



HAL
open science

Synthèse itérative supportée de macromolécules à séquences contrôlées

Thanh Tam Trinh

► **To cite this version:**

Thanh Tam Trinh. Synthèse itérative supportée de macromolécules à séquences contrôlées. Polymères. Université de Strasbourg, 2015. Français. NNT : 2015STRAF006 . tel-01429588

HAL Id: tel-01429588

<https://theses.hal.science/tel-01429588>

Submitted on 9 Jan 2017

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Institut Charles Sadron

THÈSE

présentée par :

Thanh Tam TRINH

Soutenue le : **08 Janvier 2015**

Pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Spécialité : Chimie des polymères

Synthèse itérative supportée de macromolécules à séquences contrôlées

THÈSE dirigée par :

M. Jean-François LUTZ

Directeur de Recherche au CNRS, ICS, Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. Ivan HUC

M. Éric DROCKENMULLER

Directeur de Recherche au CNRS, IECB, Bordeaux
Professeur, IMP, Université de Lyon

EXAMINATEURS :

Mme Cécile NOUVEL

M. Nicolas GIUSEPPONE

M. Philippe MESINI

Maitre de conférences, INPL, Nancy

Professeur, ICS, Université de Strasbourg

Directeur de Recherche au CNRS, ICS, Strasbourg

MEMBRE INVITÉ :

Mme Delphine CHAN-SENG

Chargée de Recherche au CNRS, ICS, Strasbourg

A mes parents

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements vont à mon directeur de thèse Jean-François Lutz pour son encadrement, ses conseils, sa confiance et ses encouragements en particulier durant les moments de doute que connaît tout chercheur à un moment de sa carrière. Merci de m'avoir transmis ton expérience et ta passion pour la science. Grâce à toi, j'ai beaucoup mûri scientifiquement.

Je remercie également Delphine Chan-Seng pour m'avoir épaulée lors de mes débuts dans le monde des polyméristes et tout au long de ces trois années de thèse. J'ai apprécié nos discussions toujours très enrichissantes. Je te suis également reconnaissante pour l'attention que tu as portée à la correction de cette thèse. Durant ces années, tu as été pour moi comme une grande sœur.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à MM. Ivan Huc et Éric Drockenmuller pour l'évaluation minutieuse de ma thèse. Leurs nombreuses remarques et suggestions ont d'une part fortement contribué à améliorer la qualité de ce mémoire et d'autre part, m'ont permis d'avoir un regard sur ce travail avec beaucoup plus de recul. Je remercie également M. Nicolas Giuseppone pour avoir présidé le jury de cette thèse, Mme Cécile Nouvel et M. Philippe Mesini pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de soutenance.

Merci à Laurence Oswald pour la synthèse des monomères et pour son travail remarquable pour que la vie quotidienne au laboratoire se passe dans les meilleures conditions.

J'exprime également ma gratitude au Prof. Stephan Rauschenbach et à Ivan Pentegov de l'institut Max Planck à Stuttgart pour l'étude des oligo(triazole-amide)s encodés par microscopie à effet tunnel.

Mes remerciements vont également aux personnes en charge de la caractérisation. Un grand merci au service de SEC (Mélanie Legros, Odile Gavat, Catherine Foussat et Julie Quillé) pour les nombreux échantillons analysés. Je remercie Jean-Marc Strub de l'IPHC, Hélène Nierengarten, Stéphanie Kouhao et Mélanie Lebreton du service de masse de l'Esplanade, Dalila Chouiyekh de l'équipe CMP, Eric Busseron et Susanne Schneider de l'équipe SAMS pour les analyses de masse MALDI-ToF, ESI et LC-MS. Sans leur contribution cette thèse n'aurait pas pu être menée à bien.

Au cours de ces années, j'ai fait partie de l'équipe CMP où j'ai eu la chance de rencontrer des personnes formidables et avec lesquelles j'ai noué une grande amitié. Un chaleureux merci à ma voisine de bureau et grande amie Fair pour son soutien et sa gentillesse. Nous avons partagé ensemble ces trois années de thèse avec tous ses rebondissements et je garderai toujours en souvenir ces moments de complicité passés en ta compagnie où nous discutons de tout et de rien. Je tiens aussi à remercier Olga pour m'avoir fait partager sa joie de vivre et son brin de folie rendant ma vie à l'ICS plus joyeuse. Il m'est impossible de ne pas mentionner dans mes remerciements Anna pour ses conseils. Etant la première du groupe à être diplômée du groupe, ton expérience m'a beaucoup aidée ! Merci les filles pour tout ce que vous avez fait pour moi !

Je remercie tous les autres membres de l'équipe CMP que j'ai quotidiennement côtoyé (Aziz qui a vraiment le cœur sur la main, Nezha, Meryem, Gladys, Chloé, Hatice, Mirela et Raj) et également toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide à l'ICS. Une dédicace particulière à Andru pour les discussions à l'institut et en dehors et à Tom pour les leçons d'anglais à l'australienne. Je garderai un très bon souvenir de mon passage à l'ICS.

Finalement, j'aimerais remercier du fond du cœur mes proches et mes amis pour m'avoir soutenue moralement. Merci à la famille Mastio et Werlé pour m'avoir considérée comme un membre de la famille. A Maxime qui partage ma vie pour sa patience et pour avoir toujours su voir ce que j'ai de meilleur en moi. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir prêté main forte à chaque fois que j'en avais besoin. A mes deux petits frères Trung et Jean-Mathieu (j'espère qu'ils sont fiers de leur grande sœur) et finalement à mes parents à qui je dédie cette thèse pour leur amour et les nombreux sacrifices qu'ils ont fait pour que je puisse avoir une vie meilleure et une bonne éducation.

Tâm

*Ce n'est qu'en essayant continuellement, que l'on finit par réussir
Ou, en d'autres termes : plus ça rate, plus on a de chance que ça marche...*

-Devise Shadock-

TABLE DES MATIERES

Liste d'abréviations.....	i
Liste de figures	iv
Liste de schémas.....	xvi
Liste de tableaux.....	xvii
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I. Introduction aux polymères à séquences contrôlées	
1. Les polymères à séquences contrôlées.....	9
2. Régulation des séquences de monomères dans les procédés chimiques.....	11
2.1. La polymérisation par étapes	11
2.2. La polymérisation en chaîne	14
2.2.1. Régulation des séquences de polymères par la stratégie de mono- insertion.....	14
2.2.2. Polymérisation périodique par ouverture de cycle	16
2.2.3. Concept de contrôle des séquences de copolymères basé sur le caractère donneur/accepteur des monomères.....	17
3. Régulation des séquences de monomères par l'approche itérative.....	22
3.1. Synthèse sur un support solide : généralités	24
3.2. Synthèse supportée d'oligomères à séquences contrôlées.....	28
3.2.1. L'approche « AB+AB ».....	28
3.2.2. L'approche « AA+BB ».....	38
3.2.3. L'approche « AB+CD »	41
3.2.4. Les autres approches	44

3.2.5.	Synthèse sur un support soluble.....	46
4.	Couplage de macromolécules	50
4.1.	Ligation chimique native	50
4.2.	Ligation non native	53
CHAPITRE II. Synthèse itérative d'oligo(triazole-amide)s moléculairement encodés par une approche «AB+CD»		
1.	Introduction	59
2.	Préparation de l'unité intercalante 11-azido-3,6,9-trioxaundécan-1-amine	62
3.	Synthèse d'oligo(triazole-amide)s par une approche itérative « AB+CD »	66
3.1.	Synthèse d'oligo(triazole-amide)s préparés à partir d'acide 6-heptynoïque (AB) et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécan-1-amine (CD)	66
3.2.	Synthèse d'oligo(triazole-amide)s préparés à partir d'acide 4-pentynoïque (AB) et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécan-1-amine (CD)	69
4.	Encodage des oligo(triazole-amide)s	72
4.1.	Encodage des oligo(triazole-amide)s à partir de dérivés de l'acide 4-pentynoïque (AB).....	72
4.2.	Encodage des oligo(triazole-amide)s à partir de dérivés de l'acide 6-heptynoïque (AB).....	83
5.	Evaluation de l'oligomère 011 préparé à partir de dérivés d'acide 4-pentynoïque par microscopie à effet tunnel.....	86
6.	Conclusions.....	87
CHAPITRE III. Préparation de macromolécules encodées par couplage de trimères contenant des dyades codées		
1.	Introduction	93
2.	Préparation du support soluble à base de polystyrène	94
2.1.	Synthèse de l'amorceur A	94
2.2.	Synthèse du support soluble par ATRP	96

2.3.	Fonctionnalisation post-polymérisation du support soluble	97
3.	Synthèse d'une bibliothèque de trimères codés	103
3.1.	Préparation de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque	103
3.2.	Synthèse de trimères encodés à base d'acide 5-hexynoïque.....	104
3.3.	Synthèse de trimères à base d'acide 6-heptynoïque	110
4.	Synthèse d'octets macromoléculaires en phase liquide	111
4.1.	Synthèse d'octet moléculaire de séquence [00000000] par la voie A.....	112
4.1.1.	Synthèse itérative des tétramères codés	112
4.1.2.	Couplage de trimères contenant 2 bits d'information par réaction de CuAAC.....	116
4.2.	Synthèse d'octet macromoléculaire de séquence [00000000] par la voie B	117
4.2.1.	Synthèse itérative des tétramères codés	117
4.2.2.	Couplage de trimères contenant 2 bits d'information par réaction d'amidification	120
5.	Synthèse de macromolécules de séquence [00000000] et [00000110] à base d'acide 5-hexynoïque linéaire et substitué	125
5.1.	Préparation de macromolécules uniquement de séquence [00000000].....	125
5.2.	Préparation de macromolécules de séquence [00000110]	130
6.	Conclusions.....	132
CHAPITRE IV. Synthèse d'oligonylons par une approche itérative de type «AA+BB»		
1.	Introduction.....	137
2.	Premiers tests de synthèse	139
3.	Synthèse d'oligonylons 4,6 préparés à partir d'anhydride succinique et d'hexaméthylènediamine en présence de PyBOP et de HOBt.....	143

4. Synthèse d'oligonylons 4,6 préparés à partir d'anhydride succinique et de diamines variées en présence de carbonyldiimidazole et d'HOBt.....	145
4.1. Synthèse d'oligoamides à base d'anhydride succinique et d'hexaméthylènediamine	145
4.2. Préparation d'hexaamides 4,6 par variation de la nature de la diamine	148
5. Optimisation de la synthèse d'oligonylons 4,6.....	152
5.1. Purification des hexaamides.....	152
5.2. Diminution des excès en réactifs	153
5.3. Synthèse sur une résine chlorure de 2-chlorotriptyle	153
5.4. Synthèse à plus grande échelle sur la plateforme automatisée Chemspeed® SLT II.....	156
6. Tests de polycondensation	157
7. Conclusions.....	161
CONCLUSION GENERALE	163
PARTIE EXPERIMENTALE	
1. Techniques d'analyse	169
1.1. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	169
1.2. Chromatographie	169
1.3. Spectroscopie infrarouge	169
1.4. Spectrométrie de masse.....	170
2. Solvants et réactifs	170
3. Appareillage	171
3.1. Réacteur manuel.....	171
3.2. Synthétiseur automatisé Chemspeed® SLT II	172
4. Synthèse organique.....	172
4.1. Synthèses du chapitre II	172

4.1.1.	Synthèse de l'acide 2-méthyl-4-pentynoïque.....	172
4.1.2.	Synthèse de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine	174
4.1.3.	Synthèse d'oligo(triazole-amide)s moléculairement encodés	177
4.2.	Synthèses du chapitre III.....	181
4.2.1.	Synthèse de l'amorceur A pour ATRP.....	181
4.2.2.	Synthèse par ATRP du support soluble P ₁	181
4.2.3.	Fonctionnalisation du polymère P ₁	182
4.2.4.	Retrait du groupement Fmoc P ₄ '.....	183
4.2.5.	Attachement du linker Wang P ₅ '	183
4.2.6.	Synthèse de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque.....	185
4.2.7.	Synthèse de tétramères codés.....	187
4.2.8.	Synthèse d'octets macromoléculaires par couplage de trimères par amidification.....	189
4.3.	Synthèses du chapitre IV	192
4.4.	Tests de couleur.....	196
	REFERENCES.....	199
	PUBLICATIONS	207

Liste d'abréviations

A

Alloc : Allyloxy-carbonyle

ADMET : Métathèse de diènes acycliques

ATRP : Polymérisation radicalaire par transfert d'atome

B

BHA : Hydrochlorure de benzhydrylamine

Boc : *tert*-Butoxycarbonyle

tert-Bu : *tert*-Butyle

C

Cbz : Carboxybenzyle

CDCl₃ : Chloroforme deutéré

CDI : 1,1'-Carbonyldiimidazole

CuAAC : Cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne catalysée par le cuivre (I)

CuBr : Bromure de cuivre

D

DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCC : Dicyclohexylcarbodiimide

DCM : Dichlorométhane

DIPEA : *N,N*-Diisopropyléthylamine

DMF : *N,N*-Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DMSO-*d*₆ : Diméthylsulfoxyde deutéré

dNbipy : 4,4'-Di-*n*-nonyl-2,2'-bipyridine

DPPA : Azoture de diphenyle phosphoryle

E

ESI : Electrospray Ionisation/ Electronébulliseur

F

Fmoc : Fluorénylméthoxy-carbonyle

Fmoc-OSu : *N*-(9-Fluorénylméthoxy-carbonyloxy)succinimide

G

Glu : Acide glutamique

H

HF : Acide fluorhydrique

HMDA : Hexaméthylènediamine

HMPA : 4-(hydroxyméthyl)-phénoxyacétique

HOBt : 1-Hydroxybenzotriazole hydraté

L

LDA : Diisopropylamide de lithium

Leu : Leucine

Lev : Levulinoyle

Lys : Lysine

P

PA : Polyamide

PEG : Poly(éthylène glycol)

Pfp : Pentafluorophényle

Phe : Phénylalanine

PMDETA : *N,N,N',N'',N'''*-Pentaméthyle diéthylène triamine

PNA : Acides nucléiques peptidiques

PAA : poly(amidoamine)s

PyBOP : Hexafluorophosphate de benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium

M

MALDI-ToF : Matrix Laser Desorption Ionisation-Time of Flight

Mmt : Monométhoxytrityle

MsCl : Chlorure de méthanesulfonyle

N

NHS : *N*-Hydroxy succinimide

NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidone

R

RAFT : Transfert de chaîne réversible par addition-fragmentation

RMN : Résonance magnétique nucléaire

ROMP : Polymérisation par ouverture de cycle par métathèse

T

TA : Température ambiante

TEA : Triéthylamine

TEMPO : (2,2,6,6-Tetraméthylpipéridin-1-yl)oxy

TFA : Acide trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

TIS : Triisopropylsilane

TsCl : Chlorure de *para*-toluènesulfonyle

S

SEC : Chromatographie d'exclusion stérique

SN₂ : Substitution nucléophile d'ordre 2

SPPS : Synthèse peptidique en phase solide

V

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Liste de figures

Figure 1. Importance de la régularité des séquences en synthèse de polymères..	1
Figure 2. Représentation de la structure en double hélice de l'ADN.....	9
Figure 3. Représentation non exhaustive de la diversité architecturale des polymères.....	10
Figure 4. Schéma de synthèse de copolymères à séquences ABC périodiques préparés par polyaddition radicalaire de monomère de type ABC fonctionnalisé à une extrémité par une liaison insaturée et à l'autre par une liaison C-Cl réactive.	12
Figure 5. Concept de préparation de copolymères à séquences périodiques à partir de dérivés α,α' -dibromés et de <i>tert</i> -nitrosobutane.....	12
Figure 6. Approche pour l'élaboration de copolymères à base d'acide lactique (L), d'acide glycolique (G) et d'acide caprolactique (C).	13
Figure 7. Polymérisation par ADMET de diènes symétriques contenant deux groupements γ -butyrolactones.	13
Figure 8. Mono-addition de BocVE dans une polymérisation vivante d'éther de butyle et de vinyle.....	15
Figure 9. Stratégie de polymérisation à séquence contrôlée utilisant un alcool vinylique en tant que monomère précurseur.	15
Figure 10. Stratégie de synthèse d'agents de transfert de chaîne RAFT à séquences contrôlées.....	16
Figure 11. ROMP et hydrogénation de cyclooctènes trans-disubstitués.	17
Figure 12. Insertion contrôlée de maléimides <i>N</i> -substitués à un temps <i>t</i> lors de la polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP).....	18
Figure 13. Synthèse de glycopolymères comportant des sucres incorporés de manière contrôlée sur la chaîne de polystyrène.....	19
Figure 14. Stratégies utilisées pour la synthèse de copolymères PEGylés préparés à partir de dérivés styréniques et de maléimides <i>N</i> -substitués incorporés de manière contrôlée sur la chaîne de polystyrène.....	20
Figure 15. Représentation schématique de la stratégie adoptée par Schmidt et al. pour le repliement contrôlé de la chaîne polystyrène.	22

Figure 16. Principe de l'approche itérative..	23
Figure 17. Schéma général de synthèse peptidique en phase solide.	24
Figure 18. Purification par filtration permettant d'éliminer les composés en solution.	25
Figure 19. Principales familles de point d'ancrage communément utilisées pour la synthèse supportée.	26
Figure 20. Instrumentation utilisée pour la synthèse automatisée de peptides mise au point par Merrifield.	27
Figure 21. Représentation de la stratégie employant dans le cas A des groupements protecteurs Cbz/Boc et dans le cas B les groupes <i>tert</i> -Bu/Fmoc.	29
Figure 22. Schéma réactionnel de synthèse de lipopeptides cycliques visés.	30
Figure 23. Schéma synthétique pour la préparation en phase solide d'oligonucléotides conjugués I-V.	31
Figure 24. Stratégie de synthèse des nucléopeptides.	31
Figure 25. Schéma de synthèse automatisée de l'antigène Lewis X-Lewis Y.	32
Figure 26. Synthèse de la <i>O</i> -glycosylation de la thréonine par un résidu dimannoside.	33
Figure 27. Représentation structurale d'oligopeptidosulfonamides.	34
Figure 28. Représentation de la neurotensine et des oligourées peptidomimétiques correspondants.	34
Figure 29. Structure d'un oligopeptide et de l'oligocarbamate correspondant.	34
Figure 30. Stratégie générale utilisant la réaction d'Arndt-Eistert pour la préparation de β -peptides.	35
Figure 31. Stratégie de synthèse d'une chaîne de térapeptide contenant des acides aminés β cycliques.	36
Figure 32. Formation de conjugués de PNAs et de dérivés de mannosides.	36
Figure 33. Schéma réactionnel de synthèse de pseudoglycoacide aminé.	37
Figure 34. Stratégie de synthèse en phase solide de complexes métal-peptides.	37
Figure 35. Schéma réactionnel de synthèse de polyamides décrit par Rose et al.	39
Figure 36. Représentation de tétramères de polyamides et de peptides.	39

Figure 37. Synthèse itérative de segments de PAA monodisperses. La synthèse a été réalisée sur une plateforme automatisée.....	40
Figure 38. Représentation simplifiée de la complexation de l'ADN avec le support de polymère.....	40
Figure 39. Représentation des segments de glycopolymères obtenus par synthèse en phase solide.	41
Figure 40. Stratégie de synthèse des peptoïdes décrite par Zuckermann et al.	41
Figure 41. Attachement de fluorescéine et de rhodamine B Isothiocyanate en tant que fluorophores.....	42
Figure 42. Schéma réactionnel de synthèse d'oligomères monodisperses par un mécanisme de couplage de type « AB+CD »..	43
Figure 43. Stratégie de synthèse d'oligo(alkoxyamine amide)s par une approche « AB+CD »..	44
Figure 44. Synthèse de tétramères à séquences contrôlées ou de copolymères à blocs monodisperses par assemblage itératif basé sur la réaction de Passerini et la réaction thiol-ène.	45
Figure 45. Méthode itérative pour la synthèse d'oligomères fonctionnalisés en phase solide employant deux étapes itératives d'aminolyse alternant avec une réaction d'extension de chaîne par couplage avec un autre dérivé de thiolactone.....	45
Figure 46. Approche synthétique pour la préparation d'oligomères à base d'unités de construction naturelles et synthétiques.....	46
Figure 47. Méthodes de purification utilisées en synthèse en phase solide et en phase liquide.	47
Figure 48. Schéma réactionnel de synthèse de conjugués polymère-peptide selon plusieurs voies de synthèse.....	48
Figure 49. Stratégie de N-PEGylation d'oligopeptides sur un support soluble.....	48
Figure 50. Synthèse de polymères à séquences contrôlées par l'intermédiaire de support de polymères fluorés.....	49
Figure 51. Ligation chimique native faisant intervenir une cystéine en position N-terminale et un thioester à l'extrémité C-terminale.....	51

Figure 52. Stratégie employant la combinaison de deux réactions efficaces que sont la ligation chimique native et la CuAAC pour la préparation de glycopeptides.....	52
Figure 53. Formation de liaison peptidique <i>via</i> la réaction de Staudinger.....	52
Figure 54. Synthèse d’analogues thioéther de l’HIV protéase proposée par Englebretsen et al.....	53
Figure 55. Formation de liaison thioéther entre un peptide thiol et un peptide maléimide...	54
Figure 56. Stratégie de synthèse de polypeptides à partir d’hexapeptides par réaction de CuAAC..	55
Figure 57. Stratégie générale de synthèse de copolymères périodiques fonctionnels : synthèse de copolymères hétérotéléchéliques suivie d’une polymérisation par étapes des précurseurs par CuAAC.....	55
Figure 58. Description de A) l’approche « AB+CD » et B) des études menées par Pfeifer et al. qui ont servi de point de départ C) aux travaux effectués dans ce chapitre.....	61
Figure 59. Stratégie générale pour la synthèse d’oligomères à séquences contrôlées via une approche itérative « AB+CD ».....	62
Figure 60. Spectre RMN ¹ H et ¹³ C du composé 1 dans le CDCl ₃	63
Figure 61. Analyse par RMN ¹ H et ¹³ C du composé 2 dans CDCl ₃	64
Figure 62. Spectres RMN ¹ H et ¹³ C dans le CDCl ₃ du composé 3.	64
Figure 63. Spectres RMN ¹ H et ¹³ C dans le CDCl ₃ du composé 4.	65
Figure 64. Spectres RMN ¹ H et ¹³ C dans le CDCl ₃ du composé 5.	65
Figure 65. Stratégie de synthèse d’oligomères à séquences contrôlées via une approche « AB+CD »	66
Figure 66. Spectre RMN ¹ H effectué dans DMSO- <i>d</i> ₆ d’un pentamère à séquences contrôlées obtenu à partir d’acide 6-heptynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécan-1-amine.....	67
Figure 67. Spectres RMN ¹³ C et DEPT 135 effectuées dans le CD ₂ Cl ₂ d’un pentamère à séquences contrôlées obtenu à partir d’acide 6-heptynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécan-1-amine.....	68
Figure 68. Analyses du pentamère synthétisé à partir d’acide 6-heptynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécan-1-amine par 1) SEC dans le THF (étalons : polystyrènes linéaires à faible indice de polymolécularité) ; 2) spectrométrie de masse MALDI-ToF.....	69

Figure 69. Analyse par spectrométrie de masse MALDI-ToF du pentamère synthétisé à partir d'acide 4-pentynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.	70
Figure 70. Spectre RMN ^1H réalisé dans le $\text{DMSO-}d_6$ du pentamère à séquences contrôlées synthétisé à partir d'acide 4-pentynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine en	71
Figure 71. Caractérisation du pentamère préparé à partir d'acide 4-pentynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine par 1) SEC dans le THF et 2) spectrométrie de masse MALDI-ToF.....	71
Figure 72. Caractérisation de l'acide 2-méthyl-4-pentynoïque par RMN ^1H et ^{13}C dans le CDCl_3	73
Figure 73. Caractérisation par RMN ^1H dans le CDCl_3 de l'oligomère 010.....	74
Figure 74. Comparaison des massifs de signaux localisés entre 3 et 2 ppm en RMN ^1H des pentamères 000 et 010	75
Figure 75. Spectres RMN ^{13}C et DEPT135 dans le CDCl_3 de l'oligomère 010.	75
Figure 76. Spectres de masse MALDI-ToF de l'oligomère 010.....	76
Figure 77. Comparaison de spectres RMN ^1H dans le CDCl_3 des oligomères possédant un monomère substitué (1) sur la chaîne.....	77
Figure 78. Spectre RMN ^1H dans le CDCl_3 de l'oligomère 110.	78
Figure 79. Caractérisation par spectrométrie de masse MALDI-ToF de l'oligomère 110	78
Figure 80. Comparaison de spectres RMN ^1H dans le CDCl_3 pour des oligomères possédant deux monomères substitués (1).....	79
Figure 81. Comparaison de spectres de masse MALDI-ToF de l'oligomère 111.....	80
Figure 82. Spectre RMN ^1H dans le $\text{DMSO-}d_6$ de l'oligomère 111.....	81
Figure 83. Spectre de masse MALDI-ToF de l'oligomère . Les spectres ont été obtenus sans optimisation et avec optimisation des conditions expérimentales c'est-à-dire avec 6 répétitions de la dernière étape.	82
Figure 84. Chromatogramme de l'oligomère 111 obtenu par SEC dans le THF (étalons de polystyrène à faibles indices de polymolécularité).	82
Figure 85. Spectres RMN ^1H et ^{13}C dans le CDCl_3 de l'acide 2-méthyl-6-heptynoïque.....	83

Figure 86. Analyse par spectrométrie de masse MALDI-ToF de la combinaison 100 préparée avec des dérivés de l'acide 6-heptynoïque.	84
Figure 87. Analyse par spectrométrie de masse MALDI-ToF de la combinaison 010.	84
Figure 88. Analyse par spectrométrie de masse MALDI-ToF de la combinaison 001 préparée avec des dérivés de l'acide 6-heptynoïque.	85
Figure 89. Spectre de masse MALDI-ToF de l'oligomère de combinaison 001 préparé à partir de dérivés de l'acide 6-heptynoïque.	86
Figure 90. Spectre ESI de l'oligomère 011 et cliché de la structure étirée de la combinaison 011 avec sa représentation structurale correspondante	87
Figure 91. Comparaison de synthèse de macromolécules contenant un octet par une approche itérative et par réactions de couplage.	93
Figure 92. Addition de trimère et d'unité intercalante selon la voie A et la voie B.	94
Figure 93. Spectres RMN ¹ H et ¹³ C de l'amorceur A obtenus dans le CDCl ₃	95
Figure 94. Exemple d'homopolymérisation du styrène par ATRP. Chromatogramme issu de l'analyse par SEC effectuée dans le THF.	96
Figure 95. Spectre RMN ¹ H de P ₁ effectué dans le CDCl ₃	97
Figure 96. Spectres RMN ¹ H effectués dans le CDCl ₃ des supports à base de polystyrène avant (P ₁) et après modification post-polymérisation (P ₂ et P ₃).	98
Figure 97. Chromatogramme issu de l'analyse SEC effectuée dans le THF du polymère P ₃	99
Figure 98. Spectres infra-rouge des polymères P ₁ , P ₂ et P ₃	100
Figure 99. Comparaison des déplacements chimiques en RMN ¹ H des protons portés par le carbone terminal de la chaîne de polystyrène P ₁ , P ₂ et P ₃	100
Figure 100. Comparaison des déplacements chimiques en RMN ¹ H du carbone terminal de la chaîne de polystyrène P ₁ , P ₂ et P ₃	101
Figure 101. Structure du support soluble à base de polystyrène P ₅ avec un point d'ancrage de type Wang.	102
Figure 102. Chromatogrammes obtenus par SEC effectués dans le THF des polymères P ₁ (avant modification) et P ₅ (possédant le point d'ancrage de type Wang).	102
Figure 103. Spectre RMN ¹ H et ¹³ C de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque dans le CDCl ₃	103

Figure 104. Schéma de synthèse de trimères préparés par addition alternée d'acide 5-hexynoïque (0) ou d'acide 3-méthyl-5-hexynoïque (1) et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.....	104
Figure 105. Superposition de chromatogrammes issus de l'analyse du trimère [00] synthétisé sur une résine Wang et de l'acide 5-hexynoïque par SEC dans le THF mettant en évidence la présence résiduelle de monomère.....	105
Figure 106. Superposition de chromatogrammes issus de l'analyse de l'oligomère linéaire synthétisé sur un support soluble à base de polystyrène et de l'acide 6-heptynoïque par SEC dans le THF mettant en évidence l'absence de monomère résiduel.....	105
Figure 107. Spectre RMN ^1H effectué dans le $\text{DMSO-}d_6$ du trimère [00] préparé à partir de l'acide 5-hexynoïque et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.....	106
Figure 108. Spectre de masse ESI du trimère [00].	106
Figure 109. Spectre RMN ^1H effectué dans le $\text{DMSO-}d_6$ du trimère [10] préparé à partir de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque, de l'acide 5-hexynoïque et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.....	107
Figure 110. Spectre MALDI-ToF du trimère [10] préparé à partir de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque, de l'acide 5-hexynoïque et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine..	107
Figure 111. Spectre RMN ^1H effectué dans le $\text{DMSO-}d_6$ du trimère [01].	108
Figure 112. Spectre de masse MALDI-ToF du trimère [01].	108
Figure 113. Spectre RMN ^1H effectué dans le $\text{DMSO-}d_6$ du trimère [11] synthétisé à partir de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.....	109
Figure 114. Spectre de masse MALDI-ToF du trimère [11] obtenu à partir de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.....	109
Figure 115. Chromatogrammes issus des analyses par SEC effectuées dans le THF des oligomères encodés préparés en phase liquide selon une approche « AB+CD ».	110
Figure 116. Spectre MALDI-ToF du trimère modèle à base d'acide 6-heptynoïque.....	111
Figure 117. Stratégie de synthèse sur un support soluble de polystyrène linéaire de macromolécules encodées comprenant 15 unités dont 8 unités codantes (0) et 7 unités intercalantes.	112
Figure 118. Synthèse itérative sur un support soluble de tétramères.	113

Figure 119. Spectres RMN ^1H et ^{13}C de l'acide 7-azidoheptanoïque.	114
Figure 120. Spectres RMN ^1H des trois premières étapes itératives permettant l'insertion de l'acide 7-azidoheptanoïque, l'acide 6-heptynoïque et la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.....	115
Figure 121. Spectres infra-rouge des polymères P_5 , P_6 , P_7 et P_8	116
Figure 122. Superposition des chromatogrammes obtenus par SEC dans le THF correspondant aux additions successives d'unités de construction sur le support soluble P_5 selon la voie A et tableau rassemblant les valeurs de M_n , de masse molaire au pic (M_p) ainsi que les différences de valeurs de masse molaire au pic	116
Figure 123. Superposition de chromatogrammes de SEC obtenus dans le THF des polymères P_{10} , P_{11} et P_{12}	117
Figure 124. Spectres RMN ^1H dans le CDCl_3 des deux premières étapes itératives.	118
Figure 125. Superposition des chromatogrammes obtenus par SEC dans le THF correspondant aux additions successives d'unités de construction sur le support soluble P_5 et chromatogramme de P_7 dans la NMP (0,1 M+LiBr)	119
Figure 126. Spectre de masse MALDI-ToF du tétramère codant 2 bits d'information (0). ...	120
Figure 127. Superposition des chromatogrammes de SEC dans le THF des polymères P_7 (avant la réaction de couplage « 4+3 ») et P_{10} (après sept jours de réaction de couplage avec DCC/DMAP dans le DCM à TA).	121
Figure 128. Spectre de masse MALDI-ToF des espèces issues du couplage « 4+3 » par réaction d'amidification avec le DCC en présence de la DMAP.	121
Figure 129. Superposition des chromatogrammes des polymères P_7 (avant réaction de couplage) et P_{10} (après réaction de couplage par réaction d'amidification avec DCC/DMAP dans le DCM pendant quatre jours à 60 °C).....	122
Figure 130. Spectre de masse MALDI-ToF de l'oligomère obtenu après la réaction de couplage « 4+3 » par réaction d'amidification utilisant le DCC et la DMAP à 60 °C....	123
Figure 131. Spectre de masse MALDI-ToF de l'oligomère à 7 unités issu de la réaction de couplage « 4+3 ».	124
Figure 132. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule à 8 unités issue de la réaction d'addition de l'unité intercalante sur le support soluble P_7	124

Figure 133. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule issue du couplage « 4+ 3 » de séquence [0000].....	126
Figure 134. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule de séquence [000000] issue de la réaction de couplage « 8+3 »	126
Figure 135. Superposition des chromatogrammes de SEC dans le THF des macromolécules obtenues après les différentes étapes de couplages.	127
Figure 136. Spectre de masse MALDI-ToF de l'oligomère issu du couplage « 4+3 » en présence de PyBOP/DIPEA dans la NMP mettant en jeu des trimères de séquence [00].	128
Figure 137. Spectre de masse MALDI-ToF de l'oligomère issu du couplage « 8+3 » en présence de PyBOP/DIPEA dans la NMP mettant en jeu des trimères de séquence [00]	128
Figure 138. Spectre de masse MALDI-ToF d'une macromolécule comprenant 8 bits d'information de séquence [00000000].	129
Figure 139. Superposition des chromatogrammes de SEC dans le THF des macromolécules provenant des différentes étapes de couplages.	130
Figure 140. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule encodant 8 bits d'information et dont la séquence [00000110] est constituée d'unités codantes (0) et (1).	131
Figure 141. Réactions de pontage entre deux fonctions situées sur une même bille de résine Wang ou entre deux fonctions localisées sur deux billes de résine Wang.....	140
Figure 142. Spectre RMN ¹ H dans le TFA deutéré de l'oligoamide préparé par l'addition d'un acide adipique et d'une hexaméthylènediamine.....	140
Figure 143. Caractérisation par RMN ¹ H dans le TFA deutéré de l'oligonylon 6,6 à quatre unités préparé par l'addition alternée d'un acide adipique et d'une hexaméthylènediamine.	141
Figure 144. Spectre de masse ESI en mode positif de l'oligoamide 6,6 à quatre unités obtenu par l'addition alternée d'un acide adipique et d'une hexaméthylènediamine.....	142
Figure 145. Représentation des espèces pontées possibles lors d'une synthèse d'oligoamide 6,6 à quatre unités.....	142
Figure 146. Spectre de masse ESI en mode négatif de l'oligoamide 6,6 à quatre unités.....	143

Figure 147. Caractérisation par RMN ^1H dans le TFA deutéré de l'oligonylon 4,6 à quatre unités.....	144
Figure 148. Analyse par spectrométrie de masse ESI de l'oligonylon 4,6 à quatre unités.	145
Figure 149. Stratégie de synthèse de polyamides décrite par Rose et al.....	146
Figure 150. Spectre de masse MALDI-ToF du tétraamide 4,6 obtenu en suivant l'approche décrite par Rose c'est-à-dire par l'addition alternée de l'anhydride succinique et de l'hexaméthylènediamine.....	147
Figure 151. Analyse par RMN ^1H dans TFA deutéré de l'hexaamide 4,6 préparé selon l'approche décrite par Rose.	147
Figure 152. Spectre de masse MALDI-ToF de l'hexaamide 4,6 obtenu avec l'approche développée par Rose.....	148
Figure 153. Structure des oligoamides ciblés.....	149
Figure 154. Spectre MALDI-ToF de l'oligoamide préparé à partir de deux unités anhydrides succiniques et deux unités 1,4-bis(aminométhyl)cyclohexanes.....	150
Figure 155. Analyse par RMN ^1H dans le TFA deutéré de l'oligonylon à base de 1,4-bis(aminométhyl)cyclohexane et d'anhydride succinique.....	151
Figure 156. Spectre de masse MALDI-ToF de l'oligonylon formé à partir du 1,4-bis(aminométhyl)cyclohexane et de l'anhydride succinique	151
Figure 157. Stratégie de purification des oligoamides.....	152
Figure 158. Comparatif de spectres de masse MALDI-ToF de l'hexaamide 4,6.....	153
Figure 159. Schéma réactionnel de synthèse des oligomères préparés à partir d'anhydride succinique et d'hexaméthylènediamine sur une résine chlorure de 2-chlorotriptyle en suivant l'approche développée par Rose et al.....	154
Figure 160. Analyse par spectrométrie de masse MALDI-ToF de l'hexaamide obtenu lorsque la synthèse est réalisée sur une résine chlorure de 2-chlorotriptyle.....	155
Figure 161. Analyse par spectrométrie de masse MALDI-ToF de l'hexaamide obtenu avec 30 équivalents d'excès sur une résine chlorure de 2-chlorotriptyle.	156
Figure 162. Plateforme automatisée Chemspeed® SLT II et schéma de sa configuration. Il est à noter que pour les besoins de l'étude huit réacteurs sur seize ont été utilisés.....	157

Figure 163. Comparaison entre les spectres de masse MALDI-ToF obtenus par voie manuelle et par voie automatisée.	157
Figure 164. Spectrométrie de masse MALDI-ToF de l'oligonylon 4,6 issu de la polycondensation en présence de DPPA et TEA dans le DMSO.	158
Figure 165. Spectrométrie de masse MALDI-ToF de l'oligonylon 4,6 issu de la polycondensation en présence de DPPA et TEA dans la NMP à TA.	159
Figure 166. Spectrométrie de masse MALDI-ToF des composés issus de la polycondensation en présence de DPPA et TEA dans la NMP à 60 °C.	159
Figure 167. Comparaison des spectres RMN ¹ H entre les oligoamides 4,6 linéaires, les polyamides après polycondensation à TA et à 60 °C.	160
Figure 168. RMN ¹ H de l'acide 2-méthyl-6-heptynoïque dans le CDCl ₃	173
Figure 169. Spectre RMN ¹ H dans le DMSO- <i>d</i> ₆ du dimère préparé à partir d'acide 6-heptynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.	180
Figure 170. Spectre RMN ¹ H du support soluble P ₁	182
Figure 171. Spectre IR des polymères P ₁ , P ₂ et P ₃	183
Figure 172. Schéma réactionnel des différentes étapes de fonctionnalisation du support soluble.	184
Figure 173. Spectres RMN ¹ H dans le DMSO- <i>d</i> ₆ des étapes de fonctionnalisation du support soluble.	184
Figure 174. Schéma réactionnel de synthèse de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque.....	185
Figure 175. Spectres RMN ¹ H dans le DMSO- <i>d</i> ₆ de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque.....	187
Figure 176. Spectre IR des polymères P ₅ , P ₆ , P ₇ , P ₈	188
Figure 177. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule issue du couplage « 8+3 » par CuAAC.....	188
Figure 178. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule issue du couplage « 12+3 » en présence de PyBOP/DIPEA dans la NMP mettant en jeu des trimères de séquence [00].	191
Figure 179. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule de séquence [000001] issue du couplage « 8+3 » en présence de PyBOP/DIPEA dans la NMP.	191

Figure 180. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule de séquence [000001] issue du couplage « 12+3 » en présence de PyBOP/DIPEA dans la NMP.	192
Figure 181. Spectre RMN ¹ H dans le TFA deutéré de l'oligonylon préparé à partir d'anhydride succinique et d'hexaméthylènediamine selon la méthode proposée par Rose et al.	196

Liste de schémas

Schéma 1. Stratégie générale de synthèse supportée d'oligomères.	3
Schéma 2. Schéma réactionnel de synthèse de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.	62
Schéma 3. Schéma réactionnel de l'acide 2-méthyl-4-pentynoïque.....	72
Schéma 4. Schéma réactionnel de synthèse de l'amorceur A, le 2-bromoisobutyrate 3-(Fmoc-amino)propyle.	95
Schéma 5. Schéma réactionnel de synthèse du support soluble à base de polystyrène linéaire P ₁	96
Schéma 6. Schéma réactionnel d'addition du point d'ancrage de type Wang.	97
Schéma 7. Schéma réactionnel de la fonctionnalisation du support soluble à base de polystyrène P ₁	99
Schéma 8. Schéma réactionnel de synthèse de l'acide 7-azidoheptanoïque.	113
Schéma 9. Synthèse itérative des tétramères encodés	115
Schéma 10. Stratégie de synthèse itérative des tétramères encodés selon la voie B.	118
Schéma 11. Stratégie générale de synthèse d'oligonylons en phase solide.	138
Schéma 12. Schéma réactionnel pour la synthèse d'oligonylons 6,6.....	139
Schéma 13. Schéma réactionnel pour l'obtention de l'oligonylon 4,6.....	144
Schéma 14. Schéma réactionnel de synthèse selon les conditions de Rose et al.	146
Schéma 15. Schéma réactionnel de polycondensation des oligoamides 4,6.....	158

Liste de tableaux

Tableau 1. Oligomères à séquences contrôlées synthétisés à partir d'acide 4-pentynoïque (0) et d'acide 2-méthyl-4-pentynoïque (1) en tant qu'unités de construction AB, et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine en tant qu'unité de construction CD	73
Tableau 2. Structure des quatre trimères à base d'acide 5-hexynoïque et d'acide 3-méthyl-5-hexynoïque et leurs masses respectives obtenues par spectrométrie de masse MALDI-ToF.....	110
Tableau 3. Masses expérimentales et théoriques des composés obtenus avant et après chaque étape de couplage (« 4+3 », « 8+3 » et « 12+3 »).	129
Tableau 4. Masses théoriques et expérimentales des oligomères obtenus après des réactions de couplage de type « 4+3 », « 8+3 » et « 12+3 ».....	131

INTRODUCTION GENERALE

Les polymères biologiques tels que l'ADN, l'ARN et les protéines sont des systèmes hautement organisés impliqués dans les fonctions essentielles au développement et au fonctionnement des organismes vivants telles que la reconnaissance cellulaire, la biocatalyse et le stockage de l'information génétique. Leurs propriétés uniques sont fortement liées à leur structure moléculaire, en particulier à l'agencement précis des séquences de monomères constituant leur chaîne.¹ (Figure 1).

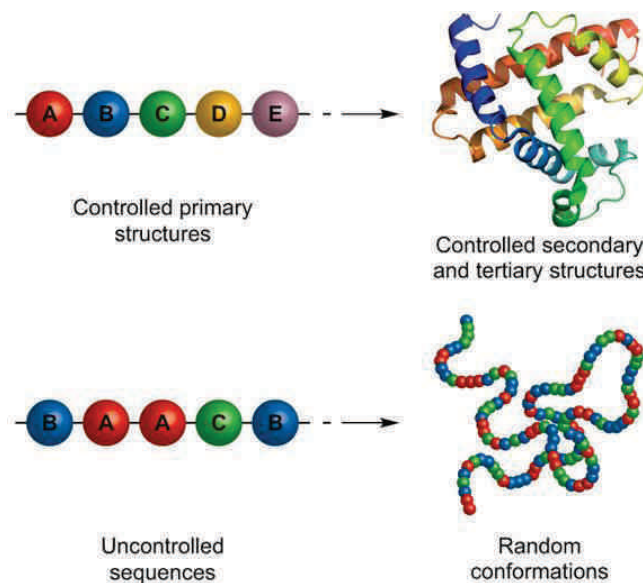


Figure 1. Importance de la régularité des séquences en synthèse de polymères. Les structures secondaires et tertiaires des biopolymères dérivent d'une architecture primaire bien définie (haut) contrairement aux structures souvent peu contrôlées des polymères synthétiques usuels (bas). Réimprimé de la référence² avec la permission de Macmillan Publishers Ltd.

Les biopolymères sont une source d'inspiration pour les polymères synthétiques. Cependant, le contrôle de la structure primaire des polymères synthétiques est bien inférieur à celui observé dans la nature pour les protéines et les acides nucléiques. En effet, les techniques de polymérisation permettant la synthèse de composés à séquences définies sont encore très peu explorées. Deux stratégies, l'une biologique et l'autre chimique, sont en général utilisées pour le développement de nouveaux matériaux à séquences contrôlées.³ Les stratégies biologiques utilisent des outils de régulation de l'agencement des monomères développées par la nature comme les matrices d'ADN, les enzymes ou encore les bactéries mais restent majoritairement restreints aux polymères naturels. L'approche chimique est une alternative à ces restrictions permettant aussi de contrôler l'agencement des monomères.

Même si elles restent inférieures aux techniques employées par la nature, elles ont néanmoins réduit l'écart qui existait entre les polymères issus des polymérisations conventionnelles et les macromolécules biologiques.⁴

L'approche itérative est une technique communément utilisée pour la régulation des séquences de monomères. Par rapport aux polymérisations en chaîne, elle promet un meilleur contrôle de la structure primaire puisque chaque monomère est attaché l'un après l'autre de manière covalente à un support composé de polymère réticulé insoluble. Par cette technique, la purification est effectuée par rinçage, simplifiant ainsi le système et permettant un gain de temps considérable par rapport aux méthodes en solution. Cette méthode a été développée par Merrifield pour la synthèse peptidique et a permis la préparation de longues séquences d'oligopeptides comportant jusqu'à cinquante acides aminés, voire parfois plus.⁵⁻⁶

La synthèse itérative en phase solide a été la technique principalement utilisée pour les travaux constituant cette thèse. L'objectif a été d'élargir la variété d'oligomères à séquences contrôlées accessible par synthèse supportée en phase solide en s'éloignant des acides aminés afin de mettre en place des stratégies de synthèse ne nécessitant pas de groupes protecteurs. Le choix des unités de construction pour préparer ces oligomères à séquences contrôlées a été dicté par l'approche de synthèse choisie. Ce manuscrit s'intéressera à la synthèse d'oligo(triazole-amide)s par une approche de type « AB+CD » (**Schéma 1A**) et d'oligonylons par une approche de type « AA+BB » (**Schéma 1B**) par synthèse itérative en phase solide (les lettres A, B, C et D indiquent les groupements réactifs terminaux de chaque composé qui pourront réagir ensemble). Une partie de cette thèse sera également dédiée à l'étude de méthodes permettant d'associer les oligomères entre eux soit par couplage soit par polycondensation.

Les stratégies adoptées sont basées sur des approches ne nécessitant pas de groupements protecteurs. La stratégie « AB+CD » repose sur deux réactions chimiosélectives successives que sont la réaction d'amidification mettant en jeu les groupes fonctionnels terminaux A et C et la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée par le cuivre (I) (CuAAC) impliquant les groupes fonctionnels terminaux B et D.⁷ L'approche « AA+BB » consiste à utiliser un large excès de monomères bifonctionnels afin de contrôler la croissance itérative en absence de groupements protecteurs.⁸⁻⁹

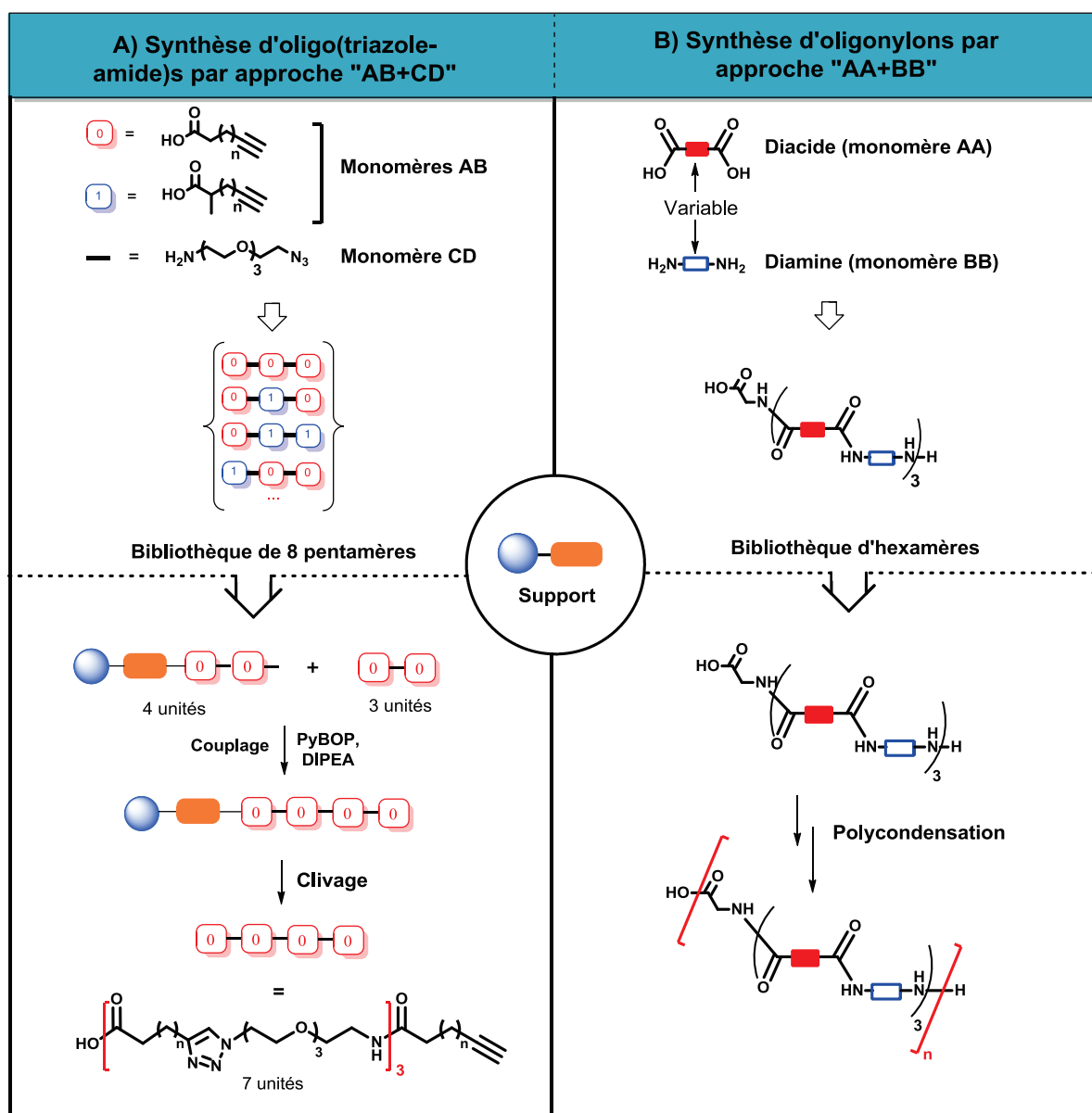


Schéma 1. Stratégie générale de synthèse supportée d'oligomères. A) Création d'une bibliothèque d'oligo(triazole-amide)s contenant un code binaire (0,1) à partir d'acide alcynoïque de type AB et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine en tant que monomère CD et de couplage de ces différentes combinaisons sur un support soluble en présence de PyBOP/DIPEA (gauche). B) Synthèse d'oligonylons à partir de diacide carboxylique de type AA et de diamine de type BB et couplage de ces derniers par réaction de condensation (droite).

Le **chapitre I** de cette thèse est une introduction aux polymères à séquences contrôlées. Des travaux sur la régulation de l'agencement des monomères seront décrits en considérant des techniques de polymérisation optimisées pour le contrôle de la structure primaire des polymères et des approches itératives. Ce chapitre décrira ces dernières de manière plus détaillée et comprendra une brève comparaison de la synthèse sur un support solide et de la

stratégie en phase liquide employant des supports polymères solubles. Enfin, quelques techniques de couplage de macromolécules seront présentées dans la dernière section de ce chapitre bibliographique.

Le **chapitre II** est dédié à la synthèse itérative en phase solide (résine Wang non modifiée) d'oligo(triazole-amide)s encodés par un code numérique (0, 1) moléculaire. Si de l'information peut être stockée sur des biopolymères tels que l'ADN, les polymères synthétiques par analogie, peuvent en principe également servir de support de stockage.¹⁰⁻¹¹ Bien que tous types de codes moléculaires puissent potentiellement être introduits au sein d'un copolymère synthétique, la création d'un code binaire employant deux monomères arbitrairement désignés 0 et 1 est probablement le niveau le plus simple d'encodage moléculaire. Dans ce contexte, des pentamères ont été construits par assemblage itératif selon une approche « AB+CD » mettant en jeu des réactions chimiosélectives que sont les réactions d'amidification et de CuAAC (**Schéma 1A** (haut)) après l'insertion du premier monomère par une réaction d'estérification.¹² Ces oligomères sont composés d'acide alcynoiqe AB (A = alcyne, B = acide carboxylique) et d'unités intercalantes CD (C = azoture, D = amine). Chaque unité de construction AB est assimilée à un bit d'information qui est l'unité la plus simple dans un système de numération ne pouvant prendre que deux valeurs, désignées le plus souvent par les chiffres (0) et (1). Ainsi, l'encodage d'information est représenté par l'incorporation à un endroit précis sur la chaîne de l'oligomère, d'un acide alcynoiqe AB linéaire ou portant un groupement méthyle désignés respectivement comme unités codantes (0) et (1). En prenant en compte du fait que deux monomères AB différents peuvent être placés à trois sites différents, 2^3 c'est-à-dire 8 possibilités d'arrangements moléculaires peuvent être obtenues sur un pentamère. Ainsi une bibliothèque de huit oligo(triazole-amide)s a été obtenue par cette approche. Grâce à une collaboration avec l'équipe de Stephan Rauschenbach de l'Institut Max Planck de Stuttgart, la structure moléculaire des oligo(triazole-amide)s a été étudiée par microscopie à effet tunnel. Ces études ont confirmé le caractère monomoléculaire des oligomères synthétisés. Les résultats de ce chapitre ont montré l'efficacité de l'approche « AB+CD ».

Le **chapitre III** est dans la continuité du chapitre précédent et décrit la préparation de longues macromolécules par réactions de couplages successifs de trimères encodés (**Schéma 1A** (bas)). Les macromolécules ciblées sont des systèmes possédant 15 unités de construction composées de 8 monomères codantes (0) ou (1) et 7 unités intercalantes afin de créer un

système qui pourrait être assimilé à un octet (un regroupement de 8 bits codant une information) par analogie avec l'informatique. En effet, si 8 possibilités sont accessibles en plaçant à 3 sites différents 2 unités codantes (2^3) alors 256 possibilités pourraient être obtenues (2^8) en considérant 8 sites différents. Les couplages de trimères ont été réalisés sur un support soluble à base de polystyrène linéaire. La stratégie est constituée de deux étapes : (i) l'assemblage itératif sur un support soluble de tétramères, et (ii) réactions alternant le couplage avec des trimères encodés et celui avec la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine en tant qu'unité intercalante. Les méthodes de couplage par CuAAC et par amidification employant différents agents de couplage tels que le PyBOP et le DCC ont été testées. Les objectifs ont été atteints lorsque les réactions de ligation étaient effectuées par amidification mettant en jeu le PyBOP. Les analyses de spectrométrie de masse MALDI-ToF ont confirmé la pureté des polymères contenant un octet moléculaire.

Le **chapitre IV** explore une méthode de synthèse en phase solide d'oligonylons à séquences contrôlées par une approche « AA+BB » préparés à partir de diacides carboxyliques et de diamines utilisés en large excès (**Schéma 1B**). Les hexamères ciblés ont été obtenus par l'addition alternée de l'anhydride succinique et de l'hexaméthylènediamine. Les méthodes décrites par les groupes de Börner¹³ et de Rose⁹ ont été testées. Dans cette dernière, l'utilisation du carbonyldiimidazole (CDI) ainsi qu'un plus grand excès de réactifs a permis d'obtenir les meilleurs résultats par rapport au système associant l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytrypyrrolidinophosphonium (PyBOP) et la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) proposées par Börner et ses collaborateurs. Dans l'objectif de créer une bibliothèque d'oligomères à séquences contrôlées, la synthèse d'hexamères de séquences différentes a également été effectuée en variant la nature de la diamine. Ce chapitre décrit aussi la préparation de ces oligomères sur une plateforme automatisée ainsi que des tests de couplage par condensation de ces derniers. Cependant, il est à noter que malgré les optimisations effectuées, la présence de réactions indésirables reste inévitable et à ce jour, des investigations sont encore nécessaires afin d'améliorer la pureté des composés ciblés.

CHAPITRE I

**Introduction aux polymères à séquences
contrôlées**

1. Les polymères à séquences contrôlées

Le terme de polymères à séquences contrôlées désigne tous types de copolymères possédant un arrangement séquentiel de monomères le long de leur chaîne. Dans la nature, l'importance de la régulation des séquences est illustrée au sein des biopolymères tels que l'ADN dont les propriétés remarquables de stockage de l'information génétique sont fortement liées à l'agencement précis des unités constituant ses brins.³ (**Figure 2**).

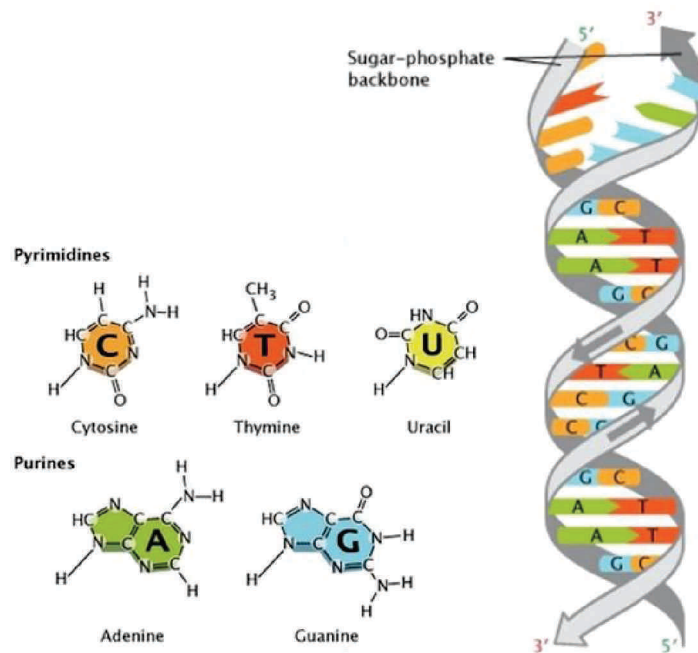


Figure 2. Représentation de la structure en double hélice de l'ADN. Adapté avec l'autorisation de Nature Education.

Si le contrôle des séquences de monomères a été communément exploité dans les domaines de la biologie comme la génétique depuis plus de cinquante ans, il n'a été perçu que plus tard comme une priorité dans le domaine de la science des polymères synthétiques.¹⁴ Durant ces dernières années, des progrès considérables ont été réalisés concernant le contrôle de l'architecture des polymères synthétiques dont les paramètres clés sont l'organisation des monomères, la topologie et la fonctionnalité. Les polymères alternés, périodiques, à blocs, en étoile et branchés ne sont qu'un aperçu de la grande diversité structurale des polymères d'aujourd'hui (**Figure 3**).

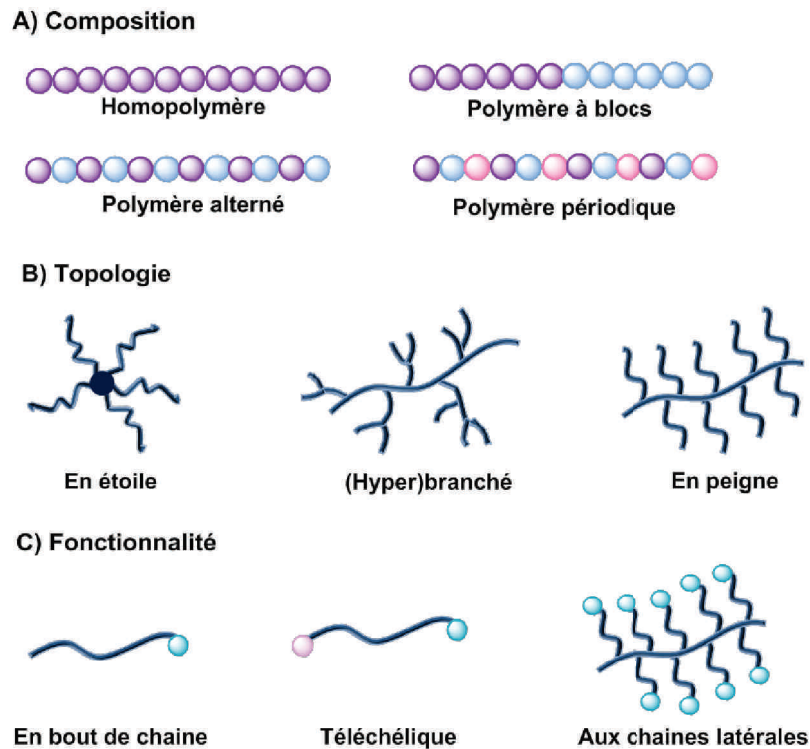


Figure 3. Représentation non exhaustive de la diversité architecturale des polymères.

Actuellement, il est largement reconnu que la régulation des séquences de monomère est un paramètre crucial pour le contrôle de la structure, des propriétés et des fonctions des polymères synthétiques.¹⁵⁻¹⁶ Cependant, malgré les efforts apportés, la complexité des polymères synthétiques restent inférieure à celle trouvée dans la nature. Toutefois, de nouvelles stratégies basées sur des approches biologiques ou chimiques ont été proposées afin de réduire l'écart existant entre les polymères dérivant des techniques conventionnelles et ceux produits par la nature.¹⁷ La régulation des séquences de monomères dans les stratégies biologiques a été optimisée par l'utilisation de techniques développées par la nature telles que la réplication de l'ADN¹⁸ et la polymérisation enzymatique. Malgré les avantages qu'offre l'approche biologique pour la synthèse de polymères à longues séquences, elle reste néanmoins majoritairement limitée à des polymères possédant des structures chimiques très proches de celles des polymères naturels.

L'approche chimique permet de contourner cette limite en ciblant un choix plus large de structures et de monomères. Plusieurs méthodes ont été développées comme la synthèse itérative en phase solide pour laquelle les monomères sont assemblés l'un après l'autre. Cette approche est de ce fait une méthode robuste mais beaucoup plus fastidieuse que les

techniques conventionnelles de polymérisation telles que la polymérisation par étapes et la polymérisation en chaîne.¹⁹⁻²⁰ La synthèse en phase solide a été utilisée pour la préparation d'oligopeptides et d'oligonucléotides et pour la production de nombreux autres oligomères non-naturels tels que des oligoamides, des oligoesters, des oligourées, des oligocarbamates et des oligosaccharides.²¹ En revanche, contrôler la séquence de monomères par des techniques classiques de polymérisation comme la polymérisation radicalaire en chaîne ou par ouverture de cycle est en théorie plus délicat que par l'approche itérative. Les espèces impliquées sont de nature radicalaire ou ionique et de ce fait sont très réactives. Par conséquent elles sont difficiles à contrôler. Les copolymères résultants possèdent généralement une microstructure statistique ou aléatoire. Malgré ces difficultés, des stratégies permettant d'atteindre un certain niveau de contrôle de la microstructure ont tout de même été développées. Ces stratégies seront exposées dans la section **2.1** et **2.2**.

2. Régulation des séquences de monomères dans les procédés chimiques

2.1. La polymérisation par étapes

La polymérisation par étapes est une technique particulièrement intéressante pour la préparation de microstructures périodiques où le design des monomères est un paramètre clé pour la régulation des séquences. Cette importance est illustrée à travers les différents exemples cités dans cette section. Ces dernières ne représentent qu'un échantillon de toutes les études effectuées dans la littérature.

En 2007, le groupe de Kamigaito a décrit la synthèse des copolymères à séquences [ABC] périodiques par polyaddition radicalaire catalysée par un métal (Ru(II), Fe(I) et Cu(I)) de monomères de type ABC comportant à une extrémité une liaison C=C et à l'autre une liaison C-Cl réactive.²² Ces molécules jouent à la fois le rôle d'amorceur et de monomère. En effet, les espèces radicalaires issues de la rupture de la liaison C-Cl catalysée par un métal vont amorcer la polymérisation en réagissant sur la liaison insaturée C=C d'un autre monomère vinylique ABC (**Figure 4**).

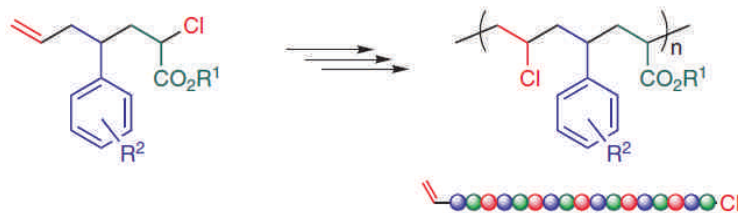


Figure 4. Schéma de synthèse de copolymères à séquences ABC périodiques préparés par polyaddition radicalaire de monomère de type ABC fonctionnalisé à une extrémité par une liaison insaturée et à l'autre par une liaison C-Cl réactive. Adapté de la référence²² avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd.

La polymérisation par étapes a également été utilisée par le groupe de Wang pour la préparation de copolymères périodiques à partir de dérivés α,α' -dibromés et de *tert*-nitrosobutane (**Figure 5**).²³ Le principe a reposé sur la formation *in situ* de radicaux nitroxyes issus de l'addition sur leur liaison insaturée de radicaux générés par la réaction redox entre des dérivés dibromés avec un complexe de cuivre/ligand. Ces radicaux nitroxyes ont ensuite été couplés avec des radicaux (3) pour former des copolymères périodiques. En jouant sur la nature des groupements des dérivés bromés, les séquences ont pu être modulées donnant lieu à des copolymères périodiques de type [ABAC], [ABCD] et [ABCDBCAD].

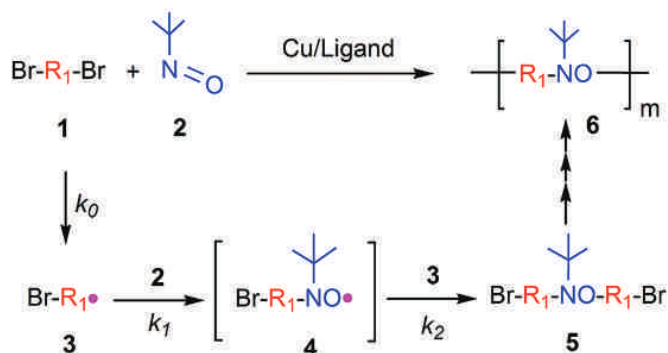


Figure 5. Concept de préparation de copolymères à séquences périodiques à partir de dérivés α,α' -dibromés et de *tert*-nitrosobutane. Réimprimé de la référence²³ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

Meyer et ses collaborateurs ont aussi adopté une stratégie par étapes pour la synthèse de copolymères à séquences répétées à base d'acide lactique (L) et d'acide glycolique (G). Ces composés ont été construits par polycondensation de segments stéréopurs de différentes longueurs (dimère, trimère et hexamère) et possédant des séquences spécifiques. Des

copolymères de séquences de type LG, GLG et LLG ont été obtenus et ont présenté une tacticité contrôlée.²⁴⁻²⁵ Par la suite, des copolymères ont été préparés à partir d'acide lactique, d'acide glycolique et d'acide caprolactique selon la même stratégie c'est-à-dire par la polymérisation de segments possédant une séquence définie (**Figure 6**).²⁶

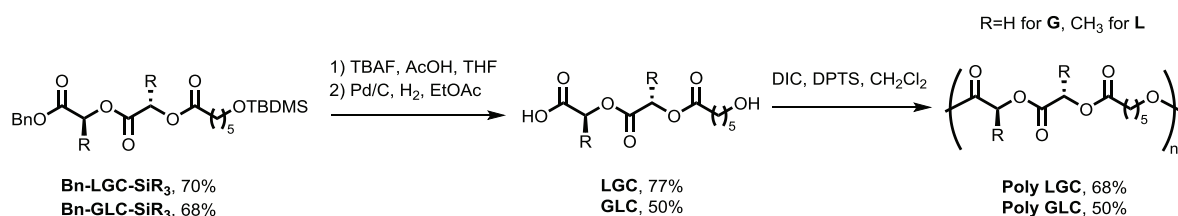


Figure 6. Approche pour l'élaboration de copolymères à base d'acide lactique (L), d'acide glycolique (G) et d'acide caprolactique (C). Adapté de la référence²⁶ avec l'autorisation d'Elsevier.

Par la technique de polymérisation par métathèse de diènes acycliques (ADMET), le groupe de Li a décrit la préparation de polymères périodiques contenant des groupements γ -butyrolactones (**Figure 7**).²⁷ Ces composés ont été obtenus par polymérisation de monomères à base de diènes symétriques possédant deux groupements γ -butyrolactones en présence de catalyseurs de Grubbs. Les analyses de spectrométrie de masse MALDI-ToF ont confirmé l'intégrité des γ -butyrolactones après l'étape d'hydrogénation donnant lieu aux polymères saturés correspondants.

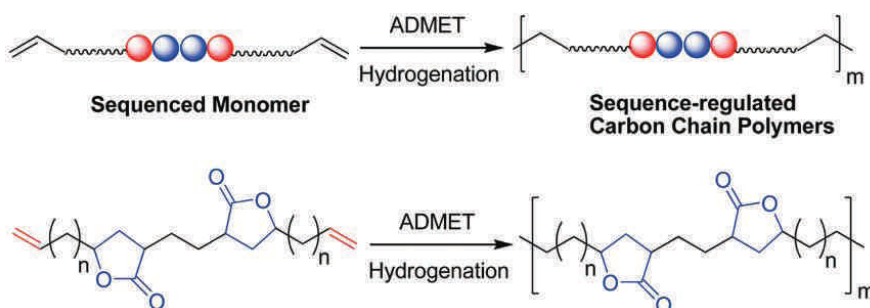


Figure 7. Polymérisation par ADMET de diènes symétriques contenant deux groupements γ -butyrolactones. Réimprimé de la référence²⁷ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

Outre les stratégies par étapes, les techniques de polymérisation en chaîne permettent aussi de réguler l'arrangement des monomères. Celles-ci seront abordées dans la section suivante.

2.2. La polymérisation en chaîne

Les polymérisations en chaîne (par exemple anioniques, cationiques ou radicalaires) sont des procédés extrêmement simples pour fabriquer des polymères synthétiques. Toutefois, ces techniques ne permettent en général, qu'un faible contrôle des séquences de comonomères. Au cours de ces dernières années, un grand nombre de stratégies décrivant des séquences ordonnées formées par copolymérisation en chaîne, ont été publiées. Ces nouvelles approches sont résumées dans les paragraphes ci-dessous. Il est important de noter que les exemples ci-dessous ne représentent qu'un échantillon de la littérature. Pour plus d'information, des articles de revue récents sont conseillés au lecteur.¹⁵

2.2.1. Régulation des séquences de polymères par la stratégie de mono-insertion

La régulation locale des séquences de monomères peut être obtenue par des réactions de mono-addition de monomère sur la chaîne de polymère. Quelques exemples sont décrits dans cette section.

Initialement rapportée par Higashimura et ses collaborateurs, la stratégie de mono-addition a été utilisée pour la synthèse « one pot » d'oligomères à séquences contrôlées à base de dérivés d'éthers de vinyle en présence de HI et de ZnI_2 .²⁸ Le principe a reposé sur l'alternance d'addition et d'activation des monomères mis en jeu. En effet, la réaction d'un premier monomère M^1 avec une quantité équimolaire de HI forme des espèces de type M^1-HI puis après avoir été activées par ZnI_2 , ces dernières vont pouvoir réagir avec un second monomère M^2 en quantité équimolaire à HI et ainsi de suite. Cependant, le succès de ces travaux a reposé sur l'addition de monomères possédant une réactivité décroissante.

Le groupe de Sawamoto a proposé un concept basé sur la mono-insertion d'éther de 2-aminoéthyle et de vinyle protégé par deux groupements *tert*-butoxycarboxyle (BocVE) sur la chaîne en croissance de poly(éther de *n*-butyle et de vinyle). Le processus de polymérisation a été temporairement stoppé après l'addition du BocVE car l'adduit issu de l'interaction entre les deux fonctions carboxylates des groupements Boc et le carbocation terminal empêche la polymérisation de se poursuivre par son encombrement stérique. Cette dernière peut reprendre après la déprotection de l'amine avec un nouvel apport en monomère et en catalyseur $SnCl_4$ (**Figure 8**).²⁹

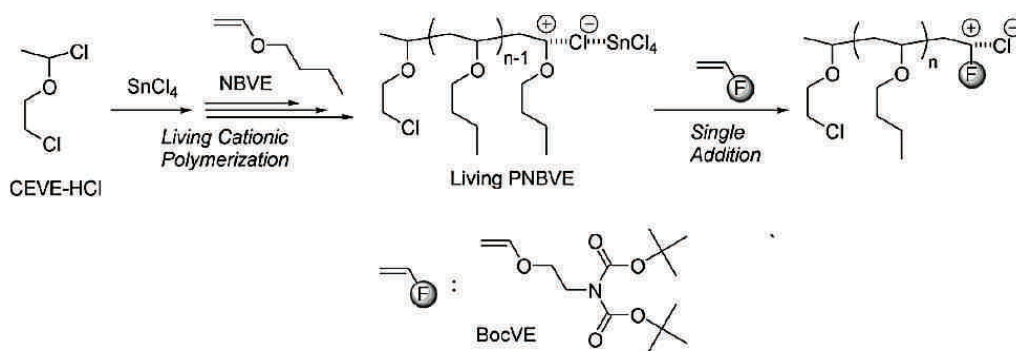


Figure 8. Mono-addition de BocVE dans une polymérisation vivante d'éther de butyle et de vinyle. Réadapté de la référence²⁹ avec l'autorisation de Wiley-VCH.

Plus tard, le groupe de Huang a proposé une méthode de contrôle de la séquence de monomères des polyacrylates (**Figure 9**).³⁰ La stratégie adoptée a reposé sur la mono-addition de l'alcool vinylique en bout de chaîne du polymère. Cette mono-insertion a été possible car le résidu hydroxyméthyle résultant est peu réactif à la polymérisation. La régulation des séquences a résidé sur la mono-addition d'alcool vinylique qui a permis après son oxydation en fonction acide carboxylique, d'introduire différents groupements latéraux *via* son estérification.

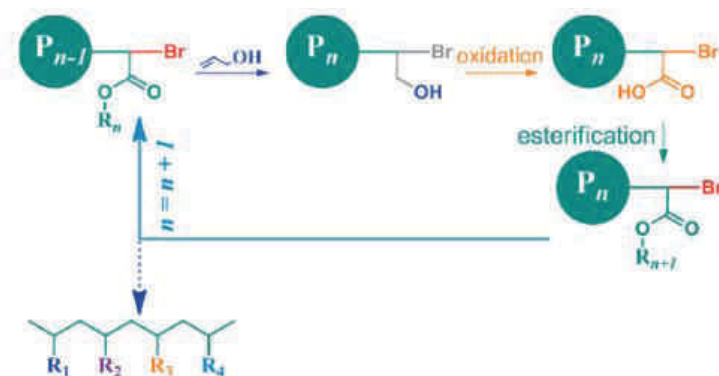


Figure 9. Stratégie de polymérisation à séquence contrôlée utilisant un alcool vinylique en tant que monomère précurseur. Réimprimé de la référence³⁰ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

Le groupe de Junkers a utilisé la stratégie de mono-addition pour la synthèse d'agents de transfert de chaîne RAFT (transfert de chaîne réversible par addition-fragmentation) à base d'oligoacrylates et de trithiocarbonate de dodécyle (**Figure 10**).³¹ La mono-insertion de monomères a permis d'incorporer individuellement chaque unité de construction et de ce fait a permis de préparer deux séries d'oligoacrylates avec des séquences distinctes. Ces

composés ont été isolés après une succession de phases de purification par un système de SEC préparative.

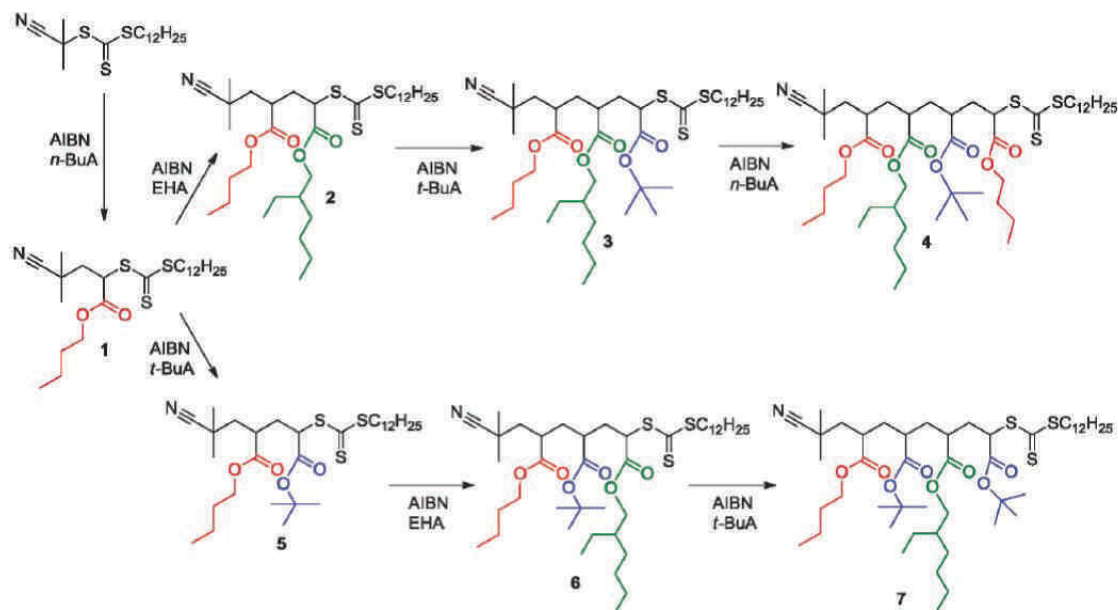


Figure 10. Stratégie de synthèse d'agents de transfert de chaîne RAFT à séquences contrôlées. Réimprimé de la référence³¹ avec l'autorisation de la Royal Chemical Society.

L'efficacité de la stratégie de mono-addition a été démontrée à travers les différents exemples présentés dans cette section. Dans cette situation, des monomères portant un grand nombre de fonctionnalités sont introduites l'un après l'autre et de ce fait, les séquences formées sont régulées et variées. D'autres techniques ont également été explorées pour la régulation des séquences telles que la polymérisation par ouverture de cycle ou les copolymérisations utilisant des comonomères donneurs et accepteurs. Ces concepts sont décrits dans les paragraphes suivants.

2.2.2. Polymérisation périodique par ouverture de cycle

Les travaux de Hillmeyer et ses collaborateurs ont illustré cette importance. En effet, ils ont montré que l'utilisation de cyclooctènes *trans*-disubstitués a été déterminant pour la synthèse de copolymères vinyliques comportant localement des séquences spécifiques par polymérisation par ouverture de cycle par métathèse (ROMP).³² Les polymères régio- et stéréosélectifs résultants ont été obtenus exclusivement par un processus de polymérisation de tête à queue et possèdent uniquement des substituants en configuration 1,2 *syn* (**Figure**

11). Cette étude a démontré que la substitution des cyclooctènes était un critère crucial dans la régulation des séquences.

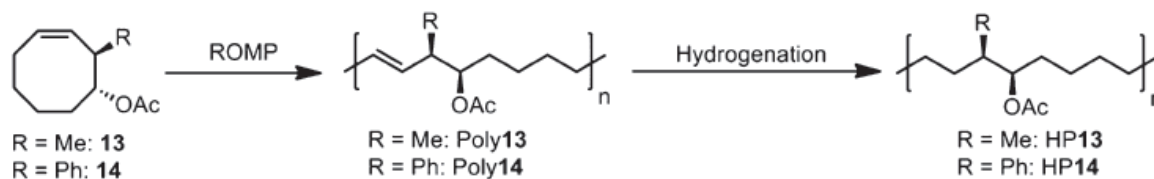


Figure 11. ROMP et hydrogénation de cyclooctènes trans-disubstitués. Réimprimé de la référence³² avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

2.2.3. Concept de contrôle des séquences de copolymères basé sur le caractère donneur/accepteur des monomères

L'utilisation de comonomères possédant des réactivités particulières est un des concepts qui a été mis en œuvre avec succès pour la régulation des séquences de monomères dans des processus de polymérisation en chaîne. Par exemple, des études ont montré que la copolymérisation de monomères donneurs tels le styrène et de monomères accepteurs comme les dérivés d'anhydrides maléiques et les maléimides N-substitués en quantité équimolaire résultait en la formation de copolymères AB alternés.³³ Dans certains cas, la réactivité des monomères peut être ajustée *in situ* par l'addition de réactifs spécifiques interagissant avec les monomères comme un solvant ou un ligand.³⁴ Par exemple, Matyjaszewski et ses collaborateurs ont montré que l'ajout d'acides de Lewis (Et_2AlCl et $\text{Et}_3\text{Al}_2\text{Cl}_3$) permet de former des copolymères alternés à base de méthacrylate de méthyle et de styrène.³⁵ Cette stratégie a été testée dans plusieurs techniques de polymérisations radicalaires contrôlées. La polymérisation radicalaire contrôlée par transfert de chaîne réversible par addition-fragmentation (RAFT) s'est toutefois avérée la technique la plus efficace pour contrôler la polymérisation radicalaire du styrène et du méthacrylate de méthyle en présence d'acides de Lewis.

Les comonomères donneurs et accepteurs peuvent également être utilisés pour la synthèse de microstructures à séquences contrôlées plus complexes. Une telle situation peut être obtenue lorsque ces derniers sont employés en quantité non stœchiométrique dans une polymérisation radicalaire contrôlée. Hawker et Russell ont par exemple montré que des copolymères à blocs pouvaient être obtenus par copolymérisation de styrène et d'anhydrides maléiques dans un rapport non équimolaire.³⁶ Les anhydrides maléiques ont été sélectionnés car ces derniers présentent d'une part une faible tendance à

homopolymériser et d'autre part une différence de réactivité marquée avec le styrène. Notre équipe a approfondi ce concept en proposant une stratégie de copolymérisation séquentielle dans laquelle les comonomères sont employés avec un rapport stœchiométrique encore plus déséquilibré (60:1).³⁷ Cette technique est basée sur la copolymérisation radicalaire contrôlée de comonomères donneurs et accepteurs que sont les dérivés styréniques et d'anhydrides maléiques ou de maléimides *N*-substitués respectivement. La régulation de la microstructure repose sur des ajouts séquentiels contrôlés de maléimides *N*-substitués durant la polymérisation radicalaire contrôlée du styrène. Cette approche a permis de synthétiser des macromolécules avec un meilleur contrôle de leur microstructure par rapport aux polymérisations classiques.³⁷⁻³⁸ Les maléimides *N*-substitués ont rapidement remplacé les anhydrides maléiques car ils sont facilement fonctionnalisables par une grande variété de substituants.

Le premier exemple illustrant ce concept a été rapporté par Pfeifer et al.³⁹ Ces travaux ont décrit l'insertion précise d'une série de maléimides *N*-substitués sur une chaîne de polystyrène en croissance à des intervalles de temps contrôlés. Les différentes additions ont été suivies par RMN ¹H qui a confirmé le succès de l'incorporation complète de ces maléimides *N*-substitués (**Figure 12**).

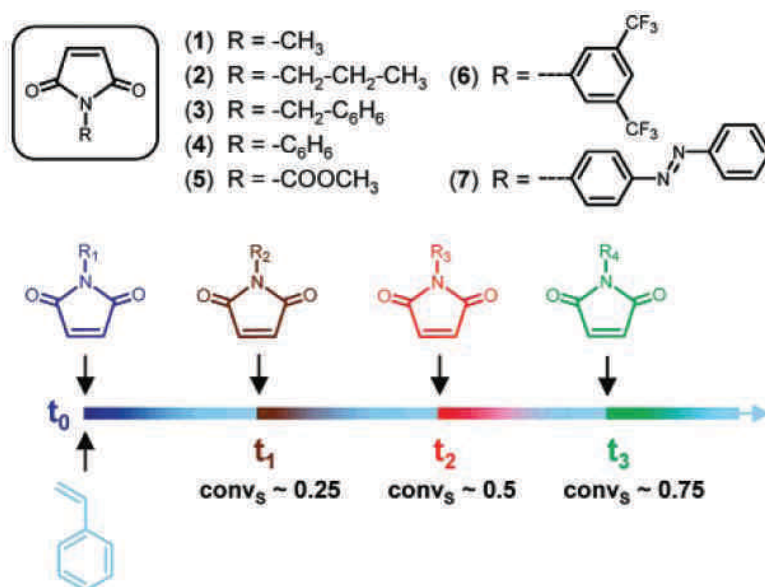


Figure 12. Insertion contrôlée de maléimides *N*-substitués à un temps t lors de la polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP). Réimprimé de la référence³⁹ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

Plus tard, une bibliothèque de vingt maléimides modèles *N*-substitués incluant par exemple des chaînes alkyles de différentes longueurs, des groupements aromatiques portant différentes fonctions ou des chaînes d'oligo(éthylène glycol) a été constituée.⁴⁰ Un large choix de fonctionnalisation de la chaîne de polystyrène linéaire a été possible grâce à l'incorporation locale de ces différents maléimides le long de la chaîne. Notre équipe a aussi démontré l'efficacité de cette technique à travers la préparation de composés bioconjugués à séquences contrôlées tels que les glycopolymères (**Figure 13**). En effet, l'incorporation locale contrôlée de trois maléimides *N*-substitués par une fonction propargyle protégée sur la chaîne de polystyrène a permis l'introduction précise d'hexoses variés (mannose, galactose et *N*-acétylglucosamine).⁴¹ Le choix judicieux de groupements protecteurs silylés de différente labilité (TMS, TES, TIPS) a permis une déprotection sélective des fonctions propargyles portées par les maléimides et de ce fait l'insertion de sucres sur ces sites a pu être réalisée de manière contrôlée. La reconnaissance des différents sucres par des lectines a été effectuée par microbalance à cristal de quartz (QCM) et a démontré que l'insertion des sucres sur la chaîne de polymère n'a pas perturbé le processus de reconnaissance.

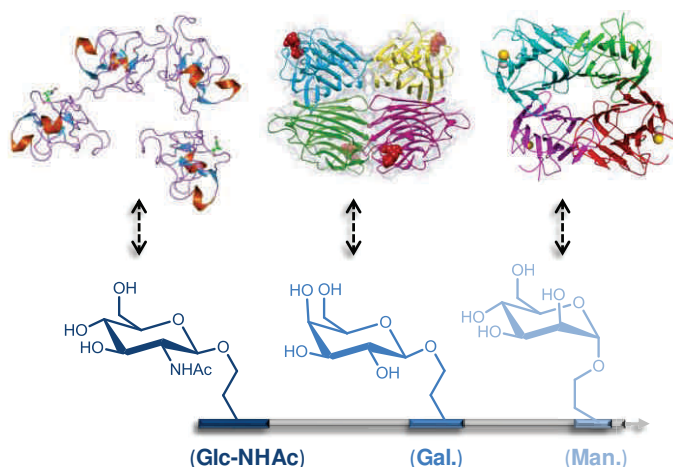


Figure 13. Synthèse de glycopolymères comportant des sucres incorporés de manière contrôlée sur la chaîne de polystyrène. Réimprimé de la référence⁴¹ avec l'autorisation de Wiley-VCH.

Cette approche a aussi été exploitée pour l'élaboration de copolymères où des maléimides fonctionnalisés par un groupement dendritique⁴² ou par des esters activés⁴³ ont été insérés à différentes positions le long de la chaîne de polymère.

Les travaux de Chan-Seng et al. ont montré que l'insertion contrôlée de différents maléimides *N*-substitués le long de la chaîne de polystyrène pouvait être effectuée sur une

plateforme automatisée.⁴⁴ L'automatisation du procédé a permis de synthétiser des copolymères monodisperses contenant jusqu'à huit sites de maléimides fonctionnels. L'utilisation de quatre maléimides différents localement positionnés sur huit sites le long de la chaîne de polystyrène peut potentiellement donner 4^8 (c'est-à-dire 65 536) microstructures possibles.

Srichan et al. ont également utilisé ce concept pour le design de copolymères à microstructures à séquence contrôlée préparés à partir de copolymérisation de dérivés styréniques et de maléimides *N*-substitués comprenant des chaînes latérales de poly(éthylène glycol) (PEG) hydrosolubles (**Figure 14**).⁴⁵ Ces copolymères ont été obtenus soit par l'utilisation directe de styrène-PEG en tant que macromonomère soit en passant par des dérivés styréniques fonctionnalisés par un groupement alcyne terminal protégé puis PEGylés par cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée par le cuivre (I) (CuAAC) entre l'alcyne présent sur le polymère et l'azoture terminal du PEG. La deuxième méthode a été la plus efficace car elle a permis l'obtention de copolymères avec une distribution étroite de masses molaires. La fonctionnalisation des copolymères a été effectuée grâce à l'insertion locale de maléimides comprenant un large choix de groupements tels que des pyrènes, des azobenzènes ou encore des esters activés.

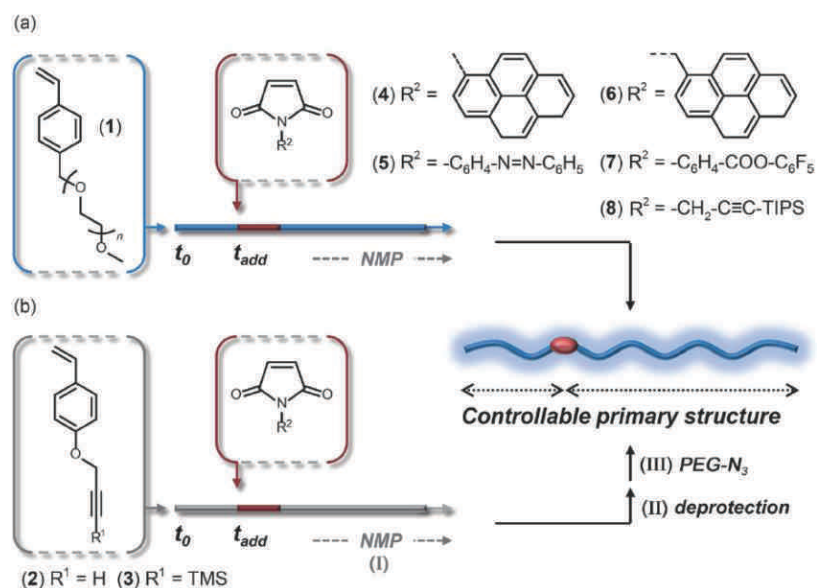


Figure 14. Stratégies utilisées pour la synthèse de copolymères PEGylés préparés à partir de dérivés styréniques et de maléimides *N*-substitués incorporés de manière contrôlée sur la chaîne de polystyrène. La stratégie (a) a consisté en l'utilisation directe de styrène-PEG en tant que macromonomère tandis que la voie (b) a employé des dérivés de styrène portant un alcyne terminal protégé puis PEGylés par CuAAC. Réimprimé de la référence⁴⁵ avec l'autorisation de Wiley-VCH.

En variant la nature des dérivés styréniques, une grande variété de copolymères à séquences contrôlées a été synthétisée tels que des copolymères en peigne semi-cristallins⁴⁶ ou encore des polyélectrolytes à partir d'acide 4-vinylbenzoïque protégé,⁴⁷ de 4-vinylbenzylamine protégée par un groupement phthalimide⁴⁸ et de 4-hydroxystyrène protégé.⁴⁹

Comme précédemment évoqué, les propriétés des biomacromolécules sont fortement reliées à leur structure. Si ce phénomène est communément contrôlé dans la nature, cela relève encore du challenge pour les polymères synthétiques. Dans ce contexte, la formation de structures globulaires compactes à partir de chaîne de polymère linéaire par réactions de pontages intramoléculaires covalents⁵⁰ ou non covalents⁵¹ a été effectuée. Par exemple, les fonctions terminales peuvent aussi être utilisées pour promouvoir la cyclisation intramoléculaire de chaîne de polymère.⁵²⁻⁵³ Ces stratégies donnent lieu à des structures avec un seul type de topologie dans le cas de la formation de macrocycles ou à des composés dont l'architecture est guidée par l'aspect aléatoire des réactions de pontages intramoléculaires. De ce fait, malgré l'efficacité et l'élégance de ces stratégies, le contrôle de l'architecture reste toutefois limité comparé à ce qui est présent dans la nature.

Cependant, Schmidt et al. ont démontré que des arrangements contrôlés de la chaîne de polystyrène donnant lieu à une variété de formes qui peuvent être assimilées aux lettres et chiffres P, Q, α et 8 pouvaient être obtenus grâce au contrôle de la position des sites réactifs le long de la chaîne de polymère combiné à la formation de liaisons covalentes avec les fonctions complémentaires (**Figure 15**).⁵⁴⁻⁵⁶ Ces travaux ont démontré la précision de l'approche ainsi que sa polyvalence.⁵⁷

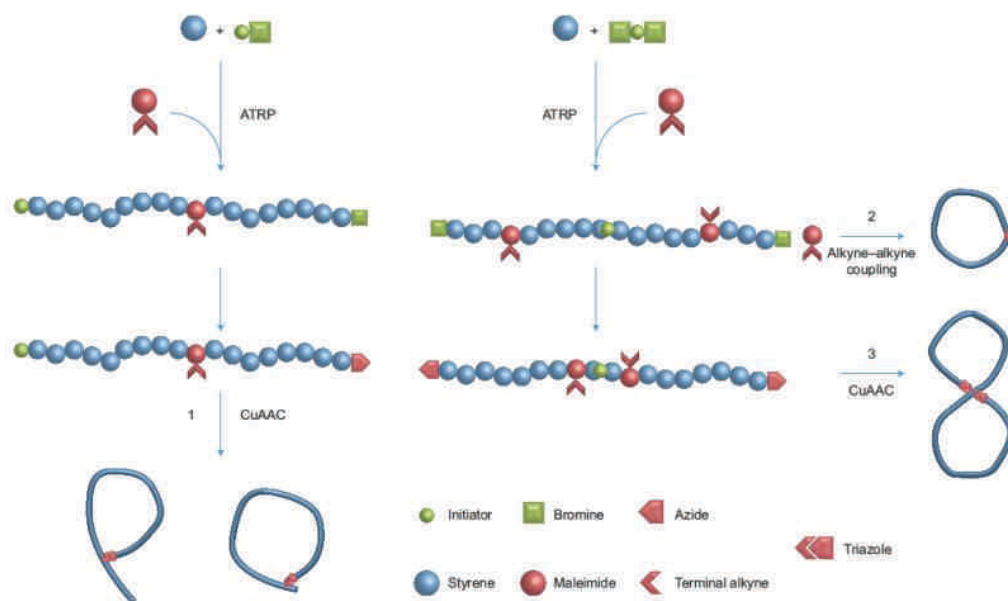


Figure 15. Représentation schématique de la stratégie adoptée par Schmidt et al. pour le repliement contrôlé de la chaîne polystyrène. La formation de chaînes de polymères linéaires et l'incorporation locale de sites réactifs sont en premier lieu effectuées puis le repliement est réalisé par réaction CuAAC entre les sites réactifs et les fonctions complémentaires. Réimprimé de la référence⁵⁷ avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd.

La polyvalence de cette approche a été prouvée par les nombreuses possibilités de modifications post-polymérisation des comonomères (maléimides *N*-substitués et dérivés styréniques) mis en jeu offrant ainsi l'accès à une grande variété de copolymères à séquences contrôlées. Malgré l'amélioration récente du niveau du contrôle de l'incorporation de maléimides,⁵⁸ l'insertion de monomères sur la chaîne de polymère via ce concept reste cependant encore localisée. L'approche itérative est une voie permettant la régulation « parfaite » des séquences de monomères pour la construction d'édifices moléculaires monodisperses.

3. Régulation des séquences de monomères par l'approche itérative

L'approche itérative repose sur l'attachement successif dans un ordre donné de monomères portant des groupes fonctionnels réactifs. Cette approche est probablement la voie de synthèse la plus sûre pour contrôler des séquences de monomères. Même si de nombreux mécanismes de régulation existent, le plus commun reste l'utilisation d'un monomère bifonctionnalisé XY (ou AB) pour lequel un des groupes fonctionnels est actif tandis que l'autre est temporairement protégé, c'est-à-dire désactivé (**Figure 16**). Ainsi, la fonction X du

support et la fonction Y du monomère sont mises à réagir en présence d'agent de couplage. Dans le cas des peptides, les agents de couplage activent en général la fonction acide carboxylique ce qui va faciliter le couplage avec la fonction amine de l'acide aminé à coupler. Suite à la réaction de couplage, l'espèce résultante requiert une étape de déprotection afin de pouvoir réaliser l'étape d'addition suivante en réactivant le groupe fonctionnel.

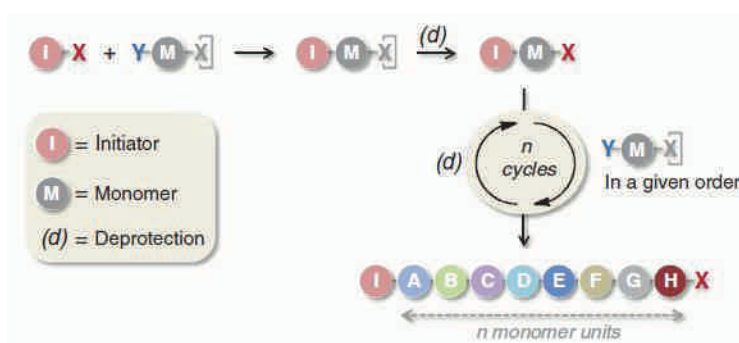


Figure 16. Principe de l'approche itérative. Réimprimé de la référence¹⁷ avec la permission de l'American Association for the Advancement of Science.

Un des travaux pionniers en synthèse itérative de polymères fut les travaux de Katsoyannis et al. en 1954. Ces derniers ont démontré l'obtention d'un nonapeptide possédant une activité hormonale comparable à celle de l'ocytocine *via* la condensation successive en solution de séquences d'acides aminés plus courte.⁵⁹⁻⁶⁰ En effet, ce dernier a été formé après le couplage d'un didpeptide avec un heptapeptide qui est lui-même issu du couplage entre un tripeptide et un tétrapeptide. Ces investigations ont par la suite ouvert la voie à l'amélioration et à l'élaboration d'analogues de cette hormone⁶¹, de peptides plus longs⁶² et de polymères de nature variée.

Malgré leur efficacité, ces travaux ont présenté une limite en ce qui concerne le temps nécessaire pour l'obtention de ces oligomères car ils impliquent des étapes intermédiaires de purification rendant cette approche longue et fastidieuse. Merrifield a révolutionné la synthèse peptidique en 1963 grâce au développement des supports solides.^{5,63-64} Ces travaux décrivent la synthèse itérative d'un tétrapeptide reposant sur des cycles répétant des étapes de déprotection et d'amidification en présence d'acides aminés qui sont attachés de manière covalente à des billes de polystyrène réticulé. Cette approche a été par la suite étendue à la préparation de nombreux types de composés à séquences contrôlées.⁶⁵

3.1. Synthèse sur un support solide : généralités

Initialement développée pour la synthèse peptidique, la synthèse en phase solide a ensuite été étendue à la préparation de composés synthétiques. Cette technique repose sur l'utilisation d'une résine (c.à.d. une microbille de polymère réticulé) sur laquelle sont greffés l'un après l'autre des monomères possédant des fonctions terminales réactives. Afin d'éviter les réactions secondaires, les fonctions qui ne sont pas directement impliquées dans la réaction de couplage, sont laissées protégées. L'utilisation d'agent de couplage permet de faciliter cette étape par l'activation de ces fonctions qui se traduit généralement par la formation d'esters activés. Le cycle de couplage/déprotection alterné par des lavages est répété jusqu'à l'obtention du composé désiré, qui est ensuite séparé du support par clivage en milieu acide (acide trifluoroacétique (TFA), acide fluorhydrique (HF)...). Dans certaines conditions, la déprotection des groupements latéraux (Y_1 , Y_2) a lieu en même temps que le clivage (**Figure 17**). Un premier avantage de cette approche est que les réactifs restés en solution après couplage, sont éliminés par simple lavage et filtration puisque le composé intermédiaire d'intérêt est greffé sur le support solide (**Figure 18**).

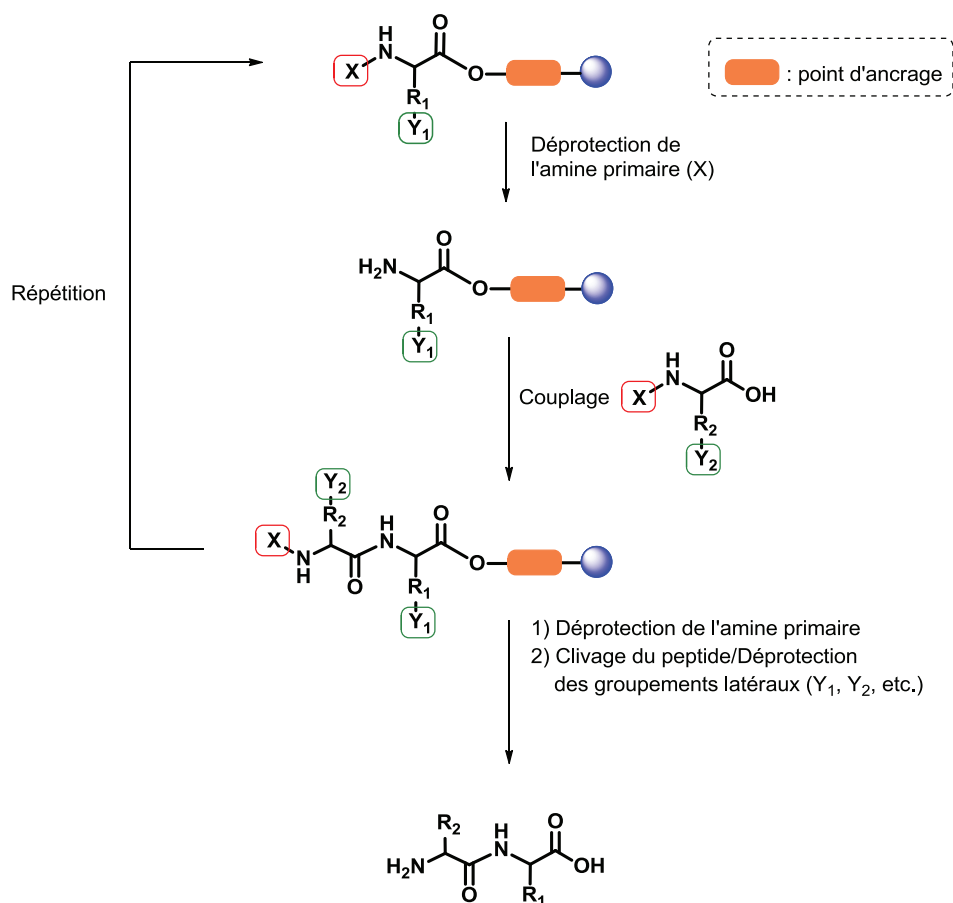


Figure 17. Schéma général de synthèse peptidique en phase solide.

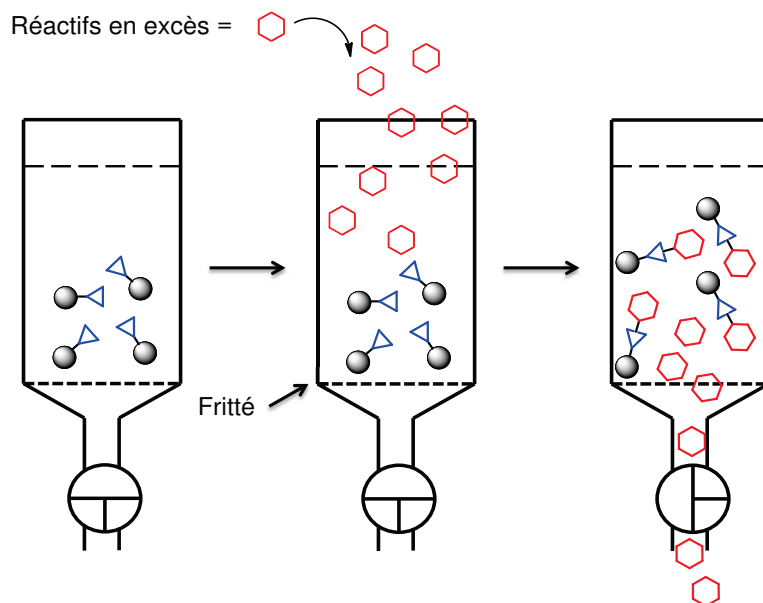


Figure 18. Purification par filtration permettant d'éliminer les composés en solution.

L'attachement du premier acide aminé est déterminant pour le rendement final de la réaction et c'est pourquoi le choix du point d'ancrage ou d'attache est crucial. En effet, l'extension de la chaîne d'oligomère dépend du succès de cette étape. Les résines sont classées en fonction de la nature de leur point d'ancrage et avec l'essor de la synthèse en phase solide, un large choix de points d'ancrage a vu le jour. Les plus communs sont de type hydroxyméthyle, aminométhyle et chlorotriyle (**Figure 19**). En fonction des besoins, les résines HMPA ou encore SASRIN sont aussi disponibles. Ces dernières sont à base de polystyrène auquel sont greffées des fonctions acide 4-(hydroxyméthyl)-phénoxyacétique et 4-hydroxy-2-méthoxybenzaldéhyde respectivement. Les liaisons au point d'attache de type SASRIN sont connues pour être très sensibles aux conditions acides par rapport aux autres résines de type hydroxyméthyle et de ce fait sont très labiles.⁶⁶ L'utilisation des résines de type chlorotriyle est aussi très répandue.⁶⁷

Dans le cas de la résine chlorure de 2-chlorotriyle, l'activation du premier résidu n'est pas nécessaire et ce type de résine s'avère utile lorsque les conditions de clivage par l'acide trifluoroacétique (TFA) ne sont pas compatibles comme dans le cas où une étape de déprotection sélective est requise. Un traitement en milieu acide plus doux avec le trifluoroéthanol (TFE) suffit à cliver les espèces ciblées de la résine chlorure de 2-chlorotriyle et serait dans certains cas plus adapté. Les résines de type aminométhyle représentent aussi une importante classe. Elles ont été développées pour répondre aux besoins de synthèse de

peptides carboxamides qui sont plus souvent délicats à préparer par résine hydroxyméthyle. En effet, pour générer un carboxamide primaire, un clivage avec l'ammoniac est requis et peut conduire à une racémisation lorsque le traitement est de longue durée. Les points d'attache de type Rink amide sont plus sensibles aux conditions acides que ceux de type BHA (hydrochlorure de benzhydrylamine) développés par Pitta et Marshall⁶⁸ où un traitement par l'acide fluorhydrique (HF) est nécessaire.

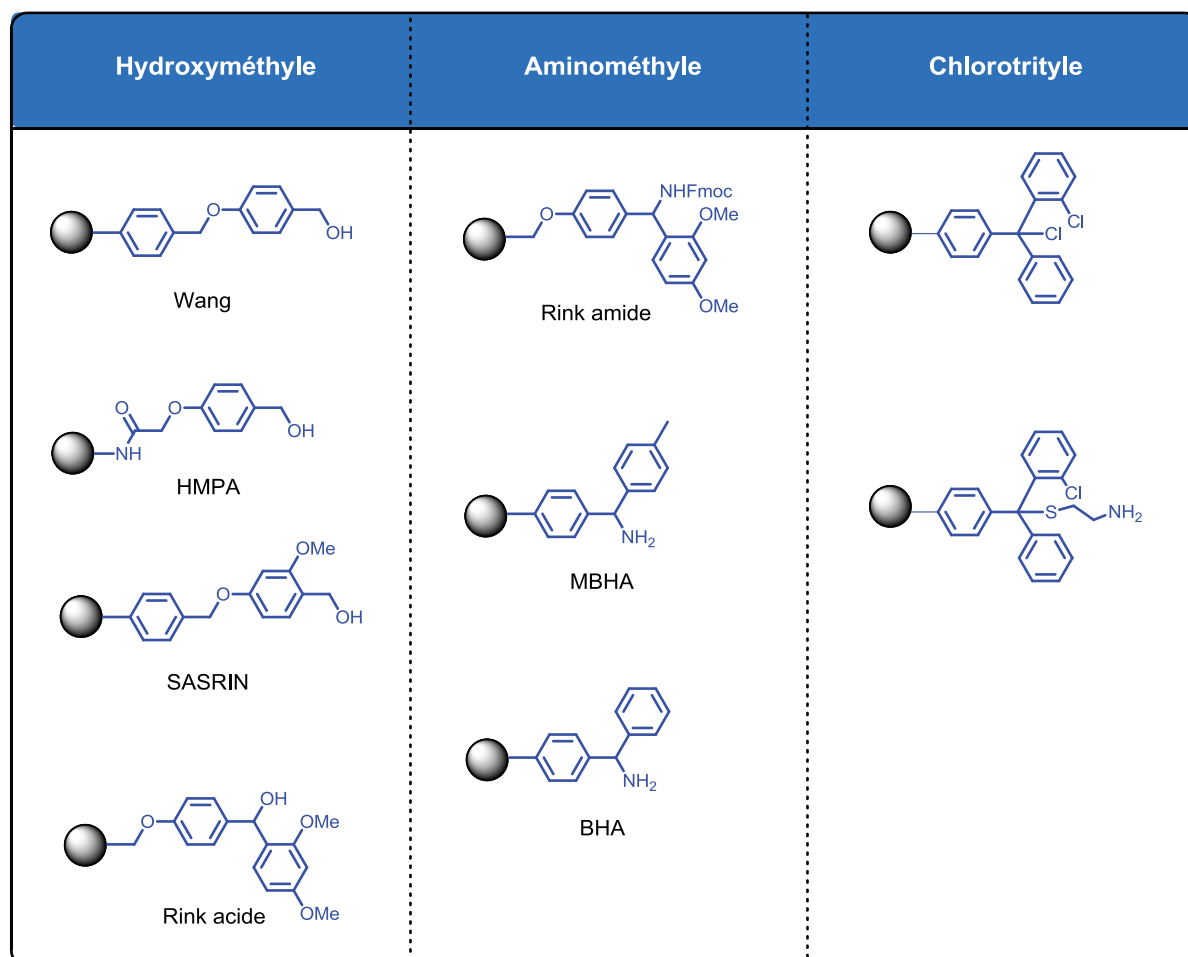


Figure 19. Principales familles de point d'ancrage communément utilisées pour la synthèse supportée.

Pour être employée, la résine doit être stable et inerte vis-à-vis de la chimie employée, insoluble tout en conservant un bon degré de gonflement dans les solvants utilisés pour la synthèse. Elle doit comporter un point d'ancrage permettant le greffage des unités pour la synthèse de l'oligomère et le clivage de la liaison entre la chaîne de l'oligomère et le support solide en fin de synthèse. Le choix du point d'ancrage n'est pas uniquement déterminé par la facilité d'attachement des monomères. D'autres facteurs influent aussi le rendement final

doivent être pris en compte tels que la solubilité, les conditions de clivage qui peuvent souvent être drastiques (clivage à l'acide trifluoroacétique) et ne pas être compatibles avec la nature du composé désiré. Comme toute technique, la synthèse sur un support solide présente aussi des limites. Pour une efficacité optimale, le rendement de chaque étape doit être quasi quantitatif afin d'éviter la présence d'espèces secondaires et afin d'obtenir un rendement final convenable. Un autre inconvénient de cette technique est l'utilisation de groupements protecteurs de la chaîne principale impliquant des étapes de déprotection supplémentaires rallongeant le temps de synthèse. Malgré ces différents points, la synthèse supportée a tout de même prouvé son efficacité. En effet, la répétitivité, l'efficacité des réactions mises en jeu et aussi le fait que ces dernières sont effectuées dans un seul et même réacteur ont facilité son automatisation. Ce potentiel a déjà été perçu par Merrifield dès les années 60 lorsqu'il a développé le premier système de synthèse automatisée⁶⁹ pour la préparation de la bradykinine composée de neuf acides aminés et connue pour son effet vasodilatateur.⁷⁰⁻⁷¹ La synthèse automatisée a été réalisée sur un système comprenant deux valves circulaires motorisées connectées à des réservoirs contenant séparément les solvants, les acides aminés et les agents de couplage. Le système est contrôlé par un appareil programmeur précisément réglé sur le temps de chaque étape du cycle (**Figure 20**).

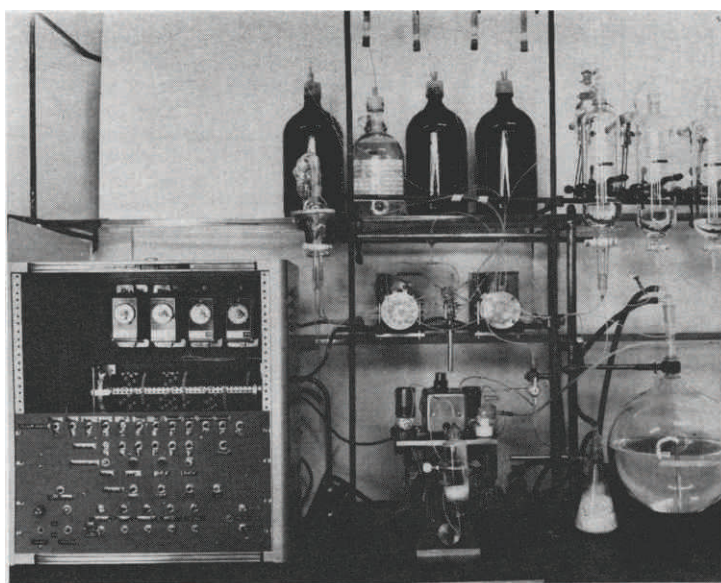


Figure 20. Instrumentation utilisée pour la synthèse automatisée de peptides mise au point par Merrifield. Réimprimé de la référence⁶⁹ avec l'autorisation de l'American Association for the Advancement of Science.

La synthèse en phase solide est ainsi rapidement devenue une méthode robuste et polyvalente permettant la construction d'un large spectre de composés allant de structures

bio-inspirées à des structures synthétiques. Les oligoamides⁷², les oligourées⁷³ ou encore les oligothiophènes⁷⁴ peuvent être cités parmi eux. La synthèse de ces composés a été développée en suivant des stratégies de couplage modèles de monomères de type « AA+BB », « AB+AB » et « AB+CD » où chaque lettre désigne une fonction réactive. Ces stratégies seront discutées dans la section suivante.

3.2. Synthèse supportée d'oligomères à séquences contrôlées

3.2.1. L'approche « AB+AB »

La stratégie « AB+AB » décrit conventionnellement des réactions entre des monomères de type AB (ou XY sur la **Figure 16**) possédant deux fonctions terminales A et B différentes mais pouvant réagir ensemble du fait de leur affinité chimique. Par conséquent, l'utilisation d'un groupement protecteur est nécessaire. Cette approche est communément utilisée en synthèse itérative en phase solide pour la préparation de peptides dont le profil bifonctionnel des monomères, les acides aminés (A = acide carboxylique, B = amine), correspond parfaitement à ce schéma. En effet, minimiser les réactions secondaires pouvant intervenir en présence des groupes fonctionnels est crucial en synthèse peptidique. Les principaux prérequis d'un groupement protecteur sont la simplicité et l'efficacité de son incorporation ainsi que celles de son élimination. De plus, sa stabilité vis-à-vis des réactions chimiques utilisées est un critère essentiel.⁷⁵

La méthode initialement utilisée par Merrifield repose sur l'utilisation des groupes carboxybenzyle (Cbz) et *tert*-butoxycarbonyle (Boc)⁷⁶ pour la protection des chaînes latérales et principales respectivement. Dans ces conditions, la sélectivité des étapes de déprotection repose uniquement sur le degré de leur labilité en milieu acide et de ce fait, ces groupes protecteurs n'assurent pas toujours une protection orthogonale optimale. Les groupes Cbz/Boc ont été remplacés par les groupements protecteurs fluorenylméthylxycarbonyle (Fmoc)⁷⁷⁻⁷⁸ et *tert*-butyle (*tert*-Bu) devenus majoritairement utilisés pour la synthèse peptidique en phase solide (SPPS). En effet, le retrait du Cbz nécessite l'emploi d'un acide fort, l'acide fluorhydrique (HF), et peut potentiellement causer des réactions indésirables comme le clivage de la liaison reliant la chaîne peptidique au support solide tandis que celle du groupe Fmoc s'effectue dans des conditions basiques douces permettant en association avec le groupement *tert*-Bu une déprotection sélective car ce dernier est éliminé en milieu acide (**Figure 21**).⁷⁹

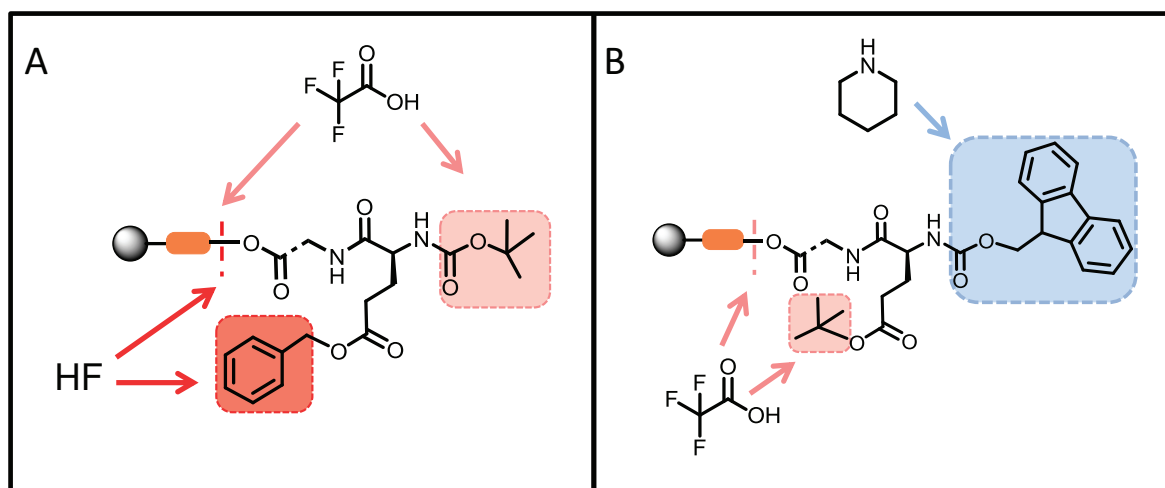


Figure 21. Représentation de la stratégie employant dans le cas A des groupements protecteurs Cbz/Boc et dans le cas B les groupes *tert*-Bu/Fmoc. Les conditions de retrait de chaque groupement protecteur sont illustrées ici. Le clivage des groupements protecteurs par le TFA et HF s'effectue par acidolyse. L'élimination des groupes Fmoc est réalisée en présence de pipéridine et celle du *t*-Bu par le TFA.

Afin de répondre aux besoins de synthèse de composés de plus en plus complexes nécessitant une chimie toujours plus sélective, d'autres groupements protecteurs ont été employés tels que l'allyloxy-carbonyl (Alloc)⁸⁰ ou encore le monométhoxytrityle (Mmt)⁸¹ dont le clivage est catalysé par le palladium et réalisé à de très faibles concentrations en acide respectivement.

Depuis l'utilisation de l'approche « AB+AB » pour la synthèse supportée d'un térapeptide par Merrifield⁵, cette stratégie est amplement utilisée pour la production de peptides d'intérêt thérapeutique⁸² tels que les lipopeptides cycliques à propriété antimicrobienne.⁸³ Développés par Planas et al., ces composés sont constitués de décapeptide cyclique construit par assemblage itératif en phase solide et dont la séquence est (Lys⁽¹⁾-Lys-Leu-Lys-Lys⁽⁵⁾-Phe-Lys-Lys-Leu-Glu) (**Figure 22**). Trois stratégies de synthèse du lipopeptide cyclique ont été explorées. La plus satisfaisante a reposé sur l'insertion d'acide gras par acylation directe de l'amine en position ϵ de la lysine⁽⁵⁾ du peptide cyclique. La cyclisation a été effectuée par la réaction entre l'acide carboxylique de l'acide glutamique terminale et l'amine de la lysine⁽¹⁾. L'association entre le peptide et l'acide gras a permis de moduler l'hydrophobicité des composés induisant ainsi de meilleures interactions entre la chaîne peptidique et la

membrane cellulaire. En effet, ces critères ont permis d'améliorer leur passage à travers cette dernière.

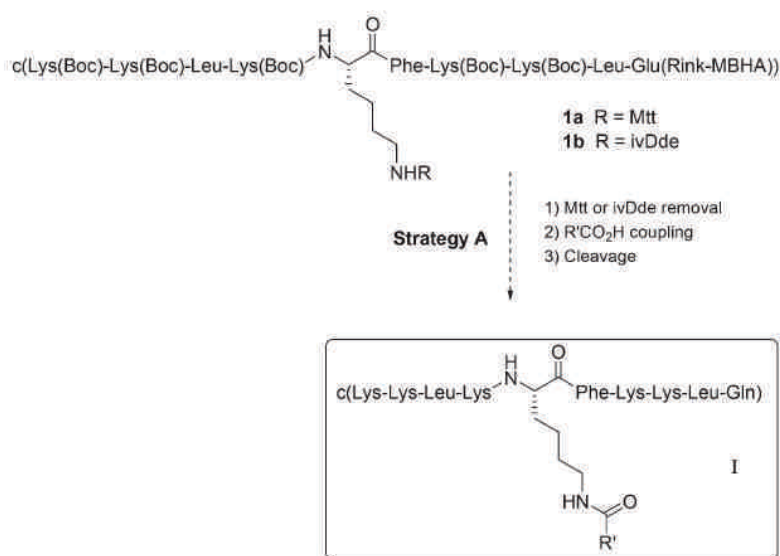


Figure 22. Schéma réactionnel de synthèse de lipopeptides cycliques visés. Adapté de la référence⁸³ avec l'autorisation de la Royal Society of Chemistry.

La synthèse en phase solide est également une méthode robuste pour synthétiser des oligonucléotides. Dans ce cas, les couplages de type phosphoramidite introduits par Caruthers et Beaucage en 1981 sont très pratiques.⁸⁴ Cette chimie a été utilisée pour préparer une large gamme d'acides nucléiques synthétiques. Par exemple, le groupe de Di Fabio a proposé une méthode de préparation d'une bibliothèque de quadruplex d'oligodéoxynucléotides de séquence d(TG₃AG) liés à des groupements hydrophobes via leur liaison phosphodiester à l'extrémité terminale 5' (**Figure 23**).⁸⁵ Ces composés ont été assemblés sur support solide (verre à porosité contrôlée) selon une stratégie basée sur la chimie des phosphoramidites et ont été étudiés pour leur activité anti VIH potentielle par rapport aux oligonucléotides non modifiés de séquence d(TG₃AG) qui n'en possèdent pas. Ces travaux ont montré que ces oligodéoxynucléotides présentaient une activité anti VIH mais avec une préférence pour le VIH-1 (majoritairement responsable de la pandémie) et une faible cytotoxicité.

Le groupe de Van der Marel a développé des conditions de synthèse de fragments de ribonucléoprotéines retrouvés dans les picornavirus, classe de virus à laquelle appartient le poliovirus humain (**Figure 24**).⁸⁶ Leur stratégie a consisté en la synthèse sur une plateforme

automatisée d'une chaîne de peptides composée de 5 acides aminés liée au groupement phosphate de la chaîne d'ARN dont la synthèse a également été automatisée.

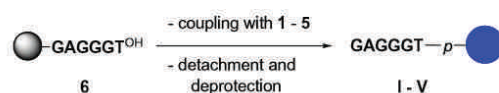
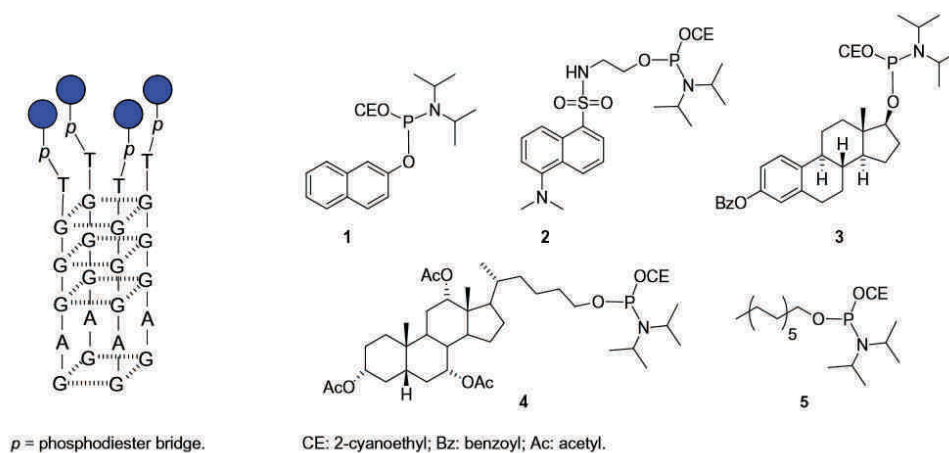


Figure 23. Schéma synthétique pour la préparation en phase solide d'oligonucléotides conjugués I-V. Réimprimé de la référence⁸⁵ avec la permission d'Elsevier.

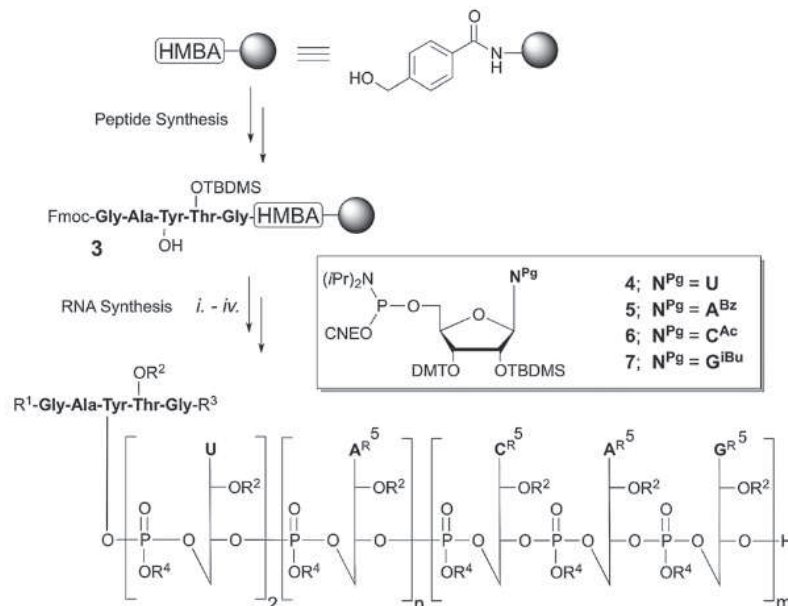


Figure 24. Stratégie de synthèse des nucléopeptides. Réimprimé de la référence⁸⁶ avec la permission de la Royal Society of Chemistry.

L'approche en phase solide a aussi été utilisée pour la synthèse d'oligosaccharides d'intérêt thérapeutique.⁸⁷ Dans ce contexte, Wong et al. ont décrit la préparation en phase solide de

l'antigène Lewis X-Lewis Y (Le^x-Le^y) à base de nonasaccharides présent sur des cellules tumorales (**Figure 25**). Le succès de cette synthèse a reposé sur le choix judicieux et le retrait sélectif des groupements protecteurs Fmoc et Levulinoyle (Lev) lors de l'addition successive des différents sucres.⁸⁸⁻⁸⁹ L'automatisation du procédé a permis de réaliser la synthèse en moins de 24 h comparée à période de plus d'un an avec des synthèses en solution.

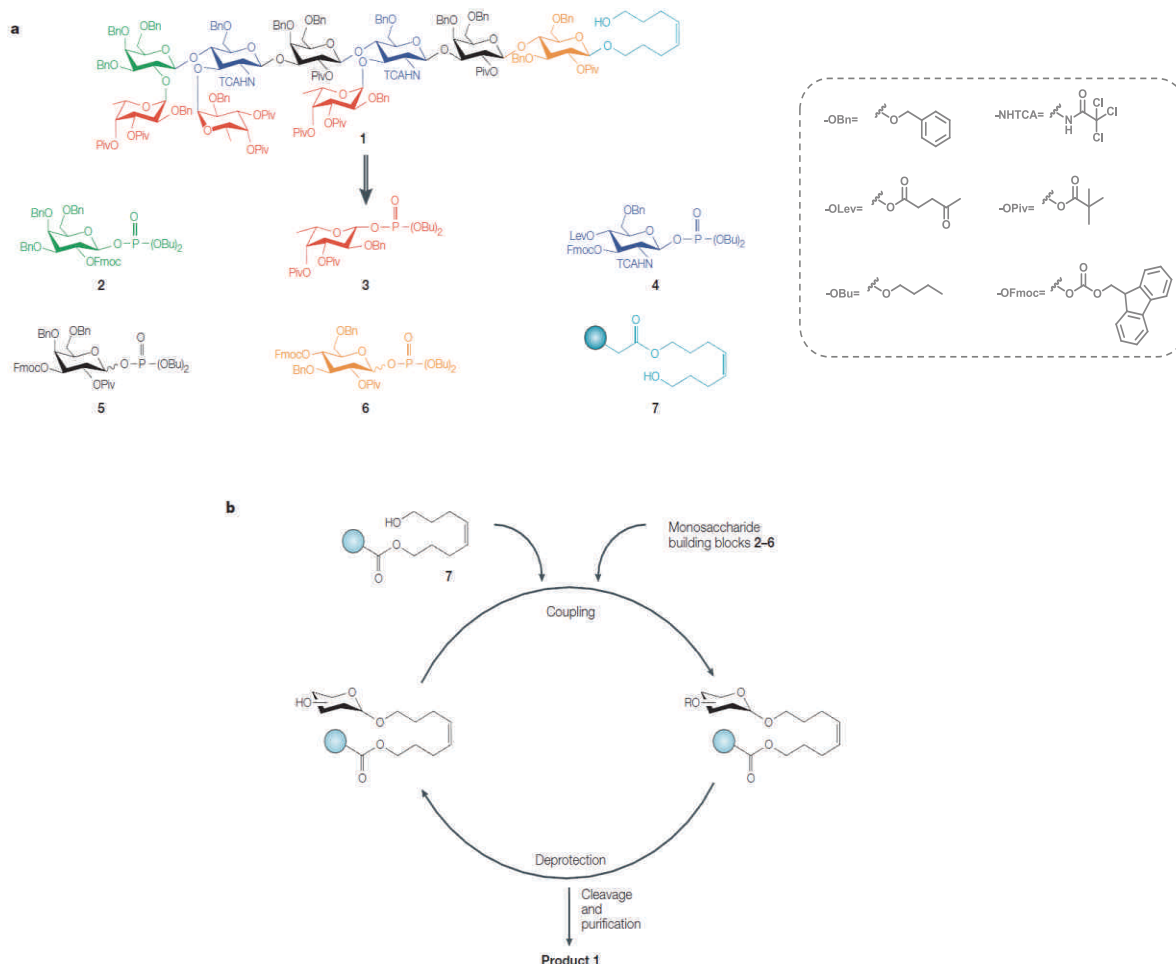


Figure 25. Schéma de synthèse automatisée de l'antigène Lewis X-Lewis Y. a) Rétrosynthèse basée sur 5 unités de construction différents 2-6 et une résine fonctionnalisée par un groupe hydroxyle 7. b) Synthèse automatisée d'oligosaccharides en utilisant des hexoses fonctionnalisés par un groupement phosphate. Le nonasaccharide 1 est obtenu après des cycles itératifs de couplage et de déprotection employant les unités de construction 2-6 et par clivage de la résine. Réimprimé de la référence⁸⁹ avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd.

Les glycopeptides représentent aussi une classe importante de biopolymères de grand intérêt biologique. En effet, ces derniers sont impliqués dans de nombreux processus tels que celui de l'inflammation et ont joué un rôle crucial dans l'élucidation et la compréhension

des fonctions des glycanes dans la nature. Dans ce contexte, Jansson et al. ont décrit dans les années 90 la synthèse d'unité de construction à base de thréonine *O*-glycosylée à un dimannopyranose pour l'assemblage en phase solide d'heptadécapeptides *O*-glycosylés représentant un fragment de la chaîne du facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline (IGF-1).⁹⁰ La formation de l'unité de construction par condensation directe entre la thréonine et les dimannopyranoses a pu être effectuée grâce à une judicieuse utilisation du groupe pentafluorophénol (Pfp) qui a permis d'une part l'activation du groupe acide carboxylique pour l'assemblage d'acides aminés et d'autre part de protéger cette dernière lors de la glycosylation avec les disaccharides (**Figure 26**).

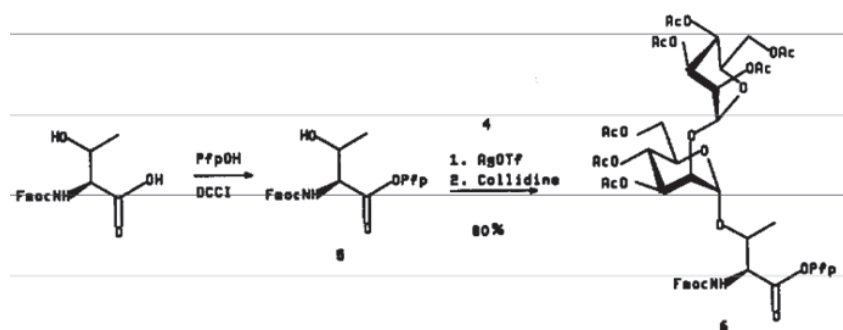
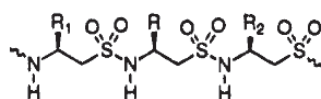


Figure 26. Synthèse de la *O*-glycosylation de la thréonine par un résidu dimannoside. Adapté de la référence⁹⁰ avec l'autorisation d'Elsevier.

Plus récemment, Haginoya et al. ont démontré que des séquences de peptides glycosylés à un résidu de chitobiose (disaccharide) pouvaient être assemblées de manière itérative en phase solide et couplées entre elles par condensation de segments peptidiques afin d'obtenir des segments plus longs. Ces séquences peptidiques sont inspirées de celles de métalloprotéases matricielles retrouvées sur la surface de cellules cancéreuses.⁹¹

Comme précédemment évoqué, la synthèse en phase solide a permis de considérablement simplifié la synthèse peptidique, elle a aussi été utile pour la préparation de composés non naturels tels que les pseudo-peptides. Dans ce contexte, le groupe de Liskamp a développé la synthèse d'oligopeptidosulfonamides pour le développement potentiel d'anticorps et d'inhibiteurs de protéase du VIH (**Figure 27**).⁹²⁻⁹⁴ Ces composés sont issus de couplages successifs entre des acides aminés et des analogues d'acides aminés modifiés par un groupement chlorure de sulfinyle. Ces analogues ont été préparés à partir d'acides aminés dont la fonction acide carboxylique a été réduite en alcool et d'acide thioacétique puis le dérivé résultant a été chloré par du chlorure de sulfuryle.



oligopeptidosulfonamides

Figure 27. Représentation structurale d'oligopeptidosulfonamides. Réimprimé de la référence⁷⁸ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

Plus tard, ces auteurs ont également décrit une procédure générale pour la synthèse d'oligourées préparés à partir d'acides aminés transformés en dérivés carbamate de 4-nitrophényle correspondants (**Figure 28**).^{73,95} Ces oligourées sont des peptidomimétiques de neurotensine composée de tridécapetides et leur construction a reposé sur la répétition de cycles alternant couplage de dérivés de carbamate de 4-nitrophényle et déprotection des amines protégées par les groupements Fmoc.

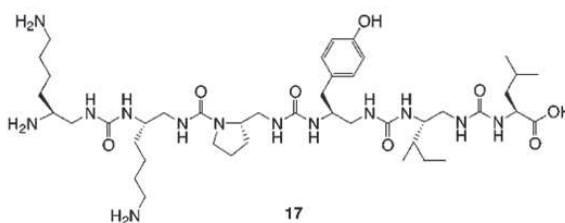


Figure 28. Représentation de la neurotensine (haut) et des oligourées peptidomimétiques correspondants. Réimprimé de la référence⁷³ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

Schultz et ses collaborateurs ont quant à eux synthétisé des oligocarbamates monodisperses par l'addition successive de dérivés d'acides aminés *N*-protégés dont le groupement acide carboxylique a été réduit en alcool puis remplacé par un carbonate de *para*-nitrophényle (**Figure 29**).⁹⁶⁻⁹⁷ Ces composés ont présenté une résistance plus importante aux protéases ce qui en font des candidats intéressants dans le domaine d'administration de médicament.

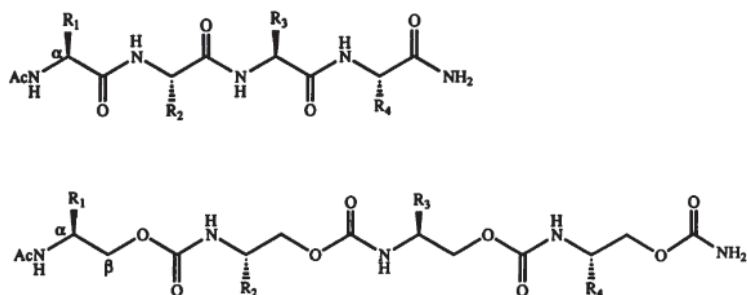


Figure 29. Structure d'un oligopeptide et de l'oligocarbamate correspondant. Réimprimé de la référence⁸³ avec l'autorisation de l'American Association for the Advancement of Science.

La synthèse en phase solide s'est aussi révélée efficace pour la préparation d'une grande classe de peptidomimétiques, les peptides β .⁹⁸ Ces derniers sont des analogues d'acides aminés dont la fonction amine est liée au carbone en position β de la fonction acide carboxylique. Les travaux pionniers de Seebach⁹⁹⁻¹⁰² et Gellman¹⁰³ ont démontré le potentiel des peptides β et ont encouragé l'exploration d'autres voies de synthèse permettant d'accéder à ces peptidomimétiques. Dans ce contexte, le groupe de Marti a employé la réaction d'Arndt-Eistert pour la construction de peptides β par réaction entre des diazocétones d'acides α -aminés et la fonction amine libre de la chaîne de peptide β en croissance (**Figure 30**).¹⁰⁴

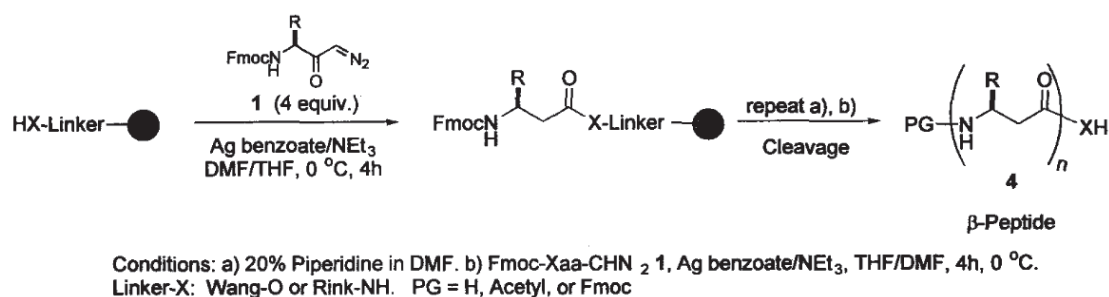


Figure 30. Stratégie générale utilisant la réaction d'Arndt-Eistert pour la préparation de β -peptides. Réimprimé de la référence¹⁰⁴ avec l'autorisation d'Elsevier.

Fülöp et al. ont élaboré une voie de synthèse en phase solide de térapeptides contenant des acides aminés β cycliques.¹⁰⁵ Ces composés ont été incorporés à la chaîne peptidique par ouverture de cycle de β -lactames sous l'action de cyanure de potassium (**Figure 31**). Les peptides γ présentent aussi des propriétés d'intérêts thérapeutiques intéressantes. En effet, des études ont montré leur potentielle activité antibiotique¹⁰⁶ ou encore leur grande résistance à la dégradation protéolytique.¹⁰⁷ Wu et ses collaborateurs ont décrit une méthode de synthèse de A-peptides γ (acide aminé *N*-acylé-*N*-aminoéthyle) employant comme composés de départ des acides aminés dont l'acide carboxylique a été modifié en aldéhyde.¹⁰⁸ La stratégie repose sur la répétition alternée d'étapes d'amination réductrice, d'acylation et de déprotection. Une bibliothèque de composés issus de l'association aléatoire d'unité de construction provenant d'une série d'acides aminés modifiés en aldéhyde et d'acide carboxylique a été créée par chimie combinatoire.

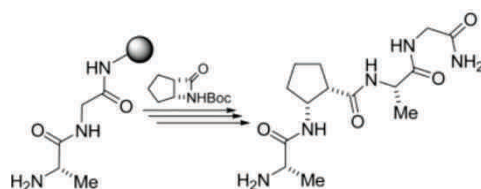


Figure 31. Stratégie de synthèse d'une chaîne de térapeptide contenant des acides aminés β cycliques. Réimprimé de la référence¹⁰⁵ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

Breipohl et ses collaborateurs se sont penchés sur l'élaboration d'acides nucléiques peptidiques (PNAs).¹⁰⁹ Ces composés possèdent des caractéristiques remarquables qui font d'eux de bons analogues d'oligonucléotides. En effet, ils présentent une reconnaissance spécifique du brin complémentaire de l'ADN ou de l'ARN. De plus, ils forment des complexes ADN/PNA plus stables que ceux avec les oligonucléotides naturels.¹¹⁰⁻¹¹¹ Contrairement aux méthodes employant précédemment le groupement Boc pour la synthèse de PNAs¹¹², Breipohl et al. ont utilisé une méthode plus douce associant les groupements Fmoc et méthoxyphényldiphénylméthyle pour la préparation d'heptamères et octamères de PNAs.¹⁰⁹ Kinsel et al. ont proposé plus tard une voie de synthèse de bis-PNAs conjugués à des dérivés dendritiques à base de polylysines portant des mannoses dans le but de développer des anticorps (**Figure 32**).¹¹³ Leur méthode a consisté en la synthèse en phase solide des dérivés dendritiques et des bis-PNAs individuellement. Ces composés ont été ensuite couplés en solution pour former les bis-PNAs conjugués voulus.

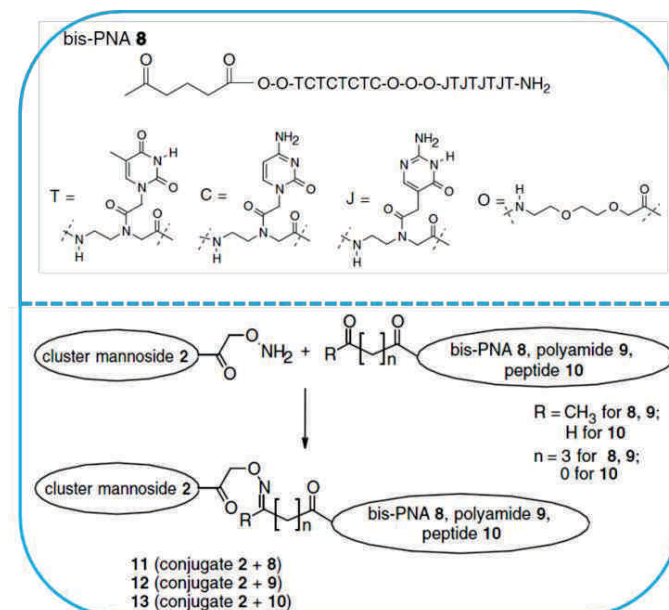


Figure 32. Formation de conjugués de PNAs et de dérivés de mannoses. Adapté de la référence¹¹³ avec l'autorisation de Wiley-VCH.

Inazu et al. ont développé la synthèse d'analogues de lysine ($n=1, 2, 3$) liés à un groupement propane-1,3-diol. Ces analogues de lysine ont été incorporés aux peptides assemblés en phase solide *via* la stratégie du Fmoc. Ces pseudo-peptides ont été couplés à des complexes d'oligosaccharides pour former des pseudo-glycopeptides (**Figure 33**).¹¹⁴ Cette réaction de transglycosylation de N-glycane a été réalisée de manière enzymatique via cet analogue de lysine.

Le groupe de Yaghi a démontré la polyvalence de la synthèse en phase solide à travers le design de complexes métal-peptides (**Figure 34**).¹¹⁵ L'approche a reposé sur l'addition successive de tyrosine métallée avec différents métaux tels que le platine (II), le rhodium (II) et le ruthénium (II). La métallation a été effectuée via le groupement terpyridine de la tyrosine. Cette méthode a permis la synthèse de triade, tétrade, pentade et hexade comportant différents métaux.

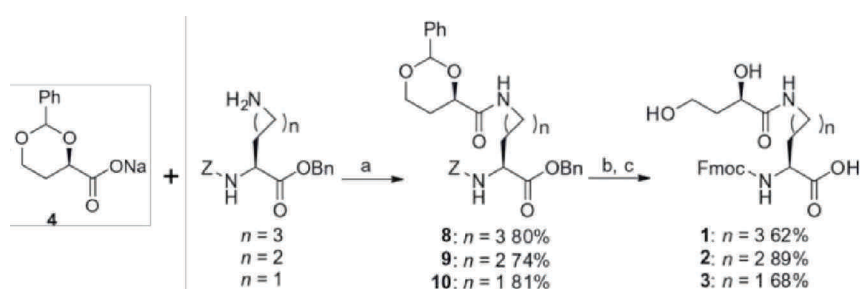


Figure 33. Schéma réactionnel de synthèse de pseudoglycoacide aminé. (a) PyBOP, EtN₃, DMF, TA, (b) atmosphère H₂, Pd/C, AcOH, TA; (c) FmocOSu, Na₂CO₃, dioxane-eau (1:1), TA. Adapté de la référence¹¹⁴ avec l'autorisation d'Elsevier.

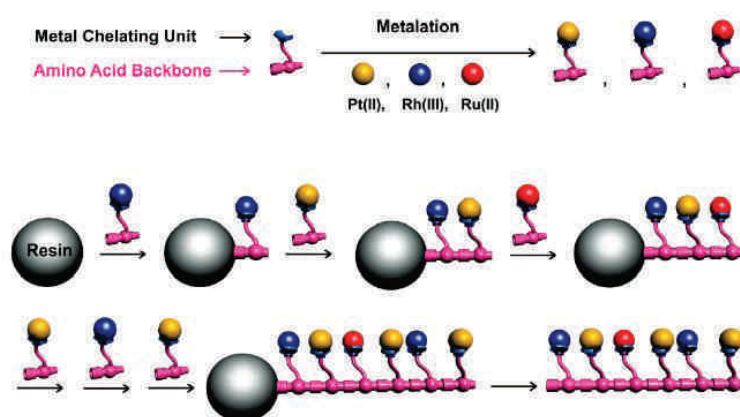


Figure 34. Stratégie de synthèse en phase solide de complexes métal-peptides. Réimprimé de la référence¹¹⁵ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

Dans la perspective de préparer de nouvelles classes de peptidomimétiques, le groupe de Kitamura ont mis au point une voie de synthèse en phase solide permettant d'accéder à des oligomères à base d'acide α -aminophosphoniques¹¹⁶, d'autres travaux sur la préparation de triazolomères¹¹⁷ ou d'oligomères à partir de phénylacétylène ont également été réalisés.¹¹⁸

La synthèse en phase solide par l'approche « AB+AB » a offert l'accès à un large spectre de composés reposant sur le choix de groupements protecteurs appropriés permettant la protection et la déprotection de ces derniers de façon sélective. Cependant, trouver ce panel de groupements protecteurs relève parfois du défi. Par conséquent, une approche alternative de type « AA+BB » a été développée où l'utilisation de groupements protecteurs n'est pas toujours requise.

3.2.2. L'approche « AA+BB »

La viabilité de cette méthode a été démontrée par le groupe de Börner et de Rose lors de la synthèse sur un support solide de polyamides à séquences contrôlées. La clé de ce succès repose sur l'utilisation d'un grand excès d'agents de couplage et de monomères permettant un rendement approchant du quantitatif à chaque étape de couplage. L'utilisation de tests de Kaiser permettant la détection d'amine primaire en association avec le test du vert de malachite pour la détection d'acide carboxylique libre a permis de suivre l'avancement de chaque couplage.¹¹⁹⁻¹²⁰ Dans ce contexte, par l'approche « AA+BB », Rose et Vizzavona ont décrit la préparation en phase solide de polyamides monodisperses sans employer de groupements protecteurs.⁹ Leur stratégie a reposé sur des cycles successifs d'acylation en employant l'anhydride succinique comme source de diacide carboxylique et de diamines variées (hexaméthylènediamine ou α,ω diamino PEG) (**Figure 35**). Cette méthode comprend trois étapes qui sont l'acylation réalisée avec l'anhydride succinique en présence d'hydroxybenzotriazole (HOBt) suivie par l'activation du diacide carboxylique par le carbonyldiimidazole (CDI) et de l'étape d'aminolyse qui est effectuée avec une diamine en présence d'HOBt.

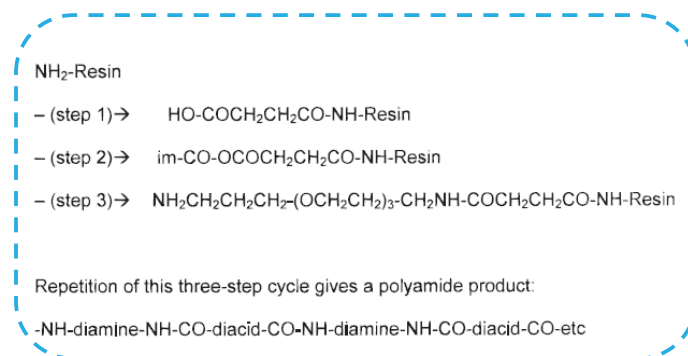


Figure 35. Schéma réactionnel de synthèse de polyamides décrit par Rose et al. La stratégie a consisté en la répétition de trois étapes qui sont l'acylation avec de diacide carboxylique, l'activation avec le carbonyldiimidazole et l'aminolyse en présence de diamine. Réimprimé de la référence⁹ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

Ces polyamides ont été ensuite couplés à des peptides afin de former une nouvelle classe de polymères biocompatibles (**Figure 36**). En effet, les auteurs ont voulu par ce couplage combiner les avantages de biocompatibilité des peptides avec la flexibilité et le caractère hydrosoluble des diamines de type 4,7,10-trioxa-1,13-tridécanediamine. Ainsi des tétramères de polyamides et de peptides ont été isolés. Par la même approche, le groupe de Börner a décrit la synthèse automatisée de poly(amidoamine)s (PAA) monodisperses biocompatibles.⁷² Ces derniers ont été construits par condensation alternée d'anhydride succinique en tant que source de diacide carboxylique et de diamines variées (**Figure 37**).

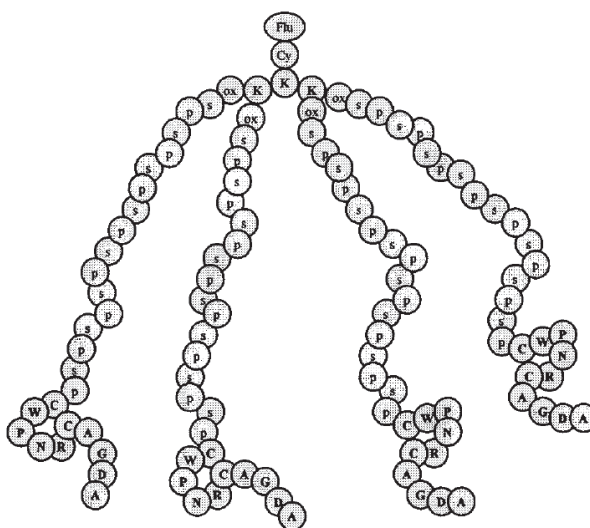


Figure 36. Représentation de tétramères de polyamides et de peptides. Flu : fluorescéine, Cy : point d'ancrage cystéamine, K : lysine diacétylée, Ox : point d'ancrage oxime, s : -COCH₂CH₂CO-, p : -NH-CH₂CH₂CH₂-(OCH₂CH₂)₃-CH₂-NH. Réimprimé de la référence⁹ avec autorisation de l'American Chemical Society.

Des composés de type PEG-*b*-PAA ont pu être préparés selon cette stratégie.¹³ L'approche a consisté à assembler les PAA sur une résine fonctionnalisée avec du PEG. Ces polymères modèles PEG-*b*-PAA sont potentiellement intéressants en thérapie génique pour le transport intracellulaire de l'ADN et comportant des liaisons disulfures précisément positionnées sur la chaîne de PAA grâce à l'utilisation de la cystamine en tant qu'unité de construction.¹²¹⁻¹²² Ces études ont démontré le potentiel de formation de complexes entre le PEG-*b*-PAA et l'ADN (Figure 38).

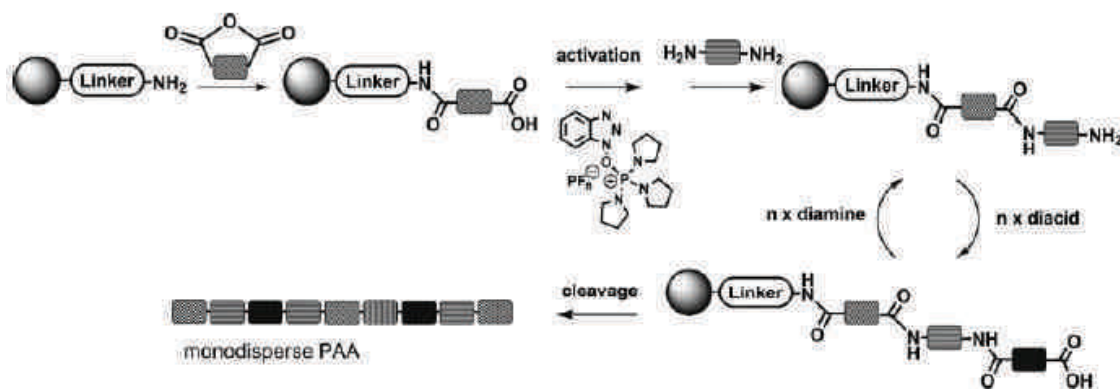


Figure 37. Synthèse itérative de segments de PAA monodisperses. La synthèse a été réalisée sur une plateforme automatisée. Réimprimé de la référence¹²² avec l'autorisation de Wiley-VCH.

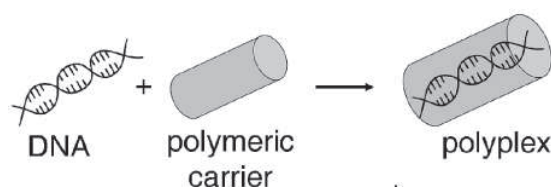


Figure 38. Représentation simplifiée de la complexation de l'ADN avec le support de polymère. Adapté de la référence¹³ avec la permission de l'American Chemical Society.

En suivant la même stratégie, des segments de PAA contenant des centres chiraux ont été obtenus grâce à l'insertion précise de Boc-L-alanine modifiée en Fmoc-diamine comme source de chiralité.¹¹³ Des glycopolymères ont également été préparés à partir de dérivés de mannose et de PAA. Ces composés ont pu être isolés par réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire entre un alcyne et un azoture (CuAAC) en présence de CuSO_4 et d'ascorbate entre des dérivés de 2-azidoéthyl-mannoside et des segments de PAA préparés à partir d'anhydride succinique et de diamines possédant un groupement alcyne et de 2,2'-

(éthylènedioxy)bis(éthylamine) (**Figure 39**).¹²³ Une autre possibilité de préparer des glycopolymères a été de lier des PAAs à des dérivés d'hexose par réaction thiol-ène.¹²⁴

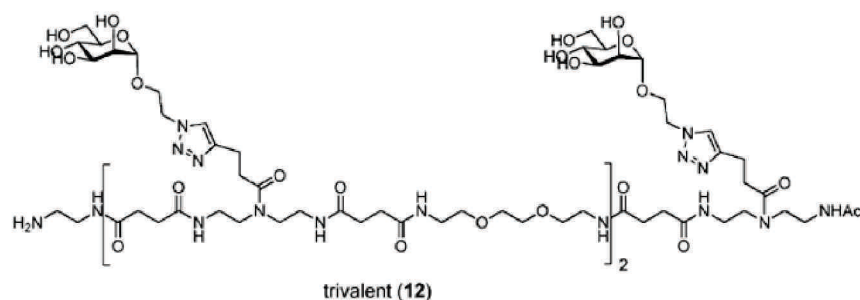


Figure 39. Représentation des segments de glycopolymères obtenus par synthèse en phase solide. Réimprimé de la référence¹²³ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

3.2.3. L'approche « AB+CD »

Les couplages de monomères suivant la méthode « AB+CD » représentent une autre alternative offrant l'accès à des polymères monodisperses à séquence contrôlée. Cette approche itérative met en jeu des réactions chimiosélectives permettant ainsi de se passer de groupements protecteurs. En effet, les fonctions terminales des monomères impliqués ont été choisies de telle sorte que chaque monomère ne peut réagir avec lui-même mais induire des réactions orthogonales avec le comonomère. L'approche « AB+CD » est une méthode efficace pour le contrôle des séquences de monomères et offre ainsi de nombreuses possibilités dans le design de séquence des macromolécules telles que les peptoïdes.¹²⁵⁻¹²⁸ Ces analogues de peptides ont à la différence des acides aminés, leur chaîne latérale localisée sur l'azote de l'amide, devenue par conséquent tertiaire. Ces composés sont habituellement synthétisés en phase solide par addition alternée de l'acide 2-bromoacétique et de la fonction amine primaire du monomère mis en jeu (**Figure 40**).

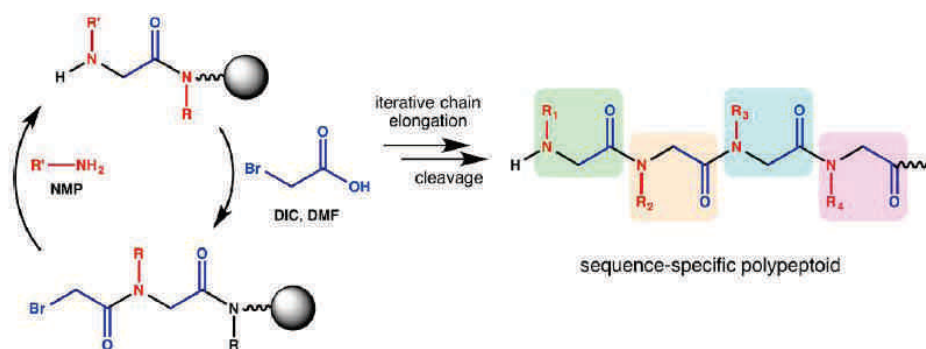


Figure 40. Stratégie de synthèse des peptoïdes décrite par Zuckermann et al. Réimprimé de la référence¹²⁸ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

Dans ce contexte, le groupe de Zuckermann a proposé la synthèse en phase solide de pentaglycines *N*-substituées obtenues à partir d'acide bromoacétique et de diamines variées telles que l'aniline et la cyclohexylamine, créant ainsi une bibliothèque de peptoïdes monodisperses.¹²⁹ Etant donné que l'approche est analogue à celles des peptides, cette dernière a pu être automatisée.¹³⁰

Schröder et al. ont testé le potentiel d'absorption cellulaire des oligo(glycine)s *N*-substitués en synthétisant ces derniers par assemblage itératif et en les couplant à des fluorophores (**Figure 41**).¹³¹ Ces études ont montré que les peptoïdes à séquence plus longue présentent une meilleure insertion au sein de la cellule.

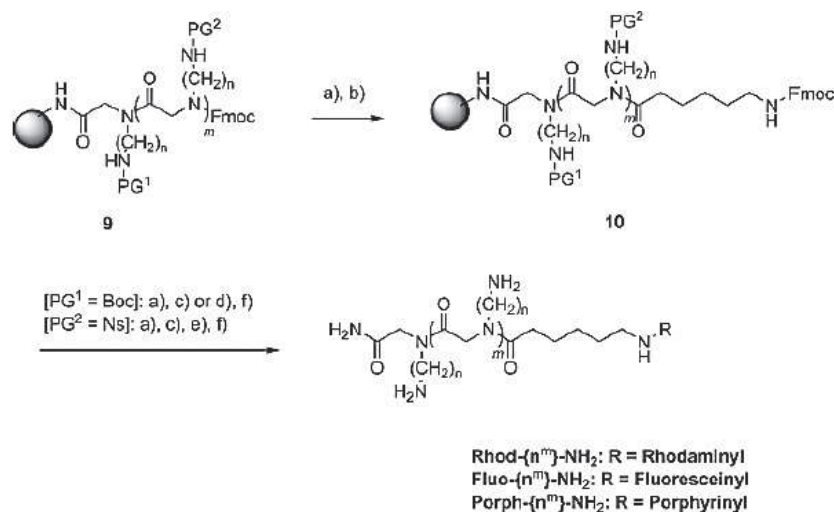


Figure 41. Attachement de fluorescéine et de rhodamine B Isothiocyanate en tant que fluorophores. a) piperidine, DMF, b) acide Fmoc-aminohexanoïque, PyBOP, DIPEA, DCM, c) 5(6)-carboxyfluorescéine, HOBT, DIC DMF/DCM, d) hydrochlorure de rhodamine B isothiocyanate, e) 2-mercaptoéthanol/DBU, f) TFA/TIS (95:5).

L'assemblage itératif d'oligomères à séquences contrôlées via l'approche « AB+CD » a aussi été explorée par notre équipe dans le cadre de la préparation d'oligo(triazole-amide)s monodisperses sur une résine Wang dont la fonction terminale hydroxyle a été transformée en azoture.⁷ La stratégie de synthèse a été basée sur la répétition alternée de deux réactions chimiosélectives qui sont la CuAAC entre des alcynes terminaux (A) et des groupements azotures (D) et l'amidification entre des acides carboxyliques (B) et des amines primaires (C). Afin de remplir ces critères, les monomères choisis ont été l'acide 6-heptynoïque et la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine. Ainsi des oligo(triazole-amide)s à séquences contrôlées

ont été synthétisés sans l'utilisation de groupements protecteurs (**Figure 42**). Ces travaux ont aussi démontré que des résultats comparables pouvaient aussi être obtenus *via* des supports macromoléculaires solubles. Ces études seront détaillées dans la section 3.2.4.

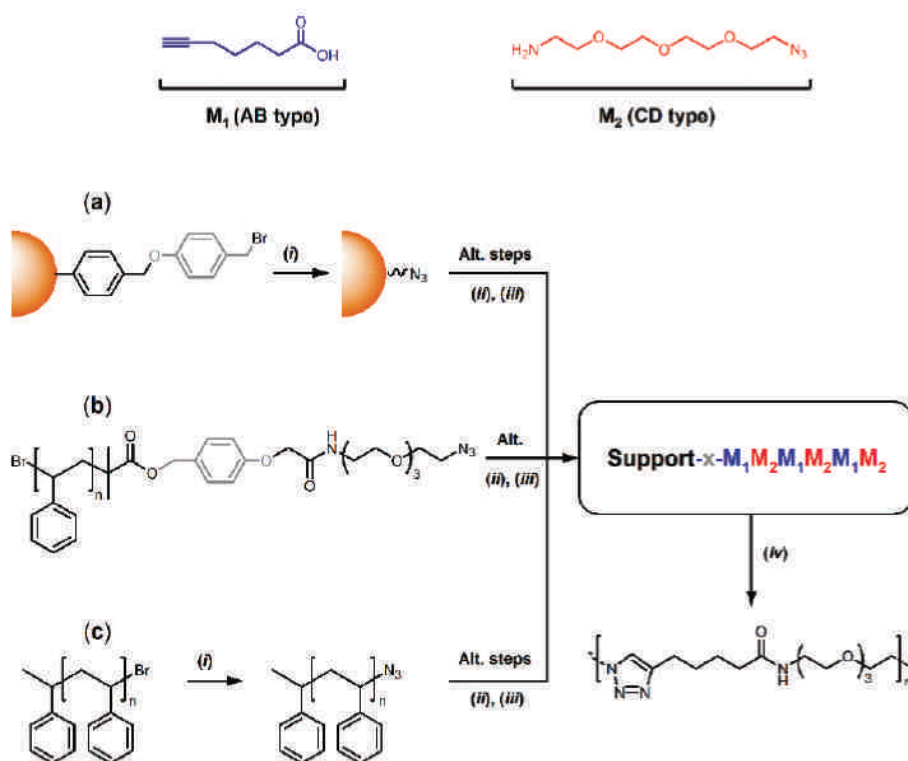


Figure 42. Schéma réactionnel de synthèse d'oligomères monodisperses par un mécanisme de couplage de type « AB+CD ». Trois possibilités de support sont représentées ici : a) résine Wang modifiée, b) support soluble de polystyrène fonctionnalisée avec un point d'ancrage clivable, c) support soluble à base de polystyrène ω -fonctionnalisé non clivable. Réimprimé de la référence⁷ avec l'autorisation de l'Américan Chemical Society.

D'autre part, notre équipe a récemment développé une voie de synthèse sur une résine Wang préfonctionnalisée avec une glycine permettant d'accéder à des oligo(alcoxyamine amide)s monodisperses par une approche « AB+CD ».¹³²⁻¹³³ Ces composés ont été obtenus par couplage itératif entre l'anhydride 2-bromoisobutyrique en présence de DIPEA dans le DCM et l'amino-TEMPO ((2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxidanyle) en présence de bromure de cuivre (I) (CuBr) et de tris[2-(diméthylamino)éthyl]amine (Me₆TREN) (**Figure 43**). La puissance et l'efficacité de cette stratégie repose sur la rapidité et la chimiosélectivité des réactions mises en jeu. En effet, quelques minutes pour chaque couplage ont suffi pour que la réaction de couplage mise en jeu soit complète.

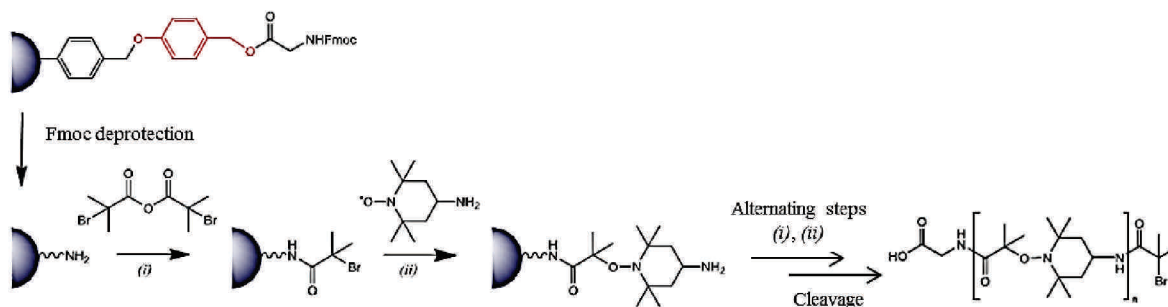


Figure 43. Stratégie de synthèse d'oligo(alkoxyamine amide)s par une approche « AB+CD ». (i) DIPEA, DCM, (ii) CuBr, Me₆TREN, DMSO. Ces composés ont été synthétisés en alternant les étapes (i) et (ii). Réimprimé de la référence¹³² avec l'autorisation des auteurs.

3.2.4. Les autres approches

Récemment, le groupe de Meier a proposé une approche itérative qui met en jeu la réaction multicomposants de Passerini¹³⁴ impliquant des dérivés d'acide carboxylique, d'aldéhyde et d'isonitrile en combinaison avec la réaction thiol-ène¹³⁵ pour la construction de tétramères à séquences contrôlées et de copolymères à blocs monodisperses comportant quatre chaînes latérales de type alkyle et cyclique (**Figure 44**).¹³⁶ La fonctionnalisation des dérivés isonitriles a permis par le biais de la réaction de Passerini d'introduire ces groupements latéraux à une position précise sur la chaîne du polymère. La réaction thiol-ène entre l'intermédiaire vinylique issu de la réaction de Passerini et un composé fonctionnalisé aux extrémités par des fonctions thiol et acide carboxylique a permis de relancer la réaction de Passerini suivante. L'utilisation de groupements protecteurs n'a pas été nécessaire grâce à la chimiosélectivité des réactions impliquées.

D'autre part, la préparation sans l'intervention de groupements protecteurs d'oligomères multifonctionnalisés à base de thiolactones a été effectuée par l'équipe de Du Prez grâce à l'utilisation alternée de deux réactions itératives d'aminolyse par une variété d'amines sur la thiolactone terminale de l'oligomère en croissance et de l'extension de chaîne par le couplage de ce dernier avec un autre dérivé de thiolactone (**Figure 45**).¹³⁷⁻¹³⁸ Les thiolactones mises en jeu sont des thioesters cycliques de l'homocystéine. Ils présentent l'avantage d'être fonctionnalisés par une grande variété de fonctions via l'acylation de leur groupement amine et d'autre part de réinitier l'étape de couplage suivante par la formation d'une fonction thiol suite à l'ouverture de la thiolactone lors de l'étape d'aminolyse

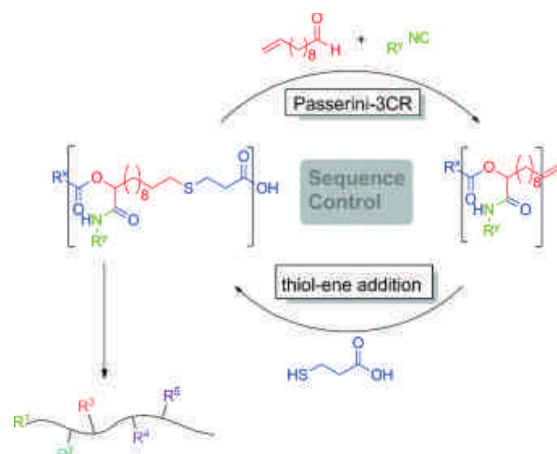


Figure 44. Synthèse de tétramères à séquences contrôlées ou de copolymères à blocs monodisperses par assemblage itératif basé sur la réaction de Passerini et la réaction thiol-ène. Réimprimé de la référence¹³⁶ avec la permission de Wiley-VCH.

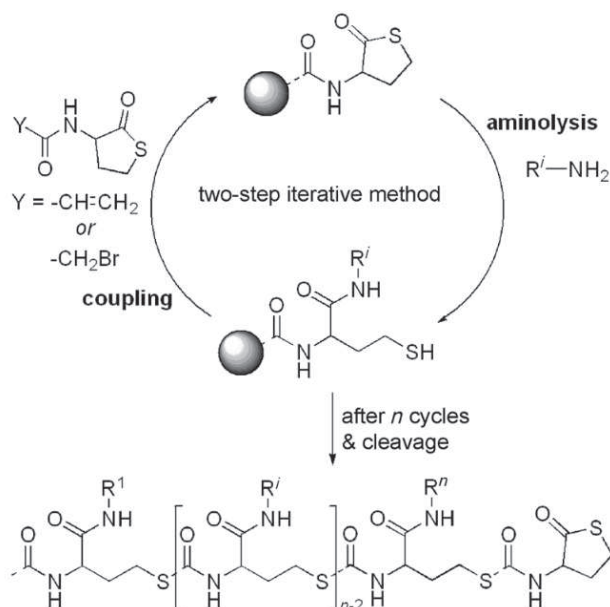


Figure 45. Méthode itérative pour la synthèse d'oligomères fonctionnalisés en phase solide employant deux étapes itératives d'aminolyse alternant avec une réaction d'extension de chaîne par couplage avec un autre dérivé de thiolactone. Réimprimé de la référence¹³⁷ avec l'autorisation de Wiley-VCH.

La synthèse en phase solide a aussi été explorée par Chan-Seng et al. dans le cadre de la préparation d'oligomères monodisperses construits à partir d'unités de construction naturelles et synthétiques (**Figure 46**).¹³⁹ Cette stratégie a reposé sur l'addition alternée d'acides aminés, d'acides azidocarboxyliques et d'unités intercalantes, l'amine propargylique. Ces différentes unités de construction ont été liées les unes aux autres de

manière covalente par réaction d'amidification et de CuAAC. Ces travaux ont démontré la possibilité de moduler la composition et la structure primaire des oligomères visés.

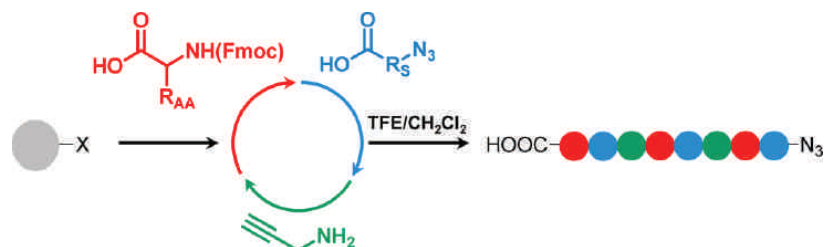


Figure 46. Approche synthétique pour la préparation d'oligomères à base d'unités de construction naturelles et synthétiques. Réimprimé de la référence¹³⁹ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

La puissance et la polyvalence de la technique en phase solide ont été démontrées par la grande variété de composés à séquences contrôlées obtenus à partir de réactions de nature diverse telles que les réactions de couplage croisé. En effet, le groupe de Fréchet a démontré que des couplages de Stille pouvaient être réalisés en phase solide pour la synthèse de pentamères monodisperses à base de thiophène.⁷⁴ Cependant, la synthèse en phase solide ne peut pas toujours apporter une solution à certains problèmes comme les facteurs stériques pouvant rendre l'utilisation de cette technique difficile. Dans ce contexte, la synthèse sur un support soluble peut être considérée comme une alternative dans ces cas-là.

3.2.5. Synthèse sur un support soluble

Les supports à base de polymères solubles sont une alternative à l'approche conventionnelle en phase solide employant des billes de polystyrène réticulé insoluble. En effet, développée en 1965 par le groupe de Shemyakin, la synthèse supportée d'oligonucléotides en phase liquide a été présentée comme une méthode pouvant se défaire des inconvénients que pouvait engendrer une réaction en phase solide c'est-à-dire dans des conditions hétérogènes.¹⁴⁰ En effet, remplacer le polymère réticulé par un support soluble a permis d'éliminer les facteurs stériques souvent à l'origine de réactions incomplètes lors de synthèse en phase solide. Les supports solubles partagent les mêmes prérequis que les supports solides en termes d'inertie aux conditions employées et de possibilité de fonctionnalisation. Ils doivent cependant remplir, à l'inverse des matrices réticulées insolubles, d'autres critères comme une bonne solubilité dans les solvants utilisés, une distribution de masse molaire

étroite et une récupération aisée du support. En effet, les étapes de purification ne sont pas effectuées par simple rinçage et filtration comme dans le cas des supports solides mais sont réalisées par précipitation (**Figure 47**).

De plus, les différentes approches itératives présentées précédemment peuvent aussi être appliquées à ces supports liquides. Dans ce contexte, Pfeifer et al. ont développé des supports macromoléculaires solubles à base de polystyrène pour la construction d'oligo(triazole-amide)s monodisperses selon l'approche « AB+CD ».^{7,141} Des résultats comparables ont été obtenus via les deux méthodes c'est-à-dire sur une résine Wang et sur un support de polystyrène soluble possédant une fonction d'ancrage clivable. La synthèse de ces derniers a été mentionnée dans la partie 3.2.3.

L'utilisation de supports solubles pour la synthèse d'oligopeptides a été décrite au début des années 1970 par Mutter *et al.*¹⁴²⁻¹⁴³ Par la suite, un grand nombre de supports solubles ont été étudiés pour la synthèse peptidique.¹⁴⁴⁻¹⁴⁵ Par exemple, notre équipe a récemment décrit la synthèse de supports optimaux permettant de préparer des structures bio-hybrides.¹⁴⁶ Ces polymères bioconjugués sont constitués d'hexapeptide préparé de manière itérative sur un support soluble à base de polystyrène possédant une fonction clivable de type Wang (**Figure 48**).

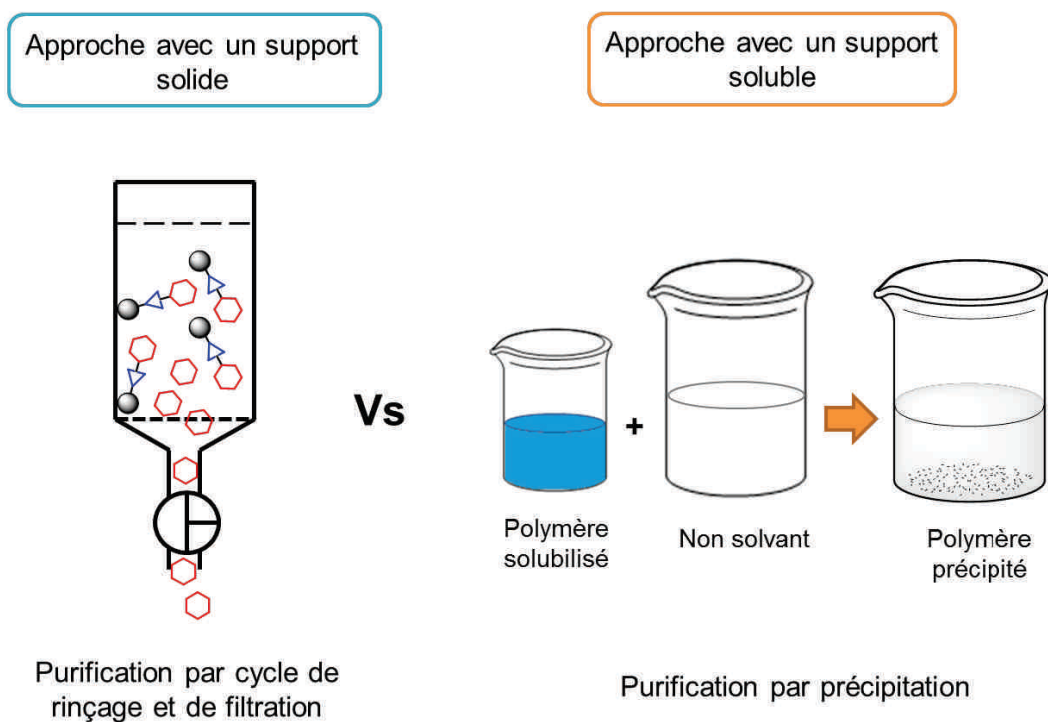


Figure 47. Méthodes de purification utilisées en synthèse en phase solide et en phase liquide.

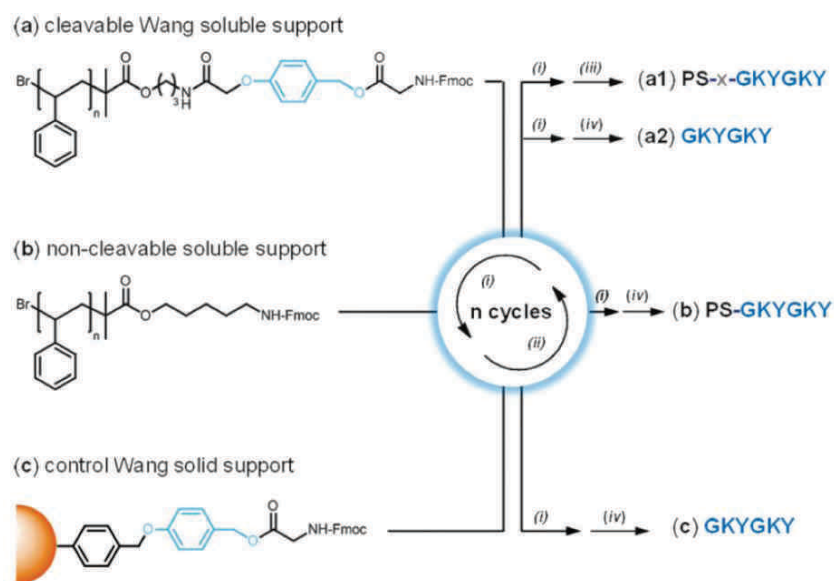


Figure 48. Schéma réactionnel de synthèse de conjugués polymère-peptide selon plusieurs voies de synthèse. Sur un support soluble fonctionnalisé avec un point d’ancrage de type Wang (a), sur un support soluble non clivable (b), sur une résine Wang fonctionnalisé avec une glycine protégée par un groupement Fmoc. Réimprimé de la référence¹⁴⁶ avec l’autorisation de la Royal Chemical Society.

Ces supports macromoléculaires solubles ont aussi été efficaces pour la préparation de pentapeptides *N*-PEGylés.¹⁴⁷ Basée sur une stratégie alternant les étapes de protection et déprotection avec le Fmoc, les acides aminés ont été l’un après l’autre liés de manière covalente au support soluble à base de polystyrène puis une fois assemblé, le peptide a été couplé à des PEG de masse molaire de 2000 ou 5000 g·mol⁻¹ (**Figure 49**). La PEGylation a été effectuée par réaction d’amidification entre les fonctions amine et acide carboxylique terminales du peptide et du PEG en présence de PyBOP et de DIPEA pendant cinq jours. Elle a été plus efficace avec le PEG à 2000 g·mol⁻¹ (95%) qu’avec celui à 5000 g·mol⁻¹ (35%).

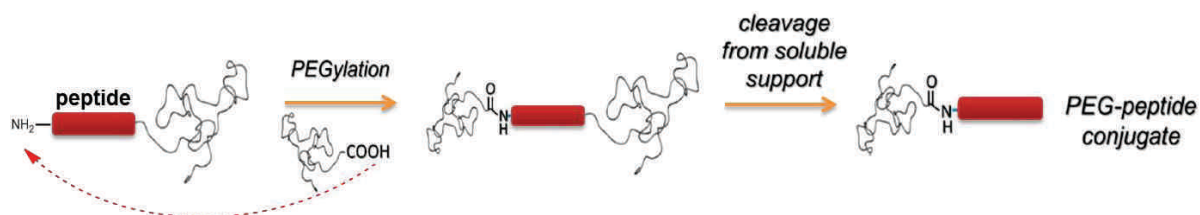


Figure 49. Stratégie de *N*-PEGylation d’oligopeptides sur un support soluble. Adapté de la référence¹⁴⁷ avec l’autorisation de l’American Chemical Society.

Lors de la synthèse de tétrapeptide modèle (Glycine-Lysine-Serine-Arginine), les travaux d’Amrane et al. ont permis de réaliser une étude comparative entre les approches itératives

sur une résine de type Rink et sur support soluble possédant le même type de point d'ancrage. Ainsi les avantages et inconvénients de chaque technique ont pu être ciblés.¹⁴⁸ Les résultats obtenus sur support solide et soluble sont comparables en termes de rendement et de pureté des peptides synthétisés. L'approche en phase liquide permet de suivre les étapes intermédiaires contrairement à la voie en phase solide. De plus, le support soluble peut rentrer dans la composition du matériau final alors que la résine est rarement réutilisée, une fois clivée.

Récemment, le groupe d'Alabi a montré que des polymères à séquences contrôlées pouvaient être préparés à partir d'acrylamide d'allyle *N*-substitué et de dithiol comme unités de construction et sans l'utilisation de groupements protecteurs. Dans cette approche, les monomères sont alternativement assemblés par deux réactions de type addition de Michael catalysée par des phosphines et de type thiol-ène sur un support de polymère fluoré soluble (**Figure 50**). Ces réactions ont été choisies en raison de leur cinétique rapide de l'ordre de 90 secondes et de 300 secondes. De plus, l'utilisation d'acrylamides d'allyle *N*-substitués offrent de nombreuses possibilités de variations des groupements latéraux. L'emploi de support soluble fluoré permet à la fois de combiner les avantages des réactions en solution et en phase solide c'est-à-dire pouvoir se débarrasser des contraintes liées aux facteurs stériques tout en bénéficiant d'une purification facile par extraction rapide en phase solide fluorée (FSPE).¹⁴⁹

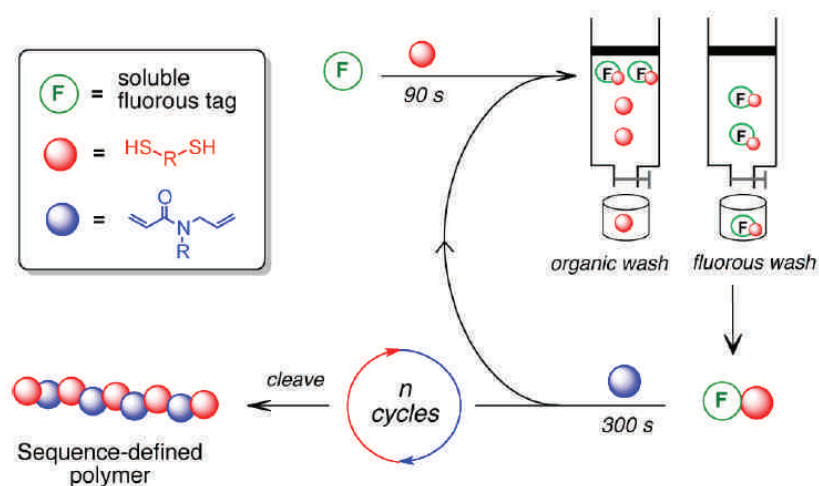


Figure 50. Synthèse de polymères à séquences contrôlées par l'intermédiaire de support de polymères fluorés. Réimprimé de la référence¹⁴⁹ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

4. Couplage de macromolécules

Les différentes techniques de contrôle des séquences de polymères évoquées précédemment ont démontré leur efficacité à travers la préparation d'une grande variété de polymères à séquences bien définies. Le couplage d'oligomères à séquences contrôlées peut aussi offrir l'accès à des macromolécules monodisperses. Deux types de ligation sont distingués. Les ligations chimiques natives sont celles où une liaison peptidique (amide) est formée tandis que les non natives donnent lieu à d'autres types de liaisons telles que des liaisons de type triazoles, thioesters ou encore thioéthers.

4.1. Ligation chimique native

Les protéines sont une grande source d'inspiration et nombreux sont les travaux portant sur le sujet. En effet, elles sont impliquées dans de nombreux processus biologiques et leur étude a permis d'apporter une meilleure compréhension de ces mécanismes. La synthèse en phase solide a simplifié la préparation de petits peptides comparée aux méthodes classiques en solution et son application à la synthèse totale de protéines a été rendue possible dans certains cas¹⁵⁰ mais n'est toutefois pas toujours adaptée à tout type de séquence peptidique comme les séquences peptidiques dites « difficiles ». ⁶ La ligation chimique native (NCL) proposée par le groupe de Kent est une alternative à ces limitations et a été une avancée majeure pour la synthèse de peptides comportant plus de 50 résidus. Elle consiste à condenser en milieu aqueux et de façon chimiosélective des fragments peptidiques non protégés spécifiquement fonctionnalisés. La ligation chimique native se traduit par un échange intermoléculaire entre un thioester situé en position C-terminale d'un peptide et le thiol d'une cystéine situé en position N-terminale d'un autre peptide suivie d'un réarrangement intramoléculaire par transfert d'acyle (**Figure 51**). La puissance de cette technique repose sur la facilité de sa mise en œuvre pour la préparation d'une grande variété de protéines telles que la synthèse de l'interleukine 8, une protéine de 72 acides aminés, obtenue par ligation entre le fragment 1-33 (peptide 1) et le fragment 34-72 (peptide 2).¹⁵¹

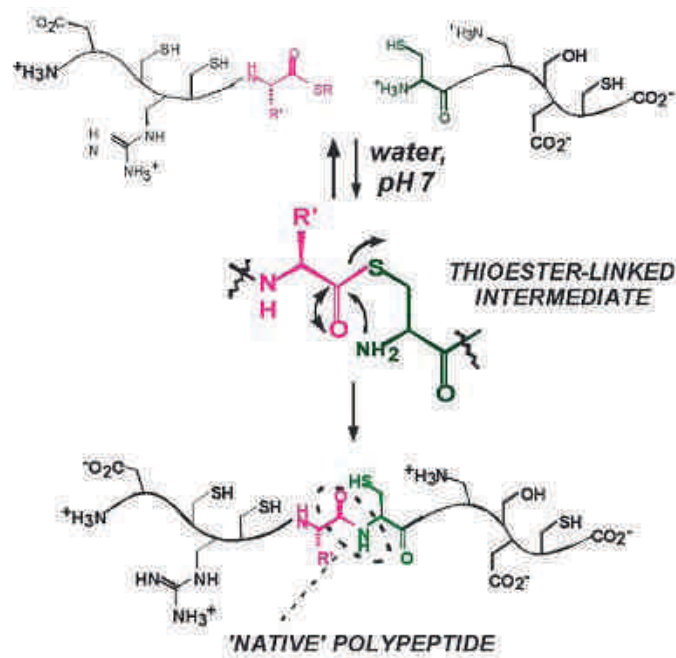


Figure 51. Ligation chimique native faisant intervenir une cystéine en position N-terminale et un thioester à l'extrémité C-terminale de deux segments peptidiques non protégés. Réimprimé de la référence¹⁵¹ avec l'autorisation de l'American Association for the Advancement of Science.

Similairement, des glycopeptides ont été préparés par réaction de ligation native entre la fonction thioester d'un segment peptidique et la cystéine de l'autre. Ces peptides ont été simultanément fonctionnalisés par des résidus de *N*-acétylgalactosamine via une réaction de CuAAC mettant en jeu leur fonction azoture terminale et le groupement propargyle des sucres. (**Figure 52**).¹⁵² La chimiosélectivité des réactions impliquées a permis la préparation « one pot » des composés désirés.

Le groupe de Tolbert a aussi combiné la ligation chimique native et la CuAAC pour la synthèse de dimères ou de trimères formés par la liaison entre deux segments protéiques.¹⁵³ L'introduction de fonctions terminales alcyne et azoture a été effectuée via une ligation chimique native entre la cystéine terminale des segments protéiques et la fonction thioester de petits composés fonctionnalisés à l'autre extrémité par soit un alcyne soit un azoture. Cette méthode a servi pour la synthèse d'homodimère de protéine G de masse molaire de 13637,5 g·mol⁻¹ issu de la liaison entre deux segments du domaine protéique C2 d'une protéine liant l'immunoglobuline trouvée chez les streptococcus du groupe G.

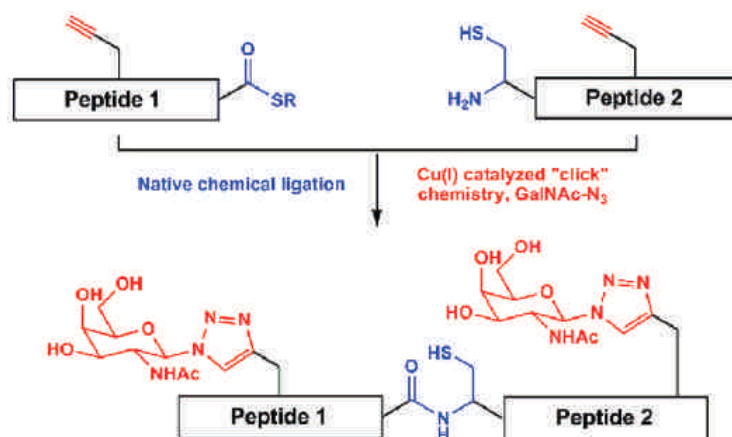


Figure 52. Stratégie employant la combinaison de deux réactions efficaces que sont la ligation chimique native et la CuAAC pour la préparation de glycopeptides obtenus à partir de *N*-acétylgalactosamine possédant par un azoture terminal et de peptides comportant un groupement propargyle et soit un thioester ou soit une cystéine. Réimprimé de la référence avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

La puissance de la ligation native chimique a également été démontrée pour la préparation d'érythropoïétines synthétiques de 51 kDa constituées de deux polymères branchés monodisperses liés de manière covalente à une chaîne peptidique de 166 acides aminés.¹⁵⁴ Dawson et al. ont aussi exploité cette méthode pour la synthèse de phospholipases composées de 124 acides aminés.¹⁵⁵

La ligation de Staudinger, récemment utilisée par Bertozzi¹⁵⁶ et Raines,¹⁵⁷⁻¹⁵⁸ est une méthode alternative pour former une liaison amide au site de ligation par réaction entre un peptide possédant un groupe phosphinothioester à une extrémité et un peptide ayant à une extrémité une fonction azoture.¹⁵⁹ Cette approche a été utile pour la synthèse de ribonucléase A (RNase A) composée de 124 acides aminés¹⁶⁰ (**Figure 53**) et de peptides ne contenant pas de résidu glycyle au site de ligation.¹⁶¹

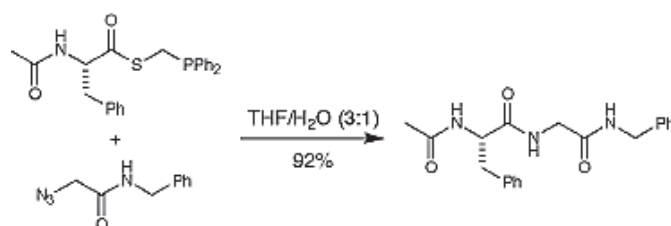


Figure 53. Formation de liaison peptidique *via* la réaction de Staudinger. Réimprimé de la référence¹⁴⁵ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

Malgré l'efficacité des techniques présentées dans cette section, ces dernières restent cependant limitées aux polymères naturels et nécessitent la présence d'une cystéine dans la méthode de ligation proposée par le groupe de Kent soit d'un groupe phosphinothioester dans la méthode de Staundinger. D'autres méthodes de ligation dites non natives ont été explorées afin de contourner ces limitations et seront présentées dans le paragraphe suivant.

4.2. Ligation non native

Cette méthode a été utilisée pour la construction d'édifices moléculaires reliés par une liaison de nature non peptidique et a permis de cibler à la fois des macromolécules synthétiques et naturelles.

Ainsi d'autres alternatives aux méthodes de Kent et de Staundinger ont été étudiées afin de lier des segments peptidiques. Parmi elles, une approche consiste à coupler les fragments peptidiques via la formation d'une liaison thioéther au site de ligation. Ces méthodes font intervenir un bromoacétate N-terminal avec des thiocarboxylates ou des thiols pour conduire, après une substitution nucléophile, à une liaison thioester ou thioether. La ligation par liaison thioéther a été employée pour la synthèse de la protéase du VIH-1 composée de 99 acides aminés.¹⁶² Le site de liaison se trouve au niveau de la région centrale c'est-à-dire entre deux glycines adjacentes en position 51 et 52. En effet, le fragment 1-50 a été fonctionnalisé à l'extrémité C-terminale par une fonction thiol et a été condensée avec le fragment 53-99 fonctionnalisé à l'extrémité N-terminale par un bromoacétate pour former respectivement au site de ligation une liaison thioéther (**Figure 54**). Cette approche a aussi été exploitée pour le design de protéines transmembranaires.¹⁶³



Figure 54. Synthèse d'analogues thioéther de l'HIV protéase proposée par Englebretsen et al. Adapté de la référence¹⁶² avec l'autorisation d'Elsevier.

Une autre manière de coupler des peptides entre eux par une liaison thioéther est par addition de Michael entre un peptide possédant une fonction thiol et un autre fonctionnalisé par un maléimide (**Figure 55**). Nefzi et al. ont employé ce type de ligation pour la synthèse

de TASP (Template Assembled Synthetic Protein).¹⁶⁴ Par cette approche, des peptides 11-mer de séquence Ac-(Ala-Ser)₅-Cys ont pu être liés de manière sélective à quatre dérivés maléimides reliés à des peptides cycliques par l'amine des quatre résidus lysine. La présence des maléimides a permis d'induire une conformation définie au peptide final.

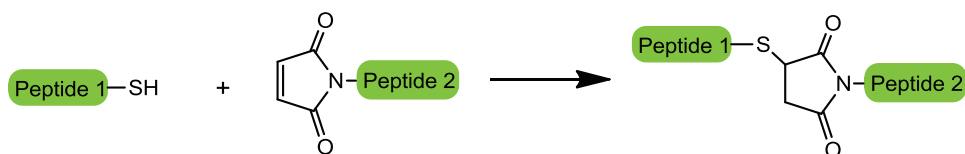


Figure 55. Formation de liaison thioéther entre un peptide thiol et un peptide maléimide. Adapté de la référence¹⁶⁵ avec l'autorisation de l'auteur.

D'autres méthodes de ligation non natives ont aussi été étudiées pour lier des fragments peptidiques. La réaction de CuAAC est une réaction efficace permettant de lier des fragments moléculaires soit naturels soit synthétiques.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸

Dans ce contexte, le groupe de Guan a proposé une approche de synthèse de polymères à séquences périodiques à base d'hexapeptides bifonctionnels (azoture à l'extrémité N-terminale et alcyne à l'extrémité C-terminale) polymérisés par étapes par réaction de CuAAC (**Figure 56**).¹⁶⁹ L'azidopeptide a été préparé en phase solide tandis que la partie peptidique comprenant l'alcyne a été synthétisée en solution. Afin de prévenir la formation prématurée d'agrégats durant la polymérisation, un groupement 2-diméthoxybenzyle a été incorporé par amination réductrice de l'alanine. Des polymères de 11500 g·mol⁻¹ avec un indice de polymolécularité de 1,89 ont été obtenus par cette approche. La périodicité des microstructures découle de la régulation des séquences de monomères des segments impliqués dans le couplage.

Lutz et ses collaborateurs ont utilisé la réaction CuAAC pour préparer des copolymères périodiques synthétiques assemblés à partir de segments de copolymères hétérotéléchéliques fonctionnalisés à leurs extrémités par une fonction alcyne et un groupement azoture. Ces fragments à séquences contrôlées ont été préalablement synthétisés à partir de styrène et de maléimide N-substitué localement incorporé sur la chaîne de polymère. (**Figure 57**) La périodicité des séquences a résidé sur la polymérisation de segments possédant une séquence de monomères contrôlée.¹⁷⁰

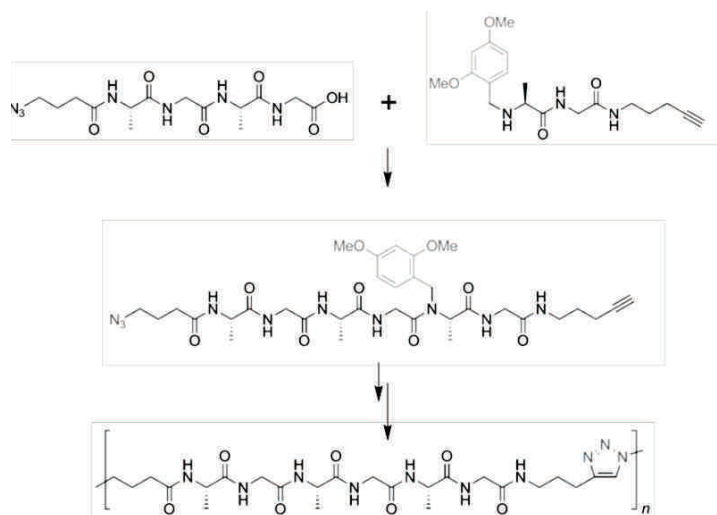


Figure 56. Stratégie de synthèse de polypeptides à partir d'hexapeptides par réaction de CuAAC. Adapté de la référence¹⁶⁹ avec l'autorisation de Wiley-VCH.

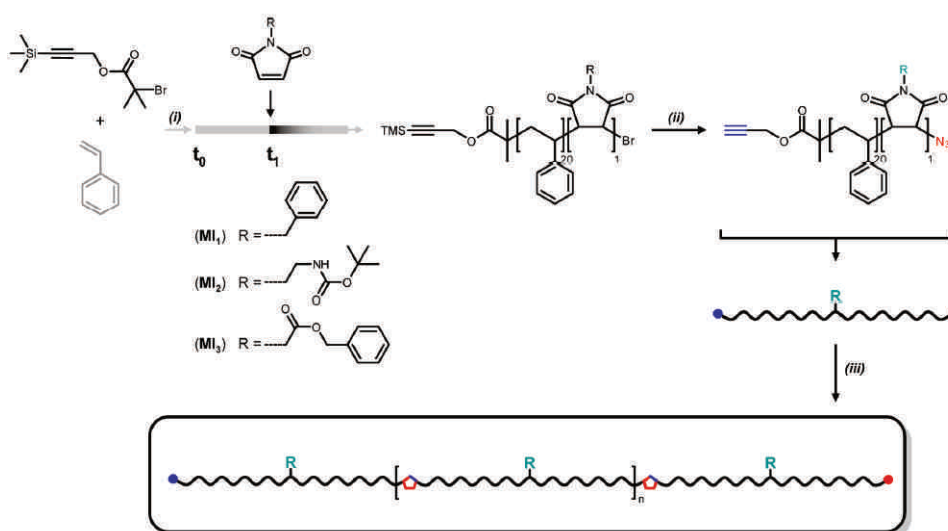


Figure 57. Stratégie générale de synthèse de copolymères périodiques fonctionnels : synthèse de copolymères hétérotélichés (haut) suivie d'une polymérisation par étapes des précurseurs par CuAAC (droite). Réimprimé de la référence¹⁷⁰ avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

Ce chapitre est une introduction aux polymères à séquences contrôlées où les progrès réalisés dans ce domaine et les méthodes pour réguler les séquences de monomères ont été abordés. Cet aperçu de l'état de l'art a servi d'inspiration pour la réalisation de mes travaux qui seront présentés dans les chapitres suivants.

CHAPITRE II

**Synthèse itérative d'oligo(triazole-amide)s
moléculairement encodés par une approche
« AB+CD »**

1. Introduction

Comme cela a été précédemment évoqué, les propriétés des biomacromolécules sont fortement liées au contrôle de la structure primaire.³ Dans le cas de l'ADN, ses propriétés de stockage de l'information génétique résident dans l'agencement précis des acides nucléiques constituant ses chaînes. Ces propriétés sont d'une part essentielles à la vie mais représentent d'autre part une source d'inspiration en termes d'encodage moléculaire. Avec l'expansion mondiale des communications numériques, combinée à un accroissement de la puissance informatique, le stockage de données est devenu primordial et captive l'attention dans tous domaines confondus allant des sciences aux techniques. Les besoins en stockage d'information ont augmenté de manière drastique avec l'expansion de l'informatique. On estime actuellement que plus d'un zettabyte (10^{15} MB) de données digitales sont générées par an.¹⁷¹ Par conséquent, les supports de stockage classiques tels que les disques durs commencent à atteindre leur limite. A titre d'exemple, une surface de l'ordre de plusieurs milliers de mètre carré est requise pour le stockage de telles données ainsi que des contrôles rigoureux de l'atmosphère environnante (humidité et chaleur).¹⁷² Pour répondre à ces contraintes d'espace et d'environnement, l'idée a été de changer la nature de ces supports, c'est-à-dire d'encoder des informations à l'échelle moléculaire ou atomique. Effectivement, cela permettrait une augmentation considérable de densité de stockage. Si nous nous intéressons seulement depuis ces dernières années à ce qui a changé nos systèmes de stockage d'information, la nature, à travers l'ADN, a résolu le problème depuis fort longtemps. La richesse et la diversité du monde vivant repose sur un code à quatre acides nucléiques judicieusement placés sur les brins d'ADN. La capacité de stockage de données dans ces biomacromolécules devance largement les systèmes synthétiques de stockage développés jusqu'à présent. En effet, seuls quelques grammes d'ADN sont nécessaires pour stocker un zettabyte de données. Si ce concept est possible pour les biocopolymères comme l'ADN, il n'y a pas de raison, en principe, pour que les polymères synthétiques ne puissent pas être utilisés dans le même but.

L'objectif de ce travail s'inscrit au cœur de ce contexte. De ce fait, des investigations dans l'élaboration de stratégies de synthèse axées sur l'encodage moléculaire ont été effectuées. Bien que tous types de codes moléculaires puissent potentiellement être incorporés au sein d'un polymère synthétique comportant deux comonomères et plus, le niveau le plus simple d'encodage moléculaire est probablement la création d'un code binaire utilisant deux

monomères arbitrairement dénommés 0 et 1. L'approche « AB+CD » est une méthode qui repose sur l'utilisation de réactions chimiosélectives c'est-à-dire des réactions dont les fonctions terminales ont été choisies de telle sorte que chaque monomère ne peut réagir avec lui-même mais induire des réactions orthogonales. De ce fait, l'utilisation de groupement protecteur sur la chaîne principale n'est pas requise puisque la fonction A réagit exclusivement avec la fonction C tandis que D réagit uniquement avec B. Elle a démontré son efficacité pour le contrôle des séquences d'une grande variété d'oligomères. Dans ce cadre, le groupe de Zuckermann a exploité cette approche pour l'élaboration sur phase solide de peptoides à séquences contrôlées.¹³⁰ Notre équipe a quant à elle employé cette méthode pour la synthèse d'oligoamides monodisperses préparés à partir d'anhydride de 2-bromo-2-méthylpropanoïque et de nitroxides (TEMPO-NH₂).¹³² Cependant, peu d'études¹¹ sont dédiées à la synthèse d'oligomères synthétiques portant sur leur squelette un code moléculaire et c'est pourquoi l'application de cette approche itérative a été étendue à la préparation d'oligomères moléculairement encodés.

Ainsi, par une approche « AB+CD » sur la base de deux réactions chimiosélectives que sont la cycloaddition 1,3 dipolaire entre un alcyne et un azoture catalysée par le cuivre (I) (CuAAC) et l'amidification, des oligo(triazole-amide)s moléculairement encodés ont été synthétisés (il est à noter que l'insertion du premier monomère sur le support solide met en jeu une réaction d'estérification). Cette approche a été précédemment exploitée par notre groupe dans le but de construire par l'intermédiaire de supports macromoléculaires comportant des fonctions azotures, des oligomères basés sur deux monomères différents qui sont l'acide 6-heptynoïque en tant qu'unité de construction AB (A = alcyne, B = acide carboxylique) et la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine en tant qu'unité CD (C = amine, D = azoture) (**Figure 58**).⁷ Dans le cadre de cette étude, deux unités de construction modèles AB de type acides alcynoïques linéaires et substitués par un méthyle ont été utilisées et ont été dénommées arbitrairement (0) et (1) par analogie avec le code binaire. Chaque unité de construction AB est assimilée dans le cadre de ce travail à un bit d'information qui est l'unité la plus simple dans un système de numération ne pouvant prendre que deux valeurs, désignées le plus souvent par les chiffres (0) et (1) (**Figure 59**).

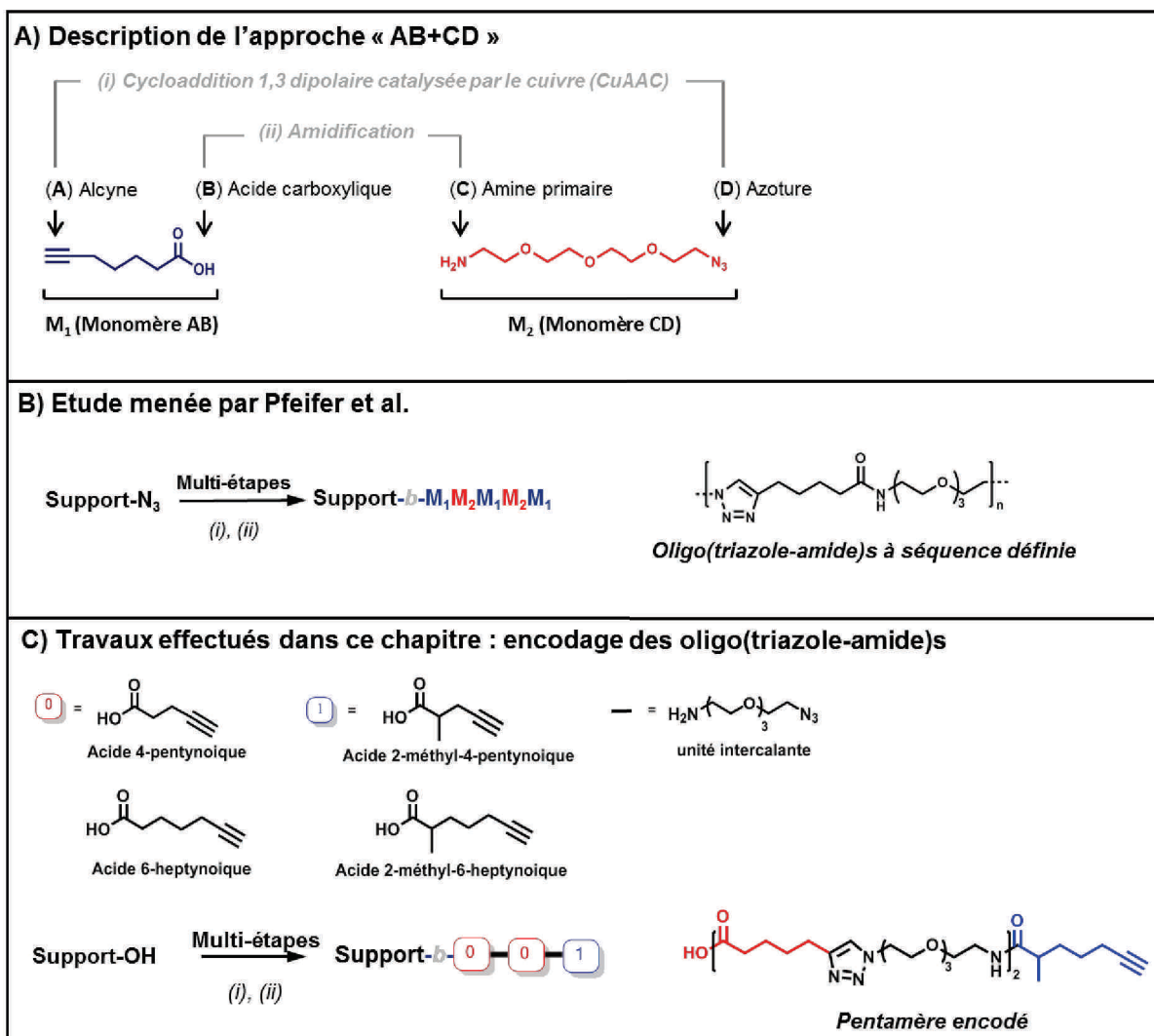


Figure 58. Description de A) l'approche « AB+CD » et B) des études menées par Pfeifer et al. qui ont servi de point de départ C) aux travaux effectués dans ce chapitre.

De ce fait, en utilisant ces unités de construction AB ainsi que la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine comme unité intercalante CD, des pentamères monodisperses ont été obtenus sur un support solide. Chaque pentamère constitue une triade d'information contenant trois unités AB soit 3 bits et deux unités intercalantes CD. L'encodage d'information est ici représenté par l'incorporation d'un acide alcynoïque linéaire ou portant un groupement méthyle à une position précise sur la chaîne de l'oligomère. En prenant en compte le fait que deux monomères AB différents peuvent être placés dans trois sites différents, 2^3 (c'est-à-dire 8) possibilités d'arrangements moléculaires peuvent être créées sur un pentamère. Pour démontrer la faisabilité du concept, toutes ces possibilités ont été synthétisées et caractérisées.¹²

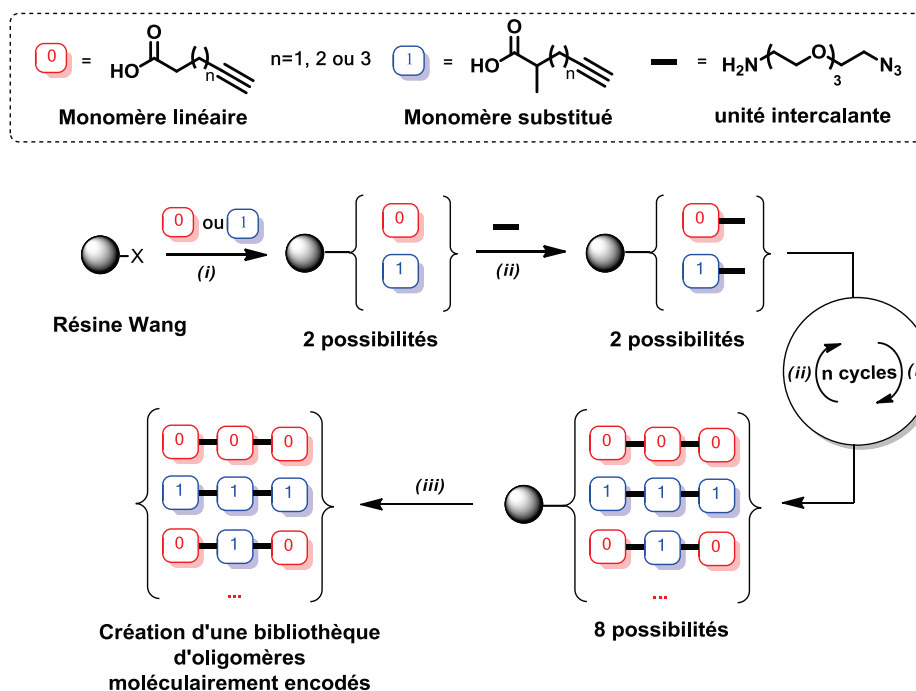


Figure 59. Stratégie générale pour la synthèse d'oligomères à séquences contrôlées via une approche itérative « AB+CD ». Conditions expérimentales : (i) PyBOP, DIPEA, DCM; (ii) CuBr, dNbipy, THF; (iii) TFA/DCM (9/1).

2. Préparation de l'unité intercalante 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine

Pour les besoins de cette étude, la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine qui a été utilisée pour la synthèse de tous les oligomères décrits dans ce chapitre, a été préparée selon la littérature.¹⁷³⁻¹⁷⁴ Sa synthèse comprend 5 étapes décrites ci-dessous.

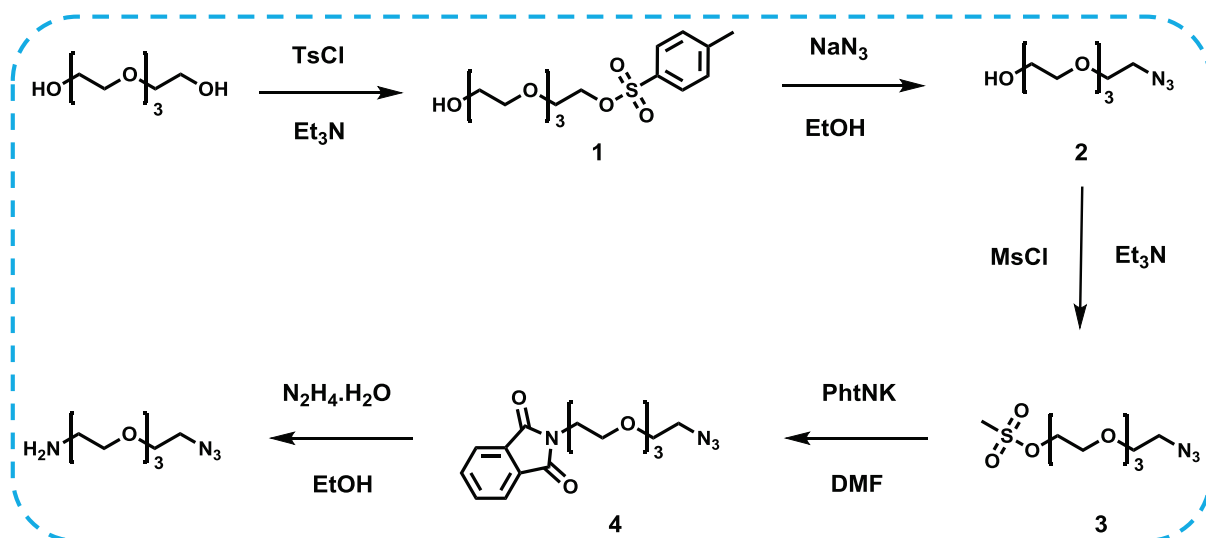


Schéma 2. Schéma réactionnel de synthèse de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.

En premier lieu, le tétraéthylène glycol est monoactivé par le chlorure de tosylo en présence de triéthylamine pour donner le composé **1** avec 84 % de rendement après purification par chromatographie sur colonne (gel de silice). Ce composé a été ensuite caractérisé par RMN ^1H et ^{13}C dans le chloroforme deutéré. La présence des protons du cycle aromatique du tosylo (f, g) à 7,80 et à 7,35 ppm ainsi que celle du signal caractéristique du carbone en position α du groupement tosylo (d) à 4,16 ppm montrent que le composé désiré a bien été obtenu (**Figure 60**).

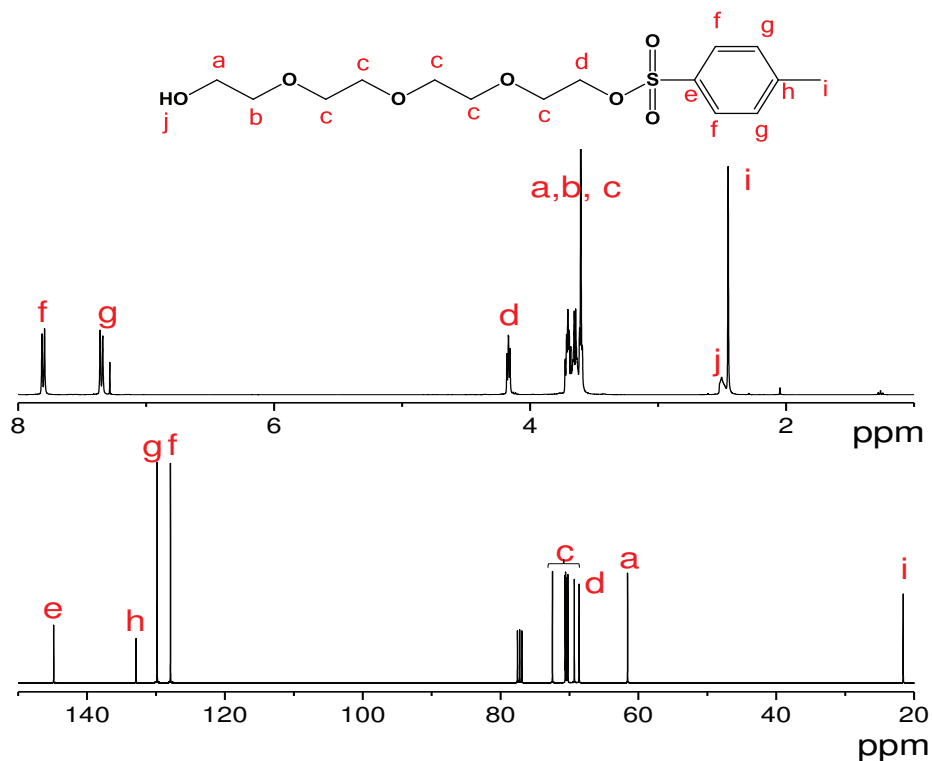


Figure 60. Spectre RMN ^1H et ^{13}C du composé **1** dans le CDCl_3 .

Une fois activé, le composé **1** subit une substitution nucléophile d'ordre 2 ($\text{S}_{\text{N}}2$) pour former l'azoture **2**. La disparition des signaux caractéristiques aux protons aromatiques initialement présents dans le composé **1** confirme bien que la $\text{S}_{\text{N}}2$ a bien eu lieu. De plus, le déplacement chimique des protons en position α au groupement tosylo initialement situés à 4,17 ppm vers 3,36 ppm lorsque le groupe partant est substitué par l'azoture démontrent que le composé **2** a bien été formé (**Figure 61**).

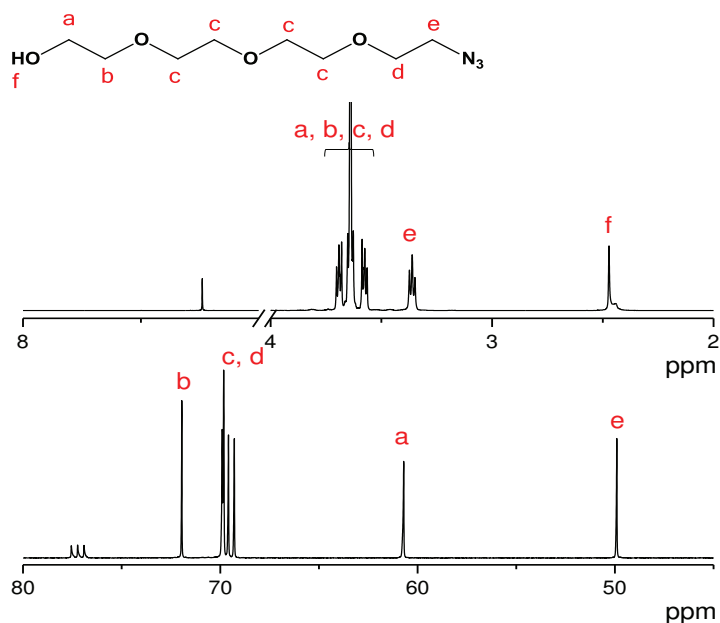


Figure 61. Analyse par RMN ^1H et ^{13}C du composé **2** dans CDCl_3 .

Après la formation de l'azoture, la fonction alcool du composé **2** est activée par le chlorure de mésyle. Le déplacement chimique des protons (a) aux environs de 3,5 ppm à 4,46 ppm confirment quant à eux l'activation de l'alcool par le chlorure de mésyle (**Figure 62**).

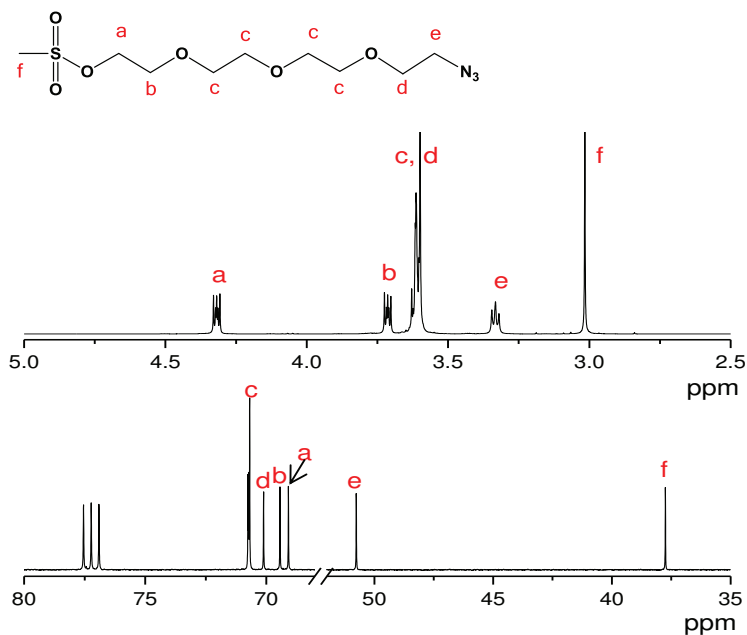


Figure 62. Spectres RMN ^1H et ^{13}C dans le CDCl_3 du composé **3**.

La $\text{S}_{\text{N}}2$ avec le phthalimide de potassium sur le groupement alcool activé conduit au composé **4** avec un rendement de 85 % après purification par chromatographie sur colonne.

En effet, les signaux caractéristiques des carbones du groupement phthalimide (e, f, g et h) en RMN ^{13}C attestent la formation du composé **4** (Figure 63). Le composé **4** a été déprotégé avec l'hydrazine hydratée donnant lieu au composé final, la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine, obtenue avec un rendement de 94 %. En effet, la présence du signal caractéristique de la fonction amine (f) à 132,35 ppm confirme l'obtention du composé désiré (Figure 63).

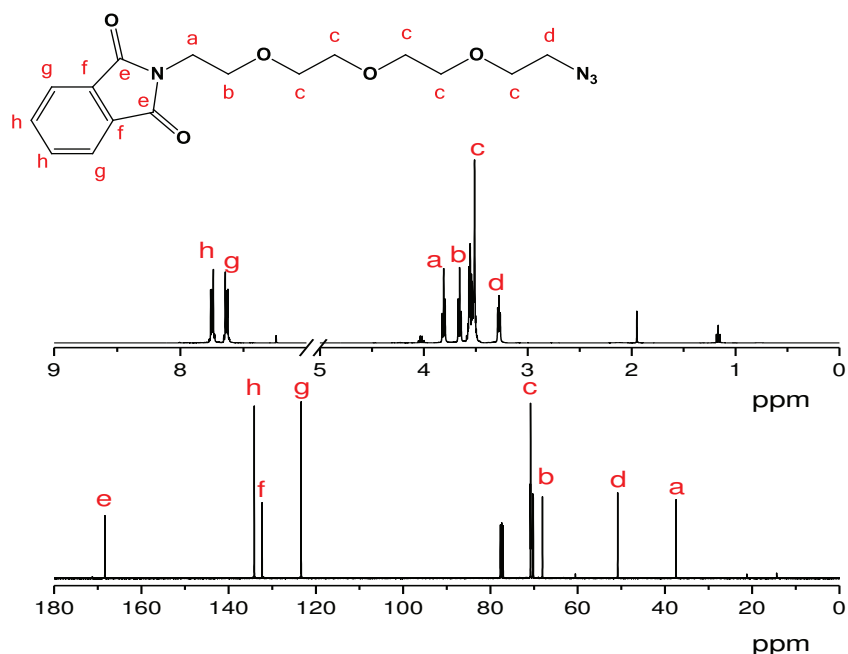


Figure 63. Spectres RMN ^1H et ^{13}C dans le CDCl_3 du composé **4**.

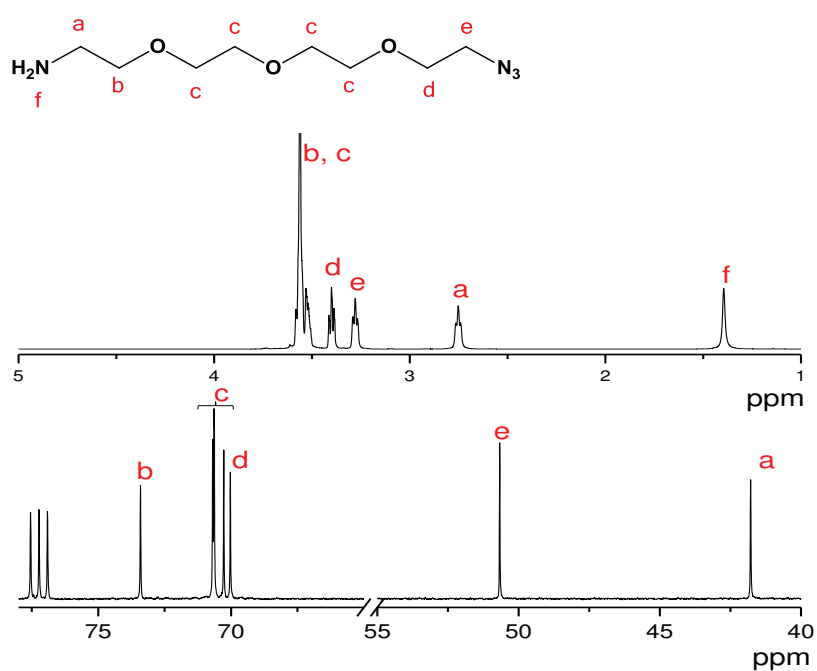


Figure 64. Spectres RMN ^1H et ^{13}C dans le CDCl_3 du composé **5**.

3. Synthèse d'oligo(triazole-amide)s par une approche itérative « AB+CD »

3.1. Synthèse d'oligo(triazole-amide)s préparés à partir d'acide 6-heptynoïque (AB) et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine (CD)

Les études de Pfeifer et al. sur la synthèse itérative d'oligo(triazole-amide)s à base d'acide 6-heptynoïque (monomère AB) et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine (monomère CD) par une approche « AB+CD » a servi de point de départ à ce travail.⁷ Dans un premier temps, l'objectif a été de reproduire la synthèse de ces oligo(triazole-amide)s à travers des cycles utilisant successivement des réactions d'amidification et de cycloaddition 1,3 dipolaire entre un alcyne et un azoture catalysée par le cuivre (I) (CuAAC). Cependant, contrairement au travail décrit par Pfeifer et al. où la synthèse a été réalisée sur un support soluble de polystyrène linéaire préparé par polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP) et fonctionnalisé par un groupement azoture, le travail mené ici a considéré une résine Wang non modifiée comme support solide (**Figure 65**). Par conséquent, après l'incorporation du premier acide 6-heptynoïque par une réaction d'estérification, ce monomère est ensuite additionné par réaction d'amidification et l'unité intercalante par réaction de CuAAC et non inversement comme dans l'étude de Pfeifer et al.

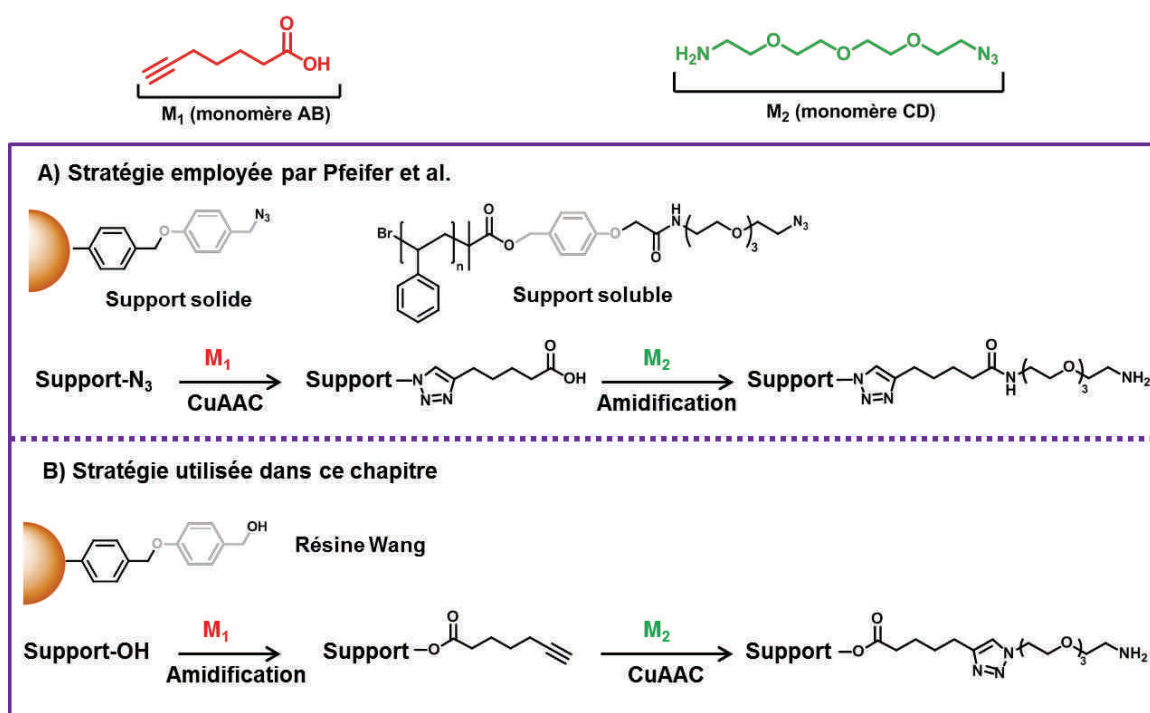


Figure 65. Stratégie de synthèse d'oligomères à séquences contrôlées via une approche « AB+CD » : A) approche décrite par Pfeifer et al. employant des supports fonctionnalisés par un groupement azoture et B) approche utilisée dans ce travail employant une résine Wang non modifiée.

L'étape d'amidification ou d'estérification consiste à utiliser un acide alcynoïque ici l'acide 6-heptynoïque, en présence de la diisopropyléthylamine (DIPEA) dans le dichlorométhane (DCM) alors que l'étape de CuAAC s'effectue en utilisant la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine en présence de bromure de cuivre (CuBr) et de 4,4' di-*n*-nonyl-2,2'-bipyridine (dNbipy) dans le tétrahydrofurane (THF) anhydre.

Cette partie a permis d'une part de confirmer les résultats obtenus par Pfeifer et al. et d'autre part d'établir une base pour les études ultérieures. Ainsi à partir d'une résine Wang non modifiée possédant 0,7 mmol de groupements fonctionnels par gramme de résine, ces oligomères téléchéliques ont été préparés après une réaction d'estérification, deux réactions d'amidification et deux réactions de type CuAAC suivies par le clivage dans un mélange TFA/DCM (9/1). Les composés obtenus ont été caractérisés par RMN ^1H dans le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO- d_6), par spectrométrie de masse MALDI-ToF et par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) dans le THF. Les résultats de ces analyses ont confirmé l'obtention de ces oligo(triazole-amide)s avec un bon rendement (en moyenne 80%, déterminé par gravimétrie) et une bonne pureté. En effet, il est possible d'identifier sur le spectre RMN du proton réalisé dans le DMSO- d_6 , les signaux caractéristiques des fonctions terminales acide et alcyne à 9,52 et 2,72 ppm respectivement (**Figure 66**) ainsi que les signaux des protons des triazoles et des amides (f, l) à 7,83 ppm.

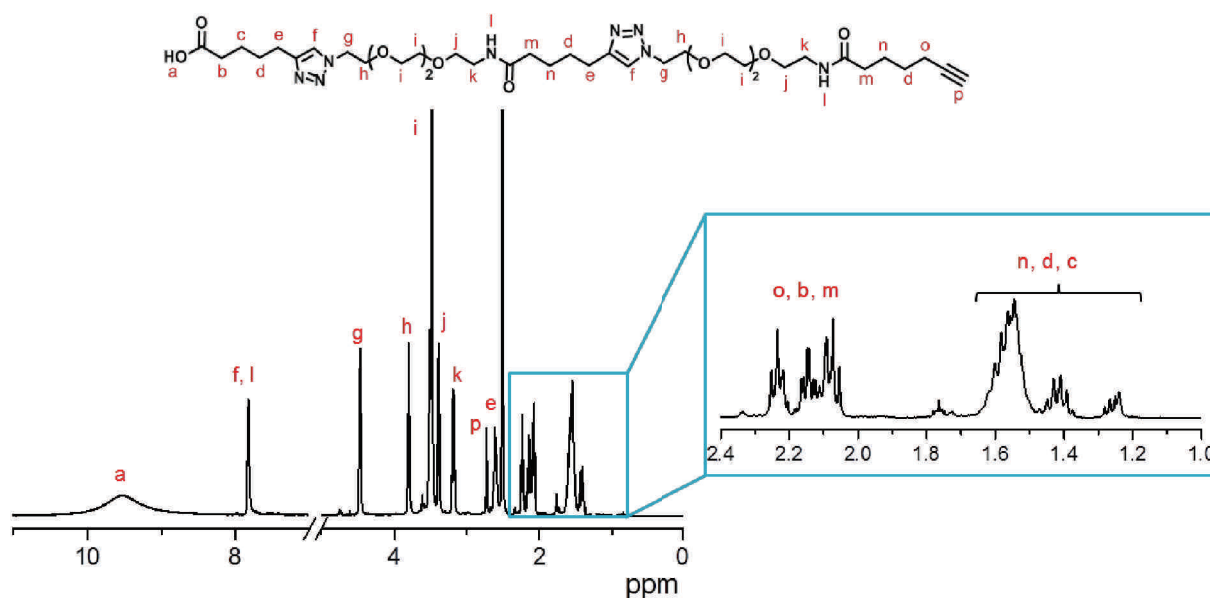


Figure 66. Spectre RMN ^1H effectué dans DMSO- d_6 d'un pentamère à séquences contrôlées obtenu à partir d'acide 6-heptynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.

De plus, la RMN ^{13}C a révélé des signaux spécifiques au carbone (f) situé à 123,79 ppm, aux carbones des fonctions tétra(éthylène glycol) dans la zone allant de 69,31 à 70,59 ppm ainsi que celui de l'alcyne terminal (p) à 68,59 ppm (**Figure 67**). Cette attribution des pics a pu être faite grâce à la RMN DEPT 135. En effet, les signaux des carbones (p) et (f) sont facilement identifiables car ce sont des carbones tertiaires et de ce fait, leurs signaux sont inversés par rapport aux signaux des groupements $-\text{CH}_2-$. La présence des fonctions acide carboxylique et amide situées respectivement à 176,64 ppm et à 174,75 ppm a été confirmée par leur disparition en RMN DEPT 135 étant donné que ces derniers sont quaternaires.

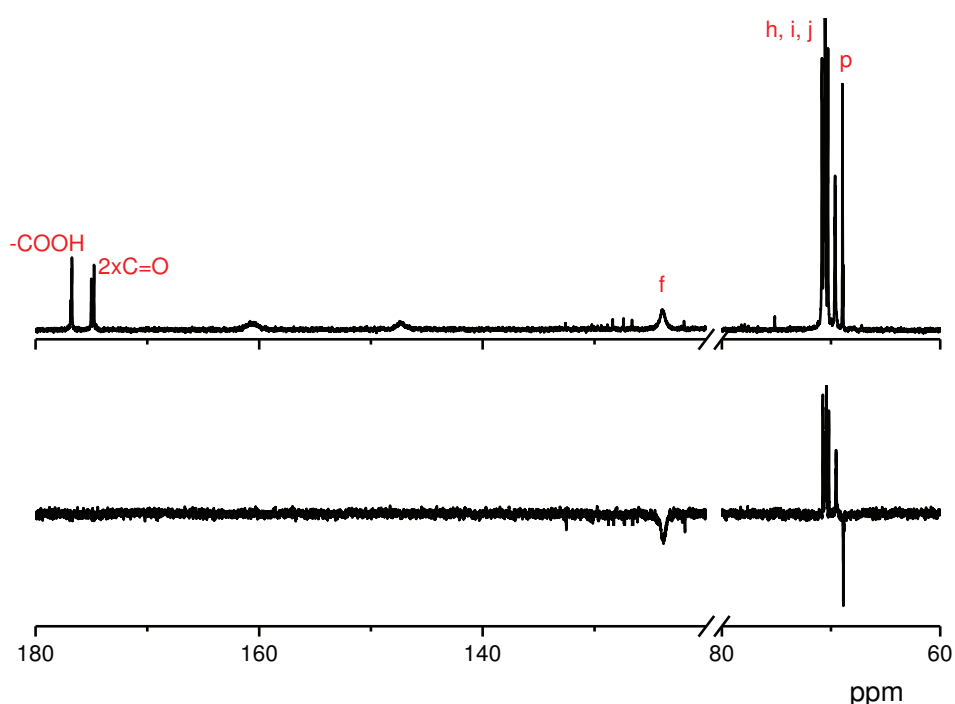


Figure 67. Spectres RMN ^{13}C et DEPT 135 effectuées dans le CD_2Cl_2 d'un pentamère à séquences contrôlées obtenu à partir d'acide 6-heptynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.

L'oligomère a été également caractérisé par spectrométrie de masse MALDI-ToF. L'unique présence de pics correspondant aux espèces $[\text{M}+\text{H}]^+$ et autres adduits formés avec des cations de nature variée (Na^+ , K^+ , Cu^+) a permis de déterminer la pureté du composé, ce qui a été corroboré par SEC où l'indice de polymolécularité ($\overline{M}_w / \overline{M}_n$) obtenu était de 1,003 (**Figure 68**). Il est à noter que l'indice de polymolécularité apparente des oligomères ne peut être égale à 1 en SEC en raison des phénomènes de dispersion axiale et d'étalement de pic.¹⁷⁵⁻

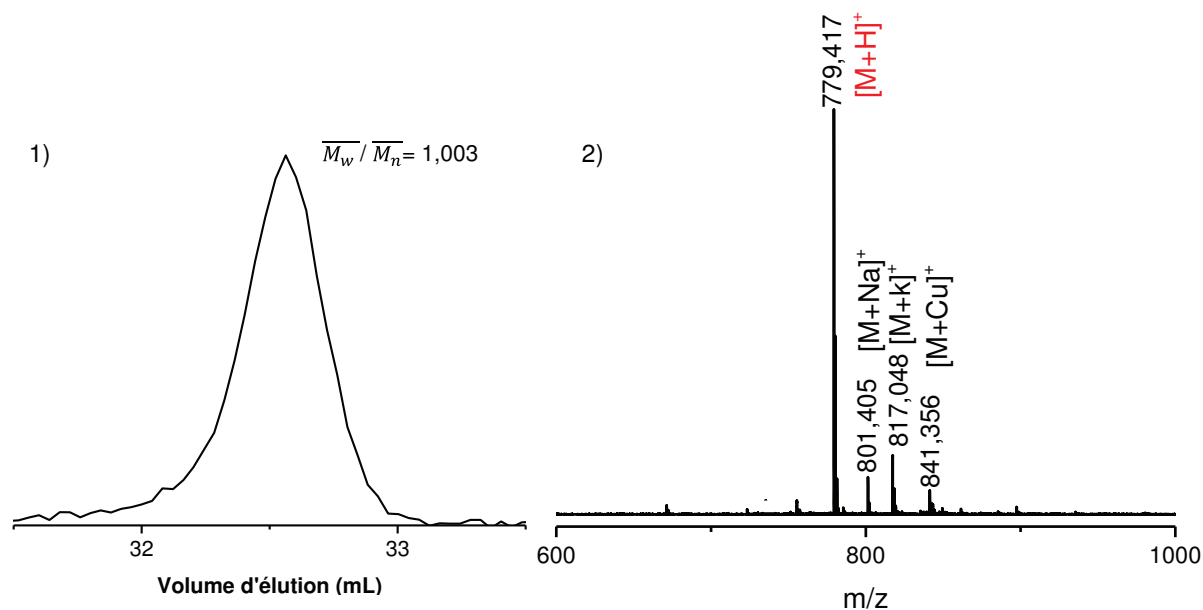


Figure 68. Analyses du pentamère synthétisé à partir d'acide 6-heptynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine par 1) SEC dans le THF (étalons : polystyrènes linéaires à faible indice de polymolécularité) ; 2) spectrométrie de masse MALDI-ToF.

Ces résultats ont permis de montrer que l'approche itérative « AB+CD » pour la synthèse d'oligo(triazole-amide)s peut être aisément réalisée sur une résine Wang non modifiée. Les sections suivantes de ce chapitre visent à explorer l'emploi de différents acides alcynoïques afin de synthétiser une bibliothèque d'oligomères et d'introduire la notion de codage.

3.2. Synthèse d'oligo(triazole-amide)s préparés à partir d'acide 4-pentynoïque (AB) et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine (CD)

Afin d'étendre la bibliothèque d'oligo(triazole-amide)s, un acide alcynoïque plus court, l'acide 4-pentynoïque a été utilisé. La synthèse de ces oligomères a été conduite en utilisant des conditions similaires à celles employées précédemment en remplaçant l'acide 6-heptynoïque par l'acide 4-pentynoïque. Cependant, les oligomères obtenus avec ces conditions de synthèse n'étaient pas monodisperses.

En effet, la cinquième étape demeurait incomplète lorsque l'acide 4-pentynoïque était utilisé en tant que monomère AB. Cette constatation a été faite grâce à la spectrométrie de masse MALDI-ToF où les pics caractéristiques d'oligomères plus courts ont été observés en plus du

signal des oligomères désirés à 695,049 uma (**Figure 69**). Ces espèces plus courtes correspondent à des oligo(triazole-amide)s comportant 4 unités qui sont des espèces issues de l'étape précédant la dernière amidification puisque si celle-ci avait été complète, seule la présence de pics à 695,049 uma aurait été observée.

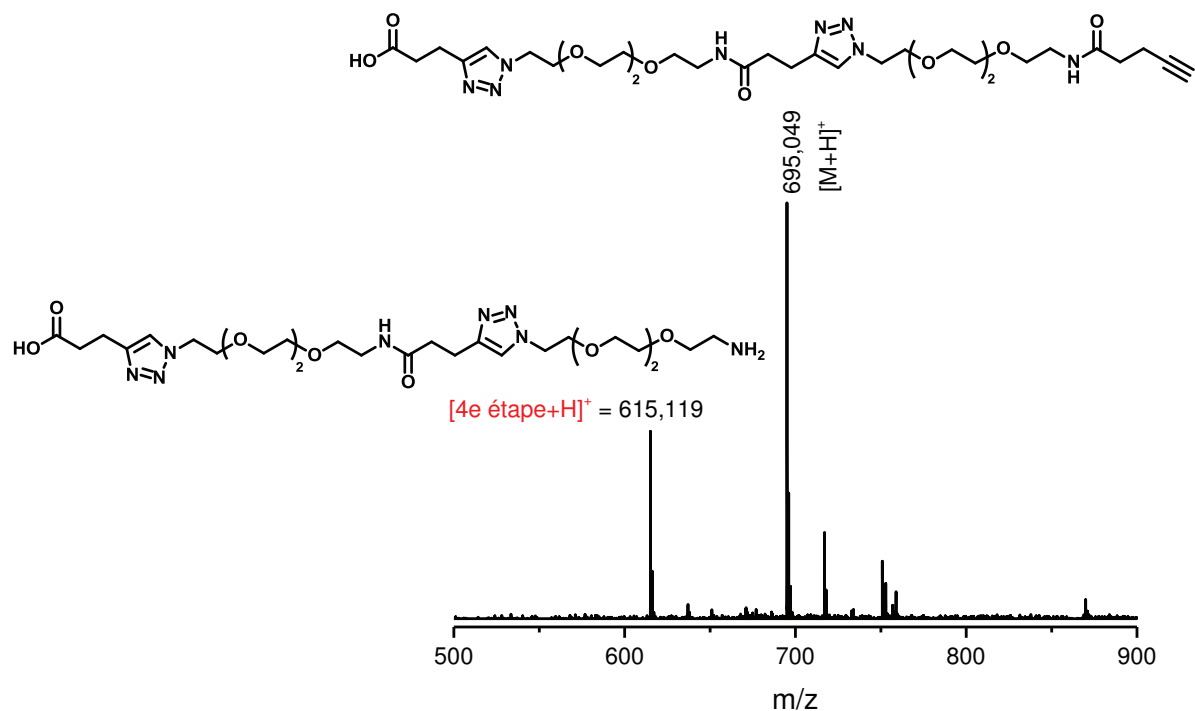


Figure 69. Analyse par spectrométrie de masse MALDI-ToF du pentamère synthétisé à partir d'acide 4-pentynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.

Ces difficultés ont pu être surmontées lorsque la dernière étape d'amidification a été répétée trois fois. Les composés ainsi formés, sont obtenus sans contamination par des oligomères plus courts. Ceci a été confirmé par le spectre de RMN ¹H où des signaux caractéristiques des fonctions terminales alcyne et acide (a, m), triazoles (d) et tétra(éthylène glycol) (e, f, g, h, i) ont été identifiés (**Figure 70**).

De plus, les analyses de spectrométrie de masse MALDI-ToF et SEC dans le THF confirment également la formation d'oligomères monodisperses (**Figure 71**). Cette dernière technique met en évidence une courbe Gaussienne unimodale avec une distribution de masse molaire étroite ($\overline{M}_w / \overline{M}_n = 1,004$).

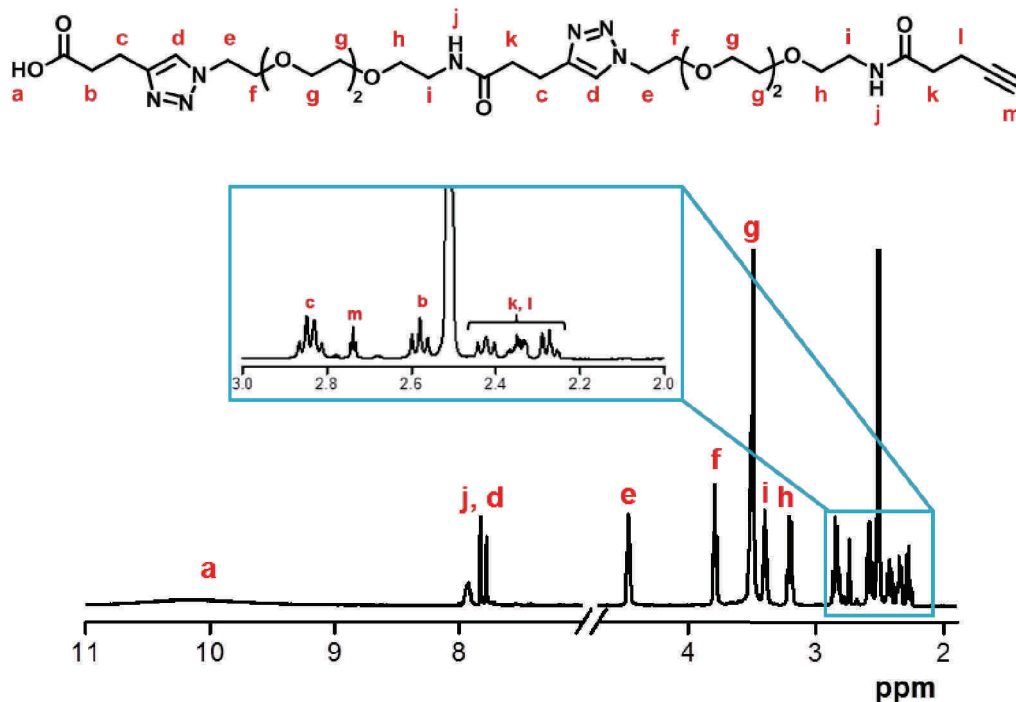


Figure 70. Spectre RMN ^1H réalisé dans le $\text{DMSO-}d_6$ du pentamère à séquences contrôlées synthétisé à partir d'acide 4-pentynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine en tant qu'unités de construction AB et CD respectivement (Tableau 1, entrée 1).

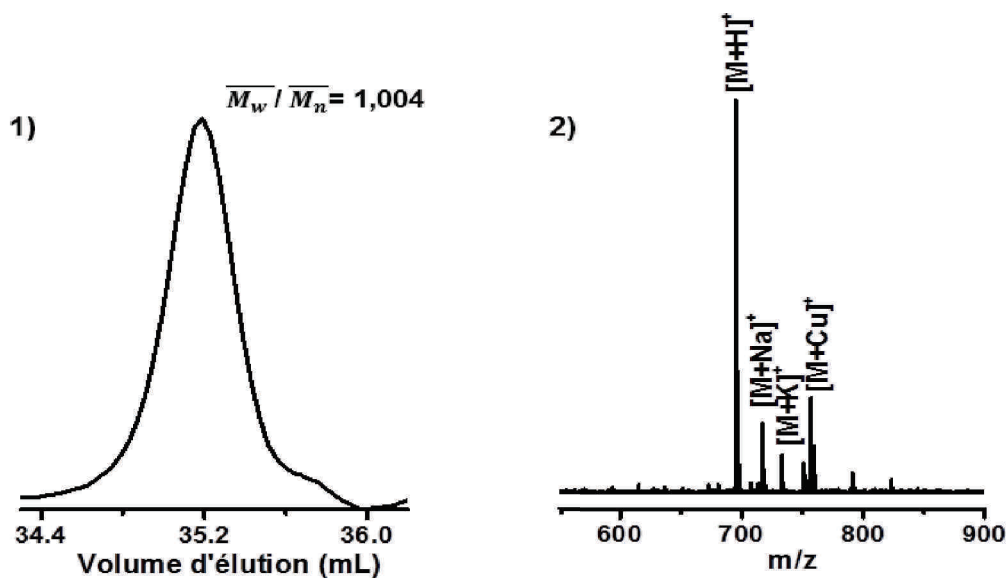


Figure 71. Caractérisation du pentamère préparé à partir d'acide 4-pentynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine (Tableau 1, entrée 1) par 1) SEC dans le THF et 2) spectrométrie de masse MALDI-ToF.

4. Encodage des oligo(triazole-amide)s

4.1. Encodage des oligo(triazole-amide)s à partir de dérivés de l'acide 4-pentynoïque (AB)

Comme évoqué précédemment, le codage binaire des oligomères a été réalisé à l'aide d'une unité AB non substituée, considérée comme unité (0) et d'une unité AB substituée par un groupement méthyle en α de l'acide carboxylique, considérée comme unité (1). L'encodage des oligomères requiert que les monomères portant l'information doivent être insérés à une position précise sur la chaîne de l'oligomère. Ainsi, le couple acide 2-méthyl-4-pentynoïque et acide 4-pentynoïque, unités de construction AB, a été employé en tant que monomères (0) et (1) respectivement. Etant donné que l'acide 2-méthyl-4-pentynoïque n'était pas un composé commercial, sa synthèse a été préalablement effectuée par Laurence Oswald, en adaptant des conditions de synthèse trouvées dans la littérature (Schéma 3).¹⁷⁷⁻¹⁷⁸

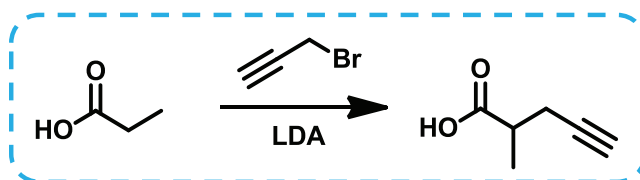


Schéma 3. Schéma réactionnel de l'acide 2-méthyl-4-pentynoïque.

Dans ces conditions, le diisopropylamidure de lithium (LDA) a été préparé *in situ*. Celui-ci permet la déprotonation de l'acide propionique situé en position α de la fonction acide carboxylique suivie d'une substitution nucléophile avec le bromure de propargyle pour former après purification, l'acide 2-méthyl-4-pentynoïque avec un rendement de 47%. Ce composé a été caractérisé par RMN ^1H et ^{13}C (Figure 72).

Le travail décrit dans cette section considère la création d'une bibliothèque d'oligo(triazole-amide)s préparés à partir d'acide 4-pentynoïque (0) et d'acide 2-méthyl-4-pentynoïque en tant qu'unité AB et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine (CD). L'ensemble des oligomères synthétisés est présenté dans le Tableau 1.

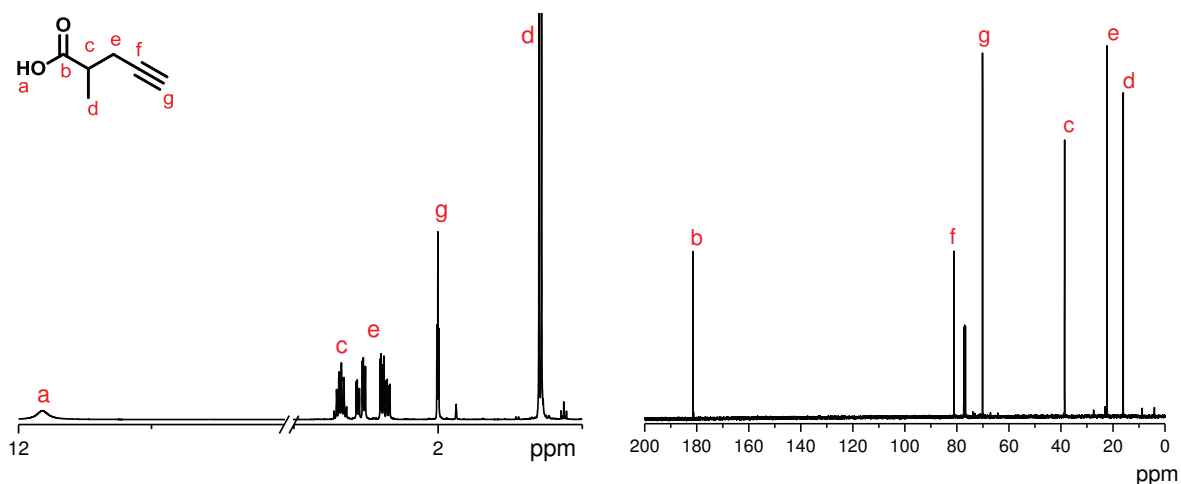


Figure 72. Caractérisation de l'acide 2-méthyl-4-pentynoïque par RMN ^1H et ^{13}C dans le CDCl_3 .

Tableau 1. Oligomères à séquences contrôlées synthétisés à partir d'acide 4-pentynoïque (0) et d'acide 2-méthyl-4-pentynoïque (1) en tant qu'unités de construction AB, et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine en tant qu'unité de construction CD. a) Oligomères synthétisés à travers des cycles de réactions d'amidification/estérification (acide alcynoïque, PyBOP, DIPEA, DCM) et de CuAAC (11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine, CuBr, dNbipy, THF) ; b) en uma, obtenu par spectrométrie de masse MALDI-ToF.

Entrée	Combinaison	Structure ^{a)}	[M+H] ⁺	
			Exp.	Calc.
1	000		695,415	695,372
2	100		709,405	709,388
3	010		709,412	709,388
4	001		709,378	709,388
5	110		723,442	723,403
6	011		723,465	723,403
7	101		723,484	723,403
8	111		737,468	737,419

L'encodage des oligomères a débuté par le remplacement précis de l'acide 4-pentynoïque (0) par l'acide 2-méthyl-4-pentynoïque (1) pour former les combinaisons 100 et 010 (**Tableau 1**). Ces synthèses ont été effectuées sur une résine Wang (0,7 mmol·g⁻¹) selon les procédures précédemment décrites pour l'oligomère non substitué. Cependant, d'après les analyses de spectrométrie de masse MALDI-ToF, la dernière étape c'est-à-dire la dernière amidification reste incomplète. Cette difficulté a pu être surmontée en utilisant une résine Wang moins fonctionnalisée c'est-à-dire possédant 0,22 mmol de groupements fonctionnels par gramme de résine.

Prenons en exemple le cas de la combinaison 010 (**Tableau 1**, entrée 3), les analyses des spectres RMN ¹H confirment l'insertion de l'acide alcynoïque méthylé sur la chaîne de l'oligomère par la présence du signal caractéristique de son groupement méthylé (l) à 1 ppm et par la disparition du signal à 2,4 ppm (**Figure 73**). Ce signal correspond aux protons (k) du pentamère de combinaison 000 or il n'est plus observé dans le cas du pentamère de combinaison 010 puisque ce signal est affecté par la présence du groupement méthyle et ne présente par conséquent plus le même aspect ni le même déplacement chimique que dans le cas de la combinaison 000 (**Tableau 1**, entrée 1).

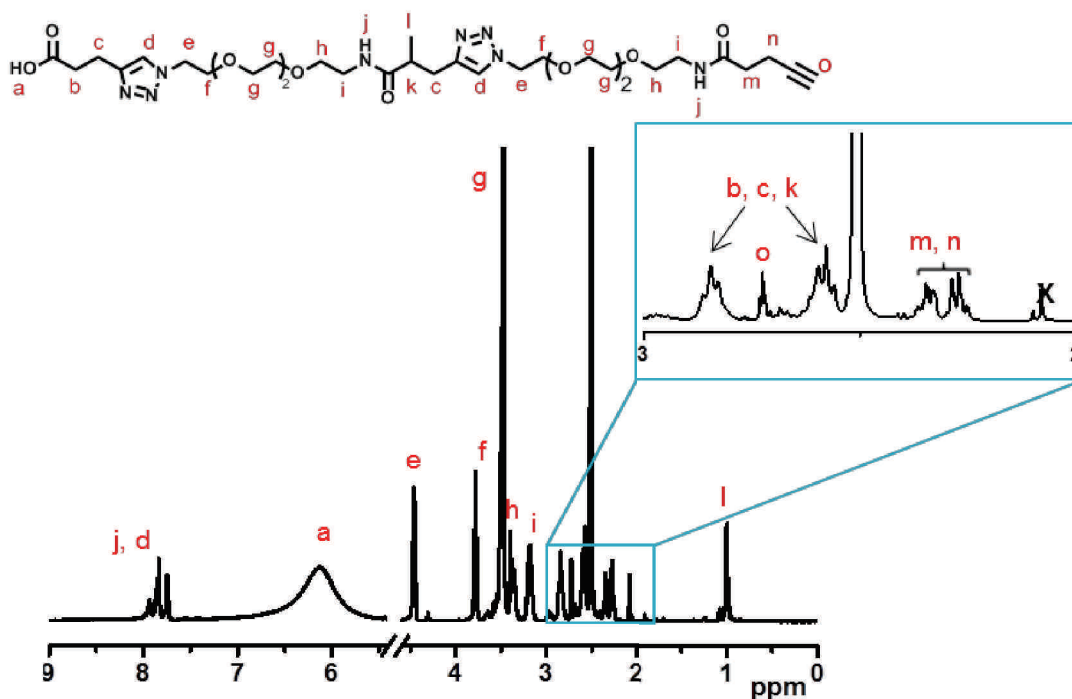


Figure 73. Caractérisation par RMN ¹H dans le CDCl₃ de l'oligomère 010 (**Tableau 1**, entrée 3).

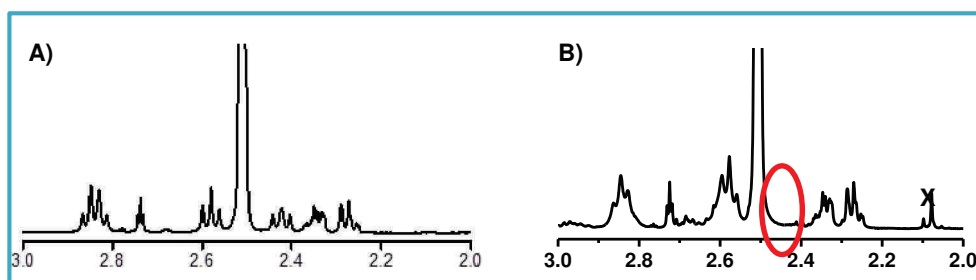


Figure 74. Comparaison des massifs de signaux localisés entre 3 et 2 ppm en RMN ^1H des pentamères 000 (cas A) et 010 (cas B).

Dans ce cas, l'analyse du spectre RMN du carbone confirme aussi l'obtention des oligomères désirés par la présence de signaux tels que les carbones de la fonction acide carboxylique et des fonctions amides à 173,44 et à 175,44 ppm respectivement (**Figure 75**). De même pour les carbones (d) des noyaux triazoles visibles à 125,29 ppm. En associant, le spectre DEPT 135, les signaux des carbones (o) et (d) sont aisément identifiables car ce sont tous deux des carbones tertiaires et de ce fait leurs signaux sont inversés par rapport aux signaux des groupements $-\text{CH}_2-$. De plus, les signaux des carbones quaternaires des fonctions amides et acide carboxylique disparaissent sur le spectre DEPT 135.

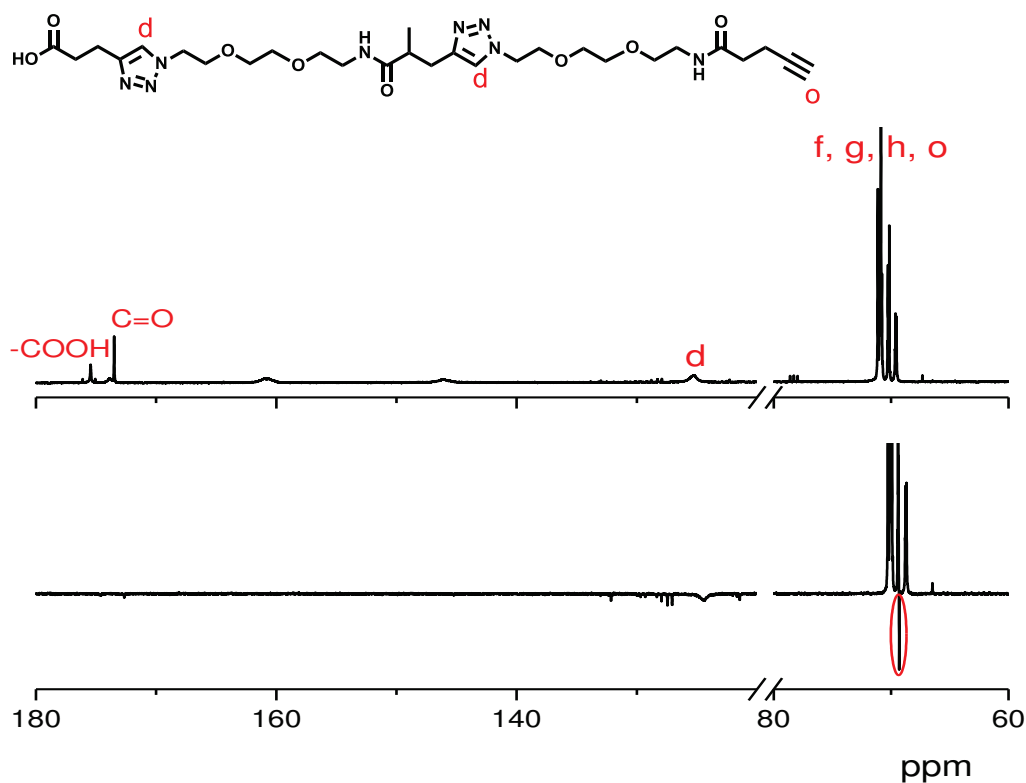


Figure 75. Spectres RMN ^{13}C et DEPT135 dans le CDCl_3 de l'oligomère 010 (**Tableau 1**, entrée 3).

De plus, les résultats de la spectrométrie de masse MALDI-ToF sont en accord avec ceux de la RMN ^1H . En effet, seuls les pics correspondant à l'oligomère 010 et à ses adduits avec différents ions sont présents (**Figure 76**). En diminuant la fonctionnalisation de la résine de 0,7 mmol par gramme à 0,22 mmol, une nette amélioration a été observée lorsqu'une comparaison est effectuée entre les spectres de masse MALDI-ToF obtenus pour la synthèse d'oligomères 010 en utilisant ces deux résines. En effet, le pic correspondant aux espèces issues de la 4^e étape n'a pas été observé lorsque la synthèse a été réalisée avec la résine ayant le plus faible taux de greffage.

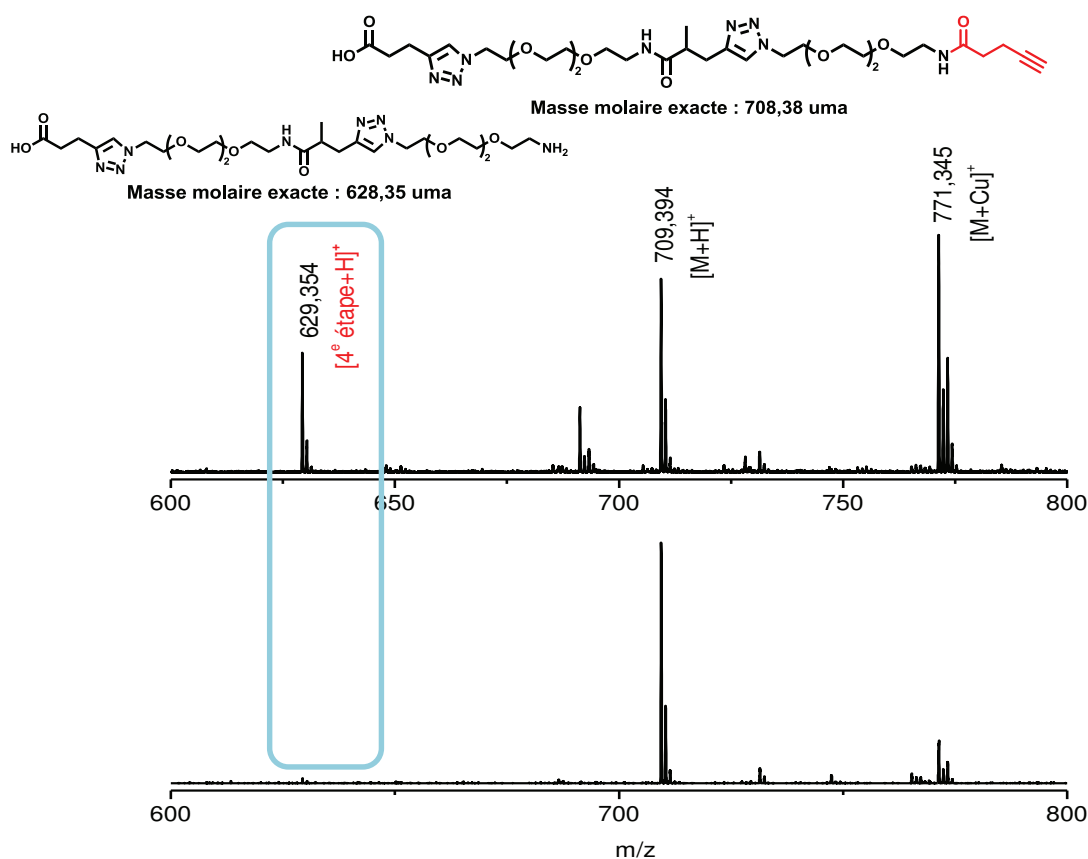


Figure 76. Spectres de masse MALDI-ToF de l'oligomère 010 (**Tableau 1**, entrée 3). Les spectres sont issus de conditions expérimentales employant une résine Wang ayant un taux de greffage de 0,7 mmol·g⁻¹ (en haut) et de 0,22 mmol·g⁻¹ (en bas).

La caractérisation par RMN ^1H s'est révélée très intéressante. Une comparaison des spectres des combinaisons 000, 100, 010 et 001 a été effectuée (**Figure 77**). Celle-ci a permis de mettre en évidence le changement d'aspect et le déplacement chimique des différents groupements méthylènes (marqués par un symbole) des unités acides alcynoïques en fonction de l'emplacement de l'unité (1) sur la chaîne de l'oligomère. Prenons en exemple la

combinaison 001, le signal du groupement méthylène ($-\text{CH}_2-$) de l'unité alcynoyique substituée (\star) donne lieu à deux massifs de signaux situés à 2,16 ppm et à 2,32 ppm respectivement alors que dans la combinaison 000, en absence de groupement méthyle, ce signal donne lieu à un seul massif de signal à 2,27 ppm. Le même phénomène est aussi observé pour le groupement méthylène (\diamond) en comparant les combinaisons 000 et 100. Ainsi par comparaison entre les spectres RMN, les différents groupements méthylènes des unités alcynoyiques ont pu être identifiés.

Les spectres RMN sont caractéristiques pour chaque combinaison et représente par conséquent, une réelle « empreinte digitale » propre à chacune d'elle.

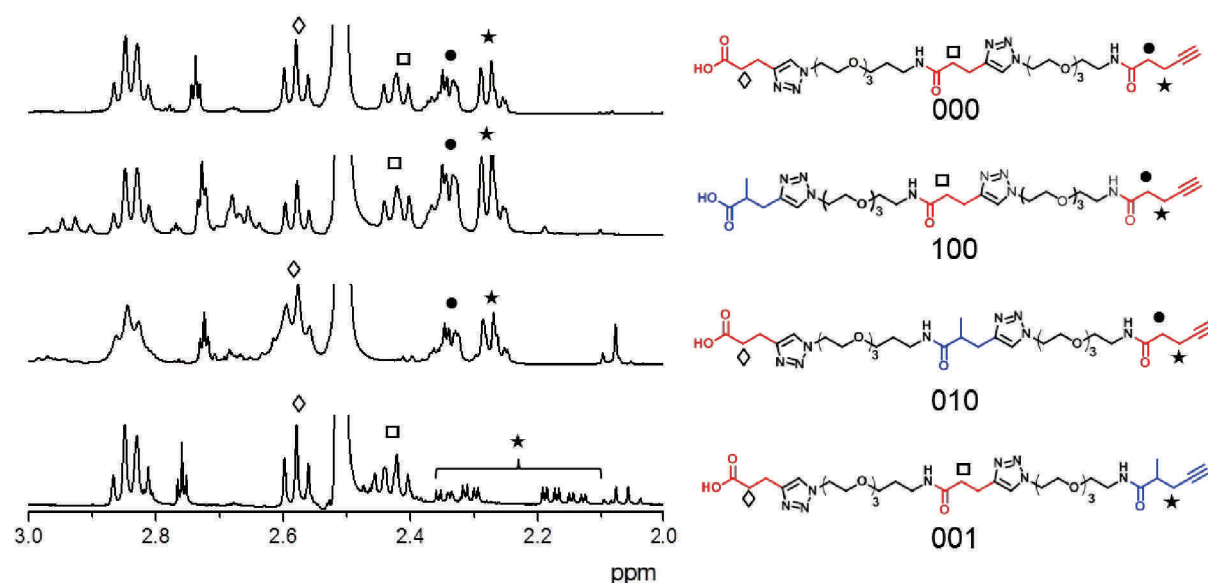


Figure 77. Comparaison de spectres RMN ^1H dans le CDCl_3 des oligomères possédant un monomère substitué (1) sur la chaîne.

L'insertion de deux monomères substitués (1) dans le cas de la combinaison 110 a aussi été réalisée avec succès. En effet, les signaux caractéristiques tels que les groupements méthyles (l) ou la fonction alcyne terminale (o) ont été observés en RMN ^1H (Figure 78). Le spectre obtenu par spectrométrie de masse MALDI-ToF pour l'oligomère 110 a permis de confirmer l'obtention de l'oligomère visé car seul le pic à 723,442 uma correspondant à la masse du composé formé avec un proton est observé (Figure 79).

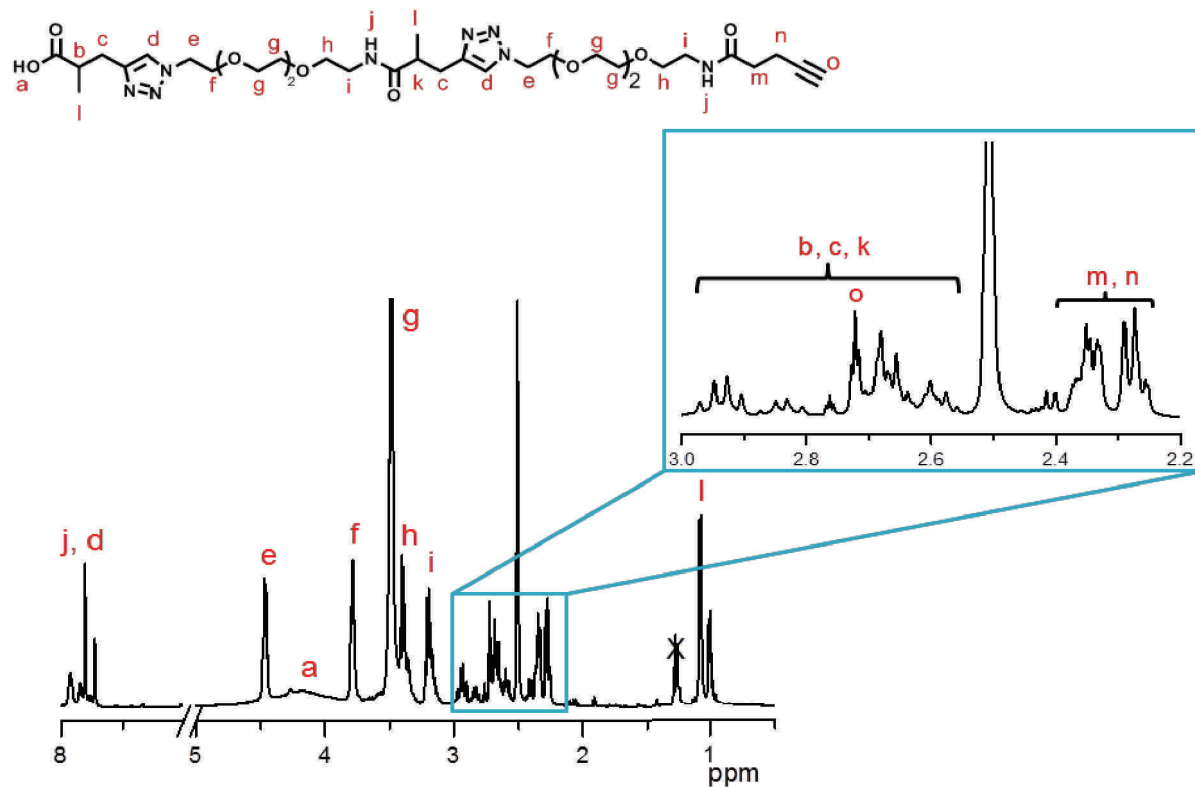


Figure 78. Spectre RMN ^1H dans le CDCl_3 de l'oligomère 110 (Tableau 1, entrée 5).

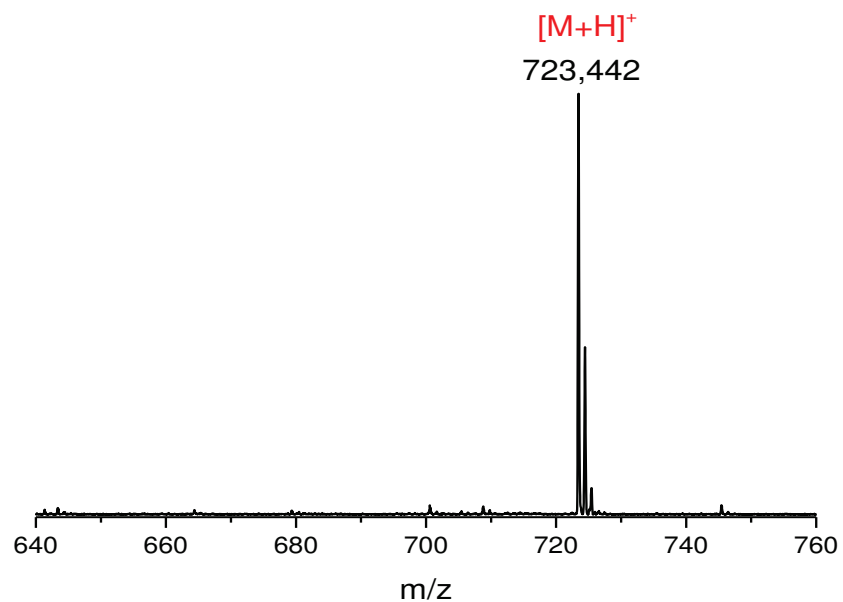


Figure 79. Caractérisation par spectrométrie de masse MALDI-ToF de l'oligomère 110 (Tableau 1, entrée 5).

Une comparaison des spectres RMN ^1H a été aussi effectuée pour les combinaisons comprenant deux unités (1). Ainsi la position du groupement méthylène en α du groupement carbonyle a pu également être tracée. En effet, l'aspect des spectres diffère en fonction de l'emplacement des monomères substitués (1) sur les oligomères (**Figure 80**). Par exemple, le signal du groupement méthylène ($-\text{CH}_2$) représenté par le symbole (\diamond) a pu être identifié lors de la comparaison entre les différents spectres. En effet, il correspond à un massif de signal en absence de groupement méthyle dans la combinaison 011 alors que pour les combinaisons 101 et 110, son signal correspond à deux massifs de signaux.

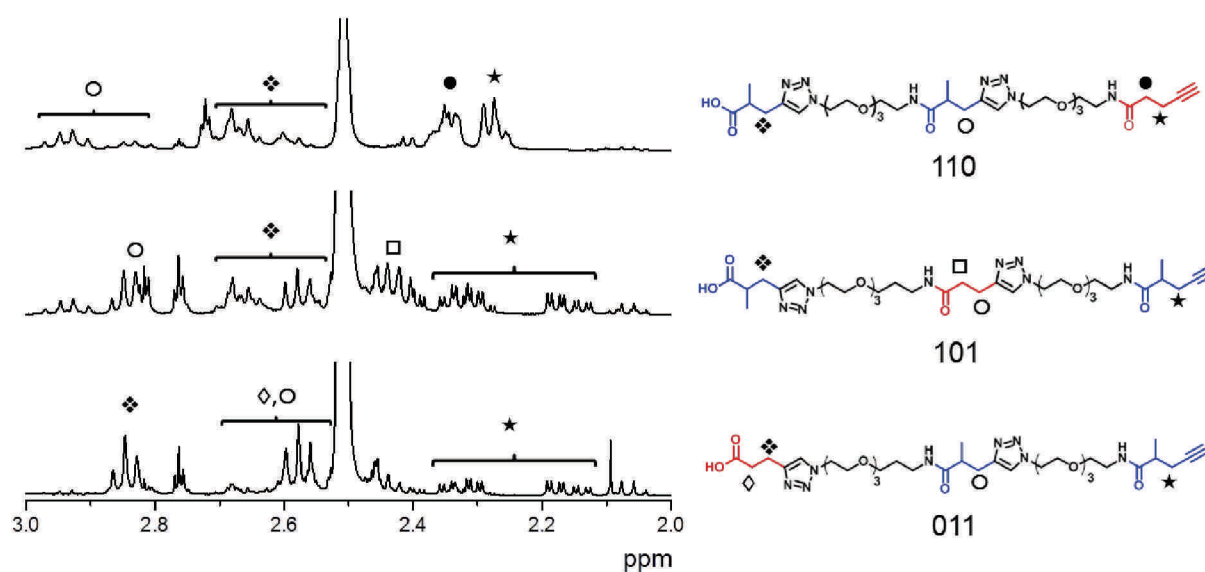


Figure 80. Comparaison de spectres RMN ^1H dans le CDCl_3 pour des oligomères possédant deux monomères substitués (1).

Concernant la combinaison 001 ainsi que toutes les combinaisons pour lesquelles l'acide alcynoïque méthylé a été introduit en dernière position c'est-à-dire pour les combinaisons 101, 011 et 111 les trois répétitions de la dernière réaction d'amidification et l'utilisation d'une résine Wang moins fonctionnalisée ($0,22 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) se sont avérées insuffisantes. En effet, on retrouve la présence d'un mélange comprenant les oligomères désirés avec des oligomères plus courts provenant de la 4^e étape.

Face à ces résultats les conditions d'amidification ont été modifiées de plusieurs manières. Une première phase a été de rallonger le temps de réaction c'est-à-dire 24 h au lieu de 3 h initialement. Cependant, les analyses de spectrométrie de masse n'ont révélé aucune

différence. La deuxième approche a consisté à chauffer la réaction grâce à la plateforme automatisée Chemspeed® SLT II.

La plateforme a permis de chauffer et d'agiter la réaction sans endommager le support solide via un agitateur vortex contrairement à un système avec agitation magnétique. Différentes températures allant de 39 °C à 80 °C ont été testées. Toutefois, ni le prolongement du temps de réaction et ni l'augmentation de la température de réaction ont permis d'obtenir une nette amélioration (**Figure 81**).

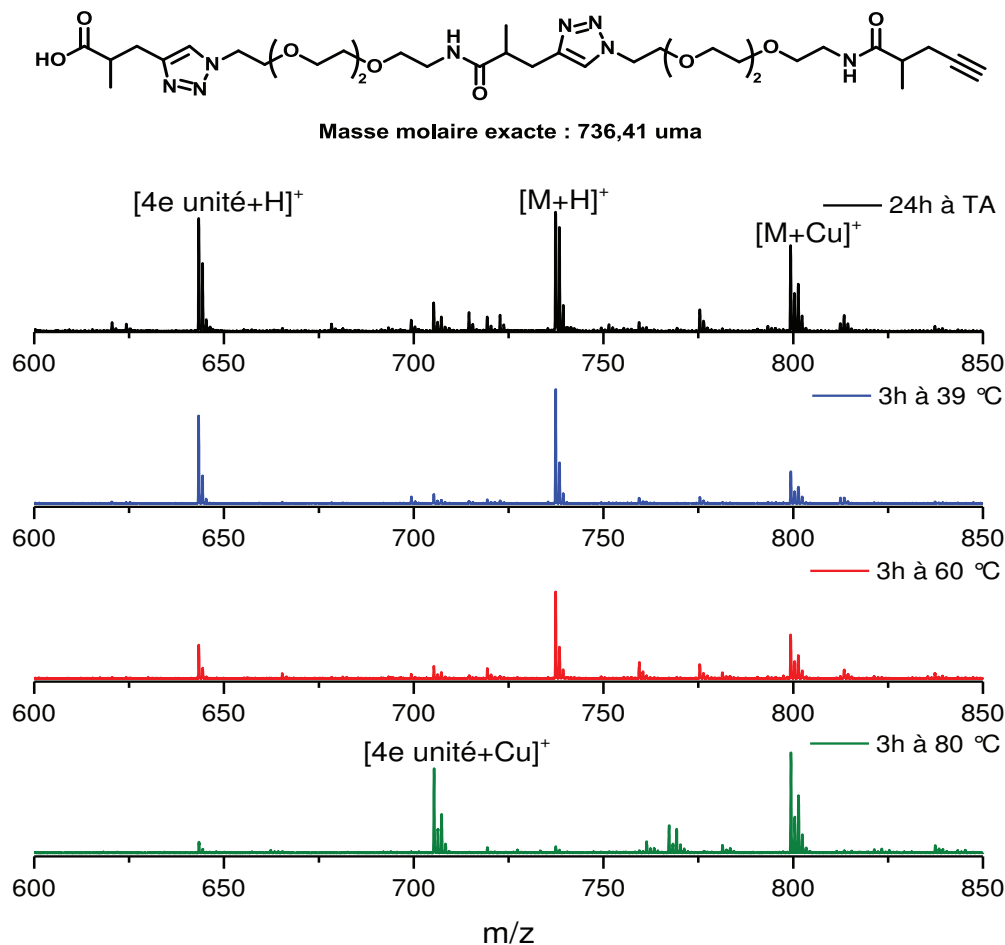


Figure 81. Comparaison de spectres de masse MALDI-ToF de l'oligomère 111 (**Tableau 1**, entrée 8) pour différentes conditions expérimentales pour la dernière réaction d'amidification.

Au vu de ces résultats, le système semble atteindre ses limites lorsque la chaîne d'oligomère en croissance atteint 5 unités, par conséquent une répétition de la dernière réaction d'amidification apporterait peut être une amélioration. Le remplacement de l'acide 2-

méthyl-4-pentynoïque par l'acide 2-méthyl-6-heptynoïque serait éventuellement une alternative.

Ainsi la dernière réaction d'amidification a été répétée trois fois et six fois. Seule une répétition de cette dernière étape six fois s'est avérée être efficace. Ceci a été confirmé par les différentes analyses effectuées en RMN ^1H et spectrométrie MALDI-ToF. En effet, la présence de signaux caractéristiques aux fonctions alcyne terminale (o), aux protons en α du méthyle (n) en RMN ^1H a permis de confirmer l'obtention des oligomères désirés (**Figure 82**).

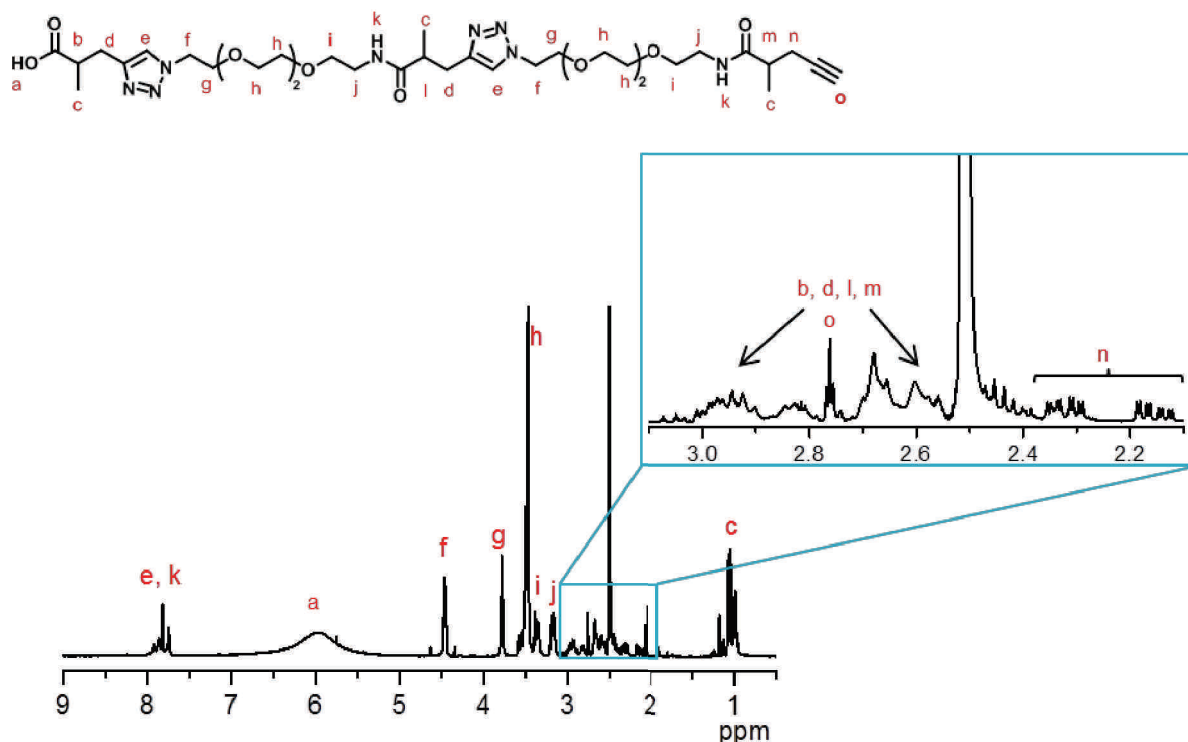


Figure 82. Spectre RMN ^1H dans le $\text{DMSO-}d_6$ de l'oligomère 111 (**Tableau 1**, entrée 8).

L'absence des signaux correspondant aux oligomères provenant de la 4^e étape en spectrométrie de masse MALDI-ToF a permis de corroborer le fait que répéter six fois la dernière réaction d'amidification a été efficace et est déterminant pour obtenir les oligomères pour lesquels l'unité (1) est introduite en dernière position (**Figure 83**).

L'analyse par SEC dans le THF (**Figure 84**) a été réalisée pour cette combinaison et a indiqué l'obtention d'un oligomère monodisperse car l'indice de polymolécularité était de 1,01. L'ensemble des analyses effectuées (SEC, spectrométrie de masse MALDI-ToF, RMN ^1H) a

conduit à la conclusion que la répétition de la dernière réaction d'amidification six fois était nécessaire à l'obtention des oligomères ayant pour dernière unité un monomère substitué (1).

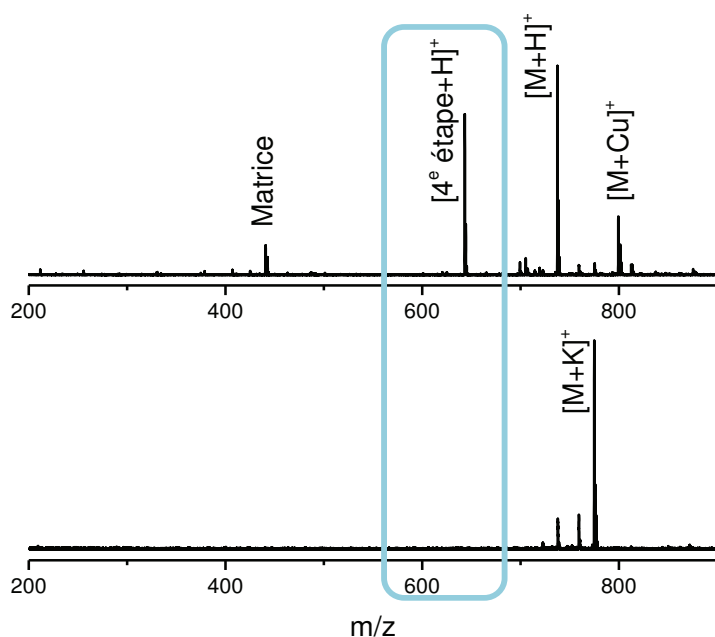


Figure 83. Spectre de masse MALDI-ToF de l'oligomère (Tableau 1, entrée 8). Les spectres ont été obtenus sans optimisation (haut) et avec optimisation des conditions expérimentales c'est-à-dire avec 6 répétitions de la dernière étape (bas).

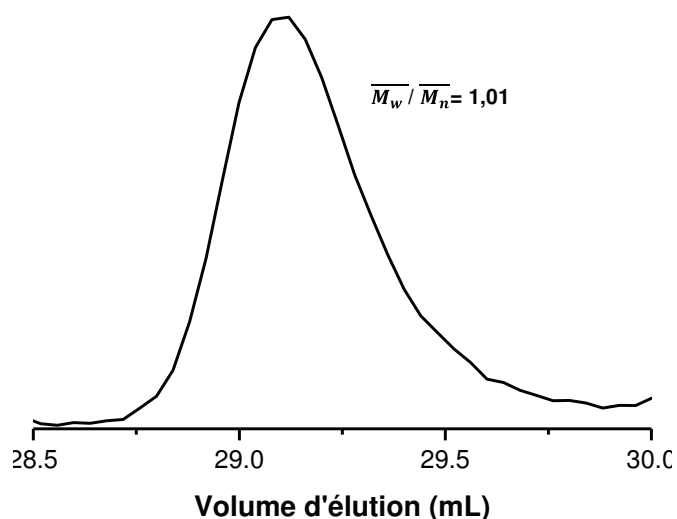


Figure 84. Chromatogramme de l'oligomère 111 (Tableau 1, entrée 8) obtenu par SEC dans le THF (étalons de polystyrène à faibles indices de polymolécularité).

4.2. Encodage des oligo(triazole-amide)s à partir de dérivés de l'acide 6-heptynoïque (AB)

Les synthèses des pentamères possédant une unité codante (1) en dernière position se sont avérées difficiles et seule une répétition de la dernière étape d'amidification six fois a permis l'obtention des composés désirés. Afin de surmonter ces difficultés, une alternative a été de remplacer l'acide 4-pentynoïque et son analogue substitué par l'acide 6-heptynoïque et l'acide 2-méthyl-6-heptynoïque. Avant d'évaluer ces conditions de synthèse, ce dernier a d'abord été préparé. Sa synthèse a été effectuée par Laurence Oswald en adaptant les conditions de synthèse de l'acide 2-méthyl-4-pentynoïque (**Figure 85**). Ce composé a été caractérisé par RMN ^1H et ^{13}C dans le CDCl_3 . La présence en RMN ^1H des signaux des protons (c) et (d) à 2,51 ppm et à 1,21 ppm respectivement confirme l'obtention du composé visé.

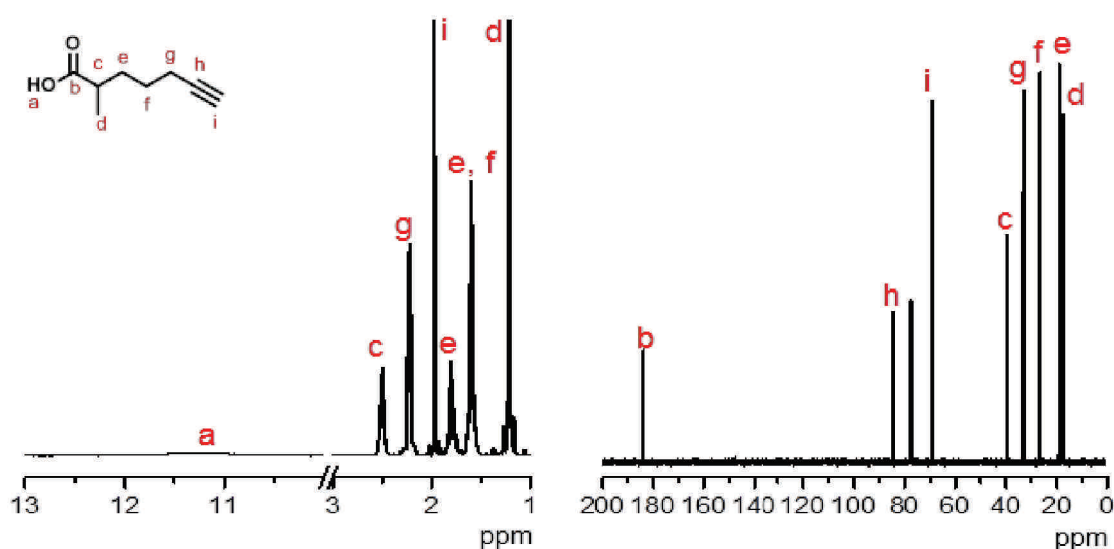


Figure 85. Spectres RMN ^1H et ^{13}C dans le CDCl_3 de l'acide 2-méthyl-6-heptynoïque.

Une fois que l'acide 2-méthyl-6-heptynoïque a été obtenu, la synthèse des combinaisons 010, 100 et 001 à base de l'acide 6-heptynoïque et de ce dernier en tant qu'unités (0) et (1) a été effectuée. Les résultats obtenus pour les deux premières combinaisons étaient en accord avec ceux attendus et n'ont posé aucun problème particulier. Les conditions de synthèse adoptées pour la synthèse des oligomères à partir des dérivés de l'acide 6-heptynoïque étaient identiques à ceux employés pour la préparation des pentamères 010 et 100 préparés à partir des dérivés de l'acide 4-pentynoïque décrits précédemment c'est-à-dire avec une résine Wang peu fonctionnalisée ($0,22 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) et une durée d'amidification de 3 h pour la dernière étape. Avec les oligomères préparés avec l'acide 6-heptynoïque et l'acide 2-méthyl-

6-heptynoïque, l'obtention des combinaisons 010 et 100 a été confirmée par la spectrométrie de masse MALDI-ToF où le pic correspondant à la masse des composés $[M+H]^+$ est observé dans les deux cas. De plus, les composés plus courts provenant de la 4^e étape sont absents (Figure 86 et Figure 87).

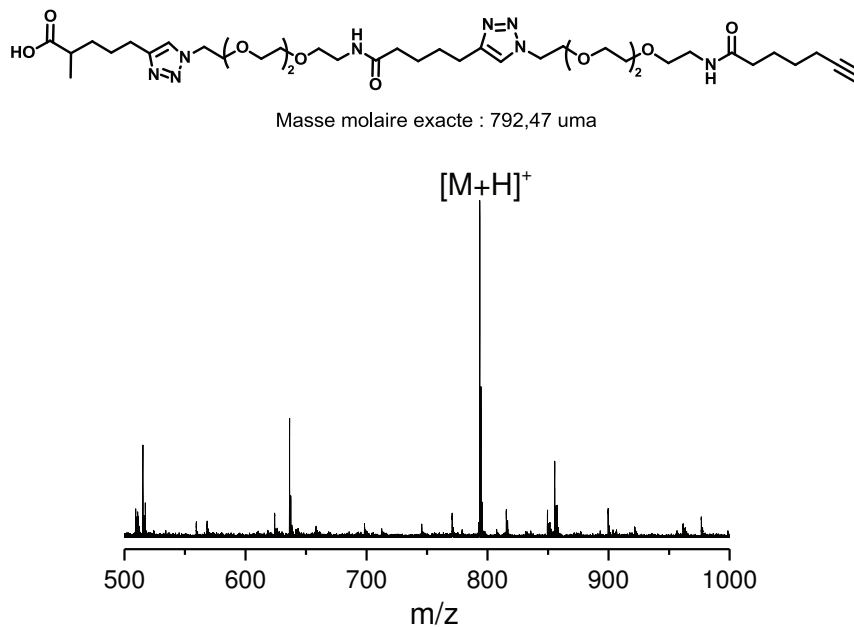


Figure 86. Analyse par spectrométrie de masse MALDI-ToF de la combinaison 100 préparée avec des dérivés de l'acide 6-heptynoïque.

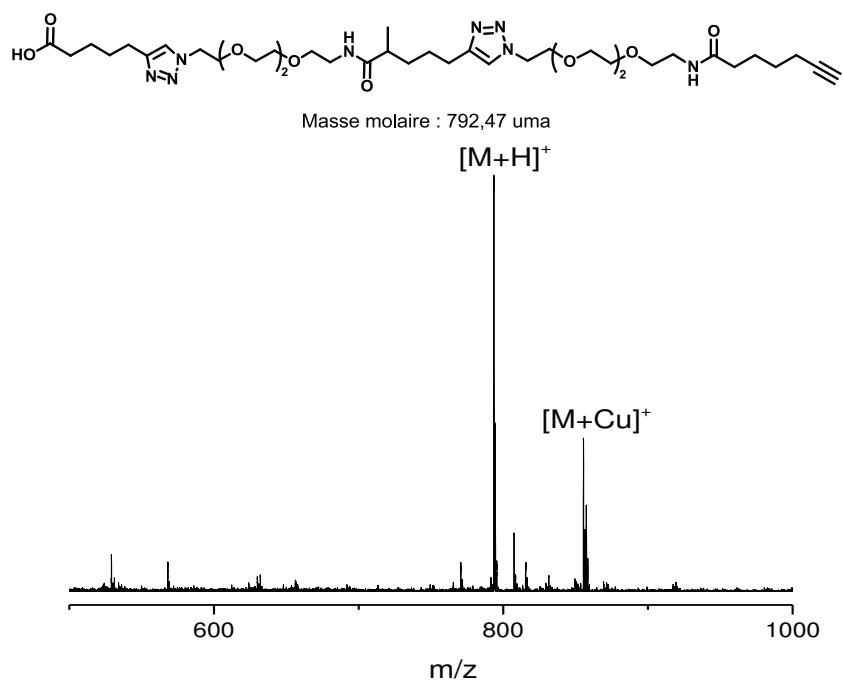


Figure 87. Analyse par spectrométrie de masse MALDI-ToF de la combinaison 010.

Toutefois, la synthèse de la combinaison 001 s'est également avérée compliquée comme cela a été le cas pour les pentamères 001 à base d'acide 4-pentynoïque et de son analogue substitué (**Figure 88**). Cette constatation a amené à supposer que les acides alcyniques substitués en position α de l'acide carboxylique sont des monomères dont l'encombrement stérique aurait probablement été un facteur causant ces difficultés.

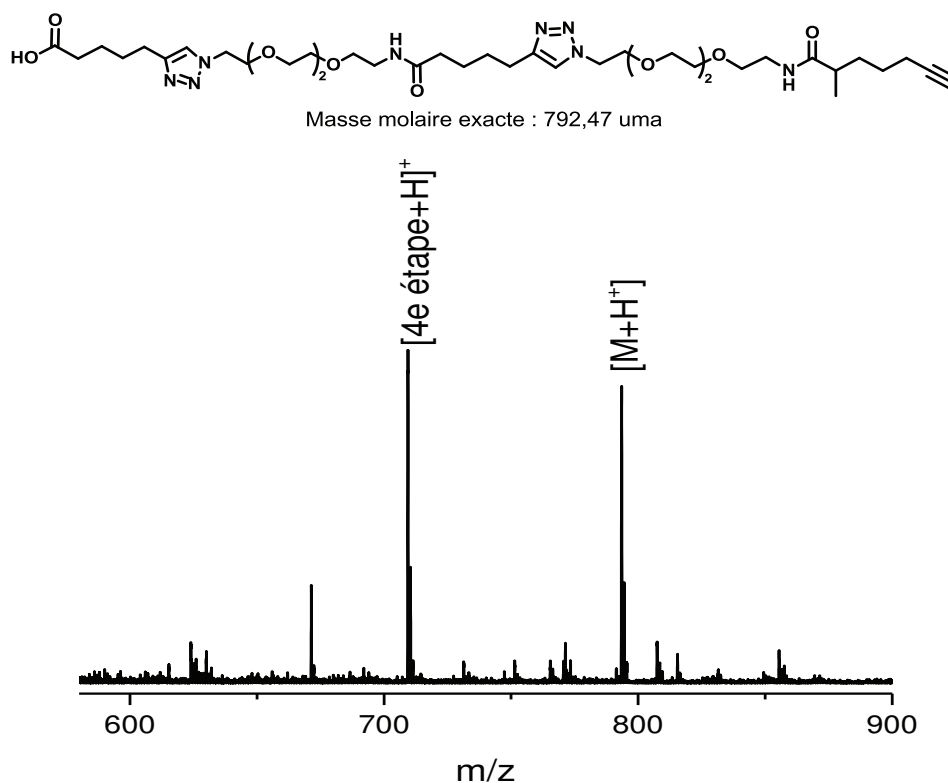


Figure 88. Analyse par spectrométrie de masse MALDI-ToF de la combinaison 001 préparée avec des dérivés de l'acide 6-heptynoïque.

Face à ces résultats, les conditions de synthèse ont été tournées vers celles qui constituaient la première hypothèse c'est-à-dire répéter la dernière amidification 6 fois. Les oligomères de combinaison 001 obtenus à partir des dérivés de l'acide 6-heptynoïque ont été caractérisés par spectrométrie de masse MALDI-ToF. Les analyses ont révélé que les composés désirés sont monodisperses par la présence unique de signaux correspondant aux espèces $[M+H]^+$ et autres adduits formés avec des cations Na^+ (**Figure 89**).

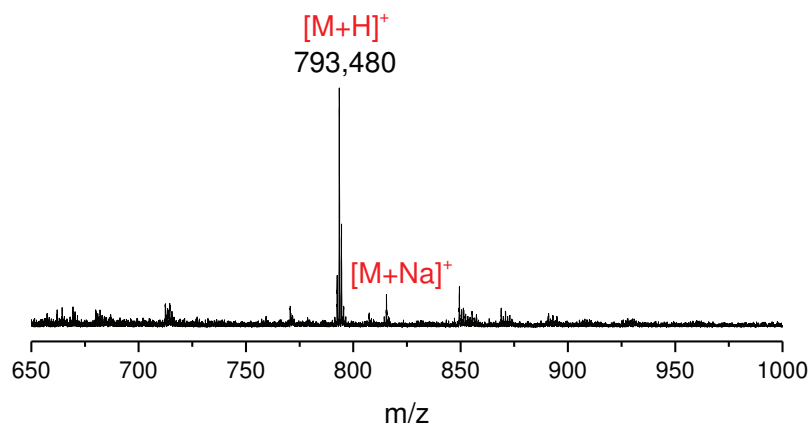


Figure 89. Spectre de masse MALDI-ToF de l'oligomère de combinaison 001 préparé à partir de dérivés de l'acide 6-heptynoïque.

Cette observation a amené à la conclusion que seule une répétition de l'étape d'amidification 6 fois a été décisive pour l'obtention de tous les oligomères présentant une unité (1) en dernière position.

5. Evaluation de l'oligomère 011 préparé à partir de dérivés d'acide 4-pentynoïque par microscopie à effet tunnel

Afin de confirmer le caractère monomoléculaire des oligomères synthétisés, la structure moléculaire de l'oligomère 011 préparé à partir d'acide 4-pentynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine a été étudiée par microscopie à effet tunnel à titre d'exemple, employant la technique de dépôt de faisceau d'ions par électrospray (electrospray ion beam deposition). Cette technique repose sur l'utilisation d'une source d'ionisation par électronébuliseur couplée à un système de vide différentiel dans lequel le faisceau d'ions est formé, les masses sont analysées et sélectionnées puis déposées sur un substrat.¹⁷⁹ Cette étude a permis d'apporter des éléments sur la topographie et les densités des états électroniques de l'échantillon. Elle a été réalisée par l'équipe de Stephan Rauschenbach de l'Institut Max Planck de Stuttgart. Les images obtenues après dépôt de ce dernier sur du cuivre 111 ont montré que plusieurs conformations seraient présentes et seraient probablement dues à la flexibilité des groupements tétra(éthylène glycol). Afin d'analyser au mieux la structure des oligomères, celle-ci a été étirée à l'aide de la pointe du microscope. A une échelle de l'ordre de 1,6 nm, deux zones plus claires sont visibles. Ces zones correspondent à des zones avec une densité électronique plus grande et pourraient

probablement représenter les noyaux triazoles de l'oligomère 011. L'idée est de pouvoir observer des différences dans la structure moléculaire de chaque combinaison. Les dernières images obtenues ont indiqué la présence de deux petits lobes pouvant probablement correspondre aux groupements méthyles or à ce stade, des études plus poussées sont attendues dans le but d'observer les oligomères avec plus de précision et peut être ainsi pouvoir mieux distinguer les groupements méthyles (**Figure 90**). L'étude sur la combinaison 000 est attendue afin d'effectuer une étude comparative avec la combinaison 011 et d'obtenir une preuve complémentaire sur l'identité de ces lobes.

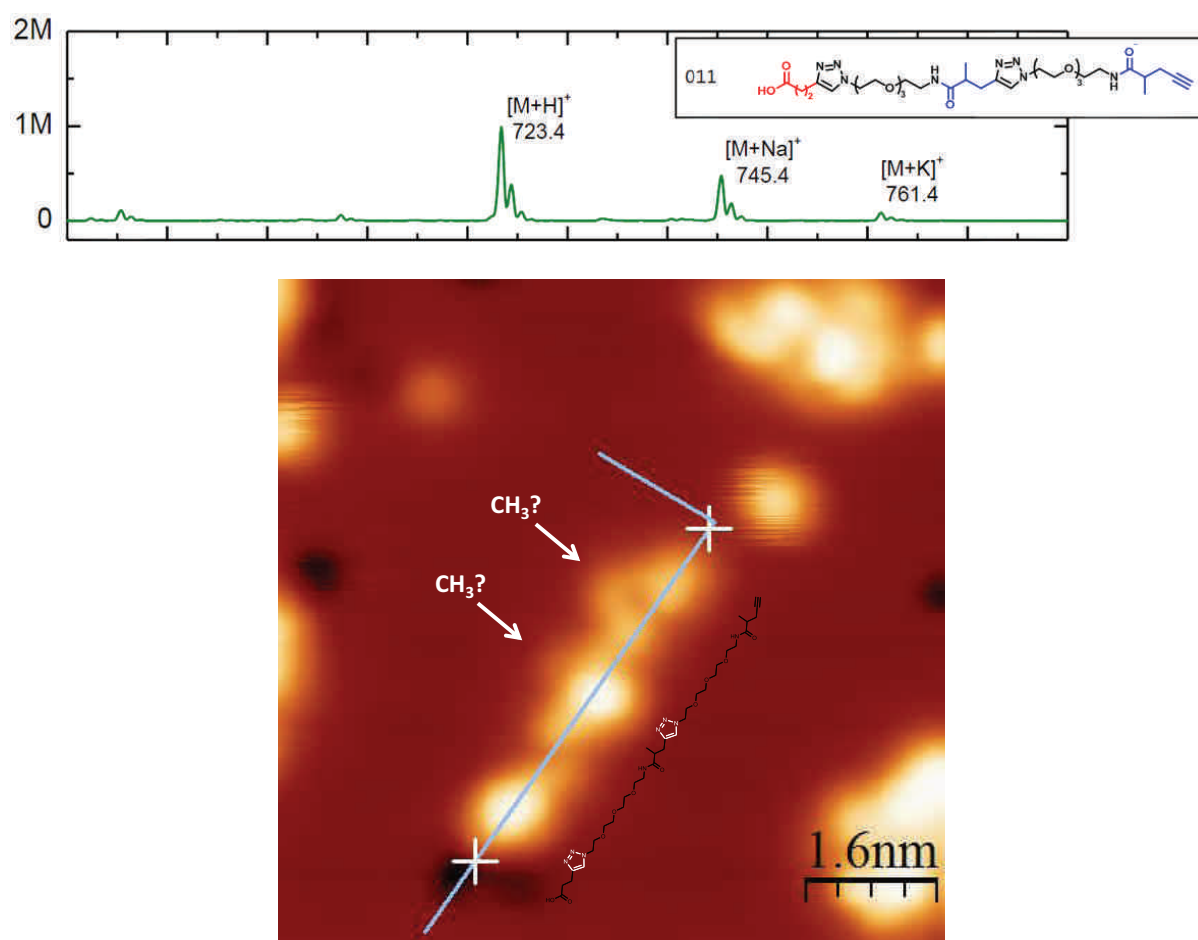


Figure 90. Spectre ESI de l'oligomère 011 (haut) et cliché de la structure étirée de la combinaison 011 avec sa représentation structurale correspondante (**Tableau 1**, entrée 6) à 1,6 nm (bas).

6. Conclusions

Une bibliothèque de huit oligomères à séquences contrôlées dont l'encodage est inspiré du code binaire (0, 1) a été obtenue selon une approche « AB+CD » à partir d'une résine Wang et à travers une série de réactions chimiosélectives alternant réaction

d'amidification/estérification et CuAAC et ne nécessitant par conséquent pas de groupements protecteurs. L'information encodée sur le squelette de l'oligomère est représentée par l'utilisation de monomère AB non méthylé (0) et méthylé (1) à différentes positions associée à celle d'unité intercalante CD à base d'oligo(éthylène glycol). Ainsi un système comprenant deux types de monomères AB pouvant être placés à trois sites différents sur la chaîne de l'oligomère comportant cinq unités au total (soit trois monomères AB et deux unités intercalantes CD) a donné lieu à $2^3 = 8$ possibilités. Les combinaisons comprenant une ou deux unités (1) excepté celles où le monomère substitué (1) est inséré en dernière position n'ont pas particulièrement posé de problème majeur après l'emploi d'une résine Wang à plus faible taux de fonctionnalisation en passant de 0,7 mmol à 0,22 mmol de groupes fonctionnels par gramme de résine.

L'optimisation des conditions de synthèse des oligo(triazole-amide)s comportant l'unité codante (1) en dernière position a été plus longue. Après plusieurs changements inefficaces des conditions de temps et de température de réaction, celui indiquant une répétition de la dernière étape six fois s'est révélée être plus efficace. Cette optimisation a permis de compléter la série de combinaisons. Pour les huit oligomères dérivés de l'acide 4-pentynoïque, les analyses de RMN ^1H et de spectrométrie de masse MALDI-ToF ont confirmé l'obtention des oligomères monodisperses à séquences contrôlées. Cet aspect est crucial car la monodispersité est un critère important dans la conception de polymères moléculairement encodés. Ces travaux sont la preuve que le principe d'encodage peut être appliqué à des oligomères synthétiques. Il est à noter que cette approche n'est pas seulement limitée aux monomères présentés ici mais peut être étendue à une variété d'unités de construction AB et CD plus large. L'encodage d'un code binaire représenté par la présence ou non du méthyle sur les monomères AB pourrait aussi en principe être appliqué par l'utilisation des unités CD linéaires/substituées. De plus, de par la chimiosélectivité des réactions impliquées dans l'approche « AB+CD », une automatisation des procédés sur une plateforme automatisée pourrait être envisagée. Il est à noter que l'information portée par les monomères substitués AB (1), initialement représentée par le groupement méthyle, pourrait être étendue à des substituants de nature différente. Des groupements plus ramifiés ou encore comportant des hétéroatomes pourraient être envisagés. Ainsi, ces études préliminaires obtenues avec des oligomères courts représentent la base de l'édifice conduisant à la synthèse de macromolécules moléculairement encodées à plus haute masse

molaire. La synthèse de ces derniers promettrait une avancée considérable en termes de densité de stockage mais leur lecture représente d'une autre part un tout autre challenge.¹⁸⁰ La méthode de synthèse de pentamères moléculairement encodés a été validée par les travaux décrits dans ce chapitre. Cette approche itérative a été développée pour la synthèse d'oligomères relativement courts et n'est cependant plus adaptée pour des séquences plus longues car celle-ci serait fastidieuse. Une méthode plus simple que l'approche itérative a été proposée pour la préparation de macromolécules de longues séquences. Décrite dans le chapitre suivant, cette stratégie a consisté à synthétiser ces dernières par réactions de couplage.

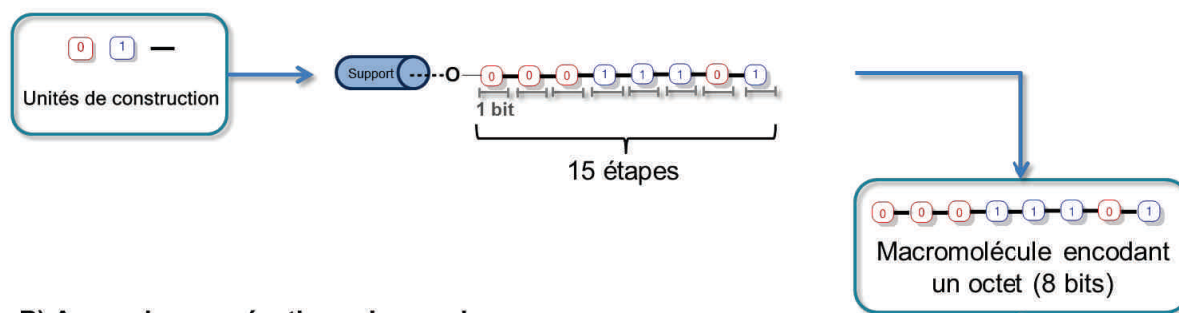
CHAPITRE III

**Préparation de macromolécules encodées par
couplage de trimères contenant des dyades
codées**

1. Introduction

Les résultats encourageants obtenus dans le chapitre précédent ont montré la performance de l'approche itérative « AB+CD » pour synthétiser des oligo(triazole-amide)s encodés monodisperses. Cependant, cette méthode requiert beaucoup de temps et de travail et peut être difficilement envisagée pour la synthèse de macromolécules encodées plus longues. Dans ce cas, des stratégies de couplage macromoléculaire pourraient grandement simplifier le processus de synthèse. Une stratégie de ce type a été étudiée dans ce chapitre (Figure 91).

A) Approche itérative



B) Approche par réactions de couplage

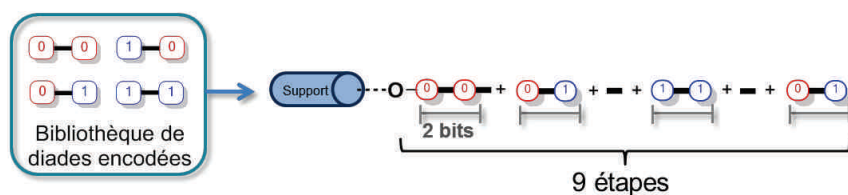


Figure 91. Comparaison de synthèse de macromolécules contenant un octet par une approche itérative et par réactions de couplage.

Les macromolécules encodées ciblées dans ce chapitre comprennent un octet d'information moléculaire c'est-à-dire 8 bits codant une information par analogie avec l'informatique. Ces polymères possèdent 15 unités de construction constituées de 7 unités intercalantes et de 8 unités codantes (0/1). Ces macromolécules contiennent bien plus d'information que les oligomères synthétisés dans le chapitre précédent. En effet, les structures étudiées dans le **chapitre II** étaient des pentamères contenant trois sites codés (0) ou (1) et deux unités intercalantes. Or si huit (2^3) codes binaires peuvent être formés sur ces pentamères, 256 (2^8) possibilités pourraient être obtenus avec les octets macromoléculaires visés dans ce nouveau chapitre. Pour synthétiser ces derniers, une méthode de ligation originale a été étudiée dans ce chapitre. Cette approche est basée sur des réactions de couplage alternant l'insertion de trimères contenant 2 bits d'information et d'une unité intercalante. Cette stratégie permet

d'obtenir un octet en 9 étapes alors que 15 seraient nécessaires dans un processus itératif classique. Afin de pouvoir créer tous les codes moléculaires possibles, il est nécessaire de travailler avec une bibliothèque de 4 trimères contenant les quatre dyades primordiales (c.à.d. 00, 01, 10 et 11). Ces trimères ont tout d'abord été synthétisés et par la suite ont été utilisés pour bâtir les octets sur un support soluble préalablement fonctionnalisé par un tétramère. Deux voies de couplage ont été étudiées pour préparer les octets macromoléculaires (**Figure 92**). Dans la **voie A**, les trimères codés sont couplés par CuAAC tandis que dans la **voie B**, ils sont introduits par réaction d'amidification. L'ajout de l'unité intercalante permet de réinitier l'étape de couplage. Son addition se fait par réaction d'amidification dans la **voie A** et par CuAAC dans la **voie B**.

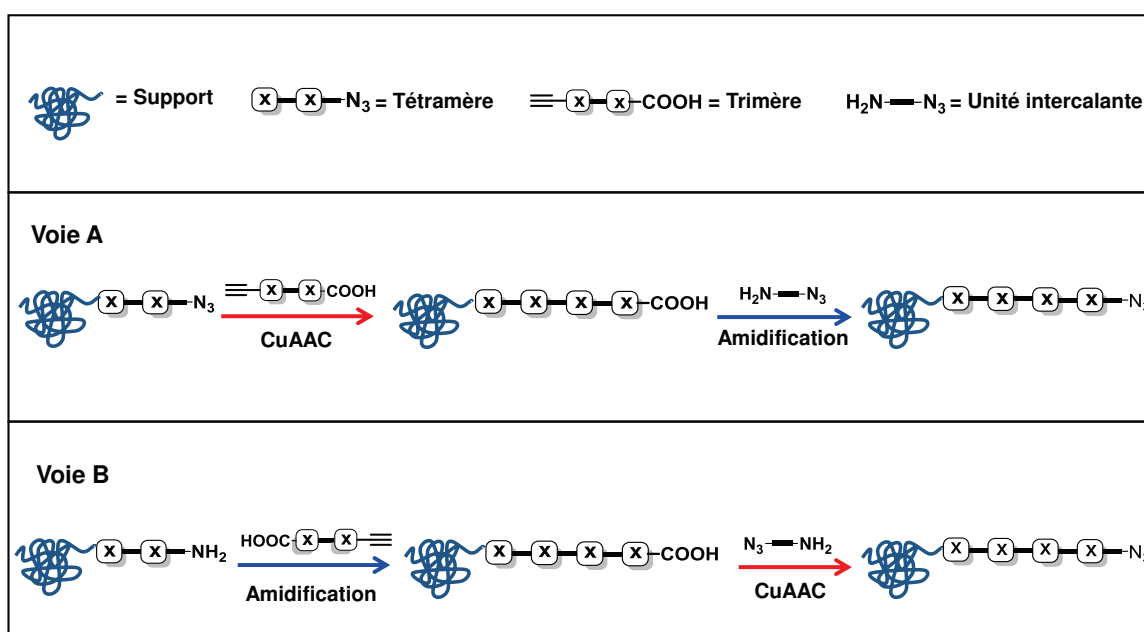


Figure 92. Addition de trimère et d'unité intercalante selon la **voie A** et la **voie B**.

Des études ont démontré que des couplages de macromolécules sont facilités sur un support soluble par rapport à un support solide.¹⁴⁷ Ces résultats ont motivé l'exploration de cette stratégie en phase liquide pour les tests de couplage de cette étude. Afin de tester les différentes méthodes de couplage, la synthèse d'un support soluble s'est avérée nécessaire.

2. Préparation du support soluble à base de polystyrène

2.1. Synthèse de l'amorceur A

La préparation du support soluble à base de polystyrène par polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP) nécessite la présence de l'amorceur **A**. La fonction brome

terminale permet en premier lieu d'amorcer la polymérisation. L'assemblage itératif des oligomères sera effectué au niveau du point d'ancrage clivable qui sera inséré après la déprotection de l'amine. Ces étapes seront détaillées dans la section 2.3. La préparation de l'amorceur **A** a été effectuée selon les conditions décrites dans la littérature (Schéma 4).¹⁴⁶

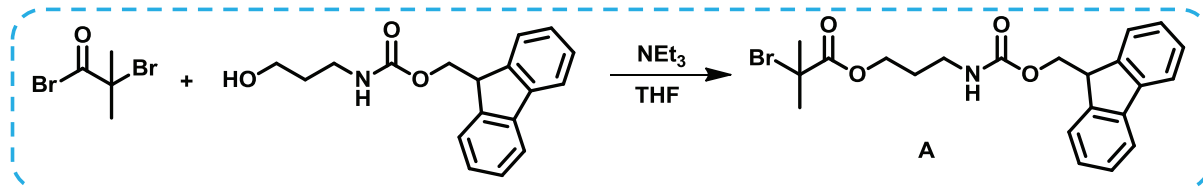


Schéma 4. Schéma réactionnel de synthèse de l'amorceur **A**, le 2-bromoisobutyrate 3-(Fmoc-amino)propyle.

Le 2-bromure de bromoisobutyryle a subi une réaction d'addition-élimination sous l'action de l'alcoolate du 3-(Fmoc-amino)-1-propanol pour former l'amorceur **A**. Après purification par chromatographie sur colonne, ce dernier a été caractérisé par RMN ¹H et ¹³C dans le CDCl₃. La présence sur le spectre de RMN ¹H de signaux spécifiques aux protons (d) et (i) situés à 4,27 et 4,44 ppm respectivement confirme la formation de l'amorceur **A**. La présence de signaux caractéristiques des carbones (c) et (d) à 171,8 et à 63,6 ppm corrobore l'obtention du composé désiré. (Figure 93).

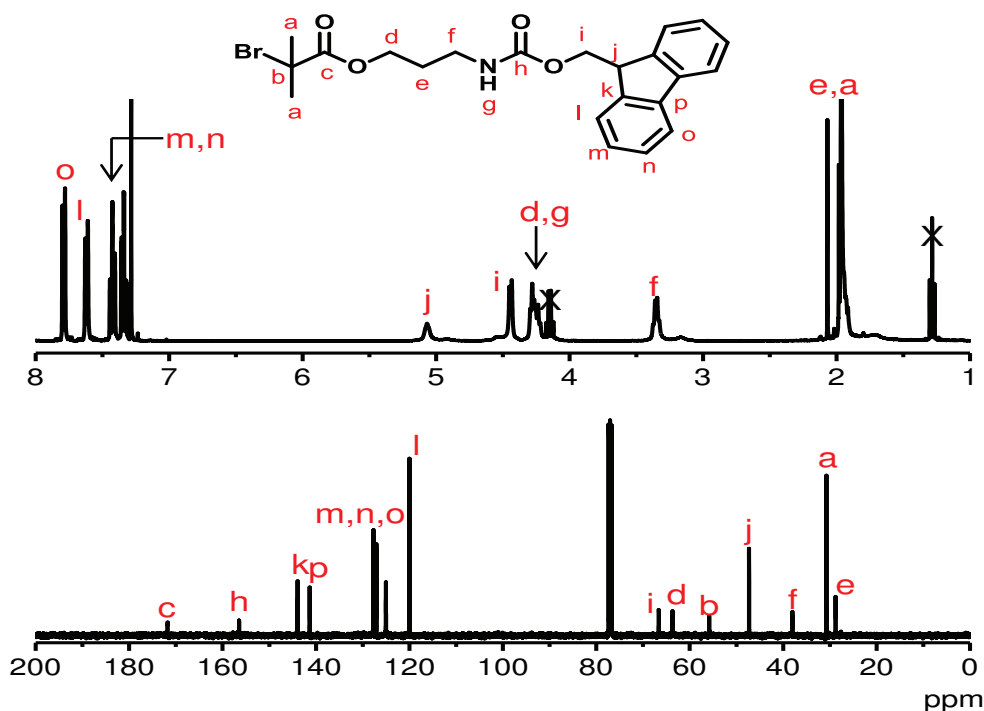


Figure 93. Spectres RMN ¹H et ¹³C de l'amorceur **A** obtenus dans le CDCl₃.

2.2. Synthèse du support soluble par ATRP

Le support soluble à base de polystyrène linéaire a quant à lui été préparé par polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP) en présence de l'amorceur **A**, de bromure de cuivre (I) (CuBr) et de 4,4'-di-*n*-nonyl-2,2'-bipyridine (dNbipy) (**Schéma 5**).¹⁴⁶

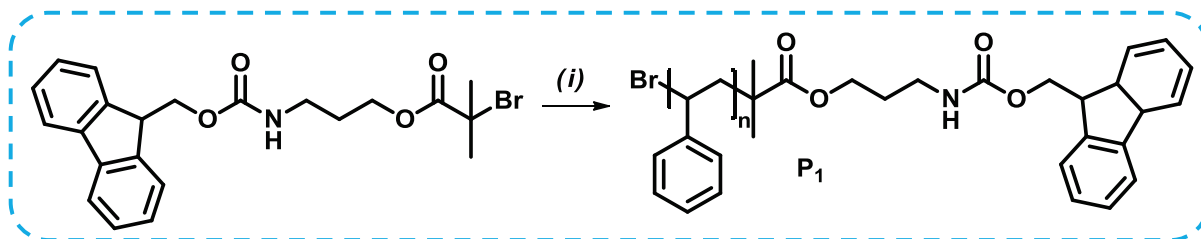


Schéma 5. Schéma réactionnel de synthèse du support soluble à base de polystyrène linéaire **P1**. (i) CuBr (I), dNbipy, styrène, 110 °C.

Le polymère résultant a été isolé par précipitation dans le méthanol puis caractérisé par SEC dans le THF (**Figure 94**). L'aspect monomodal du chromatogramme ainsi que l'indice de polymolécularité de 1,07 ont confirmé la formation d'un polymère monodisperse. Ce critère est important pour le suivi et la compréhension des différentes étapes de formation des oligomères par SEC.

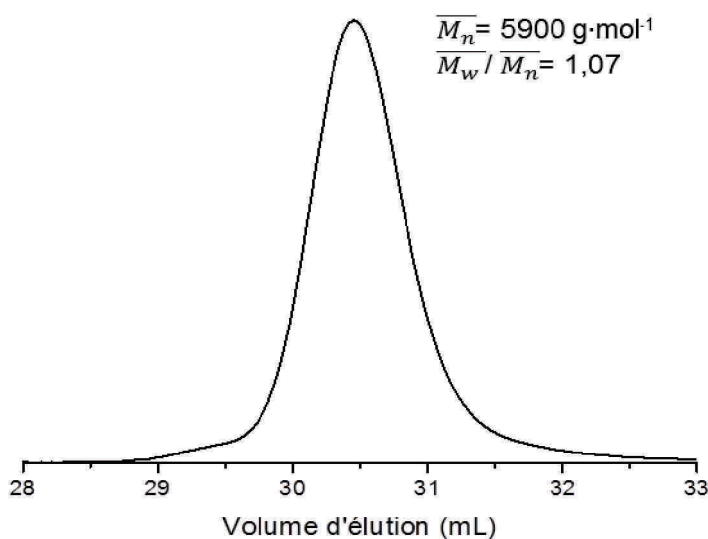


Figure 94. Exemple d'homopolymérisation du styrène par ATRP. Chromatogramme issu de l'analyse par SEC effectuée dans le THF (étalons de polystyrène à faibles indices de polymolécularité).

Le polymère a également été caractérisé par RMN ¹H dans le CDCl₃. La présence de signaux des protons représentatifs de chaque extrémité de la chaîne (q) et (j) sont observables sur le

spectre RMN à 4,43 et à 4,79 ppm respectivement (**Figure 95**). De plus, leurs intégrales correspondent aux valeurs attendues (voir **Figure 170** de la **partie expérimentale**) et de fait confirment que la dégradation des fonctions terminales n'a pas eu lieu.

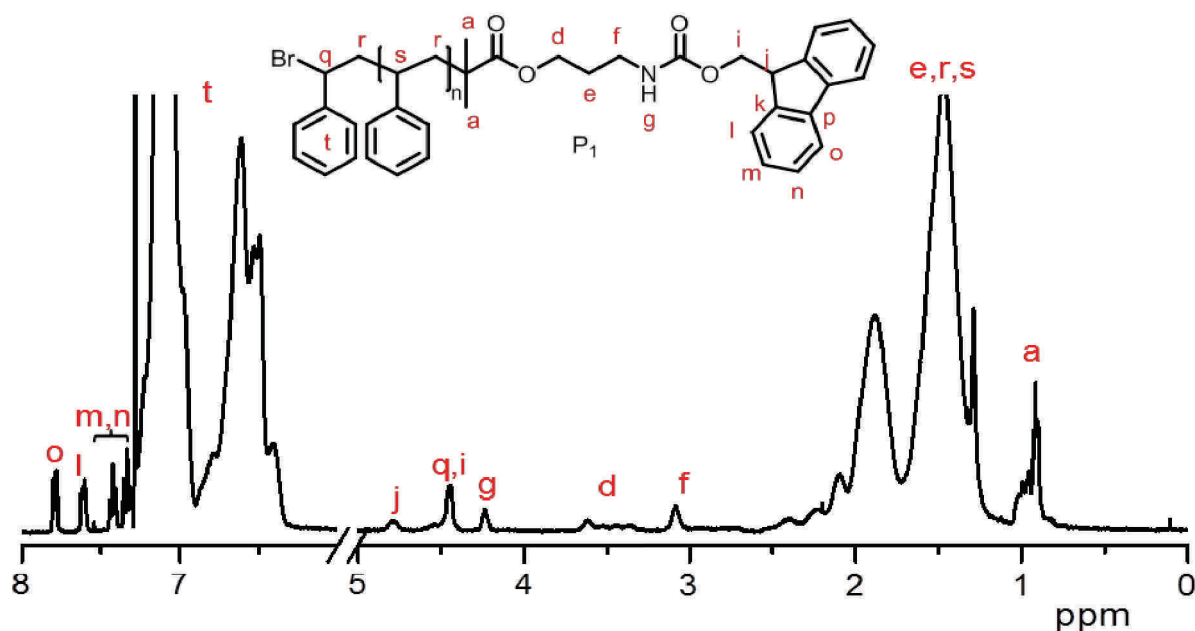


Figure 95. Spectre RMN ^1H de P_1 effectué dans le CDCl_3 .

2.3. Fonctionnalisation post-polymérisation du support soluble

Afin de réaliser une étude comparative entre les deux approches en phase solide et liquide, le polymère a été modifié afin d'être doté d'un point d'ancrage clivable de type Wang dans le but de mimer la résine Wang. La modification a été réalisée en deux étapes qui sont la déprotection de l'amine en présence d'un mélange de pipéridine et de DCM et l'addition du point d'ancrage clivable (**Schéma 6**).

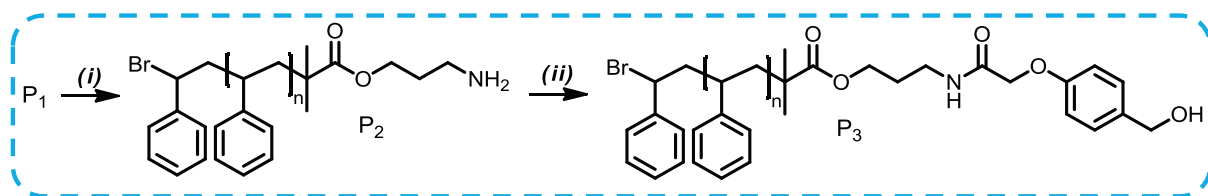


Schéma 6. Schéma réactionnel d'addition du point d'ancrage de type Wang. (i) pipéridine/DCM (1/1), (ii) acide 4-hydroxyméthylphénoxyacétique, N,N' -dicyclohexylcarbodiimide (DCC), N -hydroxysuccinimide (NHS), THF.

Les supports solubles issus de ces étapes de modification ont été analysés par RMN ^1H dans le CDCl_3 (**Figure 96**) et suivies par SEC dans le THF. L'étape de déprotection a été

quantitative car la présence des signaux caractéristiques au groupement Fmoc n'est plus observée sur le spectre RMN ^1H de P_2 . La formation de P_3 a été quant à elle confirmée par la présence des signaux spécifiques aux méthylènes du point d'ancrage de type Wang (j, i) situés à 4,60 et 4,75 ppm.

L'analyse en SEC du polymère P_3 révèle cependant la formation d'un épaulement au niveau des chromatogrammes (Figure 97). Cet épaulement correspond à des espèces issues de réaction de couplages entre les chaînes de polystyrène et dont la masse molaire correspond au double et au triple de celle du support soluble. Leur présence suggère des réactions secondaires probablement dues à la labilité de la liaison C-Br.

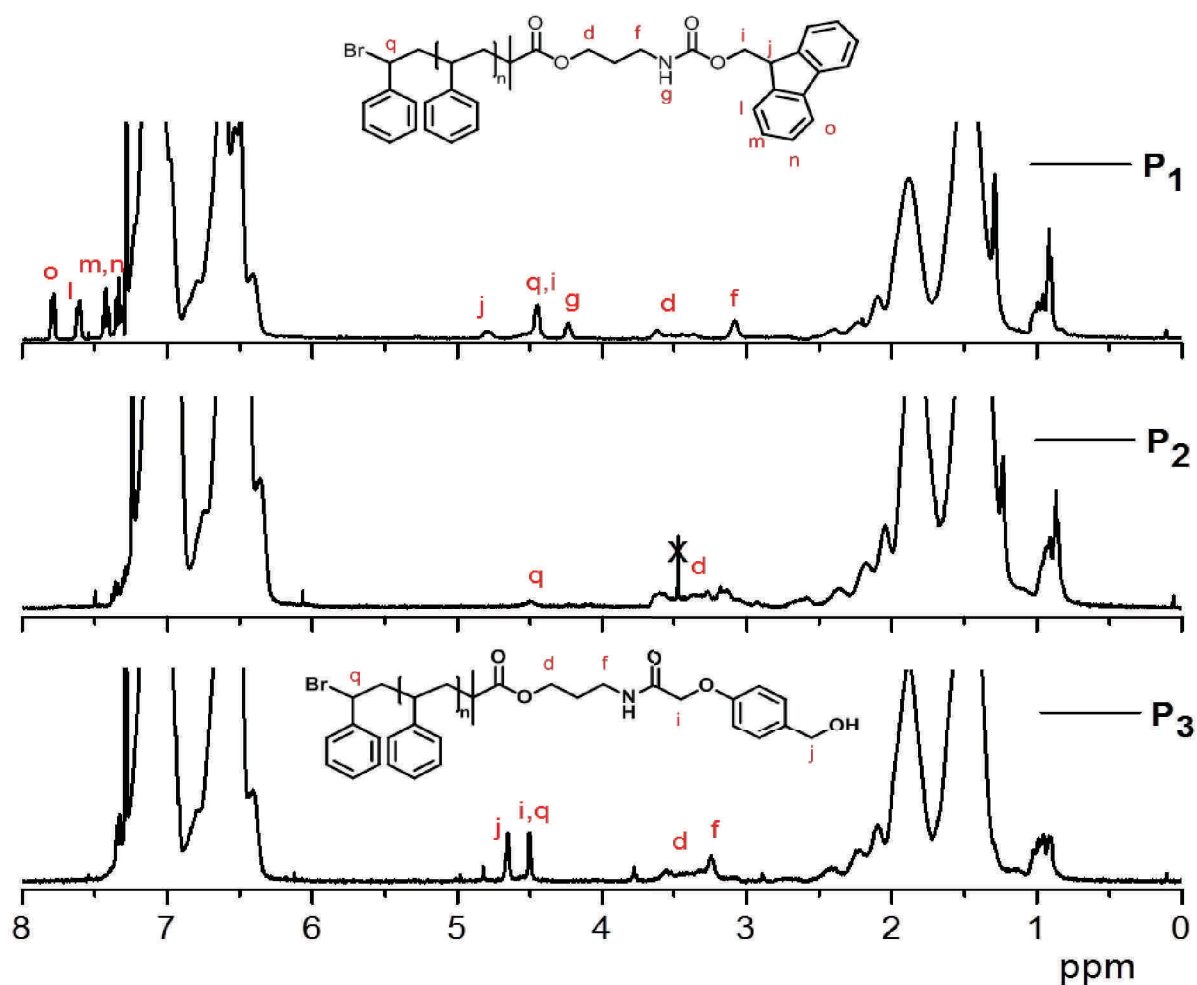


Figure 96. Spectres RMN ^1H effectués dans le CDCl_3 des supports à base de polystyrène avant (P_1) et après modification post-polymérisation (P_2 et P_3).

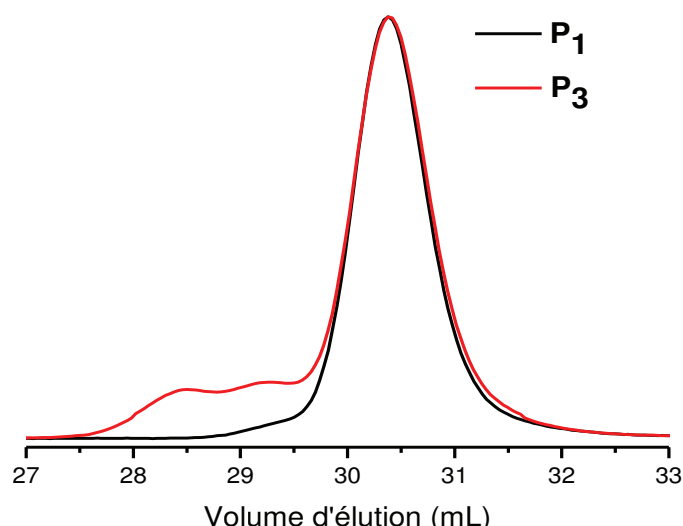


Figure 97. Chromatogramme issu de l'analyse SEC effectuée dans le THF du polymère **P₃**.

Pour contourner ces problèmes, l'idée a été de substituer le brome terminal par un groupement « inerte ». Notre choix s'est porté sur la CuAAC qui est une réaction efficace et facile à mettre en œuvre (**Schéma 7**). Cette fonctionnalisation a été réalisée en deux étapes dont la première a consisté à substituer le brome par un azoture en utilisant de l'azoture de sodium puis d'effectuer une réaction de CuAAC entre ce dernier et le 1-pentyne avec un mélange de CuBr, de dNbipy et de THF.

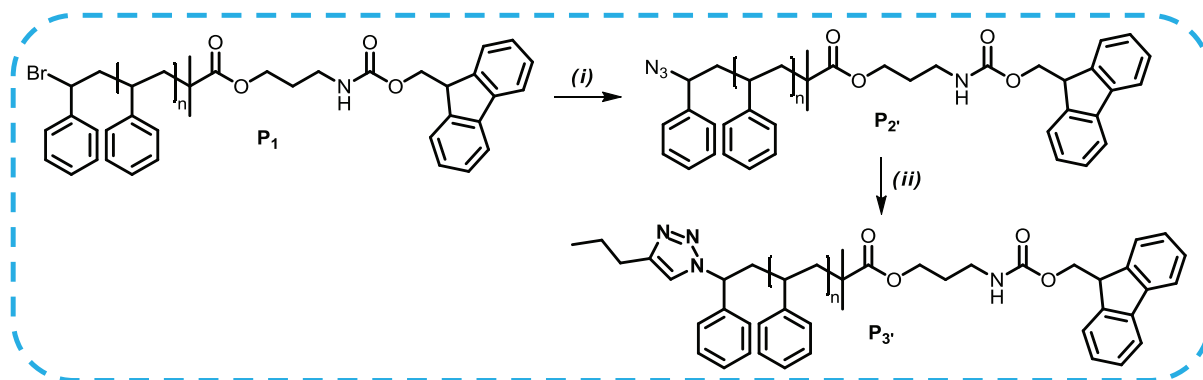


Schéma 7. Schéma réactionnel de la fonctionnalisation du support soluble à base de polystyrène **P₁**. (i) NaN_3 , DMF, (ii) 1-pentyne, CuBr, dNbipy, THF.

La substitution du brome terminal en groupement azoture a été en premier lieu confirmée par l'apparition de la bande d'absorption caractéristique de la liaison d'élongation de N_3 vers 2100 cm^{-1} par spectroscopie infrarouge (IR), alors que sa disparition a confirmé le succès de l'étape de CuAAC (**Figure 98** et **Figure 171** de la **partie expérimentale**).

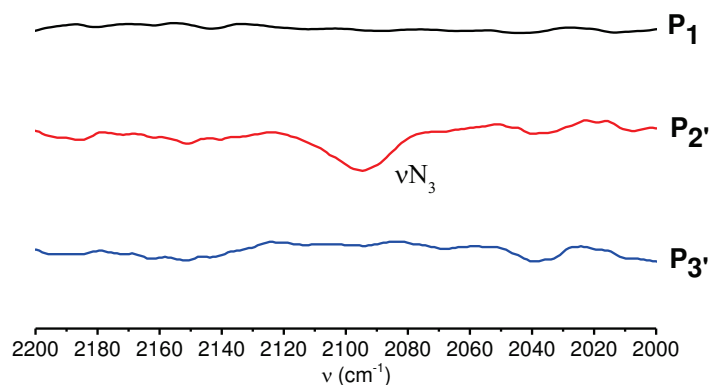


Figure 98. Spectres infra-rouge des polymères P_1 , $P_{2'}$ et $P_{3'}$.

Les polymères issus de ces étapes ont été analysés en RMN ^1H (Figure 99). L'effet de déblindage du proton en position α du brome terminal (bleu) est plus marqué que lorsqu'il se situe en α de la fonction azoture. Ce phénomène est observé en comparant les spectres P_1 et $P_{2'}$ et confirme que la réaction de substitution du brome par la fonction azoture a été quantitative. En effet, le signal de ce proton s'est déplacé de 4,49 ppm à 4,04 ppm. Le déblindage de ce proton (rose) de 4,04 ppm à 5,17 ppm et l'apparition des signaux spécifiques des protons du $-\text{CH}_2$ en α du triazole (vert) confirment le succès de la réaction de CuAAC.

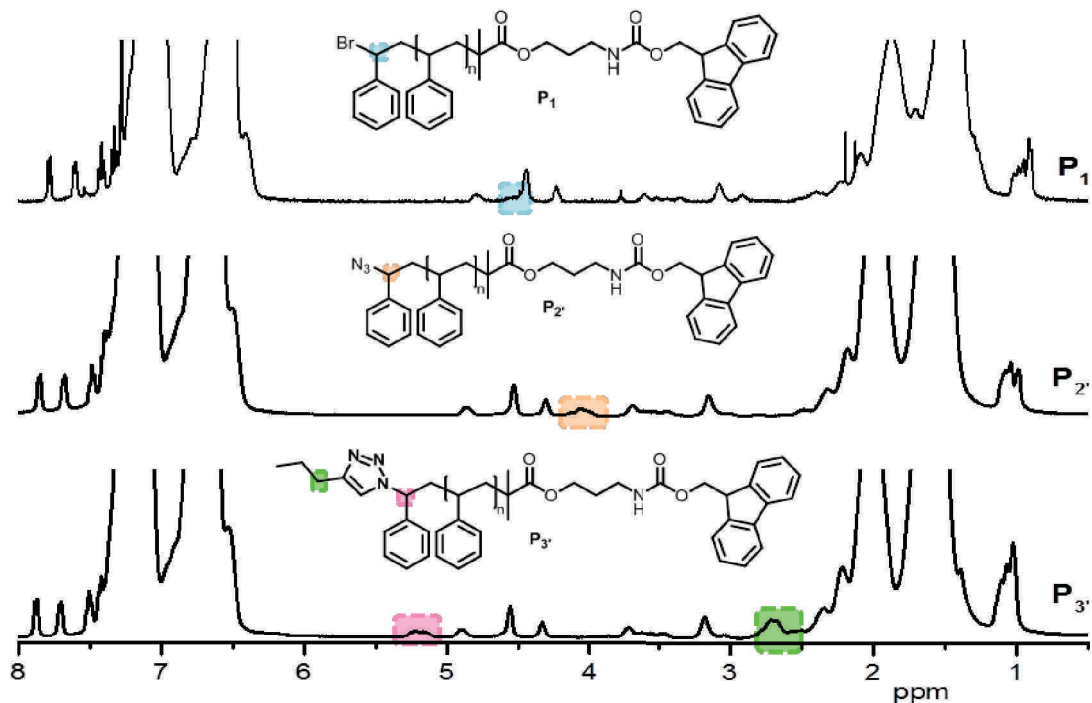


Figure 99. Comparaison des déplacements chimiques en RMN ^1H des protons portés par le carbone terminal de la chaîne de polystyrène P_1 , $P_{2'}$ et $P_{3'}$.

Les analyses complémentaires en RMN ^{13}C des étapes de substitution et de réaction « click » ont aussi confirmé le succès de ces dernières par les différents déplacements chimiques du signal correspondant au carbone terminal de la chaîne de polystyrène des polymères P_1 , P_2 et P_3 (Figure 100). En effet, le déplacement chimique dépend de la fonctionnalisation du carbone terminal et de ce fait le signal se situe à 52,52 ppm lorsqu'il est fonctionnalisé par le brome. Il se situe à 64,17 ppm lorsque le brome est substitué par le groupement azoture et à 62,98 ppm après la réaction de CuAAC.

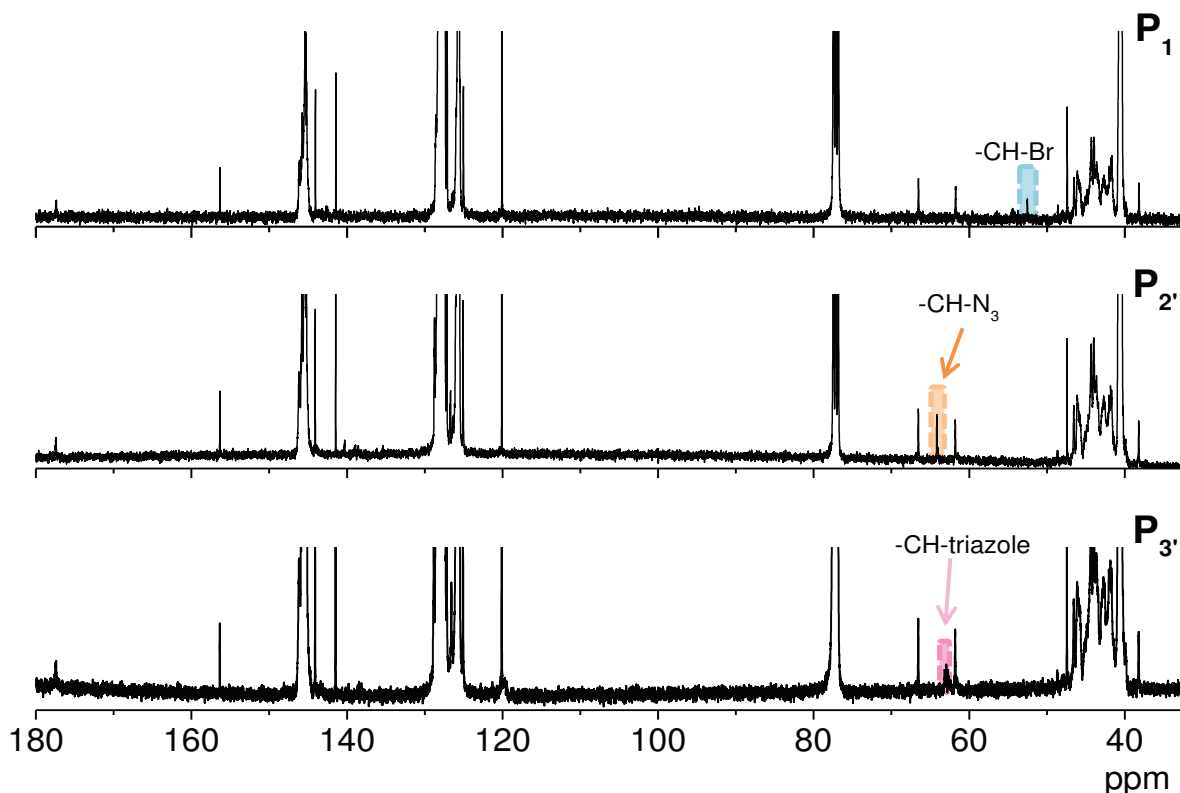


Figure 100. Comparaison des déplacements chimiques en RMN ^{13}C du carbone terminal de la chaîne de polystyrène P_1 , P_2 et P_3 .

Après ces étapes de modification permettant d'obtenir le support soluble P_3 le point d'ancrage clivable de type Wang a été inséré comme précédemment sur l'extrémité de la chaîne de polystyrène possédant une amine protégée (Figure 101). Les supports solubles résultants ont été analysés par RMN ^1H dans le CDCl_3 et sont comparables à ceux obtenus sans fonctionnalisation de l'extrémité bromée du polystyrène (voir Figure 173 de la partie expérimentale).

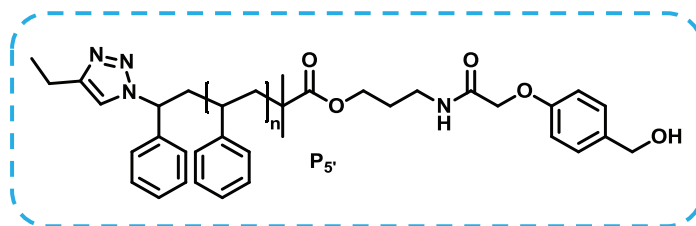


Figure 101. Structure du support soluble à base de polystyrène $P_{5'}$ avec un point d'ancrage de type Wang.

De plus, les chromatogrammes obtenus par SEC dans le THF des polymères P_1 et $P_{5'}$ mettent en évidence des courbes Gaussienne monomodales avec une distribution de masses molaires étroite ($\overline{M}_w / \overline{M}_n = 1,08$ pour P_1 et $P_{5'}$) (**Figure 102**). La quasi-disparition des espèces provenant des réactions de couplage entre les chaînes de polystyrène montre la responsabilité de la labilité du brome terminal dans la formation de ces composés.

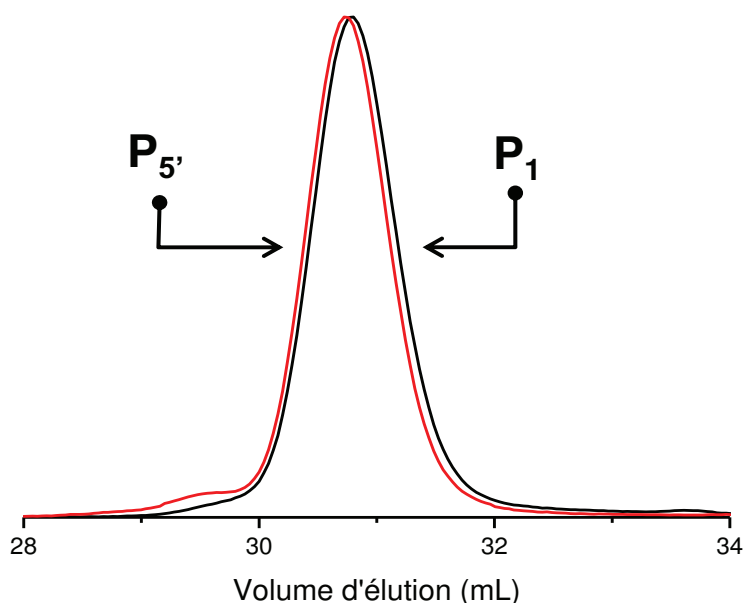


Figure 102. Chromatogrammes obtenus par SEC effectués dans le THF des polymères P_1 (avant modification) et $P_{5'}$ (possédant le point d'ancrage de type Wang).

Ce support soluble sera par la suite utilisé pour les différentes synthèses supportées présentées dans les sections suivantes. Dans le but de préparer les octets macromoléculaires, une bibliothèque de trimères codés a été constituée.

3. Synthèse d'une bibliothèque de trimères codés

3.1. Préparation de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque

Pour cette étude, l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque a été désignée en tant qu'unité codante (1). En effet, les études du chapitre précédent ont indiqué que l'encombrement stérique du substituant méthyle en position α de l'acide carboxylique pouvait potentiellement rendre les réactions de couplage difficiles. Par conséquent, afin de contourner ce problème, l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque a été choisi. Sa synthèse est constituée de cinq étapes et a été réalisée préalablement au laboratoire par Laurence Oswald d'après les conditions décrites dans la littérature.¹⁸¹ Le composé a été analysé par RMN ^1H et ^{13}C (**Figure 103**). La formation du composé désiré est confirmée par la correspondance de la valeur des intégrales en RMN ^1H (voir **Figure 175** de la **partie expérimentale**) mais aussi par la présence des signaux spécifiques du proton de l'alcyne terminal (h) et aux protons en α de l'acide carboxylique (c) à 2,02 ppm et 2,56 ppm respectivement. De plus, la présence des signaux caractéristiques aux carbones quaternaires (g) et (b) corrobore aussi la formation de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque.

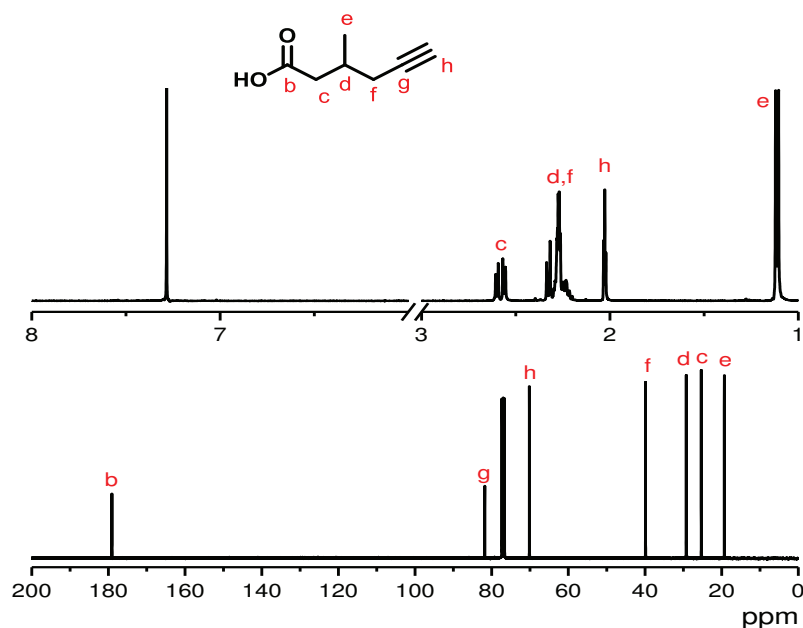


Figure 103. Spectre RMN ^1H et ^{13}C de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque dans le CDCl_3 .

Après l'obtention de l'unité codante (1), l'étape suivante a consisté à incorporer le couple acide 5-hexynoïque/acide 3-méthyl-5-hexynoïque en tant qu'unité codante (0)/(1) pour la synthèse de trimères qui seront utilisés pour former les macromolécules possédant un octet moléculaire.

3.2. Synthèse de trimères encodés à base d'acide 5-hexynoïque

Les trimères sont constitués de deux unités codantes c'est-à-dire de l'acide 5-hexynoïque (0) ou de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque (1) et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine en tant qu'unité intercalante. Après l'insertion de la première unité codante (0) ou (1) par une réaction d'estérification sur une résine Wang, la synthèse a ensuite reposé sur l'addition de l'unité codante par une réaction d'amidification suivie de l'unité intercalante par CuAAC (Figure 104).

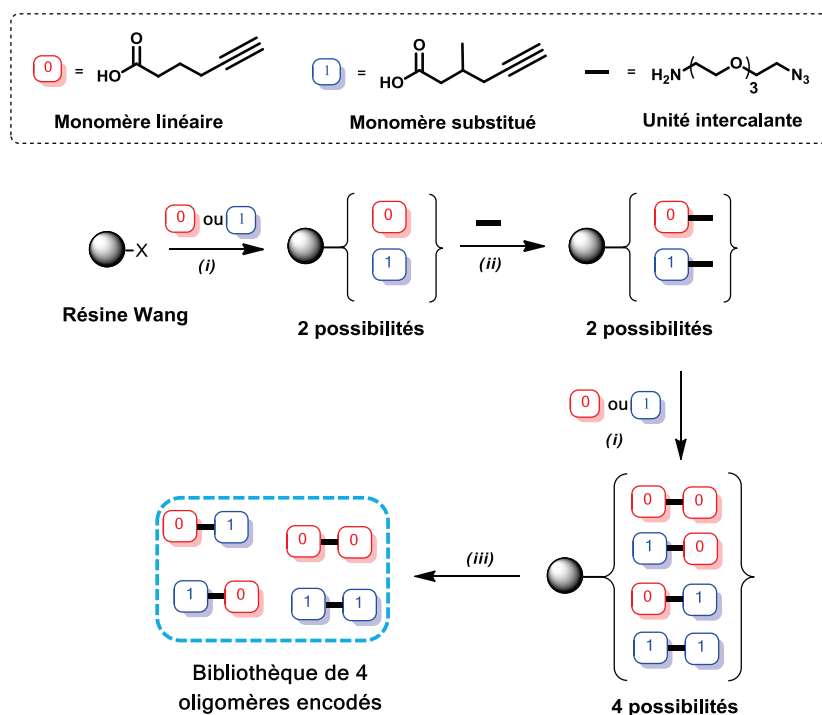


Figure 104. Schéma de synthèse de trimères préparés par addition alternée d'acide 5-hexynoïque (0) ou d'acide 3-méthyl-5-hexynoïque (1) et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine. Conditions expérimentales : (i) PyBOP, DIPEA, DCM ; (ii) CuBr, dNbipy, THF ; (iii) TFA/DCM (9/1).

Le trimère [00] a été préparé en premier lieu sur une résine Wang non modifiée possédant un taux de fonctionnalisation de $0,7 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ (la notation des séquences prend uniquement en compte la nature des unités codantes, l'unité intercalante est sous-entendue dans un souci de clarté). Même si la synthèse n'a pas présenté de problème apparent, la superposition des chromatogrammes du monomère et du trimère résultant a révélé une contamination par de l'acide 5-hexynoïque résiduel. Ce dernier a probablement été mal éliminé lors des rinçages et de ce fait, le trimère a été isolé avec celui-ci lors du clivage. Malgré l'augmentation du nombre de rinçage et les changements de solvants de rinçage, les oligomères n'ont pas pu être obtenus sans contamination (Figure 105).

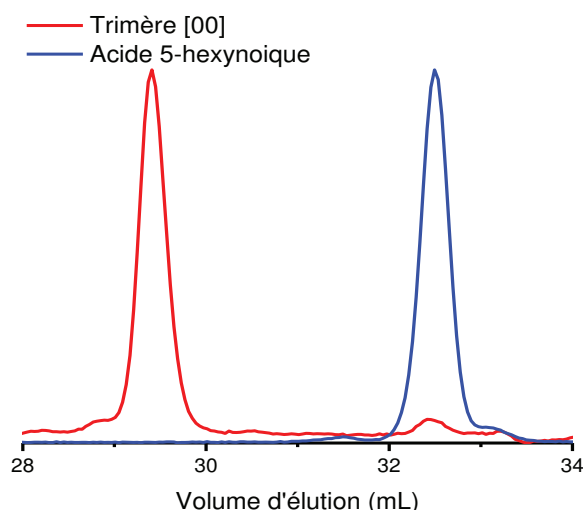


Figure 105. Superposition de chromatogrammes issus de l'analyse du trimère [00] (rouge) synthétisé sur une résine Wang et de l'acide 5-hexynoïque (bleu) par SEC dans le THF mettant en évidence la présence résiduelle de monomère.

Face à ces résultats, une alternative a été de préparer les trimères en phase liquide c'est-à-dire sur le support soluble P_5 . La même stratégie a été suivie sauf que dans ce cas-ci l'acide 6-heptynoïque est additionné en présence de DCC et de DMAP. La différence est qu'en phase liquide, les étapes intermédiaires sont éliminées par précipitation dans le méthanol et non par rinçage. Les trimères désirés sont également séparés du support soluble par clivage en milieu acide (TFA/DCM). L'oligomère obtenu a été caractérisé par SEC dans le THF. Ces analyses ont montré l'absence d'acide 5-hexynoïque (**Figure 106**).

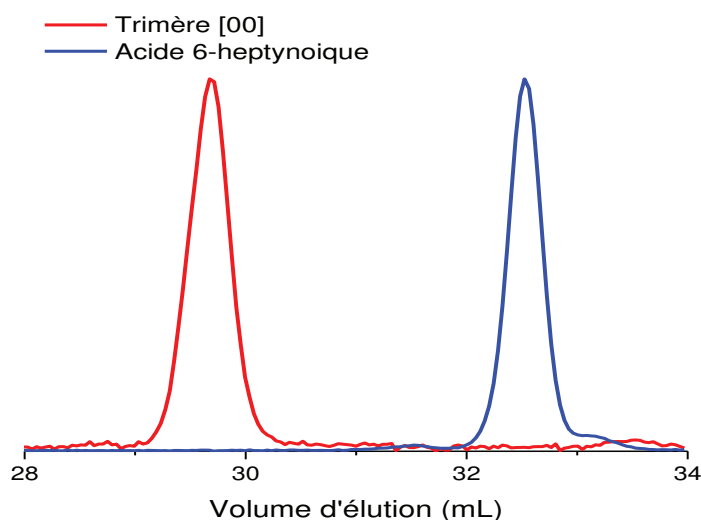


Figure 106. Superposition de chromatogrammes issus de l'analyse de l'oligomère linéaire (rouge) synthétisé sur un support soluble à base de polystyrène et de l'acide 6-heptynoïque (bleu) par SEC dans le THF mettant en évidence l'absence de monomère résiduel.

Les quatre combinaisons possibles ([00], [10], [01] et [11]) ont été synthétisées sur le même type de support soluble que celui employé auparavant et ont été ensuite caractérisées par RMN ^1H et par spectrométrie de masse ESI. La présence caractéristique en RMN ^1H des signaux correspondant au proton de l'alcyne terminal (o) et ceux en position α de la fonction acide carboxylique (b) situés à 2,79 et à 2,64 ppm respectivement confirment l'obtention de la combinaison [00] (**Figure 107**). De plus, la seule présence de pics spécifiques aux adduits formés avec les cations Na^+ et K^+ observés en spectrométrie de masse ESI corrobore également la formation des oligomères désirés (**Figure 108**).

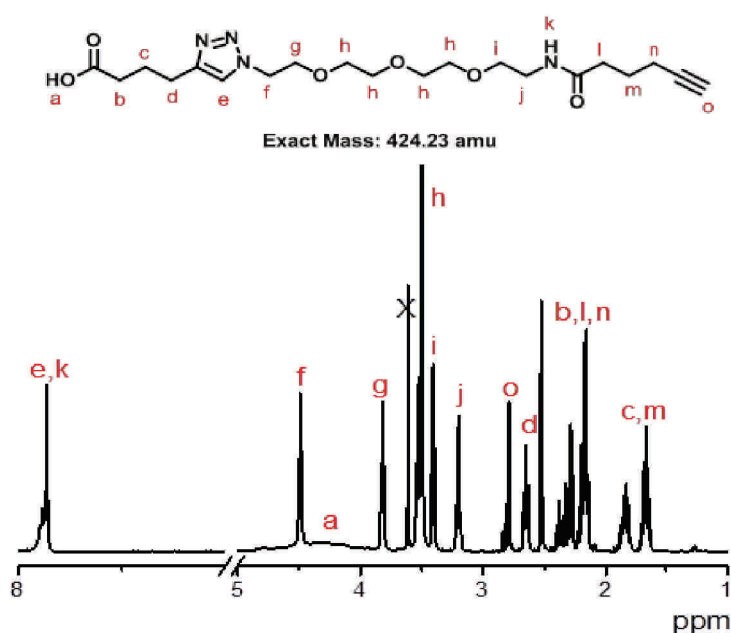


Figure 107. Spectre RMN ^1H effectué dans le $\text{DMSO-}d_6$ du trimère [00] préparé à partir de l'acide 5-hexynoïque et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.

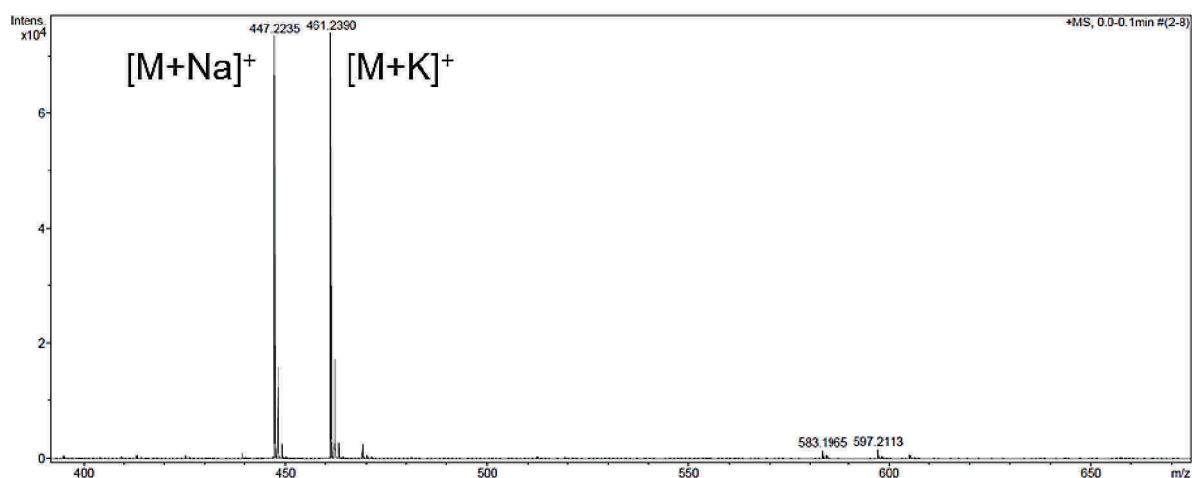


Figure 108. Spectre de masse ESI du trimère [00].

Dans le cas du trimère [10], l'obtention de ce dernier est confirmé par la présence des signaux spécifiques aux protons des groupements méthyle (d), méthylène en position α de la fonction acide carboxylique (b) et alcyne terminal (p) situés à 0,87 ppm, à 2,63 ppm et à 2,77 ppm respectivement (**Figure 109**). De plus, le déblindage du signal (c) de 1,74 ppm à 2,15 ppm corrobore la formation du composé désiré. L'analyse complémentaire de la combinaison [10] par spectrométrie de masse ESI confirme avec celle de la RMN ^1H la formation du trimère ciblé. En effet, seule la présence des pics spécifiques à l'espèce $[\text{M}+\text{H}]^+$ à 439,197 uma est observée en spectrométrie de masse ESI (**Figure 110**).

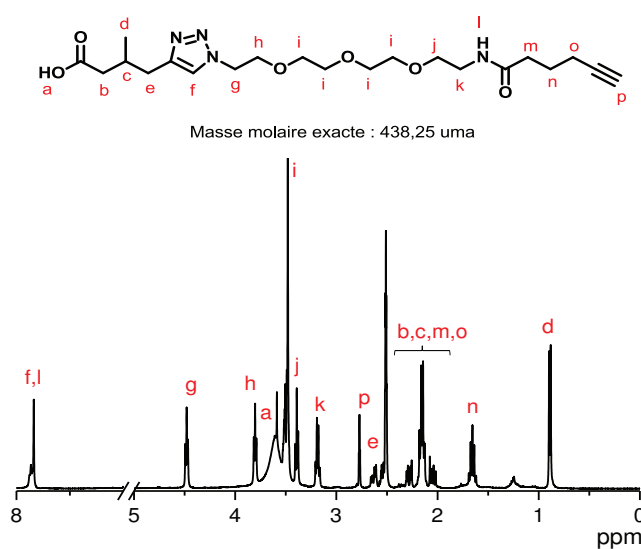


Figure 109. Spectre RMN ^1H effectué dans le $\text{DMSO}-d_6$ du trimère [10] préparé à partir de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque, de l'acide 5-hexynoïque et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.

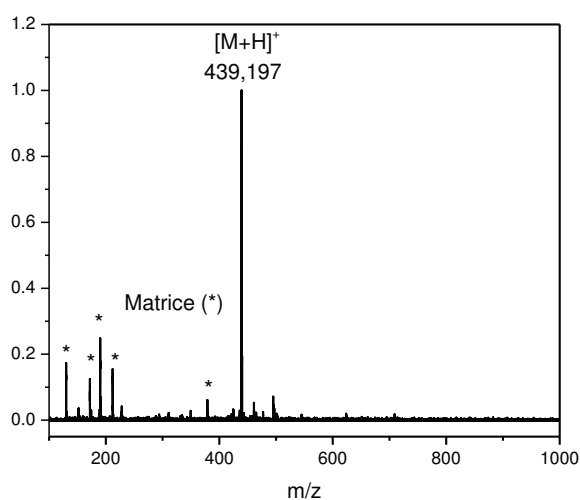


Figure 110. Spectre MALDI-ToF du trimère [10] préparé à partir de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque, de l'acide 5-hexynoïque et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.

Concernant la combinaison [01], la même remarque concernant le proton (m) peut aussi être appliquée. En effet, il est plus déblindé et se retrouve confondu aux massifs se situant aux environs de 2 ppm tandis que son signal se situait aux environs de 1,74 ppm lorsque le trimère était de séquence [00] (**Figure 111**).

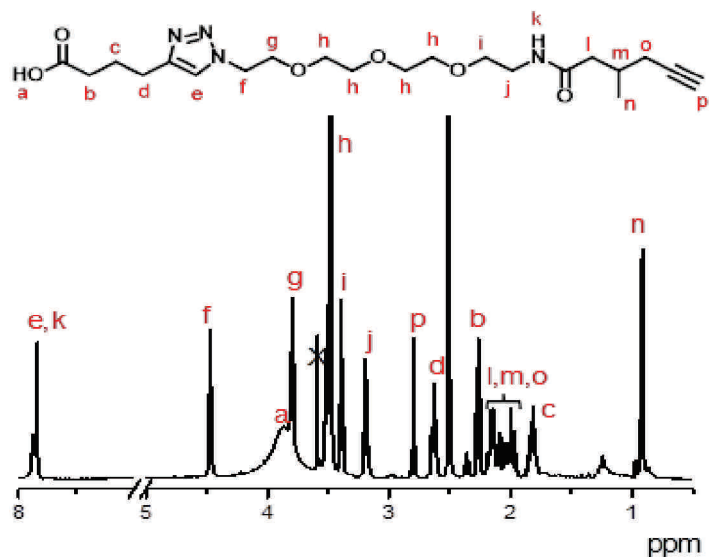


Figure 111. Spectre RMN ^1H effectué dans le $\text{DMSO-}d_6$ du trimère [01].

Les trimères de séquence [01] ont été analysés par spectrométrie de masse ESI. Ces analyses confirment l'obtention des composés visés par la seule présence des espèces $[\text{M}+\text{H}]^+$ à 439,195 uma (**Figure 112**).

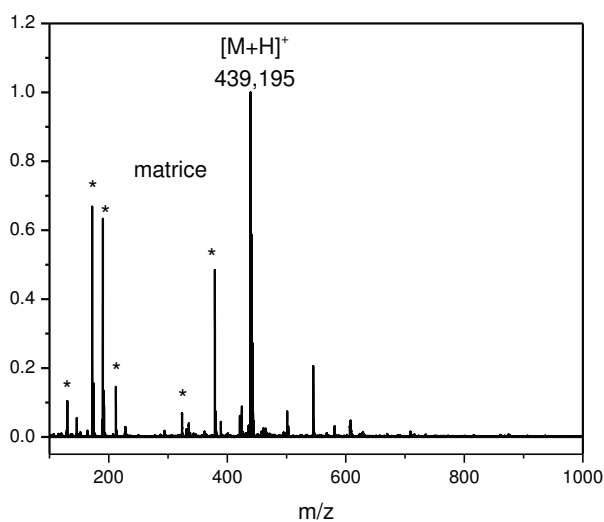


Figure 112. Spectre de masse MALDI-ToF du trimère [01].

L'analyse par RMN ^1H dans le $\text{DMSO-}d_6$ de la combinaison [11] a confirmé la formation des trimère ciblés par la présence de signaux spécifiques aux groupements méthyles (o, d) situés

à 0,89 ppm (**Figure 113**). En comparant ce spectre avec celui des séquences [00], l'apparition de signaux correspondant aux protons des groupements méthyles (o, d) à 0,92 ppm ainsi que le déplacement chimique du signal des protons (n, c) situés à 1,65 ppm lorsque la séquence est [00] vers 2,14 ppm lorsque celle-ci est [11] corroborent également l'obtention des trimères ciblés. Les analyses par spectrométrie de masse ESI complètent celles obtenues en RMN ^1H et confirment l'obtention du composé visé par la seule présence de l'espèce $[\text{M}+\text{H}]^+$ à 453,223 uma sur le spectre de masse (**Figure 114**).

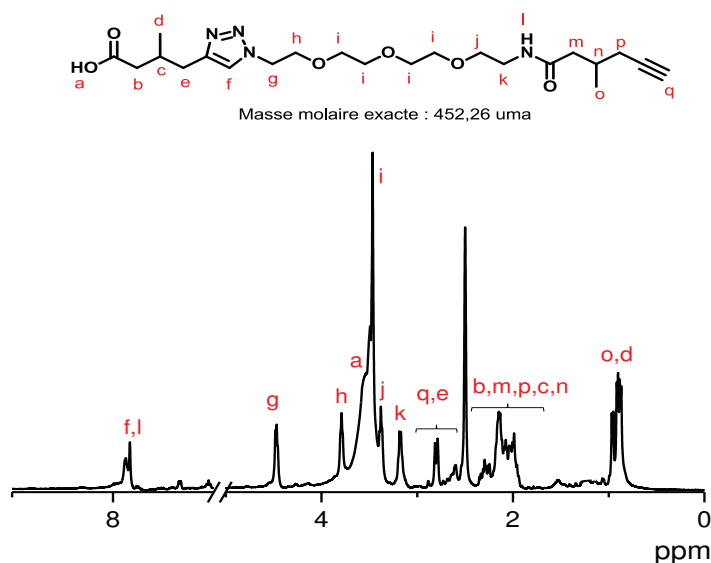


Figure 113. Spectre RMN ^1H effectué dans le DMSO- d_6 du trimère [11] synthétisé à partir de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.

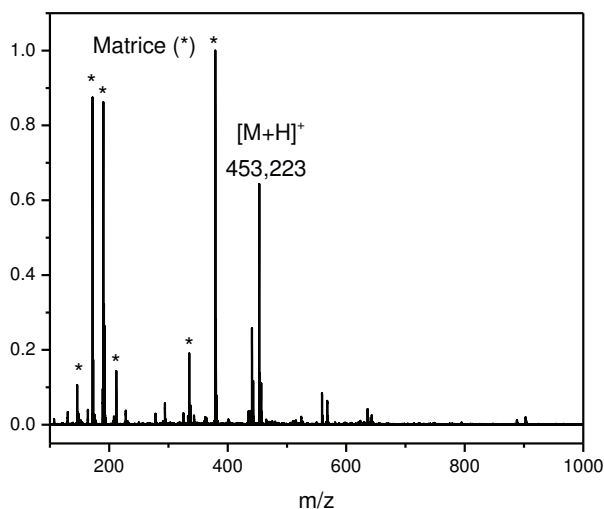


Figure 114. Spectre de masse MALDI-ToF du trimère [11] obtenu à partir de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.

Les chromatogrammes des quatre trimères montrent des courbes monomodales avec un indice de polymolécularité de 1,004 et de ce fait démontrent la monodispersité de ces oligomères (**Figure 115**).

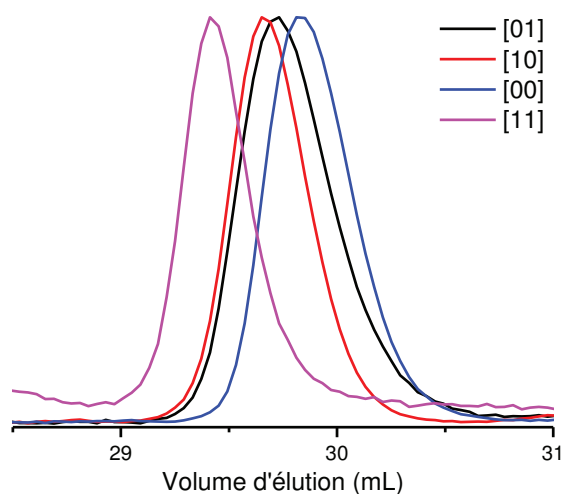


Figure 115. Chromatogrammes issus des analyses par SEC effectuées dans le THF des oligomères encodés préparés en phase liquide selon une approche « AB+CD ».

Tableau 2. Structure des quatre trimères à base d'acide 5-hexynoïque et d'acide 3-méthyl-5-hexynoïque et leurs masses respectives obtenues par spectrométrie de masse MALDI-ToF.

Entrée	Combinaison	Structure	(a) [M+H] ⁺ ou (b) [M+Na] ⁺	
			Exp.	Calc.
1	[00]		(b) 447,223	(b) 447,132
2	[10]		(a) 439,197	(a) 439,255
3	[01]		(a) 439,195	(a) 439,255
4	[11]		(a) 453,223	(a) 453,270

3.3. Synthèse de trimères à base d'acide 6-heptynoïque

Similairement, la synthèse du trimère à base d'acide 6-heptynoïque a également été effectuée en phase liquide. Il a été caractérisé par spectrométrie de masse MALDI-ToF. Même si la

masse de l'oligomère se trouve dans le même domaine de m/z que celui de la matrice, seuls les pics correspondant à l'espèce $[M+H]^+$ et aux adduits formés avec des cations (Cu^+) sont observés (**Figure 116**). Ce trimère a été désigné pour cette étude comme trimère modèle pour les tests de couplages.

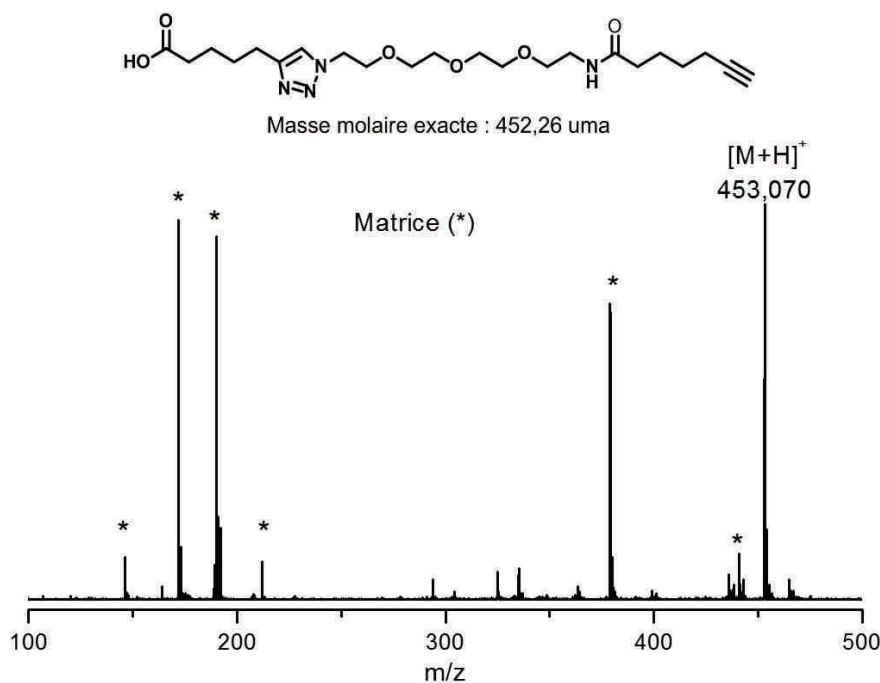


Figure 116. Spectre MALDI-ToF du trimère modèle à base d'acide 6-heptynoïque.

4. Synthèse d'octets macromoléculaires en phase liquide

Cette approche est constituée de deux phases qui sont : (i) la construction itérative de tétramères encodés sur un support soluble suivie (ii) d'une phase de couplages successifs de trimères jusqu'à l'obtention de macromolécules possédant un octet d'information. La synthèse itérative de ces tétramères a été effectuée selon la même stratégie utilisée pour les trimères, c'est-à-dire selon une approche « AB+CD » (**Figure 104**). Les macromolécules contenant un octet d'information soit 15 unités de construction sont obtenus après trois couplages de trimères (dyade d'information) alternés par l'addition de l'unité intercalante, la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine (**Figure 117**). L'addition alternée de l'unité intercalante permet de pouvoir procéder à l'étape de couplage suivante. Différentes méthodes de ligation ont été explorées dans cette étude. Les couplages par CuAAC et par amidification pour laquelle différents agents de couplage ont été testés.

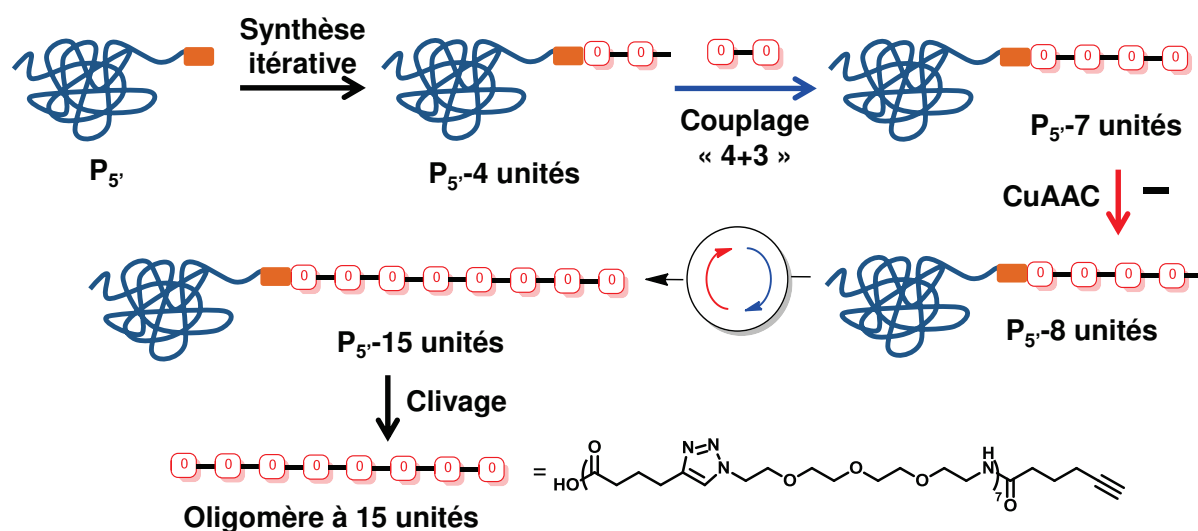


Figure 117. Stratégie de synthèse sur un support soluble de polystyrène linéaire de macromolécules encodées comprenant 15 unités dont 8 unités codantes (0) et 7 unités intercalantes.

4.1. Synthèse d'octet moléculaire de séquence [00000000] par la voie A

4.1.1. Synthèse itérative des tétramères codés

Le support P₅ a été utilisé pour la synthèse des tétramères à base d'acide 6-heptynoïque selon une approche « AB+CD ». Comme précédemment évoqué, la ligation par CuAAC nécessite que les tétramères aient à leur extrémité terminale une fonction azoture afin de pouvoir être couplé à des trimères possédant une fonction alcyne terminale (**Figure 118. voie A**). Par conséquent, l'acide 6-heptynoïque a été attaché au support soluble avec un mélange de CuBr et de dNbipy *via* une réaction de CuAAC contrairement à la **voie B** où il a été inséré *via* sa fonction acide carboxylique (**Figure 118. voie B**). Son insertion selon la **voie A** a été possible par l'incorporation d'une autre unité intercalante de type acide azidocarboxylique puisque la fonction terminale du point d'ancrage de type Wang est un alcool. L'unité intercalante 11-azido-3,6,9-trioxaundécan-1-amine a été incorporée *via* une réaction d'amidification en présence de PyBOP et de DIPEA. Ces réactions ont été répétées jusqu'à l'obtention de 5 unités de construction au total en comptant l'acide azidocarboxylique. Les tétramères modèles sont à base d'acide 6-heptynoïque et sont de séquence [00].

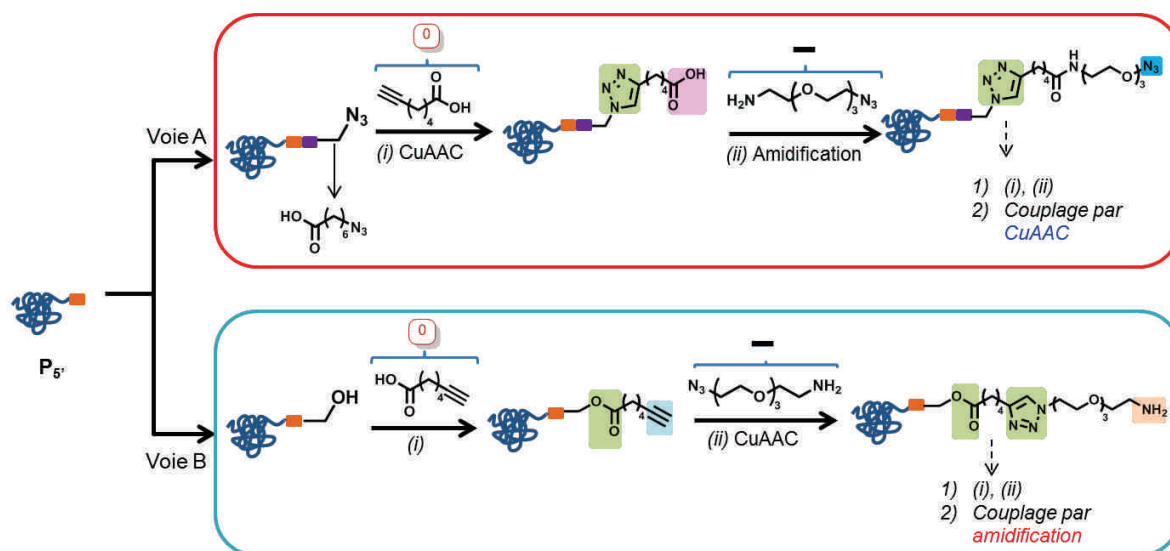


Figure 118. Synthèse itérative sur un support soluble de tétramères. **Voie A** : (i) acide 6-heptynoïque, DCC, DMAP, DCM, (ii) 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine, CuBr, dNbipy, THF. **Voie B** : (i) acide 6-heptynoïque, CuBr, dNbipy, THF, (ii) 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine, DCC, DMAP, DCM.

Avant de débiter l'assemblage des tétramères, l'unité intercalante de type acide azidocarboxylique a été tout d'abord synthétisée (**Schéma 8**).¹³⁹ L'acide 7-azidoheptanoïque a été obtenu après la substitution du brome terminal de l'acide 7-bromoheptanoïque par la fonction azoture en présence d'azoture de sodium dans un mélange acétone/eau (1/1). Dans un souci d'homogénéité avec l'acide 6-heptynoïque, la chaîne principale de ce composé contient aussi sept carbones.

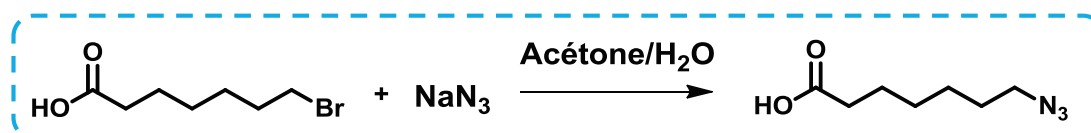


Schéma 8. Schéma réactionnel de synthèse de l'acide 7-azidoheptanoïque.

Ce composé a été caractérisé par RMN ^1H et ^{13}C dans le CDCl_3 (**Figure 119**). Ces analyses ont confirmé l'obtention de l'acide 7-azidoheptanoïque par la présence de signaux caractéristiques à des protons en position α des fonctions terminales (g, b) situés à 3,25 et 2,27 ppm respectivement ainsi que par la présence des signaux correspondant aux carbones (a, g) situés à 180,03 et 51,08 ppm.

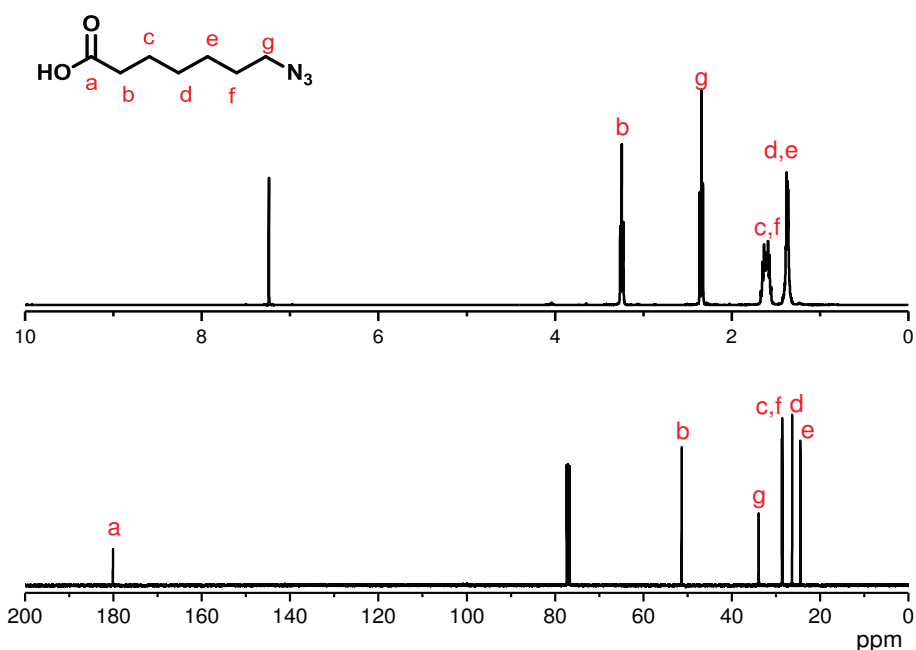


Figure 119. Spectres RMN ^1H et ^{13}C de l'acide 7-azidoheptanoïque.

La construction itérative des tétramères encodés (**Schéma 9**) a été suivie par RMN ^1H dans le CDCl_3 mais seules les deux premières étapes sont montrées à titre d'exemple sur la **Figure 120**. Les groupements dont le signal n'est pas confondu avec les signaux du polymère sont identifiés sur les différents spectres RMN ^1H . Le déblindage suite à la réaction d'estérification du signal des protons (d) de 4,50 ppm à 5,09 ppm ainsi que l'apparition du signal caractéristique des protons (e) en position α de la fonction ester à 2,37 ppm confirment le succès de l'insertion de l'acide 7-azidoheptanoïque. L'addition de l'acide 6-heptynoïque a été démontrée par l'apparition de signaux supplémentaires spécifiques aux protons en α du noyau triazole (f, g) à 4,30 et à 2,76 ppm. L'insertion de l'unité 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine a été quant à elle affirmée par l'apparition de signaux correspondant au groupement triéthylène glycol (i) aux environs de 3,60 ppm.

L'analyse par spectroscopie IR a également confirmé le succès de l'insertion de ces trois unités de construction qui s'est traduit par l'alternance entre l'apparition et la disparition de la bande caractéristique de la fonction azoture vers 2100 cm^{-1} . Cette alternance est en accord avec les différentes étapes itératives car cette bande apparait pour les étapes où le polymère comprend un azoture terminal c'est-à-dire à l'insertion de l'acide 7-azidoheptanoïque et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine. Elle disparaît après la formation d'un noyau

triazole c'est-à-dire après chaque CuAAC (Figure 121 et Figure 176 de la partie expérimentale).

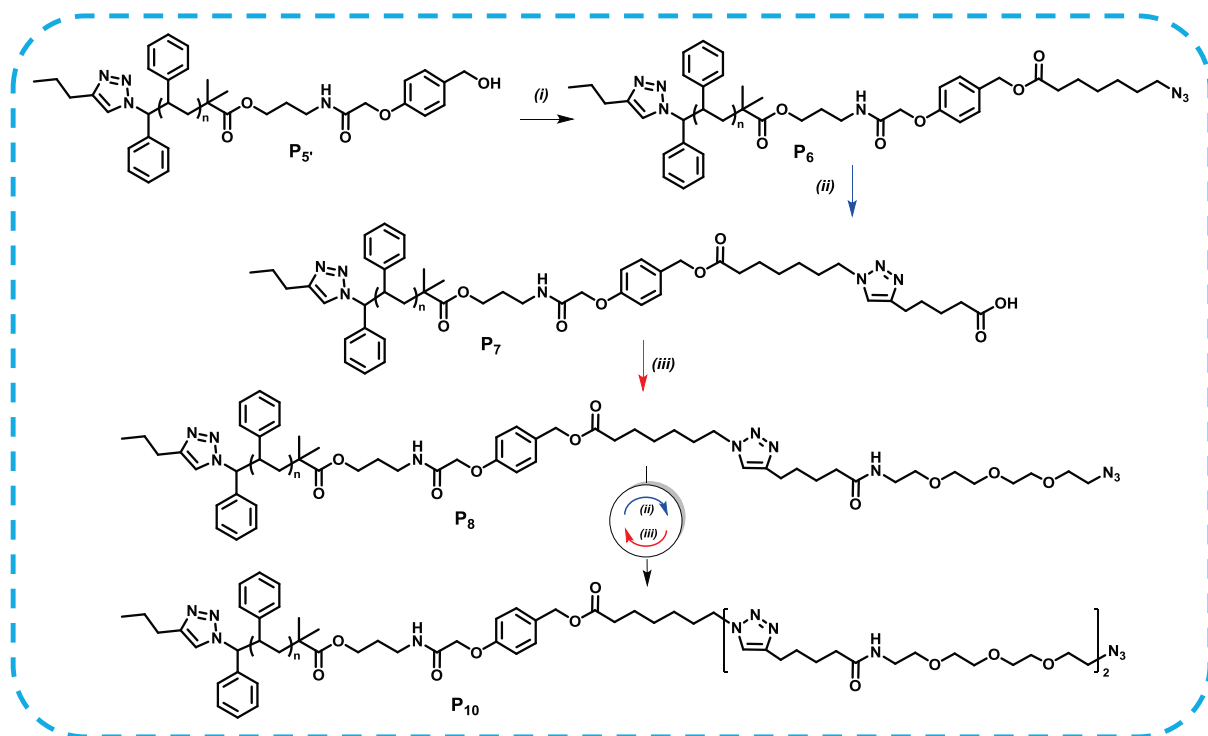


Schéma 9. Synthèse itérative des tétramères encodés. (i) acide 7-azidocarboxylique, *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 4-diméthylaminopyridine (DMAP), DCM, (ii) acide 6-heptynoïque, CuBr, dNbipy, THF, (iii) 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine, DCC, DMAP, DCM.

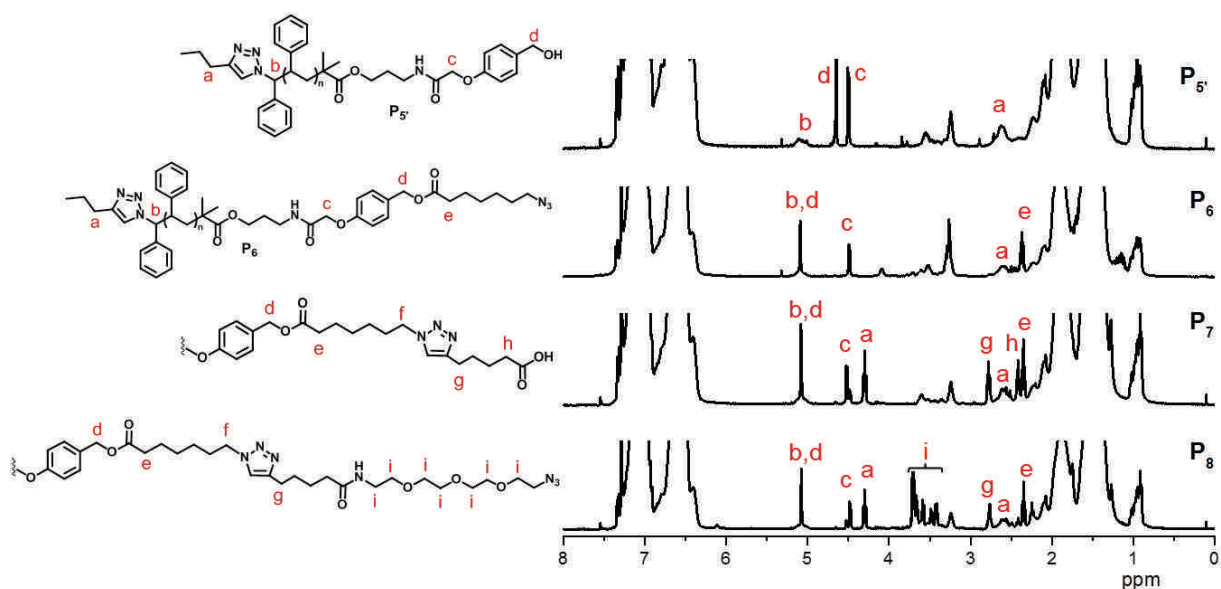


Figure 120. Spectres RMN ^1H des trois premières étapes itératives permettant l'insertion de l'acide 7-azidoheptanoïque, l'acide 6-heptynoïque et la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.

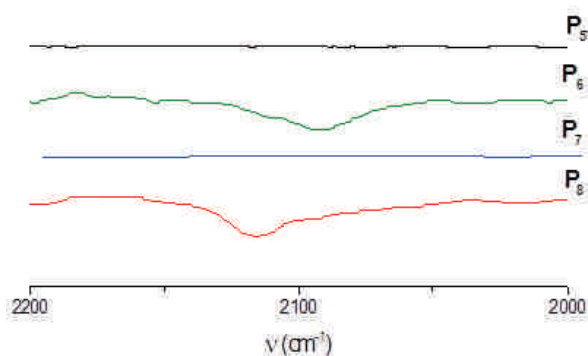


Figure 121. Spectres infra-rouge des polymères P_5 , P_6 , P_7 et P_8 .

Les polymères issus des différentes étapes itératives selon la **voie A** ont été analysés par SEC dans le THF. L'attachement itératif des unités de construction sur le support soluble P_5 de masse molaire $5700 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ est illustré par le déplacement des chromatogrammes obtenus par SEC vers les masses molaires plus élevées c'est-à-dire vers $6450 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ pour le polymère P_{10} (**Figure 122**). Le succès de chaque étape a été confirmé par l'obtention de chromatogrammes montrant une courbe monomodale avec un indice de polymolécularité faible de 1,1 en moyenne.

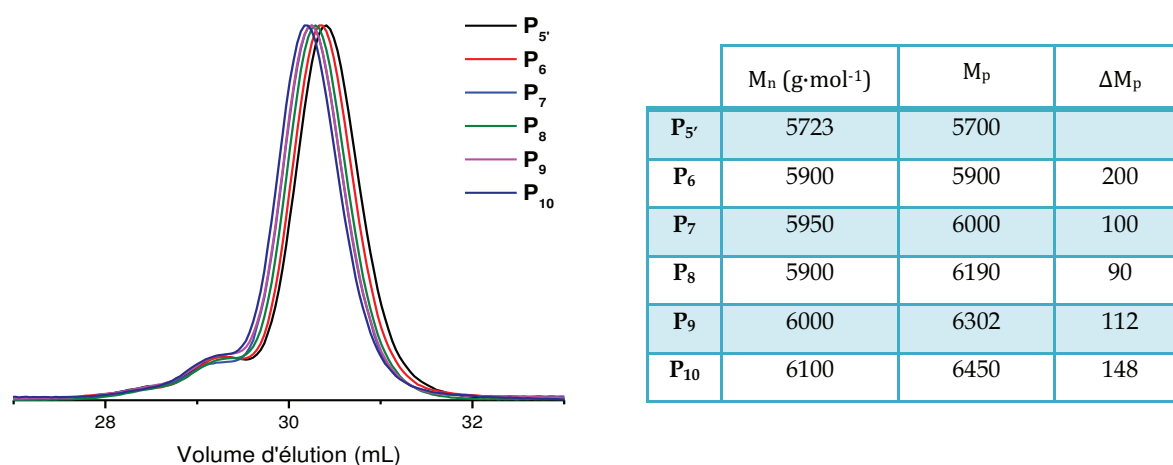


Figure 122. Superposition des chromatogrammes obtenus par SEC dans le THF correspondant aux additions successives d'unités de construction sur le support soluble P_5 selon la **voie A** (gauche) et tableau rassemblant les valeurs de M_n , de masse molaire au pic (M_p) ainsi que les différences de valeurs de masse molaire au pic (droite).

4.1.2. Couplage de trimères contenant 2 bits d'information par réaction de CuAAC

Les macromolécules encodées ciblées comprennent 8 bits d'information soit 8 unités codantes (0). De ce fait, leur préparation nécessite trois couplages de trimères encodant 2 bits

d'information alternées par l'addition d'unité intercalante puisque la chaîne de tétramères encore liée au support soluble comprend déjà 2 bits d'information (**Schéma 9**). Ces derniers ont été assemblés selon la **voie A** précédemment décrite. Le couplage de trimères a été effectué par CuAAC tandis que l'addition de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine a été réalisée par réaction d'amidification en présence de PyBOP et de DIPEA. Les analyses de SEC ont indiqué cependant, que le couplage « 8+3 » est l'étape limitante. En effet, malgré les changements de conditions incluant des changements de température et de temps de réaction, aucun déplacement des chromatogrammes vers les masses molaires plus élevées n'a été observé (**Figure 123**). Les macromolécules résultantes ont été clivées et analysées par spectrométrie de masse MALDI-ToF. Le spectre révèle l'absence des composés désirés mais la présence d'espèces tronquées à 5 et 8 unités (voir **Figure 177** de la **partie expérimentale**) indiquant que la réaction de couplage « 8+3 » n'a pas eu lieu. Malgré l'efficacité connue de la CuAAC, cette dernière ne semble pas être la plus adaptée pour cette étude au vu des résultats peu concluants obtenus dans cette étude. Par conséquent, une alternative de couplage par réaction d'amidification a été explorée.

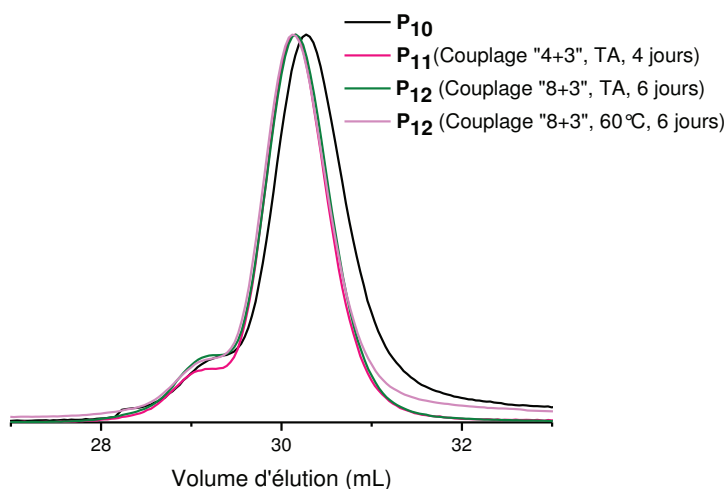


Figure 123. Superposition de chromatogrammes de SEC obtenus dans le THF des polymères **P₁₀**, **P₁₁** et **P₁₂**.

4.2. Synthèse d'octet macromoléculaire de séquence [00000000] par la voie B

4.2.1. Synthèse itérative des tétramères codés

La préparation des tétramères selon cette voie ne requiert pas de changement de stratégie par rapport à celle décrite pour la construction des trimères encodés. En effet, cette dernière repose toujours sur l'addition alternée d'acide 6-heptynoïque par réaction d'amidification

avec le PyBOP et la DIPEA et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine en tant qu'unité intercalante par CuAAC en présence du CuBr et de la dNbipy. Ces réactions sont répétées jusqu'à l'obtention de quatre unités de construction (**Schéma 10**). Les étapes itératives de la **voie B** ont été caractérisées par RMN ^1H dans le CDCl_3 et comme pour la **voie A**, seules les deux premières étapes sont montrées à titre d'exemple sur la **Figure 124**. Le déblindage du signal des protons (d) du groupement HMPA de 4,48 ppm à 5,07 ppm suite à la réaction d'estérification ainsi que l'apparition du signal caractéristique des protons (e) à 3,70 ppm corroborent l'addition de l'acide 6-heptynoïque. L'addition de l'unité intercalante a été confirmée par l'apparition des signaux spécifiques au méthylène du triéthylène glycol (i) à 3,54 ppm et par la disparition du signal de l'alcyne terminal initialement situé à 3,70 ppm.

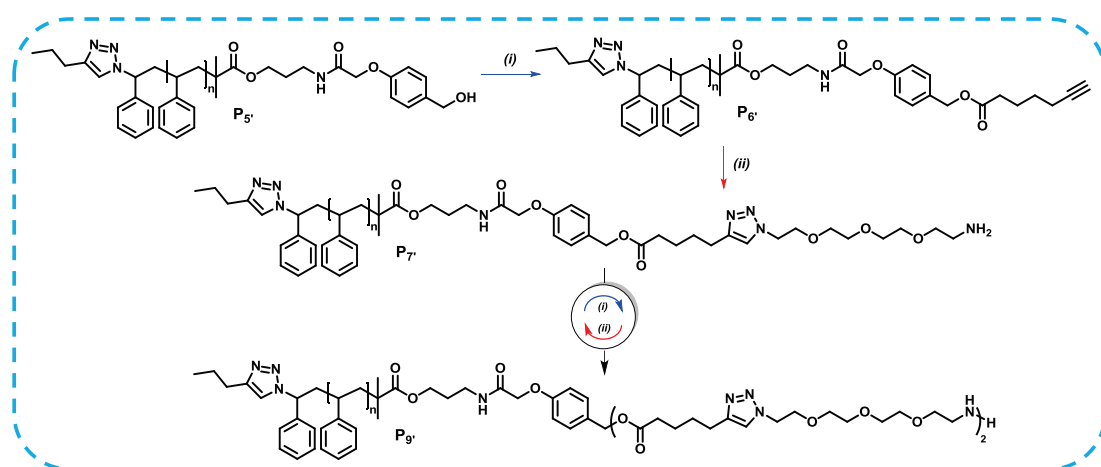


Schéma 10. Stratégie de synthèse itérative des tétramères encodés selon la **voie B**.

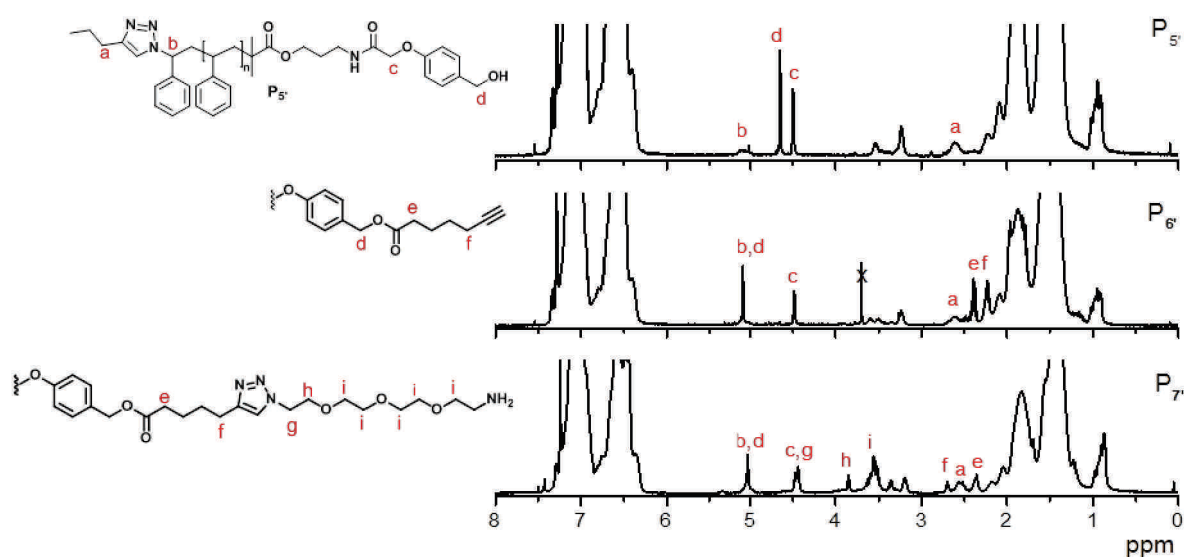


Figure 124. Spectres RMN ^1H dans le CDCl_3 des deux premières étapes itératives.

Les polymères provenant des différentes étapes itératives ont été analysés par SEC dans le THF. L'attachement itératif des unités de construction sur le support soluble P_5 de masse molaire $4300 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ est illustré par le déplacement des chromatogrammes obtenus par SEC vers les masses molaires plus élevées c'est-à-dire $6500 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**Figure 125**). L'apparition d'une courbe bimodale est due à la présence de l'amine primaire terminale des polymères P_7 et P_9 car cette dernière peut potentiellement interagir avec la colonne de SEC et ainsi perturber les temps de rétention des polymères. Cette hypothèse est confirmée par l'aspect quasi monomodal des chromatogrammes lorsque les polymères sont fonctionnalisés à leur extrémité par un alcyne. Cette hypothèse est également corroborée par l'analyse du polymère P_9 par SEC dans la NMP en présence de $0,1 \text{ M}$ de LiBr. L'utilisation de ce solvant avec des sels a permis de réduire les phénomènes d'interaction mais pas de les éviter.

Avant d'engager les polymères P_9 dans la deuxième phase où ces derniers seront utilisés pour former les oligomères encodés de séquence plus longue, une petite partie a été séparée du support soluble par clivage en milieu acide (TFA/DCM) et leur pureté a été vérifiée par spectrométrie de masse MALDI-ToF. Cette analyse supplémentaire permet de déterminer si toutes les additions d'unité de construction ont été complètes. Le spectre de masse MALDI-ToF indique uniquement la présence de l'espèce $[M+Na]^+$ et de ce fait confirme la pureté des tétramères (**Figure 126**).

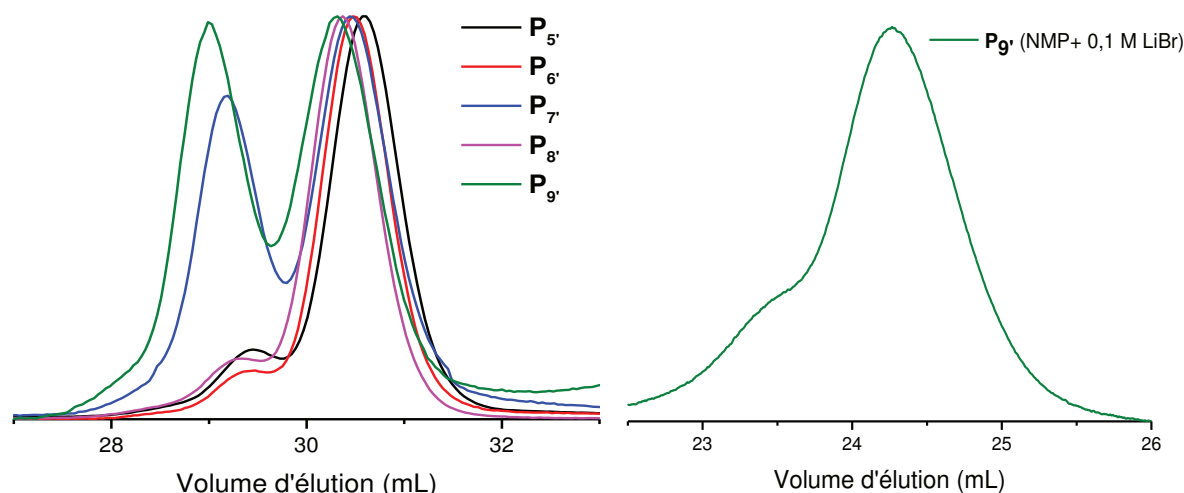


Figure 125. Superposition des chromatogrammes obtenus par SEC dans le THF correspondant aux additions successives d'unités de construction sur le support soluble P_5 (gauche) et chromatogramme de P_9 dans la NMP ($0,1 \text{ M} + \text{LiBr}$) (droite).

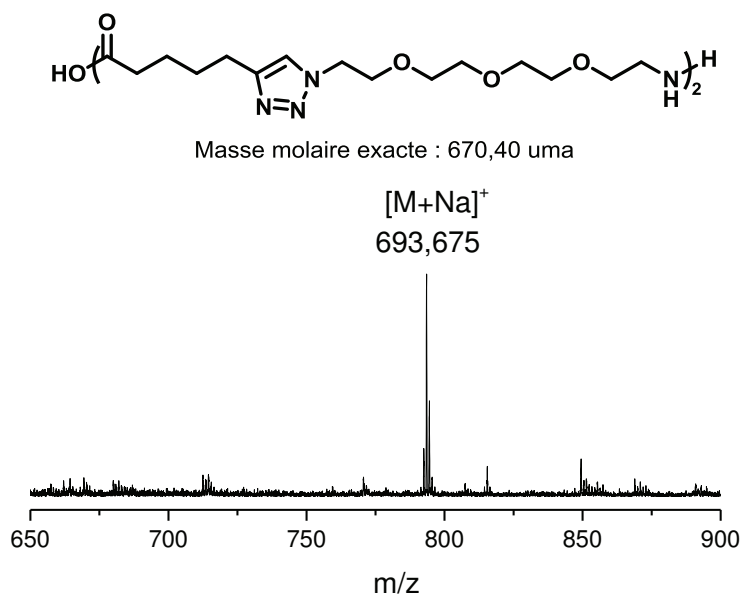


Figure 126. Spectre de masse MALDI-ToF du tétramère codant 2 bits d'information (0).

4.2.2. Couplage de trimères contenant 2 bits d'information par réaction d'amidification

Dans le but de synthétiser les octets macromoléculaires, la voie de couplage par amidification avec différents agents de couplage a été étudiée. Les premiers essais de couplage ont été réalisés avec le DCC en présence de la DMAP.

4.2.2.1. Réaction de couplage employant le DCC et la DMAP

Afin de tester la viabilité de la stratégie, la première étape de couplage « 4+3 » pour former des oligomères comportant 7 unités de construction a été effectuée (**Figure 127**). Elle a consisté à coupler sur le support soluble **P₉** des trimères encodés par réaction d'amidification en utilisant le DCC et la DMAP dans le DCM à TA. Les analyses de SEC dans le THF ont permis d'avoir un suivi de la réaction. Le couplage a duré sept jours mais après quatre jours de couplage, plus aucune évolution n'a été observée (**Figure 127**). Néanmoins, un déplacement du chromatogramme du polymère **P₁₀** obtenu après sept jours de couplage vers les masses molaires plus élevées a été observé. Cette observation est en accord avec l'ajout de trimères codés à la chaîne de tétramère greffée au support soluble. La même remarque faite qu'auparavant sur l'aspect bimodal du chromatogramme avant couplage peut être également appliquée dans ce cas, ce qui conforte l'hypothèse énoncée plus haut sur l'interaction des amines terminales avec les colonnes de SEC.

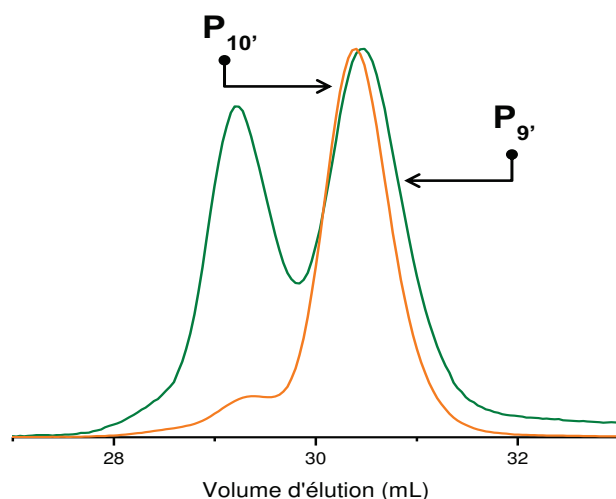


Figure 127. Superposition des chromatogrammes de SEC dans le THF des polymères P_9 (avant la réaction de couplage « 4+3 ») et P_{10} (après sept jours de réaction de couplage avec DCC/DMAP dans le DCM à TA).

Les macromolécules à 7 unités ont été clivées du support soluble P_{10} en milieu acide (TFA/DCM). Ces dernières ont été isolées après précipitation du polymère dans le méthanol et filtration de ce dernier. Les oligomères ont été caractérisés par spectrométrie de masse MALDI-ToF (**Figure 128**). Les spectres de masse indiquent la présence du pic spécifique aux espèces désirées $[M+H]^+$ à 1105,157 uma mais également la présence d'impuretés ne correspondant pas aux réactifs de départ. Une possibilité serait que ces espèces proviendraient de réactions secondaires dues à une réaction de couplage ayant duré sept jours.

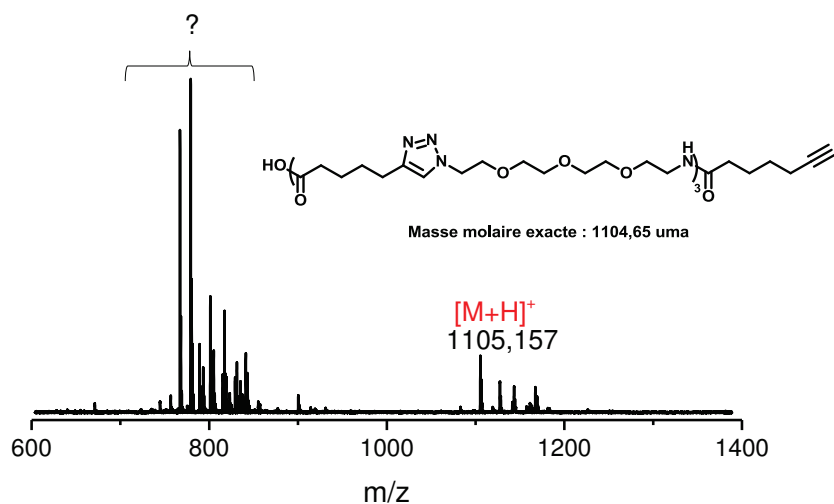


Figure 128. Spectre de masse MALDI-ToF des espèces issues du couplage « 4+3 » par réaction d'amidification avec le DCC en présence de la DMAP.

Afin de vérifier cette hypothèse, la réaction a été effectuée à quatre jours et afin d'accélérer la vitesse de couplage, le milieu réactionnel a été porté à 60 °C (**Figure 129**). Cette durée a été déterminée à quatre jours car aucune évolution du chromatogramme issu des analyses par SEC dans le THF n'a été observée après ce temps. Le déplacement des chromatogrammes vers les masses molaires plus élevées a été également observé et est moins prononcé que précédemment.

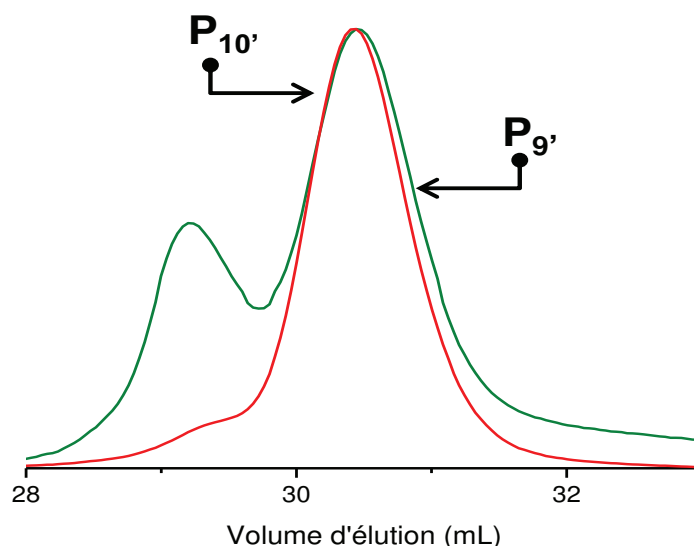


Figure 129. Superposition des chromatogrammes des polymères P_9 (avant réaction de couplage) et P_{10} (après réaction de couplage par réaction d'amidification avec DCC/DMAP dans le DCM pendant quatre jours à 60 °C).

Afin de vérifier si ce déplacement n'est pas seulement le résultat de l'élimination par précipitation des supports possédant les plus petites masses molaires, les oligomères issus de ce couplage ont été clivés puis analysés par spectrométrie de masse MALDI-ToF (**Figure 130**). La température n'a pas semblé être le facteur déterminant dans l'obtention des oligomères ciblés. En effet, d'après l'aspect du spectre de masse, les résultats semblent être moins concluants au vu de l'apparition de pics supplémentaires dont l'origine n'a pas pu être identifiée. En raison de ces résultats, les conditions employant le PyBOP en présence de la DIPEA ont été évaluées pour la réaction de couplage.

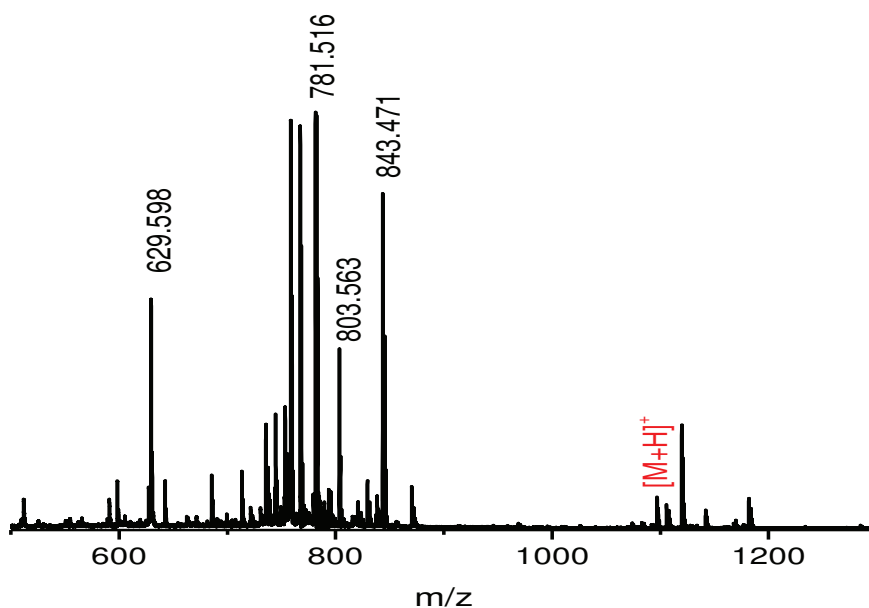


Figure 130. Spectre de masse MALDI-ToF de l'oligomère obtenu après la réaction de couplage « 4+3 » par réaction d'amidification utilisant le DCC et la DMAP à 60 °C.

4.2.2.2. Réactions de couplage employant le PyBOP comme agent de couplage en présence de la DIPEA

Des réactions de couplage de type « 4+3 » sur le support soluble P_9 avec le PyBOP et la DIPEA dans la DMF ont été testées pendant quatre jours à 60 °C et une petite quantité de support a été clivée. Les oligomères résultants ont été caractérisés par spectrométrie de masse MALDI-ToF. La seule présence de l'espèce $[M+H]^+$ et de celles formées avec les différents cations (K^+ , Cu^+) confirme le succès du couplage (**Figure 131**).

Le reste du support soluble P_{10} a été à nouveau mis en jeu pour l'attachement de l'unité intercalante par réaction de CuAAC en présence de CuBr et de dNbipy pendant 24 h. Cette addition a donné lieu à des oligomères comprenant 8 unités de construction. Les oligomères issus de ce couplage ont été analysés par spectrométrie de masse MALDI-ToF. Les spectres de masse ont indiqué l'unique présence de l'espèce désirée $[M+H]^+$ à 1323,73 uma et des adduits formés avec des cations variés (Na^+ , K^+) affirment le succès de l'insertion de l'unité intercalante (**Figure 132**).

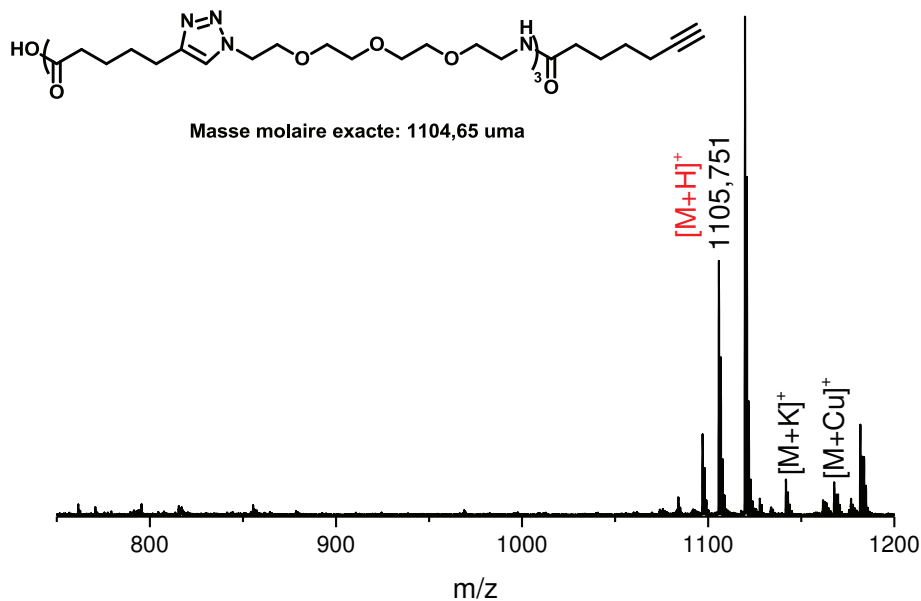


Figure 131. Spectre de masse MALDI-ToF de l'oligomère à 7 unités issu de la réaction de couplage « 4+3 ».

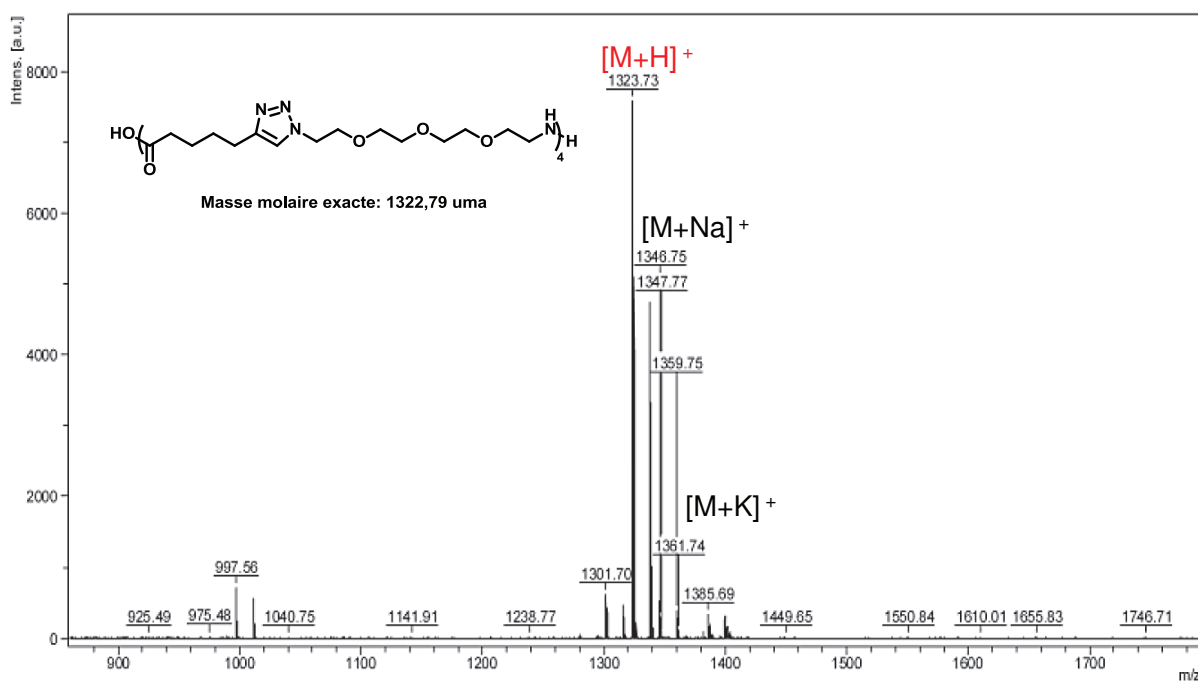


Figure 132. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule à 8 unités issue de la réaction d'addition de l'unité intercalante sur le support soluble P_9 .

Les conditions optimales ont été déterminées avec le système modèle employant l'acide 6-heptynoïque comme unité codante (0). Cependant, les objectifs finaux de cette étude sont la synthèse de macromolécules dont les 8 bits d'information sont uniquement constitués par

des unités codantes (0) mais également la préparation de composés dont la séquence est constituée d'unités codantes (0) et (1). Ce dernier cas est difficilement réalisable avec le système modèle utilisant l'acide 6-heptynoïque comme acide alcynoïque. En effet, les études menées précédemment ont démontré que les unités acides alcynoïques codantes (1) comportant le groupement méthyle en position α de l'acide carboxylique étaient des systèmes plus encombrés au vu des difficultés rencontrées lors de la dernière étape d'amidification pour la préparation de pentamères moléculairement encodés (voir **chapitre II**). Cette conclusion a amené à utiliser l'acide 5-hexynoïque méthylé en position β en tant qu'unité codante (1) et son analogue linéaire en tant qu'unité codante (0) car l'acide 6-heptynoïque substitué en β n'est pas commercial et sa synthèse est relativement coûteuse.

5. Synthèse de macromolécules de séquence [00000000] et [00000110] à base d'acide 5-hexynoïque linéaire et substitué

5.1. Préparation de macromolécules uniquement de séquence [00000000]

Les réactions de couplage ont été effectuées selon les mêmes conditions employées pour le système modèle avec l'acide 6-heptynoïque. Le couplage « 4+3 » a été réalisé avec le PyBOP en présence de DIPEA dans la DMF pendant quatre jours à 60 °C. Ce dernier a été complet au vu de l'analyse de spectrométrie de masse MALDI-ToF qui a indiqué l'absence de réactifs de départ et la présence de la macromolécule à 7 unités ciblée (de séquence [0000]) à 1049,60 (**Figure 133**). L'addition de l'unité intercalante a été également un succès d'après les spectres de masse MALDI-ToF où seules les espèces désirées ont été observées. Les difficultés sont apparues lors du deuxième couplage dit « 8+3 » menant aux macromolécules à 11 unités de construction. En effet, la présence d'octamères provenant de l'étape précédente a montré que la réaction de couplage est incomplète malgré les changements de conditions incluant l'augmentation de la température à 80 °C et la répétition de l'étape de couplage (**Figure 134**).

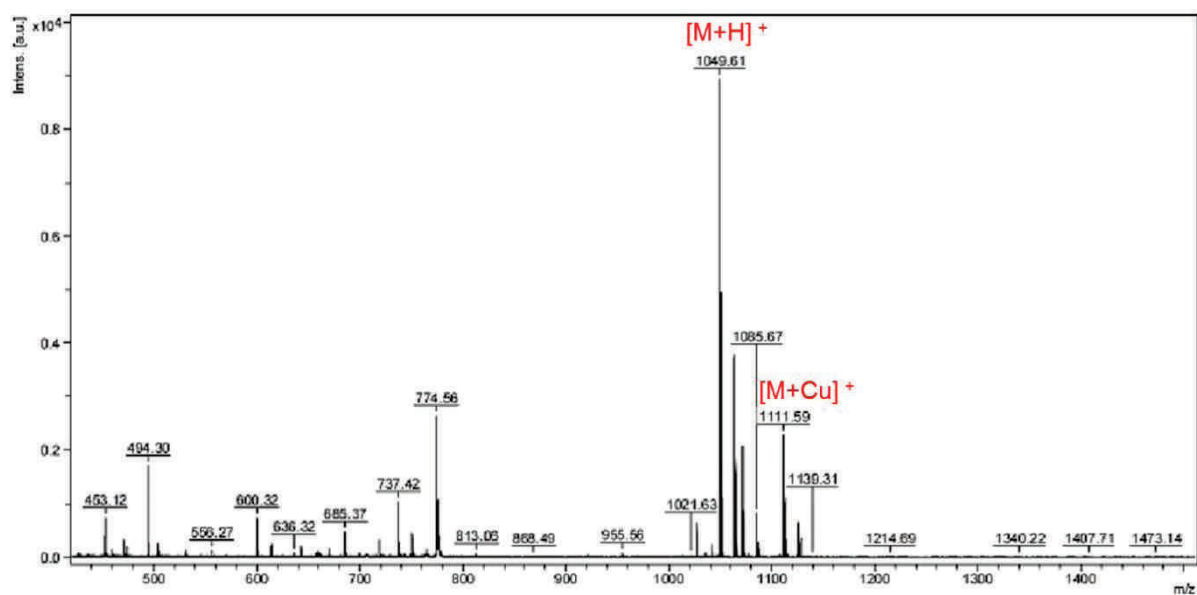


Figure 133. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule issue du couplage « 4+3 » de séquence [0000].

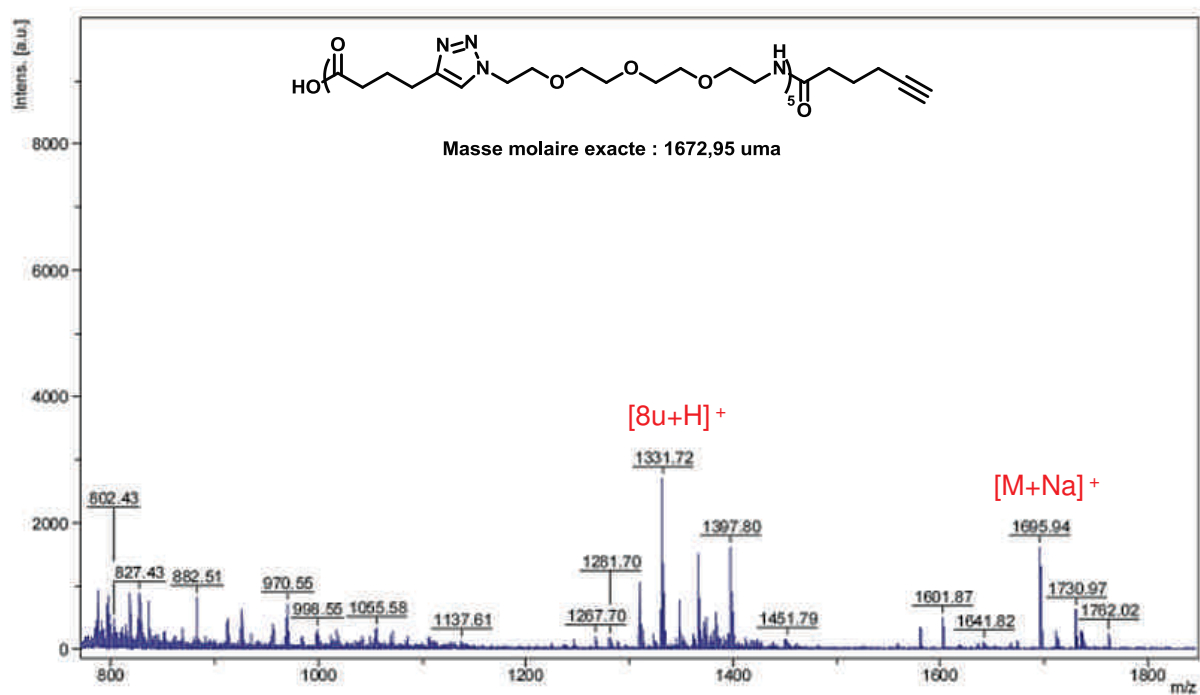


Figure 134. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule de séquence [000000] issue de la réaction de couplage « 8+3 » effectuée avec le PyBOP et la DIPEA dans la DMF à 60 °C pendant quatre jours.

Afin de surmonter ces difficultés, d'autres changements ont été testés et les conditions les plus efficaces sont lorsque la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) a été utilisée comme solvant et lorsque l'acide 5-hexynoïque a été au préalable activé par le PyBOP et la DIPEA avant d'être mis à réagir avec le support soluble. Le succès des réactions de couplage a aussi été dû aux répétitions de ces dernières. En effet, plus la longueur de la chaîne s'agrandit, plus les réactions de ligation s'avèrent difficiles. Pour pallier à ce problème, les phases menant aux macromolécules à 8 et à 11 unités de construction ont été répétées deux fois et la dernière réaction de couplage par amidification trois fois. Les polymères issus des réactions de ligation ont été analysés par SEC où le déplacement vers les masses molaires plus élevées est en accord avec l'ajout de trimères et d'unité intercalante sur la chaîne d'oligomère en croissance. Les polymères provenant du dernier couplage n'ont pas pu être analysés par SEC car ces derniers n'ont pas pu être solubilisés dans le THF en raison de la formation d'agrégats (**Figure 135**).

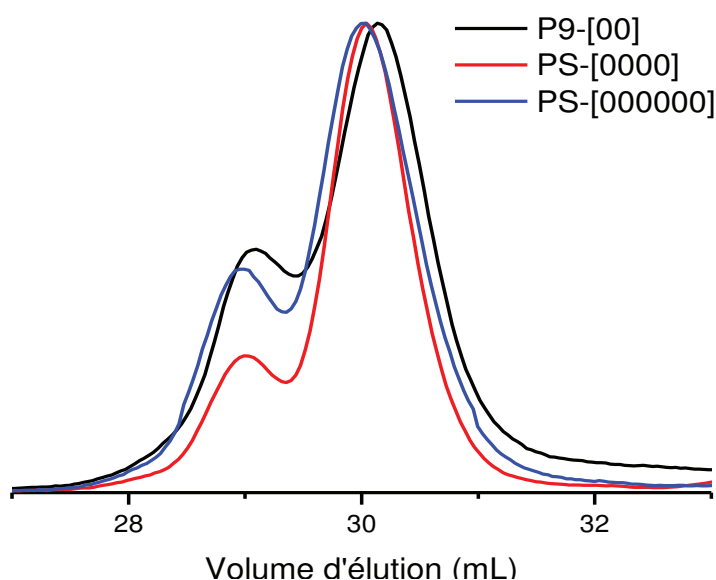


Figure 135. Superposition des chromatogrammes de SEC dans le THF des macromolécules obtenues après les différentes étapes de couplages.

Les macromolécules après chaque ajout de trimères ont été caractérisées par spectrométrie de masse MALDI-ToF. Les spectres de masse ont indiqué à chaque étape de couplage l'obtention des composés ciblés. En effet, le succès du couplage « 4+3 » est confirmé par la présence des espèces $[M+H]^+$ à 1049,60 uma et la superposition des spectres expérimental et théorique (**Figure 136**).

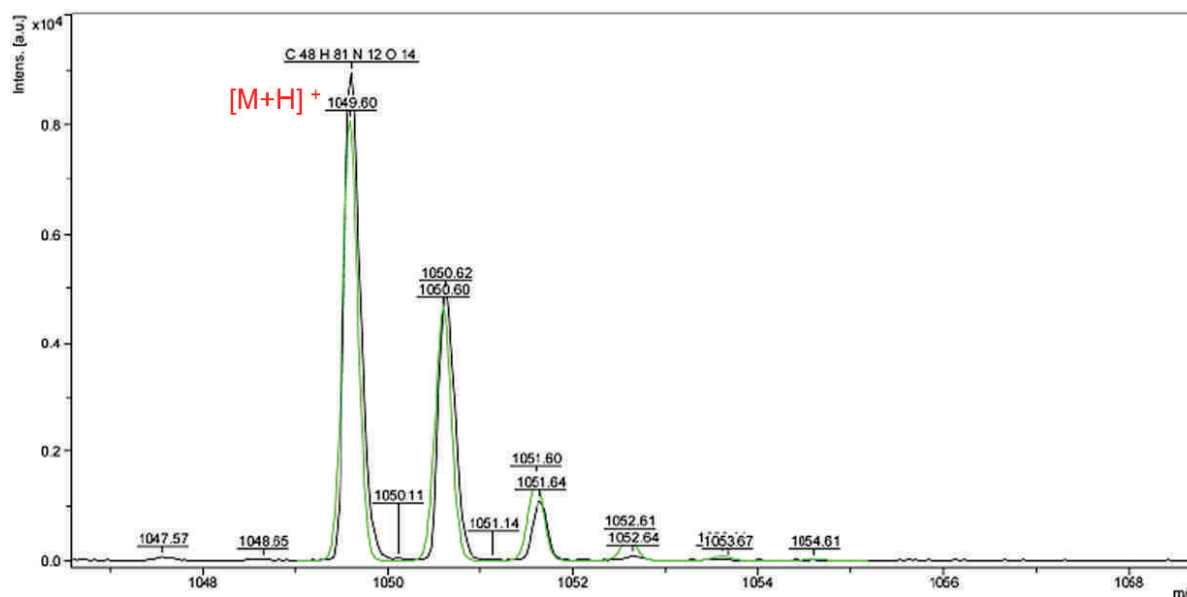


Figure 136. Spectre de masse MALDI-ToF de l'oligomère issu du couplage « 4+3 » en présence de PyBOP/DIPEA dans la NMP mettant en jeu des trimères de séquence [00] (masse expérimentale en noir et théorique en vert).

Il en est de même pour le couplage « 8+3 » dont le succès est corroboré par la seule présence des macromolécules possédant 11 unités de construction à 1674,07 uma et des adduits formés par les cations K^+ et Cu^+ (**Figure 137**).

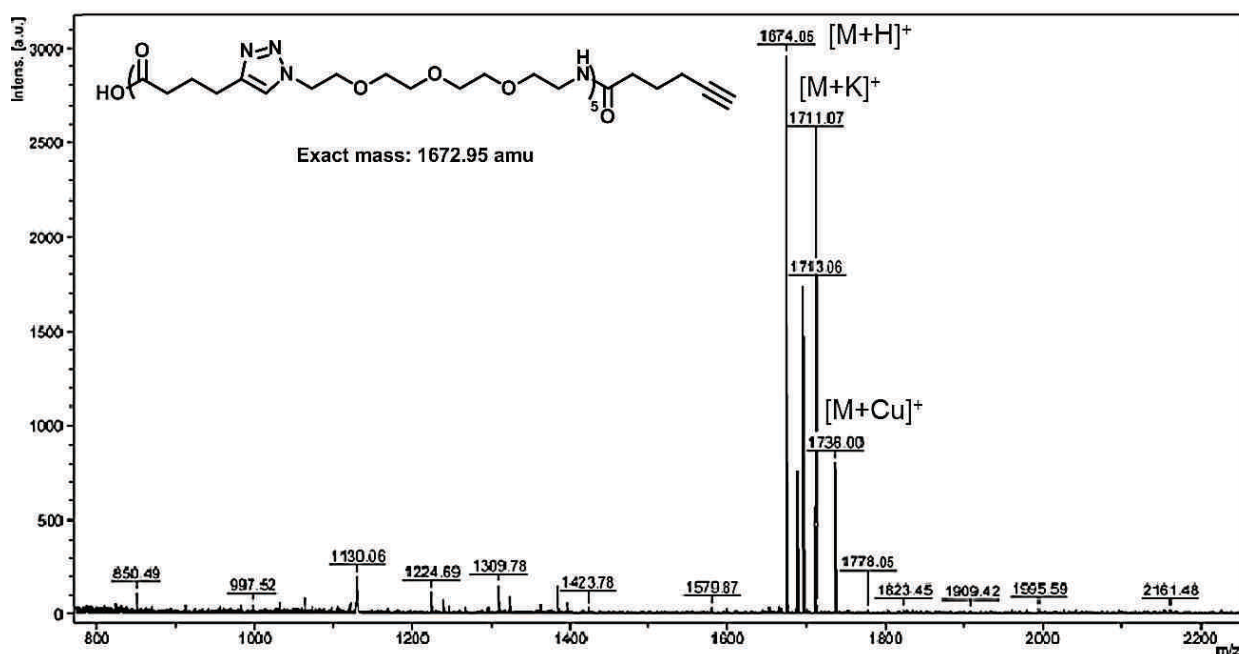


Figure 137. Spectre de masse MALDI-ToF de l'oligomère issu du couplage « 8+3 » en présence de PyBOP/DIPEA dans la NMP mettant en jeu des trimères de séquence [00].

Après trois répétitions de l'étape de couplage « 12+3 » en présence de PyBOP et de DIPEA dans la NMP pendant 4 jours à 60 °C, les octets macromoléculaires ont pu être isolés (**Figure 138**). Leur pureté a été confirmée par l'unique présence des espèces $\{M+Na\}^+$ désirées à 2321,37 uma. Ce qui amène à la conclusion que la méthode par réaction d'amidification dans la NMP a été la méthode la plus efficace pour la préparation de macromolécules de séquence [00000000]. Les masses théoriques et expérimentales des oligomères sont rassemblées dans le **Tableau 3**.

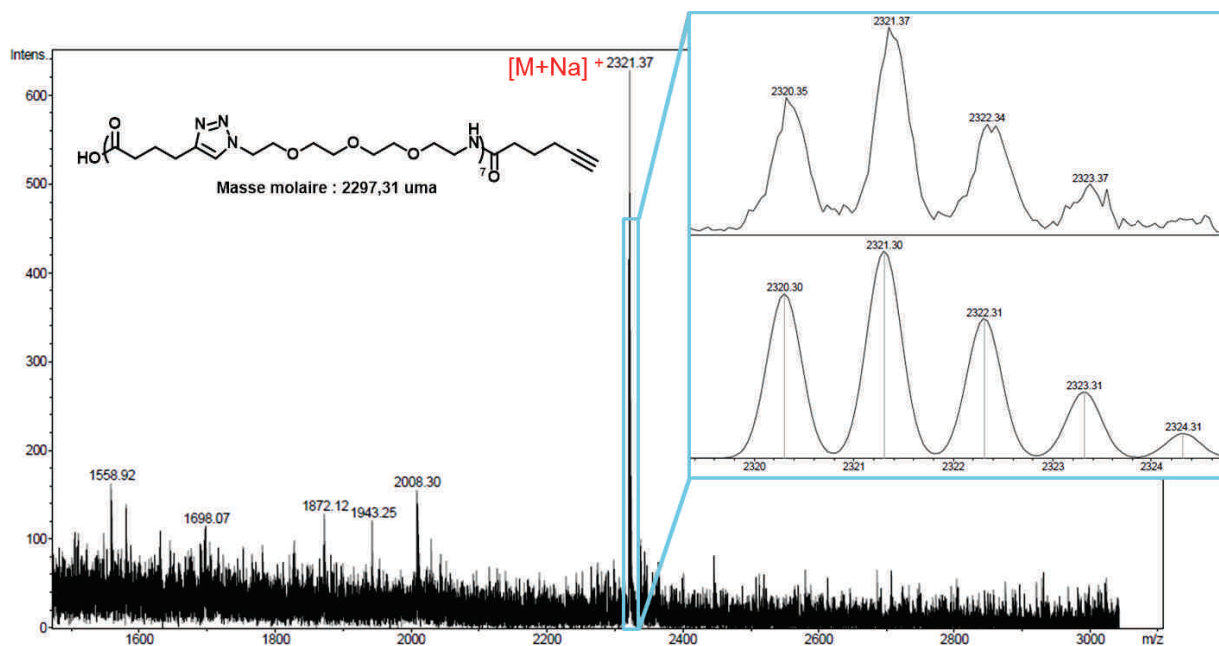


Figure 138. Spectre de masse MALDI-ToF d'une macromolécule contenant 8 bits d'information de séquence [00000000].

Tableau 3. Masses expérimentales et théoriques des composés obtenus avant et après chaque étape de couplage (« 4+3 », « 8+3 » et « 12+3 »).

Séquence de l'oligomère	(a) $[M+H]^+$ ou (b) $[M+Na]^+$	
	Exp.	Calc.
[00]	643,37 (a)	643,377 (a)
[0000]	1049,61 (a)	1049,599 (a)
[000000]	1674,07 (a)	1673,958 (a)
[00000000]	2320,35 (b)	2320,300 (b)

L'efficacité de ce concept a été démontrée à travers la synthèse d'octets macromoléculaires préparés par couplage de trimères encodés. Afin d'étendre notre étude, des macromolécules

possédant des séquences constituées d'unités codantes (0) et (1) ont été synthétisées. En effet, la synthèse de macromolécules composées uniquement d'unités codantes (0) ne peut à elle seule constituer une preuve de concept.

5.2. Préparation de macromolécules de séquence [00000110]

La séquence de la macromolécule ciblée dans cette étude est de type [00000110]. Ce composé a été synthétisé en utilisant les mêmes conditions utilisées pour la préparation de la macromolécule de séquence [00000000]. Des analyses par SEC dans le THF ont permis d'avoir un suivi des étapes de couplage intermédiaires c'est-à-dire celles de type « 4+3 » et « 8+3 ». Pour la même raison exposée plus haut, la dernière réaction de ligation (« 12+3 ») n'a pas non plus pu être exploitée dans ce cas (**Figure 139**). Le déplacement des chromatogrammes issus des couplages « 4+3 » et « 8+3 » vers les masses molaires plus élevées illustre l'augmentation de la masse molaire de la chaîne de la macromolécule en croissance après chaque addition de trimère encodé et de ce fait, confirme leur succès.

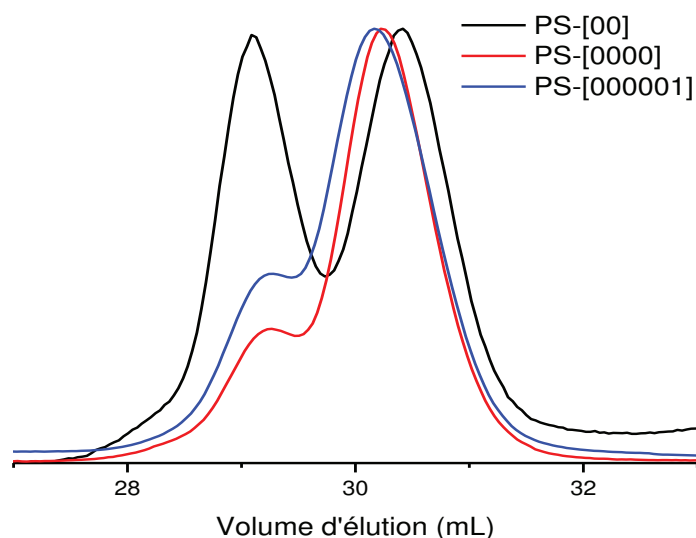


Figure 139. Superposition des chromatogrammes de SEC dans le THF des macromolécules provenant des différentes étapes de couplages.

Les macromolécules obtenues après chaque ligation ont été isolées et caractérisées par spectrométrie de masse MALDI-ToF et ont montré à chaque phase de ligation de trimères l'obtention des composés désirés. Seul le spectre de masse MALDI-ToF des composés finaux est montré ici, le détail des spectres des réactions précédentes se trouvent dans la **partie**

expérimentale section 4.2.7. La seule présence de l'espèce $[M+H]^+$ à 2326,602 uma indique le succès de la troisième réaction de couplage « 12+3 » et aussi la pureté et le caractère monodisperse de la macromolécule obtenue (**Figure 140**). Le **Tableau 4** rassemble les masses exactes théoriques et expérimentales des oligomères provenant des étapes intermédiaires.

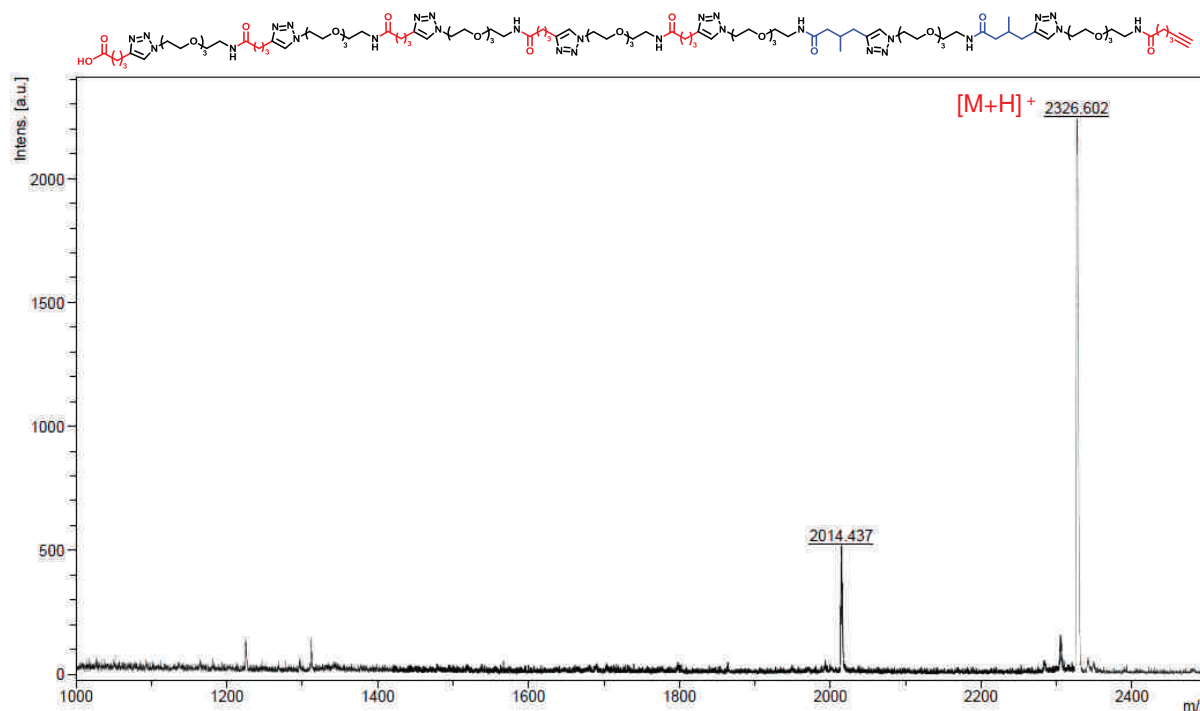


Figure 140. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule encodant 8 bits d'information et dont la séquence [00000110] est constituée d'unités codantes (0) et (1).

Tableau 4. Masses théoriques et expérimentales des oligomères obtenus après des réactions de couplage de type « 4+3 », « 8+3 » et « 12+3 ».

Séquence de l'oligomère	(a) $[M+H]^+$ ou (b) $[M+Na]^+$	
	Exp.	Calc.
[00]	643,37 (a)	643,377 (a)
[0000]	1049,61 (a)	1049,599 (a)
[000010]	1709,98 (b)	1709,960 (b)
[00000110]	2326,602 (a)	2326,349 (a)

6. Conclusions

Des macromolécules synthétiques contenant un octet d'information moléculaire sur leur chaîne ont été préparées par couplages successifs selon une approche « AB+CD » de trimères contenant des dyades. Cette approche met en jeu deux réactions chimiosélectives que sont la réaction d'amidification et la CuAAC. Les macromolécules modèles ciblées dans la première partie de l'étude étaient uniquement constituées de l'unité codante (0) c'est-à-dire d'acide 6-heptynoïque. Plusieurs méthodes de couplage suivant le même schéma de synthèse ont été explorées. Ce dernier a consisté à synthétiser dans un premier temps les tétramères encodés et dans un second temps de coupler ces derniers avec des trimères encodés préalablement synthétisés sur support soluble. Celui-ci a été préparé par ATRP et une fonctionnalisation post-polymérisation permettant de substituer le brome terminal par un noyau triazole a été nécessaire afin de limiter les réactions secondaires dues à la labilité de la liaison C-Br. Deux voies de couplage ont été étudiées : la première a consisté à coupler les trimères par CuAAC tandis que la deuxième a reposé sur une réaction d'amidification. Afin de coupler par CuAAC, les tétramères ont été construits en sens inverse par rapport au schéma réactionnel utilisé pour le couplage par réaction d'amidification. En effet, l'insertion de l'acide 6-heptynoïque a été réalisée par CuAAC tandis que l'unité 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine a été additionnée par réaction d'amidification. L'assemblage dans ce sens a été possible grâce à l'insertion d'une unité intercalante de type acide azidocarboxylique. Malgré les changements de conditions de réaction, les macromolécules obtenues par ligation par CuAAC n'ont pas dépassé le stade d'octamères au vu des chromatogrammes de SEC où aucune évolution n'est perceptible entre le chromatogramme issu du couplage « 4+3 » et celui de type « 8+3 ». Le couplage par réaction d'amidification s'est révélé le plus prometteur et a été optimisé avec les oligomères modèles uniquement composés d'acide 6-heptynoïque en tant qu'unité codante (0). Or dans le but de synthétiser des structures comprenant des unités codantes (0) et (1), l'acide 5-hexynoïque et l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque ont par la suite été utilisés. Cette méthode a permis l'obtention de macromolécules encodant 8 bits d'information uniquement constituées d'acide 5-hexynoïque comme unité codante (0). La pureté des composés finaux et également des macromolécules intermédiaires a été confirmée par spectrométrie de masse MALDI-ToF. La synthèse de macromolécules monodisperses de séquence [00000000] et [00000110] constitue une preuve de concept démontrant qu'un octet moléculaire a pu être encodé sur le squelette de macromolécules synthétiques. D'autre part, les conditions optimisées dans cette étude

permettent d'accéder à n'importe quelle combinaison parmi les 256 plausibles avec ce système. La quantité d'information encodée reste humble mais représente néanmoins une réelle avancée dans le monde des polymères synthétiques. Il serait également intéressant d'étudier la structure de ces macromolécules par microscopie à effet tunnel employant la technique de déposition par faisceaux d'ions couplée à de l'ESI.

CHAPITRE IV

Synthèse d'oligonylons par une approche itérative de type « AA+BB »

1. Introduction

Les polyamides (PA), plus couramment appelés nylons, captivent encore de nos jours l'attention en ingénierie des polymères. Leurs propriétés mécaniques et chimiques remarquables en font des polymères largement utilisés dans l'industrie textile et automobile mais aussi dans la branche de la médecine. Ils sont également étudiés pour leur capacité à former des structures secondaires complexes telles que des foldamères hélicoïdaux¹⁸² ou des feuilletts β .¹⁸³ Les polyamides aliphatiques sont désignés par un (ou plusieurs) chiffre(s) relatif(s) au nombre d'atomes de carbone contenus dans le motif de répétition. Ceux désignés par un seul chiffre (PA de type n) sont en général obtenus après polymérisation par ouverture de cycle d'un lactame tandis que ceux désignés par deux chiffres (PA de type n, m) sont généralement synthétisés par polycondensation entre un diacide carboxylique et une diamine c'est-à-dire par condensation de type AA+BB. Par exemple, le PA 6, un des polyamides les plus étudiés, est issu de la polymérisation par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactame¹⁸⁴ alors que le PA 6,6 est obtenu par condensation entre l'acide adipique et l'hexaméthylènediamine.¹⁸⁵⁻¹⁸⁶ Il est à noter que la bibliothèque de polyamides ne se limite pas uniquement à des polymères aliphatiques. Elle comprend des polyamides de nature diverse et variée tels que les polyarylamides, les polyphthalimides, etc.

Les polyamides peuvent aussi être synthétisés en phase solide. Si la polycondensation donne lieu à des composés ayant en général une polymolécularité élevée, la synthèse supportée, quant à elle, est une des meilleures approches donnant accès à des polyamides monodisperses (voir **chapitre I**, section 3). Cette méthode met conventionnellement en jeu l'addition successive entre une amine et un acide ou entre leurs dérivés. Inspirée de la synthèse peptidique en phase solide, la préparation des polyamides emploie un acide carboxylique soit préalablement activé sous forme d'ester activé ou de chlorure d'acide¹⁸⁷ ou soit activé *in situ* via l'utilisation d'agents de couplage.⁶ De plus, les monomères utilisés comportant des fonctions terminales réactives nécessitent, par conséquent, des étapes de protection et de déprotection rendant la tâche longue et fastidieuse.

Face à ces contraintes, d'autres méthodes ne nécessitant pas toujours de groupements protecteurs ont vu le jour. Dans ce contexte, les groupes de Rose⁹ et Börner^{13,122,188} ont proposé la synthèse sur support solide d'oligoamides par cycles successifs de réactions d'acylation utilisant l'anhydride succinique en tant que source de diacide carboxylique et d'amidification employant des diamines variées.

Nous nous sommes intéressés dans ce contexte à la synthèse d'oligonylons monodisperses sur une résine Wang pré fonctionnalisée avec une glycine par une approche « AA+BB ». Après l'insertion d'un premier diacide carboxylique par une réaction d'estérification, la stratégie repose sur l'amidification alternée entre une diamine de type BB et un diacide carboxylique de type AA (**Schéma 11**). La première étape de ce travail a consisté à tester des conditions de synthèse d'oligonylons 6,6 à base d'acide adipique et d'hexaméthylènediamine (HMDA) sur un support solide et dans lesquelles les réactifs ont été utilisés en excès afin d'éviter des réactions secondaires et de ce fait, l'emploi de groupements protecteurs n'était pas requis.

Dans un second temps, les stratégies de synthèse proposées par les groupes de Börner et de Rose ont été testées et ont finalement servi de support à cette étude. En suivant ces approches, les investigations ont été plutôt centrées sur les oligonylons de type 4,6 préparés à partir de l'anhydride succinique et de l'hexaméthylènediamine. Les objectifs ont été de constituer une bibliothèque d'oligonylons en variant la nature de la diamine et de les coupler pour former des polyamides à séquences périodiques où il serait intéressant d'étudier la structure. En effet, ces derniers sont connus pour leur potentiel à former des structures cristallisées¹⁸⁹ et des fibres¹⁹⁰ mais également pour leur faible solubilité dans la plupart des solvants organiques usuels. De ce fait, les analyses par SEC n'ont pas pu être réalisées au vu de l'équipement disponible à l'institut et les spectres RMN ¹H ont été effectués dans le TFA deutéré.

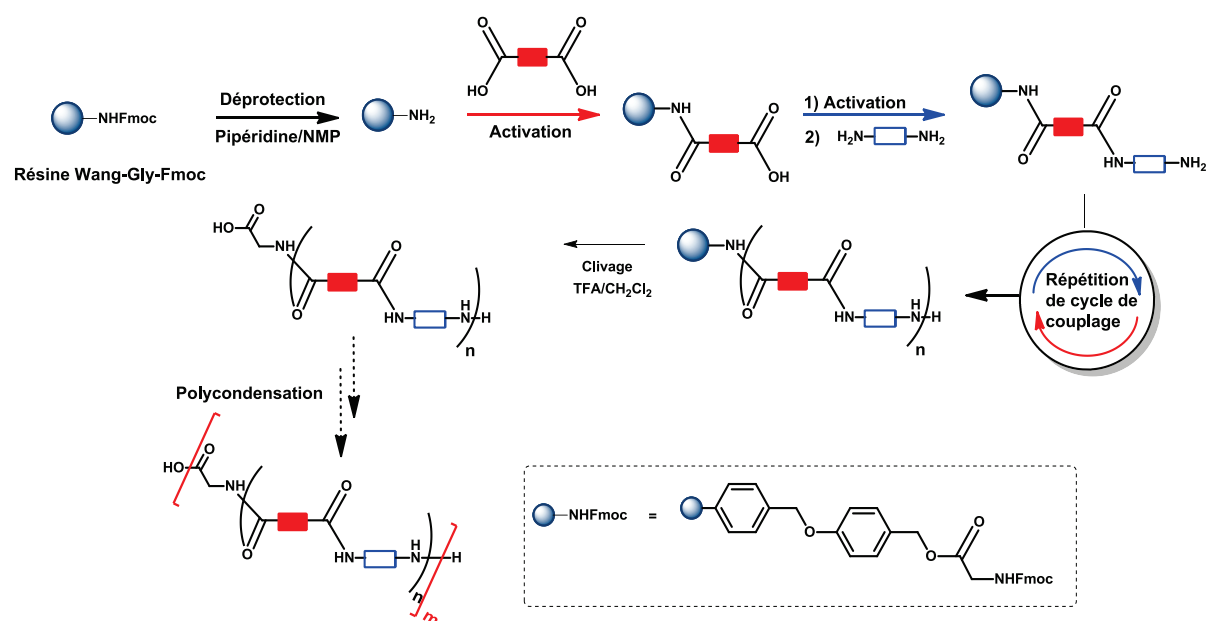


Schéma 11. Stratégie générale de synthèse d'oligonylons en phase solide.

2. Premiers tests de synthèse

Comme précédemment évoqué, l'étude a débuté avec la synthèse d'oligoamides modèles de type nylon 6,6 sur une résine Wang pré fonctionnalisée avec une glycine avec un taux de fonctionnalisation de 0,79 mmol par gramme de résine. Après avoir enlevé le groupement protecteur Fmoc de la glycine, la synthèse a consisté en des ajouts successifs d'acide adipique et d'hexaméthylènediamine activés en présence d'hexafluorophosphate de benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium (PyBOP) et de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) dans le *N,N*-Diméthylformamide (DMF) (Schéma 12). Le produit a été isolé après clivage de la résine en utilisant une solution d'acide trifluoroacétique (TFA) dans le dichlorométhane (DCM) (9/1, v/v).

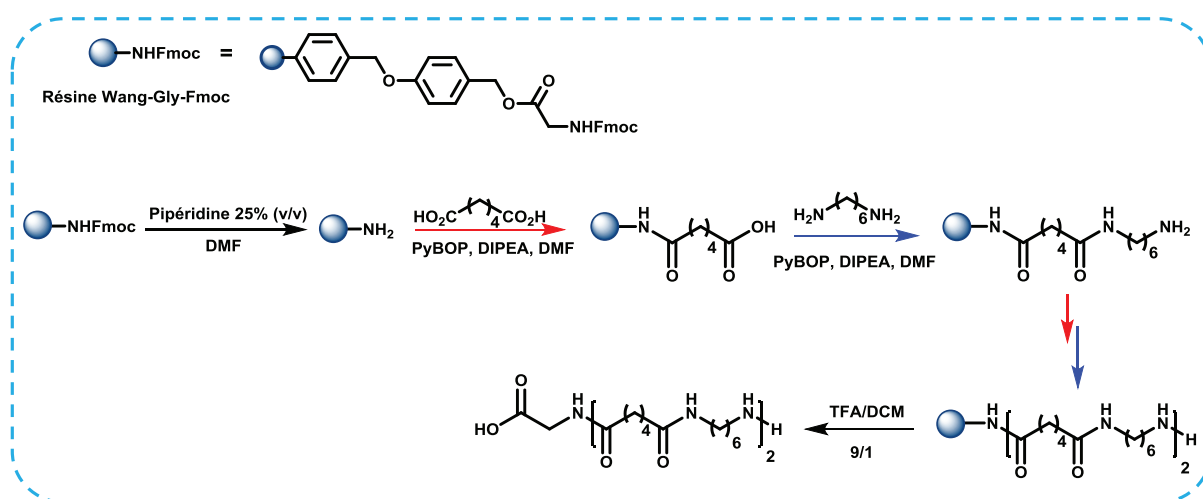


Schéma 12. Schéma réactionnel pour la synthèse d'oligoamides modèles de type nylon 6,6.

Comme il existe peu de moyens simples pour suivre l'avancement des réactions de couplage, ces dernières ont été suivies à l'aide du test de Kaiser en association avec celui au vert de malachite.¹¹⁹⁻¹²⁰ Effectivement, le test de Kaiser permet de détecter la présence d'amine primaire tandis que le test au vert de malachite détecte la présence d'acide carboxylique libre. Ainsi un test de Kaiser positif associé à un test au vert de malachite négatif est le schéma idéal dans le cas d'une réaction complète d'amidification avec l'hexaméthylènediamine. Dans le cas de couplage avec le diacide carboxylique les résultats inverses sont attendus afin de confirmer la présence en bout de toutes les chaînes de la fonction acide carboxylique c'est-à-dire négatif pour le test de Kaiser (absence d'amine primaire) et positif pour le vert de malachite (présence d'acide carboxylique). Dans le but de ne pas utiliser de groupement protecteur, cette première série de tests a consisté à employer

un excès de réactifs de l'ordre de 5 équivalents d'acide adipique et d'hexaméthylènediamine afin de privilégier les réactions intramoléculaires et éviter la formation de réactions de pontage donnant lieu à des espèces pontées non désirées après clivage de l'oligomère de la résine par traitement en milieu acide (**Figure 141**).

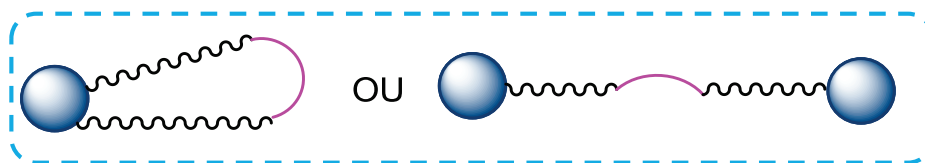


Figure 141. Réactions de pontage entre deux fonctions situées sur une même bille de résine Wang (gauche) ou entre deux fonctions localisées sur deux billes de résine Wang (droite). Le segment en rose représente le point de pontage.

A titre de comparaison pour les caractérisations de structures plus longues donc plus complexes, les essais ont débuté avec des oligonylons comportant une unité diacide carboxylique et diamine au total. Ces derniers étant trop courts pour être purifiés par précipitation dans l'éther diéthylique, leur caractérisation a été réalisée sans purification après clivage de la résine en utilisant un mélange TFA/DCM (9/1). Néanmoins, les protons (b) et (h) ont été observées à 4,27 ppm et à 3,23 ppm respectivement sur le spectre RMN ^1H (**Figure 142**) réalisé dans le TFA deutéré ($\delta = 11,45$ ppm).

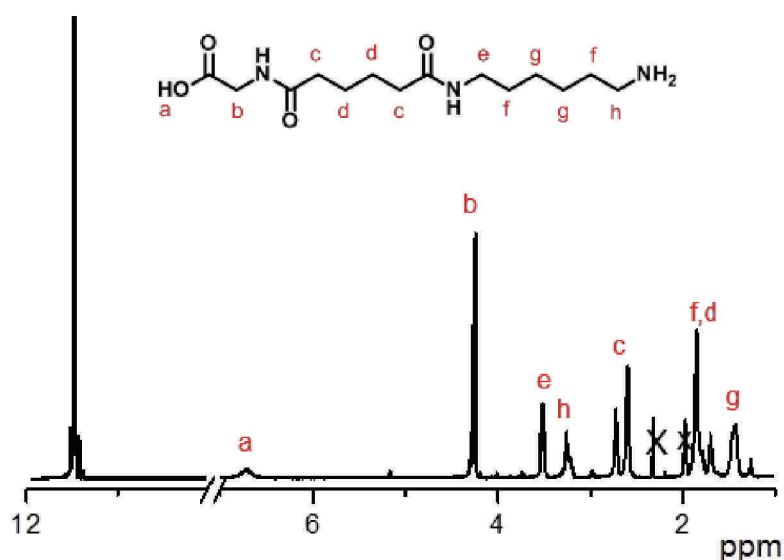


Figure 142. Spectre RMN ^1H dans le TFA deutéré de l'oligoamide préparé par l'addition d'un acide adipique et d'une hexaméthylènediamine.

Les investigations ont été par la suite focalisées sur la synthèse d'oligoamides à quatre unités obtenus par l'addition alternée de diacides carboxyliques et diamines. Ces derniers ont été caractérisés par RMN ^1H dans le TFA deutéré (**Figure 143**). Les signaux observés en RMN ^1H sont similaires à ceux obtenus précédemment. Effectivement, tout comme son analogue à deux unités, des massifs de signaux caractéristiques des méthylènes des chaînes alkyles des unités de construction (d, f, g) entre 1 et 3 ppm ainsi que ceux équivalents aux protons en position α de la fonction amine (h) entre 3 et 4 ppm sont présents dans le cas d'oligoamides à quatre unités.

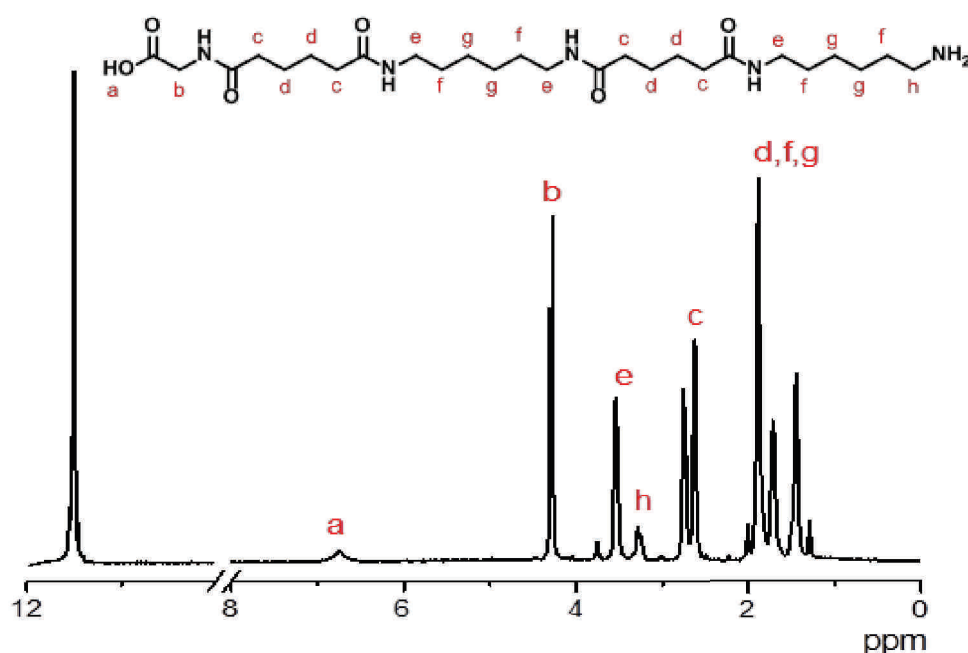


Figure 143. Caractérisation par RMN ^1H dans le TFA deutéré de l'oligo nylon 6,6 à quatre unités préparé par l'addition alternée d'un acide adipique et d'une hexaméthylènediamine.

Des analyses de spectrométrie de masse ont été effectuées afin de compléter la caractérisation de ces composés (**Figure 144**). Ces dernières réalisées par ionisation par électrospray (ESI) ont indiqué qu'en plus des espèces désirées, la présence des composés issus de réactions pontées a été aussi observée. Toutes les structures potentielles correspondant à un pontage ont été envisagées et sont représentées sur la **Figure 145** où l'unité indiquée en rose correspond au point de pontage. Ainsi, les pics à 487,351 uma et à 719,606 uma sont caractéristiques des espèces pontées 2 et 3 (**Figure 145**). Ce phénomène permet également d'expliquer pourquoi les intégrations ne correspondaient pas lors de l'analyse des spectres RMN ^1H .

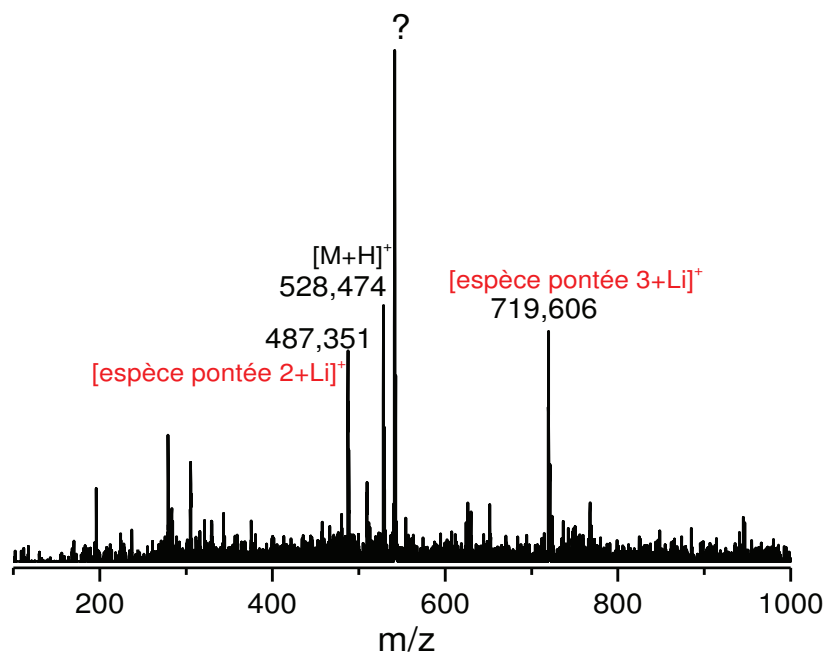


Figure 144. Spectre de masse ESI en mode positif de l'oligoamide 6,6 à quatre unités obtenu par l'addition alternée d'un acide adipique et d'une hexaméthylènediamine.

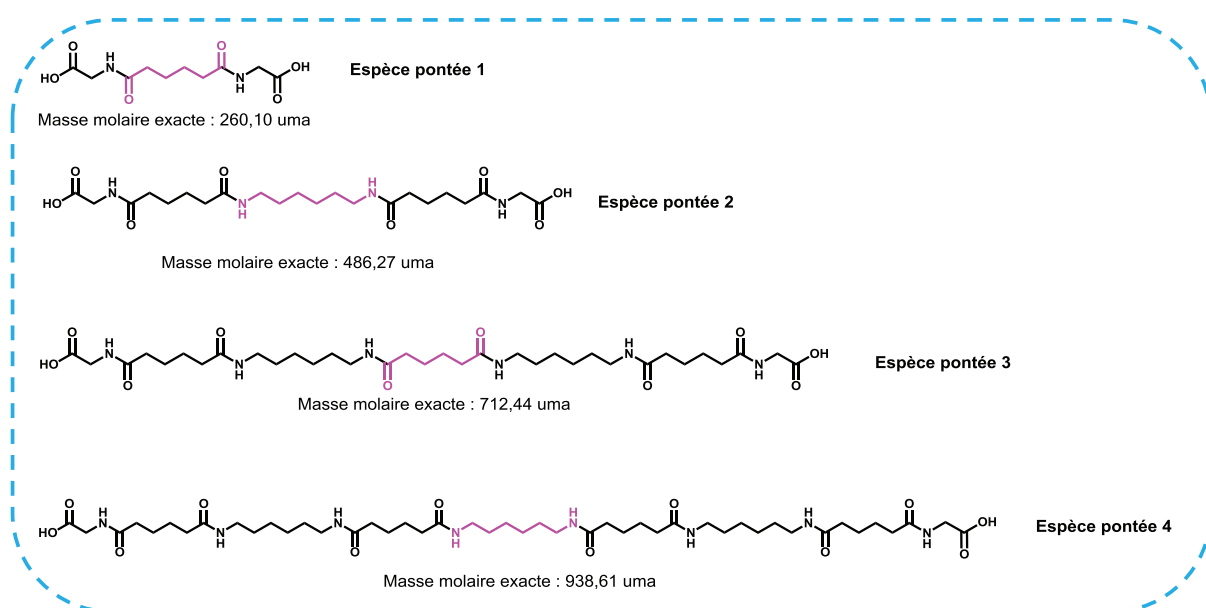


Figure 145. Représentation des espèces pontées possibles lors d'une synthèse d'oligoamide 6,6 à quatre unités.

Malgré l'excès de réactifs utilisé, cela n'a pas permis de privilégier les réactions intramoléculaires et ainsi éviter les réactions de pontage. Face à ces résultats, l'idée a été

d'utiliser une résine Wang ayant un taux de fonctionnalisation plus faible afin de limiter les réactions parasites intrabille de résine (cas représenté à gauche sur la **Figure 141**). En effet, cela limiterait le phénomène avec une fonctionnalisation moins importante étant donné que les fonctions à réagir sont moins nombreuses et par conséquent plus espacées.

Les tests ont été poursuivis avec une résine ayant un taux de greffage de 0,22 mmol par gramme. Les composés ciblés restent toujours les oligonylons 6,6 comportant quatre unités. Ces derniers ont été caractérisés par spectrométrie de masse ESI (**Figure 146**). Toutefois, les réactions parasites ont encore persisté même avec une résine peu fonctionnalisée c'est pourquoi une autre stratégie de synthèse a été mise en place.

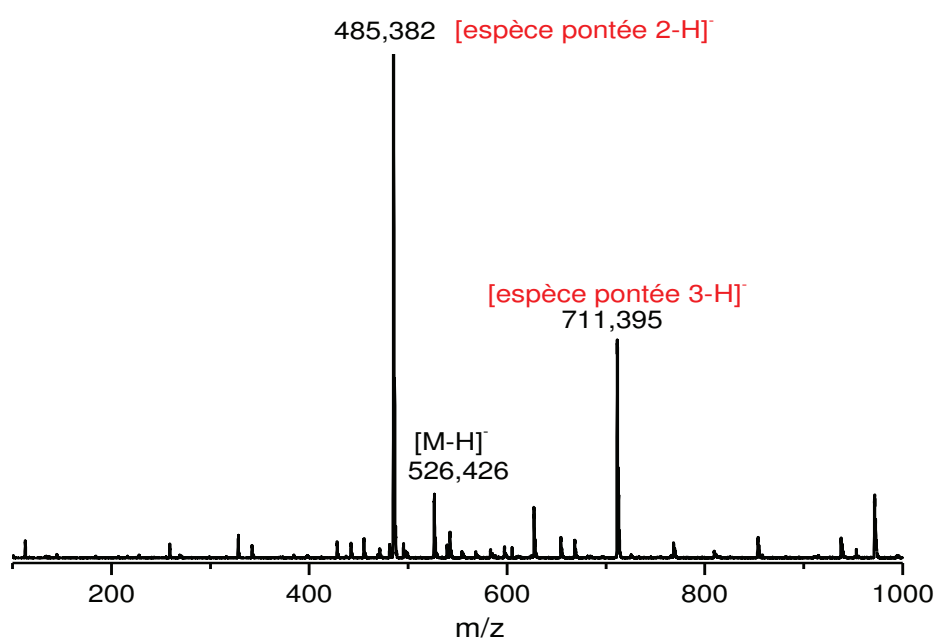


Figure 146. Spectre de masse ESI en mode négatif de l'oligoamide 6,6 à quatre unités.

3. Synthèse d'oligonylons 4,6 préparés à partir d'anhydride succinique et d'hexaméthylènediamine en présence de PyBOP et de HOBt

L'approche décrite par Börner et ses collaborateurs a reposé sur des cycles successifs d'acylation employant l'anhydride succinique comme source de diacide carboxylique et d'amidification avec des diamines variées. Il s'agit dans ce travail de synthétiser des oligoamides de type nylon 4,6 en reprenant les conditions développées par le groupe de Börner c'est-à-dire *via* l'addition alternée d'anhydride succinique et d'hexaméthylènediamine en présence de PyBOP comme agent de couplage en présence d'HOBt (**Schéma 13**). L'utilisation de l'anhydride succinique a permis de prévenir les

réactions de pontage formées par l'acide tandis que l'utilisation de 10 équivalents d'hexaméthylènediamine au lieu de 5 comme précédemment, privilégierait les réactions intramoléculaires par rapport aux réactions pontées.

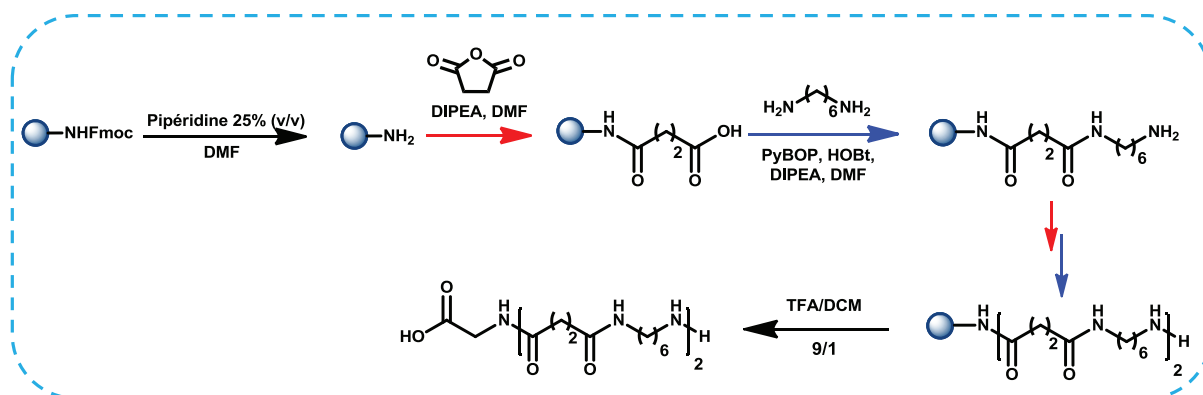


Schéma 13. Schéma réactionnel pour l'obtention de l'oligonylon 4,6.

Ces composés ont été caractérisés par RMN ^1H réalisé dans le TFA deutéré. Les signaux spécifiques aux protons en position α des fonctions amides (d, c) situés à 3,05 ppm et à 3,56 ppm respectivement ont été observés (**Figure 147**). De plus, la présence des protons caractéristiques de la glycine (b) à 4,36 ppm a été localisée. L'aspect moins défini des signaux par rapport au spectre du diamide est encourageant puisque les tétraamides sont plus longs et laisse penser que ces derniers ont bien été formés.

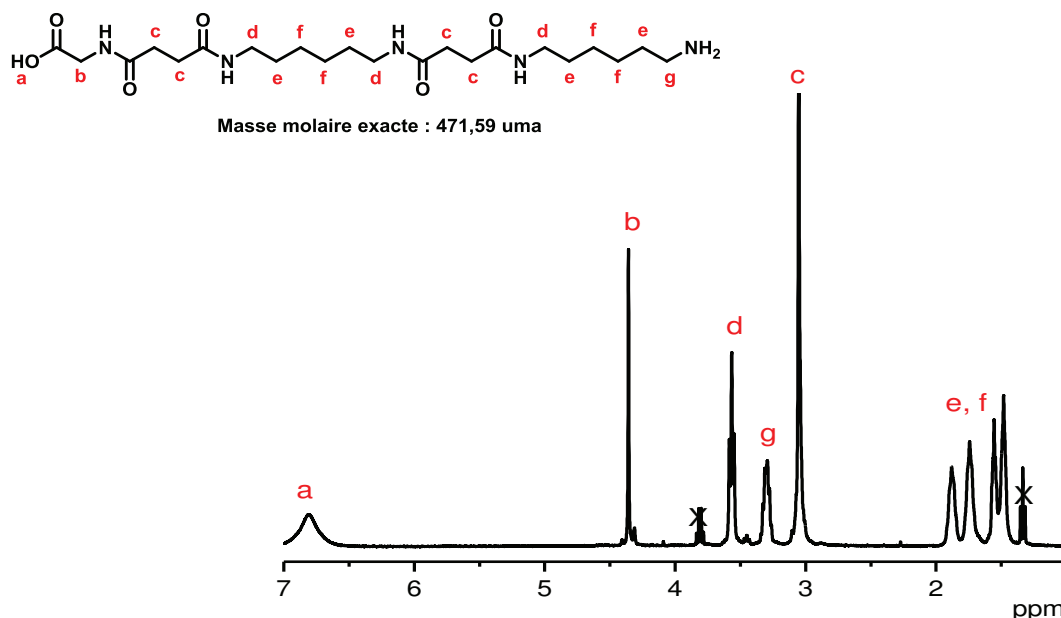


Figure 147. Caractérisation par RMN ^1H dans le TFA deutéré de l'oligonylon 4,6 à quatre unités.

Les analyses ont été aussi complétées par spectrométrie de masse ESI. Cette dernière a révélé la présence d'espèces pontées 2 formées par l'hexaméthylènediamine (**Figure 148**). Le remplacement de l'acide adipique par l'anhydride succinique s'est révélé efficace puisque les espèces pontées dues au diacide carboxylique n'étaient pas présentes. En effet, la réaction de couplage a eu lieu après l'ouverture du cycle de l'anhydride succinique empêchant ainsi la formation de réactions non désirées. Cependant l'augmentation de l'excès de diamine n'a pas suffi.

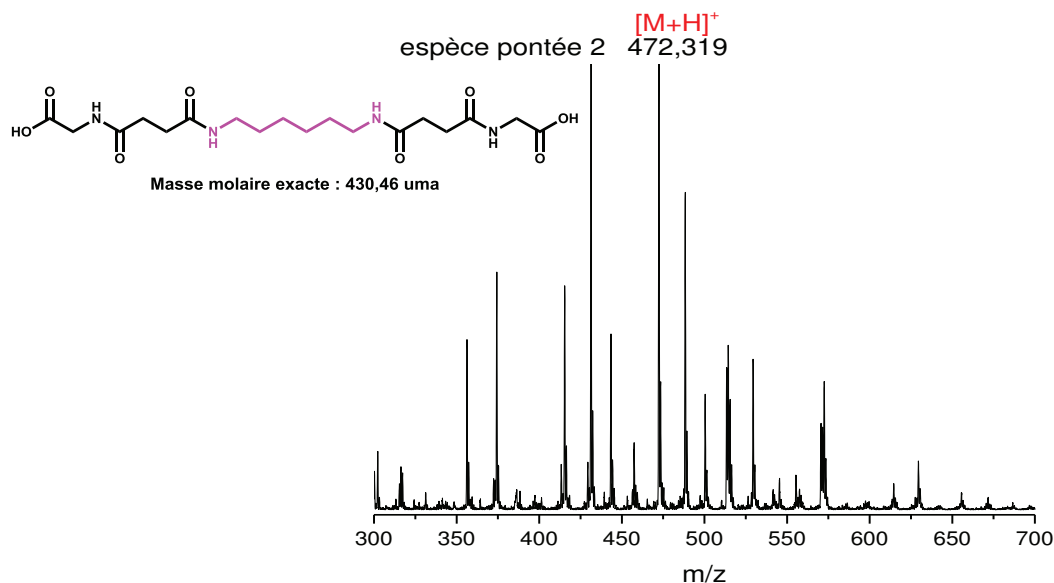


Figure 148. Analyse par spectrométrie de masse ESI de l'oligonylon 4,6 à quatre unités.

4. Synthèse d'oligonylons 4,6 préparés à partir d'anhydride succinique et de diamines variées en présence de carbonyldiimidazole et d'HOBt

4.1. Synthèse d'oligoamides à base d'anhydride succinique et d'hexaméthylènediamine

En raison des résultats mitigés obtenus avec la méthode du groupe de Börner, les conditions de synthèse décrites par Rose et al.⁹ ont été testées. Elles comprennent trois étapes en partant d'une résine ayant comme fonction terminale une amine (**Figure 149**) :

- (i) **acylation** avec un dérivé diacide carboxylique
- (ii) **activation** avec un carbonyldiimidazole
- (iii) **aminolyse** avec une diamine

D'après ces conditions, l'étape d'acylation a été effectuée avec l'anhydride succinique comme dérivé diacide carboxylique en présence d'HOBt suivie par l'activation de ce dernier par le carbonyldiimidazole (CDI). Ensuite, l'étape d'amidification dénommée aminolyse, a été effectuée avec l'hexaméthylènediamine en présence d'HOBt. Ces étapes ont été répétées jusqu'à l'obtention de l'oligomère désiré (Schéma 14). 60 équivalents de diamine ont été employés comparés à 14 équivalents dans les conditions décrites par le groupe de Börner.

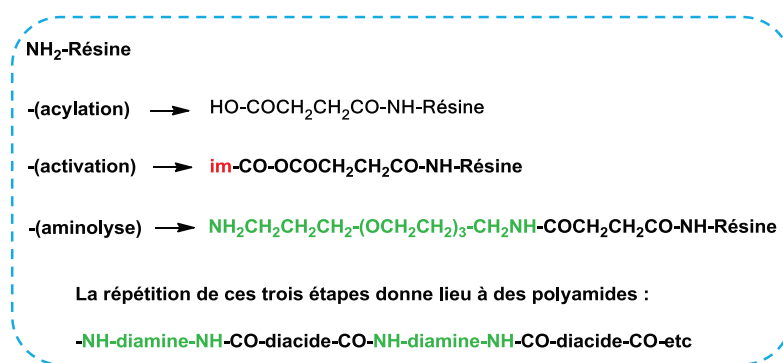


Figure 149. Stratégie de synthèse de polyamides décrite par Rose et al.

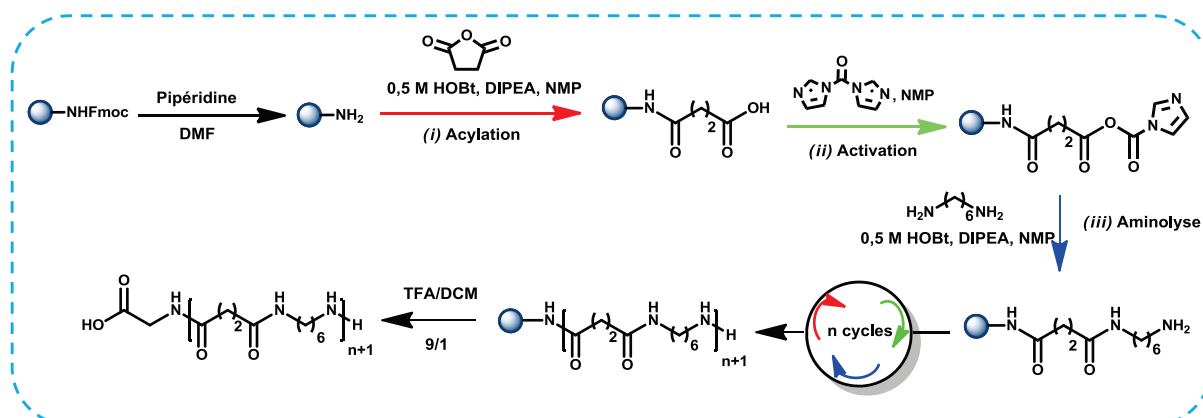


Schéma 14. Schéma réactionnel de synthèse selon les conditions de Rose et al.

Dans le but de comparer les deux approches, les composés ciblés étaient comme précédemment des tétraamides de type 4,6 préparés selon les conditions employées par Rose et al. à partir d'anhydride succinique et d'hexaméthylènediamine. Ces derniers ont été caractérisés par spectrométrie de masse ESI (Figure 150). L'approche de Rose s'est révélée efficace puisque le spectre de masse a uniquement montré la présence des composés désirés, soit l'absence de signaux spécifiques aux espèces pontées. Ces résultats encourageants nous ont amené à cibler des oligoamides plus longs c'est-à-dire des hexaamides 4,6.

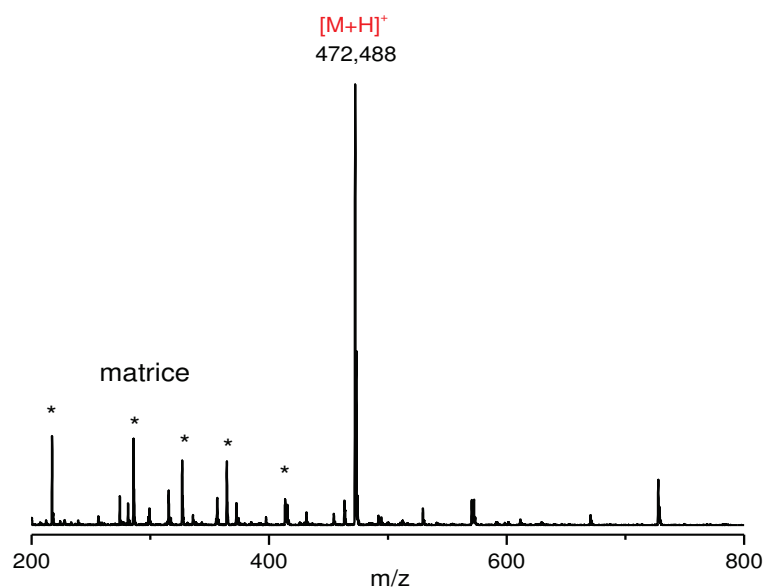


Figure 150. Spectre de masse MALDI-ToF du tétraamide 4,6 obtenu en suivant l'approche décrite par Rose c'est-à-dire par l'addition alternée de l'anhydride succinique et de l'hexaméthylènediamine.

Les hexaamides issus de la synthèse suivant la méthode proposée par Rose ont été caractérisés par RMN ^1H (**Figure 151**). La présence des protons (d) en position α des fonctions amides, ainsi que ceux en α de l'amine (g) situés respectivement à 3,45 ppm et à 3,24 ppm a été observée et a corroboré la formation des composés visés.

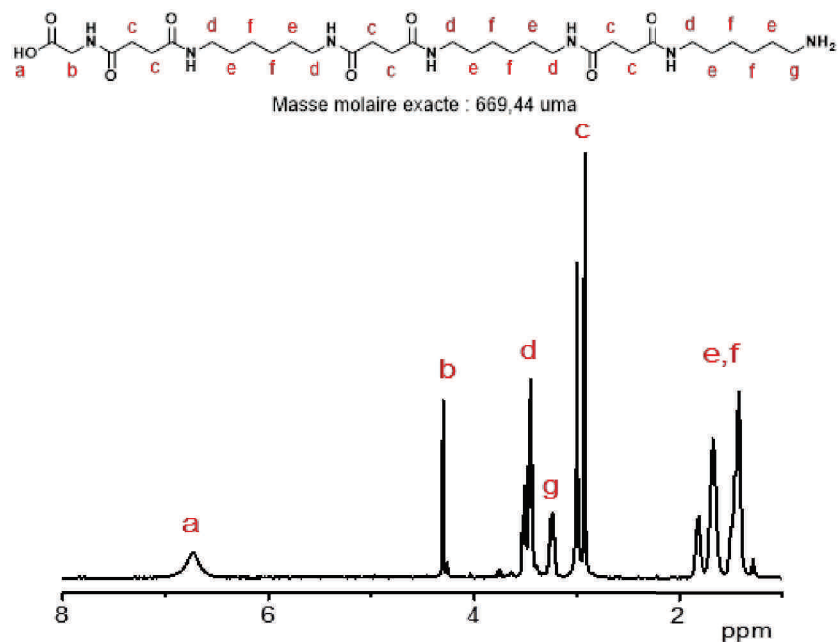


Figure 151. Analyse par RMN ^1H dans TFA deutéré de l'hexaamide 4,6 préparé selon l'approche décrite par Rose.

L'analyse par spectrométrie de masse MALDI-ToF est venue compléter celle par RMN ^1H (Figure 152). La présence des pics correspondant aux espèces $[\text{M}+\text{H}]^+$ et autres adduits formés avec des cations de nature variée (Na^+ , K^+) ont conforté l'obtention des hexaamides ciblés. Si les réactions de pontage ont pu être évitées lors de la synthèse des tétraamides 4,6, ces dernières restent cependant encore existantes dans le cas des hexaamides. Néanmoins, les valeurs des intégrales observées en RMN ^1H ont correspondu à ce qui était attendu et de ce fait, ont attesté la forte diminution du phénomène de pontage (voir Figure 181 de la partie expérimentale).

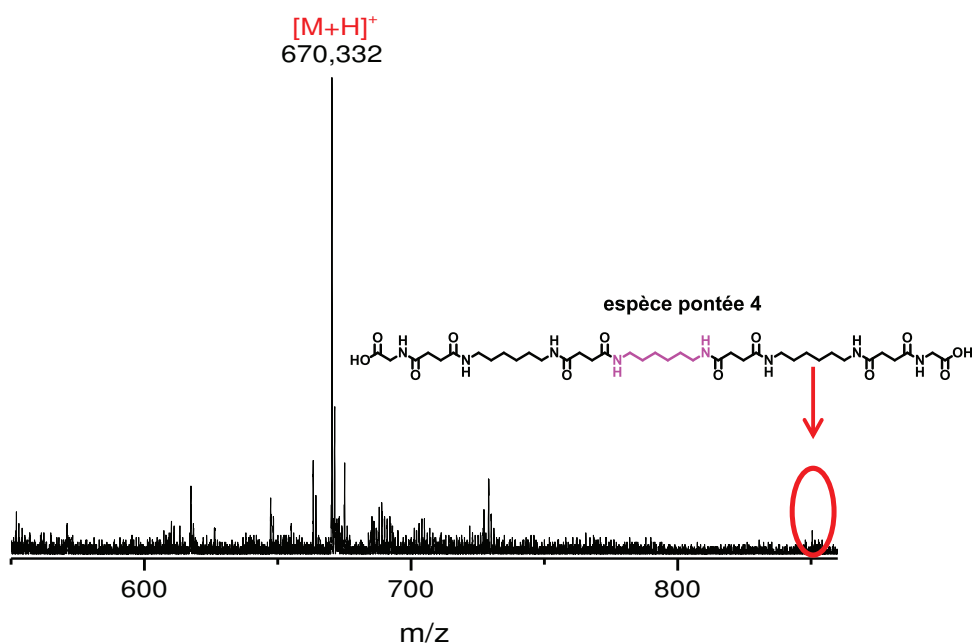


Figure 152. Spectre de masse MALDI-ToF de l'hexamide 4,6 obtenu avec l'approche développée par Rose.

4.2. Préparation d'hexaamides 4,6 par variation de la nature de la diamine

Un des objectifs de cette étude a été de créer une bibliothèque d'oligoamides préparés selon les conditions développées par Rose pour former par la suite une série de polyamides à séquence contrôlée. La manière de créer cette bibliothèque a été de choisir d'autres dérivés de diacides ou diamines constituant ces hexaamides c'est-à-dire de choisir des dérivés soit de l'anhydride succinique soit de l'hexaméthylènediamine. Le choix s'est porté sur la diamine car peu de dérivés d'anhydride succinique sont commercialisés et que leur coût est non négligeable.

Un premier essai de synthèse d'oligoamides a été réalisé à partir du *para*-xylylènediamine et de l'anhydride succinique. Cette diamine a été choisie en raison de l'aromaticité de son cycle qui permettrait d'introduire des interactions π - π à l'oligomère. Cependant la diamine choisie n'est pas soluble dans les conditions employées par Rose c'est-à-dire dans le mélange HOBt/NMP. Des tests de solubilité ont été effectués par conséquent dans le méthanol, le THF, le chloroforme, le dichlorométhane, le xylène et le toluène. Le meilleur solvant pour solubiliser la diamine est le méthanol. Cependant, ce solvant est incompatible avec la synthèse sur une résine Wang à base de polystyrène car tout comme l'eau, ce dernier induit la compaction de la résine or le bon gonflement d'une résine est un facteur essentiel à l'efficacité des réactions. En effet, la résine est une bille de polystyrène réticulé et même si les réactions peuvent se faire à la surface, la plupart de ces réactions ont lieu à l'intérieur de la matrice de polystyrène de ce fait, il est important de maintenir un bon gonflement de cette dernière pour éviter le confinement. Face à ces contraintes, les études ont été poursuivies avec un autre dérivé de diamine c'est-à-dire avec le 1,4-bis(aminométhyl)cyclohexane (**Figure 153**). Tout comme la *para*-xylylènediamine, cette dernière a été choisie dans un souci de maintenir le même nombre de carbones séparant les fonctions amines que son prédécesseur linéaire. Les premiers essais ont débuté avec la synthèse de composés comportant quatre unités au total puis six unités dans un second temps.

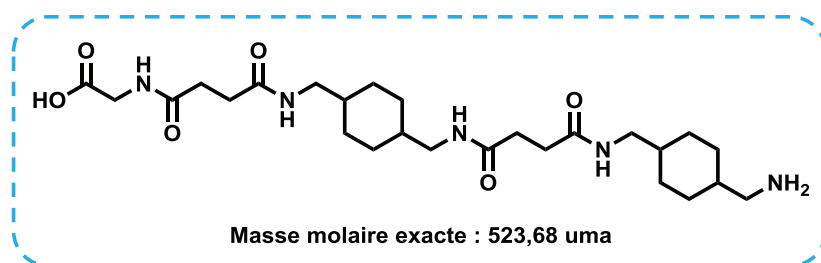


Figure 153. Structure des oligoamides ciblés.

Les espèces visées ont été construites par l'addition alternée de l'anhydride succinique et du 1,4-bis(aminométhyl)cyclohexane sur une résine Wang fonctionnalisée avec une glycine et séparées de la résine par un clivage dans un mélange de TFA/DCM (9/1). L'analyse par spectrométrie de masse MALDI-ToF a montré la présence inattendue de dimères et d'impuretés en plus de celle des composés voulus (**Figure 154**). Cette réaction aurait probablement eu lieu durant le clivage. En effet, il se pourrait que par ce clivage en milieu acide, les composés bifonctionnels comprenant un acide carboxylique et une amine seraient libérés favorisant ainsi une réaction entre eux-mêmes. L'hypothèse d'un éventuel pontage a

été écartée dans la mesure où les espèces pontées présentent toutes des fonctions acides carboxyliques terminales (**Figure 145**)

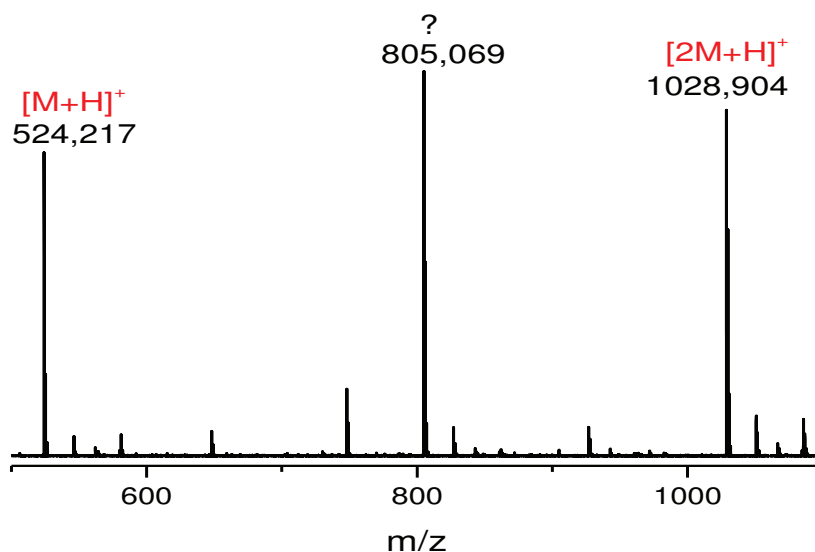


Figure 154. Spectre MALDI-ToF de l'oligoamide préparé à partir de deux unités anhydrides succiniques et deux unités 1,4-bis(aminométhyl)cyclohexanes.

Afin de vérifier la viabilité de cette hypothèse, une série d'oligoamides à six unités basée sur le même couple de diacide carboxylique et diamine a été préparée. Cependant, avant clivage, la fonction amine terminale de ces espèces a été protégée par un groupement Fmoc dans le but d'éviter d'éventuelles dimérisations. La réaction de protection a été réadaptée de la littérature et a consisté en l'utilisation du groupement chlorure de fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc-Cl) en présence de triéthylamine.¹⁹¹ Ces composés ont été caractérisés par RMN 1H ce qui a permis d'observer des signaux spécifiques aux protons (g) du cycle de la diamine aux environs de 2-3 ppm ou encore ceux du groupement protecteur Fmoc compris entre 7 et 8 ppm (**Figure 155**).

L'analyse complémentaire par spectrométrie de masse MALDI-ToF a montré l'unique présence des pics correspondant aux espèces désirées à 971,081 uma ainsi que la présence d'adduits formés avec d'autres cations variés (**Figure 156**). La présence de signaux caractéristiques de protons appartenant au cycle de la diamine (f et g) situés à 0,75 à 1,55 ppm en RMN 1H a permis de corroborer la formation des composés désirés.

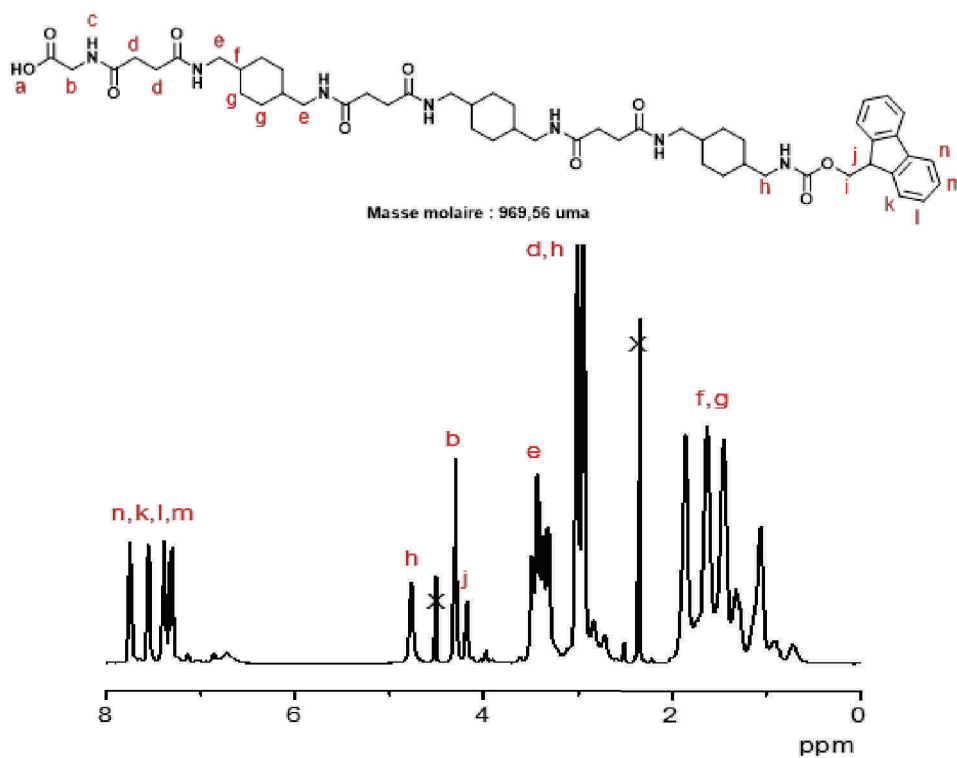


Figure 155. Analyse par RMN ^1H dans le TFA deutéré de l'oligonylon à base de 1,4-bis(aminométhyl)cyclohexane et d'anhydride succinique.

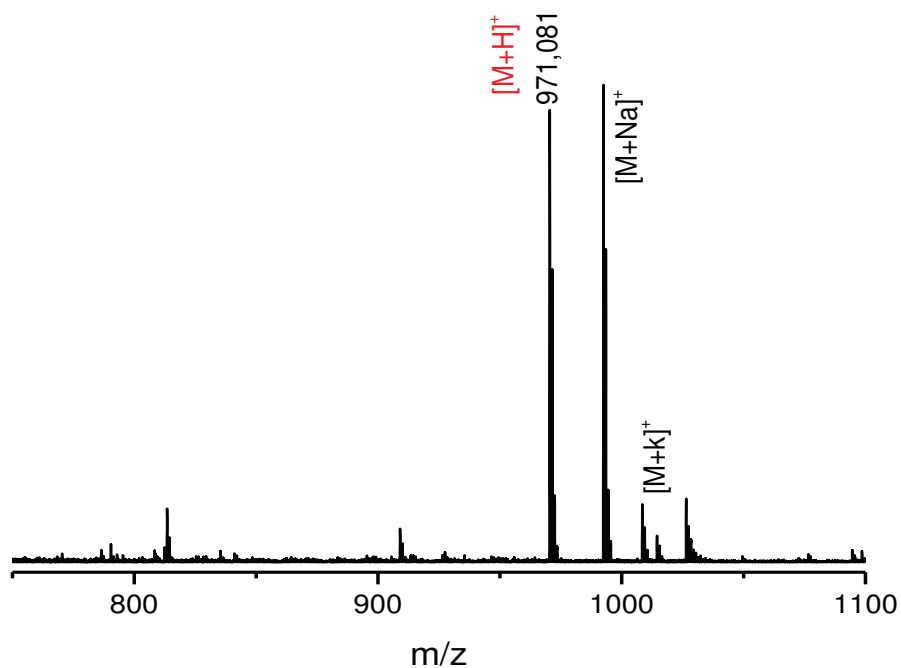


Figure 156. Spectre de masse MALDI-ToF de l'oligonylon formé à partir du 1,4-bis(aminométhyl)cyclohexane et de l'anhydride succinique.

5. Optimisation de la synthèse d'oligoamides 4,6

5.1. Purification des hexaamides

Même si les conditions de synthèse ont été améliorées avec l'approche décrite par Rose, les espèces pontées n'ont néanmoins pas pu être évitées avec l'approche « AA+BB ». Par conséquent, des tentatives de purification ont été effectuées. Elles ont consisté à séparer les oligoamides non pontés des espèces pontées suivant les conditions décrites par Brisson et al.⁸ Les composés pontés comprennent deux fonctions acides carboxyliques terminales tandis que ceux non pontés sont bifonctionnalisés avec une amine et un acide carboxylique. De ce fait, par un traitement acide dans un premier temps avec un mélange de bromure d'hydrogène (HBr) à 33% dans l'acide acétique (AcOH) suivi d'un mélange de HBr à 1% dans le méthanol, les composés désirés c'est-à-dire non pontés auront leur fonction amine terminale protonée tandis que les autres n'ayant que des fonctions acides carboxyliques terminales ne le seront pas. Ainsi ces derniers seront insolubles dans le méthanol et pourront être séparés des composés désirés par filtration puisque ceux-ci seront solubles dans le solvant et pourront être isolés après traitement avec une solution alcaline (**Figure 157**).

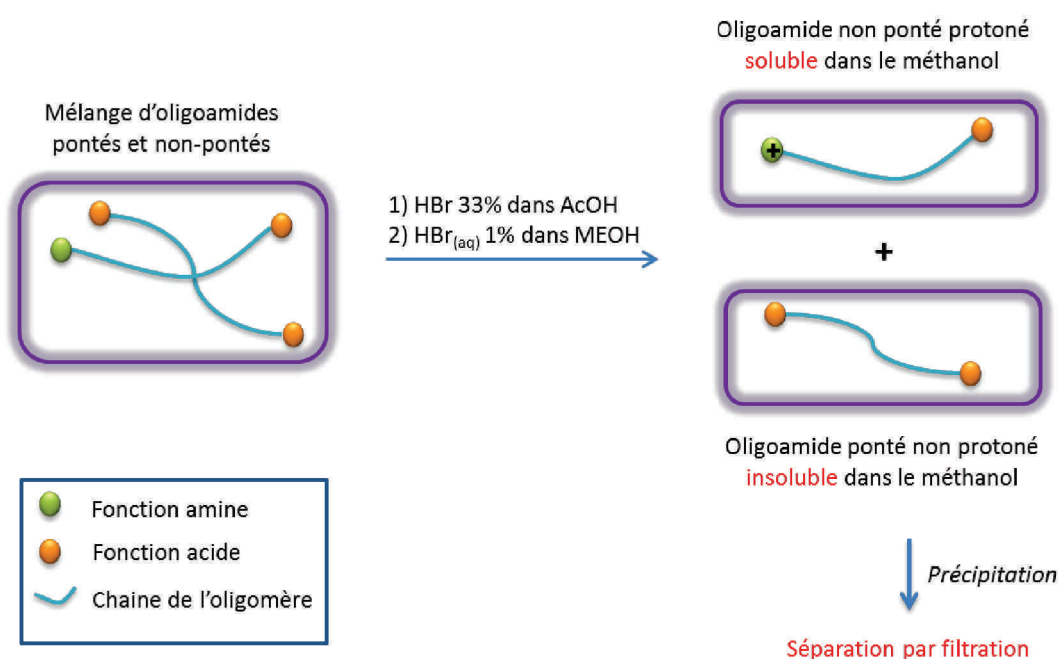


Figure 157. Stratégie de purification des oligoamides.

Cette méthode n'a pas fonctionné avec les oligoamides étudiés car aucune précipitation n'a été observée. La différence entre les espèces pontées et les espèces non pontées semblerait ne

pas être assez marquée pour conduire à une précipitation puisqu'elle se situe uniquement au niveau de la protonation de l'amine terminale. En attente de trouver de meilleures conditions de purification, la synthèse a été optimisée.

5.2. Diminution des excès en réactifs

En effet, les résultats très encourageants obtenus avec l'approche de Rose et al. ont amené à optimiser ces derniers. L'objectif dans un premier temps a été de réduire le nombre d'équivalents d'hexaméthylènediamine qui s'élevait à 60 équivalents jusqu'à présent. Des essais de diminution à 30 et à 20 équivalents ont été réalisés.

Pour chacun des cas, des analyses par spectrométrie de masse MALDI-ToF ont été effectuées et ont permis de déterminer le nombre idéal d'équivalents (**Figure 158**). En effet, l'utilisation de 20 équivalents n'a pas suffi à limiter au mieux les réactions de pontage comparé au cas où 30 équivalents étaient utilisés. Dans ce dernier, les analyses de masse étaient comparables à celles obtenues avec 60 équivalents.

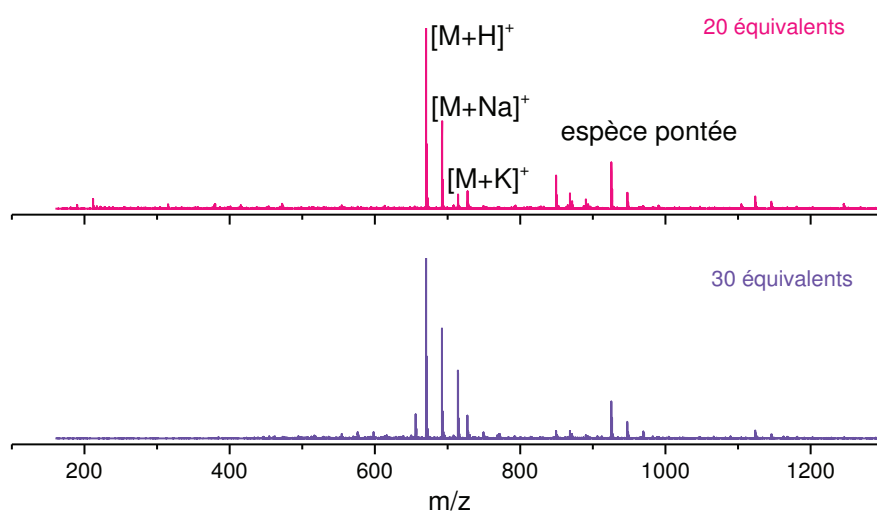


Figure 158. Comparatif de spectres de masse MALDI-ToF de l'hexaamide 4,6.

La réduction de moitié des équivalents d'hexaméthylènediamine a conduit à d'autres investigations d'optimisation.

5.3. Synthèse sur une résine chlorure de 2-chlorotriyle

L'objectif de la seconde étape a consisté à tester les conditions de la synthèse sur une résine chlorure de 2-chlorotriyle car cette dernière possède une fonctionnalisation plus élevée ($1,6 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) que la résine Wang ($0,79 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$), ce qui permettrait d'obtenir une plus grande

quantité d'hexaamides (**Figure 159**). Dans une première phase à titre comparatif, le nombre d'excès en hexaméthylènediamine est resté à 60 équivalents. L'étape de fonctionnalisation avec la glycine a été effectuée avec un excès de glycine protégée avec un groupement Fmoc en présence de la base DIPEA dans le THF. Cette étape a été réalisée avec 78% de rendement selon la formule suivante⁶ :

$$\begin{aligned} \text{Fonctionnalisation (mmol.g}^{-1}\text{)} &= (\text{Abs}_{\text{échantillon}}) / (\text{mg d'échantillon} \times 1,75)^* \\ &= 2,3065 / (1,05 \times 1,75) \\ &= 1,255 \text{ mmol.g}^{-1} \text{ comparé à } 1,6 \text{ mmol.g}^{-1} \text{ initial c'est-à-dire } 78\% \end{aligned}$$

*Basé sur $\epsilon=5253 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$

Après retrait du groupement protecteur Fmoc, les oligomères ont été synthétisés en utilisant les mêmes conditions que précédemment c'est-à-dire par la répétition de cycle comprenant une phase d'acylation avec l'anhydride succinique en présence de HOBt et DIPEA suivie par une phase d'activation par le CDI et d'aminolyse en présence de HMDA, HOBt et DIPEA.

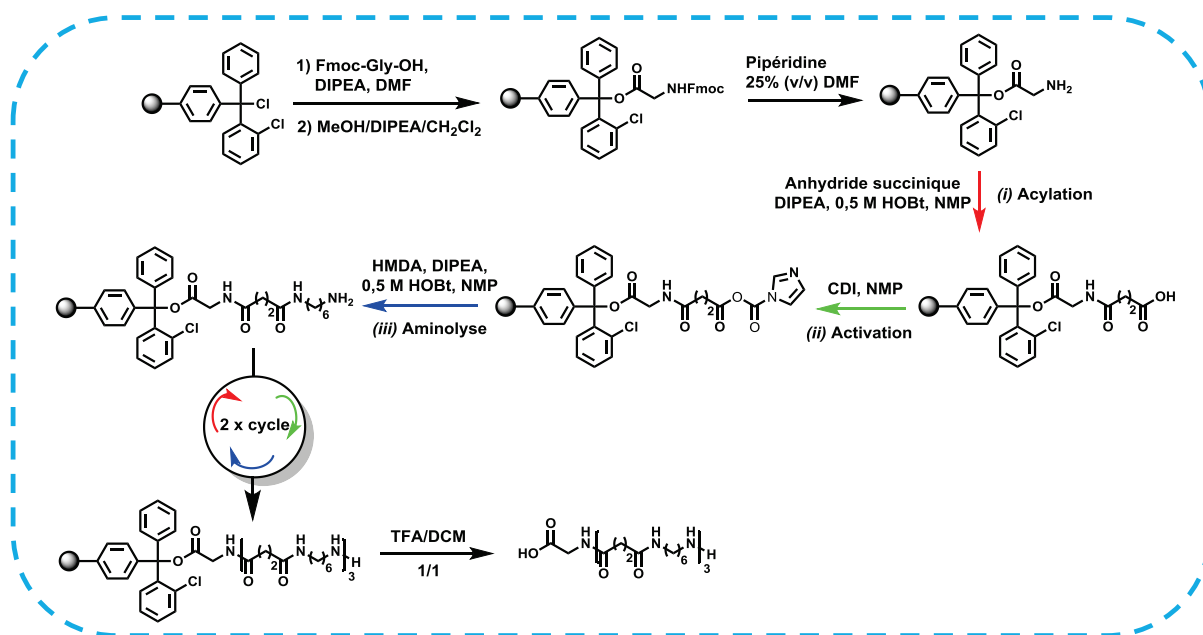


Figure 159. Schéma réactionnel de synthèse des oligomères préparés à partir d'anhydride succinique et d'hexaméthylènediamine sur une résine chlorure de 2-chlorotriptyle en suivant l'approche développée par Rose et al.

Les résultats de spectrométrie de masse MALDI-ToF étaient comparables à ceux obtenus avec la résine Wang (**Figure 160**). Le pic correspondant aux espèces $[M+H]^+$ à 670,281 uma est resté majoritaire. Les pics spécifiques aux adduits formés avec les cations Na^+ et K^+ ont été aussi observés à 692,264 uma et à 708,224 uma respectivement et l'intensité du signal des espèces pontées est restée semblable à celle obtenue avec la résine Wang.

Ceci nous a amené à tester la synthèse sur une résine chlorure de 2-chlorotriyle et en utilisant trente équivalents d'hexaméthylènediamine. Le spectre de masse des composés issus de cette synthèse a montré que ce type de résine n'était pas approprié lorsque 30 équivalents étaient utilisés au vu de l'intensité plus prononcée du pic spécifique aux espèces pontées observées à 829,978 uma (**Figure 161**).

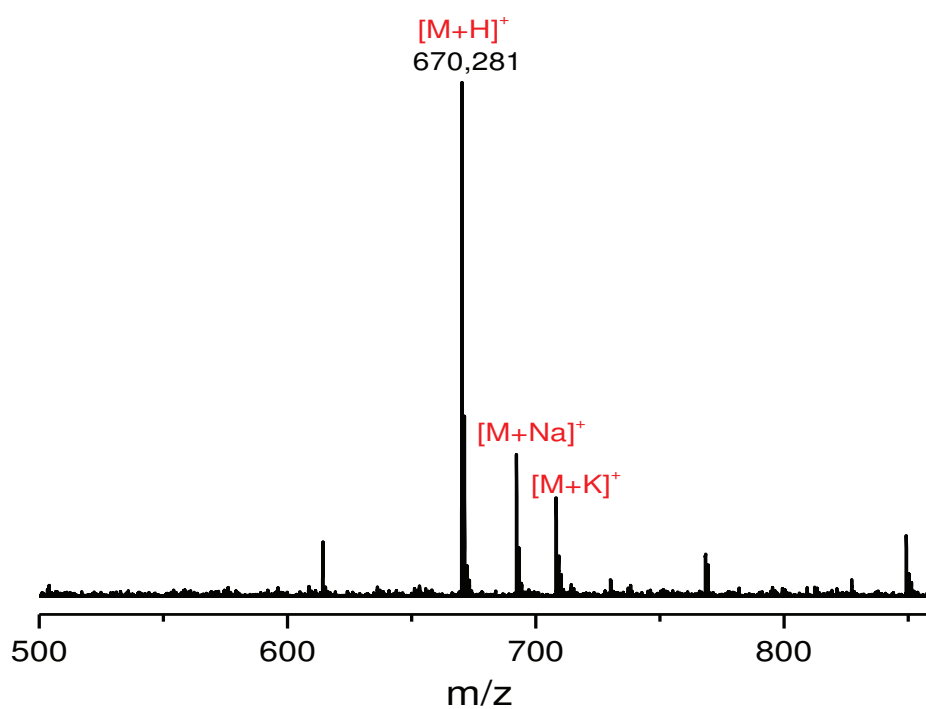


Figure 160. Analyse par spectrométrie de masse MALDI-ToF de l'hexaamide obtenu lorsque la synthèse est réalisée sur une résine chlorure de 2-chlorotriyle.

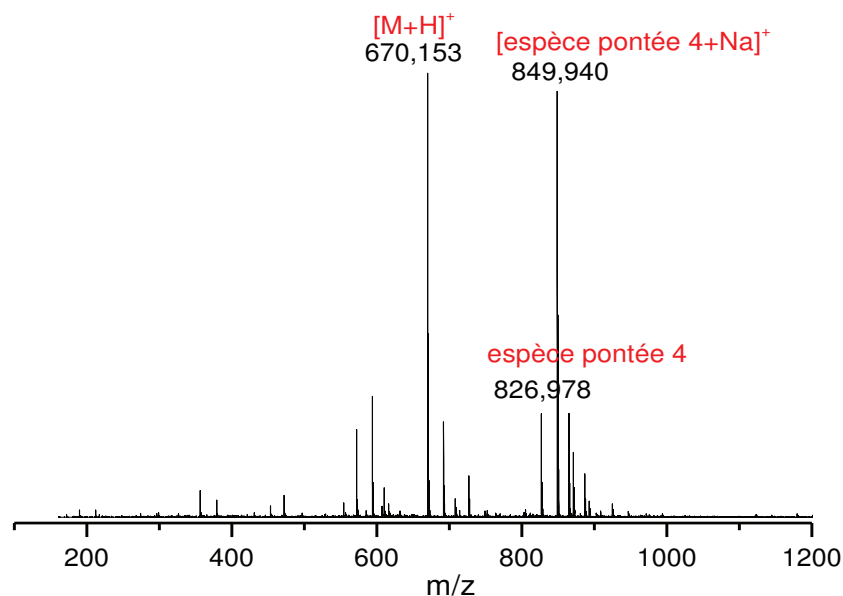


Figure 161. Analyse par spectrométrie de masse MALDI-ToF de l'hexamide obtenu avec 30 équivalents d'excès sur une résine chlorure de 2-chlorotriyle.

Ces investigations ont amené à la conclusion que le cas employant la résine Wang fonctionnalisée avec une glycine utilisée pour une synthèse utilisant seulement 30 équivalents de diamine reste le plus optimisé. C'est avec ces conditions que la synthèse à plus grande échelle sur une plateforme automatisée a été réalisée dans le but d'effectuer les tests de polycondensation afin d'obtenir des polymères à structure périodique.

5.4. Synthèse à plus grande échelle sur la plateforme automatisée Chemspeed® SLT II

Comme précédemment évoqué, la synthèse à plus grande échelle s'est avérée nécessaire pour pouvoir tester des conditions de polycondensation très demandeuses en oligonylons. Cette dernière a été effectuée grâce à une plateforme automatisée Chemspeed® SLT II. Cette plateforme est dotée de seize réacteurs cylindriques dotés de frittés permettant ainsi de pouvoir démarrer simultanément seize réactions sur support solide (**Figure 162**) ce qui représente un gain de temps considérable par rapport à la voie manuelle. Ainsi en utilisant huit réacteurs, la quantité d'hexamides 4,6 linéaires a été multipliée par huit par rapport à la voie manuelle. Les analyses de spectrométrie de masse ont démontré que les résultats observés par voie manuelle étaient comparables à ceux obtenus par voie automatisée (**Figure 163**).

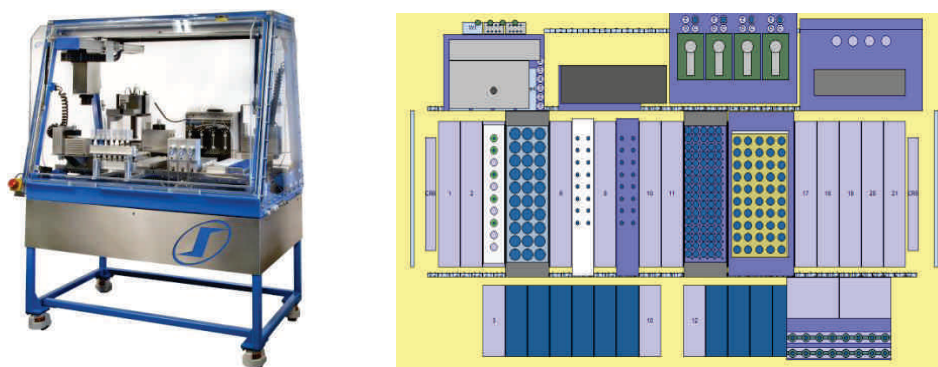


Figure 162. Plateforme automatisée Chemspeed® SLT II et schéma de sa configuration. Il est à noter que pour les besoins de l'étude huit réacteurs sur seize ont été utilisés.

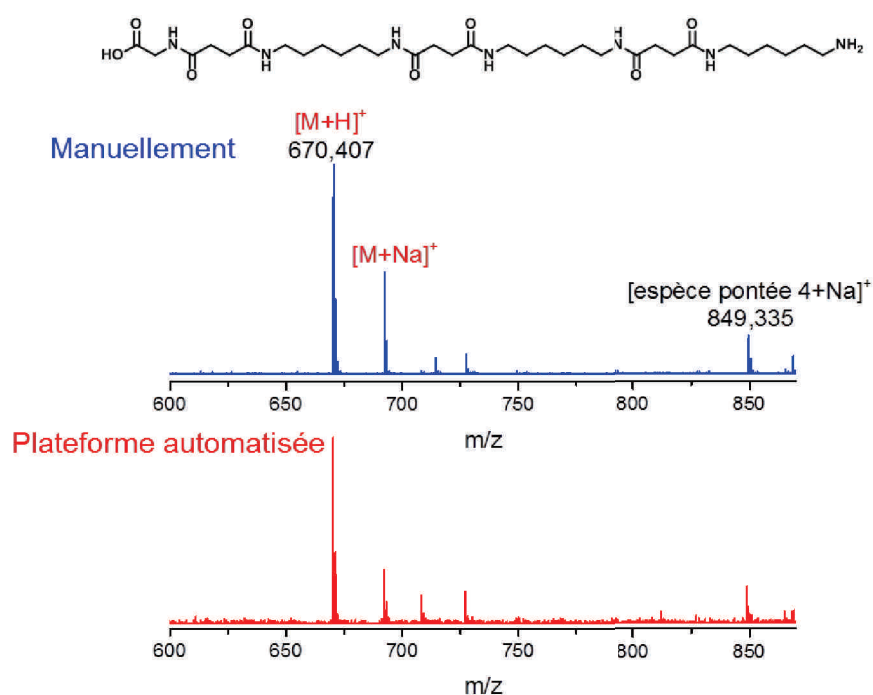


Figure 163. Comparaison entre les spectres de masse MALDI-ToF obtenus par voie manuelle (haut) et par voie automatisée (bas).

6. Tests de polycondensation

La synthèse des oligoamides 4,6 étant optimisée, les études se sont alors orientées vers les tests de polycondensation (**Schéma 15**). La stratégie a reposé sur l'utilisation de l'azoture de diphenylphosphoryle (DPPA) en tant qu'agent de couplage en présence de triéthylamine (TEA). Le DPPA a été de nombreuses fois utilisé pour la polymérisation d'acides aminés tels que la poly(glycine), poly(L-alanine) ou encore la poly(L-leucine).¹⁹² De manière générale,

1,3 mmol de DPPA et 2,3 mmol de TEA avec une concentration de monomère de 500 mg par mL conduisent aux meilleurs résultats. Plusieurs conditions de synthèse ont été testées. Dans un premier temps, la polycondensation a été effectuée dans le DMSO. Cependant, au vu de la mauvaise solubilité des oligomères dans ce dernier, une quantité de solvant plus grande s'est avérée nécessaire. Malgré cette augmentation, le milieu est resté visqueux et pâteux ne permettant pas d'avoir une agitation efficace. De ce fait, les analyses par spectrométrie de masse MALDI-ToF ont montré que la réaction était incomplète en raison de la présence de pics correspondant aux oligomères de départ associée à la présence de dimères (**Figure 164**).

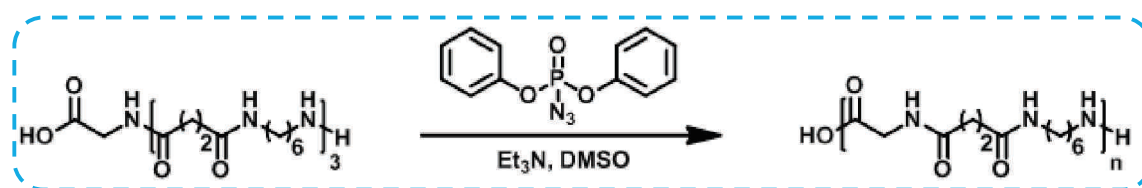


Schéma 15. Schéma réactionnel de polycondensation des oligoamides 4,6.

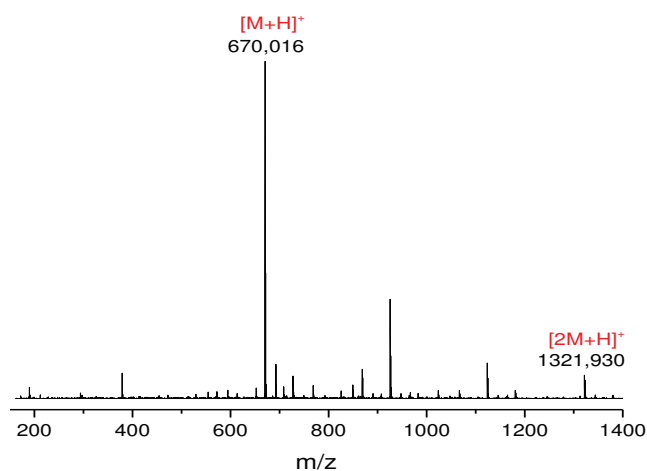


Figure 164. Spectrométrie de masse MALDI-ToF de l'oligonylon 4,6 issu de la polycondensation en présence de DPPA et TEA dans le DMSO.

En raison de ces résultats, les tests ont été effectués par la suite dans la NMP. D'un point de vue macroscopique, malgré la viscosité, l'homogénéité de la réaction a semblé meilleure. Cette dernière a duré sept jours à température ambiante puis a été analysée par spectrométrie MALDI-ToF où des résultats similaires à ceux obtenus précédemment ont été observés (**Figure 165**). En effet, le spectre de masse MALDI-ToF a uniquement montré la

présence de dimères et non celle de composés provenant d'un degré de condensation supérieur (trimère, tétramère...).

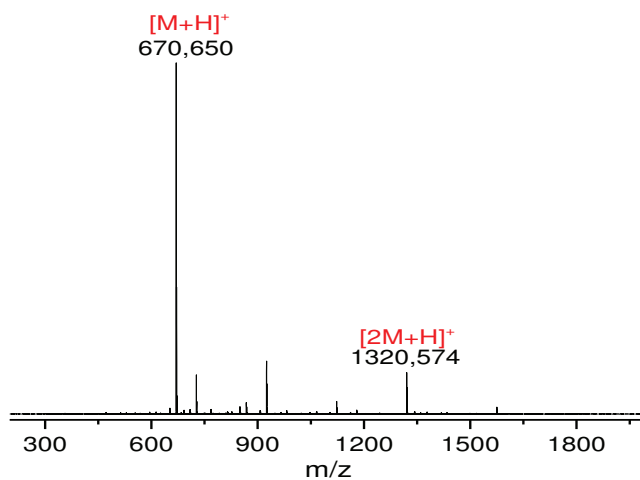


Figure 165. Spectrométrie de masse MALDI-ToF de l'oligonylon 4,6 issu de la polycondensation en présence de DPPA et TEA dans la NMP à TA.

Dans le but d'améliorer les résultats obtenus jusqu'à présent, un autre test consistant à réaliser la polycondensation à 60 °C a été effectué. Cependant, la présence attendue de composés plus longs n'a pas été observée. La polycondensation semblerait ne pas dépasser le stade de dimères (**Figure 166**).

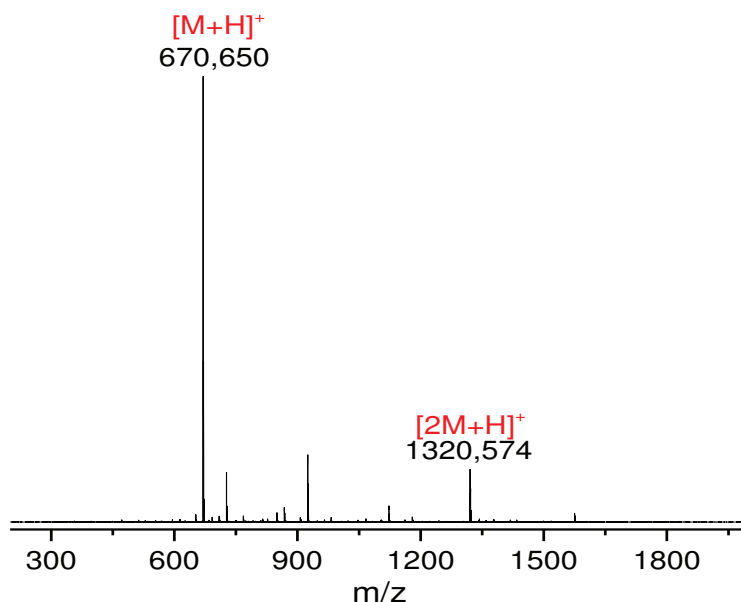


Figure 166. Spectrométrie de masse MALDI-ToF des composés issus de la polycondensation en présence de DPPA et TEA dans la NMP à 60 °C.

Pour chaque condition testée, une analyse par RMN ^1H a été réalisée et d'après ces dernières, un changement d'aspect des signaux a été observé. Cette constatation est encourageante et a amené à effectuer des analyses de viscosité. (**Figure 167**).

La viscosité cinématique a été calculée pour les oligomères et ceux issus de la polycondensation (P) à une même concentration. Les mesures ont été effectuées via un viscosimètre micro-Ostwald ($k=0,01$) à 25°C dans le trifluoroéthanol (TFE) dont la viscosité cinématique est de 115,46 s. Une différence de 31 s est observée entre les temps d'écoulement des oligoamides (137,93 s) et ceux issus de la polycondensation (168,90 s). La viscosité réduite a aussi été déterminée et celle des composés (P) ($18,81 \text{ mL.g}^{-1}$) est deux fois plus grande que celle des oligonylons linéaires 4,6 ($7,91 \text{ mL.g}^{-1}$). Les résultats de ces études ont corroboré les analyses obtenues en RMN ^1H . En effet, les différences observées en viscosimétrie ont concordé avec le changement d'aspect des signaux observés en RMN ^1H ce qui amène à l'hypothèse que la réaction de polycondensation a eu lieu mais ces résultats n'ont pas permis de déterminer si la masse molaire des espèces présentes dépasse celle du dimère.

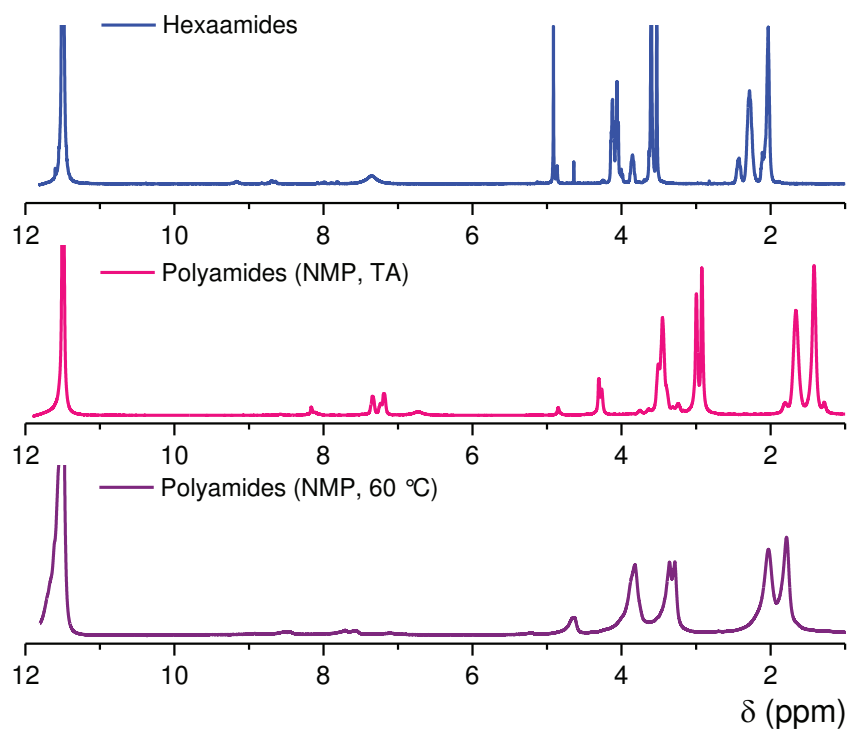


Figure 167. Comparaison des spectres RMN ^1H entre les oligoamides 4,6 linéaires (bleu), les polyamides après polycondensation à TA (rose) et à 60°C (violet).

7. Conclusions

La synthèse d'oligonylon 4,6 à base d'anhydride succinique et d'hexaméthylènediamine monodisperses a été réalisée selon les conditions décrites par Börner et par Rose. Ces composés ont été caractérisés par RMN ^1H et par spectrométrie de masse MALDI-ToF. Les conditions de Rose se sont avérées les plus adaptées par rapport à l'approche décrite par Börner car elles ont permis de limiter la formation d'espèces pontées non désirées par l'utilisation de l'anhydride succinique ainsi qu'un grand excès de CDI et d'hexaméthylènediamine. Par cette approche, d'autres dérivés de diamine ont été choisis afin de constituer une bibliothèque d'oligonylons 4,6 à séquences contrôlées. Ainsi des oligonylons à base d'anhydride succinique et de 1,4-bis(aminométhyl)cyclohexane ont été préparés et caractérisés. De plus, ces synthèses ont pu être effectuées à plus grande échelle sur la plateforme automatisée Chemspeed® SLT II. Les résultats des analyses par RMN ^1H et par spectrométrie MALDI-ToF sont comparables à ceux obtenus par voie manuelle. Des premières tests de polycondensation ont été testées afin d'obtenir des oligonylons à séquences périodiques. A travers ces tests, les motivations étaient d'évaluer la faculté de ces oligonylons à polymériser par condensation même si cette dernière s'effectue généralement en masse à haute température et sous haute pression. De plus, ces conditions requiert des quantités d'oligomères plus importantes et par conséquent sont à ce jour, difficilement adaptables avec la voie de synthèse d'oligonylons étudiée dans ce chapitre. D'autres dérivés de diamine sont encore à tester pour compléter la bibliothèque d'oligonylons où il serait intéressant d'étudier l'impact des différentes diamines sur les propriétés des polyamides.

CONCLUSION GENERALE

De nouvelles stratégies itératives ont été étudiées pour la synthèse d'oligomères à séquences contrôlées en l'absence de groupements protecteurs. Ainsi des oligo(triazole-amide)s et des oligonylons ont été préparés en phase solide selon une approche « AB+CD » et une approche « AA+BB » respectivement (les lettres A, B, C et D désignent les groupements réactifs terminaux de chaque composé qui pourront réagir ensemble). Des méthodes de couplage sur support soluble ont également été explorées pour la synthèse de macromolécules de séquences plus longues.

La stratégie « AB+CD » a été utilisée dans le **chapitre II** pour la synthèse d'oligo(triazole-amide)s moléculairement encodés. Ainsi, une bibliothèque de huit pentamères à séquences contrôlées dont l'encodage est inspiré du code binaire (0, 1) a été obtenue à partir d'une résine Wang non modifiée. Après l'attachement de la première unité de construction par estérification, la construction des oligomères a été effectuée par l'attachement successif d'unités de construction par des réactions alternées d'amidification et de CuAAC. Ces oligomères sont composés d'acide 4-pentynoïque et/ou d'acide 2-méthyl-4-pentynoïque comme unité codante AB (0) et/ou (1) respectivement et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine en tant qu'unité intercalante CD. Les analyses de RMN ¹H et de spectrométrie de masse MALDI-ToF des différentes combinaisons ont confirmé l'obtention des oligomères visés. De plus, des analyses par microscopie à effet tunnel ont permis d'apporter des éléments sur la topographie et les densités des états électroniques de la combinaison 011. L'étude a également été étendue à la préparation d'oligo(triazole-amide)s encodés à base d'acide 6-heptynoïque et d'acide 2-méthyl-6-heptynoïque en tant qu'unités codantes (0) et (1). Ces travaux ont démontré l'efficacité de la méthode « AB+CD » pour la synthèse d'oligo(triazole-amide)s à séquence bien définie. Cette dernière est optimisée pour la préparation d'oligomères relativement courts mais est peu appropriée pour la préparation de macromolécules possédant des séquences plus longues. Une alternative de synthèse par couplage a été développée et a fait l'objet du chapitre suivant.

La synthèse de macromolécules encodées préparées à partir de réactions de couplages successifs de trimères à base d'oligo(triazole-amide)s sur un support soluble a été décrite dans le **chapitre III**. Ces composés synthétiques constituent le premier système comprenant

un octet d'information moléculaire. Ils ont été obtenus suite à trois réactions de couplages de trimères possédant 2 bits d'information moléculaire alternées par l'addition de 11-azido-3,6,9-trioxaundécan-1-amine sur une chaîne de tétramère comportant préalablement 2 bits. Plusieurs méthodes de couplage ont été testées et la plus efficace pour la réalisation de ces travaux s'est avérée être la ligation par réaction d'amidification. Les polymères issus des différentes phases de couplage ont été analysés par SEC dans le THF. Deux macromolécules modèles l'une de séquence [00000000], l'autre de séquence [00000110] ont été préparées et caractérisées par spectrométrie de masse MALDI-ToF. Ces analyses ont confirmé l'obtention des composés ciblés. Bien que cette technique s'est montrée efficace pour la synthèse d'oligomères à séquences contrôlées relativement longs, le développement de différentes approches de synthèse reste très attractifs.

Dans le **chapitre IV**, le potentiel de l'approche « AA+BB » pour la régulation des séquences de monomères d'oligonylons 4,6 a été évalué. Ces derniers ont été préparés à partir d'anhydride succinique et d'hexaméthylènediamine sur une résine Wang fonctionnalisée avec une glycine. Cette stratégie a nécessité l'emploi de réactifs en excès afin de contrôler la croissance itérative en l'absence de groupements protecteurs. L'étude a été étendue à l'assemblage itératif d'oligonylons 4,6 à partir d'anhydride succinique et de 1,4-bis(aminométhyl)cyclohexane. La synthèse d'oligomères a été réalisée sur une plateforme automatisée selon les conditions optimisées préalablement déterminées par la voie manuelle. Ces dernières ont permis de considérablement réduire la formation d'espèces pontées. Des tests de polycondensation ont été effectués dans l'objectif d'obtenir des polymères à séquences périodiques. La formation d'aggrégats a rendu les synthèses et les caractérisations difficiles mais a stimulé la recherche de solutions alternatives. A ce stade, une optimisation de ces conditions et des purifications supplémentaires des oligomères sont à prévoir avant de considérer la synthèse d'oligonylons à séquences contrôlées plus longs.

En conclusion, les travaux de cette thèse ont démontré d'une part la puissance de l'approche itérative pour le contrôle des séquences de monomères et d'autre part l'efficacité de l'approche « AB+CD » à travers la préparation avec succès des oligomères ciblés. La stratégie « AA+BB » est intéressante mais la régulation des unités de construction des oligomères reste plus délicate. Les **chapitres II** et **III** constituent une étude pionnière dans le

domaine de l'encodage des polymères synthétiques et ouvrent la voie à de grandes perspectives.

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Techniques d'analyse

1.1. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans le $\text{DMSO-}d_6$ ou dans le CDCl_3 sur un appareil Bruker Avance 400 MHz. Les caractéristiques spectrales sont données de la façon suivante : déplacement chimique en ppm, multiplicité des signaux (m : multiplet ; q : quadruplet ; t : triplet ; d : doublet ; s : singulet ; br s : singulet large).

1.2. Chromatographie

Chromatographie sur couche mince (CCM) : les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice (gel de silice MERCK 60F 254, épaisseur : 0,25 mm). Elles ont été révélées avec la vanilline ou la ninhydrine.

Chromatographie liquide sur colonne : les purifications par chromatographie sur colonne ont été réalisées sur gel de silice en éluant sous pression d'air (MERCK, granulométrie 70-200 mm (70-230 Mesh)).

Chromatographie d'exclusion stérique (SEC) : Les masses molaires et les distributions de masses molaires ont été déterminées par un système de chromatographie d'exclusion stérique équipé d'une pompe Shimadzu LC20AD, de quatre colonnes individuelles PLgel avec des pores de dimensions variées (Agilent Technologies, 50 Å, 100 Å, 500 Å and 1000 Å, 5 μm , 300 mm x 7.5 mm) et d'un réfractomètre différentiel Shimadzu RID10A. Les analyses ont été réalisées avec une vitesse d'élution de 1 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ à 30 °C dans le THF et avec le toluène comme marqueur. La calibration des masses molaires est basée sur seize standards de polystyrène linéaires fournis par *Polymer Laboratories*.

1.3. Spectroscopie infrarouge

Les produits ont été analysés à l'aide d'un spectromètre Bruker Vertex 70 à transformée de Fourier (mode réflexion totale atténuée (ATR), cristal : diamant, résolution 2 cm^{-1}).

1.4. Spectrométrie de masse

Spectrométrie MALDI-ToF : Les analyses de masse ont été effectuées sur des spectromètres Ultraflex™ et Autoflex II™ MALDI-ToF/ToF (Bruker Daltonics GmbH, Brême, Allemagne).

Spectrométrie ESI : Les analyses de masse ont été effectuées sur un spectromètre microTOF (Bruker Daltonics GmbH, Brême, Allemagne).

Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) : Les spectres de masse ont été obtenus via un système comprenant une colonne de chromatographie en phase inverse (Waters, BEH C18 1,7 mm, 2,1 mm x 50 mm) couplée à un détecteur à barette de diodes (PDA) Waters ACQUITY UPLC® (190-500 nm, 80 Hz) avec ionisation par électronébuliseur (ESI). Le système est régulé par un logiciel MAssLynx 4.1-XP. La phase mobile était un mélange méthanol/eau avec 0,005% d'ammoniac et les échantillons à analyser étaient dissous soit dans le méthanol ou soit dans l'acétonitrile.

2. Solvants et réactifs

Tous les produits chimiques et solvants ont été utilisés sans purification supplémentaire sauf indication contraire :

Résine Wang (0,7 mmol.g⁻¹ et 0,22 mmol.g⁻¹, Iris Biotech GmbH), *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA, 99%, Alfa Aesar), hexafluorophosphate de benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium (PyBOP, 99%, Novabiochem), 4,4'-di-*n*-nonyl-2,2'-bipyridine (dNbipy, 97%, Alfa Aesar), *N,N,N',N'',N'''*-pentaméthyl-diéthylènetriamine (PMDETA, 99%, Sigma Aldrich), acide trifluoroacétique (TFA, 99%, Sigma Aldrich), acide 4-pentynoïque (95%, Sigma Aldrich), acide 6-heptynoïque (95%, Alfa Aesar), diisopropylamine (99%, Alfa Aesar), acide propionique (99,5%, Sigma Aldrich), hexaméthylphosphoramide (99%, Sigma Aldrich), bromure de propargyle (solution à 80% w/w dans le toluène, Alfa Aesar), 4-Pentyn-2-ol (98%, Aldrich), pyridine anhydre (99,5%, Alfa Aesar), hydrure de sodium (60% suspension dans l'huile, Aldrich), malonate de diéthyle (99%, Alfa Aesar), *m*-xylène (99%, Alfa Aesar), 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine (93%, TCI), tétraéthylène glycol (99%, Alfa Aesar), chlorure de *para*-toluènesulfonyle (TsCl, 98%, Alfa Aesar), azoture de sodium (99%, Alfa Aesar), chlorure de méthanesulfonyle (MsCl, 98%, Alfa Aesar), phthalimide de potassium (98%, Sigma Aldrich), hydrazine monohydraté (98%, Sigma Aldrich), bromure de cuivre (I) (CuBr, 98%, Sigma Aldrich), tétrahydrofurane (THF, ≥99,9%, Chromasol Plus, pour

HPLC, sans stabilisant, Sigma-Aldrich), dichlorométhane (DCM, ≥99,9%, stabilisé avec de l'amylène, Sigma Aldrich), tétrahydrofurane pour SEC (THF, 99,8% HPLC, sans stabilisant, Sigma-Aldrich), résine Wang-Glycine-Fmoc (0,79 mmol·g⁻¹ and 0,23 mmol·g⁻¹, Novabiochem/Merck), acide adipique (99%, Sigma-Aldrich), hexaméthylènediamine (98%, Sigma-Aldrich), anhydride succinique (99%, Sigma-Aldrich), pipéridine (99%, Alfa Aesar), *N,N*-diméthylformamide (DMF, 99%, Sigma-Aldrich), *N,N*-diméthylformamide anhydre (99,8%, Alfa Aesar), 1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP, 99%, Sigma-Aldrich), acide Fmoc-6-aminohexanoïque (99,5%, Polypeptide Laboratories), 1-hydroxybenzotriazole hydraté (HOBt, ≥97,0%, Sigma-Aldrich), 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI, ≥97,0%, Sigma-Aldrich), résine chlorure de 2-chlorotriptyle (1,6 mmol·g⁻¹, Iris Biotech), trifluoroacétate de pentafluorophényle (>95%, TCI), pyridine (99,5%, Alfa Aesar), Fmoc-Gly-OH, (>98%, Novabiochem/Merck), triéthylamine (97%, Carlo Erba), diméthyl sulfoxyde (DMSO, >99,6%, Sigma-Aldrich), acide γ-aminobutyrique (>99%, Sigma-Aldrich), azoture de diphenyle phosphoryle (DPPA, 97%, Sigma-Aldrich), bromure de 2-bromoisobutyryle (97%, Alfa Aesar), 3-(Fmoc-amino)-1-propanol (98%, Iris Biotech), 4-diméthylaminopyridine (DMAP, 99%, Sigma-Aldrich), acide 4-hydroxyméthylphénoxyacétique (HMPA, 97%, Novabiochem/Merck), *N*-hydroxysuccinimide (NHS, Aldrich, 98%), *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 99%, Sigma-Aldrich).

Le bromure de cuivre (I) a été purifié par agitation pendant 16 h dans l'acide acétique puis lavé à l'éthanol et séché sous vide à température ambiante. Le THF anhydre est séché et purifié par passage sur colonne d'alumine active sous argon (GT S100).

3. Appareillage

3.1. Réacteur manuel

Les synthèses sur phase solide sont réalisées soit dans des tubes SPE de 12 mL (solid phase extraction) en polypropylène composé d'un fritté de 20 μm de porosité et fournis par SUPELCO®, soit dans des réacteurs cylindriques en verre composés d'un fritté de porosité n°4 prolongé par un robinet de vidange et muni d'un bouchon en verre ou d'un septum pour les étapes de dégazage. Les réactions sont agitées à l'aide d'un agitateur IKA HS 260 basic. La vidange du réacteur s'effectue par poussée d'air comprimée.

3.2. Synthétiseur automatisé Chemspeed® SLT II

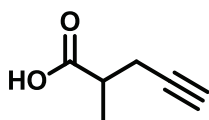
La plateforme comprend des blocs de réacteurs et des outils variés dont un bloc composé de 16 réacteurs cylindriques à double paroi en verre de 13 mL munis de condenseurs, d'un agitateur vortex. Le chauffage est assuré par les double-parois qui sont connectées à un cryostat Huber Unistat Tango tandis que les condenseurs sont reliés à une sortie d'eau. Le logiciel utilisé est appelé "The Autosuite software" (version 1.11.1.7) fourni par Chemspeed® et consiste en une application éditrice de module permettant la création de programmes correspondant à une liste d'actions à réaliser étape par étape. Ce logiciel permet la réalisation de réactions sur plateforme automatique tandis que le module exécuteur d'application lance le programme.

4. Synthèse organique

4.1. Synthèses du chapitre II

4.1.1. Synthèse de l'acide 2-méthyl-4-pentynoïque

Ce composé a été synthétisé par Laurence Oswald selon la procédure décrite dans la littérature.¹⁷⁷⁻¹⁷⁸



La diisopropylamine (52 mL, 0,37 mol, 2,3 éq.) est dissous dans du THF anhydre (200 mL) puis est ajouté au goutte à goutte, du *n*-butyllithium (147 mL d'une solution à 2,5 M dans l'hexane, 0,37 mol, 2,3 éq.) sous argon. Après 45 min d'agitation à 0°C, une solution d'acide propionique (11,8 g, 0,16 mol, 1 éq.) dans du THF anhydre (45 mL) est ajoutée. L'hexaméthylphosphoramide (56 mL, 0,32 mol, 2 éq.) est ensuite additionnée au milieu réactionnel. Après 1,5 h d'agitation à TA, le milieu réactionnel est refroidi à -78°C et une solution de bromure de propargyle (80% w/w dans le toluène) (23,8 g, 0,16 mol, 1 éq.) dans du THF anhydre (50 mL) est ajouté au goutte à goutte. Après que la température du mélange brun est remontée à 0 °C, ce dernier est agité à cette température pendant 30 min et puis à TA pendant 2,5 h. La réaction est quenchée à 0°C par acidification à pH 2 avec une solution aqueuse à 10% en HCl. La solution est ensuite extraite trois fois avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques combinées sont lavées deux fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. L'huile brune résultante est purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice, *n*-pentane/acétate d'éthyle comme éluant (95/5 à 90/10)). Pour

optimiser la pureté, l'huile jaune est distillée avec un appareil Kugelrohr sous vide pour obtenir l'acide 2-méthyl-4-pentynoïque sous forme d'huile incolore (8,5 g, 47 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1,32 (d, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 2,01 (t, 1H, $\equiv\text{CH}$) ; 2,40 (ddd, 1H, $-\text{CH}$ en α position de $-\text{CH}_{\text{asymétrique}}$) ; 2,56 (ddd, 1H, $-\text{CH}$ en α position de $-\text{CH}_{\text{asymétrique}}$) ; 2,70 (m, 2H, $-\text{CH}_{\text{asymétrique}}$) ; 10,74 (br s, 1H, $-\text{COOH}$) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ) : 16,03 ($-\text{CH}_3$) ; 22,25 ($-\text{CH}_2$) ; 38,58 ($-\text{CH}$) ; 70,11 ($\equiv\text{CH}$) ; 81,09 ($-\text{C}\equiv\text{C}$) ; 181,39 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

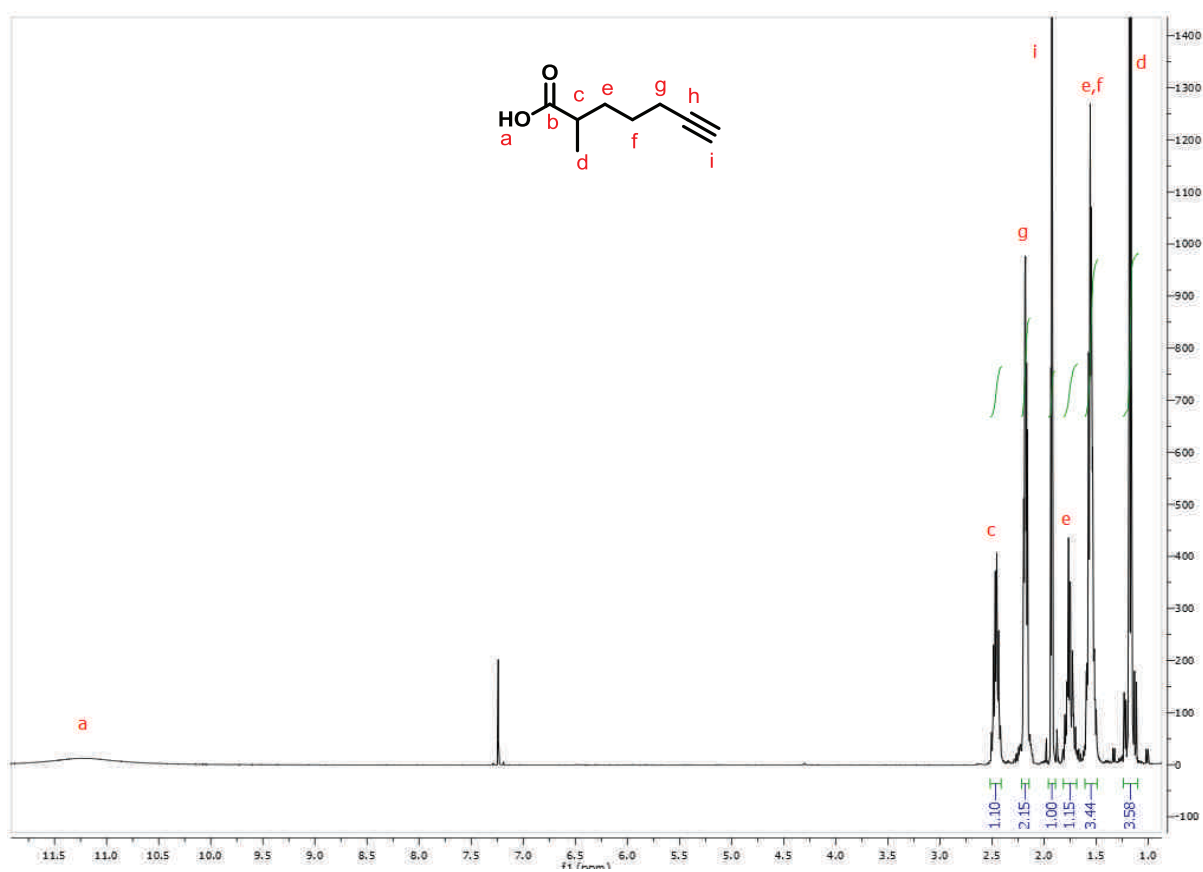
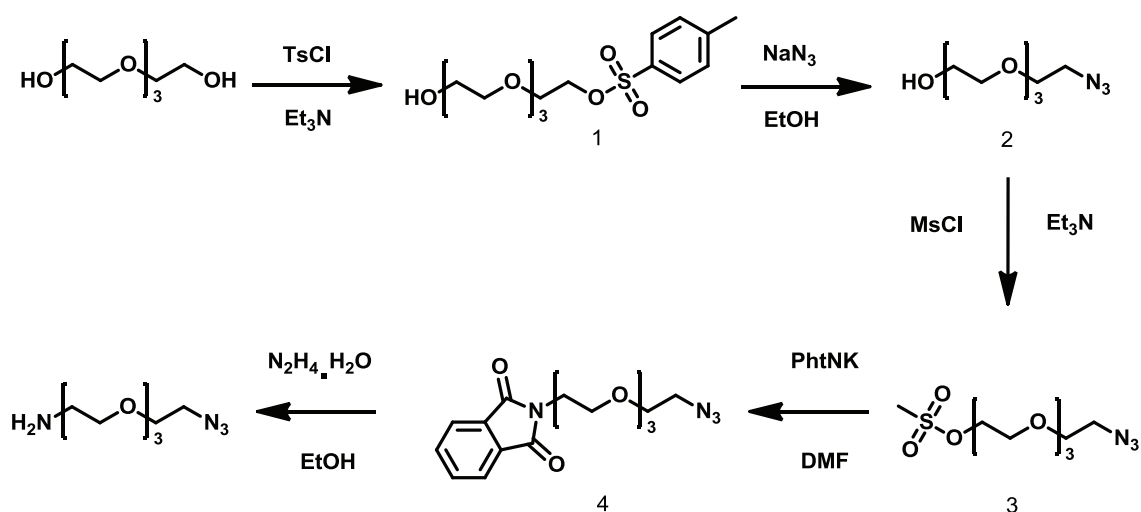


Figure 168. RMN ^1H de l'acide 2-méthyl-6-heptynoïque dans le CDCl_3 .

4.1.2. Synthèse de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine



Le composé 11-Azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine a été synthétisé en 5 étapes comme décrit ci-dessus.

- Synthèse du 11-tosyltétraéthylène glycol (1)

La triéthylamine (60 mL, 0,43 mol, 1,49 éq.) est additionnée sous argon à du tétraéthylène glycol (495 mL, 2,87 mol, 10 éq.) dissous dans du DCM anhydre (800 mL). La solution est refroidie à 0°C et une solution de chlorure de *para*-toluènesulfonyle (54,3 g, 0,28 mol, 1 éq.) dans du DCM anhydre (70 mL) est ajoutée au goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 16 h à TA. Le milieu est concentré puis le résidu résultant est dissous dans du DCM (600 mL) et la phase organique est extraite trois fois avec de l'eau. Les phases organiques combinées sont lavées deux fois avec une solution à 2% en AcOH, deux fois avec de l'eau, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. L'huile jaune résultante est purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice, *n*-pentane/acétate d'éthyle comme éluant (50/50 à 30/70)) pour obtenir le composé 1 sous forme d'huile incolore (83,0 g, 84 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 2,40 (s, 3H) ; 2,63 (s, 1H) ; 3,53-3,67 (m, 14H) ; 4,12 (t, 2H) ; 7,30 (d, 2H) ; 7,75 (d, 2H) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ) : 21,46 ; 61,51 ; 68,51-72,32 ; 127,79 ; 129,68 ; 132,82 ; 144,68 ppm.

- Synthèse du 11-azidotetraéthylène glycol (**2**)

L'azoture de sodium (26,1 g, 0,40 mol, 2 éq.) est ajouté sous argon, au composé **1** (69,9 g, 0,20 mol, 1 éq.) dissous dans l'éthanol absolu (990 mL). La solution est laissée sous agitation et sous reflux pendant 7 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré et le résidu résultant est dissous dans du DCM (920 mL). La phase organique est extraite trois fois avec de l'eau puis les phases organiques combinées sont extraites trois fois avec le DCM, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. L'huile orange résultante est purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice, *n*-pentane/acétate d'éthyle comme éluant (50/50 à 30/70)) pour obtenir le composé **2** sous forme d'huile incolore (32,6 g, 74 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 2,5 (s, 1H), 2,86 (t, 1H) ; 3,31 (t, 2H) ; 3,52 (m, 10H) ; 3,59 (m, 2H) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ) : 50,42 ; 61,41 ; 69,79-70,44 ; 72,30 ppm.

- Synthèse du 11-azido-1-mésyl-tétraéthylène glycol (**3**)

La triéthylamine (61 mL, 0,44 mol, 2,7 éq.) est ajoutée sous argon au composé **2** (35,6 g, 0,16 mol, 1 éq.) dissous dans du DCM anhydre (900 mL). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et le chlorure de méthanesulfonyle (25 mL, 0,32 mol, 2 éq.) est ensuite ajouté au goutte à goutte. Le mélange est laissé sous agitation à TA pendant 16 h puis est concentré sous pression réduite. La phase organique est lavée une fois avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, trois fois avec de l'eau, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. L'huile brune résultante est purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice, *n*-pentane/acétate d'éthyle comme éluant (80/20 à 50/50)) pour obtenir le composé **3** sous forme d'huile orange (41,8 g, 87 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 3,03 (s, 3H) ; 3,33 (t, 2H) ; 3,60-3,62 (m, 10H) ; 3,70-3,72 (m, 2H) ; 4,30-4,33 (m, 2H) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ) : 37,46 ; 50,48 ; 68,80-70,47 ppm.

- Synthèse du 11-azido-1-phthalimido-tétraéthylène glycol (**4**)

Le sel de phthalimide de potassium (27,8 g, 0,15 mol, 1,1 éq.) est ajouté sous argon au composé **3** (41,8 g, 0,14 mol, 1 éq.) dissous dans du DMF anhydre (700 mL). La solution est

agitée à 120°C pendant 12 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré et le résidu est dissous dans le DCM (520 mL). La phase organique est extraite une fois avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées trois fois avec de l'eau et une fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. L'huile brune résultante est purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice, *n*-pentane/acétate d'éthyle comme éluant (80/20 à 60/40)) pour obtenir une huile jaune (41,9 g, 85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 3,36 (t, 2H) ; 3,60-3,65 (m, 10H), 3,74 (t, 2H), 3,90 (t, 2H) ; 7,70-7,72 (m, 2H) ; 7,83-7,85 (m, 2H) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ) : 37,11 ; 50,48 ; 67,71 ; 69,79-70,47 ; 123,00 ; 131,95 ; 133,73 ; 168,00 ppm.

- Synthèse de la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine

L'hydrazine monohydrate (16 mL, 0,16 mol, 4 équ.) est ajoutée au goutte à goutte sous argon au composé **4** (14,0 g, 0,04 mol, 1 équ.) dissous dans l'éthanol absolu (365 mL). Le mélange hétérogène épais est agité sous reflux pendant 20 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré, le résidu obtenu est chauffé à reflux dans l'eau (155 mL) et HCl concentré (31 mL) pendant 1 h. Le mélange hétérogène est refroidi à 0°C pendant 1,5 h et ensuite filtré. Le filtrat est neutralisé avec une solution de NaOH à 3 M et ensuite concentré à 120 mL. La phase aqueuse est combinée avec du DCM (220 mL) et une solution de NaOH à 4 M (115 mL). La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite trois fois avec du DCM. Les phases organiques sont lavées deux fois avec une solution de NaOH à 4 M, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées pour obtenir la 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine sous forme d'une huile jaune (8,2 g, 94 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 1,35 (br s, 2H) ; 2,86 (m, 2H) ; 3,38 (t, 2H) ; 3,50 (t, 2H) ; 3,60-3,69 (m, 10H) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ) : 41,57 (O-CH₂-CH₂-NH₂) ; 50,42 ; 69,77 ; 70,03-70,45 ; 73,25 ppm.

4.1.3. Synthèse d'oligo(triazole-amide)s moléculairement encodés

Procédure générale

La résine Wang (1 g, 0,22 mmol, 1 éq.) est placée dans un tube SPE et gonflée dans le DCM à TA pendant 20 min. La synthèse des oligo(triazole-amide)s a été réalisée en alternant les étapes suivantes :

- Étape 1 (estérification ou amidification) :

Une solution contenant l'acide alcynoïque (0)/(1) (1 éq.), la DIPEA (10 éq.) et le PyBOP (5 éq.) dans le DCM (7 mL) est placée dans un tube SPE. La solution est agitée à TA pendant 3-4 h. La résine est lavée cinq fois avec du DCM et cinq fois avec du THF. Il est à noter que les agitations lors des cycles de couplage sur phase solide ne sont pas des agitations magnétiques mais sont mécaniquement effectuées par un agitateur IKA HS 260 Basic.

- Étape 2 (réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée par le cuivre (I)) :

Une solution dégazée de CuBr (2 éq.) et de dNbipy (4 éq.) dans du THF anhydre est placée sous argon dans un tube SPE contenant le milieu réactionnel (1 éq.), suivie de l'addition d'une solution dégazée de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine (5 éq.). Le mélange est agité sous argon à TA pendant 20 h ensuite la résine est rincée cinq fois avec du THF puis cinq fois avec du DCM.

- Étape 3 : Clivage

Lorsque l'oligomère désiré est obtenu, il est clivé de la résine dans une solution de TFA/DCM (9/1). Le clivage est réalisé par agitation de la solution de TFA pendant 2 h puis le filtrat résultant est collecté (Cette étape de clivage est répétée une seconde fois). Les huit oligomères issus des différentes combinaisons entre le couple acide 4-pentynoïque/acide 2-méthyl-4-pentynoïque ainsi que ceux préparés à partir des dérivés d'acide 6-heptynoïque et 5-hexynoïque ont été caractérisés par RMN ¹H.

Oligo(triazole-amide)s préparés à partir d'acide 4-pentynoïque :

- Combinaison 000 (huile brune, 60 % de rendement)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2,25-2,36 (m, 4H) ; 2,42 (t, 2H) ; 2,58 (t, 2H) ; 2,74 (t, 1H) ; 2,81-2,86 (m, 4H) ; 3,17-3,21 (m, 4H) ; 3,38-3,41 (m, 4H) ; 3,42-3,51 (m, 16H) ; 3,78-3,80 (m, 4H) ; 4,45-4,48 (m, 4H) ; 7,78 (s, 1H) ; 7,83 (s, 1H) ; 7,95-7,99 (m, 4H) ; 10,14 (br s, 1H) ppm.

- Combinaison 100 (huile verte, 63 % de rendement)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 1,08 (d, 3H), 2,24-2,34 (m, 6H) ; 2,56-2,59 (m, 1H) ; 2,63-2,70 (m, 1H) ; 2,72 (m, 1H) ; 2,81-2,86 (m, 2H) ; 2,89-2,99 (m, 1H) ; 3,17-3,21 (m, 4H), 3,37-3,41 (m, 4H) ; 3,45-3,53 (m, 16H) ; 3,77-3,79 (m, 4H) ; 4,44-4,47 (m, 4H) ; 4,93 (s, 1H) ; 7,76 (s, 1H) ; 7,81(s, 1H) ; 7,75-7,93 (m, 2H) ppm.

- Combinaison 010 (huile brune, 26 % de rendement)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 1,00 (d, 3H) ; 2,24-3,36 (m, 4H) ; 2,55-2,96 (m, 8H) ; 3,14-3,21 (m, 4H) ; 3,34-3,41 (m, 4H) ; 3,47-3,52 (m, 16H) ; 3,73-3,79 (m, 4H) ; 4,45-4,48 (m, 4H) ; 6.12 (br s, 1H) ; 7,78 (s, 1H) ; 7,82 (s, 1H) ; 7,73-7,89 (m, 2H) ppm.

- Combinaison 001 (huile brune, 40 % de rendement)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : 1,05 (d, 3H) ; 2,12-2,19 (m, 1H) ; 2,29-2,35 (m, 1H) ; 2,40-2,45 (m, 2H) ; 2,56-2,60 (m, 2H) ; 2,76 (t, 1H) ; 2,81-2,87 (m, 4H) ; 3,17-3,22 (m, 4H) ; 3,38-3,41 (m, 4H) ; 3,44-3,53 (m, 16H) ; 3,77-3,81 (m, 4H) ; 4,45-4,48 (m, 4H) ; 4,65 (s, 1H) ; 7,77 (s, 1H) ; 7,82 (s, 1H) ; 7,72-7,89 (m, 2H) ppm.

- Combinaison 110 (huile brune, 40 % de rendement)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ) : (mélange de diastéréoisomères) 1,00 & 1,07 (d, 6H) ; 2,25-2,35 (m, 4H) ; 2,56-2,98 (m, 7H) ; 3,13-3,22 (m, 4H) ; 3,34-3,42 (m, 4H) ; 3,45-3,47 (m, 16H) ; 3,77-3,80 (m, 4H) ; 4,14 (br s, 1H) ; 4,45-4,48 (m, 4H) ; 7,76 (s, 1H) ; 7,81 (s, 1H) ; 7,73-7,89 (m, 2H) ppm.

- Combinaison 101 (huile brune, 30 % de rendement)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ) : (mélange de diastéréoisomères) 1,04 & 1,14 (d, 6H) ; 2,13-2,18 (m, 1H) ; 2,29-2,34 (m, 1H) ; 2,41-2,44 (m, 2H) ; 2,56-2,98 (m, 7H) ; 3,15-3,21 (m, 4H) ; 3,36-3,43 (m, 4H) ; 3,47-3,50 (m, 16H) ; 3,76-3,80 (m, 4H) ; 3,45-3,48 (m, 4H) ; 3,58 (s, 1H) ; 7,77 (s, 1H) ; 7,81 (s, 1H) ; 7,89-7,93 (m, 2H) ppm.

- Combinaison 011 (huile brune, 40 % de rendement)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ) : (mélange de diastéréoisomères) 0,76-1,09 (m, 6H) ; 2,12-2,19 (m, 1H) ; 2,29-2,36 (m, 1H) ; 2,42-2,46 (m, 2H) ; 2,55-2,86 (m, 7H) ; 3,14-3,21 (m, 4H) ; 3,35-3,43 (m, 4H) ; 3,47-3,50 (m, 16H) ; 3,51 (s, 1H) ; 3,76-3,80 (m, 4H) ; 4,41-4,47 (m, 4H) ; 7,73 (s, 1H) ; 7,81 (s, 1H) ; 7,88-7,92 (m, 2H) ppm.

- Combinaison 111 (huile brune, 34% de rendement)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ) : (mélange de diastéréoisomères) 1,00-1,15 (m, 9H), 2,12-2,19 (m, 1H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 2H), 2,54-2,97 (m, 7H), 3,15-3,21 (m, 4H), 3,34-3,42 (m, 4H), 3,47-3,52 (m, 16H), 3,77-3,80 (m, 4H), 4,31 (br s, 1H), 4,44-4,49 (m, 4H), 7,76-7,91 (m, 4H) ppm.

Oligo(triazole-amide)s préparés à partir d'acide 6-heptynoïque :

- Combinaison 000 (huile verte, 63 % de rendement)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ) : 1,51-1,83 (m, 12H) ; 2,06-2,26 (m, 9H) ; 2,58-2,63 (m, 4H) ; 2,72 (t, 1H) ; 3,16-3,20 (m, 4H) ; 3,37-3,40 (m, 4H) ; 3,47-3,51 (m, 16H) ; 3,78-3,81 (m, 4H) ; 4,45-4,48 (m, 4H) ; 7,81-7,84 (m, 4H) , 9,51 (s, 1H) ppm.

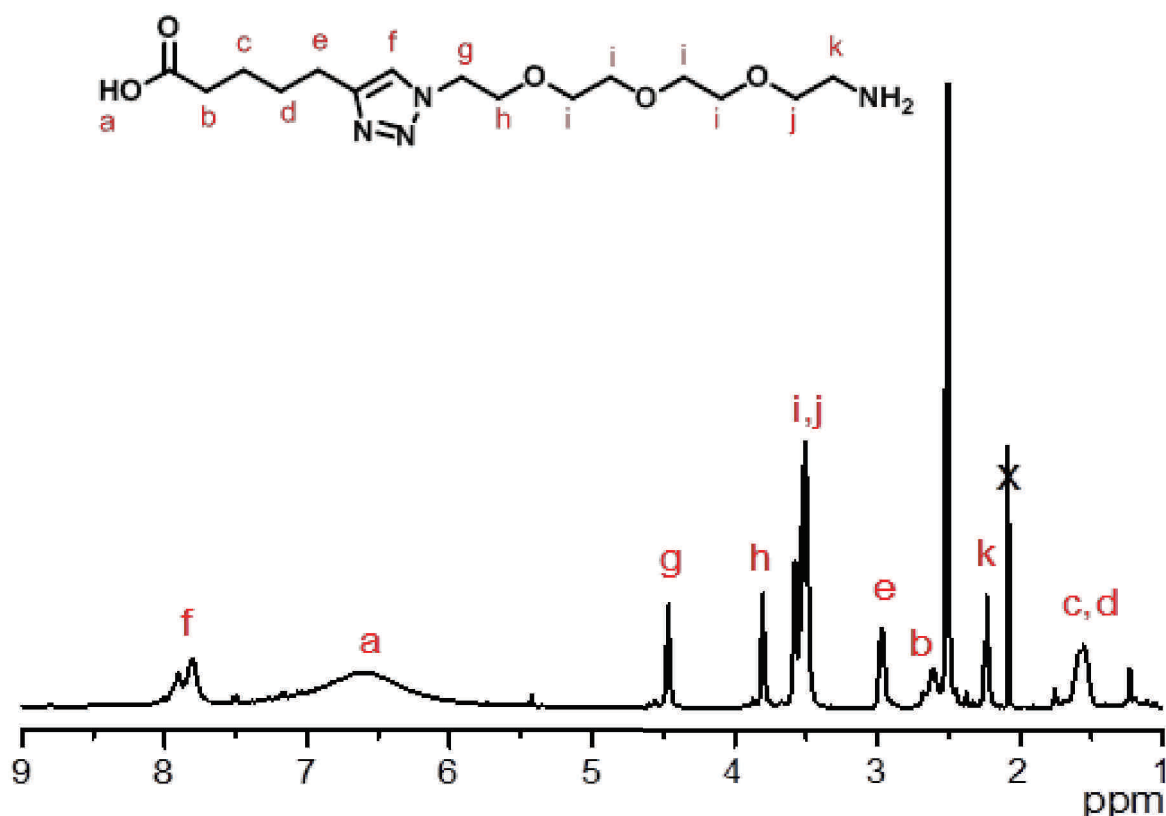


Figure 169. Spectre RMN ^1H dans le $\text{DMSO-}d_6$ du dimère préparé à partir d'acide 6-heptynoïque et de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine.

Oligo(triazole-amide)s à base d'acide 5-hexynoïque/acide 3-méthyl-hex-5-ynoïque :

- Combinaison 000 (huile brune, 31 % de rendement)

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ) : 1,62-1,86 (m, 6H) ; 2,11-2,31 (m, 8H) ; 2,552,68 (m, 4H) ; 2,76 (t, 1H) ; 3,16-3,21 (m, 4H) ; 3,38-3,43 (m, 4H) ; 3,48-3,53 (m, 16H) ; 3,78-3,81 (m, 4H) ; 4,03 (s, 1H) ; 4,45-4,48 (m, 4H) ; 7,82-7,85 (m, 4H) ppm.

- Combinaison 001 (huile brune, 20 % de rendement)

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ) : 0,92 (d, 3H) ; 1,76-1,83 (m, 4H) ; 1,94-2,03 (m, 3H) ; 2,07-2,20 (m, 4H) ; 2,26 (t, 2H) ; 2,56-2,65 (m, 4H) ; 2,78 (t, 1H) ; 3,16-3,21 (m, 4H) ; 3,37-3,41 (m, 4H) ; 3,47-3,52 (m, 16H) ; 3,71 (s, 1H) ; 3,78-3,81 (m, 4H) ; 4,45-4,48 (m, 4H) ; 7,81-7,87 (m, 4H) ppm.

4.2. Synthèses du chapitre III

4.2.1. Synthèse de l'amorceur A pour ATRP

Le 3-(Fmoc-amino)-1-propanol (0,5 g, 1,68 mmol, 1 éq.) est dissous dans le THF (50 mL). La solution est refroidie à 0-5 °C puis la triéthylamine (0,59 mL, 4,20 mmol, 2,5 éq.) y est additionnée. Le bromure de 2-bromoisobutyryle (0,52 mL, 4,20 mmol, 2,5 éq.) est de suite ajouté au goutte à goutte. Le mélange est ramené à TA et est agité pendant 1 h. Ce dernier est ensuite concentré puis une solution aqueuse saturée en NaCl (50 mL) est ajoutée au résidu résultant. Ce mélange est extrait au DCM (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau (30 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice, *n*-pentane/acétate d'éthyle comme éluant (90/10 à 20/80) pour obtenir **A** sous forme de solide blanc cassé (0,638 g, 85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 1,91-1,98 (m, 8H) ; 3,17-3,37 (m, 2H) ; 4,23-4,29 (m, 2H) ; 4,54 (d, 2H) ; 5,05 (br s) ; 7,35 (t, 2H) ; 7,42 (t, 2H) ; 7,62 (d, 2H) ; 7,78 (d, 2H) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ) : 28,66 ; 30,71 ; 38,00 ; 47,35 ; 55,81 ; 63,71 ; 66,59 ; 120,06 ; 124,93 ; 127,15 ; 127,88 ; 141,34, 144,86 ; 156,44 ; 171,86 ppm.

4.2.2. Synthèse par ATRP du support soluble P₁

L'amorceur **A** (0,3 g, 0,67 mmol, 1 éq.), le bromure de cuivre (I) (0,97 g, 0,67 mmol, 1 éq.) et la 4,4'-di-*n*-nonyl-2,2'-bipyridine (0,55 g, 1,3 mmol, 2 éq.) sont placés et dégazés dans un ballon scellé avec un septum. Du styrène dégazé (4,6 ml, 40 mmol, 60 éq.) est ensuite ajouté au milieu à l'aide d'une seringue dégazée et le ballon est de suite introduit dans un bain d'huile à 110 °C. Après 4 h de réaction, le polymère est précipité dans le méthanol froid. Le précipité est collecté par filtration, lavé avec du méthanol puis séché sous vide. Le polymère **P₁** est obtenu sous la forme d'une poudre verte (79% de rendement) puis caractérisé par RMN ¹H et par SEC dans le THF ($\overline{M}_n = 5900 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\overline{M}_w/\overline{M}_n = 1,07$).

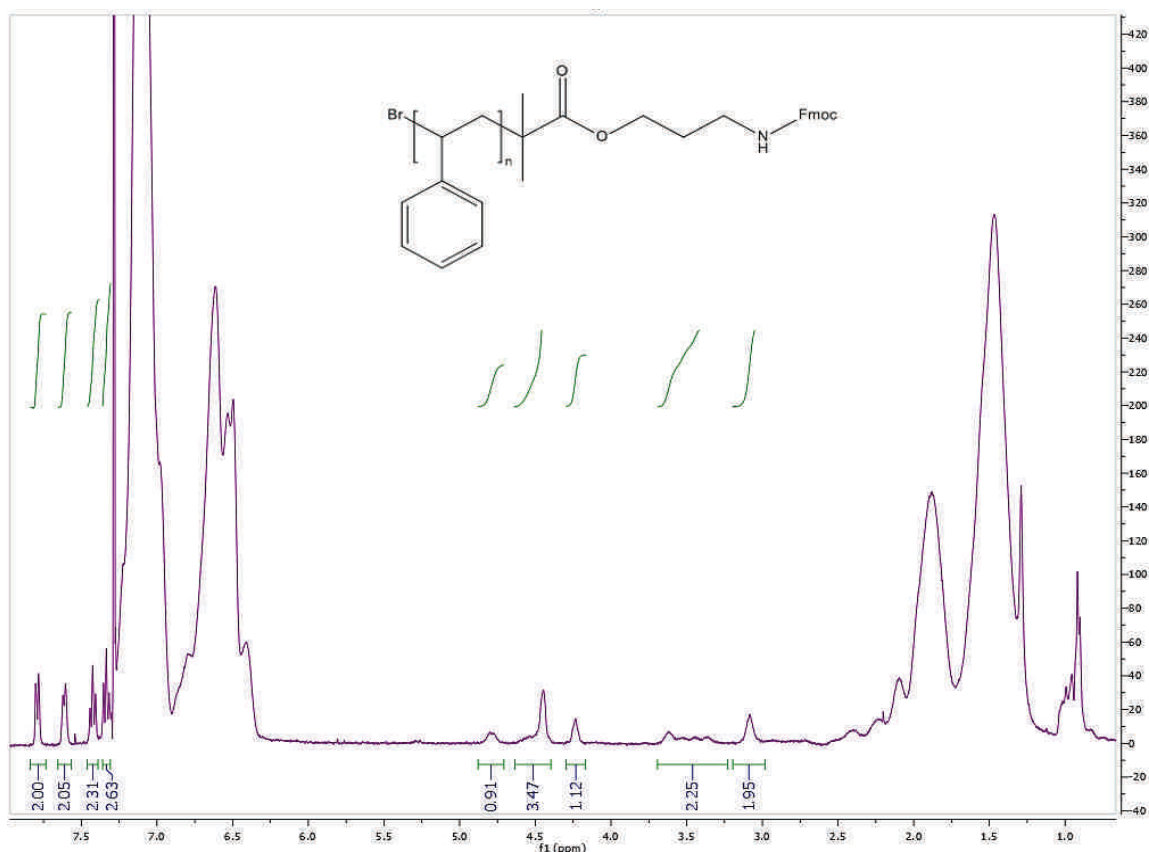


Figure 170. Spectre RMN ^1H du support soluble P_1 .

4.2.3. Fonctionnalisation du polymère P_1

- Transformation du brome terminal en azoture

Le polymère P_1 (0,5 g, 0,08 mmol, 1 éq.) est dissous dans la DMF (8 mL) puis l'azoture de sodium (0,01g, 0,16 mmol, 2 éq.) est ajouté au milieu réactionnel. Le mélange est laissé sous agitation pendant 16 h à TA puis précipité dans du méthanol froid pour donner P_2 (poudre blanche, 92%) caractérisé par RMN ^1H et par SEC dans le THF ($\overline{M}_n = 5300 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\overline{M}_w/\overline{M}_n = 1,13$).

- Transformation de l'azoture par réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée par le cuivre (I)

Le polymère P_2 (0,31 g, 0,06 mmol, 1 éq.), le bromure de cuivre (I) (0,02 g, 0,13 mmol, 2 éq.) et la 4,4'-di-*n*-nonyl-2,2'-bipyridine (0,09 g, 0,27 mmol, 4 éq.) sont placés et dégazés dans un ballon scellé par un septum. Une solution dégazée de 1-pentyne (0,03 ml, 0,34 mmol, 5 éq.) dissous dans du THF (6 ml) est ensuite ajoutée au milieu réactionnel. Le mélange est agité à

TA pendant 20 h puis précipité dans du méthanol froid pour donner **P₃** (poudre verte, 83%). Ce dernier est caractérisé par RMN ¹H et par SEC dans le THF ($\overline{M}_n = 5100 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\overline{M}_w/\overline{M}_n = 1,19$).

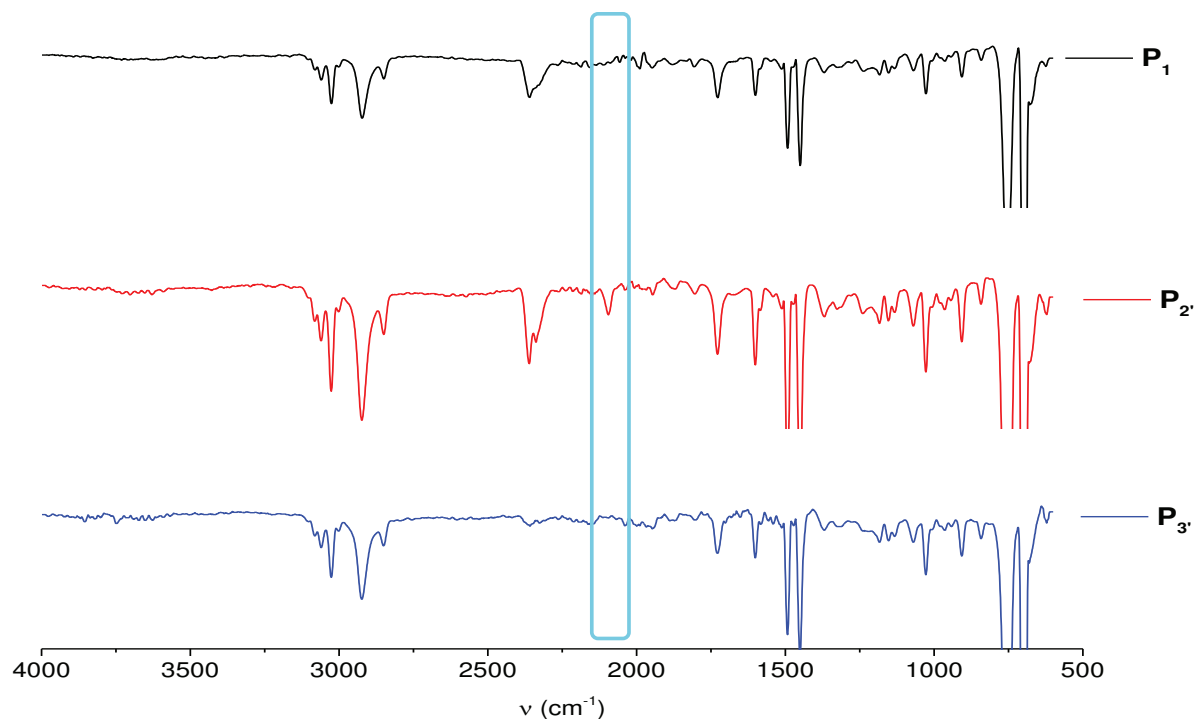


Figure 171. Spectre IR des polymères **P₁**, **P₂** et **P₃**.

4.2.4. Retrait du groupement Fmoc **P₄**

Le polymère **P₄** (2,2 g, 0,39 mmol, 1 éq.) est dissous dans un mélange de pipéridine/DCM (1/1, 14 mL). Le mélange est agité pendant 2 h à TA puis précipité dans le méthanol froid et collecté par filtration. Le polymère **P₄** est séché sous vide (poudre vert clair, 97%) puis caractérisé par RMN ¹H et par SEC dans le THF ($\overline{M}_n = 3300 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\overline{M}_w/\overline{M}_n = 1,29$).

4.2.5. Attachement du linker Wang **P₅**

Le polymère **P₄** (2,1 g, 0,52 mmol, 1 éq.), l'acide 4- hydroxyméthylphénoxyacétique (0,14 g, 0,78 mmol, 1,5 éq.), le *N*-hydroxysuccinimide (0,07 g, 0,62 mmol, 1,2 éq.), le dicyclohexylcarbodiimide (0,12 g, 0,57 mmol, 1,1 éq.) sont dissous dans du THF anhydre (10 mL). Le mélange est laissé sous agitation pendant 1 h à TA puis filtré et le filtrat résultant est précipité dans le méthanol froid. Le polymère **P₅** est collecté par filtration, lavé avec du

méthanol puis séché sous vide (poudre blanche, 62%). Ce dernier est caractérisé par RMN ^1H et par SEC dans le THF ($\overline{M}_n = 4800 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\overline{M}_w/\overline{M}_n = 1,13$).

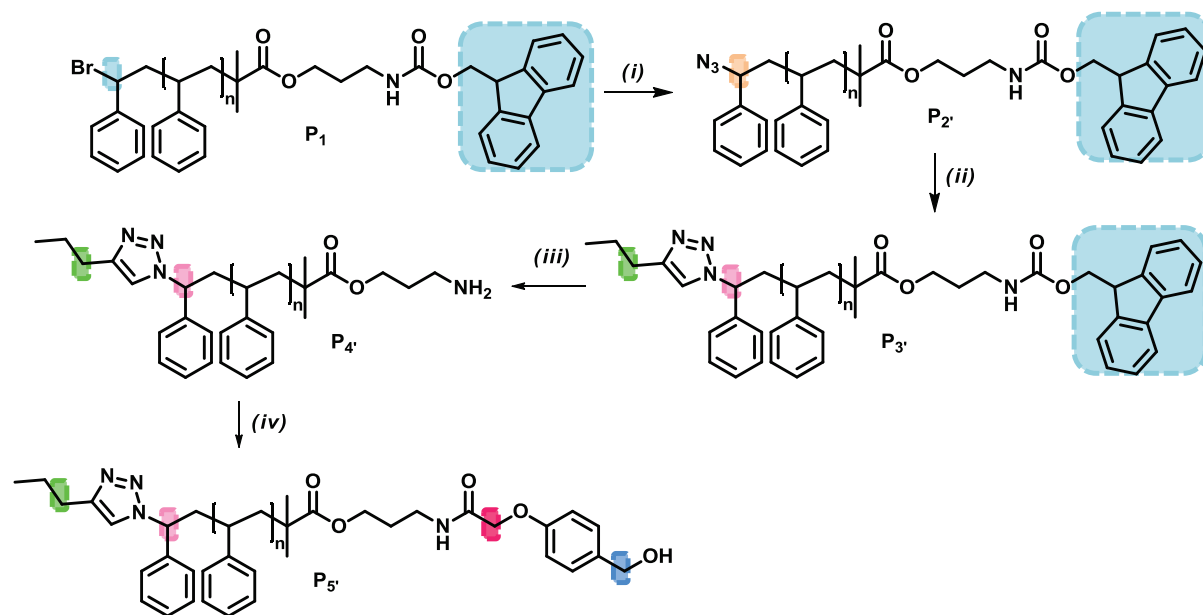


Figure 172. Schéma réactionnel des différentes étapes de fonctionnalisation du support soluble. (i) NaN₃, DMF, (ii) 1-pentyne, CuBr, dNbipy, (iii) pipéridine/DCM (1/1), (iv) HMPA, DCC, NHS, THF.

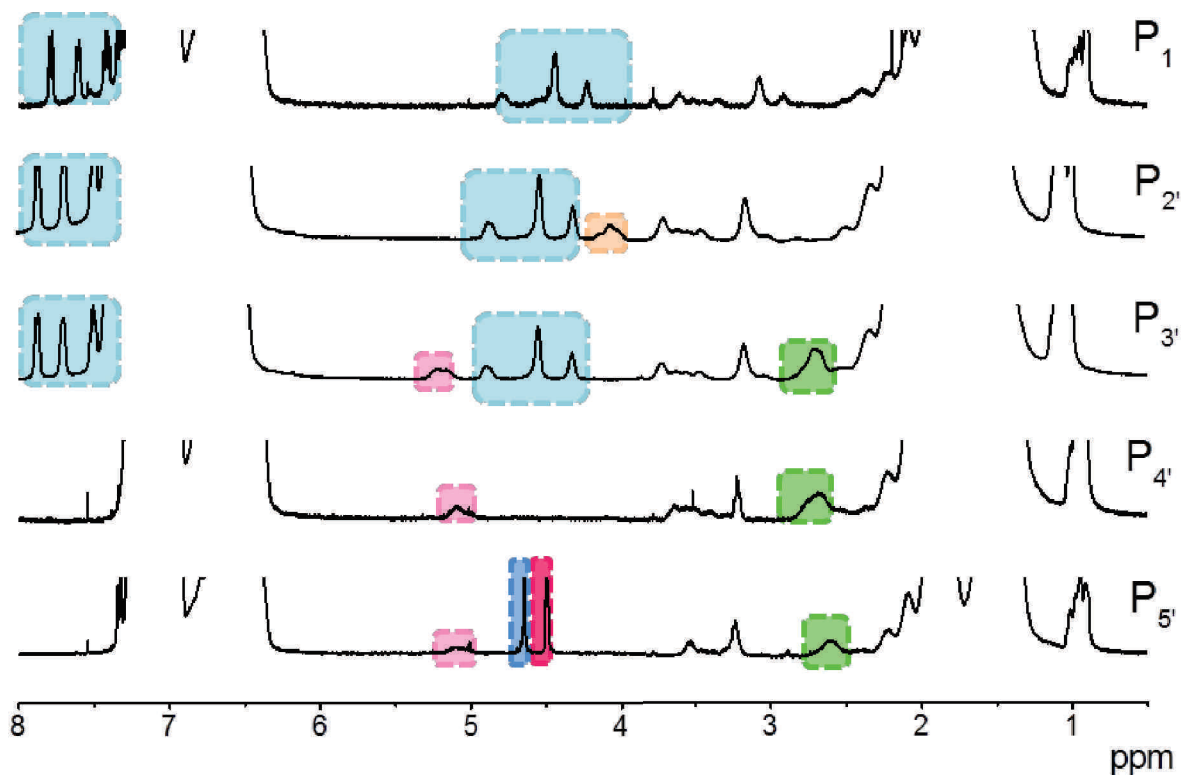


Figure 173. Spectres RMN ^1H dans le DMSO- d_6 des étapes de fonctionnalisation du support soluble.

4.2.6. Synthèse de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque

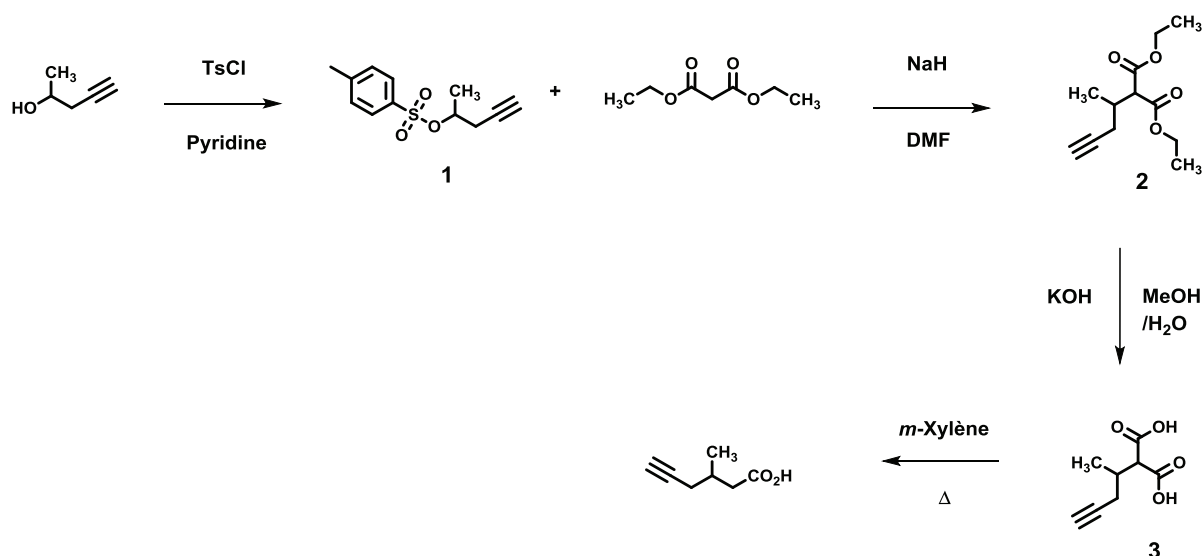


Figure 174. Schéma réactionnel de synthèse de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque

- Synthèse du composé 1

Une solution sous argon comprenant du 4-pentyn-2-ol (6,44 g, 0,077 mol, 1 éq.) dissous dans la pyridine anhydre (20 mL) est refroidie à 0 °C puis le chlorure de tosylo (29,19 g, 0,153 mol, 2 éq.) est additionné à la solution pendant 15 min. Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 18 h. La solution est refroidie à 0 °C puis de l'eau froide (20 mL) est ajoutée. Cette solution est ensuite extraite avec du DCM (3 x 60 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution d'HCl (1 M) (1 x 100 mL), avec de l'eau (1 x 100 mL), séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice, *n*-pentane/diéthyl éther (100/0 à 90/10)). Le composé 1 est obtenu sous la forme d'huile jaune (17,86 g, 98 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 1,35 (d, 3H, CH₃-CH-); 1,95 (t, 1H, -C≡CH); 2,39-2,55 (m, 5H, ArCH₃, -CH-CH₂-); 4,61-4,71 (m, 1H, -CH-CH₂-); 7,33 (d, 2H, ArH); 7,79 (d, 2H, ArH) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ) : 19,88 (CH₃-CH-); 21,57 (-CH-CH₂-); 26,41 (ArCH₃); 71,20 (-C≡CH); 76,80 (-CH-CH₂-); 78,35 (-C≡CH-); 127,72 (Ar-C); 129,72 (Ar-C); 134,02 (Ar-C); 144,68 (Ar-C) ppm.

- **Synthèse du composé 2**

Une suspension sous argon d'hydruure de sodium (2,88 g, 0,072 mol, 1,2 éq.) dans le DMF anhydre (55 mL) est refroidie à 0 °C. Une solution de malonate de diéthyle (9,61 g, 0,06 mol, 1 éq.) dans le DMF anhydre (60 mL) sous argon est additionnée au goutte à goutte pendant 25 min. Le mélange est agité pendant 1 h à TA puis une solution de **1** (14,30 g, 0,06 mol, 1 éq.) dans le DMF anhydre (95 mL) sous argon est ajoutée au goutte à goutte pendant 45 min. Le mélange réactionnel est agité à 100 °C pendant 18 h. Cette solution est ensuite refroidie à 0 °C et traitée avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (140 mL) puis extraite avec AcOEt (3 x 270 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (1 x 370 mL), séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite. L'huile brune résultante est purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice, *n*-pentane/AcOEt (97,5/2,5)). Le composé **2** est obtenu sous la forme d'huile jaune (2,87 g, 21 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 1,11 (d, 3H, CH₃-CH-) ; 1,27 (td, 6H, 2xCH₃-CH₂-) ; 2,00 (t, 1H, -C≡CH-) ; 2,30-2,36 (m, 2H, -CH-CH₂-) ; 2,41-2,54 (m, 1H, -CH-CH₂-) ; 3,44 (d, 1H, -CH-CO) ; 4,20 (qd, 4H, 2xCH₃-CH₂-) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ) : 14,02 et 14,06 (2xCH₃-CH₂-) ; 16,90 (CH₃-CH-) ; 23,61 (-CH-CH₂-) ; 32,24 (-CH-CH₂-) ; 55,92 (-CH-CO) ; 61,23 et 61,29 (2xCH₃-CH₂-) ; 70,40 (-C≡CH) ; 81,40 (-C≡CH) ; 168,38 et 168,43 (2xCO) ppm.

- **Synthèse du composé 3**

Une solution comprenant une solution aqueuse à 10% de KOH dans le MeOH (10 g KOH - 50 mL H₂O - 50 mL MeOH) est additionnée au composé **2** (3,78 g, 0,017 mol, 1 éq.). La solution est agitée pendant 10 h à TA puis concentrée sous pression réduite pour évaporer le MeOH. La phase aqueuse est acidifiée avec une solution d'HCl (6 M) jusqu'à pH=1 et extraite avec AcOEt (4 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées. Le solide est recristallisé dans un mélange d'AcOEt/*n*-hexane pour obtenir le composé **3** sous la forme d'un solide blanc (2,49 g, 88 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ) : 1,01 (d, 3H, CH₃-CH-) ; 2,15-2,33 (m, 3H, -CH-CH₂, -CH-CH₂) ; 2,83 (t, 1H, -C≡CH) ; 3,20 (d, 1H, -CH-CO) ; 12,76 (s, 2H, 2xC₂H) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ) : 16,56 (-CH₃-CH-) ; 22,98 (-CH-CH₂-) ; 31,65 (-CH-CH₂-) ; 55,96 (-CH-CO) ; 72,83 (-C≡CH) ; 82,01 (-C≡CH) ; 169,79 (2xC₂H) ppm.

- Synthèse de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque

Le composé **3** (2,47 g, 0,015 mol, 1 éq.) est chauffé à reflux avec le *m*-xylène (67 mL) pendant 4 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. L'huile jaune résultante est purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice, *n*-pentane/AcOEt (90/10)) pour obtenir l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque sous la forme d'huile jaune (1,51 g, 83 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1,08 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$) ; 2,00 (t, 1H, $\text{-C}\equiv\text{CH}$) ; 2,18-2,58 (m, 5H, $\text{-CH}_2\text{-CH}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}$, $\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$) ; 10,64 (s broad, 1H, $\text{-CO}_2\text{H}$) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ) : 19,30 ($\text{CH}_3\text{-CH}$) ; 25,31 ($\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$) ; 29,24 (-CH-CH_2) ; 39,85 (-CH-CH_2) ; 70,15 ($\text{-C}\equiv\text{CH}$) ; 81,81 ($\text{-C}\equiv\text{CH}$) ; 179,08 ($\text{-CO}_2\text{H}$) ppm.

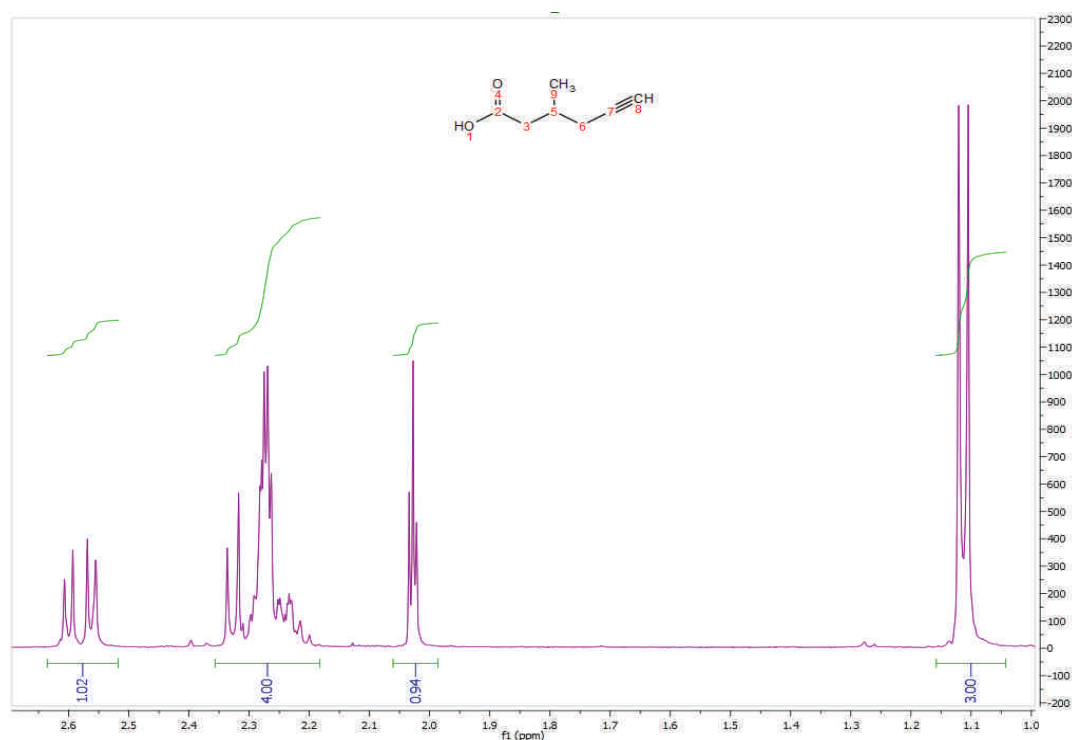


Figure 175. Spectres RMN ^1H dans le $\text{DMSO-}d_6$ de l'acide 3-méthyl-5-hexynoïque.

4.2.7. Synthèse de tétramères codés

Les tétramères ont été assemblés sur le support soluble P_5 par additions alternées de l'acide 5-hexynoïque/3-méthyl-5-hexynoïque et de la 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amine jusqu'à l'obtention quatre unités de construction.

❖ Selon la voie A

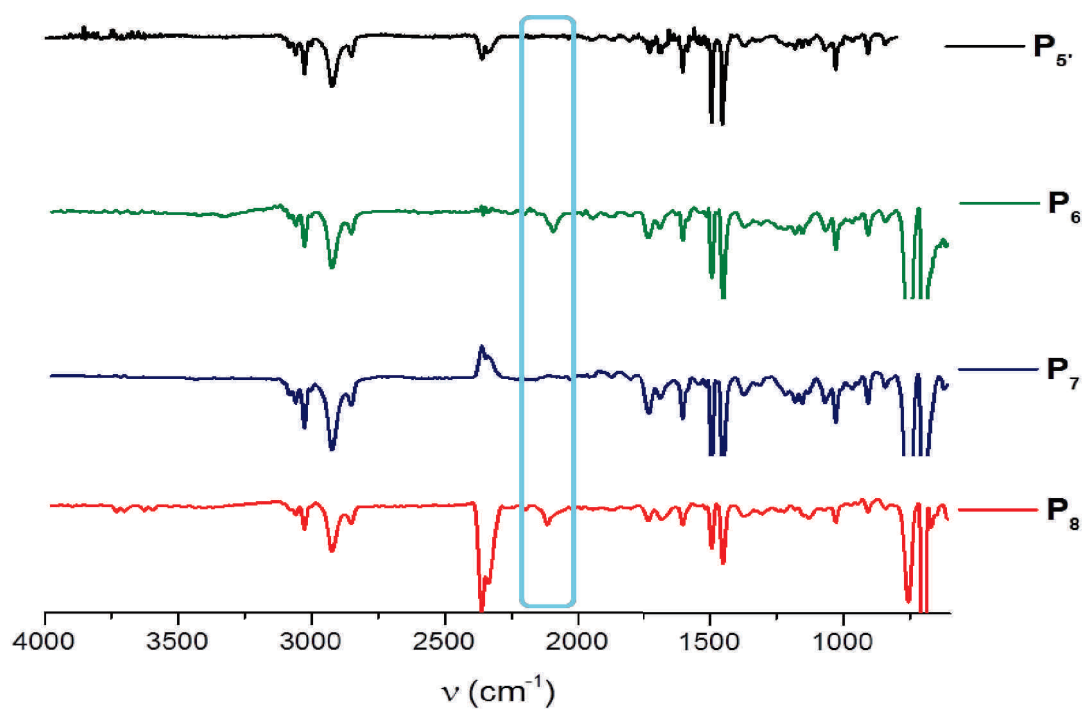


Figure 176. Spectre IR des polymères P₅, P₆, P₇, P₈.

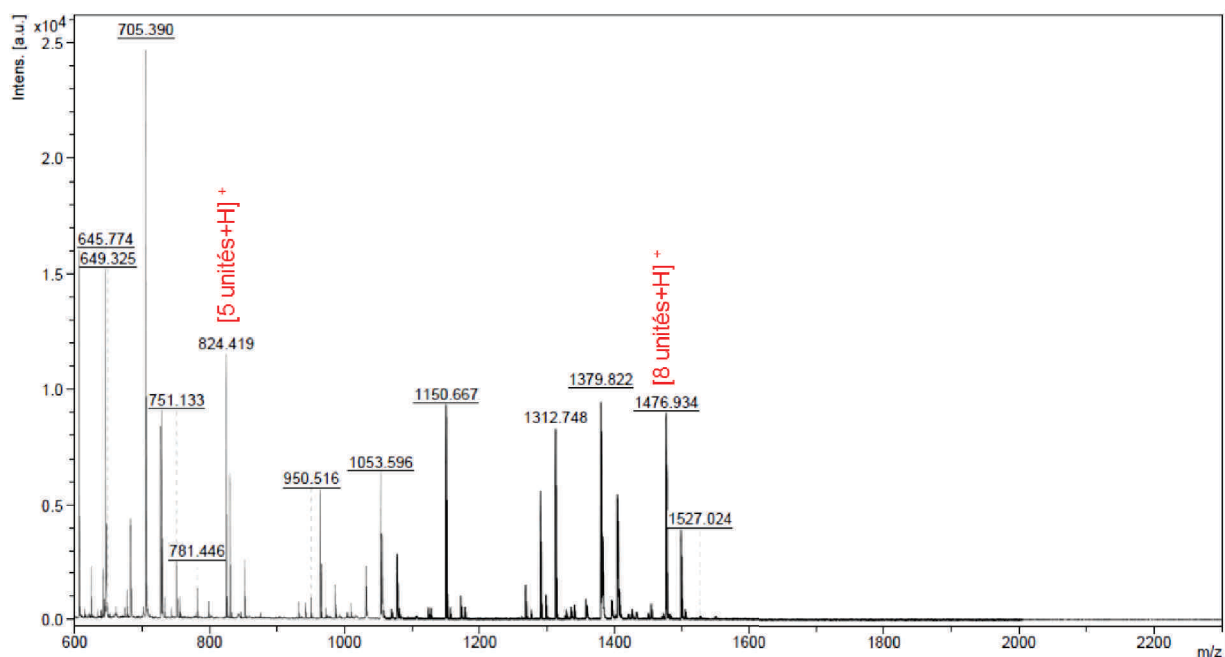


Figure 177. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule issue du couplage « 8+3 » par CuAAC.

❖ Selon la voie **B**

- Attachement du monomère (0)/(1)

L'acide 5-hexynoïque (0,035 mL, 0,3 mmol, 1,5 éq.)/L'acide 3-méthyl-5-hexynoïque (0,038 mL, 0,3 mmol, 1,5 éq.) est ajouté à une solution contenant **P₅** (1 g, 0,2 mmol, 1 éq.), du DCC (0,06 g, 0,03 mmol, 1,5 éq.), de la 4-diméthylaminopyridine (DMAP, 0,005 g, 0,03 mmol, 0,2 éq.) dissous dans du DCM anhydre (5 mL). Le mélange est laissé sous agitation pendant 2 h à TA. Le milieu réactionnel est filtré puis le filtrat résultant est précipité dans le méthanol froid. Le polymère **P₆** (poudre blanche, 89%) formé est caractérisé par RMN ¹H et par SEC dans le THF ($\overline{M}_n = 5900 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\overline{M}_w/\overline{M}_n = 1,10$).

- Attachement de l'unité intercalante

Le polymère **P₆** (1,27 g, 0,26 mmol, 1 éq.), le bromure de cuivre (I) (0,037 g, 0,5 mmol, 2 éq.) et la 4,4'-di-*n*-nonyl-2,2'-bipyridine (0,21 g, 0,52 mmol, 4 éq.) sont placés dans un ballon scellé par un septum puis dégazés. Une solution dégazée de 11-azido-3,6,9-trioxaundécane-1-amine (0,13 mL, 0,64 mmol, 5 éq.) dissous dans du THF anhydre (6 mL) est ensuite ajoutée au milieu réactionnel. Le mélange est agité à TA pendant 20 h puis précipité dans du méthanol froid pour donner **P₇** (poudre verte, 85%) caractérisé par RMN ¹H et par SEC dans le THF ($\overline{M}_n = 6000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\overline{M}_w/\overline{M}_n = 1,23$).

Le polymère **P₉** est formé par l'attachement itératif de quatre unités de construction soit deux unités codantes (soit (0) soit (1)) et deux unités intercalantes. Ce dernier est caractérisé par SEC dans le THF ($\overline{M}_n = 6300 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\overline{M}_w/\overline{M}_n = 1,25$).

4.2.8. Synthèse d'octets macromoléculaires par couplage de trimères par amidification

Les octets macromoléculaires ont été préparés après trois couplages de trimères par amidification alternés par deux additions d'unité intercalante par CuAAC.

- Couplage en utilisant DCC/DMAP comme agents de couplage

Le polymère **P₉** (0,86 g, 0,14 mmol, 1 éq.), le DCC (0,14 g, 0,69 mmol, 5 éq.), et la DMAP (0,003 g, 0,03 mmol, 0,2 éq.) sont dissous dans un mélange DCM/DMF (1/1). Une solution

contenant le trimère à coupler dans du DCM (10 mL) est ensuite ajoutée au milieu réactionnel qui est laissé sous agitation pendant 4 jours à 60 °C. Une fois revenu à TA, le mélange est filtré puis le filtrat est précipité dans le méthanol froid. Le polymère résultant (0,631 g) est clivé pendant 4 h à TA dans un mélange TFA/DCM (1/1). Le milieu réactionnel est ensuite précipité dans le méthanol froid et filtré puis le filtrat est concentré pour donner une huile brune (60 mg, 40%).

- Couplage en utilisant PyBOP comme agents de couplage en présence de DIPEA

Le trimère à coupler (3 éq.) est dissous dans une solution de PyBOP (3 éq.), DIPEA (6 éq.) dans la NMP (0,3-0,5 mL). A ce mélange est ensuite ajouté du polymère **P₉** (0,277 g, 1 éq.). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 4 jours à 60 °C. Une fois revenu à TA, le mélange est filtré puis le filtrat est précipité dans le méthanol froid. Le polymère **P₁₀** résultant (0,277 g) est clivé pendant 4 h à TA dans un mélange TFA/DCM (1/1). Le milieu réactionnel est ensuite précipité dans le méthanol froid et filtré puis le filtrat est concentré pour donner le composé visé sous la forme d'une huile brune (48 mg, 90%). Pour les second et troisième couplages, cette étape est répétée respectivement deux fois et trois fois pendant 4 jours.

- Couplage de l'unité intercalante par CuAAC.

Le Polymère **P₁₀** (0,11 g, 0,016 mmol, 1 éq.) a été placé dans un ballon dégazé et scellé avec un septum. Un mélange dégazé contenant du CuBr (0,005 g, 0,032 mmol, 2 éq.), de la dNbipy (0,03 g, 0,065 mmol, 4 éq.) dans 1 mL de THF anhydre et une solution de 11-azido-3,6,9-trioxaundecane-1-amine (16 µL, 0,081 mmol, 5 eq.) dans 0,3 mL de THF anhydre sont successivement ajoutés au ballon dégazé contenant le polymère. Le milieu est agité pendant 20 h à TA. Le polymère **P₁₁** (poudre brune, 0,1 g) est purifié par précipitation dans le méthanol froid puis séché sous vide.

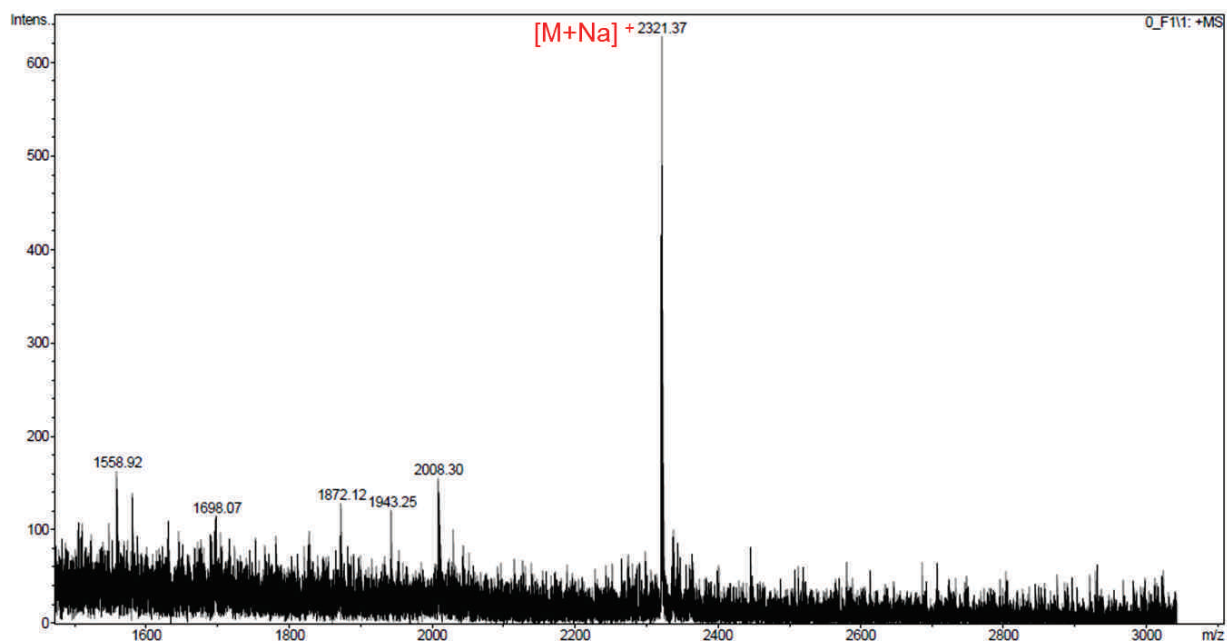


Figure 178. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule issue du couplage « 12+3 » en présence de PyBOP/DIPEA dans la NMP mettant en jeu des trimères de séquence [00].

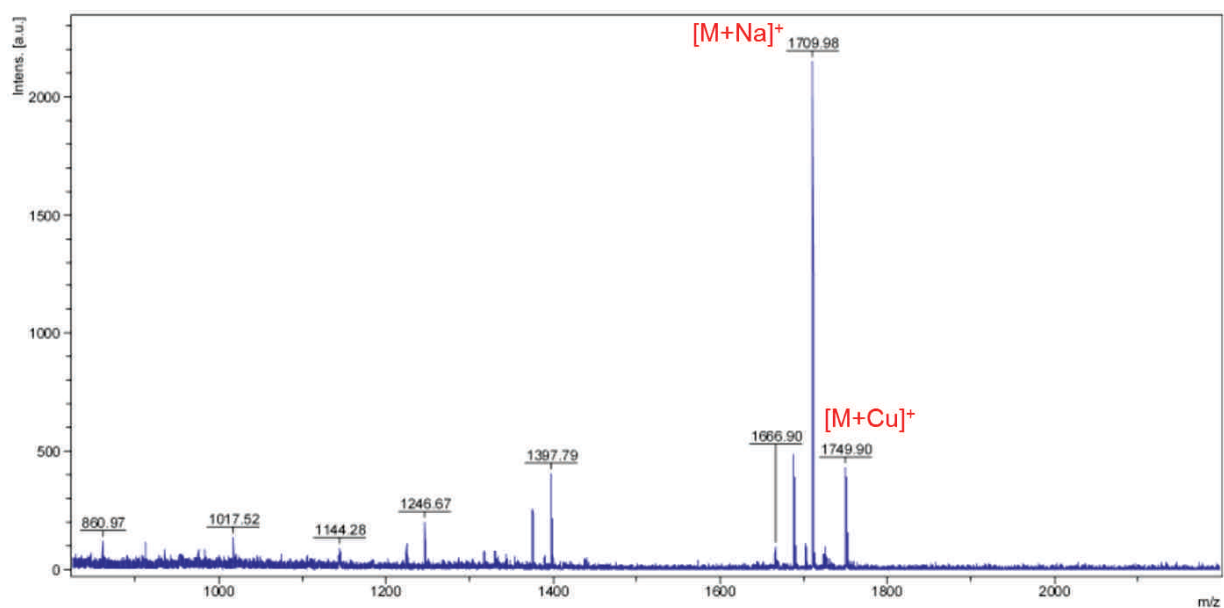


Figure 179. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule de séquence [000001] issue du couplage « 8+3 » en présence de PyBOP/DIPEA dans la NMP.

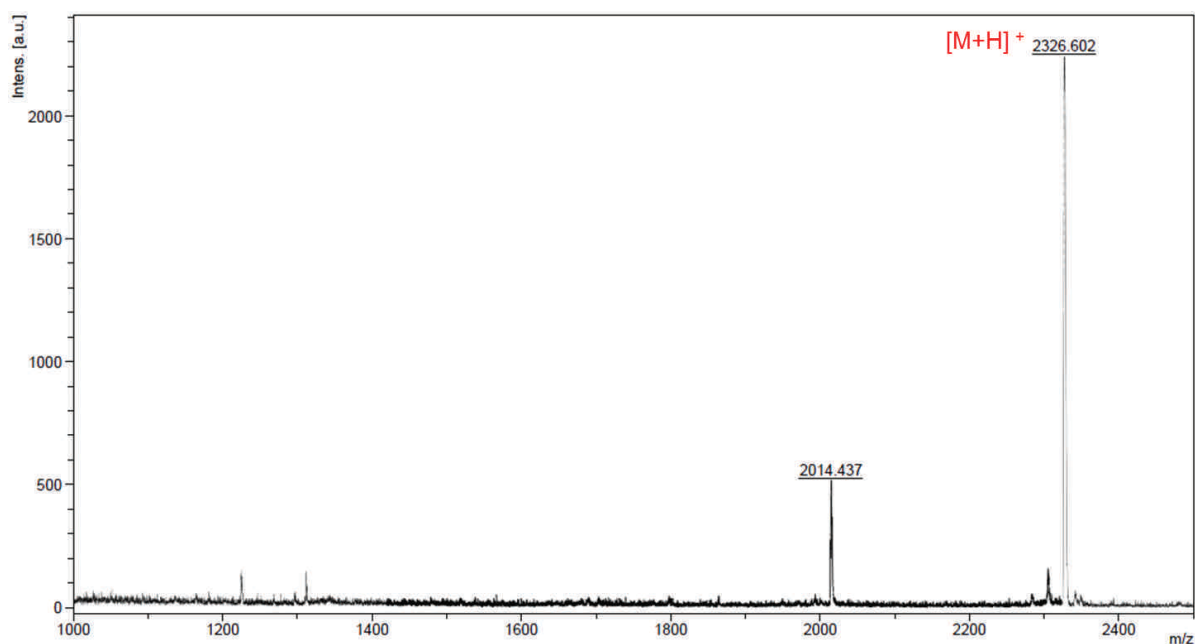


Figure 180. Spectre de masse MALDI-ToF de la macromolécule de séquence [000001] issue du couplage « 12+3 » en présence de PyBOP/DIPEA dans la NMP.

4.3. Synthèses du chapitre IV

Procédure générale avec le couple acide adipique/hexaméthylènediamine

La résine Wang-Gly-Fmoc (0,5 g, 0,4 mmol, 1 éq.) est placée dans le réacteur manuel et gonflée dans le DMF à TA pendant 20 min.

- Retrait du groupement Fmoc :

La résine est traitée avec une solution à 25% en pipéridine (v/v) dans le DMF pendant 5 min. L'opération est répétée une deuxième fois puis un rinçage avec du DMF est effectué (6x5 mL). La synthèse des oligonylons a été réalisée en alternant les étapes suivantes :

- Étape 1 (ajout de l'acide adipique) :

Une solution contenant l'acide adipique (0,29 g, 1,97 mmol, 5 éq.), de PyBOP (1,03 g, 1,97 mmol, 5 éq.), de DIPEA (0,69 mL, 3,95 mmol, 10 éq.) dans le DMF est ajoutée à la résine. Le mélange est agité à TA pendant 1 h puis la résine est rincée à la DMF (5x10 mL).

- Étape 2 (ajout de l'hexaméthylènediamine) :

Une solution d'hexaméthylènediamine (0,23 g, 1,97 mmol, 5 éq.), de PyBOP (1,03 g, 1,97 mmol, 5 éq.), de DIPEA (0,69 ml, 3,95 mmol, 10 éq.) dans le DMF est ajoutée à la résine. Le mélange est agité à TA pendant 1 h puis la résine est rincée à la DMF (5x10 mL).

- Étape 3 (Clivage) :

Lorsque l'oligomère est obtenu, la résine est rincée six fois au DCM puis traitée avec une solution à 90% d'acide trifluoroacétique (v/v) dans le DCM (5 mL). Le mélange est agité pendant 2 h. Cette opération est répétée une seconde fois puis la résine est rincée avec une solution à 50% de TFA (v/v) dans DCM (3x5 mL). Les eaux de clivage sont concentrées et précipitées dans l'éther diéthylique froid. Après centrifugation (6x15 min), une poudre blanche est obtenue (67 mg, 0,13 mmol, 32%).

Procédure générale en utilisant le PyBOP en présence de HOBT¹³ :

La résine Wang-Gly-Fmoc (1 g, 0,23 mmol, 1 éq.) est placée dans le réacteur manuel et gonflée dans le DCM à TA pendant 20 min.

- Retrait du groupement Fmoc :

Après avoir été rincée à la NMP (5x5 mL), la résine est traitée avec une solution à 25% en pipéridine (v/v) dans la NMP pendant 5 min. L'opération est répétée une deuxième fois. Après le rinçage à la NMP (6x5 mL), la synthèse des oligonylons a été réalisée en alternant les étapes suivantes (le rendement est en moyenne de 30%):

- Étape 1 (ajout de l'anhydride succinique) :

Une solution contenant l'anhydride succinique (0,23 g, 2,3 mmol, 10 éq.), de DIPEA (0,91 mL, 5,24 mmol, 23 éq.) dans la NMP (2,2 mL) est ajoutée à la résine et est agitée à TA pendant 1 h. La résine est rincée successivement à la NMP (6x5 mL) puis avec une solution de DIPEA dans la NMP pour hydrolyser les anhydrides linéaires qui se seraient

éventuellement formés. Cette étape est répétée jusqu'à l'obtention d'un test de Kaiser négatif.

- Étape 2 (ajout de l'hexaméthylènediamine) :

Après rinçage à la DMF (6x5 mL), une solution de PyBOP (0,91 g, 1,75 mmol, 7,6 éq.), de HOBt (0,15 g, 1,10 mmol, 4,8 éq.) dans la DMF (8 mL) est additionnée à la résine pour activer les fonctions carboxyles terminales. Après 10 min d'agitation, une solution d'hexaméthylènediamine (0,27 g, 2,3 mmol, 10 éq.) dans la DMF est ajoutée. Le mélange est agité à TA pendant 1 h. Si nécessaire, le couplage est répété jusqu'à l'obtention d'un test de Kaiser positif. Après le rinçage à la DMF (6x5 mL).

- Étape 3 (clivage) :

Lorsque l'oligonylon désiré est obtenu, la résine est rincée au DCM (5x5 mL) puis traitée avec une solution à 90% de TFA dans DCM (5 mL) pendant 2 h. L'opération est répétée une seconde fois. Après avoir rincé la résine avec une solution à 50% de TFA dans DCM (3x5 mL), les eaux de clivage résultantes sont concentrées et précipitées dans l'éther diéthylique froid (50 mL). Après centrifugation, une poudre blanche est obtenue (59 mg, 0,11 mmol, 29%).

Procédure générale en utilisant le CDI en présence de HOBt⁹ :

La résine Wang-Gly-Fmoc (0,38 g, 0,3 mmol, 1 éq.) est placée dans le réacteur manuel et gonflée dans le DCM à TA pendant 20 min.

- Retrait du groupement Fmoc :

Après avoir été rincée à la NMP (5x5 mL), la résine est traitée avec une solution à 25% en pipéridine (v/v) dans la NMP pendant 5 min. L'opération est répétée une deuxième fois. Après le rinçage à la NMP (6x5 mL), la synthèse des oligonylons a été réalisée en alternant les étapes suivantes :

- Étape 1 (acylation) :

Une solution à 0,5 M de HOBt dans la NMP (8 mL) contenant de l'anhydride succinique (0,40 g, 4 mmol, 13 éq.) et de la DIPEA (0,4 mL, 2,29 mmol, 7,6 éq.) est ajoutée à la résine. Le mélange est agité à TA pendant 1 h. Après rinçage à la NMP (6x5 mL), cette étape est répétée jusqu'à l'obtention d'un test de Kaiser négatif.

- Étape 2 (activation) :

Une solution de 1,1'-carbonyldiimidazole (1,3 g, 8 mmol, 26,7 éq.) dans la NMP (8 mL) est ajoutée à la résine et est agitée à TA pendant 1 h.

- Étape 3 (aminolyse) :

Après rinçage à la NMP (6x5 mL), la diamine (9 mmol, 30 éq.) ou dissous dans une solution à 0,5 M de HOBt dans la NMP (6 mL) est ajoutée à la résine. Le mélange est agité à TA pendant 1 h. Si nécessaire, le couplage est répété jusqu'à obtention d'un test de Kaiser positif.

- Étape 4 (clivage) :

Lorsque l'oligonylon désiré est obtenu, la résine est rincée à la NMP (6x5 mL) puis traitée dans une solution à 90% (v/v) de TFA dans DCM (5 mL). Le milieu est agité pendant 2 h puis cette étape est répétée une seconde fois. La résine est rincée avec une solution à 50% de TFA (v/v) dans DCM (3x5 mL). Les eaux de clivage résultantes sont concentrées (1-2 mL) et précipitées dans l'éther diéthylique froid (50 ml). Après centrifugation, une poudre blanche est obtenue (114 mg, 0,24 mmol, 80%).

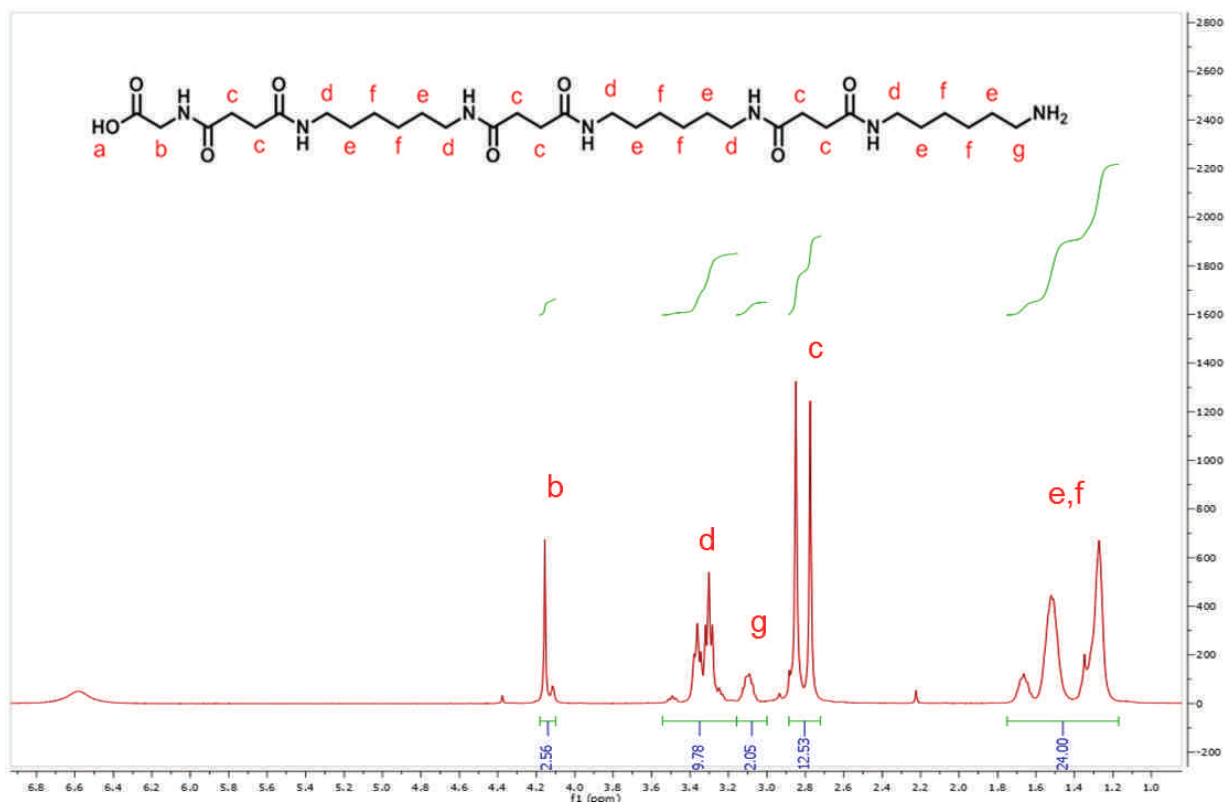


Figure 181. Spectre RMN ^1H dans le TFA deutéré de l'oligonylon préparé à partir d'anhydride succinique et d'hexaméthylènediamine selon la méthode proposée par Rose et al.

4.4. Tests de couleur

- Test de Kaiser¹¹⁹ :

Le test de Kaiser est utilisé pour la détection de groupement amine primaire. Il est positif lorsqu'il y a présence de groupement amine primaire ce qui se traduit par l'apparition de couleur bleu/violet.

Il se compose de trois solutions :

- une solution de ninhydrine (5%, m/v) dans l'éthanol
- une solution de phénol (80%, m/v) dans l'éthanol
- une 2%, v/v d'une solution de KCN (préparée à partir de 0,001 mol de KCN par litre d'eau) dans la pyridine.

Le test consiste à ajouter trois à quatre gouttes de chaque solution dans un tube à essai contenant quelques billes de résine issues du couplage en question. Le tube à essai est chauffé à environ 120 °C pendant quelques minutes puis les billes sont rincées plusieurs fois

à l'éthanol. Si les billes de résine restent bleues, le test est positif, si rien n'a changé, le test est négatif.

- Test au vert de malachite¹²⁰ :

Le test est utilisé pour détecter la présence d'acide carboxylique et consiste à ajouter une goutte de triéthylamine dans un tube à essai contenant quelques billes de résine issues du couplage en question et une solution à 0,25% (m/m) d'oxalate de vert de malachite dans l'éthanol. Les billes de résine sont rincées plusieurs fois à l'éthanol, si ces dernières restent vertes, le test est positif et dans le cas contraire, il est négatif.

REFERENCES

1. J.-F. Lutz, T. Y. Meyer, M. Ouchi, M. Sawamoto, *Sequence-Controlled Polymers: Synthesis, Self-Assembly, and Properties*. American Chemical Society ed.; American Chemical Society: 2014; Vol. 1170.
2. J.-F. Lutz, *Nat. Chem.*, **2010**, 2, 84.
3. N. Badi, J.-F. Lutz, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 3383.
4. C. Barner-Kowollik, J.-F. Lutz, S. Perrier, *Polym. Chem.*, **2012**, 3, 1677.
5. R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2149.
6. W. C. Chan, P. D. White, *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*. The Practical Approach Series ed.; Oxford University Press: 2000.
7. S. Pfeifer, Z. Zarafshani, N. Badi, J.-F. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 9195.
8. S. Nakata, J. Brisson, *Eur. Polym. J.*, **2000**, 36, 831.
9. K. Rose, J. Vizzavona, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 7034.
10. H. Mutlu, J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 13010.
11. J. C. M. van Hest, *Nat. Chem. Biol.*, **2008**, 4, 272.
12. T. T. Trinh, L. Oswald, D. Chan-Seng, J.-F. Lutz, *Macromol. Rapid Commun.*, **2014**, 35, 141.
13. L. Hartmann, E. Krause, M. Antonietti, H. G. Börner, *Biomacromolecules*, **2006**, 7, 1239.
14. J.-F. Lutz, An Introduction to Sequence-Controlled Polymers In *Sequence-Controlled Polymers: Synthesis, Self-Assembly, and Properties*, American Chemical Society: 2014; Vol. 1170, p. 1.
15. J.-F. Lutz, *Polym. Chem.*, **2010**, 1, 55.
16. N. Badi, D. Chan-Seng, J.-F. Lutz, *Macromol. Chem. Phys.*, **2013**, 214, 135.
17. J.-F. Lutz, M. Ouchi, D. R. Liu, M. Sawamoto, *Science*, **2013**, 341, 1238149.
18. D. M. Rosenbaum, D. R. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 13924.
19. R. B. Merrifield, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, 24, 799.
20. M. Amblard, J.-A. Fehrentz, J. Martinez, G. Subra, *Mol. Biotechnol.*, **2006**, 33, 239.
21. D. Chan-Seng, J.-F. Lutz, Solid-Phase Synthesis as a Tool for the Preparation of Sequence-Defined Oligomers Based on Natural Amino Acids and Synthetic Building Blocks In *Sequence-Controlled Polymers: Synthesis, Self-Assembly, and Properties*, American Chemical Society: 2014; Vol. 1170, p. 103.
22. K. Satoh, S. Ozawa, M. Mizutani, K. Nagai, M. Kamigaito, *Nat. Commun.*, **2010**, 1, 6.
23. C. Zhang, J. Ling, Q. Wang, *Macromolecules*, **2011**, 44, 8739.

24. R. M. Stayshich, T. Y. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 10920.
25. J. Li, R. M. Stayshich, T. Y. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 6910.
26. R. M. Weiss, E. M. Jones, D. E. Shafer, R. M. Stayshich, T. Y. Meyer, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2011**, *49*, 1847.
27. Z.-L. Li, L. Li, X.-X. Deng, L.-J. Zhang, B.-T. Dong, F.-S. Du, Z.-C. Li, *Macromolecules*, **2012**, *45*, 4590.
28. M. Minoda, M. Sawamoto, T. Higashimura, *Macromolecules*, **1990**, *23*, 4889.
29. S. Ida, T. Terashima, M. Ouchi, M. Sawamoto, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2010**, *48*, 3375.
30. X. Tong, B.-H. Guo, Y. Huang, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 1455.
31. J. Vandenberg, G. Reekmans, P. Adriaensens, T. Junkers, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 10358.
32. J. Zhang, M. E. Matta, M. A. Hillmyer, *ACS Macro Lett.*, **2012**, *1*, 1383.
33. Z. M. O. Rzaev, *Prog. in Polym. Sci.*, **2000**, *25*, 163.
34. M. Kamigaito, K. Satoh, *Macromolecules*, **2007**, *41*, 269.
35. J.-F. Lutz, B. Kirci, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **2003**, *36*, 3136.
36. D. Benoit, C. J. Hawker, E. E. Huang, Z. Lin, T. P. Russell, *Macromolecules*, **2000**, *33*, 1505.
37. N. Baradel, O. Shishkan, S. Srichan, J.-F. Lutz, Synthesis of Sequence-Controlled Copolymers Using Time-Regulated Additions of N-Substituted Maleimides in Styrenic Radical Polymerizations In *Sequence-Controlled Polymers: Synthesis, Self-Assembly, and Properties*, American Chemical Society: 2014; Vol. 1170, p. 119.
38. M. Zamfir, J.-F. Lutz, Controlling Polymer Primary Structure Using CRP: Synthesis of Sequence-Controlled and Sequence-Defined Polymers In *Progress in Controlled Radical Polymerization: Materials and Applications*, American Chemical Society: 2012; Vol. 1101, p. 1.
39. S. Pfeifer, J.-F. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9542.
40. S. Pfeifer, J.-F. Lutz, *Chem. – Eur. J.*, **2008**, *14*, 10949.
41. N. Baradel, S. Fort, S. Halila, N. Badi, J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 2335.
42. N. Baradel, O. Gok, M. Zamfir, A. Sanyal, J.-F. Lutz, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 7280.
43. R. Kakuchi, M. Zamfir, J.-F. Lutz, P. Theato, *Macromol. Rapid Commun.*, **2012**, *33*, 54.
44. D. Chan-Seng, M. Zamfir, J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 12254.
45. S. Srichan, H. Mutlu, N. Badi, J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 9231.
46. S. Srichan, N. Kayunkid, L. Oswald, B. Lotz, J.-F. Lutz, *Macromolecules*, **2014**, *47*, 1570.
47. S. Srichan, L. Oswald, M. Zamfir, J.-F. Lutz, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 1517.

48. S. Srichan, H. Mutlu, J.-F. Lutz, *Eur. Polym. J.*, **2015**, 62, 338.
49. S. Srichan, D. Chan-Seng, J.-F. Lutz, *ACS Macro Lett.*, **2012**, 1, 589.
50. E. Harth, B. V. Horn, V. Y. Lee, D. S. Germack, C. P. Gonzales, R. D. Miller, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 8653.
51. E. J. Foster, E. B. Berda, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 6964.
52. B. A. Laurent, S. M. Grayson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4238.
53. M. Schappacher, A. Deffieux, *Science*, **2008**, 319, 1512.
54. B. V. K. J. Schmidt, N. Fechler, J. Falkenhagen, J.-F. Lutz, *Nat. Chem.*, **2011**, 3, 234.
55. O. Shishkan, M. Zamfir, M. A. Gauthier, H. G. Börner, J.-F. Lutz, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 1570.
56. R. K. Roy, J.-F. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 12888.
57. S. Perrier, *Nat. Chem.*, **2011**, 3, 194.
58. M. Zamfir, J.-F. Lutz, *Nat. Commun.*, **2012**, 1138.
59. V. du Vigneaud, C. Ressler, J. M. Swan, C. W. Roberts, P. G. Katsoyannis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 3115.
60. M. Bodanszky, V. du Vigneaud, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 5688.
61. K. Jošt, J. Rudinger, F. Šorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1963**, 28.
62. V. du Vigneaud, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1960**, 88, 537.
63. B. Merrifield, *Science*, **1986**, 232, 341.
64. B. Merrifield, *Protein Sci.*, **1996**, 5, 1947.
65. M. Manning, *Pept. Sci.*, **2008**, 90, 203.
66. M. Mergler, R. Tanner, J. Gosteli, P. Grogg, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4005.
67. P. Athanassopoulos, K. Barlos, D. Gatos, O. Hatzi, C. Tzavara, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5645.
68. P. G. Pietta, G. R. Marshall, *J. Chem. Soc. D: Chem. Commun.*, **1970**, 650.
69. R. B. Merrifield, *Science*, **1965**, 150, 178.
70. M. Rocha e Silva, W. T. Beraldo, G. Rosenfeld, *Am. J. Phys.*, **1949**, 156, 261.
71. R. B. Merrifield, *Biochem.*, **1964**, 3, 1385.
72. F. Wojcik, D. Ponader, S. Mosca, L. Hartmann, Recent Advances in Solid Phase Polymer Synthesis: Polyamides from Tailor-Made Building Blocks In *Sequence-Controlled Polymers: Synthesis, Self-Assembly, and Properties*, American Chemical Society: 2014; Vol. 1170, p. 85.
73. A. Boeijen, J. van Ameijde, R. M. J. Liskamp, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 8454.
74. P. R. L. Malenfant, J. M. J. Fréchet, *Chem. Commun.*, **1998**, 2657.

75. P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition*. John Wiley & Sons: 2007; p. 1110.
76. L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 4427.
77. L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 5748.
78. E. Atherton, H. Fox, D. Harkiss, C. J. Logan, R. C. Sheppard, B. J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 537.
79. V. Mäde, S. Els-Heindl, A. G. Beck-Sickinger, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, 10, 1197.
80. A. Loffet, H. X. Zhang, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1993**, 42, 346.
81. S. Matysiak, T. Böldicke, W. Tegge, R. Frank, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1733.
82. J. M. Palomo, *RSC Advances*, **2014**, 4, 32658.
83. S. Vila, E. Badosa, E. Montesinos, L. Feliu, M. Planas, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 3365.
84. S. L. Beaucage, M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 1859.
85. V. Romanucci, D. Milardi, T. Campagna, M. Gaglione, A. Messere, A. D'Urso, E. Crisafi, C. La Rosa, A. Zarrelli, J. Balzarini, G. Di Fabio, *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, 22, 960.
86. G. J. van der Heden van Noort, P. van Delft, N. J. Meeuwenoord, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, D. V. Filippov, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 8093.
87. O. J. Plante, E. R. Palmacci, P. H. Seeberger, *Science*, **2001**, 291, 1523.
88. P. Sears, C.-H. Wong, *Science*, **2001**, 291, 2344.
89. P. H. Seeberger, D. B. Werz, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2005**, 4, 751.
90. A. M. Jansson, M. Morten, B. Klaus, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6991.
91. E. Haginoya, H. Hojo, Y. Nakahara, Y. Nakahara, K. Nabeshima, B. P. Toole, Y. Watanabe, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2006**, 70, 1338.
92. W. J. Moree, G. A. van der Marel, R. J. Liskamp, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5157.
93. D. B. A. de Bont, G. D. H. Dijkstra, J. A. J. den Hartog, R. M. J. Liskamp, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6, 3035.
94. D. B. A. de Bont, W. J. Moree, R. M. J. Liskamp, *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 4, 667.
95. A. Boeijen, R. M. J. Liskamp, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1999, 2127.
96. C. Cho, E. Moran, Cherry, J. Stephans, S. Fodor, C. Adams, A. Sundaram, J. Jacobs, P. Schultz, *Science*, **1993**, 261, 1303.
97. C. Y. Cho, C. W. Liu, D. E. Wemmer, P. G. Schultz, *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7, 1171.
98. R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado, *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 3219.
99. D. Seebach, T. Kimmerlin, R. Šebesta, M. A. Campo, A. K. Beck, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7455.

100. D. Seebach, J. L. Matthews, *Chem. Commun.*, **1997**, 2015.
101. D. Seebach, P. E. Ciceri, M. Overhand, B. Jaun, D. Rigo, L. Oberer, U. Hommel, R. Amstutz, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta*, **1996**, 79, 2043.
102. D. Seebach, J. L. Matthews, A. Meden, T. Wessels, C. Baerlocher, L. B. McCusker, *Helv. Chim. Acta*, **1997**, 80, 173.
103. D. H. Appella, L. A. Christianson, I. L. Karle, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 13071.
104. R. E. Marti, K. H. Bleicher, K. W. Bair, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6145.
105. F. Fülöp, E. Forró, G. K. Tóth, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4239.
106. Y. Niu, S. Padhee, H. Wu, G. Bai, L. Harrington, W. N. Burda, L. N. Shaw, C. Cao, J. Cai, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 12197.
107. Y. Niu, Y. Hu, X. Li, J. Chen, J. Cai, *New J. Chem.*, **2011**, 35, 542.
108. H. Wu, M. N. Amin, Y. Niu, Q. Qiao, N. Harfouch, A. Nimer, J. Cai, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3446.
109. G. Breipohl, J. Knolle, D. Langner, G. O'Malley, E. Uhlmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6, 665.
110. P. E. Nielsen, M. Egholm, *Curr. Issues Mol. Biol.*, **1999**, 1, 89.
111. M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, R. H. Berg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1895.
112. P. Nielsen, M. Egholm, R. Berg, O. Buchardt, *Science*, **1991**, 254, 1497.
113. O. Kinzel, D. Fattori, P. Ingallinella, E. Bianchi, A. Pessi, *J. Pept. Sci.*, **2003**, 9, 375.
114. Y. Tomabechi, T. Inazu, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 6504.
115. P. Vairaprakash, H. Ueki, K. Tashiro, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 759.
116. Y. Ishibashi, M. Kitamura, *Chem. Commun.*, **2009**, 6985.
117. N. G. Angelo, P. S. Arora, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7963.
118. J. K. Young, J. C. Nelson, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 10841.
119. E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger, P. I. Cook, *Anal. Biochem.*, **1970**, 34, 595.
120. M. E. Attardi, G. Porcu, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 7391.
121. S. Mosca, F. Wojcik, L. Hartmann, *Macromol. Rapid Commun.*, **2011**, 32, 197.
122. L. Hartmann, H. G. Börner, *Adv. Mater.*, **2009**, 21, 3425.
123. D. Ponader, F. Wojcik, F. Beceren-Braun, J. Dervede, L. Hartmann, *Biomacromolecules*, **2012**, 13, 1845.
124. F. Wojcik, S. Lel, A. G. O'Brien, P. H. Seeberger, L. Hartmann, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 2395.

125. D. A. Goff, R. N. Zuckermann, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5748.
126. K. Kirshenbaum, A. E. Barron, R. A. Goldsmith, P. Armand, E. K. Bradley, K. T. V. Truong, K. A. Dill, F. E. Cohen, R. N. Zuckermann, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1998**, *95*, 4303.
127. J. Sun, R. N. Zuckermann, *ACS Nano*, **2013**, *7*, 4715.
128. R. N. Zuckermann, T. Kodadek, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, **2009**, *11*, 299.
129. R. N. Zuckermann, *Pept. Sci.*, **2011**, *96*, 545.
130. R. N. Zuckermann, J. M. Kerr, S. B. H. Kent, W. H. Moos, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10646.
131. T. Schröder, K. Schmitz, N. Niemeier, T. S. Balaban, H. F. Krug, U. Schepers, S. Bräse, *Bioconjugate Chem.*, **2007**, *18*, 342.
132. A. Meszynska, J.-F. Lutz Procédé de synthèse séquentielle de poly(alcoxyamine amide)s, copolymères obtenus et leurs utilisations. Fr. Pat. Appl. 13 58517, 2013.
133. A. Meszynska. Sequence-controlled synthesis of polymers using solid and soluble supports. Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 2014.
134. L. Banfi, R. Riva, The Passerini Reaction In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.: 2004.
135. T. Posner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1905**, *38*, 646.
136. S. C. Solleder, M. A. R. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 711.
137. P. Espeel, L. L. G. Carrette, K. Bury, S. Capenberghs, J. C. Martins, F. E. Du Prez, A. Madder, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 13261.
138. P. Espeel, F. E. Du Prez, *Eur. Polym. J.*, **2015**, *62*, 247.
139. D. Chan-Seng, J.-F. Lutz, *ACS Macro Lett.*, **2014**, *3*, 291.
140. M. M. Shemyakin, V. K. Antonov, A. M. Shkrob, V. I. Shchelokov, Z. E. Agadzhanyan, *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 3537.
141. S. Pfeifer, J.-F. Lutz, *Macromol. Chem. Phys.*, **2010**, *211*, 940.
142. M. Mutter, H. Hagenmaier, E. Bayer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 811.
143. E. Bayer, M. Mutter, *Nature*, **1972**, *237*, 512.
144. D. J. Gravert, K. D. Janda, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **1997**, *1*, 107.
145. T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3325.
146. A. Meszynska, N. Badi, H. G. Börner, J.-F. Lutz, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 3887.
147. C. Stutz, A. Meszynska, J.-F. Lutz, H. G. Börner, *ACS Macro Lett.*, **2013**, *2*, 641.
148. M. I. Amrane, D. Chouikhi, N. Badi, J.-F. Lutz, *Macromol. Chem. Phys.*, **2014**, *215*, 1984.

149. M. Porel, C. A. Alabi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 13162.
150. T. W. Muir, S. B. H. Kent, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **1993**, *4*, 420.
151. P. Dawson, T. Muir, I. Clark-Lewis, S. Kent, *Science*, **1994**, *266*, 776.
152. D. J. Lee, K. Mandal, P. W. R. Harris, M. A. Brimble, S. B. H. Kent, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5270.
153. J. Xiao, T. J. Tolbert, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4144.
154. G. G. Kochendoerfer, S.-Y. Chen, F. Mao, S. Cressman, S. Traviglia, H. Shao, C. L. Hunter, D. W. Low, E. N. Cagle, M. Carnevali, V. Gueriguian, P. J. Keogh, H. Porter, S. M. Stratton, M. C. Wiedeke, J. Wilken, J. Tang, J. J. Levy, L. P. Miranda, M. M. Crnogorac, S. Kalbag, P. Botti, J. Schindler-Horvat, L. Savatski, J. W. Adamson, A. Kung, S. B. H. Kent, J. A. Bradburne, *Science*, **2003**, *299*, 884.
155. T. M. Hackeng, J. H. Griffin, P. E. Dawson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999**, *96*, 10068.
156. E. Saxon, J. I. Armstrong, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2141.
157. B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1939.
158. B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.*, **2000**, *3*, 9.
159. M. Köhn, R. Breinbauer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3106.
160. B. L. Nilsson, R. J. Hondal, M. B. Soellner, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5268.
161. R. Merckx, D. T. S. Rijkers, J. Kemmink, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4515.
162. D. R. Englebretsen, B. C. Garnham, D. A. Bergman, P. F. Alewood, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8871.
163. D. R. Englebretsen, C. T. Choma, G. T. Robillard, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4929.
164. A. Nefzi, X. Sun, M. Mutter, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 229.
165. I. Decostaire. Ligation chimique sur support solide : vers la préparation d'analogues de la glycoprotéine MUC1. Thèse de doctorat, Université d'Orléans, 2008.
166. M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 2952.
167. J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1018.
168. J.-F. Lutz, B. S. Sumerlin, The Role of Click Chemistry in Polymer Synthesis In *Click Chemistry for Biotechnology and Materials Science*, John Wiley & Sons, Ltd: 2009; p. 69.
169. T.-B. Yu, J. Z. Bai, Z. Guan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 1097.
170. M.-A. Berthet, Z. Zarafshani, S. Pfeifer, J.-F. Lutz, *Macromolecules*, **2009**, *43*, 44.
171. J. M. Tien, *J. Syst. Sci. Syst. Eng.*, **2013**, *22*, 127.
172. H. Colquhoun, J.-F. Lutz, *Nat. Chem.*, **2014**, *6*, 455.

173. S. Karsten, A. Nan, R. Turcu, J. Liebscher, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2012**, *50*, 3986.
174. M. Gonçalves, K. Estieu-Gionnet, T. Berthelot, G. Laïn, M. Bayle, X. Canron, N. Betz, A. Bikfalvi, G. Déléris, *Pharm. Res.*, **2005**, *22*, 1411.
175. L. Marais, Z. Gallot, H. Benoît, *J. Appl. Polym. Sci.*, **1977**, *21*, 1955.
176. A. M. Striegel, W. W. Yau, J. J. Kirkland, D. D. Bly, *Modern Size-Exclusion Liquid Chromatography: Practice of Gel Permeation and Gel Filtration Chromatography*. John Wiley & Sons: 2009; p. 49.
177. R. P. F. J.D. Pettigrew, and P.D. Wilson., *Can. J. Chem.*, **2004**, *82*, 1640.
178. B. B. Snider, A. J. Allentoff, M. B. Walner, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 8031.
179. S. Rauschenbach, R. Vogelgesang, N. Malinowski, J. W. Gerlach, M. Benyoucef, G. Costantini, Z. Deng, N. Thontasen, K. Kern, *ACS Nano*, **2009**, *3*, 2901.
180. K. D. Shimizu, *Nat. Chem.*, **2010**, *2*, 612.
181. W. Dai, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1900.
182. G. Guichard, I. Huc, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 5933.
183. H. M. König, A. F. M. Kilbinger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8334.
184. P. Matthies, W. F. Seydl, History and Development of Nylon 6. In *High Performance Polymers: Their Origin and Development*, Seymour, R.; Kirshenbaum, G., Eds. Springer Netherlands: 1986; p. 39.
185. N. Ogata, *Macromol. Chem.*, **1961**, *43*, 117.
186. D. D. Steppan, M. F. Doherty, M. F. Malone, *J. Appl. Polym. Sci.*, **1987**, *33*, 2333.
187. C. L. Romero Zaliz, O. Varela, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 97.
188. L. Hartmann, *Macromol. Chem. Phys.*, **2011**, *212*, 8.
189. J. D. Hartgerink, E. Beniash, S. I. Stupp, *Science*, **2001**, *294*, 1684.
190. H. G. Börner, *Prog. in Polym. Sci.*, **2009**, *34*, 811.
191. A. G. Myers, J. L. Gleason, T. Yoon, D. W. Kung, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 656.
192. N. Nishi, T. Naruse, K. Hagiwara, B.-I. Nakajima, S. Tokura, *Macromol. Chem.*, **1991**, *192*, 1799.

PUBLICATIONS

1. T. T. Trinh, C. Laure, J.-F. Lutz, **Trend article on iterative protecting-group-free approaches for the synthesis of sequence-controlled polymers**, *en préparation*.
2. T. T. Trinh, L. Oswald, D. Chan-Seng, J.-F. Lutz, **Preparation of Information-containing Macromolecules by Coupling of Monomer-Encoded Building-Blocks**, *en préparation*.
3. T. T. Trinh, L. Oswald, D. Chan-Seng, J.-F. Lutz, **Synthesis of Molecularly Encoded Oligomers Via an « AB+CD » Iterative Approach**. *Macromol. Rapid Commun.*, **2014**, 35, 141.

Synthèse itérative supportée de macromolécules à séquences contrôlées

Résumé

Des oligonylons et des oligo(triazole-amide)s possédant des séquences contrôlées de comonomères ont été étudiés dans cette thèse. Ces polymères ont été synthétisés par des approches itératives ne nécessitant pas l'emploi de groupes protecteurs. Les oligonylons ont été préparés par une approche de type «AA+BB», c.à.d. par couplage alterné de monomères diacides (AA) et diamines (BB) utilisés en excès. Cette approche s'est avérée possible mais a conduit à des réactions non-souhaitées de pontage intermoléculaire. Une approche plus robuste de type «AB+CD» a été utilisée pour la synthèse des oligo(triazole-amide)s. Dans ce cas, les polymères ont été obtenus par couplage chimiosélectif de monomères bi-fonctionnels de type AB (A = acide carboxylique, B = alcyne) et CD (C = amine, D = azoture). Cette méthode a permis la synthèse d'oligomères monomoléculaires. De plus, un codage moléculaire de type binaire (0, 1) a pu être créé sur ces oligomères. Cependant, cette approche itérative reste lente et limitée à de courtes séquences. Afin de simplifier le processus, une stratégie basée sur des couplages de trimères a été étudiée. Cette nouvelle approche a permis la synthèse de longues séquences codées contenant un octet moléculaire.

Mots-clés : Synthèse itérative, encodage d'oligomères synthétiques, oligomères à séquence contrôlée, support solide, réactions de couplages, support soluble.

Résumé en anglais

In this thesis, iterative syntheses of sequence-controlled oligonylons and oligo(triazole-amide)s by protecting group-free approaches have been described. Oligonylons have been prepared by an «AA+BB» approach i.e. by stepwise couplings of a large excess of diacids (AA) and diamines (BB) monomers. This strategy was interesting but could not prevent the formation of bridged molecules. Therefore, an «AB+CD» strategy has been adopted for the synthesis of oligo(triazole-amide)s. In this case, the growth of oligomers was controlled by consecutive chemoselective couplings of AB (A = acid, B = alkyne) and CD (C = amine, D = azide) monomers. This approach was found to be efficient for the preparation of encoded monodisperse oligo(triazole-amide)s whose sequence is based on a binary code (0, 1). However, this iterative approach is slow and is not adapted to longer sequences. Consequently, a strategy based on trimers couplings has been developed in order to simplify the process. This new approach has enabled the synthesis of long code sequences containing a molecular byte.

Key words: iterative synthesis, synthetic oligomers encoding, sequence-controlled oligomers, solid support, coupling reactions, soluble support.