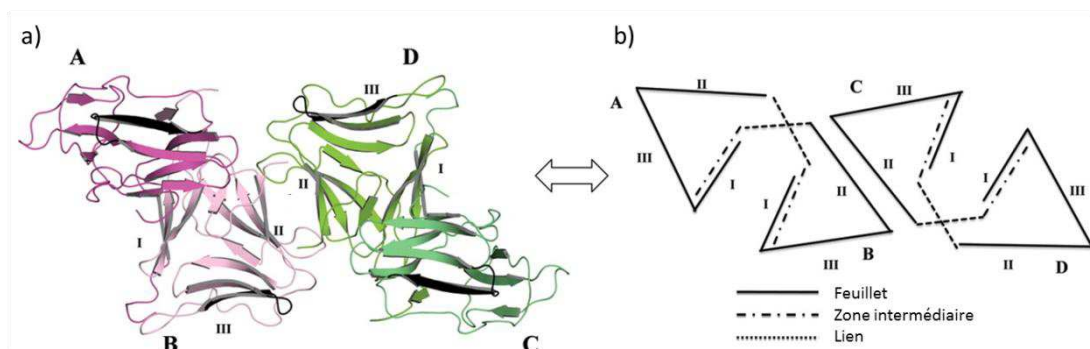


Figure 13 : a) Structure cristalline de la lectine de *R. vivipara* dimérique. Le monomère 1 (prisme A et B) est indiqué en rose, le monomère 2 (prisme C et D) en vert. b) Représentation schématique du dimère de la lectine de *R. vivipara*.²⁷

²⁶ J. L. Meagher, H. C. Winter, P. Ezell, I. J. Goldstein, J. A. Stuckey. *Glycobiology* **2005**, *15*, 1033-1042.

²⁷ K. N. Shetty, G. G. Bhat, S. R. Inamdar, B. M. Swamy, K. Suguna. *Glycobiology* **2012**, *22*, 56-69.

2.7. Assemblages supramoléculaires de feuillets β d'ordre supérieur

Dans le cas de l'immunoglobuline G précédemment évoqué, il a été possible de constater que leurs surfaces externes très hydrophobes conféraient aux sandwichs et aux hélices β une tendance naturelle à former des structures quaternaires à quatre niveaux par interaction hydrophobe entre leurs chaînes latérales (Figure 5). Ce motif en sandwich β à quatre niveaux adopte une symétrie C_2 dans les fibrilles formées par le peptide β -amyloïde $A\beta_{1-40}$ caractéristique de la maladie d'Alzheimer.²⁸ Cette forme de fibrille est constituée de deux protofilaments assemblés en sandwich β par interaction hydrophobe, chacun de ces protofilaments résultant lui-même de l'empilement de molécules $A\beta_{1-40}$ (Figure 14a). Ces mêmes fibrilles $A\beta_{1-40}$ peuvent aussi former un polymorphe de symétrie C_3 dont les interactions hydrophobes tolèrent l'insertion d'un troisième protofilament (Figure 14b).²⁹ Enfin, le même type structures quaternaires de symétrie C_3 est observé chez la protéine *tailspike* du bactériophage P22. Il consiste en un assemblage supramoléculaire de 200 Å de long de trois hélices β par interaction hydrophobe deux à deux (Figure 14c).

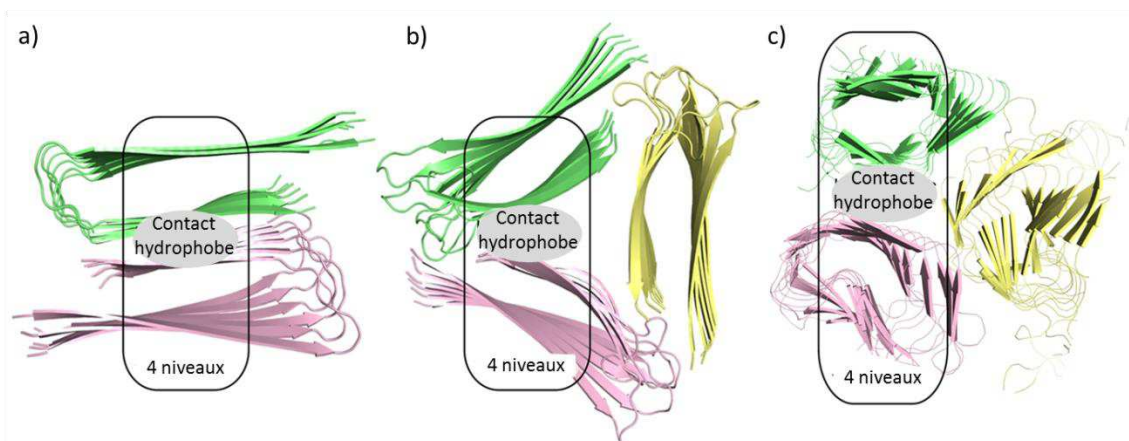


Figure 14 : a) Forme de symétrie C_2 des fibrilles $A\beta_{1-40}$. b) Forme de symétrie C_3 des fibrilles $A\beta_{1-40}$. c) Superstructure triangulaire de symétrie C_3 formée par la protéine *tailspike* du bactériophage P22 (PDB : 1TSP). Certains résidus sans influence sur l'architecture ont été omis pour plus de clarté.¹⁰

En plus de ces topologies tout- β , les feuillets β peuvent se combiner avec des hélices α pour former des assemblages supramoléculaires α/β . La séquence la plus commune de ces topologies α/β consiste en une succession de brins β et d'hélices α où les hélices servent de connexions entre des brins β parallèles et où les brins interagissent entre eux par liaison hydrogène. La sous-unité β - α - β - α - β , appelée motif de Rossmann, est souvent identifiée sur des protéines liant les nucléotides (Figure

²⁸ a) A. T. Petkova, W.-M. Yau, R. Tycko. *Biochemistry* **2006**, *45*, 498–512. b) V. H. Finder, R. Glockshuber. *Neurodegener. Dis.* **2007**, *4*, 13–27. c) M. Fändrich, M. Schmidt, N. Grigorieff. *Trends Biochem. Sci.* **2011**, *36*, 338–345.

²⁹ a) A. K. Paravastu, R. D. Leapman, W.-M. Yau, R. Tycko. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 18349–18354. b) J. Meinhardt, C. Sachse, P. Hortschansky, N. Grigorieff, M. J. Fändrich. *Mol. Biol.* **2009**, *386*, 869–877. c) Y. Miller, B. Ma, R. Nussinov. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4820–4838.

15a).³⁰ Au-delà de cette séquence isolée, il existe deux grandes familles de domaines α/β : les tonneaux α/β et les enroulements α/β en forme de fer à cheval. Dans le tonneau α/β , le motif β - α - β - α est répété quatre fois ou plus. Le cœur du motif est constitué par le feuillet β parallèle résultant de l'association des brins. Ce feuillet est entouré d'hélices α qui l'isolent du solvant. Les hélices sont amphiphiles et leurs faces non polaires s'agglomèrent contre la paroi hydrophobe d'un côté du feuillet. Le centre de tonneau est généralement rempli des chaînes latérales hydrophobes appartenant à l'autre face du feuillet β . Il s'agit d'un motif très observé présent dans près de 10% des structures enzymatiques et découvert pour la première fois chez la triose-phosphate isomérase (TIM, Figure 15b et c).³¹ Dans les enroulements α/β , les brins β parallèles forment un feuillet ouvert enroulé dans une structure semblable à celle d'un fer à cheval (Figure 15d). Ces domaines sont aussi appelés « domaines riches en leucine » à cause de l'inhabituel grand nombre de leucine hydrophobe qui les constitue. Ils sont composés d'une succession de brins β et d'hélices α arrangés en fer à cheval de telle sorte que les feuillets β soient situés à l'intérieur de la courbure et les hélices α à l'extérieur. Une face du feuillet β et une face de l'hélice α se trouvent donc exposés au solvant, ils sont principalement constitués de résidus hydrophiles. À l'inverse, la région située entre les hélices et le feuillet est principalement hydrophobe et forme le cœur hydrophobe de l'enzyme.³²

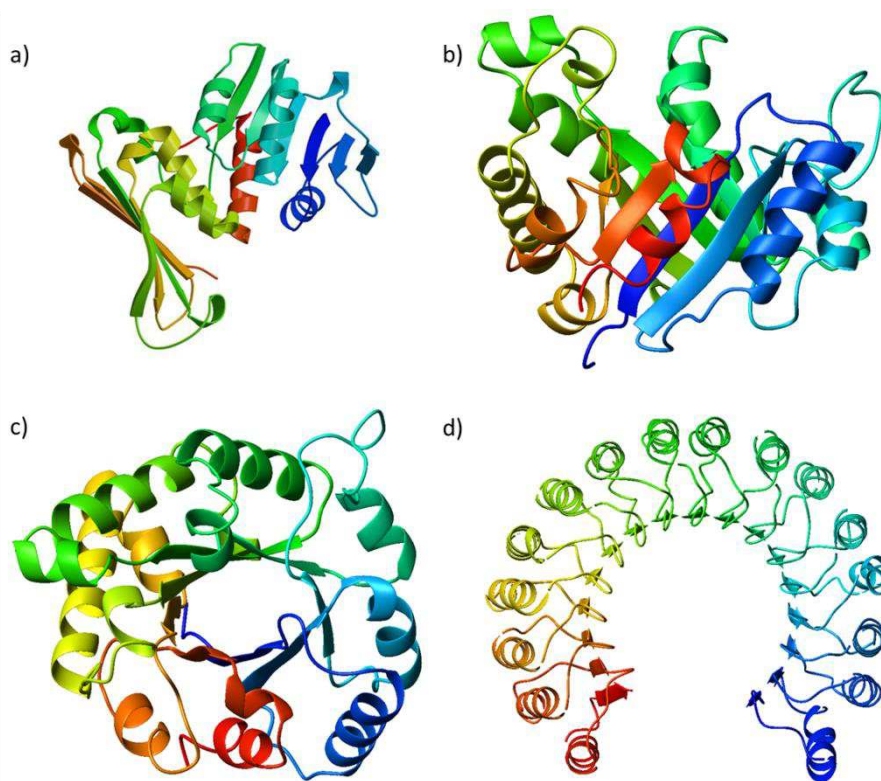


Figure 15 : a) Deux domaines de Rossmann de l'aspartate déshydrogénase (PDB : 1J5P). b) Vue de face et c) vue de dessous du tonneau α/β de la triose-phosphate isomérase (PDB : 8TIM). d) Vue de dessous de l'enroulement α/β en fer à cheval de l'inhibiteur de la ribonucléase de porc (PDB : 2BNH).

³⁰ S. Rao, M. Rossmann. *J. Mol. Biol.* **1973**, 76, 241–56.

³¹ D. Reardon, G. K. Farber. *FASEB J.* **1995**, 9, 497-503.

³² B. Kobe, J. Deisenhofer. *Nature* **1995**, 374, 183-186.

2.8. Interactions entre feuillets β

Les interactions entre feuillets β peuvent s'effectuer selon deux dispositions. La première consiste à interférer par liaison hydrogène entre brins appartenant à deux molécules différentes. Ce type d'interaction est classiquement observé dans les phénomènes de dimérisation de protéine et privilégie un processus de dimérisation antiparallèle selon une symétrie en C_2 . Les interactions entre résidus hydrophobes situés à l'interface et à l'intérieur de la protéine viennent généralement renforcer la stabilité de l'interface de dimérisation. La formation de ce type de structure quaternaire est souvent essentielle à l'activation des protéines. La protéine ParB forme ainsi un homodimère qui contribue à la séparation de l'ADN lors de la division cellulaire.³³ Sa dimérisation est effectuée au niveau de deux feuillets β antiparallèles à trois brins grâce à la génération de six liaisons hydrogènes (Figure 16a et b). Cette interface est stabilisée par des contacts de type hydrophobe entre les résidus F₃₀₀, Y₃₀₂ et F₃₀₄ présents à l'interface et la surface hydrophobe générée par l'hélice α de la protéine (Figure 16c).

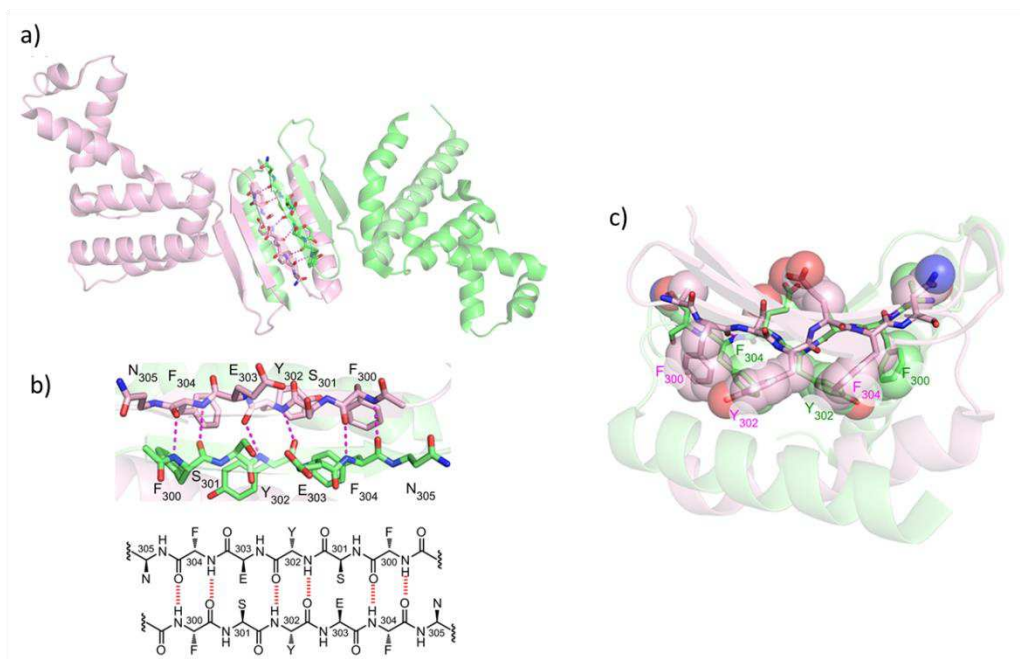


Figure 16 : a) Homodimère de ParB (PDB : 1ZX4). b) Détail de l'interface de dimérisation (feuille β antiparallèle). c) Contact hydrophobe entre les résidus F₃₀₀, Y₃₀₂ et F₃₀₄ de l'interface et l'hélice α de la protéine.¹⁰

L'assemblage entre feuillets β peut également s'effectuer selon une disposition en face-à-face des feuillets. Ces interactions sont observées dans les structures tertiaires et quaternaires des protéines et dans les structures supramoléculaires d'ordre supérieur précédemment évoquées, telles que le sandwich à quatre niveaux des fibrilles amyloïdes A β ₁₋₄₀ ou de l'immunoglobuline G. Elles sont généralement maintenues par interaction de type Van der Waals et par effet hydrophobe, ce qui

³³ M. A. Schumacher, B. E. Funnell. *Nature* **2005**, *438*, 516–519.

implique typiquement une complémentarité de formes des surfaces hydrophobes. Il existe différents modes d'interaction en face-à-face (Figure 17) : 1) le contact hydrophobe de type i/j ou $i/j/i+2$ dans lequel le résidu j interagit *via* de larges surfaces hydrophobes avec son ou ses voisins i ou $i+2$ du brin opposé selon si les brins sont alignés ou décalés ; 2) l'interdigitation de type $i/j/i+2$ dans laquelle le résidu j vient s'enchâsser entre les résidus du brin voisin i et $i+2$; 3) l'interaction de l'espace vacant de type $i-2/j/i+2$ dans laquelle le résidu j vient se placer dans l'espace laissé libre par un petit résidu lui faisant face (glycine ou alanine) et interagit alors avec les résidus adjacents $i-2$ et $i+2$. Contrairement à l'interdigitation, l'interaction de l'espace vacant implique l'alignement des brins.

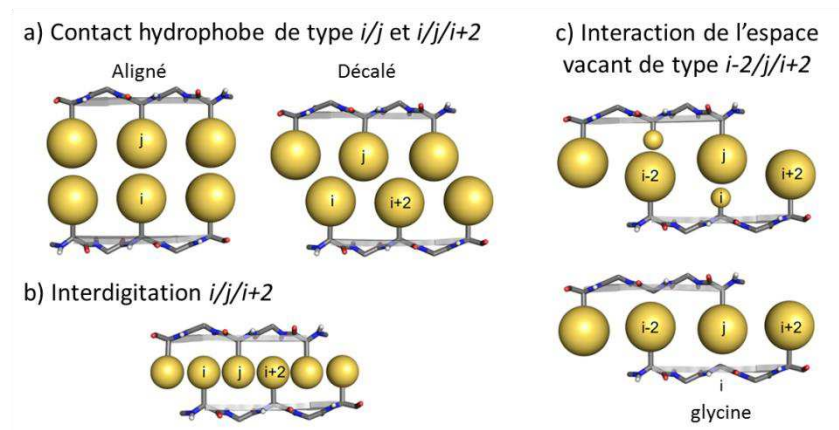


Figure 17 : Modes d'interaction en face-à-face des feuillets β .

3. Feuillet β artificiels

Les fonctions biologiques des protéines (enzyme, récepteur, agent infectieux...) dérivent directement de leur capacité à se replier en une structure en trois dimensions bien définie. Cependant, la compréhension des mécanismes de repliement protéique n'est pas encore totale. Les chimistes s'attachent donc depuis une dizaine d'années à concevoir et à synthétiser des composés capables de mimer les éléments remarquables de ces macrostructures complexes afin de mieux apprécier leur repliement, mais également afin de développer, en parallèle, des récepteurs moléculaires ou de nouveaux systèmes catalytiques. Ce sous-chapitre a pour objectif de décrire les avancées réalisées dans la synthèse de mimes de feuillet β . Seuls les feuilletts β *artificiels*, c'est-à-dire les modèles chimiques de feuilletts β contenant un dispositif non-naturel officiant en tant que gabarit, seront décrits. Nous nous intéresserons tout d'abord aux mimes de coudes et de brins β avant d'évoquer des structures plus complètes de mimes de feuillet β stabilisés par liaisons hydrogènes, liaisons covalentes ou empilement aromatique. Il est important de noter que, sans constituer une liste exhaustive, les exemples d'éléments structuraux évoqués ici seront sélectionnés pour être les plus représentatifs possibles.

3.1. Mimes de coude β

Les coudes β ont pour rôle d'initier la structuration des feuilletts β par l'induction d'un changement de direction favorable à l'empilement des brins polypeptidiques et à leur interaction par liaison hydrogène. Le coude β naturel se compose en général de deux à quatre acides aminés. On observe régulièrement la formation de liaisons hydrogènes entre le premier et le dernier résidu. Les chaînes latérales de ces acides aminés sont majoritairement polaires et/ou de faible encombrement stérique. D'une manière générale, les résidus proline (Pro) sont plus fréquemment rencontrés en position $i+1$ des coudes. Ils possèdent en effet une action déstabilisatrice sur l'organisation du feuillet (absence de groupement NH donneur de liaisons hydrogènes) et, de plus, leur structure cyclique rigide favorise l'orientation correcte du coude. Le motif $^{\text{D}}$ Pro présente ainsi un réel intérêt à être introduit en position $i+1$ de mimes artificiels de coude β pour favoriser l'adoption de structures en tête d'épingle. Il est alors accompagné en position $i+2$ d'un acide β , γ ou δ aminé artificiel (Figure 18a).³⁴

³⁴ R. Rai, P. G. Vasudev, K. Ananda, S. Raghothama, N. Shamala, I. L. Karle, P. Balaram. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5917–5926.

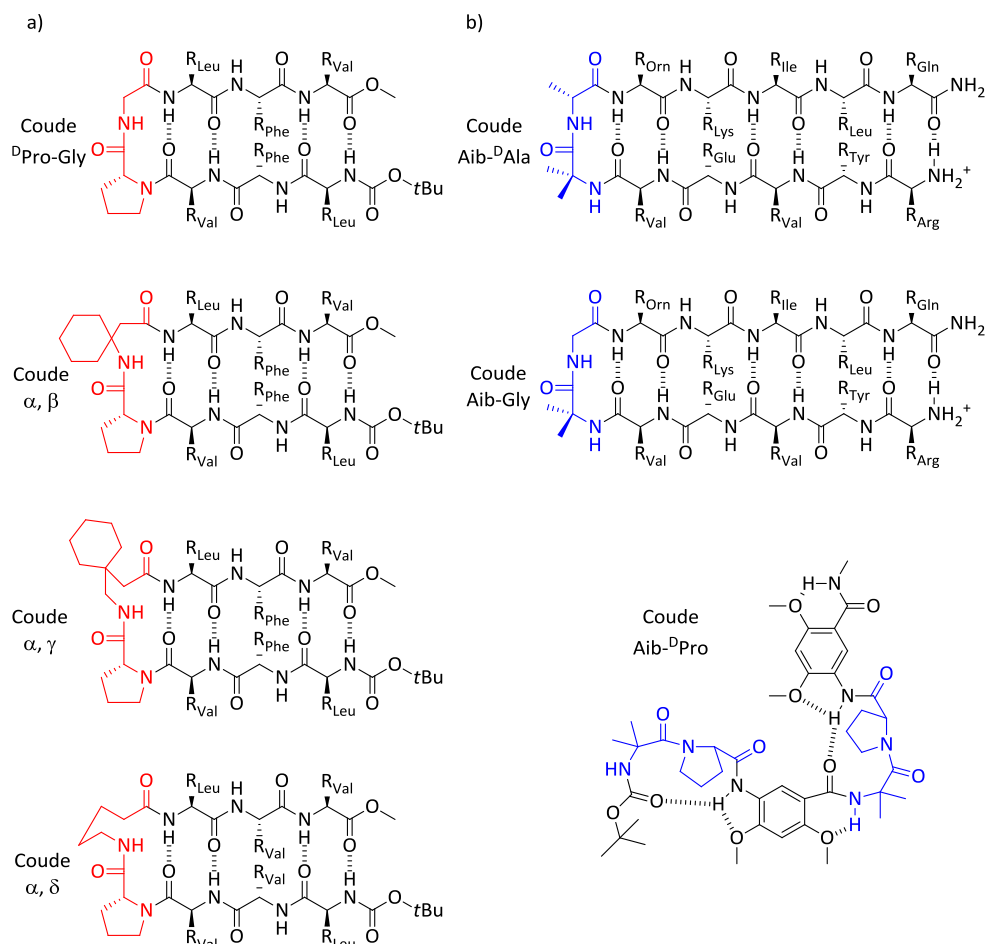


Figure 18 : a) Coudes α, β ; α, γ et α, δ à base de D Pro. b) Coudes à base de Aib.

L'acide α -aminobutyrique achiral (Aib) est un motif permettant d'induire une conformation en coude β lorsqu'il est combiné à un acide α aminé -D ou achiral (Figure 18b). Différents auteurs ont en effet montré que, lorsqu'elles sont incluses dans une séquence peptidique, les associations *Aib- D Ala* et *Aib-Gly* induisent une structure de coude β à la fois à l'état solide³⁵ et dans les solvants polaires (dont l'eau).³⁶ En revanche, dans les solvants apolaires, ces enchaînements adoptent une conformation hélicoïdale. Les associations *Aib- D Pro* et *Aib- D Val* sont, quant à elles, systématiquement à l'origine d'une conformation en coude β quel que soit la nature du solvant.³⁷ Ces résultats illustrent de façon plus générale qu'à l'image des unités chirales présentes naturellement dans les protéines, une unité achirale peut aussi jouer le rôle de coude β et induire un repliement correct des séquences auxquelles elle est associée. Sanjayan *et coll.* ont utilisé ce motif Aib conjointement avec la proline dans un foldamère hybride aliphatique-aromatique contenant l'acide 3-amino-4,6-diméthoxy-benzoïque (Adb) et capable de se replier en une succession de coudes β caractérisée à l'état solide comme en solution.³⁸

³⁵ S. Aravinda, N. Shamala, R. Rajkishore, H. N. Gopi, P. Balam. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3863–3865.

³⁶ L. R. Masterson, M. A. Etienne, F. Porcelli, G. Barany, R. P. Hammer, G. Veglia. *Biopolymers* **2007**, *88*, 746–753.

³⁷ R. Rai, S. Raghothama, R. Sridharan, P. Balam. *Biopolymers* **2007**, *88*, 350–361.

³⁸ D. Srinivas, R. Gonnade, S. Ravindranathan, G. J. Sanjayan. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7022-7025.

Il est aussi possible d'utiliser des mimes de coudes β de nature allylique constitués, par exemple, de l'unité azobenzène. Lorsque cette unité est introduite dans une séquence peptidique, la conformation en épingle à cheveu est défavorisée par la géométrie de l'isomère *trans*. À l'inverse, l'isomère *cis*, obtenu par photo-activation de l'isomère *trans*, permet d'observer le repliement en feuillet β des peptides linéaires auxquels il est associé (Figure 19a).³⁹ Par ailleurs, il est possible de suivre ce processus de pliage-dépliage photo-induit par des techniques de spectroscopie infrarouge ultra-rapide.⁴⁰ Il est aussi intéressant de remarquer que le remplacement des atomes d'azote de l'azobenzène par des atomes de carbone fournit le dérivé stilbène équivalent, plus stable à la température, mais dont les isomères *cis* et *trans* n'induisent pas de structures en épingle à cheveu à la fois dans le méthanol et dans le DMSO (Figure 19b).⁴¹ Le dérivé diphenylacétylène, associé à des peptides linéaires, favorise quant à lui une conformation en feuillet β malgré la présence de prolines déstabilisatrices sur l'un des brins β (Figure 19c).⁴²

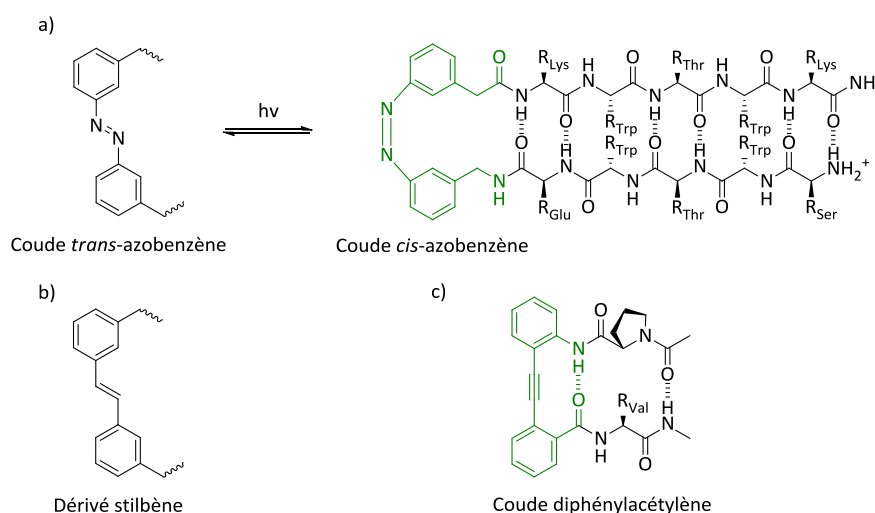


Figure 19 : a) Coude basé sur l'unité azobenzène. b) Dérivé stilbène. c) Coude basé sur l'unité diphenylacétylène.

De nombreux groupes de recherche ont reporté l'existence des mimes cycliques de coude β capables d'induire un repliement en épingle à cheveu des peptides linéaires auxquels ils sont associés. Parmi ces motifs, on peut citer les hétérocycles saturés ou insaturés comme le 1,2,3-triazole substitué en positions 1 et 4,⁴³ les dérivés prolines des spirobarbiturates,⁴⁴ les dibenzofuranes,⁴⁵ les

³⁹ a) S.-L. Dong, M. Löweneck, T. E. Schrader, W. J. Schreier, W. Zinth, L. Moroder, C. A. Renner. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1114–120. b) A. Aemissegger, V. Kräutler, W. F. Van Gunsteren, D. Hilvert. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2929–2936.

⁴⁰ T. E. Schrader, W. J. Schreier, T. Cordes, F. O. Koller, G. Babitzki, R. Denschlag, C. Renner, M. Löweneck, S.-L. Dong, L. Moroder, P. Tavan, W. Zinth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 15729–15734.

⁴¹ M. Erdélyi, A. Karlén, A. Gogoll. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 403–412.

⁴² D. S. Kemp, Z. Q. Li. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4179–4180.

⁴³ K. Oh, Z. Guan. *Chem. Commun.* **2006**, 3069–3071.

⁴⁴ L. Lomlim, J. Einsiedel, F. W. Heinemann, K. Meyer, P. Gmeiner. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3608–3611.

⁴⁵ R. Kaul, S. Deechongkit, J. W. Kelly. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11900–11907.

tétrahydroisoquinoléines⁴⁶ ou encore certains motifs bicycliques plus complexes⁴⁷ (Figure 20). Dans l'ensemble de ces cas, l'introduction de motifs cycliques a permis d'apporter de la rigidité aux systèmes favorisant ainsi une structuration des séquences en tête d'épingle.

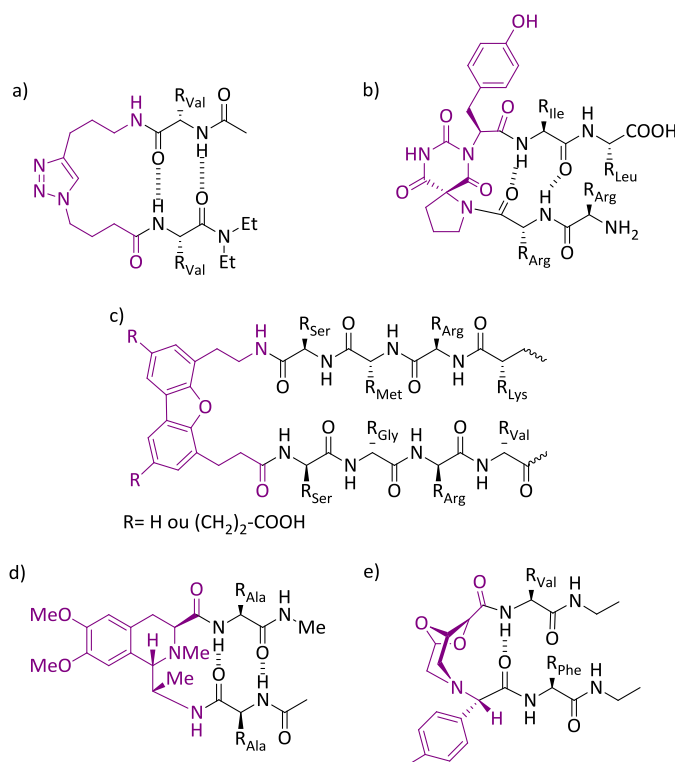


Figure 20 : Mimes de coudes β cycliques.

L'association de mimes de coudes possédant une extrémité acide et une extrémité amine avec de petits peptides composés uniquement d'acides α aminés conduit invariablement à la formation de feuillets β antiparallèles. En revanche, l'utilisation d'analogues diamines ou diacides de ces mêmes coudes permet la construction de feuillets β parallèles. Ainsi, l'acide *S,R* ou *R,S-cis*-cyclohexanedicarboxylique (CHDA) associé avec un résidu Gly permet la formation d'une unité diacide capable de mimer dans l'eau le repliement des feuillets β parallèles par alignement des deux peptides attachés par leurs extrémités *N*-terminales selon une conformation parallèle (Figure 21a).⁴⁸ Il est aussi possible d'utiliser le dérivé diamine 1,2-diamino-1,1-diméthyléthane (DADME) associé avec ^DPro⁴⁹ ou une unité diamine contenant un motif aziridine⁵⁰ pour agencer en conformation parallèle et, respectivement dans l'eau et dans le chloroforme, deux brins peptidiques attachés par leurs extrémités *C*-terminales (Figure 21b et c). Le caractère cyclique du dernier motif aziridine possède également l'avantage de renforcer la stabilité du coude.

⁴⁶ G. Lesma, E. Meschini, T. Recca, A. Sacchetti, A. Silvani. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5567–5578.

⁴⁷ E. Danieli, A. Trabocchi, G. Menchi, A. Guarna. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *10*, 1659-1668.

⁴⁸ F. Freire, J. D. Fisk, A. J. Peoples, M. Ivancic, I. A. Guzei, S. H. Gellman. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7839–7841.

⁴⁹ J. D. Fisk, S. H. Gellman. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 343–344.

⁵⁰ S. N. Filigheddu, M. Taddei. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3857-3860.

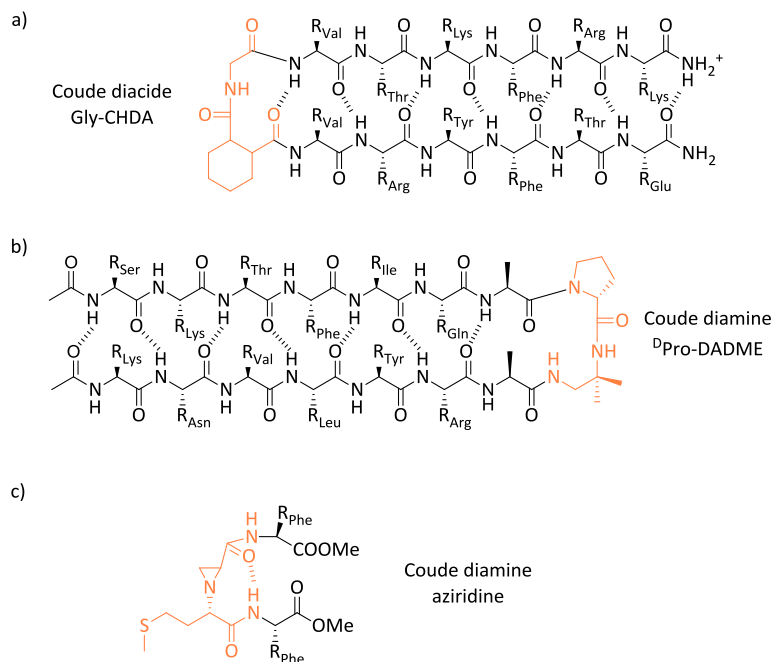


Figure 21 : Feuillet β en conformation parallèle basés sur des mimes de coude diacides ou diamines.

En plus des mimes de coudes β mettant en jeu des liaisons covalentes entre peptides linéaires, d'autres exemples de coudes utilisent le phénomène de coordination avec les métaux de transition pour permettre la formation *in situ* de structures en feuillet β . Lorsque de deux ligands peptidiques, fonctionnalisés par une phosphine en position C-terminale (L_C) pour l'un et en position N-terminale (L_N) pour l'autre, sont mis en présence de platine (II) ou de rhodium (I), ils conduisent à la formation sélective de complexes hétérobidentates $[MX_2-(L_C \bullet L_N)]$ (Figure 22). Les études structurales en solution et par diffraction des rayons X de ces complexes mettent en évidence la formation de structures en feuillet β antiparallèle à deux brins.⁵¹

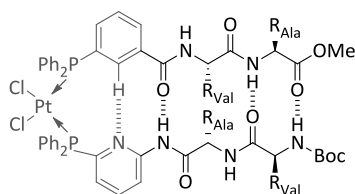


Figure 22 : Mime de coude basé sur la coordination métallique.

La grande variété de mimes de coudes β permet donc de moduler leurs propriétés (rigidité, solubilité) ou leurs activités. Certains mimes de coudes β adoptent des structures en épingle à cheveu capables de reproduire les propriétés structurales et fonctionnelles d'épitopes de peptides ou de protéines biologiquement très importants. En servant d'inhibiteurs d'interactions protéine-protéine ou protéine-acide nucléique, ils prétendent à jouer un rôle majeur dans le traitement de pathologies graves comme le cancer ou le SIDA.⁵²

⁵¹ A. C. Laungani, J. M. Slattery, I. Krossing, B. Breit. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4488-4502.

⁵² Pour revue, voir J. A. Robinson. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1278-1288.

3.2. Mimes de brin β

Le brin β est l'élément structural peptidique le plus simple. Il s'agit d'un arrangement linéaire ou plissé d'acides aminés dont les liaisons amides sont quasiment coplanaires, où les chaînes latérales sont alternativement situées au-dessus et au-dessous du plan formé par le squelette peptidique et dans lesquels aucune liaison hydrogène intramoléculaire entre les résidus aminoacides n'est observée. Comme évoqué précédemment, les interactions entre feuillets β sont au cœur de nombreux processus biologiques clés. Le développement de molécules capables de mimer les brins β pourrait ainsi conduire à la mise au point d'inhibiteurs enzymatiques ou d'antagonistes possédant des applications thérapeutiques très importantes. Pourtant les exemples de mimes de brins β reportés dans la littérature sont encore peu nombreux, probablement délaissés à cause de leur tendance à s'agréger mais aussi à cause de leur faible niveau d'organisation. Nous évoquerons ici les différentes stratégies d'imitation développées et ne les illustrerons que par quelques exemples représentatifs de mimes de brin β .⁵³

La conception d'un mime de brin β requiert l'introduction d'une unité capable de générer à la fois une orientation correcte des chaînes latérales mais aussi la formation de liaisons hydrogènes adéquates. L'intégration d'un élément cyclique au niveau d'un brin est un exemple de procédé couramment utilisé dans le développement de mimes de brin β car il apporte de la rigidité, et donc de la stabilité, à l'ensemble du système. Ces considérations ont amenées Hirschmann *et coll.* à envisager des mimes de brin β basés sur le motif pyrrolinone.⁵⁴ Ce motif présente l'avantage de posséder des atomes d'azote dont le caractère basique est comparable à celui des peptides et des carbonyles capables de former des liaisons hydrogènes. Les structures obtenues par diffraction des rayons X ont montré que les polypyrrolinones trisubstituées en 3,5,5 présentent des chaînes latérales et des groupements carbonyles accepteurs de liaisons hydrogènes reproduisant parfaitement la position de ceux d'un feuillet β polypeptidique (Figure 23). Quant aux NH, ils participent à la formation de liaisons hydrogènes intramoléculaires stabilisant la conformation en brin β , ainsi qu'à celle de liaisons hydrogènes intermoléculaires favorisant la formation du feuillet. Enfin, la présence ou l'absence de groupement protecteur sur l'azote terminal permet de contrôler la formation de feuillet parallèle ou antiparallèle.

⁵³ Pour revue sur les mimes de brins β , voir W. A. Loughlin, J. D. A. Tyndall, M. P. Glenn, T. A. Hill, D. P. Fairlie. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, PR32–PR69.

⁵⁴ A. B. Smith, M. C. Guzman, P. A. Sprengeler, T. P. Keenan, R. C. Holcomb, J. L. Wood, P. J. Carroll, R. Hirschmann. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9947-9962.

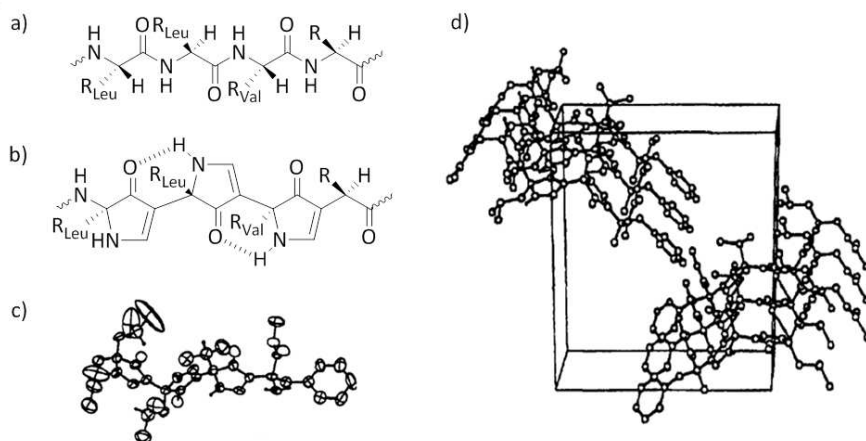


Figure 23 : a) Brin β peptidique et b) Mime de brin β à base de pyrrolinones. c) Structure cristalline d'une tripyrrolinone et d) arrangement de sa maille.

Selon la même stratégie, le remplacement de la liaison amide par un cycle 1,2,3-triazole permet l'obtention d'oligomères adoptant une conformation en zig-zig contrôlée par des interactions dipôle-dipôle.⁵⁵ Cette conformation est proche de celle des peptides β , notamment en ce qui concerne la position des chaînes latérales (Figure 24a, b et c). Enfin, le motif cyclopropane constitue un dernier exemple de mimes d'éléments peptidiques conformationnellement restreints par leur nature cyclique. Selon la configuration *cis* ou *trans* des substituants du cycle cyclopropane, la stéréochimie du carbone C_1' et la direction du cyclopropane, huit stéréo-isomères différents de tétrapeptides peuvent être obtenus (Figure 24d). La diversité structurale de ces huit stéréo-isomères est si forte qu'elle couvre une gamme de conformations allant du coude β au brin β .⁵⁶

La rigidification de structures en brin β peut aussi être réalisée par l'introduction d'unités aromatiques. Il existe ainsi des mimes de brin β au sein desquels les restrictions conformationnelles induites par la présence de liaisons hydrogènes intramoléculaires et par la présence d'unités aromatiques favorisent une structuration reproduisant la position des chaînes latérales des résidus d'un brin β peptidique. Ces oligomères sont, par exemple, constitués d'indolin-3-ones substituées en 2,2' et reliées en positions 4 et 7 par des espaceurs alcynes (Figure 24e).⁵⁷

⁵⁵ N. G. Angelo, P. S. Arora. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17134-17135.

⁵⁶ A. Mizuno, S. Miura, M. Watanabe, Y. Ito, S. Yamada, T. Odagami, Y. Kogami, M. Arisawa, S. Shuto. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1686-1689.

⁵⁷ P. N. Wyrembak, A. D. Hamilton. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4566-4567.

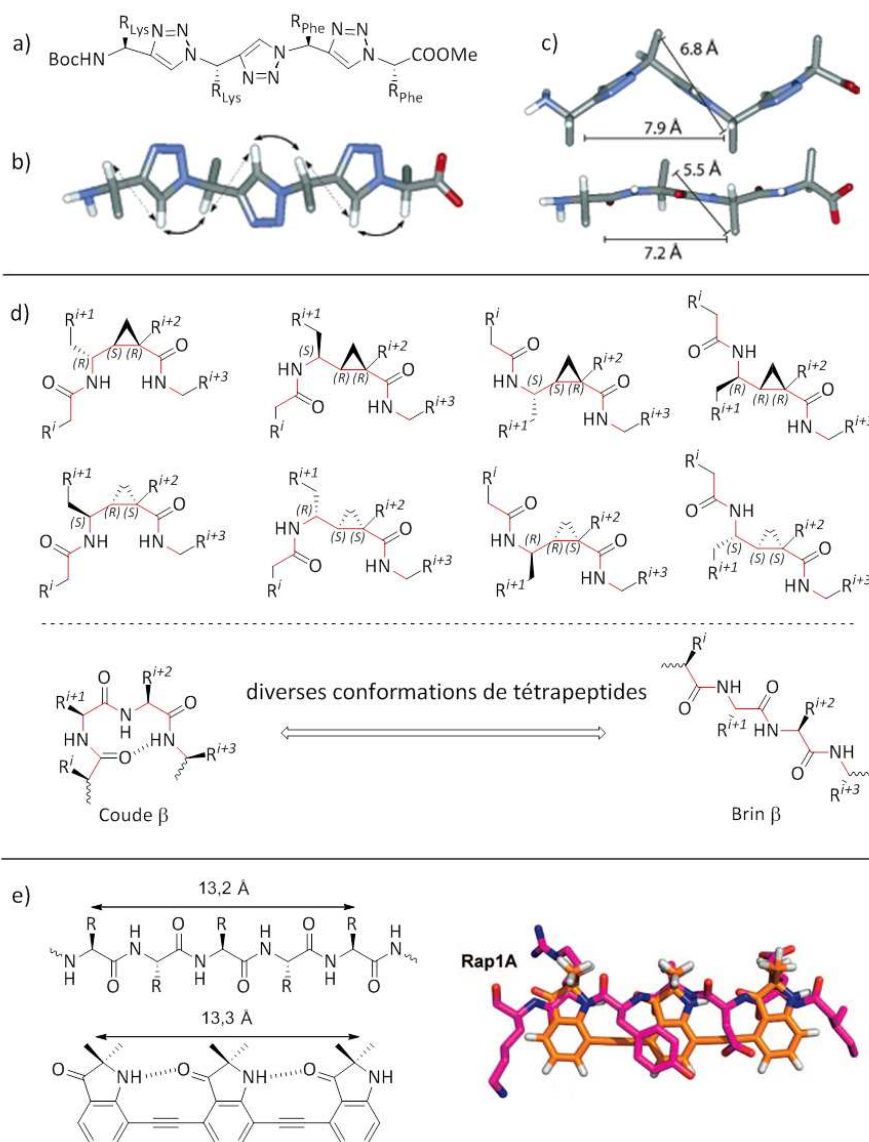


Figure 24 : a) Mimes de brin β à base de triazole et b) Conformation prédominante en zig-zig du triazolamère révélée par les expériences de ROESY. Les lignes pleines et en pointillés indiquent respectivement les corrélations NOE de forte et faible intensité. c) Comparaison du triazolamère en conformation zig-zig (en haut) et d'un peptide β (tétraalanine, en bas). Représentation des distances entre les chaînes latérales $i, i+1$ et $i, i+2$. Les chaînes latérales sont représentées par des groupements méthyles pour faciliter la lecture. d) Stéréo-isomères de tétrapeptides comprenant un motif cyclopropane et permettant d'obtenir une conformation en coude ou brin β . e) Comparaison de la distance entre les chaînes latérales en i et $i+2$ d'un brin β peptidique et d'une tris-indolin-3-one et superposition de la structure cristalline de la tris-indolin-3-one avec celle du peptide Rap1A.

Le développement de séquences mimant les brins β peptidiques a aussi pour objectif de mieux caractériser et de mieux comprendre le processus d'empilement des feuilletts β naturels. Les travaux de Sanjayan *et coll.* ont notamment mis en évidence des séquences hétéromériques abiotiques de foldamères mimant les brins β . Ces brins sont constitués d'acides aminés aliphatiques et aromatiques se répétant à intervalles réguliers (séquence Aib/Amb pour acide 3-amino-5-bromo-2-méthoxy

benzoïque, Figure 25).⁵⁸ Ils forment par auto-assemblage des structures en feuillet β possédant, à l'image des feuillets naturels, des liaisons hydrogènes intermoléculaires entre leurs fonctions amides.

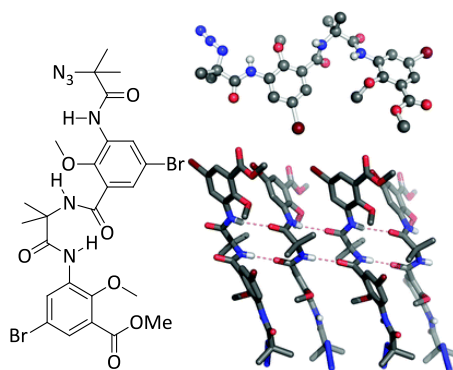


Figure 25 : Formule moléculaire et structure cristalline de foldamère en feuillet β de Sanjayan. Les liaisons hydrogènes interbrins sont représentées par des traits en pointillés. Pour simplifier la lecture, seuls les hydrogènes impliqués dans ces interactions ont été représentés.

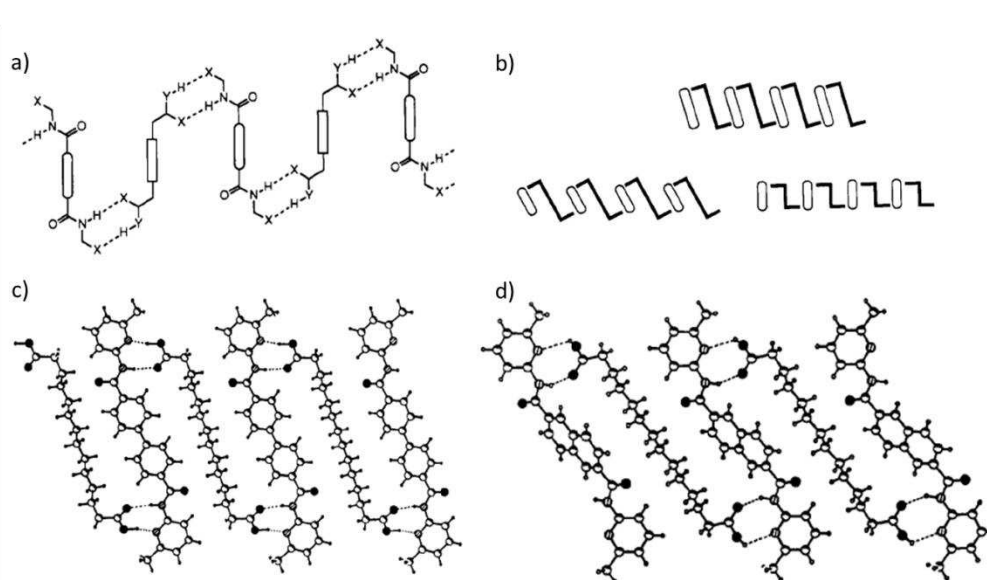


Figure 26 : a) Représentation schématique de l'assemblage par liaison hydrogène de brins de nature différente. b) Variation de la disposition angulaire des sous-unités en fonction de leur longueur. c) et d) Exemples de structure cristalline de dérivés bis-amidopyridines associés par liaison hydrogène à des diacides carboxyliques aliphatiques.

Hamilton *et coll.* ont également développé des assemblages moléculaires infinis basés, pour leur part, sur l'alternance de séquences complémentaires liées par liaisons hydrogènes interbrins. Ces assemblages sont constitués d'unités bis(amidopyridines) connectées à un espaceur aromatique rigide et d'unités diacides carboxyliques aliphatiques (Figure 26a).⁵⁹ De manière remarquable, le réseau de liaisons hydrogènes est toujours présent malgré les variations de taille des deux blocs moléculaires. Cette observation s'explique notamment par la présence de la liaison C α -amide du brin

⁵⁸ P.K. Baruah, N.K. Sreedevia, B. Majumdar, R. Pasrichab, P. Poddarb, R. Gonnadeb, S. Ravindranathanc, G.J. Sanjayan, *Chem. Comm.* **2008**, 712-714.

⁵⁹ F. Garcia-Tellado, S. J. Geib, S. Goswami, A. D. Hamilton. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9265-9269.

bis(amidopyridine) qui autorise le passage d'une conformation *syn* à une conformation *anti* (et inversement) selon la longueur du diacide aliphatique auquel il est associé. De plus, la disposition angulaire relative des blocs moléculaires varie aussi selon leur longueur pour permettre ainsi l'ajustement nécessaire à la formation du réseau de liaisons hydrogènes (Figure 26b).

Les homoduplexes dimériques ou trimériques basés sur la répétition du motif 3,6-diaminopyridazine sont des structures qui s'associent sur une face uniquement par complémentarité de liaison hydrogène. Elles conduisent à la formation d'architectures à deux brins moléculaires caractérisées en solution, par RMN, et à l'état solide (Figure 27a et b).⁶⁰ Contrairement aux assemblages précédents, ceux évoqués ici sont considérés comme *finis* et permettent le contrôle de la formation d'homo- ou d'hétéroduplexes. Il en est de même pour les brins anthranilamides développés par Li *et coll.* qui sont à l'origine de structures stabilisées par la présence de liaisons hydrogènes intramoléculaires qui pré-organisent le système et bloquent l'orientation des groupements en charge de former les liaisons hydrogènes intermoléculaires. L'association des liaisons hydrogènes intra- et intermoléculaires rendent ces systèmes particulièrement stables (Figure 27c et d) et permettent la formation d'homoduplexes dimériques, trimériques ou tétramériques basés sur l'auto-assemblage intermoléculaire d'amides.⁶¹

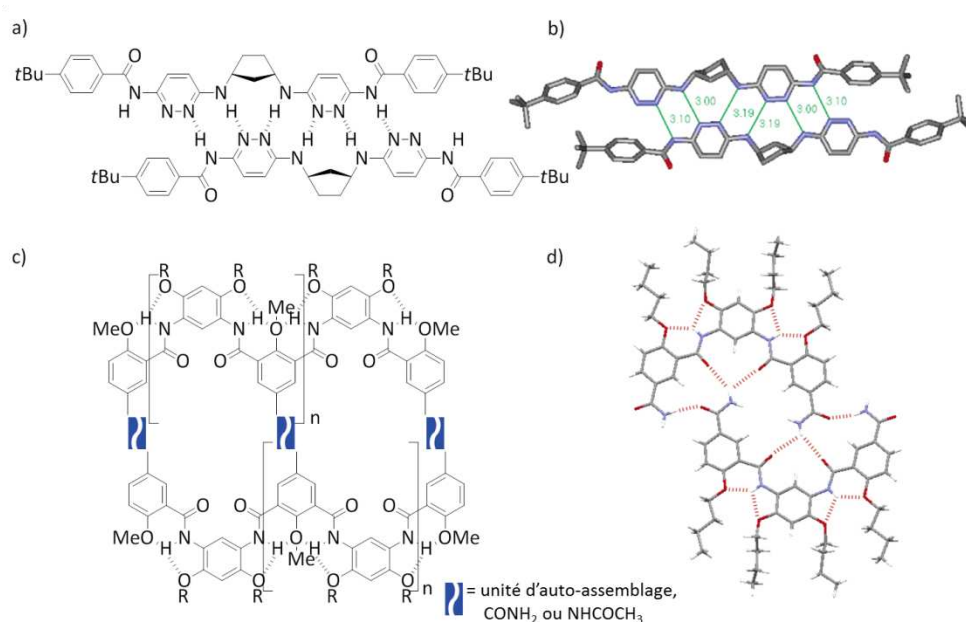


Figure 27 : a) Formule moléculaire d'homoduplexe dimérique à base de 3,6-diaminopyridazine corroborée par b) sa structure cristalline. En vert sont représentées les distances interatomiques exprimées en Å. c) Formule moléculaire d'homoduplexe à base d'anthranilamide et d) structure cristalline de son dérivé monomérique stabilisée par huit liaisons hydrogènes intramoléculaires et six intermoléculaires.

⁶⁰ H. Gong, M. J. Krische. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1719-1725.

⁶¹ J. Zhu, J.-B. Lin, Y.-X. Xu, X.-B. Shao, X.-K. Jiang, Z.-T. Li. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12307-12313.

Enfin, Nowick *et coll.* ont développé un acide aminé non-naturel Hao (pour hydrazine, acide 5-amino-2-méthoxybenzoïque et acide oxalique) qui, lorsqu'il est intégré à un brin peptidique, permet l'empilement de ce dernier avec un brin complémentaire par liaison hydrogène sur une face, tout en bloquant l'empilement, et donc l'agrégation, sur l'autre face. Son caractère cyclique ainsi que la présence d'une forte liaison hydrogène intramoléculaire (OMe-NH) limitent les conformations possibles du motif Hao. L'utilisation de ce dernier a permis, entre autres, d'isoler et d'étudier des feuillets β artificiels à trois brins.⁶² Ces mimes sont constitués de trois peptides linéaires (le dernier étant associé à l'unité Hao) reliés par un gabarit moléculaire de type triurée officiant en tant que coude β (Figure 28a et b). Des études de RMN ont permis de démontrer le repliement en feuillet β de ces structures en solution. Le motif 1,2-dihydro-3(6H)-pyridinone (@-tide) possède un comportement similaire au motif Hao.⁶³ Son dérivé de type 4,5-dihydro-2(3H)-pyrazinone (aza-@-tide) permet d'introduire une chaîne latérale dont la stéréo- et la régio-chimie sont contrôlées (Figure 28c).⁶⁴

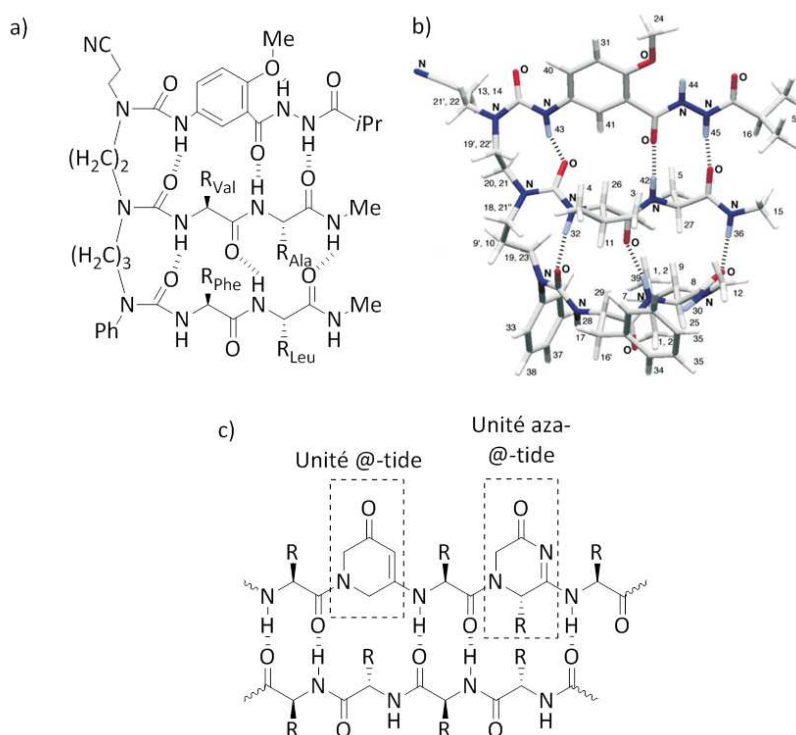


Figure 28 : a) Formule moléculaire d'un mime de feuillet β à trois brins contenant une unité Hao et b) sa modélisation. c) Mimes cycliques de peptide basés sur l'unité 1,2-dihydro-3(6H)-pyridinone (@-tide) et 4,5-dihydro-2(3H)-pyrazinone (aza-@-tide).

⁶² J. S. Nowick, E. M. Smith, J. W. Ziller, A. J. Shaka. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 727-739.

⁶³ S. T. Phillips, L. K. Blasdel, P. A. Bartlett. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4193-419.

⁶⁴ M. C. Hammond, P. A. Bartlett. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3104-3107.

3.3. Mimes de feuillet β stabilisés par liaison hydrogène

La macrocyclisation est un procédé participant à la stabilisation des structures en feuillet β . La biosynthèse des peptides antibiotiques gramicidine S et θ -défensine, par exemple, y fait appel et, par ailleurs, il est aussi souvent employé pour créer des mimes de feuillet β . Nowick *et coll.* ont notamment développé des peptides macrocycliques contenant des mimes de coude β et de brin β .⁶⁵ Ces peptides macrocycliques sont constitués d'un cycle de 42 ou de 54 atomes, lui-même composé d'un brin penta- ou heptapeptide naturel, d'un mime de brin β contenant une ou deux unités Hao et enfin de deux mimes de coude β de type δ -ornithine. Plusieurs exemples de macrocycles peptidiques de ce type ont montré suivre un repliement en feuillet β dans l'eau. Ces mimes de peptide sont alors utilisés comme ligands de protéines (comme la protéine *tau*, par exemple) dans le but de contrôler les interactions protéine-protéine. Ils ont la capacité, dans l'eau, de former des dimères par interactions parallèles ou antiparallèles intermoléculaires entre les brins peptidiques naturels, dits *brins de reconnaissance* (Figure 29). L'autre brin du macrocycle, celui contenant Hao, bloque pour sa part tout phénomène de reconnaissance et d'agrégation au niveau de l'autre face.

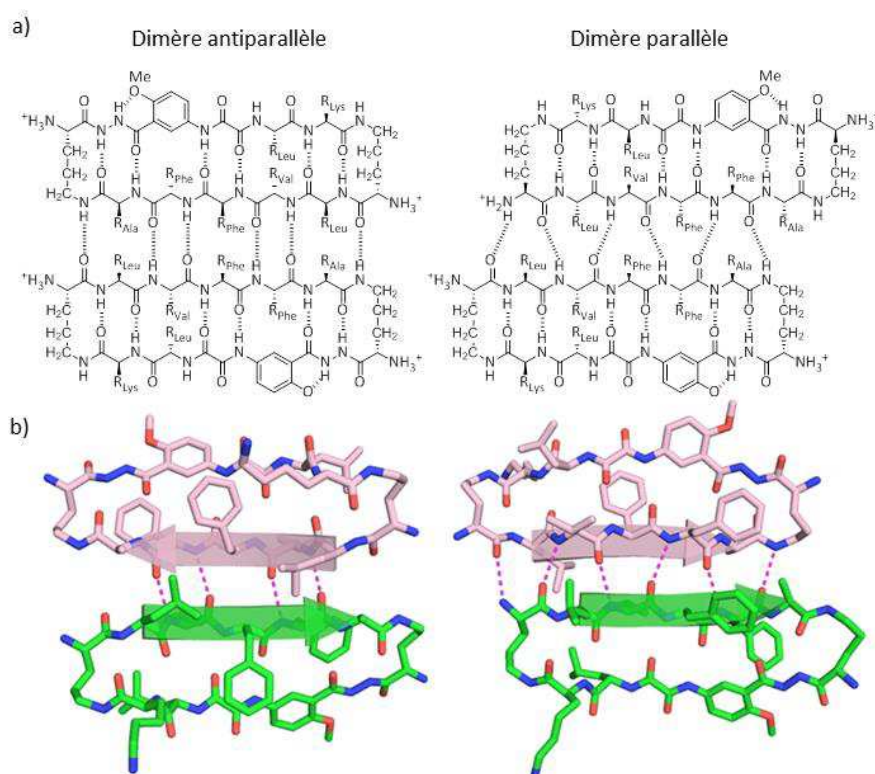


Figure 29 : a) Formules moléculaires et b) structures cristallines de dimères peptidiques macrocycliques antiparallèles (gauche) et parallèles (droite) repliés en feuillet β . Les liaisons hydrogènes intermoléculaires sont indiquées par des lignes en pointillés.

De plus, certains de ces mimes de peptides ont la capacité de former des structures d'ordre

⁶⁵ Pour revue sur les travaux de J. S. Nowick, voir P.-N. Cheng, J. D. Pham, J. S. Nowick. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5477–5492.

supérieur grâce à la formation de sandwichs β tétramériques. Ces sandwichs β résultent de l'assemblage en face-à-face de deux dimères de peptides macrocycliques par interaction hydrophobe (Figure 30).

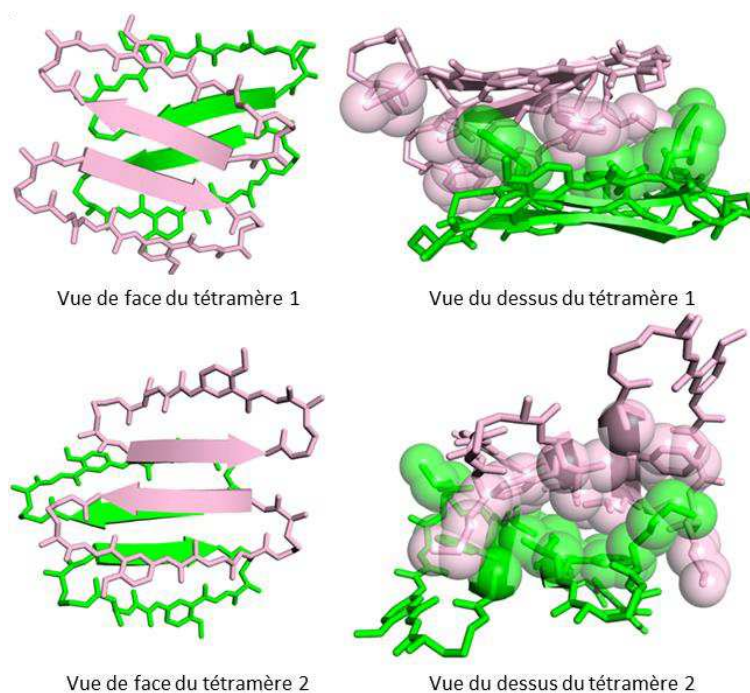


Figure 30 : Structures cristallines des tétramères macrocycliques en feuillet β . La vue de de face (gauche) montre la position relative des macrocycles. La vue de dessus (droite) montre le cœur hydrophobe. Certaines chaînes latérales ont été omises pour faciliter la lecture.

Selon le même principe, les “*H-bounded tapes*” de Gong *et coll.* permettent aussi la formation de duplexes en feuillet β assemblés par liaison hydrogène. À nouveau, c’est la présence de noyaux phényles ou naphthyles qui limite l’agrégation de ces oligomères. Les duplexes oligoamides portant des chaînes latérales alkyles peuvent former des agrégats fibrillaires et agir comme gélifiant dans les solvants organiques. Cette propriété est liée à la formation d’un réseau en deux dimensions de duplexes dû à leur empilement aromatique, ainsi qu’à la création d’un réseau en trois dimensions par interaction entre les chaînes latérales et terminales (Figure 31).⁶⁶

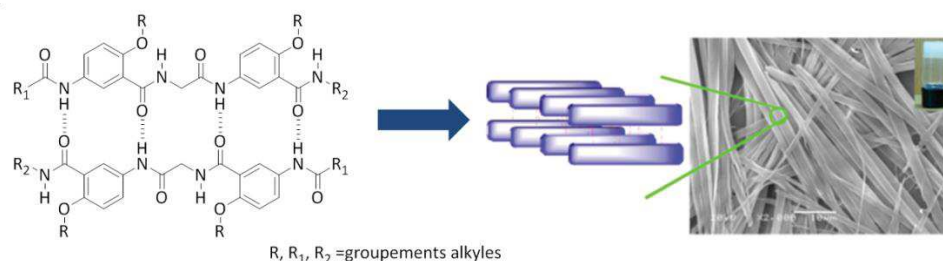


Figure 31 : Duplexes oligoamides formant des agrégats fibrillaires.

⁶⁶ a) J. Zeng, W. Wang, P. Deng, W. Feng, J. Zhou, Y. Yang, L. Yuan, K. Yamato, B. Gong. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3798-3801. b) P. Zhang, H. Chu, X. Li, W. Feng, P. Deng, L. Yuan, B. Gong. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 54-57. c) R. Cao, J. Zhou, W. Wang, W. Feng, X. Li, P. Zhang, P. Deng, L. Yuan, B. Gong. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2958-2961.

L'utilisation de pseudo-peptides cycliques pouvant s'empiler à la manière des feuillets β par des liaisons hydrogènes intermoléculaires conduit à la formation de nanotubes.⁶⁷ D'un point de vue structurel, ces assemblages colonnaires de motifs cycliques évoquent la forme des tonneaux β présentés précédemment. Shimizu *et coll.* ont ainsi reporté l'obtention de macrocycles de type bis-urées capables de s'auto-assembler selon une disposition parallèle pour former des nanotubes colonnaires stabilisés par un réseau de fortes liaisons hydrogènes intermoléculaires à trois centres généré au niveau des motifs urées (Figure 32a et b).⁶⁸ L'empilement des macrocycles est également favorisé par l'empilement aromatique des espaceurs diphényléthers reliant les fonctions urées. L'utilisation d'espaceurs plus larges de type phényléthynylène entraîne la formation de nanotubes colonnaires de diamètre plus important (9 Å). Ils peuvent alors servir de nanoréacteurs dans lesquels est réalisée, par exemple, la photodimérisation sélective de la coumarine.⁶⁹ D'autres nanotubes générés par empilement de mimes de peptides cycliques et basés sur l'acide *trans*-2-aminocyclohexanecarboxylique (Figure 32c),⁷⁰ sur des dérivés acides aminés de sucres en conformation *trans*-pyranoïde (Figure 32d)⁷¹ ou *cis*-furanoïde (Figure 32e)⁷² ont aussi été décrits dans la littérature.

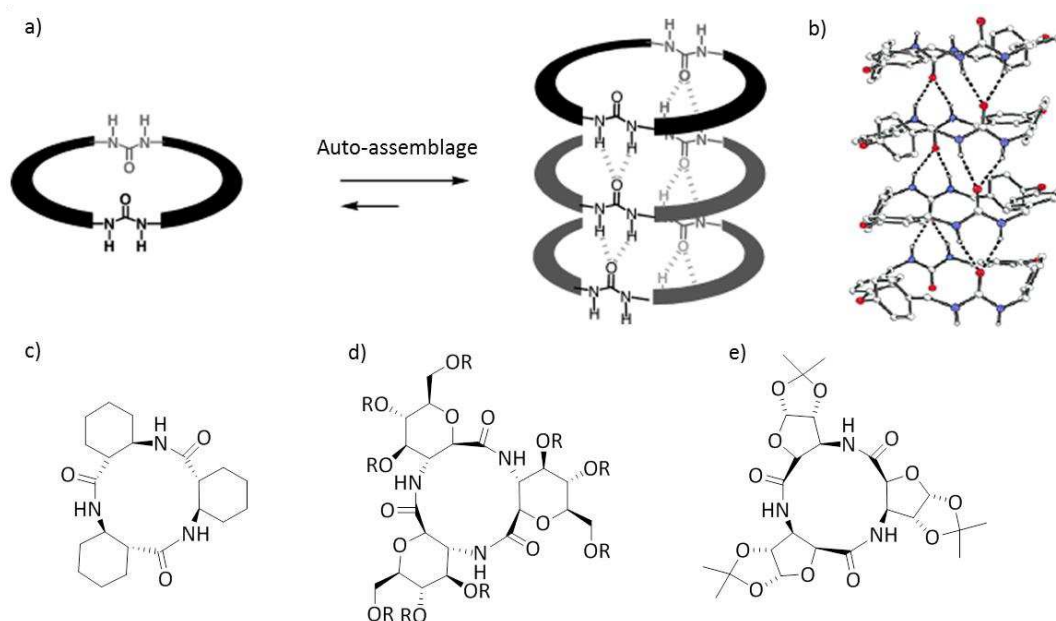


Figure 32 : a) Représentation schématique de l'auto-assemblage de bis-urées en nanotube. b) Structure cristalline du nanotube formé par assemblage de bis-urées macrocycliques. Peptides cycliques basés sur c) l'acide *trans*-2-aminocyclohexanecarboxylique, d) la conformation *trans*-pyranoïde et e) la conformation *cis*-furanoïde de dérivés acides aminés de sucres.

⁶⁷ D. Pasini, M. Ricci. *Curr. Org. Synt.* **2007**, *4*, 59-80.

⁶⁸ a) L. S. Shimizu, A. D. Hughes, M. D. Smith, M. J. Davis, B. P. Zhang, H.-C. zur Loye, K. D. Shimizu. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14972-14973. b) Voir aussi D. Ranganathan, C. Lakshmi, I. L. Karle. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6103-6107.

⁶⁹ S. Dawn, M. B. Dewal, D. Sobransingh, M. C. Paderes, A. C. Wibowo, M. D. Smith, J. A. Krause, P. J. Pellechia, L. S. Shimizu. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7025-7032.

⁷⁰ F. Fujimura, M. Fukuda, J. Sugiyama, T. Morita, S. Kimura. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1896-1901.

⁷¹ F. Fujimura, T. Hirata, T. Morita, S. Kimura. *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 2394-2400.

⁷² B. Jagannadh, M. S. Reddy, C. L. Rao, A. Prabhakar, B. Jagadeesh, S. Chandrasekhar. *Chem. Commun.* **2006**, 4847-4849.

Granja *et coll.* ont quant à eux développé une stratégie permettant de limiter l'empilement de mimes cycliques de peptide à la formation de dimère par *N*-méthylation sélective d'une seule face du macrocycle.⁷³ Ces oligomères alternent acides α aminés et acides γ aminés cycliques de conformation *cis*, comme l'acide *cis*-3-aminocyclopentanecarboxylique (Acp) et l'acide *cis*-3-aminocyclohexanecarboxylique (Ach), et conduisent à la formation de structures tubulaires dans les solvants apolaires et à l'état solide. La *N*-méthylation peut être réalisée sur les acides α aminés ou les acides γ aminés cycliques et permet, dans les deux cas, d'obtenir des dimères antiparallèles mimant les feuillets β (Figure 33).

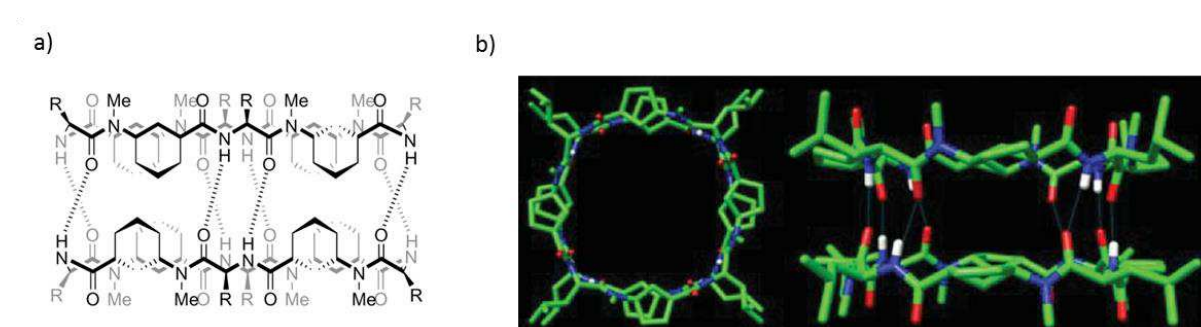


Figure 33 : a) Dimère antiparallèle de mimes macrocycliques de peptide en feuillet β à base de l'unité Ach et b) sa structure cristalline, vue de dessus (gauche) et vue de face (droite).

À la fin des années 1990, Matile *et coll.* ont introduit une classe de modèles chimiques de tonneaux β composée de gabarits de type octaphényle connectés à de courts brins peptidiques et capables de s'auto-assembler pour former des structures tubulaires tétramériques.⁷⁴ Dans ces structures, le gabarit octaphényle agit comme une tige droite. Les peptides de chaque sous-unité s'auto-assemblent par interdigitation en conformation antiparallèle avec les peptides des sous-unités adjacentes pour finalement former des cerceaux par liaisons hydrogènes interbrin. Encouragées par le caractère amphiphile des feuillets β , les tiges droites octaphényles favorisent la torsion des feuillets β plans jusqu'à former un tonneau β cylindrique. Les chaînes latérales des acides aminés *N*- et *C*-terminaux du tonneau final pointent vers l'extérieur de la structure afin de limiter toute gêne stérique avec les noyaux phényles. L'orientation opposée des acides aminés adjacents dans les feuillets β permet d'obtenir, à l'image de la structure des tonneaux β biologiques, une alternance dans la position interne ou externe de leurs chaînes latérales (Figure 34). Ces structures sont aujourd'hui utilisées comme récepteurs, canaux ioniques, pores, catalyseurs ou encore détecteurs. Matile *et coll.* ont également développé à partir de ces assemblages un système de *langue artificielle* capable de répondre de manière sélective à des molécules possédant un goût sucré, salé ou *umami* (savoureux).

⁷³ R. J. Brea, L. Castedo, J. R. Granja. *Chem. Commun.* **2007**, 3267-3269.

⁷⁴ a) N. Sakai, N. Majumdar, S. Matile. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4294-4295. b) Pour revue sur ce sujet, voir : N. Sakai, J. Mareda, S. Matile. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1354-1365.

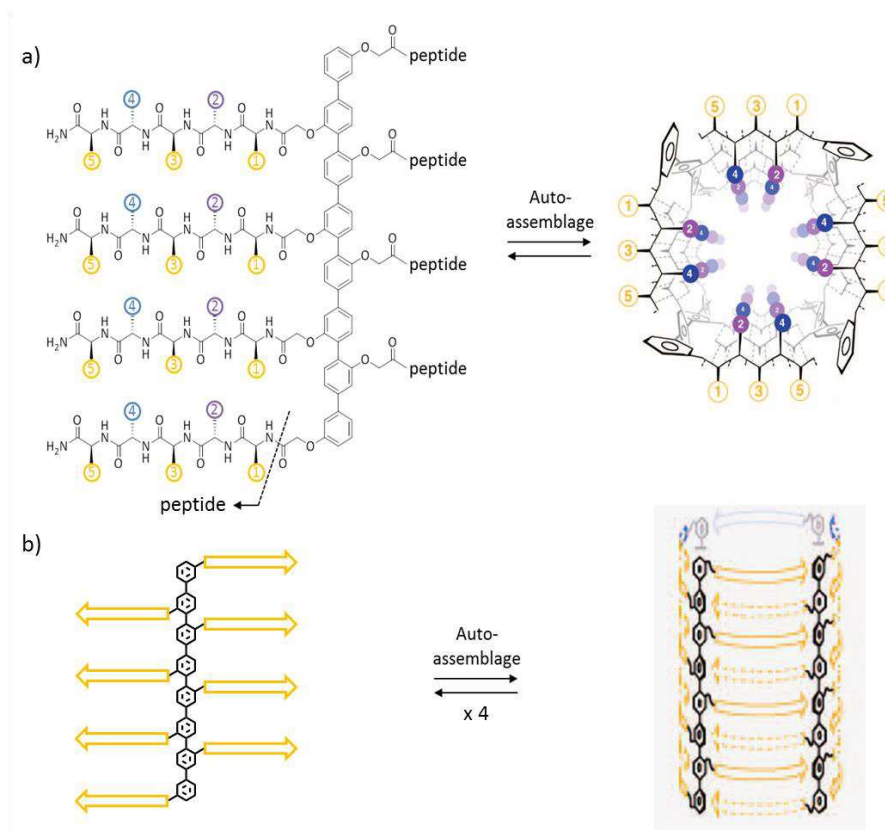


Figure 34 : a) Rôle des chaînes latérales peptidiques dans l'auto-assemblage de tonneau β artificiel constitué de tiges octaphényles et de brins peptidiques et b) Représentation schématique de l'auto-assemblage en tonneau β artificiel.

3.4. Mimes de feuillet β stabilisés par liaison covalente

Les structures quaternaires des protéines sont parfois stabilisées par des liaisons covalentes de type pont disulfure ou par des liaisons de coordination. Ce type de liaison est bien évidemment aussi observé dans les feuillets β artificiels. Linton *et coll.* ont par exemple démontré que la formation d'un pont disulfure pouvait entraîner l'apparition de liaisons hydrogènes dans les solvants apolaires entre des brins peptidiques ainsi liés.⁷⁵ Deux tripeptides sont généralement trop courts pour s'associer en feuillet β . Cependant, la formation d'un dimère cystine à partir de deux brins tripeptiques contenant chacun un résidu cystéine central entraîne un repliement en feuillet β antiparallèle (Figure 35). Le lien covalent interbrin n'agit donc pas seulement en tant qu'agent de liaison des peptides mais aussi en tant qu'élément structurant le feuillet. La coordination métallique est un autre phénomène très observé dans les structures quaternaires des protéines, notamment grâce à la présence des fonctions imidazoles, thiols et carboxylates qui jouent le rôle de ligands de coordination. L'exemple précédemment évoqué de feuillets β antiparallèles coordonnés au Pt(II) ou au Rh(I) de Breit *et coll.* en est une parfaite illustration (Figure 22).²⁴

⁷⁵ T. J. Cashman, B. R. Linton. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5457-5460.

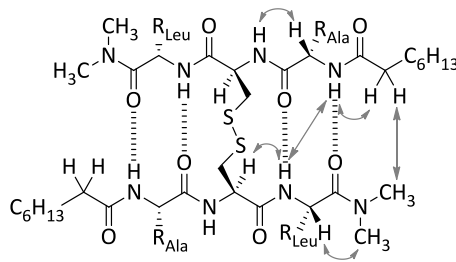


Figure 35 : Formule moléculaire du dimère cystine tripeptidique et représentation des principales corrélations en NOESY (flèches grises).

3.5. Mimes de feuillet β stabilisés par empilement aromatique

La stabilisation naturelle des feuillets β étant réalisée par des liaisons hydrogènes intramoléculaires, la plupart des mimes de peptides β artificiels adopte une approche similaire. Il existe néanmoins quelques exemples de foldamères repliés en feuillet β de nature non-peptidique dont le mode de repliement diffère du cas général. Gong *et coll.* ont par exemple effectué la synthèse de structures comportant des brins stabilisés par interaction de type π - π aromatique. Il s'agit de molécules macrocycliques doublement pontées en forme de croissant (Figure 36).⁷⁶ Les deux brins de nature tris(phénylène éthylnylène) sont reliés par deux ponts disulfures. Le repliement de ces molécules et l'existence d'interactions de type aromatique entre ces brins ont été observés à l'état solide par diffraction des rayons X, une distance interplan d'environ 3,5 Å a alors été mesurée. De même, en solution, la comparaison des valeurs des déplacements chimiques des différents protons aromatiques montre un blindage caractéristique de l'empilement aromatique intramoléculaire des signaux des dérivés pontés par rapport aux non-pontés. L'absence de repliement des molécules mono-pontées suggère, quant à elle, l'existence d'une certaine flexibilité de leur structure restreignant l'emploi de ce type de séquence à la synthèse de molécules macrocycliques.

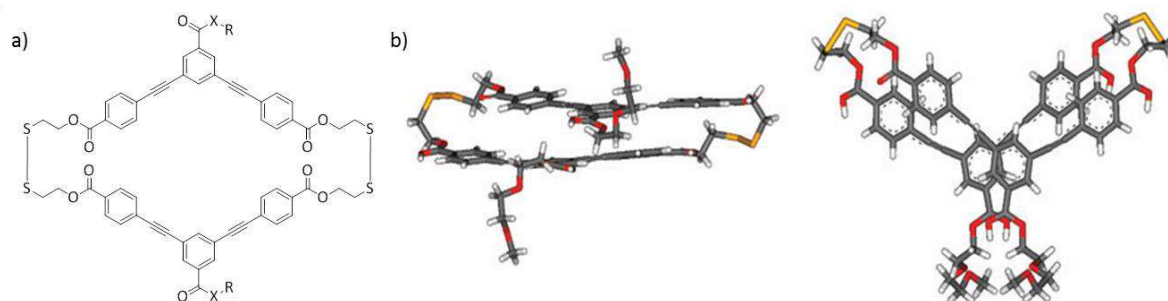


Figure 36 : Croissants moléculaires doublement pontés. a) Synthèse et b) structures cristallines vue de face (gauche) et de dessus (droite).

⁷⁶ L. Lin, J. Zhang, X. Wu, G. Liang, L. He, B. Gong. *Chem. Comm.* **2010**, 46, 7361-7363.

Dervan *et coll.* ont développé avec succès le concept de systèmes mono-pontés se repliant en forme de «U» et possédant des brins stabilisés par empilement aromatique. Il s'agit de polyamides constitués de trois types de monomères aminoacides (pyrrole, imidazole et hydroxypyrrole) et d'un coude dérivé de l'acide γ aminé aliphatique (Figure 37). Ces oligomères ont la particularité de pouvoir se lier au petit sillon de l'ADN de manière séquence-spécifique grâce à un ensemble d'interactions intermoléculaires bien définies entre le foldamère et les quatre paires de bases décrites par Watson et Crick (Im/Py se lie à la paire de base GC, Py/Im se lie à CG, Hp/Py se lie à TA et Py/Py se lie à AT).⁷⁷ Il est important de noter que ces molécules ne semblent adopter une conformation compacte qu'en présence d'ADN, qui agit donc comme un gabarit, et ne se replient pas en forme de «U» en l'absence de leur macromolécule cible. La localisation et l'énergie de l'interaction intermoléculaire ont été caractérisées respectivement par cristallographie des rayons X et par «*quantitative footprint titrations*».⁷⁸ La liaison entre ces molécules et l'ADN entraîne des modifications allostériques qui peuvent venir perturber les interfaces ADN-protéines.⁷⁹

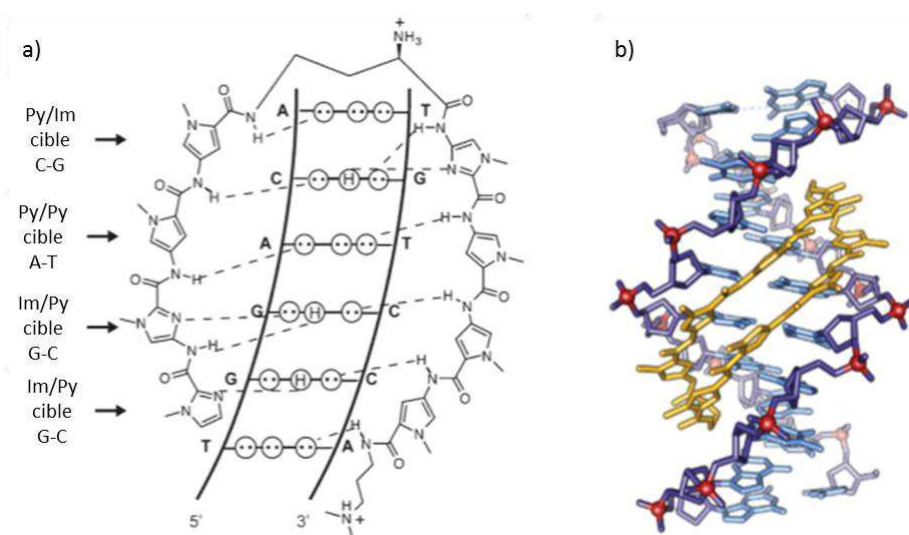


Figure 37 : a) Représentation schématique d'un polyamide en épingle à cheveux à huit unités aromatiques (ImImPyPy-coude-ImPyPyPy) ciblant la séquence d'ADN 5'-WGGWGW-3'. Les traits en pointillés indiquent les liaisons hydrogènes entre le polyamide et les paires de base de l'ADN. b) Structure cristalline du polyamide lié à l'ADN (résolution à 1,18 Å).

Enfin, Sanjayan *et coll.* ont également développé des foldamères suivant le concept de feuillet β stabilisé par empilement aromatique. Leur stratégie repose sur l'emploi du motif 1,8-

⁷⁷ a) M. Mrksich, M. E. Parks, P. B. Dervan. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7983-7988. b) J. W. Trauger, E. E. Baird, P. B. Dervan. *Nature* **1996**, *382*, 559-561. c) S. White, J. W. Szewczyk, J. M. Turner, E. E. Baird, P. B. Dervan. *Nature* **1998**, *391*, 468-471.

⁷⁸ a) C. L. Kielkopf, S. White, J. W. Szewczyk, J. M. Turner, E. E. Baird, P. B. Dervan, D. C. Rees. *Science* **1998**, *282*, 111-115. b) C. F. Hsu, J. W. Phillips, J. W. Trauger, M. E. Farkas, J. M. Belitsky, A. Heckel, B. Z. Olenyuk, J. W. Puckett, C. C. C. Wang, P. B. Dervan. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6146-6151.

⁷⁹ D. M. Chenoweth, P. B. Dervan. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 13175-13179.

diphénylnaphtalène péri-substitué comme pseudo-coude β pour permettre, d'une part, le positionnement orthogonal des substituants phényles et, d'autre part, le parallélisme des séquences linéaires et leur interaction par empilement aromatique (Figure 38).⁸⁰ Cependant, la structure cristalline du pentamère a montré que la distance entre les deux plans périplanaires ainsi formés était trop faible (2,9 Å) pour induire l'organisation en feuillet régulier, entraînant ainsi une divergence des plans au lieu d'un empilement (Figure 38b). Cet écartement des pseudo-brins apparaît effectivement plus favorable dans la mesure où il permet de minimiser les interactions stériques et les répulsions coulombiennes. Les résultats de la modélisation de l'undécamère confirment enfin que l'allongement des brins n'a pas d'influence sur l'empilement espéré des pseudo-brins (Figure 38d).

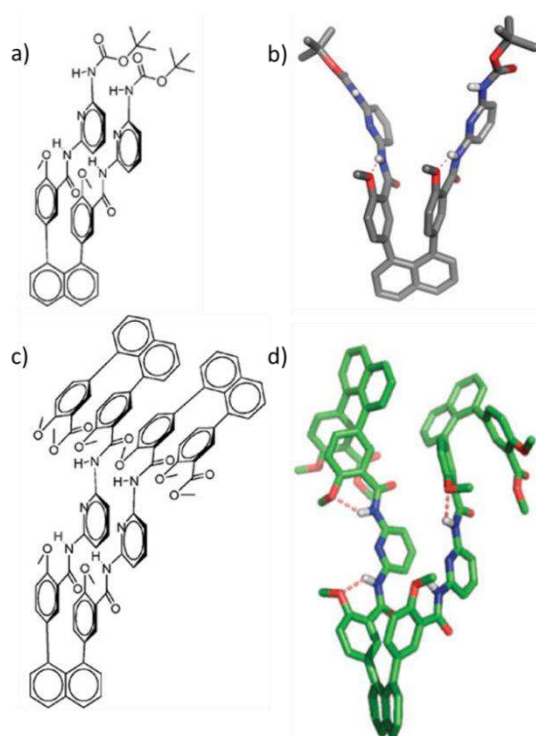


Figure 38 : a) Formule moléculaire du pentamère et b) sa structure cristalline. c) Formule moléculaire de l'undécamère et d) sa structure modélisée.

⁸⁰ P. Prabhakaran, V. G. Puranik, J. N. Chandran, P. R. Rajamohanan, H.-J. Hofmann, G. J. Sanjayan. *Chem. Comm.* **2009**, 3446-3448.

Chapitre 2 : Synthèse de foldamères repliés en feuillet β protéique

1. Introduction

L'architecture de la plupart des foldamères est inspirée par celle des biomolécules, principalement les protéines et l'ADN. Néanmoins, à l'heure actuelle, la diversité structurale des foldamères n'équivaut pas encore celle des biomolécules. Si les foldamères hélicoïdaux sont largement décrits dans la littérature, les exemples imitant l'autre grand type d'architecture biomoléculaire, le feuillet β , demeurent encore rares. De plus, comme évoqué dans le chapitre précédent, la grande majorité des foldamères repliés en feuillet β sont stabilisés entre leurs brins par des liaisons hydrogènes. Si l'on s'intéresse aux foldamères repliés en feuillet β dont la stabilisation entre les brins n'est pas réalisée par des liaisons de type hydrogène, alors les exemples décrits dans la littérature sont encore plus rares. Dans ce contexte, l'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer la possibilité d'accéder à une nouvelle classe de foldamères abiotiques non-peptidiques mimant le repliement des feuillets β protéiques. Il s'agit principalement d'un défi architectural à l'échelle moléculaire visant à reproduire artificiellement les édifices présents dans la nature, mais il s'agit aussi d'apprendre à maîtriser un mode de repliement supramoléculaire inédit et, ainsi, de diversifier les architectures des foldamères accessibles.

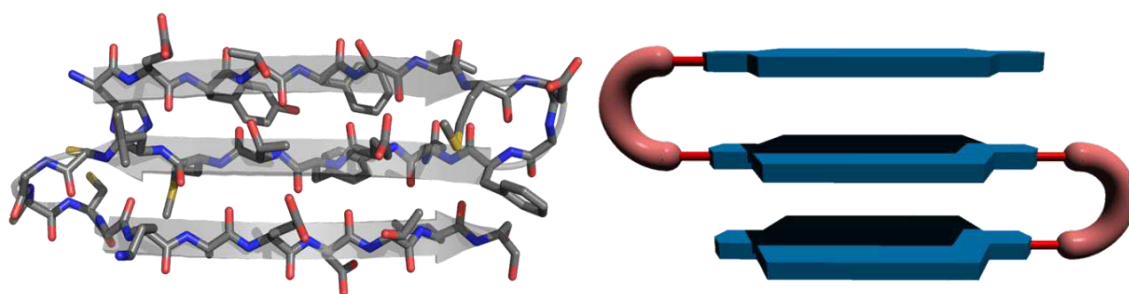


Figure 1 : Représentation schématique d'un feuillet β protéique et du foldamère analogue.

Ce projet s'inscrit dans une volonté de concevoir des molécules synthétiques capables de s'auto-organiser en feuillet par des processus qui diffèrent de ceux observés au sein des feuillets β protéiques (Figure 1). Le concept sur lequel il repose consiste à empiler des brins aromatiques oligoamines et oligoamides stabilisés par des interactions de type π - π aromatiques. Cet empilement aromatique imite la stabilisation des brins β protéiques, alors effectuée *via* un réseau de liaisons hydrogènes régulièrement espacées. Ici, les brins sont reliés par une séquence rigide en forme de "U" permettant de créer le coude de la molécule et de favoriser la bonne orientation des brins. Les deux éléments essentiels des systèmes naturels, à savoir la boucle courte et flexible d'acides aminés et les brins complémentaires, sont ainsi substitués respectivement par un coude rigide formé de noyaux aromatiques et par des surfaces aromatiques planes.

Alors que les structures protéiques en feuillet β sont constituées d'acides aminés naturels, nous avons choisi pour ce projet des briques élémentaires aromatiques non-naturelles. Ces motifs aromatiques offrent plus de variété et de rigidité que les acides aminés naturels et sont impliqués dans de nombreuses séquences de foldamères (Figure 2) comme les oligo-phénylène-éthynylènes,¹ les aedamères (pour aromatic electron donor-aceptor foldamers ; séquences alternant motifs aromatiques donneurs et accepteurs d'électrons),² les aryl-oligomères (notamment les oligomères d'aza-hétérocycles)³ et les oligo-urées, -imides, ou -amides aromatiques.⁴ Les foldamères oligoamides aromatiques⁴ ont, en particulier, connu un fort développement au cours de cette dernière décennie dû à leurs propriétés remarquables telles que la prédictibilité du mode de repliement, la grande stabilité des structures repliées, leur prédisposition à cristalliser et leur relative facilité d'accès *via* des synthèses multi-étapes.

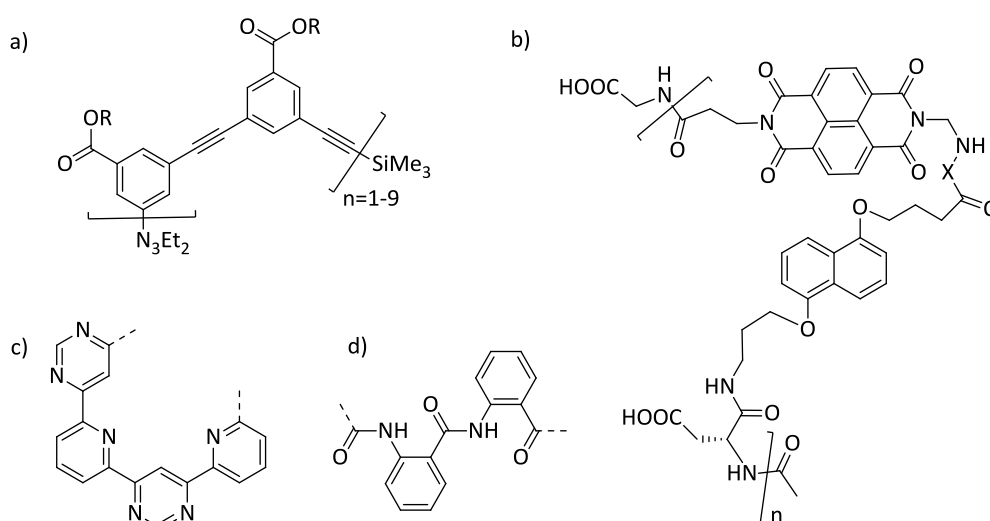


Figure 2 : Exemples de foldamères aromatiques. a) Oligo-phénylène-éthynylènes.¹ b) Aedamères.² c) Oligomères aza-aromatiques.³ d) Oligoamides aromatiques.⁴

Ce chapitre présentera tout d'abord les réflexions qui ont entouré la conception de foldamères non-peptidiques se repliant en feuillet. Par la suite, nous nous intéresserons plus particulièrement à la synthèse de pseudo-coudes β et discuterons de leur optimisation. L'emploi de macrocycles comme précurseurs de feuillets sera alors évoqué avant de présenter en détails la synthèse de la première série de molécules comportant plusieurs brins mimant les feuillets β protéiques.

¹ J. C. Nelson, J. G. Saven, J. S. Moore, P. G. Wolynes. *Science* **1997**, 277, 1793-1796.

² R. S. Lokey, B. L. Iverson. *Nature* **1995**, 375, 303-305.

³ D. M. Bassani, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1845-1847.

⁴ Pour revue, voir : D-W. Zhang, X. Zhao, J-L. Hou, Z-T. Li. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5271-5316 et G. Guichard, I.Huc. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 5933-5941.

2. Conception d'oligoamines et -amides aromatiques repliés en feuillet β

Comme énoncé précédemment, les molécules-cibles de ces travaux sont constituées de séquences d'oligoamides et d'oligoamines aromatiques interagissant par empilement interbrin de type π - π aromatique et connectées entre elles par un pseudo-coude β rigide (Figure 3).

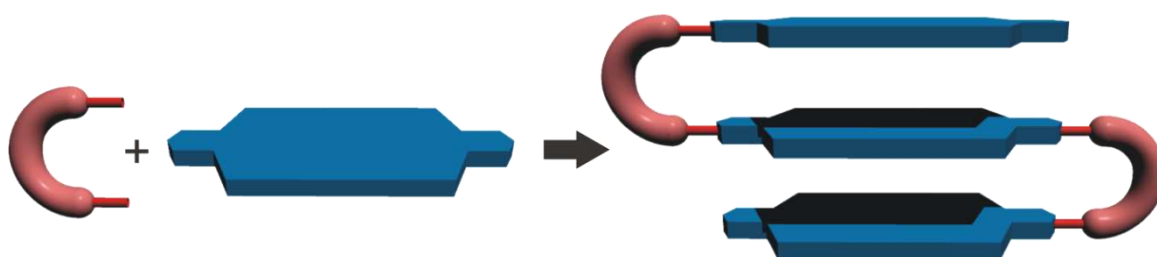


Figure 3 : Assemblage symbolique des principaux éléments du design de foldamères abiotiques repliés en feuillet β .

2.1. Le pseudo-coude β

Des espaceurs de nature aliphatique composés de trois atomes ont déjà été utilisés par Dervan *et coll.* pour connecter deux unités aromatiques et leur permettre d'interagir par empilement aromatique.⁵ Afin d'augmenter la rigidité de ces coudes, des espaceurs conjugués de type sp^2 ont aussi été utilisés : imides tertiaires ou urées,⁶ 1,3-phénylène, 1,8-diphénylnaphtalène...⁷ Parmi eux, le motif 1,5-diamino-2,4-dinitrobenzène possède un attrait tout particulier. En effet, au cours de travaux ayant pour objectif initial la synthèse d'oligo-anilines se repliant en architecture hélicoïdale (Figure 4), Maurizot *et coll.* ont montré que l'utilisation d'un tel motif pouvait entraîner la formation d'un pseudo-coude β .⁸

⁵ a) M. Mrksich, M. E. Parks, P. B. Dervan. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7983-7988. b) J. W. Trauger, E. E. Baird, P. B. Dervan. *Nature* **1996**, *382*, 559-561. c) S. White, J. W. Szewczyk, J. M. Turner, E. E. Baird, P. B. Dervan. *Nature* **1998**, *391*, 468-471. d) C. L. Kielkopf, S. White, J. W. Szewczyk, J. M. Turner, E. E. Baird, P. B. Dervan, D. C. Rees. *Science* **1998**, *282*, 111-115. e) C. F. Hsu, J. W. Phillips, J. W. Trauger, M. E. Farkas, J. M. Belitsky, A. Heckel, B. Z. Olenyuk, J. W. Puckett, C. C. C. Wang, P. B. Dervan. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6146-6151. f) B. C. Li, D. C. Montgomery, J. W. Puckett, P. B. Dervan. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 124-133.

⁶ a) A. Tanatani, H. Kagechika, I. Azumaya, R. Fukutomi, Y. Ito, K. Yamaguchi, K. Shudo. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4425-4428. b) F. C. Krebs, M. J. Jørgensen. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7511-7518. c) H. Masu, M. Sakai, K. Kishikawa, M. Yamamoto, K. Yamaguchi, S. Kohmoto. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1423-1431.

⁷ P. Prabhakaran, V. G. Puranik, J. N. Chandran, J. R. Rajamohanan, H.-J. Hofmann, G. J. Sanjayan. *Chem. Commun.* **2009**, 3446-3448.

⁸ V. Maurizot, S. Massip, J.-M. Léger, G. Délérès. *Chem. Commun.* **2009**, 5698-5700.

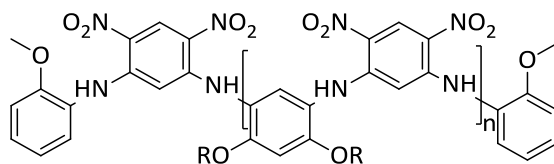


Figure 4 : Séquences d'*ortho*-nitro- et *ortho*-alkoxy-oligo-*mé*ta-anilines ($n=0,1,2$).

La caractérisation des composés obtenus, à l'état solide par diffraction des rayons X et en solution par RMN 1D et 2D, révèle que si le trimère ($n=0$) adopte une forme de croissant pseudo-planaire potentiellement compatible après allongement avec une structure hélicoïdale, l'heptamère ($n=2$) s'arrange, quant à lui, sous forme de feuillet β cylindrique. On observe notamment sur la résolution cristalline de l'heptamère (Figure 5c) que le motif 1,5-diamino-2,4-dinitrobenzène central est perpendiculaire aux plans formés par les deux extrémités pseudo-planaires, elles-mêmes impliquées dans de fortes interactions intramoléculaires de type π - π aromatique ($d_{plan-plan} \approx 3,5 \text{ \AA}$). Le motif 1,5-diamino-2,4-dinitrobenzène central agit donc ici comme un pseudo-coude β .

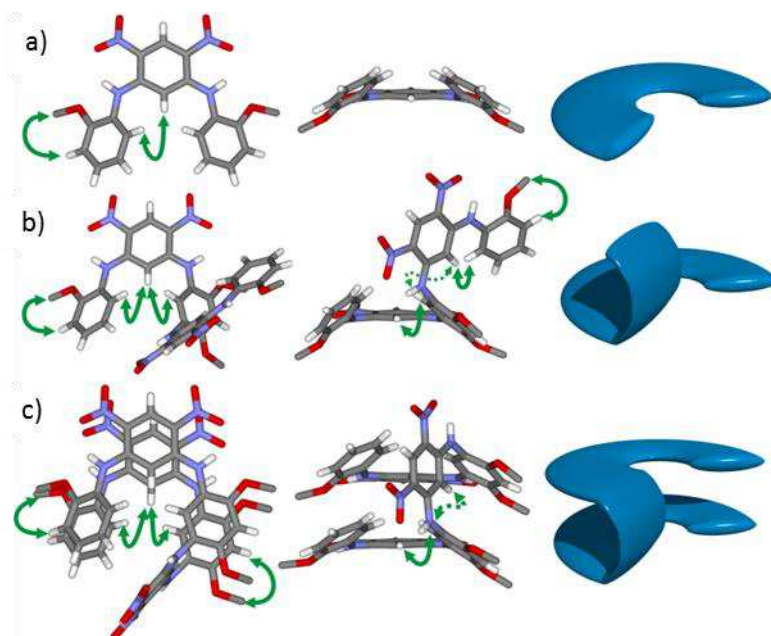


Figure 5 : Vues du dessus et de côté des résolutions cristallines et représentations schématiques de l'organisation spatiale de a) trimère ($n=0$), b) pentamère ($n=1$) et c) heptamère ($n=2$).

L'orientation spatiale singulière des parties pseudo-planaires et du motif pseudo-coude β central est aussi appréciable en RMN ^1H avec, entre autre, un blindage important du proton H_9 , situé à l'intérieur du coude central, par rapport aux protons équivalents H_7 , situés aux deux extrémités (Figure 6). Ce blindage est caractéristique d'un repliement en forme de U du pseudo-coude β central à cause de la position du proton H_9 entre les deux noyaux aromatiques adjacents au motif dinitrobenzène.

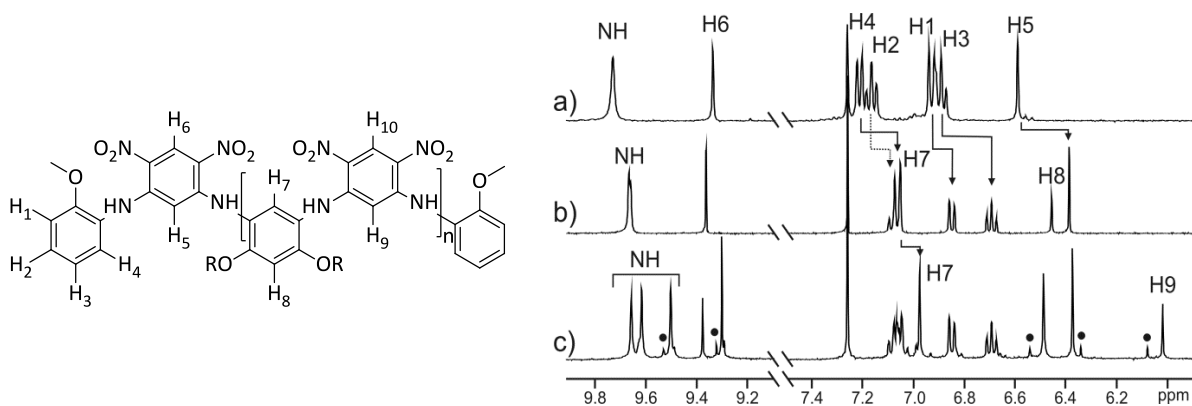


Figure 6 : Spectres RMN ^1H de a) trimère ($n=0$), b) pentamère ($n=1$) et c) heptamère ($n=2$). Mise en évidence du blindage du H_9 .

Le repliement particulier du motif 1,5-diamino-2,4-dinitrobenzène central est dû à la position *ortho* du groupement amine par rapport au groupement nitro qui permet la formation d'un cycle à six chaînons fermé par une liaison hydrogène. Ce cycle favorise l'orientation perpendiculaire des cycles aromatiques adjacents au motif dinitrobenzène et promeut ainsi l'initiation de deux plans parallèles (Figure 7).

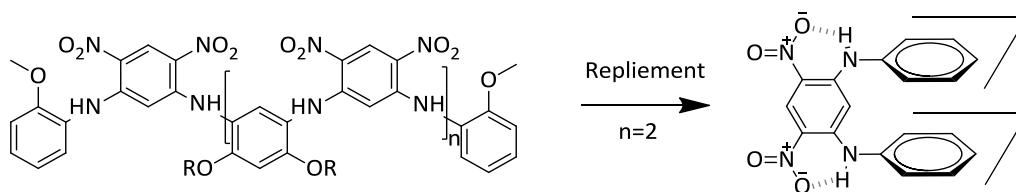


Figure 7 : Structure et repliement en pseudo-coude β du motif 1,5-diamino-2,4-dinitrobenzène central dans l'heptamère.

On retrouve aussi ce repliement particulier en pseudo-coude β du motif 1,5-diamino-2,4-dinitrobenzène dans les travaux de Wang *et coll.*⁹ Ces derniers utilisent également une séquence *ortho*-nitro- et *ortho*-alkoxy-oligo-*méta*-anilines (Figure 8) qui, dans ce cas, se replie intégralement en une succession de pseudo-coudes β et forme ainsi une structure baptisée "snake-shape".

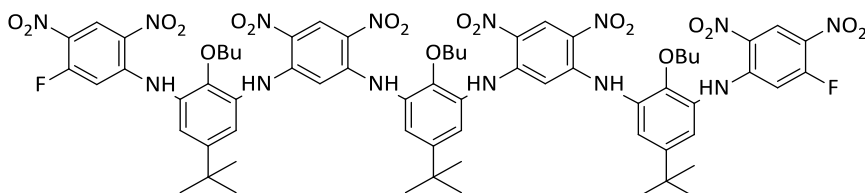


Figure 8 : Séquence d'*ortho*-nitro- et *ortho*-alkoxy-oligo-*méta*-anilines.

⁹ S. Li, D.-X. Wang, M.-X. Wang. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6426-6429.

La structure tridimensionnelle obtenue par diffraction des rayons X montre un repliement régulier des pseudo-coudes β . Cependant, les noyaux aromatiques adjacents au motif dinitrobenzène ne sont pas parfaitement placés les uns au-dessus des autres à cause de l'interaction CH- π entre le motif *t*-butyle et le noyau benzénique sous-jacent ($d_{tBu-benzène} = 3,2 \text{ \AA}$, Figure 9). Cette structure met encore en évidence le fait que l'atome d'azote reliant les cycles adopte une configuration électronique sp^2 et tend à se conjuguer avec le motif dinitrobenzène électro-déficient, plutôt qu'avec le motif 2-alkoxy-5-butyl benzène riche en électrons. Cet effet de conjugaison renforce la rigidité de l'unité diaminodinitrobenzène, tout comme la formation du cycle à six chaînons évoqué précédemment. La liaison hydrogène formée entre la fonction amine et le groupement nitro, plutôt qu'avec le motif *t*-butyle vicinal, permet l'obtention de cette architecture singulière en pseudo-coudes β .

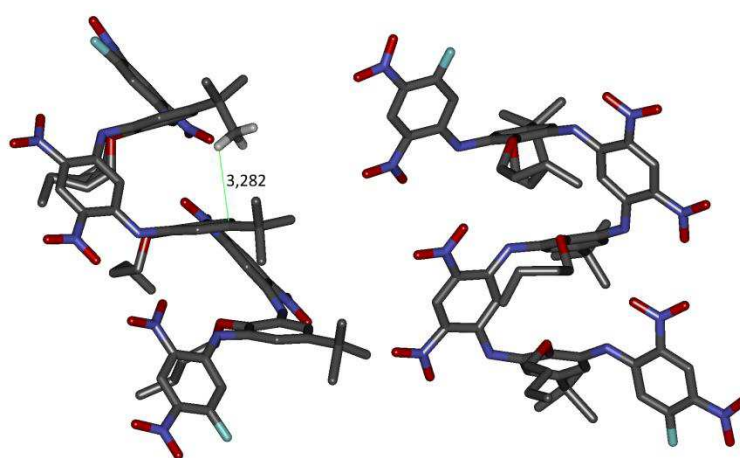


Figure 9 : Structure cristalline d'oligo-*méta*-aniline repliée en "snake-shape". Vue latérale (à gauche) et de face (à droite). Mise en évidence de la distance CH- π .

Enfin, des motifs équivalents au 1,5-diamino-2,4-dinitrobenzène ont, par exemple, été décrits par Katz *et coll.* dans leurs travaux sur la synthèse de diazadioxo[14]cyclophanes.¹⁰ En plus de son approche innovante sur la synthèse régiosélective de ce type de composé, cet article présente une structure cristalline du macrocycle diazadioxo[14]cyclophane dichloré dont les motifs dinitrobenzènes sont exactement perpendiculaires aux cycles chlorés (Figure 10).

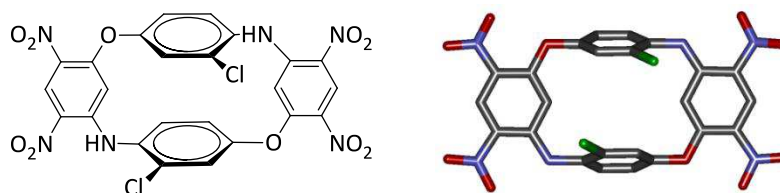


Figure 10 : Formule moléculaire et structure cristallographique d'un diazadioxo[14]cyclophane dichloré.

¹⁰ N. P. Bizier, J. P. Vernamonti, J. L. Katz. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 12, 2303-2307.

Le motif 1,5-diamino-2,4-dinitrobenzène semble donc particulièrement intéressant dans le cadre de notre projet car il présente à la fois une grande rigidité due à ses liaisons hydrogènes intramoléculaires, mais aussi parce qu'il favorise une pré-orientation spatiale des brins facilitant leur empilement aromatique. Des motifs moins rigides auraient aussi pu être envisagés en guise de coude, à l'image de ceux utilisés dans les feuilletts β protéiques. Néanmoins, nous avons volontairement choisi de construire des structures possédant un nombre restreint de degrés de liberté afin de faciliter leur prédictibilité et leur stabilité une fois repliées.

2.2. Le brin β

C'est dans cette même démarche de limitation du nombre de degrés de liberté que nous avons choisi le motif oligoamide aromatique pour la constitution des brins. Nous avons, dans un premier temps, souhaité construire des architectures possédant des brins plans et linéaires. L'utilisation du motif oligoamide aromatique se prête particulièrement bien à l'obtention de ce type de structures grâce à la conjugaison des motifs amides et aromatiques qui apporte rigidité et planarité au système.

L'emploi de fonctions de type amide présente aussi l'avantage de favoriser certaines conformations locales. En effet, la rotation autour de la liaison C(O)-N est remarquablement limitée de par sa nature de double liaison partielle. Selon les substituants et l'environnement, la barrière rotationnelle est estimée aux environs de 65 à 90 kJ/mol. Théoriquement, l'unité amide existe sous forme de deux rotamères (Figure 11) mais, en réalité, la forme *trans* est bien plus stable que la forme *cis* (différence d'environ 8 kJ/mol), elle est donc très largement observée.¹¹ En revanche, la rotation est possible au niveau des liaisons entre les carbones en α et l'azote ou le groupement carbonyle de la fonction amide.

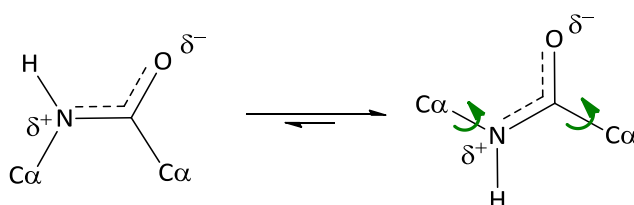


Figure 11 : Conformations de la fonction amide. Les flèches vertes indiquent les rotations autorisées.

La fréquence de rotation autour de ces dernières liaisons peut être heureusement considérablement réduite par la présence de liaisons intramoléculaires de type hydrogène (présence d'un groupement méthoxy en *ortho* du cycle aromatique adjacent, par exemple) ou de phénomènes

¹¹ N. Sewald, H.-D. Jakubke. Eds. *Peptides: Chemistry and Biology*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2009; p 6.

de répulsion électrostatique (comme avec les dérivés amides de la quinoléine) qui vont définir des conformations locales préférentielles et favoriser l'établissement d'une structure secondaire stable (Figure 12).

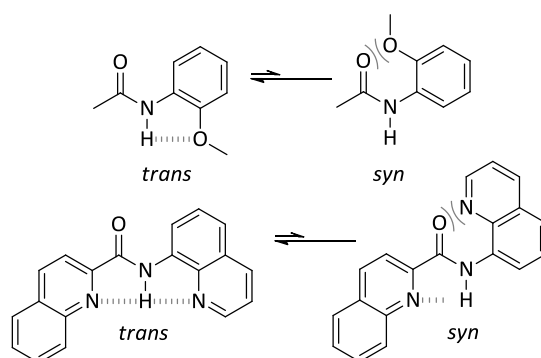


Figure 12 : Comparaison des conformères des dérivés méthoxyphényles et pyridines.

La faible solubilité des squelettes amido-aromatiques nécessite fréquemment de leur associer des chaînes latérales solubilisantes. Dans les solvants organiques peu polaires, on utilise des chaînes alkyles apolaires. Il faut néanmoins veiller à ne pas employer de chaînes alkyles trop longues, susceptibles de rendre difficile les procédés de cristallisation. L'emploi de chaînes latérales isobutyles apparaît comme un compromis intéressant entre solubilité et cristallinité. Le positionnement de ces chaînes latérales sur le squelette de la molécule est généralement effectué selon le principe de promotion des conformations locales évoqué précédemment.

Ces considérations sur la conception d'oligoamines et d'oligoamides aromatiques repliés en feuillet β peuvent être associées dans une première proposition de séquence regroupant le pseudo-coude β 1,5-diamino-2,4-dinitrobenzène, les brins oligoamides aromatiques plans et linéaires, ainsi que les chaînes latérales optimales (Figure 13). De manière générale, ces molécules ont été conçues pour adopter des structures repliées compactes, étudiables en solution comme à l'état solide.

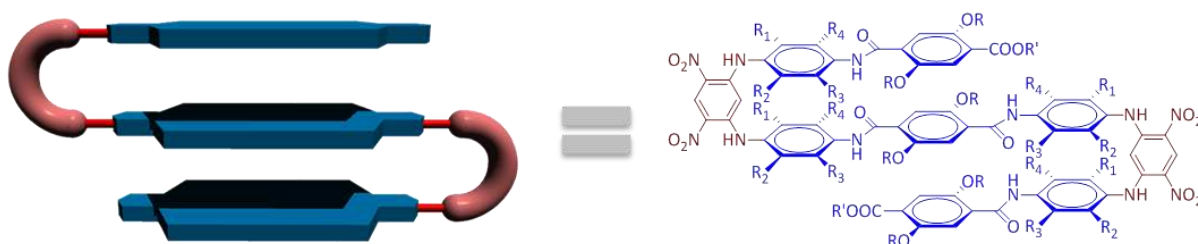


Figure 13 : Squelette général de foldamères repliés en feuillet β basé sur des séquences oligoamines et oligoamides aromatiques.

Afin de déterminer la nature optimale des groupements R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , il a été nécessaire de réaliser différentes études qui vont être décrites dans la suite de ce manuscrit.

3. Optimisation des pseudo-coudes β

L'intérêt du motif 1,5-diamino-2,4-dinitrobenzène comme pseudo-coude β réside dans la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre les groupements nitro et amine qui favorise potentiellement l'orientation parallèle des unités aromatiques adjacentes.^{8,9} Mais une question demeure néanmoins : celle de l'influence des substituants des cycles aromatiques adjacents au motif dinitrobenzène sur l'architecture du coude. Pour répondre à cette interrogation, nous avons synthétisé quatre séries de coudes possédant des substituants différents, afin d'évaluer le repliement des structures correspondantes à l'état solide et en solution (Figure 14) :

- Série Phényle : aucun substituant sur les cycles adjacents au motif dinitrobenzène, molécules **Ia-c**.
- Série Alcoxyle : un groupement isobutoxyle en *mé*ta par rapport au motif 1,5-diamino- 2,4-dinitrobenzène, molécules **Ila,b**.
- Série Tolyle : un groupement méthyle en *ortho* par rapport au motif 1,5-diamino- 2,4-dinitrobenzène, molécules **IIla,b**.
- Série Xylyle : deux groupements méthyles en *ortho* par rapport à la liaison avec le 1,5-diamino- 2,4-dinitrobenzène, molécules **IVa,b**.

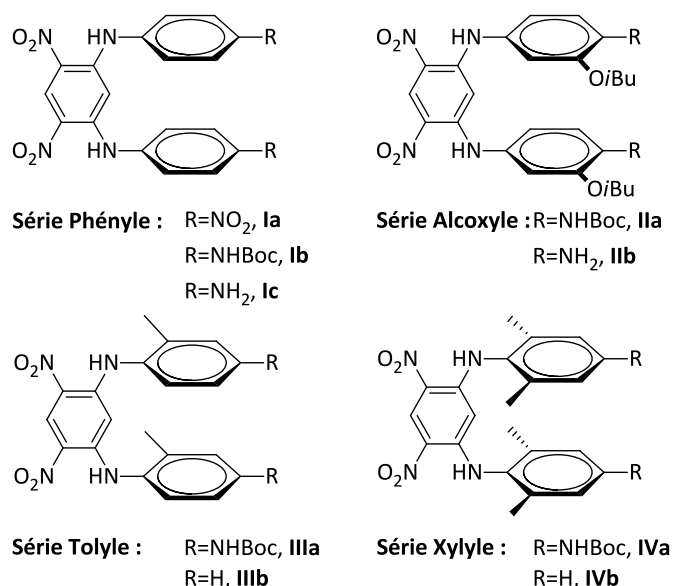


Figure 14 : Étude de l'influence des substituants sur le repliement. Synthèse de quatre séries de pseudo-coudes β .

La série phényle constitue une série témoin car elle ne possède aucun substituant sur ses cycles aromatiques adjacents. Des chaînes latérales isobutoxy ont été ajoutées en position *mé*ta dans la série alcoxyle pour renforcer la solubilité de ces pseudo-coudes β . Enfin, l'introduction d'un ou de deux groupements méthyles dans les séries tolyles et xylyles s'inscrit dans une volonté de restreindre la

liberté conformationnelle au niveau du coude et, plus particulièrement, de la liaison NH-aryle. Il est important de noter que, tel que ces coudes ont été conçus, les cycles adjacents au motif dinitrobenzène ne peuvent interagir directement entre eux par empilement aromatique car la distance plan-plan est trop importante.

3.1.Synthèse des pseudo-coudes β

La synthèse des pseudo-coudes β consiste en la succession de deux étapes de substitution nucléophile aromatique sur le 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzène. Ces réactions sont présentées de manière schématique en Figure 15.

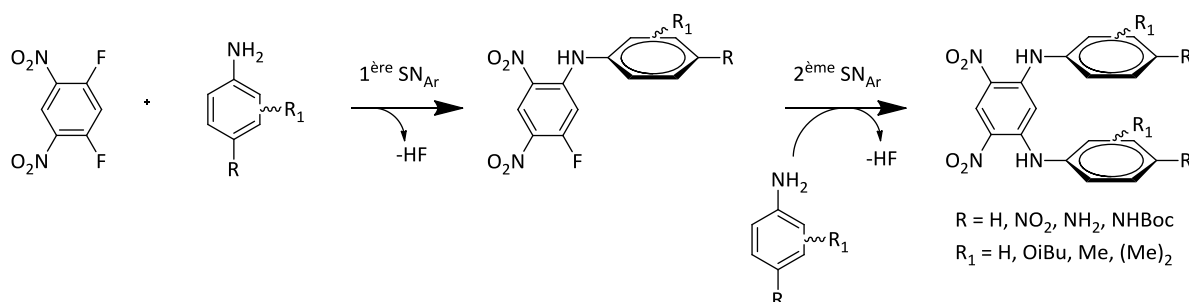


Figure 15 : Représentation séquentielle de la double SN_{Ar} sur le 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzène.

Bien que la plupart des réactions de substitution aromatique soit de nature électrophile, il est possible de réaliser des réactions de substitution d'halogéno-aromatiques par de forts nucléophiles comme OH^- , OR^- , NH_2^- , SR^- , ou encore NH_3 , RNH_2 et Aryl-NH_2 .¹² Le mécanisme de la réaction de SN_{Ar} comporte deux étapes : tout d'abord il y a addition du nucléophile pour former un carbanion stabilisé par résonance, puis élimination du groupement partant halogéné. Augmenter le nombre de groupements électroattracteurs augmente la réactivité de l'halogéno-aromatique car ils stabilisent le carbanion intermédiaire en diminuant l'énergie de transition nécessaire à sa formation. Ce phénomène de stabilisation n'a lieu que si le ou les groupements électroattracteurs sont situés en *ortho* ou en *para* de l'halogène partant (Figure 16). Un groupement halogéné plus électro négatif, comme le fluor, stabilise aussi ce carbanion intermédiaire par un effet inductif. C'est pourquoi les molécules fluoro-aryles sont bien plus réactives que les autres halogénures d'aryles.

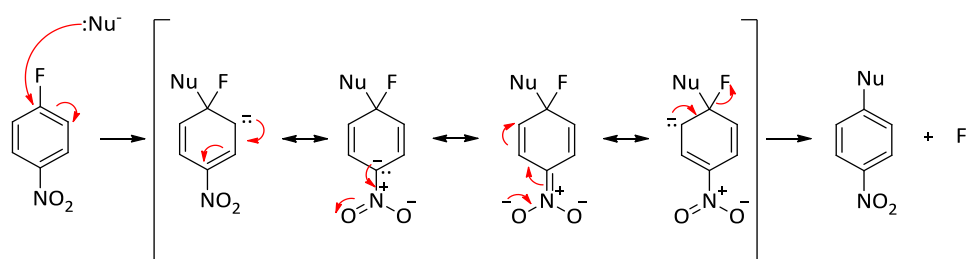


Figure 16 : Mécanisme de SN_{Ar} et stabilisation du carbanion intermédiaire par le groupement nitro.

¹² a) M. Touil, M. Elhabiri, M. Lachkar, O. Siri. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 10, 1914-1921. b) W.-J. Hu, M.-L. Ma, X.-L. Zhao, F. Guo, X.-Q. Mi, B. Jiang, K. Wen. *Tetrahedron* **2012**, 68, 6071-6078.

Dans notre cas, la première réaction de S_NAr est favorisée par la présence de groupements nitro à la fois en position *ortho* et en position *para*. Ainsi, pour l'ensemble des coudes synthétisés, la première S_NAr se fait spontanément par réaction d'une amine avec le 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzène dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou le chloroforme ($CHCl_3$), en 2 à 4 heures et à température ambiante. Cette première substitution d'un groupement fluorure par un groupement amine entraîne une relative désactivation du motif envers la seconde S_NAr . Dans le cas des séries phényles et tolyles, cette seconde réaction est toutefois possible à température ambiante. En revanche, elle est plus difficile pour les séries alcoxyles et xylyles, respectivement à cause de la désactivation de la fonction amine introduite et de l'encombrement stérique engendré par les deux groupements méthyles présents en *ortho* de l'amine. Ainsi, dans la série xylyle, les conditions employées pour effectuer la seconde S_NAr sont nettement plus dures puisque le milieu réactionnel doit être chauffé pendant dix jours à $+80^\circ C$ et que deux équivalents de base doivent être introduits (Figure 17).

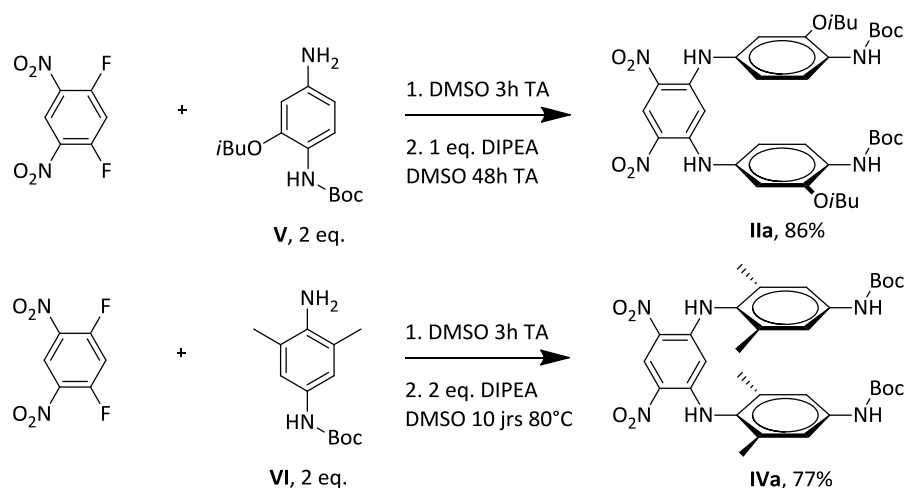


Figure 17 : Synthèse des molécules **IIa** et **IVa**.

Il est aussi théoriquement possible de synthétiser nos pseudo-coude β amino-aromatiques en l'absence de groupements nitro, c'est-à-dire sans groupements électroattracteurs. Pour l'insertion d'une amine aromatique sur un halogénure d'aryle, on peut par exemple utiliser une catalyse au cuivre, comme dans la réaction d'Ullmann,¹³ ou une catalyse au palladium, comme dans la réaction de Buchwald-Hartwig.¹⁴

¹³ P. Beletskaya, A.V. Cheprakov. *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, *248*, 2337-2364.

¹⁴ D. S. Surry, S. L. Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10354-10355.

3.2. Résultats et discussion

a. Études en solution

La comparaison du profil des spectres de RMN ^1H des dérivés NHBoc des quatre différents coudes met en évidence d'importantes variations de la valeur de déplacement chimique de l'hydrogène situé en α des groupements amines du motif dinitrobenzène, appelé $\text{H}_{\text{interne}}$ (H_{int}). Ce dernier est très fortement blindé dans la série xylyle ($\delta = 4,91$ ppm, **IVa**) par comparaison avec les séries phényles ($\delta = 6,39$ ppm, **Ib**), alcoxyyles ($\delta = 6,68$ ppm, **IIa**) ou tolyles ($\delta = 5,71$ ppm, **IIIa**). Les déplacements chimiques de l'hydrogène $\text{H}_{\text{externe}}$ (H_{ext}), situé en α des groupements nitro, sont en revanche comparables pour toutes les séries ($\Delta\delta < 0,05$ ppm, Figure 18). On peut aussi observer un fort déblindage des hydrogènes liés aux atomes d'azote intercycliques pour tous les coudes. Ce déblindage témoigne de leur forte implication dans les liaisons hydrogènes établies avec les groupements nitro voisins.

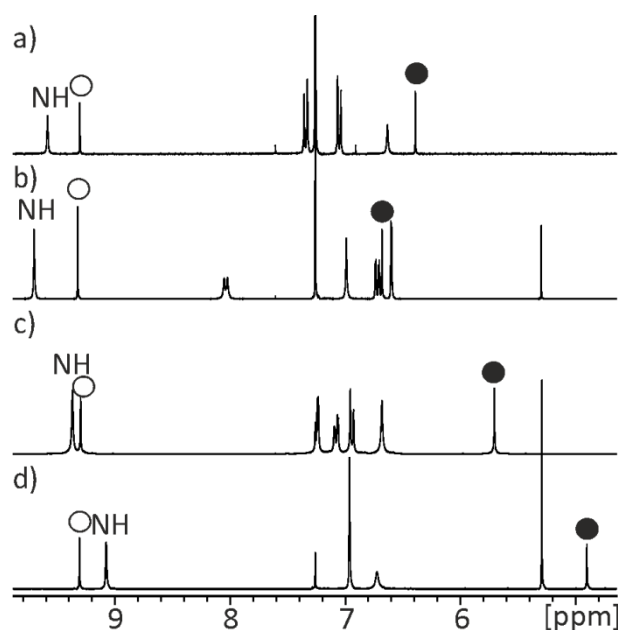


Figure 18 : Spectres RMN ^1H 300 MHz à $+25^\circ\text{C}$ dans le CDCl_3 des quatre pseudo-coudes β -NHBoc. Évolution du H_{ext} (rond vide) et du H_{int} (rond plein) pour a) le composé **Ib**, série phényle, b) le composé **IIa**, série alcoxyyle, c) le composé **IIIa**, série tolyle et d) le composé **IVa**, série xylyle.

Les variations des déplacements chimiques des H_{ext} et H_{int} mettent pour leur part en évidence les différences de repliement entre les pseudo-coudes β étudiés. En effet, si le repliement du coude en U est correctement effectué, le H_{int} se retrouve théoriquement piégé entre les deux cycles aromatiques perpendiculaires au motif 1,5-diamino-2,4-dinitrobenzène (Figure 19). Les courants d'anisotropie magnétique générés par les deux noyaux benzéniques modifient alors l'environnement électronique du H_{int} et entraînent en RMN ^1H un blindage de son signal. À l'inverse, l'hydrogène qui lui est opposé

(H_{ext}) se trouve à l'extérieur du motif et ne subit donc pas l'effet de ces mêmes courants. Les résultats obtenus permettent d'affirmer que le fort blindage du H_{int} dans la série xylyle ($\Delta\delta = 1,5$ ppm par rapport à **Ib**), alors même que les valeurs de déplacement chimique des H_{ext} sont semblables dans toutes les séries, est synonyme du meilleur repliement en pseudo-coude β observé. Le blindage croissant du H_{int} entre les séries phényle, tolyle et xylyle illustre aussi l'importance de l'encombrement stérique associé à la présence des groupements méthyles qui placent les substituants tolyles, et encore plus les substituants xylyles, dans une orientation perpendiculaire au motif 1,5-dinitrobenzène, entraînant alors un intense courant d'anisotropie magnétique au travers du H_{int} . D'après les données obtenues, on peut donc affirmer que la série xylyle assure une meilleure rigidité et une meilleure pré-organisation de son pseudo-coude β .

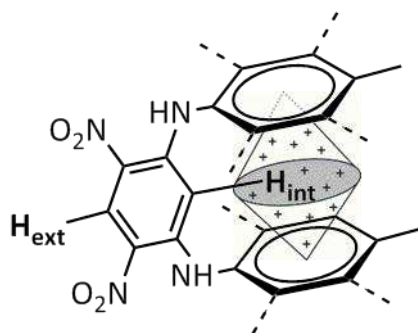


Figure 19: Illustration de l'effet de blindage du H_{int} par les courants d'anisotropie magnétique.

b. Études à l'état solide

Les structures cristallines obtenues par diffraction des rayons X dans les séries phényles et tolyles montrent que les unités aromatiques adjacentes au motif 1,5-diamino-2,4-dinitrobenzène ne sont pas parfaitement perpendiculaires à ce dernier, ni toujours parallèles entre elles (Figure 20). Ceci est dû au degré de flexibilité de la liaison NH-aryle dans ces séries qui autorise la rotation des unités adjacentes les unes par rapport aux autres. Cette plus grande flexibilité se traduit aussi par le polymorphisme cristallin observé dans la série phényle. *A contrario*, les structures cristallines obtenues dans la série xylyle montrent une bonne pré-organisation de ce pseudo-coude β avec des unités adjacentes perpendiculaires au motif dinitrobenzène et *quasi*-parallèles entre elles. Bien que les dérivés **IVa** et **IVb** soient substitués en *para* de la jonction intercyclique par des groupements de nature très différente (NHBoc vs H), la présence de ces derniers ne semble pas influencer sur le repliement du pseudo-coude β . Enfin, il faut noter que, même si l'architecture des pseudo-coudes β xyléniques est correcte, la distance entre les noyaux aromatiques adjacents au motif dinitrobenzène est trop importante pour leur permettre d'entrer en interaction aromatique de type π - π ($d_{plan-plan} = 4,8$ Å).

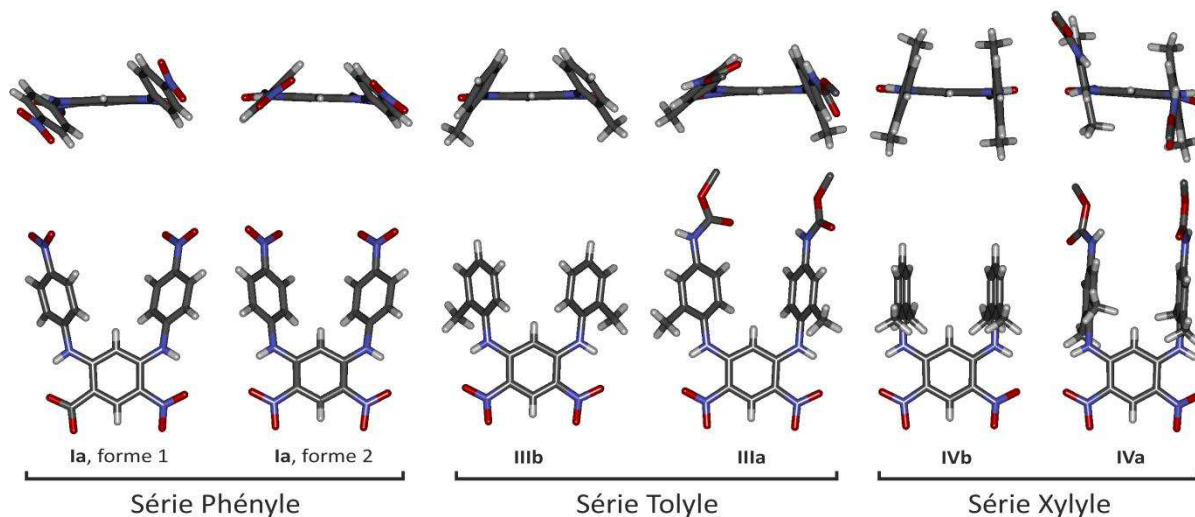


Figure 20 : Vues de côté (en haut) et de face (en bas) des structures cristallines des pseudo-coudes β . Les molécules de solvant ainsi que les unités $-CH_3$ des groupes Boc des composés **IIIa** et **IVa** ont été omis pour plus de clarté.

Le polymorphisme cristallin observé dans la série phényle a aussi été constaté par Lee *et coll.* lors d'études sur le thermochromisme à l'état solide de colorants de type 1,3-diamino-4,6-dinitrobenzène.¹⁵ Les auteurs ont notamment étudié les caractéristiques des cristaux du 1,5-bis(phénylamino)-2,4-dinitrobenzène, mettant principalement en évidence leur polymorphisme. Parmi les trois polymorphes observés et représentés dans la Figure 21, la forme A apparaît comme la forme cristalline prédominante et la plus stable thermodynamiquement. Plus généralement, les structures cristallines obtenues confirment que les seuls degrés de liberté de la structure moléculaire sont liés à la rotation des groupements phényliques, les groupements nitro étant contraints par résonnance à une position *quasi*-coplanaire avec le motif benzénique.

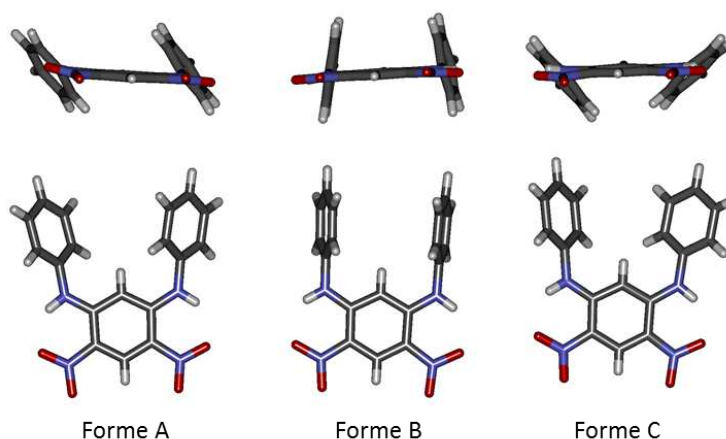


Figure 21 : Vue de côté (en haut) et de face (en bas) des trois polymorphes du 1,5-bis(phénylamino)-2,4-dinitrobenzène.

¹⁵ J.H. Lee, P. Naumov, I.H. Chung, S.C. Lee. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 10087-10096.

3.3.Conclusion

En solution comme à l'état solide, la comparaison des données obtenues dans les différentes séries de pseudo-coudes β met en évidence une meilleure pré-organisation du coude de la série xylyle. Cette différence notable avec les autres séries s'explique par la présence des deux groupements méthyles en *ortho* de la liaison NH-aryle qui, en diminuant sa flexibilité, bloquent la rotation des unités adjacentes l'une par rapport à l'autre et assurent ainsi le repliement souhaité du coude.

Le pseudo-coude β de la série xylyle constituera donc le motif de base pour la suite de ces travaux. Il laisse présager que l'ajout d'unités aromatiques permettra de positionner les brins dans une orientation favorable à leur empilement aromatique.

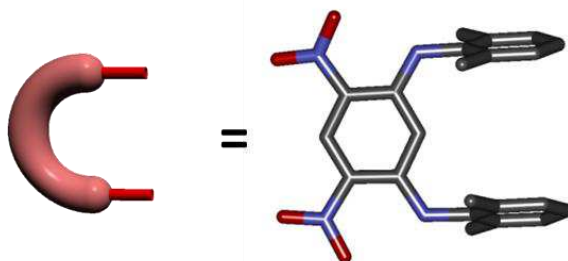


Figure 22 : Choix de la série xylyle comme pseudo-coude β .

4. Utilisation de macrocycles comme précurseurs de molécules mimes de feuillets β protéiques

La pertinence de la séquence choisie pour la synthèse des oligomères à plusieurs brins sera évaluée par la formation des dérivés macrocycliques correspondants (Figure 23). Ce sont en effet d'excellents modèles dans la mesure où ils sont faciles et rapides d'accès mais aussi parce qu'ils fournissent des informations précieuses sur les interactions possibles, la réactivité et la cristallinité des composés.



Figure 23 : Représentation schématique d'une molécule macrocyclique mimant le repliement en feuillet β protéique.

4.1. Synthèse des macrocycles

De manière générale, les réactions de macrocyclisation sont peu efficaces à cause de la compétition avec la formation des produits linéaires correspondants. Elles requièrent donc fréquemment l'emploi de techniques de haute-dilution et/ou de gabarit. Néanmoins, elles peuvent être facilitées par un phénomène d'assistance supramoléculaire à la synthèse, c'est-à-dire par la pré-organisation des réactifs, *via* des interactions non covalentes, dans une géométrie favorable à leur évolution vers la structure désirée. Il existe à ce sujet de nombreux exemples dans la littérature. On peut, par exemple, citer les travaux de Nowick *et coll.* concernant la synthèse de macrocycles dérivés du diphenylméthane,¹⁶ ou de Gong *et coll.* sur la synthèse de macrocycles phénoliques.¹⁷

Les études d'optimisation décrites précédemment ont permis de mettre en évidence l'importante pré-organisation du pseudo-coude β xylénique. La synthèse de macrocycles à partir de ce motif apparaît alors comme théoriquement favorable. Nous avons donc mis au point une réaction de couplage direct de type 2+2 entre le coude diamine **VII** (obtenu par déprotection de l'amine du pseudo-coude β **IVa**) et des unités aromatiques centrales diacides : l'acide 2,5-diméthoxytéréphthalique ou

¹⁶ S. W. Kang, C. M. Gothard, S. Maitra, W. Atiatul, J. S. Nowick. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1486-1487.

¹⁷ L. Yuan, W. Feng, K. Yamato, A. R. Sanford, D. Xu, H. Guo, B. Gong. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11120-11121.

l'acide 2,5-diisobutoxytéréphtalique **VIII** (Figure 24).

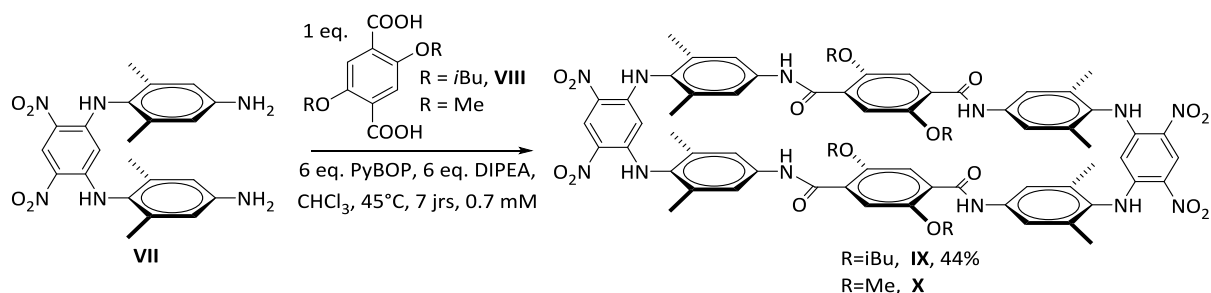


Figure 24 : Synthèse des macrocycles OiBu **IX** et OMe **X**.

Ces doubles réactions de couplage ont été réalisées en présence de l'agent de couplage PyBOP dans un milieu réactionnel chauffé à $+45^\circ\text{C}$ pendant une semaine. Les rendements de formation des dérivés macrocycliques très corrects obtenus (44% pour le macrocycle OiBu **IX**), ainsi que la faible proportion de sous-produits de réaction observée n'ont pas rendu nécessaire l'optimisation des paramètres de la réaction. La faible solubilité du macrocycle OMe **X**, qui complique sa purification et son analyse, doit néanmoins être soulignée. Ce constat illustre bien l'importance de la présence de longues chaînes latérales solubilisantes sur nos motifs. Quoiqu'il en soit, deux macrocycles repliés en feuillet β possédant des substituants différents sur l'unité centrale téréphtalique ont été obtenus. Le macrocycle OiBu **IX**, formé par couplage du coude diamine **VI** avec l'acide 2,5-diisobutoxytéréphtalique **VIII**, et le macrocycle OMe **X**, formé par couplage du coude diamine **VI** avec l'acide 2,5-diméthoxytéréphtalique.

4.2. Résultats et discussion

a. Aspects synthétiques et structurels

L'analyse du spectre RMN ^1H du brut réactionnel du macrocycle OiBu **IX** après précipitation dans le méthanol montre que le produit de la macrocyclisation de type 2+2 est celui majoritairement observé (Figure 25). La faible quantité des produits secondaires rend leur isolement et leur caractérisation difficiles mais indique néanmoins que l'hypothèse avancée d'une assistance intramoléculaire pour la macrocyclisation est confirmée.

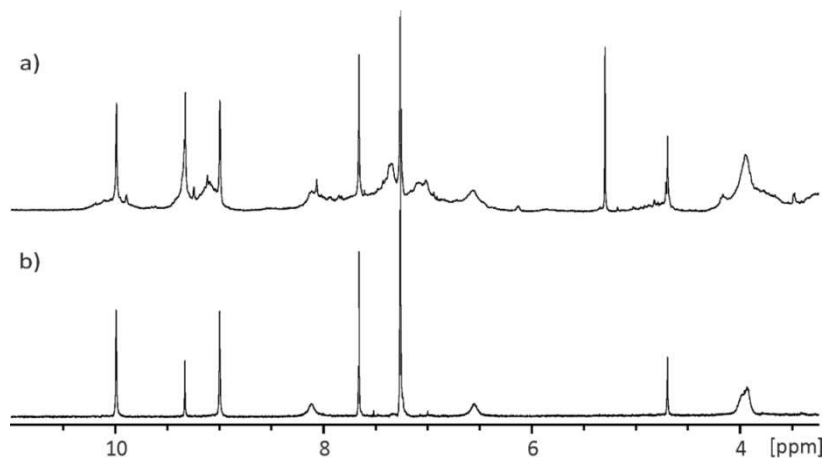


Figure 25 : Spectres RMN ^1H 300 MHz à +25°C dans le CDCl_3 a) du brut réactionnel après précipitation dans le méthanol et b) du macrocycle OiBu **IX** isolé.

La différence entre les valeurs de déplacement chimique en RMN ^1H des H_{int} du pseudo-coude β **IVa**, du macrocycle OiBu **IX** et du macrocycle OMe **X** montre un blindage significatif des H_{int} macrocycliques de l'ordre de 0,2 ppm ($\Delta\delta\text{H}_{\text{int}}$ **IVa vs IX** = 0.206 ppm et $\Delta\text{H}_{\text{int}}$ **IVa vs X** = 0.191 ppm). À l'inverse, les valeurs de déplacement chimique des H_{ext} sont semblables ($\Delta\text{H}_{\text{ext}}$ **IVa vs IX** = 0,02 ppm et $\Delta\delta\text{H}_{\text{ext}}$ **IVa vs X** = 0.03 ppm) (Figure 26). Ces résultats témoignent d'une modification de l'environnement chimique des H_{int} macrocycliques et traduisent l'apparition d'empilement aromatique interbrin. Ils constituent une preuve du bon repliement de ces macrocycles en solution dans le chloroforme.

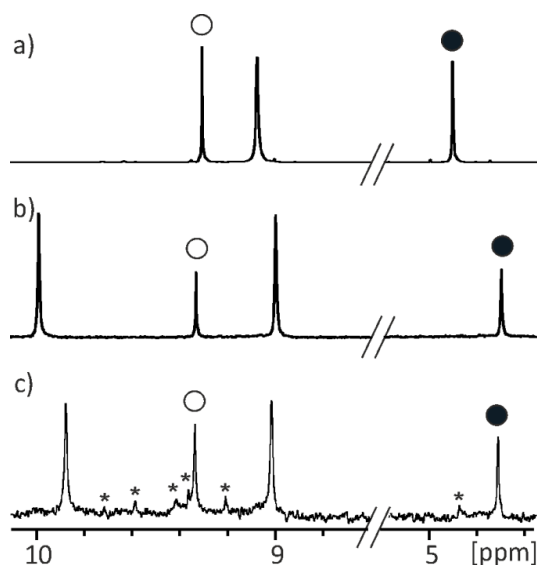


Figure 26 : Spectres RMN ^1H 300 MHz à +25°C dans le CDCl_3 . Évolution du déplacement chimique du H_{int} (rond plein) et H_{ext} (rond vide) pour a) le pseudo-coude β xylénique **IVa**, b) le macrocycle OiBu **IX** et c) le macrocycle OMe **X**. Le symbole * indique une impureté dans le composé **X**.

Le macrocycle OiBu **IX** a été modélisé *in silico* afin de mieux comprendre sa conformation spatiale (Figure 27). Un repliement du macrocycle selon l'architecture désirée avec une diminution notable de la distance *plan-plan* au niveau des unités téréphtaliques (de 4,8 à 3,6 Å) a été mis en

évidence. Ce résultat confirme l'apparition d'un empilement aromatique entre les deux brins du macrocycle, comme observé en solution.

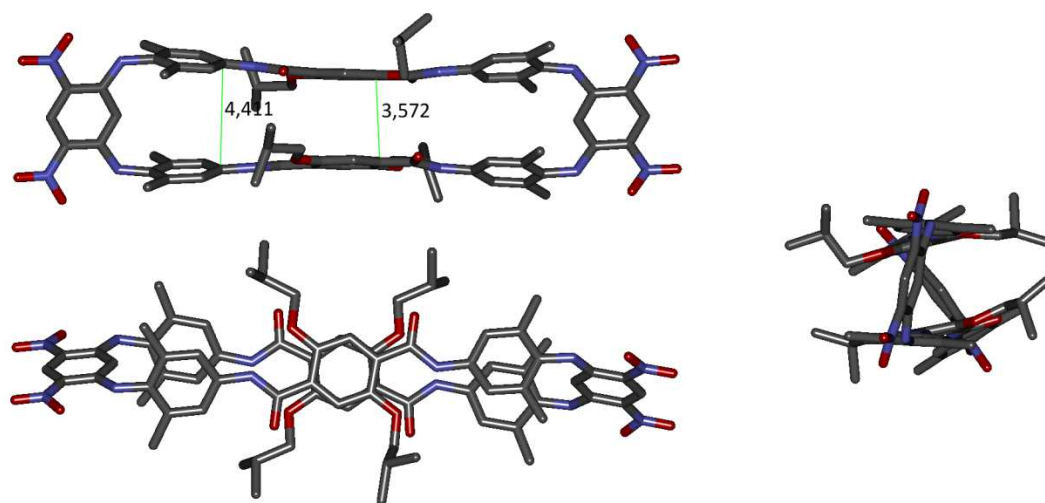


Figure 27 : Vues de face (en haut), de dessus (en bas) et de côté (à droite) de la modélisation *in silico* du macrocycle OiBu IX (par le logiciel Maestro v 6.5, champs de force MM3). Les distances interbrin sont exprimées en Å.

Il est aussi possible d'accéder à ces structures macrocycliques par une voie de synthèse moins convergente que le couplage direct de type 2+2, à savoir par la cyclisation du dérivé octamère amine **XI**. Si cette approche nécessite la préparation multi-étapes du précurseur (décrite avec celle des structures à plusieurs coudes dans la partie suivante), elle limite néanmoins théoriquement la formation de sous-produits de réaction. À partir de l'octamère amine **XI**, on réalise dans un premier temps la saponification de l'ester éthylique par cinq équivalents d'hydroxyde de sodium dans un mélange THF/MeOH (2:1) (Figure 28). L'acide aminé intermédiaire **XII** est alors caractérisé par spectrométrie de masse et non par RMN ^1H (signaux larges dans tous les solvants utilisés). La monocyclisation finale est réalisée dans les mêmes conditions que celles des couplages directs de type 2+2. Selon cette stratégie, le macrocycle OiBu IX est finalement obtenu à partir de l'octamère **XI** avec un rendement de 25%, bien inférieur à celui obtenu par couplage direct de type 2+2 (44%). Les défauts de stabilité et de solubilité de l'acide aminé intermédiaire **XII** pourraient expliquer ces résultats.

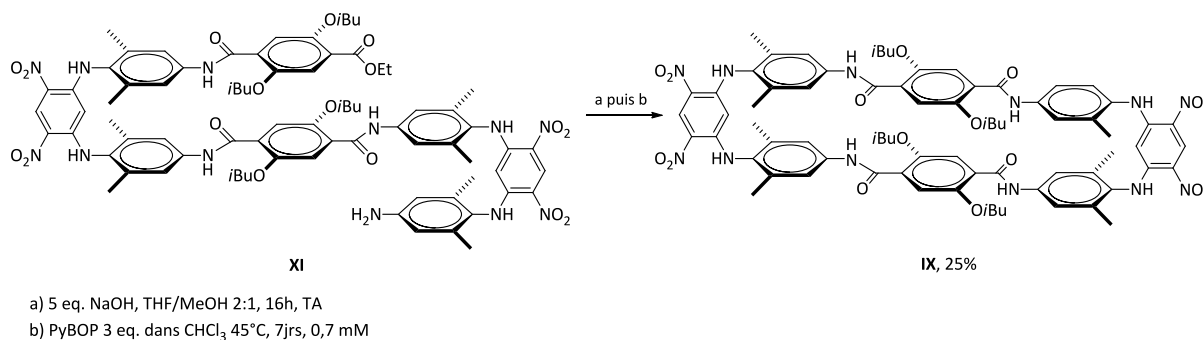


Figure 28 : Synthèse alternative du macrocycle OiBu IX.

La structure cristalline de l'octamère amine **XI** a été obtenue et met en avant un repliement original de ce composé en pseudo-macrocycle (Figure 29). Ce pseudo-macrocycle est fermé par une liaison de type hydrogène entre le carbonyle de la fonction ester éthylique et l'amine terminale ($d_{N-O} = 3,3 \text{ \AA}$). La distance plan-plan entre les téréphtalates de $3,5 \text{ \AA}$ observée ici est en accord avec celle mesurée pour la structure obtenue par modélisation ($3,9 \text{ \AA}$). En revanche, aucune corrélation n'est visible entre les hydrogènes de l'amine terminale et les hydrogènes de l'ester éthylique en ROESY et NOESY, 1D ou 2D, dans le $CDCl_3$, l'acétone- d_6 ou le DMSO- d_6 . Ce type de repliement n'a donc pas pu être caractérisé en solution. Il est vraisemblable que, dans ces conditions, la forme pseudo-macrocyclique soit trop flexible pour être détectée en RMN. Cette structure cristalline permet néanmoins d'apprécier plus précisément le mécanisme général de repliement de ces macrocycles.

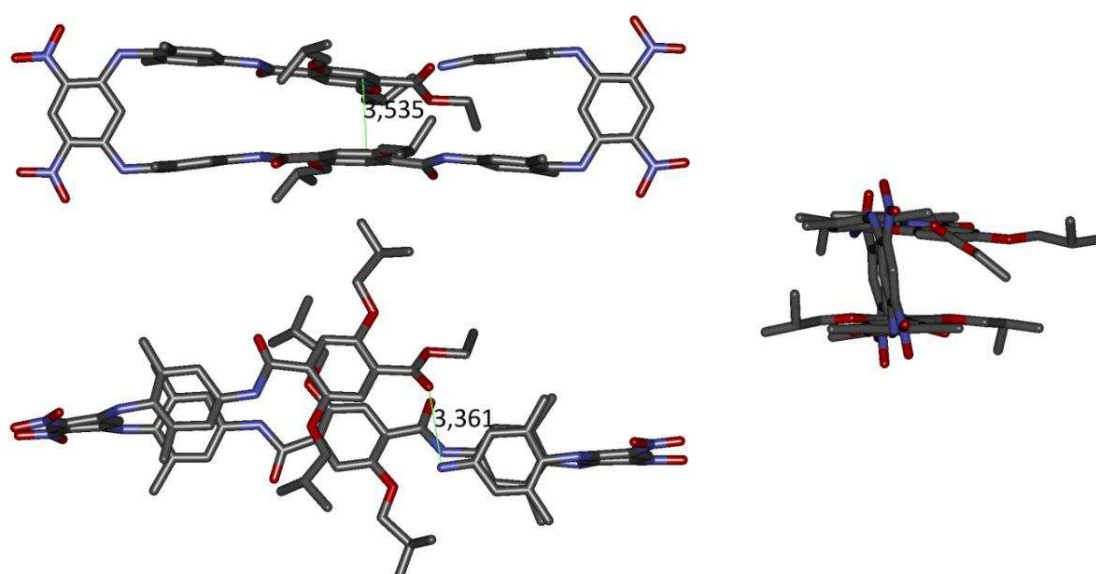


Figure 29 : Vues de face (en haut), de dessus (en bas) et de côté (à droite) de la structure cristalline de l'octamère-NH₂ **XI**. Mise en évidence de la distance plan-plan (vue de face) et de la distance NH₂-CO (vue de dessus) exprimées en Å.

b. Étude dynamique des macrocycles

Compte tenu de leur structure, la rigidité des macrocycles, c'est-à-dire leur capacité à conserver leur conformation spatiale, peut être mesurée en solution par différents paramètres :

- (1) En RMN ¹H, les protons H₁ et H₁' portés par le xylène sont non-équivalents puisqu'ils possèdent des environnements chimiques différents : H₁ est influencé par la proximité du carbonyle de l'amide, alors que H₁' est perturbé par la présence du proton porté par cette même fonction. Or la structure de la molécule n'est pas figée et les rotations autour des liaisons NH-aryles sont possibles. Il est donc fortement envisageable que les unités aromatiques xyléniques ou téréphtaliques puissent pivoter autour du plan formé par chaque brin (Figure 30). Ces rotations

modifient alors l'environnement électronique des protons H_1 et H_1' et peuvent entraîner un phénomène d'échange magnétique entre les signaux de ces deux atomes.

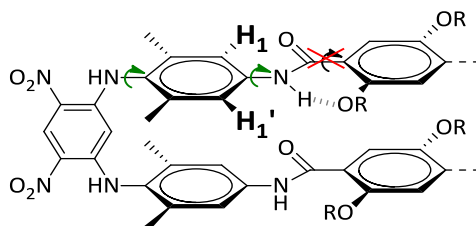


Figure 30 : Mise en évidence des rotations possibles au sein du macrocycle et échange entre les protons non-équivalents H_1 et H_1' .

Selon la vitesse d'échange entre ces deux protons, on observe une allure différente des signaux de H_1 et H_1' en RMN. Si les fréquences de rotation sont lentes par rapport à l'échelle de temps du spectromètre, les deux signaux de H_1 et H_1' apparaissent sous forme de deux pics bien différenciés. À l'inverse, si les fréquences de rotation sont rapides, ces deux protons tendent à devenir équivalents et leurs signaux viennent à se superposer, centrés sur la valeur moyenne des déplacements chimiques observés dans le cas précédent (Figure 31).

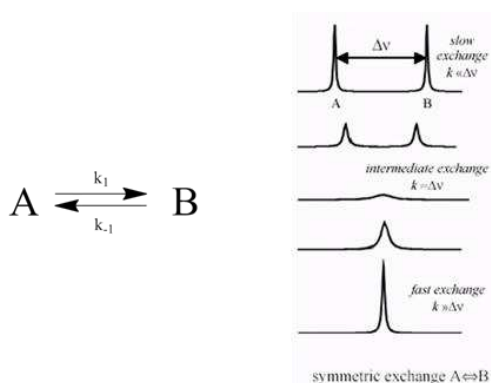


Figure 31 : Exemple de deux sites en échange et variation de l'allure de leur spectre RMN 1H selon leur vitesse d'échange.

- (2) Dans le cas d'un échange magnétique lent, c'est-à-dire où les signaux de H_1 et H_1' sont clairement différenciés par RMN, la présence ou non de pics d'échange magnétique en RMN 2D (ROESY) fournit aussi une indication sur le degré d'échange entre ces derniers, et donc sur la vitesse de rotation au sein de la molécule. Il est important de noter que l'absence de ces pics d'échange ne signifie pas forcément l'absence de rotation des motifs aromatiques mais parfois simplement un niveau de rotation trop faible pour être détecté.

L'attribution des signaux correspondant aux protons H_1 et H_1' par RMN multidimensionnelle (TOCSY, ROESY)¹⁸ permet la comparaison et la classification des deux macrocycles en fonction de leur dynamique. Comme illustré dans la Figure 32, les protons H_1 et H_1' du macrocycle OMe **X** ne donnent lieu qu'à un seul pic intégrant pour huit hydrogènes. Ces protons sont donc ici en échange rapide. À l'inverse, dans le cas du macrocycle OiBu **IX**, les signaux correspondant à H_1 et H_1' sont larges et différenciés. Ces deux protons sont donc en échange lent. Cependant, ce système macrocyclique n'est pas totalement figé. L'observation de pics d'échange en ROESY entre les deux signaux H_1 et H_1' pour le macrocycle OiBu indique, en effet, qu'il existe une proportion détectable de rotations des unités aromatiques. Finalement, ces données permettent de conclure que la dynamique d'échange du macrocycle OiBu est plus faible que celle du macrocycle OMe. Cette différence de rigidité est vraisemblablement due à l'encombrement des chaînes latérales centrales. En effet, en présence de groupements OiBu, la rotation du motif amide-téréphtalate-amide au niveau de la liaison $\text{C}_{\text{xylène}}\text{-NH}(\text{CO})$ est plus difficile à effectuer qu'en présence de groupements OMe. La différence de dynamique entre ces deux macrocycliques suggère ainsi que le mouvement observé concerne essentiellement la rotation de l'unité téréphtalamide, et éventuellement aussi, mais de façon plus minoritaire, la rotation des unités xyléniques.

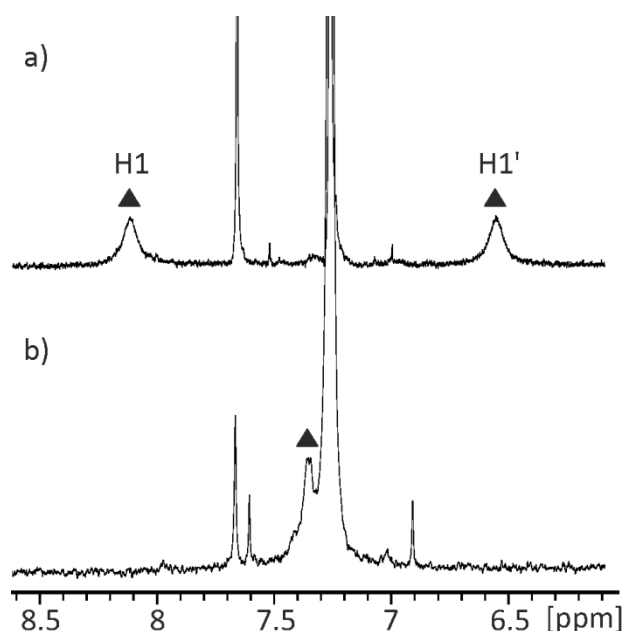


Figure 32 : Spectres RMN ^1H 300 MHz à +25°C dans le CDCl_3
a) du macrocycle OiBu **IX** et b) du macrocycle OMe **X**. Mise en évidence des pics correspondant à H_1 et H_1' (triangle).

¹⁸ Voir tableaux dans 7.5 Structural assignment of oligomers.

Dans le cas du macrocycle OiBu **IX**, la diminution de la température d'analyse (de +25°C à 0°C dans le CDCl₃) entraîne un affinement des deux signaux H₁ et H₁' traduisant un ralentissement des échanges au sein de la molécule (Figure 33). À l'inverse, l'augmentation de la température engendre à partir de +25°C un élargissement puis une disparition de ces signaux. Ainsi, dans le CDCl₃ à +40°C, l'état dit « de coalescence » entre un échange lent et rapide est atteint, aucun signal n'est en effet visible. Tout comme la température, la nature du solvant influence aussi la vitesse de l'échange. Ainsi, à +25°C dans le DMSO-*d*₆, aucun signal correspondant aux protons H₁ et H₁' n'est observé. La température de coalescence dans le DMSO-*d*₆ se situe donc au maximum à +25°C, c'est-à-dire à une température inférieure à celle mesurée dans le CDCl₃. Pour une température donnée, les échanges se font donc plus rapidement dans le DMSO-*d*₆ que dans le CDCl₃. Il est ainsi possible d'observer le pic d'échange rapide H₁/H₁' en chauffant à +80°C dans le DMSO-*d*₆.

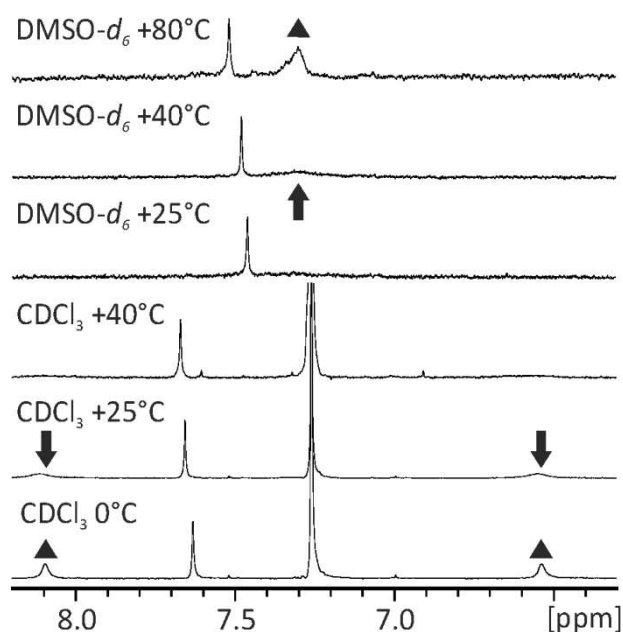


Figure 33 : Spectres RMN ¹H 400 MHz de +80°C à +25°C dans le DMSO-*d*₆ et de +40°C à 0°C dans le CDCl₃ du macrocycle OiBu **IX**. Variations du pic H₁/H₁' (triangle) en fonction de la température.

En ce qui concerne le macrocycle OMe **X**, la diminution de la température d'acquisition en RMN ¹H dans le CDCl₃ entraîne la disparition du pic d'échange rapide de H₁/H₁' autour de 0°C, la température de coalescence est donc atteinte. Cette disparition témoigne d'un ralentissement global de la dynamique moléculaire. Cependant, même à -50°C, le niveau de ralentissement de cette dynamique n'est pas suffisant pour permettre l'observation de la différenciation des signaux, contrairement à ce qui fut observé pour le macrocycle OiBu **IX** (Figure 34). Par ailleurs, à +40°C, le signal d'échange rapide H₁/H₁' semble plus affiné qu'à +25°C. L'évolution en fonction de la température de l'allure des signaux

correspondant à H_1 et H_1' permet donc de constater que le macrocycle OMe **X** possède une température de coalescence nettement inférieure à celle de son homologue OiBu **IX** (0°C vs $+40^\circ\text{C}$) et qu'il est dépourvu d'un état d'échange lent dans les conditions de l'étude. La dynamique moléculaire du macrocycle OMe **X** est ainsi nettement plus rapide que celle de son homologue OiBu **IX**.

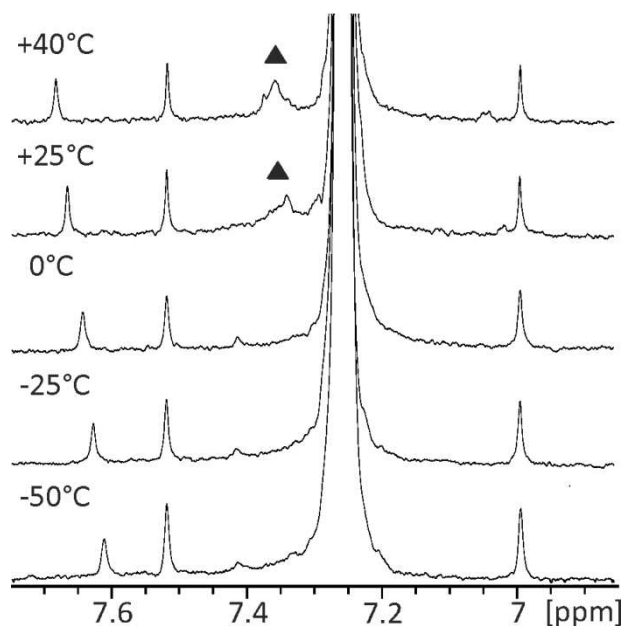


Figure 34 : Spectres RMN ^1H 400 MHz de $+40^\circ\text{C}$ à -50°C dans le CDCl_3 du macrocycle OMe **X**. Mise en évidence de la disparition du pic H_1/H_1' (triangle).

Expériences de EXSY -2D ^1H - ^1H

Grâce aux techniques de RMN multidimensionnelle, il est possible de mettre en évidence et de quantifier un phénomène d'échange magnétique lent par EXSY (pour *EXchange Spectroscopy*, en français : *spectroscopie de corrélation entre sites en échange*). Cette méthode permet une analyse quantitative de l'intensité des pics d'échanges conformationnels ou chimiques afin de calculer le taux d'échange de magnétisation k du système en équilibre. Elle utilise la même séquence d'impulsion que la NOESY ou la ROESY. La quantification n'est possible que si la vitesse d'échange est supérieure ou du même ordre de grandeur que le temps de relaxation T_1 , mais inférieure à la différence de fréquence entre les deux spins (système en équilibre lent). On utilise l'équation suivante et les valeurs d'intégration des différentes tâches de corrélation (Figure 35) pour déterminer la valeur de k , qui correspond en fait à la somme des constantes d'échange k_1 et k_{-1} du passage d'un état vers l'autre. Dans notre cas, s'agissant d'un processus interne à la molécule (rotation de la position H_1 vers H_1' et *vice versa*), les deux états k_1 et k_{-1} sont égaux, d'où $k_{\text{obs}} = k_1 = k_{-1}$.

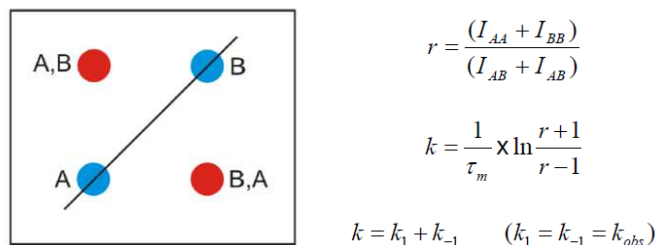


Figure 35 : Détermination de la valeur de k (taux d'échange de magnétisation).

Les valeurs de I_x ont été fournies par le logiciel TopSpin v2.1 et les valeurs de k_{obs} ont été calculées à partir de celles-ci par la *exchange rate matrix* du logiciel EXSY CALC de Mestrelab Research. Toutes ces données sont reportées dans le Tableau 1. En I_A , I_B , I_{AB} et I_{BA} , sont respectivement reportées les intégrations du volume des tâches de la diagonale et des corrélations observées dans l'expérience ROESY (Figure 36).

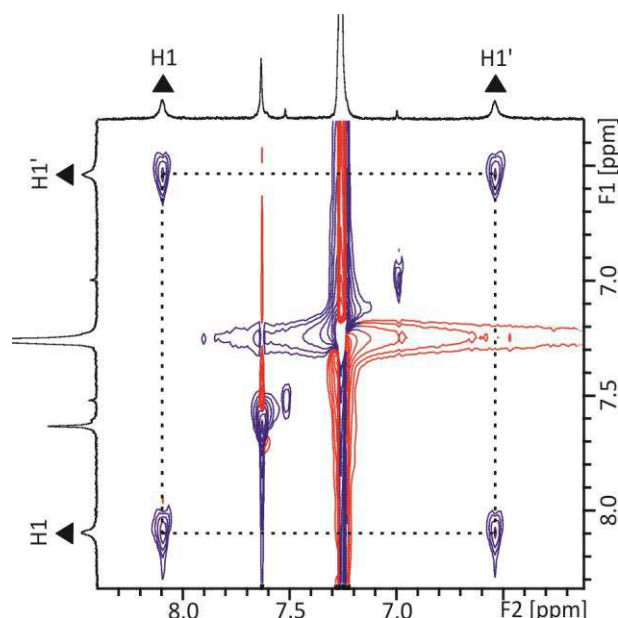


Figure 36 : Spectre RMN 2D-EXSY 400 MHz à 0°C dans le $CDCl_3$ du macrocycle OiBu IX avec $\tau_m = 300$ ms. Mise en évidence de l'échange magnétique entre H_1 et $H_{1'}$.

Les constantes de taux d'échange de magnétisation k_1 et k_{-1} correspondent aux valeurs des tâches de corrélation (A,B et B,A en rouge) et sont exprimées en s^{-1} . À partir de ces valeurs, il est aussi possible calculer la valeur de ΔG^\ddagger en utilisant l'équation d'Eyring : $\Delta G^\ddagger = -RT \ln \frac{k_{obs} h}{k_B T}$, avec $R = 1,9872 \text{ cal.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$, $h = 1,58 \times 10^{-34} \text{ cal.s}$, $k_B = 3,30 \times 10^{-24} \text{ cal.K}^{-1}$. Pour obtenir une valeur de k et de ΔG^\ddagger la plus précise possible, la même expérience d'EXSY a été menée avec différents temps de mélange (de $\tau_m = 300$ à 1 ms, où $\tau_m = 1$ ms correspond à l'absence d'échange chimique ou magnétique).

Le passage d'une conformation à l'autre est rendu possible par la rotation des deux liaisons NH-aryle. La conformation antiparallèle est vraisemblablement la plus stable thermodynamiquement car l'encombrement stérique des chaînes isobutoxyyles γ est réduit et les interactions électrostatiques entre dipôles γ sont plus favorables, comme représenté dans la Figure 38.

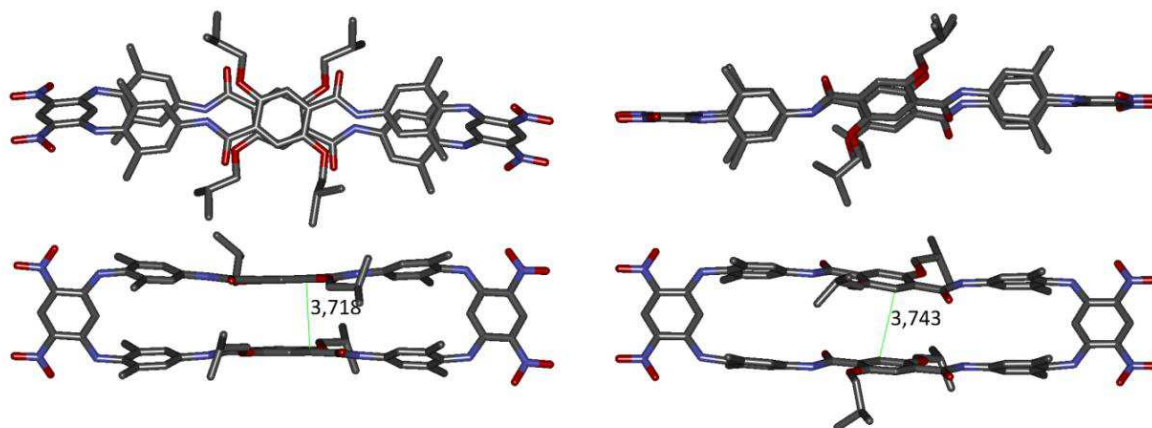


Figure 38 : Modélisation par le logiciel Maestro v 6.5, champs de force MM3 des deux conformères du macrocycle OiBu IX. Vue de face (en haut) et de dessus (en bas). Les distances interbrin sont exprimées en Å.

L'observation des différents conformères n'est possible par RMN ^1H que si la vitesse d'échange entre les conformations parallèles et antiparallèles est lente à l'échelle de temps de la RMN. Les deux conformères donnent alors naissance à deux jeux de signaux distincts que l'on peut éventuellement intégrer pour mesurer quantitativement les proportions de chaque espèce. Cependant, la vitesse d'échange conformationnelle dépend de nombreux facteurs tels que la nature chimique de l'oligomère, la température ou le solvant utilisé. Il est donc délicat de réunir toutes les conditions permettant l'observation des deux conformères par RMN. Ainsi, à $+25^\circ\text{C}$ dans le CDCl_3 , on ne constate la présence que d'un seul jeu de signaux sur le spectre RMN ^1H du macrocycle OiBu IX. Cependant, en diminuant la température, un second jeu de signaux apparaît à partir de -25°C (Figure 39). Il est légitime de penser que l'apparition de ce second jeu de signaux à partir de -25°C traduit un ralentissement suffisant du phénomène d'échange conformationnel pour permettre l'observation des deux conformères ^1H en RMN. Dans le cas du H_{int} ($\delta_{\text{H}_{\text{int}}} = 4,62 \text{ ppm}$), de $\text{H}_{1'}$ ($\delta_{\text{H}_{1'}} = 6,49 \text{ ppm}$) et de H_1 ($\delta_{\text{H}_1} = 8,05 \text{ ppm}$), ces dédoublements sont facilement observables. Ils indiquent un mélange des deux conformères dans des proportions 82:18. L'évolution des signaux des groupements CH_2 des chaînes latérales isobutyles ($\delta_{\text{CH}_2} = 3,88 \text{ ppm}$) indique aussi un ralentissement de la dynamique du macrocycle à travers l'apparition de deux doublets de doublets pour chacun des atomes d'hydrogène du CH_2 mettant ainsi en évidence leur caractère diastéréotopique.

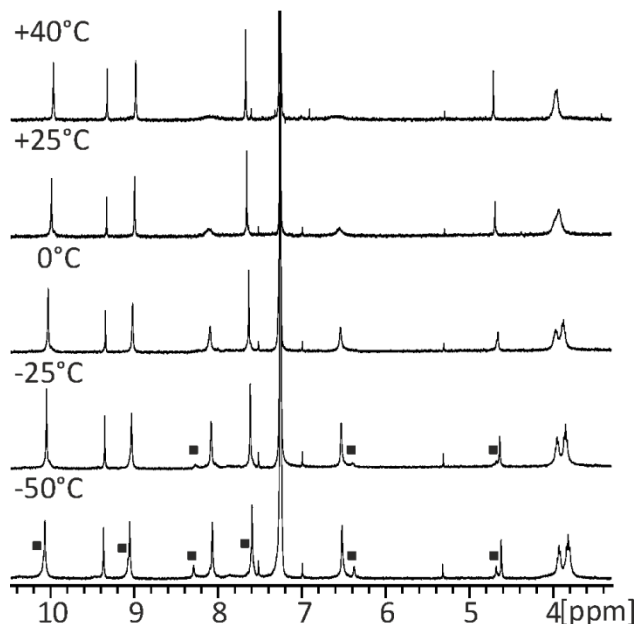


Figure 39 : Spectres RMN ^1H 400 MHz de +40°C à -50°C dans le CDCl_3 du macrocycle OiBu IX. Mise en évidence de l'apparition d'un second jeu de signaux (carré).

La présence de pics d'échange de même signe que la diagonale en ROESY dans le CDCl_3 à -50°C entre les protons semblables de chacun des jeux de signaux vient accréditer l'hypothèse de l'observation à cette température de deux conformères appartenant à une seule et même espèce chimique en échange réciproque (Figure 40).

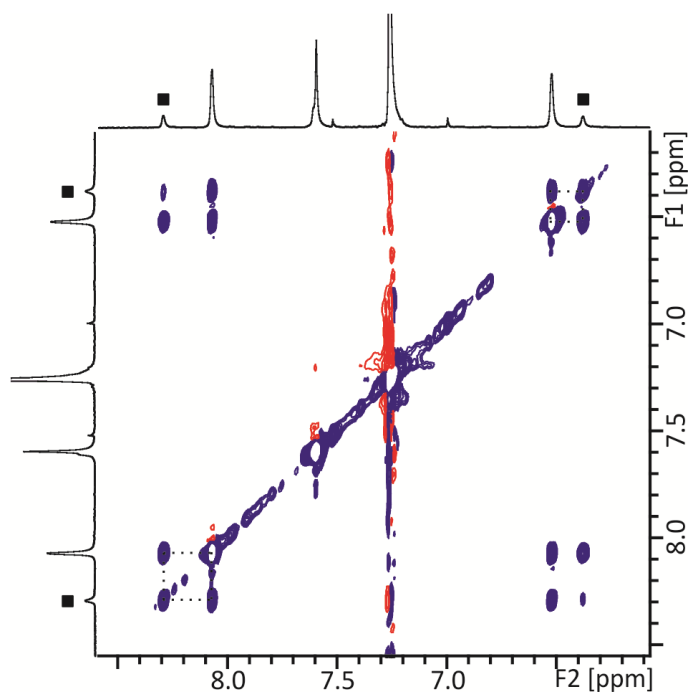
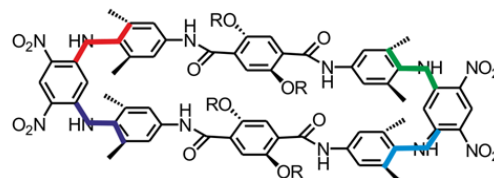
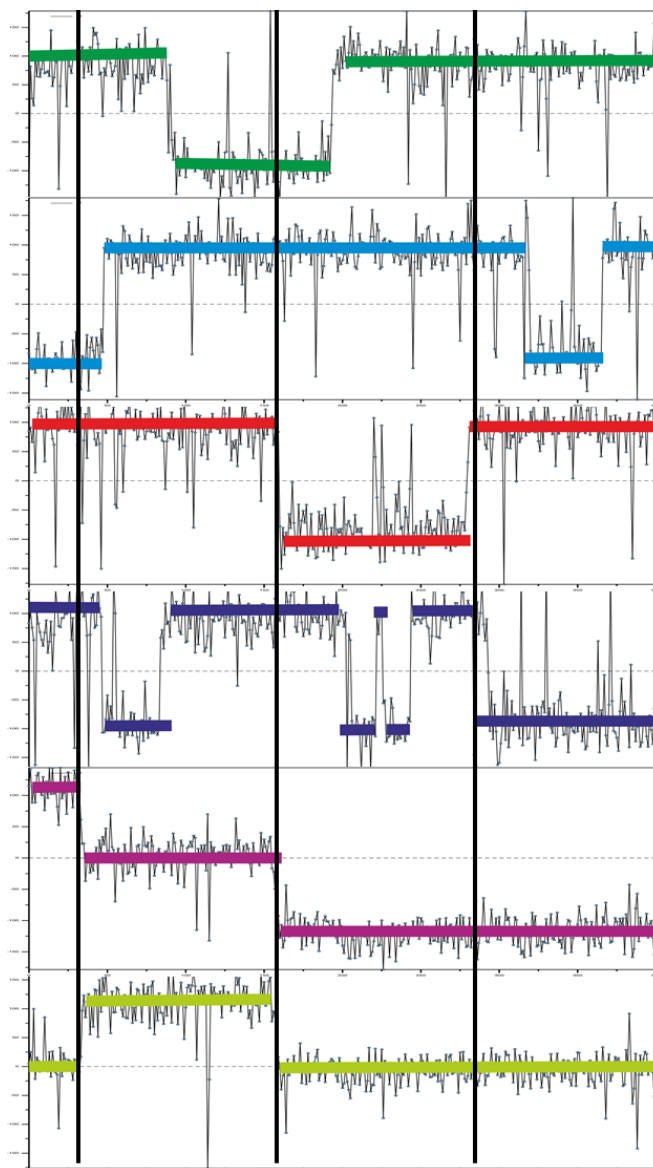


Figure 40 : Spectre RMN 2D-EXSY 400 MHz à -50°C dans le CDCl_3 du macrocycle OiBu IX avec $\tau_m = 300$ ms. Mise en évidence de l'échange magnétique entre les deux conformères.

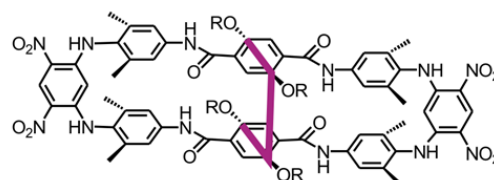
d. Étude *in silico* de la dynamique des macrocycles

Les expériences de RMN ont mis en évidence un certain nombre de degrés de liberté dans ces molécules, particulièrement au niveau des liaisons NH-aryles. Chaque unité aromatique du macrocycle est susceptible de pivoter par rapport à celle qui la précède ou à celle qui la suit. Ainsi, la rotation d'une unité centrale téréphtalique, accompagnée ou non de celle des xylènes (rotations caractérisées par l'existence d'un échange magnétique entre les protons H_1 et H_1'), peut entraîner un changement de conformation des brins (parallèle ou antiparallèle). Ces phénomènes sont cependant difficiles à quantifier et à caractériser de manière indépendante avec les outils d'analyse dont nous disposons puisqu'ils sont très liés les uns les autres. Nous nous sommes donc tournés vers la modélisation moléculaire pour tenter de mieux comprendre les observations effectuées en solution.

En collaboration avec l'équipe du Dr. Michel Laguerre, nous avons pu réaliser des simulations de dynamique moléculaire du macrocycle OiBu **IX**. Cette technique consiste à simuler l'évolution spatiale et temporelle d'un groupe d'atomes dans des conditions de température et de pression fixes. Elle prend en compte, outre les forces internes de la molécule (liaisons, valences et torsions), les forces dites non liées de Coulomb, de Van der Waals et les liaisons hydrogènes (traitées soit comme une force nucléaire à part entière, soit parfois comme une combinaison des deux précédentes). Pour chaque simulation de 10 ns effectuée, il est possible de suivre le mouvement de chaque unité aromatique grâce aux variations des valeurs d'angle dièdre (Figure 41). Pour une fréquence d'intégration déterminée, la dynamique moléculaire est à peu près insensible à la température. Les mouvements étudiés étant lents par rapport aux constantes de temps atomiques (10-15 s), leur fréquence d'apparition est faible. Il faut donc chauffer pour augmenter cette fréquence d'apparition sans changer pour autant la physique du phénomène. À la température de 1200 K, aucune rotation n'est observée *in silico* dans le temps imparti de 10 ns. En revanche, à la température de 2000 K (et un temps d'intégration de 0,5 fs), les rotations des xylènes et des noyaux téréphtaliques deviennent bien visibles et donc physiquement envisageables. Les résultats des six expériences menées semblent démontrer que les rotations des différents noyaux sont des phénomènes indépendants. De plus, la rotation des noyaux xyléniques semble être plus fréquente que celle des noyaux téréphtaliques (2,2 rotations/dynamique vs 0,9 rotation/dynamique). Cependant, l'interprétation de ces résultats théoriques doit être faite avec la plus grande prudence et mérite d'être confirmée par la réalisation d'études complémentaires.



Rotation des xylènes



Rotation des téréphtalates

Figure 41 : Variations des valeurs d'angle dièdre dans le temps (10 ns) au cours d'une expérience de dynamique moléculaire sur le macrocycle Oibu IX.

4.3. Conclusion

La stratégie de synthèse par couplage direct de type 2+2 a montré que le macrocycle-cible était le produit majoritaire de la réaction, confirmant ainsi le haut degré de pré-organisation du pseudo-coude β xylénique. Cette réaction de macrocyclisation, particulièrement efficace, a permis l'évaluation préliminaire de nouveaux designs oligomériques.

L'analyse de ces macrocycles a mis en évidence, à la fois en solution (à travers le blindage du H_{int}) et à l'état solide (avec une $d_{plan-plan} = 3,5 \text{ \AA}$ dans le pseudo-macrocycle), un empilement aromatique interbrin qui porte à croire que ce type de séquence pourra être utilisée avec succès pour la construction de structures à plusieurs brins répondant aux objectifs du design. Les analyses effectuées

par RMN et les études de modélisation moléculaire réalisées ont révélé une flexibilité résiduelle de ces macrocycles les autorisant à des mouvements de rotation au niveau de leurs unités aromatiques suffisamment lents pour être détectés par RMN (observation probable de deux conformations à -50°C dans le CDCl₃ et dynamique d'échange entre protons non-équivalents). La structure du macrocycle OiBu **IX**, possédant des chaînes latérales à l'origine d'un encombrement stérique du motif central téréphtalique plus important, est apparue nettement plus figée que celle du macrocycle OMe **X**. Cette séquence constitue donc un choix plus judicieux pour la synthèse de structures à plusieurs brins.

5. Synthèse de structures à plusieurs coudes mimant le repliement des feuillets β protéiques

L'étude d'optimisation décrite en partie 3 a permis de mieux appréhender le mode de repliement du pseudo-coude β . Par ailleurs, la séquence d'oligoamides et oligoamines aromatiques choisie a été évaluée puis validée par l'obtention de macrocycles repliés en feuillet β . Ces éléments nous permettent donc désormais d'envisager la synthèse des premières structures à plusieurs coudes mimant le repliement des feuillets β protéiques, stabilisées par des interactions aromatiques de type π - π aromatique interbrins et rigidifiées par un pseudo-coude β possédant peu de degrés de liberté.

5.1. Synthèse de structures à plusieurs coudes : série Xylyle

Les avancées réalisées en synthèse peptidique¹⁹ rendent la synthèse des foldamères amido-aromatiques relativement rapide et efficace. La création de liaisons amides est l'étape clé de la synthèse de ces composés. Dans la mesure du possible, les acides carboxyliques sont convertis en chlorures d'acides correspondants, par traitement avec du chlorure d'oxalyle, avant d'être engagés dans une réaction de couplage peptidique avec les dérivés amines. Il est intéressant de noter que ces réactions de couplage NH_2 -COOH sont effectuées ici en présence d'une diarylamine ne nécessitant pas de protection à cause de son encombrement stérique et de sa faible nucléophilie. Les conditions réactionnelles du couplage direct entre l'acide et l'amine en présence d'agent de couplage (comme PyBop ou EDCI) sont largement décrites et conduisent à des rendements très satisfaisants. Dans le cas des précurseurs acides porteurs de groupements labiles en conditions acides (Boc, par exemple), il est possible d'effectuer une activation préalable par le réactif de Ghosez (tétraméthyl- α -chlorenamine) afin d'éviter la formation d'acide chlorhydrique pendant la réaction.²⁰

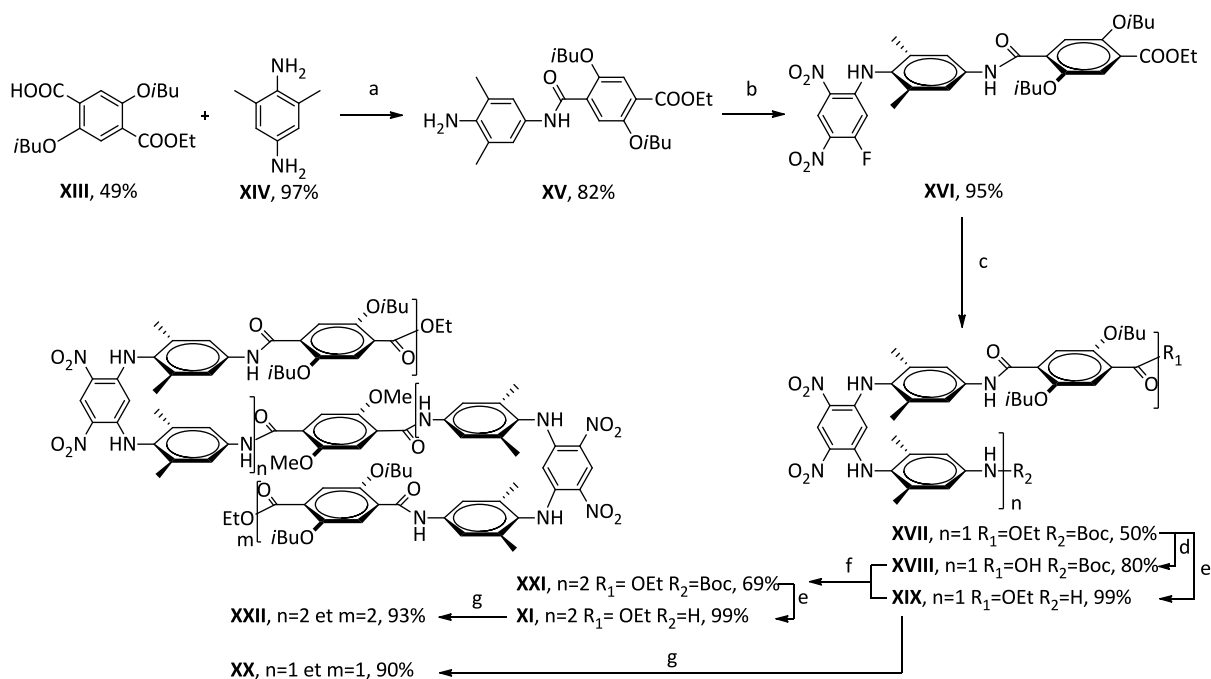
Dans les synthèses multi-étapes, les acides carboxyliques sont généralement protégés sous forme d'esters éthyliques ou méthyliques. Ces fonctions peuvent être facilement saponifiées par un hydroxyle alcalin. Les amines, quant à elles, sont obtenues par déprotection du carbamate correspondant (en général, le dérivé NHBoc). La synthèse de longs oligomères est réalisée selon une stratégie convergente ayant pour but de minimiser le nombre d'étapes réactionnelles. La formation concomitante de deux liaisons peptidiques, rendue possible par l'utilisation d'un diacide ou d'une diamine, permet par exemple d'obtenir des oligomères de haut poids moléculaire en un nombre limité

¹⁹ J. Howl, ED. *Peptide Synthesis and Applications* ; Humana Press : Totowa, NJ, **2005**.

²⁰ L. Ghosez, B. Haveaux, H. G. Viehe. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 454.

d'étapes. Un ralentissement et une diminution de l'efficacité du processus de couplage sont fréquemment observés lorsque les oligomères commencent à adopter une conformation bien définie. Ce phénomène s'explique par l'empilement intramoléculaire des précurseurs et/ou des intermédiaires. Il est néanmoins possible de pallier ce ralentissement par une augmentation des temps de réaction, de la température du milieu réactionnel ou encore par l'utilisation de solvants polaires destinés à déstabiliser la structure.

La voie de synthèse convergente retenue consiste donc à enchaîner des séquences de déprotection et de couplage pour obtenir rapidement des oligomères de haut poids moléculaire. La procédure suivie est illustrée dans la Figure 42. Le synthon de base de ce schéma de synthèse est le tétramère acide aminé protégé **XVII**. Il est préparé en réalisant deux substitutions nucléophiles aromatiques successives dyssymétrisant le 1,5-dinitro-2,4-difluorobenzène de départ. La première $S_{N}Ar$ est effectuée à température ambiante et consiste en l'introduction du dimère **XV** sur le 1,5-dinitro-2,4-difluorobenzène. La seconde $S_{N}Ar$ nécessite un chauffage du milieu réactionnel à +80°C et la présence d'un équivalent de base (diisopropyléthylamine, DIPEA). Elle permet dans ces conditions l'introduction d'un second motif **VI** et ainsi l'obtention du tétramère **XVII** comportant une extrémité amine et une extrémité acide, toutes deux protégées.



a) 1,2 eq. EDCI, DCM, 24h, TA. b) 1 eq. 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzène, DMSO, 4h, TA. c) 1 eq. *tert*-butyl 4-amino-3,5-dimethylphenylcarbamate **VI**, 1 eq. DIPEA, DMSO, 80°C, 3 jours. d) 5 eq. KOH, THF/MeOH 2:1, 24h, TA. e) 20% TFA/DCM, 4h, TA. f) 2 eq. PyBOP, 2 eq. DIPEA, CHCl₃, 45°C, 3 jours. g) 0,5 eq. acide 2,5-diméthoxytéréphthalique, 2,5 eq. réactif Ghosez, CHCl₃, N₂, 3h, TA puis 2,5 eq. DIPEA, CHCl₃, N₂, 16h, TA.

Figure 42 : Schéma de synthèse des composés **XIII** à **XXII**.

À partir de la tétramère amine **XIX**, on accède rapidement au nonamère **XX** par double réaction de couplage avec l'acide 2,5-diméthoxytéréphthalique. Ce nonamère **XX** présente trois niveaux

d'empilement de feuillets. En couplant la tétramère amine **XIX** avec le tétramère acide **XVIII**, on forme l'octamère **XXI**, qui peut être déprotégé en octamère amine **XI**. Ce composé permet d'accéder à l'heptadécamère **XXII** possédant cinq niveaux de feuillet par réaction de double couplage avec l'acide 2,5-diméthoxytéréphtalique. Ces réactions de double couplage apparaissent comme relativement efficaces et ne semblent pas être perturbées par l'augmentation de la longueur des oligomères (**XXII** obtenu avec un rendement de 93%). Ces synthèses ont été réalisées à l'échelle de 0,2 mmol mais peuvent être transposées à des quantités plus importantes pour pouvoir envisager l'ajout d'étapes réactionnelles supplémentaires destinées à l'allongement des structures.

5.2. Résultats et discussion

a. Études en solution

Les spectres RMN ^1H de cette série sont fins, concentration-indépendants et ne présentent pas de signe d'agrégation. La comparaison des spectres RMN ^1H des différents composés à plusieurs coudes montre un blindage global des signaux amides, amines et aliphatiques lors de l'accroissement du nombre de coude (Figure 43).

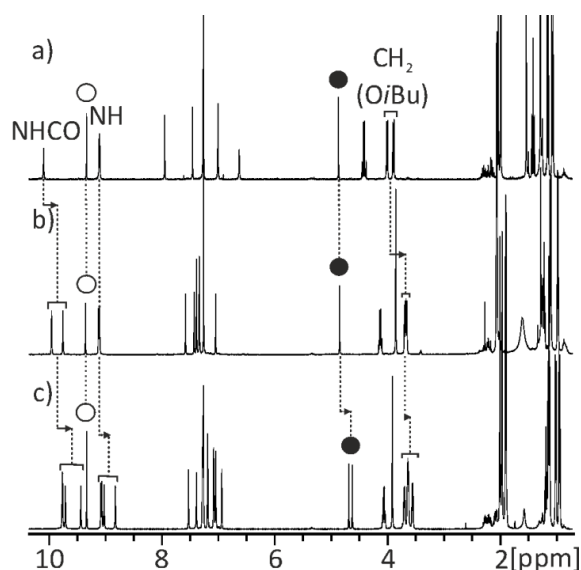


Figure 43 : Spectres RMN ^1H 300 MHz à +25°C dans le CDCl_3 a) du tétramère **XVII**, b) du nonamère **XX** et c) de l'heptadécamère **XXII**. Évolution des H_{ext} (rond vide), H_{int} (rond plein) et signaux des amides, amines et aliphatiques.

Ce phénomène est caractéristique d'une augmentation de l'empilement aromatique au sein des foldamères. Le H_{int} , dont le déplacement chimique est d'environ 4,7 ppm, est particulièrement impacté par cet accroissement compte tenu du blindage de 0,2 ppm entre le tétramère **XVII** et l'heptadécamère **XXII**. Le seul signal qui ne subit aucune modification de son déplacement chimique correspond au H_{ext} , positionné à l'extérieur de la structure et donc non influencé par l'augmentation de l'empilement aromatique au sein de la molécule.

Des expériences de RMN multidimensionnelles (HSQC, HMBC, TOCSY et ROESY) ont permis d'effectuer l'attribution complète des signaux en RMN ^1H du nonamère **XX** et de l'heptadécamère **XXII** (voir tableaux dans 7.5. Structural assignment of oligomers). De manière intéressante, les signaux des protons aromatiques, amines et amides de l'unité xylénique centrale subissent le plus important blindage (0,3 ppm du nonamère à l'heptadécamère) dû à leur position au cœur même de la structure. Ils sont de fait beaucoup plus sensibles à l'augmentation des interactions aromatiques lors de l'accroissement du nombre de coudes.

Les données des spectres ROESY-2D ^1H - ^1H , qui illustrent la proximité spatiale des protons par couplage dipolaire, donnent des informations sur le repliement du squelette en feuillet β . Les corrélations observées sont représentées dans la Figure 44. Celles des H_{int} du nonamère **XX** et de l'heptadécamère **XXII** avec les groupements méthyles et amines des xylènes voisins sont caractéristiques d'un repliement en pseudo-coude β . À l'inverse, les H_{ext} ne corrélient avec aucun de ces protons, traduisant bien leur position à l'extérieur de la structure. On peut aussi observer des corrélations interbrins entre les méthoxyles portés par l'unité centrale téréphtalique A et les protons aromatiques des brins supérieurs et inférieurs, en particulier ceux de l'unité D, à la fois pour le nonamère **XX** et pour l'heptadécamère **XXII** (Figure 45). Ces corrélations viennent confirmer le positionnement des brins les uns au-dessus des autres. Si on prend en compte l'ensemble des corrélations ROESY-2D observées au sein du nonamère **XX** ou de l'heptadécamère **XXII** et l'existence de corrélations interbrins, les spectres ROESY-2D ^1H - ^1H fournissent une preuve du repliement attendu de ces oligomères en feuillet β en solution.

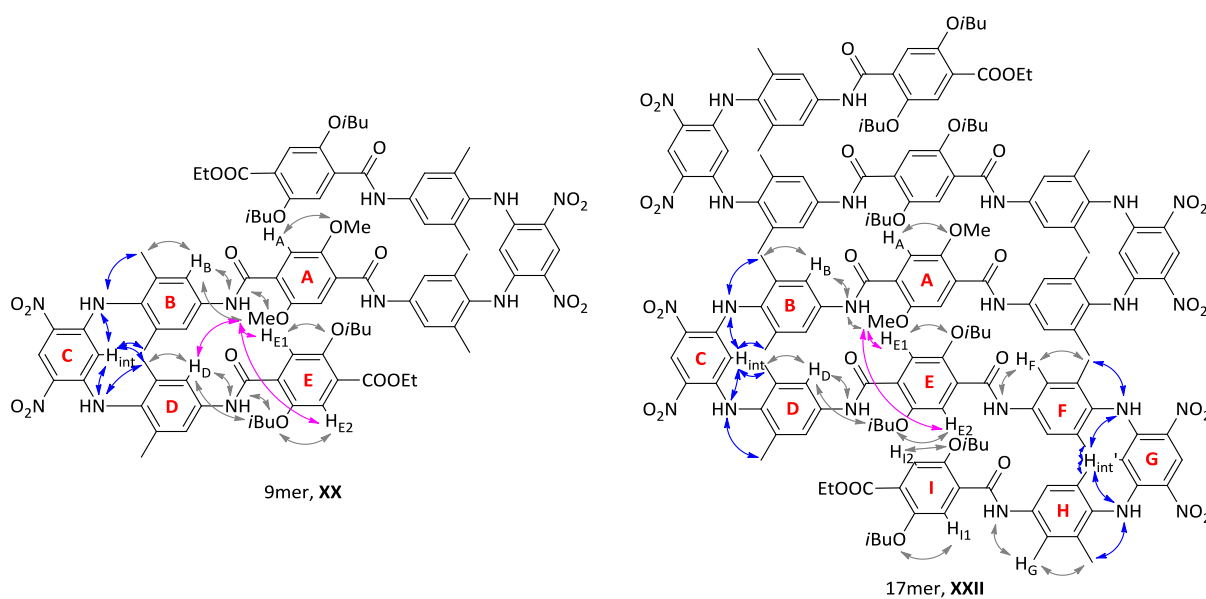


Figure 44 : Représentation schématique de l'ensemble des corrélations de ROESY-2D $^1\text{H}/^1\text{H}$ 400 MHz à +25°C dans le CDCl_3 pour le nonamère **XX** (à gauche) et l'heptadécamère **XXII** (à droite). Les corrélations au niveau du coude sont représentées par des flèches de couleur bleue, les corrélations interbrins par des flèches de couleur rose et les autres corrélations par des flèches de couleur grise.

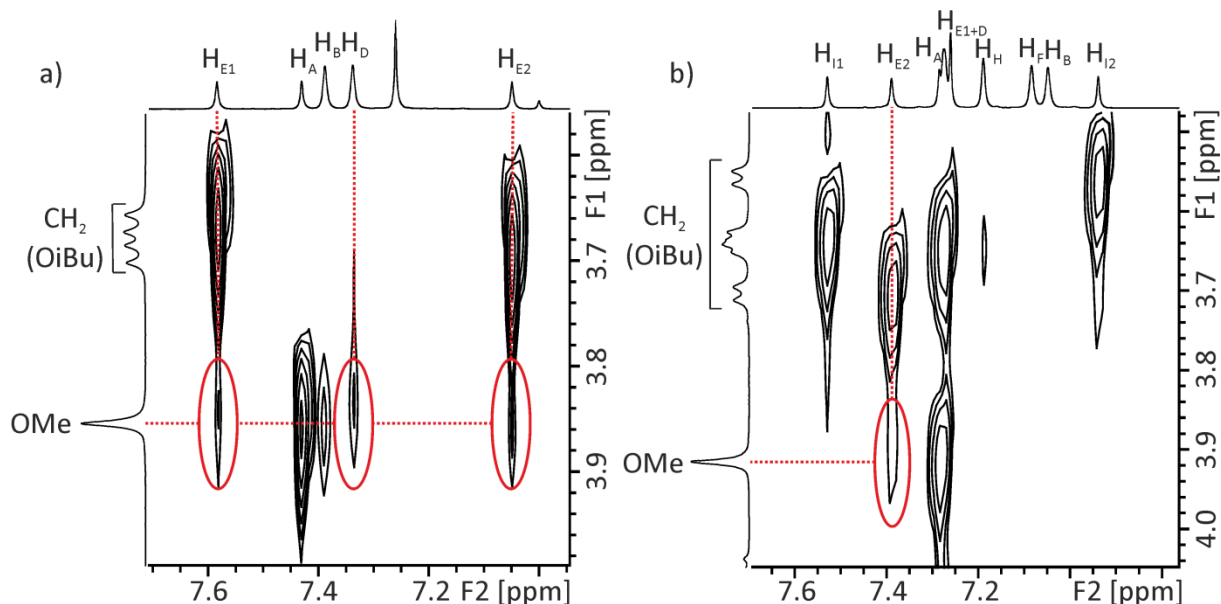


Figure 45 : Spectres RMN ROESY $^1\text{H}/^1\text{H}$ 400 MHz à +25°C dans le CDCl_3 . Détail de la région des protons méthoxyles pour a) le nonamère **XX** et b) l'heptadécamère **XXII**.

La comparaison des données de RMN ^1H obtenues pour les structures à plusieurs coudes avec celles obtenues pour le macrocycle montre un blindage des protons des fonctions amides et amines lors de l'introduction de brins supplémentaires (Figure 46). Celui-ci traduit l'augmentation de l'empilement aromatique dans les structures à plusieurs brins par rapport à la structure macrocyclique.

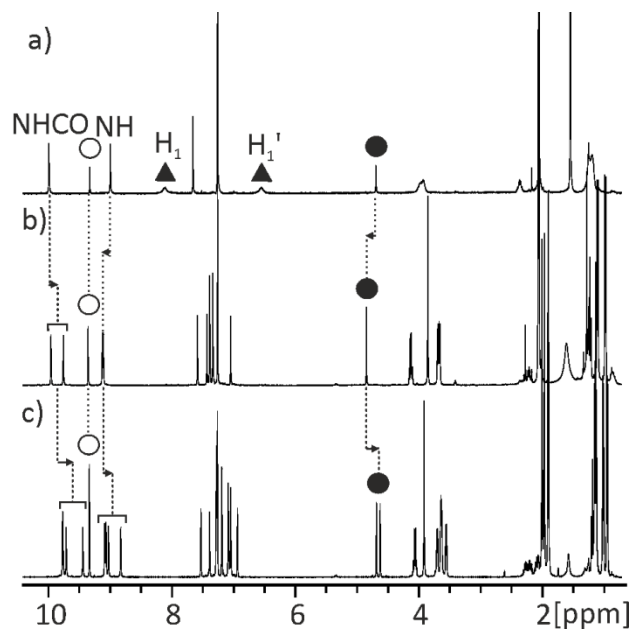


Figure 46 : Spectres RMN ^1H 300 MHz à +25°C dans le CDCl_3 a) du macrocycle O*i*Bu **IX**, b) du nonamère **XX** et c) de l'heptadécamère **XXII**. Comparaison de l'empilement aromatique et de la rigidité.

En revanche, d'une part, la présence de signaux très fins et uniques pour les protons H_1/H_1' des molécules à plusieurs coudes, même à basse température (Figure 47), par opposition aux signaux différenciés et larges des H_1/H_1' macrocycliques à température ambiante, et d'autre part, la non-diastréotopie des signaux correspondant aux CH_2 des chaînes latérales isobutoxyyles (doublets) démontrent que la rigidité de ces structures n'équivaut pas celle des structures macrocycliques. En effet, malgré leur empilement aromatique, ces oligomères restent des structures ouvertes, donc plus flexibles que les macrocycles.

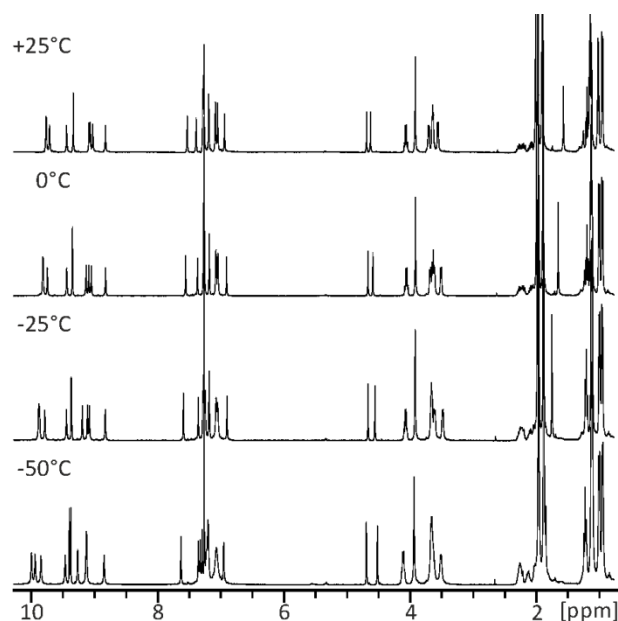


Figure 47 : Spectres RMN 1H 400 MHz de +25°C à -50°C dans le $CDCl_3$ de l'heptadécamère **XXII**.

b. Études à l'état solide

Les structures obtenues par cristallographie des rayons X de la tétramère amine **XIX** et du nonamère **XX** confirment le repliement en feuillet β de ces molécules à l'état solide (Figure 48 et Figure 49). Les éléments de structure correspondent parfaitement aux attentes du design : les pseudo-coudes β sont perpendiculaires aux brins et les brins linéaires convergent au niveau des noyaux téréphtaliques pour le nonamère **XX** avec une distance interbrin autorisant l'empilement aromatique ($d_{\text{plan-plan}} = 3,5$ et $3,6$ Å). Dans cette structure cristalline, les dipôles et les chaînes latérales sont en conformation antiparallèle et les noyaux téréphtalates se décalent légèrement les uns par rapport aux autres (vue de dessus) afin de limiter la gêne stérique engendrée par leurs chaînes latérales.

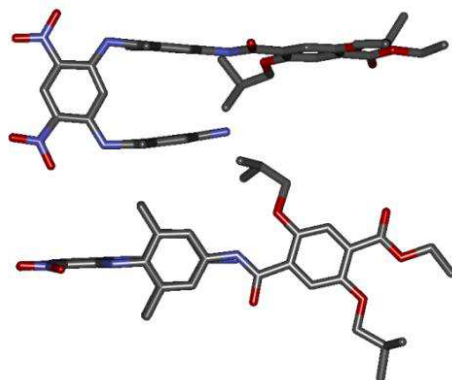


Figure 48 : Vue de face (en haut) et de dessus (en bas) du tétramère-amine **XIX**.

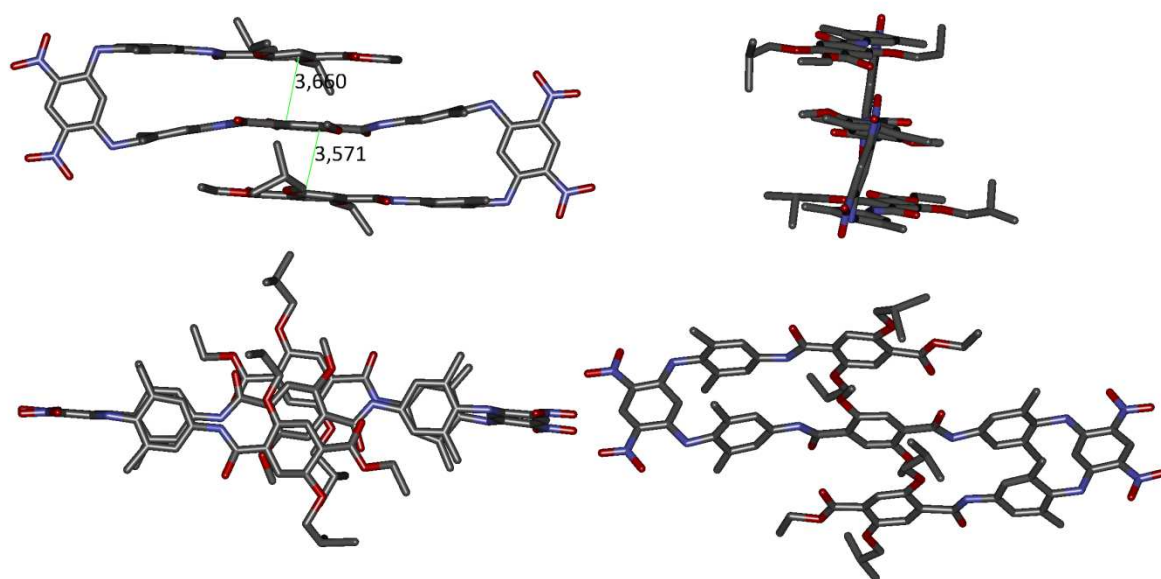


Figure 49 : Vues de face (en haut à gauche), de côté (en haut à droite), de dessus (en bas à gauche) et vue transversale (en bas à droite) de la structure cristalline du nonamère **XX**. Mise en évidence de la distance interbrin (en haut à gauche).

5.3. Conclusion

La synthèse d'oligoamides et d'oligoamines aromatiques à plusieurs brins a été effectuée par une succession de séquences de déprotection et de couplage à partir du bloc tétramérique acide aminé **XVII**. Le schéma réactionnel convergent mis en place a permis d'obtenir aisément des oligomères de haut poids moléculaire. Le couplage du dérivé octamère amine **XI** avec 0,5 équivalent d'une unité aromatique diacide permet notamment de doubler la taille de la molécule avec de bons rendements (93%, synthèse de l'heptadécamère **XXII**).

Les études en solution des oligomères de cette série confirment leur repliement en feuillet β . On observe notamment un blindage croissant des signaux des cycles aromatiques et des fonctions

amides lors de l'ajout de brins supplémentaires, à l'exception des H_{ext} situés à l'extérieur de la structure. Ce blindage, et en particulier celui des protons situés au cœur même du squelette, est caractéristique d'une augmentation de l'empilement aromatique dans les structures capables de se replier. Les résultats de RMN ROESY apportent des informations sur le comportement spatial des molécules en mettant notamment en avant des corrélations interbrins caractéristiques d'un repliement en feuillet β .

Enfin, la structure cristalline du nonamère **XX** montre que cette molécule adopte elle aussi un repliement en feuillet β à l'état solide. Le motif dinitrobenzène est bien perpendiculaire aux plans formés par les brins linéaires qui convergent en leur milieu avec une distance compatible avec un empilement aromatique ($d_{\text{plan-plan}} \approx 3,6 \text{ \AA}$).

6. Conclusion du chapitre 2

Ce chapitre dédié à l'étude de la synthèse de foldamères repliés en pseudo-feuillet β a permis de mieux comprendre les phénomènes qui régissent le repliement unique de cette nouvelle classe de foldamères. L'étude d'optimisation du pseudo-coude β a notamment mis en lumière le rôle essentiel du motif 1,5-diamino-2,4-dinitrobenzène dans le repliement de la molécule, les liaisons intramoléculaires entre les groupements nitro et amines autorisant en effet la formation d'un cycle à six chaînons fermé par une liaison hydrogène. Ce motif dinitrobenzène permet à la molécule d'effectuer un virage et ainsi de positionner le nouveau brin parallèlement au précédent. La comparaison de quatre substituants différents au niveau des cycles adjacents au motif dinitrobenzène a aussi montré l'importance, pour la rigidité du pseudo-coude β , de la présence de deux groupements méthyles en *ortho* de la liaison NH-aryle. En effet, ces deux méthyles permettent de bloquer la rotation autour de cette liaison et ainsi de promouvoir l'initiation parallèle des brins.

Le haut degré de pré-organisation du pseudo-coude β xylyle a été confirmé par la synthèse de macrocycles *via* des réactions de couplage direct de type 2+2. Cette méthode de couplage ouvre la voie à des tests rapides et efficaces du design de séquences d'oligomères potentiellement repliés en feuillet β . Ainsi, les analyses en solution et à l'état solide du macrocycle OiBu **IX** ont montré qu'il se repliait comme attendu.

Une fois la validation du repliement des macrocycles effectuée, la synthèse d'oligomères à plusieurs coudes repliés en feuillet β a été réalisée par une approche synthétique convergente permettant l'obtention de plusieurs composés, du tétramère **XVII** (deux niveaux de brin) à l'heptadécamère **XXII** (cinq niveaux de brin). L'étude de ces composés en solution a mis en évidence l'augmentation de l'empilement aromatique au fil de l'accroissement du nombre de coudes au travers du blindage des signaux de cycles aromatiques et des fonctions amides (à l'exception des H_{ext} situés à l'extérieur de la structure). Un effet particulièrement marqué a été relevé pour les protons situés au cœur de la structure. Le mode de repliement des molécules **a**, quant à lui, été démontré par les interactions ROESY-2D observées à la fois au niveau du coude, témoins de son repliement en pseudo-coude β , mais aussi au niveau des brins, avec l'existence de corrélations interbrins caractéristiques de leur superposition.

Enfin, la structure cristalline du nonamère **XX** a validé le repliement des oligomères en mimes de feuillet β protéique à l'état solide. Le motif dinitrobenzène est perpendiculaire aux plans formés par

les brins linéaires qui convergent en leur centre ($d_{\text{plan-plan}} \approx 3,6 \text{ \AA}$ au niveau des téréphtalates vs $d_{\text{plan-plan}} \approx 4,8 \text{ \AA}$ au niveau des xylènes) contraints par l'empilement aromatique généré.

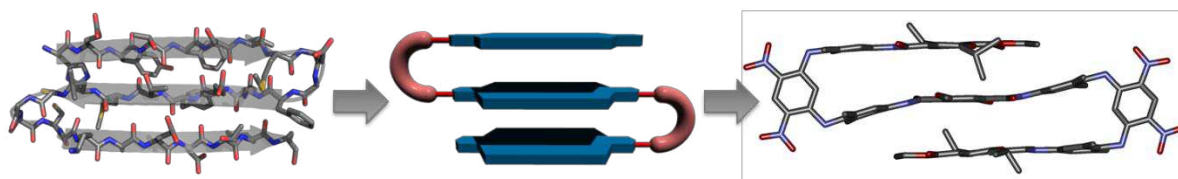


Figure 50 : Mimer les feuillets β protéiques, du concept à l'obtention des premières structures cristallines.

Finalement, la possibilité de construire des foldamères abiotiques avec une architecture tout à fait inédite de feuillet β a été démontrée par ces travaux. Tout comme les foldamères aromatiques hélicoïdaux miment les hélices α protéiques *via* des processus de stabilisation différents de ceux des protéines, ces mimes des feuillets β sont construits sur un compromis entre rigidité du coude et empilement aromatique des brins. Bien qu'ils soient ouverts, les interactions intramoléculaires inhérentes à la structure de ces oligomères les rendent suffisamment stables pour permettre leur étude en solution et à l'état solide. Cependant, l'étude du macrocycle OiBu **XI** en solution et *in silico* a montré qu'il existait encore une certaine flexibilité au niveau des unités aromatiques du brin. C'est pourquoi le chapitre suivant sera consacré à l'optimisation de l'empilement aromatique de type π - π .

7. Experimental part

7.1. Methods for NMR

NMR spectra were recorded on 3 different NMR spectrometers: (1) an Avance II NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 7.05T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 300 MHz for ^1H 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 9.4T 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 16.45T 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.

TOCSY. Total Correlation Spectroscopy (TOCSY) experiments were recorded at 400 MHz or at 700 MHz. They were used to identify protons of oligomer that belong to the same whole spin system regardless of the exact topology 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 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.

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 or 700 MHz. They were used to observe intramolecular dipolar couplings between protons. 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 400 or 700 MHz and were used to observe dipolar interactions between protons 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.

7.2. Methods for X-ray crystallography

X-ray analyses were carried out at the IECB X-ray facility (UMS 3033 CNRS) on a R-Axis Rapid Rigaku MSC with a Cu K α rotating anode and an image plate as detector, a Bruker Enraf Nonius CAD4 diffractometer using the CuK α radiation, a Bruker Enraf Nonius Kappa CCD diffractometer using the MoK α radiation, both equipped with a sealed tube and a graphite monochromator, a Rigaku ultrabright FR-X rotating anode at the copper K α wavelength and at the French CRG Beamline FIP at ESRF at the wavelength 0.81 Å. All the crystals collected at less than 200K were mounted on cryo-loops after quick soaking on Paratone—N oil from Hampton research to be flash-frozen. The unit cell determination, data reduction and collect on Kappa were performed using the supergui/EvalCCD program suite on the full set of data. Except for CAD4 unit cell determination, all reflections were used for unit cell refinement. Data collected at the synchrotron were processed with the XDS software package. Data collected on Rigaku homesources were processed using the CrystalClear[®] suite. All the structures were solved by direct methods using SHELXS or SHELXD and refined using Shelx 97 in the integrated WinGX system. The positions of the H atoms were deduced from coordinates of the non-H atoms and confirmed by Fourier synthesis. The non-H atoms were refined with anisotropic temperature parameters. H atoms were included for structure factor calculations but not refined. The BYPASS SQUEEZE procedure was used to take into account the electron density in the potential solvent area for the crystal structure of the compound 6 (the electron count is reported in the cif file). All the data collection and refinement statistics are reported in the tables below and in the cif files. Crystallographic data have been deposited in the Cambridge Crystallographic Data Centre. Copies of these data can be obtained free of charge from the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK (fax: +44 1223 336 033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

7.3. Summary of X-Ray crystallographic data

Turns :

Name	Trimer-NO ₂ Phenyl Series la, form 1	Trimer-NO ₂ Phenyl Series la, form 2	Trimer-NHboc Tolyl Series, IIIa	Trimer-H Tolyl Series, IIIb	Trimer-NHBoc Xylyl Series, IVa	Trimer-H Xylyl Series, IVb
Formula	C ₂₀ H ₁₆ N ₆ O ₉	C ₁₂ H _{8.50} N _{3.50} O ₅	C ₃₀ H ₃₈ N ₆ O ₉	C _{21.50} H ₂₁ N ₄ O _{4.50}	C ₃₃ H ₄₁ Cl ₃ N ₆ O ₈	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄
M	484.39	281.72	626.66	293(2)	756.07	406.44
Crystal system	Monoclinic	Orthorhombic	Triclinic	Triclinic	Triclinic	Triclinic
Space group	P 2 ₁ /n	Pnma	P-1	P-1	P-1	P-1
a/Å	7.434(4)	15.984(1)	7.442(1)	7.477(3)	13.057(2)	11.949(1)
b/Å	21.865(6)	16.622(7)	12.755(2)	11.703(4)	16.599(2)	13.229(1)
c/Å	12.827(3)	9.1600(10)	18.706(1)	12.598(4)	20.386(4)	15.912(1)
α/o	90.00	90.00	74.31(1)	73.99(3)	71.84(1)	103.066(4)
β/o	90.51(3)	90.00	82.69(1)	74.91(3)	87.53(2)	112.628(5)
γ/o	90.00	90.00	76.12(1)	77.42(3)	66.90(1)	104.644(5)
U/Å³	2084.9(14)	2433.7(11)	1655.9(3)	1010.3(6)	3845.7(10)	2093.8(3)
T /K	278(2)	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)
Z	4	8	2	2	4	4
ρ/g cm⁻¹	1.543	1.538	1.257	1.339	1.306	1.289
Size (mm)	0.15 x 0.10 x 0.10	0.25 x 0.20 x 0.20	0.28 x 0.19 x 0.12	0.15 x 0.15 x 0.12	0.25 x 0.25 x 0.12	0.10 x 0.08 x 0.05
λ/ Å	1.5418	1.54180	0.71073	1.54180	0.71073	1.54180
μ/mm⁻¹	1.071	1.055	0.094	0.793	0.293	0.745
Absorption correction	none	Psi-scan	Semi-empirical from equivalents	none	Semi-empirical from equivalents	none
Unique data	3750	2232	6870	3748	14558	7560
Parameters/ Restraints	0/317	0/194	2/422	31/292	9/933	0/550
Final R indices [I>2σ(I)]	R1= 0.0558, wR2= 0.1223	R1 = 0.0507, wR2 = 0.1404	R1= 0.0504, wR2= 0.1252	R1= 0.0747, wR2= 0.1730	R1= 0.0788, wR2= 0.1802	R1= 0.0555, wR2= 0.1373
R indices (all data)	R1= 0.1047, wR2= 0.1520	R1 = 0.0618, wR2 = 0.1518	R1= 0.0871, wR2= 0.1464	R1= 0.0901, wR2= 0.1840	R1= 0.1130, wR2= 0.2001	R1= 0.0810, wR2= 0.1546
Goodness of fit	1.047	1.032	1.020	1.052	1.057	1.012
CCDC#	954077	954078	954076	954081	954075	954080

Multi-turn structures Xylyl series :

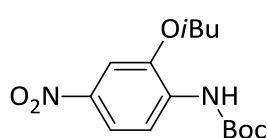
Name	Tetramer, XVII	Tetramer-NH ₂ , XIX	Octamer-NH ₂ , XI	Nonamer, XX
Formula	C ₄₀ H ₅₉ N ₈ O ₁₂	C ₈₀ H ₉₂ N ₁₂ O ₁₈	C ₇₈ H ₉₀ N ₁₂ O ₁₇	C ₉₄ H ₁₀₆ Cl ₁₂ N ₁₂ O ₂₂
M	843.95	1509.66	1467.63	2181.3
Crystal system	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic	Triclinic
Space group	P-1	P 2 ₁ /c	P2 ₁ /n	P-1
a/Å	12.0844(8)	21.202(4)	13.922(3)	12.784(2)
b/Å	12.1606(8)	15.209(3)	22.269(5)	14.385(2)
c/Å	16.3285(10)	24.506(5)	30.117(6)	15.914(2)
α/o	76.121(2)	90.00	90.00	112.032(4)
β/o	86.400(2)	95.07(3)	102.16(3)	99.694(5)
γ/o	88.291(2)	90.00	90.00	98.655(3)
U/Å ³	2324.6(3)	7871	9128(3)	2600.0(6)
T /K	123	296	213	123
Z	2	8	4	1
ρ/g cm ⁻¹	1.206	1.274	1.068	1.393
Size (mm)	0.4x0.2x0.1	0.4x0.2x0.1	0.1x0.05x0.01	0.1x0.1x0.1
λ/ Å	1.54178	1.54178	1.54178	1.54178
μ/mm ⁻¹	0.746	0.752	0.627	3.545
Absorption correction	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
Unique data	6616	14823	6849	9161
Parameters/Restraints	731/960	991/0	953/75	644/26
R1, wR2	0.0621, 0.1801	0.0908, 0.2839	0.1732/0.4199	0.085/0.2366
Goodness of fit	1.073	1.061	1.755	1.084
CCDC#				

7.4. Methods for chemical synthesis

All reactions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich, TCI Chemicals or Alfa-Aesar and were used without further purification unless otherwise specified. Tetrahydrofuran (THF) and dichloromethane (DCM) were dried over alumina columns; chloroform, triethylamine (Et₃N) and diisopropylethylamine (DIEA) were distilled over 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 purifications were carried out on Merck GEDURAN Si60 (40-63 μm). Circular chromatography purifications were carried out on Chromatotron® with silica gel, Merck grade 7749, TLC grade with binder and fluorescent indicator. NMR spectra were recorded on Bruker 300 Avance II, Bruker 400 DPX or Bruker Avance III 700 NB US. Chemical shifts are expressed in parts per million (ppm, δ) using residual solvent protons as internal standards (chloroform: δ 7.26 ppm; DMSO: δ 2.50 ppm). Coupling constants are expressed in Hertz. 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 and a Voyager DE-STR mass spectrometer from AB Sciex, Les Ulis, France.

a. Synthesis of monomers

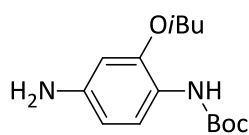
Synthesis of *tert*-butyl 2-isobutoxy-4-nitrophenylcarbamate, **XXIII** :



To 2-isobutoxy-4-nitrobenzenamine²¹ (7.688 g, 36.6 mmol) dissolved in THF (150 mL) was added di-*tert*-butyl dicarbonate (24 g, 110 mmol). After heating for 8 days at +70°C, the reaction mixture was evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with toluene, and precipitated in MeOH to obtain the product **XXIII** as a yellowish solid (4.444 g, 39% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.20 (dt, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ 152.16, 146.37, 142.26, 134.87, 117.80, 116.51, 106.18, 81.89, 75.77, 28.38, 28.18, 19.40. HRMS (ES⁻): *m/z* calcd for C₁₅H₂₁N₂O₅ [M-H]⁻ 309.14450 Found 309.14529, mp 98-99°C.

Synthesis of *tert*-butyl 4-amino-2-isobutoxyphenylcarbamate, **V** :

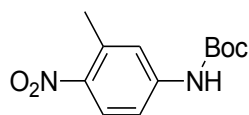


To compound **XXIII** (4.444 g, 14 mmol) dissolved in AcOEt (100 mL) was added 10% Pd/C (0.44 g). The reaction mixture was stirred for 16h under hydrogen at atmospheric pressure. After filtration through celite and concentration, the product **V** was obtained as purple oil (4 g, 99% yield) and used without further purification.

²¹ Divakar, Kikkeri J. and al, *Journal of Chemical Research*, Synopses, **1986**, 161.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.29-6.23 (m, 2H), 3.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.49 (br, 2H), 2.12 (dt, $J = 13.3$, 6.7 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 153.04, 148.55, 142.56, 120.08, 119.13, 106.72, 99.56, 79.45, 74.54, 28.18, 27.92, 19.04. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 281.1860 Found 281.1873.

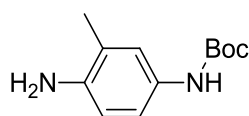
Synthesis of *tert*-butyl 3-methyl-4-nitrophenylcarbamate, **XXIV**:²²



To commercially available 3-methyl-4-nitroaniline (0.514 g, 1.6 mmol) dissolved in THF (10 mL) was added Boc_2O (2 g, 3.2 mmol) and NEt_3 (0.9 ml, 3.2 mmol). The reaction mixture was stirred for 8 days at $+70^\circ\text{C}$. After evaporation and purification by chromatography (SiO_2) eluting with DCM/petroleum ether (75:25, vol/vol), the product **XXIV** was obtained as oil (0.503 g, 59% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 9.0$, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.24, 143.34, 143.18, 136.23, 126.69, 120.89, 115.67, 81.66, 28.20, 21.51. HRMS (ES^-): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 251.1028 Found 251.10282.

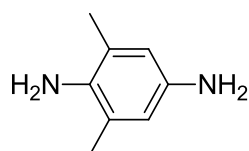
Synthesis of *tert*-butyl 4-amino-3-methylphenylcarbamate, **XXV**:²³



To compound **XXIV** (0.393 g, 1.6 mmol) dissolved in AcOEt (50 mL) was added 10% Pd/C (0.04 g). The reaction mixture was stirred for 48h under hydrogen at atmospheric pressure. After filtration through celite and concentration, the product **XXV** was obtained as purple oil (0.263 g, 76% yield) and used without further purification.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.3$, 2.2 Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.36 (br, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.48, 140.59, 129.61, 123.00, 122.15, 118.55, 115.29, 79.78, 28.38, 17.41. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 223.1442 Found 223.14355.

Synthesis of 2,6-dimethylbenzene-1,4-diamine, **XIV**:²⁴



To 2,6-dimethyl-4-nitroaniline²⁵ (2.165 g, 13 mmol) dissolved in AcOEt (100 mL) was added 10% Pd/C (0.2 g). The reaction mixture was stirred for 4h under hydrogen at atmospheric pressure. After filtration through celite and concentration, the product **XIV** was obtained as purple oil (1.7 g, 97% yield) and used without further purification.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 6.15 (s, 2H), 4.00 (br, 2H), 3.85 (br, 2H), 1.97 (s, 6H). ^{13}C NMR and HRMS: instable compound directly used for next synthetical steps.

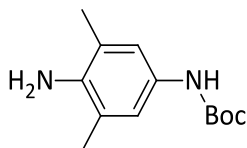
Synthesis of *tert*-butyl 4-amino-3,5-dimethylphenylcarbamate, **VI**:

²² For synthesis, see also : L. Wylie, P. Innocenti, D. K. Whelliganab, S. Hoelder. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4441-4447.

²³ L. Chassot, H.-J. Braun. *Eur. Pat. Appl.* **2001**, EP 1116711 A2 20010718.

²⁴ For synthesis, see also: O. Grossmana, K. Rueck-Braunb, D. Gelman. *Synthesis* **2008**, *4*, 537-542.

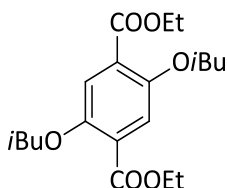
²⁵ S. L. Cockroft, J. Perkins, C. Zonta, H. Adams, S. E. Spey, C. M. R. Low, J. G. Vinter, K. R. Lawson, C. J. Urch, C. A. Hunter. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1062-1080.



To compound **XIV** (1.718 g, 13 mmol) dissolved in THF (25 mL) was added di-tert-butyl dicarbonate (2.75 g, 13 mmol). After stirring for 16h at room temperature, the reaction mixture was evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2) eluting with cyclohexane/AcOEt (8:2, vol/vol) to obtain the product **VI** as a dark green solid (2.4 g, 80% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6.93 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.50 (s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 153.53, 138.92, 128.99, 122.44, 120.00, 79.90, 28.49, 17.81. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 237.16218 Found 237.16098.

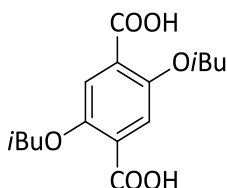
Synthesis of diethyl 2,5-diisobutoxyterephthalate, **XXVI** :



Commercially available diethyl 2,5-dihydroxyterephthalate (1.45 g, 5.7 mmol) was dissolved in THF (15 mL) then triphenylphosphine (5.2 g, 20 mmol) and isobutanol (1.8 mL, 20 mmol) were added, followed by the dropwise addition of diisopropylazodicarboxylate (3.9 mL, 20 mmol). The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 16h. The solution was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with CH_2Cl_2 to obtain product **XXVI** as a white solid (3.04 g, 86% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.31 (s, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 2.09 (dt, $J = 13.2, 6.7$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 166.34, 151.79, 124.67, 116.42, 76.07, 61.36, 28.55, 19.27, 14.39. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 367.21214 Found 367.21224.

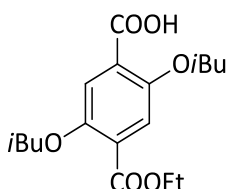
Synthesis of 2,5-diisobutoxyterephthalic acid, **VIII** :



Compound **XXVI** (0.5 g, 1.4 mmol) and potassium hydroxyde (0.383 g, 6.8 mmol) were dissolved in a mixture dioxane/ H_2O (3:1). The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 16h. The dioxane was evaporated and the solution acidified to $\text{pH} = 1$ by HCl 1N. The compound **VIII** was extracted by AcOEt, washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered and then concentrated to give expected compound (0.42 g, 99% yield) as a white solid which was used without further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11.08 (br, 2H), 7.86 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 2.23 (dt, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 2H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 164.20, 151.96, 122.73, 117.59, 77.52, 28.21, 19.24. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 311.1489 Found 311.1495.

Synthesis of 4-(ethoxycarbonyl)-2,5-diisobutoxybenzoic acid, **XIII** :

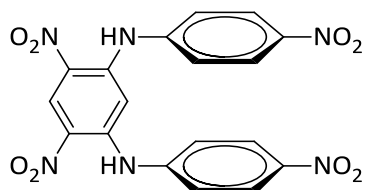


Compound **XXVI** (1 g, 2.7 mmol) and potassium hydroxyde (0.109 g, 2.7 mmol) were dissolved in a mixture dioxane/ H_2O (3:1). The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 16h. The dioxane was evaporated and the solution acidified to $\text{pH} = 1$ by HCl 1N. Compounds were extracted by CH_2Cl_2 , washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered, and then concentrated. Compound **XIII** was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with CH_2Cl_2 /AcOEt (5:5, vol/vol) as a white solid (0.453 g, 49% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.67 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.77 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.26–1.98 (m, 4H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 165.79, 164.81, 152.75, 150.69, 126.20, 120.93, 117.30, 115.83, 75.82, 61.64, 28.14, 19.12, 14.27. HRMS (ES^-): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_6$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 337.1646 Found 337.1652.

b. Synthesis of turns

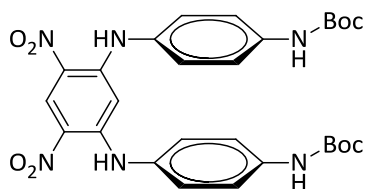
Synthesis of trimer-NO₂ Phenyl Series **1a** :



To 4-nitroaniline (0.283 g, 2 mmol) dissolved in DMSO (5 mL) was added 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene (0.209 g, 1 mmol). After stirring for 3h at room temperature, distilled DIEA (360 μ L, 2 mmol) was added. Then the reaction mixture was allowed to proceed at +80°C for 48h. After addition of water (30 mL), the mixture was filtered. The residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂ to obtain the product **1a** as a yellow solid (0.252 g, 56% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.06 (s, 2H), 9.38 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 6.96 (s, 1H). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10.01 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.1 Hz, 4H), 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 4H), 6.86 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 145.39, 143.48, 143.20, 128.34, 127.71, 125.28, 122.25, 103.62. HRMS (ES⁻): m/z calcd for C₁₈H₁₁N₆O₈ [M-H]⁻ 439.06329 Found 439.06419.

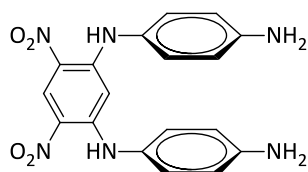
Synthesis of trimer-NHBoc Phenyl Series, **1b** :



Compound **1c** (0.05 g, 0.13 mmol) and di-tert-butyl dicarbonate (0.086 g, 0.34 mmol) were dissolved in THF (1 mL). The mixture reaction was heated for 24h at +70°C then evaporated. The product **1b** was purified by precipitation in Et₂O (0.071 g, 93% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.58 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.65 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 1.54 (s, 18H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 152.97, 147.36, 136.97, 132.27, 129.41, 125.85, 125.40, 120.54, 95.55, 80.93, 28.57. HRMS (ES⁻): m/z calcd for C₂₈H₃₁N₆O₈ [M-H]⁻ 579.2198 found 579.2205.

Synthesis of trimer-NH₂ Phenyl Series **1c** :²⁶

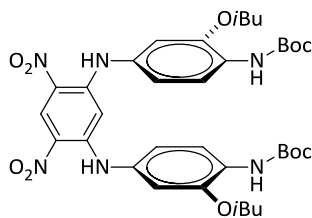


To commercially available benzene-1,4-diamine (1 g, 10 mmol) dissolved in DMSO (10 mL) was added 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene (0.5 g, 2.4 mmol). After stirring for 16h at room temperature, H₂O (10 mL) was added. The mixture was filtered and the precipitate was washed with MeOH. The residue was then purified by chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂/Acetone (8:2, vol/vol) to obtain the product **1c** as a red solid (0.75 g, 81% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.55 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 6.62 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.27 (s, 1H), 3.71 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 147.81, 145.23, 129.53, 128.66, 126.44, 125.00, 115.76, 94.68. HRMS (ES⁻): m/z calcd for C₁₈H₁₆N₆O₄ [M-H]⁻ 379.1152 found 379.1152.

Synthesis of trimer-NHBoc Alkoxy Series, **1la** :

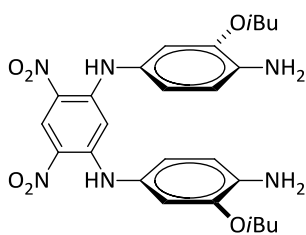
²⁶ For synthesis, see also M. Touila, J.-M. Raimundoa, M. Lachkarb, P. Marsala, O. Siri. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4377-4382.



To compound **V** (0.46 g, 1.64 mmol) dissolved in DMSO (15 mL) was added 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene (0.17 g, 0.82 mmol). After stirring for 3h at room temperature, distilled DIEA (143 μ L, 0.82 mmol) was added. Then the reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 48h. After addition of water (30 mL), the mixture was filtered. The precipitate was solubilized in AcOEt and washed with H₂O. After evaporation, the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂/toluene (5:5, vol/vol) to obtain the product **IIa** as a yellowish solid (0.5 g, 86% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.70 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.72 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.56 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 2.09 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 2H), 1.54 (s, 18H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 152.68, 147.78, 147.36, 131.36, 129.61, 127.20, 125.27, 118.74, 117.17, 108.28, 94.64, 80.75, 75.34, 28.49, 28.19, 19.35. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₃₆H₄₉N₆O₁₀ [M+H]⁺ 725.35047 found 725.35020, mp 194-195°C.

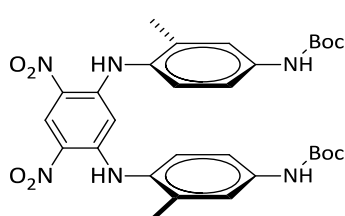
Synthesis of trimer-NH₂ Alkoxy Series, **IIb** :



Compound **IIa** (0.509 g, 0.7 mmol) was dissolved in a mixture 20% TFA/CH₂Cl₂ (10 mL). The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 4h. Toluene (10 mL) was added to the reaction mixture and the solution was evaporated. The residue was dissolved in AcOEt (20 mL), and washed with saturated NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, filtered, and then concentrated to give compound **IIb** (0.362 g, 99% yield) as a red solid which was used without further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.59 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 6.64 – 6.50 (m, 7H), 3.81 (s, 4H), 3.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 2.09 (dt, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 147.82, 147.29, 135.14, 129.63, 127.90, 125.02, 117.65, 114.85, 109.04, 94.61, 74.88, 28.39, 19.42. HRMS (ES⁻): *m/z* calcd for C₂₆H₃₁N₆O₆ [M-H]⁻ 523.2298 found 523.2293.

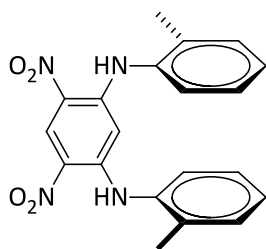
Synthesis of trimer-NHBoc Tolyl Series, **IIIa** :



To Compound **XXV** (0.255 g, 1.1 mmol) dissolved in DMSO (10 mL) was added 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene (0.078 g, 0.4 mmol). After stirring for 3h at room temperature, distilled DIEA (80 μ L, 0.4 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 2 days. After addition of water (150 mL), the mixture was filtered. The precipitate was solubilized in AcOEt and washed with H₂O. After evaporation, the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with CHCl₃ to obtain the product **IIIa** as a purple solid (0.148 g, 64% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.37 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.68 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.54 (s, 18H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 153.07, 147.82, 137.41, 135.32, 130.85, 129.38, 126.98, 125.19, 121.97, 118.18, 95.25, 80.83, 28.56, 17.92. HRMS (ES⁻): *m/z* calcd for C₃₆H₃₅N₆O₈ [M-H]⁻ 607.2508 found 607.25325.

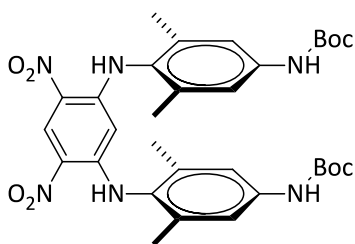
Synthesis of trimer Tolyl Series, **IIIb** :



To *o*-toluidine (0.185 g, 1.72 mmol) dissolved in DMSO (5 mL) was added 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene (0.176 g, 0.86 mmol). After stirring for 3h at room temperature, distilled DIEA (150 μ L, 0.86 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 2 days. After addition of water (100 mL), the mixture was filtered. The precipitate was solubilized in AcOEt and washed with H₂O. After evaporation, the residue was purified by precipitation in MeOH and product **IIIb** was obtained as orange solid (0.258 g, 79% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.53 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 7.22 – 7.01 (m, 8H), 5.78 (s, 1H), 2.16 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 147.47, 135.60, 134.22, 131.35, 129.36, 127.44, 126.99, 126.01, 125.16, 94.87, 17.72. HRMS (ES⁻): *m/z* calcd for C₂₀H₁₇N₄O₄ [M-H]⁻ 377.12491 found 377.12559.

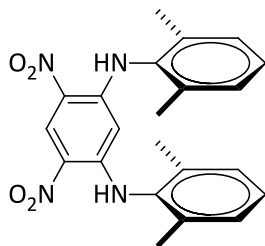
Synthesis of trimer-NHBoc Xylyl Series, **IVa** :



To compound **VI** (2.394 g, 10 mmol) dissolved in DMSO (150 mL) was added 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene (1.034 g, 5 mmol). After stirring for 3h at room temperature, distilled DIEA (1.7 mL, 10 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to proceed at +80°C for 10 days. After addition of water (150 mL), the mixture was filtered. The precipitate was solubilized in AcOEt and washed with H₂O. After evaporation, the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (75:25, vol/vol) to obtain the product **IVa** as a yellowish solid (2 g, 62% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.31 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 6.96 (s, 4H), 6.70 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 1.95 (s, 12H), 1.56 (s, 18H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 153.07, 148.07, 137.56, 136.53, 129.73, 129.27, 124.94, 119.46, 94.48, 80.69, 28.48, 17.89. HRMS (ES⁻): *m/z* calcd for C₃₂H₃₉N₆O₈ [M-H]⁻ 635.2824 Found 635.2834.

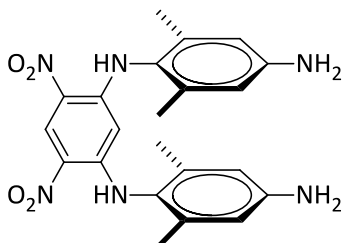
Synthesis of trimer Xylyl Series, **IVb** :



To commercially available dimethylaniline (500 μ L, 4.12 mmol) dissolved in DMSO (2 mL) was added 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene (210 mg, 1.03 mmol). After stirring for 3h at room temperature, distilled DIEA (0.2 mL, 1.15 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to proceed at +60°C for 24h. After addition of water (10 mL), the mixture was filtered. After drying, the product **IVb** was obtained as a yellowish solid (253 mg, 66% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.36 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 7.09 – 6.88 (m, 6H), 4.82 (s, 1H), 2.02 (s, 12H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 148.10, 135.87, 134.20, 129.55, 128.58, 128.35, 128.12, 93.64, 17.82. HRMS (ES⁻): *m/z* calcd for C₂₂H₂₁N₄O₄ [M-H]⁻ 405.1558 Found 405.15830.

Synthesis of trimer-NH₂ Xylyl Series, **VII** :

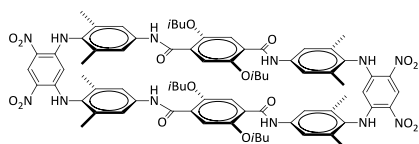


Compound **IVa** (0.16 g, 0.25 mmol) was dissolved in a mixture 20% TFA/CH₂Cl₂ (10 mL). The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 4h. Toluene (10 mL) was added to the reaction mixture and the solution was evaporated. The residue was dissolved in AcOEt (20 mL), and washed with saturated NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, filtered, and then concentrated to give compound **VII** (0.108 g, 99% yield) as a red solid which was used without further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.31 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 6.31 (s, 4H), 4.90 (s, 1H), 3.58 (br, 4H), 1.92 (s, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 149.02, 146.22, 137.07, 129.61, 125.47, 124.88, 114.97, 93.92, 17.96. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435.1781 Found 435.1773.

c. Synthesis of macrocycles

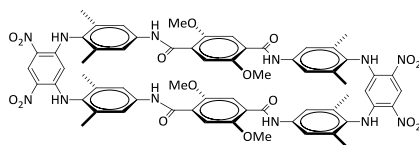
Synthesis of macrocycle OiBu, **IX** :



Compound **VII** (0.052 g, 0.12 mmol) and compound **VIII** (0.037 g, 0.12 mmol) were dissolved in CHCl_3 (170 mL), then distilled DIEA (125 μL , 0.71 mmol) and PyBOP (0.372 g, 0.71 mmol) were added. The reaction mixture was allowed to reach $+45^\circ\text{C}$ and stirred for 7 days. Then the solution was washed with H_2O and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5, vol/vol), and circular chromatography (SiO_2) eluting with CH_2Cl_2 to obtain product **IX** as a yellowish solid (0.037 g, 44% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 0°C): δ 9.98 (s, 4H), 9.30 (s, 2H), 8.98 (s, 4H), 8.05 (s, 4H), 7.59 (s, 4H), 6.49 (s, 4H), 4.62 (s, 2H), 3.93-3.83 (br, 8H), 2.00 (s, 24H), 1.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 12H), 1.11 (d, $J = 5.9$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): No recorded ^{13}C spectrum due to low solubility. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{76}\text{H}_{85}\text{N}_{12}\text{O}_{16}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1421.6186 Found 1421.6189.

Synthesis of macrocycle OMe, **X** :

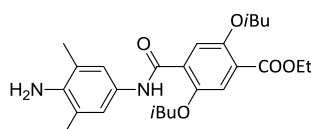


Compound **VII** (0.051 g, 0.11 mmol) and 2,5-dimethoxyterephthalic acid²⁷ (0.026 g, 0.11 mmol) were dissolved in CHCl_3 (157 mL), then distilled DIEA (122 μL , 0.7 mmol) and PyBOP (0.365 g, 0.7 mmol) were added. The reaction mixture was allowed to reach $+45^\circ\text{C}$ and stirred for 7 days. Then the solution was washed with H_2O and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, and precipitation in MeOH and CH_2Cl_2 to obtain product **X** as a yellowish solid (0.010 g, 7% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, -25°C): δ 9.98 (s, 4H), 9.44 (s, 2H), 9.12 (s, 4H), 7.77 (s, 4H), 7.44 (s, 8H), 4.81 (s, 2H), 4.18 (s, 12H), 2.17 (s, 24H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): No recorded ^{13}C spectrum due to low solubility. HRMS (ES^-): m/z calcd for $\text{C}_{64}\text{H}_{59}\text{N}_{12}\text{O}_{16}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 1251.4158 Found 1251.4163.

d. Synthesis of multi-turn structures

Synthesis of dimer Xylene-Terephthalate, **XV** :

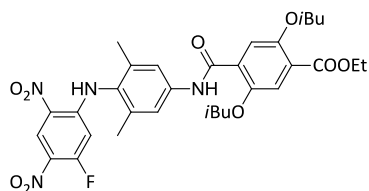


To compound **XIV** (0.4 g, 3 mmol) and compound **XIII** (1 g, 3 mmol) dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) was added EDCl (0.68 g, 3.5 mmol). The reaction mixture was allowed to proceed for 24h at room temperature. Then the solution was washed with H_2O and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ and precipitation in cyclohexane to obtain after filtration product **XV** as a yellowish solid (1.099 g, 82% yield).

²⁷ S. Henke, A. Scheenmann, S. Kapoor, R. Winter, R.A. Fischer. *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 909-918.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9.85 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.52 (br, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl $_3$, 75 MHz): δ 166.36, 161.85, 152.77, 149.86, 139.90, 129.01, 125.88, 123.63, 122.24, 120.88, 116.80, 115.77, 76.52, 75.80, 61.40, 28.58, 28.48, 19.50, 19.26, 17.90, 14.40. HRMS (ES $^+$): m/z calcd for C $_{26}$ H $_{36}$ N $_2$ O $_5$ [M+H] $^+$ 457.2703 Found 457.27014.

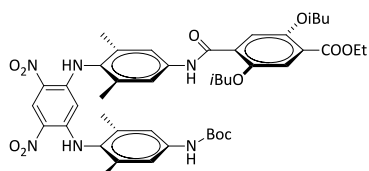
Synthesis of trimer Turn-Xylene-Terephthalate, **XVI** :



To compound **XV** (1.09 g, 2.4 mmol) dissolved in DMSO (30 mL) was added 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene (0.487 g, 2.4 mmol). The reaction mixture was allowed to proceed for 4h at room temperature. Then H $_2$ O was added to the mixture. After filtration, the precipitate was redissolved in CH $_2$ Cl $_2$, washed with H $_2$ O, dried over Na $_2$ SO $_4$, filtered, and then concentrated. Compound **XVI** (1.461 g, 95% yield) was purified by flash chromatography (SiO $_2$) eluting with cyclohexane/AcOEt (8:2, vol/vol) as a yellowish solid.

^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 10.19 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.21 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.41–2.08 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl $_3$, 75 MHz): δ 166.29, 162.76, 161.62, 158.93, 152.83, 150.02, 149.23 (d, $J = 12.7$ Hz), 138.77, 137.10, 129.40, 128.12, 127.45, 127.08 (d, $J = 9.1$ Hz), 124.76 (d, $J = 17.7$ Hz), 120.66, 116.80, 115.95, 102.49 (d, $J = 27$ Hz), 76.70, 75.89, 61.64, 28.70, 28.53, 19.58, 19.30, 18.48, 14.45. HRMS (ES $^-$): m/z calcd for C $_{32}$ H $_{36}$ N $_4$ O $_9$ F [M-H] $^-$ 639.2466 Found 639.24652.

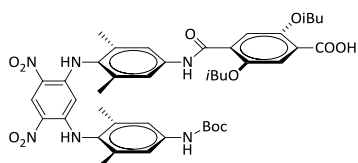
Synthesis of tetramer Xylene-Turn-Xylene-Terephthalate, **XVII** :



To compound **XVI** (1.461 g, 2.3 mmol) and compound **VI** (0.538 g, 2.3 mmol) dissolved in DMSO (40 mL) was added distilled DIEA (0.4 mL, 2.3 mmol). The reaction mixture was allowed to proceed for 3 days at +80°C. Then H $_2$ O was added to the mixture. Products were extracted with CH $_2$ Cl $_2$, washed with H $_2$ O, dried over Na $_2$ SO $_4$, filtered, and then concentrated. Compound **XVII** (0.979 g, 50% yield) was purified by flash chromatography (SiO $_2$) eluting with CH $_2$ Cl $_2$ as a yellowish solid.

^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 10.10 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.37–2.12 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (s, 9H) 1.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl $_3$, 75 MHz): δ 166.32, 162.78, 152.94, 150.12, 148.52, 148.18, 138.11, 137.47, 137.09, 136.59, 130.77, 129.56, 129.23, 124.96, 120.68, 119.02, 116.95, 115.91, 94.02, 75.99, 61.66, 28.69, 28.62, 28.25, 19.55, 19.36, 18.19, 18.05, 14.49. HRMS (ES $^+$): m/z calcd for C $_{45}$ H $_{57}$ N $_6$ O $_{11}$ [M+H] $^+$ 857.40861 Found 857.40897.

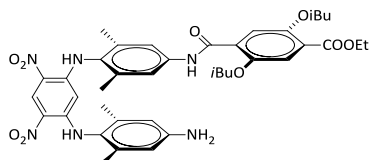
Synthesis of tetramer-COOH, **XVIII** :



Compound **XVII** (0.088 g, 0.1 mmol) and potassium hydroxyde (0.033 g, 0.5 mmol) were dissolved in a mixture THF/MeOH (2:1). The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 24h. The dioxane was evaporated and the solution acidified by a solution 5% citric acid until precipitation. Compound **XVIII** (0.07 g, 80% yield) was obtained by filtration as a yellowish solid which was used without further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.08 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 2.00 (s, 6H), 1.32 (s, 9H), 1.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

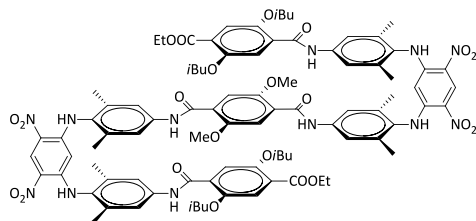
Synthesis of tetramer-NH₂, **XIX** :



Compound **XVII** (0.1 g, 0.11 mmol) was dissolved in a solution 20% TFA/ CH_2Cl_2 (5 mL) and stirred for 4h at room temperature. Then toluene (10 mL) was added to the solution and evaporated. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL), and washed with saturated NaHCO_3 , dried over Na_2SO_4 , filtered and then concentrated to give compound **XIX** (0.087 g, 99% yield) as a yellowish solid which was used without further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.09 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.24 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.36-2.13 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.90 (s, 6H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

Synthesis of nonamer, **XX** :

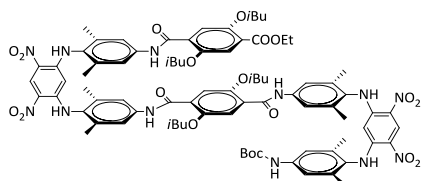


2,5-dimethoxyterephthalic acid²⁷ (0.010 g, 0.05 mmol) was suspended in anhydrous CHCl_3 (1 mL). 1-chloro-*N,N*,2-trimethyl-1-propenylamine (29 μL , 0.23 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3h. The reaction mixture solubilizes after 1h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 2h to yield acid chloride as a white solid.

To a solution of compound **XIX** (0.068 g, 0.09 mmol) and distilled DIEA (38 μL , 0.22 mmol) in anhydrous CHCl_3 (1 mL) was added dropwise a solution of the freshly prepared diacid chloride in anhydrous CHCl_3 (1 mL) via a syringe. The reaction was allowed to proceed at room temperature for 16h. The solution was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered, and then concentrated. The residue was purified by precipitation in MeOH getting **XX** as a yellowish solid (0.069 g, 90% yield).

^1H NMR (CHCl_3 , 300 MHz): δ 9.96 (s, 2H), 9.76 (s, 2H), 9.36 (s, 2H), 9.12 (s, 2H), 9.11 (s, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.39 (s, 4H), 7.34 (s, 4H), 7.05 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.85 (s, 6H), 3.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 3.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.07 (s, 12H), 2.06 (s, 12H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 166.03, 162.06, 161.41, 152.48, 150.75, 149.66, 148.37, 138.11, 137.03, 136.82, 130.81, 130.29, 130.18, 129.57, 125.01, 124.87, 123.85, 119.90, 119.71, 118.79, 116.56, 115.52, 114.81, 94.05, 76.48, 75.87, 61.45, 56.63, 29.85, 29.66, 28.57, 28.45, 19.56, 19.32, 18.19, 18.09, 14.32. MS(MALDI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{90}\text{H}_{103}\text{N}_{12}\text{O}_{22}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1703.72 Found 1703.70.

Synthesis of octamer, **XXI** :



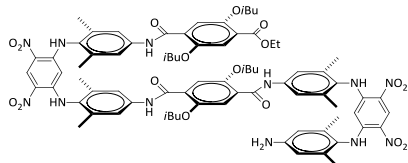
To compound **XVIII** (0.067 g, 0.08 mmol) and compound **XIX** (0.051 g, 0.07 mmol) dissolved in CHCl_3 (1 mL) were added distilled DIEA (24 μL , 0.13 mmol) and PyBOP (0.07 g, 0.13 mmol). The reaction mixture was allowed to proceed for 3 days at +45°C. Then the solution was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography

(SiO_2) eluting with CH_2Cl_2 to obtain compound **XXI** as a yellowish solid (0.073 g, 69% yield).

^1H NMR (CHCl_3 , 300 MHz): δ 10.04 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.09

(s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 6H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 2.35-2.13 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 2.06 (s, 12H), 2.01 (s, 6H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.17-1.14 (m, 18H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 166.26, 162.29, 162.04, 161.82, 152.92, 152.70, 150.82, 150.71, 149.75, 148.49, 148.36, 148.28, 148.21, 138.18, 138.09, 137.94, 137.71, 137.18, 137.10, 136.90, 136.51, 130.64, 130.52, 130.39, 129.61, 129.50, 129.26, 125.34, 125.10, 125.05, 125.02, 124.98, 124.67, 123.88, 120.56, 119.85, 119.80, 116.72, 116.14, 115.81, 94.17, 93.97, 80.19, 76.01, 61.58, 29.85, 28.66, 28.63, 28.57, 28.54, 28.25, 19.64, 19.59, 19.52, 19.40, 18.23, 18.16, 18.08, 14.38. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{83}\text{H}_{99}\text{N}_{12}\text{O}_{19}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1567.715 Found 1567.71476.

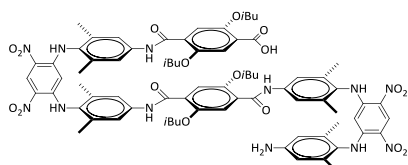
Synthesis of octamer-NH₂, **XI** :



Compound **XXI** (0.072 g, 46 μmol) was dissolved in a solution 20% TFA/ CH_2Cl_2 (10 mL) and stirred for 4h at room temperature. Then toluene (10 mL) was added to the solution and evaporated. The residue was dissolved in AcOEt (20 mL), washed with saturated NaHCO_3 , dried over Na_2SO_4 , filtered and then concentrated to give compound **XI** (0.065 g, 99% yield) as a yellowish solid which was used without further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.04 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.08 (s, 4H), 9.04 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H), 3.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.34-2.22 (m, 4H), 2.07 (s, 6H), 2.05 (s, 12H), 1.92 (s, 6H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.16 (dd, $J = 12.1, 6.5$ Hz, 18H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): No recorded ^{13}C spectrum due to low solubility. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{78}\text{H}_{93}\text{N}_{12}\text{O}_{17}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1467.6620 Found 1467.6596.

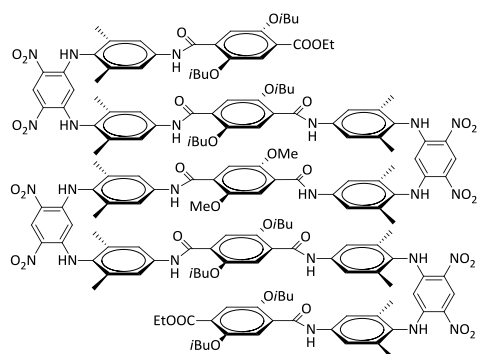
Synthesis of octamer-aminoacid, **XII** :



Compound **XI** (0.010 g, 7 μmol) and sodium hydroxide (0.001 g, 34 μmol) were dissolved in THF/MeOH (3 mL, 2:1, vol/vol) and stirred for 16h at room temperature. Then the compound **XII** was precipitated by addition to the reaction mixture of a solution of 5% citric acid. After filtration, the product was used without further purification (0.009 g, 95% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : Broad signals in every solvents. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) : No recorded ^{13}C spectrum due to low solubility. MS (ES^-) : m/z calcd for $\text{C}_{76}\text{H}_{85}\text{N}_{12}\text{O}_{17}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 1437.6135 Found 1437.4.

Synthesis of heptadecamer, **XXII** :



Compound **XXII** was obtained following the same procedure as for synthesis of compound **XX** with 2,5-dimethoxyterephthalic acid²⁷ (0.020 g, 0.09 mmol) converted to acyl chloride by 1-chloro-*N,N*-trimethyl-1-propenylamine (58 μL , 0.44 mmol) in anhydrous CHCl_3 (1 mL). After drying for 2h under vacuum, the freshly prepared acyl chloride solution (1 mL CHCl_3) was added dropwise to a solution of compound **XI** (0.259 g, 0.17 mmol) and distilled DIEA (73 μL , 0.42 mmol) in anhydrous CHCl_3 (2 mL). Same work-up as for compound **XX** leads to compound **XXII**

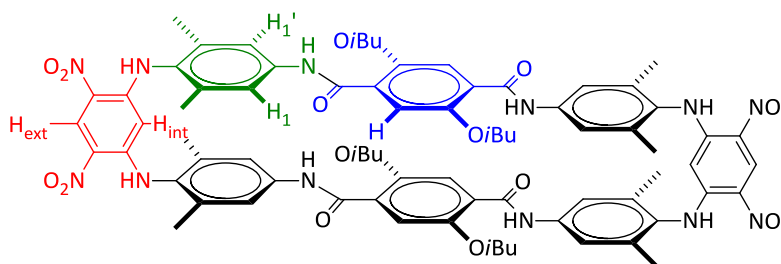
(0.256 g, 93% yield) as yellowish solid

^1H NMR (CHCl_3 , 300 MHz): δ 9.77 (s, 2H), 9.76 (s, 2H), 9.71 (s, 2H), 9.44 (s, 2H), 9.34 (s, 4H), 9.09 (s, 2H), 9.07 (s, 2H), 9.03 (s, 2H), 8.83 (s, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.27 (br, 6H), 7.19 (s, 4H), 7.08 (s, 4H), 7.05 (s, 4H), 6.94 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.92 (s, 6H), 3.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 3.64 (dd, 8H), 3.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 2.30–2.17 (m, 4H), 2.12–1.95 (m, 4H), 2.01 (s, 12H), 1.97 (s, 12H), 1.91 (s, 12H), 1.90 (s, 12H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.14 (dd, 24H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 165.85, 161.74, 161.28, 161.15, 160.47, 152.51, 150.45, 150.13, 149.46, 148.24, 138.08, 137.97, 137.86, 136.97, 136.89, 136.67, 136.44, 130.31, 130.18, 130.10, 129.92, 129.53, 125.06, 124.98, 124.79, 124.47, 124.14, 123.95, 123.67, 119.37, 119.21, 119.14, 116.59, 115.51, 115.33, 114.64, 93.94, 93.74, 77.48, 77.16, 76.37, 76.30, 76.21, 75.92, 61.36, 56.76, 28.45, 19.67, 19.51, 19.31, 18.11, 17.97, 14.28. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{166}\text{H}_{186}\text{N}_{24}\text{O}_{38}$ [M] $^+$ 3125.391 Found 3125.35752.

7.5. Structural assignment of oligomers

Multi-dimentionnal NMR experiences (HSQC, HMBC, TOCSY et ROESY) allow complete structural assignment of three oligomers.²⁸

Macrocycle OiBu, IX :

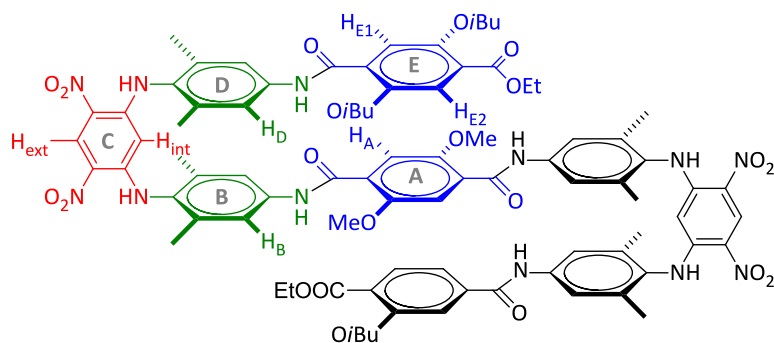


Proton	^1H Chemical Shift (ppm)
H_{ext}	9.30
H_{int}	4.62
NH	8.98
H₁	8.05
H₁'	6.49
NHCO	9.98
CH₃	2.00
H	7.59
OiBu CH₂	3.93-3.83
OiBu CH	
OiBu CH₃	1.15

Tableau 2 : ^1H chemical shifts for macrocycle OiBu IX in CDCl_3 , 300 MHz, 0°C.

Nonamer, XX :

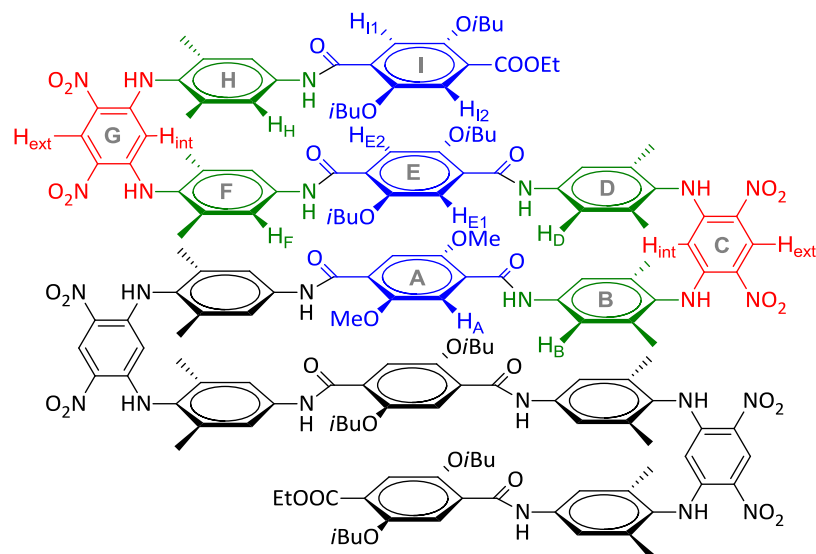
²⁸ For methods, see C. Dolain, A. Grélard, M. Laguerre, H. Jiang, V. Maurizot, I. Huc. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6135-6144.



Proton	¹ H Chemical Shift (ppm)	¹³ C Chemical Shift (ppm)
A-H _A	7.43	114.81
A-OCH ₃	3.85	56.63
B-NHCO	9.76	
B-H _B	7.39	119.90
B-CH ₃	2.07	18.09
B-NH	9.12	
C-H _{int}	4.85	94.05
C-H _{ext}	9.36	129.57
D-NH	9.11	
D-CH ₃	2.06	18.19
D-H _D	7.34	119.71
D-NHCO	9.96	
E-H _{E1}	7.58	116.56
E-H _{E2}	7.05	115.52
E-OiBu en α _{HE1} CH ₂	3.66	75.87
E-OiBu en α _{HE2} CH ₂	3.69	76.48
E-OiBu en α _{HE1} CH	2.03-2.00	28.45
E-OiBu en α _{HE2} CH	2.25-2.18	28.57
E-OiBu en α _{HE1} CH ₃	0.98	19.32
E-OiBu en α _{HE2} CH ₃	1.11	19.56
E-COOEt CH ₂	4.13	61.45
E-COOEt CH ₃	1.23	14.32

Tableau 3: ¹H and ¹³C chemical shifts for nonamer XX in CDCl₃, 400 MHz, +25°C.

Heptadecamer, XXII :



Proton	¹ H Chemical Shift (ppm)	¹³ C Chemical Shift (ppm)
A-H _{1A}	7.28	114.64
A-OCH ₃	3.92	56.76
B-NHCO	9.44	
B-H _B	7.05	119.14
B-CH ₃	1.90	17.97
B-NH	8.83	
C-H _{int}	4.63	93.74
C-H _{ext}	9.34	129.53
D-NH	9.07	
D-CH ₃	2.01	17.97
D-H _D	7.27	119.37
D-NHCO	9.76	
E-H _{E1}	7.27	115.33
E-H _{E2}	7.39	115.33
E-OiBu en α _{HE1} CH ₂	3.64	76.21
E-OiBu en α _{HE2} CH ₂	3.70	76.37
E-OiBu en α _{HE1} CH	2.30–2.17	28.45
E-OiBu en α _{HE2} CH	2.30–2.17	28.45
E-OiBu en α _{HE1} CH ₃	1.14	19.67
E-OiBu en α _{HE2} CH ₃	1.14	19.67
F-NHCO	9.71	
F-H _F	7.08	119.21
F-CH ₃	1.91	17.97
F-NH	9.03	
G-H _{int}	4.69	93.94
G-H _{ext}	9.34	129.53
H-NH	9.09	
H-CH ₃	1.97	17.97
H-H _H	7.19	119.37
H-NHCO	9.77	
I-H _{I1}	7.53	116.59
I-H _{I2}	6.94	115.51
I-OiBu en α _{HI1} CH ₂	3.64	75.92
I-OiBu en α _{HI2} CH ₂	3.56	76.30
I-OiBu en α _{HI1} CH	2.12-1.95	28.45
I-OiBu en α _{HI2} CH	2.12-1.95	28.45
I-OiBu en α _{HI1} CH ₃	0.95	19.31
I-OiBu en α _{HI2} CH ₃	1.02	19.51
I-COOEt CH ₂	4.06	61.36
I-COOEt CH ₃	1.19	14.28

Tableau 4 : ¹H and ¹³C chemical shifts for heptadecamer **XX** in CDCl₃, 400 MHz, +25°C.

Chapitre 3 : Optimisation de l'empilement aromatique et effets sur le repliement d'oligoamides et oligoamines aromatiques

1. Introduction

L'empilement entre unités aromatiques est un phénomène très fréquent dans les produits naturels ou synthétiques. Bien que ces interactions soient considérées comme faibles individuellement, elles exercent une influence significative sur de nombreux processus chimiques et biologiques clés. Elles sont ainsi impliquées dans des domaines très variés comme les matériaux électroniques organiques,¹ la stabilisation de l'ADN, la reconnaissance protéique (par exemple dans le cas de l'inhibition de l'acétylcholinestérase par la tacrine,² molécule utilisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer) ou encore dans le domaine des réactions organocatalysées pour expliquer l'origine de la stéréosélectivité.³

En ce qui concerne les foldamères, l'empilement d'unités aromatiques contribue souvent à la stabilité des structures repliées. Les hélices oligoamides aromatiques développées par Huc *et coll.*⁴ sont une parfaite illustration de ce phénomène. Au niveau de chaque sous-unité composant ces mimes d'hélices α , les restrictions de conformation locale des liaisons amides-aryles permettent de faciliter le repliement de l'oligomère dans l'architecture désirée (préférence *syn* ou *anti* liée à la présence de liaisons hydrogènes et/ou de répulsion électrostatique intramoléculaire). Ces interactions entre sites adjacents pré-organisent et stabilisent dans un premier temps la structure de manière non-coopérative. À ces interactions s'ajoutent d'autres dites « coopératives » entre des unités éloignées les unes des autres, à l'origine d'un « empilement aromatique ». Ces dernières confèrent une stabilité supplémentaire aux objets, sans modifier significativement le motif déterminé par les interactions locales (Figure 1).

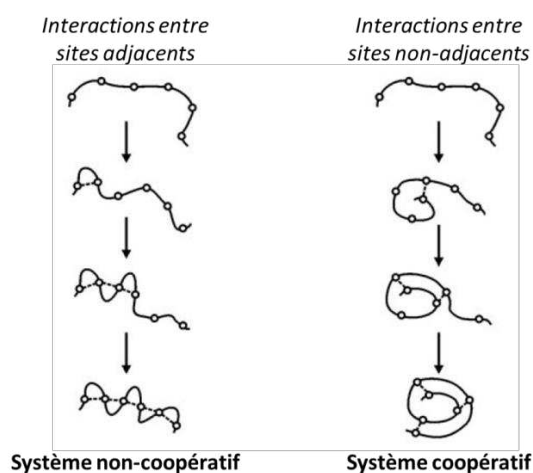


Figure 1 : Représentations schématiques de systèmes non-coopératifs et coopératifs.

¹ J. E. Anthony. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5028-5048.

² M. Harel, I. Schalk, L. Ehret-Sabatier, F. Bouet, M. Goeldner, C. Hirth, P. H. Axelsen, I. Silman, J.-L. Sussman. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **1993**, *90*, 9031-9035.

³ P. Chauhan, S. S. Chimni. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2132-2141.

⁴ Pour revue, voir G. Guichard, I. Huc. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5933-5941.

L'empilement aromatique constitue ainsi une force conductrice majeure du repliement des foldamères oligoamides aromatiques en hélice, à l'instar des liaisons hydrogènes, de la répulsion électrostatique et des phénomènes de conjugaison (Figure 2).

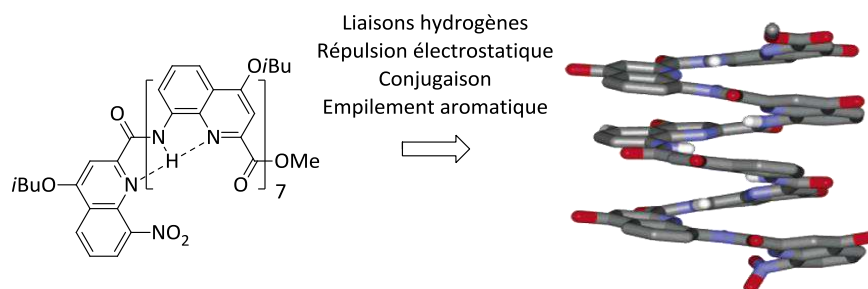


Figure 2 : Forces conductrices du repliement en hélice de foldamères oligoamides aromatiques.

Si l'empilement aromatique contribue à stabiliser des structures pré-organisées, il peut aussi jouer un rôle encore plus essentiel dans l'organisation même du repliement de l'oligomère. Ce phénomène est par exemple observé dans le cas des piliers moléculaires développés par Iverson *et coll.*⁵ (Figure 3) et dans celui des δ -peptides *zipper* décrits par Li *et coll.*⁶ (Figure 4). Ces foldamères amphiphiles abiotiques sont formés grâce à des interactions électroniques de type donneur/accepteur entre des motifs aromatiques de densité électronique très distinctes reliés entre eux par des acides aminés (par exemple le couple 1,5-dialkoxynaphtalène / donneur, et 1,4,5,8-naphtalènetétracarboxydimide / accepteur). Ces séquences sont désignées sous le terme d'aedamères (aromatic electron donor-acceptor foldamers). Ces objets ont été caractérisés par de nombreuses techniques (UV-visible, dichroïsme circulaire, diffusion dynamique de la lumière ou encore fluorescence) dans des solvants polaires (H₂O, DMF) ou non-polaires (chloroforme). Les aedamères *zipper* développés par Li, caractérisés aussi par RMN, montrent un blindage des signaux des protons aromatiques typique de l'apparition d'un empilement aromatique ainsi que des corrélations spécifiques de ce type de repliement en ROESY-2D.

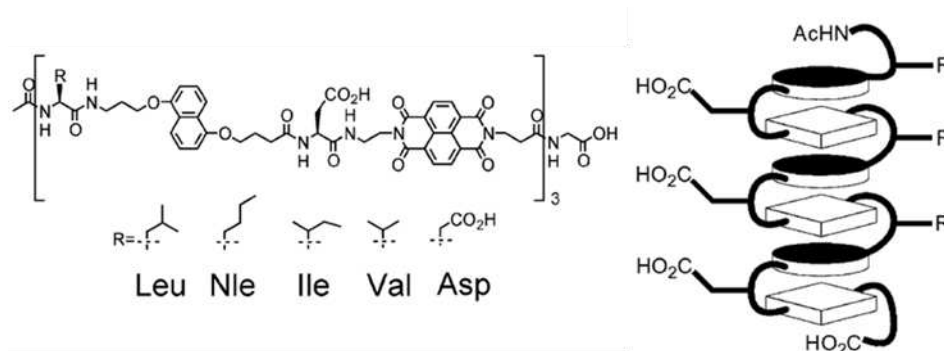


Figure 3 : Structures d'aedamères amphiphiles par Iverson et représentation schématique de la conformation repliée.⁵

⁵ V. J. Bradford, B. L. Iverson. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1517-1524.

⁶ J.-L. Hou, M.-X. Jia, X.-K. Jiang, Z.-T. Li, G.-J. Chen. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6228-6237.

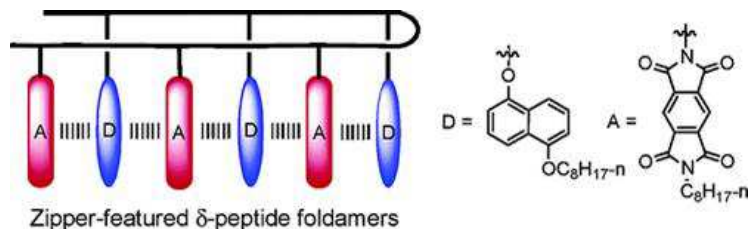


Figure 4 : Représentation schématique d'aedamères *zipper* par Li.⁶

L'empilement d'unités aromatiques cycliques identiques permet aussi de construire des assemblages colonnaires. Ces édifices connaissent un large intérêt dans la mesure où ils permettent de créer à partir d'unités aromatiques des nanostructures uniques potentiellement exploitables pour de nombreuses applications biologiques (capteurs spécifiques d'ions, transporteurs transmembranaires). Cependant, l'auto-assemblage des disques aromatiques est difficile à contrôler, la longueur et l'alignement des structures finales sont ainsi souvent mal définis (Figure 5a).⁷

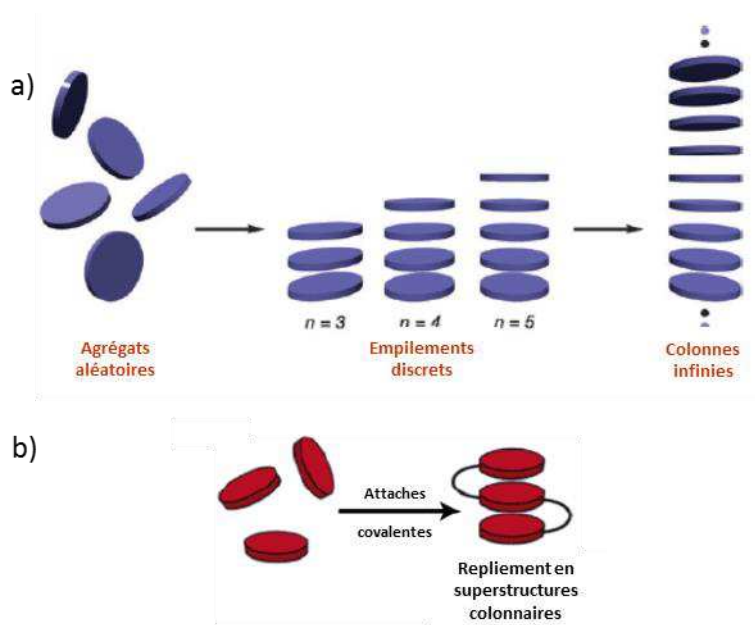


Figure 5 : a) Empilement infini d'unités aromatiques et b) empilement contrôlé par l'introduction d'attaches covalentes.

L'introduction d'attaches covalentes est une stratégie permettant de mieux contrôler la longueur et le repliement de ces structures tout en renforçant leur stabilité grâce à la création d'interactions aromatiques intramoléculaires, plutôt qu'intermoléculaires (Figure 5b). Gong *et coll.*⁸ ont, par exemple, obtenu des architectures colonnaires par empilement d'unités aromatiques benzénetricarboxamides ($d_{\text{plan-plan}} \approx 3,6$ à $3,8$ Å dans la modélisation, Figure 6). Ces assemblages sont d'autant plus stables que les chaînes latérales pointant vers l'extérieur de la colonne interagissent par des liaisons hydrogènes pour finalement adopter une conformation hélicoïdale.

⁷ J. K. Klosterman, Y. Yamauchi, M. Fujita. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1714-1725.

⁸ Z. Chen, N.D. Urban, Y. Gao, W. Zhang, J. Deng, J. Zhu, X.C. Zeng, B. Gong. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4008-4011.

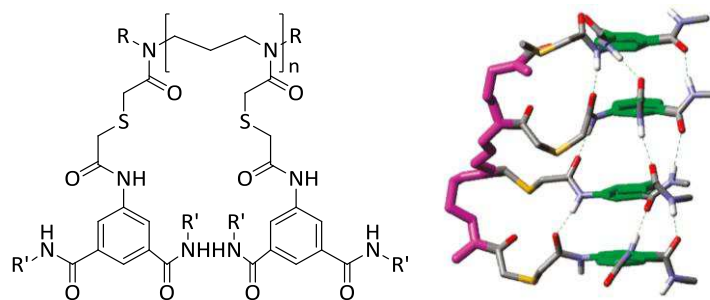


Figure 6 : Formule moléculaire et modélisation d'un édifice colonnaire par Gong.⁸

Les assemblages colonnaires de Nuckolls *et coll.* sont quant à eux constitués de motifs aromatiques encombrés *métab*-amides phénylènes reliés entre eux par des 1,8-naphtalènediols en forme de « C » (Figure 7).⁹ Ces attaches sont essentielles à la bonne pré-organisation des unités aromatiques et à leur interaction par empilement π - π et liaisons hydrogènes. Cependant Nuckolls met en évidence certaines limites à l'obtention de ce type de structures secondaires stables. Tout d'abord, la nature du lien, qui doit placer les sous-unités à proximité les unes des autres, mais aussi, l'encombrement des chaînes latérales des motifs centraux, qui ne doit pas défavoriser l'empilement des motifs aromatiques.

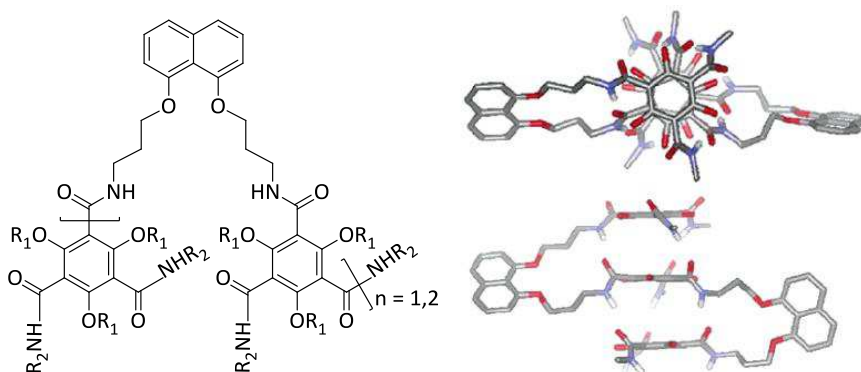


Figure 7 : Formule moléculaire et modélisation des assemblages colonnaires de Nuckolls.⁹ Les chaînes latérales ont été omises pour plus de clarté.

L'ensemble des structures évoquées ici met en avant l'importance de l'empilement entre unités aromatiques pour la stabilisation ou même la structuration des architectures. En ce qui concerne la synthèse de larges structures capables de se replier en feuillet β , l'analyse des pseudo-coudes β synthétisés dans le chapitre précédent a montré que la distance interbrin était trop importante au niveau du coude pour autoriser des interactions de type π - π aromatiques. L'introduction d'unités aromatiques supplémentaires est donc nécessaire à l'apparition d'interactions interbrins permettant de rigidifier le squelette. Appliquée à la série des composés synthétisés à partir du pseudo-coude β xylénique, cette stratégie a permis d'observer l'apparition du phénomène d'empilement aromatique interbrin à la fois pour les molécules macrocycliques, mais aussi pour celles à plusieurs niveaux de

⁹ W. Zhang , D. Horoszewski , J. Decatur, C. Nuckolls. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4870-4873.

feuilletés. Par exemple, la structure cristallographique du nonamère de la série xyle a révélé une diminution notable de la distance interbrin au niveau des unités téréphtaliques par rapport à celle mesurée au niveau des unités xyléniques ($d_{\text{plan-plan xylènes}} = 4,6 \text{ \AA}$ vs $d_{\text{plan-plan téréphtalates}} = 3,6 \text{ \AA}$, Figure 8), synonyme de l'apparition d'un empilement π - π au centre de la structure.

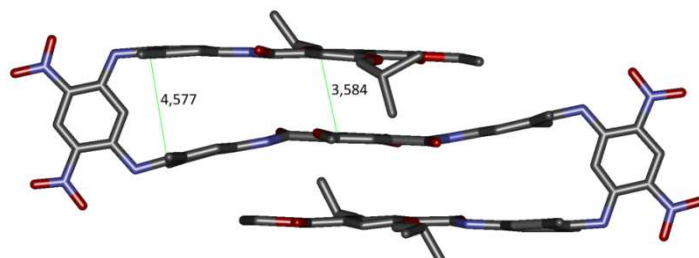


Figure 8 : Empilement aromatique caractérisé par une diminution de la distance plan-plan dans le nonamère à trois brins de la série xyle.

Ces résultats conduisent finalement à s'interroger sur l'influence de l'ajout d'unités aromatiques sur un pseudo-coude β plus ou moins bien pré-organisé à la fois en termes de stabilité et de repliement de la structure ainsi obtenue. Pour évoquer cet aspect, les conséquences de l'accroissement des brins sur les pseudo-coudes β de la série xyle et alcoyle seront tout d'abord évoquées dans la suite de ce chapitre. L'empilement aromatique ainsi généré sera ensuite évalué en tant que phénomène structurant pour la synthèse de molécules à plusieurs brins de la série alcoyle.

2. Optimisation de la longueur des brins

Afin d'apprécier l'importance de l'empilement aromatique dans une structure en feuillet, des unités aromatiques ont été successivement ajoutées à partir d'un pseudo-coude β initial. Cette élongation a été effectuée à la fois dans une série présentant un coude parfaitement pré-organisé, la série xylyle (composés **I** à **III**), mais aussi dans une série avec un coude plus flexible, la série alcoxyle (composés **IV** à **VII**, Figure 9). L'impact de cet accroissement sur le repliement des molécules a été mesuré en solution et à l'état solide.

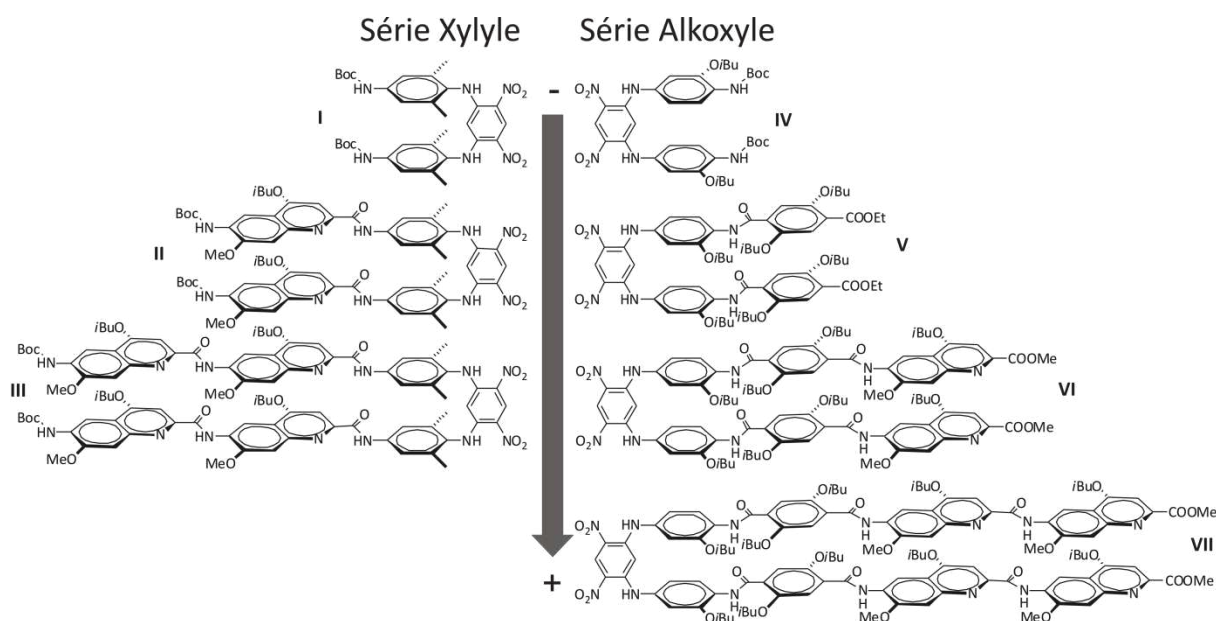


Figure 9 : Allongement des brins dans les séries xylyle et alcoxyle.

Dans le cas de la série xylyle, l'objectif est d'observer l'effet de l'empilement aromatique sur un coude correctement pré-organisé. En effet, la structure cristalline du trimère **I**, obtenue par diffraction des rayons X, a déjà confirmé le repliement de ce coude : les cycles adjacents sont bien perpendiculaires au motif dinitrobenzène et quasi-parallèles entre eux. Cet agencement laisse présager d'une architecture très favorable à l'élongation et à l'empilement aromatique des brins, comme dans le cas de la synthèse de molécules à plusieurs coudes décrite au cours du chapitre précédent. En revanche, en ce qui concerne la série alcoxyle, les conclusions de cette précédente étude ont établi que la flexibilité du pseudo-coude β était trop grande pour permettre un repliement stable des feuillets courts. Il apparaît donc légitime de s'interroger désormais sur la possibilité de compenser la faible pré-organisation initiale du coude alcoxyle par l'accroissement de l'empilement aromatique interbrin.

2.1.Synthèse de molécules possédant un seul coude : série

Xylyle et série Alcoxyle

Les synthèses du pentamère **II** et de l'heptamère **III** de la série xylyle ont été effectuées à partir du coude **I** par ajout d'unités quinoléiques. La première étape consiste en la déprotection de la fonction NH-Boc du composé **I** par une solution à 20% de TFA dans le dichlorométhane afin d'obtenir la diamine correspondante. Le composé **VIII** ainsi obtenu est ensuite couplé soit à l'unité quinoléine acide **IX** pour obtenir le pentamère **II**, soit au dimère acide de quinoléine **X** pour obtenir l'heptamère **III** (Figure 10). Ces deux réactions de couplage sont effectuées en présence de l'agent de couplage PyBOP. Elles mettent en jeu 2,2 équivalents du substrat acide, 4 équivalents de PyBOP et 4 équivalents de base (DIPEA). Le solvant utilisé est le chloroforme et le milieu réactionnel est chauffé à +45°C pendant 16h sous atmosphère inerte. Les rendements observés sont alors de 82% pour la synthèse du pentamère **II** et de 43% pour celle de l'heptamère **III**.

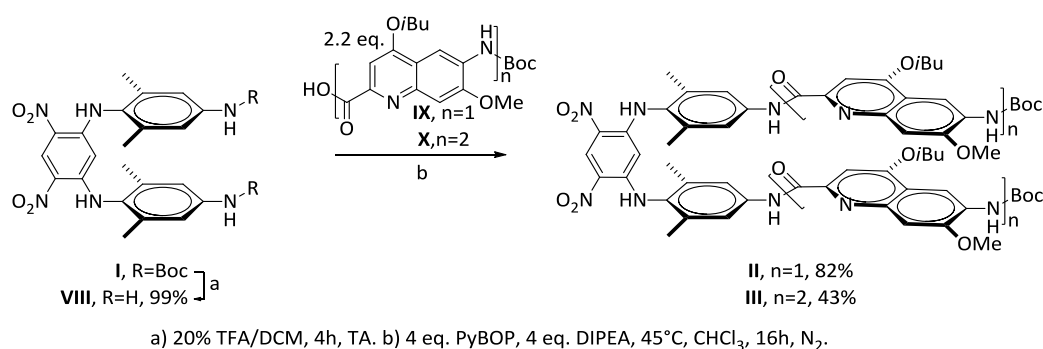


Figure 10 : Schéma de synthèse des composés **II** et **III**.

La stratégie de synthèse des composés **V** à **VII** de la série alcoxyle diffère légèrement de celle des composés de la série xylyle (Figure 11). En effet, le pentamère **V** est obtenu, non pas par addition d'unités aromatiques sur le coude **IV**, mais directement par double substitution nucléophile aromatique de deux équivalents de dimère **XI** sur le 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzène. Le rendement observé pour cette transformation est alors de 72%. Pour envisager l'élongation des brins du composé **V**, il est ensuite nécessaire de réaliser la saponification préalable de ses fonctions esters en fonctions acides carboxyliques. Les groupements acides du composé **XII** ainsi obtenus sont alors convertis en chlorures d'acides correspondants par traitement au chlorure d'oxalyle avant d'être engagés dans une réaction de couplage avec le dérivé amine de la quinoléine **XIII**. L'heptamère **VI** est ainsi synthétisé avec un rendement de 23%. Le nonamère **VII** est, quant à lui, obtenu par couplage du diacide **XII** avec le dimère amine de quinoléine **XIV** en présence de PyBOP. Le rendement observé est ici de 16%.

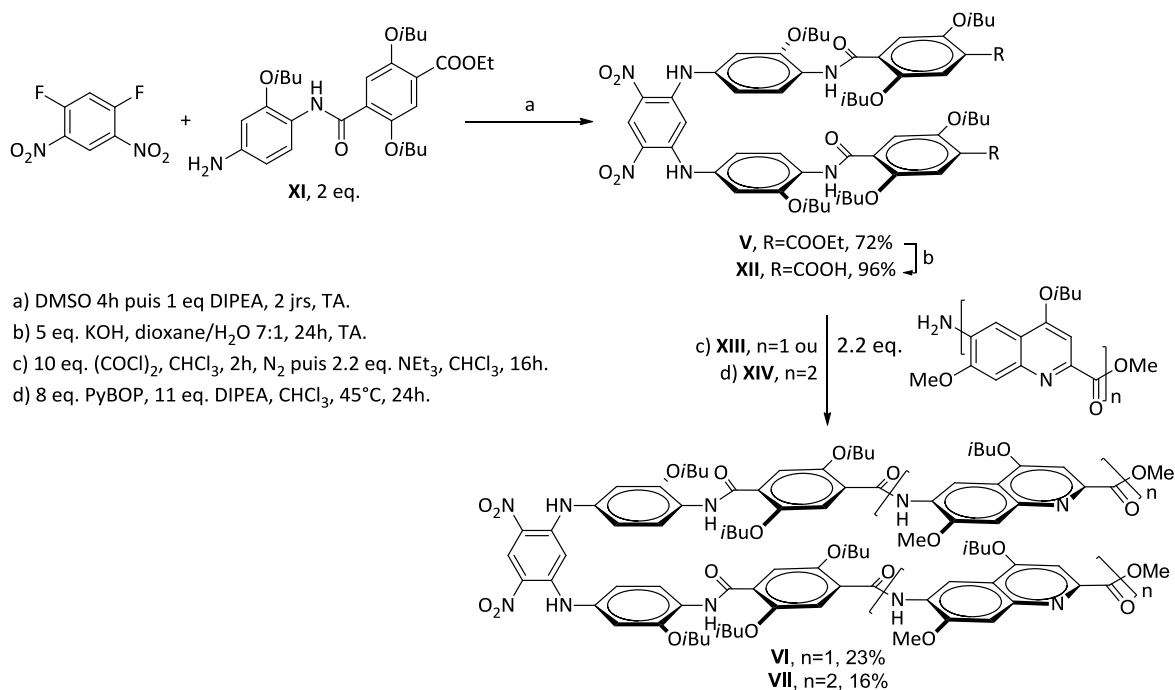


Figure 11 : Schéma de synthèse des composés **V**, **VI** et **VII**.

2.2. Résultats et discussion

a. Études en solution

La comparaison des spectres de RMN ¹H des composés de la série xylelle possédant un seul coude (Figure 12) montre l'absence de variations majeures des valeurs de déplacement chimique des hydrogènes portés par les dérivés **I** à **III**. En particulier, les valeurs du H_{int} varient très peu lors de l'élongation des brins : δ_{H_{int}}, **I**= 4,91 ppm, δ_{H_{int}}, **II**= 4,80 ppm et δ_{H_{int}}, **III**= 4,83 ppm.

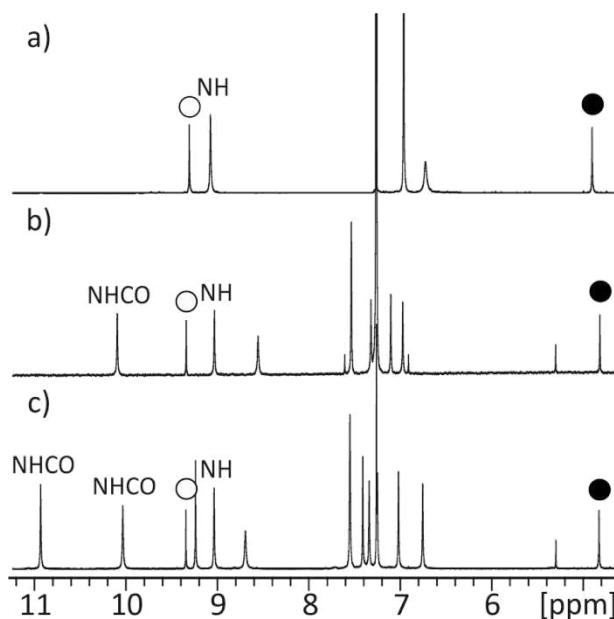


Figure 12 : Spectres RMN ¹H 300 MHz à +25°C dans le CDCl₃ de a) le trimère **I**, b) le pentamère **II** et c) l'heptamère **III** de la série xylelle. Observation du H_{ext} (rond vide) et du H_{int} (rond plein).

Cette absence de variation significative des valeurs de déplacement chimique traduit l'absence de bouleversements architecturaux entre le trimère, le pentamère et l'heptamère. Le coude I étant déjà rigide et correctement replié, l'addition d'unités aromatiques crée une augmentation de l'empilement aromatique sans modifier l'allure du spectre RMN ^1H des composés **II** et **III**. En particulier, le H_{int} , piégé dans le trimère **I** au milieu des cycles adjacents au motif dinitrobenzène, ne subit pas de modifications de son environnement électronique lors de l'ajout d'unités quinoléiques et de l'apparition d'un empilement aromatique croissant entre les brins.

Dans la série alcoyle, la comparaison des spectres de RMN ^1H des composés possédant un seul coude ne révèle pas de grandes modifications entre les valeurs de déplacement chimique du trimère **IV**, du pentamère **V** et de l'heptamère **VI**. Ainsi, les valeurs de H_{int} se situent dans une fenêtre de 6,93 à 6,68 ppm. En revanche, la comparaison de ces spectres avec celui du nonamère **VII** met en évidence un important blindage du H_{int} lors du passage de l'heptamère **VI** au nonamère **VII** ($\delta_{\text{H}_{\text{int}}}$ **VI** = 6,80 ppm et $\delta_{\text{H}_{\text{int}}}$ **VII** = 6,08 ppm, soit $\Delta = 0,72$ ppm, Figure 13).

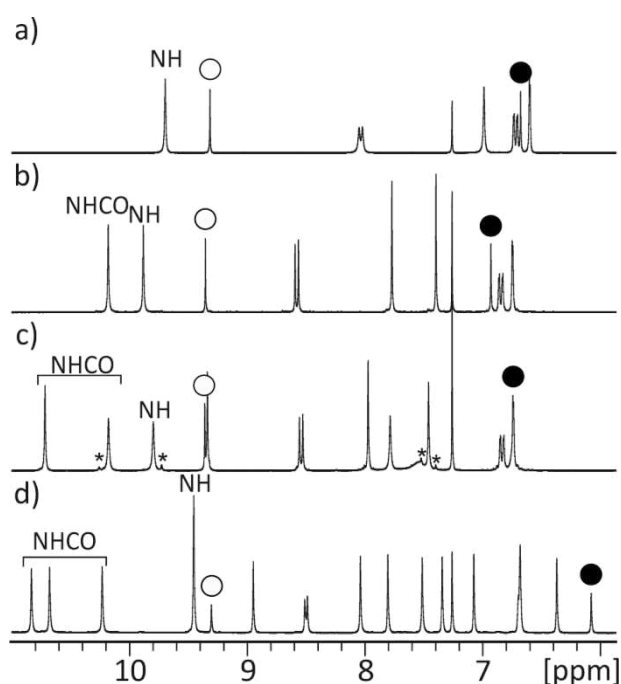


Figure 13 : Spectres RMN ^1H 300 MHz à 25°C dans le CDCl_3 a) du trimère **IV**, b) du pentamère **V**, c) de l'heptamère **VI** et d) du nonamère **VII** de la série alcoyle. Observation du H_{ext} (rond vide) et du H_{int} (rond plein). Le symbole * indique la présence d'une impureté dans le composé **VI**.

L'important déplacement vers les champs forts du signal du H_{int} dans le spectre RMN ^1H du nonamère **VII** par rapport aux dérivés **IV**, **V** et **VI** traduit une modification de son environnement électronique et témoigne de son positionnement au cœur des courants d'anisotropie magnétique engendrés par les cycles adjacents au motif dinitrobenzène.¹⁰ Il s'agit là d'une conséquence du

¹⁰ voir Figure 19, chapitre 2.

repliement et de la rigidification du nonamère **VII** comparé à ses précurseurs oligomériques. L'étude des pseudo-coudes β menée dans le chapitre précédent avait fait apparaître que le coude alcoyle ne se repliait pas correctement à cause de sa flexibilité trop importante. Cependant, l'accroissement de la longueur des brins effectuée ici démontre que, si un nombre suffisant d'unités aromatiques est mis en jeu (ici, 4), il est alors possible de rigidifier et de replier la structure en feuillet uniquement grâce à l'empilement aromatique interbrin.

L'analyse des spectres ROESY-2D ^1H - ^1H , qui illustrent la proximité spatiale des protons par couplage dipolaire, permet d'obtenir des informations sur le repliement des molécules en solution. L'attribution complète des signaux en RMN ^1H du nonamère **VII** grâce à des expériences de RMN multidimensionnelles¹¹ a permis d'identifier des corrélations caractéristiques du repliement et de l'orientation préférentielle des brins les uns par rapport aux autres. Ainsi, comme illustré dans la Figure 14, des corrélations justifiant du repliement du coude peuvent être mises en avant comme celles observées entre H_{int} et H_1 et entre H_{int} et H_2 . D'autres corrélations plus singulières existent aussi entre le proton H_5 et le groupement $-\text{OCH}_2$ du motif isobutoxyle situé sur le même noyau en α du proton H_4 (et réciproquement entre H_4 et $-\text{OCH}_2$ en α de H_5), ou entre H_6 et le groupement $-\text{OCH}_3$ situé en α du proton H_7 et entre H_9 et le groupement $-\text{OCH}_3$ situé en α du proton H_{10} (Flèches roses Figure 14, Figure 15).

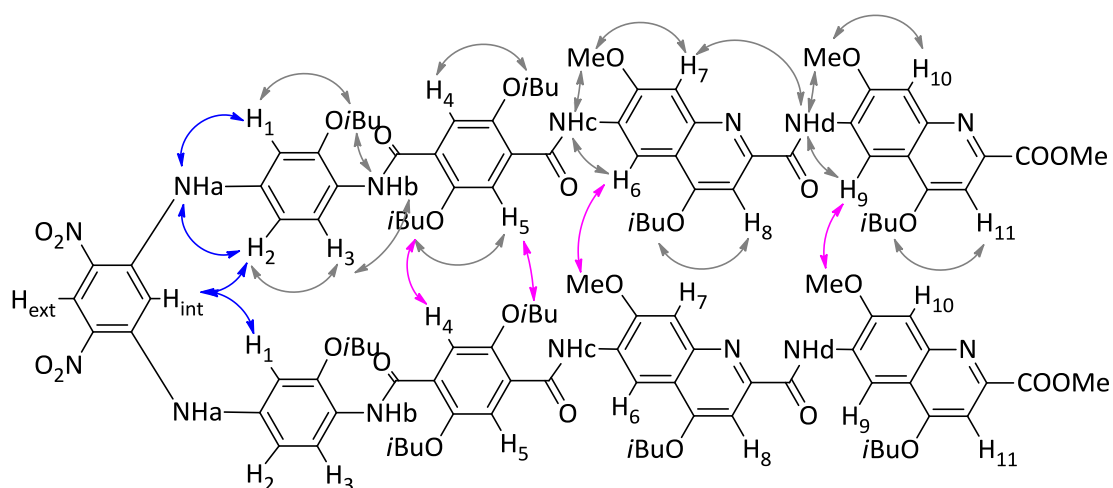


Figure 14 : Représentation schématique de l'ensemble des corrélations de ROESY-2D $^1\text{H}/^1\text{H}$ 400 MHz à +25°C dans le CDCl_3 pour le nonamère **VII**. Les corrélations au niveau du coude sont représentées par des flèches de couleur bleue, les corrélations interbrins par des flèches de couleur rose et les autres corrélations par des flèches de couleur grise.

¹¹ HSQC, HMBC et TOCSY, voir 5.5. Structural assignment of oligomers.

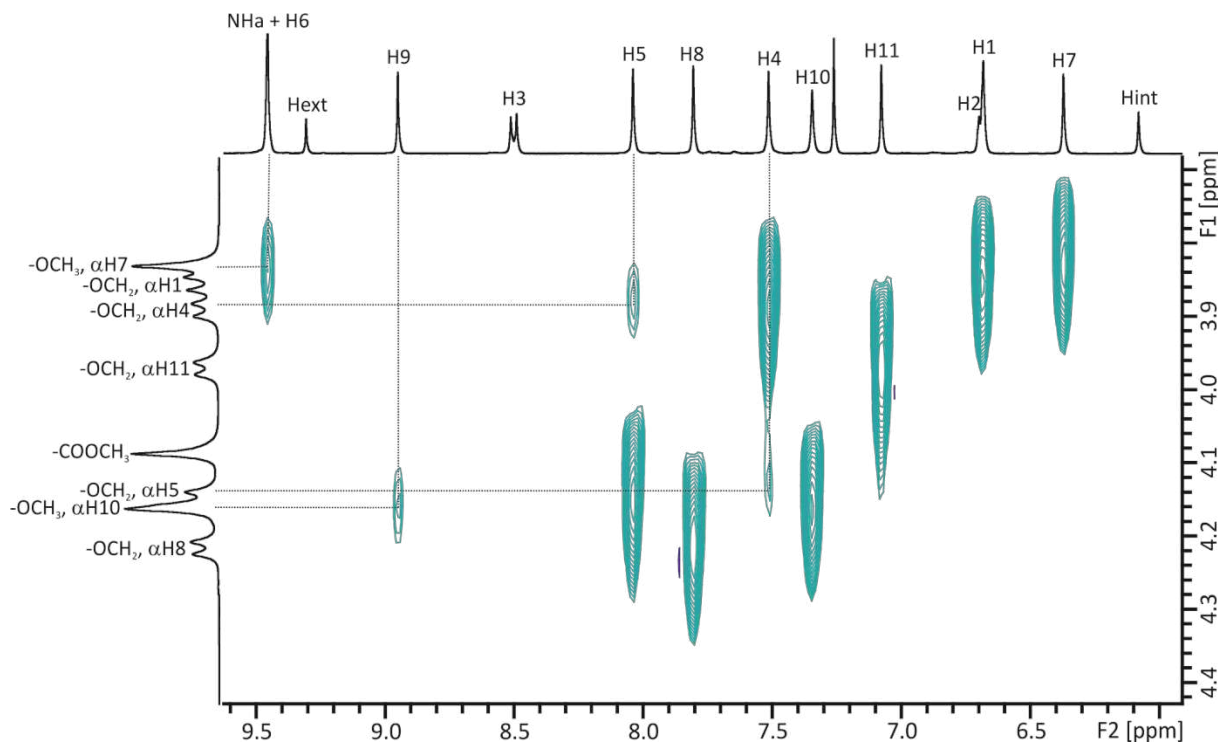


Figure 15 : Spectre RMN ROESY $^1\text{H}/^1\text{H}$ 400 MHz à +25°C dans le CDCl_3 du nonamère **VII**.
 Détail de la région des corrélations des chaînes latérales avec les protons aromatiques.

Les dernières corrélations décrites indiquent une proximité spatiale des protons impliqués. Cependant, les groupements associés (H_5 et $\text{O}i\text{Bu}$ en α de H_4 , H_4 et $\text{O}i\text{Bu}$ en α de H_5 , H_6 et OMe , H_9 et OMe) se situent à des distances ne permettant habituellement pas d'observer de corrélations nOe sur le même noyau (comme par exemple entre H_9 et $-\text{OCH}_3$ d'une même quinoléine). Il ne s'agit donc pas de corrélations illustrant des proximités intrabrins. En revanche, si l'on considère un repliement en feuillet, les distances entre ces mêmes groupements, mais portés par deux unités aromatiques identiques appartenant à deux brins différents (comme entre H_9 et $-\text{OCH}_3$ de deux quinoléines qui se font face), deviennent alors compatibles avec l'observation de corrélations en ROESY. Leur présence caractérisent donc l'existence d'interactions interbrins justifiant du repliement en feuillet β du nonamère **VII**. Selon le mode de repliement de cette molécule et le positionnement relatif des brins, deux conformères peuvent apparaître : le conformère parallèle (ou tête-à-tête) et le conformère antiparallèle (ou tête-à-queue). De la même manière que lors de l'étude de la formation des macrocycles, la question d'une éventuelle préférence conformationnelle du nonamère **VII** doit être considérée ici. Les corrélations interbrins observées ne permettent cependant pas d'y répondre de manière formelle. Même si, *a priori*, la conformation antiparallèle semble la plus à même de justifier le fait que des protons diamétralement opposés et portés par des brins différents puissent corrélérer ensemble en ROESY-2D $^1\text{H}-^1\text{H}$, on peut aussi imaginer une architecture en conformation parallèle où les brins seraient décalés l'un par rapport à l'autre. Malheureusement, dans ces conditions il s'avère impossible de discriminer ces deux hypothèses. La présence de corrélations interbrins confirme donc bien le repliement en feuillet β en solution du nonamère **VII** sans donner d'informations sur une éventuelle préférence conformationnelle.

Il est intéressant de noter l'absence de telles corrélations interbrins en ROESY-2D ^1H - ^1H pour l'heptamère **VI** (inter-quinoléines ou inter-téréphthalates). Bien qu'elle ne constitue pas une preuve suffisante du non-plierement de cette molécule, cette observation est cohérente avec celles réalisées en RMN ^1H montrant l'absence de blindage du H_{int} .

b. Études à l'état solide

Le polymorphisme moléculaire des structures cristallines obtenues pour le pentamère **V** de la série alcoyle illustre la grande flexibilité de ce dérivé puisque des structures aux brins divergents à très divergents sont observées ($d_{\text{téréphthalate-téréphthalate}} \approx 8\text{Å}$, Figure 16, a et b). Ces structures signent de manière manifeste l'absence d'empilement aromatique interbrin dans cette molécule. Elles illustrent aussi parfaitement la libre rotation autour de la liaison NH-aryle au niveau du coude alors même que les groupements nitro interagissent avec leurs amines adjacentes par liaison hydrogène. En l'absence de groupements méthyles en *ortho* de la liaison NH-aryle, la flexibilité des structures est donc trop importante.

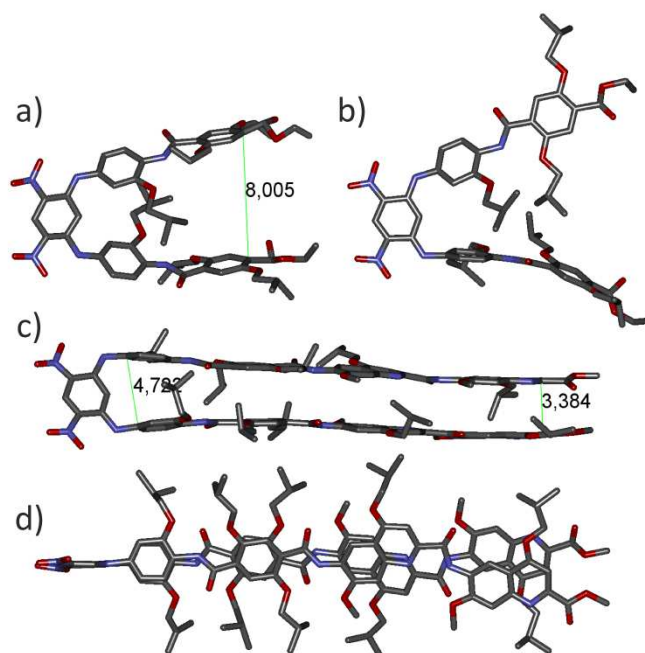


Figure 16 : Vue de face de a) la forme 1 et b) la forme 2 des structures cristallines du pentamère **V**. Structure cristalline du nonamère **VII**, c) vue de face et d) vue de dessus. Mise en évidence des distances plan-plan en Å.

En revanche, la structure cristalline du nonamère **VII** met en évidence des brins convergents à leur extrémité C-terminale avec une distance plan-plan au niveau des quinoléines de 3,4 Å, contre 4,7 Å au niveau des premiers cycles du brin (Figure 16, c) et un angle dièdre entre le motif dinitrobenzène et l'unité alcoyle d'environ 90°. L'addition d'au moins un noyau téréphthalate et de deux motifs quinoléines sur le pseudo-coude β flexible de la série alcoyle permet ainsi l'apparition d'un empilement aromatique interbrin stabilisant le plierement de l'oligomère dans une architecture conforme aux attentes du design. La structure cristalline du nonamère **VII** met aussi en évidence une

conformation antiparallèle des brins (Figure 16, d). Il semble que cette conformation soit favorisée à l'état solide pour ce composé par rapport à la conformation parallèle puisque sont conjugués dans une même architecture des interactions électrostatiques dipôle-dipôle favorables et un empilement aromatique suffisant, et ce malgré une légère courbure induite par les quinoléines. Il est intéressant de remarquer que ces résultats sont cohérents avec les observations effectuées en solution.

Enfin, il faut noter que, d'après la structure cristalline obtenue pour le nonamère **VII**, la distance entre H₉ et -OCH₃ situé en α du proton H₁₀ d'une même quinoléine est au minimum de 5,7 Å, alors que la distance entre H₉ et -OCH₃ situé en α du proton H₁₀ de deux brins différents est de 3,7 Å. Ces observations renforcent les hypothèses énoncées précédemment de corrélations de ROESY-2D ¹H-¹H de type interbrin, et non intrabrin, entre les protons H₅ et -OCH₂ du motif isobutoxyle situé en α du proton H₄ (et réciproquement entre H₄ et -OCH₂ en α de H₅), mais aussi entre H₆ et -OCH₃ situé en α du proton H₇ et entre H₉ et -OCH₃ situé en α du proton H₁₀.

2.3. Conclusion

Dans la série xyle, la distance entre les noyaux xyléniques du pseudo-coude β **I** est trop importante pour leur permettre d'interagir par empilement aromatique. L'ajout d'unités aromatiques supplémentaires ne modifie que peu l'organisation spatiale de ce composé et ne permet notamment pas d'apprécier par RMN ¹H l'apparition d'un quelconque empilement interbrin. En ce qui concerne le H_{int}, par exemple, le fait que celui-ci soit déjà sous l'influence des noyaux xyléniques du trimère empêche la variation significative de sa valeur de déplacement chimique. L'allongement des brins dans la série xyle est donc sans effet majeur sur l'architecture de ce coude du fait de sa bonne pré-organisation initiale.

Dans la série alcoyle, l'ajout d'unités aromatiques entraîne, en revanche, un important blindage du H_{int} du nonamère **VII** par rapport à celui de l'heptamère **VI**, du pentamère **V** ou du trimère **IV**. Cette différence majeure de déplacement chimique témoigne d'une rigidification et d'un repliement en feuillet β de ce dérivé. Ces phénomènes ont d'ailleurs été confirmés ultérieurement par l'observation de corrélations interbrins caractéristiques en ROESY-2D ¹H-¹H. Les observations effectuées à l'état solide font écho à ces résultats en solution avec des structures cristallines très ouvertes et non repliées pour le pentamère **V** et, à l'inverse, une structure parfaitement repliée en coude β pour le nonamère **VII**. La structure cristalline de **VII** montre ainsi un empilement aromatique interbrin au niveau des quinoléines avec une distance plan-plan inter-quinoléine de 3,4 Å (contre 4,7 au niveau des cycles adjacents au dinitrobenzène). Elle illustre aussi une préférence conformationnelle antiparallèle à l'état solide qui n'a pu être prouvée en solution.

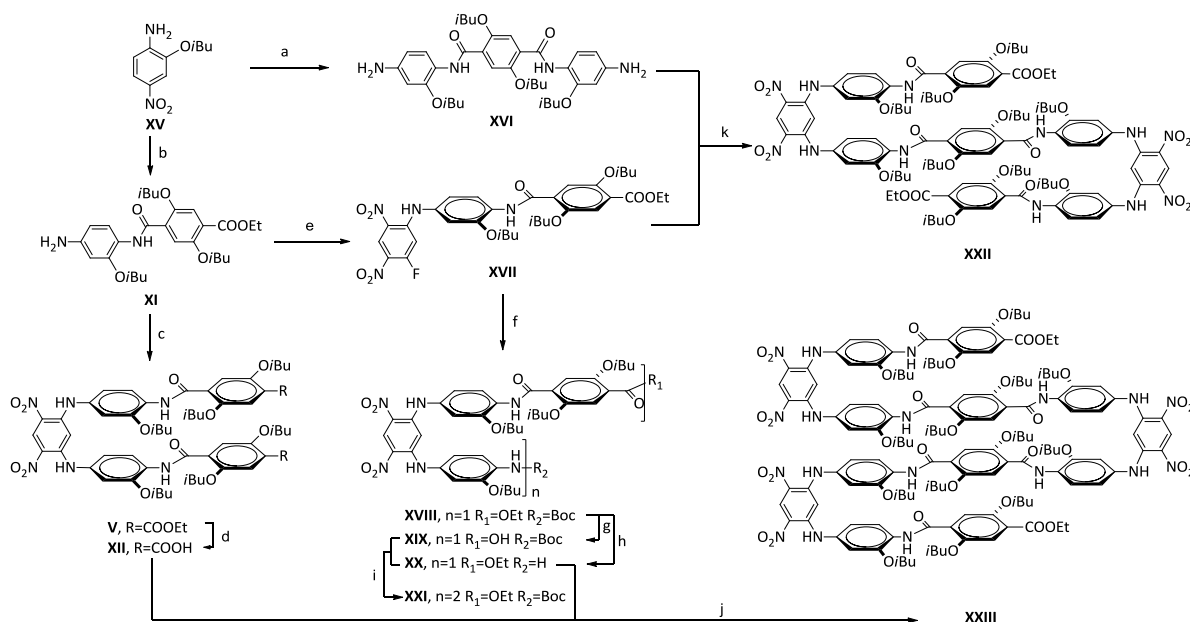
À l'inverse de la série xylyle, l'architecture de la série alcoxyle est donc très influencée par la présence ou non d'empilement aromatique interbrin qui peut, à condition d'un nombre d'unités aromatiques suffisant, compenser la flexibilité de la liaison NH-aryle et contrôler le repliement et la rigidité de ces objets en feuillet β .

3. Application à la synthèse de molécules à plusieurs coudes

L'étude de l'influence de la longueur des brins dans la série alcoyle a montré la possibilité de compenser les défauts inhérents à la flexibilité de ce coude par l'accroissement de l'empilement aromatique entre ses brins. La mise en perspective de cet élément avec le fort empilement aromatique observé entre les noyaux téréphtalates dans les structures de la série xyle possédant plusieurs coudes nous amène à nous interroger sur la possibilité d'obtenir le même type de résultats dans la série alcoyle. En d'autres termes, nous souhaiterions savoir si, par analogie avec notre étude sur l'ajout d'unités aromatiques, il serait possible de rigidifier des structures en feuillet faiblement pré-organisées par la création d'un empilement aromatique interbrin résultant de l'addition de coudes.

3.1. Synthèse de structures à plusieurs coudes : série Alcoyle

De la même façon que pour la série xyle, la voie de synthèse utilisée pour ces dérivés à plusieurs coudes se veut la plus convergente possible et consiste à enchaîner des séquences de déprotection et de couplage pour obtenir rapidement des oligomères de haut poids moléculaire. La procédure suivie est illustrée dans la Figure 17.



a) i. 0,45 eq. acide 2,5-diisobutoxytéréphtalique, 5 eq. (COCl)₂, CHCl₃, N₂, 2h, TA puis 1 eq. NEt₃, CHCl₃, 16h, TA, 38% ii. 10% Pd/C, DMF, H₂, 16h, TA, 96%. b) i. 0,9 eq. acide 4-(éthoxycarbonyl)-2,5-diisobutoxybenzoïque, 5 eq. (COCl)₂, CHCl₃, N₂, 2h, TA puis 1 eq. NEt₃, CHCl₃, 16h, TA, 71% ii. 10% Pd/C, AcOEt, H₂, 16h, TA, 96%. c) DMSO 4h puis 1 eq DIPEA 2 jrs, 72%. d) 5 eq. KOH, dioxane/H₂O 7:1, 24h, TA 96%. e) 1 eq. 1,5 difluoro-2,6-dinitrobenzène, DCM, 2h, TA, 78%. f) 1 eq. *tert*-butyl-4-amino-2-isobutoxyphenylcarbamate, 1 eq. DIPEA, DMSO, 3 jours, TA, 97%. g) 5 eq. KOH, dioxane/H₂O 3:1, 24h, TA, 98%. h) 20% TFA/DCM, 4h, TA, 97%. i) 2 eq. EDCl, 1,2 eq. DIPEA, CHCl₃, 24h, TA, 63%. j) 5 eq. EDCl, 2 eq. DIPEA, CHCl₃, 24h, TA, 35%. k) DMSO 4h puis 2 eq DIPEA 2 jrs, TA, 22%.

Figure 17 : Schéma de synthèse des composés à plusieurs coudes de la série alcoyle.

Le synthon de base de ce schéma de synthèse est, comme dans la série xyle, le tétramère acide aminé protégé **XVIII**. Il est préparé en réalisant deux substitutions nucléophiles aromatiques successives dissymétrisant le 1,5-dinitro-2,4-difluorobenzène de départ. Des déprotections sélectives de ce synthon fournissent le tétramère amine **XX** et le tétramère acide **XIX** qui, une fois couplés grâce à l'agent de couplage EDCI (1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide), permettent d'obtenir l'octamère **XXI** avec un rendement de 63%. La synthèse du nonamère **XXII** est pour sa part effectuée selon une stratégie inédite avec une substitution nucléophile aromatique sur le trimère monofluoré **XVII** par 0,5 équivalent de trimère diamine **XVI** dans le DMSO à température ambiante. Enfin, le tridécamère **XXIII** est obtenu par couplage entre deux équivalents de tétramère amine **XX** et un équivalent de pentamère diacide **XII**. L'utilisation de l'agent de couplage EDCI permet de réaliser cette réaction avec un rendement de 35%.

3.2. Résultats et discussion

a. Études en solution

La comparaison des spectres de RMN ^1H des différents composés de cette série à plusieurs coupes ne montre aucune modification des valeurs de déplacement chimique des différents protons lors de l'accroissement du nombre de coupes (Figure 18).

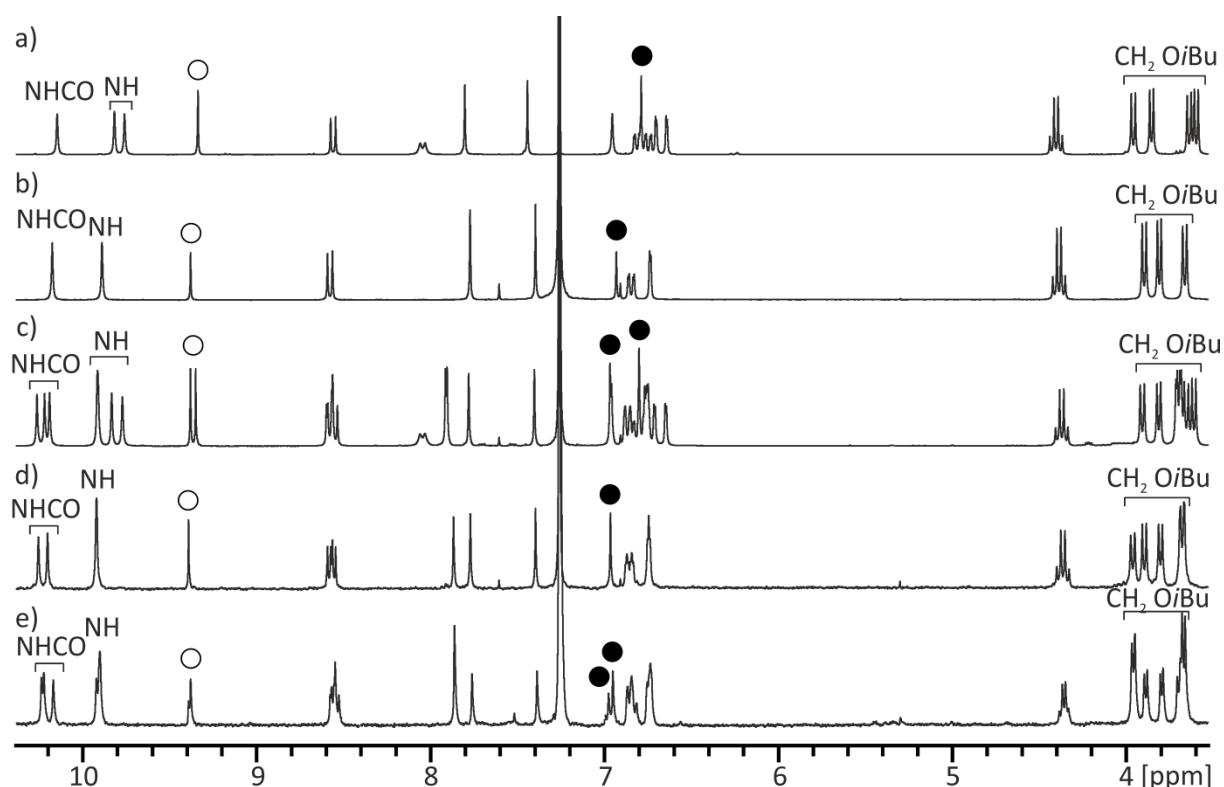


Figure 18 : Spectres RMN ^1H 300 MHz à +25°C dans le CDCl_3 a) du tétramère **XVIII**, b) du pentamère **V**, c) de l'octamère **XXI**, d) du nonamère **XXII** et e) du tridécamère **XXIII**. Évolution des H_{ext} (rond vide), H_{int} (rond plein) et signaux des amides, amines et aliphatiques.

Aucun blindage du H_{int} n'est notamment observé lors de l'élongation (δ_{Hint} , **XVIII** = 6,79 ppm et δ_{Hint} , **XXIII** = 6,95 et 6,97 ppm). Par ailleurs, les signaux obtenus sont tous très bien définis et traduisent ainsi une dynamique moléculaire générale particulièrement importante. Par ailleurs, la comparaison des spectres de ces composés a été réalisée dans différents solvants (CDCl_3 , toluène- d_8 , acétone- d_6 et $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 40:60) et ne montre à chaque fois aucune variation de déplacement chimique malgré l'accroissement du nombre de coude. Il n'est donc pas possible ici d'établir de preuve d'une augmentation de l'empilement aromatique au sein de ces foldamères liée à l'accroissement de leur taille.

b. Études à l'état solide

L'obtention de cristaux des composés de cette série s'est révélée particulièrement difficile malgré les nombreuses conditions envisagées. Seule la structure cristalline du pentamère **V** a été obtenue (Figure 16, a et b). Les nombreuses conformations et la grande divergence des brins observées dans cette structure, et déjà précédemment évoquées, témoignent de la grande flexibilité de ce dérivé et de l'absence de repliement de manière rigide en feuillet β . La difficulté rencontrée pour obtenir des formes cristallines de ces composés est vraisemblablement dû au fait que, quelque soient la ou les architectures adoptées par ces molécules, elles ne sont pas aussi compactes que celles observées pour la série xylyle.

3.3. Conclusion

Contrairement au cas de la série xylyle, dans lequel un blindage de l'ensemble des signaux est observé lors de l'accroissement du nombre de coudes, l'ajout de coude dans la série alcoyle n'entraîne aucune variation des valeurs de déplacement chimique en RMN ^1H , et ce jusqu'au tridécamère (quatre niveaux de feuillet). Cette observation est identique dans plusieurs solvants. Elle indique que ces composés ne se replient probablement pas selon une architecture bien définie. Les structures cristallines du pentamère **V** montrent ainsi une grande divergence des brins, synonyme de l'absence totale d'empilement aromatique au sein de cette structure. D'après les observations effectuées en solution et à l'état solide, l'ajout de coudes dans la série alcoyle ne permet pas de générer un empilement aromatique capable de rigidifier et de replier ces structures en mimes de feuillets β . La pré-organisation du pseudo-coude β **IV** est donc trop faible pour être compensée uniquement par ajout de coudes.

4. Conclusion du chapitre 3

L'allongement de la longueur des brins dans la série xylyle à partir d'un pseudo-coude β rigide et parfaitement replié permet la formation d'un empilement aromatique interbrin qui ne peut malheureusement pas être apprécié par RMN ^1H . Le bon repliement initial du coude limite en effet l'observation de variation de l'environnement électronique des protons, notamment au niveau du H_{int} . Néanmoins, les données concernant les structures à plusieurs coudes obtenues dans le chapitre précédent permettent de postuler de son existence.

Les études menées concernant la série alcoyle ont mis en évidence les défauts de repliement inhérents à la grande flexibilité de ce pseudo-coude β . L'absence de blindage du H_{int} en RMN ^1H , ainsi que les structures cristallines à brins très divergents obtenues pour le pentamère **V**, indiquent que l'ajout d'un noyau téréphtalate pour le pentamère **V** puis d'un noyau quinoléine pour l'heptamère **VII** ne suffisent pas à créer un empilement aromatique capable de compenser la grande flexibilité de la liaison NH-aryle et de rigidifier ces composés en feuillet. En revanche, l'ajout successif d'un motif téréphtalate et de deux unités quinoléines à partir du pseudo-coude β **IV** entraîne un blindage significatif du H_{int} du nonamère **VII** par rapport à ceux de ses précurseurs. Cette variation de déplacement chimique traduit une modification de l'environnement électronique de ce proton et, plus particulièrement, sa prise au piège entre les premiers noyaux du brin. Le nonamère **VII**, par opposition aux autres composés de la série, se replie donc de manière rigide en feuillet β en solution témoignant ainsi de l'apparition d'un empilement aromatique interbrin. Le repliement de ce composé a aussi été caractérisé en ROESY-2D ^1H - ^1H par l'observation de corrélations interbrins. Par ailleurs, la structure cristalline du nonamère **VII** montre un repliement à l'état solide en feuillet β grâce à un empilement aromatique interbrin caractérisé par une diminution de la distance plan-plan : 3,4 Å entre les quinoléines terminales contre 4,7 Å au niveau des cycles adjacents au motif dinitrobenzène. Enfin, la structure cristalline du nonamère **VII** révèle un repliement en feuillet selon une conformation antiparallèle. Il semblerait que cette conformation soit rendue thermodynamiquement plus favorable par l'opposition des dipôles et l'encombrement stérique limité des chaînes latérales.

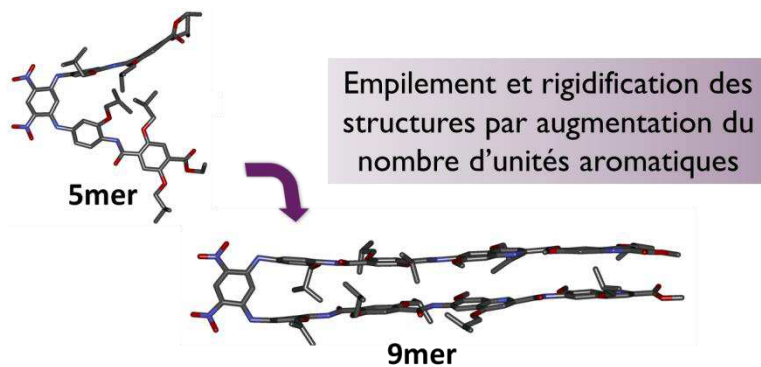


Figure 19 : Effet de l'accroissement de la longueur des brins dans la série alcoyle.

Les coudes faiblement pré-organisés et très flexibles, comme celui de la série alcoyle, sont donc sensibles à l'accroissement de la longueur des brins qui permet de compenser leur flexibilité et de rigidifier leur structure *via* la formation d'empilement aromatique, à la condition *sine qua none* de posséder une surface aromatique suffisante. En revanche, la synthèse de dérivés à plusieurs coudes selon une séquence identique à celle de la série xyleme mais avec un coude alcoyle n'a pas permis de compenser les défauts de rigidité, ni d'obtenir de structures repliées en feuillet β . Il est possible que la surface aromatique créée alors soit trop faible pour générer la formation d'un empilement aromatique interbrin. L'utilisation de surfaces aromatiques plus larges, *via* l'ajout d'unités aromatiques supplémentaires dans la séquence ou *via* l'utilisation d'un motif central plus large (comme un motif diazaanthracène par exemple), pourrait éventuellement conduire à l'obtention de structures compactes issues de l'addition de coudes flexibles.

5. Experimental part

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 7.05T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 300 MHz for ^1H 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 9.4T 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 16.45T 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.

TOCSY. Total Correlation Spectroscopy (TOCSY) experiments were recorded at 400 MHz or at 700 MHz. They were used to identify protons of oligomer that belong to the same whole spin system regardless of the exact topology 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 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.

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 or 700 MHz. They were used to observe intramolecular dipolar couplings between protons. 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 400 or 700 MHz and were used to observe dipolar interactions between protons 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.

5.2. Methods for X-ray crystallography

X-ray analyses were carried out at the IECB X-ray facility (UMS 3033 CNRS) on a R-Axis Rapid Rigaku MSC with a Cu rotating anode and an image plate¹² as detector, or a Bruker Enraf Nonius CAD4 diffractometer using the CuK α radiation, or a Bruker Enraf Nonius Kappa CCD diffractometer using the MoK α radiation, both equipped with a sealed tube and a graphite monochromator and at the French CRG Beamline FIP at ESRF at the wavelength 0.81 Å. The crystals were mounted on cryo-loops after quick soaking on Paratone—N oil from Hampton research and flash-frozen. The unit cell determination, data reduction and collect on Kappa were performed using the supergui/EvalCCD program suite¹³ on the full set of data. Except for CAD4 unit cell determination, all reflections were used for unit cell refinement. The structures were solved by direct methods and refined using Shelx 97 suite of programs¹⁴ in the integrated WinGX system¹⁵. The positions of the H atoms were deduced from coordinates of the non-H atoms and confirmed by Fourier synthesis. The non-H atoms were refined with anisotropic temperature parameters. H atoms were included for structure factor calculations but not refined.

Crystallographic data have been deposited in the Cambridge Crystallographic Data Centre. Copies of these data can be obtained free of charge from the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK (fax: +44 1223 336 033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

¹² R. (1996). PROCESS. Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.

¹³ Bruker AXS BV, 1997-2004; A. J. M. Duisenberg, L. M. J. Kroon-Batenburg, A. M. M. Schreurs. *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 220-229.

¹⁴ G. M. Sheldrick. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112-122.

¹⁵ L.J. Farrugia. *J. Appl. Cryst.*, **1999**, *32*, 837-838.

5.3. Summary of X-Ray crystallographic data

Name	Nonamer, VII
Formula	C ₁₂₃ H ₁₄₃ Cl ₉ N ₁₄ O ₃₀
M	2616.56
Crystal system	P -1
Space group	Triclinic
a/Å	14.837(6)
b/Å	18.674(8)
c/Å	25.801(11)
α/o	76.16(3)
β/o	89.61(3)
γ/o	72.57(3)
U/Å³	6606(5)
T /K	293(2)
Z	2
ρ/g cm⁻¹	1.315
Size (mm)	0.05 x 0.05 x 0.05
λ/ Å	1.54178
μ/mm⁻¹	2.387
Absorption correction	none
Unique data	22531
Parameters / Restraints	6 / 1556
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.1969, wR2 = 0.4224
R indices (all data)	R1 = 0.4520, wR2 = 0.5430
Goodness of fit	1.020
CCDC#	

5.4. Methods for chemical synthesis

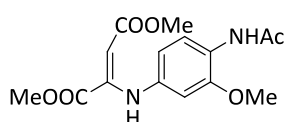
All reactions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich, TCI Chemicals or Alfa-Aesar and were used without further purification unless otherwise specified. Tetrahydrofuran (THF) and dichloromethane (DCM) were dried over alumina columns; chloroform, triethylamine (Et₃N) and diisopropylethylamine (DIEA) were distilled over 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 purifications were carried out on Merck GEDURAN Si60 (40-63 μm). Circular chromatography purifications were carried out on Chromatotron[®] with silica gel, Merck grade 7749, TLC grade with binder and fluorescent indicator. 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 and a Voyager DE-STR mass spectrometer from AB Sciex, Les Ulis, France.

a. Synthesis of turn monomers

The synthesis of alkoxy, xylene and terephthalate monomers have been described in the previous chapter (see 7.4.a. Synthesis of monomers).

b. Synthesis of quinoline derivatives

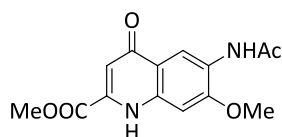
Synthesis of dimethyl 2-(4-acetamido-3-methoxyphenylamino)fumarate, **XXIV**:



*In a 500 mL round-bottom flask, commercially available dimethyl acetylenedicarboxylate (15.8 mL, 0.12 mol) and N-(4-amino-2-methoxyphenyl)acetamide (21.3 g, 0.12 mol) were dissolved in 65 mL of methanol. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3h then heated at reflux for 1h. After cooling, the product started to precipitate. The product **XXIV** was purified by precipitation in a minimum volume of cooled methanol and obtained with a yield of 90%.*

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.62 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO, 75 MHz): δ 168.52, 168.33, 164.53, 150.21, 147.60, 136.59, 123.71, 122.57, 111.51, 104.21, 92.40, 55.65, 53.04, 51.05, 23.72. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₁₅H₁₈N₂O₆Na [M+Na]⁺ 345.1047 Found 345.1069, mp 138-139°C.

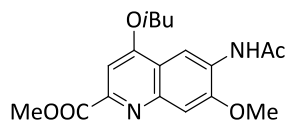
Synthesis of quinolinone monomer, **XXV**:



*In a 500 mL round-bottom flask, compound **XXIV** (5 g, 15 mmol) was dissolved in 80 mL of diphenyl ether and heated with stirring at +240-250°C for 5 minutes. After cooling, the mixture was poured into 100 mL of light petroleum ether to complete the precipitation. 5.04 g of solid was filtered off with a yield of 91% and used as product **XXV** without any further purification.*

^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11.87 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO, 75 MHz): δ 176.53, 168.66, 162.74, 153.71, 137.65, 136.60, 125.75, 120.18, 116.07, 109.78, 99.31, 56.00, 53.44, 23.95. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₁₄H₁₅N₂O₅ [M+H]⁺ 291.0975 Found 291.0985 and C₁₄H₁₄N₂O₅Na [M+Na]⁺ 313.0975 Found 313.0806, mp 293-294°C.

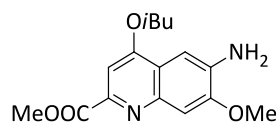
Synthesis of quinoline-NHAc monomer, **XXVI**:



In a 500 mL round-bottom flask, compound **XXV** (5 g, 17 mmol) and potassium carbonate (3.6 g, 26 mmol) were dissolved in 50 mL of DMF and heated with stirring at +120°C for 2h. The reaction mixture was cooled to +100°C and 1-iodo-2-methylpropane (3 mL, 26 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 4h at +100°C. After cooling, the mixture was filtered. The filtrate was extracted by CHCl₃ (3x100 mL), washed with H₂O and evaporated. Both precipitate and residue from extraction were recrystallized in hot methanol and compound **XXVI** was obtained (1.7 g, 29%).

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.02 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 168.60, 166.57, 162.46, 151.11, 148.07, 146.41, 129.21, 117.91, 110.03, 107.84, 100.47, 75.13, 56.35, 28.31, 25.18, 19.42. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₁₈H₂₃N₂O₅ [M+H]⁺ 347.1601 Found 347.1611, mp 206-208°C.

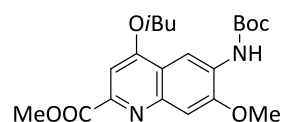
Synthesis of quinoline-NH₂ monomer, **XIII**:



In a 100 mL round-bottom flask, compound **XXVI** (1.7 g, 5 mmol) was dissolved in 75 mL of methanol and stirred until solubilization. Sulfuric acid (0.8 mL, 15 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16h. A saturated solution of sodium bicarbonate was added slowly to stop the reaction and precipitation occurred. Solid was filtered off and washed with H₂O. After drying, the product **XIII** was obtained (0.7 g, 49%) and used without any further purification.

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.47 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 166.90, 160.45, 151.69, 145.25, 144.66, 138.69, 118.76, 108.05, 101.14, 100.16, 74.83, 56.03, 31.09, 28.38, 19.46. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₁₆H₂₁N₂O₄ [M+H]⁺ 305.1496 Found 305.1518, mp 234-236°C.

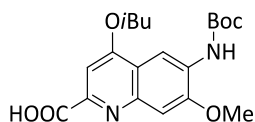
Synthesis of quinoline-NHBoc monomer, **XXVII**:



Compound **XIII** (0.346 g, 1.1 mmol) and di-tert-butyl dicarbonate (0.744 g, 3.8 mmol) were dissolved in THF (4 mL). The mixture reaction was heated for 24h at +70°C then evaporated. The product **XXVII** was precipitated in Et₂O and purified by chromatography (SiO₂) eluting with Cyclohexane/Ethyl Acetate (7:3, vol/vol) to obtain the product **XXVII** as a solid (0.441 g, 96% yield).

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.06 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.61 (s, 9H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 6H). HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₂₁H₂₉N₂O₆ [M+H]⁺ 405.2018 Found 405.2020.

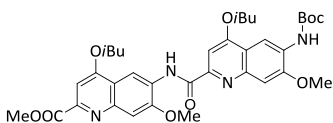
Synthesis of quinoline-COOH monomer, **IX**:



Compound **XXVII** (2.7 g, 6.7 mmol) and potassium hydroxyde (1.9 g, 33 mmol) were dissolved in a mixture dioxane/H₂O (2.5:1). The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 16h. The dioxane was evaporated and the solution acidified by a 5% citric acid solution. Compound **IX** was filtered off, washed with H₂O and dried. Product **IX** was used without any further purification (2.5 g, 99%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.89 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ 166.85, 161.91, 153.72, 152.19, 149.52, 137.20, 130.83, 116.51, 107.43, 101.52, 100.32, 81.57, 57.52, 28.37, 28.04, 19.22. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₀H₂₇N₂O₆ [M+H]⁺ 391.1864 Found 391.18778, mp 207-208°C.

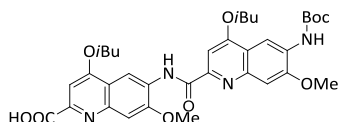
Synthesis of quinoline dimer, **XXVIII**:



Compound **IX** (0.107 g, 0.27 mmol) and compound **XIII** (0.076 g, 0.25 mmol) were dissolved in CHCl₃ (1 mL), then distilled DIEA (130 μL, 0.75 mmol) and PyBOP (0.260 g, 0.5 mmol) were added. The reaction mixture was allowed to reach +45°C and stirred for 16h. Then the solution was washed with H₂O and evaporated. The residue was purified by precipitation in methanol and the quinoline dimer **XXVIII** was obtained as a solid (0.120 g, 71% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 11.07 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.11 (d, *J* = 10.1 Hz, 4H), 4.10 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 2.42 – 2.30 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ 163.48, 162.88, 152.54, 151.41, 150.01, 145.09, 129.81, 129.63, 118.12, 110.11, 108.29, 107.94, 107.06, 100.57, 98.10, 81.17, 75.39, 56.67, 56.28, 53.21, 29.87, 28.56, 28.40, 28.33, 19.59, 19.51. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₃₆H₄₅N₄O₉ [M+H]⁺ 699.3175 Found 677.3184, mp 242-243°C

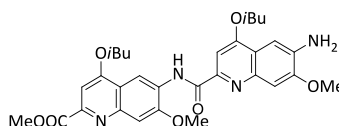
Synthesis of quinoline-COOH dimer, **X**:



Compound **XXVIII** (0.279 g, 0.41 mmol) and sodium hydroxyde (0.082 g, 2 mmol) were dissolved in a mixture THF/H₂O (2:1). The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 16h. THF was evaporated and the solution acidified by a 5% citric acid solution. Compound **X** was filtered off, washed with H₂O and dried. Product **X** was used without any further purification (0.268 g, 99%).

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11.08 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). No recorded ¹³C spectrum due to low solubility. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₃₅H₄₃N₄O₉ [M+H]⁺ 663.3025 Found 663.3047.

Synthesis of quinoline-NH₂ dimer, **XIV**:



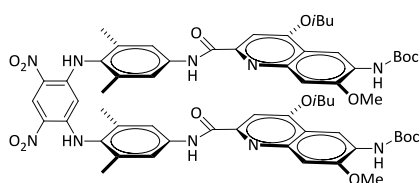
Compound **XXVIII** (0.109 g, 0.16 mmol) was dissolved in a solution 20% TFA/CH₂Cl₂ (5 mL) and stirred for 4h at room temperature. Then toluene (10 mL) was added to the solution and evaporated. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL), and washed with saturated NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, filtered and then concentrated to give compound **XIV** (0.091 g, 98% yield) that was used without further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11.09 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.08-4.08 (m, 8H), 4.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 2.41-2.23 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 166.50, 163.66, 162.47, 161.00, 152.34, 151.74, 147.58, 146.42, 143.52, 138.30, 129.62, 118.54, 117.97, 109.63, 107.69, 106.98, 101.57, 100.37, 97.57, 75.20, 74.94, 56.55, 55.92, 53.23, 28.32, 28.26, 19.54, 19.40. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 577.2674 Found 577.2674, mp 265-266°C.

c. Synthesis of mono-turn structures

Synthesis of compounds **I**, **IV** and **VIII** have already been described in the previous chapter.

Synthesis of pentamer Xylyle Series, **II**:

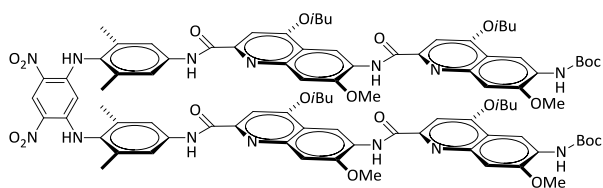


Compound **VIII** (0.05 g, 0.11 mmol) and compound **IX** (0.094 g, 0.24 mmol) were dissolved in CHCl_3 (10 mL), then distilled DIEA (76 μL , 0.44 mmol) and PyBOP (0.228 g, 0.44 mmol) were added. The reaction mixture was allowed to reach +45°C and stirred for 16h. Then the solution was washed with H_2O and evaporated. The residue was precipitated in methanol and purified by

chromatography (SiO_2) eluting with DCM to obtain the product **II** as a yellowish solid (0.111 g, 82% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.07 (s, 2H), 9.33 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 7.51 (s, 4H), 7.32 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 1.61 (s, 18H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 162.57, 161.94, 152.41, 150.86, 148.95, 148.36, 144.26, 137.89, 137.01, 130.00, 129.38, 129.20, 129.15, 128.34, 124.97, 118.99, 117.30, 108.14, 106.34, 96.89, 94.36, 81.08, 74.67, 55.96, 28.50, 27.95, 19.30, 18.03. HRMS (ES^-): m/z calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{71}\text{N}_{10}\text{O}_{14}$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 1179.5151 Found 1179.5188.

Synthesis of heptamer Xylyle Series, **III**:

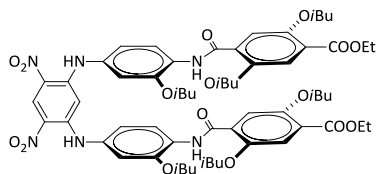


Compound **VIII** (0.032 g, 0.07 mmol) and compound **X** (0.108 g, 0.16 mmol) were dissolved in CHCl_3 (1 mL), then distilled DIEA (85 μL , 0.32 mmol) and PyBOP (0.169 g, 0.32 mmol) were added. The reaction mixture was allowed to reach +45°C and stirred for 16h. Then the solution was washed with

H_2O and evaporated. The residue was precipitated in methanol and purified by chromatography (SiO_2) eluting with DCM to obtain the product **III** as a yellowish solid (0.06 g, 43% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.93 (s, 2H), 10.03 (s, 2H), 9.34 (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 9.03 (s, 2H), 8.69 (s, 2H), 7.55 (s, 4H), 7.41 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.06 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 3.91 (d, 4H), 3.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.61 (s, 18H), 1.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 162.95, 162.62, 162.30, 162.09, 152.38, 151.62, 150.81, 149.57, 149.20, 148.38, 145.01, 144.50, 137.82, 137.07, 130.24, 129.33, 129.17, 128.97, 128.36, 125.43, 125.02, 119.14, 117.53, 117.37, 109.38, 107.95, 106.96, 105.85, 97.30, 97.16, 94.55, 81.03, 75.08, 74.99, 56.03, 29.83, 28.51, 28.17, 28.11, 19.61, 19.42, 18.03. MS(MALDI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{92}\text{H}_{105}\text{N}_{14}\text{O}_{20}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 1725.76 Found 1725.71.

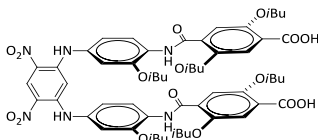
Synthesis of pentamer Alkoxy Series, **V**:



To compound **XI** (0.480 g, 0.96 mmol) dissolved in DMSO (10 mL) was added 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene (0.098 g, 0.48 mmol). After stirring for 4h at room temperature, distilled DIEA (80 μ L, 0.48 mmol) was added. Then the reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 48 h. After addition of water (20 mL), the precipitate was filtered off, solubilized in AcOEt and washed with H₂O. After drying with MgSO₄ and evaporation, the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1, vol/vol) to obtain the product **V** as a yellowish solid (0.404 g, 72% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.18 (s, 2H), 9.89 (s, 2H), 9.38 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.90 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 3.81 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 3.66 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 2.18 – 1.88 (m, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 12H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 12H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 12H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 166.35, 162.63, 152.77, 149.89, 149.12, 146.86, 133.03, 129.82, 126.87, 126.45, 125.51, 124.31, 122.03, 117.01, 116.63, 116.39, 107.98, 94.65, 75.87, 75.67, 61.55, 30.30, 29.84, 28.53, 28.03, 27.88, 27.03, 19.32, 19.24, 19.21, 14.45. HRMS (ES⁻): m/z calcd for C₆₂H₇₉N₆O₁₆ [M-H]⁻ 1163.5553 Found 1163.5559, mp 95-97°C.

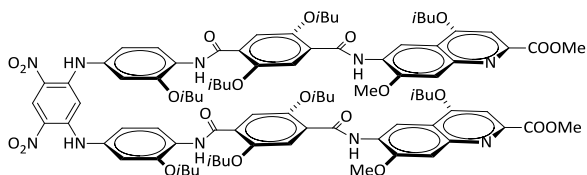
Synthesis of pentamer-COOH Alkoxy Series, **XII**:



Compound **V** (0.319 g, 0.27 mmol) and potassium hydroxyde (0.077 g, 1.37 mmol) were dissolved in a mixture dioxane/H₂O (7:1). The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 24h. The dioxane was evaporated and the solution acidified to pH=1 by a HCl 1N solution. Compound **V** was filtered off, washed with H₂O and dried. Product **V** was used without any further purification (0.292 g, 96%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 11.09 (s, 2H), 10.19 (s, 2H), 9.89 (s, 2H), 9.38 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 3.98 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 3.72 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 2.27 – 1.99 (m, 6H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 12H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 12H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 12H). HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₅₈H₇₃N₆O₁₆ [M+H]⁺ 1109.50776 Found 1109.50859, mp 260-261°C.

Synthesis of heptamer Alkoxy Series, **VI**:

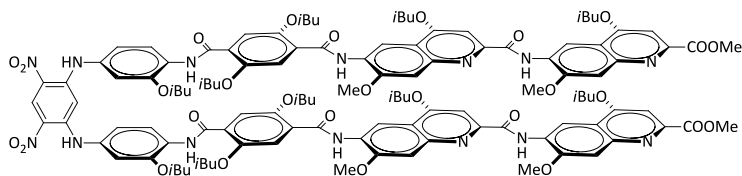


Compound **XII** (0.029 g, 0.026 mmol) was suspended in anhydrous CHCl₃ (0.5 mL). Oxalyl chloride (20 μ L, 0.26 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 2h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 2h to yield acid chloride as a white solid. To a solution of compound **XIII** (0.017 g, 0.057 mmol) and distilled NEt₃ (8 μ L, 0.057 mmol) in anhydrous CHCl₃ (1 mL) was added dropwise a solution of the freshly prepared diacid chloride in anhydrous CHCl₃ (1 mL) via a syringe. The reaction was allowed to proceed at room temperature for 16h. The solution was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with DCM to obtain the product **VI** as a yellowish solid (0.010 g, 23% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.71 (s, 2H), 10.20 (s, 2H), 9.82 (s, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.45 (s, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.06 (s, 6H), 4.06-4.04 (m, 8H), 3.99 (s, 6H), 3.98 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 3.73 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 2.34 – 2.19 (m, 4H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 12H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 12H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 12H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 12H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 162.60, 162.42, 152.01, 150.95, 150.79,

149.39, 147.13, 133.17, 129.81, 129.79, 129.75, 129.64, 126.89, 126.49, 125.49, 125.38, 122.20, 117.72, 117.44, 116.86, 116.52, 110.93, 108.53, 100.56, 95.44, 75.72, 75.36, 56.29, 53.35, 28.26, 28.12, 28.05, 19.53, 19.46, 19.35, 19.31. MS(MALDI-TOF): m/z calcd for $C_{90}H_{109}N_{10}O_{22}$ $[M+H]^+$ 1681.769 Found 1681.76, mp 247-249°C.

Synthesis of nonamer Alkoxy Series, VII:



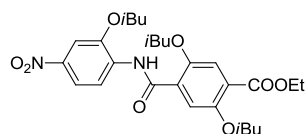
Compound **XII** (0.100 g, 0.09 mmol) and compound **XIV** (0.095 g, 0.16 mmol) were dissolved in $CHCl_3$ (1 mL), then distilled DIEA (172 μ L, 0.99 mmol) and PyBOP (0.343 g, 0.66

mmol) were added. The reaction mixture was allowed to reach +45°C and stirred for 24h. Then the solution was washed with H_2O and evaporated. The residue was precipitated in methanol and purified by flash chromatography (SiO_2) eluting with $CH_2Cl_2/MeOH$ (95:5, vol/vol), and circular chromatography (SiO_2) eluting with CH_2Cl_2 to obtain product **VII** as a yellowish solid (0.030 g, 16% yield).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10.83 (s, 2H), 10.68 (s, 2H), 10.23 (s, 2H), 9.45 (s, 4H), 9.31 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.50 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.69 (m, 4H), 6.37 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H), 4.16 (s, 6H), 4.15 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 4.09 (s, 6H), 3.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 3.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.83 (s, 6H), 2.52 – 2.12 (m, 10H), 1.27 (m, 36H), 1.10 (s br, 12H), 1.09 (s br, 12H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 166.45, 162.67, 162.59, 162.20, 161.96, 161.57, 151.59, 151.23, 150.59, 150.19, 149.36, 148.17, 147.08, 146.11, 145.46, 132.73, 129.43, 129.11, 128.73, 127.79, 126.26, 125.23, 124.82, 121.51, 118.85, 117.28, 117.16, 117.09, 116.17, 110.75, 110.26, 108.82, 107.54, 105.93, 99.81, 97.30, 96.85, 77.25, 76.61, 75.92, 75.45, 74.80, 56.54, 55.59, 53.03, 28.47, 28.38, 28.16, 28.13, 27.64, 19.71, 19.66, 19.55, 19.42. MS(MALDI-TOF): m/z calcd for $C_{120}H_{141}N_{14}O_{28}$ $[M+H]^+$ 2226.00 Found 2225.96, degradation at 326-327°C.

d. Synthesis of multi-turn structures Alkoxy Series

Synthesis of dimer- NO_2 alkoxy-terephthalate, XIX:



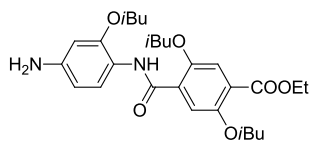
4-(ethoxycarbonyl)-2,5-diisobutoxybenzoic acid¹⁶ (4.390 g, 13 mmol) was suspended in anhydrous $CHCl_3$ (5 mL). Oxalyl chloride (5.6 mL, 65 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 2h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 2h to yield acid chloride as a white solid. To a solution of 2-isobutoxy-4-nitrobenzamine¹⁶ (3 g, 14.3 mmol) and distilled NEt_3 (2 mL, 14.3 mmol) in anhydrous $CHCl_3$ (13 mL) was added dropwise a solution of the freshly prepared diacid chloride in anhydrous $CHCl_3$ (2 mL) via a syringe. The reaction was allowed to proceed at room temperature for 16h. The solution was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (SiO_2) eluting with DCM to obtain the product **XIX** as a yellowish solid (4.882 g, 71% yield).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10.44 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 166.30, 163.38, 152.86, 150.01, 147.83, 143.46, 134.42, 126.05, 125.00, 119.97, 117.58, 117.28, 116.62, 106.70, 76.09, 75.93, 61.64, 31.05, 28.54, 28.09,

¹⁶ For synthesis, see previous chapter 2, 7.4.a. Synthesis of monomers.

28.02, 19.29, 14.45. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₂₈H₃₉N₂O₈ [M+H]⁺ 531.2696 Found 531.2711, mp 111-112°C.

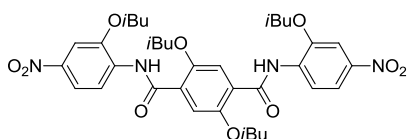
Synthesis of dimer-NH₂ alkoxy-terephthalate, **XI**:



To compound **XIX** (6.557 g, 12 mmol) dissolved in AcOEt (130 mL) was added 10% Pd/C (0.66 g). The reaction mixture was stirred for 16h under hydrogen at atmospheric pressure. After filtration through celite and concentration, the product **XI** was obtained as yellowish solid (5.95 g, 96% yield) and used without further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.94 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.26 – 2.03 (m, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 166.38, 161.95, 152.72, 149.87, 149.83, 143.85, 127.17, 123.51, 122.97, 119.50, 116.84, 116.56, 106.92, 99.75, 77.11, 75.73, 75.13, 61.30, 28.41, 28.08, 27.98, 19.24, 19.21, 19.19, 14.34. HRMS (ES⁻): m/z calcd for C₂₈H₃₉N₂O₆ [M-H]⁻ 499.2798 Found 499.2705, mp 113-114°C.

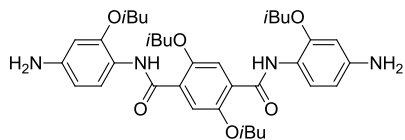
Synthesis of trimer-NO₂ alkoxy-terephthalate-alkoxyl, **XXX**:



2,5-diisobutoxyterephthalic acid¹⁶ (0.2 g, 0.64 mmol) was suspended in anhydrous CHCl₃ (2 mL). Oxalyl chloride (0.5 mL, 6.4 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 2h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 2h to yield acid chloride as a white solid. To a solution of 2-isobutoxy-4-nitrobenzamine¹⁶ (0.298 g, 1.42 mmol) and distilled NEt₃ (0.2 mL, 1.42 mmol) in anhydrous CHCl₃ (2 mL) was added dropwise a solution of the freshly prepared diacid chloride in anhydrous CHCl₃ (1 mL) via a syringe. The reaction was allowed to proceed at room temperature for 16h. The solution was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered, and then concentrated. The residue was purified by precipitation in Et₂O to obtain the product **XXX** as a yellowish solid (0.169 g, 38% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.50 (s, 2H), 8.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J* = 9.1, 2.4 Hz, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.34 – 2.09 (m, 4H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H). No recorded ¹³C spectrum due to low solubility.

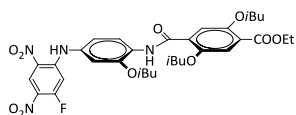
Synthesis of trimer-NH₂ alkoxy-terephthalate-alkoxyl, **XVI**:



To compound **XXX** (0.169 g, 0.24 mmol) dissolved in DMF (20 mL) was added 10% Pd/C (0.017 g). The reaction mixture was stirred for 16h under hydrogen at atmospheric pressure. After filtration through celite and concentration, the product **XVI** was obtained as yellowish solid (0.148 g, 96% yield) and used without further purification.

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.76 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 6.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.04 (s, 4H), 4.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.22 – 1.98 (m, 4H), 0.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 12H), 0.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 12H). No recorded ¹³C spectrum due to low solubility. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₃₆H₅₁N₄O₆ [M+H]⁺ 635.38084 Found 635.38255.

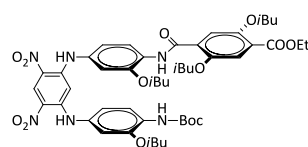
Synthesis of trimer turn-alkoxy-terephthalate, **XVII**:



Compound **XI** (4.856 g, 9.2 mmol) and commercially available 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene (1.870 g, 9.2 mmol) were dissolved in DCM (150 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2h. The residue was concentrated by evaporation and purified by chromatography (SiO_2) eluting with CH_2Cl_2 to obtain product **XVII** as a yellowish solid (4.895 g, 78% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.28 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.24 – 2.08 (m, 3H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.03 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H), 1.01 (d, $J = 5.5$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 166.24, 162.89, 159.74 (d, $^1J = 271.0$ Hz), 152.71, 149.89, 149.56, 148.56 (d, $^2J = 13.1$ Hz), 131.76, 127.69 (d, $^3J = 7.5$ Hz), 127.06 (d, $^3J = 9.8$ Hz), 126.20, 124.46, 122.35, 118.05, 116.98, 116.53, 109.22, 103.37 (d, $^2J = 27.4$ Hz), 75.79, 75.72, 61.47, 28.42, 28.06, 27.96, 19.25, 19.19, 14.34. HRMS (ES $^-$): m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{F}$ [M-H] $^-$ 683.2718 Found 683.2571.

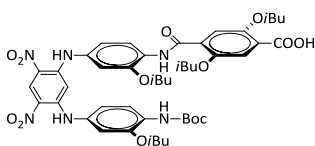
Synthesis of tetramer Alkoxy Series, **XVIII**:



Compound **XVII** (4.437 g, 6.5 mmol) and tert-butyl 4-amino-2-isobutoxyphenylcarbamate¹⁶ (1.817 g, 6.5 mmol) were dissolved in DMSO (200 mL). DIEA (1.13 mL, 6.5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 days. Compound **XVIII** was filtered off, washed with H_2O , dried and used without any further purification (5.940 g, 97%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.15 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.15 – 1.97 (m, 4H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H), 1.00 – 0.97 (m, 36H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 166.43, 162.66, 152.84, 152.58, 149.95, 149.12, 147.76, 147.33, 146.90, 133.06, 131.29, 129.68, 127.26, 126.85, 126.75, 125.38, 124.33, 121.91, 118.72, 117.15, 117.01, 116.67, 108.21, 108.08, 94.69, 80.71, 75.92, 75.69, 75.37, 61.56, 31.05, 28.56, 28.39, 28.15, 28.11, 28.01, 19.33, 19.23, 14.46. HRMS (ES $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_{13}$ [M+H] $^+$ 945.4593 Found 945.4625.

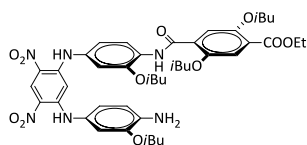
Synthesis of tetramer-COOH Alkoxy Series, **XIX**:



Compound **XVIII** (0.324 g, 0.34 mmol) and potassium hydroxyde (0.096 g, 1.7 mmol) were dissolved in a mixture dioxane/ H_2O (3:1). The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 24h. The dioxane was evaporated and the solution acidified by a 5% citric acid solution. Compound **XIX** was filtered off, washed with H_2O , dried and used without any further purification (0.310 g, 98%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.16 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.30 – 2.09 (m, 4H), 1.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 12H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

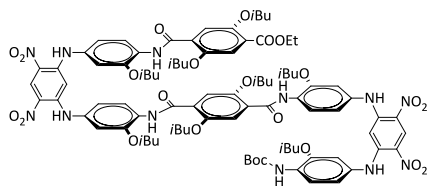
Synthesis of tetramer-NH₂ Alkoxy Series, **XX**:



Compound **XVIII** (0.328 g, 0.35 mmol) was dissolved in a solution 20% TFA/CH₂Cl₂ (5 mL) and stirred for 4h at room temperature. Then toluene (10 mL) was added to the solution and evaporated. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL), and washed with saturated NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, filtered and then concentrated to give compound **XX** (0.277 g, 97% yield) that was used without further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.25 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.80 – 6.63 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.17 – 2.02 (m, 4H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.03 – 0.97 (m, 18H).

Synthesis of octamer Alkoxy Series, **XXI**:

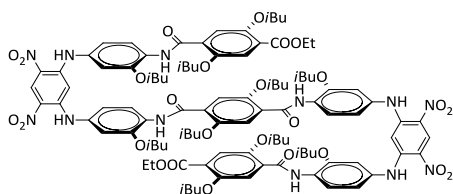


Compound **XIX** (0.345 g, 0.38 mmol) was dissolved in CHCl₃ (15 mL) then distilled DIEA (80 μL, 0.45 mmol) and EDCI (0.117 g, 0.78 mmol) were added. After stirring for 10 min, compound **XX** (0.318 g, 0.38 mmol) dissolved in 5 mL CHCl₃ was added dropwise to the reaction mixture. After stirring for 24h, the

solution was washed with saturated solution of NaHCO₃ and saturated solution of NaCl. Organic phases were dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂/Et₂O (99:1, vol/vol) to obtain product **XXI** as a yellowish solid (0.414 g, 63% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.26 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.92 (s, 2H), 9.83 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.61 – 8.51 (m, 3H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 2H), 6.76 (dd, *J* = 3.6, 2.4 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.20–1.99 (m, 8H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 – 0.87 (m, 48H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 168.39, 166.35, 162.62, 162.50, 152.80, 152.57, 150.86, 150.84, 149.87, 149.23, 149.15, 147.77, 147.33, 146.83, 146.75, 133.20, 133.06, 131.31, 129.84, 127.21, 126.85, 126.70, 126.46, 126.30, 126.05, 125.55, 125.39, 124.31, 122.13, 122.01, 118.74, 117.21, 117.04, 116.63, 116.50, 116.26, 116.18, 108.07, 107.94, 94.71, 80.68, 75.87, 75.66, 75.34, 61.56, 28.53, 28.37, 28.15, 28.04, 27.89, 27.81, 19.35, 19.31, 19.25, 19.24, 14.45. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₉₁H₁₁₄N₁₂O₂₃ [M]⁺ 1742.8114 Found 1742.8102 and for C₉₁H₁₁₄N₁₂O₂₃Na [M+Na]⁺ 1765.8012 Found 1765.7999.

Synthesis of nonamer Alkoxy Series, **XXII**:



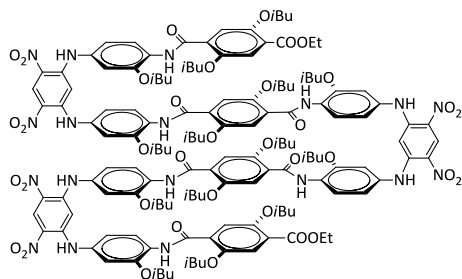
To compound **XVI** (0.148 g, 0.23 mmol) dissolved in DMSO (10 mL) was added compound **XVII** (0.08 g, 0.12 mmol). After stirring for 4h at room temperature, distilled DIEA (40 μL, 0.23 mmol) was added. Then the reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 48h. After addition of water (20 mL), the precipitate was filtered off, solubilized in AcOEt and

washed with H₂O. After drying with MgSO₄ and evaporation, the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1, vol/vol) to obtain the product **XXII** as a yellowish solid (0.052 g, 22% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.24 (s, 2H), 10.18 (s, 2H), 9.91 (s, 4H), 9.38 (s, 2H), 8.59 – 8.55 (m, 4H), 7.87 (s, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.85 (s br, 4H), 6.75 (s br, 4H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 3.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 3.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 3.68 (d, *J* = 5.3 Hz, 8H), 2.16 – 1.94 (m, 10H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H), 0.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 24H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 166.35, 162.63, 162.44,

152.80, 150.81, 149.89, 149.22, 149.16, 146.86, 146.77, 133.22, 133.07, 129.85, 126.88, 126.73, 126.48, 126.09, 125.58, 124.36, 122.16, 122.03, 117.19, 117.05, 116.66, 116.29, 116.21, 107.97, 107.83, 94.72, 75.89, 75.68, 61.55, 29.85, 28.53, 28.05, 27.90, 27.79, 19.32, 19.25, 19.23, 19.20, 14.45. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₀₄H₁₃₁N₁₂O₂₆ [M+H]⁺ 1963.9292 Found 1963.9347.

Synthesis of tridecamer Alkoxy Series, **XXIII**:

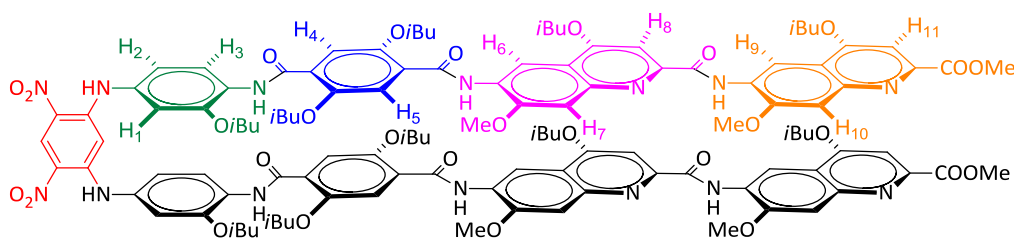


Compound **XII** (0.256 g, 0.23 mmol) was dissolved in CHCl₃ (15 mL) then distilled DIEA (90 μL, 0.42 mmol) and EDCI (0.196 g, 1.26 mmol) were added. After stirring for 10 min, compound **XX** (0.355 g, 0.42 mmol) dissolved in 5 mL CHCl₃ was added dropwise to the reaction mixture. After stirring for 24h, the solution was washed with HCl 1N and saturated solution of NaCl. Organic phases were dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂/Et₂O (99:1, vol/vol) to obtain product **XXIII** as a yellowish solid (0.201 g, 35% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.24 (s, 2H), 10.23 (s, 2H), 10.17 (s, 2H), 9.92 (s, 2H), 9.90 (s, 4H), 9.37 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.64 – 8.48 (m, 6H), 7.86 (s, 4H), 7.76 (s, 2H), 7.39 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.87 – 6.81 (m, 6H), 6.78 – 6.72 (m, 6H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 8H), 3.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 3.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 3.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 12H), 2.25 – 1.89 (m, 14H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H), 0.99 – 0.79 (m, 72H). No recorded ¹³C spectrum due to low solubility. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₄₆H₁₈₀N₁₈O₃₆Na [M+Na]⁺ 2784.2700 Found 2784.2714.

5.5. Structural assignment of oligomers

Multi-dimentional NMR experiences (HSQC, HMBC, TOCSY et ROESY) allow complete structural assignment of nonamer **VII**.¹⁷



Proton	¹ H Chemical Shift (ppm)	¹³ C Chemical Shift (ppm)
H _{ext}	9.31	129.11
H _{int}	6.08	96.85
NH	9.45	
H1	6.69	110.26
H2	6.69	118.85
H3	8.50	121.51
OiBu en α _{H1} CH ₂	3.85	75.92
OiBu en α _{H1} CH	2.52-2.12	28.16
OiBu en α _{H1} CH ₃	1.10	19.42

¹⁷ For methods, see : C. Dolain, A. Grélard, M. Laguerre, H. Jiang, V. Maurizot, I. Huc. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6135-6144.

NHCO	10.23	
H4	7.51	116.17
OiBu en α_{H4} CH ₂	3.89	76.61
OiBu en α_{H4} CH	2.52-2.12	27.64
OiBu en α_{H4} CH ₃	1.27	19.66
H5	8.04	117.28
OiBu en α_{H5} CH ₂	4.15	77.25
OiBu en α_{H5} CH	2.52-2.12	28.13
OiBu en α_{H5} CH ₃	1.09	19.55
NHCO	10.68	
OMe	3.83	55.59
H6	9.45	110.75
H7	6.37	105.93
H8	7.81	97.30
OiBu en α_{H8} CH ₂	4.22	75.45
OiBu en α_{H8} CH	2.52-2.12	28.47
OiBu en α_{H8} CH ₃	1.27	19.66
NHCO	10.83	
OMe	4.16	56.54
H9	8.95	108.82
H10	7.34	107.54
H11	7.08	99.81
OiBu en α_{H11} CH ₂	3.97	74.80
OiBu en α_{H11} CH	2.52-2.12	28.38
OiBu en α_{H11} CH ₃	1.27	19.71
COOMe	4.09	53.03

Tableau 5: ¹H and ¹³C chemical shifts for nonamer VII in CDCl₃, 300 MHz, +25°C.

Chapitre 4 : Effet de la courbure sur des foldamères repliés en feuillet β protéique

1.Introduction

Les travaux réalisés dans les chapitres précédents ont permis de mettre en évidence la validité du concept mis en œuvre pour la synthèse de mimes non-peptidiques de feuillettes β protéiques. Les premières structures comportaient alors des brins plans, parallèles et linéaires. Afin d'augmenter la complexité des structures accessibles selon cette approche, de nouvelles structures basées sur l'assemblage de brins toujours plans, mais cette fois-ci courbés, ont été envisagées. Ainsi, l'association des coudes β précédemment décrits avec des brins courbés conférerait à de tels mimes de feuillettes β une forme dite en «fer à cheval» (Figure 1).

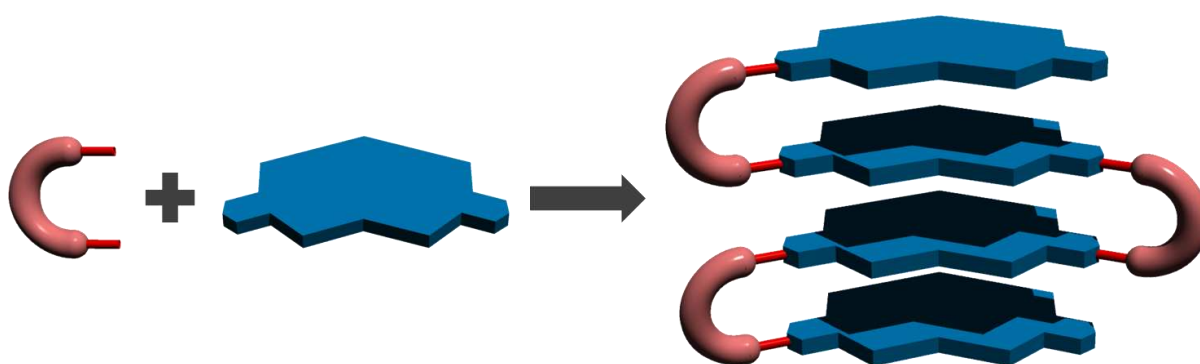


Figure 1 : Assemblage schématique des principaux éléments du design de foldamères abiotiques repliés en feuillet β possédant des brins courbés.

D'une manière générale, l'introduction de la courbure au niveau des brins oligoamides aromatiques est obtenue lorsque l'orientation des substituants acide et amine d'une unité aromatique définit un angle différent de 180° . Typiquement, ce principe est celui mis en jeu dans l'obtention de foldamères hélicoïdaux par utilisation d'acides aminés aromatiques substitués en position *mé*ta, comme dans le cas des oligoamides formés à partir de l'acide 4,6-dialkoxy-3-aminobenzoïque,¹ des unités 2,6-aminopyridine et acide-2,6-pyridinedicarboxylique,² ou encore des motifs quinoléines³ (Figure 2). Les oligomères courts constitués par la répétition de ces sous-unités forment des structures courbées et essentiellement planes avec une forme dite en «croissant». En allongeant leur séquence, les oligomères courbés dévient de leur planéité et viennent à former des hélices. Des interactions d'empilement aromatique apparaissent alors entre des unités éloignées et conduisent à une stabilisation supplémentaire de ces structures.

¹ B. Gong, H. Zeng, J. Zhu, L. Yua, Y. Han, S. Cheng, M. Furukawa, R. D. Parra, A. Y. Kovalevsky, J. L. Mills, E. Skrzypczac-Jankun, S. Martinovic, R. D. Smith, C. Zheng, T. Szyperski, X. C. Zeng. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 11583-11588.

² V. Berl, I. Huc, R. Khoury, J.-M. Lehn. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2798-2809.

³ C. Dolain, J.-M. Léger, N. Delsuc, H. Gornitzka, I. Huc. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 16146-16151.

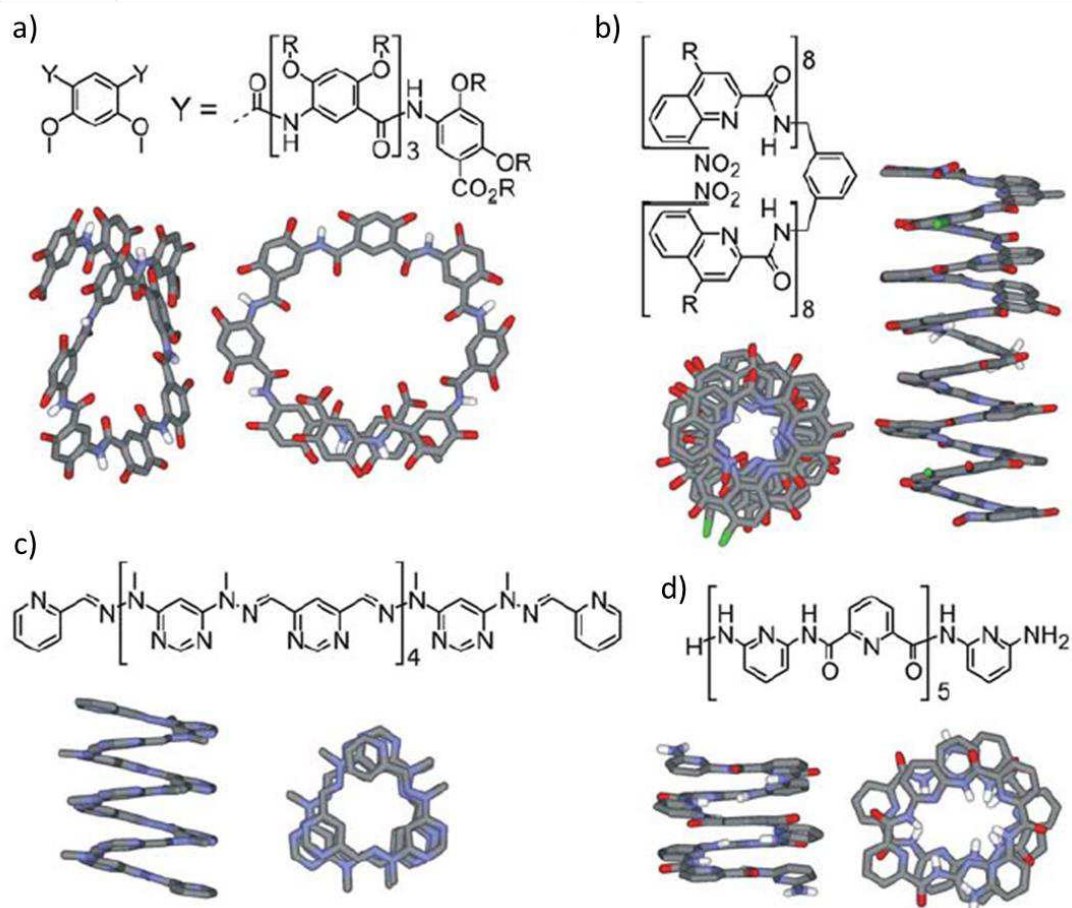


Figure 2 : Structure à l'état solide de quatre oligoamides aromatiques. Les quatre composés sont représentés à la même échelle. Pour plus de clarté, tous les protons (sauf ceux de l'amide), les groupements alkyles et les molécules de solvant ont été omis. Les structures a), b), c) et d) sont respectivement décrites dans les références suivantes.^{1,3,4,2}

Le fort développement que ces architectures hélicoïdales ont connu au cours de la dernière décennie a permis de mieux comprendre et de mieux prévoir la courbure induite par chaque motif monomérique. Nous souhaitons précisément exploiter ces connaissances afin de construire nos objets. Ainsi, il existe trois paramètres susceptibles de modifier la courbure des séquences oligoamides : l'orientation relative entre les substituants acide et amine, la taille des unités utilisées et la position des liaisons hydrogènes.⁵ Dans ce chapitre, deux générations de foldamères repliés en feuillet β à brins courbés seront développées et discutées à partir de séquences monomériques induisant des courbures différentes. Ces objets possèdent tous une cavité ouverte dont le diamètre (et donc par conséquent les dimensions de la fente) est modulable. Leur mise au point ouvre potentiellement la voie à la conception d'objets utilisés dans des processus de reconnaissance moléculaire, comme le sont actuellement les capsules développées par Huc *et coll.*⁶

⁴ J.-L. Schmitt, J.-M. Lehn. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3417-3426.

⁵ Pour revue à ce sujet, voir : I. Huc. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17-29.

⁶ a) J. Garric, J.-M. Léger, I. Huc. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1954-1958. b) J. Garric, J.-M. Léger, I. Huc. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8454-8462. c) C. Bao, B. Kauffmann, Q. Gan, K. Srinivas, H. Jiang, I. Huc. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4153-4156. d) Y. Ferrand, A. M. Kendhale, B. Kauffmann, A. Grélard, C. Marie, V. Blot, M. Pipelier, D. Dubreuil, I. Huc. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7858-7859. e) Y. Ferrand, N. Chandramouli, A. M. Kendhale, C. Aube, B. Kauffmann, A. Grélard, M. Laguerre, D. Dubreuil, I. Huc. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11282-11288.

La création de ces architectures à brins courbés relève aussi d'un challenge structurel, celui de maîtriser toujours plus le repliement des oligomères. En effet, dans les architectures linéaires, une ambiguïté persiste quant à l'orientation relative des brins les uns par rapport aux autres (parallèle ou antiparallèle). Cette ambivalence confère aux structures des degrés de liberté déjà évoqués précédemment. L'introduction de courbure au niveau des brins a pour objectif de mieux contrôler le repliement en imposant, en théorie, une conformation parallèle puisqu'elle est la seule à autoriser un empilement aromatique intramoléculaire malgré des répulsions stériques et électrostatiques défavorables.

Ce chapitre présentera tout d'abord la première génération de foldamères en feuillet β à brins courbés à travers l'étude préalable de macrocycles comme précurseurs de cette série inédite puis la synthèse de structures à plusieurs coudes. Nous nous intéresserons enfin à la synthèse de molécules de plus grand diamètre, dites de seconde génération.

2. Synthèse de foldamères repliés en feuillet β à brins courbés de première génération.

La conception de cette première génération de foldamères repliés en feuillet β à brins courbés repose sur deux éléments de design : le pseudo-coude β et le brin courbé. Suite aux résultats des études précédentes, nous avons choisi d'utiliser le coude de la série xylyle dans la mesure où sa haute pré-organisation assure le repliement correct des oligomères à plusieurs coudes. Par ailleurs, l'induction de la courbure pour cette première génération de composés sera effectuée en utilisant un seul et unique monomère par brin. Selon la stratégie employée dans le chapitre 2, la pertinence des séquences envisagées pour la synthèse des oligomères à plusieurs brins est préalablement évaluée par la synthèse des dérivés macrocycliques correspondants.

2.1. Utilisation de macrocycles comme précurseurs de molécules mimes de feuillet β protéique à brins courbés

La stratégie de couplage de type 2+2 développée précédemment permet d'accéder aisément et rapidement à des structures macrocycliques mimant le repliement en feuillet β des protéines (Figure 3). Ces macrocycles constituent d'excellents modèles pour tester la réactivité, la stabilité et la cristallinité des composés à plusieurs coudes correspondants.



Figure 3 : Représentation schématique d'une molécule macrocyclique mimant le repliement en feuillet β protéique à brins courbés.

a. Synthèse des macrocycles à brins courbés

Deux unités aromatiques centrales diacides capables d'induire une courbure ont été testées. Il s'agit de l'acide 1,8-diazaanthracène-2,7-dicarboxylique⁷ **I** et de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique⁸ **II**.

⁷ E. Berni, B. Kauffmann, C. Bao, J. Lefeuvre, D. M. Bassani, I. Huc. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8463-8469.

⁸ B. Baptiste, J. Zhu, D. Halder, B. Kauffmann, J.-M. Leger, I. Huc. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1364-1375.

Ces deux monomères induisent une courbure de 120° entre leurs résidus acides. Les différences résident dans le diamètre de la courbure créée, plus important pour le diazaanthracène, et dans la surface aromatique disponible pour l'empilement aromatique. Le couplage de type 2+2 est réalisé ici selon les mêmes conditions que précédemment. Pour le macrocycle diazaanthracénique **IV**, l'agent de couplage PyBOP est mis en présence d'un équivalent de l'unité centrale diacide **I** et d'un équivalent du coude diamine **III** (rendement de 24%). En revanche, l'obtention du macrocycle pyridinique **V** nécessite une activation préalable par le chlorure d'oxalyle de l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique **II** en chlorure d'acide correspondant **VI** avant réaction sur le coude diamine (rendement de 33%, Figure 4).

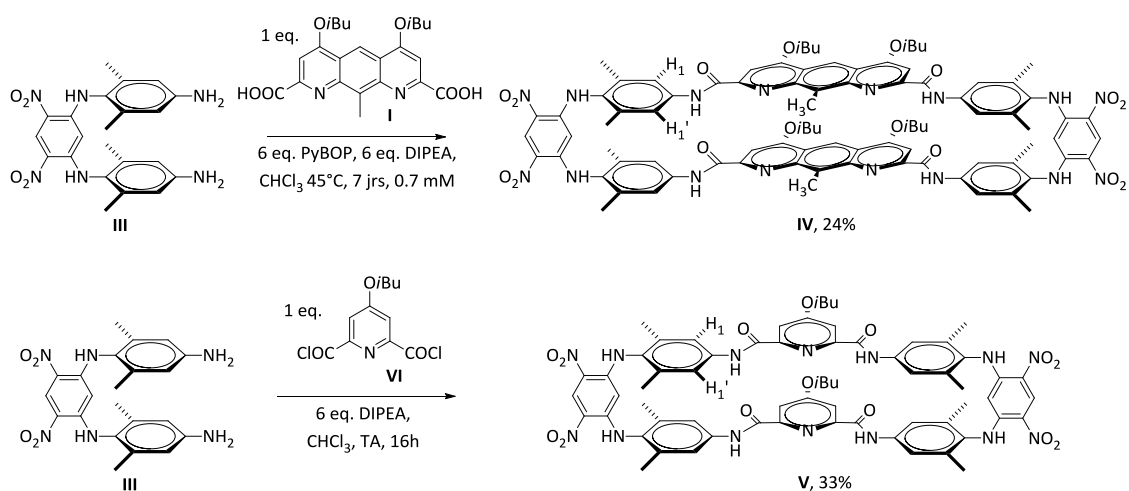


Figure 4 : Synthèse des macrocycles **IV** et **V**.

b. Résultats et discussion

b.i. Études en solution

La comparaison des spectres de RMN ¹H du coude diamine **III** et des macrocycles **IV** et **V** obtenus montre un blindage de l'ordre de 0,15 ppm du H_{int} des macrocycles par rapport à celui du coude précurseur ($\delta_{\text{H}_{\text{int}}}$, **III** = 4,903 ppm, $\delta_{\text{H}_{\text{int}}}$, **IV** = 4,758 ppm et $\delta_{\text{H}_{\text{int}}}$, **V** = 4,735 ppm) alors même que les valeurs de H_{ext} sont comparables ($\delta_{\text{H}_{\text{ext}}}$, **III** = 9,310 ppm, $\delta_{\text{H}_{\text{ext}}}$, **IV** = 9,353 ppm et $\delta_{\text{H}_{\text{ext}}}$, **V** = 9,349 ppm, Figure 5). Ces résultats, similaires à ceux obtenus pour les macrocycles du chapitre 2, traduisent un bon repliement des macrocycles et l'apparition d'un empilement aromatique interbrin au sein de ces derniers.

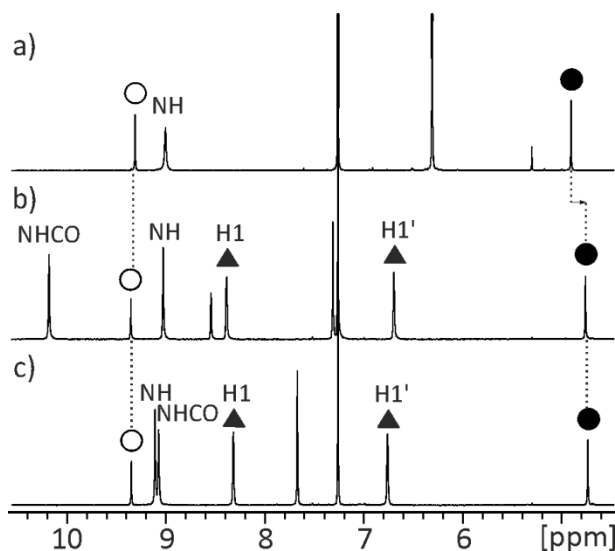


Figure 5 : Spectres RMN ^1H 300 MHz à $+25^\circ\text{C}$ dans le CDCl_3 a) du coude diamine **III**, b) du macrocycle diazaanthracénique **IV** et c) du macrocycle pyridinique **V**. Les ronds vides marquent les H_{ext} et les ronds pleins les H_{int} .

Attribution complète des signaux de RMN ^1H

Des expériences de RMN multidimensionnelles (HSQC, HMBC, TOCSY et ROESY) ont permis l'attribution complète des signaux de RMN ^1H des deux macrocycles **IV** et **V** (voir tableaux dans 5.5. *Structural assignment of oligomers*). Il est intéressant de remarquer que, pour ces deux macrocycles, les signaux correspondant aux protons H_1 et H_1' xyléniques sont fins et différenciés à $+25^\circ\text{C}$ dans le CDCl_3 (Figure 5). Ils sont respectivement situés à 8,38 et 6,69 ppm pour le macrocycle diazaanthracénique **IV** et 8,31 et 6,76 ppm pour le macrocycle pyridinique **V**. Comme précédemment évoqué dans le paragraphe 2.4.2.b. *Étude dynamique des macrocycles*, la finesse et la différenciation de ces pics indiquent qu'ils sont en échange lent dans les conditions de l'expérience. De même, chez ces deux macrocycles, les groupements $-\text{CH}_3$ portés par les xylènes apparaissent sous la forme de deux singulets distincts (Figure 6) et traduisent ainsi une dynamique moléculaire suffisamment lente pour permettre d'apprécier la différence de déplacement chimique entre les groupements $-\text{CH}_3$ situés à l'intérieur et à l'extérieur de la courbure. Étant considéré que l'observation d'un tel phénomène en RMN ^1H est conditionnée par une fréquence d'échange faible par rapport à l'échelle de temps de la RMN, la très faible différence de déplacement chimique observée ici ($\Delta\delta_{\text{CH}_3}$, **IV** = 0,02 ppm et $\Delta\delta_{\text{CH}_3}$, **V** = 0,02 ppm) indique que l'échange entre ces deux types de protons est un phénomène particulièrement lent ($\nu_{\text{appareil}} = 300 \text{ MHz}$ donc $\nu_{\text{événement}} < 6 \text{ Hz}$ pour les deux macrocycles). Par ailleurs, la diastéréotopie observée pour les protons situés sur les chaînes latérales du macrocycle diazaanthracénique **IV** traduit aussi une dynamique moléculaire ralentie (à 4,18 et 3,95 ppm).

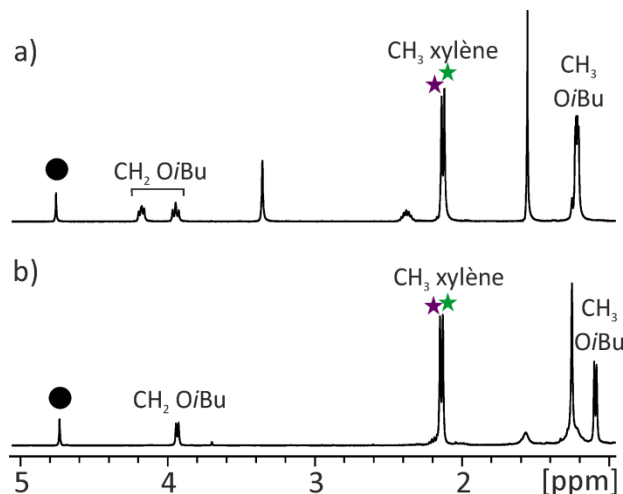


Figure 6 : Spectres RMN ^1H 300 MHz à +25°C dans le CDCl_3 a) du macrocycle diazaanthracénique **IV** et b) du macrocycle pyridinique **V**. Mise en évidence des groupements $-\text{CH}_3$ situés à l'intérieur (étoile verte) et à l'extérieur (étoile violette) de la courbure.

L'allure des signaux xyléniques traduit donc sans ambiguïté une dynamique de rotation des aromatiques au niveau des liaisons NH-aryles particulièrement faible pour ces deux macrocycles. Les données obtenues en ROESY 2D ^1H - ^1H à +25°C pour le macrocycle diazaanthracénique **IV** permettent de constater l'absence de pic d'échange entre les protons H_1 et H_1' (Figure 7a) et de confirmer l'hypothèse d'un degré de rotation nul ou *quasi*-nul au sein de ce macrocycle. En revanche, lors de l'étude du dérivé pyridinique **V** par ROESY, une corrélation de faible intensité a été observée entre les protons H_1 et H_1' . Cette corrélation est caractéristique de l'existence d'un échange entre ces protons et indique donc que le niveau de rotation du macrocycle **V** est légèrement plus élevé que celui du macrocycle **IV**.

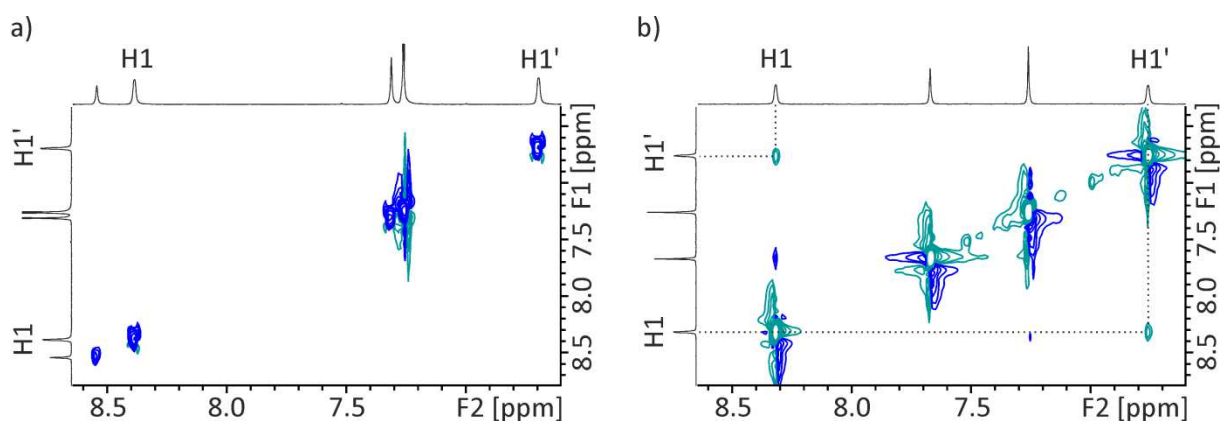


Figure 7 : Spectres RMN 2D-ROESY 400 MHz à +25°C dans le CDCl_3 a) du macrocycle diazaanthracénique **IV** et b) du macrocycle pyridinique **V**. Mise en évidence de l'échange magnétique entre H_1 et H_1' pour **V**.

Dans le cas du macrocycle diazaanthracénique **IV**, la variation de la température d'analyse n'entraîne aucune modification de l'allure du spectre RMN ^1H de -50°C à $+40^\circ\text{C}$ dans le CDCl_3 et de $+25^\circ\text{C}$ à $+80^\circ\text{C}$ dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ (Figure 8). Une importante stabilité de ce composé vis-à-vis de l'ensemble des conditions expérimentales est ainsi mise en avant, la dynamique intramoléculaire restant extrêmement faible quelle que soit la température d'étude appliquée au système.

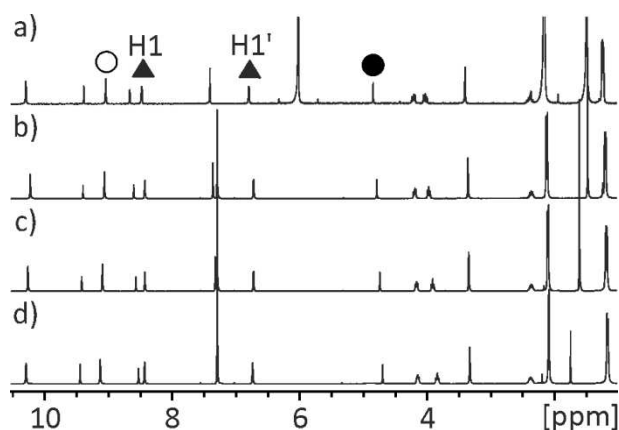


Figure 8 : Spectres RMN ^1H 400 MHz du macrocycle diazaanthracénique **IV** a) à $+80^\circ\text{C}$ dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, b) à $+40^\circ\text{C}$ dans le CDCl_3 , c) à 0°C dans le CDCl_3 et d) à -50°C dans le CDCl_3 .

En revanche, la variation de la température d'analyse du macrocycle pyridinique **V** montre que les signaux correspondant à H_1 et H_1' tendent à s'élargir à $+80^\circ\text{C}$ dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, tout en restant néanmoins distincts (Figure 9). Les signaux correspondant aux $-\text{CH}_3$ xyléniques semblent, quant à eux, suivre cette tendance et amorcer leur coalescence à $+80^\circ\text{C}$. Ces éléments permettent de constater un échange plus rapide entre ces différents protons à cette température.

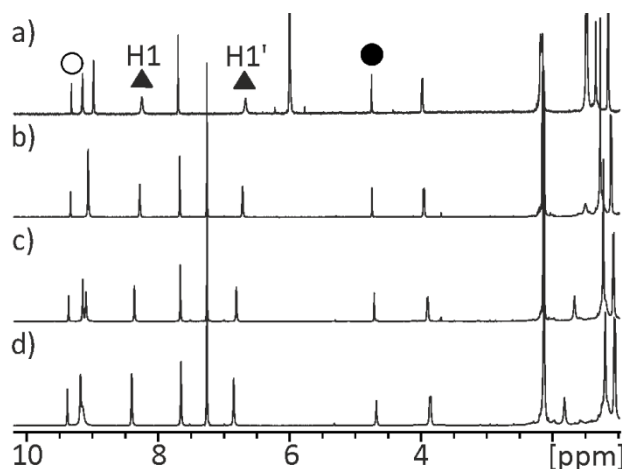


Figure 9 : Spectres RMN ^1H 400 MHz du macrocycle pyridinique **V** a) à $+80^\circ\text{C}$ dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, b) à $+40^\circ\text{C}$ dans le CDCl_3 , c) à 0°C dans le CDCl_3 et d) à -50°C dans le CDCl_3 .

En concordance avec les données de ROESY, le macrocycle pyridinique **V** se révèle donc moins rigide que le macrocycle diazaanthracénique **IV**. Par ailleurs, et dans les deux cas, il est intéressant de noter l'absence d'apparition d'un second jeu de signaux à -50°C (contrairement à ce qui fut observé pour le macrocycle du chapitre 2 et attribué à la conformation parallèle et antiparallèle). Du fait de leur grande stabilité, ce constat laisse à penser que ces macrocycles n'apparaissent que sous une seule conformation. Cette conformation correspond vraisemblablement à la conformation parallèle, forme thermodynamiquement privilégiée dans la mesure où elle est la seule à autoriser un empilement aromatique intramoléculaire. Ceci ne signifie pas pour autant l'absence totale de macrocycle en conformation antiparallèle mais témoigne simplement d'une population trop faible pour être détectée par ces techniques spectroscopiques.

La différenciation des protons H_1 et H_1' et des $-\text{CH}_3$ xyléniques illustrent une dynamique de rotation interne particulièrement faible de ces macrocycles à brins courbés. De plus, l'absence de variation des spectres de RMN ^1H en fonction de la température conjuguée à l'absence de pic d'échange en ROESY 2D entre les protons H_1 et H_1' du macrocycle diazaanthracénique **IV** témoignent d'une stabilité supérieure de ce composé par rapport à son homologue pyridinique **V**. La différence de surface aromatique entre les deux monomères centraux explique en partie ce résultat. Celle du dérivé diazaanthracène étant plus importante, elle semble être à l'origine d'un renforcement de l'empilement aromatique. L'introduction de ces unités aromatiques courbées au niveau des brins a ainsi permis de stabiliser fortement le système et semble effectivement favoriser une conformation au détriment de l'autre.

b.ii. Études à l'état solide

La structure obtenue par cristallographie des rayons X du macrocycle diazaanthracénique **IV** confirme son repliement en feuillet β à brins courbés à l'état solide (Figure 10). D'une part, le coude xylène se replie conformément aux attentes avec un motif dinitrobenzène effectivement placé perpendiculairement aux plans formés par les brins et des groupements nitro dans le même plan que leurs amines adjacentes. D'autre part, les brins courbés se positionnent en conformation parallèle et leur empilement aromatique les fait converger au niveau des unités diazaanthracènes ($d_{\text{plan-plan}} = 3,7 \text{ \AA}$). Un léger décalage des brins est également observé. Il est dû à l'encombrement stérique des chaînes latérales ainsi qu'aux répulsions électrostatiques. Enfin, la vue de dessus permet d'apprécier la création d'une cavité en forme de C d'un diamètre d'environ 16 \AA (distance mesurée entre les deux groupements xylènes).

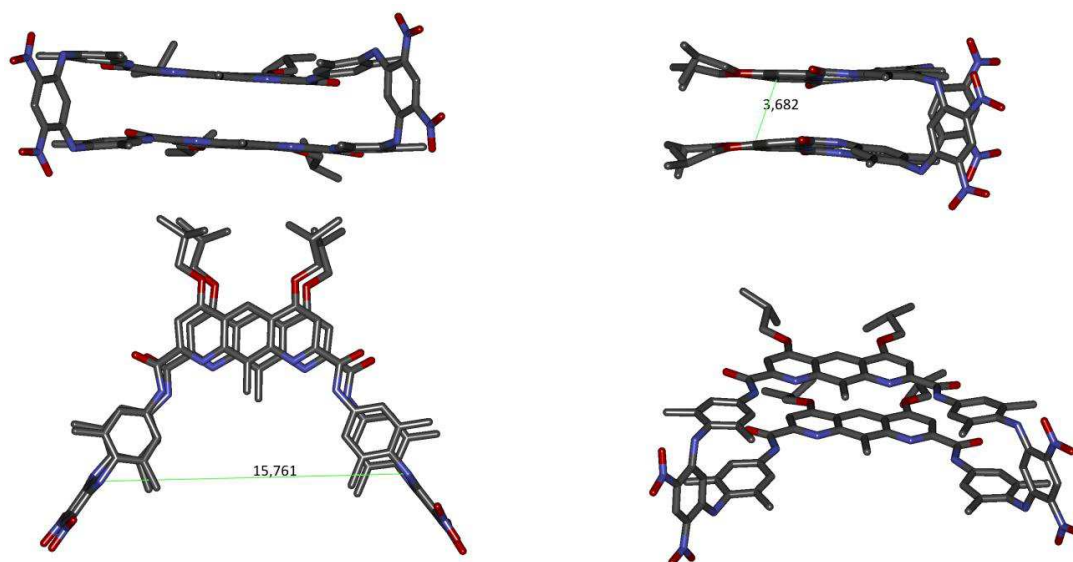


Figure 10 : Vues de face (en haut à gauche), de côté (en haut à droite), de dessus (en bas à gauche) et vue transversale (en bas à droite) de la structure cristalline du macrocycle diazaanthracénique **IV**. Mise en évidence de certaines distances interatomiques exprimées en Å.

c. Conclusion

Une approche préliminaire par couplage direct de type 2+2 a permis d'évaluer les structures de deux macrocycles comme possibles séquences oligomériques repliées en feuillet β à brins courbés. L'étude en solution des macrocycles synthétisés a démontré un repliement de ces derniers conforme aux attentes du design et à l'origine d'une importante rigidité caractérisée par la différenciation des protons de l'unité xylène (H_1/H_1' et $-CH_3$) sur une large gamme de température (de -50°C dans le CDCl_3 à $+80^\circ\text{C}$ dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$). Une plus grande rigidité du macrocycle diazaanthracénique **IV** par rapport au macrocycle **V** a toutefois été constatée. Elle se traduit par l'absence de pic d'échange entre les protons H_1 et H_1' en ROESY-2D et par la finesse de ces deux signaux à $+80^\circ\text{C}$ dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$. Malgré une diminution de la température d'acquisition (jusqu'à -50°C dans le CDCl_3), l'apparition d'un second jeu de signaux n'a jamais été observée et laisse à penser qu'il existe une conformation privilégiée en solution : la conformation parallèle. Enfin, la structure à l'état solide du macrocycle diazaanthracénique **IV** met en avant la conformation parallèle des brins attendue, stabilisée par un empilement aromatique au niveau des diazaanthracènes et permettant la création d'une cavité en forme de "C".

Les deux motifs centraux évalués ici, l'acide 1,8-diazaanthracène-2,7-dicarboxylique **I** et l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique **II**, se sont révélés tous deux capables d'induire une courbure au sein des structures macrocycliques dans lesquelles ils ont été introduits, entraînant alors une remarquable stabilité de ces dernières. Les résultats obtenus plaident néanmoins en faveur d'une plus grande rigidité et d'une meilleure cristallinité du dérivé diazaanthracénique. Cette dernière séquence sera donc logiquement retenue afin d'envisager la synthèse de structures en feuillet β courbé à plusieurs coudes.

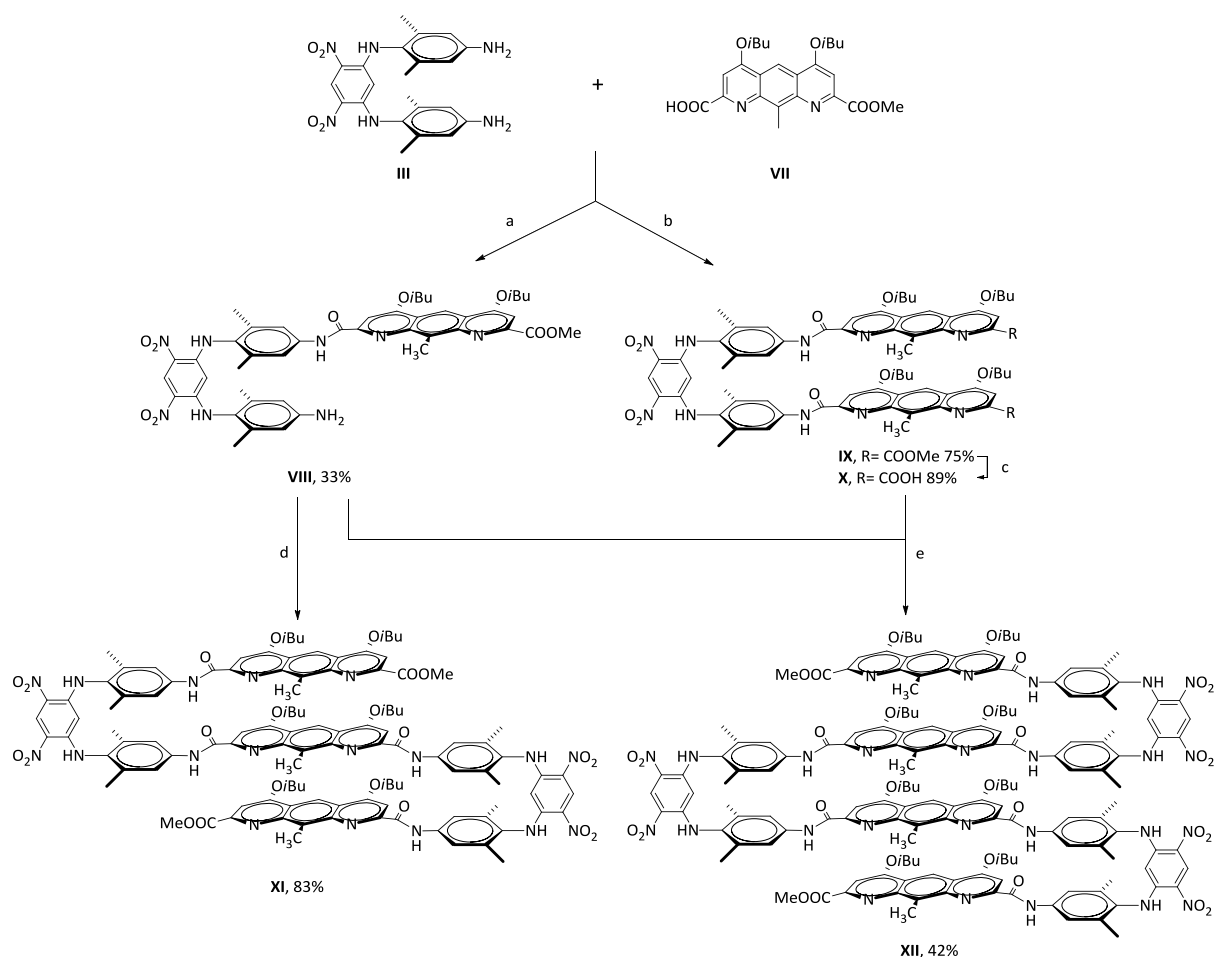
2.2. Synthèse de structures à brins courbés possédant plusieurs coudes

La séquence d'oligoamides et d'oligoamines aromatiques choisie pour la synthèse de mimes de feuillet β à brins courbés a été évaluée puis validée par l'obtention de son macrocycle correspondant. Ainsi, l'utilisation du motif central diazaanthracène permet d'induire la courbure désirée. Par ailleurs, la grande surface aromatique de ce motif permet de générer un fort empilement aromatique rigidifiant la structure en feuillet. Ces éléments ont donc justifié de l'emploi de cette séquence pour la synthèse d'architectures à plusieurs coudes.

a. Synthèse des dérivés à plusieurs coudes : série Diazaanthracène

Le schéma de synthèse de ces dérivés diffère quelque peu de ceux employés précédemment (Figure 11). Les deux synthons de base utilisés ici sont la tétramère amine **VIII** et le pentamère diester **IX**. Ils ont tous deux été préparés à partir du coude diamine **III** et du dérivé monoacide diazaanthracénique **VII** mais chacun selon des conditions réactionnelles optimisées. Ainsi, la tétramère amine **VIII** est obtenu par réaction d'un équivalent de coude diamine **III** avec un équivalent de dérivé monoacide diazaanthracénique **VII** en présence de l'agent de couplage EDCI avec un rendement de 33%. Même si ce rendement reste encore faible, les conditions opératoires définies permettent de limiter très fortement la proportion de pentamère **IX** formé, particulièrement difficile à isoler de la tétramère amine **VIII**. Selon ce procédé, le composé majoritaire obtenu après cette réaction est la matière première diamine **III**. Cette dernière peut néanmoins facilement être recyclée et engagée dans un nouveau cycle réactionnel. Pour obtenir majoritairement le pentamère diester **IX**, il est nécessaire d'utiliser un agent de couplage plus puissant, PyBOP, ainsi qu'un excès de dérivé monoacide diazaanthracène **VII** afin de limiter la formation de l'intermédiaire réactionnel **VIII** (rendement de 75%).

L'obtention du nonamère **XI** est réalisée par couplage entre deux équivalents de tétramère amine **VIII** et un équivalent de dérivé diacide du diazaanthracène préalablement converti en chlorure d'acide par le chlorure d'oxalyle (rendement de 83%). Enfin, le tridécamère **XII** est obtenu par couplage entre deux équivalents de tétramère amine **VIII** et un équivalent de pentamère diacide **X** (rendement de 42%).



a) 1,2 eq. EDCI, CHCl₃, TA, 1 jr. b) 5 eq. PyBOP, 5 eq. DIPEA, CHCl₃, 45°C, 1 jr. c) 5 eq. NaOH, THF/MeOH 8:2, 16h, TA. d) 0.5 eq. 1,8-diaza-4,5-diisobutoxy-9-methyl-2,7-anthracenedicarbonyl chloride, 2,5 eq. DIPEA, CHCl₃, TA, 16h. e) i. 10 eq. (COCl)₂, CHCl₃, 3h, TA ii. 10 eq. DIPEA, CHCl₃, TA, 16h.

Figure 11 : Schéma de synthèse des composés **VIII** à **XII**.

b. Résultats et discussion

b.i. Études en solution

La comparaison des spectres de RMN ¹H du tétramère **VIII**, du nonamère **XI** et du tridécamère **XII** montre un blindage de la plupart des signaux avec l'accroissement du nombre de coudes (Figure 12), les signaux des protons H_{ext} faisant néanmoins exception. En particulier, les signaux du H_{int} se situent à 4,91 ppm pour le tétramère **VIII**, à 4,82 ppm pour le nonamère **XI** et à 4,82 et 4,59 ppm pour le tridécamère **XII**. Le blindage de cette famille de signaux est caractéristique d'un effet coopératif du nombre de brin sur la stabilité générale de la structure ayant pour conséquence une augmentation du courant d'anisotropie traversant les H_{int}.

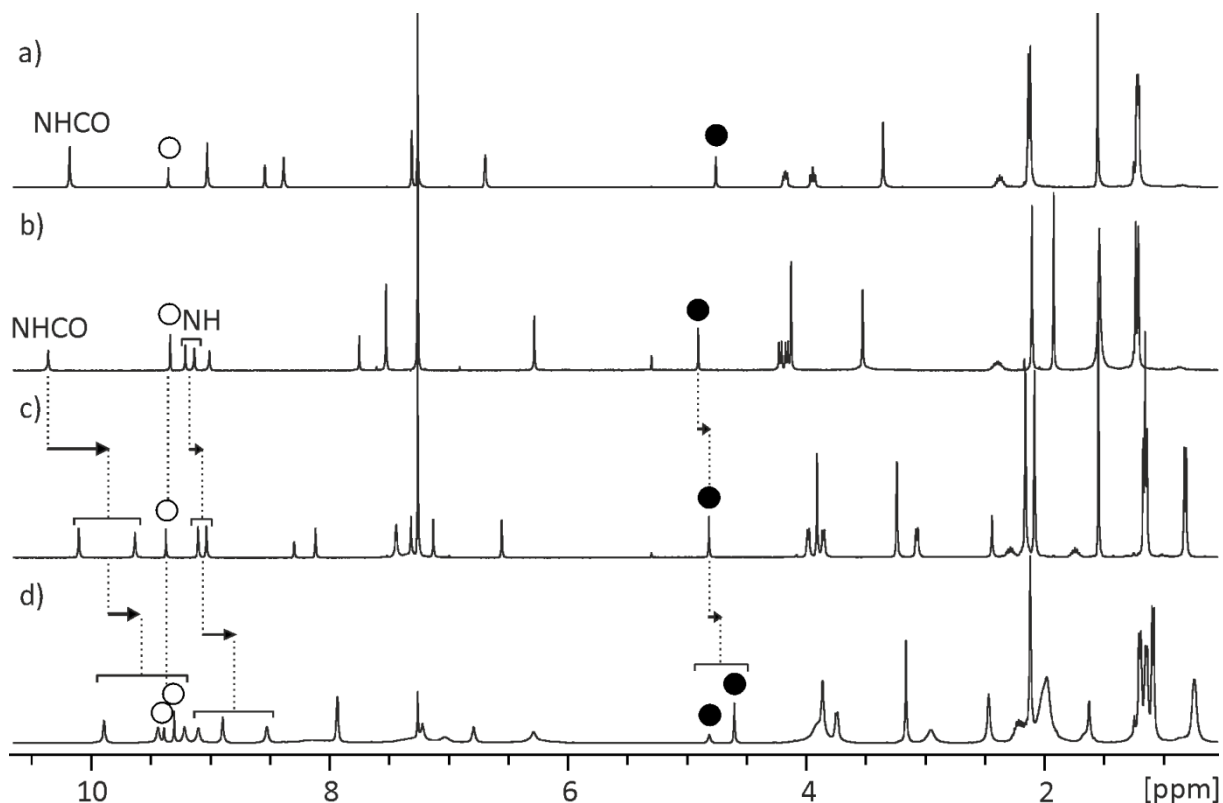


Figure 12 : Spectres RMN ^1H 300 MHz à +25°C dans le CDCl_3 a) du macrocyclole **IV**, b) du tétramère **VIII**, c) du nonamère **XI** et d) du tridécamère **XII**.

Attribution complète des signaux de RMN ^1H

Des expériences de RMN multidimensionnelles (HSQC, HMBC, TOCSY et ROESY) ont permis d'effectuer l'attribution complète des signaux en RMN ^1H du nonamère **XI** et du tridécamère **XII** à +10°C dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ (voir tableaux dans 5.5. *Structural assignment of oligomers*). Ces résultats mettent notamment en évidence une évolution de l'allure des signaux des protons H_1 et H_1' lors de la modification du nombre de coudes (Figure 13 et Figure 14). Ainsi, lorsque l'analyse du nonamère **XI** est effectuée à +10°C dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, aucun signal correspondant aux protons aromatiques xyléniques n'est observé. Il y a coalescence de ces deux protons à cette température. En revanche, l'étude du tridécamère **XII** dans les mêmes conditions révèle la présence de deux paires de signaux fins correspondant aux H_1 et H_1' portés par les xylènes *centraux* D et F (respectivement à 8,18 et 6,24 ppm, et à 8,22 et 6,46 ppm) et d'une paire de signaux larges correspondant aux H_1 et H_1' portés par les xylènes *extérieurs* B (à 7,64 et 7,00 ppm). Ici, une température de +10°C dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ est synonyme d'un état d'échange lent entre ces protons. La vitesse d'échange est donc très différente pour les structures étudiées. Cette vitesse traduisant le degré de rotation autour des liaisons NH-aryles, la diminution majeure observée ici signe une rigidification de la structure par l'ajout de coudes supplémentaires. Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que, pour le tridécamère **XII**, les signaux des protons H_1 et H_1' portés par les xylènes *centraux* D et F corrélient en ROESY-2D et illustrent ainsi un échange magnétique au niveau de chaque xylène. À titre de comparaison, les signaux correspondant

aux protons H_1 et H_1' sont parfaitement fins et différenciés dans le cas du macrocycle **IV** et le pic d'échange entre ces protons n'est pas observé en ROESY-2D. Il est donc possible d'affirmer que la rigidité du tridécamère **XII** n'atteint pas le niveau de celle du macrocycle correspondant.

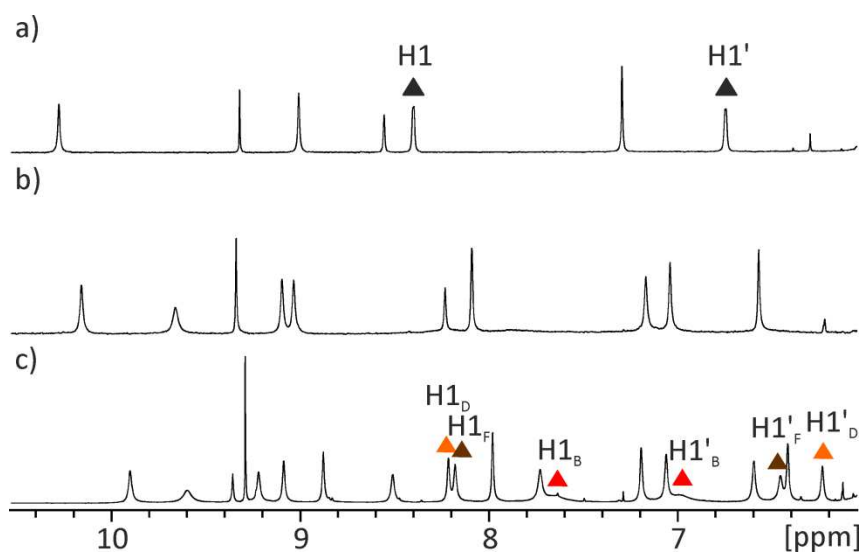


Figure 13 : Spectres RMN ^1H 300 MHz à $+10^\circ\text{C}$ dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ a) du macrocycle **IV**, b) du nonamère **XI** et c) du tridécamère **XII**. Mise en évidence des H_1 - H_1' .

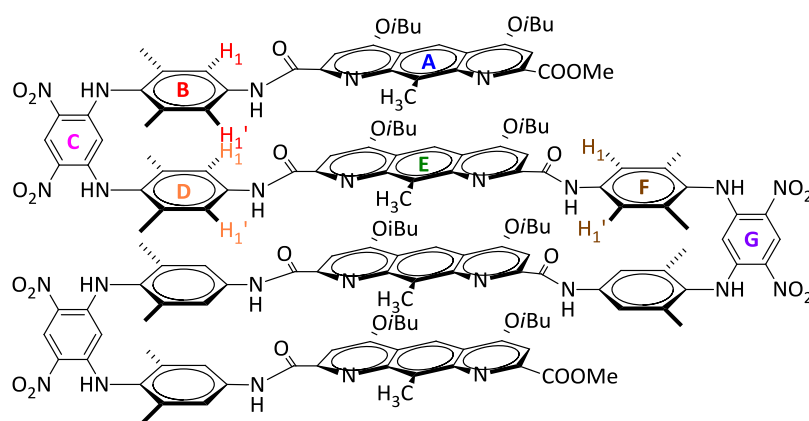


Figure 14 : Représentation moléculaire du tridécamère **XII**.

L'attribution de l'ensemble des signaux xyléniques a mis en évidence dans le cas du tridécamère **XII** une différenciation des pics correspondant aux groupements $-\text{CH}_3$ portés par les xylènes en fonction de leur position à l'intérieur ou à l'extérieur de la courbure (2 singulets à 2,17 et 2,10 ppm intégrant chacun pour 6 H pour le xylène F, 2 singulets à 2,09 et 1,96 ppm intégrant chacun pour 6 H pour le xylène D et 2 singulets à 2,06 et 1,89 ppm intégrant chacun pour 6 H pour le xylène B, Figure 15). Ces six signaux corrélent deux à deux en TOCSY, ils appartiennent donc bien au même noyau, et corrélent aussi deux à deux en ROESY (Figure 16), signe d'un échange magnétique réciproque. Ce phénomène de différenciation des $-\text{CH}_3$ xyléniques est similaire à celui observé pour le macrocycle **IV**. À l'inverse, les $-\text{CH}_3$ xyléniques situés à l'intérieur et à l'extérieur de la courbure pour le nonamère **XI** ne sont pas distincts (1 singulet intégrant pour 12 H à 2,17 ppm pour le xylène D et 1 singulet intégrant pour 12 H

à 2,09 ppm pour le xylène B). Par ailleurs, la comparaison des spectres de RMN ^1H à $+10^\circ\text{C}$ dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ du nonamère **XI**, du tridécamère **XII** et du macrocycle **IV** met aussi en évidence des variations de l'allure des pics correspondant aux protons portés par les chaînes latérales. Ainsi, pour le nonamère **XI**, aucune diastéréotopie des protons des chaînes latérales isobutoxytes n'est observée (Figure 15) alors qu'elle tend à apparaître pour le tridécamère **XII** sous forme d'un doublet de doublet large pour l'un des $-\text{OCH}_2$ (3,15 ppm) et d'un doublet de doublet pour l'un des $-\text{CH}_3$ (0,82 ppm). L'étude structurale en solution n'a néanmoins pas permis d'associer précisément ces chaînes latérales avec les noyaux qui les portent.

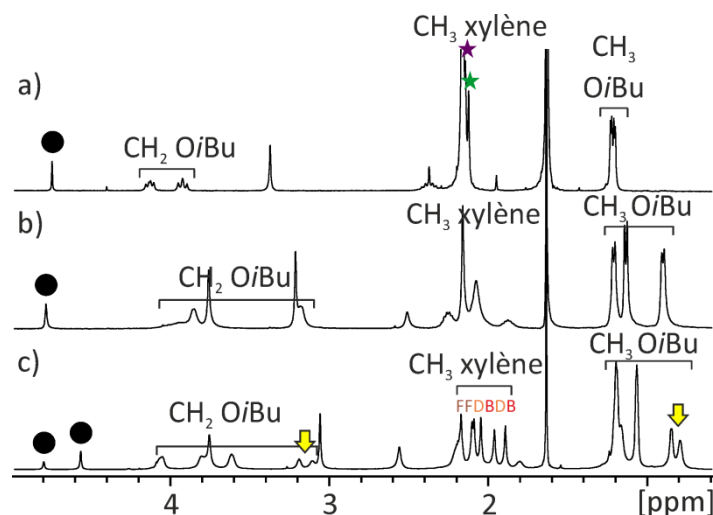


Figure 15 : Spectres RMN ^1H 300 MHz à $+10^\circ\text{C}$ dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ a) du macrocycle **IV**, b) du nonamère **XI** et c) du tridécamère **XII**. Mise en évidence des $-\text{CH}_3$ xyléniques (internes = étoile verte et externes = étoile violette) et des protons des chaînes isobutoxytes (les flèches jaunes marquent les doublets de doublets).

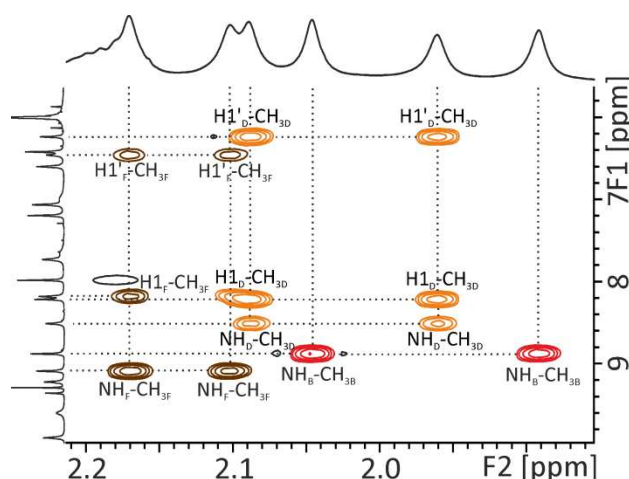


Figure 16 : Spectres RMN 2D-ROESY 700 MHz à $+10^\circ\text{C}$ dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ du tridécamère **XII**. Détail des corrélations entre $-\text{CH}_3$ et protons xyléniques.

Les variations en RMN ^1H observées ici, à savoir le ralentissement des vitesses de rotation autour des liaisons NH -aryles ($\text{H}_1-\text{H}_1'$ et $-\text{CH}_3$ xyléniques) et l'observation ou non de la diastéréotopie des chaînes latérales isobutoxytes, illustrent une évolution croissante de la stabilité des oligomères

selon l'ordre suivant : nonamère puis tridécamère et enfin macrocyle. La grande rigidité du tridécamère **XII** par rapport au nonamère **XI** suggère que l'ajout d'un coude supplémentaire à la structure renforce significativement l'empilement aromatique des architectures.

Influence de la variation de la température d'analyse

La variation de la température d'acquisition de RMN ^1H pour le nonamère **XI** (Figure 17) permet l'observation de deux singulets larges correspondant aux protons H_1 et H_1' non différenciés des deux unités xylyles à partir de $+50^\circ\text{C}$ (à 7,49 ppm) et de $+65^\circ\text{C}$ (à 7,41 ppm) dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$. Il est intéressant de noter que la température d'apparition de ces pics n'est pas identique pour les deux noyaux traduisant ainsi des vitesses de rotation différentes en fonction de la température. La diminution de la température jusqu'à -25°C ne permet pas, quant à elle, d'atteindre l'état d'échange lent entre H_1 et H_1' . Ceci est d'autant plus compliqué du fait d'un élargissement de tous les signaux à partir de -10°C , vraisemblablement lié à un phénomène d'agrégation non spécifique de la molécule.

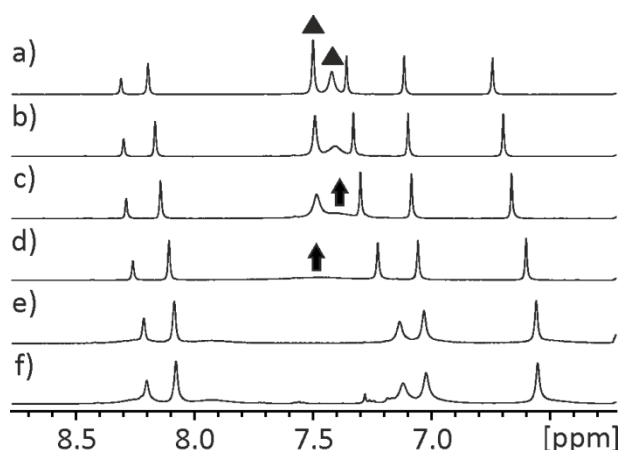


Figure 17 : Spectres RMN ^1H 400 MHz du nonamère **XI** dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ à a) $+80^\circ\text{C}$, b) $+65^\circ\text{C}$, c) $+50^\circ\text{C}$, d) $+25^\circ\text{C}$ e) 0°C et f) -10°C . Les triangles noirs marquent le pic d'échange rapide entre H_1 et H_1' .

La variation de la température d'acquisition en RMN ^1H pour le tridécamère **XII** (Figure 18) permet d'observer de façon remarquable les variations des vitesses d'échange entre les pics H_1 et H_1' . Ainsi, à $+45^\circ\text{C}$ dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, aucun signal n'est visible, les signaux des protons H_1 et H_1' sont à l'état de coalescence. L'augmentation de la température à $+80^\circ\text{C}$ entraîne l'apparition d'un pic d'échange rapide (à 7,41 ppm). À l'inverse, la diminution de la température permet, à partir de $+10^\circ\text{C}$, l'observation des six signaux différenciés correspondant aux H_1 et H_1' . Au-delà de -10°C , le phénomène d'agrégation devient trop important pour permettre une quelconque caractérisation de ce composé par RMN ^1H . Il est aussi possible d'observer, en fonction de la température, des variations relatives à la différenciation ou non des $-\text{CH}_3$ xyléniques situés à l'intérieur ou à l'extérieur de la courbure. Les hautes températures permettent d'apprécier l'échange rapide entre les $-\text{CH}_3$ interne et externe caractérisés

par la seule présence de trois signaux à +80°C dans le C₂D₂Cl₄ (à 2,20 ; 2,10 et 2,04 ppm). En revanche, la diminution de la température permet d'observer tout d'abord l'état de coalescence (à environ +30°C) puis un état d'échange lent à partir de +10°C avec la présence de six signaux. Enfin, la diastéréotopie des protons des chaînes latérales isobutoxyles peut être mise en évidence par l'étude du signal de l'un des groupements –OCH₂. Le doublet correspondant à +80°C (à 3,20 ppm) évolue en un doublet de doublet large à 0°C. De la même manière, l'un des signaux de –CH₃ isobutoxyle évolue de la forme de doublet à +80°C (à 0,84 ppm) à celle de doublet de doublet à 0°C. Enfin, il est important de constater qu'aucun second jeu de signaux n'est observé à basse température (jusqu'à -25°C).

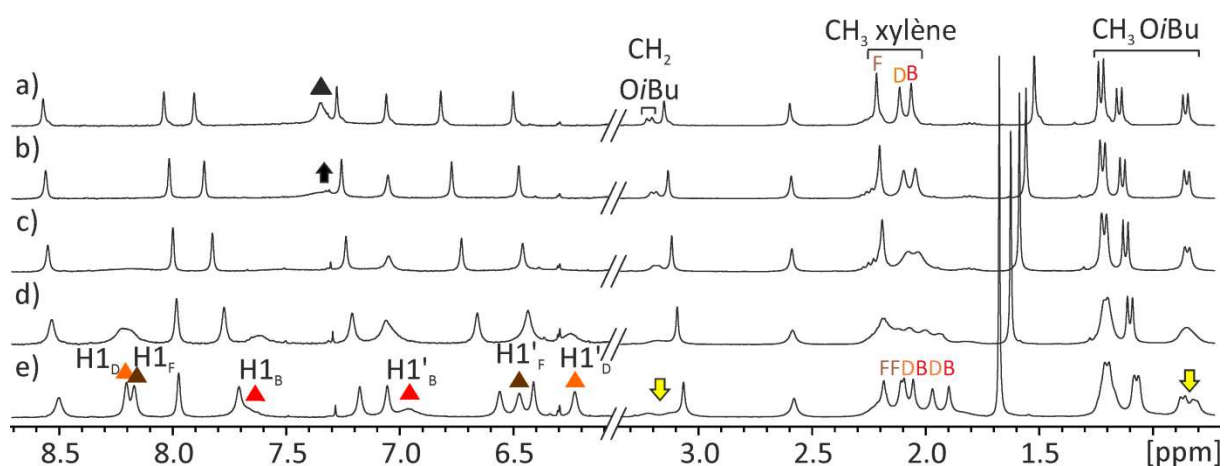


Figure 18 : Spectres RMN ¹H 300 MHz du tridécamère **XII** dans le C₂D₂Cl₄ à a) + 80°C b) + 60°C c) +45°C d) +25°C et e) 0°C. Les triangles noirs marquent le pic d'échange rapide entre H₁ et H₁' , les triangles colorés les pics d'échange lents H₁ et H₁' et les flèches jaunes les doublets de doublets.

Ainsi, entre le nonamère **XI** et le tridécamère **XII**, on observe une augmentation de la température de coalescence des pics H₁ et H₁' (+10°C vs +45°C dans le C₂D₂Cl₄), des pics des –CH₃ xyléniques internes et externes à la courbure (<-10°C vs ≈+30°C) et l'apparition d'une diastéréotopie au niveau des protons des chaînes latérales (non visible jusqu'à -10°C vs visible à partir de 0°C). Ces différences illustrent une augmentation notable de la stabilité de la structure lors de l'ajout d'un coude supplémentaire. Néanmoins, la flexibilité du tridécamère **XII** demeure plus forte que celle du macrocycle **IV** pour lequel l'ensemble des signaux évoqués ici sont différenciés de +80°C à -25°C dans le C₂D₂Cl₄. En revanche, la comparaison de ces données avec celles obtenues pour la série linéaire du chapitre 2, où aucune différenciation ni aucune diastéréotopie ne sont observées, indique *a priori* une plus grande stabilité de la série courbée par rapport à la série linéaire.

Les données des spectres ROESY donnent des informations sur le repliement de ces oligomères. Outre les corrélations liées au repliement du coude (H_{int} avec NH adjacents, $-\text{CH}_3$ et $\text{H}_1\text{-H}_1'$ xyléniques correspondants) et les corrélations intrabrins décrites dans les chapitres précédents, on observe pour le nonamère **XI** et le tridécamère **XII** des corrélations interbrins entre les groupements $-\text{CH}_3$ portés par les diazaanthracènes *centraux* E et *extérieurs* A (Figure 19). Ces corrélations sont caractéristiques d'un repliement de conformation parallèle. Par ailleurs, aucune corrélation correspondant à un repliement de façon antiparallèle n'a été observée dans les conditions expérimentales choisies. Ces différents éléments, associés à l'existence d'une seule conformation à basse température en RMN ^1H , indiquent donc clairement que l'introduction de courbure sur les brins permet de rigidifier la structure et de privilégier la conformation parallèle pourtant défavorable d'un point de vue de l'encombrement stérique et des interactions dipôle-dipôle.

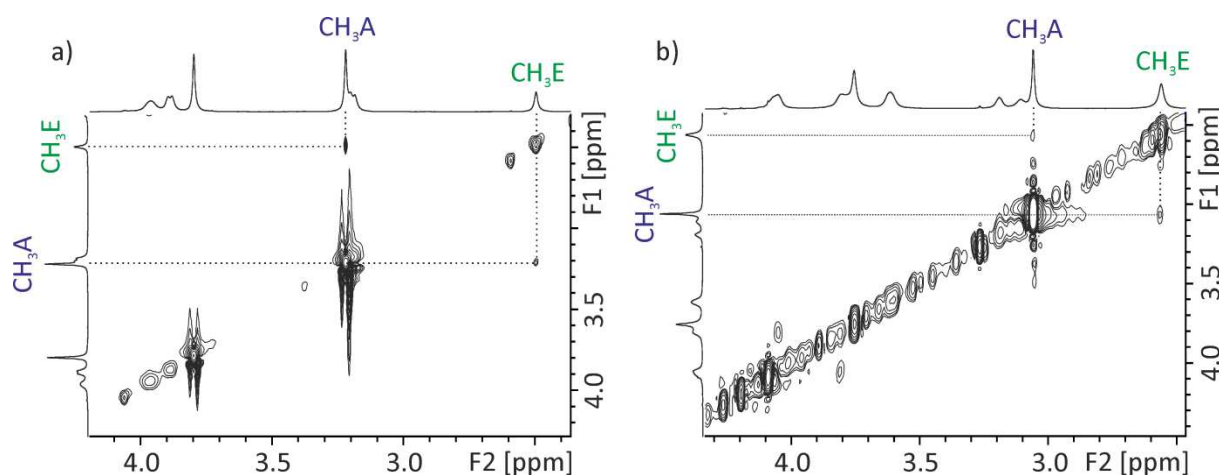


Figure 19 : Spectres RMN 2D-ROESY dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ a) à $+25^\circ\text{C}$ 400 MHz du nonamère **XI** et b) à $+10^\circ\text{C}$ 700 MHz du tridécamère **XII**. Mise en évidence des corrélations entre les $-\text{CH}_3$ diazaanthracéniques centraux E et extérieurs A.

b.ii. Études à l'état solide

La structure obtenue par cristallographie des rayons X du tridécamère **XII** confirme le repliement en feuillet β à brins courbés de cette molécule à l'état solide (Figure 20). En particulier, la courbure des brins linéaires selon l'angle induit par les diazaanthracènes et leur orientation parallèle permettent la création d'une cavité dans laquelle pointent les groupements $-\text{CH}_3$ diazaanthracéniques. De plus, la distance interbrin devient minimale au niveau des motifs diazaanthracènes centraux, elle est ainsi compatible avec l'apparition d'un empilement aromatique ($d_{\text{plan-plan}} = 3,7 \text{ \AA}$ contre $d_{\text{plan-plan}} = 4,6 \text{ \AA}$ au niveau des xylènes). Du fait de l'encombrement stérique généré et des répulsions électrostatiques des chaînes latérales, ces diazaanthracènes n'apparaissent néanmoins pas comme

parfaitement superposables. Pour les mêmes raisons, il existe aussi un léger décalage entre les unités dinitrobenzènes C. L'impact de ce décalage sur l'architecture globale est négligeable puisque les motifs dinitrobenzènes restent toujours positionnés perpendiculairement aux plans formés par les brins, conformément aux attentes du design.

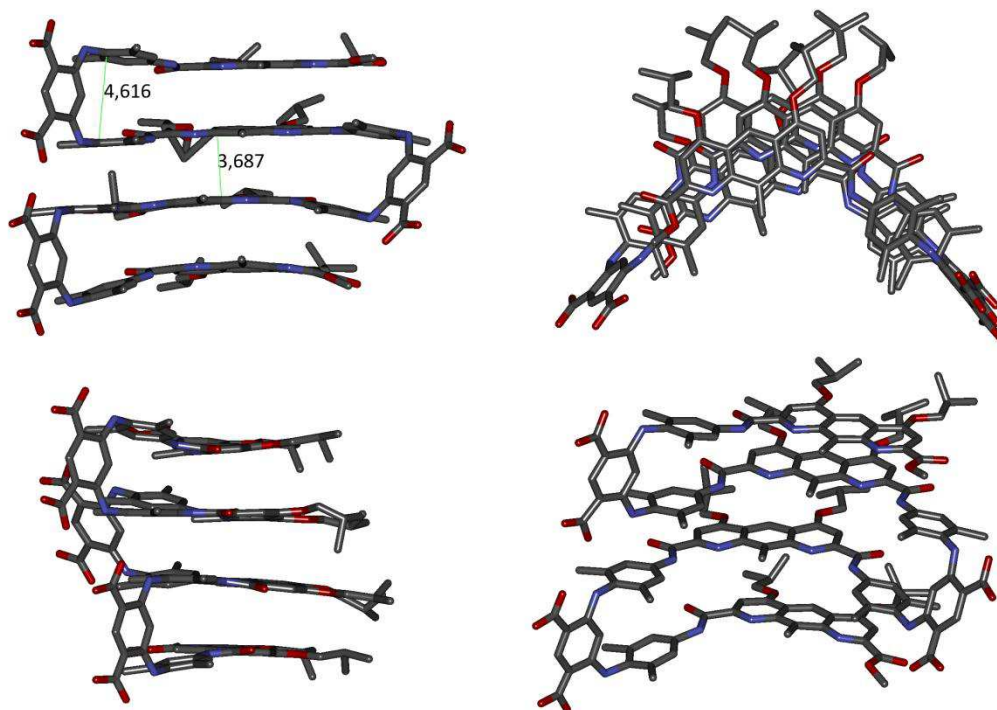


Figure 20 : Vues de face (en haut à gauche), de dessus (en haut à droite), de côté (en bas à gauche) et vue transversale (en bas à droite) de la structure cristalline du tridécamère XII. Mise en évidence des distances interbrins exprimées en Å (en haut à gauche).

2.3. Conclusion

La synthèse de cette première génération de foldamères en feuillet à brins courbés a été effectuée selon la séquence validée par l'étude structurale du macrocycle correspondant **IV**. Ce dernier a été synthétisé en suivant la méthode de couplage de type 2+2 développée précédemment. Les études de sa dynamique en solution (RMN ^1H) ont révélé une plus grande stabilité que celle de chacun des macrocycles obtenus jusqu'alors. Il a ainsi été possible d'observer un très faible degré de rotation des liaisons NH-aryles caractérisé à la fois par un échange lent entre les signaux des protons H_1 et H_1' et l'absence de pic d'échange magnétique en ROESY-2D mais aussi par une différenciation entre les $-\text{CH}_3$ xyléniques situés à l'intérieur et à l'extérieur de la courbure sur l'ensemble de la gamme de température étudiée (de -50°C à $+80^\circ\text{C}$). De plus, un seul et unique jeu de signaux a été observé (même à -50°C) suggérant que ce macrocycle n'adopte principalement qu'une seule conformation en solution. Enfin, l'architecture du macrocycle a été validée par l'obtention de sa structure cristalline qui montre

un repliement en feuillet selon une conformation parallèle et un empilement aromatique interbrin.

La synthèse de molécules à plusieurs coudes en feuillet à brins courbés a été effectuée par mono- ou di-addition du motif diazaanthracène monoacide **I** sur le pseudo-coude β diamine **III**. La tétramère amine **VIII** et le pentamère **IX** ont alors été obtenus. Par l'intermédiaire de réaction de couplage, ils ont ensuite permis d'accéder rapidement au nonamère **XI** et au tridécamère **XII**. Cette approche synthétique s'est révélée particulièrement directe bien que limitant toutefois l'obtention de composés de plus haut poids moléculaire. Les études en solution des oligomères de cette série ont confirmé leur repliement en feuillet à brins courbés. Un blindage de l'ensemble des signaux est notamment observé lors de l'ajout de brins supplémentaires. Ce blindage est caractéristique d'une augmentation de l'empilement aromatique au sein de structures repliées. De plus, une augmentation importante des températures de coalescence des protons H_1 et H_1' ou des $-CH_3$ xyléniques a été constatée lors de l'ajout de coudes. Ce phénomène traduit en fait une diminution de la flexibilité de ces dérivés liée à l'augmentation de l'empilement aromatique. Les analyses effectuées en ROESY-2D permettent de confirmer le repliement en feuillet de ces molécules grâce notamment à la présence de corrélations interbrins caractéristiques d'une conformation parallèle. Enfin, la structure cristalline du tridécamère **XII** montre un repliement en feuillet de conformation parallèle à l'état solide et la création d'une cavité générée par l'empilement aromatique de brins linéaires courbés.

Cette première génération de foldamères en feuillet à brins courbés a donc finalement permis de mieux contrôler le repliement de nos oligomères. Les composés de cette série présentent une stabilité bien supérieure à celle de l'ensemble des composés précédemment développés, ce qui se traduit entre autres par une meilleure cristallinité. Ce phénomène s'explique par la présence d'une surface aromatique disponible plus importante au niveau des noyaux diazaanthracènes pour favoriser les interactions de type π - π . La notion de courbure au niveau des brins génère quant à elle une forte préférence conformationnelle pour une disposition parallèle des brins. La caractérisation de ces pseudo-capsules β fendues longitudinalement ouvre désormais la voie à l'élaboration de systèmes de taille plus importante.

3. Synthèse de foldamères repliés en feuillet β à brins courbés de deuxième génération.

La première génération de foldamères en feuillet β à brins courbés a mis en évidence l'importance d'une large surface aromatique afin de générer un plus fort empilement aromatique interbrin. Ce principe a été illustré par une stabilité du macrocycle diazaanthracénique supérieure à celle du macrocycle pyridinique. Pour cette seconde génération de molécules en feuillet à brins courbés nous avons donc choisi d'augmenter plus encore la surface aromatique disponible sur chaque brin par l'ajout d'unités quinoléines à la séquence diazaanthracénique précédente. Cet allongement de brin permet parallèlement d'augmenter le diamètre de la cavité. L'étude préalable de validation de cette série par la synthèse du macrocycle correspondant n'a pu être réalisée en raison des difficultés réactionnelles rencontrées lors du couplage de type 2+2. En effet, la réaction entre la pentamère diamine **XIII** (obtenu par déprotection du pentamère **II** du chapitre 3) et le dérivé diacide du diazaanthracène **I** en présence de l'agent de couplage PyBOP à +45°C pendant sept jours entraîne la formation d'un mélange complexe d'où le macrocycle **XIV** n'a pas pu être isolé (Figure 21). Afin de pouvoir néanmoins apprécier les effets de l'allongement des brins dans cette nouvelle série, nous avons choisi de synthétiser, préalablement aux oligomères à plusieurs coudes, des structures de longueur croissante ne possédant qu'un seul coude : le pentamère **XV**, l'heptamère **XVI** et le nonamère **XVII**.

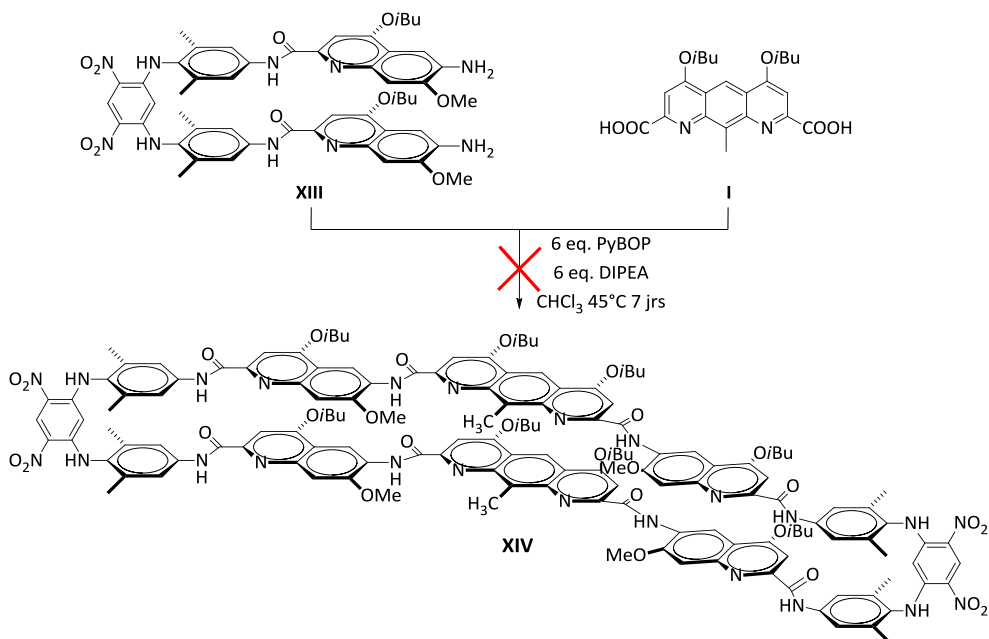


Figure 21 : Synthèse du macrocycle de la seconde génération de feuillet à brins courbés.

3.1. Synthèse des dérivés de la série Quinoléine-Diazaanthracène

La synthèse du pentamère **XV** a été décrite dans le chapitre précédent à partir du pseudo-coude β xylyle diamine **III** et de la quinoléine acide **XVIII** en présence de l'agent de couplage PyBOP. La synthèse de l'heptamère **XVI** est réalisée dans les mêmes conditions à partir du coude diamine **III** et du dimère acide quinoléine-diazaanthracène **XIX**. L'heptamère **XVI** est ainsi obtenu avec un rendement de 68% (Figure 22). En revanche, la synthèse du nonamère **XVII** par couplage du coude diamine **III** et du dérivé monoacide du trimère quinoléine-diazaanthracène-quinoléine n'a pu être réalisée selon cette approche, probablement à cause de la faible solubilité de ce dernier. L'obtention du nonamère **XVII** a donc finalement été effectuée par ajout de deux équivalents de quinoléine amine **XX** sur l'heptamère acide **XXI** après activation de celui-ci sous forme de chlorure d'acide par le chlorure d'oxalyle. Cependant, une nouvelle fois, des problèmes de solubilité ont limité la purification et l'étude structurale en solution de ce composé.

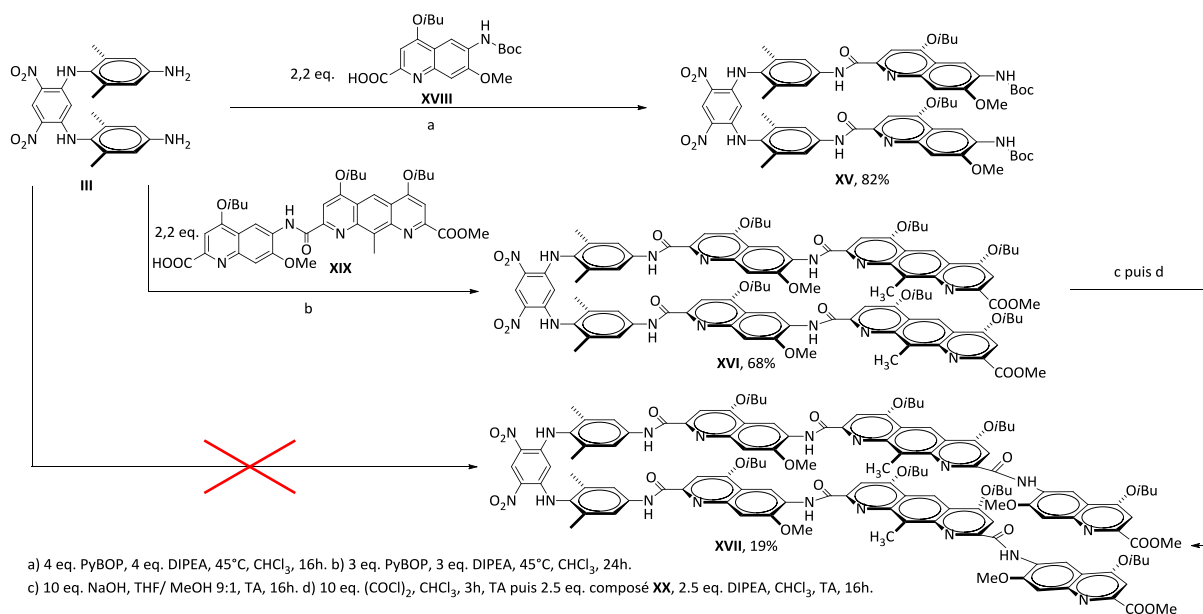


Figure 22 : Synthèse des composés XVI à XVIII.

La stratégie employée pour la synthèse des dérivés à plusieurs coudes de cette nouvelle série est très proche de celle utilisée pour obtenir les feuilletts courbés de première génération (Figure 23). La désymétrisation du coude diamine **III** de la série xylyle est tout d'abord réalisée par couplage avec un équivalent du dérivé quinoléine acide **XVIII** en présence de 1,5 équivalent de l'agent de couplage EDCI. La tétramère amine **XXII** est alors obtenue avec un rendement de 41%. Une seconde réaction de couplage entre le résidu amine libre du tétramère **XXII** et le dimère acide quinoléine-diazaanthracène **XIX** est ensuite effectuée en utilisant l'agent de couplage PyBOP. Le synthon acide aminé de base de

cette série, l'hexamère **XXIII**, est finalement obtenu avec un rendement de 70%. Ce synthon est ensuite déprotégé d'une part sous sa forme amine par une solution à 20% de TFA dans le chloroforme pour fournir l'hexamère amine **XXIV** avec un rendement de 98%, et d'autre part sous sa forme acide par cinq équivalents d'hydroxyde de sodium dans un mélange THF/MeOH 2:1 pour obtenir l'hexamère acide **XXV** avec un rendement de 97%. Le couplage entre l'hexamère acide **XXV**, après activation de celui-ci par le réactif de Ghosez, et l'hexamère amine **XXIV** permet d'accéder au dodécamère **XXVI** avec un rendement de 47%. Enfin, la synthèse du tridécamère **XXVII** est réalisée par couplage entre deux équivalents d'hexamère amine **XXIV** et le dérivé diacide du diazaanthracène **I** préalablement converti en chlorure d'acide correspondant par le réactif de Ghosez (rendement de 70%).

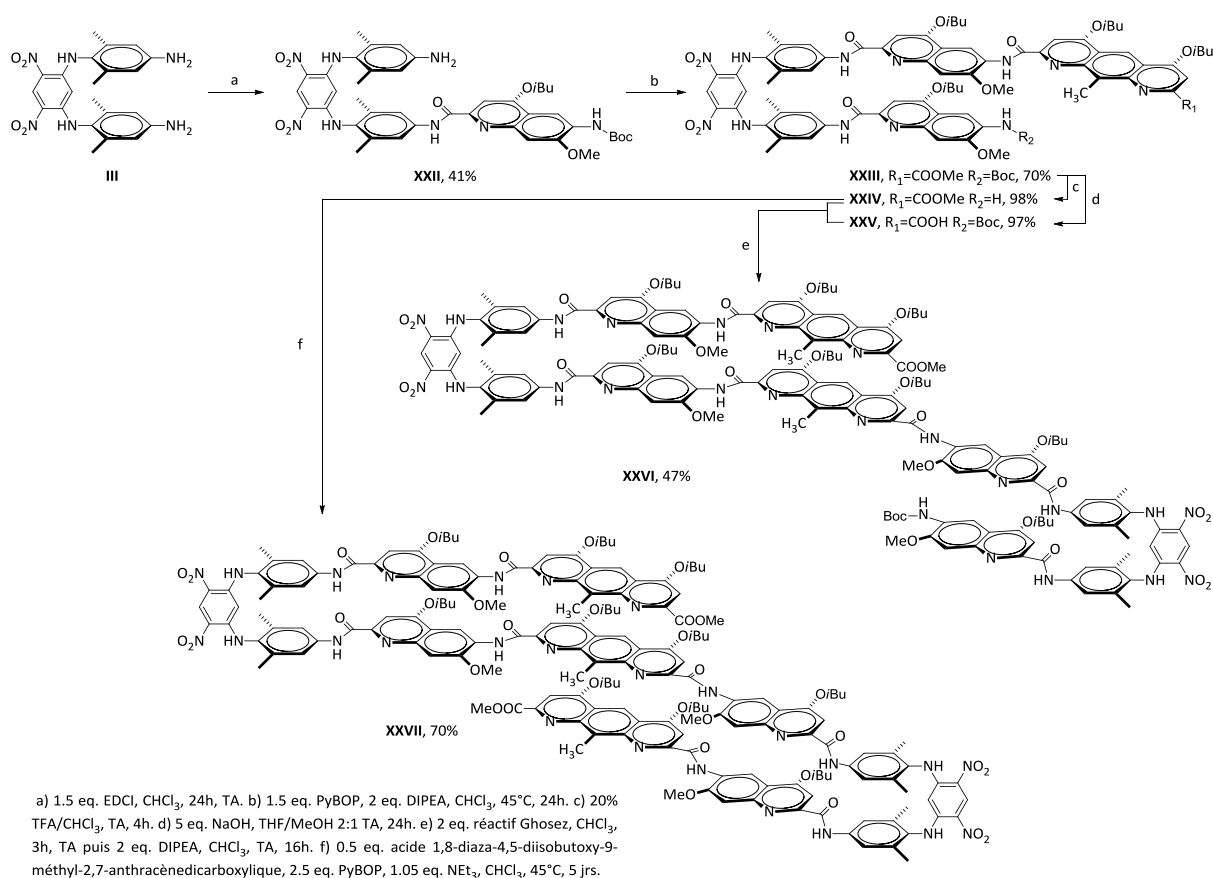


Figure 23 : Synthèse des composés **XXII** à **XXVII**.

3.2. Résultats et discussion

a. Études en solution des dérivés possédant un seul coude

L'étude par RMN ¹H à +25°C dans le CDCl₃ du pentamère **XV**, de l'heptamère **XVI** et du nonamère **XVII** révèle des spectres aux allures similaires (Figure 24). En particulier, les H_{int} ne subissent pas de variations de leur déplacement chimique ($\delta_{\text{H}_{\text{int}}}$, **XV** = 4,80 ppm, $\delta_{\text{H}_{\text{int}}}$, **XVI** = 4,80 ppm et $\delta_{\text{H}_{\text{int}}}$, **XVII**

= 4,78 ppm). Ces observations sont cohérentes avec les résultats obtenus au chapitre précédent pour les composés à un seul coude de la série xylyle. L'élongation des brins crée ainsi une augmentation de l'empilement aromatique sans pour autant que l'allure des spectres de RMN ^1H des composés **XV** à **XVII** ne s'en trouve modifiée.

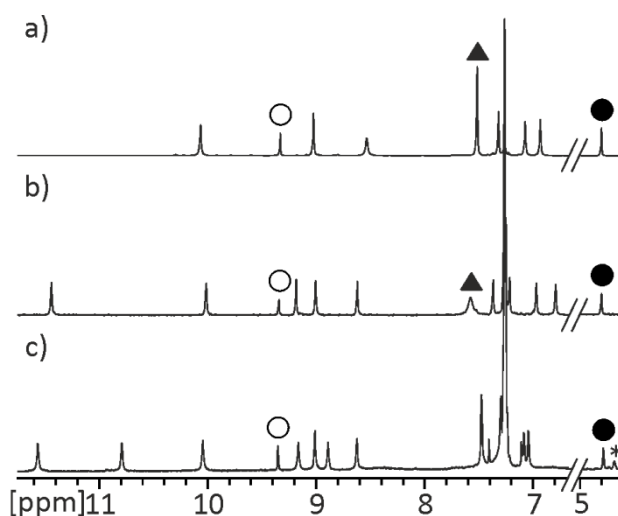


Figure 24 : Spectres RMN ^1H 400 MHz à +25°C dans le CDCl_3 a) du pentamère **XV**, b) de l'heptamère **XVI** et c) du nonamère **XVII** (700 MHz). Le symbole * indique la présence d'une impureté dans le nonamère **XVII**.

Attribution complète des signaux de RMN ^1H

L'attribution complète des signaux de RMN ^1H de ces composés par des expériences de RMN multidimensionnelles (HSQC, HMBC, TOCSY ou DIPSY et ROESY) met quant à elle en évidence une évolution de l'allure des signaux des protons H_1 et H_1' pour ces trois composés (Figure 24). Ainsi, en ce qui concerne le pentamère **XV**, le pic correspondant à ces signaux est fin et unique (à 7,51 ppm) et traduit un échange rapide entre les protons H_1 et H_1' . Ce même pic est également présent sur le spectre de l'heptamère **XVI** (à 7,57 ppm). Il y apparaît cependant plus large alors même que les autres pics restent fins. Cela traduit un ralentissement de la dynamique des noyaux xyléniques par rapport à celle du dérivé précédent. Enfin, aucun pic correspondant à H_1 et H_1' n'est observable sur le spectre RMN ^1H du nonamère **XVII** à +25°C dans le CDCl_3 . À cette température, l'état de coalescence entre ces deux pics est donc atteint. Cette évolution allant d'un échange rapide jusqu'à un état de coalescence des pics correspondant aux protons aromatiques xyléniques observée lors de l'élongation des brins traduit une diminution de la dynamique moléculaire liée à la rigidification des structures par un phénomène d'empilement aromatique croissant. Par ailleurs, pour l'ensemble de ces composés, les signaux correspondant aux $-\text{CH}_3$ xyléniques apparaissent sous formes non différenciées. Dans cette série, la dynamique des unités xyléniques est donc trop importante pour permettre d'apprécier la différenciation entre les $-\text{CH}_3$ situés à l'intérieur et à l'extérieur de la courbure.

La diminution de la température d'acquisition en RMN ^1H pour l'heptamère **XVI** (Figure 25) permet d'observer un élargissement du signal correspondant à H_1 et H_1' puis sa disparition autour de -15°C (température de coalescence).

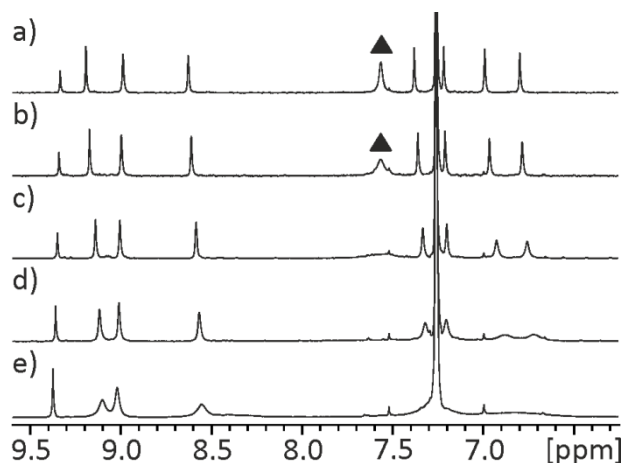


Figure 25 : Spectres RMN ^1H 400 MHz de l'heptamère **XVI** dans le CDCl_3 à a) $+40^\circ\text{C}$, b) $+25^\circ\text{C}$, c) 0°C , d) -25°C et e) -50°C . Les triangles noirs marquent le pic d'échange rapide entre H_1 et H_1' .

De même, la diminution de la température d'acquisition permet d'observer pour le nonamère **XVII** (Figure 26) le passage de l'état de coalescence (autour de $+25^\circ\text{C}$) à celui d'échange lent entre les pics correspondant aux protons H_1 et H_1' (à partir de $+5^\circ\text{C}$). En revanche, l'augmentation de la température jusqu'à $+80^\circ\text{C}$ dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ne permet pas d'observer l'apparition du pic d'échange rapide entre ces protons.

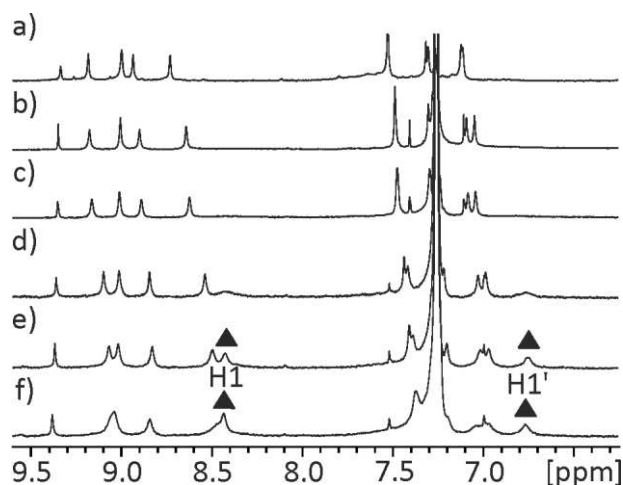


Figure 26 : Spectres RMN ^1H 400 MHz du nonamère **XVII** a) dans le $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ à $+80^\circ\text{C}$, puis dans le CDCl_3 à b) $+40^\circ\text{C}$, c) $+25^\circ\text{C}$, d) 0°C , e) -25°C et f) -50°C . Les triangles noirs marquent les pics d'échange lent correspondant à H_1 et H_1' .

Les données des spectres ROESY-2D ^1H - ^1H ne nous fournissent que peu d'information sur le repliement en solution de ces composés. En effet, pour l'heptamère **XXVI** et le nonamère **XXVII**, mis à part les corrélations au niveau du coude et les corrélations intrabrin, aucune autre corrélation, de type interbrin notamment, n'est observée. Il est donc impossible de savoir si les structures se replient en conformation parallèle ou antiparallèle.

b. Études en solution des dérivés possédant plusieurs coudes

Les spectres de RMN ^1H à +25°C dans le CDCl_3 de l'hexamère **XXIII** et du tridécamère **XXVII** ne révèlent pas de blindage significatif de l'ensemble des signaux lors de l'accroissement de la taille des oligomères (Figure 27). En particulier, le H_{int} ne subit qu'une variation mineure de son déplacement chimique ($\delta_{\text{H}_{\text{int}}}$, **XXIII** = 4,79 ppm et $\delta_{\text{H}_{\text{int}}}$, **XXVII** = 4,78 ppm). Ces résultats indiquent que l'ajout d'un coude ne modifie que peu l'architecture de l'hexamère déjà bien pré-organisé par son pseudo-coude β xyle.

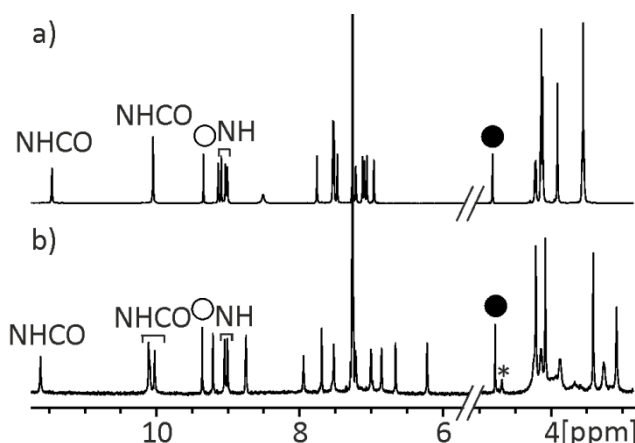


Figure 27 : Spectres RMN ^1H 400 MHz à +25°C dans le CDCl_3 a) de l'hexamère **XXIII** et b) du tridécamère **XXVII**. Le symbole * indique la présence d'une impureté dans le tridécamère **XXVII**.

Attribution complète des signaux de RMN ^1H

Des expériences de RMN multidimensionnelles (HSQC, HMBC, TOCSY ou DIPSY et ROESY) ont permis d'effectuer l'attribution complète des signaux en RMN ^1H de l'hexamère **XXIII** et du tridécamère **XXVII** à +40°C dans le CDCl_3 (voir tableaux dans 5.5. *Structural assignment of oligomers*). Avant de détailler ces résultats, il est important de noter que l'augmentation de la taille des oligomères réduit très nettement leur solubilité. Ainsi, l'obtention de spectres de qualité suffisante pour effectuer l'attribution complète des signaux en RMN ^1H tend à devenir critique dans des conditions classiques et

nécessite des expériences RMN plus longues sur des appareils plus puissants (par exemple, pour le tridécamère **XXVII** DIPSY de 18h sur 700 MHz à +40°C). En terme de variation de déplacements chimiques, il est tout d'abord possible de mettre en évidence un blindage important du -CH₃ porté par le diazaanthracène central du tridécamère **XXVII** ($\delta_{\text{CH}_3\text{-central, XXVII}} = 2,19$ ppm) par rapport à ceux situés sur les diazaanthracènes en bordure du feuillet ($\delta_{\text{CH}_3\text{-externe, XXVII}} = 3,41$ ppm) ou par rapport au -CH₃ diazaanthracénique de l'hexamère **XXIII** ($\delta_{\text{CH}_3, \text{XXIII}} = 3,49$ ppm, Figure 28). De même, on observe un blindage des signaux correspondant aux protons aromatiques des diazaanthracènes en bordure du feuillet du tridécamère **XXVII** (à 7,98 ; 6,86 et 6,24 ppm) par rapport à ceux du diazaanthracène de l'hexamère **XXIII** (à 9,05 ; 7,70 et 7,39 ppm). Ces blindages au niveau des diazaanthracènes sont caractéristiques de la formation d'un empilement aromatique entre ces unités aromatiques.

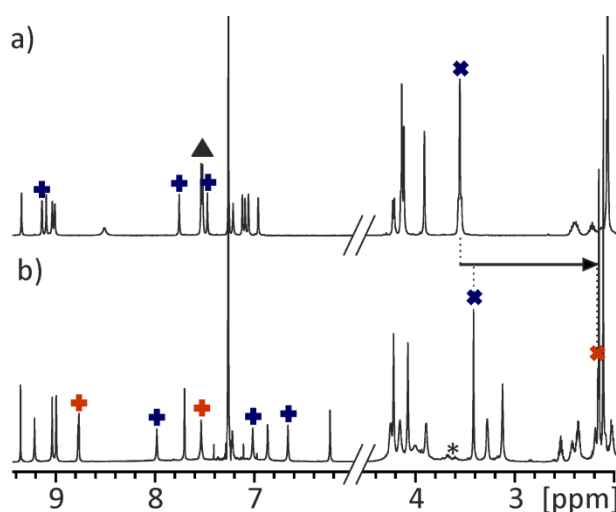


Figure 28 : Spectres RMN ¹H à +40°C dans le CDCl₃ a) de l'hexamère **XXIII** (400 MHz) et b) du tridécamère **XXVII** (700MHz). Les croix droites marquent les protons aromatiques des anthracènes centraux (orange) et externes (bleu). Les croix à 45° marquent les protons des -CH₃ des anthracènes centraux (orange) et externes (bleu). Le triangle noir marque les protons H₁/H₁'. Le symbole * indique la présence d'une impureté dans le tridécamère **XXVII**.

Par ailleurs, l'absence de signaux correspondant aux protons H₁ et H₁' dans le tridécamère **XXVII** est constaté alors que ces derniers sont fins et uniques pour l'hexamère **XXIII** (à 7,51 et 7,47 ppm, Figure 28). De plus, les signaux correspondant aux -OCH₂ portés par les chaînes latérales isobutoxyloxy évoluent, à la même température, d'un état de doublet fin pour l'hexamère **XXIII** (à 4,21 ; 4,10 et 3,55 ppm) à celui de pic large pour le tridécamère **XXVII** (à 4,25 ; 4,15 ; 4,00 ; 3,89 et 3,28 ppm), traduisant ainsi l'apparition de l'état de coalescence pour ces signaux. Ces deux constats indiquent une diminution de la dynamique moléculaire liée à une stabilisation de la structure lors de l'ajout d'un coude supplémentaire.

La diminution de la température d'acquisition en RMN ^1H pour le tridécamère **XXVII** montre l'apparition de l'un des pics correspondant à H_1 à partir de -15°C (à 8,57 ppm pour -50°C , Figure 29), ainsi que la différenciation de l'un des deux signaux correspondant aux $-\text{CH}_3$ portés par les xylènes à partir de -25°C (à 2,15 ppm, Figure 30). Ce phénomène traduit l'apparition d'une différenciation entre les $-\text{CH}_3$ situés à l'intérieur et à l'extérieur de la courbure pour l'un des groupes de xylènes. Il s'agit vraisemblablement des $-\text{CH}_3$ portés par les xylènes situés au centre de la structure, plus stables que ceux situés en bordure. Néanmoins, l'absence de corrélations NH-CO en HMBC empêche d'identifier de manière formelle ces signaux. Au-delà de -25°C , l'agrégation non spécifique devient forte et il est difficile d'observer un quelconque phénomène. En augmentant la température à $+40^\circ\text{C}$, un affinement des signaux, et notamment des doublets correspondant aux $-\text{OCH}_2$ des chaînes isobutoxyles, est observé (Figure 29). Cet affinement illustre une dynamique plus importante de la molécule à haute température.

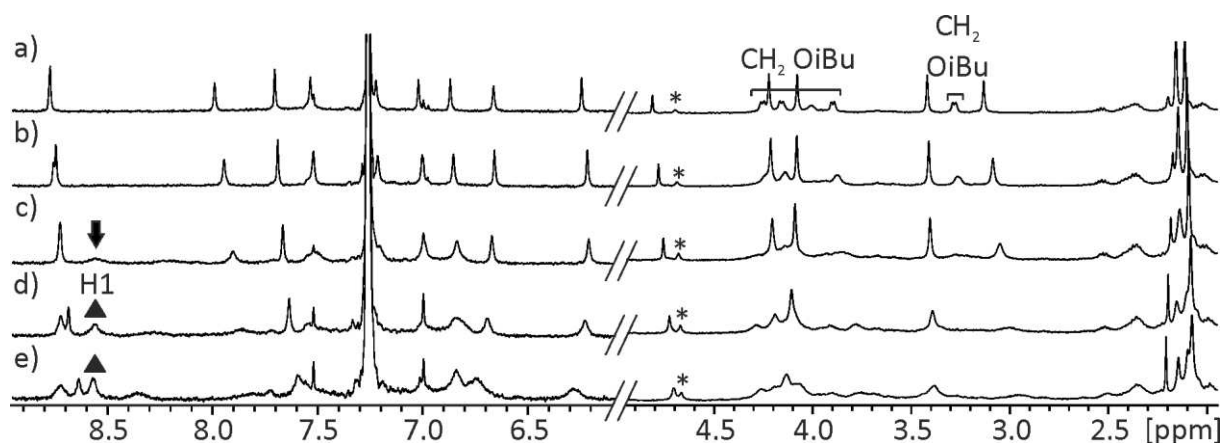


Figure 29 : Spectres RMN ^1H 400 MHz du tridécamère **XXVII** dans le CDCl_3 à a) $+40^\circ\text{C}$, b) $+25^\circ\text{C}$, c) 0°C , d) -25°C et e) -50°C . Les triangles noirs marquent les pics d'échange lent correspondant à H_1 . Le symbole * indique la présence d'une impureté.

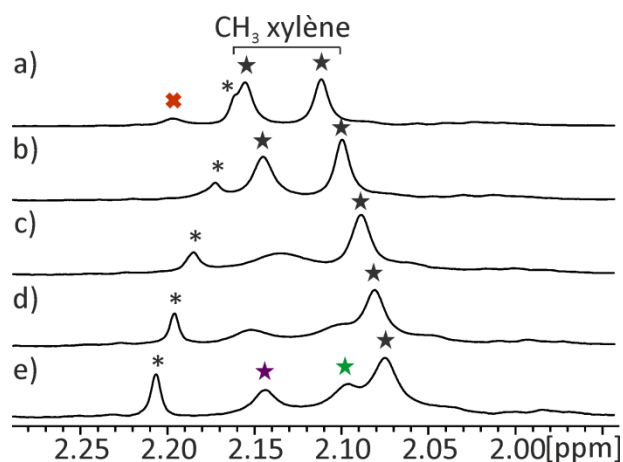


Figure 30 : Spectres RMN ^1H 400 MHz du tridécamère **XXVII** dans le CDCl_3 à a) $+40^\circ\text{C}$, b) $+25^\circ\text{C}$, c) 0°C , d) -25°C et e) -50°C . La croix orange marque le $-\text{CH}_3$ diazaanthracénique central. Les étoiles marquent les $-\text{CH}_3$ xyléniques différenciés (violet et vert) ou non (gris). Le symbole * indique la présence d'acétone dans le tube.

L'absence de données de qualité suffisante en ROESY-2D ^1H - ^1H pour le tridécamère **XXVII** ne nous permet malheureusement pas d'obtenir des informations sur son repliement en solution. La solubilité de ce composé constitue ici un frein majeur à son étude structurale.

3.3. Conclusion

Le développement de cette seconde génération de foldamères courbés repliés en feuillet β a tout d'abord mis en œuvre la synthèse de dérivés possédant un seul coude de longueur de brin croissante. L'étude en solution de ces composés a mis en évidence l'absence de variation des valeurs de déplacement chimique de leurs H_{int} conformément aux résultats obtenus dans le chapitre précédent sur l'élongation des brins dans la série xyle. En revanche, la comparaison des spectres de RMN ^1H à +25°C dans le CDCl_3 révèle une modification importante de l'allure des signaux correspondant à H_1 et H_1' . Les pics correspondant à ces protons évoluent ainsi d'un état d'échange rapide (fin et unique pour le pentamère **XV**) à celui de coalescence (aucun pic pour le nonamère **XVII**), *via* un état intermédiaire (pic large et unique pour l'heptamère **XVI**). L'augmentation de la température de coalescence des protons H_1 et H_1' lors de l'accroissement de la longueur des brins traduit un ralentissement de la dynamique moléculaire et suggère un effet coopératif des unités aromatiques sur la stabilité générale de la structure.

Les composés à plusieurs coudes de cette seconde génération de foldamères courbés repliés en feuillet β ont été synthétisés à partir du coude diamine **III**. Deux réactions de couplage successives permettent d'obtenir le synthon acide aminé de base de cette série, l'hexamère **XXIII**. Après déprotection et couplage avec le dérivé diacide du diazaanthracène, ce dernier fournit le tridécamère **XXVII**. L'étude en solution de ces deux composés montre un blindage important des protons diazaanthracéniques du tridécamère **XXVII** par rapport à ceux de l'hexamère **XXIII** (en particulier au niveau du $-\text{CH}_3$ central). Ce phénomène est le signe de l'apparition d'un empilement aromatique majeur au niveau des noyaux diazaanthracènes. De plus, une augmentation importante de la température de coalescence des signaux correspondant à H_1 et H_1' est mise en avant entre ces deux composés. Elle apparaît comme étant synonyme d'une diminution de la dynamique moléculaire lors de l'ajout d'un coude supplémentaire. Malgré l'absence de données de ROESY-2D sur le repliement en solution ou de données structurales à l'état solide, cette seconde génération de foldamères courbés a révélé une forte stabilisation de son repliement lors de l'augmentation de la taille des oligomères. Ce résultat, similaire à ceux précédemment obtenus pour les molécules de première génération, laisse présager d'une architecture également conforme au design pour ces molécules de seconde génération. Cependant, l'étude des composés de cette série a également montré que l'augmentation de la longueur

des brins a des conséquences non négligeables sur leur solubilité, vraisemblablement à cause de l'agrégation non spécifique induite par l'empilement intermoléculaire. Ce facteur est malheureusement très limitant pour la synthèse de dérivés de plus haut poids moléculaire ou pour l'étude structurale de ces composés en solution.

4. Conclusion du chapitre 4

L'utilisation d'unités aromatiques capable de générer un angle dans le feuillet plan a permis l'introduction d'une courbure au sein des oligoamines et oligoamides aromatiques en feuillet β étudiés ici. L'étude préalable de deux macrocycles possédant des unités centrales différentes a montré que le dérivé diazaanthracénique était plus rigide que son homologue pyridinique, traduisant ainsi que la surface aromatique disponible pour générer l'empilement aromatique constitue l'élément essentiel de la stabilité de ces structures. Cette rigidité a également été caractérisée dans le cas des foldamères courbés à plusieurs coudes de première génération, principalement en RMN ^1H par la différenciation entre les $-\text{CH}_3$ xyléniques internes et externes et l'échange lent entre les protons H_1 et H_1' sur tout ou partie de la gamme de température. Le contrôle conformationnel, autre propriété remarquable, a aussi été associé à ce type d'objets courbés. En effet, la courbure initiée par les brins privilégie très fortement des systèmes en conformation parallèle, où l'empilement aromatique interbrin intramoléculaire est possible, au détriment des systèmes en conformation antiparallèle. Les études structurales en solution des dérivés macrocycliques et à plusieurs coudes, ainsi que les résultats à l'état solide obtenus pour ces mêmes dérivés, ont montré un repliement en conformation parallèle pour toutes ces structures, sans qu'aucune trace de la seconde conformation n'ait pu être détectée. L'introduction d'une courbure dans ces feuillets nous a ainsi permis de mieux contrôler le repliement de ces oligomères.

Notre volonté d'élaborer des structures plus complexes nous a conduit au développement d'une seconde génération de foldamères courbés en feuillet β possédant des unités quinoléiques supplémentaires. L'accroissement de la longueur des brins des structures ne possédant qu'un seul coude ou l'ajout de coudes supplémentaires aux structures à plusieurs coudes entraînent, comme dans le cas des composés de première génération, une diminution de la dynamique moléculaire synonyme d'une meilleure stabilisation de ces architectures. Cependant, la grande surface aromatique créée alors induit malheureusement des problèmes de solubilité limitant l'étude structurale et la synthèse de dérivés de plus haut poids moléculaire.

5. Experimental part

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 7.05T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 300 MHz for ^1H 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 9.4T 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 16.45T 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.

TOCSY. Total Correlation Spectroscopy (TOCSY) experiments were recorded at 400 MHz or at 700 MHz. They were used to identify protons of oligomer that belong to the same whole spin system regardless of the exact topology 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 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.

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 or 700 MHz. They were used to observe intramolecular dipolar couplings between protons. 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 400 or 700 MHz and were used to observe dipolar interactions between protons 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.

5.2. Methods for X-ray crystallography

X-ray analyses were carried out at the IECB X-ray facility (UMS 3033 CNRS) on a R-Axis Rapid Rigaku MSC with a Cu rotating anode and an image plate⁹ as detector, or a Bruker Enraf Nonius CAD4 diffractometer using the CuK α radiation, or a Bruker Enraf Nonius Kappa CCD diffractometer using the MoK α radiation, both equipped with a sealed tube and a graphite monochromator and at the French CRG Beamline FIP at ESRF at the wavelength 0.81 Å. The crystals were mounted on cryo-loops after quick soaking on Paratone—N oil from Hampton research and flash-frozen. The unit cell determination, data reduction and collect on Kappa were performed using the supergui/EvalCCD program suite¹⁰ on the full set of data. Except for CAD4 unit cell determination, all reflections were used for unit cell refinement. The structures were solved by direct methods and refined using Shelx 97 suite of programs¹¹ in the integrated WinGX system¹². The positions of the H atoms were deduced from coordinates of the non-H atoms and confirmed by Fourier synthesis. The non-H atoms were refined with anisotropic temperature parameters. H atoms were included for structure factor calculations but not refined.

Crystallographic data have been deposited in the Cambridge Crystallographic Data Centre. Copies of these data can be obtained free of charge from the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK (fax: +44 1223 336 033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

⁹ R. (1996). PROCESS. Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.

¹⁰ Bruker AXS BV, 1997-2004; A. J. M. Duisenberg, L. M. J. Kroon-Batenburg, A. M. M. Schreurs. *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 220-229.

¹¹ G. M. Sheldrick. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112-122.

¹² L.J. Farrugia. *J. Appl. Cryst.*, **1999**, *32*, 837-838.

5.3. Summary of X-Ray crystallographic data

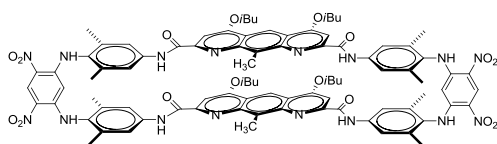
Name	Diazaanthracene macrocycle, IV	Tridecamer Diazaanthracene Series, XII
Formula	C ₉₅ H ₉₇ Cl ₁₅ N ₁₆ O ₁₈	C ₁₆₃ H ₁₇₀ Cl ₉ N ₂₆ O ₃₀
M	2282.63	3292.29
Crystal system	Triclinic	Triclinic
Space group	P -1	P -1
a/Å	14.5984(5)	16.044(3)
b/Å	16.9665(6)	16.044(3)
c/Å	24.2101(17)	33.223(7)
α/o	94.169(7)	88.17(3)
β/o	106.752(7)	88.17(3)
γ/o	103.726(7)	84.50(3)
U/Å³	5513.4(5)	8505(3)
T /K	566(2)	293(2)
Z	2	2
ρ/g cm⁻¹	1.375	1.286
Size (mm)	0.200 x 0.200 x 0.200	0.01 x 0.01 x 0.01
λ/ Å	1.54178	0.800
μ/mm⁻¹	4.006	0.467
Absorption correction	none	none
Unique data	11460	22456
Parameters / Restraints	0 / 1293	0 / 2054
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.1134, wR2 = 0.3060	R1 = 0.1339, wR2 = 0.3654
R indices (all data)	R1 = 0.1516, wR2 = 0.3387	R1 = 0.1494, wR2 = 0.3883
Goodness of fit	1.093	1.044
CCDC#		

5.4. Methods for chemical synthesis

All reactions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich, TCI Chemicals or Alfa-Aesar and were used without further purification unless otherwise specified. Tetrahydrofuran (THF) and dichloromethane (DCM) were dried over alumina columns; chloroform, triethylamine (Et₃N) and diisopropylethylamine (DIEA) were distilled over 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 purifications were carried out on Merck GEDURAN Si60 (40-63 μm). Circular chromatography purifications were carried out on Chromatotron[®] with silica gel, Merck grade 7749, TLC grade with binder and fluorescent indicator. 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 and a Voyager DE-STR mass spectrometer from AB Sciex, Les Ulis, France.

a. Synthesis of macrocycles

Synthesis of diazaanthracene macrocycle, **IV** :



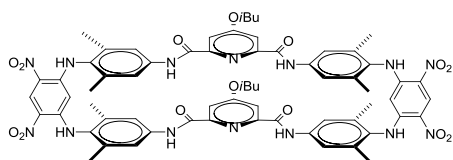
Compound **III**¹³ (0.044 g, 0.1 mmol) and dimethyl 1,8-diaza-4,5-diisobutoxy-9-methyl-2,7-anthracene dicarboxylate **I'** (0.042 g, 0.1 mmol) were dissolved in CHCl₃ (144 mL), then distilled DIEA (0.1 mL, 0.6 mmol) and PyBOP (0.315 g, 0.6 mmol) were added. The reaction mixture

was allowed to reach +45°C and stirred for 7 days. Then the solution was washed with H₂O and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂/AcOEt (99:1, vol/vol) and product **IV** was obtained as a yellowish solid (0.020 g, 24% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10.18 (s, 4H), 9.35 (s, 2H), 9.02 (s, 4H), 8.54 (s, 2H), 8.38 (s, 4H), 7.31 (s, 4H), 6.69 (s, 4H), 4.76 (s, 2H), 4.18 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 4H), 3.95 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 4H), 3.35 (s, 6H), 2.38 (m, 4H), 2.14 (s, 12H), 2.12 (s, 12H), 1.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 12H), 1.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 12H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ 163.52, 161.74, 151.19, 148.28, 143.53, 138.28, 137.71, 136.84, 134.54, 130.38, 129.41, 125.05, 120.17, 119.29, 118.29, 113.57, 95.83, 94.37, 75.37, 28.47, 19.32, 19.17, 18.38, 17.90, 13.27. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₉₀H₉₃N₁₆O₁₆ [M+H]⁺ 1653.69562 Found 1653.69510.

Synthesis of pyridinyl macrocycle, **V** :

¹³ For synthesis, see chapter 1, compound **VII**.

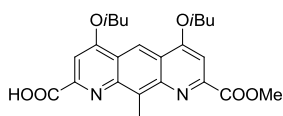


4-isobutyloxy-2,6-pyridinedicarboxylic acid⁸ (0.034 g, 0.14 mmol) was suspended in anhydrous CHCl_3 (1 mL). Oxalyl chloride (0.12 mL, 1.4 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 2h to yield acid chloride as a white solid. To a solution of compound III (0.063 g, 0.14 mmol) and distilled DIEA (0.15 mL, 0.87 mmol) in anhydrous CHCl_3 (1 mL) was added dropwise a solution of the freshly prepared diacid chloride in anhydrous CHCl_3 (1 mL) via a syringe. The reaction was allowed to proceed at room temperature for 16h. The solution was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (SiO_2) eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (98:2, vol/vol) getting **V** as a yellowish solid (0.030 g, 33% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.35 (s, 2H), 9.11 (s, 4H), 9.07 (s, 4H), 8.31 (s, 4H), 7.67 (s, 4H), 6.76 (s, 4H), 4.73 (s, 2H), 3.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 2.24 – 2.17 (m, 2H), 2.15 (s, 12H), 2.13 (s, 12H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ 168.05, 160.65, 150.64, 148.23, 138.45, 137.01, 136.56, 130.94, 129.51, 125.08, 120.26, 118.36, 111.93, 93.91, 75.70, 28.13, 19.22, 18.54, 17.94. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{66}\text{H}_{67}\text{N}_{14}\text{O}_{14}$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 1279.49619 Found 1279.49632.

b. Synthesis of multi-turn structures Diazaanthracene Series

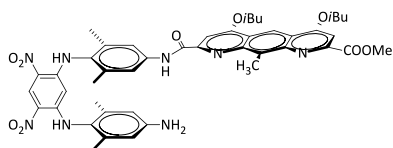
Synthesis of 7-(methoxycarbonyl)-9-methyl-4,5-bis(2-methylpropoxy)anthracene-2-carboxylic acid, **VII** :



Dimethyl 1,8-diaza-4,5-diisobutoxy-9-methyl-2,7-anthracene dicarboxylate⁷ (2.946 g, 6.5 mmol) and sodium hydroxyde (0.285 g, 7.1 mmol) were dissolved in a mixture THF/MeOH (8:2). The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 16h. The solvents were evaporated and the solution acidified to $\text{pH} = 1$ by HCl 1N. Compound was extracted by CH_2Cl_2 , washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered, and then concentrated to give compound **VII** without any further purification (2.798 g, 98% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.04 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.14 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.33 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 2.37 (dt, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 2H), 1.22 (d, $J = 1.8$ Hz, 6H), 1.20 (d, $J = 1.8$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 166.27, 165.06, 164.42, 163.45, 150.47, 148.13, 145.91, 143.58, 137.28, 121.83, 121.41, 114.20, 99.20, 96.53, 75.75, 75.34, 53.38, 28.44, 28.37, 19.27, 19.22, 12.87. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 441.20264 Found 441.20221.

Synthesis of tetramer-NH₂, **VIII** :

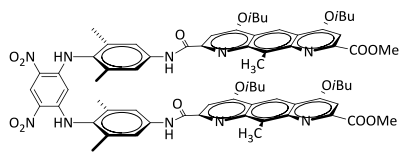


Compound III (0.067 g, 0.15 mmol) and compound **VII** (0.067 g, 0.15 mmol) were dissolved in CHCl_3 (10 mL), then EDCI (0.034 g, 0.18 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 24h. Then the solution was washed with H_2O and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2) eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (99:1, vol/vol) and product **VIII** was obtained as a yellowish solid (0.044 g, 33% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.36 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (s, 3H), 6.28 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.42 – 2.35 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.92 (s, 6H), 1.21 (d, $J = 0.9$ Hz, 6H), 1.21 (d, $J = 1.2$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ 166.47, 164.48, 163.72, 162.58, 151.81, 150.26, 149.12, 148.15, 146.40, 146.13, 144.94, 130.87, 129.51, 125.26, 125.10, 124.92, 121.77, 121.66, 119.75, 114.95, 114.21, 98.96, 96.48, 94.24, 75.51, 75.35, 53.46, 28.47, 28.44, 19.32, 18.18, 17.94, 13.19. HRMS (ES^+): m/z calcd for

C₄₆H₅₁N₈O₉ [M+H]⁺ 859.37798 Found 859.37717.

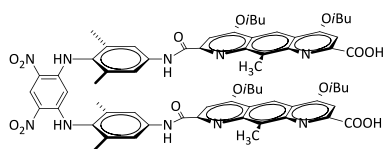
Synthesis of pentamer, IX :



Compound III (0.068 g, 0.15 mmol) and compound VII (0.171 g, 0.4 mmol) were dissolved in CHCl₃ (15 mL), then DIEA (0.14 mL, 0.78 mmol) and PyBOP (0.405 g, 0.78 mmol) were added. The reaction mixture was allowed to stir at +45°C for 24h. Then the solution was washed with H₂O and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂/MeOH (98:2, vol/vol) and product IX was obtained as a yellowish solid (0.15 g, 75% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.17 (s, 2H), 9.35 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.42 (s, 2H), 7.55 (s, 4H), 7.36 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 10H), 3.62 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 3.23 (s, 6H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.17 (s, 11H), 2.12 (s, 12H), 2.04 - 2.00 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 12H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 12H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ 166.37, 163.11, 163.06, 162.04, 151.15, 149.45, 148.37, 145.41, 143.98, 137.65, 137.41, 137.04, 130.43, 125.06, 120.85, 120.67, 119.11, 113.12, 98.46, 95.63, 75.15, 74.79, 32.03, 31.07, 29.17, 28.57, 28.23, 22.84, 19.32, 19.07, 18.10, 14.26, 12.91. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₇₀H₇₇N₁₀O₁₄ [M+H]⁺ 1281.5621 Found 1281.56371.

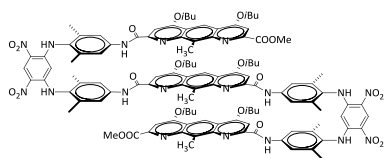
Synthesis of pentamer-diCOOH, X :



Compound IX (0.15 g, 0.12 mmol) and sodium hydroxyde (0.023 g, 0.58 mmol) were dissolved in a mixture THF/MeOH (8:2). The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 16h. The solvents were evaporated and the solution acidified to pH =1 by HCl 1N. Compound was extracted by CH₂Cl₂, washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered, and then concentrated to give compound X without any further purification (0.130 g, 89% yield).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 12.22 (s, 2H), 10.23 (s, 2H), 9.46 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.64 (s, 4H), 7.42 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.17 (d, J = 6Hz, 4H), 3.51 (d, J = 6 Hz, 4H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 12H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 12H). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 101 MHz) : δ 171.10, 165.99, 162.33, 161.95, 161.20, 149.99, 147.37, 136.89, 136.33, 124.00, 118.55, 73.63, 72.33, 42.62, 27.75, 27.42, 18.63, 18.33, 17.44, 12.42. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₆₈H₇₃N₁₀O₁₄ [M+H]⁺ 1253.5308 Found 1253.52908.

Synthesis of nonamer, XI :

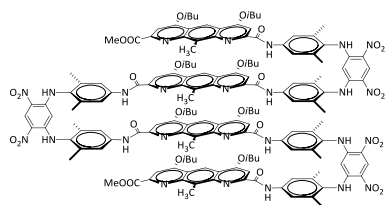


1,8-diaza-4,5-diisobutoxy-9-methyl-2,7-anthracene dicarboxylate I⁷ (0.011 g, 0.025 mmol) was suspended in anhydrous CHCl₃ (1 mL). Oxalyl chloride (22 μL, 0.26 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 2h to yield acid chloride as a white solid. To a solution of compound VIII (0.044 g, 0.05 mmol) and distilled DIEA (22 μL, 0.13 mmol) in anhydrous CHCl₃ (1 mL) was added dropwise a solution of the freshly prepared diacid chloride in anhydrous CHCl₃ (1 mL) via a syringe. The reaction was allowed to proceed at room temperature for 16h. The solution was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂/MeOH (99:1, vol/vol) getting XI as a yellowish solid (0.045 g, 83% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10.10 (s, 2H), 9.63 (s, 2H), 9.37 (s, 2H), 9.10 (s, 2H), 9.03 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.44 (s, 4H), 7.32 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.56 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.98 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 3.91 (s, 6H), 3.86 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 3.24 (s, 6H), 3.07 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 2H), 2.16 (s, 12H), 2.09 (s, 12H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.16 (dd, J = 6.4 Hz, 24H), 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 12H). ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, +80°C) : δ 168.69, 166.26, 166.07, 165.79, 164.83, 164.46, 154.03,

152.48, 151.50, 151.29, 148.49, 146.90, 146.48, 140.64, 140.56, 140.39, 140.32, 139.75, 133.51, 133.47, 132.24, 128.33, 128.29, 123.86, 123.55, 123.27, 121.94, 121.89, 115.98, 101.63, 98.73, 98.51, 97.99, 55.78, 31.53, 31.46, 31.02, 22.27, 22.21, 21.86, 20.98, 15.83, 15.17. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₁₅H₁₂₃N₂₂O₁₈ [M+H]⁺ 2107.90601 Found 2107.9057.

Synthesis of tridecamer, **XII** :



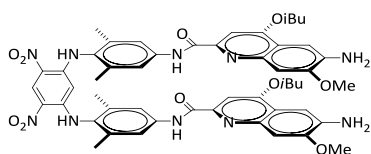
Compound **X** (0.087 g, 0.07 mmol) was suspended in anhydrous CHCl₃ (1 mL). Oxalyl chloride (44 μL, 0.5 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 2h to yield acid chloride as a white solid. To a solution of compound **VIII** (0.120 g, 0.14 mmol) and distilled DIEA

(89 μL, 0.5 mmol) in anhydrous CHCl₃ (1 mL) was added dropwise a solution of the freshly prepared diacid chloride in anhydrous CHCl₃ (1 mL) via a syringe. The reaction was allowed to proceed at room temperature for 16h. The solution was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (SiO₂) and circular chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂/AcOEt (96:4, vol/vol) getting **XII** as a yellowish solid (0.086 g, 42% yield).

¹H NMR (C₂D₂Cl₄, 700 MHz): δ 9.90 (s, 2H), 9.59 (s, 2H), 9.36 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 9.23 (s, 2H), 9.08 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 8.22 (s, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.62 (s br, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.07 (s br, 4H), 6.64 (s, 2H), 6.43 (s, 4H), 6.24 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.78 (s, 10H), 3.64 (s, 4H), 3.17 – 3.07 (m, 10H), 2.56 (s, 6H), 2.18 (s, 12H), 2.11 (s, 6H), 2.06 (s, 6H), 1.97 (s, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.19 (s, 24H), 1.08 (s, 12H), 0.84 – 0.79 (m, 12H). ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz, 0°C) : δ 162.63, 162.40, 161.46, 160.82, 160.61, 150.76, 150.62, 148.14, 147.95, 143.58, 143.21, 143.01, 137.58, 137.22, 136.34, 130.89, 130.39, 130.07, 129.45, 125.02, 124.78, 120.20, 119.78, 119.71, 118.35, 112.79, 112.47, 94.43, 74.85, 74.69, 74.33, 53.21, 28.42, 19.44, 19.34, 18.89, 12.99. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₆₀H₁₆₉N₂₆O₃₀ [M+H]⁺ 2934.2498 Found 2934.25667.

c. Synthesis of mono-turn structures Quinoline-Diazaanthracene Series

Synthesis of pentamer-NH₂, **XIII** :

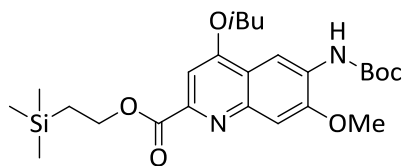


Pentamer **XV**¹⁴ (0.110 g, 0.09 mmol) was dissolved in a solution 20% TFA/CH₂Cl₂ (15 mL) and stirred for 4h at room temperature. Then toluene (10 mL) was added to the solution and evaporated. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL), and washed with saturated NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, filtered and then concentrated to give compound **XIII** (0.074 g, 81% yield) as a yellowish solid which was used without further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.09 (s, 2H), 9.33 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 7.53 (s, 4H), 7.06 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.06 (s, 12H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H).

¹⁴ For synthesis, see compound **II** chapter 3.

Synthesis of Quinoline-COOTMSE, **XXVIII** :

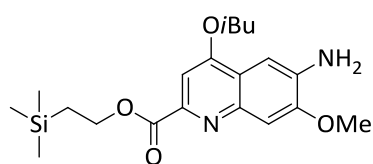


Quinoline-COOH¹⁵ (1.2 g, 3 mmol) and HBTU (1.75 g, 4.6 mmol) were dissolved under nitrogen atmosphere in dry DMF (15 mL), then DIEA (1.1 mL, 6.1 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 30 minutes then 2-trimethylsilylethanol was added (0.9 mL, 6.1 mmol). The reaction

was stirred at room temperature for 16h then the solvents were evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂/MeOH (99:1, vol/vol) and product **XXVIII** was obtained as a solid (1.336 g, 89% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.78 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.66 – 4.46 (m, 2H), 4.03 (s, 5H), 2.33 (dt, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.40 – 1.21 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.10 (s, 9H).

Synthesis of Quinoline-COOTMSE-NH₂, **XXIX** :

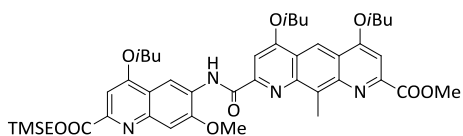


Quinoline-COOTMSE **XXVIII** (1.33 g, 2.7 mmol) was dissolved in a THF (14 mL) under nitrogen atmosphere and HCl (68 mmol) from a solution 4M HCl in dioxane was added (17 mL). The reaction was stirred at room temperature for 16h. The solvents were evaporated. The residue was dissolved in AcOEt and washed with saturated

NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, filtered and then concentrated to give compound **XXIX** after purification by chromatography (SiO₂) eluting with Cyclohexane/AcOEt (8:2) (0.823 g, 78% yield).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7.29 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 3.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.17 (dt, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.15 – 1.10 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.09 (s, 9H).

Synthesis of dimer Quinoline-Diazaanthracene, **XXX** :



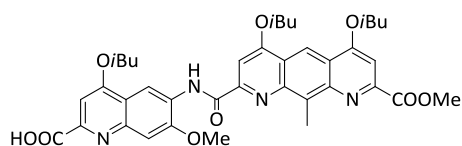
Compound **VII** (0.928 g, 2.1 mmol) was suspended in anhydrous CHCl₃ (20 mL). Oxalyl chloride (0.9 mL, 10.5 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for

at least 2h to yield acid chloride as a white solid. To a solution of Quinoline-COOTMSE-NH₂ **XXIX** (0.823 g, 2.1 mmol) and distilled NEt₃ (0.3 mL, 2.3 mmol) in anhydrous CHCl₃ (10 mL) was added dropwise a solution of the freshly prepared diacid chloride in anhydrous CHCl₃ (5 mL) via a syringe. The reaction was allowed to proceed at room temperature for 16h. The solution was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with CH₂Cl₂/MeOH (96:4, vol/vol) getting **XXX** as a yellowish solid (1.54 g, 90%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 11.66 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.66 – 4.50 (m, 2H), 4.20 – 4.17 (m, 5H), 4.14 – 4.11 (m, 5H), 4.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.42 – 2.33 (m, 3H), 1.38 – 1.25 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 18H), 0.12 (s, 9H).

¹⁵ For synthesis, see compound **IX** chapter 3.

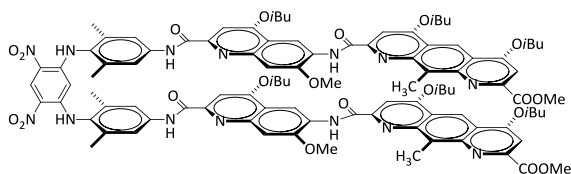
Synthesis of dimer-COOH Quinoline-Diazaanthracene, **XIX** :



Compound **XXX** (1.539 g, 1.9 mmol) was dissolved in a solution 20% TFA/ CHCl_3 (100 mL) and stirred for 16h at room temperature. Then toluene (10 mL) was added to the solution and evaporated. The residue was precipitated in citric acid 5% solution and filtrated to give compound **XIX** (1.29 g, 96% yield) as a solid which was used without further purification.

^1H NMR (Pyr- d_5 , 300 MHz): δ 13.29 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 5.71 (s, 3H), 5.67 (s, 3H), 5.63 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.60 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.37 (s, 3H), 3.86 – 3.77 (m, 3H), 2.74 (dd, $J = 6.5, 3.3$ Hz, 18H). No recorded ^{13}C spectrum due to low solubility. HRMS (ES $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_9$ [M+H] $^+$ 713.3187 Found 713.31872.

Synthesis of heptamer, **XVI** :

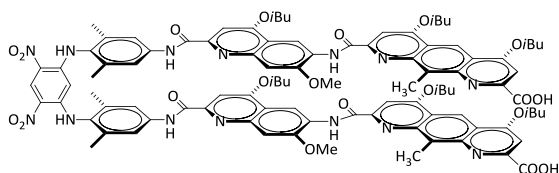


Compound **III** (0.073 g, 0.17 mmol) and compound **XIX** (0.262 g, 0.37 mmol) were dissolved in CHCl_3 (6 mL), then DIEA (87 μL , 0.5 mmol) and PyBOP (0.261 g, 0.5 mmol) were added. The reaction mixture was allowed to stir at +45°C for 24h. Then the solution

was washed with H_2O and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2) eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98:2, vol/vol) and product **XVI** was obtained as a yellowish solid (0.209 g, 68% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11.44 (s, 2H), 10.01 (s, 2H), 9.34 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 9.00 (s, 2H), 8.62 (s, 2H), 7.57 (s, 4H), 7.37 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.79 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.14 – 3.91 (m, 20H), 3.65 (s br, 4H), 3.44 (s, 6H), 2.42 – 2.20 (m, 6H), 2.08 (s, 12H), 1.27 – 1.23 (m, 24H), 1.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 12H). No recorded ^{13}C spectrum due to low solubility. HRMS (ES $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{100}\text{H}_{109}\text{N}_{14}\text{O}_{20}$ [M+H] $^+$ 1825.7943 Found 1825.79754.

Synthesis of heptamer-COOH, **XXI** :

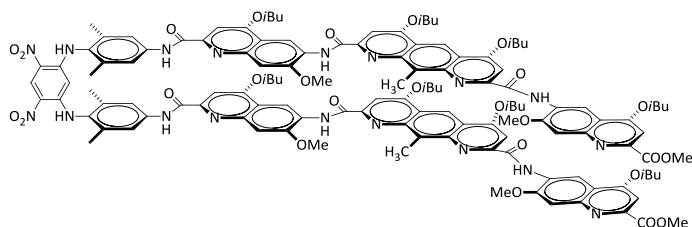


Compound **XVI** (0.125 g, 0.068 mmol) and sodium hydroxide (0.384 g, 6.8 mmol) were dissolved in a mixture THF/MeOH (9:1).

The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 16h. The solvents were evaporated and the solution acidified to pH =1 by HCl 1N. Compound was extracted by CH_2Cl_2 , washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered, and then concentrated to give compound **XXI** without any further purification (0.118 g, 96% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11.40 (s, 2H), 10.03 (s, 2H), 9.35 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 9.02 (s, 2H), 8.65 (s, 2H), 7.61 (s, 4H), 7.35 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 10H), 4.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H), 3.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.33 (s, 6H), 2.44 – 2.33 (m, 6H), 2.09 (s, 12H), 1.20 – 1.10 (m, 24H), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 12H). No recorded ^{13}C spectrum due to low solubility.

Synthesis of nonamer, **XVII** :



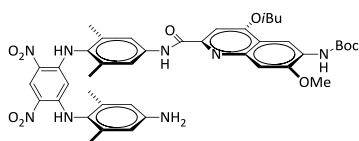
Compound **XXI** (0.02 g, 11 μ mol) was suspended in anhydrous CHCl_3 (1 mL). Oxalyl chloride (10 μ L, 0.1 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 2h

to yield acid chloride as a white solid. To a solution of Quinoline- NH_2 ¹⁶ (0.0084 g, 28 μ mol) and distilled DIEA (5 μ L, 28 μ mol) in anhydrous CHCl_3 (1 mL) was added dropwise a solution of the freshly prepared diacid chloride in anhydrous CHCl_3 (0.5 mL) via a syringe. The reaction was allowed to proceed at room temperature for 16h. The solution was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (SiO_2) eluting with CH_2Cl_2 getting **XVII** as a yellowish solid (0.005 g, 20%).

¹H NMR (CDCl_3 , 700 MHz): δ 11.56 (s, 2H), 10.79 (s, 2H), 10.04 (s, 2H), 9.35 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 9.01 (s, 2H), 8.89 (s, 2H), 8.62 (s, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.38 – 3.83 (m, 34H), 3.37 (s, 6H), 2.48 – 2.39 (s, 8H), 2.10 (s, 12H), 1.34 – 1.22 (m). No recorded ¹³C spectrum due to low solubility. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{100}\text{H}_{109}\text{N}_{14}\text{O}_{20}$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 2370.0265 Found 2370.02992.

d. Synthesis of multi-turn structures Quinoline-Diazaanthracene Series

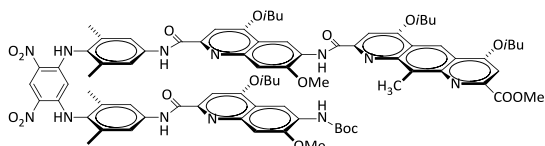
Synthesis of tetramer- NH_2 , **XXII** :



Compound **III** (0.560 g, 1.3 mmol) and quinoline- COOH ¹⁵ (0.5 g, 1.3 mmol) were dissolved in CHCl_3 (100 mL) and EDCI (0.294 g, 1.5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24h. Then the solution was washed with H_2O and evaporated. The residue was purified by chromatography (SiO_2) eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98:2, vol/vol) and product **XXII** was obtained as a yellowish solid (0.429 g, 41% yield).

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10.28 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.13 – 4.10 (m, 5H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). ¹³C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 152.48, 152.46, 151.63, 149.09, 148.21, 146.38, 137.41, 137.07, 136.83, 130.64, 129.47, 125.23, 125.07, 124.90, 119.68, 117.95, 115.00, 108.13, 97.95, 94.23, 81.29, 75.47, 56.27, 31.06, 28.49, 28.21, 19.47, 18.12, 17.90. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_9$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 809.3623 Found 809.3629.

Synthesis of hexamer, **XXIII** :



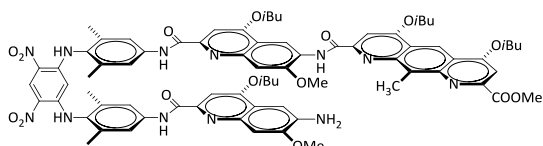
Compound **XXII** (0.347 g, 0.4 mmol) and dimer- COOH Quinoline-Diazaanthracene **XIX** (0.398 g, 0.5 mmol) were dissolved in CHCl_3 (150 mL). PyBOP (0.334 g, 0.6 mmol) and DIEA (0.15 mL, 0.8 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at +45°C for 24h.

Then the solution was washed with H_2O and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2) and circular chromatography (SiO_2) eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1, vol/vol). Product **XXIII** was obtained as a yellowish solid (0.517 g, 70% yield).

¹⁶ For synthesis, see chapter 3, compound **XIII**.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11.31 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.05 – 8.96 (m, 4H), 8.45 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 – 7.02 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.21 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (d, J = 4.2 Hz, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.55 (s br, 2H), 3.49 (s, 5H), 2.47 – 2.32 (m, 4H), 2.04 (s, 12H), 1.33 (s, 9H), 1.23 (dd, J = 10.1, 6.8 Hz, 12H), 1.14 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 0.96 (d, J = 3.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ 166.42, 164.16, 163.42, 162.70, 162.01, 152.18, 151.50, 150.80, 149.94, 149.27, 148.35, 145.93, 144.74, 144.26, 137.83, 137.57, 137.00, 130.00, 129.39, 128.36, 125.01, 124.94, 121.61, 121.38, 118.93, 117.23, 113.76, 109.41, 108.11, 106.35, 98.64, 97.00, 96.42, 94.35, 75.46, 75.20, 74.71, 56.25, 55.90, 53.34, 28.47, 28.20, 28.00, 19.50, 19.33, 18.04, 12.54. MS(MALDI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{81}\text{H}_{90}\text{N}_{12}\text{O}_{17}$ $[\text{M}]^+$ 1502.65 Found 1502.59.

Synthesis of hexamer-NH₂, **XXIV** :

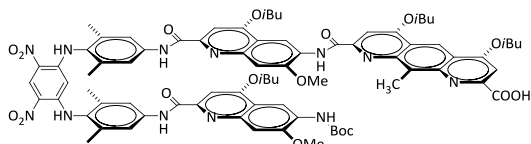


Compound **XXIII** (0.150 g, 0.1 mmol) was dissolved in a solution 20% TFA/ CHCl_3 (20 mL) and stirred for 4h at room temperature. Then toluene (10 mL) was added to the solution and evaporated. The residue was dissolved in CHCl_3 (20 mL), and washed with saturated

NaHCO_3 , dried over Na_2SO_4 , filtered and then concentrated. After purification by chromatography (SiO_2), compound **XXIV** (0.137 g, 98% yield) was obtained as a yellowish solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11.44 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.31 (s br, 2H), 4.24 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.12 (d, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.65 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.50 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 – 2.25 (m, 4H), 2.04 (s, 12H), 1.24 (dd, J = 7.5, 6.9 Hz, 12H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

Synthesis of hexamer-COOH, **XXV** :

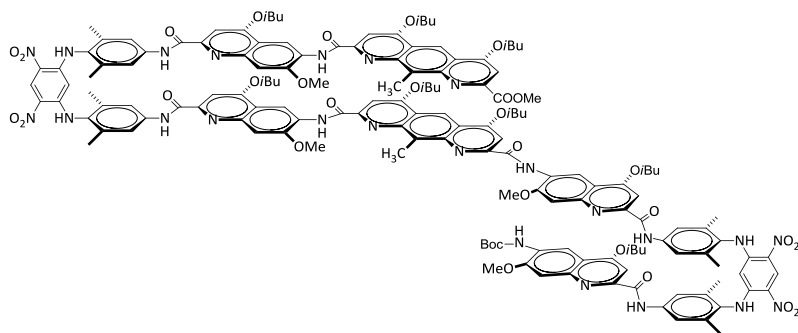


Compound **XXIII** (0.1 g, 66 μmol) and sodium hydroxyde (0.013 g, 0.3 mmol) were dissolved in a mixture THF/MeOH (2:1). The reaction mixture was allowed to proceed at room temperature for 24h. The solvents were evaporated and the solution acidified by a 5% citric acid solution. Product was precipitated and purified by filtration to give compound **XXV** without any further purification (0.096 g, 97% yield).

Product was precipitated and purified by filtration to give compound **XXV** without any further purification (0.096 g, 97% yield).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 11.21 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (s, 3H), 7.52 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.29 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.16 (s, 9H), 1.11 (dd, J = 6.3 Hz, 12H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 6H). HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{80}\text{H}_{89}\text{N}_{12}\text{O}_{17}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1489.6469 Found 1489.64650.

Synthesis of dodecamer, **XXVI** :

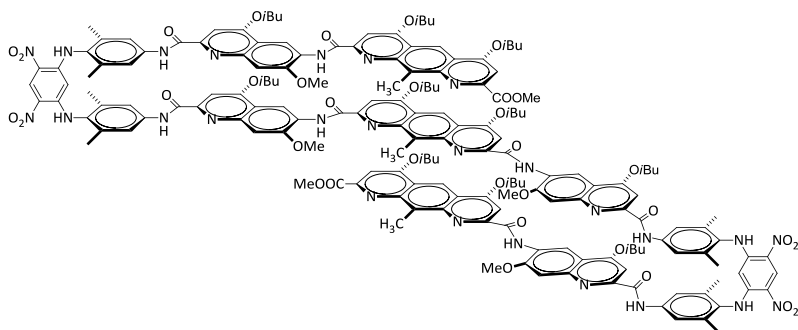


Compound **XXV** (0.25 g, 0.17 mmol) was suspended in anhydrous CHCl_3 (1 mL). Ghosez reagent (37 μL , 0.28 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3h. The solvent and excess reagents were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 2h

to yield acid chloride as a white solid. To a solution of compound **XXIV** (0.196 g, 0.14 mmol) and distilled DIEA (50 μL , 0.28 mmol) in anhydrous CHCl_3 (1 mL) was added dropwise a solution of the freshly prepared diacid chloride in anhydrous CHCl_3 (0.5 mL) via a syringe. The reaction was allowed to proceed at room temperature for 16h. The solution was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered, and then concentrated. The residue was purified by chromatography (SiO_2) eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (99:1) and precipitation in CH_2Cl_2 getting **XXVI** as a yellowish solid (0.187 g, 47%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11.76 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.09 (s, 3H), 8.98 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.57 (s, 6H), 7.50 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.23 (s br, 5H), 4.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 4.05 (s, 5H), 3.94 (s br, 5H), 3.56 (s br, 5H), 3.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.51 – 2.21 (m, 8H), 2.12 (s, 6H), 2.09 (s, 12H), 2.08 (s, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (ddd, $J = 23.2, 14.2, 6.7$ Hz, 36H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). No recorded ^{13}C spectrum due to low solubility. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{156}\text{H}_{169}\text{N}_{24}\text{O}_{31}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 2874.2385 Found 2874.24902.

Synthesis of tridecamer, **XXVII** :



1,8-diaza-4,5-diisobutoxy-9-methyl-2,7-anthracene dicarboxylate **1'** (0.0076 g, 18 μmol) and compound **XXIV** (0.050 g, 36 μmol) were dissolved in CHCl_3 (3 mL). PyBOP (0.023 g, 89 μmol) and NEt_3 (5 μL , 37 μmol) were added. The reaction mixture was stirred at $+45^\circ\text{C}$ for 5 days. Then the solution was washed with H_2O

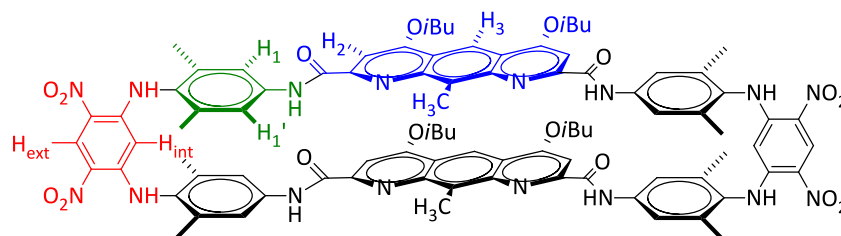
and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2) and circular chromatography (SiO_2) eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1, vol/vol). Product **XXVII** was obtained as a yellowish solid (0.040 g, 70% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz, $+40^\circ\text{C}$): δ 11.59 (s, 2H), 10.11 (s, 2H), 10.09 (s, 2H), 10.01 (s, 2H), 9.35 (s, 2H), 9.21 (s, 2H), 9.03 (s, 2H), 8.99 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.24 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.25 (br, 4H), 4.22 (s, 6H), 4.15 (br, 4H), 4.08 (s, 6H), 4.00 (br, 4H), 3.89 (br, 4H), 3.41 (s, 6H), 3.28 (br, 4H), 3.12 (s, 6H), 2.61 – 2.49 (m, 2H), 2.44 – 2.40 (m, 2H), 2.38 – 2.34 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 12H), 2.11 (s, 12H), 2.04 – 2.01 (m, 2H), 1.37 (dd, $J = 6.9$ Hz, 12H), 1.35 (dd, $J = 7.0$ Hz, 12H), 1.25 – 1.22 (m, 24H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H). No recorded ^{13}C spectrum due to low solubility. MS (MALDI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{175}\text{H}_{187}\text{N}_{26}\text{O}_{34}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 3196.37 Found 3196.30.

5.5. Structural assignment of oligomers

Multi-dimentionnal NMR experiences (HSQC, HMBC, TOCSY et ROESY) allow complete structural assignment of three oligomers.¹⁷

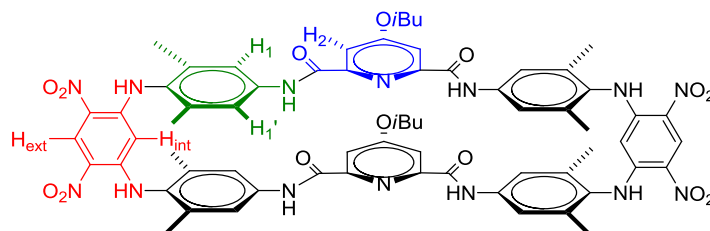
Macrocycle Diazaanthracene, **IV** :



Proton	¹ H Chemical Shift (ppm)	¹³ C Chemical Shift (ppm)
H_{ext}	9.35	130.38
H_{int}	4.76	94.37
NH	9.02	
H₁	8.38	120.17
H₁'	6.69	119.29
NHCO	10.18	
CH₃ interne	2.12	17.90
CH₃ externe	2.14	18.38
H₂	7.31	95.83
OiBu CH₂	3.95	75.37
OiBu CH₂	4.18	75.37
OiBu CH	2.38	28.47
OiBu CH₃	1.23	19.32
OiBu CH₃	1.21	19.17
H₃	8.54	113.57
CH₃	3.35	13.27

Tableau 6 : ¹H chemical shifts for macrocycle Diazaanthracene, **IV** in CDCl₃, 400 MHz, +25°C.

Macrocycle Pyridinyl, **V** :



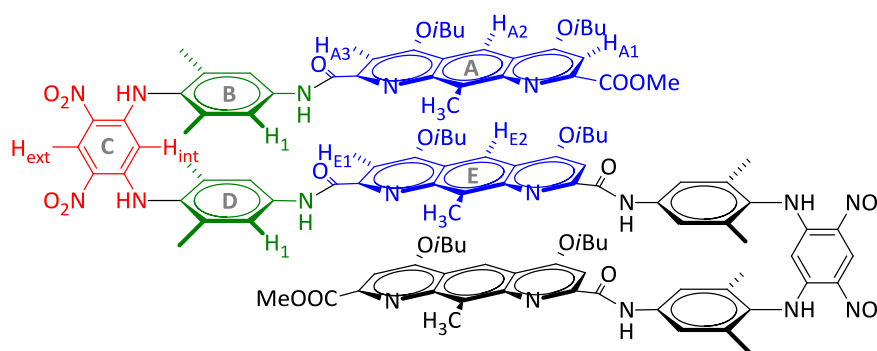
Proton	¹ H Chemical Shift (ppm)	¹³ C Chemical Shift (ppm)
H_{ext}	9.35	129.51
H_{int}	4.73	93.91
NH	9.11	
H₁	8.31	120.26
H₁'	6.76	118.36

¹⁷ For methods, see : C. Dolain, A. Grélard, M. Laguerre, H. Jiang, V. Maurizot, I. Huc. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6135-6144.

NHCO	9.07	
CH ₃ externe	2.15	18.54
CH ₃ interne	2.13	17.94
H ₂	7.67	111.93
OiBu CH ₂	3.93	75.70
OiBu CH	2.24 – 2.17	28.13
OiBu CH ₃	1.09	19.22

Tableau 7 : ¹H chemical shifts for macrocycle pyridinyl, **V** in CDCl₃, 400 MHz, +25°C.

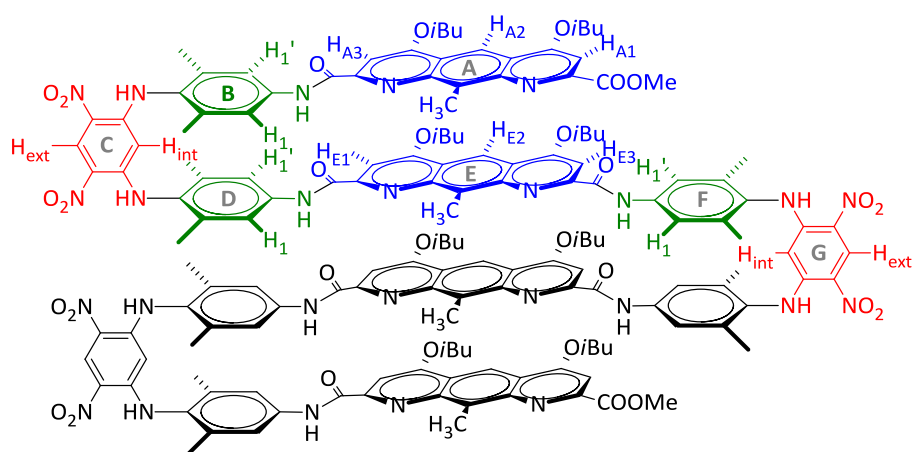
Nonamer Diazaanthracene Series, **XI** :



Proton	¹ H Chemical Shift (ppm)	¹³ C Chemical Shift (ppm)
COOMe	3.89	52.42
A-H _{A1}	7.10	98.36
A-OiBu OCH ₂ en α H _{A1}	4.02	74.80
A-OiBu OCH en α H _{A1}	2.27 – 2.32	28.17
A-OiBu OCH ₃ en α H _{A1}	1.19	18.53
A-H _{A2}	8.17	112.63
A-OiBu OCH ₂ en α H _{A3}	3.28	74.46
A-OiBu OCH en α H _{A3}	1.89 - 1.86	27.66
A-OiBu OCH ₃ en α H _{A3}	0.92	18.53
A-H _{A3}	6.71	95.06
A-CH ₃	3.24	12.47
B-NHCO	10.14	
B-H ₁	7.49	118.58
B-CH ₃	2.14	17.62
B-NH	9.01	
C-H _{int}	4.91	94.6
C-H _{ext}	9.35	128.83
D-NH	9.07	
D-CH ₃	2.22	17.62
D-H ₁	7.41	118.58
D-NHCO	9.66	
E-H _{E1}	7.34	95.41
E-OiBu OCH ₂ en α H _{E1}	3.96	74.9
E-OiBu OCH en α H _{E1}	2.32 – 2.27	28.17
E-OiBu OCH ₃ en α H _{E1}	1.24	18.53
E-H _{E2}	8.30	112.63
E-CH ₃	2.53	11.81

Tableau 8 : ¹H chemical shifts for nonamer diazaanthracene series, **XI** in C₂D₂Cl₄, 400 MHz, +80°C.

Tridecamer Diazaanthracene Series, **XII** :

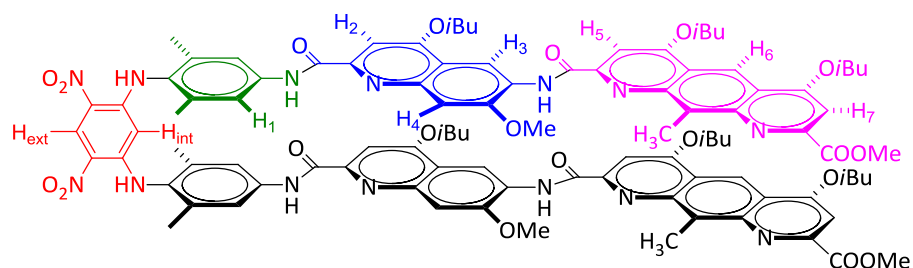


2D-experiments have been run with 700 MHz in $C_2D_2Cl_4$ at $+10^\circ C$. No ^{13}C experiment have been run with these conditions. Assignment based on this hypothesis: "central CH_3 diazaanthracene is more up-field shifted than external CH_3 diazaanthracene".

Proton	1H Chemical Shift (ppm)	Proton	1H Chemical Shift (ppm)
COOMe	3.76	D-H ₁	8.22
A-H _{A1} , H _{A2} , H _{A3}	7.98, 7.06, 6.42	D-H ₁ '	6.24
A-OiBu OCH ₂	3.15, 4.05 or 3.80	D-NHCO	9.22
A-OiBu OCH	2.20 – 2.10	E-H _{E1} , H _{E2} , H _{E3}	7.73, 7.20, 6.60
A-OiBu OCH ₃	0.82, 1.07	E-OiBu OCH ₂	3.62, 4.05 or 3.80
A-CH ₃	3.06	E-OiBu OCH	2.20 – 2.10
B-NHCO	9.90	E-OiBu OCH ₃	1.07, 1.18
B-H ₁	7.64	E-CH ₃	2.56
B-H ₁ '	7.00	F-NHCO	9.60
B-CH ₃	2.06 and 1.89	F-H ₁	8.18
B-NH	8.88	F-H ₁ '	6.46
C-H _{int}	4.57	F-CH ₃	2.17 and 2.10
C-H _{ext}	9.29	F-NH	9.09
D-NH	8.51	G-H _{int}	4.80
D-CH ₃	2.09 and 1.96	G-H _{ext}	9.36

Tableau 9 : 1H chemical shifts for nonamer diazaanthracene series, **XI** in $C_2D_2Cl_4$, 700 MHz, $+10^\circ C$.

Heptamer mono-turn Quinoline-Diazaanthracene Series, **XVI** :

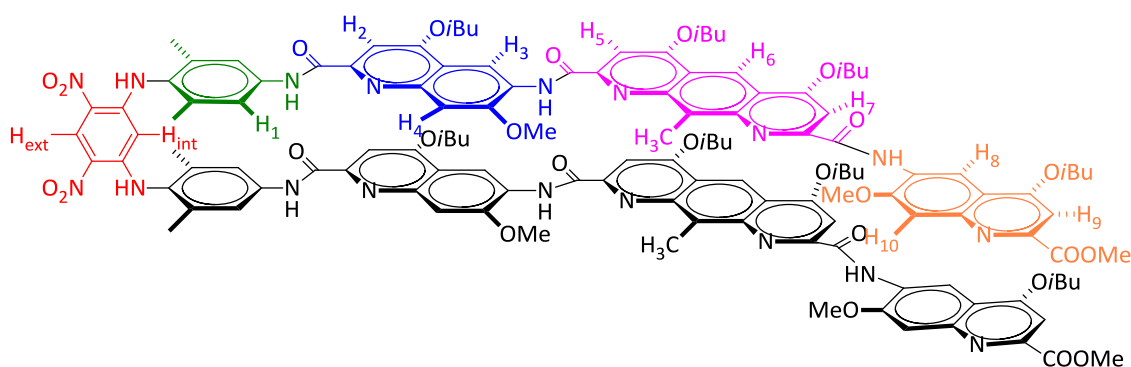


No recorded ^{13}C spectrum due to low solubility.

Proton	¹ H Chemical Shift (ppm)	Proton	¹ H Chemical Shift (ppm)
H_{ext}	9.34	NHCO	11.44
H_{int}	4.80	H₅	6.97
NH	9.00	OiBu CH₂ en α H₅	3.65
CH₃	2.08	OiBu CH en α H₅	2.42 – 2.20
H₁	7.57	OiBu CH₃ en α H₅	1.11
NHCO	10.01	H₆	8.62
H₂	7.37	OiBu CH₂ en α H₇	4.08
OiBu CH₂ en α H₂	4.04	OiBu CH en α H₇	2.42 – 2.20
OiBu CH en α H₂	2.42 – 2.20	OiBu CH₃ en α H₇	1.27 - 1.23
OiBu CH₃ en α H₂	1.27 - 1.23	H₇	7.21
H₃	9.18	COOMe	4.09
OMe	4.03	CH₃	3.44
H₄	6.79		

Tableau 10 : ¹H chemical shifts for heptamer, **XVI** in CDCl₃, 400 MHz, +25°C.

Nonamer mono-turn Quinoline-Diazaanthracene Series, **XVII** :

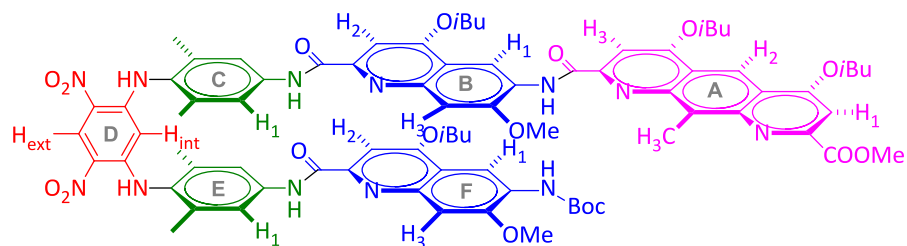


No recorded ¹³C spectrum due to low solubility. H₅-H₇ impossible to differentiate due to the absence of NH-CO correlation in HMBC.

Proton	¹ H Chemical Shift (ppm)	Proton	¹ H Chemical Shift (ppm)
H_{ext}	9.35	OiBu CH₃ en α H₅	1.34 – 1.22
H_{int}	4.78	H₆	8.62
NH	9.01	OiBu CH₂ en α H₇	4.22 or 3.94
CH₃	2.10	OiBu CH en α H₇	2.48 – 2.39
H₁		OiBu CH₃ en α H₇	1.34 – 1.22
NHCO	10.04	H₇	7.45 or 7.08
H₂	7.24	CH₃	3.37
OiBu CH₂ en α H₂	4.00	NHCO	10.79
OiBu CH en α H₂	2.48 – 2.39	H₈	8.89
OiBu CH₃ en α H₂	1.34 – 1.22	OiBu CH₂ en α H₉	4.09
H₃	9.16	OiBu CH en α H₉	2.48 – 2.39
OMe	4.16	OiBu CH₃ en α H₉	1.34 – 1.22
H₄	7.04	H₉	7.30
NHCO	11.56	H₁₀	7.48
H₅	7.47 or 7.08	OMe	4.28
OiBu CH₂ en α H₅	4.22 or 3.94	COOMe	3.89
OiBu CH en α H₅	2.48 – 2.39		

Tableau 11 : ¹H chemical shifts for nonamer, **XVII** in CDCl₃, 700 MHz, +40°C.

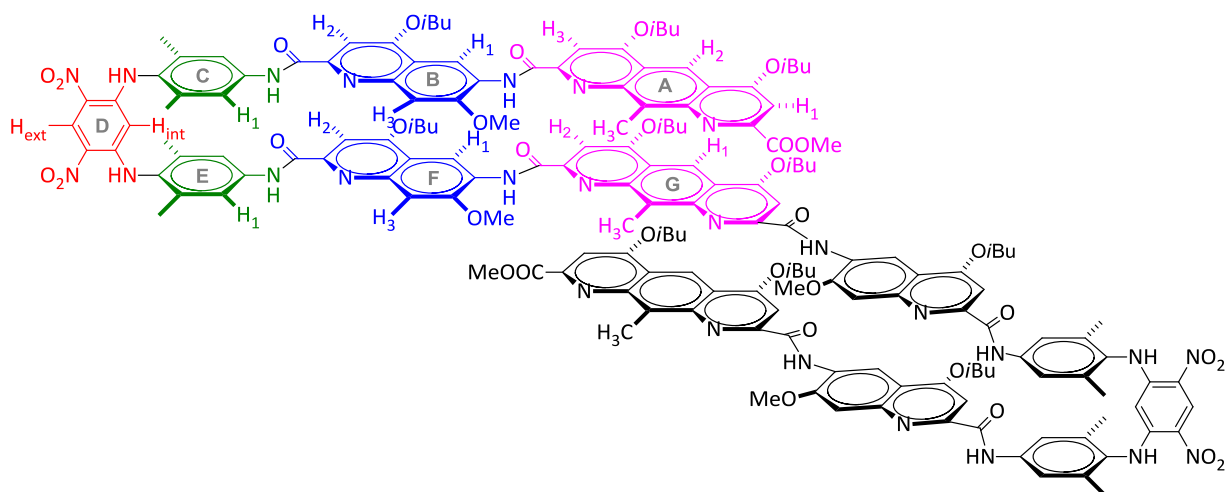
Hexamer Quinoline-Diazaanthracene Series, **XXIII** :



Proton	¹ H Chemical Shift (ppm)	¹³ C Chemical Shift (ppm)
COOMe	4.13	53.34
H ₁ , H ₃	7.70, 7.39	96.42, 98.64
OiBu CH ₂	4.21, 4.10	75.46, 75.20
OiBu CH	2.47 - 2.32	28.47 - 28.00
OiBu CH ₃	1.23	19.50 - 19.33
H ₂	9.05	113.76
CH ₃	3.49	12.54
B-NHCO	11.31	
B-H ₁	9.01	109.41
B-OiBu CH ₂ en α H ₂	3.55	74.71
B-OiBu CH en α H ₂	2.47 - 2.32	28.47 - 28.00
B-OiBu CH ₃ en α H ₂	1.14	19.50 - 19.33
B-H ₂	7.04	97.00
B-H ₃	7.04	106.35
B-OMe	4.10	56.25
C-NHCO	10.00 or 9.92	
C-H ₁	7.51, 7.47	118.93
C-CH ₃	2.04	18.04
C-NH	9.05 or 8.96	
H _{int}	4.79	94.35
H _{ext}	9.33	130.00
E-NH	9.05 or 8.96	
E-CH ₃	2.04	18.04
E-H ₁	7.51, 7.47	118.93
E-NHCO	10.00 or 9.92	
F-NHBoc	7.17	
F-H ₁	8.45	108.11
F-OiBu CH ₂ en α H ₂	3.49	74.71
F-OiBu CH en α H ₂	2.47 - 2.32	28.47 - 28.00
F-OiBu CH ₃ en α H ₂	0.96	19.50 - 19.33
F-H ₂	7.02	97.00
F-H ₃	6.91	106.35
F-OMe	3.89	55.90
Boc	1.33	19.50 - 19.33

Tableau 12 : ¹H chemical shifts for hexamer **XXIII** in CDCl₃, 400 MHz, +25°C.

Tridecamer Quinoline-Diazaanthracene Series, **XXVII** :



No recorded ^{13}C spectrum due to low solubility. A-H₁/A-H₃ impossible to differentiate due to the absence of H-CO correlation in HMBC. C-NH/E-NH impossible to differentiate due to the absence of C-H1 and E-H1 signal at this temperature. C-NHCO/E-NHCO impossible to differentiate due to the absence of NH-CO correlation in HMBC.

Proton	^1H Chemical Shift (ppm)	Proton	^1H Chemical Shift (ppm)
COOMe	3.12	H _{ext}	9.35
A-H ₁ , H ₃	6.86 or 6.24	E-NH	9.03 or 8.99
A-OiBu CH ₂	4.00, 3.28	E-CH ₃	2.15 or 2.11
A-OiBu CH	2.38 – 2.34 and 2.04 – 2.01	E-H ₁	
A-OiBu CH ₃	1.25 – 1.22 and 0.99	E-NHCO	10.11 or 10.01
A-H ₂	7.98	F-H ₁	9.21
A-CH ₃	3.41	F-OiBu CH ₂ en α H ₂	4.25
B-NHCO	11.59	F-OiBu CH en α H ₂	2.61 – 2.49
B-H ₁	8.76	F-OiBu CH ₃ en α H ₂	1.37
B-OiBu CH ₂ en α H ₂	3.89	F-H ₂	7.70
B-OiBu CH en α H ₂	2.38 – 2.34	F-H ₃	6.66
B-OiBu CH ₃ en α H ₂	1.25 – 1.22	F-OMe	4.08
B-H ₂	7.01	F-NHCO	10.09
B-H ₃	7.22	G-H ₂	7.53
B-OMe	4.22	G-OiBu CH ₂	4.15
C-NHCO	10.11 or 10.01	G-OiBu CH	2.44 - 2.40
C-H ₁		G-OiBu CH ₃	1.35
C-CH ₃	2.15 or 2.11	G-H ₁	8.77
C-NH	9.03 or 8.99	G-CH ₃	2.19
H _{int}	4.81		

Table au 13 : ^1H chemical shifts for tridecamer **XXVII** in CDCl_3 , 700 MHz, +40°C.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Les molécules présentées dans ces travaux avaient pour objectif de mimer l'architecture globale des feuillets β protéiques par des processus de stabilisation de nature différente impliquant principalement un empilement aromatique interbrin et des pseudo-coudes β rigides oligoarylamines. Dans un premier temps, la comparaison de différents pseudo-coudes β a mis en évidence l'importance de leur rigidité dans la structuration de l'édifice. Le motif de type xylyle a ainsi montré la meilleure pré-organisation parmi ceux étudiés. L'encombrement stérique généré par les deux groupements méthyles positionnés en *ortho* de la liaison NH-aryle réalisant la jonction pseudo-brins/coude permet de bloquer la rotation autour de cette liaison et de promouvoir une initiation parallèle des brins conformément aux attentes du design. Ce coude β xylyle a par la suite servi de base à la synthèse des premiers oligomères à plusieurs coudes repliés en feuillet β linéaires, c'est-à-dire du tétramère possédant deux niveaux de feuillet jusqu'à l'heptadécamère en possédant cinq. L'étude structurale par RMN ^1H de ces composés a montré un blindage de l'ensemble des signaux lors de l'accroissement du nombre de coudes, témoignant ainsi de l'augmentation de l'empilement aromatique au sein d'architectures repliées de taille croissante. Les analyses effectuées en RMN 2D ont, quant à elles, révélé l'existence de corrélations interbrins caractéristiques démontrant le repliement en mime de feuillet β de ces oligomères en solution. Enfin, la structure cristalline du nonamère a confirmé le repliement de ces oligomères en feuillet à l'état solide. Les coudes β xylyles apparaissent perpendiculaires aux brins oligoarylamides linéaires et plans dont la convergence au niveau des unités centrales permet d'attester de leur empilement aromatique. Par ailleurs, l'étude de la dynamique du macrocycle correspondant a révélé l'existence en solution de deux conformations (parallèle et antiparallèle), observables par RMN ^1H à -50°C dans le CDCl_3 , démontrant ainsi l'existence d'une libre rotation au niveau des liaisons NH-aryles du brin.

Dans la suite de ces travaux, l'impact de l'empilement aromatique interbrin sur la structuration des molécules en feuillet a été évalué. Lorsque les pseudo-coudes β considérés sont suffisamment rigides (série xylyle), cet impact est très limité dans la mesure où, à elle seule, leur haute pré-organisation favorise largement le repliement en feuillet. En revanche, les coudes faiblement pré-organisés et très flexibles, comme celui de la série alcoxylyle, n'induisent pas directement une architecture stable en feuillet β . Leur flexibilité doit alors être compensée par la génération d'un empilement aromatique suffisant pour permettre la stabilisation d'un tel repliement (ce qui nécessite, par exemple, la présence d'au moins quatre unités aromatiques sur chaque brin pour le coude alcoxylyle). La structuration en feuillet β de ces oligoamides et oligoamines aromatiques résulte ainsi d'un compromis entre rigidité du coude et empilement aromatique des brins.

Enfin, l'élaboration de structures plus complexes nous a conduit à introduire un certain degré de courbure au niveau des brins. L'utilisation d'un motif central diazaanthracène a ainsi permis d'obtenir une série de macrocycles ou de composés à plusieurs coudes se repliant en feuillet à brins courbés. Les études structurales de ces dérivés ont montré que leur remarquable stabilité provenait de l'empilement généré par la large surface aromatique des unités diazaanthracènes. Les études structurales en solution, ainsi que les structures cristallines, ont également indiqué une forte préférence conformationnelle pour la disposition parallèle, signe d'un meilleur contrôle du repliement de ces oligomères par rapport à la série linéaire. La caractérisation de ces pseudo-capsules β fendues longitudinalement nous permet désormais d'envisager des structures encore plus complexes ayant des applications dans la reconnaissance moléculaire et/ou l'encapsulation de petites molécules. Par ailleurs, une similitude troublante en terme de forme globale et de dimensions de la cavité peut être constatée entre une structure modélisée de feuillet courbé (possédant quatre unités quinoléines et une unité diazaanthracène) et une famille de protéines dénommées « horse shoe-like proteins » (protéines en fer à cheval, Figure 1). Cette famille de protéines constitue une cible biologique particulièrement pertinente dans la mesure où elle contient, entre autres, des inhibiteurs de la ribonucléase étudiés pour leurs propriétés anti-cancéreuses,¹ et des récepteurs de type Toll (« Toll-like receptors ») appartenant à la famille des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires de pathogènes.²

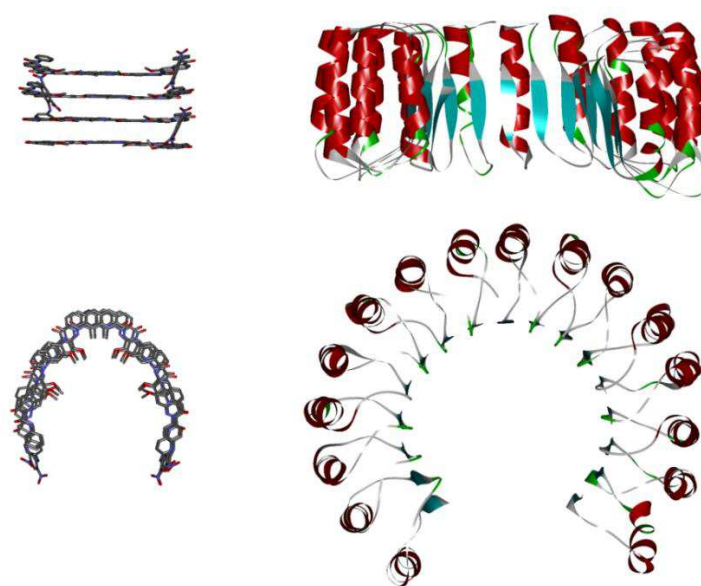


Figure 1 : Comparaison à la même échelle d'une modélisation de foldamères courbés de troisième génération et d'un inhibiteur de la ribonucléase de porc.³ *Vue de face (en haut) et de dessus (en bas).*

¹ Voir par exemple : a) K.A. Dickson, M.C. Haigis, R.T. Raines. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **2005**, *80*, 349-374. X. b) Yao, D. Li, D.- M. Xiong, L. Li, R. Jiang, J.- X. Chen. *Cell Tissue Res.* **2013**, ASAP.

² Voir par exemple : a) S. Akira. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2006**, *311*, 1-16. b) S. Akira, K. Takeda. *Nat. Rev. Immunol.* **2004**, *4*, 499-511. c) S. Akira. *Curr. Opin. Immunol.* **2003**, *15*, 5-11.

³ B. Kobe, J. Deisenhofer. *J. Mol. Biol.* **1996**, *264*, 1028-1043.

Enfin, il est aussi possible d'imaginer le développement de structures possédant un espacement plus grand entre leurs brins qui permettrait l'interdigitation de ces derniers sous la forme de zippers. Ces structures auto-assemblées finies ou infinies formeraient des structures quaternaires pouvant être utilisées en thérapeutique ou dans le domaine des matériaux (Figure 2).

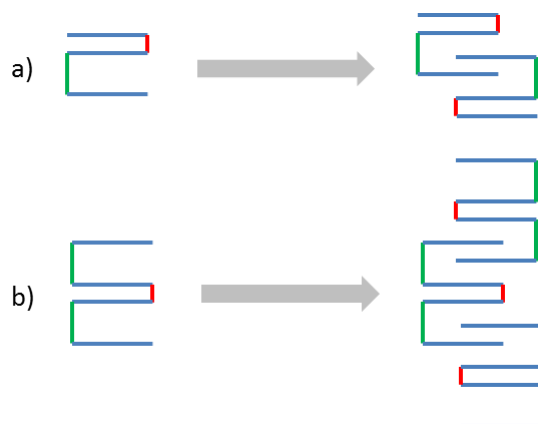


Figure 2 : Synthèse de zippers en feuillet de structuration a) finie ou b) infinie.

Conception, synthèse et études structurales de foldamères aromatiques repliés en feuillet

Ce travail a pour objectif d'augmenter la diversité des foldamères par le développement d'une nouvelle classe d'architectures abiotiques mimant le repliement des feuillets β protéiques. La stratégie employée repose sur des processus de structuration qui diffèrent de ceux observés au sein du vivant. Les deux éléments essentiels des systèmes naturels, à savoir la boucle courte et flexible d'acides aminés et les brins β liés entre eux par des liaisons hydrogènes, sont ici substitués respectivement par un coude rigide formé de noyaux aromatiques et par des oligoarylamides plans interagissant par empilement aromatique.

Ces objets ont été conçus pour adopter des structures repliées caractérisables en solution par spectroscopie RMN et à l'état solide par diffraction des rayons X. Dans une première partie, l'optimisation du pseudo-coude β et de la séquence des brins, ainsi que l'exploration des premières architectures en feuillet seront étudiées à travers la conception, la synthèse et les études structurales de ces oligoamides et oligoamines aromatiques. Dans une seconde partie, le concept mis en oeuvre sera étendu à la synthèse de foldamères plus élaborés à brins courbés, ouvrant ainsi des perspectives intéressantes vers l'obtention d'architectures toujours plus complexes.

Mots clés : *Chimie supramoléculaire, Foldamères d'oligoamides aromatiques, Auto-organisation, Liaisons hydrogènes, Empilement aromatique, Structures en feuillet, Analyse conformationnelle, Cristallographie par diffraction des rayons X.*

Design, synthesis and structural studies of β -sheet-like aromatic amide-based foldamers

The purpose of this work is to expand foldamer diversity by developing a novel class of abiotic β -sheet-like architectures. Our strategy uses inter-strand π - π aromatic stacking between sequences of aromatic oligoamides and oligoamines to mimic the natural stabilization of β -strands, which occurs through a network of regularly spaced hydrogen bonds. These oligamide and oligoamine sequences are connected by a rigid U-shaped moiety that creates a turn and initiates strand formation.

These molecules have been designed to adopt compact folded structures that can be studied in solution by NMR spectroscopy and in the solid state by X-ray crystallography. In the first part of this dissertation, we report our stepwise approach in the development of β -sheet-like aromatic amide-based foldamers: from the optimization of the design elements and the use of macrocycles, to the synthesis of multi-turn structures. In the second part, the concept will be extended to the synthesis of more elaborate curving strand β -sheet-like foldamers, opening up new perspectives for more complex architectures.

Key words : *Supramolecular chemistry, Aromatic oligoamide foldamers, Self-organization, Hydrogen bonds, Aromatic stacking, β -sheet-like structures, Conformation analysis, X-ray crystallography.*

