



**HAL**  
open science

# RECONNAISSANCE MOLECULAIRE ET CATALYSE : SYNTHÈSE ET ÉTUDE DE MODÈLES ORGANIQUES D'ENZYMES

Ivan Huc

► **To cite this version:**

Ivan Huc. RECONNAISSANCE MOLECULAIRE ET CATALYSE : SYNTHÈSE ET ÉTUDE DE MODÈLES ORGANIQUES D'ENZYMES. Chimie organique. Université Pierre & Marie Curie - Paris 6, 1994. Français. NNT: . tel-01567084

**HAL Id: tel-01567084**

**<https://theses.hal.science/tel-01567084>**

Submitted on 21 Jul 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.

**UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

**THÈSE DE DOCTORAT**

*Spécialité: Chimie Organique*

présentée par

**Ivan HUC**

pour l'obtention du DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

**RECONNAISSANCE MOLECULAIRE ET CATALYSE :  
SYNTHESE ET ETUDE DE MODELES  
ORGANIQUES D'ENZYMES**

Soutenue le 24 Novembre 1994 devant le Jury composé de :

Prof. A. Collet

Prof. A. Lattes

Prof. A. Rassat

Prof. J. Rebek, Jr.

Dr. C. Rolando

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur



## REMERCIEMENTS

En premier viennent mes camarades de laboratoire et tout particulièrement ceux associés directement à mes projets. L'équipe de Paris a assisté mes premiers pas en recherche -je pense en particulier à Madame Charlette Francesch- et celle de Boston m'a accompagné jusqu'à un premier niveau de maturité scientifique. Ma collaboration avec Roland Pieters s'est avérée extrêmement productive et formatrice et je l'en remercie. Son ingéniosité et son ardeur au travail ont permis la synthèse de l'adénosine ester activé, point de départ de trois des chapitres de cette thèse.

A ma famille et mes parents je dois ma soif d'apprendre et mon enthousiasme pour la connaissance. Ils m'ont aussi appris qu'il paye toujours de ne jamais se décourager. Bien que la chimie ne soit pas de leur monde, ils participent de fait à la construction de cette thèse.

Je tiens à remercier les nombreux professeurs qui au cours de mes études ont su éveiller mes sens, me communiquer leur passion, et faire de moi le chimiste que je suis.

La direction scientifique de cette thèse a été partagée par Monsieur Christian Rolando, au département de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure, et le Professeur Julius Rebek Jr., au département de Chimie du Massachusetts Institute of Technology. Je remercie très vivement l'un et l'autre de l'accueil qu'ils m'ont réservé dans leurs équipes, et je tiens à leur adresser toute ma gratitude pour les excellentes conditions de travail qu'ils m'ont offertes et pour avoir su m'accorder avec confiance l'autonomie dont j'avais besoin.

Enfin, je remercie Rhône-Poulenc qui a rendu la construction de cette recherche en deux étapes possible en m'accordant une bourse de thèse.



<b>RESUME, ABBREVIATIONS .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I. LES MODELES ORGANIQUES D'ENZYMES .....</b>	<b>3</b>
I-1°) Introduction .....	3
I-2°) Les facteurs de l'efficacité enzymatique .....	4
a) <i>La catalyse</i> .....	4
b) <i>La liaison</i> .....	6
I-3°) Préorganisation, entropie .....	9
I-4°) Reconnaissance moléculaire .....	11
I-5°) Modèles d'enzymes .....	13
a) <i>Les polypeptides</i> .....	13
b) <i>Les modèles miniatures</i> .....	15
<b>CHAPITRE II. L'UTILISATION DE POLYAMIDES AROMATIQUES POUR LA RECONNAISSANCE MOLECULAIRE ET LA CATALYSE .....</b>	<b>19</b>
II-1°) Introduction .....	19
II-2°) Présentation du modèle. ....	20
II-3°) Synthèse. ....	22
II-4°) Conclusion et perspectives .....	26
II-5°) Partie expérimentale .....	27
<b>CHAPITRE III. RECONNAISSANCE MOLECULAIRE DE L'ADENINE: ROLE DE LA GEOMETRIE, DES RESTRICTIONS ROTATIONNELLES ET DES EFFETS ELECTRONIQUES. ....</b>	<b>33</b>
III-1°) Introduction .....	33
III-2°) Synthèse .....	36
III-3°) Titrations .....	39
a) <i>Méthode</i> .....	39
b) <i>Géométrie</i> .....	41
c) <i>Effets électroniques</i> .....	42
d) <i>Restrictions rotationnelles</i> .....	44
e) <i>Alternative d'association</i> .....	45
III-4°) Conclusion. ....	46
III-5°) Partie expérimentale .....	46
<b>CHAPITRE IV. CONSEQUENCE DE L'ASSOCIATION ADENINE- RECEPTEUR: EFFETS DE LIAISON DANS DES REACTIONS BIMOLECULAIRES ET TRIMOLECULAIRES. ....</b>	<b>55</b>
IV-1°) Introduction .....	55
IV-2°) Mise au point des cinétiques.....	58
IV-3°) Réactions bimoléculaires. ....	59
IV-4°) Réactions trimoléculaires. ....	64
IV-5°) Construction d'un modèle pour les réactions trimoléculaires. ....	68



a) <i>Présentation du modèle</i> .....	68
b) <i>Influence des concentrations relatives</i> .....	69
d) <i>Inhibition par le produit</i> .....	73
IV-6°) Conclusion et perspectives .....	75
IV-7°) Partie expérimentale. ....	76
<b>CHAPITRE V. ROLE DES PARAMETRES GEOMETRIQUES DANS LES</b>	
<b>EFFETS DE LIAISON.</b> .....	77
V-1°) Introduction .....	77
V-2°) Synthèse .....	78
V-3°) Résultats et discussion .....	82
a) <i>Résultats cinétiques et interprétation</i> .....	82
b) <i>Complémentarité catalyseur/intermédiaire réactionnel</i> .....	84
c) <i>Étude de l'activité catalytique de 8</i> .....	85
V-5°) Conclusion et perspectives .....	87
V-6°) Partie expérimentale .....	88
<b>CHAPITRE VI. CATALYSE CHIMIQUE: RECONNAISSANCE</b>	
<b>MOLECULAIRE ET STABILISATION POLAIRE D'UN INTERMEDIAIRE</b>	
<b>REACTIONNEL.</b> .....	93
VI-1°) Introduction .....	93
VI-2°) Présentation du système et modélisation .....	95
VI-3°) Synthèse .....	97
VI-4°) Résultats cinétiques et discussion .....	99
VI-5°) Combinaison de la catalyse chimique et des effets de liaison .....	101
VI-6°) Partie expérimentale .....	104
a) <i>Généralités</i> .....	104
b) <i>Synthèse des catalyseurs</i> .....	105
c) <i>Synthèse des bis-récepteurs</i> .....	110
<b>CHAPITRE VII. INTRODUCTION DE LA CATALYSE CHIMIQUE DANS</b>	
<b>UN SYSTEME AUTOREPLICATIF.</b> .....	115
VII-1°) Introduction .....	115
VII-2°) Présentation du projet .....	117
a) <i>Complexes bimoléculaires</i> .....	117
b) <i>Complémentarité géométrique</i> .....	119
c) <i>Complémentarité chimique</i> .....	120
VII-3°) Synthèse .....	121
VII-4°) Études cinétiques .....	127
VII-5°) Partie expérimentale .....	129
a) <i>Généralités</i> .....	129
b) <i>Synthèse des espaceurs</i> .....	129
c) <i>Assemblage des synthons</i> .....	133
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	139



## RESUME

Le travail présenté dans cette thèse est une exploration, à travers l'étude de petits modèles organiques, des propriétés catalytiques des enzymes, et plus généralement des catalyseurs fonctionnant par mise en place des réactifs les uns par rapport aux autres. Les objectifs poursuivis se répartissent sur plusieurs fronts: 1) la compréhension au niveau moléculaire de la catalyse enzymatique; 2) la mise en œuvre des propriétés des enzymes dans des modèles de synthèse; 3) à terme la capacité de préparer un catalyseur efficace et spécifique pour une réaction donnée.

L'état de la connaissance de la catalyse enzymatique et l'intérêt de l'utilisation de petits modèles organiques dans son étude sont introduits au chapitre I.

Au chapitre II, une réflexion est menée sur les différents moyens de parvenir à la synthèse de molécules de taille relativement importante dont la conformation soit prévisible avec un maximum de précision (principales caractéristiques des modèles). Une solution originale -un polyamide aromatique- et une étude préliminaire de la synthèse de ces composés sont proposées.

Le chapitre III introduit la notion d'association récepteur-substrat dans une étude de la reconnaissance moléculaire de l'adénine. La synthèse d'une série de récepteurs à adénine et l'étude de leurs propriétés de liaison a permis d'évaluer le rôle de différents facteurs dans l'association: géométrie, restrictions rotationnelles, effets électroniques. La notion de complémentarité chimique au sens de la reconnaissance moléculaire est ainsi clairement définie.

En conséquence de l'association adénine-récepteur, des accélérations remarquables ont été observées dans des réactions de condensation entre un dérivé de l'adénine et un récepteur fonctionnalisé, et entre deux adénines au sein de molécules comportant deux sites récepteurs. Ces études cinétiques ainsi que la construction d'un modèle théorique font l'objet du chapitre IV.

Le chapitre V complète le précédent par la synthèse d'une série de molécules portant deux sites récepteurs et l'étude de leur effet sur la cinétique de condensation de deux adénines. Les propriétés catalytiques des bis-récepteurs se corrélaient avec leurs caractéristiques géométriques (forme, taille, rigidité).

La stabilisation polaire des intermédiaires réactionnels est abordée aux chapitres VI et VII. La synthèse de récepteurs portant des groupes polaires à différentes positions est décrite. Ces composés constituent un environnement au sein duquel les réactions de condensation de dérivés de l'adénine sont accélérées. Une tentative de combiner catalyse chimique par stabilisation polaire des intermédiaires réactionnels et effets de liaison est amorcée pour les bis-récepteurs au chapitre VI, et poursuivie dans un système autorépliatif au chapitre VII

## ABBREVIATIONS

<b>d</b>	doublet
<b>DMAP</b>	4-diméthylamino-pyridine
<b>DMF</b>	Diméthyl-formamide
<b>DMSO</b>	Diméthyl-sulfoxyde
<b>DPPA</b>	diphenyl phosphoryl azide
<b>dt</b>	doublet de triplet
<b>EDC</b>	chlorure de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide
<b>eq.</b>	équivalent(s)
<b>FAB</b>	Fast Atom Bombardment
<b>IC</b>	Ionisation Chimique
<b>IE</b>	Impact Electronique
<b>IR</b>	Spectroscopie infrarouge
<b>LDA</b>	diisopropyl-amidure de Lithium
<b>m</b>	massif
<b>mCPBA</b>	acide 3-chloro-perbenzoïque
<b>NMP</b>	N-méthyl-pyrrolidinone
<b>PFP</b>	pentafluoro-phényl
<b>PNP</b>	4-nitro-phényl
<b>q</b>	quadruplet
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>RT</b>	Température ambiante
<b>s</b>	singulet
<b>SM</b>	Spectrométrie de masse
<b>t</b>	triplet
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>UV</b>	Spectroscopie ultraviolet

# CHAPITRE I

## LES MODELES ORGANIQUES D'ENZYMES

### I-1° Introduction

L'activité des cellules vivantes est caractérisée par la réalisation, la coordination et la régulation d'un très grand nombre de réactions chimiques. L'énergie de destruction de molécules complexes est récupérée et utilisée pour la synthèse de nouvelles molécules complexes à partir de molécules simples. Ces réactions se déroulent dans des conditions (température, pression, pH) remarquablement plus "douces" que celles le plus souvent nécessaires aux réactions analogues de la chimie organique. Il en est ainsi car pratiquement toutes les réactions chimiques dans les systèmes vivants sont contrôlées par des catalyseurs, *les enzymes*, parfois associés à des co-enzymes. Les enzymes sont des protéines. Par l'augmentation spécifique de vitesses de réaction, elles exercent un contrôle cinétique, auquel s'ajoute un contrôle thermodynamique via la maîtrise cinétique des réactions de couplages phosphorylants et déphosphorylants.

Les enzymes sont caractérisées par leurs très grandes efficacité et spécificité. L'exemple des ADN polymérases donne la mesure de cette efficacité: une de ces enzymes peut sélectionner un nucléoside, l'activer et le coupler avec la chaîne qu'elle construit plusieurs centaines de fois par seconde. Dans les meilleures conditions, c'est à dire notamment si la chaîne n'est pas trop longue, il faut plus d'une minute à un appareil de synthèse automatisé. La spécificité est illustrée par la totale stéréosélectivité des réactions enzymatiques.

L'étude et la modélisation de l'activité enzymatique a pour enjeu fondamental la compréhension des mécanismes moléculaires du vivant. Les applications attendues sont multiples. La construction d'inhibiteurs "sur mesure" pour des protéines cibles devrait conduire à une meilleure rationalisation de la conception des produits pharmaceutiques. La préparation de catalyseurs artificiels activant spécifiquement des fonctions chimiques amènerait à de nouveaux médicaments, susceptibles d'attaquer sélectivement des bactéries, des virus ou des cellules cancéreuses. En outre, cela permettrait d'étendre encore les possibilités de synthèse vers de nouveaux composés organiques ou de nouveaux matériaux.

Deux approches de l'activité enzymatique sont engagées: celle menée par les biochimistes et biophysiciens directement sur le matériel enzymatique (étude conformationnelle, substitution d'un acide aminé...), et celle des chimistes qui vise essentiellement à reproduire et modéliser les propriétés des enzymes. C'est à cette seconde approche que nous nous intéressons ici.

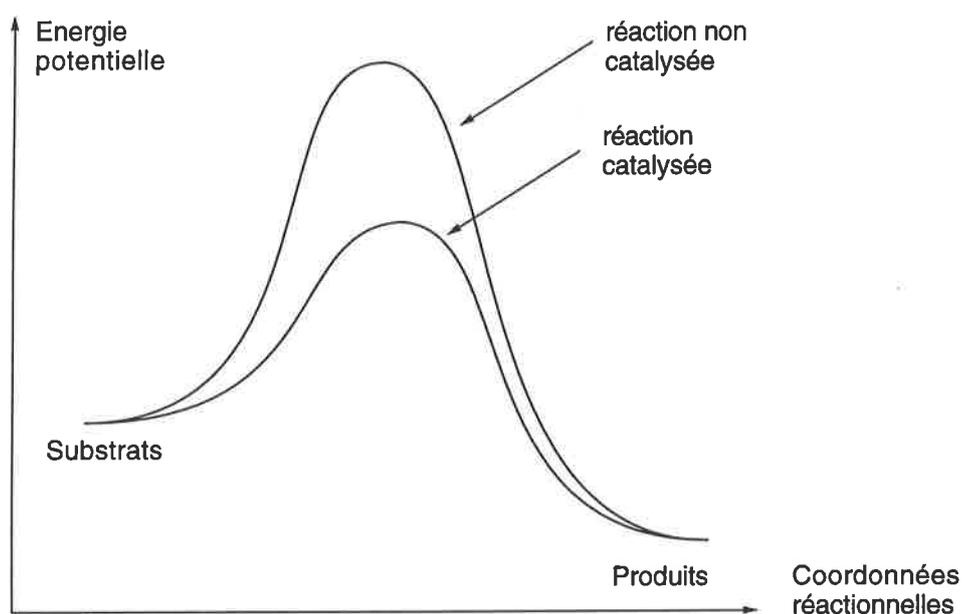
L'intérêt des modèles miniatures d'enzymes réside dans un premier temps dans l'examen des propriétés supposées responsables de l'efficacité enzymatique. Une fois satisfaisante la reproduction de ces propriétés, on peut envisager la construction de modèles sur mesure.

## I-2°) Les facteurs de l'efficacité enzymatique

Un certain nombre de facteurs permettent d'expliquer l'efficacité enzymatique.<sup>1</sup> Certains sont contestés, mais il n'y a pas de certitude (très peu de données expérimentales) pour affirmer qu'un ou plusieurs d'entre eux sont prépondérants. On distingue généralement des facteurs directement catalytiques, et des effets de liaison.<sup>2</sup>

### a) La catalyse

La stabilisation des états de transition (figure I-1) est la première hypothèse, due à L. Pauling.<sup>3</sup> La réactivité des fonctions chimiques est d'une manière générale très dépendante du milieu (polarité, hydrophobie, viscosité...). Le site actif peut constituer un environnement électrostatique stabilisant spécifiquement les états de haute énergie du système. Les réactions enzymatiques seraient ainsi accélérées du fait de faibles enthalpies d'activations. Plusieurs résultats expérimentaux viennent soutenir cette hypothèse. Le premier est que les molécules analogues des états de transition constituent généralement de bons inhibiteurs des enzymes qui catalysent les réactions en question. Réciproquement, des anticorps monoclonaux générés au contact de tels analogues sont des catalyseurs des réactions correspondantes.<sup>4</sup> Enfin, certains de ces analogues ont été utilisés avec succès pour former des empreintes dans des polymères organiques<sup>5</sup> et des matériaux inorganiques<sup>6</sup> qui se sont, après ce traitement, révélés des catalyseurs.



**Figure I-1.**

<sup>1</sup> Fersht, A. dans *Enzyme Structure and Mechanism*; Freeman: New-York, 1985.

<sup>2</sup> Page, M. I. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 449.

<sup>3</sup> Pauling, L. *Nature (London)*, **1948**, 161, 707.

<sup>4</sup> Schultz, P. G.; Lerner, R. A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 391.

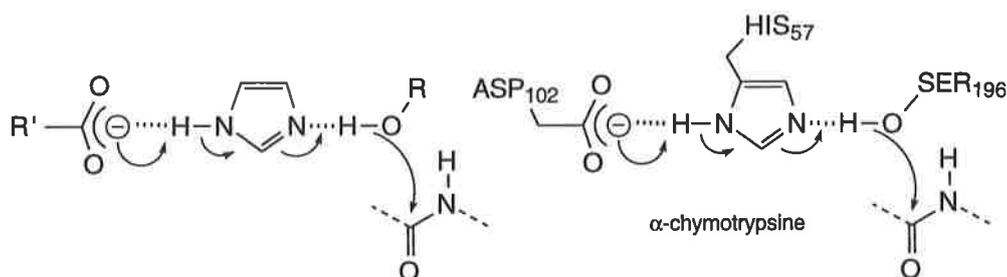
<sup>5</sup> Robinson, D. K.; Mosbach, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 969.

<sup>6</sup> Motihara, K.; Kurokawa, K.; Kamata, Y.; Shimada, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 358.

On peut envisager différentes hypothèses expliquant comment la stabilisation des états de transition se produit dans les enzymes. Des études théoriques ont montré que l'existence de dipôles permanents maintenus parallèles au sein de l'enzyme permet de solvater un état de transition polaire mieux que l'eau seule dont l'organisation aléatoire prévient une solvataion optimale autour des charges des solutés.<sup>7</sup> Les contraintes électrostatiques générées dans l'enzyme par les dipôles parallèles sont compensées par l'énergie de repliement de la chaîne polypeptidique. Le mode d'action de nombreuses classes d'enzymes peut s'expliquer sur cette base.<sup>8</sup>

Il a été récemment proposé que la stabilisation des états de haute énergie de la réaction se fait essentiellement par la formation de liaisons hydrogènes dites 'à faible barrière d'échange' (le proton est 'partagé' de manière quasi-symétrique entre deux molécules par deux liaisons en moyenne identiques).<sup>9</sup> La formation de ces liaisons apporterait une stabilisation suffisamment grande pour causer les accélérations de plusieurs ordres de grandeurs que l'on observe dans la catalyse enzymatique.

Par exemple dans le mode d'action des protéases à sérine (figure I-2), on observe l'attaque nucléophile enthalpiquement très défavorable d'un carbonyle d'amide par un alcool. L'énergie nécessaire à cette réaction proviendrait de la déprotonation de l'alcool par un imidazole, et cette déprotonation, elle-même très défavorable serait le résultat de la formation d'une liaison hydrogène de faible barrière entre l'imidazolium et un carboxylate.<sup>10</sup>



**Figure I-2.**

Le résultat de la formation de cette liaison est donc un faible terme d'enthalpie d'activation  $\Delta H^{\ddagger}$ . La concertation des étapes réactionnelles (formation de la liaison hydrogène, déprotonation et attaque nucléophile) fait que les états les plus défavorables énergétiquement (par exemple l'alcoolate) ne sont pas atteints thermodynamiquement. Le maximum énergétique d'une étape concertée est majoré par le niveau de l'intermédiaire réactionnel de la réaction non concertée correspondante (figure I-3). Un tel mécanisme requiert cependant la rencontre simultanée de quatre molécules dans le complexe activé, ce qui est très improbable. La constante de vitesse d'une telle réaction serait très faible en raison de l'importance du terme d'entropie d'activation  $-T\Delta S^{\ddagger}$ . Si par

<sup>7</sup> (a) Warshel, A. *Chem. Phys. Lett.* **1978**, 53, 454. (b) Warshel, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1978**, 75, 5250.

<sup>8</sup> Voir pour un exemple récent: Yadav, A.; Jackson, R. M.; Holbrook, J. J.; Warshel, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4800.

<sup>9</sup> Cleland, W. W.; Kreevoy, M. M. *Science* **1994**, 264, 1887.

<sup>10</sup> Frey, P. A.; Whitt, S. A.; Tobin, J. B. *Science* **1994**, 264, 1927.

contre, le carboxylate, l'imidazole et l'alcool font partie de la même molécule comme pour la chymotrypsine (figure I-2), l'entropie d'activation n'est pas limitante.

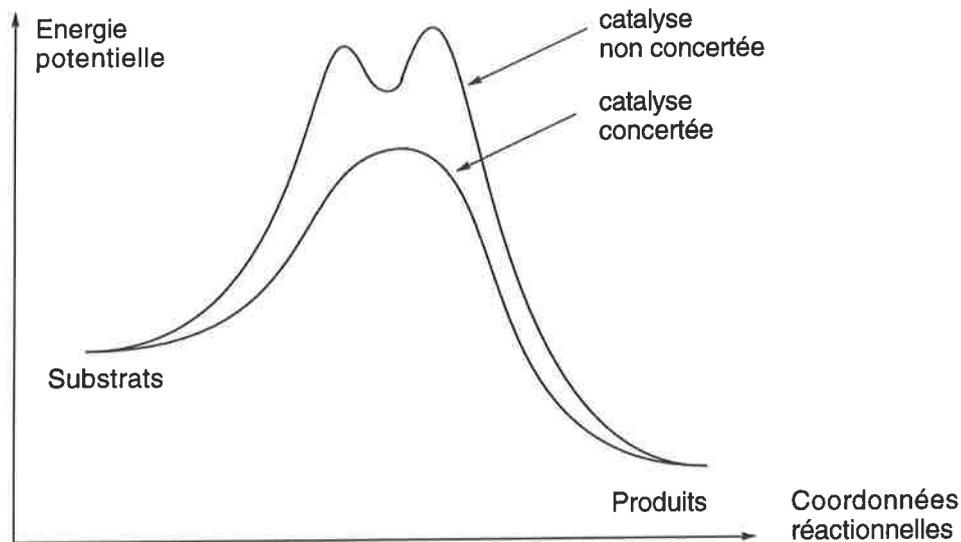


Figure I-3.

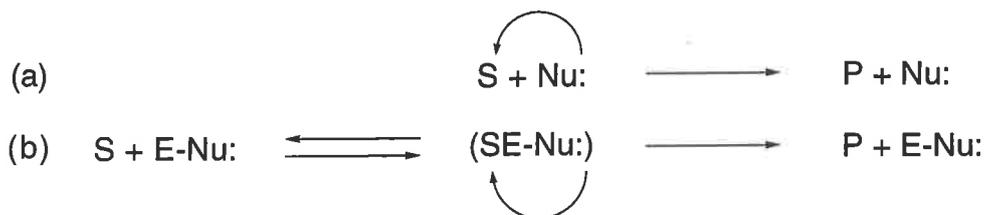
Enfin, un contrôle des échanges d'énergie pendant la réaction n'est pas exclu de l'activité enzymatique.<sup>11</sup> Dans la théorie de l'état de transition, qui permet de relier les paramètres cinétiques et thermodynamiques d'une réaction, on considère que les énergies échangées au niveau moléculaire sont diffusées dans le milieu environnant selon une répartition de Boltzmann. Pour une réaction enzymatique, les hypothèses classiques impliquent donc une assimilation du milieu environnant le substrat -le site actif- au solvant. Cette assimilation n'est cependant pas évidente. La fraction de l'espace occupée par des atomes est généralement plus importante dans une protéine que dans les liquides. De fait, on ne peut exclure que l'énergie fournie par une interaction liante entre l'enzyme et le substrat (par exemple) ne soit pas totalement diffusée et puisse être partiellement restituée lors de la transformation du substrat, abaissant d'autant le niveau énergétique du complexe activé. Les protéines sont constituées d'une chaîne polypeptidique souple. Une interaction liante avec une petite molécule (un activateur, un inhibiteur non compétitif) est susceptible de déformer la protéine et de modifier la structure du site actif (théorie de l'allostérie). L'interaction avec le substrat peut entraîner des déformations favorables pour la suite de la réaction. Cela n'exclut pas cependant une accélération liée à la seule existence de complexe enzyme substrat.

### b) La liaison

La stabilité du complexe enzyme substrat est un facteur essentiel de l'efficacité enzymatique. Comparons l'attaque d'un substrat (S) par une petite molécule nucléophile (Nu:) et par

<sup>11</sup> Voir par exemple: Stackhouse, J.; Nambiar, K. P.; Burbaum, J. J.; Stauffer, D. M.; Benner, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2757.

une fonction nucléophile d'une enzyme (E-Nu:) qui par ailleurs forme un complexe stable avec le substrat (SE-Nu:) :



Le mécanisme (a) est limité par une enthalpie libre d'activation  $(\Delta G^{\circ\ddagger})_a$  qui se décompose en un terme enthalpique  $(\Delta H^{\circ\ddagger})_a$  et un terme entropique  $(-T\Delta S^{\circ\ddagger})_a$ . Le mécanisme (b) débute par la formation d'un complexe caractérisé par  $(\Delta G^{\circ})_{ES}$  et  $(\Delta G^{\circ\ddagger})_{ES}$ . Si le complexe est assez stable, le terme entropique de l'attaque nucléophile qui suit peut être considéré comme négligeable, et, tous paramètres structuraux et électroniques égaux, l'enthalpie d'activation de cette étape est égale à  $(\Delta H^{\circ\ddagger})_a$ . On aboutit finalement au diagramme de la figure I-4: un complexe stable entre le substrat et l'enzyme permet de décomposer une étape à haut seuil énergétique en deux étapes à seuil plus bas et rend possible une augmentation sensible de la vitesse.

L'interprétation de la liaison avec le substrat donnée ici est très simplifiée. Les solvation et désolvation des différentes fonctions n'ont pas été envisagées. La complète désolvation du groupe nucléophile et du substrat dans l'enzyme modifie le paramètre enthalpique de l'attaque nucléophile,<sup>12</sup> de même l'énergie de liaison d'un substrat dépend de ses qualités liantes et de la force de son interaction avec le solvant.<sup>13</sup>

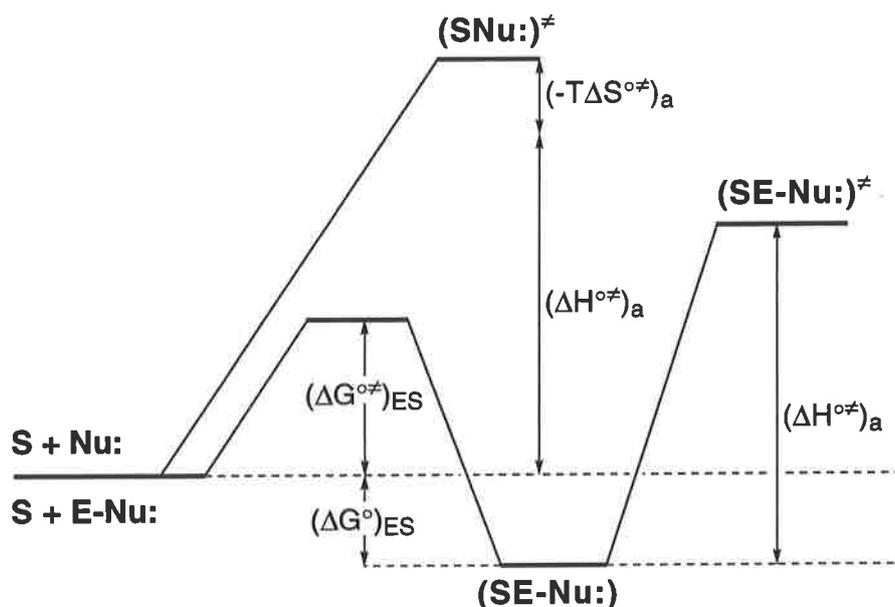
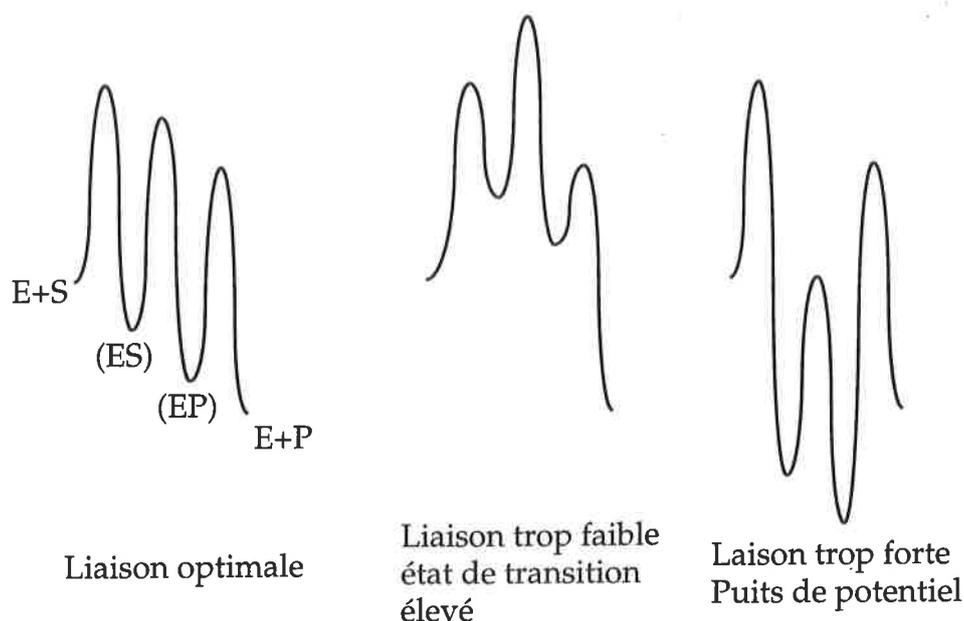


Figure I-4.

<sup>12</sup> (a) Dewar, M. J. S. *Enzyme*, 1986, 36, 8. (b) Dewar, M. J. S.; Storch, D. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985, 82, 2225.

<sup>13</sup> Morgan, B. P.; Scholtz, J. M.; Ballinger, M. C.; Zipkin, I. D.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 297.



**Figure I-5.** E, S et P représentent respectivement l'enzyme, le substrat et le produit, et (ES) et (EP) les complexes correspondants.

La limite de l'effet de liaison réside dans la différence de vitesse entre une réaction bimoléculaire et une réaction intra ou pseudo-intramoléculaire. On définit cette différence par la molarité effective (EM) qui est la concentration hypothétique à laquelle la réaction bimoléculaire se déroulerait à la même vitesse que la réaction unimoléculaire. On pensait originellement que la valeur limite pour EM était la concentration du solvant pur (55 M pour l'eau), qui correspond à la densité maximale d'un réactif autour de l'autre. Cette hypothèse n'expliquait pas cependant les valeurs de EM bien plus élevées mesurées expérimentalement.<sup>14</sup> Le développement d'une théorie sur la contribution entropique dans les réactions enzymatiques et intramoléculaires par M. I. Page et W. P. Jencks,<sup>15</sup> a conduit ultérieurement à une évaluation du facteur d'accélération possible à  $10^8$ .

La liaison uniforme, introduite par W. J. Albery et J. R. Knowles,<sup>16</sup> consiste en l'optimisation de la liaison entre l'enzyme et le substrat (figure I-5). Si la liaison avec le substrat est trop faible, l'étape centrale est limitante, si elle trop forte, l'enzyme est piégée dans un puits de potentiel: dans les deux cas la vitesse n'est pas maximale. Lorsque la liaison est optimale, les paramètres cinétiques de la réaction vérifient des relations caractéristiques. Cette notion peut être étendue aux intermédiaires réactionnels autres que (ES) et (EP). On parle alors de liaison différentielle: avant d'envisager une quelconque stabilisation des états de transition, l'enzyme évolue vers une optimisation des liaisons avec les intermédiaires.

Après des études théoriques, D. E. Koshland a proposé l'orientation relative des réactifs dans le complexe enzymatique comme un facteur déterminant l'efficacité de la catalyse.<sup>17</sup> Selon cette

<sup>14</sup> Kirby, A. J. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, 17, 183.

<sup>15</sup> Page, M. I.; Jencks, W. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, 68, 1678.

<sup>16</sup> Knowles, J. R.; Albery, W. J. *Biochemistry*. **1976**, 15, 5631.

<sup>17</sup> (a) Dafforn, A.; Koshland, D. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, 68, 2643. (b) Dafforn, A.; Koshland, D. E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1973**, 52, 779. (c) Storm, D. R.; Koshland, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5805.

hypothèse, l'entropie d'activation des réactions de la chimie organique ne réside pas dans la probabilité de rencontre des réactifs (entropie de translation), mais dans la probabilité d'une bonne orientation de ceux-ci lorsqu'ils sont en contact (entropie de rotation). Le travail de l'enzyme ne consiste donc pas à lier les substrats mais essentiellement à les orienter. Cependant, comme le souligne F. M. Menger,<sup>18</sup> on ne connaît pas de réaction dont la fenêtre angulaire d'approche efficace des réactifs soit particulièrement étroite. Ainsi, à l'encontre des travaux de Koshland, une différence de 10° dans l'orientation relative des fonctions carboxy et hydroxy (figure I-6) n'entraîne pas de modification substantielle de la vitesse de lactonisation.



**Figure I-6.**

F. M. Menger a suggéré un postulat intitulé 'hypothèse spatio-temporelle' faisant la synthèse de l'ensemble des effets attribuables à la liaison.<sup>19</sup> Il stipule que "la vitesse de réaction entre deux fonctionnalités A et B est proportionnelle au temps durant lequel A et B résident à une distance critique l'une de l'autre". Le paramètre temps est introduit à la suite d'expériences montrant que l'entourage complet d'un électrophile (MeI) par un nucléophile (la pyridine) utilisé comme solvant n'a pas d'effet particulier sur la vitesse de réaction (pour donner l'iodure de méthyl-pyridinium) et donc que la distance seule ne suffit pas à de grandes accélérations.<sup>20</sup> D'après Menger, la distance requise entre les fonctionnalités réagissant est plus faible que le diamètre d'une molécule de solvant et nécessite donc une complète désolvatation.<sup>21</sup> Si ce paramètre est satisfait, un temps de contact suffisamment long entre réactifs doit permettre des accélérations considérables sans stabilisation particulière des états de transition.

### I-3°) Préorganisation, entropie

Cette revue des grandes hypothèses expliquant l'efficacité enzymatique permet de mesurer, au-delà de leur validité générale, l'importance des facteurs entropiques. L'effet de liaison permet de minimiser le terme entropique (de diffusion ou de rotation) d'activation des étapes déterminantes pour la cinétique. La concertation, la stabilisation des états de transition, la fixation du substrat sont dues à l'agencement sur une même molécule d'un certain nombre de fonctions chimiques: une enzyme est un milieu préorganisé. La formation d'un tel environnement par rencontre fortuite de petites molécules est très improbable: elle est limitée par le terme entropique.

<sup>18</sup> (a) Menger, F. M.; Glass, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5404. (b) Menger, F. M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1013.

<sup>19</sup> Menger, F. M. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 128.

<sup>20</sup> Menger, F. M.; Venkataram, U. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4706.

<sup>21</sup> Menger, F. M. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 206.

L'évaluation des entropie et enthalpie peut se faire de manière comparable pour des vitesses de réactions (énergies d'activation), ou pour la stabilité de complexes (énergies de formation). Le degré de préorganisation est un problème essentiel pour la construction de modèles d'enzymes. Les deux exemples de la figure I-7 illustrent deux niveaux de préorganisation.

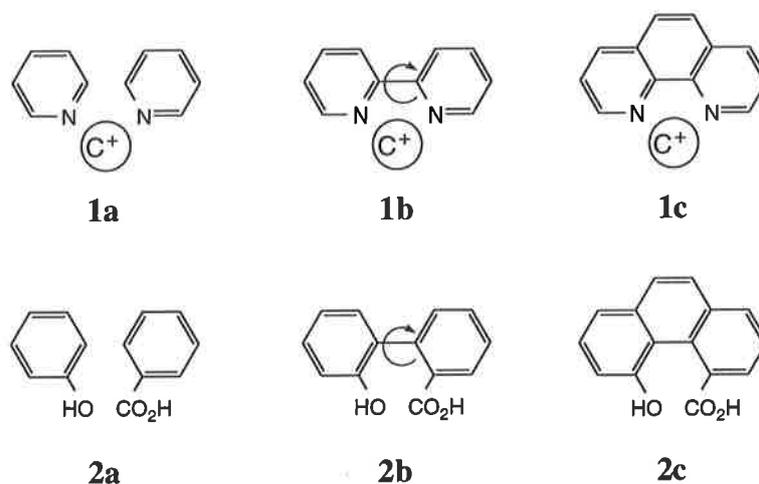


Figure I-7.

Le premier niveau est la différence entre une réaction intermoléculaire, et une réaction intramoléculaire. Une bipyridine **1b** lie mieux un cation que deux pyridines **1a**. De même, l'estérification entre le phénol et l'acide benzoïque **2a** est beaucoup plus lente que la lactonisation du biphenyle correspondant **2b**. Un modèle d'enzyme doit rassembler toutes les fonctions sur une seule molécule.

Le deuxième niveau de préorganisation est la rigidité de la molécule. Les atomes d'azote de la bipyridine **1b** ne convergent pas spontanément du fait de la libre rotation autour de la liaison entre les deux cycles. Si l'on force la convergence en gelant cette rotation, on obtient un meilleur ligand de cation **1c**.<sup>22</sup> De même, la lactonisation de **2c** est encore plus rapide que celle de **2b**.<sup>19</sup> La leçon de tels exemples est qu'il faut construire des modèles les mieux préorganisés possibles, c'est à dire a priori les plus rigides.

Mais cela doit être relativisé: **1c** est plus fort chélateur que **1b**: ce peut être en raison d'un terme entropique moins défavorable, mais aussi en raison d'un terme enthalpique plus favorable (la distance entre les atomes d'azote n'est pas exactement la même, non plus que leur nucléophilie). De même pour les lactonisations de **2b** et **2c**. Si qualitativement, on peut penser que le terme entropique d'activation est plus faible pour **2c**, il est difficile de quantifier l'importance de ce facteur par rapport aux différences d'enthalpie liées à l'inéquivalence des systèmes.

Enfin, il existe des cas où une augmentation de la liberté de rotation du modèle est accompagnée d'une plus grande efficacité (figure I-8). Dans cet exemple,<sup>23</sup> un analogue de l'ADN a

<sup>22</sup> Rebek, J., Jr. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 399.

<sup>23</sup> Nielsen, P. E.; Egholm, M.; Berg, R. H.; Buchart, O. *Science* **1991**, *254*, 1497.

été construit en fixant des bases nucléotidiques sur une chaîne polyamide avec le même nombre de liaisons que la chaîne désoxyribose/phosphate de l'ADN. La chaîne de polyamide a davantage de degrés de liberté de rotation, puisque qu'elle n'est pas rigidifiée par la fermeture de cycles désoxyriboses. Cependant, l'acide polyamide nucléique s'est révélé un meilleur ligand du brin d'ADN portant la séquence de bases complémentaires, que l'ADN lui-même.

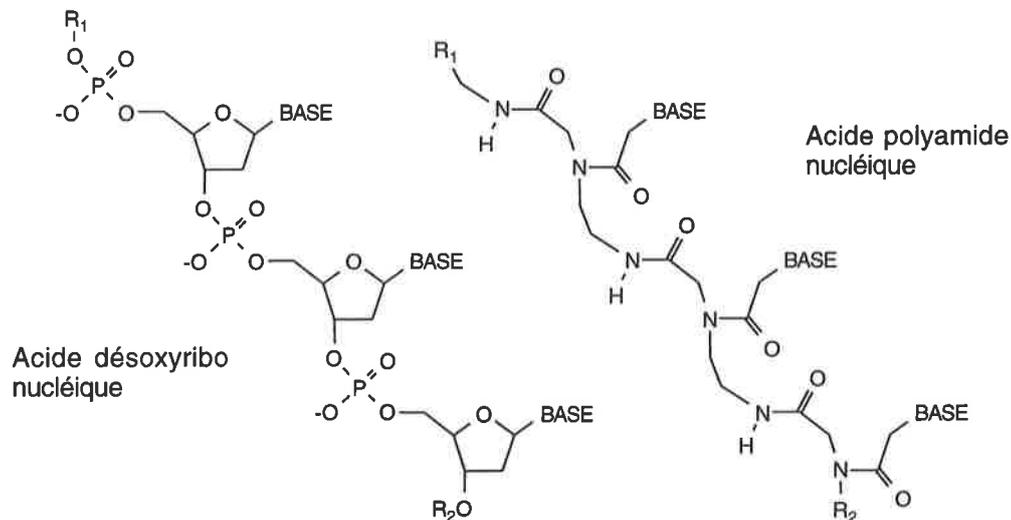


Figure I-8.

#### I-4<sup>o</sup>) Reconnaissance moléculaire

L'association entre enzyme et substrat est, au moins partiellement, responsable de l'efficacité enzymatique. De plus, c'est au niveau de l'étape de liaison que l'enzyme peut exercer une sélectivité dans le choix des substrats. L'étude des associations entre molécules à partir de modèles artificiels, qui constitue la base de la chimie supramoléculaire, a permis de dégager un certain nombre de principes déterminants dans ces phénomènes.

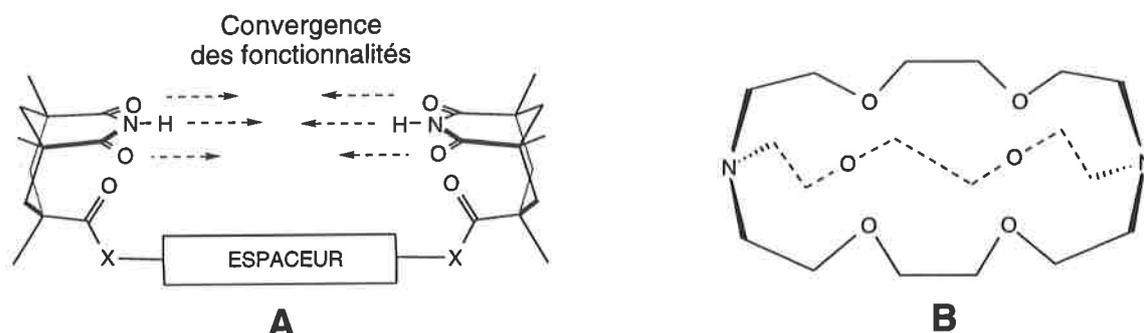
La complémentarité entre deux molécules, ou plus généralement entre deux surfaces chimiques est généralement définie comme une complémentarité électrostatique entre des charges permanentes ou induites -ou *complémentarité chimique*- associée à une *complémentarité géométrique* qui fait que ces charges sont disposées dans l'espace de manière à pouvoir interagir favorablement. Le design d'un récepteur pour une molécule donnée repose sur la convergence de fonctionnalités complémentaires du substrat vers une cavité, ou site récepteur (figure I-9A). L'utilisation de sous-unités ayant une forme en U, se repliant sur elle-même permet d'orienter des groupes fonctionnels vers le site récepteur. La taille de la cavité est contrôlée au moyen 'd'espaces' chimiques.

Les premiers récepteurs sélectifs développés sont des chélateurs de cations: éthers couronnes,<sup>24</sup> cryptands...<sup>25</sup> Un exemple de cryptand est montré figure I-9B. Du fait de la convergence des doublets non liants des oxygènes vers la cavité, ces molécules sont de très

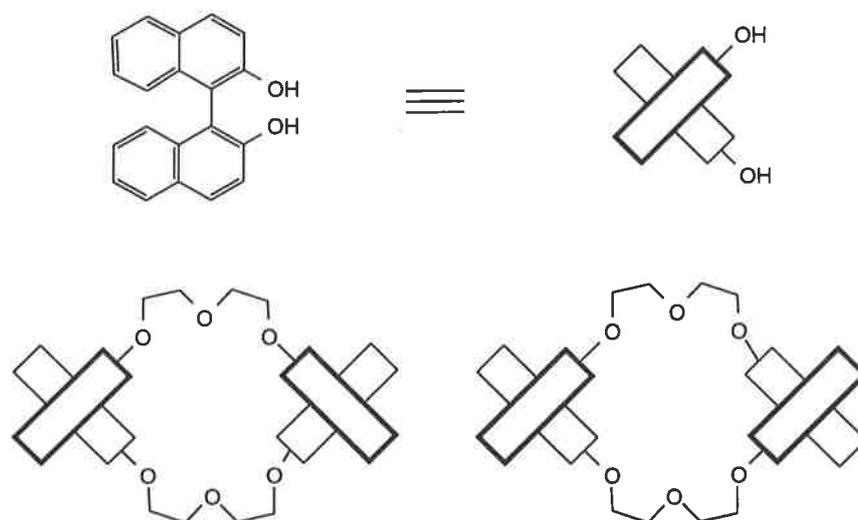
<sup>24</sup> Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2459.

<sup>25</sup> Dietrich, B.; Lehn, J.-M.; Sauvage, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2885.

forts chélateurs de cations (susceptibles de dissoudre du sulfate de baryum dans de l'eau par exemple). La sélectivité est modulable en variant le nombre d'unités éthylène-glycol dans chaque chaîne reliant les atomes d'azote.



**Figure I-9.**



**Figure I-10.**

De grandes familles de composés ont ainsi été développées. Notamment des séries de cavités hydrophobes, tels les cyclodextrines,<sup>26</sup> les cyclophanes, ou certains éthers couronnes, capables d'accueillir un groupement méthyle, phényle, tertio-butyle, suivant leur taille. L'exemple de cavitands chiraux est présenté figure I-10.<sup>27</sup> Les études sur l'appariement des bases de l'ADN, ou sur les repliements des chaînes polypeptidiques ont conduit à produire de plus en plus de récepteurs modèles basés sur des liaisons hydrogènes. Les acides barbituriques se prêtent particulièrement à cet exercice (figure I-11A<sup>28</sup> et figure I-11B<sup>29</sup>).

<sup>26</sup> Tabushi, I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 66.

<sup>27</sup> Almy, J.; Garwood, D. C.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2961.

<sup>28</sup> Jeong, K. S.; Tjivikua, T.; Muehldorf, A.; Deslongchamps, G.; Famulok, M.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 201.

<sup>29</sup> Chang, S.; Van Engen, D.; Fan, E.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7640.

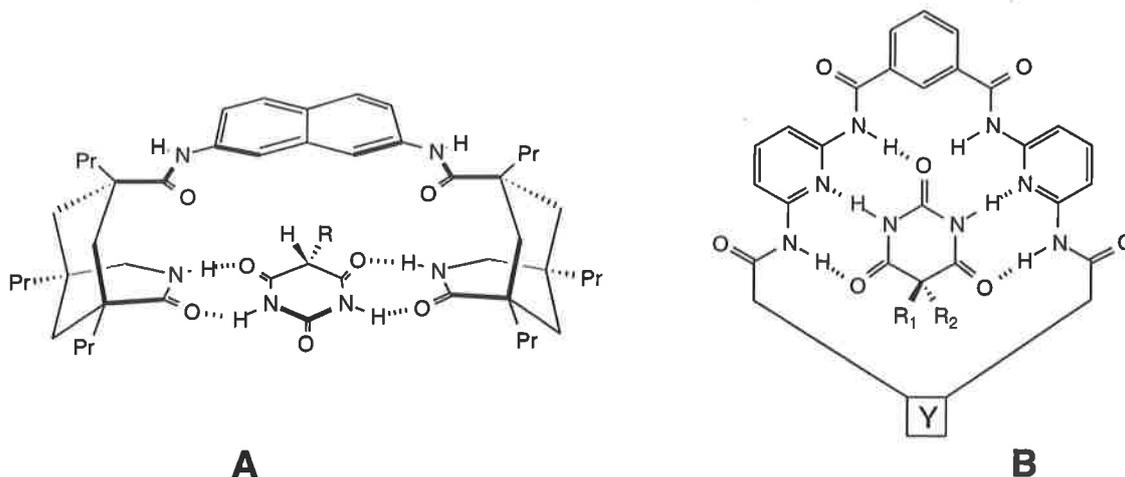


Figure I-11.

### I-5°) Modèles d'enzymes

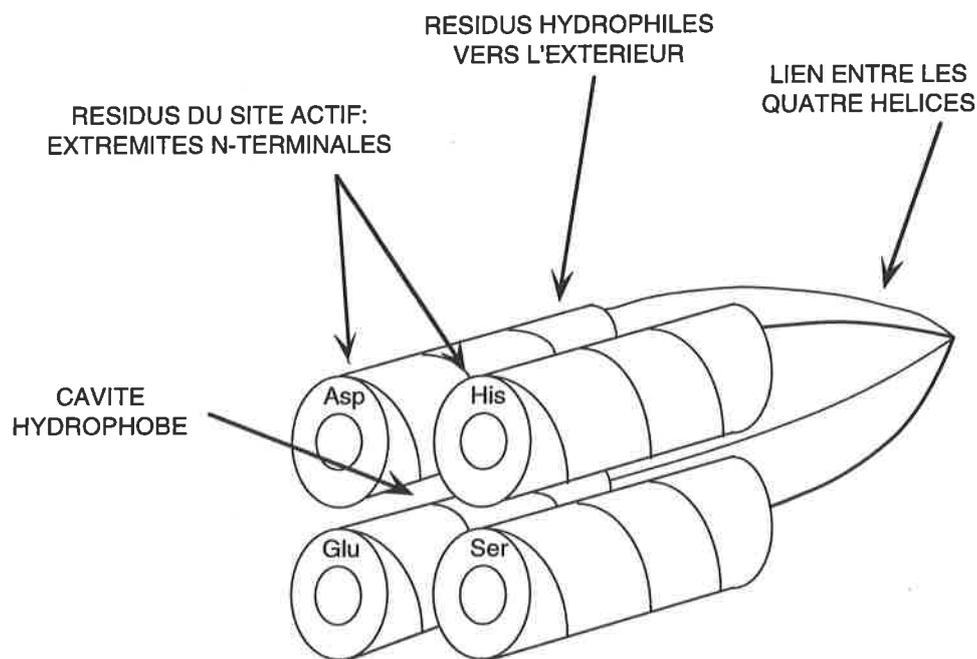
Quelles sont les qualités chimiques des protéines qui justifient le rôle central que leur a accordé la nature ? La structure polypeptidique est-elle une condition sine qua non de l'efficacité des enzymes ? Ou bien les acides aminés n'ont-ils été choisis que parce qu'ils étaient des éléments abondants de la chimie prébiotique, et que le produit de leur condensation est une structure linéaire (c'est à dire pour laquelle une séquence d'ADN peut coder) ? Les propriétés des enzymes sont-elles observables pour des petites molécules, la densité atomique autour des réactifs n'étant pas alors différente de celle du solvant ? Outre l'enjeu que constitue la préparation de catalyseurs artificiels sur mesure, c'est à ces questions que la synthèse de modèles d'enzymes s'efforce de répondre.

On distingue deux grands groupes de modèles, dont les propriétés chimiques sont fondamentalement différentes: d'une part l'ensemble des modèles construits sur la base de chaînes polypeptidiques, et dont la structure et l'étude sont très comparables à celles des enzymes naturelles, d'autre part les modèles miniatures, développés à partir d'interactions liantes entre des petites molécules.

**a) Les polypeptides.** Les chaînes polypeptidiques sont composées d'un squelette polymérique et de chaînes latérales aux propriétés chimiques variables (acide, électrophile, basique, nucléophile, hydrophobe...). La séquence d'acide aminé est la structure primaire. Les liaisons hydrogènes que peuvent engager les groupements peptidiques sont responsables de l'essentiel d'un premier niveau d'organisation tridimensionnel (feuillettes, hélices). C'est la structure secondaire. Les interactions entre chaînes latérales causent un repliement dans l'espace de la structure secondaire pour donner finalement la structure tertiaire. L'aspect final d'une protéine est le plus souvent globulaire. Le repliement dans l'espace permet la création d'environnements chimiques spécifiques au sein du polypeptide vers lesquels des fonctionnalités convergent.

La synthèse de longues séquences polypeptidiques est très bien maîtrisée et peut être automatisée. L'élaboration d'analogues d'enzymes de nature polypeptidique est rendue difficile par la prévision conformationnelle.

Bien que la RMN et la diffraction des rayons X aient permis l'élucidation d'un grand nombre de structures protéiques, la prévision de la conformation d'une longue chaîne polypeptidique reste délicate. Chacune des nombreuses interactions non covalentes qui régissent le repliement des polypeptides ne contribue que faiblement à la différence énergétique entre les états repliés et non repliés de la protéine. Ces interactions ne peuvent pas être considérées séparément car elles agissent en compétition ou en synergie. De fait, les paramètres énergétiques sont difficiles à atteindre par l'expérience comme par le calcul. Et d'une manière générale la prévision de conformation n'est pas efficace pour prévoir la convergence des fonctionnalités à la précision requise pour anticiper précisément des propriétés catalytiques.<sup>30</sup>



**Figure I-12.**

La structure secondaire est partiellement prévisible pour des chaînes courtes en corrélant par des méthodes statistiques les conformations élucidées à la séquence d'acide aminé qui les compose. Il est aussi possible d'induire certaines conformations en restreignant la flexibilité de la chaîne.<sup>31</sup> Un certain nombre de modèles d'enzyme ont ainsi pu être construits sur la base de polypeptides naturels. La préparation d'un peptide présentant une activité estérase de type chymotrypsine<sup>32</sup> (figure I-12) en est un exemple. Quatre hélices d'une vingtaine d'acides aminés ont été préparées et reliées. Chaque hélice a une face hydrophobe (résidus de l'alanine et de la leucine) et une face

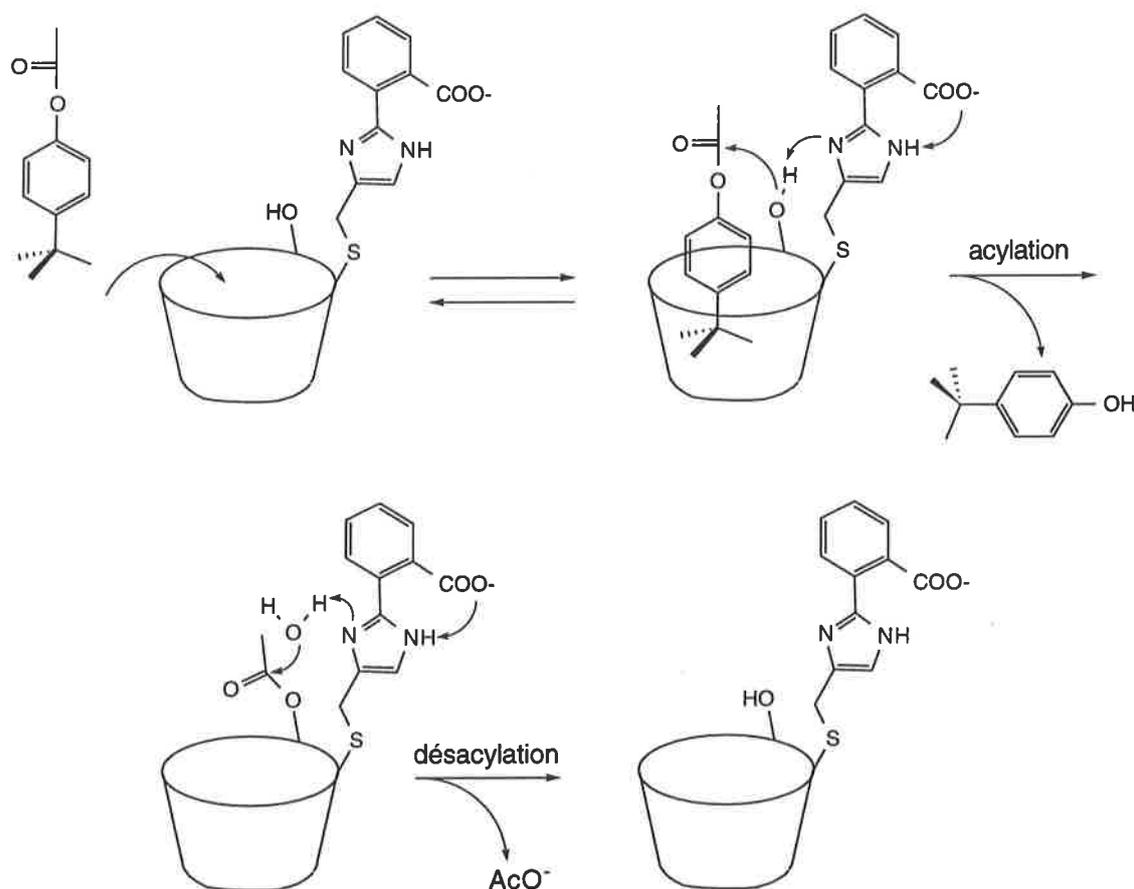
<sup>30</sup> (a) Mutter, M.; Vuillemer, S. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *105*, 535. (b) Fasman, G. D. dans *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation*; G. D. Fasman Ed.; Plenum Press: New York, 1989.

<sup>31</sup> Voir par exemple: Ghadiri, M. R.; Case, M. A. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1594.

<sup>32</sup> Hahn, K. W.; Klis, W. A.; Stewart, J. M. *Science*, **1990**, *248*, 1544.

hydrophile (résidus du glutamate et de la lysine). En solution aqueuse, les faces hydrophiles s'orientent vers le solvant, et les faces hydrophobes s'associent, formant ainsi une cavité hydrophobe. Aux extrémités N-terminales des hélices sont placés les acides aminés dont la chaîne latérale assure l'activité catalytique de la chymotrypsine (Asp, His, Ser). La structure ainsi formée effectue une hydrolyse spécifique des esters aromatiques. Le mécanisme proposé est une étape de liaison du noyau aromatique dans la cavité hydrophobe, suivie de l'hydrolyse catalytique de la fonction ester.

**b) Les modèles miniatures.** Les modèles organiques sont en général des molécules encombrées à l'allure complexe.<sup>33</sup> Il s'agit le plus souvent de molécules de synthèse assez grosses, mais dont la masse (500-5000 g.mol<sup>-1</sup>) reste sans comparaison avec celle d'une protéine.



**Figure I-13.**

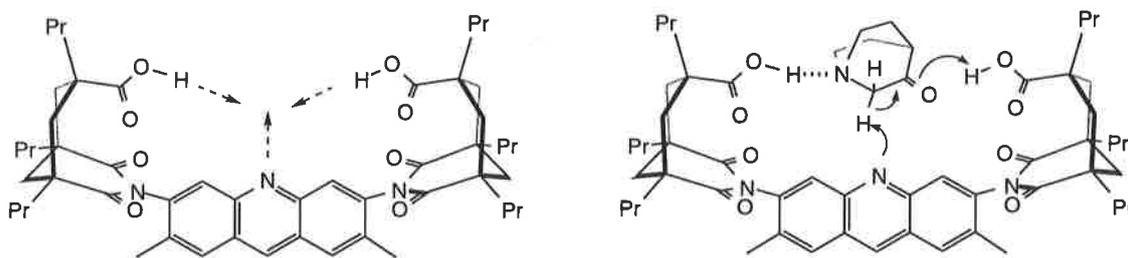
La chymotrypsine est l'enzyme qui a suscité le plus d'invention parmi les chimistes modélisateurs. Le modèle proposé par M. Bender (figure I-13) comprend deux parties.<sup>34</sup> Une cyclodextrine sert de cavité hydrophobe pour lier le noyau aromatique du substrat. Et un système d'attaque nucléophile composé d'un carboxylate, d'un imidazole, et d'un groupe hydroxy

<sup>33</sup> Cram, D. J.; Lam, P. Y.-S.; Ho, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 839.

<sup>34</sup> D'Souza, V. T.; Bender, M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 146.

quelconque de la cyclodextrine effectue l'hydrolyse. La concertation des différentes étapes du mécanisme est assurée par la rigidité des liens entre les diverses fonctions. Ainsi, le voisinage du carboxylate autour de l'imidazole est complètement préorganisé. L'attaque nucléophile pseudo-intramoléculaire est très rapide et l'étape de désacylation est cinétiquement limitante.

Rebek *et al.* ont mis au point un microenvironnement catalysant l'énolisation (figure I-14).<sup>35</sup> Sans chercher à reproduire l'activité d'une enzyme en particulier, ce modèle utilise comme l'exemple précédent la liaison avec le substrat et la concertation des étapes. Son activité repose sur la convergence de trois fonctions: deux acides carboxyliques et l'azote basique d'une acridine. La convergence est assurée par deux substituants méthyles sur la partie aromatique, qui, par une gêne stérique avec les carbonyles des groupes imides, empêchent la rotation autour de la liaison imide/aryle. Une telle rotation permettrait l'abondance d'un conformère où les deux fonctions acides seraient l'une au-dessus, l'autre au-dessous de la partie aromatique. La convergence permet finalement d'utiliser une fonction acide pour la liaison, et les deux autres fonctions pour catalyser de manière concertée la réaction d'énolisation.



**Figure I-14.**

Dans un dernier exemple,<sup>36</sup> le principe de stabilisation -ou liaison spécifique- de l'état de transition est mis en œuvre sous une forme minimale. La catalyse est celle de la racémisation d'une 2,2'-bipyridine **3** substituée en positions 5 et 5', par la chélation d'un métal de transition. L'énergie de liaison du métal est maximale quand l'angle de torsion  $\theta$  entre les noyaux pyridines est nul (figure I-15A). Inversement, l'énergie de conformation de la bipyridine atteint un maximum lorsque les deux noyaux sont coplanaires, du fait de la répulsion stérique entre les substituants  $R_1$  et  $R_2$  (figure I-15B). Si les deux phénomènes (chélation et racémisation) se produisent de manière simultanée, les énergies s'additionnent et l'énergie d'activation de l'état de transition est d'autant plus faible que la chélation est forte. Ainsi, les signaux RMN  $^1\text{H}$  de **3** coalescent normalement à  $2^\circ\text{C}$ , et seulement à  $-60^\circ\text{C}$  en présence de  $\text{ZnCl}_2$ . La chélation d'un seul proton par les deux azotes de **3** a un effet similaire ( $T_c = -65^\circ\text{C}$ ). Par contre, la chélation de deux protons déstabilise la conformation coplaire ( $\theta = 0$ ) et élève  $T_c$  jusqu'à  $+68^\circ\text{C}$ .

<sup>35</sup> Wolfe, J.; Muehldorf, A.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8535.

<sup>36</sup> Rebek, J. Jr. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 258.

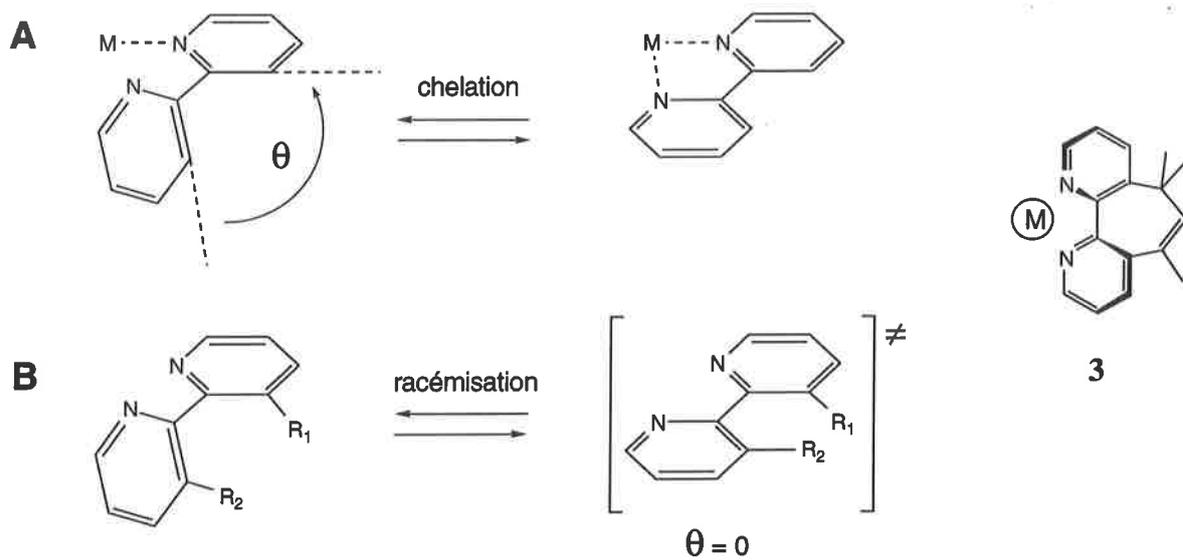


Figure I-15.



## CHAPITRE II

### L'UTILISATION DE POLYAMIDES AROMATIQUES POUR LA RECONNAISSANCE MOLECULAIRE ET LA CATALYSE

#### II-1°) Introduction

La revue présentée dans le premier chapitre a permis de montrer l'intérêt des modèles organiques dans l'étude des propriétés des enzymes. Le design d'un modèle de synthèse est toujours soumis à deux contraintes:

1°) *Contrainte de la taille*: un modèle doit être d'une taille assez grande pour comporter une cavité capable d'accueillir un ou plusieurs substrats. Sur le plan pratique cette contrainte se traduit par la difficulté de la synthèse d'une grosse molécule.

2°) *Contrainte de la prévision conformationnelle*: le design d'un récepteur ou d'un catalyseur passe par la prévision de sa conformation tridimensionnelle. Il faut pouvoir prévoir la mise en place des fonctionnalités les unes par rapport aux autres si l'on veut prévoir les propriétés de liaison et de catalyse du modèle.

Différentes stratégies ont été proposées pour répondre simultanément à ces deux contraintes:

- La première consiste à prendre le problème de synthèse de front en s'engageant dans la préparation d'une molécule relativement rigide à conformation facilement prévisible. Si le substrat auquel on s'intéresse est petit (cation, composé monocarboné), la contrainte de la taille est faible et la synthèse est relativement directe.<sup>1</sup> Pour des substrats plus importants, la préparation est d'autant plus difficile que les facteurs de rigidité (encombrement stérique, macrocyclisation) sont souvent la cause de mauvais rendements. Il subsiste néanmoins des exemples remarquables par le faible nombre d'étapes de la synthèse.<sup>2</sup>

- Une deuxième approche consiste à rester le plus près possible des systèmes naturels et à construire des modèles sur la base de polypeptides de synthèse.<sup>3</sup> Dans ce cas, la préparation est triviale au point qu'elle peut être efficacement automatisée jusqu'à des masses élevées. Le problème est de prévoir la conformation: les polypeptides construits sur la base d'acides aminés naturels possèdent généralement trop de degrés de liberté pour que cela soit facile.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Voir par exemple: (a) Dietrich, B.; Lehn, J.-M.; Sauvage, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2885. (b) Garel, L.; Dutastat, J.-P.; Collet, A. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1169.

<sup>2</sup> Yoon, S. S.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 823.

<sup>3</sup> Hahn, K. W.; Klis, W. A.; Stewart, J. M. *Science* **1990**, *248*, 1544.

<sup>4</sup> (a) Mutter, M.; Vuillemer, S. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *105*, 535. (b) Fasman, G. D., *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation*; Fasman, G. D. Ed.; Plenum Press: New York, 1989.

- Une troisième méthode développée récemment consiste à construire des modèles non pas sous la forme d'une seule molécule mais sous la forme d'une supramolécule composée de différentes parties qui s'assemblent spontanément en solution. On accède ainsi à des poids moléculaires élevés sans avoir recours à la synthèse totale du modèle. Cette stratégie a été utilisée pour la préparation de sites récepteurs hydrophobes et pour la reconnaissance de molécules monocarbonées.<sup>5</sup> Un des points importants de la prévision conformationnelle est le contrôle de l'agrégation moléculaire. Les fortes constantes d'association entre les métaux de transition et certains ligands sont souvent déterminantes pour la stabilité d'un système,<sup>6</sup> mais des liaisons hydrogènes peuvent être suffisantes, pourvu qu'elles soient assez nombreuses.<sup>7</sup> Dans ce contexte, mention doit être faite des micelles: l'auto-agrégation de molécules de surfactants permet la création de milieux plus ou moins organisés qui peuvent être exploités pour la reconnaissance moléculaire et pour la catalyse.<sup>8</sup>

Dans ce chapitre nous proposons l'introduction d'un nouvel outil pour la construction de modèles: les polyamides aromatiques.

## II-2°) Présentation du modèle.

Le principe de l'utilisation d'un polymère est justifié par l'exemple des systèmes biologiques: dans la nature, les macromolécules complexes sont formées par des enchaînements de maillons élémentaires liés par des liaisons peptidiques (protéines) ou par des ponts phosphates (nucléotides). Les organismes vivants réalisent peu d'opérations de chimie fine sur ces molécules (création de liaisons carbone-carbone, réductions...) hormis les réactions de couplage nécessaires à leur synthèse.

La synthèse de composés de types polyamides au laboratoire est relativement aisée; l'accomplissement le plus remarquable en la matière étant précisément la synthèse de polypeptides naturels. La nature polymérique devrait donc permettre d'atteindre facilement des molécules de grande taille.

Par ailleurs, l'utilisation de maillons rigides facilite la modélisation et la prévision de la conformation des molécules obtenues. D'où l'idée d'utiliser pour maillon élémentaire des dérivés de l'acide 3-amino-benzoïque. Le polypeptide est alors une succession de chaînons plans rigides, alternativement des noyaux phényles et des groupes amides cis ou trans (cf. figure II-1).

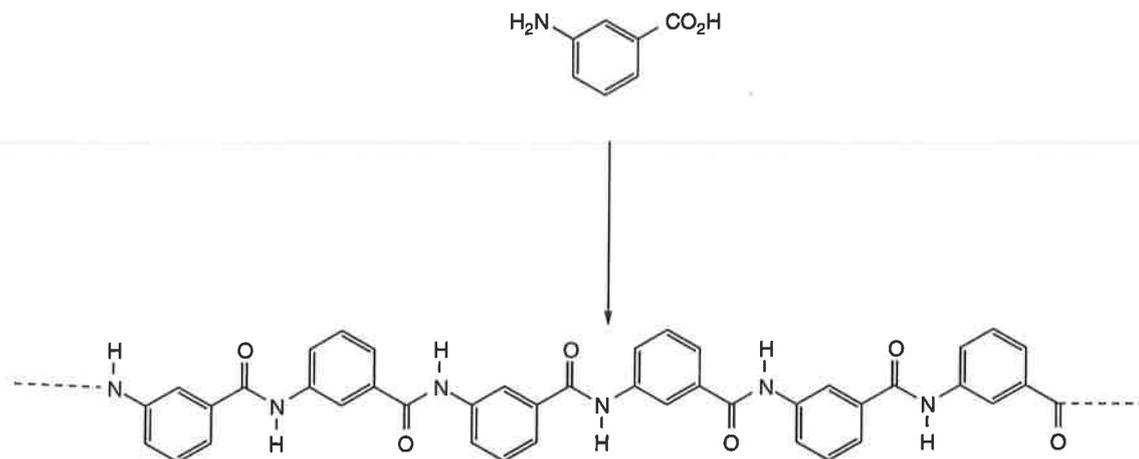
La série méta-substituée a semblé préférable du fait de la tendance des dérivés ortho à se dimériser, et de la trop faible solubilité des dérivés para (analogues du Kevlar).

<sup>5</sup> (a) Schwabacher, A. W.; Lee, J.; Lei, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7597. (b) Wyler, R.; de Mendoza, J.; Rebek, J. Jr. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1699. (c) Branda, N.; Wyler, R.; Rebek, J., Jr. *Science* **1994**, *263*, 1267.

<sup>6</sup> (a) Ghadiri, M. R.; Case, M. A. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1594. (b) Baxter, P.; Lehn, J.-M.; Decian, A.; Fisher, J. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 69.

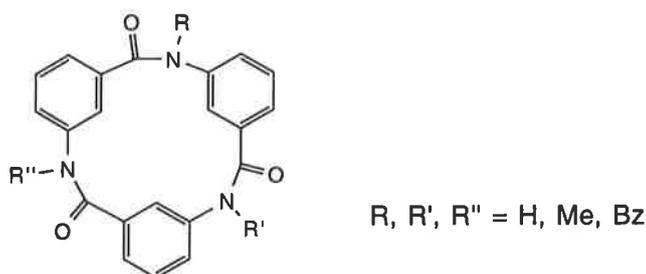
<sup>7</sup> (a) Seto, C. T.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 905. (b) Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; McRee, D. E.; Khazanovich, N. *Nature* **1993**, *366*, 324.

<sup>8</sup> Voir par exemple: (a) Nowick, J. S.; Chen, J. S.; Noronha, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7636. (b) Menger, F. M.; Gan, L. H.; Johnson, E.; Durst, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2800. (c) Bachmann, P. A.; Luisi, P. L.; Lang, J. *Nature* **1992**, *357*, 57. (d) Kurihara, K.; Ohto, K.; Honda, Y.; Kunitake, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *115*, 50724.



**Figure II-1.** Motif du polymère.

Malgré la rigidité imposée par les maillons aromatiques, les possibilités conformationnelles des polyamides sont suffisamment grandes pour permettre des enroulements et repliements comparables à ceux des protéines. La souplesse de ces chaînes est illustrée dans la facilité avec laquelle on peut cycliser un trimère<sup>9</sup> (figure II-2) et dans leur capacité à s'associer à l'ADN. Les oligomères de l'acide 3-amino-benzoïque sont en effet des analogues d'une famille d'antibiotiques, antiviraux, et anticancéreux qui comprend la nétropsine, la distamycine et la congocidine (dans ces composés, le noyau phényle est remplacé par un noyau N-méthyl-pyrrole). Ils ont la propriété de s'enrouler dans le petit sillon de l'ADN.<sup>10</sup>



**Figure II-2.** Trimère cyclique.

La principale conséquence de cette capacité à s'enrouler est la possibilité d'existence de cavités au sein du polymère dans lesquelles des fonctionnalités convenablement orientées puissent permettre la reconnaissance d'un substrat et éventuellement la catalyse d'une réaction. Sur le plan expérimental, le design rationnel des modèles d'enzymes passe par les stades suivant:

1°) Mise au point de techniques de synthèse permettant l'accès à des chaînes relativement longues.

<sup>9</sup> Elhadi, F. E.; Ollis, W. D.; Stoddart, J. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 1727.

<sup>10</sup> (a) Dasgupta, D.; Rajagopalan, M.; Sasisekharan, V. *Biochem. Biophys. Res. Com.* **1986**, *140*(2), 626. (b) Mrksich, M.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2572. (c) Dervan, P. B. *Science* **1986**, *232*, 464.

2°) Études conformationnelles des maillons élémentaires (dimère, tétramère) des chaînes par RMN et à l'aide de logiciels de modélisation moléculaire.

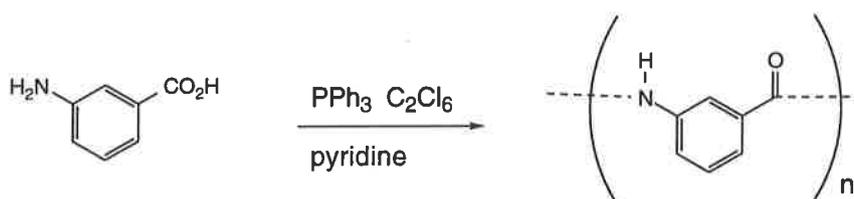
3°) Dans le cas d'une bonne correspondance entre conformation observée (RMN) et conformation prédite (calculée), utilisation de la modélisation pour le design du modèle.

Seul le premier stade est abordé dans le travail présentée ici. L'étude conformationnelle du dimère et du tétramère a donné lieu à une thèse.<sup>11</sup>

### II-3°) Synthèse.

Deux stratégies sont envisageables pour la synthèse de polyamides: la polymérisation suivie de séparation des oligomères par chromatographie, et la synthèse pas à pas.

Nous avons tout d'abord effectué la polymérisation de l'acide 3-amino-benzoïque en présence de PPh<sub>3</sub> et C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> dans la pyridine (figure II-3).<sup>12</sup> L'analyse par spectrométrie de masse du mélange obtenu révèle la présence d'oligomères jusqu'au décimère. Cependant, l'aspect filandreux des fractions totalement insolubles du produit suggère un degré de polymérisation bien supérieur.



**Figure II-3.** Polymérisation de l'acide 3-amino-benzoïque.

La très faible solubilité de ces produits a rendu infructueuse toute tentative de purification par chromatographie; en conséquence, nous avons opté pour la synthèse pas à pas. Celle-ci s'est révélée efficace et de bons rendements (supérieurs à 80% par étape de couplage) ont été obtenus à l'aide des méthodes de protection, de déprotection, d'activation et de couplage les plus simples.

Un groupe nitro est utilisé comme précurseur d'amine. Son hydrogénation catalytique au palladium sur charbon à pression et température ambiante est généralement quantitative. Les acides sont protégés sous forme d'esters de méthyle, et l'hydrolyse basique de ces esters n'altère pas les groupes amides. L'acide est activé sous forme de chlorure d'acide par le chlorure de thionyle. Le couplage entre amine et chlorure d'acide peut s'effectuer en milieu anhydre (THF/Et<sub>3</sub>N), ou en présence d'eau à 0°C (conditions de Schotten-Baumann).

Afin d'atteindre le plus rapidement possible des masses importantes, nous avons pris la voie la plus directe, c'est à dire le doublement du nombre de monomères à chaque étape. L'ensemble des

<sup>11</sup> Abdel Hamid Ohassan, thèse de doctorat de l'Université Paris VI, 1993.

<sup>12</sup> (a) Yamazaki, N.; Matsumoto, M.; Higashi, F. *J. Polym. Sc., Polym. Chem. Ed.* **1975**, *13*, 1373. (b) Mathias, L. J.; Ahmed, S. U.; Livant, P. D. *Macromolecules*, **1985**, *18*, 616. (c) Presto, J.; Hofferbert, W. L. *J. Polym. Sc., Polym. Symp.* **1978**, *65*, 13.

méthodes mises au point est résumé figure II-4. La synthèse du dimère **1** est décrite dans la littérature, de même que sa saponification et le passage au chlorure d'acide.<sup>13</sup>

La solubilité diminuant avec la longueur de la chaîne, des solvants plus polaires doivent être utilisés pour les réactions de déprotection et de couplage. Ainsi la saponification et la réduction catalytique du tétramère nitro-ester sont menées dans le DMF au lieu du méthanol et du tétrahydrofurane utilisés pour le dimère. Pour le couplage conduisant à l'octamère **3**, l'acétone est remplacée par du DMSO. L'octamère nitro-ester peut être à son tour hydrogéné ou saponifié.

L'étape d'activation est également sensible à la solubilité. Au stade de l'octamère, l'acide est trop peu soluble dans le chlorure de thionyle pour passer au chlorure d'acide. Ce résultat fixe une limite à l'allongement d'une chaîne en une seule étape: ajout de quatre maillons à l'extrémité N-terminale d'une chaîne (limite de faisabilité du chlorure d'acide que l'on couple à cette extrémité).

Pour assurer que la réaction soit complète et le produit pur, on utilise pour les couplages un léger excès du réactif le plus soluble. L'excès est finalement éliminé par lavage. Ainsi, lors de la synthèse du dimère **1**, un excès d'acide (sous forme de chlorure d'acide) est éliminé par une solution aqueuse basique (saturée en NaHCO<sub>3</sub> par exemple). Pour le couplage conduisant au tétramère **2**, un excès d'amine est lavé avec du chlorure de méthylène (le dimère nitro-acide est trop peu soluble dans une solution aqueuse basique pour être nettoyé proprement d'un mélange contenant du tétramère). La pureté d'une chaîne plus longue que le tétramère ne peut être assurée que par un allongement maillon par maillon.

Les spectres RMN <sup>1</sup>H 250MHz dans le DMSO-d<sub>6</sub> du dimère, du tétramère, et de l'hexamère, sont partiellement (11-7.5ppm) représentés figure II-5. Le positionnement en méta et la nature électronique opposée (donneur/accepteur) des substituants des noyaux phényles résultent en un étalement des signaux des protons aromatiques sur le spectre qui permet une attribution presque complète des pics.

Hormis dans des solvants aprotiques et polaires (DMSO, DMF), la solubilité des polyamides dérivés de l'acide 3-amino-benzoïque est pratiquement nulle. Ces solvants ne conviennent que rarement à des études d'interactions moléculaires du fait de la très forte solvatisation (dont résulte précisément leurs propriétés solubilisantes) des molécules qui y sont dissoutes, défavorisant les associations spécifiques. De fait, les chaînes de polyamides ne peuvent être utilisées pour la construction de modèles sans envisager de les fonctionnaliser par des groupes solubilisants. Deux types de fonctionnalisation ont été étudiés.

Une première possibilité consiste à préparer des polyamides substitués en méta par un groupe hydroxy ou méthoxy (voir les tétramères **4** et **5** figure II-6). La synthèse des monomères (acide 3-amino-5-hydroxy-benzoïque, et acide 3-méthoxy-5-nitro-benzoïque) est effectuée selon des méthodes décrites dans la littérature.<sup>14</sup> La synthèse pas à pas des polyamides ne nécessite pas de protection du groupe hydroxy, stable dans SOCl<sub>2</sub> au reflux. Un deuxième type de

<sup>13</sup> Rajagopalan, M; Rao, K. E.; Ayyer, J; Sasisekharan, V. *Ind. J. of Chem.* **1987**, *26B*, 1021.

<sup>14</sup> Herlt, A. J.; Kibby, J. J.; Rickards, R. W. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1319.

fonctionnalisation est la N-alkylation des groupes amides. La triméthylation du tétramère **2** dans le DMSO se fait avec 70% de rendement (figure II-6).

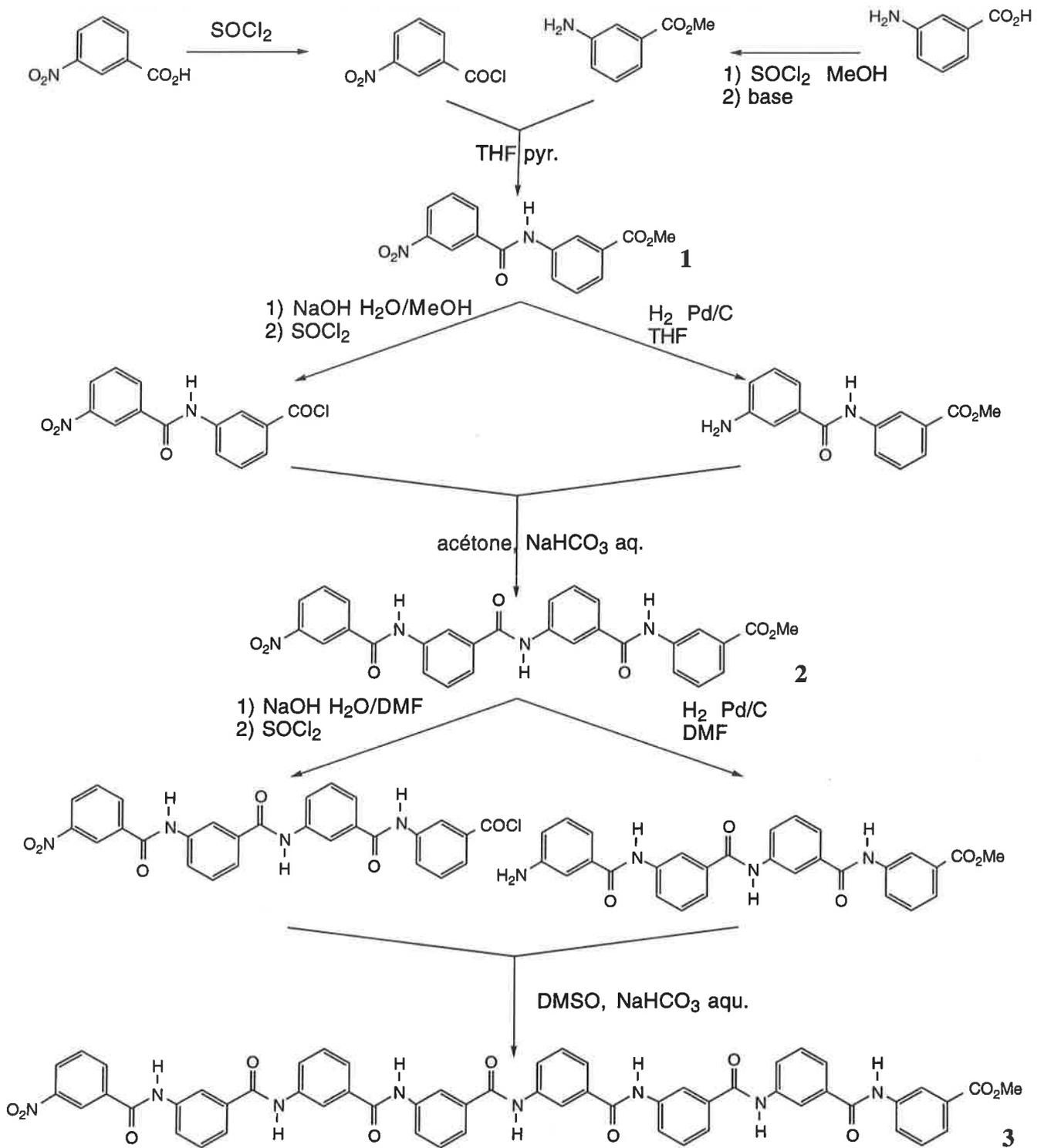


Figure II-4. Synthèse pas à pas des polyamides.

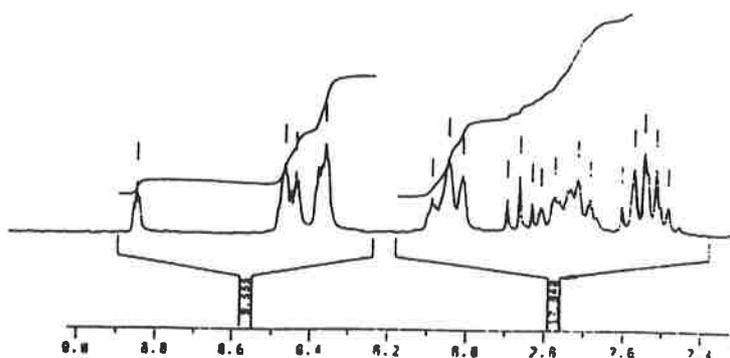
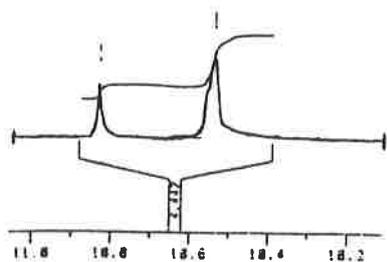
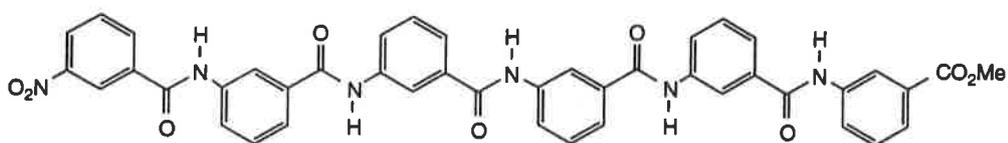
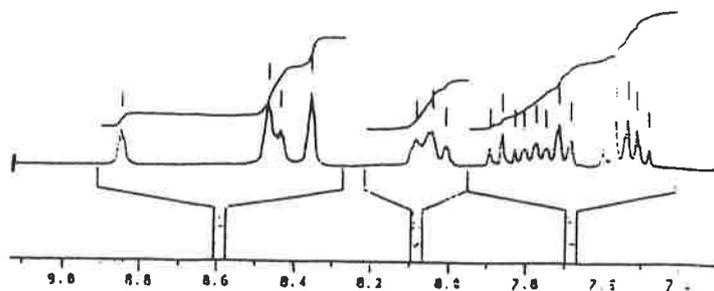
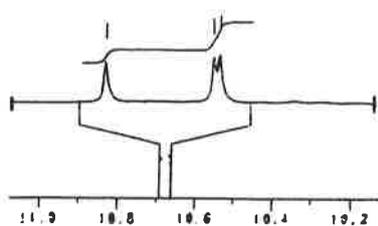
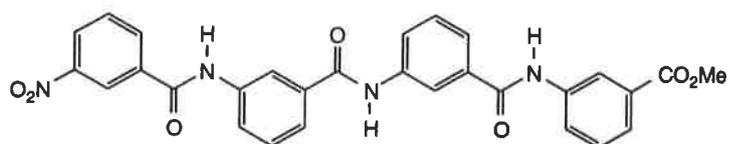
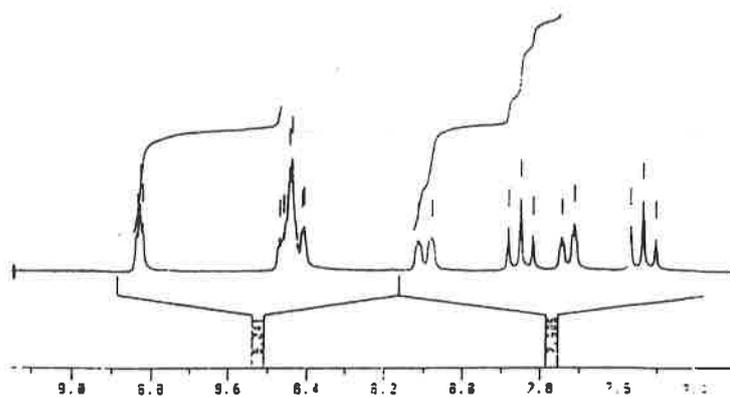
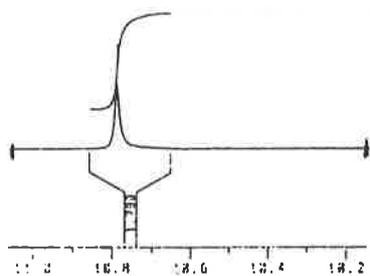
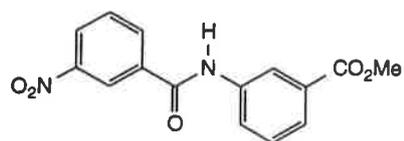
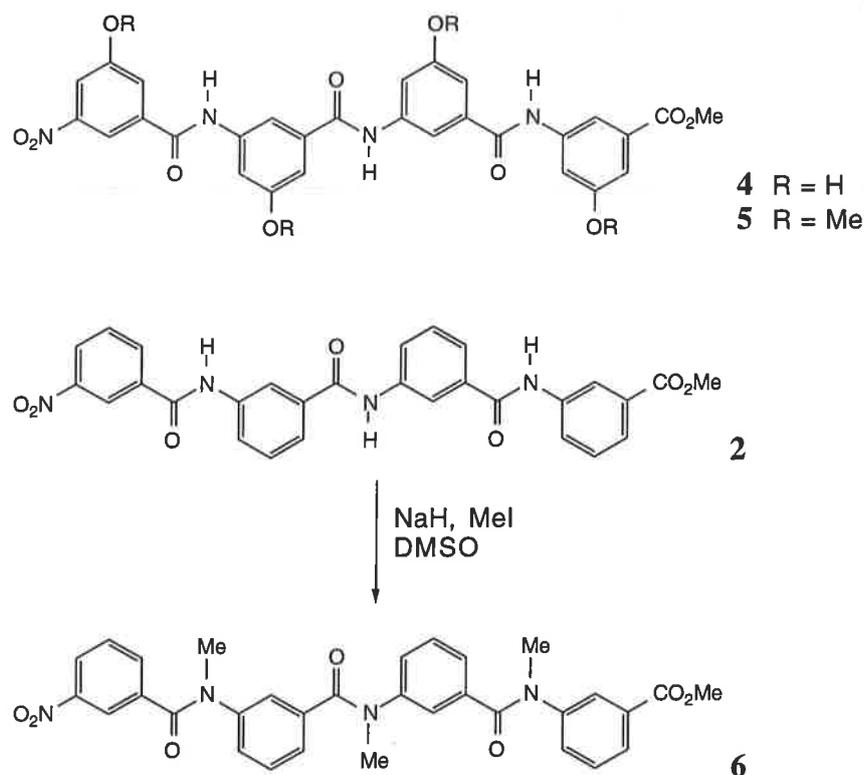


Figure II-5. Spectres RMN  $^1\text{H}$  250MHz (DMSO- $d_6$ ) des oligomères



**Figure II-6.** Tétramères substitués en méta par des groupes hydroxy ou méthoxy. Étape de N-triméthylation.

L'effet solubilisant de la fonctionnalisation des tétramères est récapitulé dans le tableau II-1. Les groupes hydroxys permettent une solution en milieu aqueux basique sous forme de polyphénate. Les groupes méthoxys n'ont pas d'effet marquant sur la solubilité. Par contre, la N-méthylation des amides aboutit à une grande solubilité dans les solvants aprotiques légèrement polaires (solvants chlorés, éther d'éthyle, acétate d'éthyle, acétone).

**Tableau II-1.** Solubilité des tétramères substitués.

composé	DMSO	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O/NaOH	CHCl <sub>3</sub>	acétone
<b>2</b>	> 50 mM	ε	ε	ε	ε
<b>6</b>	> 50 mM	ε	ε	> 50 mM	> 50 mM
<b>4</b>	> 50 mM	< 0.01 mM	> 1 mM	ε	< 1 mM
<b>5</b>	> 50 mM	ε	ε	ε	< 1 mM

#### ***II-4° Conclusion et perspectives***

Le travail présenté dans ce chapitre tient lieu d'étude préliminaire de ce très vaste projet de recherche. Il a permis de poser les problèmes liés au design de modèles (difficulté de synthèse, prévision conformationnelle, choix d'un solvant et solubilité), et de proposer une solution originale dans le choix d'un polyamide aromatique en solution. Même si les structures étudiées dans les chapitres suivants diffèrent notablement de celles présentées ici (notamment par l'absence du

caractère polymérique), la notion de maillon rigide et l'utilisation extensive de noyaux aromatiques et de groupes amides pour simplifier à la fois la synthèse et la prévision conformationnelle sont présentes tout au long de cette thèse.

Un des développements envisageables pour l'utilisation des polyamides est la synthèse d'hexamères cycliques (figure II-7). La substitution en méta des maillons aromatiques permet d'espérer de bons rendements de cyclisation. La cavité d'un tel macrocycle est suffisamment grande pour accueillir une petite molécule organique (par exemple une molécule de glucose). Un dérivé polyalkylé devrait être soluble en milieu apolaire et une substitution appropriée des noyaux aromatiques ajouterait au système des fonctionnalités convergeants vers l'intérieur de la cavité et donc disponibles pour la reconnaissance moléculaire ou la catalyse.

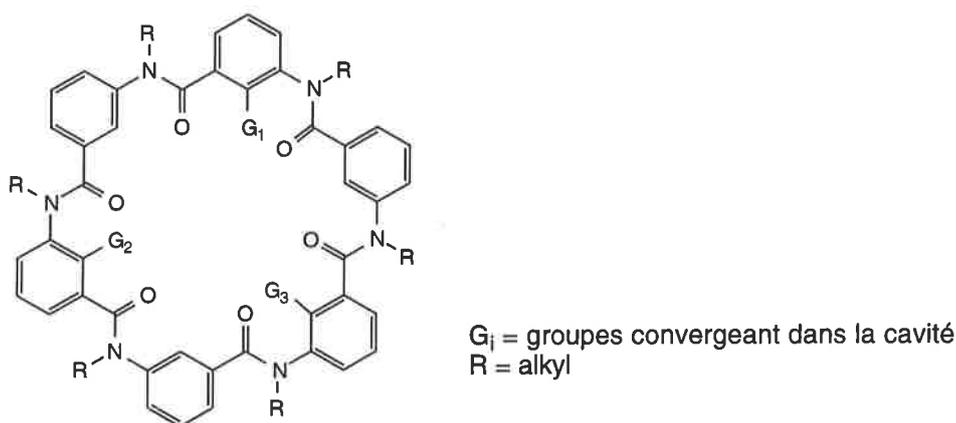


Figure II-7. Hexamère cyclique.

### II-5°) Partie expérimentale

**Généralités.** Les réactions sensibles à l'air ou à l'eau ont été effectuées sous argon dans de la verrerie séchée de manière appropriée (flamme ou étuve). Le chloroforme deutéré est déshydraté sur tamis moléculaire activé 4 Å. Un gel de silice Merck (230-400 mesh) a été utilisé pour les colonnes chromatographiques. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été mesurés sur spectromètre Bruker AC 250. Les valeurs des déplacements chimiques sont données en parties par million (ppm), la référence étant prise sur les signaux résiduels des solvants deutérés (chloroforme, ou DMSO).

**Tests de solubilité.** Un échantillon du produit (environ 1 mg) est introduit dans un tube à essai, et de petits volumes de solvant sont ajoutés successivement à l'aide d'une micro-seringue. Après chaque addition, le mélange est agité et soniqué à température ambiante. La solubilité du composé est évalué à partir du plus petit volume de solvant permettant une complète dissolution ou à partir du plus grand volume de solvant correspondant à une suspension.

**Polymérisation de l'acide 3-amino-benzoïque.**<sup>15</sup> On dissout de l'acide 3-amino-benzoïque (2.74 g, 20 mM) et de la triphényl-phosphine (6.288 g, 24 mM) dans de la pyridine anhydre (50 mL) pour obtenir une solution orangée. Tout en agitant vigoureusement, on introduit à l'aide d'un entonnoir à solides en une seule fraction de l'hexachloro-éthane (7.11 g, 30 mM) préalablement séché sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. On limite tout échauffement du mélange réactionnel à l'aide d'un bain de glace. Le polymère précipite en 30 secondes. Le produit se présente sous la forme d'une pâte orangée assez visqueuse. La pâte est extraite à l'aide d'une spatule et lavée (écrasée) dans du méthanol. Puis elle est lavée avec une solution aqueuse de HCl (1 N), puis à l'eau. Le produit, un solide jaune, est filtré puis séché sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

SM (FAB): le spectre présente des pics distants de 119 unités jusqu'au décimètre (119 est la masse d'un maillon -NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO-), mais dont la valeur absolue ne correspond pas à une formule évidente (les groupements terminaux ne sont pas identifiés).

**Dimère nitro-ester 1:**<sup>16</sup> **3-(3-nitrobenzamido)-benzoate de méthyle.** On ajoute à l'ampoule à brome du chlorure de thionyle (8 mL) à du méthanol refroidi par un bain glace/sel (80 mL). On introduit dans le mélange de l'acide 3-amino-benzoïque (10 g) à l'aide d'un entonnoir à solides. L'ensemble est agité 10h à température ambiante. Le solvant est évaporé sous vide de la trompe à eau. Le produit est lavé à l'éther (100 mL), puis filtré sur verre fritté. On neutralise avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>. On extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à pH neutre puis le solvant évaporé pour obtenir un liquide marron visqueux: l'ester de méthyle de l'acide 3-amino-benzoïque. Dans un tricol contenant de l'acide 3-nitro-benzoïque (10.5 g), on introduit lentement du chlorure de thionyle (35 mL). L'ensemble est maintenu 3h à reflux. Le chlorure de thionyle est distillé en utilisant du toluène comme co-solvant pour assurer sa complète élimination. On obtient ainsi le chlorure de 3-nitro-benzoyl sous la forme d'un solide blanc-gris. On ajoute alors goutte à goutte le chlorure de 3-nitro-benzoyl dissous dans un mélange de tétrahydrofurane (50 mL) et de pyridine (5 mL) à une solution de 3-amino-benzoate de méthyle dans un mélange de tétrahydrofurane (50 mL) et de pyridine (5 mL) refroidi à 0°C. L'ensemble est agité vigoureusement 2h à 0°C. On filtre le précipité sur verre fritté. Le solide est lavé avec du THF pour éliminer les réactifs résiduels, puis avec une solution aqueuse de HCl (10 %), puis à l'eau. Enfin, il est séché sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendement 78 %.

Point de fusion 210°C (lit.<sup>16</sup> 210°C); RMN <sup>1</sup>H 250 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.69 (s, 1H), 8.72 (t, 1H), 8.35 (dt, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.31 (dt, 1H), 8.08 (dt, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.72 (dt, 1H), 7.51 (t, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.51 (m, DMSO); RMN <sup>13</sup>C 250 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 166.46; 163.91; 148.12; 139.44; 136.21; 134.60; 130.62; 130.45; 129.61; 126.73; 125.31; 125.10; 122.80; 121.39; 52.63;

<sup>15</sup> (a) Yamazaki, N.; Matsumoto, M.; Higashi, F. *J. Polym. Sc., Polym. Chem. Ed.* **1975**, *13*, 1373. (b) Mathias, L. J.; Ahmed, S. U.; Livant, P. D. *Macromolecules*, **1985**, *18*, 616. (c) Presto, J.; Hofferbert, W. L. *J. Polym. Sc., Polym. Symp.* **1978**, *65*, 13.

<sup>16</sup> (a) Rajagopalan, M.; Rao, K. E.; Ayyer, J.; Sasisekharan, V. *Ind. J. of Chem.* **1987**, *26B*, 1021. (b) Rao, K. E.; Sasisekharan, V. *Ind. J. of Chem.* **1990**, *29B*, 503.

39.76 (DMSO); SM (IC):  $m/z = 318 (M + NH_4^+)$ ,  $301 (M + H^+)$ ; IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3300 (N-H), 3095, 2970, 1730 (C=O ester), 1650 (C=O amide), 1620, 1600, 1540, 1440, 1350, 1330, 1300, 1270, 1230, 1145, 1090, 1000, 910, 860, 835, 805, 760, 725, 685, 650, 540; Analyse centésimale calculée pour  $C_{15}H_{12}N_2O_5$ : C, 60.00; H, 4.03; N, 9.33; trouvée C, 60.21; H, 4.14; N, 9.27.

**Dimère amino-ester: 3-(3-aminobenzamido)-benzoate de méthyle.** On dissout le 3-(3-nitrobenzamido)-benzoate de méthyle **1** (1 g) dans du tétrahydrofurane (100 mL). On ajoute du palladium sur charbon (10%, 0.1 g), et on met à hydrogéner pendant 6h à température ambiante et pression atmosphérique. Le catalyseur est ensuite filtré sur célite et lavé au THF. Le filtrat est évaporé à sec, l'amine cristallise dans ces conditions. Rendement: quantitatif.

RMN  $^1H$  250 MHz (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.46 (t, 1H), 8.04 (dt, 1H), 7.69 (dt, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.20-7.05 (m, 3H), 6.76 (dt, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.51 (m, DMSO); RMN  $^{13}C$  250 MHz (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  166.54; 165.94; 140.70; 139.88; 136.12; 130.39; 129.78; 129.79; 125.23; 124.70; 122.34; 121.53; 121.25; 118.49; 52.61; 39.80 (DMSO); SM (IC):  $m/z = 288 (M + NH_4^+)$ ,  $271 (M + H^+)$ ; IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3400, 2990, 2960, 2900, 2880, 2850, 1720, 1660, 1610, 1525, 1480, 1440, 1365, 1300, 1250, 1120, 1080, 995, 890, 870, 670, 610, 525.

**Dimère nitro-acide: acide 3-(3-nitrobenzamido)-benzoïque.** On prépare une suspension de 3-(3-nitrobenzamido)-benzoate de méthyle **1** (3 g) dans du méthanol (20 mL). On ajoute une solution de NaOH (2 N) dans un mélange 1/1 méthanol/eau (24 mL). L'ensemble est agité 2h à température ambiante, puis filtré. Le méthanol est évaporé. On ajoute alors une solution aqueuse de HCl (1 N) jusqu'à pH=2. Le précipité d'acide blanc est filtré sur Büchner, lavé à l'eau puis séché sur  $P_2O_5$ . Rendement: 95 %.

Point de fusion  $195^\circ C$ ; RMN  $^1H$  250 MHz (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.78 (s, 1H), 8.82 (t, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.07 (dt, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.72 (dt, 1H), 7.51 (t, 1H), 2.51 (m, DMSO); RMN  $^{13}C$  250 MHz (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  167.52; 163.90; 148.10; 139.33; 136.28; 134.64; 131.63; 130.58; 129.35; 126.66; 125.29; 125.05; 122.89; 121.73; 39.76 (DMSO); SM (IC):  $m/z = 304 (M + NH_4^+)$ ,  $287 (M + H^+)$ ; IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3290, 3070, 1685, 1645, 1610, 1590, 1540, 1520, 1445, 1410, 1340, 1295, 1260, 945, 900, 850, 810, 780, 750, 730, 715, 680, 580, 550, 525; Analyse centésimale calculée pour  $C_{14}H_{10}N_2O_5$ : C, 58.75; H, 3.52; N, 9.79; trouvée C, 59.36; H, 3.44; N, 10.01.<sup>17</sup>

**Tétramère nitro-ester 2: 3-(3-(3-(3-nitrobenzamido)-benzamido)-benzamido)-benzoate de méthyle.** On mélange de l'acide 3-(3-nitrobenzamido)-benzoïque (0.41 g) avec du chlorure de thionyle (5 mL) et on porte à reflux pendant 4h. On évapore à sec pour obtenir le chlorure d'acide correspondant. On dissout du 3-(3-aminobenzamido)-benzoate de méthyle (0.39 g) dans de l'acétone (5 mL) et on ajoute une solution aqueuse de  $NaHCO_3$  à 4 % (3.5 mL). La solution est refroidie à  $0^\circ C$ , puis le chlorure est ajouté goutte à goutte en solution dans de l'acétone (5 mL). Le

<sup>17</sup> Cette micro-analyse diffère sensiblement de la valeur calculée.

mélange réactionnel est agité 2h à 0°C, puis laissé une nuit à température ambiante. L'acétone est ensuite évaporée, et le produit filtré. Il est lavé avec du tétrahydrofurane pour éliminer l'excès d'amine, puis à l'eau, et enfin séché sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendement: 90 %.

RMN <sup>1</sup>H 250 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.83 (s, 1H), 10.54 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.45 (m, 3H), 8.27 (m, 2H), 8.08 (m, 3H), 7.87 (t, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.55 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.51 (m, DMSO); RMN <sup>13</sup>C 250MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 166.52; 166.16; 166.01; 163.87; 148.17; 139.96; 139.74; 139.34; 136.36; 135.78; 135.68; 134.61; 130.61; 130.45; 129.48; 129.11 (2C); 126.70; 125.14; 124.65; 123.99 (2C); 123.51; 123.16; 122.84; 121.23; 120.62; 120.45; SM (IC): m/z = 556 (M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 539 (M + H<sup>+</sup>).

**Tétramère amino-ester: 3-(3-(3-(3-aminobenzamido)-benzamido)-benzamido)-benzoate de méthyle.** La procédure est identique à la réduction du 3-(3-nitrobenzamido)-benzoate de méthyle. On utilise du DMF au lieu du tétrahydrofurane. Le DMF est finalement évaporé, et l'huile obtenue peut être directement utilisée pour un couplage. L'addition d'eau à cette huile provoque la précipitation de l'amine. Rendement: quantitatif.

RMN <sup>1</sup>H 250 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.53 (m, 2H), 10.31 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.05 (m, 3H), 7.72 (m, 3H), 7.53 (m, 3H), 7.12 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); SM (IC): m/z = 527 (M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 510 (M + H<sup>+</sup>).

**Tétramère nitro-acide: acide 3-(3-(3-(3-nitrobenzamido)-benzamido)-benzamido)-benzoïque.** On dissout du 3-(3-(3-(3-nitrobenzamido)-benzamido)-benzamido)-benzoate de méthyle **2** (1 g) dans du DMF (5 mL). On ajoute une solution de NaOH (2 N) dans un mélange 1/1 DMF/eau (8 mL). L'ensemble est agité 2h à température ambiante puis acidifié à l'aide d'une solution aqueuse de HCl (1 N) jusqu'à pH=2. Un ajout d'eau provoque la précipitation du produit, qui est filtré, lavé à l'eau puis séché. Rendement: 85 %.

RMN <sup>1</sup>H 250 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.85 (s, 1H), 10.54 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.50 (m, 3H), 8.29 (m, 2H), 8.09 (m, 3H), 7.89 (t, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.58 (m, 3H), 2.51 (m, DMSO); SM (IC): m/z = 542 (M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 525 (M + H<sup>+</sup>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3300, 3070, 1640, 1610, 1590, 1530, 1480, 1430, 1405, 1345, 1320, 1300, 1260, 1075, 1000, 895, 870, 805, 755, 715, 685, 600, 520.

**Octamère nitro-ester 3.** La procédure est identique à celle du tétramère (3-(3-(3-(3-nitrobenzamido)-benzamido)-benzamido)-benzoate de méthyle) **2**, en remplaçant l'acétone par du DMSO, et avec un équivalent exact d'amine et d'acide. Après une nuit sous agitation, l'ajout d'un excès d'eau provoque la précipitation du produit. Celui-ci est filtré, lavé à l'eau, puis séché. Rendement: 85 %

RMN <sup>1</sup>H 250 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.83 (s, 1H), 10.54 (m, 6H), 8.85 (s, 1H), 8.45 (m, 3H), 8.27 (m, 6H), 8.08 (m, 7H), 7.87 (t, 1H), 7.75 (m, 7H), 7.55 (m, 7H), 3.88 (s, 3H), 2.51 (m, DMSO); SM (IC): m/z = 1030 (M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 1013 (M + H<sup>+</sup>).

**Tétramère *N-N'-N''*-triméthylé 6: 3-(3-(3-(*N*-méthyl-3-nitro-benzamido)-*N*-méthyl-benzamido)-*N*-méthyl-benzamido)-benzoate de méthyle.**<sup>18</sup> Dans un tricol de 500 mL muni d'un réfrigérant, d'un septum et d'un bouchon en verre on introduit de l'hydrure de sodium (10 g, 50%). On lave celui-ci sous courant d'argon avec du pentane anhydre (100 mL), et on ajoute une solution de 3-(3-(3-(3-nitrobenzamido)-benzamido)-benzamido)-benzoate de méthyle (5 g, 9.3 mmol) dans du DMSO anhydre (300 mL). La solution est agitée à température ambiante jusqu'à fin du dégagement d'hydrogène. On introduit alors de l'iodure de méthyle (25 mL) à l'aide d'une seringue et on agite la solution sous argon à température ambiante pendant 18h. On verse avec précaution le mélange réactionnel dans de l'eau glacée (500 mL). Et on extrait au chloroforme (3x200 mL). La phase organique est lavée à l'eau (200 mL) puis séchée (MgSO<sub>4</sub>) et évaporée pour donner une huile claire que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Rendement: 71 %.

RMN <sup>1</sup>H 250 MHz (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.2-6.5 (m, 16H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.21 (s, 3H); SM (IC): m/z = 599 (M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 582 (M + H<sup>+</sup>); Analyse centésimale calculée pour C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: C, 66.20; H, 4.86; N, 9.65; trouvée C, 66.31; H, 4.91; N, 9.31.

---

<sup>18</sup> Concernant la *N*-alkylation des amides: Fones, W. S. *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 1099.



## CHAPITRE III

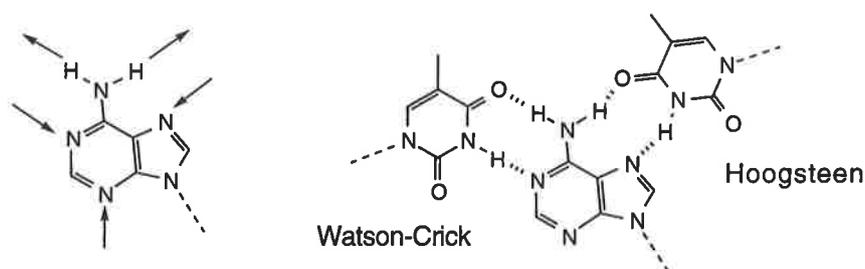
### RECONNAISSANCE MOLECULAIRE DE L'ADENINE: ROLE DE LA GEOMETRIE, DES RESTRICTIONS ROTATIONNELLES ET DES EFFETS ELECTRONIQUES.

#### III-1°) Introduction

Quelles sont les forces qui déterminent l'association entre plusieurs molécules ? Comment les groupes chimiques dont ces forces résultent doivent-ils être agencés pour leurs permettre de s'exercer synergiquement ?

Un des enjeux particuliers de l'étude de la reconnaissance moléculaire est d'expliquer comment ce phénomène se produit dans les systèmes biologiques. Une méthode consiste à mesurer l'effet de petits changements dans la structure chimique du récepteur ou du substrat sur leur association. On peut l'appliquer directement aux biomolécules, ou à des systèmes modèles. Dans ce contexte, un grand nombre de récepteurs de synthèse ont été préparés ces dernières années.<sup>1</sup> L'association de ces molécules avec leur substrat n'est généralement pas aussi forte et spécifique que pour les récepteurs biologiques. Cependant, leur petite taille les rend chimiquement aisément modifiables, et donc adaptées à la méthode.

L'étude présentée ici s'intéresse à l'adénine substituée, comme en milieu biologique, en position 9. Ses caractéristiques chimiques, c'est-à-dire ce qui pourrait la rendre reconnaissable, sont trois atomes d'azotes capables d'accepter une liaison hydrogène, le groupe amine capable de donner deux de ces liaisons, et deux faces aromatiques caractérisées par leur polarité et polarisabilité (voir figure III-1). Dans l'ADN, l'adénine est engagée dans divers types d'interactions.<sup>2</sup> Deux liaisons hydrogènes sont faites avec le groupe imide de la thymine. On distingue l'association du type Watson-Crick dans les doubles hélices, qui fait intervenir un azote du noyau pyrimidine, et l'association de type Hoogsteen dans les triples hélices, qui fait intervenir un azote du noyau imidazole (voir figure III-1). Au sein du même brin d'ADN, la superposition des bases est associée à de multiples interactions entre les faces aromatiques (hydrophobe, coulombienne, van der Waal).



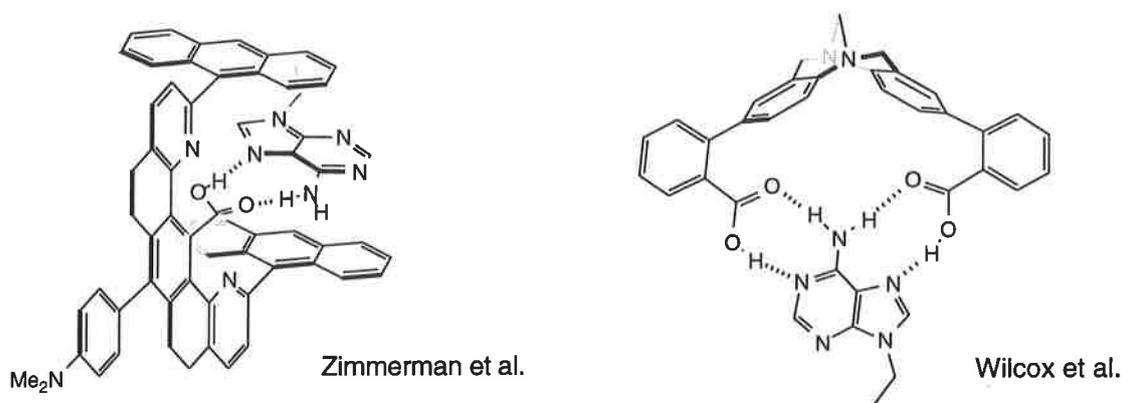
**Figure III-1.** Reconnaissance moléculaire de l'adénine. Appariements de type Watson-Crick et Hoogsteen dans les acides nucléiques.

<sup>1</sup> Voir chapitre 1.

<sup>2</sup> Saenger, W. *Principles of Nucleic Acid Structure*; Springer-Verlag: New-York, 1984.

Comme pour les autres bases nucléiques,<sup>3</sup> de nombreux récepteurs à adénine dans différents milieux sont décrits dans la littérature.<sup>4</sup> Liaisons hydrogènes et/ou interactions aromatiques sont généralement les forces qui conduisent à l'association. Deux exemples sont présentés figure III-2. Ils sont tous les deux basés sur la complémentarité des motifs de liaison hydrogène entre l'adénine et la fonction acide carboxylique. Dans le cas de Zimmerman et al.,<sup>4e</sup> deux groupes 9-anthracyl interagissent avec les faces aromatiques de l'adénine. Le récepteur de Wilcox et al.<sup>4f</sup> ne fait pas intervenir d'interactions aromatiques, mais deux acides carboxyliques convergent selon des directions telles qu'ils peuvent former simultanément des liaisons hydrogènes avec l'adénine.

Le récepteur auquel nous nous intéressons est construit sur la base du triacide de Kemp.<sup>5</sup> Il comporte un groupe imide comme la thymine, et une surface aromatique pour mimer le phénomène d'empilement aromatique (voir figure III-3). La rigidité de la molécule permet aux deux types d'interactions de converger de manière préorganisée selon des directions perpendiculaires. L'association aboutit à un équilibre entre une forme de type Watson-Crick et une forme de type Hoogsteen. La première version du récepteur est soluble en milieu aprotique.<sup>4a</sup> Plus récemment une version hydrosoluble a été développée.<sup>4g</sup>

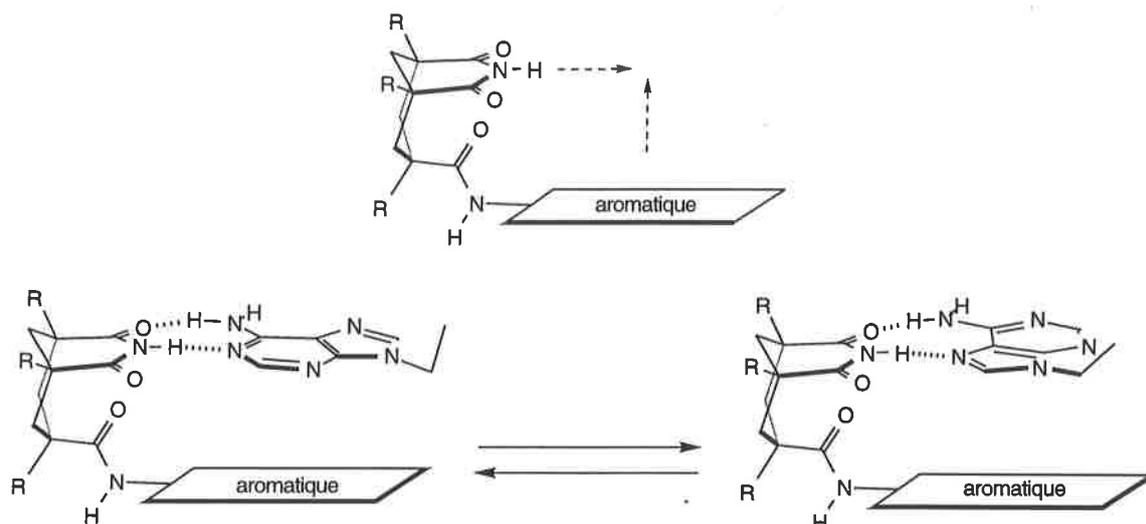


**Figure III-2.** Exemples de récepteurs à adénine.

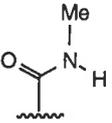
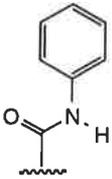
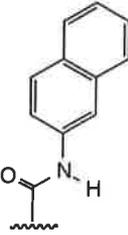
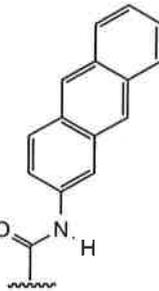
<sup>3</sup> Récepteurs à Thymine ou Uracile: (a) Hamilton, A. D.; Van Engen, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5035. récepteurs à Cytosine: (b) Rebek, J. Jr; Jeong, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3327. récepteurs à Guanine: (c) Hamilton, A. D.; Pant, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 765. (d) Rebek, J. Jr. *Chemtracts: Org. Chem.* **1989**, *2*, 337.

<sup>4</sup> En milieu non aqueux: (a) Rebek, J. Jr.; Askew, B.; Ballester, P.; Buhr, C.; Jones, S.; Nemeth, D.; Williams, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5033. (b) Jeong, K. S.; Tjivikua, T.; Muehldorf, A.; Deslongchamps, G.; Famulok, M.; Rebek, J. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 201. (c) Conn, M. M.; Deslongchamps, G.; de Mendoza, J.; Rebek, J. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3548. (d) Goswami, S.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3425. (e) Zimmerman, S. C.; Wu, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8054. (f) Adrian, J. C. Jr.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8055. dans l'eau: (g) Rotello, V. M.; Viani, E. A.; Deslongchamps, G.; Murray, B. A.; Rebek, J. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 797. (h) Claude, S.; Lehn, J.-M.; Schmidt, F.; Vigneron, J.-P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1182. dans des systèmes aqueux non homogènes: (i) Nowick, J. S.; Chen, J. S.; Noronha, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7636.

<sup>5</sup> Kemp, D. S.; Petrakis, K. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5140.



Constantes d'association  
avec la 9-éthyl-adénine  
 $K_a$  ( $L \cdot mol^{-1}$ ) à 25 °C

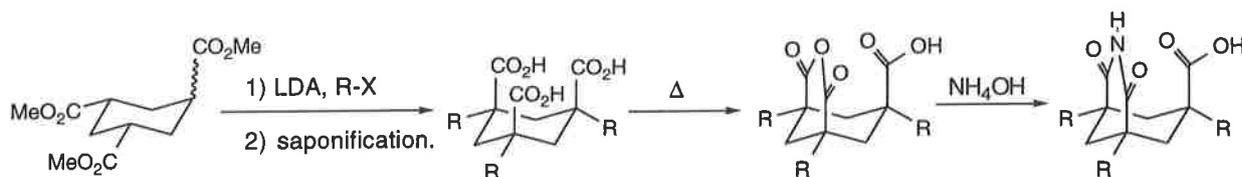
				
R = méthyl ( $CDCl_3$ )	50	100	220	440
R = hydroxyméthyl ( $H_2O$ )	-	2	29	70

**Figure III-3.** Convergence des fonctionnalités et association récepteur-adénine. Influence de la taille de la surface aromatique sur l'affinité pour la 9-éthyl-adénine dans le chloroforme et dans l'eau.

Les constantes d'associations avec la 9-éthyl-adénine ont été mesurées dans le chloroforme et dans l'eau pour différents récepteurs, comportant différentes surfaces aromatiques: anthracenyl, naphtyl, phényl ou juste un groupe méthyl (voir figure III-3). Les constantes d'associations sont globalement plus fortes dans le chloroforme que dans l'eau où les liaisons hydrogènes se font en compétition avec le solvant. Par ailleurs, l'affinité pour l'adénine augmente avec la taille de la surface aromatique. Cet effet est cependant plus marqué dans l'eau où les interactions hydrophobes sont plus fortes, que dans le chloroforme.

Les deux éléments clés de tous ces récepteurs sont la rigidité et la forme en U de la molécule imposée par la trisubstitution en axial du cyclohexane. Leur synthèse est basée sur la substitution nucléophile du cyclohexane 1,3,5-tricarboxylate de méthyle (voir figure III-4). Son trianion est généré in situ avec le diisopropyl amidure de lithium. On peut le faire réagir avec différents électrophiles. Avec le sulfate de diméthyle, on obtient, après saponification, le triacide triméthylé. Le dérivé tripropylé, plus soluble en milieu apolaire, est obtenu en utilisant le bromure d'allyle comme électrophile, puis en hydrogénant les fonctions éthyléniques. Avec le chlorure de

benzyloxyméthyle, on obtient le précurseur de la série hydrosoluble. L'isomère cis-cis est toujours le produit majoritaire de ces substitutions. L'anhydride est obtenu par simple chauffage du triacide, on passe ainsi à l'imide acide que l'on peut coupler avec toutes sortes d'amines.



**Figure III-4.** Synthèse des dérivés du triacide de Kemp.

Le travail présenté dans ce chapitre a débuté avec la préparation d'une amine imide à partir de l'acide imide. Une nouvelle génération de récepteurs a été obtenue par couplage de cette amine à différents électrophiles. Leur affinité pour l'adénine a été mesurée et corrélée à leurs caractéristiques structurales (géométrie, rigidité). Ce travail a donné lieu à une publication dans la revue *Tetrahedron Letters*. (Ivan Huc, Julius Rebek Jr. Molecular recognition of adenine: role of geometry, electronic effects and rotational restrictions, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1035).

### III-2°) Synthèse

La conversion de l'acide à l'amine a d'abord été effectuée en quatre étapes dans la série triméthylée de ces composés (voir figure III-5). Le passage de l'acide **1a** à son chlorure d'acide, puis à l'azoture, et le réarrangement de Curtius en présence d'alcool benzylique se font avec d'excellents rendements et ne requièrent pas de chromatographie. L'hydrogénation du carbamate **1b** à l'amine **1c** est quantitative. Cette amine est instable et peut se réarranger en présence d'acide ou de base (comme la pyridine à ébullition). On obtient ainsi l'amide lactame **1d**.

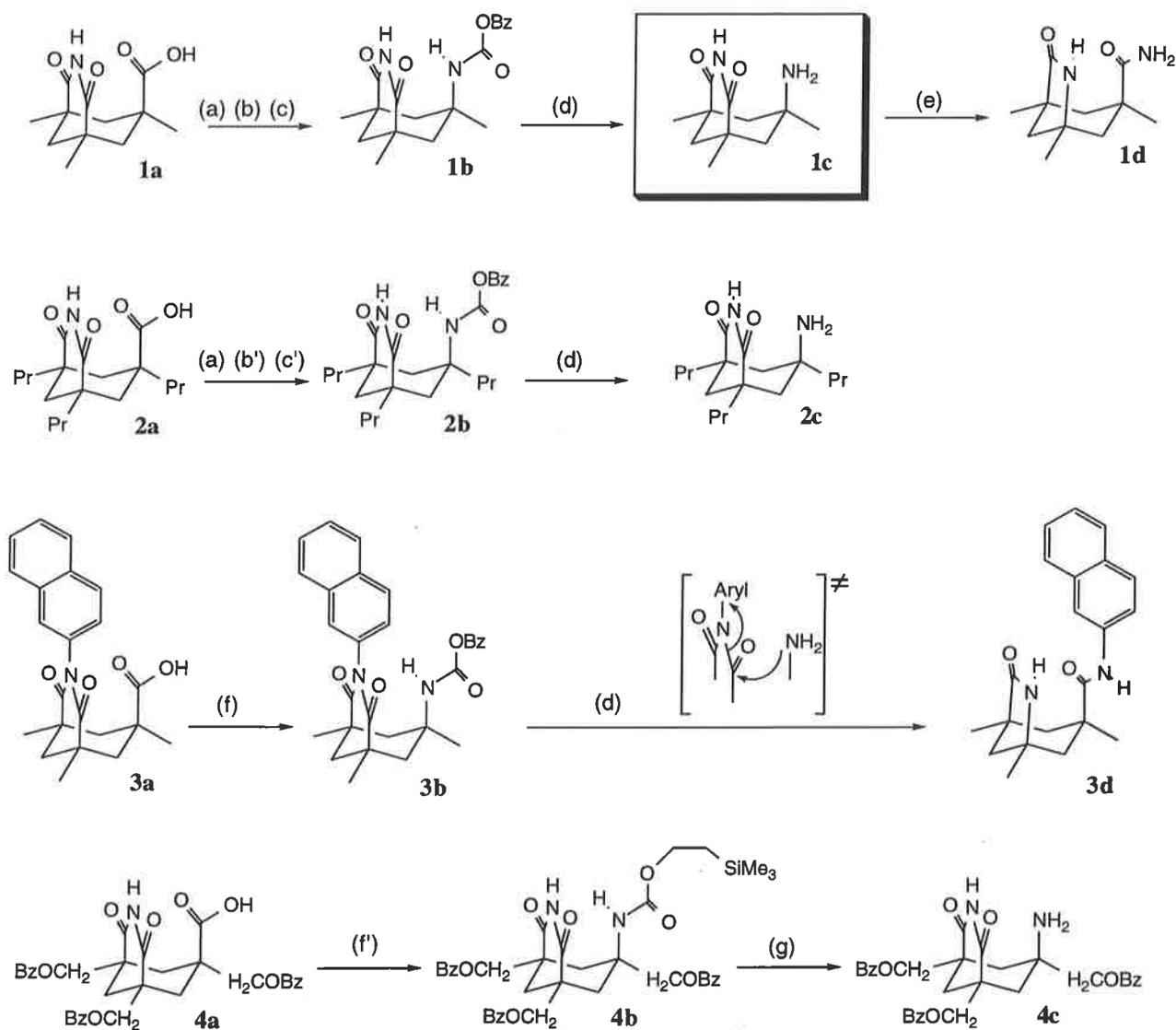
De manière inattendue, ces protocoles ont demandé quelques modifications pour la série tripropylée. Le chlorure d'acide de cette série se décomposant en présence d'eau, le passage à l'azoture se fait dans des conditions anhydres en utilisant un éther-couronne pour aider la dissolution de l'azoture de sodium dans le THF. L'isocyanate s'est révélé moins réactif envers l'alcool benzylique, et la réaction nécessite davantage de temps. Le passage à l'amine **2c** se fait dans les mêmes conditions que pour le dérivé triméthylé.

Une version "one pot" de cette séquence de réaction s'est également avérée efficace, en utilisant l'azoture diphenylphosphorylique comme agent de transfert du groupement  $N_3^-$ .<sup>6</sup> On obtient ainsi le carbamate de benzyle **3b** directement à partir de l'acide **3a**. Cependant, la présence d'un noyau aromatique sur l'imide joue un rôle activant, et l'amine se réarrange dans les conditions d'hydrogénation pour donner directement l'amide lactame **3d**.

Cette même méthode est applicable dans la série tribenzyloxyméthylée. Il faut toutefois utiliser un autre alcool que l'alcool benzylique pour pouvoir déprotéger l'amine sans toucher aux

<sup>6</sup> Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, 30, 2151.

autres groupes benzyles. Le 2-triméthylsilyl-éthanol donne de bons résultats. La déprotection est cependant délicate, et toutes les méthodes classiques utilisant l'ion fluorure (pyridine/HF,  $(\text{Bu})_4\text{NF}/\text{AcOH}/\text{THF}$ ) ne donnent que des produits de réarrangement (amide-lactame), illustrant la sensibilité de ces amines. Le chlorure de zinc dans le nitrométhane<sup>7</sup> permet une déprotection efficace en milieu neutre et anhydre.



**Figure III-5.** (a)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflux 30min, 100%. (b)  $\text{NaN}_3$ , acétone-eau,  $0^\circ\text{C}$  30min, 97%. (b')  $\text{NaN}_3$ , 18-couronne-6, THF anhydre, température ambiante 14h, 98%. (c)  $\text{BzOH}$  5eq., toluène, reflux 12h, 99%. (c')  $\text{BzOH}$  20eq., toluène reflux 40h, 85%. (d) Pd-C, Cyclohexadiène, THF-EtOH, reflux 3h, 100%. (e) pyridine reflux. (f) DPPA,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{BzOH}$ , toluène, reflux 12h, 91%. (f') DPPA,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 2-triméthylsilyl-éthanol, toluène, reflux 12h, 85%. (g)  $\text{ZnCl}_2$ , nitrométhane, température ambiante 2h, 95%.

<sup>7</sup> Wuensch, E.; Moroder, L.; Keller, O. *Hoppe-Zeyler's Z. Physiol. Chem.* **1981**, 362, 1289.

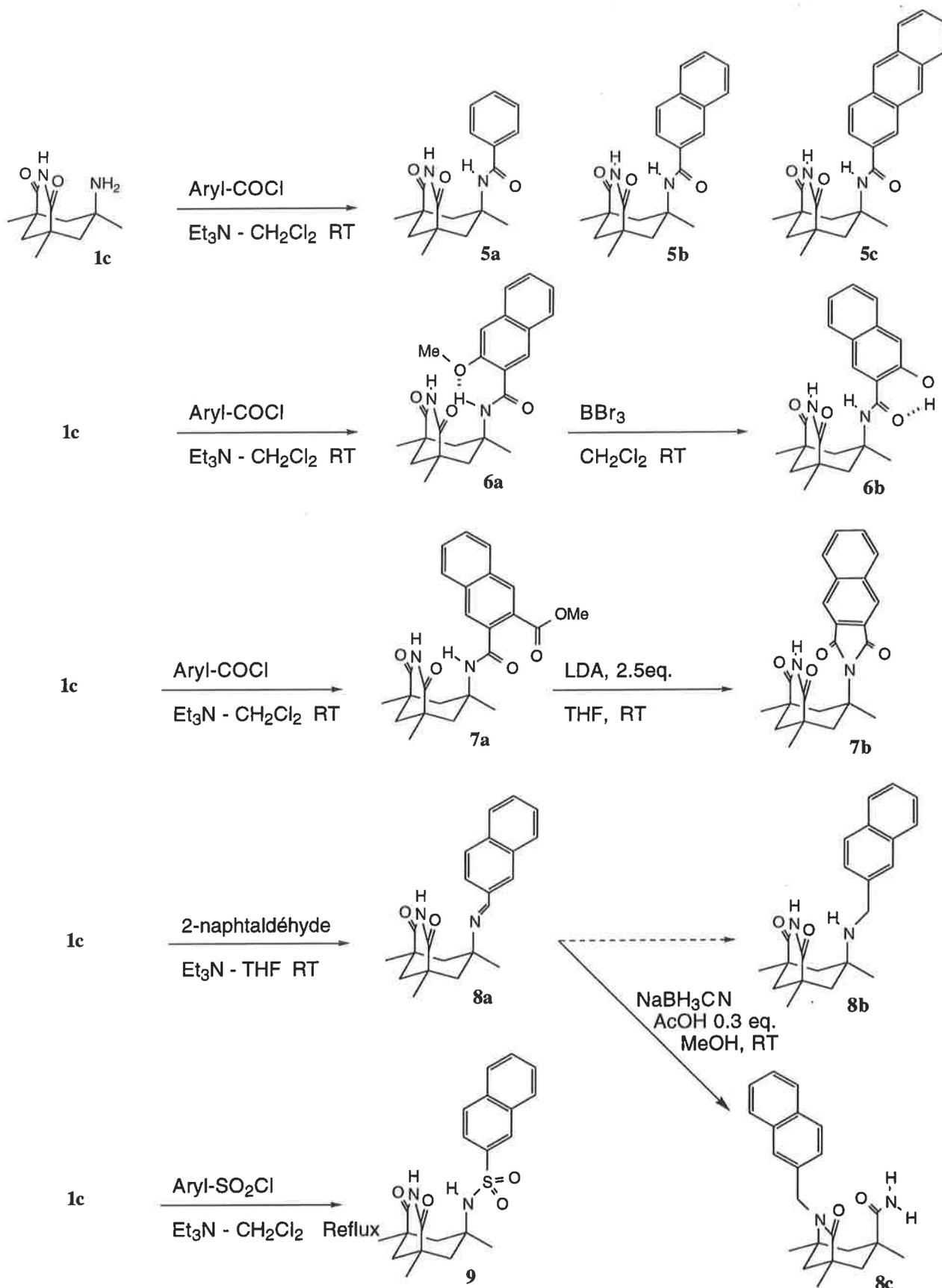


Figure III-6. Couplage de l'amine **1c** avec divers électrophiles.

Bien que très encombrées et sensibles aux bases et acides, ces nouvelles amines ont pu être couplées avec toute une gamme d'électrophiles (voir figure III-6). Elles réagissent proprement avec les chlorures d'acides aromatiques à température ambiante en milieu anhydre et en présence de triéthylamine. On a ainsi obtenu les composés **5a**, **5b**, **5c**, **6a**, et **7a**. La réaction avec le chlorure de l'acide 2-naphthalène-sulfonique requiert d'être chauffée au reflux du chlorure de méthylène. Une imine **8a** peut être obtenue à partir du 2-naphtaldéhyde, mais dans des conditions normales de réduction<sup>8</sup> ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ), l'amine **8b** qui en dérive est instable et on obtient son produit de réarrangement chiral **8c**. Une hydrogénation catalytique de l'imine aboutit au clivage du groupe méthyl-naphthalène. Enfin, les composés **6b** et **7b** ont été préparés dans le but d'évaluer l'effet sur l'association de restrictions rotationnelles dans le récepteur, soit par liaison hydrogène, soit par liaison covalente. Le naphtol **6b** est obtenu par action de  $\text{BBr}_3$  sur le méthoxy-naphtyl **6a**. La formation du dérivé phtalimidique **7b** requiert deux équivalents de base. Il est probable que le premier déprotonne et désactive le groupe imide plus acide (le protégeant contre l'attaque d'un nucléophile), le second déprotonnant l'amide qui réagit avec l'ester.

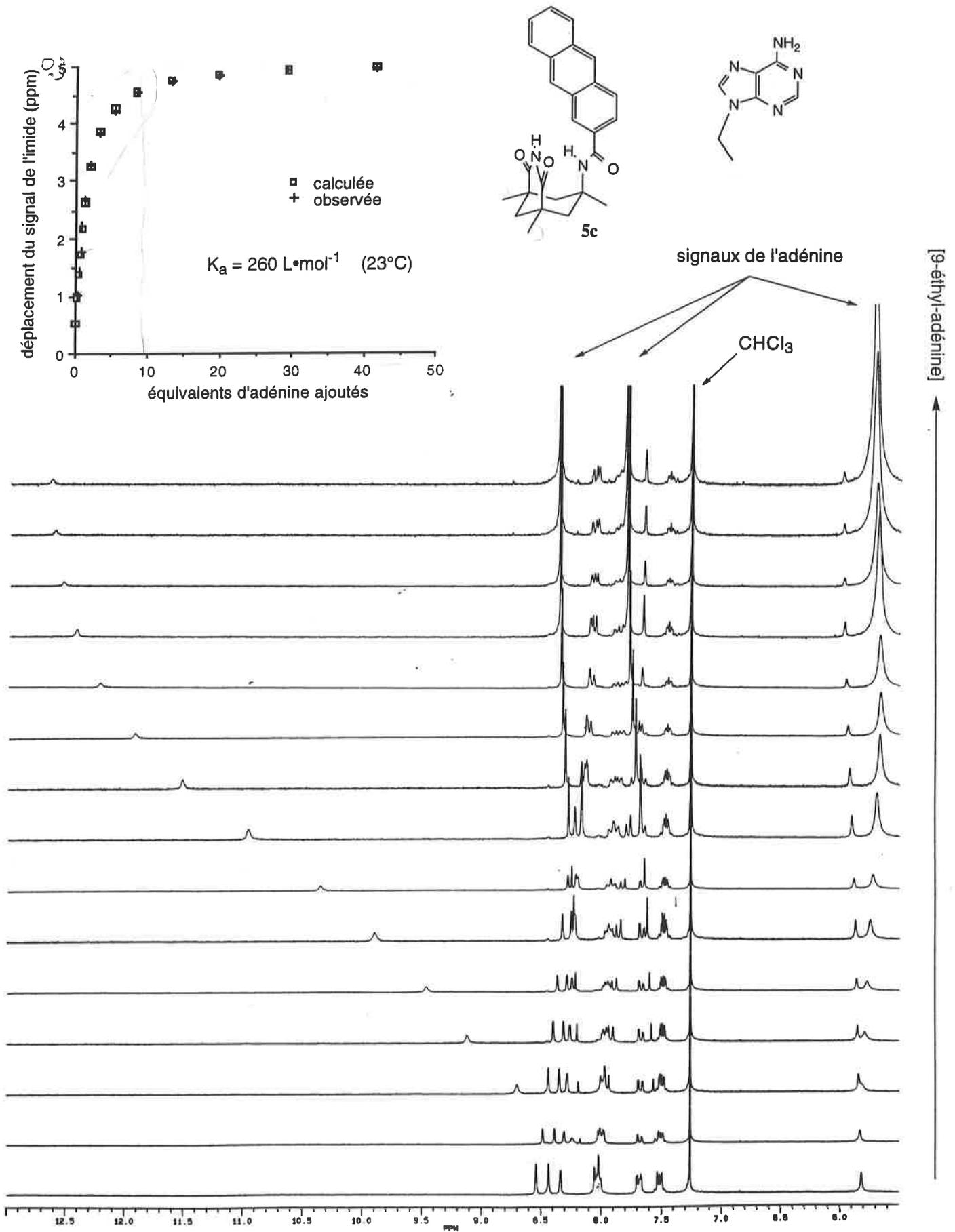
### III-3°) Titrations

a) **Méthode.** Les constantes d'association de ces nouveaux récepteurs avec la 9-éthyl-adénine ont été mesurées par RMN du proton dans le chloroforme deutéré à 298 K.<sup>9</sup> Dans une titration typique, on prépare une solution de récepteur (0.5 mL, 5 mM), et on prend un spectre RMN. On additionne de petits volumes d'une solution plus concentrée de 9-éthyl-adénine (60 mM) et on prend un spectre RMN après chaque addition. La formation du complexe provoque un déplacement des signaux des protons du récepteur; on cesse les additions lorsque les signaux se stabilisent (saturation). L'exemple du dérivé anthracyl **5c** est présenté figure III-7. L'effet le plus visible est le déplacement de 6 ppm du signal du proton imide vers les champs faibles, lorsqu'il forme une liaison hydrogène. La proximité du noyau de l'adénine résulte en un blindage des protons aromatiques, mais les déplacements sont plus faibles (0.1 à 0.5 ppm). Le signal de l'amide se déplace aussi de 0.2-0.4 ppm vers les champs faibles, montrant qu'il est probablement impliqué dans une liaison hydrogène. Un programme d'analyse de régression non linéaire permet d'évaluer simultanément la valeur de la constante d'association et les valeurs limites des signaux RMN à partir des données de la titration. Le graphe (figure III-7) montre la très bonne correspondance entre les données calculées et les données observées. La marge d'erreur estimée pour la valeur de la constante d'association est de  $\pm 5\%$ .

<sup>8</sup> Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 2897.

<sup>9</sup> Pour plus détails sur cette technique: (a) Wilcox, C. S. dans *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry*; Schneider, H.-J. & Dürr, H. ed.: VCH Weinheim, New-York **1991**. (b) Macomber, R. S. *J. Chem. Educ.* **1992**, 69, 375.

Figure III-7. Exemple de titration.

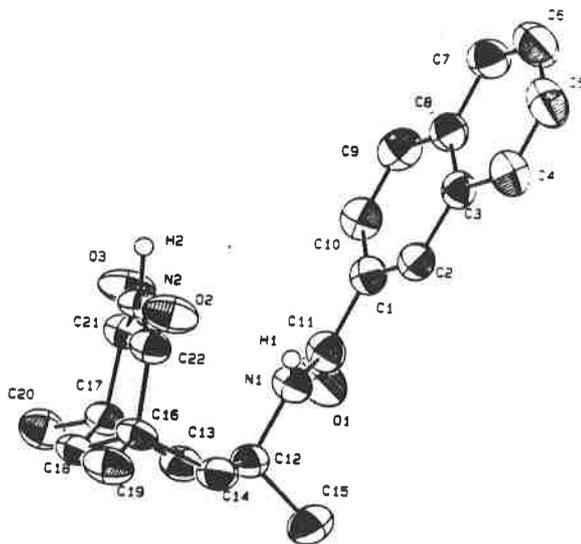


Les résultats obtenus pour les nouveaux récepteurs sont présentés dans le tableau III-1. Les constantes d'association moyennent la formation des complexes de type Watson-Crick et de type Hoogsteen.

**Tableau III-1.** Constantes d'association avec la 9-éthyl-adénine dans  $\text{CDCl}_3$  à 298 K basées sur le déplacement du signal du proton de l'imide (lactame pour **3d**).

Récepteur	3d	5a	5b	5c	6a	6b	7b	8a	9
$K_a$ ( $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	16	100	170	260	140	260	420	100	8.4

b) **Géométrie.** Une structure du composé parent de la série (amide **5b**) a pu être obtenue à partir de l'analyse aux rayons X d'un cristal (figure III-8). Comme pour les systèmes précédents,<sup>4a</sup> la rigidité et la géométrie trigonale du groupe amide maintiennent la surface aromatique à peu près parallèle au groupe imide et donc à l'adénine pendant l'association. Le remplacement de ce carboxamide (**5b**) par un sulfonamide (**9**) résulte en une perte de  $7.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  dans l'énergie d'association. L'examen de structures cristallines de composés voisins montre qu'en plus d'une relativement faible barrière énergétique de rotation pour la liaison N-S, le sulfonamide adopte une géométrie tétraédrique.<sup>10</sup> L'examen de modèles moléculaires montre que cela empêche le groupe naphtyl d'être parallèle au plan de l'imide. De fait, l'interaction aromatique et les liaisons hydrogènes ne peuvent pas opérer simultanément sur la purine. Les diagrammes présentés figure III-9 sont issus de minimisations d'énergie conformationnelle en utilisant le champ de force AMBER.<sup>11</sup> Dans certaines conformations du groupe naphtyl, l'approche du groupe imide par l'adénine est limitée à des directions obliques peu favorables à la formation de liaisons hydrogènes.

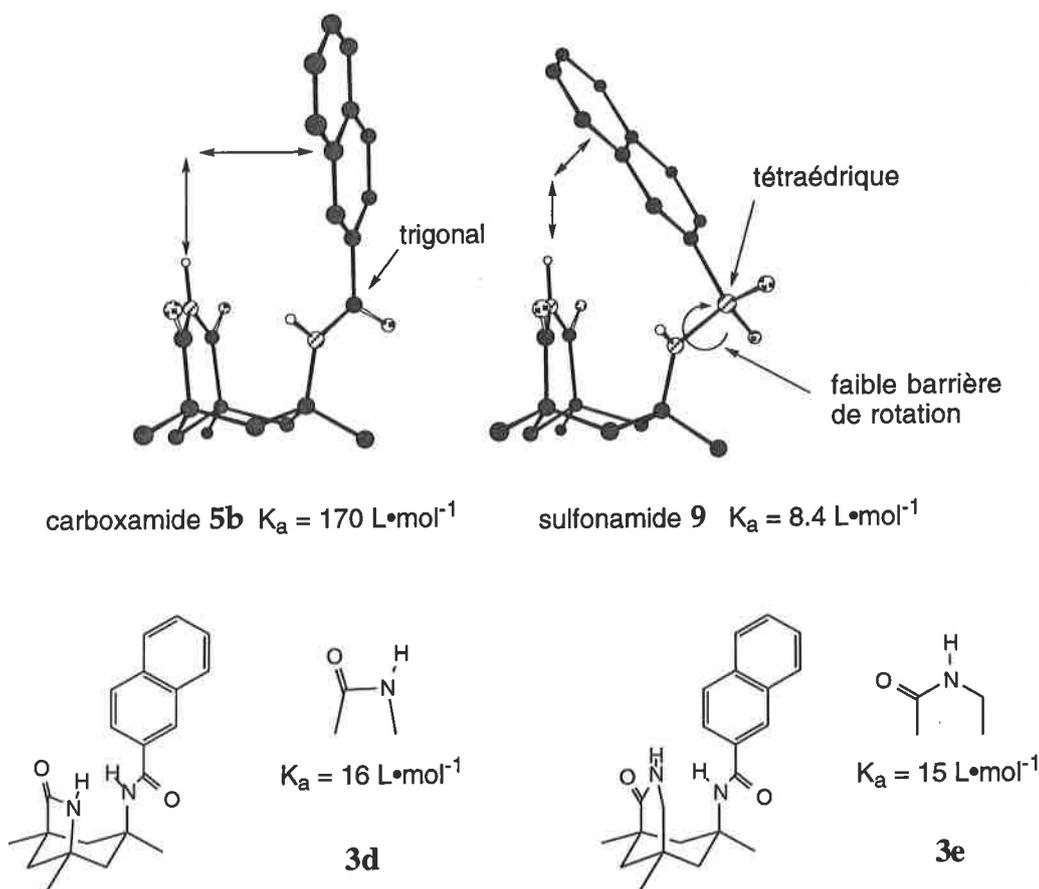


**Figure III-8.** Diagramme ORTEP de l'amide **5b**.

<sup>10</sup> Bailey, A. S.; Baldry, P. A.; Peach, J. M.; Critchley, S. R.; Prout, K.; White, E. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2254.

<sup>11</sup> Still, W. C. *MacroModel version 3.5X 1992*, Columbia University, New York.

Le penta-lactame **3d** peut être comparé à l'hexa-lactame **3e** obtenu par réduction de l'imide correspondant (voir figure III-9).<sup>12</sup> Ils possèdent tous deux la géométrie trigonale mais leurs motifs de liaison hydrogène sont différemment orientés. En conséquence, on peut s'attendre à des interactions aromatiques différentes entre le groupe naphtyl et l'adénine; l'interaction de van der Waal dépend de la surface totale de superposition entre aromatiques et les forces coulombiennes dépendent des distances relatives entre les charges impliquées.<sup>13</sup> Les affinités pour la 9-éthyl-adénine de **3d** et de **3e** sont pourtant comparables. La combinaison des appariements de type Hoogsteen et Watson-Crick aboutit à un recouvrement aromatique similaire pour ces deux composés.



**Figure III-9.** Effet de l'orientation relative du motif de liaison hydrogène et de la surface aromatique dans l'association avec la 9-éthyl-adénine pour le carboxamide **5b** et le sulfonamide **9** et pour les lactames **3d** et **3e**.

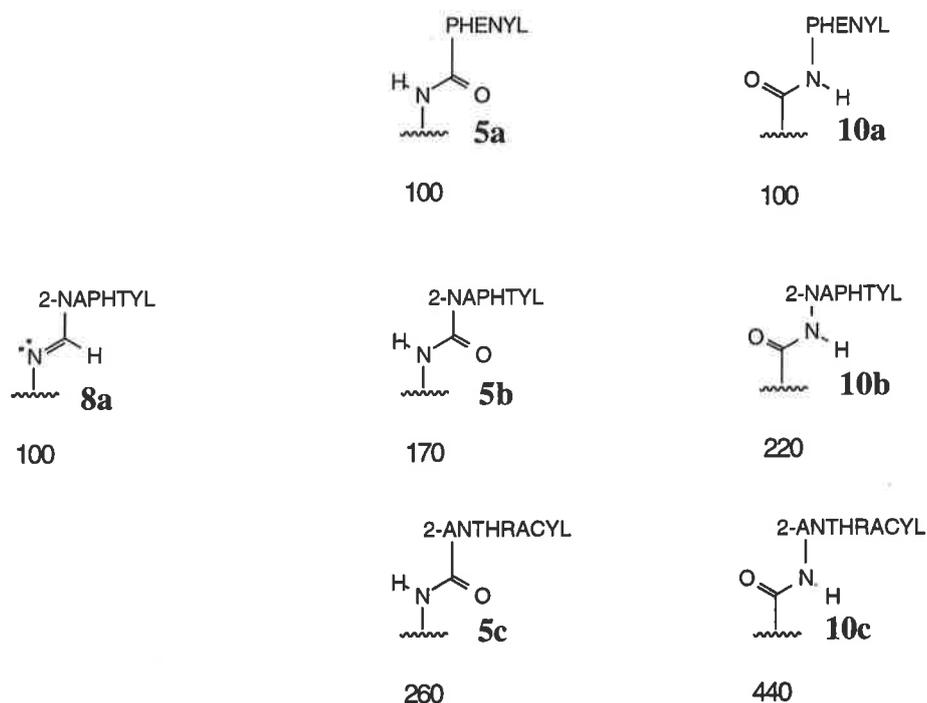
c) **Effets électroniques.** Comme pour la série -CO-NH-aryl originale,<sup>4a</sup> l'affinité pour l'adénine dans la série -NH-CO-aryl augmente avec la taille de la surface aromatique (cf. **5** et **10**,

<sup>12</sup> La synthèse de **3e** et une hypothèse expliquant la moindre affinité d'un lactame par rapport à un imide pour l'adénine sont décrits référence 4b.

<sup>13</sup> (a) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525. (b) Hunter, C. A. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1584.

figure III-10). Cela corrobore l'hypothèse d'une interaction aromatique de type face-face dans le complexe avec l'adénine: dans le cas d'une configuration coté-face, le contact entre aromatiques devrait être limité aux deux protons en ortho et méta du groupe amide qui sont similaires pour les noyaux phényl, naphtyl et anthracyl. Des investigations théoriques montrent par ailleurs que l'augmentation de la polarisabilité avec la taille d'un noyau aromatique favorise la configuration de type face-face.<sup>14</sup> Les liaisons hydrogènes ancrent l'adénine au-dessus de la partie aromatique du récepteur et compensent les forces électrostatiques répulsives entre orbitales pi négativement chargées qui conduisent à des configurations de type coté-face ou face-face décalé.<sup>13</sup>

En fait, en milieu aprotique (i.e. en excluant les interactions hydrophobes) le terme de van der Waal domine généralement l'interaction entre deux aromatiques. Le terme électrostatique n'est important que pour des noyaux fortement polarisés et peu polarisables. Ce terme dépendant beaucoup des distances entre les charges partielles impliquées, il détermine alors la géométrie de l'association.<sup>15</sup> Dans le cas présent comme dans celui de Zimmermann et al., les moments dipolaires des aromatiques ne sont pas significatifs,<sup>4e,16</sup> et les forces de van der Waal constituent sans doute l'essentiel de l'interaction.<sup>17</sup>



**Figure III-10.** Effet de groupes donneurs ou accepteurs sur la surface aromatique dans l'association avec la 9-éthyl-adénine (constantes d'associations dans  $\text{CDCl}_3$  à  $23^\circ\text{C}$  en  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

<sup>14</sup> Jorgensen, W. L.; Severance, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4768.

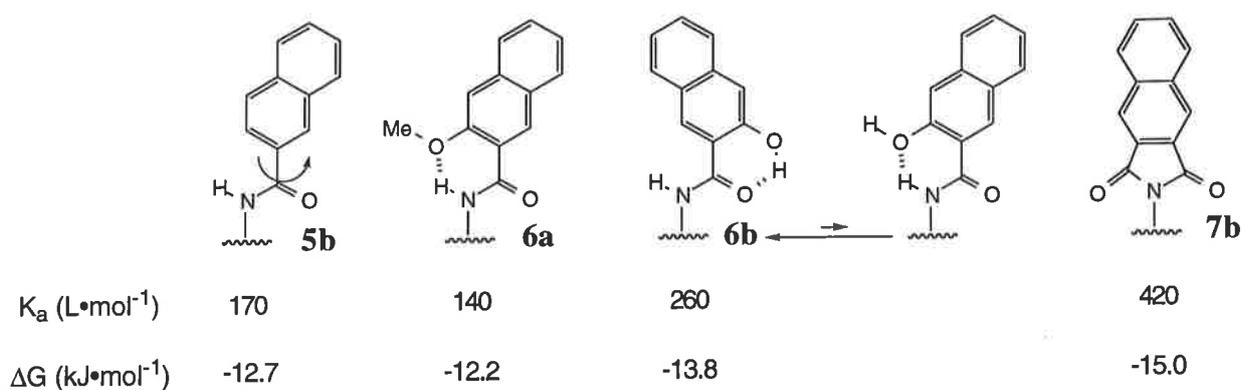
<sup>15</sup> Exemples de systèmes où les forces électrostatiques déterminent le positionnement relatif des aromatiques: (a) Cozzi, F.; Cinquini, M.; Annunziata, R.; Dwyer, T.; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5729. (b) Jazwinski, J.; Blacker, A. J.; Lehn, J.-M.; Cesario, M.; Guilhem, J.; Pascard, C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6057. (c) Zimmerman, S. C.; VanZyl, C. M.; Hamilton, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1373. (d) Muehldorf, A. V.; Van Engen, D.; Warner, J. C.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6561. (e) Ortholand, J.-Y.; Slawin, A. M. Z.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 1394.

<sup>16</sup> Blake, J. F.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7269.

<sup>17</sup> Exemple montrant le rôle déterminant de la polarisabilité pour un système peu polaire: Smithrud, D. B.; Diederich, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 339.

Ainsi, l'effet d'un substituant électro-accepteur dans la nouvelle série au lieu d'un groupe donneur dans la série originale est de réduire la polarisabilité du groupe aryle du récepteur. Il en résulte une affinité moindre pour l'adénine (voir **8a**, **5b**, **10b**, figure III-10); la constante d'association décroît avec la force électro-attractrice du substituant. Cet effet est encore plus marqué quand la surface aromatique est plus grande, c'est-à-dire quand la polarisabilité est plus importante (cf. **5** et **10**, figure III-10). Ainsi, on n'observe pas de différence entre **5a** et **10a** (phényl), et l'écart dans les énergies d'associations est encore plus grand pour **5c** et **10c** (anthracyl;  $1.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) que pour **5b** et **10b** (naphtyl;  $0.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

**d) Restrictions rotationnelles.** La rotation de la liaison amide-cyclohexane semble gênée par la proximité du groupe imide dans la structure cristalline de **5b**. En particulier, l'oxygène de l'amide est trop éloigné de l'axe de rotation pour effectuer un tour complet sans venir au contact de l'imide. Cependant, les signaux RMN des protons équatoriaux du cyclohexane ( $\beta$  du groupe amide) sont identiques, ce qui montre que la rotation est rapide à l'échelle de temps de la RMN. L'hydrogène du groupe amide est moins encombrant et peut effectuer une rotation d'au moins  $180^\circ$  sans être gêné par l'imide. En conséquence, les conformères chiraux de la molécule sont en équilibre rapide à température ambiante.

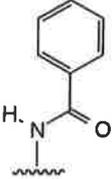
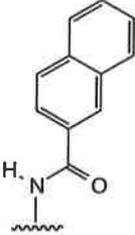
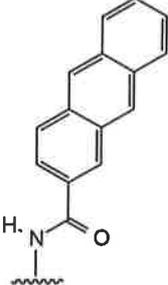
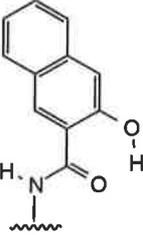
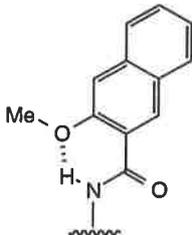


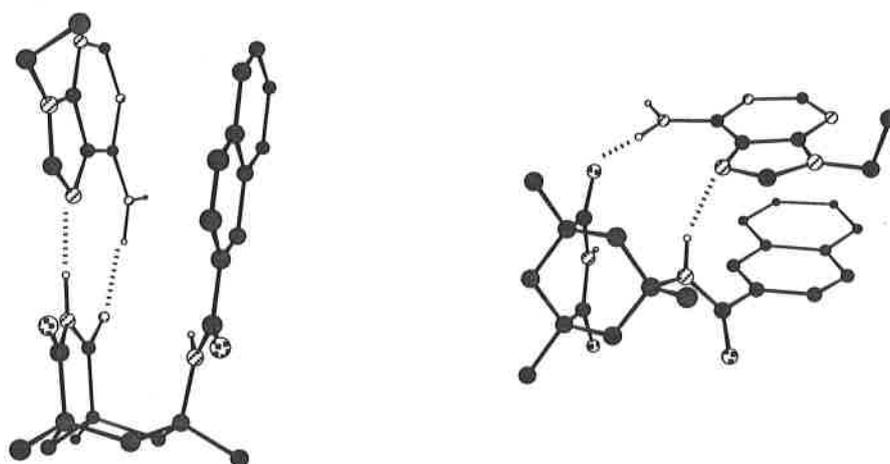
**Figure III-11.** Effets de restrictions rotationnelles par liaison hydrogène intramoléculaire et par liaison covalente sur l'association avec la 9-éthyl-adénine dans  $\text{CDCl}_3$  à  $23^\circ\text{C}$ .

La rotation de la liaison amide-aromatique peut être limitée par liaison hydrogène intramoléculaire (**6a**, **6b**) ou par liaison covalente (**7b**) (voir figure III-11). Dans le cas du méthoxy-naphtyl **6a**, la liaison hydrogène  $\text{NH}\dots\text{O}$  est trop faible pour qu'un effet soit observé dans l'affinité pour l'adénine ( $K_a=140 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  à comparer avec  $170 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  pour **5b**). A l'état solide comme en solution, les benzamides substitués en ortho par un groupe hydroxy forment la liaison hydrogène intramoléculaire  $\text{OH}\dots\text{O}$  plus forte (et donc plutôt) que la liaison  $\text{NH}\dots\text{O}$ .<sup>18</sup> L'affinité pour l'adénine du naphthol **6b** ( $260 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), est effectivement plus grande que celle de **5b** ( $170 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), mais la

<sup>18</sup> (a) Garret, T. M.; Cass, M. E.; Raymond, K. E. *J. Coord. Chem.* **1992**, 25, 241. (b) Steinwender, E.; Mikenda, W. *Monatshfte für Chemie* **1990**, 121, 809. (c) Kondo, M. *Jap. Chem. Soc. Bull.* **1972**, 45, 2790.

différence est faible et pourrait être due à des effets électroniques. Enfin, bien que la surface aromatique de l'imide **7b** ait une orientation différente de celles des autres récepteurs, sa relativement grande constante d'association avec l'adénine ( $K_a=420 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ , la plus grande dans la série naphtyl) est certainement due à sa rigidité. La liaison amide-aryl est bloquée par un lien covalent, et la liaison amide-cyclohexane doit avoir une haute barrière énergétique de rotation. En conséquence, le récepteur est préorganisé pour une interaction aromatique de type face-face.

					
$K_{\text{imide}} \text{ (L/mol)}$	100	170	260	260	140
$K_{\text{amide}} \text{ (L/mol)}$	40	55	100	35	160
amide N-H (sans adénine)	5.8ppm	5.8ppm	5.8ppm	6.0ppm	7.9ppm



**Figure III-12.** Role du proton de l'amide dans l'association avec la 9-éthyl-adénine. Constantes d'associations dans  $\text{CDCl}_3$  à  $23^\circ\text{C}$  calculées à partir du déplacement du signal de l'imide ou de l'amide (en haut). Structures minimisées d'un 'complexe typique' (en bas à gauche) montrant l'association avec l'imide et d'une possibilité d'association avec le proton de l'amide (en bas à droite; le cyclohexane est au premier plan).

**e) Alternative d'association.** Comme nous l'avons vu en première partie, la formation d'un complexe avec l'adénine provoque un déplacement des signaux RMN des protons imide et amide du récepteur vers les champs faibles (formation d'une liaison hydrogène), et des protons

aromatiques vers les champs forts (empilement aromatique). Les constantes d'associations calculées à partir du déplacement des signaux de l'imide ou des aromatiques ne diffèrent pas de plus de 5%, ce qui reste dans la marge d'erreur expérimentale. Cependant, le calcul de constante à partir du signal de l'amide donne une valeur environ trois fois inférieure à celle obtenue à partir de l'imide, sauf dans le cas du dérivé méthoxy-naphtyl pour lequel le proton du groupe amide est impliqué dans une liaison hydrogène intramoléculaire (voir figure III-12). Ce résultat tend à montrer que le déplacement du signal du proton amide est dû (au moins partiellement) à la formation d'un complexe différent du complexe typique, moins favorable (puisque la constante d'association correspondante est plus faible).

L'utilisation d'un logiciel de modélisation moléculaire<sup>19</sup> permet de proposer une structure pour ce complexe (voir figure III-12). L'adénine y est presque perpendiculaire au plan du groupe imide (au lieu de parallèle dans le complexe typique). Elle est toujours empilée sur le groupe aromatique du récepteur. Une liaison hydrogène est faite avec un atome d'oxygène du groupe imide et une autre entre l'hydrogène de l'amide et un atome d'azote (du noyau pyrimidine ou imidazole) de l'adénine.

#### III-4°) Conclusion.

Une nouvelle série de récepteur a été préparée, et leur affinité pour l'adénine dans le chloroforme a été mesurée. L'analyse de ces résultats a permis d'évaluer les contributions énergétique des différentes fonctionnalités dans l'association, et surtout l'importance de leur organisation dans l'espace. L'affinité pour l'adénine des récepteurs est en effet la conséquence directe de leurs propriétés structurales (géométrie, restrictions rotationnelles). La rigidité des modèles n'est un avantage que si elle permet une synergie entre les différentes interactions; on parle alors de préorganisation. Dans certains cas, un changement structural limité à une seule fonctionnalité peut altérer cette préorganisation et perturber complètement l'association.

#### III-5°) Partie expérimentale

**Généralités.** Les réactions sensibles à l'air ou à l'eau ont été effectuées sous argon dans de la verrerie séchée de manière appropriée (flamme ou étuve). Le tétrahydrofurane et l'ether éthylique ont été distillés sur sodium. Le chloroforme deutéré est déshydraté sur tamis moléculaire activé 4 Å. Un gel de silice Merck (230-400 mesh) a été utilisé pour les colonnes chromatographiques. Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été mesurés sur spectromètres Bruker AC 250 ou Varian 300. Les valeurs des déplacements chimiques sont données en parties par million (ppm), la référence étant prise sur les signaux résiduels des solvants deutérés (chloroforme, acétone ou DMSO). Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil digital électrothermique IA9100. Les spectres infrarouge ont été enregistrés avec un spectromètre à transformée de Fourier Mattson Cygnus 100-FT-IR. Des

---

<sup>19</sup> Champ de force AMBER sur MacroModel (voir référence 11).

échantillons ont été analysés par spectrométrie de masse et spectrométrie de masse haute résolution sur un spectromètre Finnegan MAT 8200.

**Titrations.** On prépare une solution (4 mM) du récepteur dans du chloroforme-d anhydre. On transfère 500  $\mu$ L de cette solution dans un tube RMN de 5 mm de diamètre muni d'un septum, et on enregistre un spectre. On ajoute alors successivement de petits volumes d'une solution (40 à 60 mM) du substrat (10  $\mu$ L pour commencer, puis jusqu'à 650  $\mu$ L pour la dernière addition), et on prend un spectre après chaque addition. On continue ainsi jusqu'à ce que les signaux RMN des protons du récepteur restent inchangés par l'addition (soit environ 2.2 mL de solution de substrat au total). Les constantes d'association sont obtenues par optimisation des paramètres de l'équation de la titration (isotherme de formation d'un complexe 1:1) en traitant les données expérimentales par une méthode de régression non linéaire (logiciel Systat<sup>®</sup> pour Macintosh<sup>®</sup>). La moyenne des écarts à la valeur calculée est dans tous les cas comprise entre  $10^{-6}$  et  $10^{-3}$  ppm.

**Imide azoture (triméthyl).** Dans un ballon de 50 mL, on dissout l'imide chlorure d'acide de la série triméthylée<sup>20</sup> (295 mg, 1.17 mmol) dans de l'acétone à 0 °C (7 mL). Une solution d'azoture de sodium (153 mg, 2.05 eq.) dans de l'eau (0.5 mL) est ajoutée lentement et le mélange est agité à 0 °C pendant 30min. L'acétone est alors évaporée sans chauffer, et de l'eau est ajoutée (5 mL). Le produit est extrait à l'éther (2 x 20 mL). Les fractions d'éther sont combinées, séchées (MgSO<sub>4</sub>), et évaporées pour donner l'azoture pur, utilisé immédiatement pour l'étape suivante. Rendement 296 mg, 98 %.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.59 (s, 1H), 2.66 (dd,  $J_a=14.6$ Hz,  $J_b=1.4$ Hz, 2H), 2.00 (dt,  $J_a=13.4$ Hz,  $J_b=2.1$ Hz, 1H), 1.38 (d,  $J=13.4$ Hz, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (d,  $J=14.5$ Hz, 2H).

**Imide carbamate de benzyle 1b (triméthyl).** On chauffe au reflux pendant 14h une solution de l'azoture (246 mg, 0.93 mmol) et d'alcool benzylique (0.52 mL, 5 eq.) dans du toluène anhydre (10 mL) sous atmosphère anhydre. Le toluène est alors complètement évaporé. On dissout le résidu dans du méthanol (2 mL), et le carbamate précipite en un solide cristallin blanc lorsqu'on ajoute lentement de l'eau. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché. Rendement 317 mg, 99 %.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.48 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 6.23 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.59 (d,  $J=14.4$ Hz, 2H), 1.90 (d,  $J=12.8$ Hz, 1H), 1.41 (d,  $J=12.9$ Hz, 1H), 1.22 (d,  $J=14.3$ Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 6H); I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3343, 3096, 2968, 2924, 2870, 1734, 1714, 1685, 1531, 1449, 1381, 1269, 1210, 1063, 740; Masse molaire: calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 344.17361, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 344.1737.

<sup>20</sup> Rebek, J. Jr; Askew, B.; Killoran, M.; Nemeth, D.; Lin, F.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2426.

**Imide amine 1c (triméthyl).** On dissout le carbamate de benzyle **1b** (300 mg, 0.87 mmol) dans un mélange 1/1 d'éthanol et de tétrahydrofurane (30 mL), puis on ajoute successivement du Pd-C à 10% (40 mg) et du 1,4-cyclohexadiène (1.8 mL). Le mélange est alors chauffé au reflux du solvant pendant 3h. Après refroidissement, on filtre le catalyseur sur célite et on le lave avec du tétrahydrofurane. On évapore le filtrat pour obtenir l'amine pure. Rendement 183 mg, 100 %.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.04 (s, 1H), 1.87 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H), 1.63 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 1.34 (s, 2H), 1.32 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H), 1.25 (d,  $J=13.5\text{Hz}$ , 2H), 1.06 (s, 6H), 1.03 (s, 3H); I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3405, 3333, 3236, 2961, 2930, 1718, 1693, 1460, 1380, 1318, 1204, 786; Masse molaire: calculée pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  210.13683, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 210.1369.

**Imide azoture (tripropyl).** Le chlorure d'acide imide de la série tripropylée<sup>21</sup> (1 g, 2.93 mmol), de l'azoture de sodium (400 mg, 2.1 eq.) et de l'éther couronne-18,6 (40mg) sont introduits sous atmosphère anhydre dans un ballon. On ajoute du THF anhydre (50 mL), et la suspension est agitée à température ambiante pendant 14h. Le solvant est évaporé in vacuo, et le résidu obtenu est trituré dans de l'hexane, filtré, lavé à l'eau et finalement séché. Le produit est utilisé immédiatement pour l'étape suivante. Rendement 98 %.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.64 (s, 1H), 2.23 (d,  $J=14.4\text{Hz}$ , 2H), 2.00 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H), 1.71 (m, 3H), 1.45-1.00 (m, 12H), 0.86 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H), 0.80 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H); I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3214, 3098, 2960, 2936, 2873, 2359, 2269, 1718, 1691, 1439, 1250, 1206.

**Imide carbamate de benzyle 2c (tripropyl).** Une solution d'azoture (tripropyl, 1 g, 2.87 mmol) et d'alcool benzylique (10 mL) dans du toluène anhydre (60 mL) est porté au reflux sous atmosphère anhydre pendant 40h. Le toluène est alors complètement évaporé. On ajoute du méthanol (20 mL), et l'addition progressive d'eau provoque la précipitation du carbamate **2c** (solide cristallin blanc). Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché. Rendement 85 %.

Point de fusion 176°C; RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.45 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.17 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.49 (d, 2H), 2.05 (d,  $J=12.6\text{Hz}$ , 1H), 1.70 (m, 3H), 1.55-0.95 (m, 12H), 0.84 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H), 0.74 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H); I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3297, 3064, 2959, 2873, 1731, 1690, 1542, 1457, 1235, 1197, 1059, 986, 799, 749, 697; Masse molaire: calculée pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$  428.26751, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 428.2674

**Imide amine 2d (tripropyl).** On suit la même procédure que pour le dérivé triméthyl **1d**.

Point de fusion 97°C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.02 (s, 1H), 2.06 (d,  $J=12.6\text{Hz}$ , 1H), 1.68 (m, 3H), 1.51 (d,  $J=13.8\text{Hz}$ , 2H), 1.41-1.00 (m, 12H), 0.84 (m, 9H); I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3365, 3218, 3092, 2959, 2933, 2873, 1720, 1694, 1605, 1456, 1436, 1377, 1202, 935, 872; Masse

<sup>21</sup> Sa synthèse est décrite dans la référence 4b.

molaire: calculée pour  $C_{17}H_{30}N_2O_2$  294.23073, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 294.2305

**Imide acide 3a.** On réduit en poudre fine un mélange de l'acide anhydride<sup>20</sup> (triméthyl) (0.67 g, 2.79 mmol) et de 2-naphtylamine (0.4 g, 2.79 mmol). Le mélange est chauffé à 210 °C pendant 30min sous pression réduite. Le solide ainsi obtenu est dissous dans du chlorure de méthylène (300 mL) et la solution est lavée avec une solution aqueuse à 10 % de HCl, puis extraite avec une solution aqueuse saturée de  $NaHCO_3$  (3 x 100 mL). La phase aqueuse est précautionneusement acidifiée avec une solution aqueuse de HCl (3 N) et extraite au chlorure de méthylène (3 x 100 mL). Les fractions organiques sont combinées, séchées ( $Na_2SO_4$ ), et évaporées pour donner **3a** (solide blanc). Rendement 0.9 g, 89 %.

Point de fusion 315°C; RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.57 (s, 1H), 8.0-7.8 (m, 3H), 7.66 (large s, 1H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.25 (large s, 1H), 2.54 (d,  $J=13.6Hz$ , 2H), 2.24 (d,  $J=12.9Hz$ , 1H), 1.55 (d,  $J=13.0Hz$ , 1H), 1.36 (d,  $J=13.8Hz$ , 2H), 1.20 (s, 9H); I.R. (KBr)  $cm^{-1}$ : 3176, 2965, 2932, 1732, 1715, 1675, 1458, 1362, 1164, 954; Masse molaire: calculée pour  $C_{22}H_{23}NO_4$  365.16271, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 365.1627.

**Imide carbamate de benzyle 3b.** On dissout dans du toluène anhydre (5 mL) sous atmosphère anhydre l'imide acide **3a** (245 mg, 0.68 mmol), de la triéthylamine (0.1 mL, 1.1 eq.) et de l'alcool benzylique (0.37 mL, 5 eq.). On ajoute de l'azoture diphénylphosphorylique (212 mg, 1.1 eq.), le mélange est chauffé au reflux pendant 14h. Le toluène est évaporé à sec et le résidu séché sous vide, puis purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 1/99 éther/chlorure de méthylène. On obtient **3a** (solide blanc) en évaporant les fractions appropriées. Rendement 293 mg, 91 %.

RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.87 (d,  $J=8.2Hz$ , 1H), 7.70-7.10 (m, 11H), 6.81 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.75 (d,  $J=14.1Hz$ , 2H), 2.25 (d,  $J=13.0Hz$ , 1H), 1.59 (d,  $J=12.9Hz$ , 1H), 1.38 (d,  $J=14.3Hz$ , 2H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); Masse molaire: calculée pour  $C_{29}H_{30}N_2O_4$  470.22056, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 470.2206.

**Amide lactame 3d.** On procède avec le carbamate de benzyle **3b** (0.288 g, 0.61 mmol) comme dans les cas précédents (**1b**, **2b**). Le produit **3d** est un solide blanc. Rendement 0.19 g, 99.5 %.

Point de fusion 161°C; RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.10 (d,  $J=2.5Hz$ , 1H), 7.84-7.72 (m, 3H), 7.58 (large s, 1H), 7.51-7.34 (m, 3H), 5.27 (s, 1H), 2.91 (d,  $J=14.1Hz$ , 1H), 2.25 (d,  $J=15.1Hz$ , 1H), 1.85 (d,  $J=10.7Hz$ , 1H), 1.60 (système AB, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.36 (d,  $J=13.9$ , 1H), 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); I.R. (KBr)  $cm^{-1}$ : 3633, 3374, 3228, 2964, 2869, 1693, 1646, 1538, 1395, 1217, 822, 742, 623; Masse molaire: calculée pour  $C_{21}H_{24}N_2O_2$  336.18378, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 336.1836

**Imide carbamate de 2-triméthylsilyl-éthyle 4b (série tribenzyloxyméthyl).** On dissout l'acide imide<sup>4g</sup> **4a** (tribenzyloxyméthyl, 443 mg, 0.79 mmol), de la triéthylamine (0.067 mL, 1.1 eq.) et du 2-triméthylsilyl-éthanol (0.19 mL, 2 eq.) dans du toluène anhydre (9 mL). On ajoute sous atmosphère anhydre de l'azote diphénylphosphorylique (248 mg, 0.87 mmol) et le mélange est agité à 85 °C pendant 14h. Le solvant est évaporé et l'huile résiduelle est dissoute dans du chlorure de méthylène (1 mL) et purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant d'abord avec du chlorure de méthylène puis avec un mélange 3/97 éther d'éthyle/chlorure de méthylène. On obtient après évaporation des fractions appropriées une huile claire qui cristallise en quelques jours à l'air libre. Rendement 86 %.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.59 (s, 1H), 7.30 (m, 15H), 6.05 (s, 1H), 4.45 (m, 6H), 3.84 (m, 2H), 3.68 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.28 (d, J=9.1Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.34 (m, 3H), 1.66 (d, J=14.3Hz, 2H), 1.52 (d, J=13.3Hz, 1H), 0.86 (m, 2H), -0.02 (s, 3H); Masse molaire: calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 672.32308, calculée pour M-CH<sub>3</sub> 657.29960, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 657.2990.

**Imide amine 4c (série tribenzyloxyméthyl).** Le carbamate de 2-triméthylsilyl-éthyl (64 mg, 0.095 mmol) est dissous dans du nitrométhane (1 mL). On ajoute du chlorure de zinc (194 mg, 15 eq.) et la suspension est agitée pendant 2h température ambiante. Le solvant est évaporé et le résidu dissous dans du chlorure de méthylène (20 mL), lavé avec de l'eau (20 mL), séché (MgSO<sub>4</sub>) et évaporé pour donner l'amine **4c** pure. Rendement 95 %.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.26 (s, 1H), 7.30 (m, 15H), 4.44 (m, 6H), 3.69 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.41 (d, J=12.8Hz, 1H), 1.60 (d, J=13.7Hz, 2H), 1.42 (d, J=13.2Hz, 1H), 1.34 (d, J=13.1Hz, 2H); Masse molaire: calculée pour C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 528.26242, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 528.2625.

**Imide amide 5b.** L'amine **1c** (30 mg, 0.14 mmol) et de la triéthylamine (2 eq.) sont dissoutes dans du dichlorométhane (1 mL). La solution est refroidie à 0 °C, et on ajoute le chlorure de 2-naphtoyl (48.9 mg, 1.8 eq.) en une portion. La solution est agitée à 0 °C pendant 30min, puis à température ambiante pendant 12h. On ajoute alors du dichlorométhane (20 mL) et la phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse à 10 % de HCl (20 mL) et une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), puis évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange 10/90 éther/dichlorométhane. Le produit est un solide cristallin blanc. Rendement 46 mg, 80 %.

Des cristaux convenants à une analyse aux rayons X peuvent être obtenus par diffusion d'éther dans une solution de DMF à température ambiante.

Point de fusion: les cristaux (DMF/éther) se décomposent à basse température (<80°C) sous l'effet de l'évaporation du solvant inclus dans le réseau; RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.74 (s, 1H), 8.11 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 8.91 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.67 (dd, J<sub>a</sub>=8.5Hz,

Jb=1.5Hz, 1H), 7.70-7.50 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 2.93 (d, J=14.1Hz, 2H), 1.99 (d, J=12.8Hz, 1H), 1.48 (d, J=12.8Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.33 (d, J=14.0Hz, 2H), 1.14 (s, 6H); I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3439, 3177, 3092, 2980, 2964, 2867, 1693, 1660, 1496, 1445, 1368, 1294, 1207, 1070, 867, 778, 665; Masse molaire: calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  364.17869, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 364.1785

Les amides **5a** et **5c** sont préparés en suivant le même protocole que pour **5b**. La chromatographie n'est pas nécessaire pour **5a** et est remplacée par un lavage du solide à l'hexane. Le chlorure de l'acide 2-anthranoiïque est préparé à partir de l'acide<sup>22</sup> comme suit: l'acide est agité dans du chlorure de méthylène à température ambiante avec du pentachlorure de phosphore (5 eq.) pendant 6h. On ajoute de l'hexane anhydre et on évapore le chlorure de méthylène. Le précipité est filtré, lavé à l'hexane et séché.

#### Amide 5a.

Point de fusion 222°C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.62 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.47 (dd,  $J_a=J_b=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (dd,  $J_a=J_b=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.07 (s, 1H), 2.87 (d, J=13.8Hz, 2H), 1.96 (d, J=13.2Hz, 1H), 1.44 (d, J=12.8Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.29 (d, J=14.0Hz, 2H), 1.11 (s, 6H); I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3439, 3173, 3088, 2983, 2933, 2868, 1691, 1663, 1508, 1464, 1284, 1206, 890, 723; Masse molaire: calculée pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  314.16304, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 314.1629

#### Amide 5c.

Point de fusion 176°C; RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20-8.00 (m, 3H), 7.70-7.50 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 2.94 (d, J=14.0Hz, 2H), 1.50 (d, J=12.8Hz, 1H), 1.50 (d, J=12.8Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (d, J=14.1Hz, 2H), 1.15 (s, 6H); I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3427, 2967, 2931, 1692, 1517, 1461, 1324, 1285, 1202, 880, 744; Masse molaire: calculée pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$  414.19434, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 414.1941

L'imide amide **6a** est préparé selon la même procédure que **5b**. Le chlorure d'acide est préparé en trois étapes à partir de l'acide 3-hydroxy-2-naphtoïque comme suit: dans de l'acétone fraîchement distillée (100 mL), on suspend l'hydroxy-acide (4 g, 21.2 mmol) et  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8 g). On ajoute du sulfate de diméthyle (6 mL) et le mélange est porté à reflux pendant 16h. La suspension est filtrée à chaud, et le solide est lavé à l'acétone. Le filtrat est évaporé, et l'huile orange obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du chloroforme (sous la hotte !). Rendement 3.6 g, 80 %. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.32 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J_a=J_b=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (dd,  $J_a=J_b=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H). Le 3-méthoxy-2-naphtoate de méthyle (2.44 g, 11.3 mmol) est dissous dans de l'éthanol (100 mL), et on ajoute une solution de KOH (0.94 g, 1.5 eq.) dans une quantité minimale

<sup>22</sup> Arjuman, P.; Berlin, K. D. *Org. Prep. Proced. Int.* **1981**, 368-371.

d'eau. La solution est portée au reflux pendant 90min. Le solvant est alors évaporé et le solide dissous dans de l'eau (80 mL). La solution est extraite à l'éther (20 mL), et acidifiée avec une solution aqueuse concentrée de HCl. Le précipité ainsi obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché. Rendement 1.53 g, 67 %. RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.20 (s, 1H), 7.93 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (dd,  $J_a=J_b=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (dd,  $J_a=J_b=7.7\text{Hz}$ , 1H), 3.90 (s, 3H). Le chlorure d'acide est obtenu en portant à reflux une solution de l'acide dans  $\text{SOCl}_2$  pendant 2h. Le chlorure de thionyle est distillé et le chlorure d'acide est séché sous vide pendant 2h. On l'utilise sans davantage le purifier pour le couplage avec l'amine. On obtient ainsi l'amide **6a**.

Point de fusion  $275^\circ\text{C}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (dd,  $J_a=J_b=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (dd,  $J_a=J_b=7.4\text{Hz}$ , 1H), 3.97 (s, 3H), 2.63 (d,  $J=14.1\text{Hz}$ , 2H), 1.98 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 1H), 1.55-1.35 (m, 5H), 1.13 (s, 6H); I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3366, 3211, 2965, 2931, 1694, 1665, 1537, 1462, 1204, 1074, 833; Masse molaire: calculée pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  394.18926, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 394.1893.

**Imide amide 6b.** On dissout l'éther de naphthyle-méthyle **6a** (40 mg, 0.1 mmol) dans du chlorure de méthylène anhydre (7 mL) et on ajoute  $\text{BBr}_3$  pur (0.2 mL) tout en agitant à température ambiante. Après 5min, on ajoute précautionneusement de l'eau (20 mL), et le mélange est chauffé jusqu'à ébullition du chlorure de méthylène. Après refroidissement, le produit est extrait au chlorure de méthylène (20 mL). La phase organique est séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrée, et évaporée pour donner le naphthol **6b** pur. Rendement 38 mg, 98 %.

Point de fusion  $262^\circ\text{C}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.53 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (dd,  $J_a=J_b=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (dd,  $J_a=J_b=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (s, 1H), 2.75 (d,  $J=14.1\text{Hz}$ , 2H), 1.98 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 1.50 (d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 1.47-1.25 (m, 3H), 1.13 (s, 6H); I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3367, 3204, 3095, 2964, 2928, 1719, 1679, 1538, 1449, 1321, 1202, 866, 798, 745; Masse molaire: calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  380.17361, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 380.1733

**Imide amide 7a.** On suit le même protocole que pour **5b**. Le chlorure d'acide est préparé comme suit à partir du 2,3-naphthalène-diacide carboxylique commercial: le diacide est suspendu dans du chlorure de thionyle, et le mélange est porté à reflux pendant 3h. Le chlorure de thionyle est évaporé à sec pour donner l'anhydride cyclique. RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.56 (s, 2H), 8.15 (m, système AA'BB', 2H), 7.82 (m, système AA'BB', 2H). L'anhydride est mis en suspension dans du méthanol, et le mélange est porté à reflux pendant 5h. Le méthanol est évaporé pour donner le 3-carboxynaphthalène-2-carboxylate de méthyle. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 3.99 (s, 3H). Celui-ci est mis en suspension dans du chlorure de thionyle et le mélange est porté à reflux pendant 2h. Le chlorure de thionyle est évaporé à sec pour donner le chlorure d'acide ester de méthyle. RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 3.98 (s, 3H). Après couplage avec l'amine **1c**, l'amide est

purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant successivement avec des mélanges 2/98 puis 15/85 éther d'éthyle/chlorure de méthylène.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.42 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.83 (d,  $J=13.9\text{Hz}$ , 2H), 2.13 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 1.64 (s, 3H), 1.47 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 1.44 (d,  $J=14.9\text{Hz}$ , 2H), 1.31 (s, 6H); Masse molaire: calculée pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$  422.18417, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 422.1842.

**Imide imide 7b.** L'amide ester **7a** (70 mg) est dissous dans du THF anhydre (3 mL). On ajoute sous atmosphère anhydre une solution de diisopropylamide de lithium dans du cyclohexane (2.5 eq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 3h. On neutralise alors précautionneusement avec de l'acide acétique, et on évapore tous les produits volatils. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 10/90 éther d'éthyle/chlorure de méthylène. Rendement 90 %.

Point de fusion  $335^\circ\text{C}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.27 (s, 2H), 8.02 (m, système AA'BB', 2H), 7.67 (m, système AA'BB', 2H), 7.36 (s, 1H), 4.17 (d,  $J=14.7\text{Hz}$ , 2H), 2.04 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 1.60 (s, 3H), 1.50 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 1H), 1.32 (d,  $J=14.7\text{Hz}$ , 2H), 1.32 (s, 6H); I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3443, 3184, 3087, 2969, 2930, 1764, 1716, 1450, 1324, 1199, 1094, 908, 770; Masse molaire: calculée pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  390.15796, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 390.1576.

**Imide imine 8a.** L'amine **1c** (30 mg), du 2-naphtaldéhyde (66 mg, 3 eq.), et de la triéthylamine (50  $\mu\text{L}$ ) sont dissous dans du THF anhydre (3 mL) et la solution est agitée à température ambiante pendant 14h, puis évaporée à sec. Le solide résiduel est dissous dans du chlorure de méthylène (1 mL) et de l'hexane (5 mL) est ajouté à cette solution. Le mélange est chauffé à ébullition jusqu'à fin de distillation du chlorure de méthylène, ce qui provoque la cristallisation du produit. Celui-ci est filtré à chaud, lavé soigneusement avec de l'hexane bouillant et séché. Rendement 40 mg, 80 %.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.26 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03-7.70 (m, 5H), 7.60-7.50 (m, 2H), 1.99 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 2H), 1.97 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H), 1.58 (d,  $J=13.8\text{Hz}$ , 2H), 1.51 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 1H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 6H); Masse molaire: calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  348.18378, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 348.1839.

**Amide lactame 8c.** On dissout dans du méthanol (2 mL) l'amine **1c** (33.5 mg, 0.16 mmol), du 2-naphtaldéhyde (90 mg, 4 eq.), de l'acide acétique (2.7  $\mu\text{L}$ , 0.33 eq.), et du cyano-borohydrure de sodium (5.41 mg). Le mélange est agité 24h à température ambiante puis évaporé. Le résidu est dissous dans du chlorure de méthylène (25 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), puis évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant successivement avec des mélanges 2/98 puis 8/92 méthanol/chlorure de méthylène. Le produit est identifié comme **8c** d'après son spectre RMN  $^1\text{H}$ . Rendement 90 %.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.80-7.70 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.87 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 3.80 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 3.04 (d,  $J=14.4\text{Hz}$ , 1H), 2.09 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 1H), 1.77 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 1.57 (d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 1.49 (d,  $J=14.7\text{Hz}$ , 1H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.17 (d,  $J=13.8\text{Hz}$ , 1H), 1.02 (s, 3H).

**Imide sulfonamide 9.** On prépare une solution d'amine **1c** (30 mg, 0.14 mmol) et de triéthylamine (2 eq.) dans du dichlorométhane anhydre (5 mL) à température ambiante. On ajoute du chlorure de l'acide 2-naphthalène-sulfonique (48.9 mg, 1.8 eq.) en une portion et la solution est portée à reflux pendant 14h. Après retour à température ambiante, on ajoute du dichlorométhane (20 mL) et on extrait successivement avec une solution aqueuse à 10 % de HCl (20 mL), et une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL). La phase organique est évaporée et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du chlorure de méthylène puis avec un mélange 2/98 méthanol/chlorure de méthylène. Rendement 43 mg, 75 %.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.49 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15-7.90 (m, 4H), 7.73-7.47 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 2.52 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 2H), 1.90 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 1.37 (d,  $J=112.8\text{Hz}$ , 1H), 1.17 (d,  $J=14.4\text{Hz}$ , 2H), 1.08 (s, 6H), 0.725 (s, 3H); Masse molaire: calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  400.14568, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 400.1456.

## CHAPITRE IV

### CONSEQUENCE DE L'ASSOCIATION ADENINE-RECEPTEUR: EFFETS DE LIAISON DANS DES REACTIONS BIMOLECULAIRES ET TRIMOLECULAIRES.

#### IV-1° Introduction

L'effet des associations et organisations moléculaires sur la rapidité et/ou la sélectivité des réactions chimiques joue un rôle central dans les systèmes biologiques. Le rapprochement et l'orientation relative des partenaires réactionnels au contact d'une surface complémentaire sous l'action de forces faibles (électrostatiques, van der Waal, solvophobe...) peut permettre leur discrimination au sein d'un mélange et rendre leur réaction sélective. L'exemple paradigmatique d'un tel transfert d'information est la duplication de l'ADN pour laquelle un brin sert de support informationnel à la construction du brin complémentaire. Ces associations résultent parfois en des accélérations très notables des réactions du fait de la proximité imposée entre les groupes réactifs, comme dans la catalyse enzymatique.<sup>1</sup>

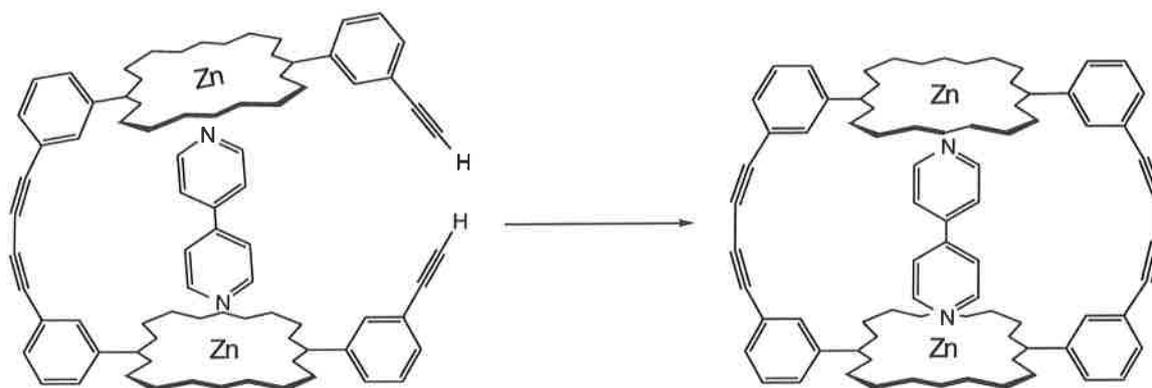
Avec le développement des systèmes récepteur/substrat, les exemples de modèles artificiels possédant ces propriétés sont de plus en plus nombreux.<sup>2</sup> Trois d'entre eux sont présentés figure IV-1. Sanders et al. ont étudié la polymérisation d'une métalloporphyrine (le monomère n'est pas représenté) fonctionnalisée par deux groupes 3-éthynyl-phényl en position méso.<sup>2a</sup> Le mélange de produits contient, parmi toutes sortes d'oligomères, une faible quantité de dimère cyclisé. Mais ce rendement est multiplié par quatre si la réaction est effectuée en présence de 4,4'-bipyridyl. Ce ligand lie les deux atomes de zinc du dimère non encore cyclisé, et rapproche les extrémités éthyléniques, favorisant de fait la cyclisation au détriment de l'oligomérisation.

Dans le système de Kelly et al., un récepteur comportant deux sites différents (l'alternance de donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène n'est pas la même), s'associe sélectivement à un substrat amine et à un bromure d'alkyle de telle sorte que ces deux fonctionnalités résident à proximité l'une de l'autre dans le complexe trimoléculaire.<sup>2d</sup> En résulte une substitution nucléophile du bromure par l'amine douze fois plus rapide en présence du récepteur qu'en son absence.

<sup>1</sup> (a) Voir chapitre 1. (b) Menger, F. M. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 128. (c) Menger, F. M. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 106.

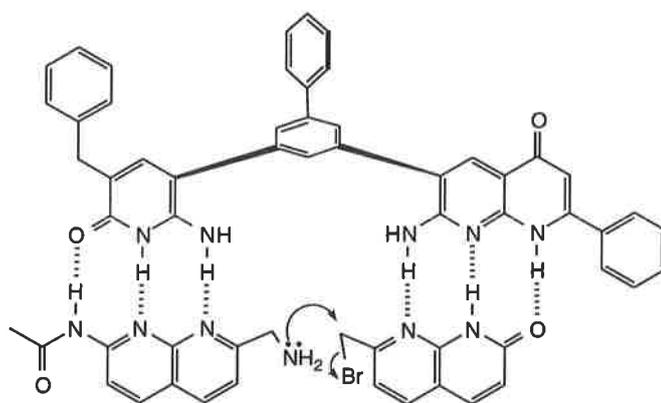
<sup>2</sup> (a) Anderson, S.; Anderson, H. L.; Sanders, J. K. M. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469 et références citées. (b) Walter, C. J.; Anderson, H. L.; Sanders, J. K. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 458. (c) Kelly, T. R.; Zhao, C.; Bridger, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3744. (d) Kelly, T. R.; Bridger, G. J.; Zhao, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8024. (e) Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J. P.; Kern, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3043. (f) Mock, W. L.; Irra, T. A.; Wepsiec, J. P.; Adhya, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5302. (g) von Kiedrowski, G.; Wlotzka, B.; Helbing, J.; Matzen, M.; Jordan, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 423. (h) Terfort, A.; von Kiedrowski, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 654. (i) Goodwin, J.T.; Lyn, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9197. (j) Nowick, J. S.; Feng, Q.; Tjivikua, T.; Ballester, P.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8831. (k) Park, T.-K.; Feng, Q.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4529.

A la différence des deux premiers exemples, le système élaboré par Lynn et al. n'est pas cinétique mais thermodynamique.<sup>2i</sup> Un équilibre amine+aldéhyde $\leftrightarrow$ imine s'établit entre des oligonucléotides simple brin fonctionnalisés de manière appropriée en position 3' ou 5'. La formation d'un des produits de condensation peut être largement favorisée en présence d'une séquence complémentaire, par formation d'un oligonucléotide double brin.

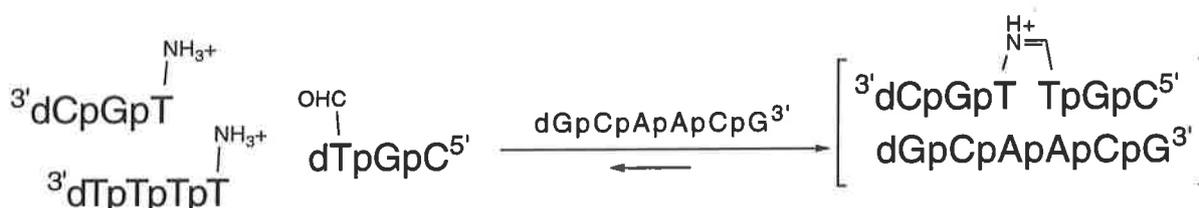


Sanders et al.

Kelly et al.



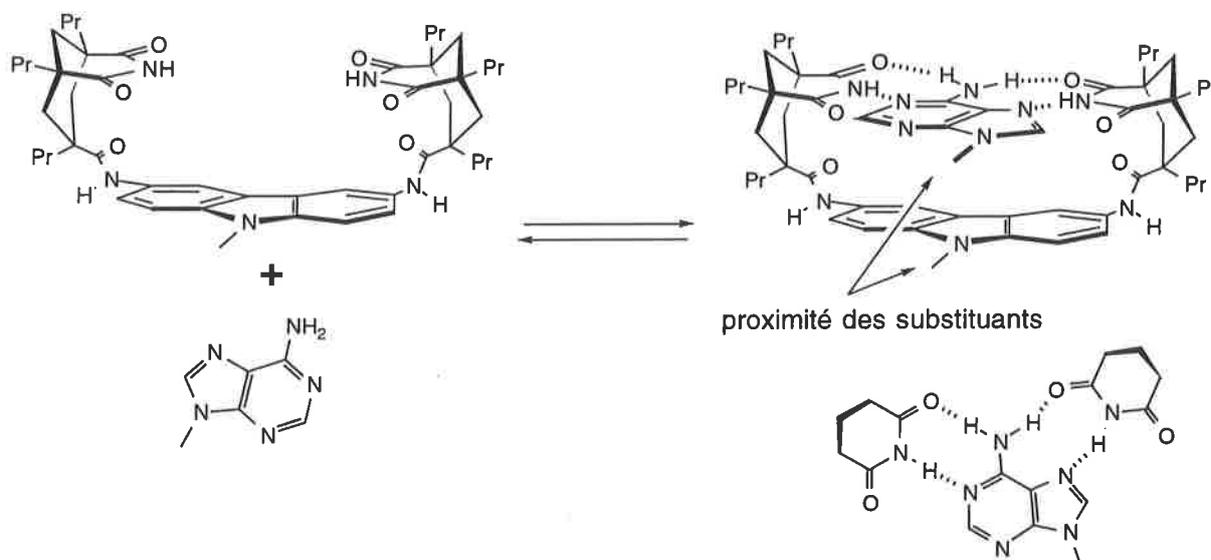
Lynn et al.



**Figure IV-1.** Exemples de modèles illustrant l'importance des associations moléculaires dans les processus réactionnels.

Le travail présenté dans ce chapitre a permis l'étude de l'effet d'associations dans des processus réactionnels bimoléculaires et trimoléculaires. Le système met en jeu la complémentarité entre l'adénine et une version améliorée du type de récepteur à adénine étudié au chapitre III, comportant deux groupes imides attachés à un noyau carbazole (figure IV-2). Tandis que le carbazole est engagé dans une interaction aromatique de type face/face avec le noyau purine, quatre liaisons hydrogènes s'établissent avec les groupes imides en suivant simultanément les motifs

d'appariement Hoogsteen et Watson-Crick. Il en résulte une affinité adénine/récepteur dans les solvants organiques considérablement plus grande que pour les systèmes ne comportant qu'un groupe imide ( $K_a = 10^4 - 10^5 \text{ mol.L}^{-1}$  dans le chloroforme,  $K_a = 100 - 1000 \text{ mol.L}^{-1}$  en milieu plus polaire comme l'acétone, le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile).<sup>3</sup>



**Figure IV-2.** Récepteur à adénine comportant deux groupes imides.

Pour cette seconde génération de récepteurs, et à la différence de la première, on n'observe pas d'équilibre entre plusieurs formes d'association de géométries différentes (Hoogsteen, Watson-Crick...). L'adénine est rigidement lié au récepteur selon une géométrie bien définie qui a pu être caractérisée par la mesure de NOE intermoléculaires.<sup>3</sup> Dans le contexte de ce chapitre, l'élément le plus remarquable est la proximité entre deux positions aisément fonctionnalisables du complexe, à savoir la position 9 de l'adénine, et l'azote du carbazole. La formation du complexe impose le rapprochement de substituants à ces positions, et peut influencer la réactivité de fonctionnalités portées par ces substituants.

Dans le but d'étudier de tels effets, nous avons fonctionnalisé le récepteur et l'adénine avec des groupes de réactivités complémentaires -des amines pour nucléophiles et des esters actifs pour électrophiles- pour des réactions de couplage covalent. Plus spécifiquement, l'aminoadénosine **1**, le récepteur-amine **3** et les esters de p-nitrophényle **2** and **4** (voir figure IV-3) ont été préparés. Leur synthèse ainsi que celle de leurs produits de couplage a été réalisée par R. J. Pieters, étudiant en thèse dans notre laboratoire, et est décrite dans les publications auxquelles cette étude a donné lieu ((a) Roland J. Pieters, Ivan Huc, Julius Rebek, Jr. *Reciprocal Template Effects in a Replication Cycle*, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1579. (b) Roland J. Pieters, Ivan Huc, Julius Rebek, Jr. *Reciprocal Template Effects in Bisubstrate Systems: A Replication Cycle*, *Tetrahedron* **1994**,

<sup>3</sup> (a) Conn, M. M.; Deslongchamps, G.; de Mendoza, J.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3448. (b) Pieters, R. J.; Rebek, J., Jr. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1993**, 330.

accepté pour publication). Mon travail, présenté dans ce chapitre, a consisté en l'étude cinétique des quatre réactions possibles entre ces différents substrats, et en la construction d'un modèle théorique du système.

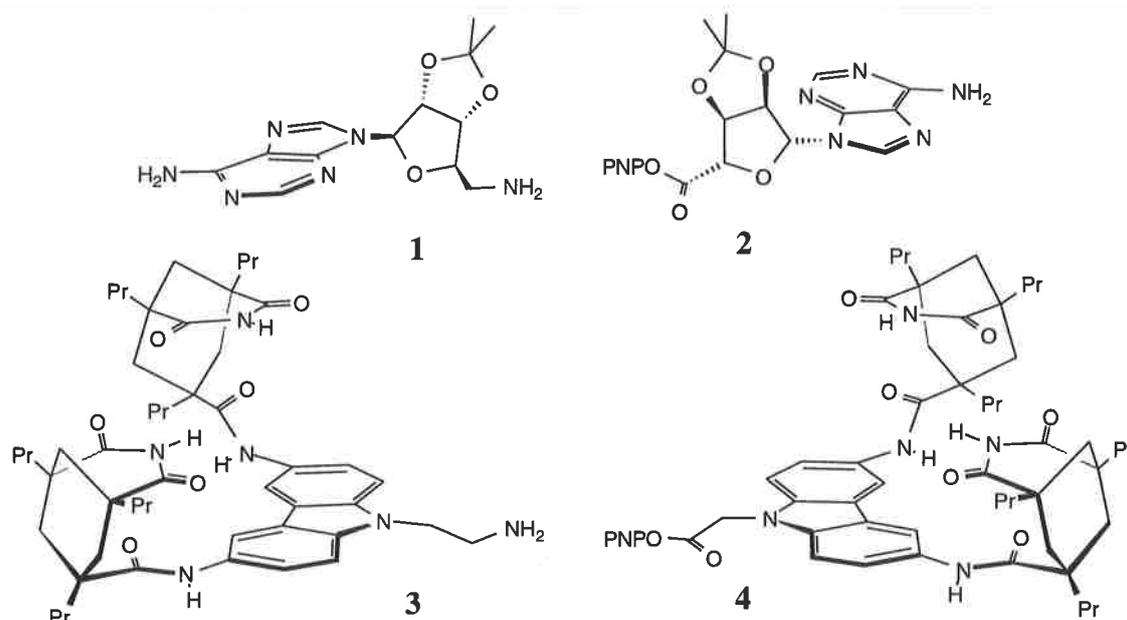


Figure IV-3. Les quatre réactifs du système. PNP abrège para-nitrophényl.

#### IV-2°) Mise au point des cinétiques.

L'utilisation d'esters de para-nitrophényle dans les études cinétiques d'hydrolyse ou d'aminolyse d'esters est très répandue. Ils réagissent à 25°C avec un grand nombre de nucléophiles même en milieu très dilué. Du fait de la relativement intense absorbance de l'ion p-nitrophénolate pour des radiations allant de 300 à 450nm selon le solvant, la réaction est facile à suivre par spectroscopie Ultra-Violet. Les mesures sont très rapides et permettent l'étude de réactions dans une large gamme de vitesses.

En milieu aqueux, la présence d'un tampon pH dans la solution assure la complète déprotonation du p-nitrophénol, et l'absorbance est en relation linéaire avec l'avancement de la réaction. En milieu aprotique, la déprotonation du paranitrophénol n'est pas aussi facile et plusieurs précautions peuvent être prises. La première est de mesurer à proximité du point isobestique des chromophores du phénol et du phénolate, bien qu'il ne corresponde pas au maximum d'absorbance. Les absorbances des deux espèces sont les mêmes à ce point et le degré de déplacement de l'équilibre vers le phénol ou le phénolate n'altère pas la relation de linéarité entre l'absorbance et la concentration totale.

Dans le chloroforme, le point isobestique se situe à 310nm. Cette valeur n'est cependant pas appropriée pour notre étude car elle se trouve dans une zone où l'absorbance des dérivés du carbazole est intense, et tend à saturer la mesure ou à en réduire la précision. A 330nm, l'absorbance des dérivés du carbazole est suffisamment faible pour qu'une mesure soit précise. Il faut néanmoins assurer un fort taux de déprotonation du paranitrophénol. Les expériences

d'aminolyse présentées ici ont été réalisées dans  $\text{CHCl}_3$  en présence de 80 équivalents de triéthylamine, ce qui suffit à assurer un taux de déprotonation supérieur à 90% en fin de réaction.<sup>4</sup> De plus, les données cinétiques sont introduites sous la forme de vitesses initiales, évaluées à partir des dix premiers pour-cent d'avancement de la réaction au cours desquels le taux de déprotonation reste supérieur à 99%.

Les réactions d'aminolyse d'esters sont de premier ordre en chacun des réactifs. Toutefois, la plupart des études de telles réactions en milieu aprotique sont effectuées dans des conditions de pseudo-premier ordre en présence d'une haute concentration d'amine. Un terme supplémentaire de deuxième ordre en amine apparaît alors dans l'expression de la constante de vitesse.<sup>5</sup> Dans le cas présent, la stœchiométrie entre amine et ester est respectée afin de ne pas compliquer les associations entre adénine et récepteur. Mais ces associations affectent considérablement le déroulement des réactions, qui ne sont plus de premier ordre en chacun des réactifs. Les données cinétiques les plus accessibles et les plus riches d'information sur les mécanismes réactionnels sont donc les vitesses initiales.

La concentration des réactifs (0.05 mM) a été choisie de sorte à produire un changement de l'absorbance assez important pour permettre une mesure précise.<sup>6</sup> Afin d'assurer que la formation de para-nitrophénol enregistrée corresponde bien à la réaction d'aminolyse, deux types de contrôles ont été effectués. Dans le premier, on teste la stabilité de l'ester de p-nitrophényle dans les conditions de l'aminolyse (même concentration, base, catalyseur ou autre) mais en l'absence d'amine. Dans tous les cas, la production de p-nitrophénol par hydrolyse de l'ester à partir d'eau résiduelle dans le mélange ne dépasse pas 2% du changement observé en présence d'amine. Le deuxième contrôle est une analyse de produit. On réalise l'aminolyse dans un volume total de 20 mL (au lieu de 1 mL dans les cuvettes U.V.). Après 72h, on évapore le mélange et on prend un spectre RMN  $^1\text{H}$  du résidu. Les seuls produits détectés dans la marge de précision de la RMN sont les produits d'aminolyse (amide et paranitrophénol). Les chromatogrammes obtenus par ccm aboutissent au même résultat.

Enfin, la reproductibilité des résultats a été confirmée dans une marge de 15% à partir de multiples expériences indépendantes. Les valeurs présentées sont des moyennes de ces différentes cinétiques.

#### **IV-3<sup>o</sup>) Réactions bimoléculaires.**

Les produits des quatre réactions possibles entre les amines **1** et **3** et les esters de p-nitrophényle **2** and **4** sont représentés figure IV-4 et numérotés de **5** à **8**. Les vitesses initiales d'aminolyse pour ces réactions en absence ou en présence de 9-éthyl-adénine comme compétiteur pour les sites récepteurs sont rassemblées dans le tableau IV-1.

<sup>4</sup> Ces données ont été obtenues par simple titration du para-nitrophénol par la triéthylamine, suivie par U.V.

<sup>5</sup> Menger, F. M.; Smith, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3824.

<sup>6</sup> Soit 0.3 unité d'absorbance; le coefficient d'extinction étant  $\epsilon = 6000$  à 330nm.

Les formations du bis-adénosyl **5** et du bis-récepteur **6** sont lentes et demandent respectivement 36 et 60 heures avant d'atteindre un avancement de 90%. Par contraste, les formations des amides **7** et **8** atteignent le même avancement en 35 minutes et 80 secondes respectivement. En fait, alors que l'amine **3** est 3500 fois plus réactive que l'amine **1** envers l'ester **2**, cette même amine **1** est 500 fois plus réactive que **3** envers l'ester **4**. Une telle inversion des réactivités ne peut clairement pas résulter de différences dans la nucléophilie ou l'électrophilie des partenaires. Elle reflète plutôt les associations avantageuses entre adénine et récepteur qui peuvent se produire pour les paires **1-4** et **3-2**, et pas pour les paires **1-2** et **3-4**.

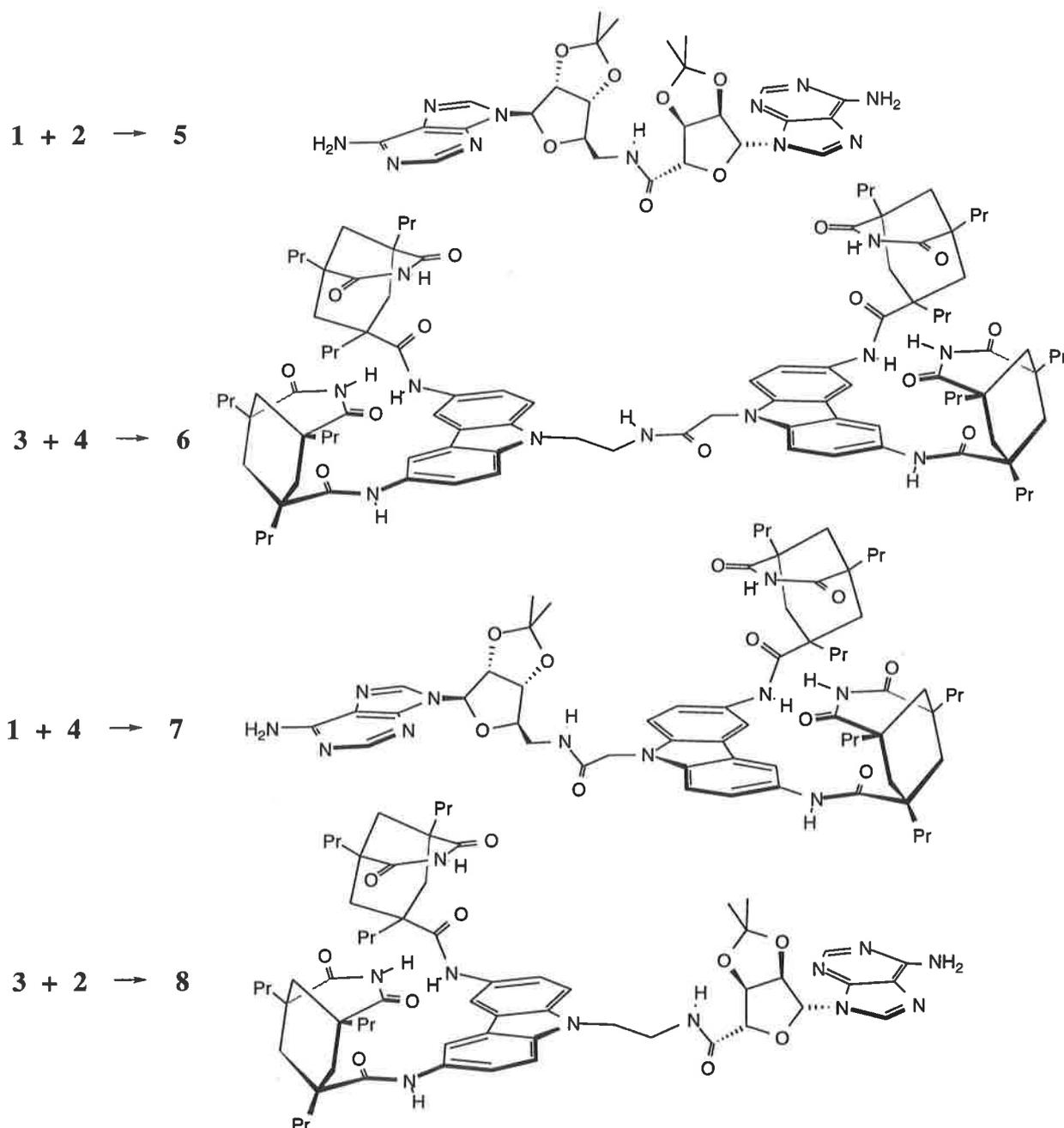
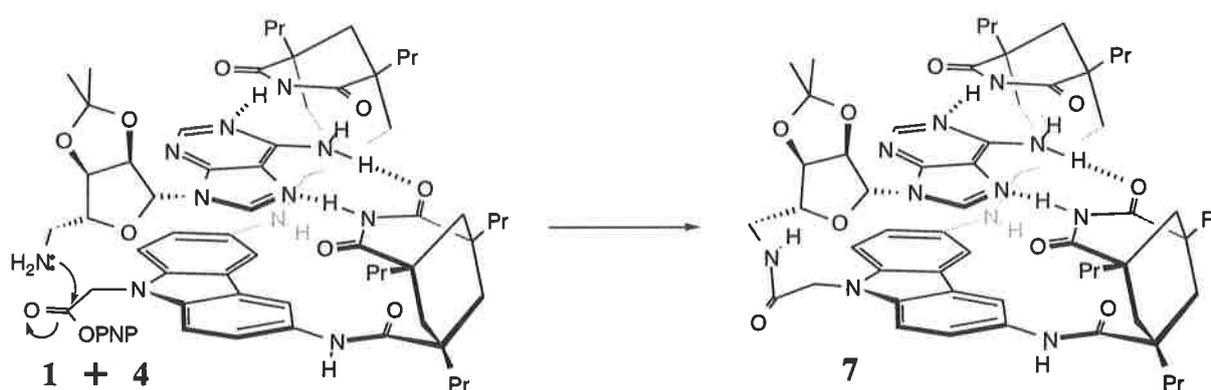


Figure IV-4. Les produits des quatre réactions possibles entre **1**, **2**, **3** et **4**.

**Tableau IV-1.** Vitesses initiales d'aminolyse avec [amine] = [ester] = 0.05 mM, dans CHCl<sub>3</sub> à 25°C, en présence de [triéthylamine] = 4 mM.

Réaction	Produit	[9-éthyl-adénine] (mM)	Vitesse initiale (10 <sup>-9</sup> mol.L <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )
1 + 2	5	-	15
1 + 2	5	0.5	15
3 + 4	6	-	4.3
3 + 4	6	0.5	4.8
1 + 4	7	-	2200
1 + 4	7	0.5	600
3 + 2	8	-	53000
3 + 2	8	0.5	14000

De plus, la présence de 10 équivalents d'un compétiteur pour l'association avec les sites récepteurs, comme la 9-éthyl-adénine, n'affecte en rien les deux réactions lentes, alors qu'elle réduit d'un même facteur (3.7) la vitesse des deux réactions rapides. Ces observations sont en accord avec l'hypothèse d'un mécanisme préassociatif pour ces réactions, dans lequel un complexe adénine-récepteur précède l'aminolyse. La complexation rapproche les groupes réactionnels qui se comportent comme si la concentration était plus élevée (diminution de l'entropie d'activation) (voir figure IV-5).



**Figure IV-5.** Exemple de mécanisme préassociatif pour la formation de 7.

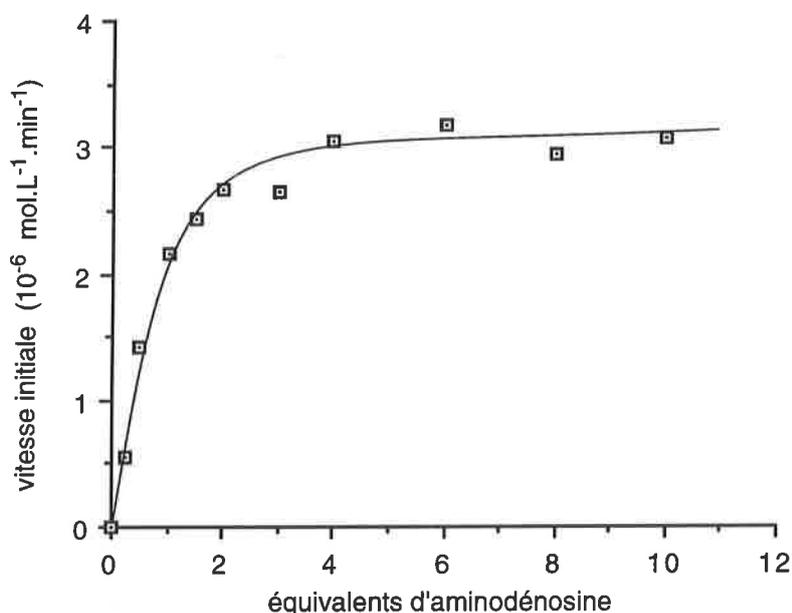
En fait, de semblables effets sont décrits dans la littérature pour des systèmes comparables.<sup>7</sup> Suivant la valeur de la constante d'association et le degré de préorganisation de ces systèmes, les accélérations peuvent atteindre 10<sup>5</sup>.

<sup>7</sup> (a) Tecilla, P.; Hamilton, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1232. (b) Göbel, M. W.; Bats, J. W.; Dürner, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 207. (c) Lehn, J. M.; Sirlin, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 949. (d)

Pour un mécanisme préassociatif, la vitesse est proportionnelle à la concentration de complexe bimoléculaire (en négligeant le mécanisme de fond, non associatif). Si on accroît la concentration d'un des réactifs, la vitesse n'augmente que dans la mesure où cela résulte en une plus forte concentration en complexe. Quand tous les sites récepteurs sont occupés l'ajout du réactif n'influence plus la vitesse. Un phénomène de saturation du même type que pour les cinétiques enzymatiques Michaelis-Menten est alors observé.<sup>7a</sup>

Si le mécanisme de formation de **7** et **8** est bien celui proposé, un tel phénomène de saturation devrait se produire. Les cinétiques de **1+4** et **3+2** ont été répétées en présence de quantités variables des adénosines **1** ou **2**. Les valeurs des vitesses initiales de formation de **7** sont rassemblées sur le graphe IV-1.

De 0 à 1 équivalents de l'aminoadénosine **1**, la vitesse de formation de **7** augmente pratiquement linéairement avec la concentration. Mais quand la quantité d'amine devient supérieure à la quantité d'ester (de 1 à 10 équivalents), la vitesse tend à se stabiliser et à s'approcher d'une valeur limite. Ces résultats, ainsi que des données similaires pour la formation de **8**, confirment la nature associative du mécanisme.



**Grphe IV-1.** Vitesse initiale de formation de **7** en fonction du nombre d'équivalents d'amine **1**, dans  $\text{CHCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$ ,  $[\text{triéthylamine}] = 4 \text{ mM}$ ,  $[\text{ester } \mathbf{4}] = 0.05 \text{ mM}$ ,  $[\text{amine } \mathbf{1}] = \text{variable}$ . La courbe n'est représentée que pour guide visuel.

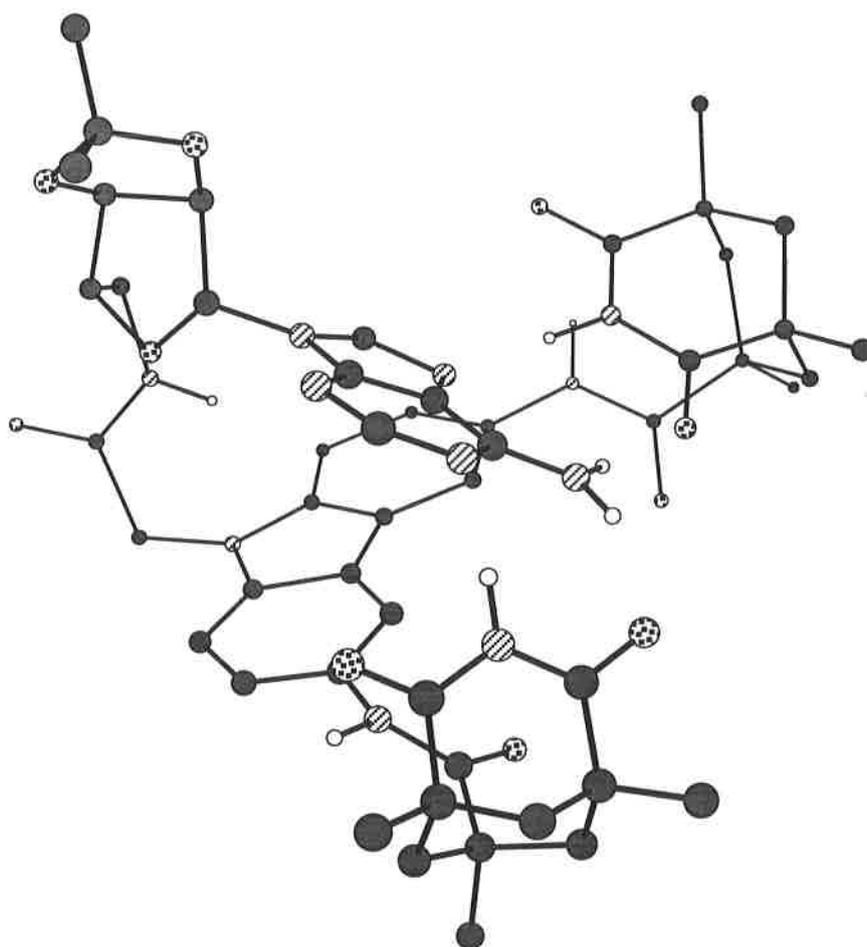
La modélisation des complexes (**1-4**) et (**2-3**) avec le champ de force AMBER<sup>8</sup> montre que cette interprétation est également compatible avec la structure des molécules: dans les deux cas,

Cram, D. J.; Katz, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 135. (e) G. L. Trainor, Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 154.

<sup>8</sup> Still, W. C. *MacroModel version 3.5X 1992*, Columbia University, New York.

l'association met les groupes réactifs à portée l'un de l'autre. Mais du fait de leur nature d'intermédiaire dans la réaction, aucune donnée structurale de ces complexes n'est accessible par l'expérience. Par contre, les produits **7** et **8** sont stables et il a semblé intéressant de savoir si ils peuvent se refermer sur eux-mêmes et former des liaisons entre adénine et récepteur de manière intramoléculaire (comme dans la figure IV-5), ou si l'adénine se libère des imides après réaction (voir les représentations figure IV-4) et rend la molécule susceptible d'agrégation moléculaires (oligomères cycliques ou non).

Les signaux des spectres RMN  $^1\text{H}$  de **7** et **8** dans  $\text{CDCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$  révèlent que la partie récepteur de ces composés est pleinement occupée par l'adénine à 5 mM. Dans ces deux composés, les protons imides sortent sous la forme de deux singulets larges centrés à 13.25 ppm. La distinction entre le proton imide impliqué du côté Watson-Crick de l'adénine (pyrimidine), et celui engagé du côté Hoogsteen (imidazole) à  $25^\circ\text{C}$ , indique l'existence d'une seule espèce (un seul agrégat) très fortement associée.<sup>3</sup> Ces signaux ne sont pas dépendants de la concentration, et restent inchangés à une dilution aussi faible que 0.1 mM, ce qui suggère une forme monomérique, mais n'exclut pas la possibilité d'une structure dimérique suffisamment stable pour n'être pas dissociée à cette concentration.



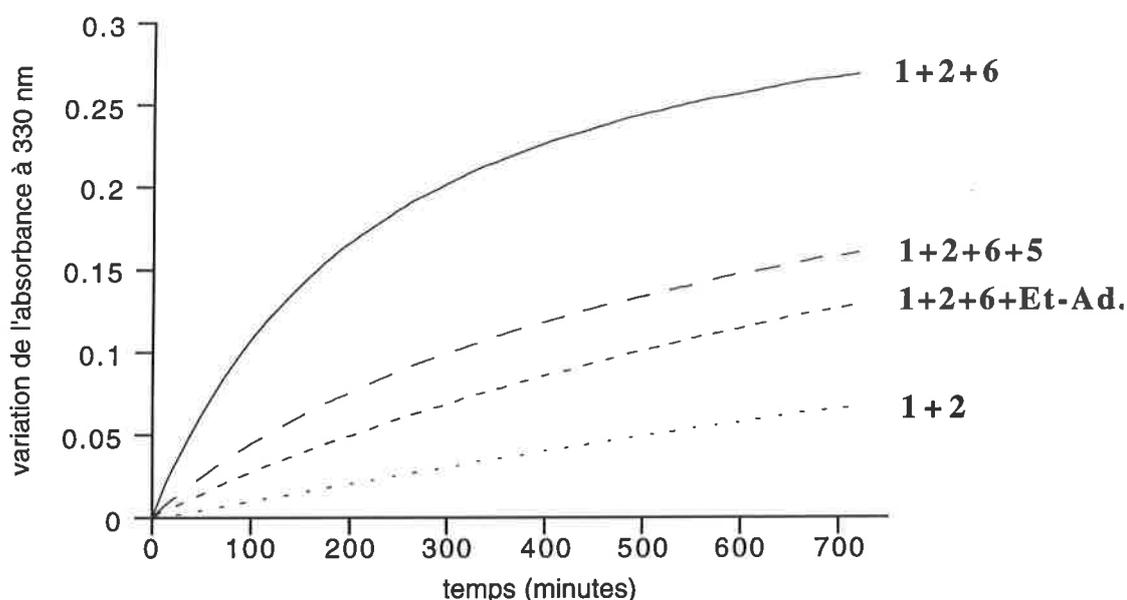
**Figure IV-6.** Géométrie de **7**, prédite par minimisation d'énergie conformationnelle (vue 'de dessus'). Les atomes d'hydrogène liés aux carbones sont omis pour plus de clarté.

Une mesure de masse moléculaire par osmométrie à pression de vapeur saturante a été réalisée pour **7**, en utilisant l'ester de méthyle correspondant à **4** comme référence de calibration. La masse apparente de **7** à 3 mM dans le chloroforme à 30°C est 833 g.mol<sup>-1</sup>, soit 72% de sa valeur réelle (1154.6 g.mol<sup>-1</sup>). La précision de cette méthode est très faible, et la technique ne donne de bons résultats que pour des molécules qui ne s'associent pas. Mais les systèmes portant des groupes polaires tendent à donner des masses *plus hautes* que leur valeur réelle, du fait d'agréations non spécifiques.<sup>9</sup> Le résultat obtenu va donc fortement en faveur d'une structure monomérique pour **7**, ainsi qu'elle est représentée figure IV-5. La sous-estimation de la masse provient sans doute des différences entre **7** et la référence utilisée.

Enfin, sur la base de la modélisation, la forme du squelette reliant les noyaux purine et carbazole dans **7** et **8** devrait permettre à l'adénine de se maintenir dans la cavité des imides moyennant quelques distorsions. L'exemple de **7** est représenté figure IV-6. L'adénine et le carbazole dévient significativement de la coplanarité, et la surface de superposition entre aromatiques est réduite. Le maintien des liaisons hydrogènes requiert un basculement des imides 'vers l'arrière'.

#### IV-4°) Réactions trimoléculaires.

La réaction entre les deux adénines (**1+2**) et la réaction entre les deux récepteurs (**3+4**) se sont révélées sensibles à la présence d'autres molécules. L'exemple de **1+2** est illustré par le graphe IV-2, et l'ensemble des données est récapitulé dans le tableau IV-2.



**Graphe IV-2.** Effet accélérateur de **6** sur la formation de **5**. Effet inhibiteur de **5** et de la 9-éthyl-adénine sur cette accélération. Les réactions sont effectuées dans CHCl<sub>3</sub> à 25°C, [triéthylamine] = 4 mM, [ester **2**] = [amine **1**] = 0.05 mM, et lorsque présents [**5**] = [**6**] = 0.05 mM, et [9-éthyl-adénine] = 0.5 mM.

<sup>9</sup> Seto, C. T.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 905.

La vitesse initiale de formation de **5** est multipliée par 10 en présence d'un équivalent du bis-récepteur **6**. Cette accélération est substantiellement réduite par la présence de compétiteurs pour l'association avec les récepteurs. En présence de 10 équivalents de 9-éthyl-adénine, l'accélération est réduite à un facteur de 2, et à un facteur de 2.8 avec un seul équivalent du produit de la réaction, le bis-adénine **5**. Ces deux composés n'ont pourtant pas d'effet sur la réaction non catalysée, en l'absence de **6** (voir également le tableau IV-1).

Ces observations sont en accord avec l'existence d'un complexe trimoléculaire (figure IV-7) dans lequel les deux sites récepteurs de **6** sont occupés par une amine **1** et par un ester **2**. Au sein du complexe, la convergence des groupes amine et ester favorise leur réaction. La 9-éthyl-adénine agit comme un inhibiteur compétitif en occupant les sites récepteurs au détriment des réactifs. De même, le produit **5** peut probablement s'associer à **6** en occupant simultanément les deux cavités réceptrices; la forte affinité qui en résulte permet à de relativement faibles quantités de produit de réduire l'accélération.

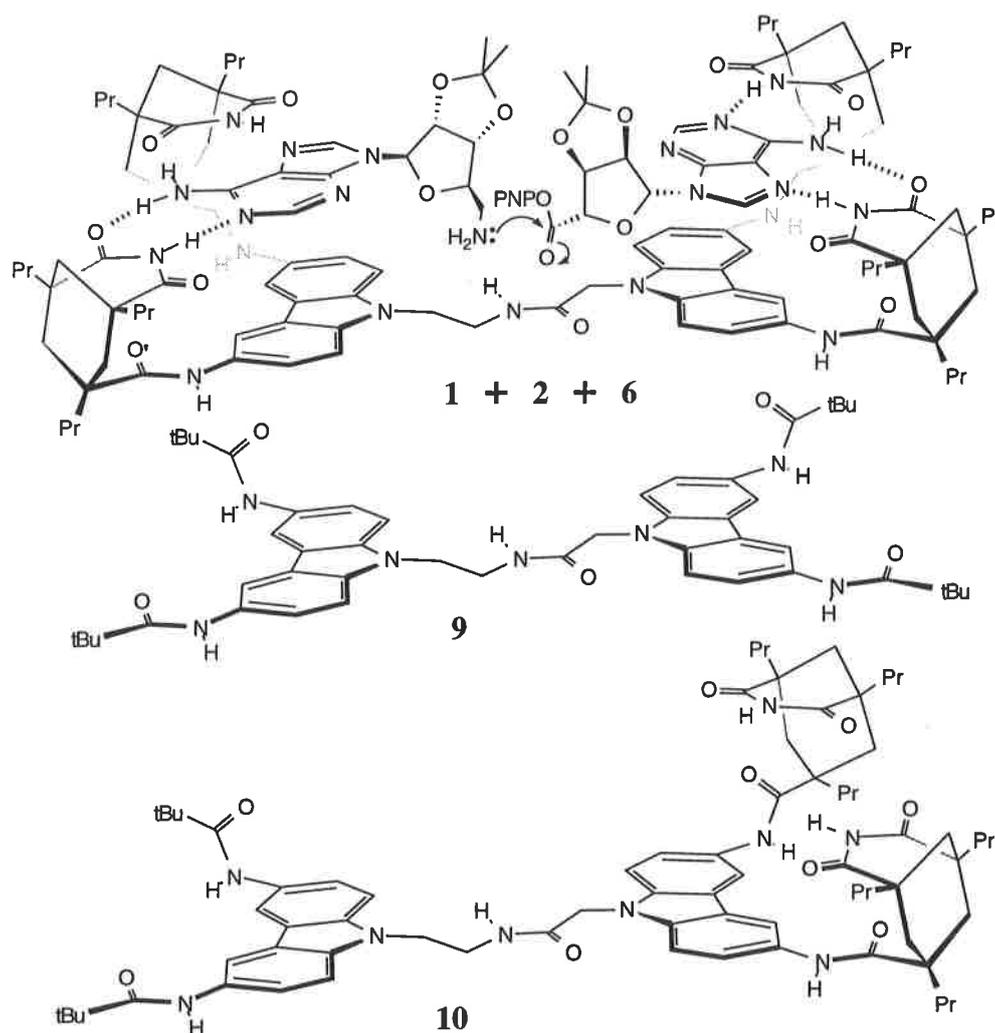
**Tableau IV-2.** Vitesses initiales d'aminolyse avec [amine] = [ester] = 0.05 mM, dans CHCl<sub>3</sub> à 25°C, en présence de [triéthylamine] = 4 mM.

Réaction	Produit	Concentration (mM)					Vitesse initiale (10 <sup>-9</sup> mol.L <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )
		<b>5</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	9-Et-Ad.	
<b>1+2</b>	<b>5</b>	-	-	-	-	-	15
<b>1+2</b>	<b>5</b>	0.05	-	-	-	-	16
<b>1+2</b>	<b>5</b>	-	0.05	-	-	-	150
<b>1+2</b>	<b>5</b>	0.05	0.05	-	-	-	42
<b>1+2</b>	<b>5</b>	-	0.05	-	-	0.5	30
<b>1+2</b>	<b>5</b>	-	-	0.05	-	-	15
<b>1+2</b>	<b>5</b>	-	-	-	0.05	-	11
<b>1+2</b>	<b>5</b>	-	-	-	0.05	0.5	14
<b>3+4</b>	<b>6</b>	-	-	-	-	-	4.3
<b>3+4</b>	<b>6</b>	0.05	-	-	-	-	23
<b>3+4</b>	<b>6</b>	-	0.05	-	-	-	4.3
<b>3+4</b>	<b>6</b>	0.05	0.05	-	-	-	13
<b>3+4</b>	<b>6</b>	0.05	-	-	-	0.5	15

Des expériences de contrôle avec les composés **9** et **10** ont été réalisées (voir leur structure figure IV-7). Le dérivé **9** porte la plupart des fonctionnalités de **6**, à l'exception des éléments de reconnaissance, mais n'a aucun effet sur la réaction. De manière similaire, l'addition de **10**, qui ne comporte qu'un site récepteur ne résulte pas en une accélération. Au contraire, **10** a un faible effet inhibiteur, indiquant que **1** et **2** sont moins réactifs une fois lié au récepteur, sans doute du fait d'une

gène stérique, qui les rend moins accessibles aux réactifs en solution. En présence de 9-éthyl- adénine, cet effet inhibiteur s'estompe (voir tableau IV-2).

En fait, la vitesse observée ne correspond pas exactement à la vitesse au sein du complexe trimoléculaire qui doit être corrigée pour prendre en compte le facteur de distribution des réactifs dans les sites récepteurs. Les complexes trimoléculaires 'productifs', c'est à dire comportant une amine et un ester de p-nitrophényle ne représentent que la moitié des complexes possibles. L'autre moitié est constituée d'associations non productives avec deux molécules d'ester, ou deux molécules d'amine liées à **6**. Ce facteur 2 porte à 20 le rapport entre vitesses d'aminolyse dans le complexe et en dehors du complexe.



**Figure IV-7.** Exemple de complexe trimoléculaire entre **1**, **2**, et **6**. Structures de **9** et **10**..

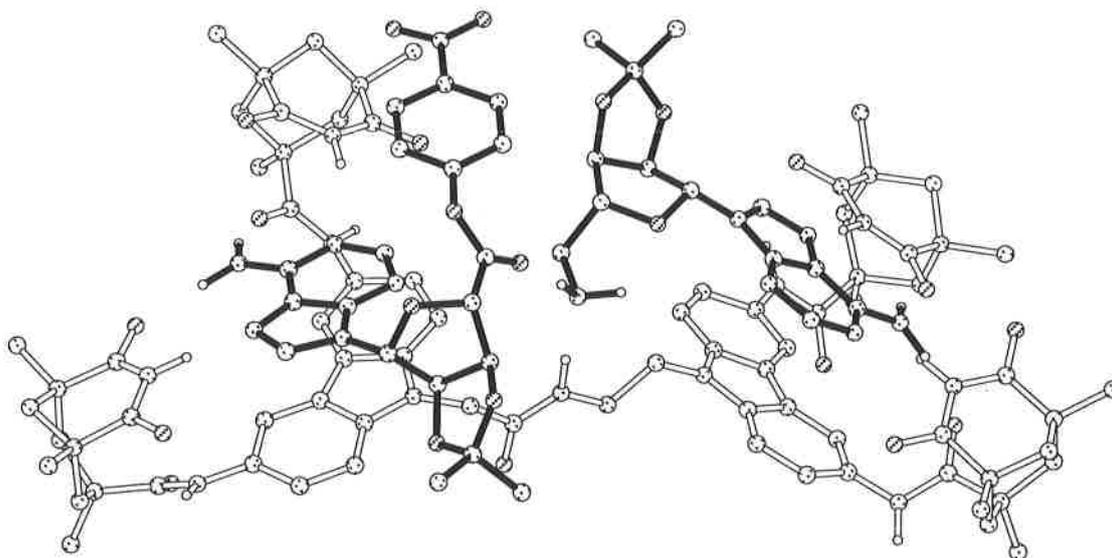
Par ailleurs, nous avons vu pour les réactions bimoléculaires que les sites récepteurs ne sont pas encore saturés à 0.05 mM des réactifs. Pour une saturation des sites récepteurs de 70 %, <sup>10</sup> la proportion de complexe trimoléculaire est 49 %. Le reste est constitué de molécules **6** dont un seul

<sup>10</sup> Valeur déduite à partir du graphe de saturation IV-1.

ou aucun site n'est occupé. Un facteur 2 supplémentaire doit donc être pris en compte, ce qui porte à 40 l'accélération effective.

Malgré ces corrections, l'effet est deux ordres de grandeur plus faible que celui observé dans les processus bimoléculaires. Cette différence est certainement due à la flexibilité de l'espaceur reliant les deux carbazoles dans **6**. Dans le champ de conformations que le complexe trimoléculaire parcourt, les structures aboutissant à un rapprochement utile des groupes réactifs sont en nombre très limité. En d'autres termes, ce rapprochement exige le gel de la rotation de plusieurs liaisons covalentes: cinq pour l'espaceur de **6**, et probablement au moins trois pour les substrats (les liaisons ribose-purine, et la liaison 4'-5' de l'amino adénosine **1**). Le coût entropique de voir simultanément toutes ces liaisons dans une géométrie productive pour la réaction rend cet événement relativement improbable.

Afin d'évaluer qualitativement la viabilité d'un tel complexe 'productif', une minimisation d'énergie conformationnelle a été réalisée comme précédemment. La structure est présentée figure IV-8. Elle suggère que les deux réactifs peuvent être simultanément liés à **6** et que l'espaceur permet, dans une configuration en C des deux récepteurs, la proximité entre le groupe amine et le groupe ester.

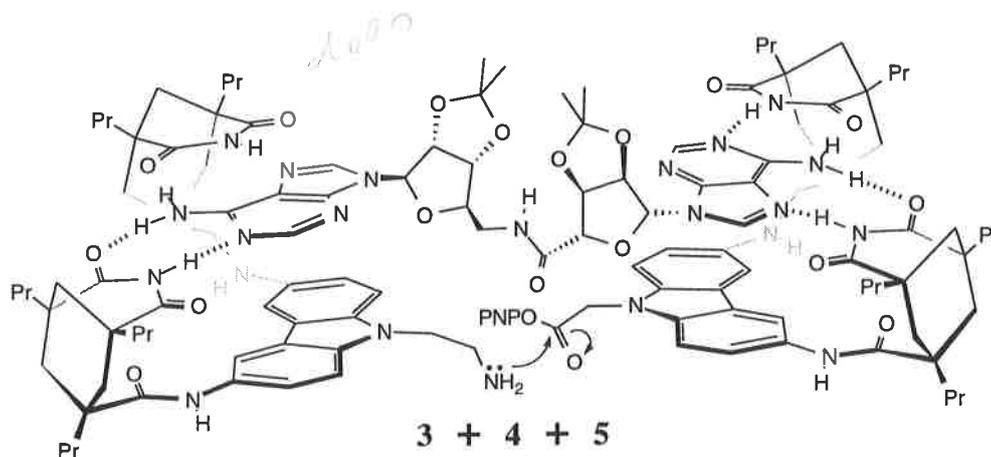


**Figure IV-8.** Structure du complexe **1-2-6** minimisée avec le champ de force AMBER. Les hydrogènes liés aux carbones ne sont pas représentés. La minimisation a été effectuée avec la version triméthyl des dérivés de l'acide de Kemp afin de réduire le temps de calcul.

Une première conclusion est donc que **6** catalyse la formation de **5**. La réciproque, à savoir l'effet de **5** sur la formation de **6** a été examinée dans un deuxième temps. Les données (tableau IV-2), montrent que **5** est bien responsable d'une accélération de la réaction entre **3** et **4**. Un équivalent de **5** multiplie la vitesse par un facteur 5.3, plus modeste que dans le premier cas. Cette accélération est réduite par la présence de 9-éthyl-adénine, ou du produit **6**, alors que ces deux composés n'ont pas d'effet significatif sur la formation de **6** en l'absence de **5** (voir également le tableau IV-1). Ces

résultats similaires aux premiers sont donc en accord avec l'existence d'un complexe trimoléculaire réunissant **3**, **4** et **5**, au sein duquel la formation de **6** est favorisée (figure IV-9). Ce complexe est d'une structure comparable au complexe **1-2-6**, mais cette fois c'est l'amide "externe" qui est formé, au lieu de l'amide "interne".

Finalement, alors que le bis-récepteur **6** est capable d'assembler de manière productive une amine et un ester dans sa cavité à l'aide d'éléments de reconnaissance convergents, le bis-adénine **5** est capable de la réciproque: assembler de manière productive un ester et une amine à sa périphérie à l'aide d'éléments de reconnaissance divergents.



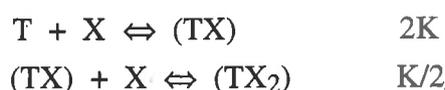
**Figure IV-9.** Exemple de complexe trimoléculaire entre **3**, **4**, et **5**.

#### IV-5°) Construction d'un modèle pour les réactions trimoléculaires.

Du fait du nombre de facteurs pouvant influencer la proportion de complexe trimoléculaire dans un mélange (concentrations relatives des différents composants, nature du solvant, température...), il est facile de prédire que le comportement du système (i.e. l'accélération observée) est hautement dépendant de ces conditions. Afin de mieux comprendre comment l'effet accélérateur se corrèle avec les différents facteurs, un modèle thermodynamique a été construit.

**a) Présentation du modèle.** On considère pour simplifier un système dans lequel une molécule récepteur (T) peut lier indépendamment et avec la même affinité une ou deux molécules de substrat (X). Plusieurs approximations sont faites ici puisque non seulement les substrats mais aussi les sites récepteurs sont différents (**5** et **6** ne sont pas symétriques). Mais les éléments principaux de reconnaissance étant les mêmes, on peut s'attendre à des affinités similaires,<sup>3</sup> et les sites récepteurs sont suffisamment distants pour considérer valable l'hypothèse d'indépendance. Deux équilibres s'établissent, caractérisés par la même affinité intrinsèque K, et donc par des constantes d'associations corrigées statistiquement  $2K$  et  $K/2$ .<sup>11</sup>

<sup>11</sup> Cette correction provient du fait que T possède deux sites récepteurs: (TX) a deux manières de se former à partir de T et X, et (TX<sub>2</sub>) a deux manières de se dissocier. Noter que (TX<sub>2</sub>) ne représente pas la concentration en complexe productif, mais la concentration totale en complexe trimoléculaire. Ces deux valeurs sont directement reliées par la proportion d'amine et d'ester. Dans le cas le plus commun ([amine]=[ester]), la concentration en complexe productif est [TX<sub>2</sub>]/2.



Une solution numérique du système peut être effectuée en combinant les équations de conservation de la matière et les équilibres chimiques jusqu'à un polynôme du troisième degré en  $[TX_2]$ .

$$\begin{aligned} [X] + [TX] + 2[TX_2] &= [X]_{\text{tot.}} & 2K &= \frac{[TX]}{[T][X]} & \frac{K}{2} &= \frac{[TX_2]}{[TX][X]} \\ [T] + [TX] + [TX_2] &= [T]_{\text{tot.}} \end{aligned}$$

Mais plus simplement, une expression de  $[TX_2]$ ,  $[TX]$  et  $[X]$  est obtenue en "décomposant" chaque molécule T en deux sites récepteurs R puis en "recombinant" en paires les sites récepteurs liant ou non une molécule X.<sup>12</sup> Ainsi, on résout le système suivant:

$$\begin{aligned} [R] + [RX] &= 2[T]_{\text{tot.}} & K &= \frac{[RX]}{[R][X]} \\ [X] + [RX] &= [S]_{\text{tot.}} \end{aligned}$$

Pour trouver  $[X]$  sous la forme d'une racine de:

$$[X]^2 + \left( 2[T]_{\text{tot.}} - [X]_{\text{tot.}} + \frac{1}{K} \right) [X] - \frac{[X]_{\text{tot.}}}{K} = 0$$

Les fractions de sites récepteurs occupés et non occupés sont:

$$\frac{[RX]}{2[T]_{\text{tot.}}} = \frac{K[X]}{1 + K[X]} \quad \frac{[R]}{2[T]_{\text{tot.}}} = \frac{1}{1 + K[X]}$$

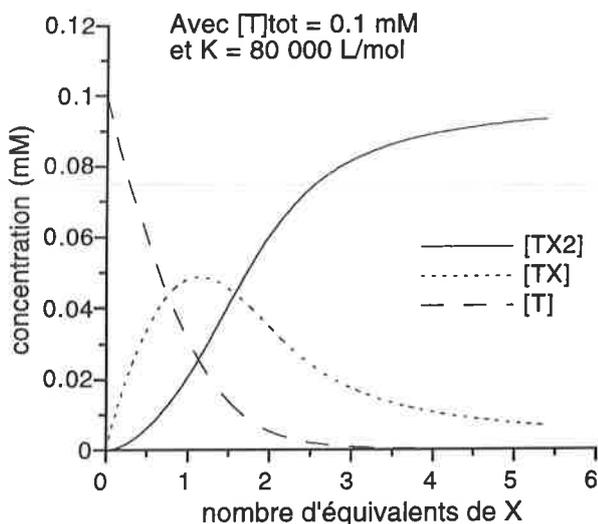
et  $[T]$ ,  $[TX]$ , et  $[TX_2]$  sont obtenues par substitution de  $[X]$  dans:

$$[T] = [T]_{\text{tot.}} \frac{1}{(1 + K[X])^2} \quad [TX] = [T]_{\text{tot.}} \frac{2K[X]}{(1 + K[X])^2} \quad [TX_2] = [T]_{\text{tot.}} \left( \frac{K[X]}{1 + K[X]} \right)^2$$

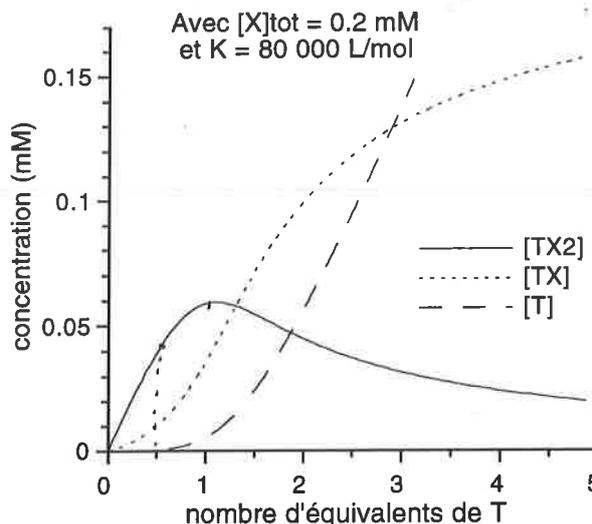
**b) Influence des concentrations relatives.** Plusieurs situations peuvent être simulées, les plus simples étant deux expériences de titration: addition de X à une solution de T, ou addition de T à une solution de X. Ces exemples sont illustrés dans les graphes IV-3 et IV-4 respectivement.

Dans le premier type de simulation, T est progressivement impliqué dans des complexes  $(TX)$  et  $(TX_2)$  et sa concentration tend vers zéro. Inversement, la seule espèce présente à pleine saturation est  $(TX_2)$  dont la concentration tend vers la valeur limite  $[T]_{\text{tot.}}$ . La concentration de  $(TX)$  augmente rapidement en début de titration jusqu'à un maximum, puis diminue jusqu'à zéro. Un aspect intéressant est que l'abscisse de ce maximum est supérieure à un équivalent de X ajouté. L'explication réside dans le fait qu'une certaine proportion de X n'est pas impliquée dans des complexes. Le maximum se produirait à un équivalent pour une constante d'association infinie.

<sup>12</sup> Les deux méthodes ont été appliquées et conduisent rigoureusement au même résultat.



**Graphe IV-3.** Effet de l'addition de X à une solution de T sur les concentrations [T], [TX] et [TX<sub>2</sub>].



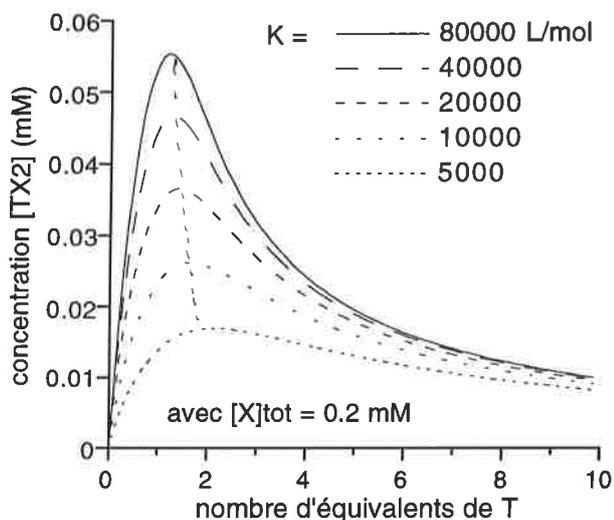
**Graphe IV-4.** Effet de l'addition de T à une solution de X sur les concentrations [T], [TX] et [TX<sub>2</sub>].

Dans le cas de l'ajout de T à une solution de X, la concentration de T, nulle au début, croît rapidement jusqu'à des valeurs théoriquement infinie, puisque la quantité de X disponible pour l'association est limitée. (TX) n'est qu'un composant mineur du mélange en début de titration, puis augmente jusqu'à atteindre la valeur limite  $[X]_{\text{tot}}$ : pour des grandes concentrations de T, toutes les molécules de X sont engagées dans des associations bimoléculaires. Le plus important pour notre modèle est la concentration en (TX<sub>2</sub>). Celle-ci augmente jusqu'à un maximum avant de décroître jusqu'à zéro. Encore une fois, ce maximum se produit à plus d'un équivalent de T ajouté car une partie de X n'est pas engagée dans des complexes (sauf si la constante d'association est infinie).

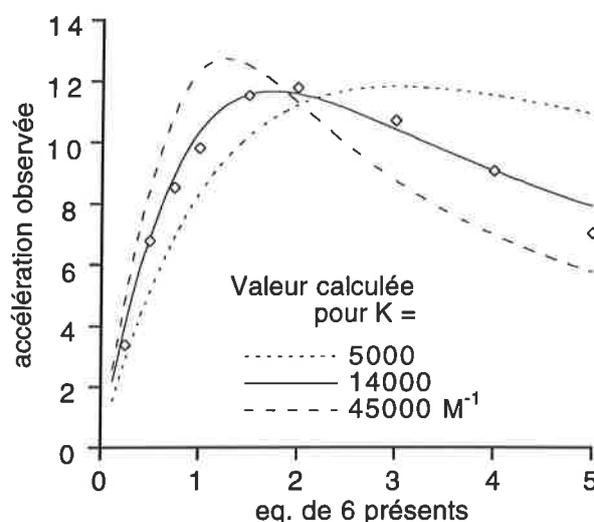
L'addition de T cause donc d'abord un 'rapprochement' des molécules X au sein de complexes trimoléculaires (TX<sub>2</sub>), puis une 'séparation' alors que les complexes (TX) deviennent majoritaires. Afin d'observer un effet catalytique maximal de T sur une réaction entre deux molécules de X, on doit se placer dans des conditions où (TX<sub>2</sub>) est à son maximum. Nous venons de voir que cela se produit lorsque plus d'un équivalent de T est présent, en particulier pour de faibles constantes d'associations. Le graphe IV-5 illustre ce phénomène. Quand la constante d'association augmente, le maximum atteint des valeurs plus élevées, et son abscisse se rapproche de l'unité.

Le comportement de la catalyse de 1+2 par 6 a été confronté à ces prédictions théoriques. Les vitesses initiales de réaction en présence de quantités variables de 6 sont reportées dans le graphe IV-6. Les résultats expérimentaux sont concluants quant à la nature trimoléculaire du mécanisme de la catalyse. Le rapport entre vitesses initiales en présence et en absence de 6 augmente jusqu'à un maximum de douze, observé pour deux équivalents, supérieur à la valeur dix mesurée dans les premières expériences pour un équivalent. Au delà de deux équivalents, l'effet accélérateur de 6 est de plus en plus faible. Selon le modèle, l'ajout de grandes quantités de 6

devrait conduire à un rapport égal à un, voire même moins si l'association au récepteur de l'amine et de l'ester encombre la réaction, comme le résultat obtenu avec **10** le laisse supposer. Il a été cependant impossible de mettre en évidence cette inhibition par excès de catalyseur du fait de la saturation de l'absorbance à 330 nm du spectromètre U.V.; les mesures perdent leur précision au-delà de 5 équivalents de **6**.



**Graphe IV-5.** Variation de  $[TX_2]$  en fonction de la quantité de **T** présente dans la solution pour différentes constantes d'association. Noter que la courbe pour  $K = 80000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  est identique à celle du graphe IV-4.



**Graphe IV-6.** Accélération initiale de l'aminolyse **1+2** en fonction du nombre d'équivalents de **6** ajoutés dans  $\text{CHCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$  ( $\diamond$ ),  $[\text{Et}_3\text{N}] = 4 \text{ mM}$ ,  $[\text{amine } 1] = [\text{ester } 2] = 0.05 \text{ mM}$ . Valeur de  $[TX_2]$  calculée pour trois valeurs de  $K$ . Noter qu'aucune échelle verticale n'est représentée, puisqu'elle est différente pour chaque valeur de  $K$ .

Ces résultats ont pu être corrélés avec la concentration en complexe trimoléculaire calculée par le modèle. Dans l'hypothèse d'un mécanisme trimoléculaire, et en négligeant la réaction de fond bimoléculaire, l'accélération devrait être proportionnelle à  $[TX_2]$ . La corrélation est optimale pour une valeur de  $K$  de  $14000 \text{ M}^{-1}$ , raisonnable pour ces systèmes.<sup>3</sup> Le graphe IV-6 montre que les valeurs de  $[TX_2]$  calculées pour  $K = 5000$  et  $45000 \text{ M}^{-1}$  se corrélaient beaucoup moins bien avec les valeurs expérimentales.

**c) Influence de la concentration absolue.** Dans un deuxième type de simulation, l'effet de la concentration absolue des réactifs notés **A** et **E** a été évaluée. L'effet accélérateur observé est maximum quand la vitesse de réaction en présence d'un équivalent de catalyseur **T** est maximale par rapport à la vitesse de réaction en l'absence de **T**. Or ces deux vitesses suivent des lois différentes:

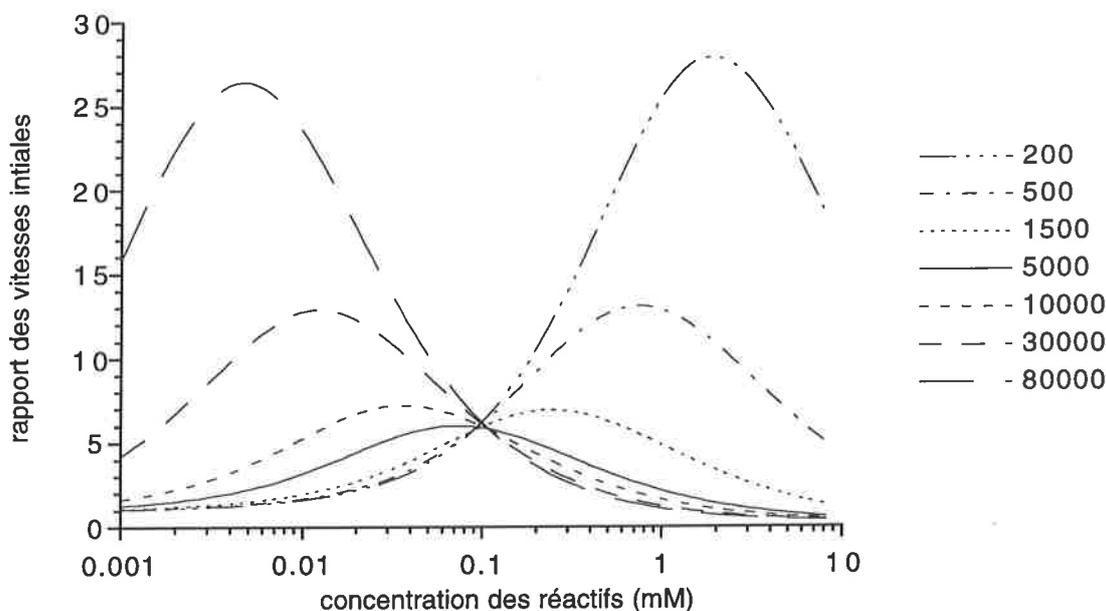
$$\text{En l'absence de T : } v_U = k_u \cdot [A] \cdot [E]$$

$$\text{En présence de T:}^{13} \quad v_T = k_u \cdot [A] \cdot [E] + k_c \cdot [TAE]$$

<sup>13</sup> Dans cette équation,  $[A]$  et  $[E]$  représente la concentration totale de **A** et **E** non impliqués dans des complexes (**TAE**), donc y compris en première approximation (**TAA**), (**TA**), (**TE**) et (**TEE**).

Aux concentrations élevées, les sites récepteurs sont pleinement occupés par les réactifs ( $[TAE]$  est maximal) et l'effet des associations est fort. Mais la réaction de fond est rapide également ( $[A].[E]$  est élevé), et l'accélération résultante est minimale. Aux faibles concentrations, la réaction de fond est très lente, mais le taux de complexation de T et donc les effets de liaisons sont faibles. Entre ces deux extrêmes, on trouve une concentration optimum à laquelle  $V_T/V_U$  atteint un maximum. L'exemple présenté dans le graphe IV-7 illustre ce phénomène.

Pour cet exemple, on choisit arbitrairement un système présentant un rapport  $V_T/V_U = 6$ , à une concentration de 0.1 mM (point de concours des courbes sur le graphe). Le modèle prédit que des accélérations plus grandes devraient être observées à des concentrations plus faibles que 0.1 mM pour des constantes d'associations de 10000 L.mol<sup>-1</sup> ou plus, et à des concentrations plus hautes que 0.1 mM pour des constantes d'associations de 1500 L.mol<sup>-1</sup> ou moins. Pour des affinités de 1500 à 10000 L.mol<sup>-1</sup>, la concentration d'étude du système (0.1 mM) est proche de l'optimum, et le modèle ne prévoit pas d'effet plus important en milieu plus ou moins concentré.



**Graphe IV-7.** Effet de la concentration absolue des réactifs sur le rapport entre les vitesses initiales des réactions en présence et en absence de T, pour différentes constantes d'associations. Dans tous les cas,  $[A]=[E]=[T]$ .

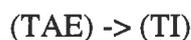
Selon ces calculs, des accélérations considérablement plus grandes que celles observées par Kelly et al. pour leur système (voir au début de ce chapitre, figure IV-1) devraient être enregistrées à des concentrations plus faibles que celle de leur choix (4 mM). Dans le cas de l'aminolyse de **2** par l'aminoadénosine **1**, nous avons confronté ces prédictions à l'expérience en modulant non pas la concentration des réactifs mais la polarité du milieu: à concentration constante, l'association adénine-récepteur change d'un milieu à l'autre et donc la quantité de complexe trimoléculaire. Dans des solvants polaires comme le THF ou l'acétonitrile, strictement aucune accélération n'est observée à 0.05 mM en présence d'un équivalent de **6**. L'affinité du récepteur pour l'adénine est de l'ordre de

100-500 L.mol<sup>-1</sup> dans ces solvants, c'est à dire trop faible pour qu'une quantité efficace de complexe trimoléculaire soit formée à cette concentration. Dans le toluène, un facteur 10 (identique au chloroforme) est mesuré dans les mêmes conditions, et dans le tétrachlorure de carbone, ce facteur s'élève à 14. Ce dernier résultat reflète probablement la plus grande affinité adénine/récepteur à laquelle on peut s'attendre dans ce solvant du fait de sa plus faible polarité.

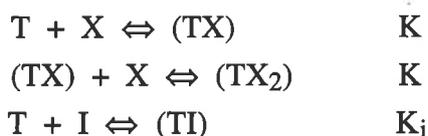
Ces quelques résultats ne constituent pas une étude extensive de la question mais montrent que le rapport entre le taux de complexation et la vitesse de la réaction non catalysée est déterminant quant à l'ampleur de l'effet observé. En utilisant la valeur de 14000 M<sup>-1</sup> évaluée pour K dans CHCl<sub>3</sub> d'après le modèle (voir graphe IV-6), le graphe IV-7 indique que l'accélération maximale devrait être observée vers 0.02 mM, ce qui est relativement proche de la concentration de notre choix.

**d) Inhibition par le produit.** Lorsque la réaction étudiée met en jeu la formation d'un lien covalent entre les réactifs - c'est-à-dire dans la situation la plus constructive du point de vue de la synthèse organique - il est probable que le produit, étant lié par les deux sites récepteurs, ait une plus forte affinité de liaison que les réactifs. La question de l'inhibition de la catalyse par le produit de la réaction se pose alors.

On considère donc la formation d'une molécule I à partir de A et E au sein d'un complexe trimoléculaire avec T:



X représentant indifféremment A ou E, trois équilibres s'établissent, caractérisés par les constantes d'associations K et K<sub>i</sub>.



Desquels on déduit six équations:

$$K = \frac{[TX]}{2[T][X]} = \frac{2[TX_2]}{[TX][X]}$$

$$K_i = \frac{[TI]}{[T][I]}$$

$$[T] + [TX] + [TX_2] = [T]_{\text{tot.}}$$

$$[X] + [TX] + 2[TX_2] = [X]_{\text{tot.}}$$

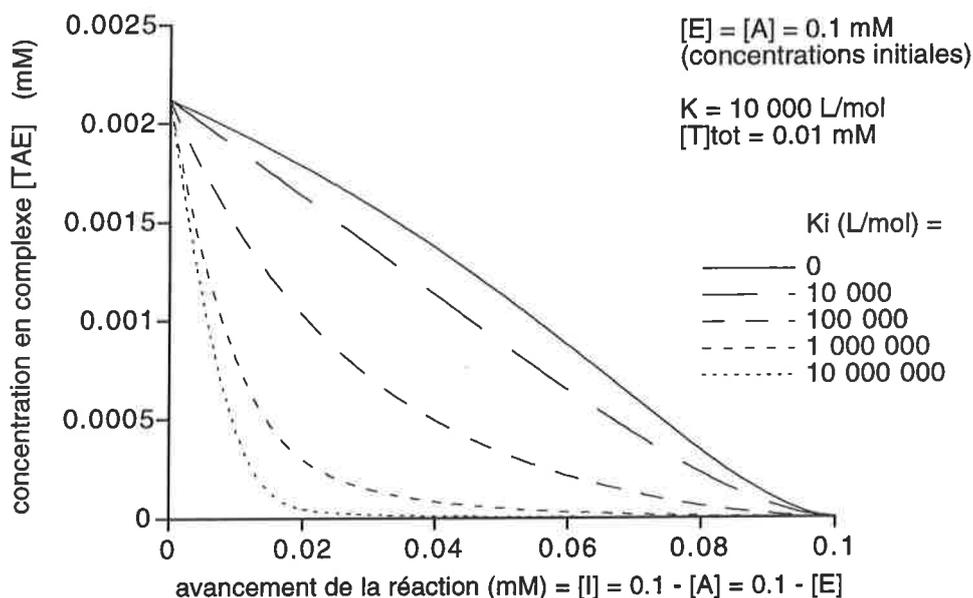
$$[I] + [TI] = [I]_{\text{tot.}}$$

Un traitement de ce système similaire au précédent permet d'aboutir à la valeur numérique solution du problème physique. Deux cas bien distincts se dégagent de l'analyse des résultats.

Le premier est la situation stœchiométrique ou proche de la stœchiométrie: les concentrations des réactifs A et E sont initialement égales à la concentration de T. Dans ce cas, la production de I au cours de la réaction conduit, par le biais de la formation de complexes (TI), au maintien de la stœchiométrie entre la quantité de T disponible pour former des complexes trimoléculaires, et A et E. On évite la situation où [A] et [E] seraient faibles (en fin de réaction), et [T] élevée (car non inhibé), ce qui comme on l'a vu au b), serait défavorable. Ainsi, contrairement à

ce à quoi on pouvait s'attendre, plus la constante d'inhibition est forte, meilleure est la situation stœchiométrique (en première approximation).

Le deuxième cas est la situation catalytique, à savoir  $[T]$  faible devant les concentrations initiales en A et E. C'est évidemment la situation la plus souhaitable dans le cadre du design d'un catalyseur pour une réaction donnée. L'évolution de la concentration en complexe productif au cours de la réaction a été calculée pour diverses constantes d'inhibition. Les résultats sont reportés dans le graphe IV-8 (noter que l'abscisse est l'avancement de la réaction, et pas le temps).



**Graphe IV-8.** Evolution de la concentration en complexe (TAE) au cours de la réaction  $A+E \rightarrow I$ , pour diverses constantes d'inhibition, en présence d'une quantité catalytique de T (0.1 équivalent).

Deux phénomènes sont à l'origine de la décroissance de  $[TAE]$ . Le premier est la disparition de A et E, le second est la production de I et la formation de complexes (TI). Pour des constantes d'inhibition très élevées, la formation de complexes (TI) domine, et  $[TAE]$  est très faible dès que  $[I]_{tot.}$  est supérieur à  $[T]_{tot.}$  (10 % d'avancement de la réaction dans notre exemple). Pour des constantes  $K_i$  plus faibles (comparables à K), le phénomène d'inhibition est moins marqué et la décroissance de  $[TAE]$  est beaucoup plus lente.

Aucun exemple de la littérature n'a jusqu'ici proposé de solution générale pour éviter l'inhibition par le produit. Et le problème a été surmonté soit en utilisant des quantités stœchiométrique de catalyseur (Walter et al.),<sup>2b</sup> soit en étudiant des réactions de coupure plutôt que de formation de lien covalent (Breslow et al.),<sup>14</sup> ou encore par la chance comme dans la formation, à partir d'une amine et d'un bromure d'alkyle, d'un bromure d'ammonium qui précipite du mélange réactionnel (Kelly et al.).<sup>2c, 2d</sup> En réponse à ce problème, les enzymes fonctionnent généralement

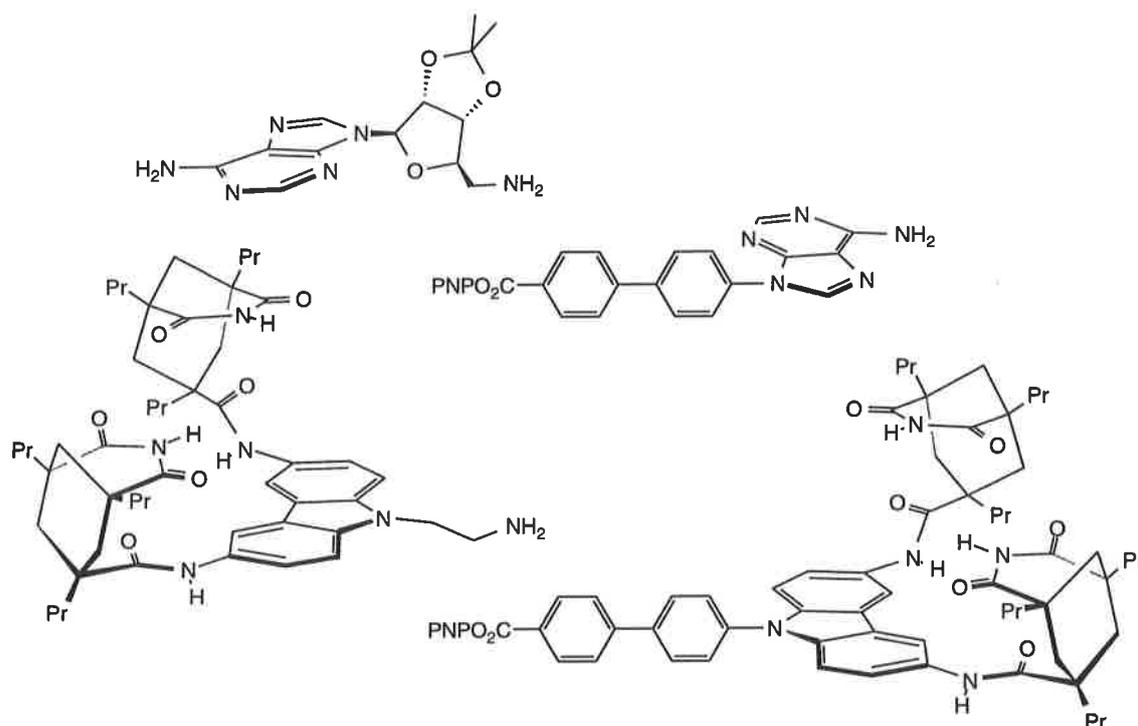
<sup>14</sup> Breslow, R.; Zhang, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5882.

loin de l'équilibre thermodynamique, en présence d'une quantité de substrat toujours supérieure à la quantité de produit.

#### IV-6°) Conclusion et perspectives

Les accélérations que nous observons dans les complexes trimoléculaire sont modestes, et la nécessité d'utiliser au moins un équivalent de la molécule support pour la réaction ne lui permet pas d'accéder au titre de catalyseur. Mais la perspective est ouverte de développer des systèmes hautement préorganisés dont l'efficacité se rapprocherait de celle des enzymes. Pour de tels systèmes, une quantité catalytique devrait être capable d'accélérations substantielles.

Un aspect original de notre système est la réciprocité des effets de liaison. Le motif de catalyse qui émerge de ces expériences est un ensemble de deux molécules dont chacune favorise la formation de l'autre, et chacune inhibe la catalyse de sa propre formation. Ce motif constitue un cycle réactionnel, et la paire 5-6 est capable de réplication en suivant un schéma réactionnel comparable à celui de la duplication de l'ADN. Les deux réactions ne peuvent cependant pas avoir lieu dans le même mélange car les processus bimoléculaires occulteraient les processus trimoléculaires. On peut malgré cela imaginer un système similaire (voir figure IV-10) dans lequel des espaceurs rigides limiteraient l'efficacité des mécanismes bimoléculaires en tenant à distance les groupes réactionnels.



**Figure IV-10.** Exemple de système dans lequel les accélérations liées aux associations bimoléculaires seraient limitées par des espaceurs rigides, sans entraver les processus trimoléculaires.

#### IV-7<sup>o</sup>) Partie expérimentale.

**Généralités.** Le chloroforme (Aldrich, grade HPLC) et le tétrachlorure de carbone sont déshydratés sur tamis moléculaire activé 4Å. Le THF, le toluène et l'acétonitrile sont déshydratés et distillés préalablement à la préparation des solutions. La triéthylamine est distillée sur hydrure de calcium.

**Cinétiques.** Typiquement, des solutions fraîchement préparées d'amine (125 µL, 0.4 mM), de triéthylamine (125 µL, 32 mM), de catalyseur (éventuellement), et du chloroforme (pour ajuster le volume à 875 µL) sont transférées dans des cellules quartz de 1 cm à l'aide de microsiringues, et la solution d'ester de p-nitrophényle est ajoutée (125 µL, 0.4 mM). Les cellules sont fermées d'un bouchon en Téflon, agitées vigoureusement et introduites dans le compartiment thermostaté à 25°C du spectromètre. Les mesures d'absorbance à 330 nm ont été effectuées avec un spectromètre UV/vis Perkin-Elmer lambda 2 contrôlé par un logiciel PECSS UV/vis sur PC. Les données sont émises sous forme de caractères ASCII et converties au format Exel pour MacIntosh. Les vitesses initiales sont évaluées par analyse de régression linéaire des données des 10 % initiaux de la réaction.

**Mesures d'osmométrie à pression de vapeur saturante.** Les déterminations de masse moléculaires ont été effectuées avec un osmomètre à pression de vapeur de type Wescan modèle 233, dans le laboratoire de George M. Whitesides, à Harvard University. Des mesures de calibration avec un composé de référence sont prises à 1, 3, 6, et 10 mM, et la masse moléculaire est déterminée à 3 mM, dans du chloroforme grade HPLC (Aldrich).

**Modélisation moléculaire.** Les structures prédites sont générées par calcul de mécanique moléculaire de minimisation d'énergie conformationnelle sur une station Silicon graphics 4D30G+ Personal Iris avec le programme MacroModel<sup>8</sup> utilisant une version modifiée du champ de force AMBER (AMBER\*),<sup>15</sup> et l'algorithme TNCG<sup>16</sup> (truncated Newton conjugate gradient). La solvation par le chloroforme est simulée à l'aide de la méthode GB/SA (generalized born/surface area).<sup>17</sup>

---

<sup>15</sup> Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Case, D.; Singh, U. C.; Alagona, G.; Profeta, S.; Weiner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 765.

<sup>16</sup> Ponder, J. W.; Richards, F. M. *J. Comp. Chem.* **1987**, *8*, 1016.

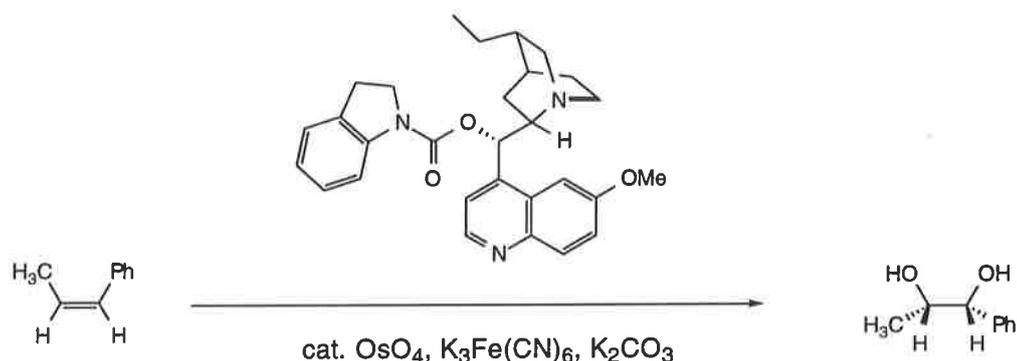
<sup>17</sup> Still, W. C.; Tempczyk, A.; Hawley, R. C.; Hendrickson, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6127.

## CHAPITRE V

### ROLE DES PARAMETRES GEOMETRIQUES DANS LES EFFETS DE LIAISON.

#### V-1° Introduction

Le développement de catalyseurs efficaces et spécifiques est un des thèmes centraux de la recherche en chimie. Les enjeux sont multiples et vont de la compréhension de la réactivité chimique à l'extension des possibilités de synthèse, et l'accès à de nouveaux matériaux et composés pharmaceutiques. De nombreuses approches sont engagées: de la sélection parmi des bibliothèques de molécules générées plus ou moins aléatoirement au design basé sur le mécanisme réactionnel.<sup>1</sup> Étant donnée une réaction, l'objectif à terme est de construire un environnement dans lequel les réactifs puissent être temporairement piégés, et dont les caractéristiques physiques et chimiques accélèrent le déroulement de la réaction. Un succès particulier a été obtenu dans la catalyse asymétrique réalisée par certains complexes de métaux de transition. Ces catalyseurs inorganiques fonctionnent généralement par mise en place des réactifs les uns par rapport aux autres. Une modification de l'environnement stérique autour du catalyseur permet une sélection du substrat sur le critère de la taille et de la forme et une sélectivité de la catalyse. Typiquement, des ligands chiraux et encombrants rendent l'environnement du métal asymétrique et la réaction stéréo-sélective (voir l'exemple de la figure V-1).



**Figure V-1.** Exemple de catalyse asymétrique: dihydroxylation (Wang, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568).

<sup>1</sup> Pour les progrès récents dans différentes disciplines voir: (a) Schultz, P. G.; Lerner, R. A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 391. (b) Beaudry, A. A.; Joyce, G. A. *Science* **1992**, *257*, 635. (c) Andersson, P. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7047. (d) Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326. (e) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 144. (f) Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125. (g) Sonbinh, T. N.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858. (h) O'Dell, R.; McConville, D. H.; Hofmeister, G. E.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3414.

Une autre approche en développement consiste à utiliser les forces impliquées dans les phénomènes de reconnaissance moléculaire pour maintenir les réactifs à proximité l'un de l'autre<sup>2</sup> ou de groupes catalytiques.<sup>3</sup> La spécificité de ces systèmes est issue de la spécificité des associations intermoléculaires, et les hautes concentrations apparentes au sein des complexes résultent en des accélérations des réactions. Nous avons présenté au chapitre IV un système dans lequel une molécule portant deux sites récepteurs à adénine lie deux substrats -un ester électrophile et une amine nucléophile- et accélère leur réaction de couplage. Les accélérations observées sont de l'ordre de 10. Elles peuvent être attribuées essentiellement à des effets entropiques dus à la proximité des réactifs au sein d'un complexe trimoléculaire (effets de liaison). Le mécanisme est schématisé figure IV-2: le zigzag représente les groupes chimiques séparant les deux sites récepteurs et caractérise la forme et la taille de la molécule. La molécule est arrangée dans une conformation en forme de C (c'est-à-dire les deux sites récepteurs se faisant face), désirable pour une proximité entre les groupes réactifs.

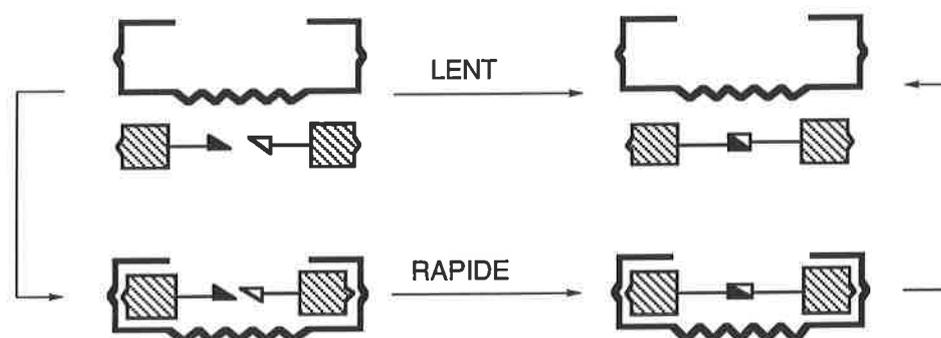


Figure V-2.

Nous avons voulu savoir s'il était possible de modifier ce système et accéder à des accélérations plus importantes, et comment les paramètres géométriques du bis-récepteur -forme, taille, rigidité- affectent ses propriétés catalytiques. Nous avons pour cela préparé une série de molécules portant deux groupes récepteurs séparés par différents espaceurs. Le travail présenté dans ce chapitre a fait l'objet d'une publication (Ivan Huc, Roland J. Pieters, Julius Rebek, Jr. *The Role of Geometrical Factors in Template Effects* *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10296).

### V-2°) Synthèse

La réaction étudiée est le couplage de l'adénosine ester de p-nitrophényle **1** et de l'aminoadénosine **2**. La structure des catalyseurs potentiels est présentée figure V-3. Ils comportent tous deux sites récepteurs séparés par un espaceur reliant les atomes d'azotes des

<sup>2</sup> Voir le chapitre IV et son introduction.

<sup>3</sup> (a) Jubian, V.; Dixon, R. P.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1120. (b) McCurdy, A.; Jimenez, L.; Stauffer, D. A.; Dougherty, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10314. (c) Tam-Chang, S.-W.; Jimenez, L.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2616.

deux noyaux carbazoles. Mis à part l'amide **6**, ce sont tous des dérivés symétriques dont la synthèse est relativement directe.

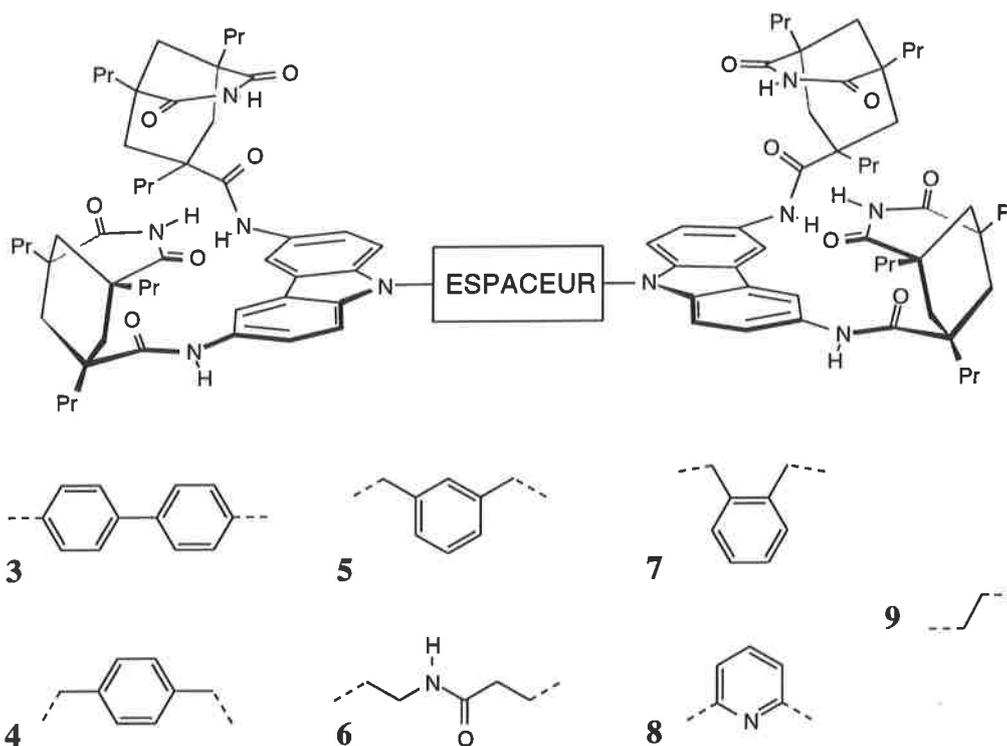
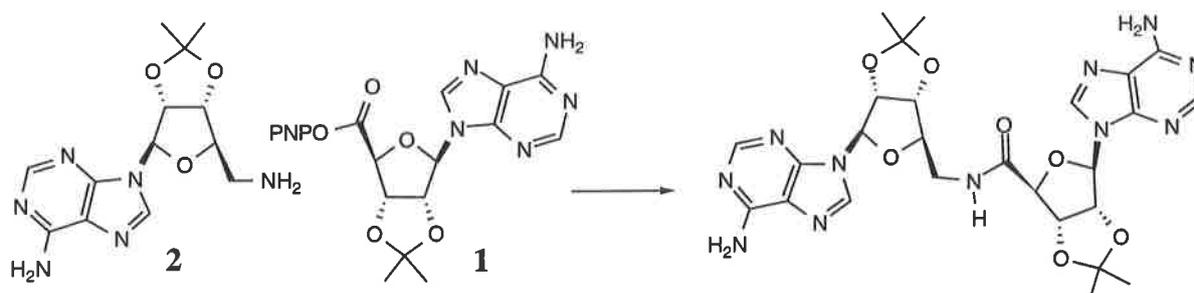


Figure V-3. PNP = p-nitrophénol.

La préparation des dérivés alkyl-carbazole ou benzyl-carbazole **9**, **4**, **5**, et **7** se fait en seulement trois étapes à partir des bromures d'alkyle ou de benzyle commerciaux. L'exemple de **9** est illustré figure V-4.<sup>4</sup> Un excès de 3,6-dinitrocarbazole est déprotonné à l'aide d'une base (ici tBuOK). Le dibromoéthane est ajouté et le mélange est chauffé pendant 24h au cours desquelles le dérivé tétranitro très insoluble précipite. Celui-ci est hydrogéné en présence de Pd/C pour donner quantitativement une tétra-amine qui est couplée avec le chlorure d'acide imide **10** au reflux de la pyridine. Ce couplage se fait avec des rendements de 80-90 % quand une

<sup>4</sup> Les composés **4**, **5**, **6** et **7** ont été préparés par R. J. Pieters, leur synthèse sera décrite dans une publication en cours de préparation.

monoamine est utilisée; les tétra-amides sont obtenus avec des rendements de 40 à 60 %. Dans tous les cas, le produit final (tétra-amide) est purifié par chromatographie sur gel de silice.

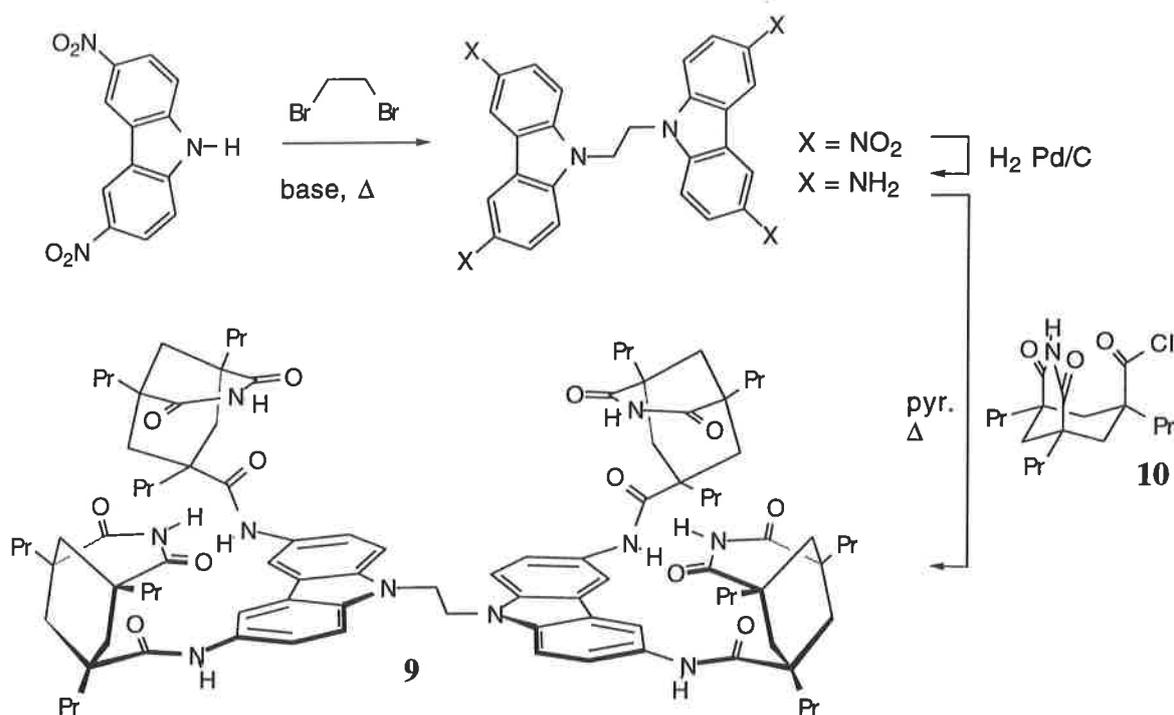


Figure V-4. Schéma de la préparation de 9.

Le schéma de synthèse des dérivés aryl-carbazole est pratiquement identique à celui des dérivés alkyl-carbazole. La principale différence réside dans la première étape: une substitution nucléophile aromatique d'un halogénure d'aryle (bromure ou iodure) par l'azote nucléophile du carbazole. Pour deux raisons, les conditions expérimentales de cette étape requièrent l'utilisation du carbazole non substitué au lieu du 3,6-dinitrocarbazole. La première est due à la réactivité; du fait de la présence des groupes électro-attracteurs nitros, la charge négative du carbazole déprotonné est davantage délocalisée (stabilisée) dans le noyau aromatique, et la molécule est un moins bon nucléophile. Dans les conditions de la substitution aromatique, le carbazole non substitué réagit beaucoup mieux. La deuxième raison est la faible solubilité des dérivés nitrocarbazole qui peut rendre la purification de ces composés très délicate (toute tentative de purification par chromatographie s'est soldée par un échec).

La synthèse des composés 3 et 8 est présentée figure V-5. Le carbazole est déprotonné avec une base (généralement  $K_2CO_3$  ou  $Cu_2O$ ) et la substitution est assistée par la présence de  $Cu^I$  présent en début de réaction ou généré in situ par oxydation de  $Cu^{0.5}$  La réaction est plus difficile avec les aromatiques riches en électrons (phényle par rapport à pyridine) et des températures plus élevées et un milieu plus polaire sont requis (reflux de NMP au lieu de xylènes). Néanmoins, ces réactions sont lentes et des traces (détectées par ccm) de bromure

<sup>5</sup> Pour une revue sur le rôle du cuivre dans ces réactions voir: Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433.

d'aryle sont généralement encore présentes même après plusieurs jours. Les composés sont le plus souvent purifiés par chromatographie sur gel de silice. Les rendements obtenus dans ces réactions sont variables (40 à 80 %), mais suffisants pour obtenir des quantités raisonnables des produits, même lorsqu'on veut substituer deux halogènes sur la même molécule. De plus, les produits de départ sont bon marché et peuvent être utilisés en grande quantité.

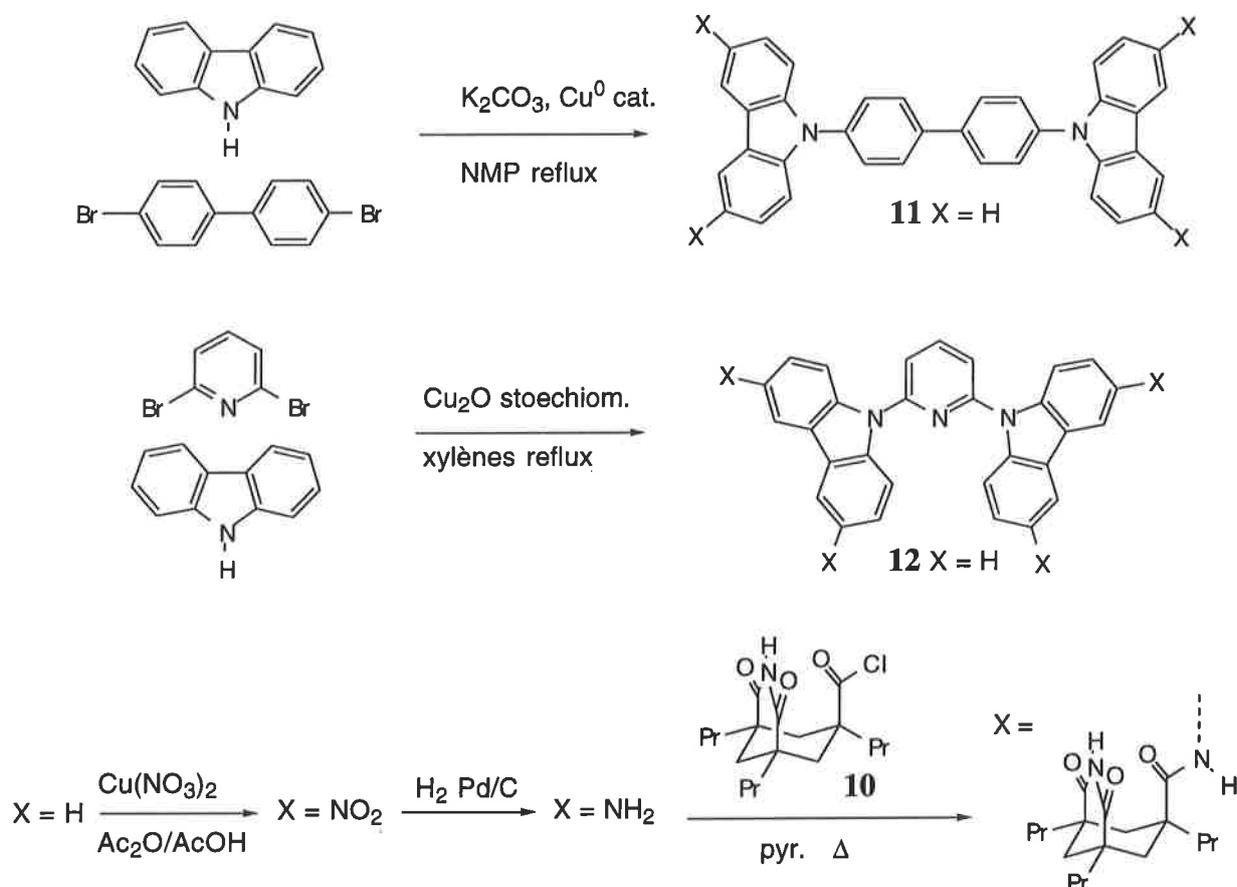


Figure V-5. Schéma de la préparation de 3 et de 8.

Puisque qu'aucun groupe précurseur des groupes amines ne peut être introduit lors de l'étape de substitution aromatique, la fonctionalisation des noyaux carbazoles fait l'objet d'une étape supplémentaire. Du fait de l'implication de l'atome d'azote dans l'aromaticité de la molécule, un fort effet donneur d'électrons rend les substitutions électrophiles aromatiques aisées. Diverses conditions de nitration relativement douces conduisent quantitativement à la substitution de deux groupes nitros par noyau carbazole:  $\text{HNO}_3/\text{AcOH}$  ( $70^\circ\text{C}$ ),  $\text{Cu(NO}_3)_2/\text{Ac}_2\text{O}$  ( $35^\circ\text{C}$ ). Dans certains cas, une proportion substantielle (jusqu'à 35 %) d'isomère 1,6-dinitro est obtenu mélangé à l'isomère 3,6-dinitro. Le rapport entre isomères dépend de la nature du groupe aromatique sur l'azote du carbazole (voir chapitre VI et VII pour plusieurs exemples). Dans le cas de 11 et 12, la proportion d'isomère 1,6-dinitro est faible, et le produit majeur (>60%) est le dérivé 3,3',6,6'-tétranitro. La très faible solubilité des dérivés nitro rend l'étape de nitration délicate pour les composés portant deux noyaux carbazoles. Au stade de deux groupes nitro (un

sur chaque carbazole) le produit précipite du mélange réactionnel, ce qui rend l'introduction du troisième groupe nitro lente, et celle du quatrième très lente. Des temps réactionnels particulièrement longs (plusieurs jours) sont généralement requis. Dans le cas de **3** et **8**, l'hydrogénation et la condensation avec le chlorure d'acide sont effectuées avec le brut de nitration: les isomères 1,6 et 3,6 sont séparés par chromatographie après la dernière étape.

### V-3°) Résultats et discussion

a) **Résultats cinétiques et interprétation.** L'effet des composés **3-9** (1 eq.) sur la vitesse initiale de réaction **1+2** a été évalué comme au chapitre IV: les conditions expérimentales sont  $[1]=[2]= 0.05 \text{ mM}$ ,  $[\text{Et}_3\text{N}]= 5 \text{ mM}$  dans  $\text{CHCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$ . Les résultats sont présentés dans le tableau V-1; ils varient considérablement avec la nature du composé de aucun effet mesurable à des accélérations par un facteur 160.

**Tableau V-1.** Rapport des vitesses initiales (calculées à partir des premiers 10 %) de réaction<sup>6</sup> **1+2** (accélération observée) en présence et en absence des composés **3-9** (1 eq.). Les valeurs sont les moyennes d'au moins deux expériences indépendantes. La marge d'erreur standard est  $\pm 10 \%$ .

ESPACEUR	Accél. Obs.		
		<b>6</b>	10
<b>3</b>	1.0	<b>7</b>	116
<b>4</b>	1.2	<b>8</b>	160
<b>5</b>	5.4	<b>9</b>	31

<sup>6</sup> Dans des expériences de contrôle, l'ester **1** est mis en présence des molécules **3-9**, mais en l'absence d'amine nucléophile. Dans tous les cas, aucune production significative de p-nitrophénol n'est observée, ce qui montre que le changement d'absorbance en présence de **2** correspond bien à la réaction d'aminolyse.

Afin d'expliquer la variabilité de ces accélérations d'une molécule à l'autre, il est nécessaire de connaître leur origine, et d'identifier les paramètres déterminants pour la catalyse qui varient dans la série de bis-récepteur **3-9**.

La nature globalement non polaire des composés **3-9** fait que les accélérations peuvent être attribuées essentiellement aux effets de liaisons. Des expériences de contrôle avec les composés les plus polaires **6** et **8** ont permis d'établir que dans ces deux cas la catalyse par stabilisation polaire de l'intermédiaire réactionnel,<sup>7</sup> si présente, est faible en comparaison des effets discutés ici. Pour l'amide **6**, ces expériences ont été présentées au chapitre IV. Pour la pyridine **8**, l'expérience suivante a été réalisée: dans la réaction de **1** avec la butylamine (tous deux à 0.05 mM) la présence de **8** (1 eq.) résulte en une vitesse initiale 2.3 fois plus grande qu'en son absence, un faible effet comparé à celui observé quand l'aminoadénosine **2** est le nucléophile. L'accélération n'est observée que si les deux réactifs peuvent être liés par le bis-récepteur.<sup>8</sup> Le critère déterminant la catalyse dans la série de bis-récepteurs **3-9** n'est donc pas la nature chimique des molécules mais les paramètres physiques qui importent dans les effets de liaison.

Nous avons vu au chapitre I (figure I-4) que deux éléments sont nécessaires à une catalyse par effet de liaison. Le premier est la capacité du catalyseur à lier les réactifs en un complexe polymoléculaire et correspond à la stabilisation de l'état initial ( $E+S \rightarrow (ES)$  est thermodynamiquement favorisé). Le deuxième correspond à une stabilisation équivalente des états de haute énergie (intermédiaires, états de transition) qui requiert une complémentarité géométrique entre le catalyseur et ces intermédiaires ( $(ES) \rightarrow (EP)$  est thermodynamiquement équivalent à  $S \rightarrow P$ ).

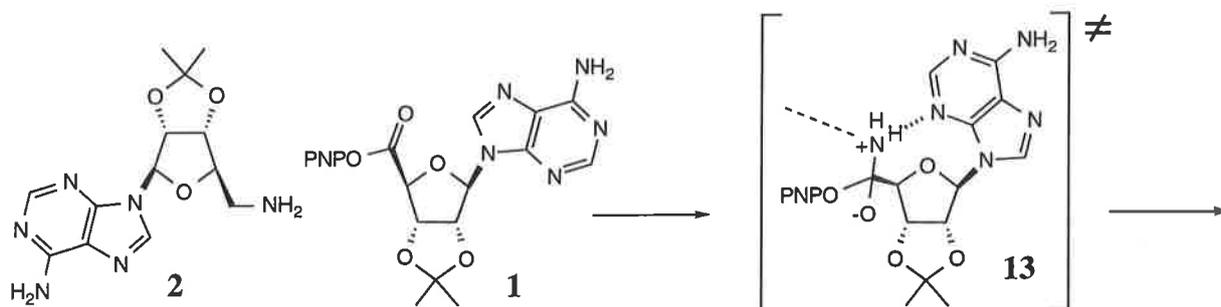
Dans la série **3-9**, le premier élément est satisfait par la présence des deux sites récepteurs. En première approximation, tous les bis-récepteurs ont la même capacité à former un complexe trimoléculaire avec les réactifs et donc à stabiliser l'état initial (en pratique les affinités de liaisons ne sont pas rigoureusement identiques et une coopérativité négative entre sites récepteurs peut être impliquée pour les espaceurs les plus courts). Ce qui différencie ces composés, c'est leur capacité à maintenir cette stabilisation au cours de la réaction, et en particulier leur complémentarité pour les états de haute énergie. Cette complémentarité est déterminée par les paramètres géométriques de la molécule: 1) *l'orientation* relative des deux sites récepteurs induite par l'espaceur qui caractérise la *forme* de la molécule dans une certaine conformation; 2) la *distance* entre sites récepteurs associée à cette forme; 3) la *rigidité* de la molécule, c'est-à-dire sa tendance à rester ou ne pas rester dans une conformation particulière correspondant à une forme et à une distance.

---

<sup>7</sup> Su, C.-W.; Watson, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1854. Cette étude montre que de relativement hautes concentrations de molécules pouvant accepter une liaison hydrogène accélèrent la butylaminolyse de l'acétate de p-nitrophényle dans le chlorobenzène.

<sup>8</sup> Des expériences complémentaires corroborant celle-ci sont présentées au c).

**b) Complémentarité catalyseur/intermédiaire réactionnel.** L'ester de p-nitrophényl **1** est environ  $10^3$  fois plus réactif que l'acétate de p-nitrophényle dans les mêmes conditions.<sup>9</sup> Une hypothèse expliquant ce résultat est une stabilisation par liaison hydrogène intramoléculaire de l'intermédiaire réactionnel **13** par l'azote N3 du noyau purine (voir figure V-6).



**Figure V-6.** Stabilisation intramoléculaire de l'intermédiaire réactionnel.

Une étude par modélisation moléculaire suggère que **3-9** peuvent tous accepter l'intermédiaire **13** dans leur cavité, ce qui paraît à première vue incompatible avec les différences observées pour leurs activités catalytiques. Cependant, la complexation de l'intermédiaire réactionnel par des bis-récepteurs de géométries différentes impose différentes conformations du squelette purine-ribose-ribose-purine qui ne permettent pas toutes la stabilisation intramoléculaire. Il est probable que seulement certaines des conformations de l'intermédiaire conduisent à de grandes vitesses de réaction, et seuls les bis-récepteurs complémentaires de ces conformations accélèrent notablement la réaction.

Dans la marge des erreurs expérimentales, les composés **3** et **4** n'ont pas d'effet sur la vitesse de réaction.<sup>10</sup> Les espaceurs de ces composés sont les plus longs et rigides (6 et 5 liaisons fixées dans un arrangement coplanaire respectivement), et ne permettent pas de stabilisation productive de l'intermédiaire. Un effet notable est observé pour **5** et **6**. Pour ces deux composés, la distance entre sites récepteurs diffère peu de celle de **4**, mais leurs espaceurs sont moins rigides (4 et 3 liaisons fixées dans un arrangement coplanaire respectivement), et un certain niveau de complémentarité pour les conformations productives de l'intermédiaire est atteint.

Des accélérations supérieures à 100 sont observées pour **7** et **8**. Les espaceurs de ces deux composés sont légèrement plus courts que les précédents, et les réactifs sont probablement maintenus dans une plus intime proximité. Ces espaceurs sont aussi plus rigides. Alors que la rigidité est un inconvénient pour les molécules les plus longues, elle devient un avantage quand

<sup>9</sup> Les conditions expérimentales conduisant à ce résultat sont:  $[\text{BuNH}_2]=[\text{ester } 1]= 0.05 \text{ mM}$ ,  $[\text{Et}_3\text{N}]= 5 \text{ mM}$  à  $25^\circ\text{C}$  dans  $\text{CHCl}_3$ .

<sup>10</sup> En raison de la gêne stérique causée par les sites récepteurs, les réactifs impliqués dans des complexes sont moins accessibles aux réactifs en solution (voir le chapitre IV), et on peut s'attendre à des vitesses plus faibles que celle de la réaction de fond pour les molécules ne possédant pas d'activité catalytique. Dans les cas de **3** et **4**, cette gêne stérique peut être compensée par de faibles effets de liaison. On peut spéculer qu'un bis-récepteur avec un espaceur terphényle serait sans doute un inhibiteur de la réaction.

la taille et la forme de la molécule sont appropriées pour la catalyse: **7** et **8** sont préorganisés pour lier les conformations productives de l'intermédiaire réactionnel. La rigidité de **8** est manifeste: les rotations de deux seulement des liaisons de son espaceur sont libres. La rigidité de **7** est issue de restrictions et de couplages dans les quatre rotations de liaison possibles. Une conséquence de cette rigidité est observée dans le spectre RMN  $^1\text{H}$  (dans le DMSO- $d_6$ ) de ce composé: les signaux des protons du groupe phényle en ortho des groupes méthylènes sont observés entre 6.71 et 7.35 ppm pour les isomères para et méta **4** et **5**, et seulement à 6.02 ppm pour l'isomère ortho **7**. Ce déplacement du signal vers les champs forts traduit un effet de blindage par les orbitales du noyau carbazole. Celui-ci est rigidement maintenu à la perpendiculaire du groupe phényle.

Enfin, l'espaceur éthylène de **9**, encore plus court que les autres, ne conduit pas à une accélération plus grande. Dans ce cas, il est possible que la cause soit une coopérativité négative entre les deux sites récepteurs. Aucune force attractive entre les deux réactifs n'est impliquée, et l'occupation d'un site récepteur par une adénosine encombre l'approche du second site récepteur par une autre adénosine. Cela est vrai pour tous les membres de la série **3-9**, mais est probablement plus important pour les espaceurs les plus courts. Pour lier simultanément les deux réactifs, **9** doit adopter une conformation en forme de S qui ne résulte pas en une proximité productive.

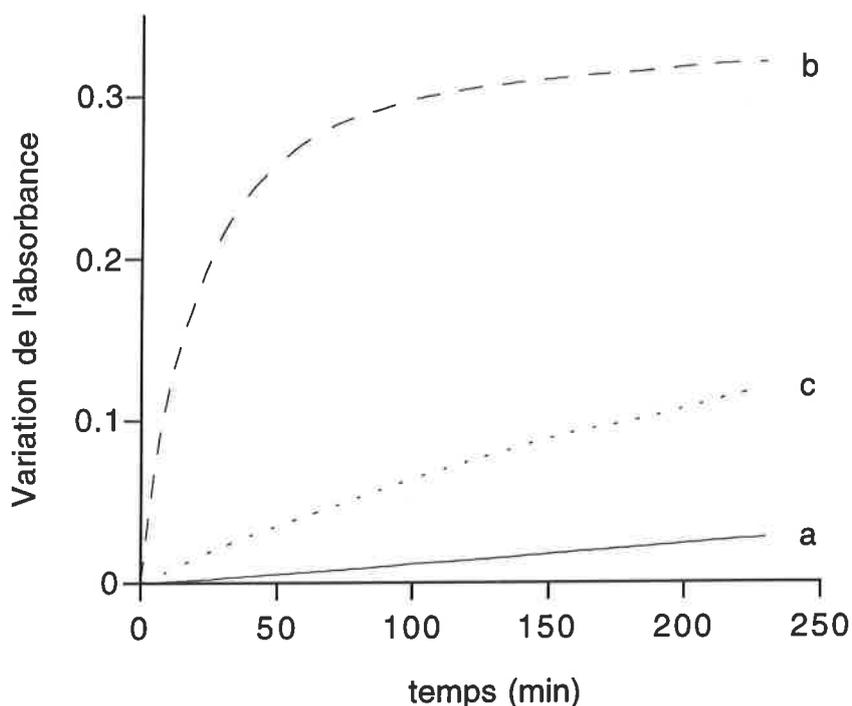
**c) Étude de l'activité catalytique de 8.** Parce que son efficacité catalytique est remarquablement élevée, le bis-récepteur **8** a été étudié plus en détail. Les résultats obtenus par spectroscopie U.V. ont été confirmés par RMN  $^1\text{H}$  en réalisant les expériences suivantes: on prépare un grand volume (40 mL) du mélange réactionnel dans les conditions (solvant, concentrations des réactifs et bis-récepteur, température) des expériences U.V. et on stoppe la réaction avec du méthanol (20 mL) après un temps donné. Après évaporation des produits volatils, le résidu est dissous dans le DMSO- $d_6$  et un spectre RMN  $^1\text{H}$  est pris. L'avancement de la réaction est calculé en mesurant les intégrations relatives des signaux des produits et des réactifs ou de leurs produits de décomposition (**1** réagit avec MeOH pour donner l'ester de méthyle correspondant).<sup>11</sup> Après 1h, la réaction est avancée au-delà de 80 % en présence de **8** (1 eq.) et seulement 3 % en son absence.

L'activité catalytique de **8** est illustrée par le graphe V-1. Le facteur d'accélération de 160 est réduit à 10 en présence de 10 équivalents de 9-éthyl-adénine comme inhibiteur compétitif. L'hypothèse d'un complexe trimoléculaire (**1-2-8**) responsable des accélérations observées est confirmée dans des expériences similaires à celles menées au chapitre IV, dans lesquelles plus

---

<sup>11</sup> Spécifiquement, les composés sont caractérisés par les signaux suivant: amine **2** (en présence de paranitrophénol): 6.14, 5.02, et 4.18 ppm; ester de méthyle: 6.38, et 5.59 ppm; amide **3**: 6.30, 5.99, et 4.59 ppm. Dans toutes ces expériences, aucune trace d'acide 2',3'-isopropylidène-5'-adénosinecarboxylique n'a été détectée ce qui montre que la décomposition de **1** à partir d'eau résiduelle est négligeable et confirme les contrôles U.V. réalisés en l'absence d'amine nucléophile (voir note 6).

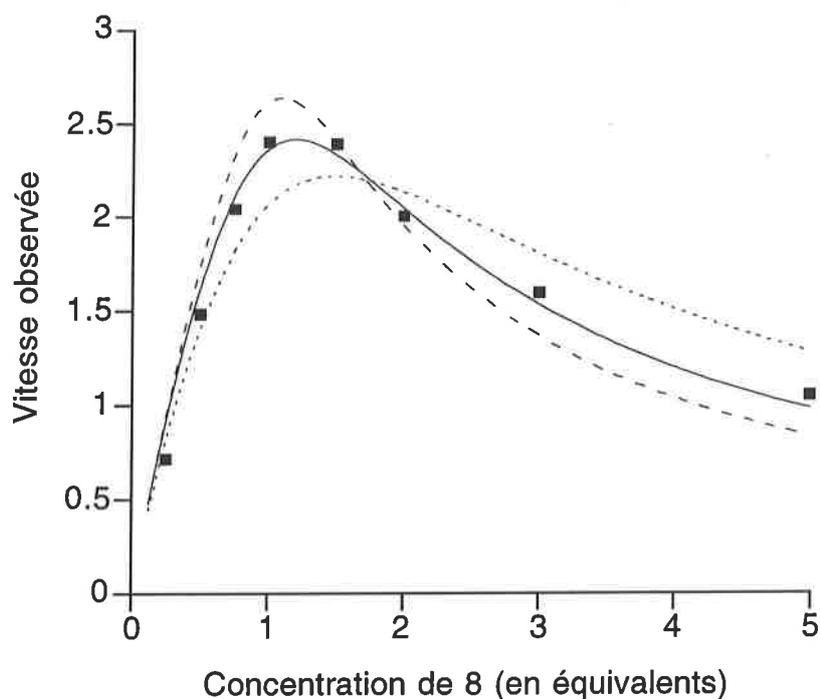
d'un équivalent de **8** est ajouté. Pour des concentrations de **8** supérieures à 1 eq., la vitesse de réaction *décroit*; les réactifs sont séparés sur différentes molécules de **8** (graphe V-2). Cette décroissance est caractéristique de la nature trimoléculaire de la catalyse, et devrait se produire pour tous les systèmes de ce type.



**Grphe V-1.** Réaction entre **1** et **2** (variation de l'absorbance à 330 nm) dans  $\text{CHCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$  avec  $[\mathbf{1}]=[\mathbf{2}]=0.05\text{ mM}$ ,  $[\text{Et}_3\text{N}]=5\text{ mM}$  et avec (a) pas d'additif (réaction de fond); (b)  $[\mathbf{8}]=0.05\text{ mM}$  (1 eq.); (c)  $[\mathbf{8}]=0.05\text{ mM}$  et  $[\text{9-Et-adénine}]=0.5\text{ mM}$  (10 eq.).

En menant le même type de calcul qu'au chapitre IV, on peut générer les courbes du graphe V-2: une bonne corrélation est obtenue entre la vitesse initiale observée en présence de différentes concentrations de **8**, et la valeur calculée de  $[(\mathbf{1.2.8})]$  dans les mêmes conditions. La corrélation est optimale pour une valeur de  $K = 65000\text{ M}^{-1}$ . Cette valeur est plus importante (d'un facteur 4) que celle trouvée au chapitre IV. La différence reflète sans doute la plus grande affinité pour l'adénine des sites récepteurs substitués par un aromatique que celle de ceux substitués par une chaîne aliphatique.

Pour  $K = 65000\text{ M}^{-1}$ , la valeur calculée de  $[(\mathbf{1.2.8})]$  est  $0.011\text{ mM}$  pour un équivalent de **8** (soit  $0.05\text{ mM}$ ). Cela signifie que seulement 22 % des molécules de **8** sont impliquées dans des complexes productifs responsables de la catalyse, ce qui permet de corriger le facteur d'accélération à 700: dans les conditions de ces expériences, la réaction **1+2** est 700 fois plus rapide au sein de **8** qu'en solution.



**Grphe V-2.** Vitesse initiale observée ( $10^{-6} \cdot M^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) en fonction de la quantité de **8** (en eq.). Concentration de complexe productif (**1-2-8**) calculée pour les mêmes conditions avec une affinité adénine-récepteur de  $65000 M^{-1}$  (ligne continue). Concentration calculées pour  $K=22000 M^{-1}$  (ligne pointillée) et pour  $K=190000 M^{-1}$  (tirets). Noter qu'aucune échelle verticale n'est représentée pour les données calculées, puisqu'elle est différente pour chaque valeur de  $K$ .

### V-5° Conclusion et perspectives

Nous avons vu que les effets de liaisons peuvent résulter en des accélérations significatives des réactions bimoléculaires. La catalyse repose sur la capacité d'un bis-récepteur à tenir en étroite proximité les deux réactifs, et à maintenir cette stabilisation au cours de la réaction, en particulier pour les états de haute énergie. Les paramètres géométriques -taille, forme, rigidité- impliqués dans la complémentarité entre catalyseur et intermédiaire réactionnel déterminent l'efficacité de la catalyse.

Ces résultats laissent penser que le seuil de très grandes efficacités catalytiques ( $>10000$ ) n'est pas hors d'atteinte pour des systèmes entièrement synthétiques comme ceux présentés ici. Des améliorations notables devraient résulter si l'affinité du récepteur pour le substrat est encore plus élevée, et si l'ambiguïté entre les sites récepteur est levée en utilisant des interactions différentes avec chaque substrat. Une autre caractéristique souhaitable pour un catalyseur est l'utilisation de quantités catalytiques. Cela n'est possible que si le produit de la réaction n'est pas un inhibiteur trop puissant. L'objectif est donc de développer des systèmes exploitant les différences structurales entre intermédiaire réactionnel et produit: avec une forte affinité pour le premier et pas pour le second. Une autre option consiste à s'orienter vers des réactions dans

lesquelles des liens covalents sont détruits ou transférés plutôt que formés: les produits n'ont alors pas d'affinité plus grande que les réactifs.

Une limite à l'approche de la catalyse engagée dans ce chapitre réside dans la prévisibilité des résultats. Même en utilisant des modèles aussi simples et rigides que ceux présentés ici, la modélisation ne permet pas encore de prédire le positionnement des réactifs avec la précision souhaitable ( $< 1 \text{ \AA}$ ) pour anticiper les propriétés catalytiques.

Enfin, un moyen d'améliorer ces systèmes est sans doute de leur ajouter des groupes catalytiques qui apportent une stabilisation supplémentaire et spécifique des états de haute énergie. Nous avons vu par exemple que **8** a un faible effet accélérateur sur la réaction de **1** avec la butylamine. L'utilisation d'un espaceur fonctionnalisé de manière adéquate pourrait accroître cet effet. Si l'interprétation de la réactivité de **1** par rapport à celle de l'acétate de p-nitrophényle est correcte, le potentiel accélérateur d'une catalyse chimique intramoléculaire ou pseudo-intramoléculaire est important. Ce thème de recherche fait l'objet du chapitre suivant.

### V-6°) Partie expérimentale

**Généralités** (voir également au chapitre III). Les réactions sensibles à l'air ou à l'eau ont été effectuées sous argon dans de la verrerie séchée de manière appropriée (flamme ou étuve). Le tétrahydrofurane a été distillé sur sodium. Les spectres RMN ont été mesurés sur spectromètres Bruker AC 250 ou Varian 300. Les valeurs des déplacements chimiques sont données en parties par million (ppm), la référence étant prise sur les signaux résiduels des solvants deutérés (chloroforme, acétone ou DMSO). Des échantillons ont été analysés par spectrométrie de masse et spectrométrie de masse haute résolution.

La 5'-déoxy-5'-amino-2',3'-isopropylidène-adénosine<sup>12</sup> **2**, l'imide chlorure d'acide<sup>13</sup> **10** et le 3,6-dinitrocarbazole<sup>14</sup> ont été préparés en suivant des méthodes décrites dans la littérature.

**Cinétiques et Modélisation moléculaire.** Les méthodes utilisées sont identiques à celles décrites au chapitre IV.

**N,N'-(4,4'-biphénylène)-dicarbazole 11.** On chauffe à 240 °C pendant trois jours un mélange de 4,4'-dibromobiphényle (3 g), de carbazole (4.1 g, 2.5 eq.), de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> réduit en poudre fine (3.25 g, 2.5 eq.), de poudre de cuivre (0.2 g, 0.32 eq.), et de NMP (3 mL). Après refroidissement, on ajoute du toluène (40 mL) et la suspension est chauffée à reflux pendant 1h, refroidie, et filtrée sur célite. Le filtrat est lavé à l'eau (3x100 mL), séché (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et évaporé. Le résidu est dissous dans CCl<sub>4</sub> bouillant (quantité minimale). Après refroidissement à

<sup>12</sup> Kolb, M.; Danzin, C.; Barth, J.; Claverie, N. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 550.

<sup>13</sup> Jeong, K. S.; Tjivikua, T.; Muehldorf, A.; Deslongchamps, G.; Famulok, M.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 201.

<sup>14</sup> Grotta, H. M.; Riggle, C. J.; Bearsem, A. E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2474.

température ambiante, on filtre le précipité de carbazole formé. Le filtrat est réduit à un faible volume et purifié par chromatographie sur gel de silice, en éluant avec CCl<sub>4</sub>. Le produit est un solide blanc (2.5 g, 55 %).

Point de fusion 281°C; RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.27 (d, J=7.8Hz, 4H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 4H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 4H), 7.48 (m, 8H), 7.29 (m, 4H); IR (KBr) 1601, 1508, 1448, 1334, 1226, 828, 750, 718 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>36</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub> 484.19395, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 484.19373.

**Biphényl bis-récepteur 3.** Une suspension de 9,9'-(4,4'-biphénylène)-dicarbazole **11** (137 mg) dans AcOH/Ac<sub>2</sub>O (5 mL/10 mL) est chauffée à 35°C et on ajoute du nitrate de cuivre (II) hémipentahydrate (1.5 g) par petites quantités. On agite à 35°C pendant 4 jours, en protégeant de l'humidité (CaCl<sub>2</sub>), et le mélange est jeté sur de la glace. Le solide est filtré, lavé avec NH<sub>4</sub>OH, puis à l'eau, et séché (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>). On prépare une suspension de ce produit dans du DMF (10 mL). On ajoute du Pd/C (10 %, 30 mg) et le mélange est hydrogéné à pression atmosphérique pendant 48h. La suspension est filtrée sur célite, et le filtrat est évaporé pour donner un solide noir, identifié par RMN <sup>1</sup>H comme majoritairement le dérivé 3,3',6,6'-tétraamino-dicarbazole (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.95 (d, J=7.9Hz, 4H), 7.65 (d, J=8.1Hz, 4H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 4H), 7.15 (s, 4H), 6.73 (d, J=8.1Hz, 4H), 4.82 (large s, 8H)). Une solution de ce produit brut (26 mg) et d'imide chlorure d'acide **10** (70 mg, 4.5 eq.) dans de la pyridine anhydre (1 mL) est chauffée au reflux pendant 4h. La pyridine est distillée et le résidu est séché, puis purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 1/99 méthanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc cassé (35 mg).

Point de fusion 310-315°C (déc.); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.39 (s, 4H), 9.25 (s, 4H), 8.33 (s, 4H), 8.10 (d, J=8.1Hz, 4H), 7.76 (d, J=8.1Hz, 4H), 7.51 (d, J=9.3Hz, 4H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 4H), 2.69 (d, J=13.4Hz, 8H), 2.03 (d, J=13.5Hz, 4H), 1.79 (m, 8H), 1.60-1.00 (m, 52H), 0.88 (t, J=6.7Hz, 24H), 0.81 (t, J=7.2Hz, 12H); IR (KBr) 3380, 3220, 2958, 1699, 1499, 1466, 1201, 805 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>108</sub>H<sub>136</sub>N<sub>10</sub>O<sub>12</sub>+H<sup>+</sup> 1766.04189, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (FAB) 1765.03392.

**N,N'-(2,6-pyridinylène)-dicarbazole 12.** Un mélange de 2,6-dibromo-pyridine (1 g), de carbazole (2.8 g, 4 eq.), de Cu<sub>2</sub>O (2.7 g, 4.5 eq.) et de xylènes (3 mL) est chauffé à reflux pendant 3 jours. Après refroidissement, on ajoute du toluène (40 mL). La suspension est filtrée, et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est dissous dans CCl<sub>4</sub> bouillant (quantité minimale), et un précipité de carbazole se forme en refroidissant. Le précipité est filtré et le filtrat évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec CCl<sub>4</sub>. Rendement 600 mg.

Point de fusion 220°C; RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15 (d, J=7.4Hz, 4H), 8.14 (t, J=7.8Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.1Hz, 4H), 7.65 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.43 (t, J=7.8Hz, 4H), 7.34 (t, J=7.3Hz, 4H); IR (KBr) 1599, 1570, 1452, 1331, 1223, 1188, 1151, 800, 742, 720 cm<sup>-1</sup>; Masse

molaire calculée pour  $C_{29}H_{19}N_3$  409.15790, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 409.15688.

**Pyridinyl bis-récepteur 8.** On chauffe à 35°C une suspension de N,N'-(2,6-pyridinylène)-dicarbazole **12** (100 mg) dans un mélange AcOH/Ac<sub>2</sub>O (3 mL/6 mL) et on ajoute par petites portions du nitrate de cuivre (II) hémipentahydrate (0.7 g). Le mélange est protégé contre l'humidité (CaCl<sub>2</sub>), agité à 35°C pendant 24h, puis versé sur de la glace. Le précipité est filtré, lavé avec NH<sub>4</sub>OH, puis à l'eau, et séché (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>). Le solide obtenu est mis en suspension dans du DMF (10 mL). On ajoute du Pd/C (10 %, 20 mg) et le mélange est hydrogéné à pression atmosphérique pendant 48h. La suspension est filtrée sur célite, et le filtrat est évaporé à sec pour donner un solide noir, identifié par RMN <sup>1</sup>H comme majoritairement le dérivé 3,3',6,6'-tétraamino-dicarbazole (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.11 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8Hz, 4H), 7.44 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.13 (d, J=1.8Hz, 4H), 6.67 (dd, J<sub>a</sub>=8.8Hz, J<sub>b</sub>=1.8Hz, 4H) 4.90 (large s, 8H). Une solution de ce produit brut (30 mg), et d'imide chlorure d'acide **10** (80 mg) dans de la pyridine anhydre (1 mL) est chauffée à reflux pendant 4h. La pyridine est distillée et le résidu est séché, et purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 1/99 méthanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le produit (25 mg) est un solide blanc cassé.

Point de fusion 257-259°C; RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.40 (s, 4H), 9.28 (s, 4H), 8.36 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.32 (s, 4H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 4H), 7.78 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.47 (d, J=9.1Hz, 4H), 2.69 (d, J=13.4Hz, 8H), 2.03 (d, J=13.5Hz, 4H), 1.79 (m, 8H), 1.60-1.00 (m, 52H), 0.88 (t, J=6.7Hz, 24H), 0.81 (t, J=7.2Hz, 12H); IR (KBr) 3379, 2958, 1701, 1447, 1310, 1189, 803 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>101</sub>H<sub>131</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub>+H<sup>+</sup> 1691.00584, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (FAB) 1691.0149.

**Ethyl bis-récepteur 9.** A une suspension de 3,6-dinitrocarbazole (200 mg) et d'éther couronne 18-6 (206 mg, 1 eq) dans du THF anhydre (10 mL) on ajoute une solution de tBuOK dans du THF (1 M, 777 μL). Une solution rouge sombre se forme et on ajoute du 1,2-dibromoéthane (27 μL, 0.4 eq.). Le mélange est chauffé à reflux sous atmosphère anhydre pendant 24h. Le précipité formé est filtré, lavé avec du THF et séché. Le solide jaune est identifié par RMN comme le N,N'-(éthylène)-3,6,3',6'-tétranitro-dicarbazole. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.28 (s, 4H), 8.11 (d, J=9.3Hz, 4H), 7.31 (d, J=9.1Hz, 4H), 5.10 (s, 4H). On prépare une suspension de ce produit brut (21 mg) et de Pd/C (10%, 20 mg) dans du DMF (4 mL) et le mélange est chauffé à 100°C sous une atmosphère d'hydrogène pendant 4h, puis à température ambiante pendant 10h. Le catalyseur est filtré et le filtrat évaporé à sec. On ajoute de l'imide chlorure d'acide **10** puis de la pyridine (3 mL) et le mélange est chauffé à reflux pendant 3h, puis évaporé à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Rendement 39 mg (solide blanc).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.42 (s, 4H), 9.12 (s, 4H), 7.97 (s, 4H), 7.25 (système AB, 8H), 4.80 (s, 4H), 2.69 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 8H), 2.03 (d,  $J=13.5\text{Hz}$ , 4H), 1.79 (m, 8H), 1.60-1.00 (m, 52H), 0.88 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 24H), 0.81 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 12H); IR (KBr) 3379, 3227, 2958, 2872, 1698, 1467, 1381, 1308, 1196, 802  $\text{cm}^{-1}$ ; Masse molaire calculée pour  $\text{C}_{98}\text{H}_{132}\text{N}_{10}\text{O}_{12}+\text{H}^+$  1642.01059, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (FAB) 1642.0151.

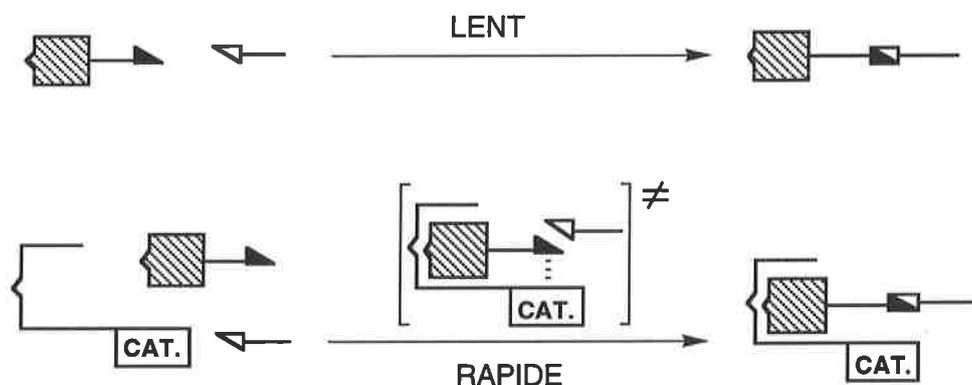


## CHAPITRE VI

### CATALYSE CHIMIQUE: RECONNAISSANCE MOLECULAIRE ET STABILISATION POLAIRE D'UN INTERMEDIAIRE REACTIONNEL.

#### VI-1°) Introduction

Les études présentées aux chapitres IV et V ont permis d'explorer le potentiel des effets de liaison dans des réactions bimoléculaires. Les facteurs d'accélération observés ( $>10^2$ ) sont suffisamment grands pour être d'intérêt dans le domaine de la catalyse. Ces effets résultent essentiellement d'une diminution des entropies d'activation de la réaction. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés au terme enthalpique: la stabilisation polaire spécifique des états de haute énergie de la réaction. Le principe est illustré figure VI-1. Il consiste à nouveau à utiliser la reconnaissance moléculaire pour piéger un réactif dans un environnement (la cavité du récepteur) complémentaire d'un état de haute énergie de la réaction qui permettent sa stabilisation. Mais cette fois, la complémentarité entre récepteur et intermédiaire réactionnel ou état de transition n'est pas seulement géométrique, mais aussi chimique.

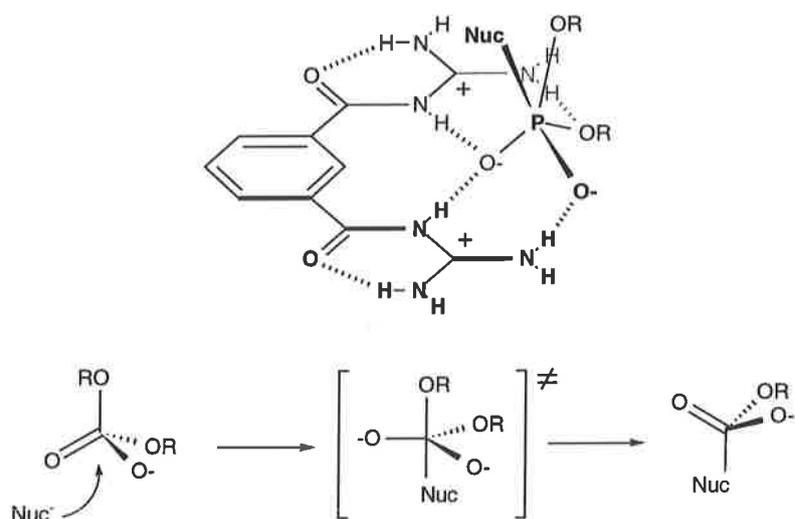


**Figure VI-1.** CAT. représente un groupe catalytique stabilisant un état de haute énergie de la réaction.

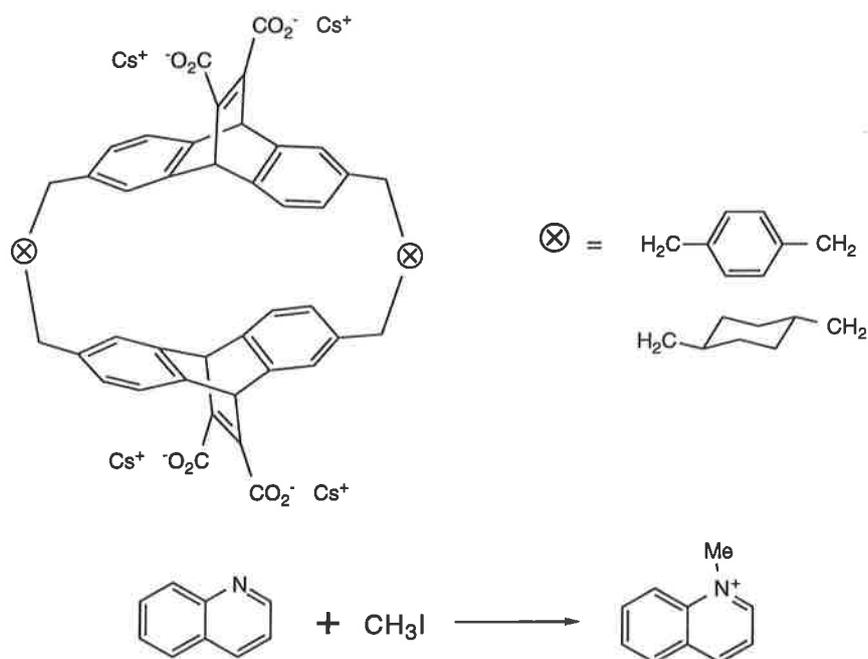
Des exemples peu nombreux de systèmes synthétiques fonctionnant sur ce principe sont décrits dans la littérature.<sup>1</sup> Hamilton *et al.*<sup>1a</sup> ont étudié l'attaque nucléophile d'un phosphodiester dans l'acétonitrile (figure VI-2). Un récepteur portant deux groupes guanidiniums lie le phosphate de départ mais stabilise encore plus l'intermédiaire trigonal bipyramidal, et en conséquence, catalyse la réaction. La meilleure complémentarité du récepteur pour l'intermédiaire est issue de la présence de deux charges négatives dans ce dernier (au lieu d'une seule pour le produit de départ), complémentaires des deux charges positives du récepteur.

<sup>1</sup> (a) Jubian, V.; Dixon, R. P.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1120. (b) McCurdy, A.; Jimenez, L.; Stauffer, D. A.; Dougherty, D. A. *Ibid.*, 10314. (c) Tam-Chang, S.-W.; Jimenez, L.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2616. (d) Smith, J.; Ariga, K.; Anslyn, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 362.

Dougherty *et al.*<sup>2b</sup> ont élaboré un cyclophane hydrosoluble ayant dans l'eau une affinité plus grande pour certains cations organiques que pour de simples noyaux aromatiques (figure VI-3). Cette affinité résulte des interactions attractives entre la charge positive du cation et les orbitales  $\pi$  du cyclophane, partiellement chargées négativement. En conséquence, ces récepteurs se sont révélés des catalyseurs de la formation d'une charge positive sur un substrat non chargé. Avec un excès d'iodure de méthyle, la quinoline est méthylée 30 à 40 fois plus vite à l'intérieur du cyclophane qu'en son absence: l'état de transition, polaire, ressemble au produit et est davantage stabilisé par l'association que le produit de départ



**Figure VI-2.** Catalyse de l'attaque nucléophile d'un phosphodiester par stabilisation de l'intermédiaire trigonal bipyramidal.



**Figure VI-3.** Catalyse de la méthylation de la quinoline par un cyclophane.

## VI-2°) Présentation du système et modélisation

C'est avec la connaissance de ces exemples que nous avons tenté d'appliquer ce principe à la réaction mise au point dans les chapitres précédents: l'attaque nucléophile d'une adénosine ester de p-nitrophényle par une amine primaire dans le chloroforme. Nous avons donc essayé de modifier un récepteur à adénine **4** de telle sorte que la réaction de l'ester **1** avec la n-butylamine **2** pour donner l'amide **3** soit plus rapide au sein du récepteur (voir figure VI-4).

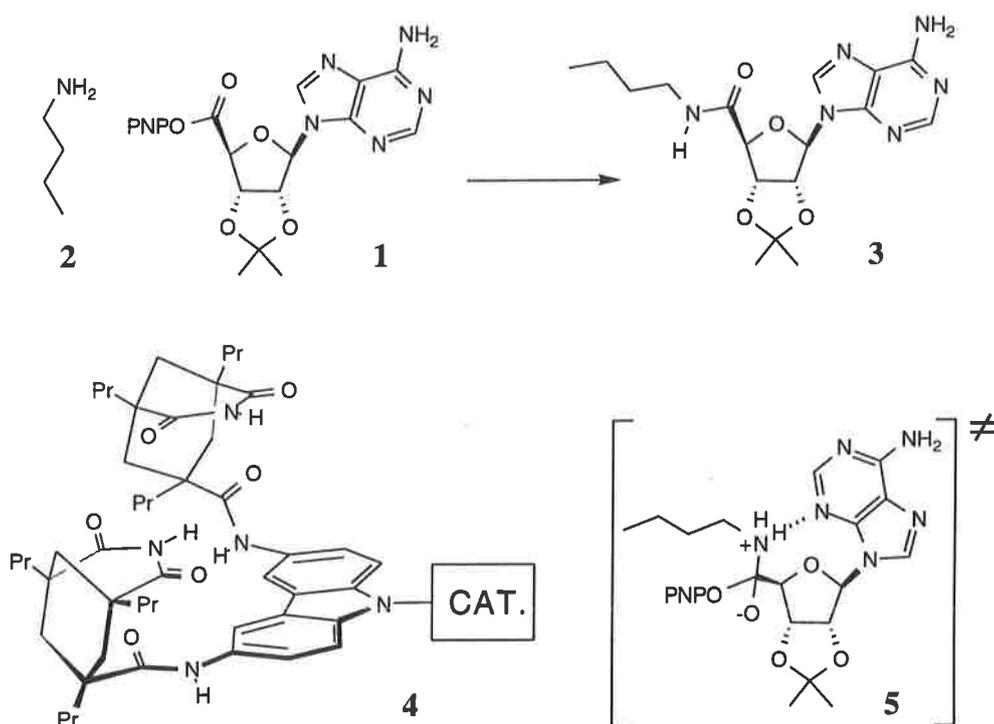


Figure VI-4. PNP représente p-nitro-phényle, et CAT. un groupe catalytique.

Le mécanisme généralement accepté pour ces réactions en milieu apolaire fait intervenir la rupture de l'intermédiaire réactionnel **5** comme étape limitante.<sup>2</sup> Des molécules pouvant stabiliser le groupe ammonium de l'intermédiaire (bases de liaisons hydrogènes), ou aider sa déprotonation (bases, catalyseurs tautomériques) sont des catalyseurs.<sup>3</sup> Su et Watson ont mené une étude comparative montrant que l'activité catalytique se corrèle avec la capacité à former une liaison hydrogène et pas avec la basicité dans l'eau.<sup>3a</sup> Des groupes comme la pyridine N-oxyde et les oxydes de phosphine ou d'arsine sont particulièrement efficaces. Des études monographiques de l'activité des carboxylates<sup>3b</sup> et des glycols polyéthyléniques<sup>3c</sup> ont aussi été publiées. Un élément remarquable de cette catalyse est que les accélérations ne sont observées qu'en présence de concentrations relativement élevées de catalyseurs, généralement plusieurs centaines de fois celles des réactifs. La perspective d'une activité catalytique importante en

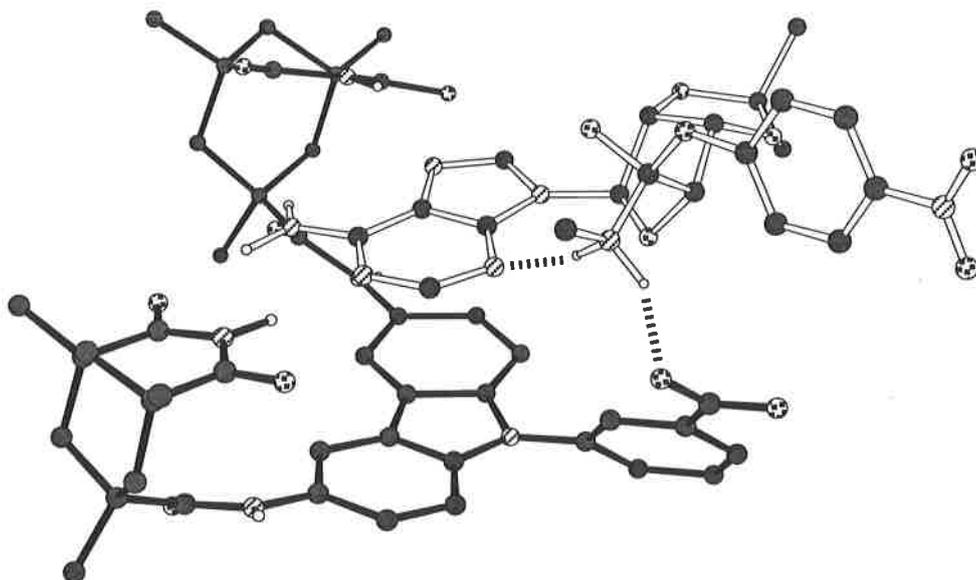
<sup>2</sup> Menger, F. M.; Smith, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3824.

<sup>3</sup> (a) Su, C.-W.; Watson, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1854. (b) Menger, F. M.; Vitale, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4931. (c) Thea, S.; Cevasco, G.; Guanti, G.; Petrillo, G. *Gaz. Chim. It.* **1988**, *118*, 607. (d) Hogan, J. C.; Gandour, R. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 55.

présence d'un équivalent (ou moins) de catalyseur est donc ouverte. Nous avons tenté d'y parvenir en utilisant les hautes concentrations apparentes de groupes fonctionnels au sein de complexes récepteur-substrat.

Deux approches complémentaires ont été abordées. La première est l'utilisation de la modélisation moléculaire dans le but de prédire un positionnement des groupes catalytiques pour une catalyse efficace. La deuxième est la mise au point d'un test qui permette d'évaluer rapidement l'activité catalytique et rendent possible le screening d'un grand nombre de composés, et éventuellement de mélanges. Pour cette deuxième approche, il a suffi d'étudier la réaction dans des conditions de pseudo-premier ordre. L'adénosine ester et éventuellement le récepteur sont présents en concentrations faibles (0.05 mM), et la butylamine est en excès (5 mM). La réaction est environ cent fois plus rapide qu'en présence d'un seul équivalent d'amine, et est achevée en 20 min.

La modélisation a permis d'établir la proximité, au sein du complexe, entre le groupe ammonium de l'intermédiaire réactionnel et des substituants sur un noyau phényle, en méta de l'atome d'azote du carbazole. L'exemple présenté figure IV-5 est le résultat d'une recherche de conformation MacroModel/SUMM<sup>4</sup> de 1000 étapes, avec le champ de force AMBER\* et en simulant le solvant (CHCl<sub>3</sub>) par la méthode GB/SA.<sup>5</sup> La distance calculée entre l'atome d'azote de l'ammonium et l'atome d'oxygène du groupe carboxylate du récepteur est de l'ordre de 2.6 Å, ce qui est relativement court pour une liaison hydrogène.



**Figure VI-5.** Structure prédite d'un complexe entre l'intermédiaire réactionnel et un récepteur fonctionnalisé par un groupe phényle substitué en méta du carbazole par un carboxylate, montrant les liaisons hydrogènes avec l'ammonium. Les hydrogènes liés aux carbones ne sont pas représentés. La recherche de conformation Monte-Carlo a été réalisée en remplaçant par des groupes méthyles les groupes propyles des sous-unités dérivées du triacide de Kemp et le groupe butyle de l'amine. La configuration R ou S du carbone C5' de l'adénosine a été choisie arbitrairement. Aucun contre-ion n'a été utilisé pour le carboxylate.

<sup>4</sup> Goodman, J. M.; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 1110.

<sup>5</sup> Voir la partie expérimentale du chapitre IV pour les références.

Le travail présenté dans ce chapitre se déroule en trois temps. 1) synthèse d'une série de récepteurs fonctionnalisés par des groupes catalytiques; 2) étude de leur activité sur la réaction **1+2**; 3) introduction de groupes catalytiques dans des bis-récepteurs comme ceux présentés au chapitre V afin de combiner la stabilisation polaire de l'intermédiaire réactionnel avec les effets de liaison. Ce travail a donné lieu à une publication (Ivan Huc, Roland J. Pieters, Julius Rebek, Jr. *Intracomplex Catalysis of Acylation Reactions* *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11592).

### VI-3°) Synthèse

La synthèse des récepteurs fonctionnalisés est présentée figure VI-6. La stratégie est la même que celle introduite au chapitre V. Le substituant de l'azote du carbazole est introduit en début de synthèse. Dans le cas de la préparation de l'ester **6**, la substitution nucléophile aromatique se fait au reflux de xylènes, en présence de Cu<sub>2</sub>O. L'utilisation de conditions plus dures (reflux de NMP par exemple) conduit de manière inattendue à la substitution du groupe méthyle de l'ester par l'amine aromatique (le benzoate est alors le groupe partant). Pour le dérivé **18**, la substitution se fait très proprement (ccm) dans la NMP en présence de Cu<sup>0</sup> et K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Aucune purification du produit par chromatographie n'est nécessaire et ce dernier est obtenu pur par simple recristallisation.

La nitration des composés **6** et **18** produit des mélanges d'isomères 1,6 et 3,6-dinitro qui sont séparés par chromatographie après hydrogénation. Dans le cas du composé **18**, la nitration n'est pas complète en utilisant les conditions les plus douces (AcOH/HNO<sub>3</sub>, 2/1, à 70°C), et se fait mieux avec Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> dans Ac<sub>2</sub>O/AcOH. Cette moindre réactivité résulte peut-être de l'effet électro-attracteur du cycle pyridine sur le noyau carbazole. Les étapes de condensation des amines avec le chlorure d'acide **8** dans la pyridine au reflux, ou avec le chlorure de triméthyl-acétyle dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 0°C se font avec de bons rendements. Les produits de ces réactions sont systématiquement purifiés par chromatographie sur gel de silice (plusieurs colonnes sont menées consécutivement si nécessaire).

Une fois les différentes parties des récepteurs assemblées, ceux-ci peuvent être fonctionnalisés. Le groupe ester de **9** est saponifié pour donner l'acide **10**. Aucune trace d'hydrolyse des groupes amides et imides de **9**, très encombrés, n'est détectée pendant la réaction. L'acide **10** est converti en un ester actif en présence d'un phénol et de EDC comme agent de couplage. Sous un courant d'amine anhydre (NH<sub>3</sub>, MeNH<sub>2</sub>), l'ester donne les amides **11** et **12**. En présence d'un équivalent d'hydroxyde de tétrabutylammonium, et après déshydratation (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), l'acide **10** donne le sel **13**. Enfin, le groupe pyridine de **19** est oxydé en son dérivé N-oxyde par l'acide 3-chloro-perbenzoïque dans CHCl<sub>3</sub> à température ambiante. Le produit est séparé du réactif de départ par chromatographie sur alumine basique et caractérisé par un déplacement des signaux RMN <sup>1</sup>H des protons du groupe pyridine vers les champs forts (de 0.2 à 0.4 ppm).

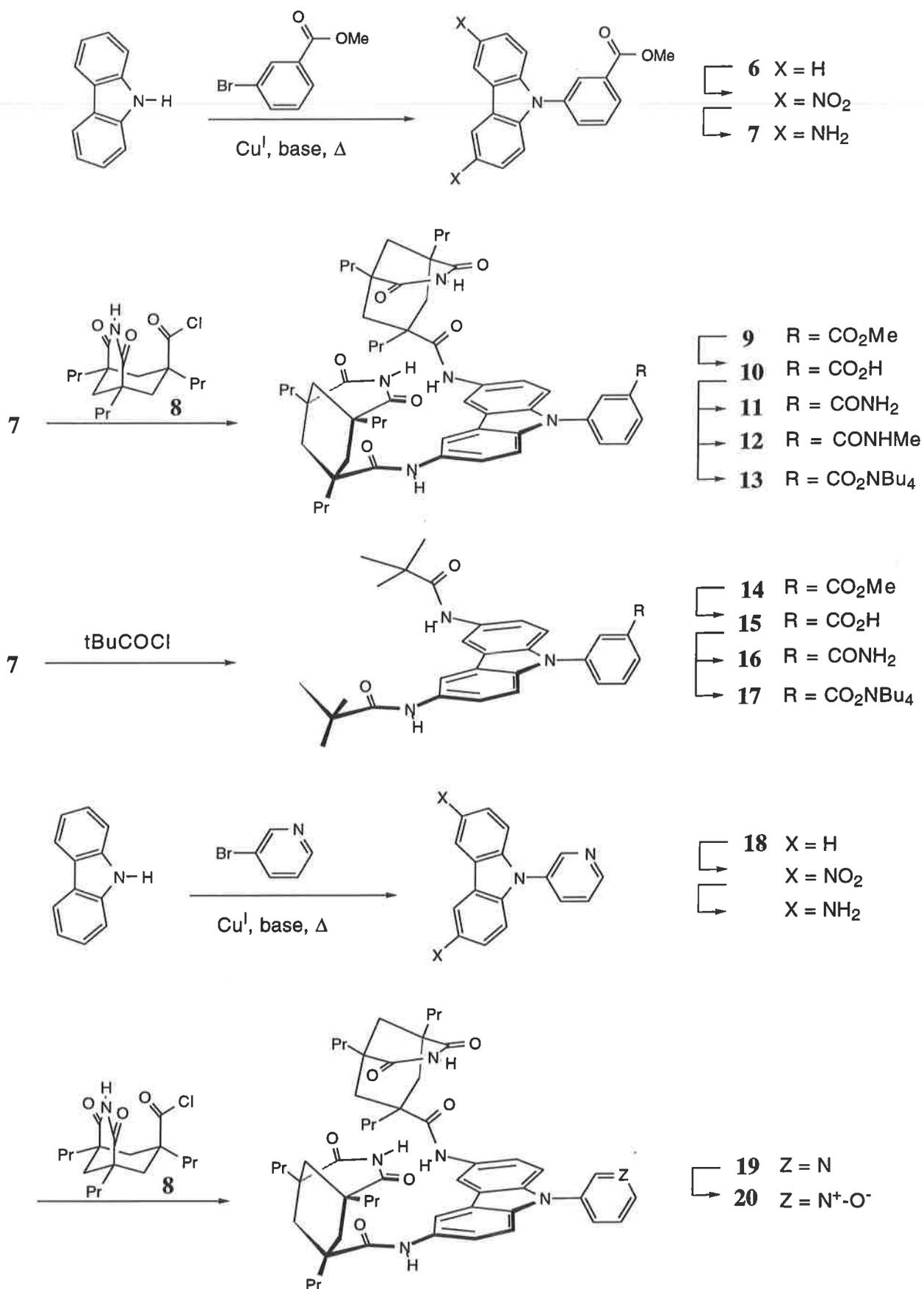


Figure VI-6.

Afin d'évaluer le rôle du positionnement des groupes catalytiques sur le récepteur, les composés parasubstitués présentés figure VI-7 ont aussi été préparés. Leur synthèse est décrite dans la littérature.<sup>6</sup>

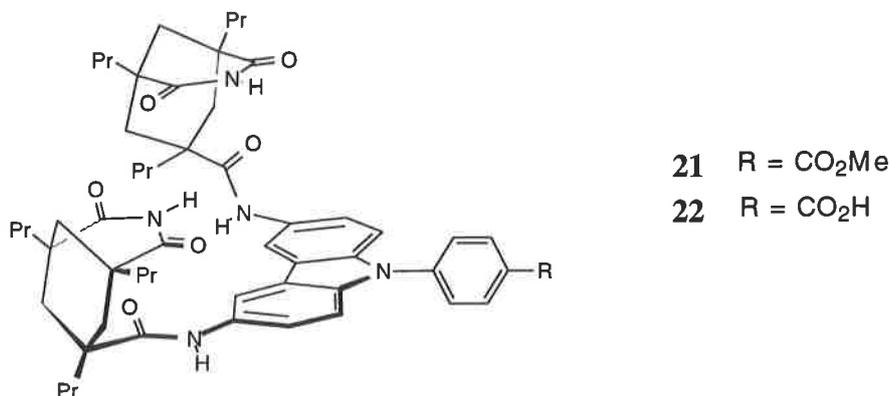


Figure VI-7.

#### VI-4°) Résultats cinétiques et discussion

La réaction entre **1** et la n-butylamine **2** dans CHCl<sub>3</sub> à 25°C se déroule de manière semblable à celle étudiée aux chapitres IV et V, où l'amine nucléophile est une 5-amino- adénosine (la butylamine est légèrement plus réactive). En présence de triéthylamine (4 mM), la vitesse initiale d'aminolyse de **1** (0.05 mM) par **2** (5 mM, 100 eq.) est  $6.8 \cdot 10^{-7} \text{ M} \cdot \text{min}^{-1}$ .<sup>7</sup> En présence des récepteurs fonctionnalisés (0.05 mM, 1 eq.), cette vitesse initiale peut-être multipliée par un facteur 10<sup>2</sup>. Les résultats sont rassemblés dans le tableau VI-1 et montrent une grande variabilité des accélérations observées avec la nature du groupe catalytique.

Ces accélérations sont interprétées comme la conséquence de hautes concentrations effectives des groupes catalytiques dans les complexes entre **1** et les récepteurs. Un certain nombre de résultats viennent corroborer l'hypothèse de la nature associative du mécanisme. Premièrement, les contrôles effectués avec les dérivés **14-17** (1 eq.) ont montré que ces composés n'ont pas d'effet sur la vitesse de réaction. Ces molécules portent tous les groupes fonctionnels des composés **9-13**, à l'exception des éléments de reconnaissance. En fait, à 0.05 mM, aucun composé testé n'a montré un effet sur la vitesse de réaction. La 4-diméthylamino-pyridine par exemple, un catalyseur nucléophile classique de ces réactions, est inactive. Deuxièmement, la présence de 100 eq. de benzamide (5 mM) ne résulte pas non plus en une augmentation de la vitesse. Cela montre que la concentration effective du groupe amide de **11** au sein du complexe est considérablement supérieure à cent fois sa concentration réelle. Troisièmement, des vitesses de réaction plus faibles sont observées si l'on ajoute au mélange

<sup>6</sup> Kato, Y.; Conn, M. M.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3275.

<sup>7</sup> Bien que la triéthylamine ne soit pas nécessaire lorsqu'un excès de butylamine est présent, des conditions expérimentales identiques à celles des études présentées aux chapitres IV et V sont maintenues pour permettre des comparaisons.

réactionnel un compétiteur pour l'association comme la 9-éthyl-adénine. Par exemple, dans le cas de **13**, la présence de [9-Et-Ad]= 0.5 mM (10 eq.) résulte en une diminution de l'accélération par un ordre de grandeur.

**Tableau VI-1.** Rapport entre les vitesses initiales (calculées à partir des 10 % initiaux) de la réaction **1+2**, en présence et en absence de 0.05 mM (1 eq.) de différents récepteurs fonctionnalisés par un groupe catalytique (accélération observée). Les écarts type à la valeur moyenne sont  $\pm 20$  %. Les conditions expérimentales sont: [1]=[récepteur]= 0.05 mM; [BuNH<sub>2</sub>]= 5 mM; [Et<sub>3</sub>N]= 4 mM dans CHCl<sub>3</sub> à 25°C.

<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">             ----- CAT.           </div>		Accél. Obs.		
<b>21</b>		1.2	<b>11</b>	
<b>22</b>		2	<b>12</b>	
<b>9</b>		3	<b>13</b>	
<b>10</b>		8	<b>20</b>	

Dans le cas du composé le plus actif **13**, les données U.V. ont été confirmées par une expérience de contrôle RMN <sup>1</sup>H. Après 40s, les intégrations montrent que l'aminolyse de **1** (0.05 mM) par **2** (5 mM) est avancée à plus de 95 % en présence de **13** (0.05 mM) et seulement 5 % en son absence.

Puisque les complexes moléculaires impliquant les composés carbonylés **9-13** ont tous la même géométrie, les différentes activités observées pour ces composés reflètent leur capacité intrinsèque à stabiliser l'état de transition pour la rupture de l'intermédiaire tétraédrique. Les carbonyles d'esters ont une faible affinité de liaison hydrogène dans les solvants chlorés;<sup>8</sup> les amides, plus basiques,<sup>9</sup> ont un effet sensiblement supérieur sur la vitesse de réaction. L'amide *primaire* **11** n'a pas, dans la limite de précision de ces expériences, d'activité plus grande que l'amide *secondaire* trans **12**. Une catalyse concertée ou tautomérique par **11** est donc peu probable. Une basicité encore plus élevée est sans doute à l'origine de la grande activité du carboxylate **13**. Les pKa d'un acide carboxylique et d'un ammonium semblent peu différents en

<sup>8</sup> Besseau, F.; Laurence, C.; Berthelot, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 485.

<sup>9</sup> Le Questel, J. Y.; Laurence, C.; Lachkar, M.; Helbert, M.; Berthelot, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 2091.

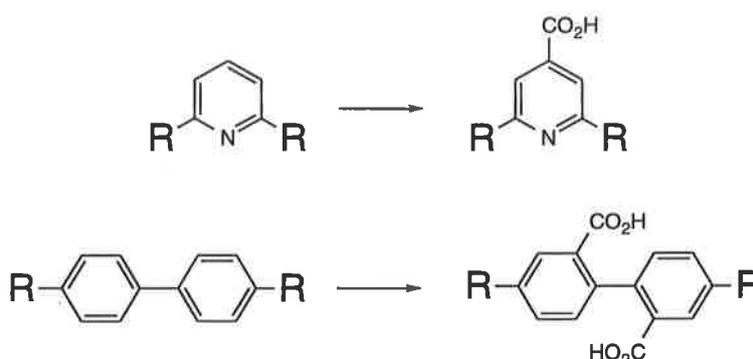
milieu apolaire (à la différence de l'eau).<sup>10</sup> La formation d'une liaison hydrogène de basse énergie avec **13** pourrait donc également être la cause de son activité catalytique.<sup>11</sup> L'activité catalytique de l'acide correspondant, **10**, peut être attribuée à sa partielle déprotonation par le grand excès de bases présent.

Enfin, la plus faible activité des dérivés para-substitués **21** et **22** illustre l'importance du positionnement des groupes catalytiques dans un complexe de géométrie favorable. La structure prédite pour le complexe avec le carboxylate **13** (figure VI-5) montre que pour **13**, la formation d'une liaison hydrogène avec le groupe ammonium de l'intermédiaire est compatible avec une conformation de basse énergie de l'interaction adénine-récepteur. Cette liaison hydrogène n'est pas possible pour **22**; ces interactions ne sont pas additives et ne résultent pas en une stabilisation spécifique de l'intermédiaire.

En conclusion, des accélérations significatives peuvent résulter des grandes concentrations effectives de groupes catalytiques dans un complexe récepteur-réactif. Le positionnement relatif du réactif et des groupes catalytiques déterminent l'efficacité de la catalyse.

#### VI-5°) Combinaison de la catalyse chimique et des effets de liaison

Nous avons tenté de combiner les effets de liaison observés dans le système présenté au chapitre V et la stabilisation polaire de l'intermédiaire, en fonctionnalisant les espaceurs des bis-récepteurs par des groupes catalytiques. La réaction à catalyser est de nouveau le couplage de l'ester **1** avec la 2',3'-O-isopropylidène-5'-déoxy-5'-amino-adénosine, dans des conditions stœchiométriques (0.05 mM). L'objectif est d'utiliser la présence des deux sites récepteurs pour assurer un faible terme d'entropie d'activation de la réaction et le groupe polaire pour stabiliser les états de haute énergie de l'étape déterminante.



**Figure VI-8.** Possibilités de fonctionnalisation d'espaceurs par des groupes catalytiques. R représente un groupe récepteur.

<sup>10</sup> Kokesh, F. C.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7270.

<sup>11</sup> (a) Cleland, W. W.; Kreevoy, M. M. *Science* **1994**, *264*, 1887. (b) Frey, P. A.; Whitt, S. A.; Tobin, J. B. *Science* **1994**, *264*, 1927.

Comme nous venons de le voir, un bon groupe catalytique est un dérivé carbonylé sur un noyau phényle, positionné en méta de l'azote du carbazole. Nous avons examiné deux géométries différentes d'espaceurs compatibles avec cette fonctionnalisation (voir figure VI-8). Un espaceur para-biphénylène peut être fonctionnalisé de manière symétrique par deux groupes catalytiques,<sup>12</sup> et un espaceur méta-phénylène (ou dans notre cas 2,6-pyridinylène) a une position libre en méta des deux groupes récepteurs. La synthèse de ces composés requiert dans un premier temps la préparation des espaceurs bromés aux positions de substitution et portant un précurseur d'acide carboxylique.

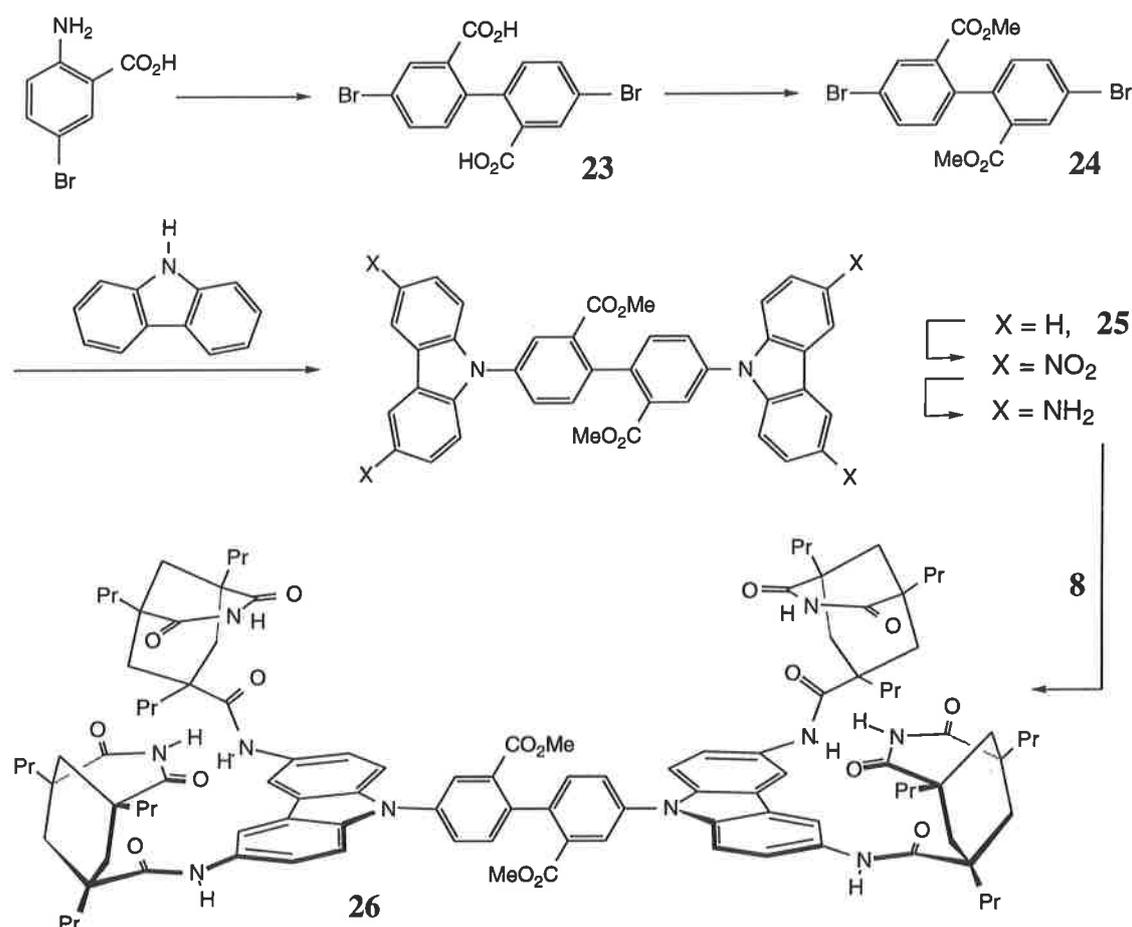


Figure VI-9

La synthèse du dérivé biphénylène fonctionnalisé est schématisée figure VI-9. L'espaceur **23** est obtenu à partir de l'acide 5-bromo-anthranilique par couplage réducteur du diazonium, en présence de Cu<sup>I</sup>. Le diester **24** est produit en traitant le diacide deux fois successivement avec SOCl<sub>2</sub> et MeOH: le diacide donne d'abord l'anhydride cyclique, puis l'acide ester, puis le chlorure d'acide ester et enfin le diester. La substitution nucléophile des bromes de l'espaceur par

<sup>12</sup> Nous avons vu au chapitre V que dans la marge des erreurs expérimentales, la géométrie de l'espaceur biphénylène ne conduit pas à un effet de liaison, ce qui réduit l'intérêt d'une fonctionnalisation par un groupe catalytique. La synthèse de l'espaceur biphénylène fonctionnalisé ayant été entreprise avant que les résultats sur les effets de liaison soient disponibles, elle a été menée à bien et est présentée ici.

l'amine du carbazole se fait en présence de  $\text{Cu}_2\text{O}$  au reflux de xylènes. Le composé **25** est alors nitré pour donner majoritairement le dérivé 3,6,3',6'-tétranitro. Ce dernier est hydrogéné et les amines sont condensées avec le chlorure d'acide **8** pour donner **26**.

Ce dernier n'a cependant pas d'effet mesurable sur la vitesse de réaction de **1** avec l'amino-adénosine. Cela confirme les résultats obtenus avec le dérivé biphenylène non substitué, et montre que la présence des groupes esters seuls ne suffit pas à produire une accélération. Nous n'avons pas cherché à passer des groupes esters à des fonctions d'une meilleure efficacité catalytique (acide, carboxylate).

La synthèse du dérivé pyridinylène est schématisée figure VI-10. Comme pour l'espaceur non fonctionnalisé, un dérivé de la pyridine est préféré à un dérivé du benzène du fait de la plus grande accessibilité aux composés méta-dihalogénés, et de la plus grande réactivité des noyaux pauvres en électrons dans l'étape de substitution nucléophile aromatique. L'acide 1,6-dihydroxy-4-pyridinecarboxylique, commercial, est aisément converti en son dérivé dibromé en présence d'oxyde de tribromure de phosphore à  $180^\circ\text{C}$ . La substitution des bromes par des noyaux carbazoles ne pose pas de problème particulier.

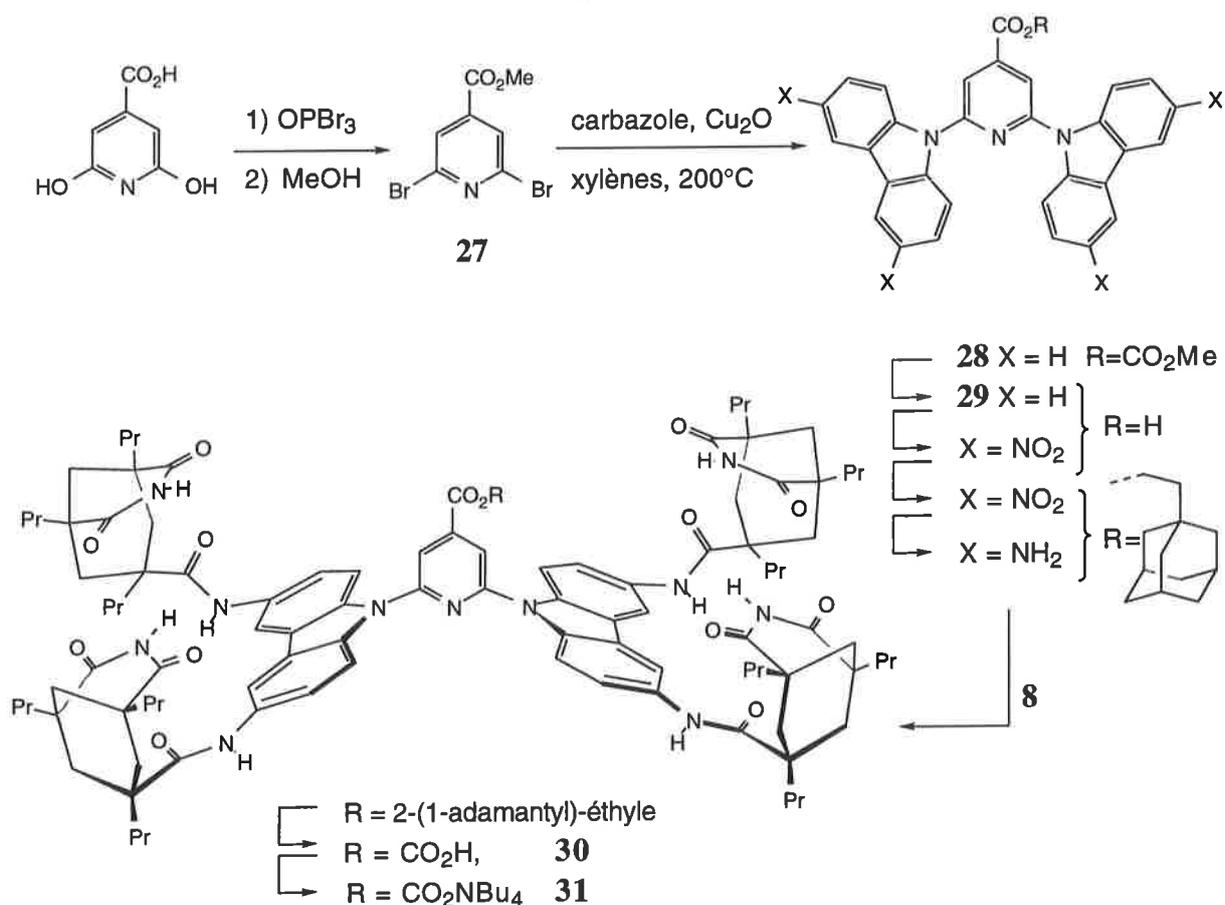


Figure VI-10.

La nitration de **28** s'est heurtée à plusieurs difficultés. La première est qu'elle n'atteint le stade final de 4 groupes nitros avec aucune des conditions typiques de nitration, même après

plus d'une semaine. Il ne s'agit pas d'un problème de réactivité mais de solubilité. A partir de deux groupes nitro, le produit a complètement précipité et ne réagit que très lentement. Des traces de trinitro sont détectées sur le spectre RMN du brut. Dans des conditions de nitration plus dures ( $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ ), la sélectivité de la réaction est perdue, et les noyaux carbazoles peuvent être substitués par plus de deux groupes nitros. Nous sommes donc passés à l'acide **29** par saponification de l'ester de **28**. La nitration de l'acide, plus soluble dans AcOH, est complète après une semaine. La deuxième difficulté intervient alors, car le rapport entre isomères 1,6 et 3,6 dinitro n'est pas bon, et la fraction du composé désiré 3,6,3',6'-tétranitro n'excède pas 50 %. L'acide issu du brut de nitration est alors converti en son chlorure d'acide et celui-ci mis en présence de 2-(1-adamantyl)-éthanol. L'ester obtenu est soluble dans des solvants peu polaires ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF, EtOAc). Les isomères de la nitration peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice. On obtient ainsi le dérivé 3,6,3',6'-tétranitro pur. L'hydrogénation catalytique et le couplage avec le chlorure d'acide **8** se font alors très proprement. L'ester d'amantyl-éthyle, encombrant, est saponifié pour donner l'acide **30**, et celui-ci est converti en son sel de tétrabutylammonium **31**.

Les propriétés catalytique de ces composés ont été testées dans des conditions identiques à celles du chapitre V. Pour rappel, le facteur d'accélération de la réaction entre **1** et l'aminoadénosine par le dérivé pyridinylène dont l'espaceur n'est pas fonctionnalisé (1 eq.) est de 160. Sachant que le groupe acide carboxylique peut accélérer la butylaminolyse de **1** par un facteur de 8, il a été décevant d'observer que l'effet de **30** sur la vitesse de réaction entre **1** et l'aminoadénosine se limite à une accélération par un facteur 31. Malgré la compatibilité apparente des géométries de la catalyse et des effets de liaison, le groupe acide a un effet inhibiteur. Une interprétation à ce résultat est une simple gêne stérique du groupe acide qui perturbe la réaction des deux substrats, et qui n'est pas compensée par l'activité catalytique de l'acide.

Le carboxylate **31** produit une accélération de la réaction par un facteur 170. L'effet observé, supérieur à celui de l'acide, montre que catalyse et effets de liaison ont bien lieu en même temps. Mais la synergie des deux phénomènes n'est pas très bonne, et l'accélération globale est tout juste supérieure à celle observée en l'absence de groupe catalytique.

Le projet est toujours en cours d'étude. Des espaceurs N-oxydés sont envisagés du fait de la minime gêne stérique causée par l'atome d'oxygène. Une synergie complète des effets de liaison et de la catalyse devrait aboutir à une multiplication des accélérations, et donc à des facteurs de l'ordre de  $10^3$  ou  $10^4$ .

## VI-6°) Partie expérimentale

**a) Généralités.** Les réactions sensibles à l'air ou à l'eau ont été effectuées sous argon dans de la verrerie séchée de manière appropriée (flamme ou étuve). Le tétrahydrofurane et l'éther éthylique ont été distillés sur sodium. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été mesurés sur

spectromètres Bruker AC 250 ou Varian 300. Les valeurs des déplacements chimiques sont données en parties par million (ppm), la référence étant prise sur les signaux résiduels des solvants deutérés (chloroforme, acétone ou DMSO). Des échantillons ont été analysés par spectrométrie de masse et spectrométrie de masse haute résolution.

La 5'-déoxy-5'-amino-2',3'-isopropylidène-adénosine<sup>13</sup> **1** et l'imide chlorure d'acide<sup>14</sup> **18** ont été préparés en suivant des méthodes décrites dans la littérature.

## b) Synthèse des catalyseurs

**Butyl 2',3'-O-isopropylidène-5'-adénosinecarboxamide 5.** Un mélange de 2',3'-O-isopropylidène-5'-adénosine acide carboxylique<sup>15</sup> (100 mg), de EDC (265 mg, 4.5 eq.), de BuNH<sub>2</sub> (123 µL, 4 eq.), et de DMAP (3 mg) dans du THF anhydre (5 mL) est agité à température ambiante pendant 48h. Le solvant est évaporé et le résidu dissous dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (quantité minimale) et purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec EtOAc. Rendement 39 mg (solide blanc).

Point de fusion 154-155°C; RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.25 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.37 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 2.77 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.32, (s, 3H), 0.97 (m, 4H), 0.74 (t, J=6.1Hz, 3H); IR (KBr) 3298, 3158, 2960, 1727, 1677, 1604, 1531, 1478, 1380, 1331, 1248, 1208, 1158, 1093, 1060, 870, 790 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 376.18590, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (EI) 376.18573.

**N-(3-(méthoxycarbonyl)phényl)-carbazole 6.** Un mélange de 3-bromo-benzoate de méthyle (2.67 g), de carbazole (2.08 g, 1 eq.), et de Cu<sub>2</sub>O (4.44 g; 2.5 eq.) est mis en suspension dans du xylènes (4 mL). Le mélange est chauffé à reflux sous argon pendant 26h, puis refroidi à température ambiante, et on ajoute CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). La suspension est filtrée et le filtrat est évaporé pour donner une huile que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 4/6 toluène/hexanes. Rendement 3.02 g, 80.7 %.

Point de fusion 109°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.27 (m, 1H), 8.15 (m, 3H), 7.79 (m, 1H), 7.70 (dd, J<sub>a</sub>=J<sub>b</sub>=7.7Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 3.95 (s, 3H); IR (KBr) 3052, 1722, 1587, 1495, 1448, 1290, 1264, 1223, 1081, 756 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> 301.11028, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (EI) 301.10950.

**3,6-diamino-N-(3-(méthoxycarbonyl)phényl)-carbazole 7.** On met en suspension le composé **6** (400 mg) dans de l'acide acétique (7 mL). Le mélange est chauffé à 70°C et on ajoute

<sup>13</sup> Kolb, M.; Danzin, C.; Barth, J.; Claverie, N. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 550.

<sup>14</sup> Jeong, K. S.; Tjivikua, T.; Muehldorf, A.; Deslongchamps, G.; Famulok, M.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 201.

<sup>15</sup> Schmidt, R. R.; Schloz, U.; Schwille D. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 590.

de l'acide nitrique goutte à goutte (70.4%, 3.5 mL). Après trois heures à 70°C, la suspension est refroidie dans un bain de glace, et de l'eau est ajoutée. Le précipité jaune est filtré, lavé à l'eau, et séché. On dissout ce produit dans du DMF (10 mL) et on ajoute du Pd/C (10 %, 40 mg). La suspension est agitée à température ambiante sous une atmosphère d'hydrogène pendant 24h. Le catalyseur est filtré sur célite et lavé avec du THF. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 2/98 méthanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Rendement 260 mg, 59 %.

Point de fusion 210-212°C; RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.01 (t, J=1.7Hz, 1H), 7.94 (dt, J<sub>a</sub>=7.6Hz J<sub>b</sub>=1.4Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.73 (dd, J<sub>a</sub>=J<sub>b</sub>=7.8Hz, 1H), 7.11 (m, 4H), 6.70 (dd, J<sub>a</sub>=8.5Hz J<sub>b</sub>=2.1Hz, 2H), 4.82 (large s, 4H), 3.88 (s, 3H); IR (KBr) 3397, 3333, 3212, 1716, 1630, 1578, 1493, 1465, 1291, 1215, 1081, 808, 755 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 331.13208, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (EI) 331.13221.

**Imide ester de méthyle 9.** Une solution de 3,6-diamino-N-(3-(méthoxycarbonyl)phényl)-carbazole (120 mg, 0.36 mmol) et d'imide chlorure d'acide **8** (248 mg, 2 eq.) dans de la pyridine (2 mL) est chauffée à reflux pendant 4h. Le solvant est distillé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 1.5/97.5 méthanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Rendement 305 mg, 90%.

RMN <sup>1</sup>H (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.37 (s, 2H), 9.24 (s, 2H), 8.29 (d, J=1.3Hz, 2H), 8.07 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.83 (dd, J<sub>a</sub>=J<sub>b</sub>=8.0Hz, 1H), 7.48 (dd, J<sub>a</sub>=8.9Hz, J<sub>b</sub>=1.4Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (d, J=13.5Hz, 4H), 2.03 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.60-1.00 (m, 26H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.88 (t, J=6.7Hz, 12H), 0.81 (t, J=7.3Hz, 6H); IR (KBr) 3223, 2957, 2871, 1693, 1491, 1466, 1292, 1200, 798 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>56</sub>H<sub>71</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>+H<sup>+</sup> 942.53823, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (FAB) 942.5381.

**Imide acide 10.** L'imide ester de méthyle **9** (300 mg, 0.32 mmol) est dissous dans un mélange 1/1 éthanol/THF (40 mL). On ajoute une solution aqueuse de NaOH (1 N, 1.9 mL, 6 eq.) et le mélange est agité à température ambiante pendant 24h. La réaction est acidifiée avec une solution aqueuse de HCl (10 %) et évaporée. On ajoute de l'eau (10 mL) et on extrait le produit avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). La phase organique est évaporée et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange 15/85 méthanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Rendement 271 mg, 92 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.34 (s, 2H), 9.23 (s, 2H), 8.27 (d, J=1.5Hz, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.46 (dd, J<sub>a</sub>=8.7Hz, J<sub>b</sub>=1.5Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.7Hz, 2H), 2.67 (d, J=13.5Hz, 4H), 2.03 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.60-1.00 (m, 26H), 0.88 (t, J=6.7Hz, 12H), 0.81 (t, J=7.3Hz, 6H); IR (KBr) 3378, 2959, 2872, 1700, 1466, 1400, 1295, 1198, 807 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>55</sub>H<sub>69</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>+H<sup>+</sup> 928.52258, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (FAB) 928.5228.

**Imide amide primaire 11.** On mélange l'acide **10** (100 mg, 0.11 mmol), du pentafluorophénol (60 mg, 3 eq), de la 4-diméthylamino-pyridine (0.5 eq) dans du THF anhydre (3 mL) et on ajoute de l'EDC (62 mg, 3 eq). La suspension change en une solution et un solide blanc attaché au ballon (EDC urée). La solution est agitée à température ambiante pendant 20h, puis refroidie avec un bain de glace. On fait lentement buller un courant de NH<sub>3</sub> anhydre dans le mélange pendant 10min. Puis on agite à température ambiante pendant 1h. Le solvant est évaporé, et le résidu est dissous dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) et lavé avec une solution aqueuse de HCl (10%, 30 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL). La phase organique est évaporée et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 4/96 méthanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Rendement 58 mg (58%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.36 (s, 2H), 9.23 (s, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.14 (large s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.53 (large s, 1H), 7.48 (dd, J<sub>a</sub>=8.7Hz, J<sub>b</sub>=1.2Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.7Hz, 2H), 2.67 (d, J=13.5Hz, 4H), 2.03 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.60-1.00 (m, 26H), 0.88 (t, J=6.7Hz, 12H), 0.81 (t, J=7.3Hz, 6H); IR (KBr) 3377, 2958, 2871, 1699, 1522, 1466, 1387, 1293, 1198, 807 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>55</sub>H<sub>70</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>+H<sup>+</sup> 927.53857, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (FAB) 927.5438.

**Imide amide secondaire 12.** L'acide **10** (100 mg, 0.11 mmol) est traité comme pour la préparation de l'amide primaire **11**. On utilise de la méthylamine anhydre au lieu de NH<sub>3</sub>. Rendement 86 mg, 85%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.35 (s, 2H), 9.23 (s, 2H), 8.60 (m, 1H), 8.30 (s, J=1.8Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.48 (dd, J<sub>a</sub>=8.7Hz, J<sub>b</sub>=1.2Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.7Hz, 2H), 2.80 (d, J=3.3Hz, 3H), 2.67 (d, J=13.5Hz, 4H), 2.03 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.60-1.00 (m, 26H), 0.88 (t, J=6.7Hz, 12H), 0.81 (t, J=7.3Hz, 6H); IR (KBr) 3378, 2959, 2872, 1700, 1654, 1534, 1488, 1293, 1198, 807 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>56</sub>H<sub>72</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>+H<sup>+</sup> 941.55422, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (FAB) 941.5518.

**Imide carboxylate de tétrabutyl ammonium 13.** L'acide **10** (50 mg, 0.054 mmol) est dissous dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), et une solution de Bu<sub>4</sub>NOH dans du méthanol (1 M, 54 μL, 1 eq.) est ajoutée. Le solvant est évaporé, et le solide résiduel est séché sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.40 (s, 2H), 9.23 (s, 2H), 8.29 (s, 2H), 7.92 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.6Hz, 2H), 3.14 (m, 8H), 2.67 (d, J=13.5Hz, 4H), 2.03 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.60-1.00 (m, 42H), 1.00-0.70 (m, 30H); IR (KBr) 3383, 2959, 2872, 1700, 1570, 1466, 1364, 1293, 1182, 880, 806, 769 cm<sup>-1</sup>.

**3,6-bis(tertiobutylcarbonylamino)-N-(3-(méthoxycarbonyl)phényl)-carbazole 14.** A une solution de 3,6-diamino-N-(3-(méthoxycarbonyl)phényl)-carbazole **7** (120 mg, 0.36 mmol) dans du THF (5 mL) à 0°C on ajoute de la triéthylamine (0.14 mL, 3 eq) et du chlorure de triméthyl acétyle (0.13 mL, 3 eq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 4h puis évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 1/99 méthanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Rendement 175 mg, 97%.

Point de fusion 255-257°C; RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.31 (s, 2H), 8.48 (d, J=1.5Hz, 2H), 8.06 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.83 (dd, J<sub>a</sub>=J<sub>b</sub>=8.1Hz, 1H), 7.57 (dd, J<sub>a</sub>=8.8Hz, J<sub>b</sub>=1.8Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.27 (s, 18H); IR (KBr) 3315, 2957, 1731, 1651, 1587, 1514, 1368, 1292, 1268, 1214, 870, 803, 754, 691 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 499.24711, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 499.2467.

**3,6-bis(tertiobutylcarbonylamino)-N-(3-(hydroxycarbonyl)phényl)-carbazole 15.** L'ester de méthyle **14** est saponifié en suivant le même protocole que pour l'ester **9**. Rendement 55%.

Point de fusion 252°C; RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.31 (s, 2H), 8.48 (s, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 2H), 1.27 (s, 18H); IR (KBr) 2964, 1654, 1534, 1489, 1384, 1303, 1211, 807 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 485.23146, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 485.23109.

**3,6-bis(tertiobutylcarbonylamino)-N-(3-(aminocarbonyl)phényl)-carbazole 16.** L'acide **15** (50 mg, 0.1 mmol) est traité comme pour la préparation de l'amide primaire **11**. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 2.5/97.5 méthanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Rendement 38 mg, 78%.

Point de fusion 184-186°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.29 (s, 2H), 8.49 (s, 2H), 8.14 (large s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.54 (large s, 1H), 7.33 (d, J=8.7Hz, 2H), 1.28 (s, 18H); IR (KBr) 3332, 2960, 1654, 1528, 1489, 1397, 1209, 921, 808, 696 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 484.24744, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 484.24688.

**N-(3-pyridinyl)-carbazole 18.** Un mélange de 3-bromo-pyridine (2.46 g), de carbazole (2.62 g, 1 eq.), de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> réduit en poudre fine (2.38 g, 1.1 eq.), de poudre de cuivre (147 mg, 0.1 eq.) et de NMP (5 mL) est chauffé au reflux pendant 24h. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL), et la suspension est filtrée. Le filtrat est lavé à l'eau (3 x 100 mL), séché (MgSO<sub>4</sub>), et réduit à un faible volume. Une lente addition d'éther provoque la cristallisation du produit. Rendement 2.2 g.

Point de fusion 111-113°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.91 (s, 1H), 8.73 (d, J=4.2Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.58 (dd, J<sub>a</sub>=8.1Hz, J<sub>b</sub>=5.1Hz, 1H),

7.44 (dd,  $J_a=J_b=7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.38 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.33 (dd,  $J_a=J_b=7.2\text{Hz}$ , 2H); IR (KBr) 1578, 1452, 1425, 1334, 1228, 1179, 1024, 804, 752, 711  $\text{cm}^{-1}$ ; Masse molaire calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2$  244.10005, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 244.09986.

**Imide pyridine 19.** Une suspension de N-(3-pyridinyl)-carbazole **18** (400 mg) dans un mélange AcOH/Ac<sub>2</sub>O (4 mL/8 mL) est chauffée à 35-40°C, et Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>5/2</sub> (0.8 g) est ajouté sur une période de 30min. Le mélange est agité à 35-40°C pendant 24h. On ajoute de l'eau à 0°C (50 mL) et l'agitation est poursuivie pendant 30min. Le précipité est filtré, lavé avec NH<sub>4</sub>OH, puis à l'eau, et séché. Une suspension de ce produit brut et de Pd/C (10 %, 70 mg) dans du DMF (40 mL) est hydrogénée à pression atmosphérique pendant 3 jours. Le catalyseur est filtré et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH pour donner le N-(3-pyridinyl)-3,6-diaminocarbazole. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.77 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.57 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 7.97 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (dd,  $J_a=8.1\text{Hz}$ ,  $J_b=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (m, 4H), 6.70 (dd,  $J_a=8.6\text{Hz}$ ,  $J_b=1.3\text{Hz}$ , 2H), 5.75 (large s, 4H). Ce composé est traité comme précédemment (**7**) pour donner **19**.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.37 (s, 2H), 9.24 (s, 2H), 8.85 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.71 (dd,  $J_a=4.9\text{Hz}$ ,  $J_b=1.3\text{Hz}$ , 1H), 8.32 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 2H), 8.08 (ddd,  $J_a=8.3\text{Hz}$ ,  $J_b=J_c=1.9$ , 1H), 7.71 (dd,  $J_a=8.1\text{Hz}$ ,  $J_b=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (dd,  $J_a=8.8\text{Hz}$ ,  $J_b=1.8\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 2.67 (d,  $J=13.5\text{Hz}$ , 4H), 2.03 (d,  $J=11.9\text{Hz}$ , 2H), 1.79 (m, 4H), 1.60-1.00 (m, 26H), 0.88 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 12H), 0.81 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 6H); IR (KBr) 3377, 3221, 2958, 2871, 1695, 1488, 1466, 1202, 805  $\text{cm}^{-1}$ ; Masse molaire calculée pour  $\text{C}_{53}\text{H}_{68}\text{N}_6\text{O}_6+\text{H}^+$  885.52800 trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 885.5233.

**Imide pyridine N-oxyde 20.** Une solution de l'imide pyridine **19** (75 mg) et de m-CPBA (70 %, 21 mg, 1 eq.) dans CHCl<sub>3</sub> (2 mL) est agitée à température ambiante pendant 48h. Après addition de CHCl<sub>3</sub> (20 mL), la solution est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), séchée (MgSO<sub>4</sub>) et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur alumine basique (Aldrich) en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH pour donner la pyridine de départ (12 mg), et le produit **20** (32 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.38 (s, 2H), 9.25 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 8.32 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 2H), 7.65 (m, 2H), 7.50 (dd,  $J_a=8.9\text{Hz}$ ,  $J_b=1.8\text{Hz}$ , 2H), 7.38 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 2.67 (d,  $J=13.5\text{Hz}$ , 4H), 2.03 (d,  $J=11.9\text{Hz}$ , 2H), 1.79 (m, 4H), 1.60-1.00 (m, 26H), 0.87 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 12H), 0.80 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 6H); IR (KBr) 3378, 2958, 2871, 1697, 1527, 1490, 1465, 1377, 1202, 1002, 805, 683  $\text{cm}^{-1}$ ; Masse molaire calculée pour  $\text{C}_{53}\text{H}_{68}\text{N}_6\text{O}_7+\text{H}^+$  901.52292, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 901.52147.

### c) Synthèse des bis-récepteurs

**Acide 4,4'-dibromo-2,2'-biphénique 23.** A une solution soniquée d'acide 5-bromo-anthranilique (50 mmol) dans de l'acide chlorhydrique aqueux (18%, 400 mL) on ajoute goutte à goutte (1h) une solution aqueuse de NaNO<sub>2</sub> (4.14 g, 60 mmol). La solution de sel de diazonium obtenue est conservée à 0°C dans l'obscurité. Dans un tricol équipé d'un agitateur mécanique on prépare une solution de CuSO<sub>4</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>5</sub> (18.73 g, 75 mmol) dans H<sub>2</sub>O (150 mL) et NH<sub>4</sub>OH (200 mL). La solution est refroidie avec un bain glace-sel, et on ajoute une solution aqueuse de chlorure d'hydroxylammonium (5.56 g, 80 mmol) neutralisée avec NaOH (3.2 g). De petites portions de la solution de diazonium filtrée sont alors ajoutées en maintenant la température au-dessous de 10°C. Après complète addition, le mélange est chauffé à ébullition et acidifié à chaud avec une solution aqueuse concentrée de HCl. On laisse le mélange refroidir pendant 14h. Le précipité est filtré, lavé à l'eau, et dissous dans une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La solution est filtrée, acidifiée avec une solution aqueuse de HCl concentrée. Le précipité est filtré, chauffé dans de l'acide nitrique (25 %), filtré de nouveau, et lavé à l'eau. On le redissout alors dans une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. On ajoute du charbon actif, et le mélange est filtré sur célite. Le filtrat est acidifié pour donner un solide jaune, que l'on filtre et sèche sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendement 6.57 g, 66 %.

Point de fusion 265°C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.91 (large s, 2H), 7.99 (d, J=2.0Hz, 2H), 7.75 (dd, J<sub>a</sub>=8.2Hz, J<sub>b</sub>=1.8Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.2Hz, 2H); IR (KBr) 3100, 1706, 1416, 1298, 1246, 1098, 825 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 397.87893, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 397.87732.

**4,4'-dibromo-2,2'-biphénoate de diméthyle 24.** On chauffe à reflux un mélange de diacide **23** (2 g) dans SOCl<sub>2</sub> (20 mL) pendant 1h. On évapore le chlorure de thionyle à sec, et on ajoute du MeOH (30 mL) précautionneusement (bain de glace). Le mélange est chauffé à reflux pendant 1h et évaporé à sec. Cette séquence (reflux dans SOCl<sub>2</sub> puis dans MeOH) est répétée une fois, et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 30/70 hexanes/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante. Rendement 1.88 g, 88 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.01 (d, J=2.1Hz, 2H), 7.82 (dd, J<sub>a</sub>=8.4Hz, J<sub>b</sub>=2.1Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.1Hz, 2H), 3.57 (s, 6H).

**N,N'-(4,4'-(2,2'-diméthoxycarbonyl)-biphénylène)-dicarbazole 25.** Un mélange de 4,4'-dibromo-2,2'-biphénoate de diméthyle **24** (0.88 g), de carbazole (0.788 g, 2.2 eq.), de Cu<sub>2</sub>O (1.47 g, 5 eq.) et de xylènes (2 mL) est chauffé à reflux pendant 24h. Le mélange est refroidi, et on ajoute davantage de carbazole (1 g), et de Cu<sub>2</sub>O (2.2 g). On chauffe alors à reflux pendant 48h, en ajoutant si nécessaire des xylènes pour permettre l'agitation (quantité minimale). Après

refroidissement, on ajoute du toluène (80 mL), et le mélange est chauffé à reflux pendant 1h et filtré. Le filtrat est évaporé à sec, et dissous dans CCl<sub>4</sub> bouillant (quantité minimale). Après refroidissement, on filtre le précipité de carbazole formé. Le filtrat est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 40/60 hexanes/chloroforme. Le produit cristallise dans un mélange hexane/acétate d'éthyle. Rendement 0.87 g (70 %) d'un produit approximativement 90 % pur (RMN).

Point de fusion 153-155°C; <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.29 (d, J=7.8Hz, 4H), 8.14 (d, J=2.2Hz, 2H), 7.99 (dd, J<sub>a</sub>=8.2Hz, J<sub>b</sub>=2.3Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.50 (m, 8H), 7.34 (m, 4H), 3.66 (s, 6H); IR (KBr) 1727, 1605, 1494, 1450, 1229, 1078, 748, 723 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>40</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 600.20491, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 600.20458.

**Biphényl diester de méthyle bis-récepteur 26.** Une solution de N,N'-(4,4'-(2,2'-diméthoxycarbonyl)-biphénylène)-dicarbazole **25** (200 mg) dans du DMF (5 mL) est chauffée à 110°C et on ajoute goutte à goutte HNO<sub>3</sub> (70.4 %, 2.5 mL) puis Ac<sub>2</sub>O (5 mL). Le mélange est chauffé à 140°C (température du bain d'huile) pendant 1h. Après refroidissement à température ambiante, de l'eau à 0°C est ajoutée. Le précipité est filtré, lavé à l'eau, séché sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, puis redissous dans du DMF (50 mL). On ajoute du Pd/C (10 %, 50 mg) et la suspension est hydrogénée à pression atmosphérique pendant 72h. Le catalyseur est filtré sur célite et le filtrat évaporé et séché. Un mélange de ce produit brut (60 mg), d'imide chlorure d'acide **8** (124 mg) et de pyridine anhydre (3 mL) est chauffé à reflux pendant 4h. La pyridine est distillée et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Rendement 25 mg de produit pur.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.40 (s, 4H), 9.29 (s, 4H), 8.32 (s, 4H), 8.11 (s, 2H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.55 (d, J=9.1Hz, 4H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 4H), 3.66 (s, 6H), 2.69 (d, J=13.4Hz, 8H), 2.03 (d, J=13.5Hz, 4H), 1.79 (m, 8H), 1.60-1.00 (m, 52H), 0.88 (t, J=6.7Hz, 24H), 0.81 (t, J=7.2Hz, 12H); IR (KBr) 3378, 3224, 2957, 1697, 1488, 1465, 1290, 1196, 798 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>111</sub>H<sub>140</sub>N<sub>10</sub>O<sub>16</sub> 1869.04488, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (FAB): non détectée.

**2,6-dibromo-4-pyridinecarboxylate de méthyle 27.** On chauffe un mélange d'acide mellitique (1.87 g) et de POBr<sub>3</sub> (11 g) à 170-180°C pendant 1h. On refroidit avec un bain de glace, et on ajoute précautionneusement de la glace (50 mL) au mélange. La suspension ainsi obtenue est agitée à température ambiante pendant 14h. Le précipité est filtré et dissous dans une solution aqueuse concentrée de NaOH (quantité minimale). La solution est filtrée, et acidifiée avec une solution aqueuse concentrée de HCl. Le précipité est filtré, lavé à l'eau (quantité minimale), et séché (RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.99 (s, 2H)). Une suspension de ce produit dans SOCl<sub>2</sub> (30 mL) est chauffée à reflux pendant 1h. Le chlorure de thionyle est évaporé, et on ajoute précautionneusement du MeOH (20 mL). La solution est chauffée à reflux

pendant 2h, évaporée, et le résidu est dissous dans Et<sub>2</sub>O (100 mL). La solution est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), séchée (MgSO<sub>4</sub>), et évaporée. Le produit est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec CHCl<sub>3</sub>. Rendement 2.42 g, 68 %.

Point de fusion 88°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.04 (s, 2H), 3.32 (s, 3H); IR (KBr) 3083, 1734, 1535, 1358, 1288, 1157, 970, 764 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> 292.86870, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 292.86745.

**N,N'-(2,6-(4-méthoxycarbonyl)-pyridinylène)-dicarbazole 28.** Un mélange de 2,6-dibromo-4-pyridinecarboxylate de méthyle **27** (2.4 g), de carbazole (4.75 g, 3.5 eq.), de Cu<sub>2</sub>O (8.12 g, 7.5 eq.) et de xylènes (1.5 mL) est chauffé à 190-200°C pendant 6 jours. Après refroidissement, on ajoute du toluène (50 mL), et le mélange est porté à ébullition. La suspension est filtrée sur célite à chaud, et les solides sont lavés avec du toluène bouillant. Les filtrats sont combinés, évaporés à sec, et le résidu est dissous dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bouillant (120 mL). Après 4h à température ambiante, des cristaux de carbazole sont filtrés. On ajoute CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) et la solution est filtrée sur gel de silice. On ajoute alors du méthanol par petites fractions, ce qui cause la précipitation du produit. Les additions de méthanol sont poursuivies tant que le produit récolté est pur par ccm. Rendement 2.56 g, 67 %.

Point de fusion 246°C; RMN <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.27 (d, J=7.6Hz, 4H), 8.12 (s, 2H), 7.96 (d, J=8.3Hz, 4H), 7.47 (t, J=7.7Hz, 4H), 7.37 (t, J=7.4Hz, 4H), 4.00 (s, 3H); IR (KBr) 3046, 1732, 1608, 1567, 1420, 1334, 1238, 1112, 1009, 750, 721, 569 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>31</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 467.16338, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 467.16231.

**N,N'-(2,6-(4-hydroxycarbonyl)-pyridinylène)-dicarbazole 29.** A une solution de N,N'-(2,6-(4-méthoxycarbonyl)-pyridinylène)-dicarbazole **28** (400 mg) dans un mélange 1/1 THF/EtOH (100 mL) on ajoute une solution de NaOH (100 mg) dans H<sub>2</sub>O (2 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant 3h et acidifié avec une solution aqueuse de HCl (10 %). Après évaporation, le précipité jaune est filtré, lavé à l'eau, et séché. Rendement 95 %.

Point de fusion 305-307°C (sublimation); RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.62 (large s, 1H), 8.28 (d, J=7.5Hz, 4H), 8.12 (s, 2H), 7.97 (d, J=8.2Hz, 4H), 7.47 (t, J=7.6Hz, 4H), 7.36 (t, J=7.4Hz, 4H); IR (KBr) 3340, 3108, 1712, 1608, 1567, 1442, 1300, 736, 714 cm<sup>-1</sup>.

**Pyridinyl acide bis-récepteur 30.** A une suspension de N,N'-(2,6-(4-hydroxycarbonyl)-pyridinylène)-dicarbazole **29** (300 mg) dans AcOH (40 mL) à 90°C, on ajoute goutte à goutte HNO<sub>3</sub> (70 %, 25 mL). La suspension est agitée à 90°C pendant 6 jours, refroidie à température ambiante, et jetée sur de la glace. Le précipité est filtré, lavé à l'eau, et séché. Le spectre RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) montre un mélange d'isomères 1,6 et 3,6 dinitrocarbazole. Ce produit brut (100 mg) est mis en suspension dans SOCl<sub>2</sub> (10 mL), et le mélange est chauffé à reflux pendant 3h. Le chlorure de thionyle est distillé en utilisant du toluène anhydre comme azéotrope, et le

résidu est séché sous vide. On ajoute du THF anhydre (10 mL), puis du 2-(1-adamantyl)-éthanol (160 mg), et le mélange est chauffé à reflux sous atmosphère anhydre pendant 16h. Le solvant est évaporé et on ajoute CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) puis Et<sub>3</sub>N (200 µL). Les solides résiduels sont filtrés et le filtrat est lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), puis évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pour donner 38 mg du dérivé 3,6,3',6'-tétranitro-dicarbazole (ester d'éthyl-1-adamantyle). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.17 (d, J=2.7Hz, 4H), 8.45 (dd, J<sub>a</sub>=9.0Hz J<sub>b</sub>=2.0Hz, 4H), 8.38 (s, 2H), 8.02 (d, J=9.1Hz, 4H), 4.60 (t, J=7Hz, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.8-1.2 (m, 14H). Ce produit est dissous dans du THF (5 mL) et hydrogéné à pression atmosphérique avec Pd/C (10 %, 10 mg) pendant 16h. Le catalyseur est filtré et le filtrat évaporé et séché. On ajoute l'imide chlorure d'acide **8** (72 mg, 4.4 eq.), puis de la pyridine (3 mL), et le mélange est chauffé à reflux pendant 4h. La pyridine est distillée et le résidu est dissous dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solution est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pour donner 53 mg du tétra-amide. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.41 (s, 4H), 9.31 (s, 4H), 8.32 (d, J=1.5Hz, 4H), 8.03 (s, 2H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 4H), 7.47 (dd, J<sub>a</sub>=9.1Hz J<sub>b</sub>=1.6Hz, 4H), 4.47 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.69 (d, J=13.4Hz, 8H), 2.03 (d, J=13.5Hz, 4H), 1.94 (m, 3H), 1.79 (m, 8H), 1.60-1.00 (m, 66H), 0.88 (t, J=6.7Hz, 24H), 0.81 (t, J=7.2Hz, 12H). Ce produit (49 mg) est dissous dans un mélange 1/1 THF/EtOH (4 mL) et une solution aqueuse de NaOH est ajoutée (130 µL, 5 eq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 12h, et acidifié avec une solution aqueuse d'acide citrique (5 %). Après évaporation, le précipité est filtré, lavé à l'eau, puis redissous dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solution est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée, réduite à un faible volume, et l'ajout d'hexane provoque la précipitation du produit. Rendement 30 mg.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.41 (s, 4H), 9.30 (s, 4H), 8.31 (s, 4H), 8.02 (s, 2H), 7.88 (d, J=8.7Hz, 4H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 4H), 2.69 (d, J=13.4Hz, 8H), 2.03 (d, J=13.5Hz, 4H), 1.79 (m, 8H), 1.60-1.00 (m, 52H), 0.88 (t, J=6.7Hz, 24H), 0.81 (t, J=7.2Hz, 12H); IR (KBr) 3378, 2959, 2872, 1701, 1458, 1420, 1292, 1196, 806, 763 cm<sup>-1</sup>; Masse molaire calculée pour C<sub>102</sub>H<sub>131</sub>N<sub>11</sub>O<sub>14</sub>+H<sup>+</sup> 1735.00254, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (FAB) 1734.9946.



## CHAPITRE VII

### INTRODUCTION DE LA CATALYSE CHIMIQUE DANS UN SYSTEME AUTOREPLICATIF.

#### VII-1<sup>o</sup>) Introduction

Une des principales caractéristiques des systèmes vivants est leur capacité à se reproduire. La réplication -ou duplication du matériel génétique- se trouve à la base de ce phénomène. Par le biais de surfaces chimiques complémentaires géométriquement (forme, taille) et chimiquement (polarité), chaque brin d'ADN sert de support informationnel à la construction du brin anti-sens. Dans le cadre de l'hypothèse du "RNA-world"<sup>1</sup> -un schéma expliquant l'origine de la vie à partir de molécules de type ARN capables de catalyser leur propre réplication- un considérable effort de recherche a été consacré ces dernières années à l'étude de systèmes moléculaires artificiels susceptibles de se répliquer.<sup>2</sup>

Un premier exemple est celui de la génération autocatalytique de micelles développé par Luisi.<sup>3</sup> Le caprylate d'éthyle est saponifié à l'interface eau-milieu organique d'un système biphasique pour donner du caprylate de sodium qui forme des micelles dans la phase aqueuse. L'ester hydrophobe est solubilisé dans les micelles, ce qui augmente son exposition à la phase aqueuse et accélère la réaction par presque trois ordres de grandeurs. Sur le plan strictement chimique, il s'agit d'une réaction entre deux phases dont le produit est un agent de transfert de phase. Par ailleurs, un tel système suggère un mécanisme pour le développement de cellules en l'absence de métabolisme ou de transfert d'information génétique. Les éléments de reconnaissance impliqués ici sont les forces hydrophobes et hydrophiles qui conduisent à la formation de micelles et à l'incorporation de l'ester dans les micelles.

Les systèmes les plus proches de la réplication telle qu'elle se présente dans les organismes vivants consistent en des cycles de transfert d'information entre deux molécules complémentaires. Le système présenté au chapitre IV est un exemple basé sur des architectures moléculaires abiotiques. Deux modèles similaires basés sur des structures polynucléotidiques sont paru récemment dans la revue Nature.<sup>4</sup>

Plus simplement, une molécule capable de s'associer avec elle-même est susceptible de s'auto-répliquer (figure VII-1): la formation d'un lien covalent entre deux composés complémentaires (A) et (B) produit une molécule potentiellement auto-complémentaire (T). Cette dernière est capable de lier simultanément les réactifs (A) et (B) en un complexe

---

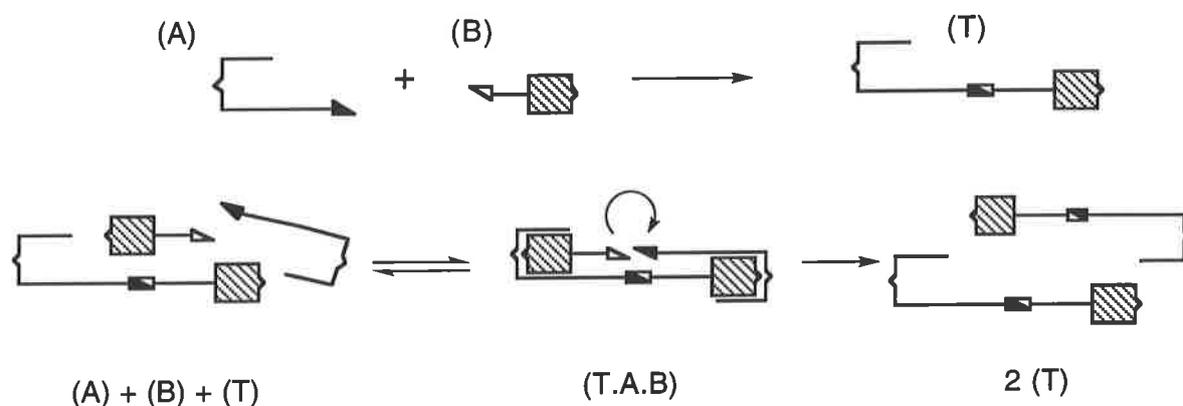
<sup>1</sup> (a) Gilbert, W. *Nature* **1986**, 319, 618. (b) Joyce, G. F. *Nature* **1989**, 338, 217.

<sup>2</sup> Voir les revues: (a) Orgel, L. E. *Nature* **1992**, 358, 203. (b) Famulok, M.; Nowick, J. S.; Rebek, J., Jr. *Acta. Chem. Scand.* **1992**, 46, 315. (c) Wintner, E. A.; Conn, M. M.; Rebek, J., Jr. *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 198.

<sup>3</sup> Bachman, P. A.; Luisi, P. L.; Lang, J. *Nature* **1992**, 357, 57.

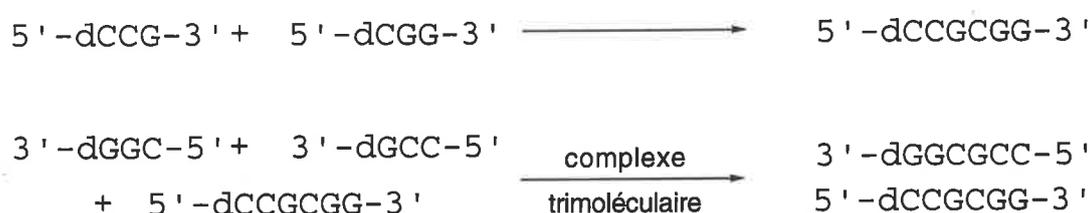
<sup>4</sup> (a) Li, T.; Nicolaou, K. C. *Nature* **1994**, 369, 218. (b) Sievers, D.; von Kiedrowski, G. *Nature* **1994**, 369, 221.

trimoléculaire, et éventuellement de favoriser sa propre formation. Le produit de la réaction au sein du complexe est un dimère dont la dissociation libère deux molécules (T) et permet la poursuite du cycle de réplication. Ce mécanisme se manifeste généralement par une réaction auto-catalytique dont l'accélération est liée essentiellement à des effets entropiques: l'organisation dans l'espace des réactifs autour du produit sous l'effet des forces faibles impliqués dans le phénomène de reconnaissance moléculaire réduit l'entropie d'activation de la réaction.



**Figure VII-1.** Mécanisme d'un système auto-réplicatif.

Le premier modèle de ce type a été développé par Kiedrowski sur la base de monobrs d'ADN auto-complémentaires (figure VII-2).<sup>5</sup> Le couplage entre les tridéoxynucléotides CCG et CGG produit un hexanucléotide auto-complémentaire selon le mécanisme auto-catalytique de la figure VII-1. Une croissance sigmoïdale du produit, conséquence de l'autocatalyse, a pu être mise en évidence pour de tels systèmes et des expériences de compétition en utilisant plus de deux réactifs ont été réalisées.<sup>6</sup>



**Figure VII-2.** Auto-réplication d'un hexadéoxynucléotide.

Des systèmes construits à partir d'éléments abiotiques et fonctionnant dans des solvants organiques ont été décrits.<sup>7</sup> Deux exemples sont présentés figure VII-3. Dans le système de

<sup>5</sup> von Kiedrowski, G. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 932.

<sup>6</sup> (a) von Kiedrowski, G.; Wlotzka, B.; Helbing, J.; Matzen, M.; Jordan, S. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 423. (b) Achilles, T.; von Kiedrowski, G. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1198.

<sup>7</sup> (a) Tjivikua, T.; Ballester, P.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1249. (b) Terfort, A.; von Kiedrowski, G. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 654. (c) Park, T. K.; Feng, Q.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4529.

Rebek *et al.*,<sup>7a</sup> les associations sont basées sur la complémentarité entre l'adénine et le groupe imide du dérivé du triacide de Kemp (voir le chapitre III pour une étude de ces récepteurs). La réaction de couplage entre l'aminoadénosine **1** et l'ester de pentafluorophényle (PFP) **2** produit l'amide auto-complémentaire **3**. L'effet catalytique de **3** sur sa propre formation n'est pas suffisant pour observer une évolution sigmoïdale de la réaction, mais se manifeste sans ambiguïté si l'on ajoute **3** dans le mélange réactionnel initial. De multiples contrôles ont permis d'établir que les accélérations observées aux concentrations utilisées dans ces expériences sont dues à la présence d'un complexe trimoléculaire.<sup>8</sup> Le système de Kiedrowski *et al.*<sup>7b</sup> exploite la complémentarité entre les groupes amidinium et carboxylate dans le DMSO. L'imine **6**, produite par condensation de l'amine **4** avec l'aldéhyde **5**, forme un complexe trimoléculaire avec **4** et **5** au sein duquel la réaction est favorisée.

L'avantage des systèmes de synthèse réside surtout dans la facilité (éventuelle) avec laquelle on les prépare et les modifie. Des expériences de recombinaison entre plusieurs systèmes auto-réplicatifs et la modélisation de mutations photo-induites conduisant à des formes plus efficaces de systèmes auto-réplicatifs ont ainsi été réalisées.<sup>9</sup>

### VII-2<sup>o</sup>) Présentation du projet: effets de liaison et catalyse chimique dans les systèmes auto-réplicatifs

a) **Complexes bimoléculaires.** Une complication inhérente à la nature complémentaire des réactifs (A) et (B) impliqués dans le mécanisme de la figure VII-1 est la formation d'un complexe bimoléculaire (A.B). Si la forme des molécules le permet, une réaction entre (A) et (B) au sein du complexe (A.B) est possible (voir figure VII-4). Nous avons vu au chapitre IV que ce type d'association pouvait conduire à des accélérations importantes (trois ordres de grandeur), et par conséquent masquer la composante auto-catalytique de la réaction. Suivant la force des associations et la rigidité de la molécule, le produit (T) peut se replier sur lui-même en une association intramoléculaire, et rester indisponible pour les associations intermoléculaires sur lesquelles repose le processus auto-catalytique. Ce problème s'est posé pour le premier système présenté figure VII-3: l'association du groupe adénine de **1** avec le groupe imide de **2** conduit à une relative proximité entre les fonctions amine et ester activé. Le produit de réaction au sein du complexe bimoléculaire est un amide cis qui s'isomérisse en trans pour donner **3** dans une conformation non repliée sur elle-même.<sup>10</sup>

<sup>8</sup> Voir référence 2c. Menger *et al.* ont observé (Menger, F. M.; Eliseev, A. V.; Khanjin, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3613) qu'à des hautes concentrations en réactifs (>30 mM), les accélérations dans ce système sont attribuables à des facteurs différents, notamment à la catalyse par des groupes amides.

<sup>9</sup> (a) Feng, Q.; Park, T. K.; Rebek, J., Jr. *Science* **1992**, *256*, 1179. (b) Hong, J.-I.; Feng, Q.; Rotello, V.; Rebek, J., Jr. *Science* **1992**, *255*, 848.

<sup>10</sup> Nowick, J. S.; Feng, Q.; Tjivikua, T.; Ballester, P.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8831.

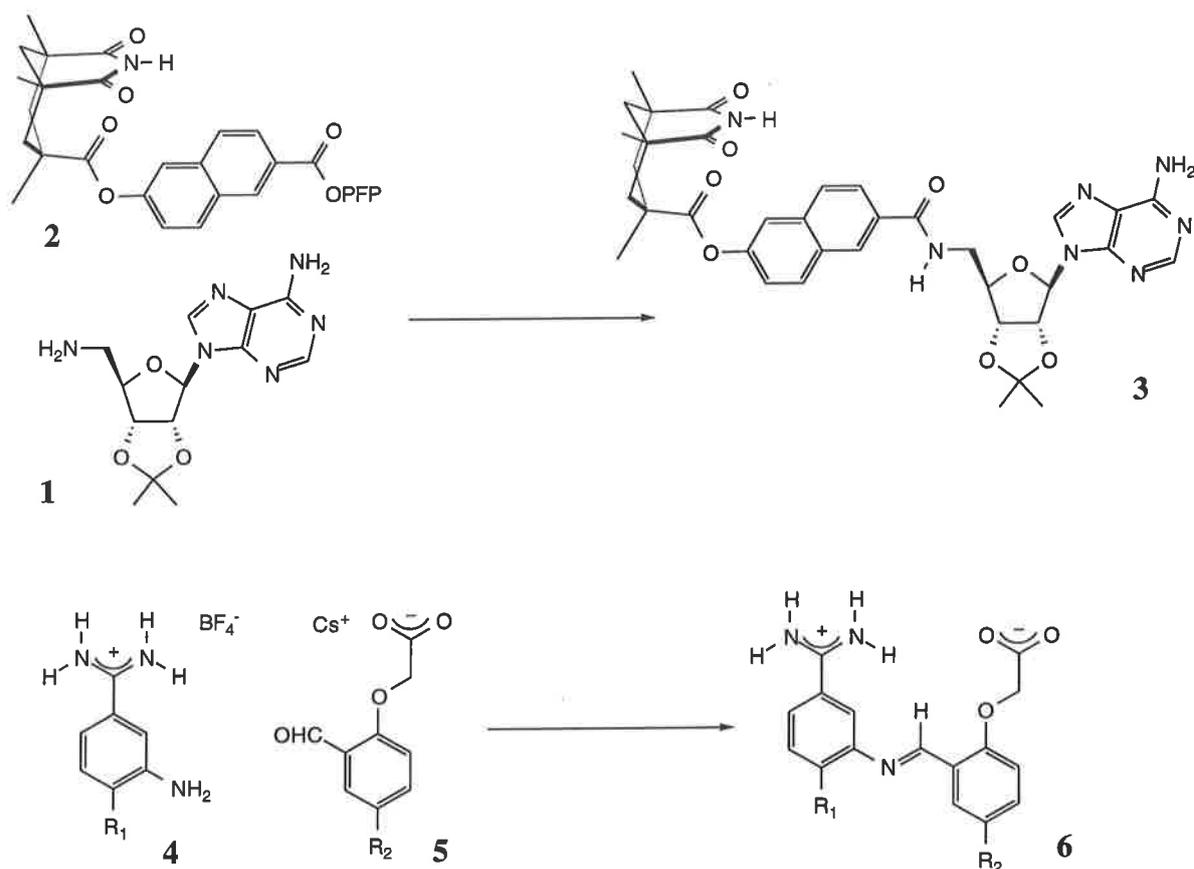


Figure VII-3.

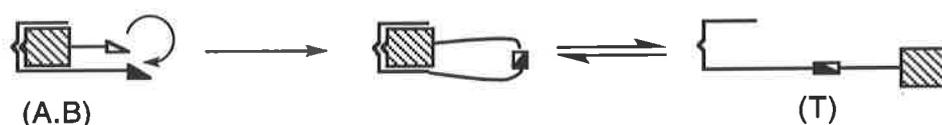
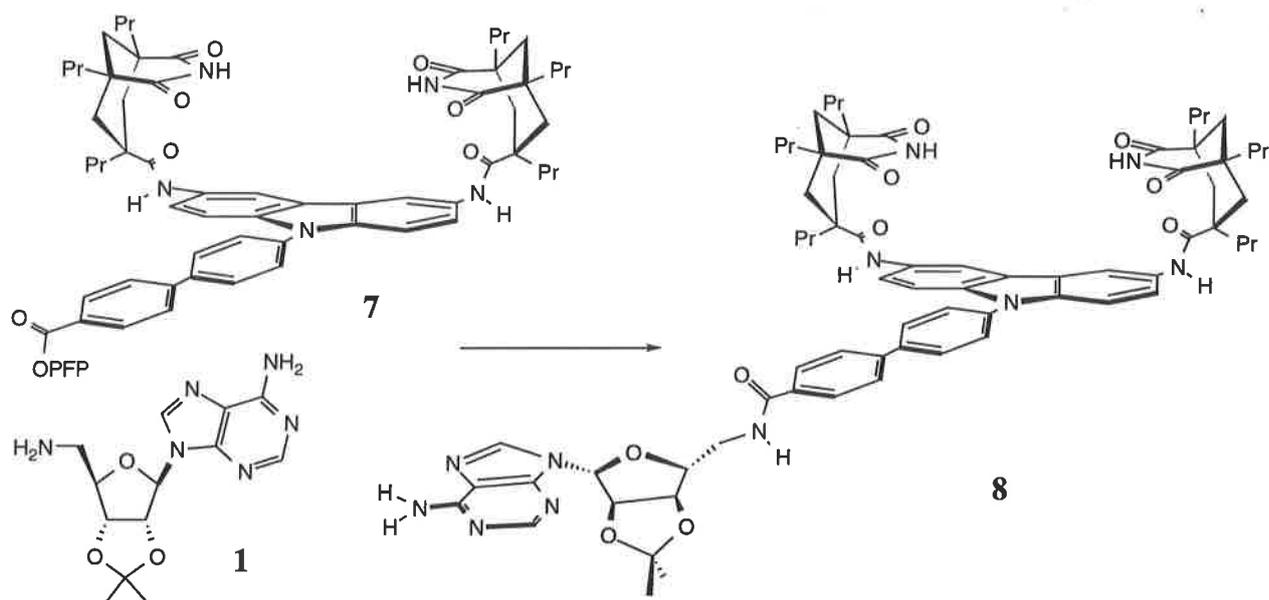


Figure VII-4. Mécanisme préassociatif.

Afin de minimiser la contribution du mécanisme associatif bimoléculaire et de rendre la contribution auto-catalytique plus manifeste, le système auto-répliatif dont les composants sont représentés figure VII-5 a été élaboré.<sup>11</sup> La réaction est toujours le couplage entre l'aminoadénosine 1 et un ester de pentafluorophényle 7. Le récepteur à adénine est cette fois la version comportant deux groupes imides connectés à un noyau carbazole. L'affinité de ces récepteurs pour l'adénine est plus forte que si un seul groupe imide est utilisé, et la géométrie du complexe est unique (il n'y a pas d'équilibre entre une forme "Hoogsteen" et une forme "Watson-Crick").

<sup>11</sup> Conn, M. M.; Wintner, E. A.; Rebek, J., Jr. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 1576.



**Figure VII-5.** Éléments d'un système auto-répliatif basé sur la haute affinité de récepteurs pour le noyau purine de l'adénine.

L'espaceur rigide biphenyle maintient à distance l'ester de pentafluorophényle des groupes imides. En conséquence, les deux éléments de reconnaissance de **8** sont suffisamment distants pour prévenir tout repliement de la molécule sur elle-même, et sont limités à des interactions intermoléculaires. Pour la même raison, les groupes amine et ester activé sont maintenus à distance au sein du complexe (**1.7**). La figure VII-6 représente la structure prédite par ordinateur du complexe entre **1** et l'ester de méthyle associé à **7**. La distance entre les groupes réactif, d'au moins 5.8 Å, est maintenue du fait de la faible mobilité des partenaires au sein du complexe. En fait, la réaction entre **1** et **7** est ralentie par la formation du complexe (**1.7**).<sup>11</sup>

**b) Complémentarité géométrique.** Sur le plan mécanistique, les accélérations observées dans les systèmes auto-répliatifs sont très comparables à celles des catalyseurs présentés au chapitre V. Il s'agit d'assembler deux réactifs autour d'une autre molécule et de former un complexe trimoléculaire. Les mêmes problèmes de coopérativité négative peuvent se poser. La différence majeure réside dans l'auto-complémentarité du produit: parce qu'il peut se dimériser, le catalyseur est son propre inhibiteur. De fait, les accélérations observées pour ces systèmes sont inférieures (par au moins un ordre de grandeur) à celles des systèmes du chapitre V. Pour les mêmes raisons, la concentration de produit conduisant à une accélération maximale de la réaction est plus difficile à évaluer: l'ajout d'une grande quantité de produit en début de réaction ne conduit pas forcément à une augmentation substantielle de la concentration en (T) libre puisqu'il favorise la dimérisation.

La complémentarité qui conduit aux accélérations observées dans les systèmes auto-répliatifs est essentiellement géométrique: l'effet est une diminution des entropies d'activation de la réaction par rapprochement des réactifs au sein d'un complexe polymoléculaire. Les

paramètres géométriques des composants du système déterminent la force et la nature de la complémentarité. Il n'est pas requis par exemple que auto-complémentarité conduisant à l'autocatalyse corresponde à une dimérisation. La figure VII-7 illustre cet aspect: un trimère peut se former de manière autocatalytique au sein d'un complexe tétramoléculaire. Cependant, mis à part la génération autocatalytique de micelles,<sup>3</sup> aucun exemple de molécularité supérieure à deux n'est décrit dans la littérature. Une raison est sans doute qu'à enthalpie constante, plus le nombre de molécules à assembler est élevé, plus les facteurs entropiques rendent l'association improbable. Enfin, il faut garder à l'esprit que la complémentarité qui conduit à la catalyse est celle qui implique les intermédiaires réactionnels et leur stabilisation. Cette complémentarité n'est pas nécessairement valable pour les produits; une faible constante de dimérisation d'un système auto-répliatif n'est pas incompatible avec une forte constante d'association entre le produit et l'intermédiaire réactionnel, et donc une grande efficacité du système.

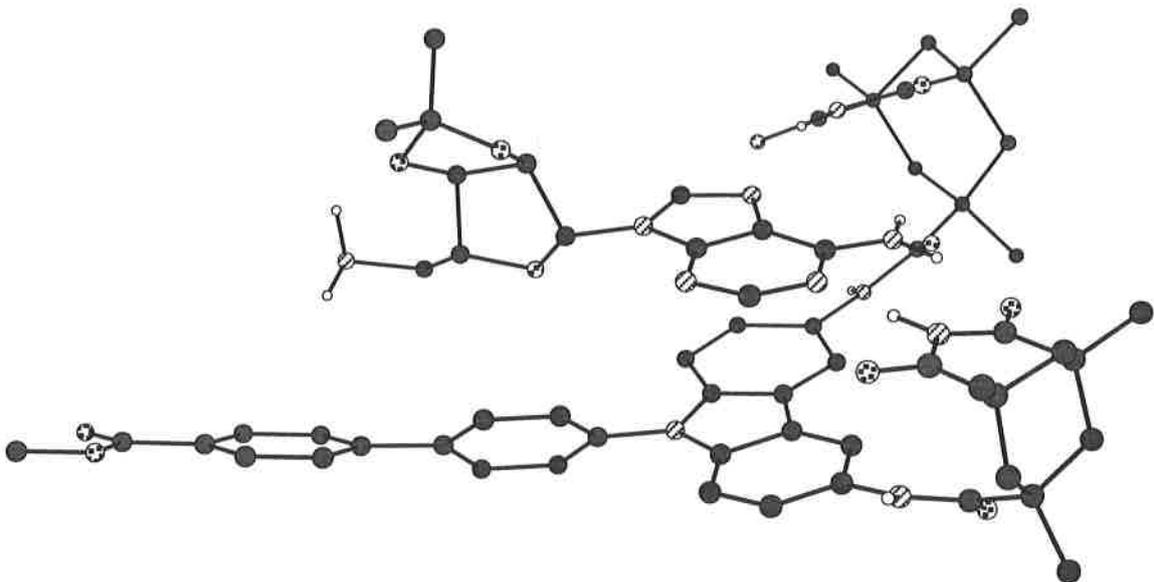


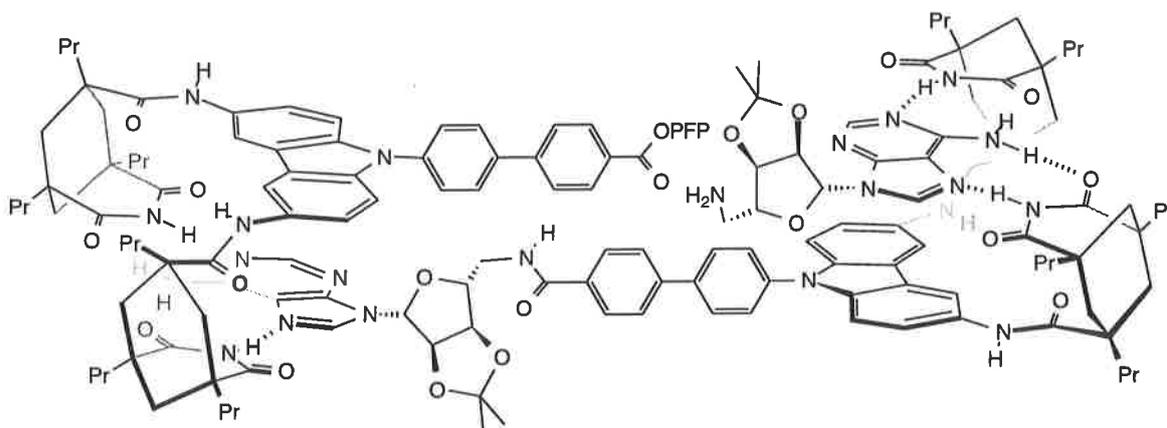
Figure VII-6. Structure du complexe avec 1 prédite par ordinateur.



Figure VII-7.

c) **Complémentarité chimique.** Après les études présentées dans les chapitres V et VI, la possibilité d'une stabilisation chimique de l'intermédiaire réactionnel au sein d'un complexe trimoléculaire vient naturellement à l'esprit. Le complexe entre 1, 7, et 8 est représenté figure VII-8. D'après la structure minimisée de la figure VII-6, la réaction au sein du complexe (1-7-8)

a lieu dans la périphérie du groupe biphenyle de **8**, et plus précisément au niveau de la liaison entre les deux groupes phényles. On peut donc imaginer que des groupes polaires appropriés sur l'espaceur de **8** peuvent stabiliser l'intermédiaire réactionnel, et conduire à des effets catalytiques plus importants.



**Figure VII-8.** Structure proposée pour un complexe trimoléculaire (1-7-8).

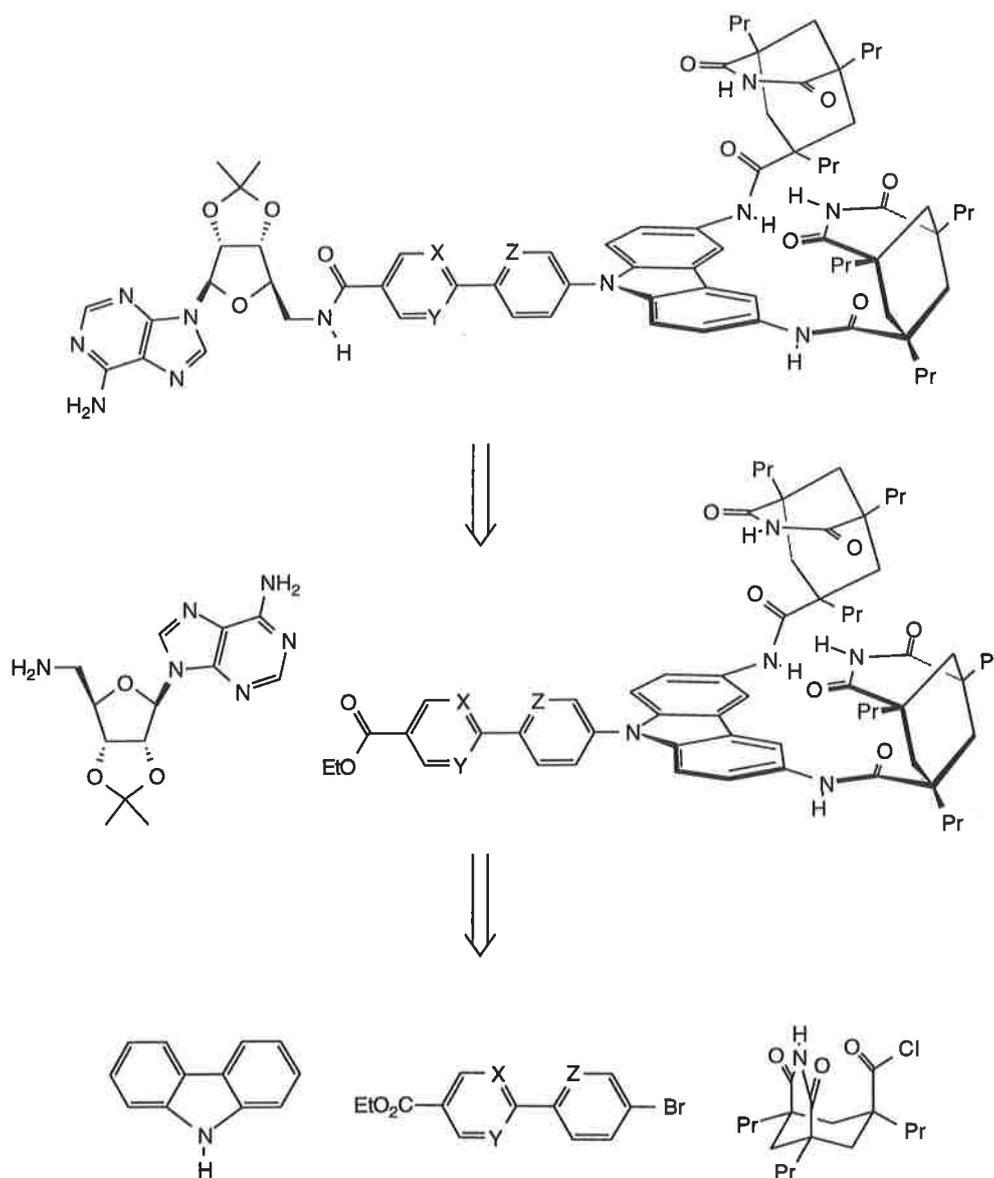
Mon travail dans cette étude a consisté en la synthèse de composés ayant la même géométrie que **8** mais portant des groupes polaires susceptibles d'ajouter une composante catalytique au système auto-répliatif, dans le but d'atteindre des vitesses de réplication plus élevées.

Dans les organismes vivants, la complémentarité entre brins d'ADN n'aide en rien la cinétique de duplication. Celle-ci est effectuée avec une très grande efficacité par un groupe d'enzyme dont font partie les ADN polymérases. Ces enzymes sont le résultat de l'expression des gènes qu'elles dupliquent. On distingue alors le génotype, ou enchaînement des bases, qui est un support informationnel, et le phénotype, qui est la matérialisation de cette information dans des opérations chimiques. Comment est-ce que à partir d'ARN qui s'autorépliquent d'eux-mêmes (RNA world) on peut passer à des systèmes dont la composante ribonucléique est inactive et répliquée par le biais d'autres molécules ? Un système auto-répliatif catalytique constitue certainement un intermédiaire possible entre phénotype et génotype.

### VII-3°) Synthèse

Nous nous sommes donc donnés pour cible des molécules auto-complémentaires comparables à **8** comportant un espaceur de même géométrie que le groupe biphenyle, mais fonctionnalisées avec des groupes polaires de façon à pouvoir stabiliser l'intermédiaire réactionnel. Le schéma rétrosynthétique de ces composés est comparable à ceux des chapitres précédents (figure VII-9). Les synthons sont le carbazole, un dérivé du groupe biphenyle fonctionnalisé de manière dissymétrique en para par un halogène d'une part et par un précurseur d'acide carboxylique d'autre part, le dérivé imide du triacide de Kemp introduit par condensation du chlorure d'acide, et la 5'-amino-5'-déoxy-2',3'-O-isopropylidène-adénosine introduite en

dernier par couplage avec l'extrémité acide de l'espaceur. Chacune de ces sous-unités peut être préparée en suivant des procédures décrites dans la littérature à l'exception de l'espaceur. Notre recherche a donc porté d'abord sur la préparation de ces composés. En particulier, nous nous sommes intéressés à des dérivés azotés des groupes phényles de l'espaceur (pyridine, pyrimidine). Les atomes d'azotes de ces hétérocycles sont des bases faibles. Par ailleurs, ils laissent ouverte la possibilité de davantage de fonctionnalisation sous la forme par exemple de N-oxyde ou de complexe avec des métaux de transitions. Le schéma de synthèse des trois espaceurs préparés est représenté figure VII-10.



**Figure VII-9.** Schéma rétrosynthétique pour la préparation des systèmes auto-répliatifs.

Pour la préparation de la phényl-pyridine **10** et de la phényl-pyrimidine **12**, une même stratégie est adoptée dans laquelle la dissymétrie de l'espaceur est introduite par construction d'un noyau hétérocyclique sur un dérivé bromo-phényle. La synthèse de **10** a été effectuée en

deux étapes selon Troschütz *et al.* à partir de la 4-bromo-acétophénone.<sup>12</sup> L'intermédiaire **9** est préparé par réaction de Mannich entre la cétone et le chlorure de diméthyliminium. L'élimination du groupe diméthyl-ammonium de **9** dans l'acide acétique génère une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée sur laquelle le 3-amino-crotonate d'éthyle (nucléophile) effectue une addition de type Michaël. Après condensation intramoléculaire du groupe amine et du carbonyle (cyclisation) puis aromatisation (déshydrogénation) *in situ*, on obtient le dérivé nicotinique **10** en une seule étape.

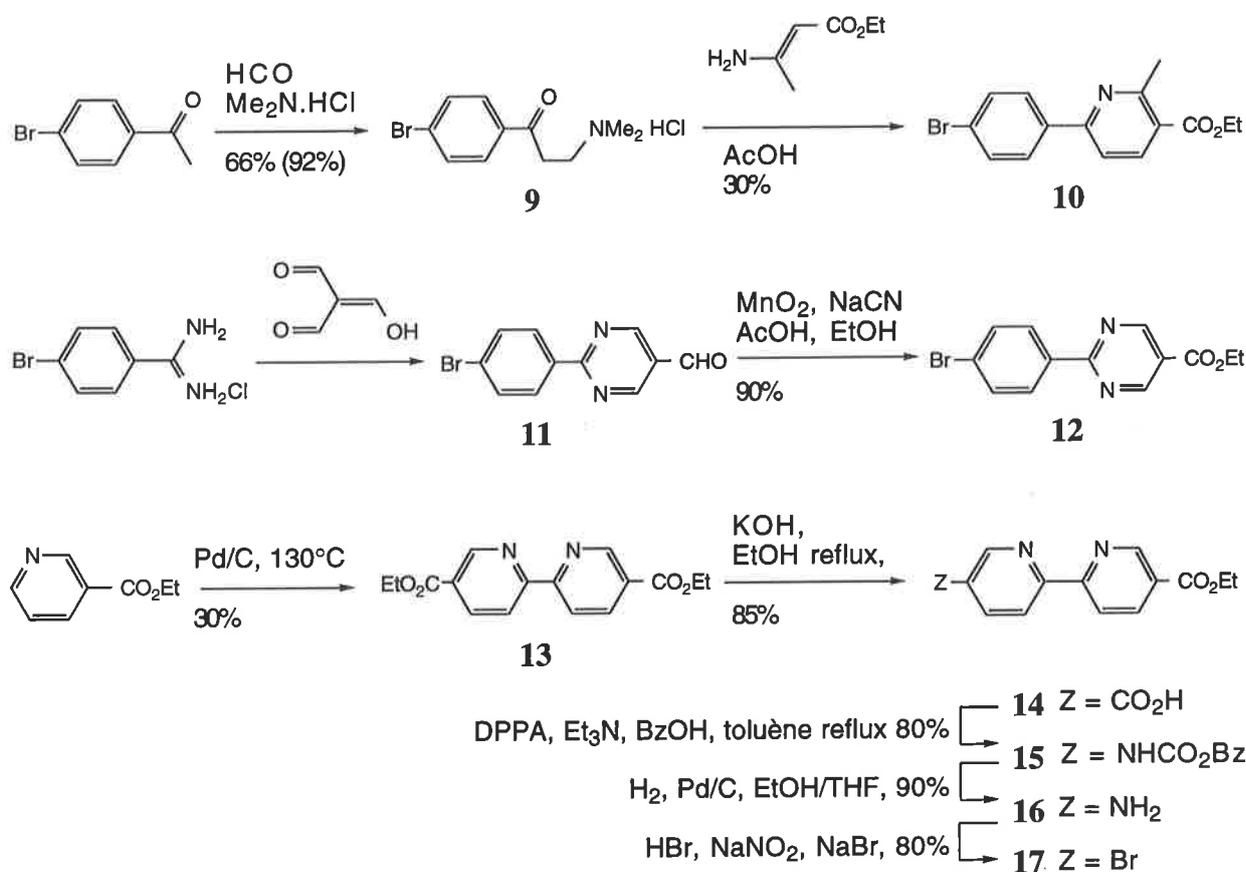


Figure VII-10. Synthèse des espaceurs.

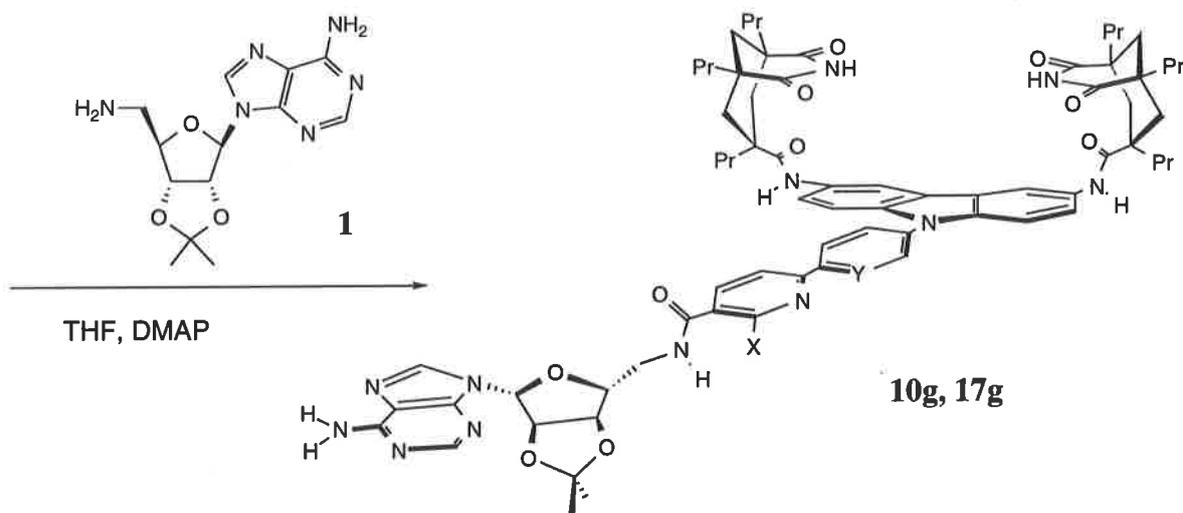
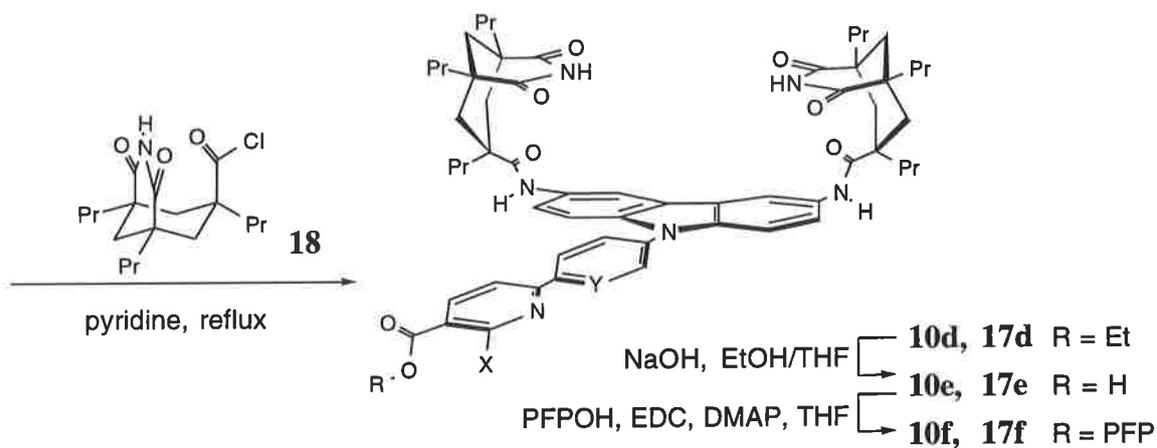
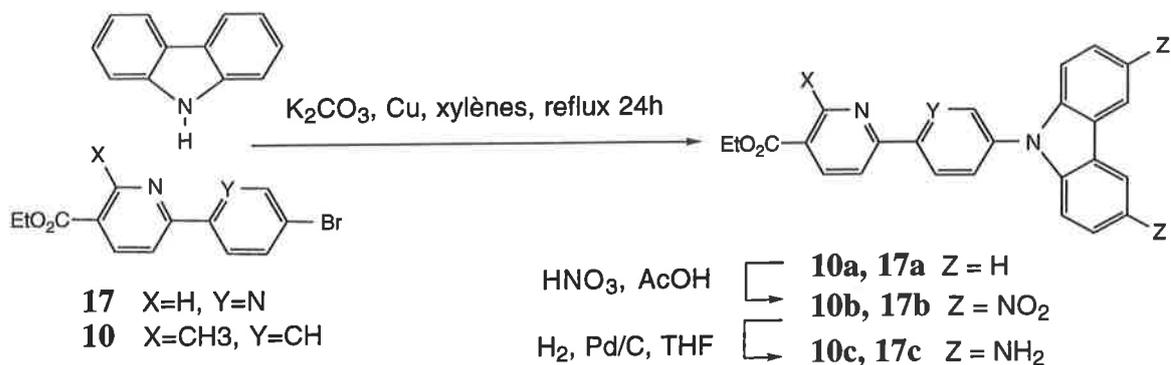
La condensation de la benzamidine avec le triméthyl-méthane dans l'éthanol bouillant a été décrite par Takgi *et al.*<sup>13</sup> Cette réaction se déroule similairement avec la 4-bromo-benzamidine. Le sel d'hydrochlorure de cette dernière est préparée à partir du 4-bromo-benzonitrile commercial, par réaction successive avec MeONa et NH<sub>4</sub>Cl. On obtient après condensation une pyrimidine carbaldéhyde **11**. Le groupe aldéhyde est converti en une seule étape en un ester d'éthyle en suivant une méthode élégante décrite par Corey *et al.*<sup>14</sup> Le dioxyde de manganèse (MnO<sub>2</sub>) est un oxydant faible capable d'oxyder sélectivement un alcool allylique ou benzylique en un aldéhyde. En présence d'une quantité catalytique de HCN, un aldéhyde conjugué donne par addition électrophile un intermédiaire alcool qui s'oxyde pour produire un

<sup>12</sup> Troschütz, V. R.; Nietsch, K. H. *Chem.-Ztg.* **1990**, *114(10)*, 321-2.

<sup>13</sup> Takgi, K.; Bajnati, A.; Huber-Habart, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, *127*, 660.

<sup>14</sup> Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616.

dérivé cyanure d'acide. Celui-ci réagit avec le solvant (éthanol), et on obtient l'ester d'éthyle **12** avec de très bons rendements.



**Figure VII-11.** Assemblage des différents synthons. PFP = pentafluorophényle.

Une approche différente est utilisée pour la synthèse de l'espaceur bipyridyle **17**. Le couplage déshydrogénant en présence de Pd/C du nicotinate d'éthyle donne une molécule symétrique **13** dans un premier temps. La dissymétrie est introduite ensuite par saponification d'un seul des groupes esters (le sel de potassium du monoacide monoester précipite du mélange réactionnel prévenant la saponification du deuxième groupe ester). Le groupe acide est converti en un bromure en trois étapes: 1) réaction avec l'azoture diphényl-phosphorylique qui donne l'isocyanate après réarrangement de Curtius et le carbamate de benzyle par addition d'alcool benzylique; 2) hydrogénation du carbamate de benzyle pour donner l'amine correspondante; 3) conversion de l'amine en bromure par substitution du diazonium. De manière surprenante, cette dernière étape s'effectue avec de bons rendements en l'absence de Cuivre<sup>I</sup> (conditions typiques de la réaction de Sandmeyer).

L'assemblage des différents synthons a été effectué avec les espaceurs **10** et **17**. Le schéma réactionnel est représenté figure VII-11. La substitution du bromure d'aryle par l'azote nucléophile du carbazole se fait en présence de Cu<sup>I</sup> (généralisé in situ par oxydation de Cu<sup>0</sup>). La dinitration du noyau carbazole est sensible à la nature du substituant en position 9. Pour un groupe phényle (**10b**), les isomères 3,6 et 1,6 dinitro sont obtenus dans un rapport 9 pour 1, alors que pour un substituant 3-pyridyle (**17b**) le rapport est réduit à 7 pour 3. Les isomères peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice au stade diamino. L'utilisation d'une diamine pure dans l'étape de condensation avec le chlorure d'acide **18** permet d'éviter la perte de ce composé coûteux (produit d'un enchaînement linéaire de sept étapes réactionnelles, à partir de l'acide 1,3,5-benzène-tricarboxylique). Les esters d'éthyle **10d** et **17d** sont saponifiés sélectivement en présence de groupes amides et imides. Les acides obtenus sont activés sous la forme d'esters de pentafluorophényle et couplés avec l'aminoadénosine **1** pour donner les produits auto-complémentaires **10g** et **17g**.

A titre d'exemple, le spectre RMN <sup>1</sup>H de **17g** est représenté figure VII-12. La synthèse de ce composé requiert une succession linéaire de 12 étapes à partir du nicotinate d'éthyle. Dans la limite de précision de la RMN, aucune impureté n'est détectable. Du fait de la diversité des groupes chimiques de ces molécules, les signaux sont très dispersés sur le spectre et peuvent tous être attribués: en partant des champs faibles, on trouve successivement les signaux imides et amides, bipyridyls, ceux de l'adénine et du carbazole, celui du groupe amino, les signaux du ribose, ceux des groupes cyclohexane, puis ceux des groupes propyls et isopropylidène de la molécule. Hormis pour les signaux correspondants aux protons de l'espaceur, ce spectre est très similaire à ceux des composés **10g** et **8**.

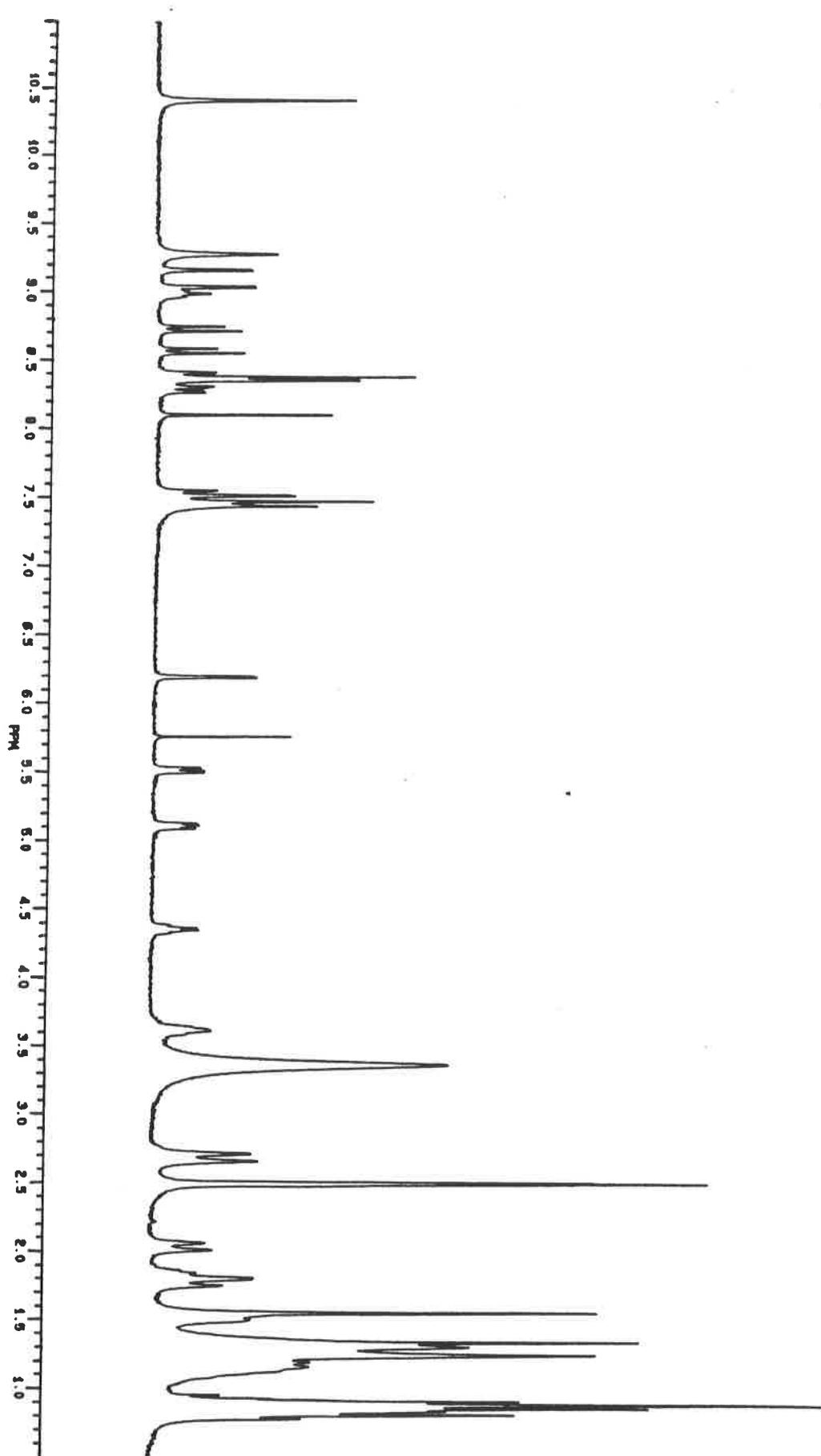


Figure VII-12. Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le DMSO- $\text{d}_6$  de 17g.

#### VII-4°) Études cinétiques

Les effets des composés **10g** et **17g** sur la vitesse initiale de réaction **1+7** (voir figure VII-5) ont été évalués par HPLC. Ces expériences ont été réalisées par E. A. Wintner, étudiant en thèse dans notre laboratoire. Les conditions expérimentales sont les mêmes que celles utilisées pour l'étude de l'activité du composé **8** (espaceur biphenyle).<sup>15</sup>

Aucun des composés **10g** et **17g** ne montre un effet plus grand que celui de **8** pour lequel la présence d'un équivalent de produit résulte en une vitesse initiale de réaction de 40 à 50 % supérieure. La fonctionnalisation de l'espaceur avec des groupes pyridines n'est pas suffisante pour apporter une stabilisation polaire de l'intermédiaire réactionnel qui ait un effet mesurable, et seuls les effets de liaison jouent un rôle ici. Pour le composé phényl-pyridine **10g**, l'effet accélérateur est identique à celui de **8** dans la marge des erreurs expérimentale. Le groupe méthyle qui substitue le noyau pyridine n'a donc pas d'effet encombrant significatif, et la forme globale de la molécule, identique à celle de **8**, est responsable de la catalyse. Les résultats obtenus avec **17g** sont plus difficiles à interpréter. Bien que la forme globale de ce composé soit aussi identique à celle de **8**, aucune accélération n'est observée: **17g** (1 eq.) n'a pas d'effet mesurable sur la vitesse de réaction **1+7**.

Différents effets de liaisons impliquent différents modes d'association. Afin d'essayer de comprendre ce qui pourrait rendre les modes d'associations de **17g** différents de ceux de **8**, nous avons réalisé des expériences RMN <sup>1</sup>H à différentes températures dans des conditions similaires à celles des cinétiques HPLC (solvant = 13 % THF-d<sub>8</sub> et 87 % CDCl<sub>3</sub>).<sup>16</sup> Les spectres enregistrés sont en partie représentés figure VII-13.

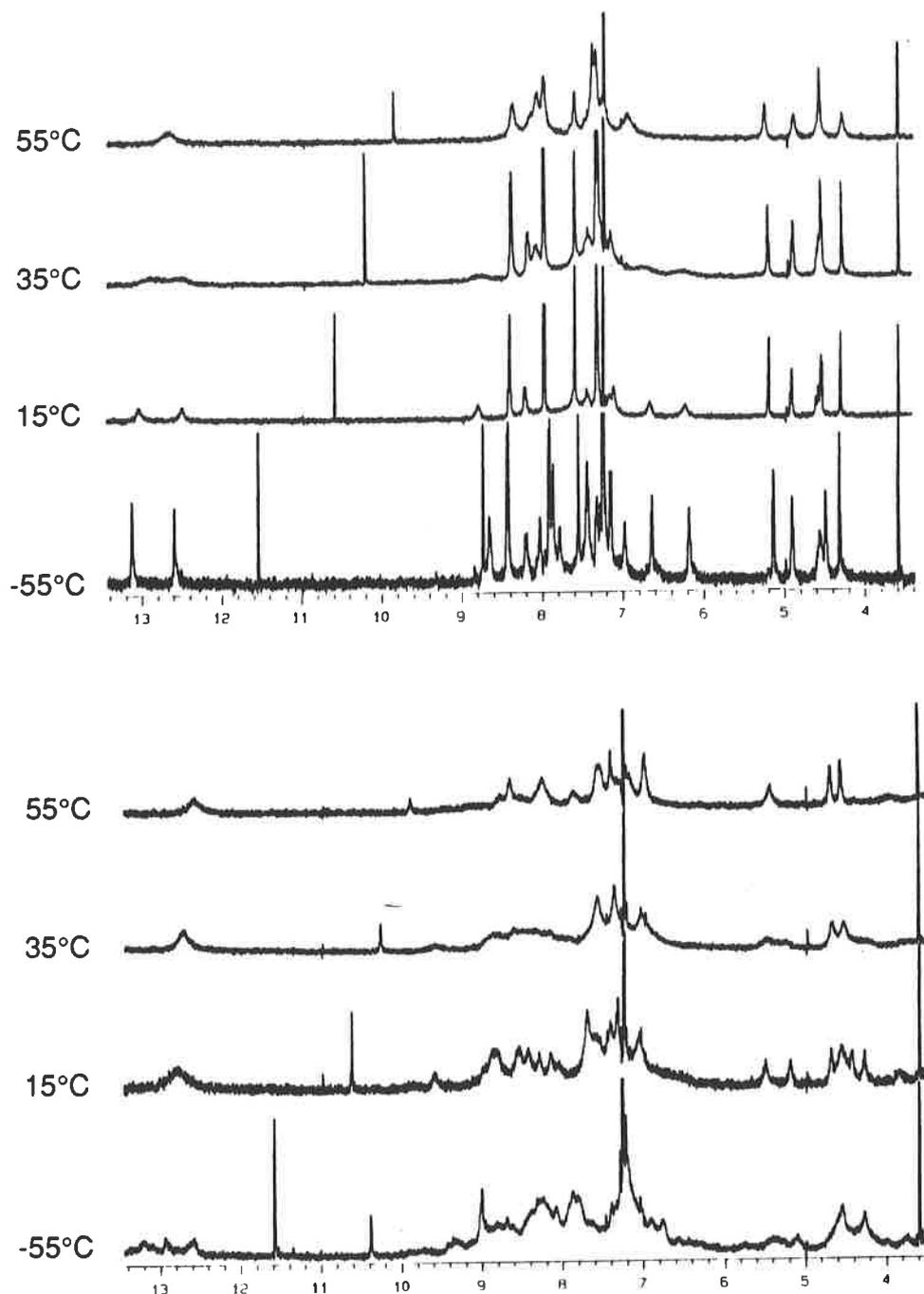
Pour le dérivé biphenyle, les signaux sont aigus à température ambiante. Les signaux des protons imides sortent sous la forme de deux singulets, l'un engagé sur le côté Hoogsteen et l'autre sur le côté Watson-Crick de l'adénine, indiquant que la molécule est impliquée dans des interactions qui ne font intervenir qu'une seule structure -très probablement un dimère- et que la formation et déformation de cette structure est lente par rapport aux temps de la RMN. Lorsque l'échantillon est refroidi, les signaux deviennent plus aigus mais aucun changement notable n'intervient: à basse température, le dimère est plus stable, et sa dissociation est encore plus lente. Lorsqu'on chauffe l'échantillon, les signaux deviennent de plus en plus larges puis coalescent: sous l'effet de l'agitation thermique, la dissociation devient plus rapide que les temps de la RMN.

Le comportement du dérivé bipyridyle est complètement différent. A température ambiante, les signaux sont encore larges, indiquant que les interactions en jeu sont probablement moins fortes, et en tous cas en échange plus rapide que pour le dérivé biphenyle. Lorsque la température diminue, le signal du groupe imide commence à se diviser mais non pas en deux

<sup>15</sup> Wintner, E. A.; Conn, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, in press.

<sup>16</sup> Les expériences de RMN à température variable ont été réalisées par M. M. Conn.

signaux bien individualisés, mais en un plus grand nombre de signaux d'intensités différentes. Ces résultats montrent que le composé **17g** adopte des modes d'associations différents de ceux de **8** et vont dans le sens des résultats cinétiques. Néanmoins, nous n'avons pas été capables d'identifier ces modes d'associations, et il est surprenant que les spectres RMN  $^1\text{H}$  de **17g** et de **8** dans le DMSO- $d_6$  ne diffèrent pratiquement pas.



**Figure VII-13.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans THF- $d_8$  (13 %) et  $\text{CDCl}_3$  (87 %) des composés **8** (en haut) et **17g** (en bas) à diverses températures.

En conclusion, les composés portant des espaceurs fonctionnalisés ont pu être préparés avec succès mais n'ont pas montré les propriétés catalytiques escomptées. De plus, des complications interviennent avec le dérivé bipyridyle dont le comportement associatif diffère de celui de celui de **8**. Le projet est toujours en cours d'étude, et à partir des produits disponibles, l'accès à plusieurs autres composés devrait être aisé. Les synthèses de complexes métalliques de **17g** et du dérivé pyridine N-oxyde de **10g** sont notamment en cours d'étude.

### VII-5°) Partie expérimentale

**a) Généralités.** Les réactions sensibles à l'air ou à l'eau ont été effectuées sous argon dans de la verrerie séchée de manière appropriée (flamme ou étuve). Le tétrahydrofurane et l'ether éthylique ont été distillés sur sodium. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été mesurés sur spectromètres Bruker AC 250 ou Varian 300. Les valeurs des déplacements chimiques sont données en parties par million (ppm), la référence étant prise sur les signaux résiduels des solvants deutérés (chloroforme, acétone ou DMSO). Des échantillons ont été analysés par spectrométrie de masse et spectrométrie de masse haute résolution.

La 5'-deoxy-5'amino-2',3'-isopropylidène-adénosine<sup>17</sup> **1** et l'imide chlorure d'acide<sup>18</sup> **18** ont été préparés en suivant des méthodes décrites dans la littérature.

### **b) Synthèse des espaceurs.**

**6-(4-bromophényl)-2-méthyl-3-pyridinecarboxylate d'éthyle 10.** L'hydrochlorure de pyridinium de ce composé est préparé en deux étapes à partir de la 4'-bromoacetophénone et du 3-aminocrotonate d'éthyle en suivant des protocoles décrits dans la littérature.<sup>19</sup> RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, acétone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  8.31 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.90 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.46 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.85 (s, 3H), 1.47 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H). Le sel (2 g) est mis en suspension dans une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) et extrait au chlorure de méthylène (20 mL). La phase organique est évaporée pour donner une huile. Celle-ci est dissoute dans de l'acétone et le produit cristallise sous l'effet de l'ajout d'eau. Le solide est filtré et séché.

Point de fusion 48-50°C; I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2978, 1723, 1583, 1454, 1272, 1092, 1009, 828, 778; Masse molaire calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}^{79}\text{BrNO}_2$  319.02079, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 319.0210.

<sup>17</sup> Kolb, M.; Danzin, C.; Barth, J.; Claverie, N. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 550.

<sup>18</sup> Jeong, K. S.; Tjivikua, T.; Muehldorf, A.; Deslongchamps, G.; Famulok, M.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 201.

<sup>19</sup> Troschütz, V. R.; Nietsch, K. H. *Chem.-Ztg.* **1990**, *114(10)*, 321-2; *Organikum*; VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften: Berlin 1986; p467.

**2,2'-bipyridyl-5,5'-dicarboxylate d'éthyle 13.** Dans un ballon de 200 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant on introduit du nicotinate d'éthyle (0.2 mol, 60 g), et du palladium sur charbon à 10% (20 g). Le mélange est chauffé à 125-130°C sous environ 14 mmHg pendant cinq jours. Le mélange réactionnel est filtré à chaud et lavé avec du chlorure de méthylène. Le filtrat est concentré, et le résidu cristallise par addition d'hexanes. Les cristaux jaune clair sont dissous dans de l'acétate d'éthyle. La solution est traitée avec du charbon actif, filtrée et concentrée. Le produit cristallise sous forme d'aiguilles blanches (14.5 g) par trituration avec de l'hexane (20 mL). Une seconde cristallisation donne 3.5 g supplémentaires. Rendement total: 30 %.

Point de fusion 148°C (lit.<sup>20</sup> 145-146°C); RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.25 (d, J=1.6Hz, 2H), 8.57 (d, J=8.3Hz, 2H), 8.41 (dd, J<sub>a</sub>=8.3Hz, J<sub>b</sub>=2.0Hz, 2H), 4.41 (q, J=7.0Hz, 4H), 1.41 (t, J=7.0Hz, 6H); I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1735, 1601, 1460, 1400, 1370, 1290, 1270, 1245, 1180, 1120, 1030, 860, 770, 670; Masse molaire calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 300.11101, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 300.1118.

**2,2'-bipyridyl-5-carboxy-5'-carboxylate d'éthyle 14.** On porte à reflux une solution de 2,2'-bipyridyl-5,5'-dicarboxylate d'éthyle **13** (7 g) dans de l'éthanol (285 mL). On ajoute goutte à goutte une solution de KOH (1.3125 g, 1 eq.) dans de l'éthanol (120 mL). Le produit commence à précipiter. Le mélange est tenu à reflux pendant 20h, puis le solvant est évaporé. Le solide blanc ainsi obtenu est dissous dans de l'eau (volume minimal). Le solide résiduel (diester) est filtré et le filtrat acidifié jusqu'à pH 6 avec une solution aqueuse à 10 % de HCl. Le précipité blanc est filtré et séché. Rendement 5.4 g, 85 %.

Point de fusion 270°C (lit.<sup>21</sup> 268-270°C); RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.26 (2 d, J= 2Hz, 2H), 8.66 (2 d, J=8.2Hz, 2H), 8.51 (2 dd, J<sub>a</sub>=8.2Hz, J<sub>b</sub>=2Hz, 2H), 4.44 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.37 (t, J=7.0Hz, 3H); I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1720, 1690, 1600, 1480, 1435, 1370, 1315, 1275, 1190, 1140, 1120, 1035, 960, 870, 780; Masse molaire calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 272.07971, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 272.0789.

**2,2'-bipyridyl-5-carbamate de benzyle-5'-carboxylate d'éthyle 15.** Dans du toluène anhydre (135 mL) sous argon, on dissout successivement du 2,2'-bipyridyl-5-carboxy-5'-carboxylate d'éthyle **14** (18 mmol, 4.9 g), de la triéthylamine (3.2 mL) et de l'alcool benzylique (2.3 mL). On ajoute de l'azoture diphénylphosphorylique (6.23 mL) et le mélange est porté à reflux pendant 15h. On évapore les fractions volatiles, et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant successivement avec du chlorure de méthylène puis des mélanges 5/95 et 10/90 acétone/chlorure de méthylène. Le produit est obtenu sous la forme d'aiguilles blanc-cassé. Rendement 5.7 g, 85 %.

<sup>20</sup> Whittle, C. P. *J. Heter. Chem.* **1977**, *14*, 191.

<sup>21</sup> Grammenudi, S.; Franke, M.; Vögtle, F.; Steckhan, E. *J. Incl. Phen.* **1987**, *5*, 695.

Point de fusion 207°C; RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.3 (s, 1H), 9.12 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.38 (m, 3H), 8.09 (dd, J<sub>a</sub>=8.7Hz, J<sub>b</sub>=2.4Hz, 1H), 7.37 (m, 5H), 5.20 (s, 2H), 4.36 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.5Hz, 3H); I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3311, 1735, 1702, 1586, 1527, 1466, 1377, 1294, 1218, 1113, 1040, 846, 747, 698; Masse molaire calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 377.13756, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 377.1377.

**2,2'-bipyridyl-5'-amino-5-carboxylate d'éthyle 16.** Dans un mélange de THF (4 mL) et d'éthanol (5 mL), on introduit du 2,2'-bipyridyl-5-carbamate de benzyle-5'-carboxylate d'éthyle **15** (0.24 mmol, 92 mg), du palladium sur charbon à 10% (40 mg) et du 1,4-cyclohexadiène (1 mL). Le mélange est porté à reflux pendant 12h. La solution est filtrée sur célite à chaud, la célite est lavée un mélange 1/1 éthanol/THF. Le filtrat est évaporé, dissous dans du chloroforme et lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>, puis avec de l'eau. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et évaporée pour donner le produit sous la forme d'une poudre jaune. Rendement 56 mg, 95 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, acétone-d<sub>6</sub>): δ 9.09 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.16 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.38 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.38 (t, J=7.2Hz, 3H); I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3449, 3329, 3198, 1712, 1578, 1466, 1271, 1113, 1023, 844, 745; Masse molaire calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 243.10078, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 243.1011.

**2,2'-bipyridyl-5'-bromo-5-carboxylate d'éthyle 17.** On réduit en fine poudre du 2,2'-bipyridyl-5'-amino-5-carboxylate d'éthyle **16** (2.6g, 10.7 mmol) et on le dissout dans une solution aqueuse à 48 % de HBr (25 mL). La solution est agitée vigoureusement et refroidie jusqu'à -10°C. On ajoute alors une solution de NaNO<sub>2</sub> (0.65 g) dans de l'eau (8 mL) en maintenant la température à -10°C. On ajoute une solution saturée de NaBr dans du HBr aqueux à 48 % (50 mL) préalablement refroidie à -10°C. Le mélange est alors chauffé jusqu'à 40-50°C, saturé avec du NaBr et agité jusqu'à fin de l'effervescence (environ 5h). Le mélange réactionnel est refroidi avec un bain de glace et une solution aqueuse concentrée d'ammoniaque est ajoutée précautionneusement jusqu'à obtention d'une solution basique. Le produit est extrait au chloroforme (200 mL). La phase organique est évaporée et le résidu mélangé à de l'éthanol bouillant. On filtre après refroidissement, et on lave le solide obtenu avec de l'éthanol (volume minimum). Rendement 2.53 g, 80%.

Point de fusion 153°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.16 (d, J=2Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.38 (m, 3H), 8.23 (dd, J<sub>a</sub>=8.4Hz, J<sub>b</sub>=2.4Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H); I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2982, 1712, 1595, 1453, 1362, 1272, 1111, 1022, 1006, 842, 789, 745; Masse molaire calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 306.00039, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 306.00113.

**Chlorure de 4-Bromo-benzamidinium.**<sup>22</sup> On introduit 110 mL de MeOH séché sur Mg dans un ballon de 250 mL sec, fermé d'un septum. On ajoute le 4-bromo-benzonitrile (15 mmol, 3.09 g) puis MeONa (1.5 mmol) et le mélange est agité pendant 48h à température ambiante. On ajoute alors NH<sub>4</sub>Cl (15 mmol, 803 mg) et l'agitation est continuée 24h. Le mélange est évaporé, repris dans de l'eau (10 mL) et filtré. Le solide blanc est lavé avec de l'acétone (5 mL), et de l'éther (30 mL), et séché. Rendement 2.26 g, 68 %. Le filtrat est évaporé, repris avec une solution aqueuse de HCl (10 %, 10 mL) et extrait avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) puis à l'eau (10 mL), séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et évaporée pour restituer le nitrile de départ (0.87 g, 28 %). Rendement sur la base du nitrile consommé 84 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.45 (large s, 4H), 7.83 (m, 4H).

**2-(4-Bromophényl)-5-pyrimidine carbaldéhyde 11.**<sup>23</sup> A une solution de MeONa (2.1 mmol, 113 mg) dans de l'éthanol absolu (25 mL) sont ajoutés successivement le chlorure de 4-bromo-benzamidinium (2.4 mmol, 565 mg) et du triformyl-méthane<sup>24</sup> (2 mM, 200 mg). Le mélange est agité 1h à température ambiante, puis mis à reflux pendant 20h. Le solvant est évaporé et le résidu traité à l'eau (20 mL), acidifié avec HCl 10%, et extrait avec AcOEt (3 x 50 mL). Les extraits sont séchés (MgSO<sub>4</sub>), filtrés, and évaporés pour donner le produit pur. Rendement 95 %.

Point de fusion 205°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.16 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.40 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.8Hz, 2H); I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1702, 1689, 1576, 1431, 1364, 1216, 1072, 1006, 847, 787, 682, 652; Masse molaire calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O 261.97417, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 261.9742.

**2-(4-Bromophényl)-5-pyrimidine carboxylate d'éthyle 12.**<sup>25</sup> Sous la hotte! Le 2-(4-Bromophényl)-5-pyrimidine carbaldéhyde **11** (0.65 mmol, 0.17 g), MnO<sub>2</sub> (1.15 g), et NaCN (164 mg) sont agités dans un mélange d'éthanol (20 mL) et d'acétate d'éthyle (5 mL). On ajoute alors avec précaution AcOH (60 mg). Le mélange est agité 12h à température ambiante, et filtré. Le filtrat est évaporé à sec, traité avec de l'eau (10 mL) et extrait à l'éther (2 x 20 mL). La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>) et on obtient après évaporation 137 g (69 %) du produit.

Point de fusion 162°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.30 (s, 2H), 8.40 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.7Hz, 2H) 4.46 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H); I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1717, 1581, 1433, 1290, 1128, 794; Masse molaire calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 306.00039, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 306.0007.

<sup>22</sup> Voir: Schaefer, F. C.; Peters, G. A. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 412.

<sup>23</sup> Voir: Takgi, K.; Bajnati, A.; Huber-Habart, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, *127*, 660.

<sup>24</sup> Budesinsky, M.; Fiedler, P.; Arnold, Z. *Synthesis* **1989**, 858.

<sup>25</sup> Voir: Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616.

### c) Assemblage des synthons

**6-(4-(9-carbazolo)-phényl)-2-méthyl-3-pyridinecarboxylate d'éthyle 10a.** Le 6-(4-bromophényl)-2-méthyl-3-pyridinecarboxylate d'éthyle **10** (1 g, 3.12 mmol), du carbazole (522 mg, 1 eq.), de la poudre de cuivre (30 mg; 0.15 eq.), du carbonate de potassium anhydre réduit en poudre (432 mg, 1 eq.) et des xylènes (4 mL) sont mélangés et le mélange est chauffé au reflux sous atmosphère anhydre pendant 48h. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute du toluène (20 mL). Le mélange est porté au reflux pendant 30min, refroidi, et filtré. Le filtrat est évaporé pour donner une huile qui cristallise à partir d'un mélange acétate d'éthyle/méthanol bouillant. On obtient ainsi une partie du produit (570 mg, 45 %). La liqueur mère est évaporée et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/hexanes. On obtient ainsi 253 mg (20 %) supplémentaires.

Point de fusion 154-155°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.34 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.16 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.43 (dd, J<sub>a</sub>=J<sub>b</sub>=8.0Hz, 2H), 7.30 (dd, J<sub>a</sub>=J<sub>b</sub>=7.9Hz, 2H), 4.43 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.1Hz, 3H); I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1717, 1584, 1518, 1451, 1364, 1270, 1229, 1174, 1090, 838, 787, 748; Masse molaire calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 406.16813, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 406.1687.

**6-(4-(9-(3,6-dinitrocarbazolo))-phényl)-2-méthyl-3-pyridinecarboxylate d'éthyle 10b.** On met en suspension le dérivé du carbazole **10a** (1.7 g) dans de l'acide acétique (30 mL). Le mélange est chauffé à 70°C et on ajoute de l'acide nitrique (70.4 %, 15 mL) goutte à goutte sur une période de 30min. On agite 3h à 70°C, puis on refroidit la solution avec un bain de glace. Le pH est ajusté à 4.8 avec une solution aqueuse de NaOH (4 N). L'acide acétique résiduel est évaporé et le précipité est filtré, lavé à l'eau puis avec un peu d'acétate d'éthyle, et séché. Rendement 2.23 g (93 %).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.62 (s, 2H), 8.49 (d, J=8.2Hz, 2H), 8.40 (d, J=9.1Hz, 2H), 8.31 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.61 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.0Hz, 3H); Masse molaire calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, 496.13829, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 496.1380.

**6-(4-(9-(3,6-diaminocarbazolo))-phényl)-2-méthyl-3-pyridinecarboxylate d'éthyle 10c.** Le dinitro-carbazole **10b** (300 mg) est dissous dans du THF chaud (150 mL). On ajoute du Pd/C (10%, 25 mg) à cette solution et la suspension est agité à température ambiante sous une atmosphère d'hydrogène pendant 24h. Le catalyseur est filtré sur célite et lavé avec du THF. Le filtrat est évaporé à sec. Rendement 251 mg (95 %).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.28 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.14 (d, J=1.7Hz, 2H), 7.71 (dd,

Ja=8.7, Jb=1.9Hz, 2H), 4.93 (large s, 4H), 4.33 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.1Hz, 3H); Masse molaire calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 436.18993, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 436.1902.

**Diimide ester d'éthyle 10d (série phényl-pyridine).** Une solution du diaminocarbazole **10c** (300 mg, 0.69 mmol) et du chlorure d'acide imide **18** (490 mg, 2.1 eq.) dans de la pyridine (4 mL) est chauffé au reflux pendant 4h. La pyridine est distillé et le résidu est dissous dans du chlorure de méthylène (30 mL). La solution est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant successivement avec des mélanges 8/92, 10/90 et 12/88 éther/chlorure de méthylène. Rendement 498 mg, 69 %.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.36 (s, 2H), 9.23 (s, 2H), 8.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.7Hz, 2H), 8.07 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.50 (dd, Ja=9.0Hz, Jb=1.5Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.69 (d, J=13.5Hz, 4H), 2.03 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.60-1.00 (m, 26H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.88 (t, J=6.7Hz, 12H), 0.81 (t, J=7.3Hz, 6H); I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3378, 3220, 2958, 2871, 1695, 1584, 1514, 1466, 1264, 1202, 1089, 839, 808; Masse molaire calculée pour C<sub>63</sub>H<sub>78</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> 1046.58812, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 1046.5867.

**Diimide acide 10e (série phényl-pyridine).** L'ester d'éthyle **10d** (650 mg, 0.62 mmol) est dissous dans un mélange 1/1 éthanol/THF (100 mL). On ajoute une solution aqueuse de NaOH (1N, 3.7 mL, 6 eq.) et le mélange est agité à température ambiante pendant 3h. Le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution aqueuse de HCl (10 %) et les produits volatils sont évaporés. Le pH de la phase aqueuse résiduelle est ajusté à 6 avec une solution aqueuse tampon de cacodylate de sodium, et le produit est extrait au chlorure de méthylène (30 mL). La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée, et évaporée pour donner l'acide. Rendement 524 mg, 83 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.37 (s, 2H), 9.23 (s, 2H), 8.43 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.31 (d, J=1.9Hz, 2H), 8.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.50 (dd, Ja=9.2Hz, Jb=1.8Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.68 (d, J=13.5Hz, 4H), 2.03 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.60-1.00 (m, 26H), 0.87 (t, J=6.8Hz, 12H), 0.81 (t, J=7.1Hz, 6H); I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3378, 3216, 2959, 2872, 1698, 1585, 1515, 1466, 1197, 805; Masse molaire calculée pour C<sub>61</sub>H<sub>74</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> 1018.55682, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 1018.5576.

**Diimide ester de pentafluorophényle 10f (série phényl-pyridine).** On prépare un mélange d'acide **10e** (300 mg, 0.29 mmol), de pentafluorophénol (163 mg, 3 eq.), de 4-diméthylamino-pyridine (18 mg, 0.5 eq.), et de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide

(EDC) (170 mg, 3 eq.) dans du THF anhydre (15 mL). L'ensemble est agité 12h à température ambiante. Le THF est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant successivement avec des mélanges 5/95, 7/93, et 10/90 acétate d'éthyle/chlorure de méthylène. Rendement 248 mg, 71 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.36 (s, 2H), 9.23 (s, 2H), 8.65 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.31 (d, J=1.8Hz, 2H), 8.22 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.51 (dd, J<sub>a</sub>=9.0Hz, J<sub>b</sub>=1.6Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.8Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.70 (d, J=13.5Hz, 4H), 2.03 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.60-1.00 (m, 26H), 0.88 (t, J=6.7Hz, 12H), 0.81 (t, J=7.3Hz, 6H).

**Diimide amide 10g (série phényl-pyridine).** L'ester de pentafluorophényle **10f** (230 mg, 0.19 mmol), de la 5'-amino-5'-déoxy-2',3'-isopropylidène-adénosine **1** (77 mg, 1.3 eq.) et de la 4-diméthylamino-pyridine (7 mg, 0.3 eq.) sont mis en solution dans du THF anhydre (6 mL) et agités à température ambiante pendant 12h. Le solvant est évaporé à sec et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 2.5/97.5 méthanol/chlorure de méthylène. Les fractions appropriées sont combinées et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et évaporée. Rendement 233 mg, 92 %.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.39 (s, 2H), 9.24 (s, 2H), 8.81 (large s, 1H), 8.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.44 (système AB, 4H), 7.38 (large s, 2H), 6.17 (d, J=2.8Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.68 (d, J=12.9Hz, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.03 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.50-1.00 (m, 26H), 1.34 (s, 3H), 0.88 (t, J=6.4Hz, 12H), 0.81 (t, J=6.4Hz, 6H); I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3334, 3196, 2958, 2871, 1698, 1646, 1586, 1515, 1466, 1375, 1291, 1215, 1098, 922, 854, 798, 730; Masse molaire calculée pour C<sub>74</sub>H<sub>90</sub>N<sub>12</sub>O<sub>10</sub> 1306.69029, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 1306.6909.

**2,2'-bipyridyl-5'-(9-carbazolo)-5'-carboxylate d'éthyle 17a.** A l'aide d'un mortier, on réduit en une poudre fine un mélange de 2,2'-bipyridyl-5'-bromo-5'-carboxylate d'éthyle **17** (1.45 g, 4.7 mmol), de carbazole (0.95 g, 1.2 eq.), de limaille de cuivre (48 mg, 0.16 eq.) et de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.78 g, 1.2 eq.). On introduit le mélange dans un ballon de 50 mL et on ajoute du xylène (2 mL). La suspension est portée à reflux pendant 48h. Après retour à température ambiante, on ajoute du benzène (25 mL). Le mélange est alors chauffé à reflux pendant 30min, refroidi, et filtré. Le filtrat est évaporé et le résidu dissous dans du chlorure de méthylène (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution de EDTA (0.5 g) dans de l'eau (35 mL), séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrée, puis évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du chlorure de méthylène pour donner le produit. Rendement 1.39g, 75 %.

Point de fusion 138-139°C; RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.34 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.61 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.48 (dd, J<sub>a</sub>= 8.3Hz, J<sub>b</sub>= 2.1Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.6Hz, 2H), 8.09 (dd, J<sub>a</sub>=8.3Hz, J<sub>b</sub>=2.4Hz, 1H), 7.5-7.3 (m, 6H), 4.47 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.47 (t, J=7.2Hz, 3H); I.R. (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1715, 1596, 1469, 1451, 1277, 1231, 1114, 1021, 846, 751; Masse molaire calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 393.14773, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 393.14636.

**2,2'-bipyridyl-5'-(9-(3,6-dinitrocarbazolo))-5'-carboxylate d'éthyle 17b.** On dissout du 2,2'-bipyridyl-5'-(9-carbazolo)-5'-carboxylate d'éthyle **17a** (1.2 g) dans de l'acide acétique (24 mL) à 60°C. On ajoute goutte à goutte de l'acide nitrique (71 %, 12 mL) sur une période de 10min. Le mélange réactionnel est agité à 60°C pendant 2h, à température ambiante pendant 5h, puis versé sur de la glace (100 mL). Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché. Le rendement est quantitatif mais le spectre RMN <sup>1</sup>H montre que le produit est un mélange des dérivés 3,6-dinitro-carbazole (>80 %, d'après la RMN) et 1,6-dinitro-carbazole (<20 %). Ces composés n'étant pas assez solubles pour être purifiés par chromatographie, le mélange est utilisé dans l'étape suivante sans purification.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (produit principal): δ 9.35 (d, J=1Hz, 1H), 9.19 (d, J=2.0Hz, 2H), 8.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.89 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.51 (dd, J<sub>a</sub>=8.5Hz, J<sub>b</sub>=1.9Hz, 1H) 8.48 (dd, J<sub>a</sub>=9.2Hz, J<sub>b</sub>=2.0Hz, 2H), 8.09 (dd, J<sub>a</sub>=8.5Hz, J<sub>b</sub>=2.4Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.1Hz, 2H), 4.52 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.51 (t, J=7.2Hz, 3H).

**2,2'-bipyridyl-5'-(9-(3,6-diaminocarbazolo))-5'-carboxylate d'éthyle 17c et régio-isomère 1,6-diamino.** Le dérivé dinitro **17b** obtenu à l'étape précédente (1.41 g) est dissous dans du THF bouillant (250 mL). On ajoute du palladium sur charbon à 10 % (140 mg) et le mélange est hydrogéné à pression atmosphérique pendant 48h. Si en refroidissant le produit de départ précipite, la réaction est interrompue, chauffée jusqu'à complète dissolution, puis reprise. Le catalyseur est filtré sur célite, et lavé soigneusement avec du THF. Le filtrat est évaporé et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice. Le dérivé 1,6-diaminocarbazole est obtenu en éluant avec un mélange 2/98 méthanol/chlorure de méthylène. Avec un mélange 3/97 méthanol chlorure de méthylène on obtient le dérivé 3,6-diaminocarbazole.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (3,6-diamino): δ 9.21 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.64 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.57 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.45 (dd, J<sub>a</sub>=8.2Hz, J<sub>b</sub>=2.3Hz, 1H), 8.18 (dd, J<sub>a</sub>=8.4Hz, J<sub>b</sub>=2.2Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.14 (d, J=1.8Hz, 2H), 6.72 (dd, J<sub>a</sub>=8.7Hz, J<sub>b</sub>=1.8Hz, 2H), 4.97 (large s, 4H), 4.38 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H).

**Diimide ester d'éthyle 17d (série bipyridyle).** Dans de la pyridine anhydre (3 mL), on dissout le 2,2'-bipyridyl-5'-(9-(3,6-diaminocarbazolo))-5'-carboxylate d'éthyle **17c** (0.1 g, 0.236 mmol), l'imide chlorure d'acide **18** (166 mg, 2.05 eq.) et de la 4-diméthylamino-pyridine

(5 mg). La solution est portée à reflux pendant 10h. Le solvant est distillé sous pression réduite et le résidu est dissous dans du chlorure de méthylène (20 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. On élue d'abord avec un mélange 1.5/98.5 méthanol/chlorure de méthylène, et on passe à 2/98 puis 2.5/97.5. Rendement 218 mg, 90 %.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.38 (s, 2H), 9.25 (s, 2H), 9.23 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.04 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.73 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.49 (dd, J<sub>a</sub>=8.3Hz, J<sub>b</sub>=2.2Hz, 1H), 8.36 (d, J=1.2Hz, 2H), 8.29 (dd, J<sub>a</sub>=8.3Hz, J<sub>b</sub>=2.2Hz, 1H), 7.48 (AB système, 4H), 4.39 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.68 (d, J=14.0Hz, 4H), 2.03 (d, J=13.1Hz, 2H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.6-1.0 (m, 26H), 1.0-0.7 (2 t, 18H); Masse molaire calculée pour C<sub>61</sub>H<sub>75</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub> 1033.56771 trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 1033.5669.

**Diimide acide 17e (série bipyridyle).** On dissout le diimide ester d'éthyle initial **17d** (161 mg, 0.16mmol) dans un mélange 1/1 d'éthanol et de tétrahydrofurane (10 mL). On ajoute alors une solution aqueuse de NaOH (1 N, 0.96 mL, 6 eq.) et le mélange est agité à température ambiante pendant 3h. On stoppe la réaction en acidifiant avec une solution aqueuse à 10% de HCl. L'éthanol et le tétrahydrofurane sont évaporés sous vide en maintenant la température inférieure à 30°C. Le pH de la solution est ajusté à 6 avec une solution aqueuse de cacodylate de sodium (toxique !). Le produit est extrait avec du chlorure de méthylène (20 mL). La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée, et évaporée pour donner l'acide. Rendement 153 mg, 98 %.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.39 (s, 2H), 9.26 (s, 2H), 9.22 (d, J=1.8Hz, 1H), 9.04 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.73 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.59 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.47 (dd, J<sub>a</sub>=8.2Hz, J<sub>b</sub>=1.9Hz, 1H), 8.34 (d, J=1.2Hz, 2H), 8.29 (dd, J<sub>a</sub>=8.5Hz, J<sub>b</sub>=2.3Hz, 1H), 7.48 (AB système, 4H), 2.68 (d, J=13.9Hz, 4H), 2.03 (d, J=13.1Hz, 2H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.6-1.0 (m, 26H), 1.0-0.7 (2 t, 18H).

**Diimide ester de pentafluorophényle 17f (série bipyridyle).** Dans du THF anhydre (10 mL), on introduit le diimide acide **17e** (0.16 g, 0.16 mmol), du pentafluorophénol (88 mg, 3 eq.), de la 4-diméthylamino-pyridine (10 mg, 0.5 eq.), et du chlorure de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) (86.5 mg, 3 eq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 14h. Le solvant est évaporé et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant successivement avec des mélanges 5/95, 10/90, 20/80, et 35/65 acétate d'éthyle/chlorure de méthylène. Rendement 120 mg, 65 %.

Mis à part l'absence des protons du groupe éthyle, le spectre RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) est pratiquement identique à celui de **17d**.

**Diimide amide 17g (série bipyridyle).** Dans du tétrahydrofurane anhydre (10 mL) on dissout le diimide ester de pentafluorophényle **17f** (107 mg, 0.09mmol), de la 2',3'-O-isopropylidène-5'-amino-5'-déoxy-adénosine **1** (36.3 mg, 1.3 eq.), et de la 4-diméthylamino-pyridine (3.3 mg, 0.3 eq.). La solution est agitée à température ambiante pendant 14h. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec des mélanges 1/99 puis 4.5/95.5 méthanol/chlorure de méthylène. Rendement 104 mg, 88 %.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.40 (s, 2H), 9.26 (s, 2H), 9.15 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 9.02 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 8.97 (t,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H), 8.71 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.55 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.38 (dd,  $J_a=8.2\text{Hz}$ ,  $J_b=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 2H), 8.27 (dd,  $J_a=8.5\text{Hz}$ ,  $J_b=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (s, 1H), 7.48 (système AB, 4H), 7.43 (large s, 2H), 6.19 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 5.51 (dd,  $J_a=6.3\text{Hz}$ ,  $J_b=2.5\text{Hz}$ , 1H), 5.10 (dd,  $J_a=6.1\text{Hz}$ ,  $J_b=3.3\text{Hz}$ , 1H), 4.35 (dd,  $J_a=9.22\text{Hz}$ ,  $J_b=5.64\text{Hz}$ , 1H), 3.61 (large, 2H), 2.68 (d,  $J=13.3\text{Hz}$ , 4H), 2.03 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 2H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.65-1.0 (m, 26H), 1.33 (s, 3H), 0.88 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 12H), 0.80 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 6H); I.R. (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3199, 2959, 2871, 1699, 1646, 1467, 1376, 1292, 1215, 1096; Masse molaire calculée pour  $\text{C}_{72}\text{H}_{87}\text{N}_{13}\text{O}_{10}+\text{H}^+$  1294.67786, trouvée par spectrométrie de masse haute résolution (IE) 1294.6746.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les études présentées dans cette thèse ont permis d'aborder le rôle de la liaison non covalente sur les cinétiques de réactions chimiques. Nous avons vu successivement l'effet accélérateur du rapprochement dans l'espace de deux groupes réactifs par association directe entre les molécules qui les portent ou par proximité entre ces molécules au sein d'un complexe avec une troisième molécule, et l'effet de proximité entre un des réactifs et un groupe catalytique au sein d'un complexe. Les accélérations observées restent faibles en comparaison avec celles que peuvent réaliser les enzymes. Elles sont cependant importantes si on les compare à celles obtenues dans des systèmes équivalents décrits dans la littérature, et sont prometteuses quant à l'élaboration de catalyseurs.

Sur le plan de la stratégie, l'utilisation de sous-unités rigides (dérivés du triacide de Kemp, groupements amides, noyaux aromatiques) aboutit à des structures dont la géométrie est suffisamment contrôlée pour les rendre capables d'accomplir les modes de catalyse escomptés. Le choix d'une chimie facile à mettre en oeuvre sur le plan pratique (chimie aromatique et des groupements amides) s'est également avéré productif puisque de nombreux résultats positifs ont pu être obtenus dans le cadre d'une simple thèse.

Sur le plan de la poursuite de ce travail, une étude cinétique plus approfondie de ces systèmes devrait permettre d'en extraire des paramètres thermodynamiques et une interprétation quantitative de leurs propriétés. Cette étude est actuellement en cours. Parmi les objectifs à court terme sont le développement de catalyseurs utilisant de manière synergique les effets de liaison et la stabilisation polaire des états à haute énergie de la réaction comme nous l'avons envisagé au chapitre VI, ou encore la solution du problème de l'inhibition par le produit afin d'aboutir à l'utilisation de quantités catalytiques de catalyseur.

A plus long terme, on peut se demander comment faire progresser les approches "rationnelles" du design de catalyseurs ou de récepteurs. Comment gagner un ou plusieurs ordre de grandeur sur les efficacités catalytiques ou de liaison que l'on observe ? Les limites de la modélisation moléculaire sur le plan quantitatif n'ont pas permis, dans les études présentées ici, d'aller droit au but vers une molécule efficace et la synthèse et le criblage de plusieurs composés ont été nécessaires. Un développement peut donc être attendu à partir des progrès de la modélisation. Sur le plan des capacités de synthèse, les moyens mis en oeuvre pour la préparation de systèmes récepteurs ou de catalyseurs fonctionnant par mise en place des réactifs dans l'espace restent modestes en comparaison des possibilités de la chimie organique et inorganique en synthèse totale. Le déploiement de moyens de synthèse plus importants pour des projets de plus grande envergure devrait aboutir à des systèmes plus élaborés. L'existence de petites molécules récepteurs hautement efficaces dans la nature, comme par exemple la

Vancomycine, permet d'espérer qu'il n'est pas nécessaire d'atteindre des poids moléculaire aussi élevés que ceux des enzymes.

Enfin, une approche complémentaire est le développement de stratégies reposant sur la génération aléatoire d'un grand nombre de composés et la sélection de molécules efficaces pour une fonction donnée. Cette stratégie est d'un grand intérêt pratique, car elle aboutit parfois plus rapidement à une solution. L'aspect aléatoire ne permet pas cependant de toujours répondre au problème posé. Elle n'est par ailleurs pas incompatible avec l'approche "rationnelle", et on peut parfaitement imaginer de les combiner au cours de la recherche d'une structure pour une activité donnée.