



HAL
open science

Capsules hélicoïdales d'oligoamides aromatiques : détecteurs moléculaires pour le dosage d'acides organiques du vin

Antoine Jacquet

► **To cite this version:**

Antoine Jacquet. Capsules hélicoïdales d'oligoamides aromatiques : détecteurs moléculaires pour le dosage d'acides organiques du vin. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2017. Français. NNT : 2017BORD0921 . tel-01714965

HAL Id: tel-01714965

<https://theses.hal.science/tel-01714965>

Submitted on 22 Feb 2018

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
SPÉCIALITÉ CHIMIE ORGANIQUE

Par Antoine JACQUET

**Capsules hélicoïdales d'oligoamides aromatiques : détecteurs
moléculaires pour le dosage d'acides organiques du vin**

Sous la direction de : Ivan HUC
Co-directeur : Yann FERRAND

Soutenue le 18 décembre 2017

Membres du jury :

Mme. CRASSOUS, Jeanne	Directeur de Recherche CNRS, Université de Rennes	Présidente
M. MARTINEZ, Alexandre	Professeur de l'Université de Marseille	Rapporteur
M. SALLÉ, Marc	Professeur de l'Université d'Angers	Rapporteur
M. Mc CLENAGHAN, Nathan	Directeur de Recherche CNRS, Université de Bordeaux	Examineur
M. FERRAND, Yann	Chargé de Recherche CNRS, Université de Bordeaux	Co-directeur
M. HUC, Ivan	Professeur de l'Université Louis-et-Maximilien de Munich	Directeur

Remerciements

Je tiens à remercier, en premier lieu, le Conseil Interprofessionnel du Vin de Bordeaux (CIVB), pour son soutien financier durant ces trois années de thèse. Je remercie en particulier M. **Laurent Charlier**. J'adresse mes plus vifs remerciements au Dr. **Jeanne Crassous** pour me faire l'honneur de présider le jury ainsi qu'aux professeurs **Alexandre Martinez** et **Marc Sallé** pour avoir acceptés de juger ce travail en tant que rapporteurs. Mes remerciements s'adressent également au Dr. **Nathan McClenaghan** pour avoir accepté de siéger parmi les membres de ce jury.

Je remercie particulièrement le professeur **Ivan Huc**, mon directeur de thèse, pour m'avoir accepté dans son groupe et pour ces nombreux conseils et suggestions. Je souhaite également exprimer ma profonde gratitude au Dr. **Yann Ferrand**, pour avoir supervisé mon travail, pour sa disponibilité et son soutien quotidien.

Un grand merci à tous ceux qui ont contribué à cette étude. **Eric Merlet**, pour m'avoir fourni de nombreux monomères et intermédiaires, merci pour ta bonne humeur, ton dynamisme et la qualité de la musique que tu imposes au labo. **Nathan McClenaghan** et **Ruben Rust**, pour m'avoir guidé lors des expériences de fluorescence, merci Ruben pour ta disponibilité et ta gentillesse. **Brice Kauffman**, pour avoir résolu les structures cristallines présentées dans ce manuscrit, merci pour ta sympathie. **Estelle Morvan** et **Axelle Grélard**, pour m'avoir aidé avec la RMN, merci Estelle pour ta disponibilité et ton aide avec la RMN du solide. **Frédéric Rosu** et **Loïc Klinger**, pour les expériences de masse, merci Loïc, c'est toujours un plaisir de discuter avec toi au détour d'un couloir.

Je remercie chaleureusement tous mes collègues et amis que j'ai rencontrés durant ces trois années. **Camille**, merci pour ta gentillesse et tes petits moments de folie. **Diane**, merci pour ta générosité, ton dynamisme et ton éternel sourire. **Léonie**, merci pour ta franchise et toute ta bienveillance. **Maëlle**, merci pour ton soutien sans faille et la gentillesse de tes mots. **Albano**, merci pour ta bonne humeur et ta personnalité incroyable. **Antoine**, merci pour toutes tes intensions bienveillantes et ton calme. **Arthur**, merci pour ton soutien, ta bienveillance et tous ces fous rires. **Christos**, merci pour ton calme et ta vision du monde bien à toi. **Joan**, mon voisin de bureau préféré, merci pour ta disponibilité et toutes ces discussions. **Pedro**, merci pour ton écoute et ton inébranlable motivation pour sortir. **Simon**, merci pour ton grand cœur et ta personnalité haute en couleur. **Rémi**, tu es surement celui qui m'a le plus apporté, un grand merci. **Rich**, merci pour ton naturel et ta motivation sans faille. Je remercie bien évidemment mes deux mousquetaires préférés, **Laure-Anne** et **Seb**, ces années auraient été bien différentes sans vous! Je remercie tout aussi chaleureusement tous les membres présents et

passés du groupe, **Alice, Daniela, Flo Lucile, Jinqi, Bappa, Chang, Daniel, Dragos, Jinhua, Subrata, Mark, Michal, Sai Reddy, Siyuan, Soumen, Sunbum, Victor** et **Xiaobo**. Je remercie également tous ceux que j'ai rencontré à l'IECB, **Alba, Britta, Caro, Clémence, Johanne, Joséphine, Magda, Wafa, Adrien, Les Antoine, Christophe, Edward, Marti, Thomas** et tous ceux que j'ai oublié...

Enfin, je remercie sincèrement ma famille pour son soutien constant. Un grand merci en particulier à mon père **Alain** et à mon grand frère **Thomas**. Merci également aux amis de longue date, **Charlotte, Lucie, Pauline, Valou, Flo, Mika** et **Nico**. Un grand merci à **Julian** et **Quentin**, mes amis de toujours.

Sommaire

Lexique des abréviations.....	5
Introduction générale	9
Chapitre I : Développement méthodologique pour la synthèse d'un récepteur moléculaire de l'acide gluconique	15
I. Les capsules hélicoïdales d'oligoamides aromatiques	17
I.1 Les foldamères d'oligoamides aromatiques.....	17
I.2 Capsule spécifique pour le dosage de l'acide tartrique	21
I.3 Evolution itérative dirigée par les informations structurales.....	25
II. Développement méthodologique pour la synthèse d'un récepteur moléculaire de l'acide gluconique	30
II.1 Conception d'un récepteur pour l'acide gluconique.....	30
II.2 Synthèse en solution des synthons du récepteur pour l'acide gluconique	34
II.3 Développement méthodologique de synthèse sur support solide pour les oligomères de naphtyridines.....	39
III. Partie expérimentale	47
III.1 Methods for NMR.....	47
III.2 Methods for X-ray crystallography.....	47
III.3 Methods for chemical synthesis.....	47
III.4 Methods for SPS synthesis	56
Chapitre II : Conception et synthèse de détecteurs moléculaires hélicoïdaux fluorescents pour le dosage spécifique de l'acide tartrique	59
I. Les détecteurs moléculaires pour le dosage de saccharides et de l'acide tartrique	61
I.1 Dosage de monosaccharides par des détecteurs moléculaires fluorescents à transfert d'électron photoinduit	61
I.2 Dosage de l'acide tartrique par des détecteurs moléculaires fluorescents à PET	66
I.3 Dosage de monosaccharides par des détecteurs moléculaires fluorescents à transfert de charge photoinduit.....	69
I.4 Sondes moléculaires à déplacement d'indicateur pour le dosage de l'acide tartrique	72
II. Conception et synthèse de capsules fluorescentes spécifiques à l'acide tartrique	76
II.1 Conception et synthèse d'un monomère fluorescent.....	76
II.2 Synthèse et propriétés optiques de capsules oligomériques fluorescentes.....	84
II.3 Dosage de l'acide tartrique par les capsules fluorescentes	92
III. Partie expérimentale	101

Sommaire

III.1	Methods for NMR.....	101
III.2	Methods for UV-vis.....	101
III.3	Methods for fluorescence	102
III.4	Methods for X-ray crystallography.....	102
III.5	Methods for chemical synthesis.....	102
Chapitre III : Développement d'un détecteur hybride organique/inorganique fluorescent pour le dosage de l'acide tartrique du vin.....		113
I.	Détecteurs moléculaires hybrides organique/inorganique	115
I.1	Composés hybrides organique/inorganique et détecteurs chimiques à fibre optique	115
I.2	Composés hybrides organique/inorganique pour la détection de métaux	118
I.3	Synthèse de capsule précurseur d'un détecteur hybride organique/inorganique sur surface d'or	122
II.	Synthèse et caractérisation d'un composé hybride pour le dosage par fluorescence de l'acide tartrique	127
II.1	Synthèse et propriétés de reconnaissance de la capsule 7.....	127
II.2	Synthèse et caractérisation du détecteur hybride organique/inorganique 8.....	132
II.3	Dosage de l'acide tartrique par le détecteur hybride 8	138
III.	Partie expérimentale	143
III.1	Methods for NMR.....	143
III.2	Methods for fluorescence	143
III.3	Methods for chemical synthesis.....	144
Conclusion générale.....		155

Lexique des abréviations

Lexique des abréviations

Ac	Acétyle	A
AFM	Microscope à force atomique	
ATG	Analyse thermogravimétrique	
BINOP	1,1'-bi-2-naphtol	B
Bn	Benzyle	
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle	
Calcd	Calculated	C
CD	Dichroïsme circulaire	
COMU	(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)diméthylamino-morpholino-carbenium hexafluorophosphate	
COSY	Correlation spectroscopy	
CPMAS	Cross polarizer magical angle spin	
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	D
DCL	Ensemble dynamique combinatoire	
DCM	Dichlorométhane	
DIPEA	Diisopropyléthylamine	
DMF	N,N-Diméthylformamide	
DMSO	Diméthylsulfoxyde	
equiv.	Equivalent	E
ES	Ionisation par electrospray	
FOCS	Détecteur chimique à fibre optique	F
Fmoc	Fluorénylméthoxycarbonyle	
GA	Acide gluconique	G
HATU	(1-[Bis(diméthylamino)méthylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate)	H
HBTU	(2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetraméthyluronium hexafluorophosphate)	
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy	
HOBt	Hydroxybenzotriazole	
HRMS	High resolution mass spectroscopy	
iBu	Isobutoxyle	I
IDA	Dosage à déplacement d'indicateur	
ICT	Transfert de charge interne	

Lexique des abréviations

IR	Infra-rouge	I
K_a	Constante d'association	K
PET	Transfert d'électron photoinduit	P
PyBOP	Hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium	
MA	Acide malique	M
MCM-41	Mobil composition of matter-41	
mCPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque	
Me	Méthyle	
MMFFs	Merck molecular force field	
RMN	Résonance magnétique nucléaire	R
ROESY	Rotating-frame-overhauser spectroscopy	
SBA-15	Santa Barbara Amorphous-15	S
SAM	Monocouche auto-assemblée	
SPS	Synthèse sur support solide	
TA	Acide tartrique	T
t.a.	Température ambiante	
TBAF	Fluorure de tetra- <i>n</i> -butylammonium	
Teoc	2-(triméthylsilyl)éthoxycarbone	
TIPS	Triisopropylsilylane	
TMSE	2-triméthylsilyléthanol	
TFA	Acide trifluoroacétique	
THF	Tétrahydrofurane	
UV	Ultra-violet	U
vol	Volume	V
δ	Déplacement chimique en ppm par rapport au tétraméthylsilane	Symboles
ε	Coefficient d'extinction molaire	
φ	Rendement quantique	
λ	Longueur d'onde	

Introduction générale

Ces 50 dernières années, la chimie supramoléculaire connaît un important essor et s'est développée en plusieurs sous-catégories. Parmi celles-ci, la reconnaissance moléculaire a fait l'objet de nombreuses distinctions dont le prix Nobel de 1987 accordé à Charles Pedersen, Donald J. Cram et Jean-Marie Lehn. Cette prestigieuse distinction récompense les travaux pionniers sur les récepteurs artificiels synthétiques qui possèdent de nombreuses applications dans les domaines de l'environnement, l'alimentaire et la santé. De nos jours encore, l'élaboration de récepteurs synthétiques affins et sélectifs pouvant être utilisés comme détecteurs pour le dosage de marqueurs biologiques, de polluants, de médicaments ou d'explosifs, reste un enjeu majeur de la chimie supramoléculaire.

La nature a sélectionné le repliement d'oligomères pour construire les architectures moléculaires qui assurent la reconnaissance moléculaire. Toute la diversité des biomolécules est obtenue par le repliement et l'auto-assemblage de seulement 20 acides aminés et 8 nucléotides. Les recherches sur les foldamères consistent à étendre les structures et les fonctions de ces bio-oligomères en utilisant de nouvelles briques élémentaires.^[1-5] Une première définition du terme « foldamère » a été donnée par S. Gellman en 1998. Elle présente les foldamères comme étant des « polymères possédant une forte tendance à adopter une conformation spécifique compacte ».^[2] En 2000, J. S. Moore fait évoluer la définition et désigne les foldamères comme étant tout « oligomère se repliant dans une conformation stable en solution et dont la structure est stabilisée par un ensemble d'interactions non covalentes entre des unités monomériques non adjacentes ».^[3] Les foldamères synthétiques peuvent être divisés en deux grandes catégories. La première, les foldamères aliphatiques, consiste à modifier les systèmes biologiques existants en y apportant des améliorations (stabilité, nouvelles fonctions...)^[4] La seconde famille, les foldamères aromatiques, cherche à mimer les structures des macromolécules biologiques en utilisant un squelette aromatique.^[5]

[1] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 3893 ; G. Guichard, I. Huc, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 5933 ; E. Yashima, N. Ousaka, D. Taura, K. Shimomura, T. Ikai, K. Maeda, *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 13752.

[2] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 31, 173.

[3] R. B. Prince, S. A. Barnes, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2758.

[4] T. A. Martinek, F. Fülöp, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 687.

[5] I. Huc, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 17 ; I. Saraogi, A. D. Hamilton, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 1726 ; D.-W. Zhang, X. Zhao, J.-L. Hou, Z.-T. Li, *Chem. Rev.*, **2012**, 112, 5271.

Au cours de la dernière décennie, l'équipe du professeur Ivan Huc a développé une famille de foldamères issue d'acides aminés aromatiques qui se replie en hélices ou brins linéaires extrêmement stables. Le grand potentiel de ces structures réside dans le fait que les conformations repliées sont facilement prévisibles. Il est possible d'obtenir, par exemple, des objets supramoléculaires formant des capsules fermées à leurs extrémités et capable d'accueillir des molécules au sein de leurs cavités (**Figure 1**).

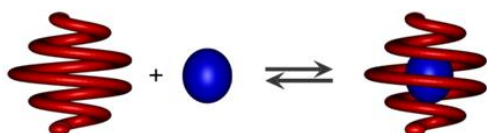


Figure 1. Représentation de l'encapsulation d'une molécule invitée par une hélice moléculaire.

La forte modularité de ces oligomères permet de contrôler la forme et les propriétés de reconnaissance de la cavité. Par exemple, une séquence de capsule sélective de l'acide tartrique (**TA**) a été identifiée. Par la suite, cette séquence a été modifiée par évolution itérative grâce à l'utilisation conjointe de la modélisation moléculaire et de caractérisations structurales (diffraction des rayons X, dichroïsme circulaire et RMN) afin de mettre au point une capsule capable de reconnaître spécifiquement l'acide malique (**MA**). Bien que les deux acides naturels soit structurellement très proches (**Figure 2**), la nouvelle capsule affiche une sélectivité de 167:1 en faveur de l'acide *L*-malique.

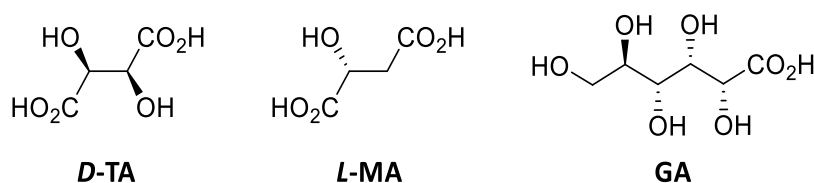


Figure 2. Structures des énantiomères naturels des acides tartrique (**D-TA**) et malique (**L-MA**) et gluconique (**GA**).

L'un des objectifs de cette thèse est de concevoir une méthodologie pour la synthèse d'un récepteur moléculaire capable d'encapsuler sélectivement l'acide gluconique (**GA**) (**Figure 1**). Ce dernier est considéré comme un marqueur fiable concernant la pourriture acide dans le raisin.^[6] Cet acide est issu de l'oxydation des sucres par le champignon *botrytis cinerea* et peut servir de marqueur sanitaire du raisin. L'objectif principal consiste à transformer ces récepteurs en détecteurs moléculaires pour le dosage des acides du vin, et plus particulièrement de l'acide malique. Ce dernier, acteur majeur de la seconde fermentation du vin, est une cible cruciale pour les viticulteurs. Transformé en acide lactique, il est un indicateur primordial dans la quête d'une fermentation optimale. De nombreuses méthodes analytiques (e.g. HPLC, chromatographie échangeuse d'ions, kits enzymatiques, électrophorèse capillaire...) ont été développées.^[7] Cependant, ces techniques d'analyse lourdes et pour certaines coûteuses sont pratiquées le plus souvent en laboratoire et ne permettent pas un contrôle rapide et complet de la composition moléculaire d'un vin.

Selon le dictionnaire Larousse, un détecteur est défini comme étant « tout appareil utilisé pour déceler la présence d'un corps ou d'un phénomène caché ou non apparent immédiatement ». En chimie analytique, les détecteurs sont utilisés pour transformer un changement physique en signal électrique exploitable. Par exemple, le détecteur UV à barrettes de diodes d'une HPLC traduit les changements d'adsorption de la phase mobile en signal électrique. De même, les électrodes d'un pH-mètre mesurent une différence de potentiel électrochimique afin de déterminer le pH d'une solution. En chimie supramoléculaire, le terme « détecteur » possède une autre signification. Eric V. Anslyn définit le détecteur moléculaire comme étant « un récepteur qui interagit avec un analyte en produisant un changement détectable sur un signal ».^[8]

Les détecteurs moléculaires optiques, basés sur une modification du signal d'absorption UV ou d'émission de fluorescence, sont des détecteurs de choix puisqu'ils peuvent être mis en œuvre facilement et à moindre coût. Notre démarche est centrée sur l'utilisation de capsules synthétiques

[6] L. Perez, M. J. Valcarcel, P. Gonzalez, B. Domecq, *Am. J. Enol. Vitic.*, **1991**, 42, 58.

[7] a) M. Gilis, H. Durliat, M. Comtat, *Am. J. Enol. Vitic.*, **1996**, 47, 11. b) M. Arellano, J. Andrianary, F. Dedieu, F. Couderc, P. Puig, *Journal of Chromatography A*, **1997**, 765, 321. c) I. Mato, S. Suarez-Luque, J. F. Huidobro, *Food Chemistry*, **2007**, 102, 104. d) Peres et al., *Food Control*, **2009**, 20, 548; e) S. Rovioa, A. Kalliola, H. Siréna, T. Tamminen, *Journal of Chromatography A*, **2010**, 1217, 1407.

[8] E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 687.

greffées sur des fibres optiques capables de transmettre un signal fluorescent en réponse à la reconnaissance spécifique de l'analyte. Idéalement, les mesures seront effectuées directement dans le vin ou après dilution avec un solvant non toxique tel que l'éthanol.

Dans un premier chapitre, quelques exemples de foldamères d'oligoamides seront présentés. Le principe de repliement et la formation de capsules hélicoïdales sera également détaillé. La conception du nouveau récepteur pour l'acide gluconique (**GA**) sera abordée. Cette conception sera accompagnée du développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse basée sur support solide.

Dans un second chapitre, une revue de quelques détecteurs moléculaires fluorescents appliqués au dosage de sucres, de l'acide tartrique et de l'acide malique sera présentée. La fonctionnalisation de la séquence spécifique de l'acide tartrique par un fluorophore sera ensuite détaillée. Les propriétés optiques ainsi que la réponse après encapsulation, des détecteurs incorporant deux et quatre monomères fluorescents seront évaluées.

Enfin, dans un troisième chapitre, des matériaux hybrides organiques-inorganiques utilisés comme détecteur optique pour le dosage de métaux seront présentés. Un projet annexe visant à synthétiser une capsule de l'acide tartrique munie d'un thiol à une extrémité en vue d'une fonctionnalisation de surface d'or, sera abordé. Enfin, la séquence de la capsule comportant deux fluorophores sera modifiée afin d'être greffée sur une surface de silice. La synthèse, la caractérisation et les propriétés de reconnaissance de ce nouveau détecteur hybride organique/inorganique seront présentés. Ce matériau hybride sera appliqué au dosage par fluorescence de l'acide tartrique présent dans un échantillon de vin.

Chapitre I : Développement méthodologique pour la synthèse d'un récepteur moléculaire de l'acide gluconique

I. Les capsules hélicoïdales d'oligoamides aromatiques

I.1 Les foldamères d'oligoamides aromatiques

a. Exemples de foldamères aromatiques

Un oligoamide d'acide anthranilique forme le foldamère aromatique le plus simple et adopte une configuration linéaire en zig-zag. Ce foldamère a été synthétisé par le groupe du professeur Andrew D. Hamilton en 1996.^[9] La structuration linéaire en zig-zag est assurée par la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le proton de l'amide et l'oxygène du carbonyle de la liaison amide voisine (**Figure 3**).

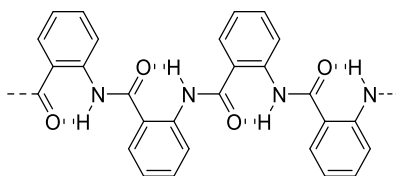


Figure 3. Foldamère linéaire en zig-zag développé par Hamilton

Un foldamère de conformation linéaire a été synthétisé par le même groupe en 2003.^[10] La configuration est obtenue grâce à un oligoamide d'acide 6-alkoxy-5-aminopicolinique. La structure linéaire est assurée par formation de liaisons hydrogène intramoléculaire entre le proton de l'amide avec à la fois l'oxygène de l'éther de méthyle et l'azote endocyclique de la pyridine (**Figure 4**).

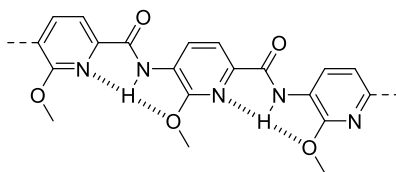


Figure 4. Foldamère linéaire développé par Hamilton.

[9] Y. Hamuro, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7529.

[10] J. T. Ernst, J. Becerril, H. S. Park, H. Yin, A. D. Hamilton, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 535.

Ces oligomères peuvent imiter les propriétés de reconnaissance moléculaire des peptides repliés en hélice α . En effet, la position des fonctions alkoxyes correspond aux distances entre les chaînes latérales d'une face de la structure secondaire d'une hélice α . En remplaçant les azotes endocycliques de l'acide 6-alkoxy-5-aminopicolinique par un groupement accepteur de liaisons hydrogène exocyclique (méthoxy), une configuration du même type est obtenue. Ce monomère a été synthétisé par le groupe de Bing Gong et est utilisé en combinaison avec l'acide 5-amino-2,4-dihydroxybenzoïque pour former des structures courbées.^[11]

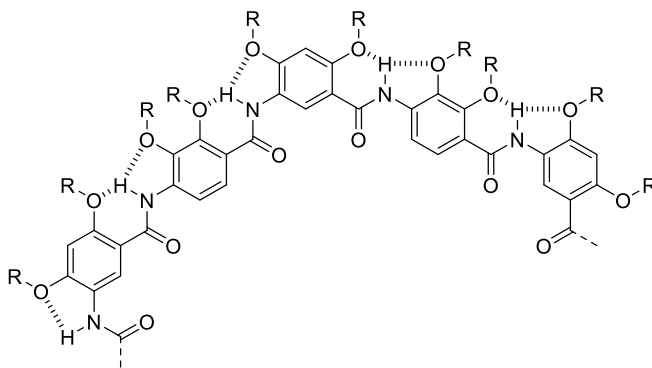


Figure 5. Foldamère courbé développé par Gong.

En allongeant ces structures courbées, une légère déviation de la planarité permet une structuration en hélice. Cette déviation est permise par une légère torsion de l'angle de chaque liaison aryle-amide. Le diamètre de l'hélice peut être ajusté en fonction du ratio entre l'acide 5-amino-2,4-dihydroxybenzoïque et l'acide 4-amino-2,3-dihydroxybenzoïque.

b. Principe de repliement des foldamères d'oligoamide aromatique du groupe

Les foldamères du groupe d'Ivan Huc sont basés sur l'utilisation d'oligoamides dérivés d'acides aminés aza-aromatiques.^[12] Ces composés adoptent des conformations hélicoïdales repliées exceptionnellement stables grâce aux effets conjoints des répulsions électrostatiques, des liaisons

[11] J. Zhu, R. D. Parra, H. Zeng, E. Skrzypczak-Jankunn, X. Cheng Zeng, B. Gong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4219 ; B. Gong, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 4336.

[12] I. Huc, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 17.

hydrogènes, des interactions d'empilement aromatique et grâce à la préférence pour la conformation *trans* de la liaison amide (**Figure 6a**). Ces interactions donnent naissance à des conformations préférentielles locales sur chaque liaison aryle-amide aboutissant à une structuration en forme d'hélice (**Figure 6b**).

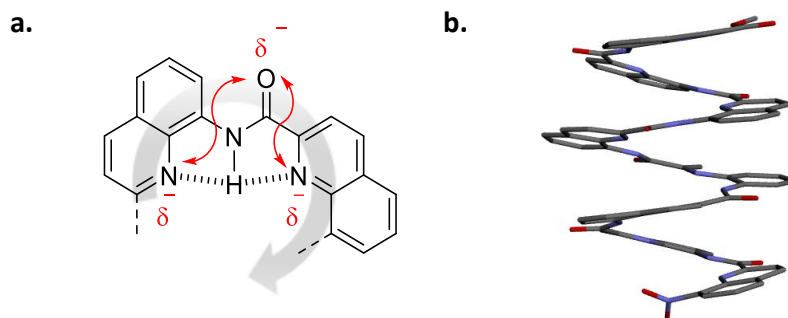


Figure 6. (a) Principe de repliement des foldamères aza-aromatiques. Représentation des liaisons hydrogènes (pointillés) et répulsions électrostatiques (flèches rouges) participant à la stabilisation d'une conformation courbée de l'oligomère. (b) Structure cristalline d'un octamère de quinolines replié en hélice. Les chaînes latérales et les molécules de solvant ont été retirées pour plus de clarté.

Le grand potentiel de ces foldamères réside dans la prédictibilité du repliement. De plus, leurs natures oligomériques offrent une très grande modularité. Chaque monomère d'une séquence peut être échangé pour un autre afin de faire varier subtilement la structure et les propriétés du motif replié.

c. Les monomères et les capsules hélicoïdales

La diversité structurale des foldamères d'oligoamides aromatiques est basée sur l'assemblage d'unités monomériques, codant pour des angles de courbures et des diamètres différents. L'angle de courbure dépend de l'orientation relative entre l'amine et l'acide du monomère. Le diamètre est défini par le nombre de cycles aromatiques que possède le monomère. Une bibliothèque de monomères a été mise au point au sein du groupe durant ces quinze dernières années (**Figure 7**).

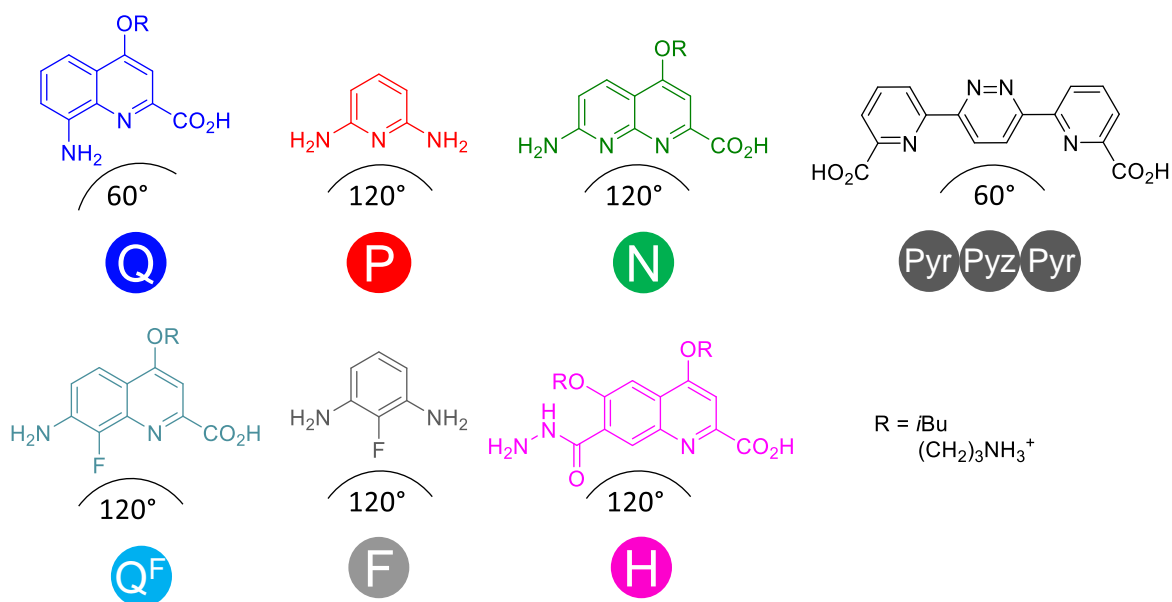


Figure 7. Structure des monomères **Q** (acide 8-amino-2-quinolinecarboxylique), **P** (2,6-pyridine-diamine), **N** (acide 7-amino-8-naphtyridinecarboxylique), **PyrPyzPyr** (acide 6,6'-(pyridazine-3,6-diyle)bis-2-pyridylecarboxylique), **Q^F** (acide 7-amino-8-fluoro-2-quinolinecarboxylique), **F** (2,6-fluorobenzène-diamine) et **H** (acide 7-hydrazo-2-quinolinecarboxylique) utilisés dans les foldamères d'oligoamides aromatiques. Les chaînes latérales apportent de la solubilité dans des solvants protiques (y compris les alcools et l'eau, R = (CH₂)₃NH₃⁺) ou non protiques (R = *i*Bu).

Les récepteurs moléculaires de type « capsules hélicoïdales » sont conçus selon deux critères. Premièrement, chaque monomère code pour un diamètre croissant en allant des extrémités vers le centre de la capsule. Ils définissent ainsi un espace au sein de l'hélice dans lequel un invité peut potentiellement se loger. Le diamètre de la cavité dépend de l'angle de courbure et du diamètre induit par chaque monomère. Deuxièmement, les monomères offrent des propriétés de reconnaissance capables d'établir des interactions avec la molécule invitée. Les protons des liaisons amides et du cycle pyridazine (**Pyz**) jouent le rôle de donneur de liaisons hydrogène. Des monomères accepteurs de liaisons hydrogène sont également disponible avec les azotes endocycliques des pyridines (**P**) et naphthyridines (**N**), ainsi que le carbonyle de **H**.

I.2 Capsule spécifique pour le dosage de l'acide tartrique

a. Design et structure cristalline de la capsule

En suivant les principes précédemment énoncés, le groupe du professeur Ivan Huc a développé en 2010 une séquence oligomérique capable de reconnaître spécifiquement l'acide tartrique (**TA**) (**Figure 8**).^[13]

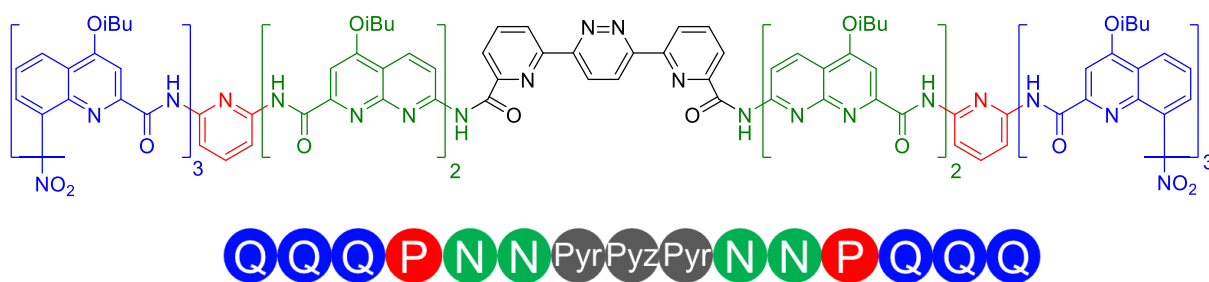


Figure 8. Séquence de la capsule **1** spécifique de l'acide tartrique.

Le design de la capsule **1** repose sur la formation d'un site de reconnaissance symétrique constitué de deux monomères **P**, de deux dimères de naphthyridines (**N₂**) et d'une pyridazine centrale (**Pyz**). Les trimères de quinolines (**Q₃**) situés à chaque extrémité de la séquence, servent de bouchons pour la cavité de **1**.^[14]

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

[14] J. Garric, J.-M. Léger, I. Huc, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 1954 ; J. Garric, J.-M. Leger, I. Huc, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8454.

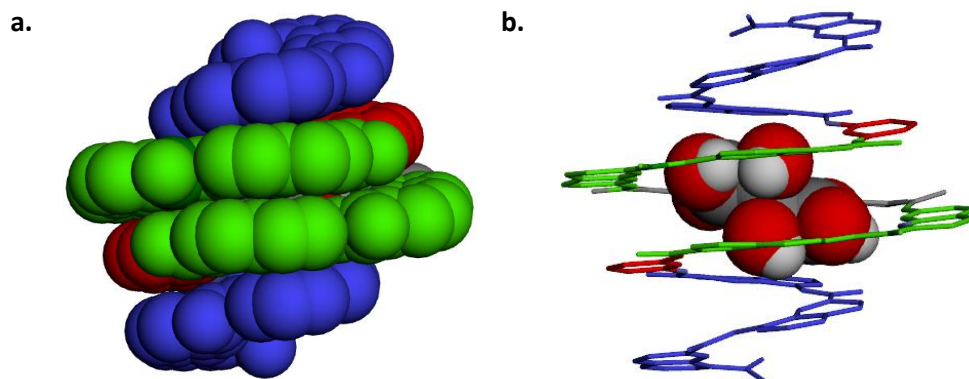


Figure 9. Structure cristalline du complexe **1-TA**. Les chaînes latérales et les molécules de solvant ont été retirées pour plus de clarté. **(a)** Vue de côté en représentation CPK. **(b)** Vue de côté avec l'acide tartrique en représentation CPK et la capsule en représentation tubulaire.

La structure cristalline du complexe **1-TA** témoigne de l'isolation complète de la molécule invitée par rapport au milieu extérieur (**Figure 9**). La complexation est assurée par la formation d'un réseau de liaisons hydrogène entre le site de reconnaissance de **1** et le substrat. Ce réseau de liaisons hydrogène sera détaillé dans le **Chapitre II**.

L'attribution complète des signaux RMN COSY, HMBC et ROESY montre que le complexe se trouve dans la même conformation en solution qu'à l'état solide.

b. Dosage de l'acide tartrique par RMN ^1H

Le dosage RMN ^1H de l'acide tartrique racémique (**D/L-TA**) par la capsule a permis d'évaluer l'affinité de la séquence pour sa cible. L'augmentation de la concentration en acide tartrique provoque le remplacement progressif des jeux de signaux correspondant à la capsule vide par un nouveau jeu de signaux qui peut être attribué au complexe **1-TA**. L'échange entre la capsule vide et pleine est lent par rapport à l'échelle de temps RMN puisqu'il est possible de voir simultanément les signaux des deux espèces présentes en solution.

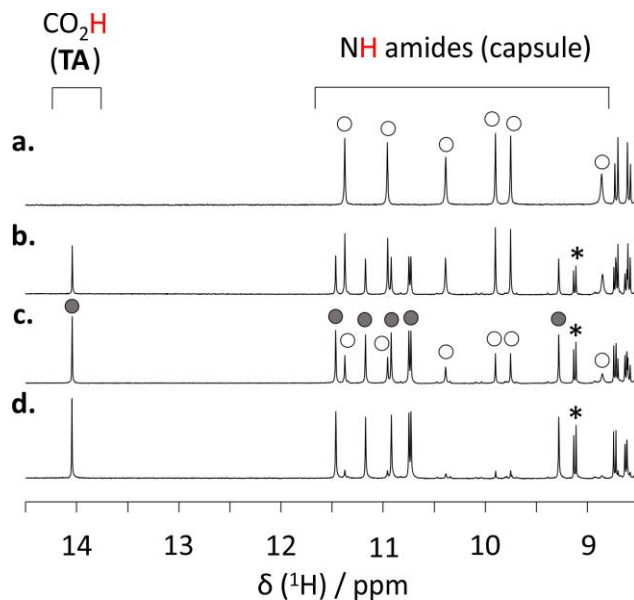


Figure 9. Zoom sur la région des amides des spectres RMN ^1H 400 MHz à 298 K de **1** (1 mM dans 90:10 (vol:vol) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$) en présence de (a) 0 équiv. de *D/L*-TA ; (b) 0,5 équiv. de *D/L*-TA ; (c) 1 équiv. de *D/L*-TA ; (d) 3 équiv. de *D/L*-TA. Les signaux du récepteur vide sont marqués par des cercles noirs. Les cercles remplis de gris indiquent la résonance des protons du complexe **1**-TA. Le signal à 14 ppm correspond à la résonance du proton des acides carboxyliques complexés au récepteur. L'astérisque dénote la présence de signaux aromatiques dans la région des amides.

La valeur de la constante d'association (K_a) de **1** pour l'acide tartrique est de $5\,800\ \text{M}^{-1}$ dans un mélange de solvants $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ 90:10 (vol/vol). Le récepteur **1** est très sélectif pour l'acide tartrique puisque la complexation avec des substrats structurellement proches se fait avec une faible affinité (**Tableau 1**).

Analyte	K_a (M^{-1})
Acide <i>D/L</i> -tartrique	5 800
Acide meso-tartrique	400
Acide <i>D/L</i> -malique	70
Acide <i>L</i> -lactique	< 1

Tableau 1. Constantes d'affinité de la capsule **1** pour une série de d'acides carboxyliques chiraux.

La présence d'un seul jeu de signaux correspondant au complexe **1**⊃**TA** en RMN ^1H , indique une diastéréosélectivité supérieure à 99 %. Chaque énantiomère de l'acide tartrique se trouve dans son hélice complémentaire. L'énantiomère **D-TA** dans l'hélice **P** et l'énantiomère **L-TA** dans l'hélice **M**. Cette diastéréosélectivité a également été étudiée par dichroïsme circulaire, l'ajout d'un énantiomère d'acide tartrique déplace l'équilibre **P/M** vers l'hélicité complémentaire du substrat.

c. Effets des solvants polaires sur l'affinité pour l'acide tartrique

En 2016, une étude est publiée sur l'influence des solvants polaires sur la complexation de l'acide tartrique.^[15] Afin de solubiliser la séquence **1** dans des solvants polaires tels que l'eau et le méthanol, la capsule **9** possédant des chaînes latérales aminopropoxyde protonnées par du TFA a été synthétisée (**Figure 10**). Ces chaînes latérales de type ornithine sont connues pour rendre les séquences oligomériques hydrosolubles.^[16]

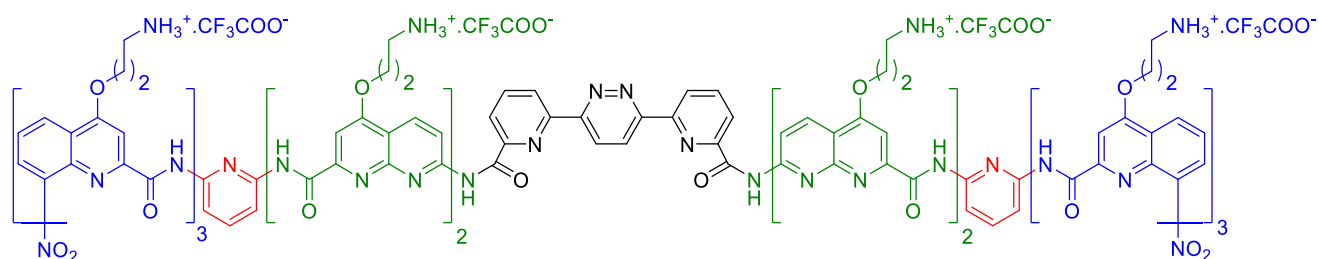


Figure 10. Séquence de la capsule hydrosoluble **9** spécifique de l'acide tartrique.

Les constantes d'association (K_a) et les paramètres thermodynamiques (ΔH , $T\Delta S$ et ΔG) pour la complexation de l'acide tartrique, déterminée par RMN ^1H dans différents solvants, sont détaillés **Tableau 2**. L'affinité diminue avec la polarité du solvant utilisé. En effet, la stabilisation de l'analyte dans les solvants polaires rend moins favorable la formation de complexe avec les capsules. Ceci est reflété par la diminution de la contribution du terme enthalpique ΔH sur l'enthalpie générale de la

[15] N. Chandramouli, M. F. El-Behairy, G. Lautrette, Y. Ferrand, I. Huc I, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 2466.

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

complexation (ΔG) dans le méthanol. Plus le solvant est polaire, plus l'entropie devient la force motrice de l'encapsulation.

Complexe	Solvant(s)	K_a (M^{-1})	ΔH ($kJ.mol^{-1}$)	$T\Delta S$ ($kJ.mol^{-1}$)	ΔG ($kJ.mol^{-1}$)
1 ⊃ TA	$CDCl_3/DMSO-d_6$ (9:1)	5 800	n. d.	n. d.	n. d.
1 ⊃ TA	$CDCl_3/DMSO-d_6$ (8:2)	750	- 16,7	- 0,5	- 16,3
9 ⊃ TA	$MeOH-d_3$	2 000	- 7,3	- 11,4	- 18,8
9 ⊃ TA	H_2O/D_2O (9:1)	20	n. d.	n. d.	n. d.

Tableau 2. Constantes d'affinité et paramètres thermodynamique déterminées par RMN 1H pour la complexation entre les capsules **1** et **9** et **D/L-TA** dans différents solvants. n. d. = non déterminé.

I.3 Evolution itérative dirigée par les informations structurelles

a. Principe de la méthodologie

La modularité des séquences (structures primaires) des oligoamides aromatiques est un atout majeur pour adapter leurs capacités de reconnaissance pour un substrat donné. Celle-ci peut être employée en s'inspirant des biopolymères naturels. En effet, les additions, délétions ou mutations de monomères permettent aux séquences protéiques ou nucléotidiques d'évoluer en modifiant leurs conformations repliées. Ces modifications de structures donnent naissance à de nouvelles fonctions.

Cette stratégie a été appliquée aux capsules dans le but de reconnaître sélectivement des invités d'intérêts biologiques. L'évolution se fait par étape (**Figure 11**). Premièrement, un monomère de la séquence est modifié. Deuxièmement, l'étude de la structure (RX, RMN et CD) du nouveau complexe hôte-invité permet d'évaluer l'impact de la modification sur son affinité et sa sélectivité. Enfin, le design de la deuxième génération de séquences est basé sur la structure du nouveau complexe.

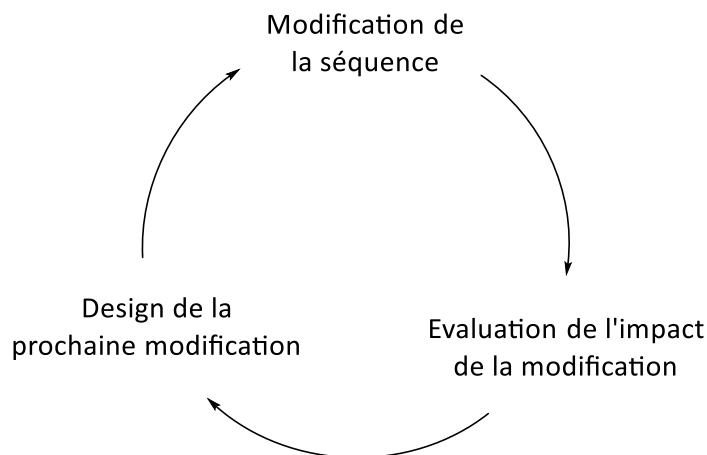


Figure 11. Représentation schématique de l'évolution itérative dirigée par la structure.

b. Encapsulation sélective de l'acide malique

L'évolution itérative dirigée par la structure a été appliquée pour modifier la séquence de **1** afin de concevoir une séquence spécifique de l'acide malique (**MA**) (**Figure 12**).^[17]

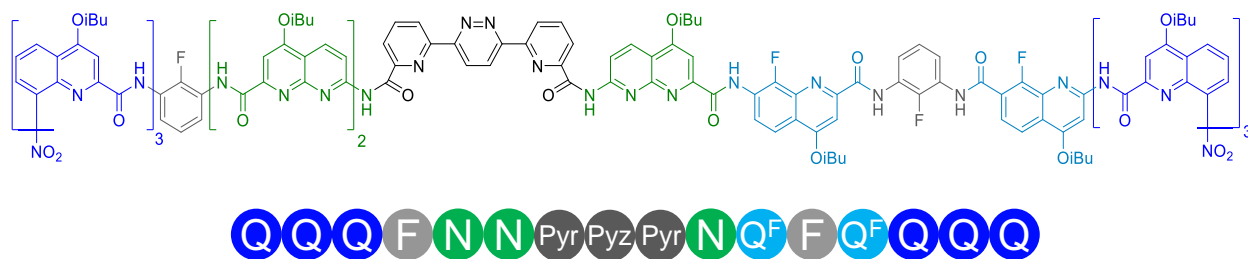


Figure 12. Séquence de la capsule **2** spécifique de l'acide malique.

La séquence de **2** a été obtenue par évolution itérative de **1** sur sept générations, les quatre générations apportant une amélioration sont présentées dans le **Tableau 3**. La seconde génération, substitue le monomère **P** par un fluorobenzène (F) pour former la capsule **10**. La présence des atomes de fluor aux extrémités de la cavité réduit son volume pour mieux l'adapter à la taille des substrats. Cette modification augmente l'affinité pour les deux acides dans CDCl₃/DMSO-*d*₆ 90:10 (vol/vol). La

[17] G. Lautrette, B. Wicher, B. Kauffmann, Y. Ferrand, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 10314.

troisième génération propose une désymétrisation du site de reconnaissance en substituant une des naphtyridine **N1** par une fluoroquinoline **Q^F**. L'atome de fluor pointe vers l'intérieur de la cavité et repousse l'un des hydroxyles de l'acide tartrique. L'acide malique, ne possédant qu'un hydroxyle ne subit pas cette répulsion et son affinité est augmentée par rapport à **TA**. Enfin la quatrième génération additionne un **Q^F** à l'extrémité déjà encombrée de la cavité de **11**. La présence de ce troisième atome de fluor réduit suffisamment la taille de la cavité pour l'adapter parfaitement à l'acide malique. L'affinité de **2** pour **MA** est de 23 000 M⁻¹ contre seulement 2 100 M⁻¹ pour **TA**, soit une sélectivité d'un facteur 11. Le détail du réseau de liaisons hydrogène formées dans **2**⊃**MA** sera présenté chapitre II.

	Séquences	K _a (M ⁻¹) pour TA	K _a (M ⁻¹) pour MA
1		5 800	70
10		29 000	550
11		2 600	5 000
2		2 100	23 000

Tableau 3. Evolution des constantes d'affinité des différentes générations de capsules pour **D/L-TA** et **D/L-MA**, déterminées par RMN ¹H dans 90:10 (vol:vol) CDCl₃/DMSO-*d*₆.

Une cinquième génération de capsule, incorporant des groupements camphanyles aux extrémités de **2**, permet d'augmenter la sélectivité pour l'énantiomère naturel de l'acide malique (**D-MA**) par rapport à l'acide tartrique (**L-TA**). En effet, les camphanyles bloquent l'échange entre les hélices droite (*P*) et gauche (*M*) respectivement énantiosélectives des énantiomères *D* et *L* des acides tartriques et maliques. Ainsi, l'addition du (1*S*)-(-)-camphanyle induit une hélicité *P* provoquant une diminution de l'affinité pour **L-TA** (K_a = 240 M⁻¹) et une augmentation pour **D-MA** (K_a = 40 000 M⁻¹, soit une sélectivité d'un facteur 167).

c. Encapsulation sélective du fructose

En 2015, un autre exemple d'évolution itérative dirigée par la structure a été publié.^[18] La séquence de **1** a été modifiée afin de concevoir une séquence sélective du *D*-fructose **12** par rapport à d'autres saccharides tels que le *D*-mannose **13** et le *D*-glucose **14** (**Figure 13**).

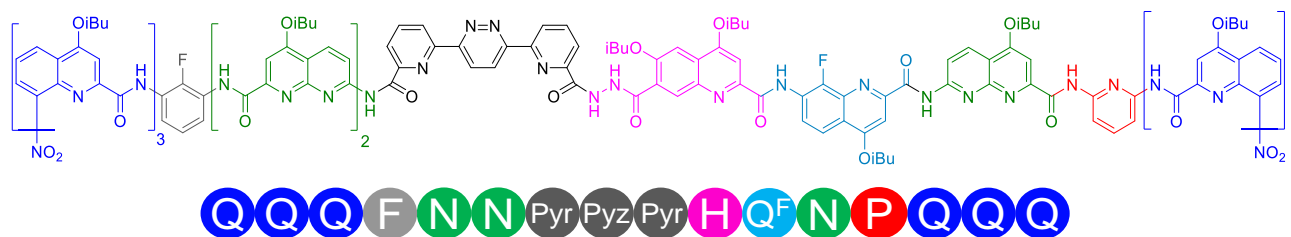


Figure 13. Séquence de la capsule **15** spécifique du fructose.

La séquence de **14** a été obtenue par évolution itérative de **1** sur quatre générations (**Tableau 4**). Les sucres nécessitent une cavité 20 à 30 % plus volumineuse par rapport aux acides tartriques et maliques. Ainsi, la seconde génération de capsule (**16**) additionne symétriquement le monomère **H** afin d'augmenter le volume de la cavité. De plus, **H** apporte une nouvelle fonction de reconnaissance par le carbonyle pointant vers l'intérieur de la capsule. Cette modification permet la reconnaissance non sélective des saccharides étudiés. La troisième génération propose une désymétrisation et une réduction du volume du site de reconnaissance pour adapter la taille de la cavité au fructose. La substitution **P**→**F** et la délétion d'un **H** permet d'augmenter la sélectivité pour **12** par rapport aux autres saccharides. Enfin, le volume inoccupé, identifié grâce aux données cristallographiques de **17**→**12**, est comblé par la substitution **N4**→**Q^F**. Avec cette quatrième génération, l'affinité de **15** pour le fructose est portée à 30 500 M⁻¹ avec une excellente sélectivité par rapport aux autres sucres dans un mélange de solvant 80:20 (vol:vol) CHCl₃/DMSO.

[18] N. Chandramouli, Y. Ferrand, G. Lautrette, B. Kauffmann, C. D. Mackereth, M. Laguerre, D. Dubreui, I. Huc, *Nat. Chem.*, **2015**, 7, 334.

	Séquences	K_a (M^{-1}) pour 12	K_a (M^{-1}) pour 13	K_a (M^{-1}) pour 14
1		n. d.	n. d.	n. d.
16		13 600	24 600	1 300
17		29 600	1 200	30
15		30 500	240	n. d.

Tableau 4. Evolution des constantes d'affinité des différentes générations de capsules des saccharides, déterminées par dichroïsme circulaire dans 80:20 (vol:vol) $CHCl_3/DMSO$. n. d. = Valeur trop petite pour être déterminée.

II. Développement méthodologique pour la synthèse d'un récepteur moléculaire de l'acide gluconique

II.1 Conception d'un récepteur pour l'acide gluconique

a. Design du récepteur

Le design de **3** repose sur la formation d'une cavité allongée et possédant un volume suffisamment important pour pouvoir accueillir la forme ouverte de l'acide gluconique (**GAa**) (**Figure 14**). Cette séquence peut également servir de point de départ pour la reconnaissance des formes ouvertes de monosaccharides.

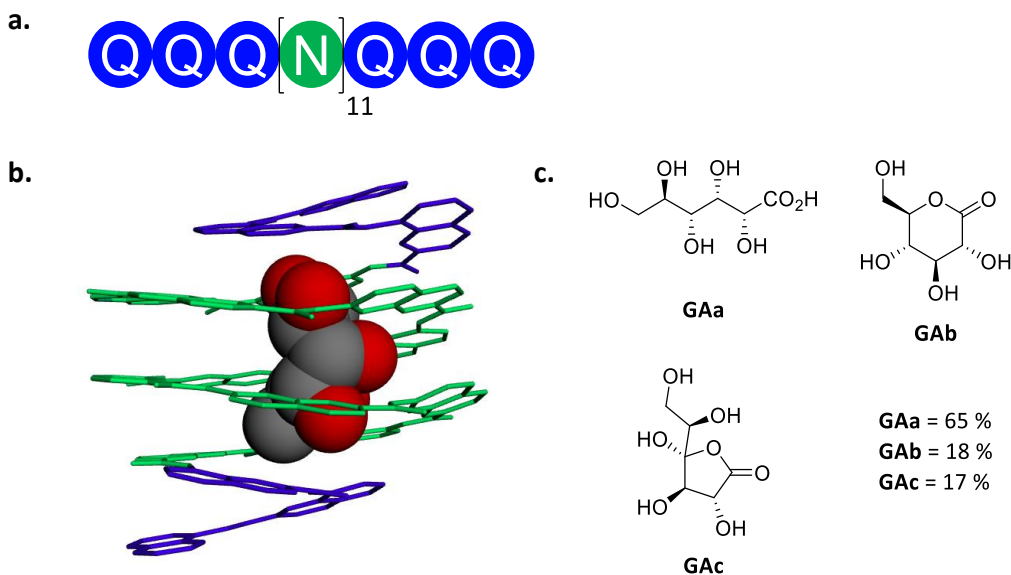


Figure 14. (a) Séquence de la capsule **3** possédant une cavité de volume adapté pour l'encapsulation de l'acide gluconique **GAa**. (b) Modélisation moléculaire de **3**⊃**GAa** (Macromodel – MMFFs), vue de côté avec l'acide gluconique en représentation CPK. (c) Structures et proportions de la formes linéaire et des formes cycliques de l'acide gluconique présentes dans l'eau.

Les onze naphtyridines forment une cavité possédant de nombreuses fonctions de reconnaissance capable d'interagir avec **GA**. Les hydroxyles et l'acide carboxyle de **GA** peuvent former des liaisons hydrogène donneurs avec les azotes endocycliques des naphtyridines et accepteurs avec les hydrogènes des liaisons amides. Le volume de cette cavité est volontairement plus important que nécessaire. Ce sont les générations suivantes qui ajusteront cet espace au substrat par évolution itérative. Les naphtyridines pourront être substituées par des fluoroquinolines **Q^F** ou des naphtyridines N-oxydées **N^O** (voir ci-dessous). Ces deux monomères codent pour le même angle de courbure que **N** et apporte respectivement un élément stériquement encombrant ou accepteur de liaison hydrogène. En effet, les **Q^F** possèdent un atome de fluor qui cherche à éviter le contact avec d'autres atomes. A l'opposé, les naphtyridines N-oxydées **N^O**, nouvellement développées, possède un atome d'oxygène accepteur de liaisons hydrogène.^[19]

b. Préparation de naphtyridines N-oxydées

Une série de naphtyridines N-oxydées **N^O** a été préparée par oxydation avec *m*CPBA (**Figure 15**). L'oxydation se fait uniquement sur l'azote endocyclique 8 activé par l'amide en *ortho*. A l'inverse, la position 1 des naphtyridines est moins nucléophile puisqu'elle est électroniquement appauvrie par l'acide en position 2. Ces réactions sont effectuées sur les acides carboxyliques de naphtyridines pour limiter les étapes avant leurs incorporations à une séquence.

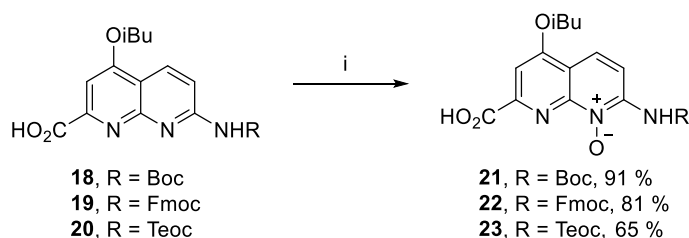


Figure 15. Préparation de naphtyridines N-oxydées avec l'amine protégée par différents groupements protecteurs. i) *m*CPBA, DCM, de 0 °C à t. a., 2 – 3 h.

[19] A. Trombetti, *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 0, 1578 ; V. V. Prezhdo, E. V. Vashchenko, O. V. Prezhdo, A. Pushko, *J. Mol. Struct.*, **1999**, 510, 69 ; L. S. Reddy, N. J. Babu, A. Nangia, *Chem. Commun.*, **2006**, 1369 ; A.J. Rybarczyk-Pirek, M. Łukomska-Rogala, S. Wojtulewski, M. Palusiak, *Cryst. Growth Des.*, **2015**, 15, 5802.

La réactivité de N^O a ensuite été validée par incorporations à une séquence modèle Q_3PN_2 (**24**) puis formation de la capsule **29** (Figure 16). Le couplage entre l'amine Q_3PN_2 (**23**) et l'acide N^O (**21**) est effectué par l'agent de couplage PyBOP, en utilisant les conditions standard de couplage des naphtyridines. L'amine terminale portant un Boc est ensuite déprotégée quantitativement par traitement au TFA puis est doublement couplée au diacide **Pyr-Pyz-Pyr** (**28**) par le même agent de couplage avec un rendement de 56 %.

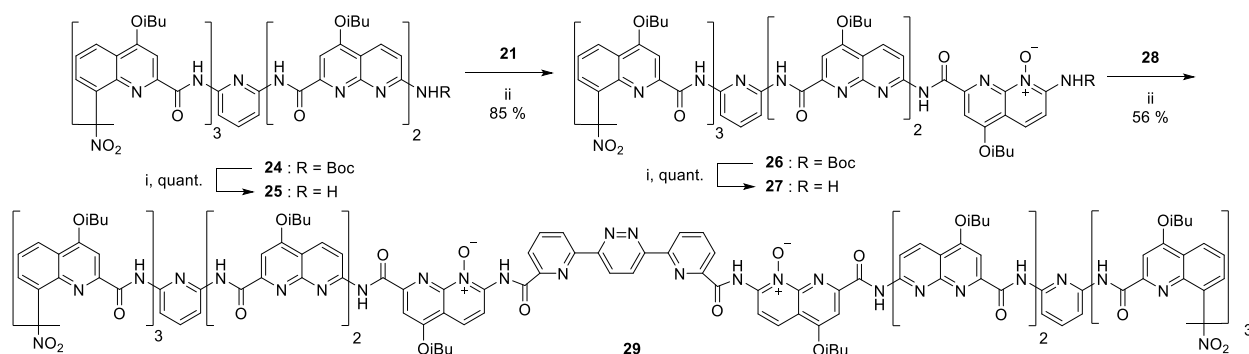


Figure 16. Synthèse de la capsule **29** incorporant deux N^O . i) TFA, $CHCl_3$, t. a., 4 h. ii) PyBOP, DIPEA, $CHCl_3$, 50 °C, 18 h.

La capsule **29** a été cristallisée à partir de la diffusion lente d'hexane dans une solution de **29** dans le chloroforme (Figure 17).

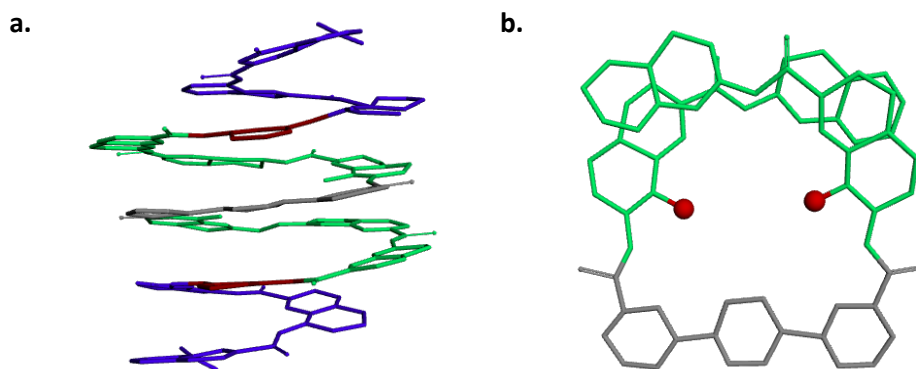


Figure 17. Structure cristalline de la capsule **29**. Les chaînes latérales et les molécules de solvant ont été retirées pour plus de clarté. (a) Vue de côté. (b) Coupe de la structure cristalline vue de dessus.

L'incorporation de N^O ne change pas la structure hélicoïdale de la séquence oligomérique et les oxygènes de la naphtyridine N-oxydée pointe vers l'intérieur de la cavité (boules rouges).

c. Stratégie de synthèse en solution

La rétrosynthèse de la capsule **3** est présentée **Figure 18**. La séquence **3** peut être divisée en trois synthons plus court, un hexamère Q_3N_3 (**30**), deux tétramères de naphtyridines N_4 (**19**) et un trimère de quinolines Q_3 (**20**). La synthèse du trimère Q_3 (**32**) est déjà décrite.^[17] La synthèse de **30** et **31** seront détaillées dans la partie suivante.

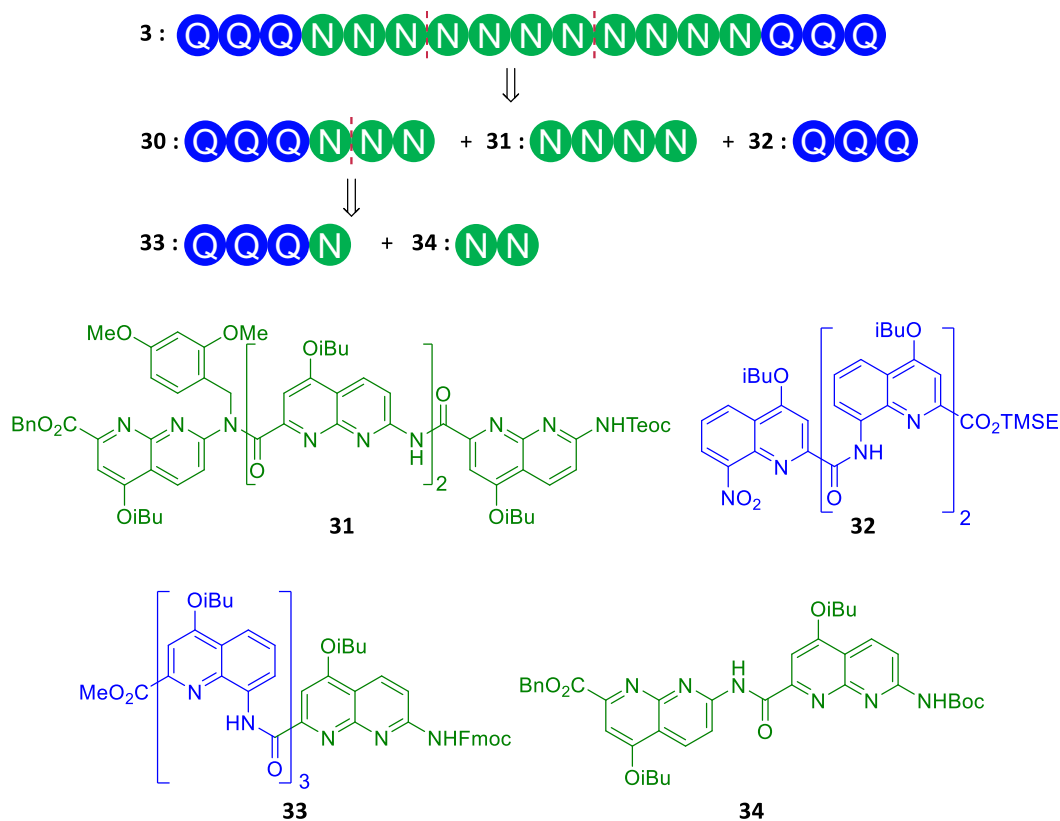


Figure 18. Schéma rétrosynthétique de la séquence **3**.

II.2 Synthèse en solution des synthons du récepteur pour l'acide gluconique

a. Formation du chlorure d'acide de la naphtyridine

L'addition de l'acide de naphtyridine **N** sur le trimère de quinoline **Q₃** pour former le tétramère **Q₃N** (**33**) est guidée par la réactivité des amines aromatiques des quinolines. En effet, ces dernières sont peu nucléophiles et peuvent être uniquement couplées par addition d'un chlorure d'acide. La formation de chlorure d'acide **38**, développée conjointement avec Dr. Subrata Saha, est présentée **Figure 19**.

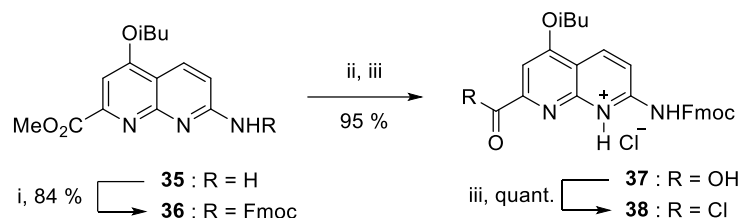


Figure 19. Formation du chlorure de naphtyridine **38**. i) FmocOSu, dioxane, 80 °C, 18 h. ii) LiI, AcOEt, reflux, 18 h. iii) HCl, THF, t. a., 30 min. iv) (COCl)₂, cat. DMF, CHCl₃, t. a., 3 h.

La protonation du noyau naphtyridine est nécessaire pour pouvoir former le chlorure d'acide. En effet, cette protonation bloque la réactivité de l'azote endocyclique de la naphtyridine qui est problématique lors de l'addition des agents de chlorations électrophiles (chlorure d'oxalyle ou réactif de Ghosez). Le groupement protecteur Fmoc est choisi puisqu'il est compatible avec l'utilisation d'acide chlorhydrique. De plus, le dérivé Fmoc **37** a l'avantage de précipiter après addition d'HCl permettant une purification aisée sur grande échelle (6 g). La protonation de l'azote endocyclique **8** est présumée, puisqu'il est plus basique.

b. Synthèse de l'hexamère Q₃N₃ (29)

La synthèse de l'hexamère **30** est présentée **Figure 20**. Dans un premier temps, le trimère quinolines Q₃ (**39**) est quantitativement réduit par Pd/C et la formation *in situ* d'hydrogène suite à la décomposition thermique du formiate d'ammonium catalysée par le vanadate d'ammonium. L'amine formée est couplée avec le chlorure d'acide **38** pour donner le tétramère **41**. Après déprotection de l'amine par traitement au DBU, le tétramère Q₃N (**42**) est couplée au dimère N₂ (**43**) par l'agent de couplage PyBOP pour former l'hexamère **44** avec un rendement de 81 %. Enfin, l'amine protégée par le Boc est quantitativement déprotégée par traitement au TFA.

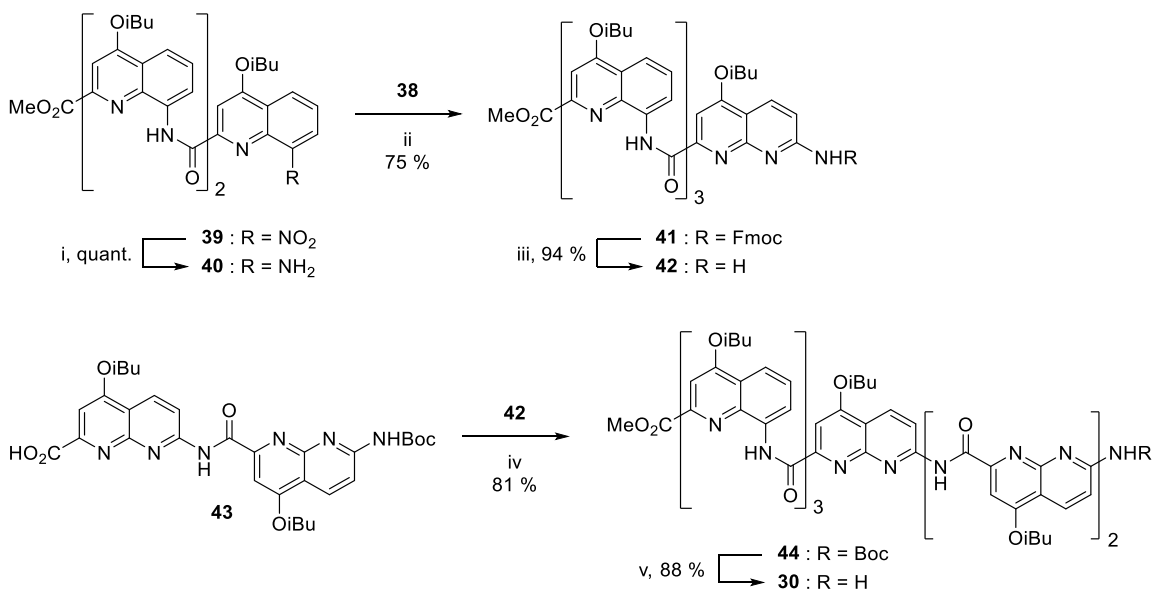


Figure 20. Synthèse de l'hexamère **30**. i) 25 % Pd/C, NH₄CO₂H, cat. NH₄VO₃, EtOAc/MeOH/H₂O, 80 °C, 18 h. ii) DIPEA, CHCl₃, t.a., 18 h. iii) DBU, DCM, t.a., 1 h. iv) PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 50 °C, 18 h. v) TFA, CHCl₃, t.a., 5 h.

L'hexamère **30** a été cristallisé à partir de la diffusion lente d'hexane dans une solution de **30** dans le chloroforme (**Figure 17**).

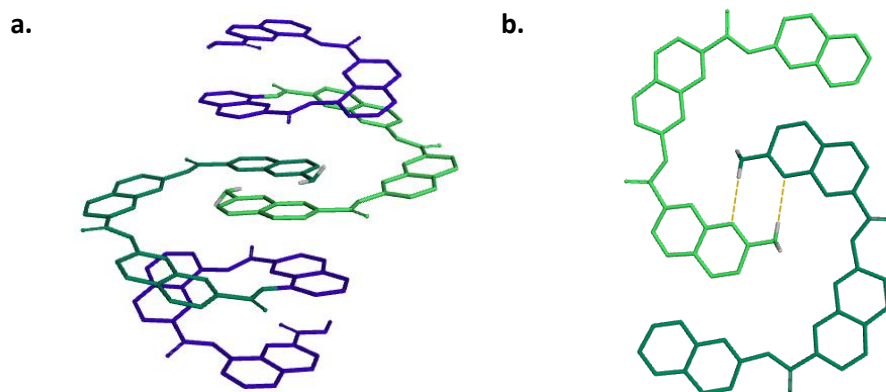


Figure 21. Structure cristalline de l'hexamère **30** formant un dimère. Les chaînes latérales et les molécules de solvant ont été retirées pour plus de clarté. **(a)** Vue de côté. **(b)** Coupe de la structure cristalline vue de dessus et mise en évidence des liaisons hydrogène.

L'hexamère **Q₃N₃ (30)** cristallise sous forme de dimère avec la formation symétrique de deux liaisons hydrogène entre l'amine terminale et l'azote endocyclique 8 de **N3** ($d_{N(H)\dots N} = 3,21 \text{ \AA}$). Cependant, aucun changement sur les spectres RMN ¹H à différentes concentrations n'est observé, ce qui indique que la dimérisation n'a pas lieu en solution.

c. Synthèse du tétramère de naphtyridines **N₄ (31)**

La synthèse de tétramère de naphtyridine ainsi que son auto-assemblage en triple hélice est connue.^[20] Cette hybridation en triple hélice rend problématique son couplage avec d'autre oligomère. En effet, les amines terminales des tétramères hybridés sont difficilement accessibles et sont impliquées dans des liaisons hydrogène, réduisant considérablement leurs réactivités. Afin d'éviter la formation de cet auto-assemblage, le repliement en hélice du tétramère doit être limité. Pour ce faire, une des liaisons amide du tétramère peut être masquée en amide tertiaire afin de supprimer une liaison hydrogène intramoléculaire responsable du repliement et induire potentiellement un amide cis. Cette stratégie a été décrite pour des foldamères d'oligoamides

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

aromatiques par Bing Gong en 2006.^[21] Une liaison amide sur quatre est « protégée » par un groupement 2,4-diméthoxybenzyle (DMB) pouvant être retiré par un traitement acide.

Cette stratégie a été appliquée pour la synthèse du tétramère de naphtyridine **31** (Figure 22). Les groupements protecteurs ont été choisis pour être orthogonaux au DMB acide-labile. Ainsi, les amines ont été protégées par des groupements Teoc et les acides carboxyliques par des esters de benzyle.

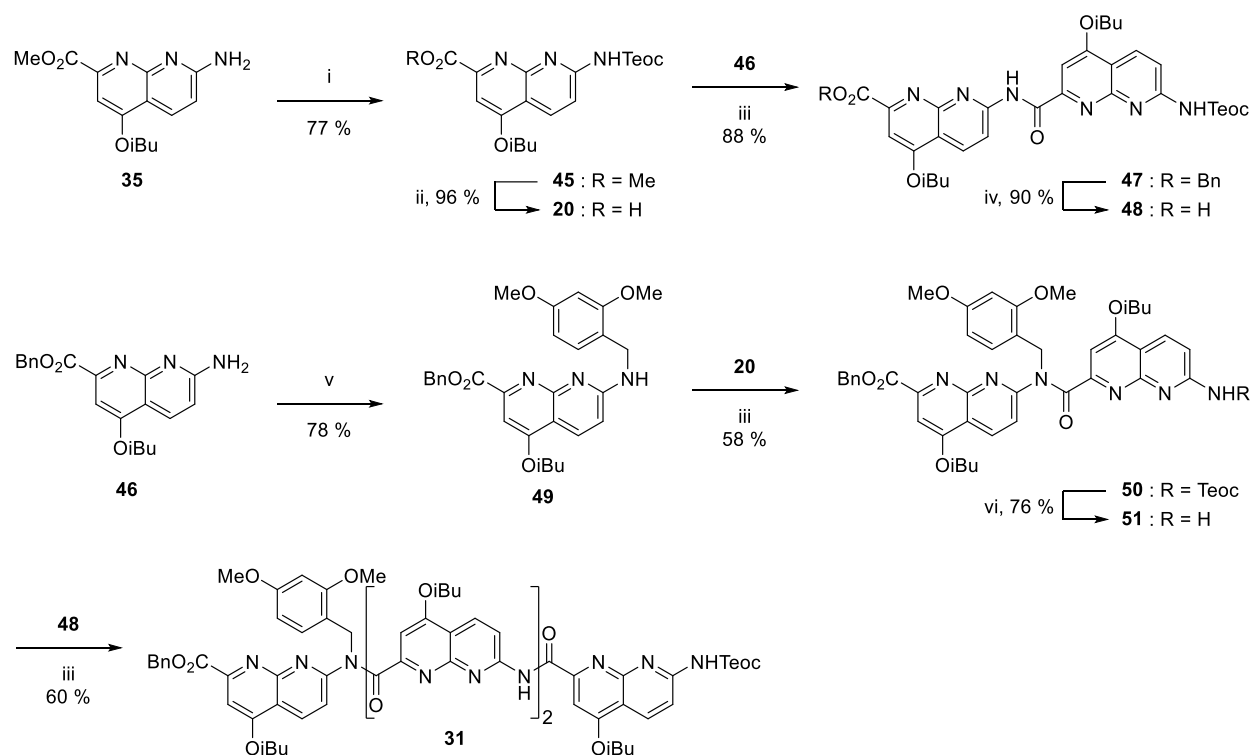


Figure 22. Synthèse du tétramère incorporant un DMB **31**. i) TeocO-4-nitrophenyl, dioxane, reflux, 18h. ii) LiI, THF/MeOH/H₂O, t. a., 1 h. iii) PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 40 °C, 4 – 48 h. iv) H₂, Cat. Pd/C, DMF, t. a., 18 h. v) 2,5-Diméthoxybenzaldehyde, NaBH(OAc)₃, THF, 30 °C, 18 h. vi) TBAF, AcOH, THF, t. a., 5 h.

Le DMB est installé par amination réductrice du 2,5-diméthoxybenzaldehyde sur la naphtyridine amine **46**. L'amine secondaire formée (**49**) est ensuite couplée à la naphtyridine acide-Teoc **20** pour former le dimère **50** possédant une liaison amide tertiaire. L'amine formée après déprotection du

[21] A. Zhang, J. S. Ferguson, K. Yamato, C. Zheng, B. Gong, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5117.

groupe Teoc est couplée à l'acide carboxylique du dimère **48** avec un rendement de 60 %. Les signaux fins de **31** en RMN ^1H indiquent que l'incorporation du DMB est efficace pour prévenir l'hybridation. L'étape suivante qui consiste à déprotéger l'acide carboxylique par hydrogénolyse de l'ester de benzyle est difficile en raison de la faible solubilité de **31**. Les tests d'hydrogénations montrent également que l'hydrogénolyse n'est pas sélective de l'ester de benzyle et que le DMB est parfois clivé. Par ailleurs, la fragilité de la liaison amide tertiaire entre deux naphtyridine restreint l'utilisation de condition à température élevées.

Une synthèse efficace de tétramère de naphtyridine (**52**) a été optimisée par Dr. Subrata Saha. Cette seconde génération met en place deux amides tertiaires et les groupements protecteurs Fmoc pour l'amine et ester d'allyle pour l'acide. L'ester d'allyle peut être déprotégé orthogonalement par l'action de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en présence de triisopropylsilane. De même, le Fmoc peut être déprotégé sélectivement par traitement au DBU. De plus, l'utilisation du Fmoc permet de former le dimère **N(DMB)N** avec un haut rendement en effectuant le couplage avec le chlorure d'acide **38**.

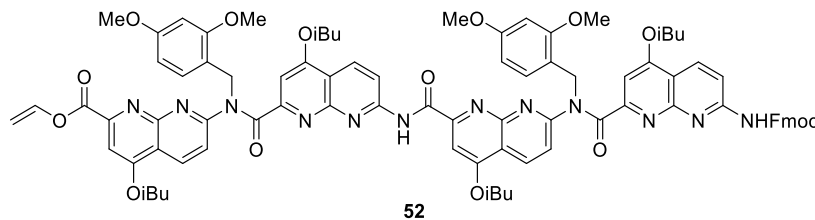


Figure 23. Tétramère de naphtyridine développé par Dr. Subrata Saha.

Face à la difficulté que représente la synthèse d'une longue séquence constituée de naphtyridines, le développement d'une autre méthode permettant la synthèse de **3** et des générations suivantes a été envisagé.

II.3 Développement méthodologique de synthèse sur support solide pour les oligomères de naphtyridines

a. Synthèse sur support solide

Introduite par Robert B. Merrifield dans les années 60, la synthèse sur support solide (*solid phase synthesis*, SPS) consiste à attacher la molécule d'intérêt à une résine insoluble *via* un espaceur labile.^[22] Cette technique est couramment utilisée pour la synthèse de molécules séquentielles telles que des peptides, des acides nucléiques et des oligosaccharides.

Les réactions sont effectuées successivement en utilisant généralement les réactifs en excès. L'excès peut facilement être éliminé par filtration à la fin de chaque étape. La molécule finale ne nécessite qu'une étape de purification, après son clivage du support. Un autre avantage apporté par la SPS est l'isolation des sites réactionnels comme décrit par Bing Yan.^[23] En effet, la pseudo dilution réduit les chances d'interactions intermoléculaires.

La synthèse sur support solide a été appliquée aux foldamères du groupe pour la première fois en 2010.^[24] Le protocole pour couplage des quinolines (**Q**) et fluoroquinolines (**Q^f**) est maintenant bien établi.^[25] L'assistance micro-ondes permet d'améliorer la réactivité et de diminuer le temps de réaction. La résine Wang est utilisée car elle permet la synthèse d'oligomères en stratégie Fmoc. De plus, cette résine libère la molécule synthétisée avec une fonction acide carboxylique, pouvant être fonctionnalisée. Les séquences sont généralement constituées de monomères hydrosolubles, permettant une purification par HPLC en phase inverse. Cette méthodologie de synthèse, permettant d'accéder rapidement à une grande diversité de foldamères, est à présent couramment utilisée dans le groupe.

Appliquer la synthèse sur support solide aux naphtyridines apporte deux avantages distincts. Premièrement, cette méthodologie permet d'accéder rapidement à une diversité de séquences. Ceci est indispensable pour le processus d'évolution itérative. Deuxièmement, les sites réactionnels sont

[22] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2149.

[23] R. Shi, F. Wang, B. Yan, *Int. J. Pept. Res. Ther.*, **2007**, 13, 213.

[24] B. Baptiste, C. Douat-Casassus, K. Laxmi-Reddy, F. Godde, I. Huc, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 7175.

[25] S. J. Dawson, X. Hu, S. Claerhout, I. Huc, *Meth. Enzym.*, **2016**, 580, 279.

isolés et il n'y aura donc pas de problème d'agrégation durant la synthèse en utilisant une faible charge en monomère. Une fois les **Q₃** assemblés de chaque côté de la séquence, la capsule ne sera plus enclin à s'hybrider.

Cependant, à la différence des autres séquences élaborée par SPS, les oligomères de naphtyridines ne sont pas hydrosolubles et ne pourront pas être purifiés par HPLC en phase inverse. La résine Sieber a été choisie plutôt que la résine Wang, puisqu'elle a l'avantage de pouvoir être clivée en conditions peu acide et de former un amide primaire terminal (**Figure 24**). Les dérivés possédant des amides primaires sont plus facilement purifiable par GPC et chromatographie sur silice. De plus, ces dérivés sont connus pour cristalliser facilement.^[26]

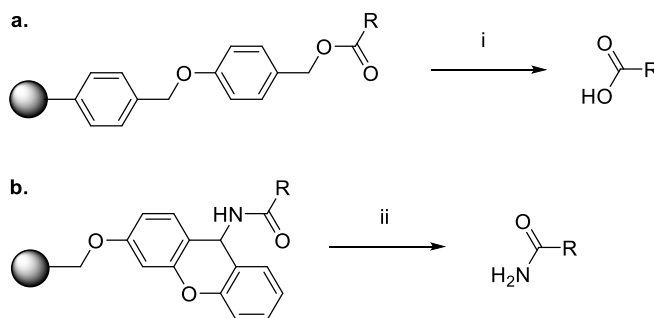


Figure 24. Structure des espaceurs et conditions de clivage pour les résines Wang (a) et Sieber (b). i) 50 % TFA, TIPS, DCM, t. a., 1 h. ii) 2 % TFA, TIPS, DCM, t. a., 1 h.

b. Formation de la liaison quinoline-naphtyridine par SPS

La synthèse sur support solide du tétramère **53** par stratégie Fmoc est présentée **Figure 25**. La résine Sieber amine protégée par un Fmoc (**56**) est commerciale. La déprotection du Fmoc est effectuée par trois cycles de traitement avec 20 % de pipéridine dans le DMF, entrecoupés par un lavage au DMF. La première quinoline est liée à l'amine benzylique de l'espaceur par deux cycles de couplage HOBt/HBTU de 10 min assistés par micro-onde. Une charge faible est utilisée ($0,2 \text{ mmol.mg}^{-1}$) afin d'éviter les interactions intermoléculaires. Après déprotection du Fmoc de **58**, les deux quinolines suivantes sont additionnées après activation en chlorure d'acide (**55**). Le couplage est effectué en

[26] M. Seo, J. Park, S. Y. Kim, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 5332.

deux cycles de couplage de 5 min assistés par micro-ondes. La naphtyridine peut être couplée en suivant le même protocole, activation en chlorure d'acide (**38**), puis deux cycles de couplage de 15 min assistés par micro-ondes.

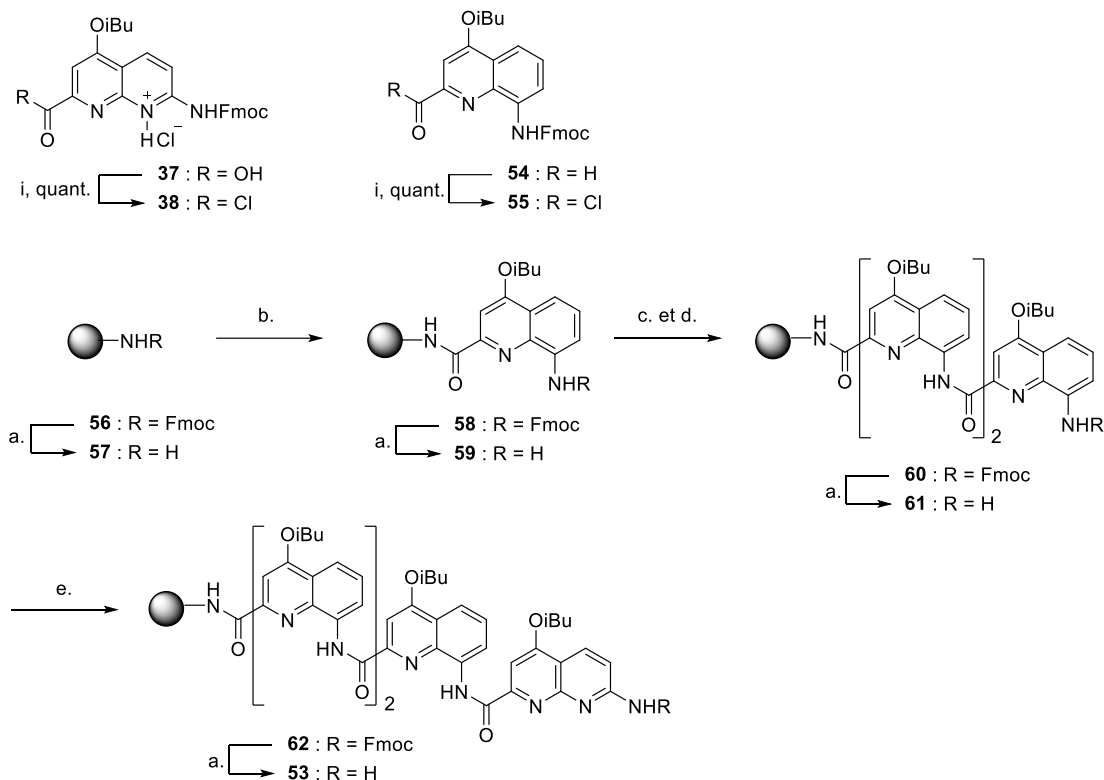


Figure 25. Synthèse SPS de **53**. Les étapes a, b, c, d et e sont quantitatives. i) $(\text{COCl})_2$, CHCl_3 , t. a., 2 h. a) Piperidine, DMF, t. a., 10 min. Etape répétée 3 fois. b) **55**, HOBT/HBTU, DIPEA, 70 °C, 25 W, 10 min. Etape répétée 2 fois. c) **55**, DIPEA, THF, 50 °C, 50 W, 5 min. Etape répétée 2 fois. d) Etapes a et c répétées 1 fois. e) **38**, DIPEA, THF, 50 °C, 50 W, 15 min. Etape répétée 2 fois.

L'utilisation du chlorure d'acide de naphtyridine (**38**) sur le tétramère amine **Q₃N** (**53**) ne permet pas d'ajouter une seconde naphtyridine **N** à la séquence. Le tétramère de départ (**53**) est trouvé en fin de réaction.

c. Optimisation des conditions de couplage entre deux naphtyridines sur phase solide

L'optimisation des conditions de couplage naphtyridine-naphtyridine a été effectuée sur un modèle simple **QN**. La synthèse de **QN** (**63**) est décrite **Figure 26**. A partir de cette séquence, différentes

conditions de couplage ont été testées puis évaluées par RMN ^1H . Le Fmoc est retiré du fragment QN_2 afin d'éviter sa déprotection fortuite qui compliquerait l'analyse du brute réactionnel par RMN ^1H .

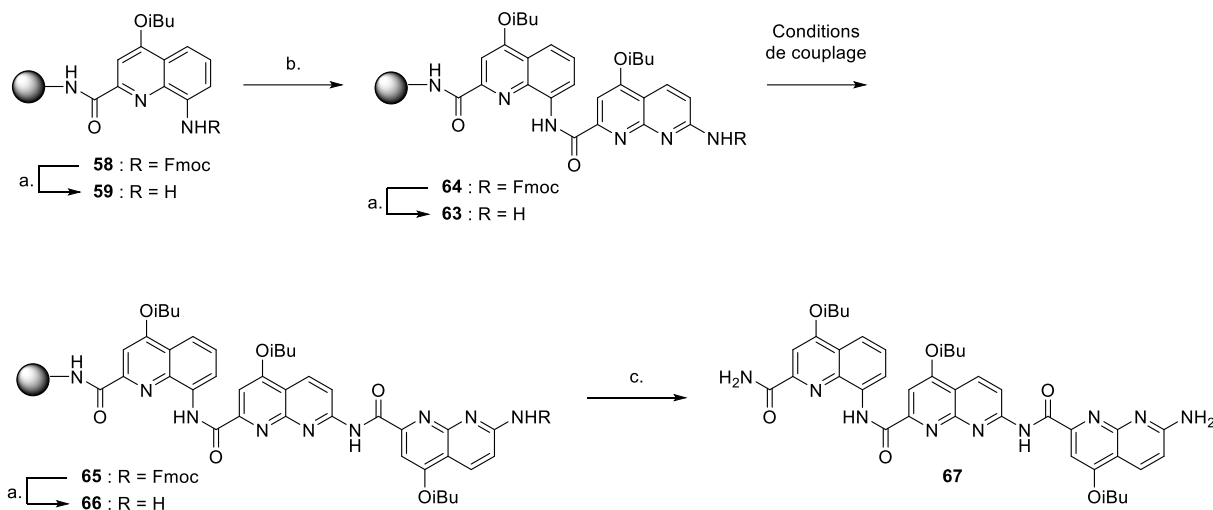


Figure 26. Synthèse SPS utilisé pour optimiser les conditions du couplage entre naphthyridines. Les étapes a, b et c sont quantitatives. a) Piperidine, DMF, t. a., 10 min. Etape répétée 3 fois. b) **38**, DIPEA, THF, 50 °C, 50 W, 15 min. Etape répétée 2 fois. c) 2 % TFA, TIPS, DCM, t. a., 1 h.

Dans un premier temps, les activations de l'acide carboxylique par chlorure d'acide ont été testées (**Tableau 5**). Les concentrations en monomère et en base (DIPEA) ainsi que le temps de réaction sont identiques dans toutes les entrées. Aucun produit de couplage n'est observé lorsque le chlorure d'acide **38** est utilisé sous activation par micro-ondes (entrée 1). Cependant, il se forme à température ambiante et à 50 °C lorsque le réacteur est chauffé par bain d'huile (entrées 2 – 3). Ce résultat peut indiquer que la liaison amide entre deux naphthyridines est clivée par chauffage micro-onde. Cette hypothèse a été confirmée par la diminution de la proportion de QN_2 (**67**) présent dans un échantillon après avoir été chauffé par micro-onde (50 W) en présence de base. Lorsque les conditions permettant de former le chlorure d'acide *in situ* par $\text{CCl}_3\text{CN}/\text{PPh}_3$ sont utilisées (entrée 4), aucun produit de couplage n'est observé.

Entrée	Activation de 37	Température (°C)	Puissance (W)	Rendement ^a (%)
1	(COCl) ₂	50	50	0
2	(COCl) ₂	t. a.	0	24
3	(COCl) ₂	50	0	31
4	CCl ₃ CN/PPh ₃	t. a.	0	0

^a Déterminé par RMN ¹H.

Tableau 5. Couplage du monomère acide-Fmoc **37** par chlorure d'acide avec et sans activation micro-onde. Concentration en **38** : 36 mM. Concentration en DIPEA : 72 mM. Temps de réaction : 4 h.

Ensuite, trois agents de couplage ont été testés dans le CHCl₃ et le DMF à 50 °C (**Tableau 6**). La naphtyridine **37** est plus soluble dans le CHCl₃, les agents de couplage sont généralement plus solubles dans le DMF. Parmi les agents de couplage testés dans le CHCl₃ (entrées 5 – 7) et le DMF (entrées 8 – 10), le meilleur rendement est obtenu avec le PyBOP dans CHCl₃.

Entrée	Agent de couplage	solvant	Rendement ^a (%)
5	PyBOP	CHCl ₃	61
6	HATU	CHCl ₃	50
7	COMU	CHCl ₃	16
8	PyBOP	DMF	37
9	HATU	DMF	38
10	COMU	DMF	13

^a Déterminé par RMN ¹H.

Tableau 6. Couplage naphtyridine-naphtyridine avec différents agents dans CHCl₃ et DMF. Concentration en **37** : 36 mM. Concentration en agent de couplage / DIPEA : 72 mM. Température : 50 °C (sans micro-onde). Temps de réaction : 4 h.

Par la suite, le temps de réaction a été analysé en utilisant les conditions précédemment déterminées (**Tableau 7**). Après quatre heures de réaction (entrées 11 – 15), le rendement du couplage n'augmente plus. Ajouter plus de PyBOP (entrée 14) à mi-réaction n'augmente pas le rendement, il est déjà suffisamment en excès. Lorsque la réaction est effectuée en deux cycles (entrées 16), le rendement

est augmenté par rapport au même temps en un cycle. Il est possible de conclure que la concentration en naphtyridine est insuffisante.

Entrée	[PyBOP] mM	Temps (h)	Rendement ^a (%)
11	72	3	44
12	72	4	53
13	72	6	51
14	72 ^b	6	50
15	72	16	50
16	2 x 36 ^c	2 x 3 ^c	73

^a Déterminé par RMN ¹H.

^b Addition de 36 mM de PyBOP après 3h de réaction.

^c La réaction est répétée deux fois.

Tableau 7. Couplage au PyBOP entre deux naphtyridines à différents temps de réaction. Concentration en **37** : 36 mM. Concentration DIPEA : 72 mM. Température : 50 °C (sans micro-onde).

Enfin, l'influence de la concentration en monomère **37** et en amine **63** sur la cinétique de la réaction a été évaluée (**Tableau 8**). La concentration en amine **63** peut être augmentée soit en augmentant la charge de la résine, soit en augmentant la masse introduite dans le réacteur. Dans cette étude, elle est augmentée en augmentant la masse de résine puisque augmenter la charge risque de poser des problèmes d'interactions intermoléculaires. Le rendement augmente jusqu'à atteindre la limite de 83 % avec 168 mM de monomère (entrée 17 – 20), il peut être poussé jusqu'à 95 % en effectuant 2 cycles de 4 h (entrée 21). De même, le rendement augmente en fonction de la concentration en amine **63** (entrées 19, 21– 23). Un rendement de 97 % a été obtenu avec 2 cycles de 4 h et la concentration maximale en résine **63** (100 mg de résine pour 1 mL de solvant) et 200 mM du monomère **37** (entrée 24).

Entrée	[66] (mM)	[37] (mM)	Rendement ^a (%)
17	14	42	60
18	14	84	80
19	14	168	84
20	14	336	83
21	14	2 x 168 ^b	95
22	28	168	91
23	40	200	94
24	40	2 x 200 ^b	97

^a Déterminé par RMN ¹H.

^b La réaction est répétée deux fois (2 x 4 h).

Tableau 8. Couplage au PyBOP entre deux naphtyridines en fonction de la concentration en **37** et résine **63**. Concentration DIPEA : 2 equiv. par rapport à **37**. Température : 50 °C (sans micro-onde). Temps de réaction : 4h.

Un rendement de 97 % pour chaque étape semble correct, puisque la séquence **Q₃N₁₁Q₃ (3)** peut être obtenue avec un rendement 73 % en supposant les couplages avec les quinolines quantitatifs. Cependant, il est probable que le rendement diminue avec l'élongation de la chaîne oligomérique. De plus, la principale limitation repose sur l'impossibilité de purification. En effet, il est impossible de séparer deux capsules possédant quelque naphtyridines de différence par GPC. Mettre en place une stratégie de capping par acétylation ne facilite pas la purification finale par GPC puisque les segments intermédiaires **Q₃N_x** sont prompts à s'hybrider et forment des ensembles de même forme que la séquence désiré.

Le couplage entre deux naphtyridines par SPS est toujours en cours de développement par Dr. Siyuan Wang. Ses efforts sont concentrés sur l'utilisation de chlorure d'acide afin d'obtenir un couplage quantitatif. De plus, l'utilisation de chaînes latérale hydrosolubles, permettant une purification par HPLC en phase inverse, est en cours d'investigation.

III. Partie expérimentale

III.1 Methods for NMR

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

III.2 Methods for X-ray crystallography

The X-ray diffraction measurements were carried out on a Rigaku FRX rotating anode (2.9 kW) diffractometer at the IECB X-ray facility (UMS 3033 – UMS001). $\text{CuK}\alpha$ radiation monochromated with high flux Osmic Varimax mirrors was used for data collection. The X-ray source is equipped with a Dectris Pilatus 200K detector and partial chi goniometer. The Rigaku CrystalClear suite^[27] was used to index and integrate data with a multiscan absorption correction. Structures were solved with Shelxt and refined by full-matrix least-squares method on F^2 with Shelxl-2016.^[28]

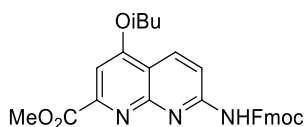
III.3 Methods for chemical synthesis

All reactions that required anhydrous conditions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar or TCI and were used without further purification unless otherwise specified. Chloroform (CHCl_3) and diisopropylethylamine (DIPEA)

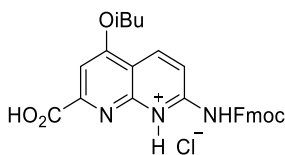
[27] CrystalClear-SM Expert 2.1 (Rigaku 2013) Software, Version 5.6.2.0, Tokyo, Japan.

[28] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, **2015**, C71, 3.

were distilled over calcium hydride (CaH₂) prior to use. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on Merck silica gel 60-F254 plates and observed under UV light. Column chromatography purifications were carried out on Merck GEDURAN Si60 (40-63 μm). GPC purification was performed on an LC-9130G NEXT setup (Japan Analytical Industry Co., Ltd.) equipped with two preparative columns (Inner diameter of 20mm and length of 600mm): a JAIGEL 2.5H and a JAIGEL 3H, in conjugation with UV-600 NEXT UV detector and an FC-3310 fraction collector. Chloroform with 1 % EtOH and 0.5 % Et₃N was used as mobile phase, with a flow rate of 7.0 mL/min. ESI mass spectra were obtained from the Mass Spectrometry Laboratory at the European Institute of Chemistry and Biology (UMS 3033 - IECB), Pessac, France.

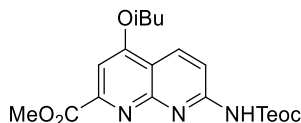


MeO₂C-N-NHFmoc 36. N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyloxy)succinimide (27.8 mmol, 9.36 g) was added to a solution of **MeO₂C-N-NH₂ (35)**^[20] (18.5 mmol, 5.1 g) in 100 mL of Dioxane and the reaction mixture was heated at 80 °C for 18 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with distilled water (3 times), and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:cyclohexane (40:60 vol/vol) to give naphthyridine **36** as a white solid (84 %, 7.74 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 – 7.28 (m, 4H), 4.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.39 – 2.19 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.37, 162.68, 155.27, 155.14, 153.52, 151.36, 143.55, 140.72, 133.34, 127.71, 127.09, 125.48, 120.08, 114.27, 112.98, 100.76, 74.87, 66.60, 59.72, 52.72, 46.33, 27.59, 26.31, 20.71, 18.84, 14.04. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₉H₂₈N₃O₅ [M+H]⁺: 498.1951 found 498.2026.

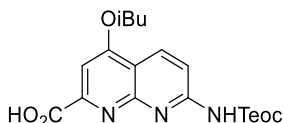


HO₂C-N-NHFmoc.HCl 37. Lil (14.4 mmol, 1.93 g) was added to a solution of **MeO₂C-N-NHFmoc (36)**, 12 mmol, 6 g) in 50 mL of degassed EtOAc. The reaction was allowed to process under reflux until complete. The reaction was then quenched by a 5 % aqueous citric acid solution, and solvents were removed by evaporation. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with distilled water and then with brine. Organic layer was dried over MgSO₄ and filtered. Solvent was evaporated to dryness and the residue was dissolved in THF. Hydrochloric acid 37 % (36 mmol, 3 mL) was added dropwise under vigorous agitation, the suspension was then stirred 30 min at room temperature. The precipitate was filtrated and dried under vacuum to give naphthyridine HCl salt **37** as a yellowish solid (95 %, 5.96 g). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 18.6, 7.4 Hz, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 4H), 4.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.28 –

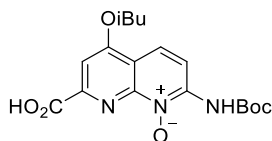
2.12 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 165.03, 164.42, 155.82, 153.40, 153.21, 151.20, 143.55, 140.77, 134.01, 127.81, 127.18, 125.49, 120.18, 114.79, 112.99, 101.44, 75.61, 66.78, 46.35, 27.62, 18.87. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 484.1794 found 484.1876.



MeO₂C-N-NHTeoc 45. 2-(trimethylsilyl)-ethyl 4-nitrophenyl carbonate (6.3 g, 22.2 mmol) was added to a solution of **MeO₂C-N-NH₂ (35)**, 5 g, 18.5 mmol) in 80 mL of dioxane. The reaction was allowed to process under refluxing until complete. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO_2) eluting with EtOAc:cyclohexane (40:60 vol/vol) to give naphthyridine **45** as a white solid (77 %, 5.87 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.28 (ddt, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.18 – 1.04 (m, 8H), 0.08 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.22, 162.49, 154.59, 153.96, 152.43, 150.98, 132.94, 113.17, 112.99, 100.04, 74.74, 63.47, 52.12, 27.45, 26.24, 18.48, 16.93, -2.15. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 420.1949 found 420.1955.

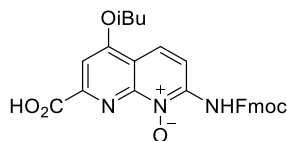


HO₂C-N-NHTeoc 20. LiOH (0.86 g, 36 mmol) was added to a solution of **MeO₂C-N-NHTeoc (45)**, 5 g, 12 mmol) in 60 mL of THF/MeOH/H₂O (8:1:1). The resulting slurry was stirred for 1 hours at room temperature and the reaction was monitored by TLC. The reaction was then quenched by a 5 % aqueous citric acid solution, and solvents were removed by evaporation. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with distilled water and then with brine. Organic layer was dried over MgSO_4 and filtered. Solvent was evaporated to dryness and the residue was dried under vacuum to give naphthyridine acid **20** as a white solid (96 %, 4.64 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.78 (b, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.42 – 4.29 (m, 2H), 4.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.30 (dt, $J = 13.3, 6.6$ Hz, 1H), 1.18 – 1.04 (m, 8H), 0.09 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.16, 163.40, 156.72, 153.62, 152.12, 151.30, 133.92, 114.63, 113.14, 100.85, 76.61, 64.42, 28.03, 19.06, 17.54, -1.51. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406.1720 found 406.1805.

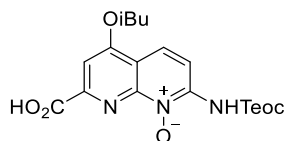


HO₂C-N^O-NHBoc 21. Meta-chloroperoxybenzoic acid (8.31 mmol, 1.4 mg) was added at 0 °C to a solution of **HO₂C-N-NHBoc (18)**, 2.77 mmol, 1 g) in 10 mL of dry dichloromethane and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The crude mixture was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogensulfite, a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (3 times), a 5 % aqueous citric acid solution and then with brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was

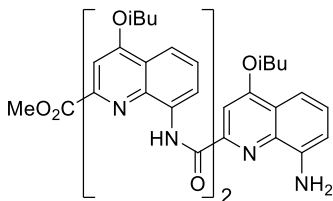
removed under reduced pressure. The residue was purified by precipitation from minimum amount of methanol to give naphthyridine **21** as a white solid (91 %, 950 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.41 – 2.21 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.36, 164.92, 151.20, 151.17, 147.55, 145.88, 122.71, 114.33, 112.79, 102.53, 83.51, 76.58, 28.14, 28.09, 19.15. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 378.1660 found 378.1667.



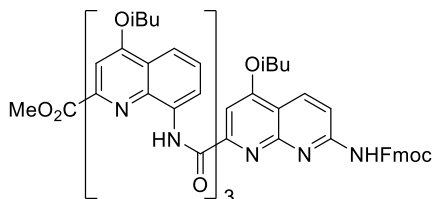
$\text{HO}_2\text{C-N}^0\text{-NHFmoc 22}$. Meta-Chloroperoxybenzoic acid (3.1 mmol, 535 mg) was added at 0 °C to a solution of **$\text{HO}_2\text{C-N-NHFmoc (19)$** (1.03 mmol, 500 mg) in 10 mL of dry dichloromethane and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The crude mixture was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogensulfite, a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (3 times), a 5 % aqueous citric acid solution and then with brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by precipitation from minimum amount of methanol to give naphthyridine **22** as a yellow solid (81 %, 416 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.49 – 7.31 (m, 4H), 4.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.45 – 2.18 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.21, 165.10, 152.36, 151.34, 147.69, 145.52, 143.19, 141.45, 128.17, 127.41, 125.07, 122.76, 120.31, 114.84, 112.81, 102.73, 68.68, 46.81, 28.17, 19.21. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 500.1816 found 500.1830.



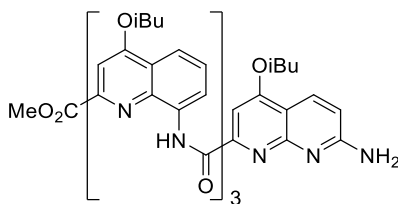
$\text{HO}_2\text{C-N}^0\text{-NHTeoc 23}$. Meta-Chloroperoxybenzoic acid (6 mmol, 1.04 g) was added at 0 °C to a solution of **$\text{HO}_2\text{C-N-NHTeoc (20)$** (2 mmol, 800 mg) in 10 mL of dry dichloromethane and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The crude mixture was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogensulfite, a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (3 times), a 5 % aqueous citric acid solution and then with brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by precipitation from minimum amount of Et_2O to give naphthyridine **23** as a white solid (65 %, 548 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.46 – 4.33 (m, 3H), 4.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.41 – 2.21 (m, 1H), 1.18 – 1.09 (m, 8H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.23, 165.06, 152.60, 151.24, 147.67, 145.77, 122.82, 114.63, 112.81, 102.61, 76.67, 65.60, 28.16, 19.20, 17.70, -1.40. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 422.1742 found 422.1748.



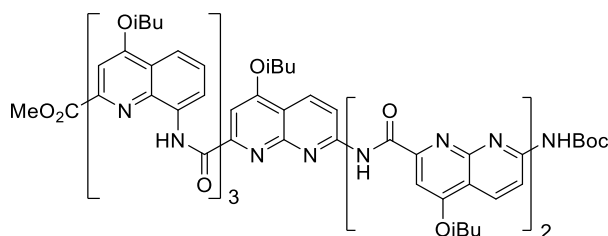
MeO₂C-Q₃-NH₂ 40. To a solution of **O₂N-Q₃-CO₂Me (39**, 11 mmol, 8.7 g) in EtOAc (120 mL) and MeOH (40 mL), 25 % Pd/C (2 g) and NH₄VO₃ (1 g) were added at room temperature. An aqueous solution of ammonium formate (26 g in 40 mL of water) was added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 16 hours. After cooling down, the solution was filtered over celite. The filtrate was concentrated, and the residue was solubilized in CH₂Cl₂ and washed with water. The organic layer was dried over MgSO₄ and volatiles were removed under reduced pressure to yield trimer **40** as a yellow solid (98 %, 8.2 g). ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃) 12.40 (s, 1H), 12.39 (s, 1H), 9.05 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 8.92 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.99 (ddd, *J* = 19.9, 8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.80 – 7.63 (m, 4H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.3, 7.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.95 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.43 – 2.20 (m, 3H), 1.23 – 1.13 (m, 18H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.12, 163.71, 163.66, 163.31, 163.10, 162.35, 150.51, 148.94, 146.19, 143.51, 139.79, 138.71, 136.49, 135.15, 134.75, 128.00, 127.89, 127.26, 122.56, 122.29, 121.87, 117.34, 116.66, 116.06, 115.91, 109.76, 109.33, 100.57, 98.94, 97.94, 75.39, 75.21, 75.04, 52.42, 28.33, 28.30, 28.26, 19.42, 19.39, 19.35. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₄₃H₄₇N₆O₇ [M+H]⁺: 759.3428 found 759.3506.



MeO₂C-Q₃N-NHFmoc 41. Acid **FmocHN-N-CO₂H.HCl (37**, 2.3 mmol, 1.2 g) was suspended in anhydrous CHCl₃ (10 mL). Oxalyl chloride (0.79 mL, 9.2 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3 h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 1 h to yield acid chloride **FmocHN-N-COCl (38)** as a yellow solid. To a solution of amine **MeO₂C-Q₃-NH₂ (40**, 1.92 mmol, 1.46 g) and distilled DIPEA (3.84 mmol, 0.67 mL) in dry CHCl₃ (5 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride **38** in dry CHCl₃ (5 mL). The reaction was allowed to proceed at room temperature overnight. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:cyclohexane (5:95 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of Et₂O to obtain tetramer **41** as a yellowish solid (75 %, 1.77 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.63 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 – 7.76 (m, 5H), 7.66 – 7.55 (m, 3H), 7.52 – 7.35 (m, 5H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 8H), 3.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.48 – 2.24 (m, 4H), 1.29 – 1.15 (m, 24H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.10, 163.70, 163.63, 163.53, 163.21, 162.38, 161.64, 160.92, 154.19, 153.75, 153.01, 152.38, 150.74, 149.41, 145.58, 143.78, 143.24, 141.49, 139.20, 138.97, 138.02, 135.16, 134.36, 134.21, 133.69, 128.10, 127.87, 127.67, 127.32, 127.04, 125.09, 124.99, 122.06, 121.95, 121.91, 120.27, 117.63, 117.04, 116.52, 116.17, 115.96, 115.91, 114.41, 112.05, 100.49, 98.96, 98.64, 98.01, 75.77, 75.58, 75.38, 75.04, 67.25, 65.91, 52.46, 47.03, 28.35, 28.32, 28.27, 19.40, 15.35. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₇₁H₇₀N₉O₁₁ [M+H]⁺: 1224.5117 found 1224.5204.

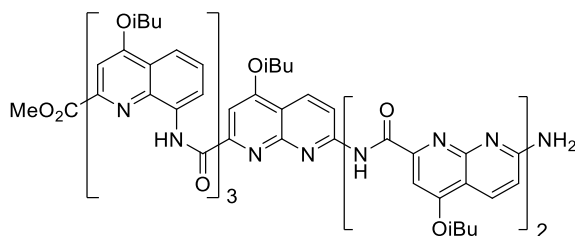


MeO₂C-Q₃N-NH₂ 42. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (1.14 mmol, 0.17 mL) was added to a solution of **MeO₂C-Q₃N-NHFmoc (41)**, 0.57 mmol, 0.7 g) in 50 mL of dichloromethane and the reaction was allowed to stir at room temperature for 1 hour. The reaction was then quenched by a 5 % aqueous citric acid solution, and solvents were removed by evaporation. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, evaporated under reduce pressure and the residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to give tetramer amine **42** as a yellowish solid (94 %, 0.539 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.68 (s, 1H), 12.11 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 22.5, 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.04 – 3.90 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.50 – 2.22 (m, 4H), 1.29 – 1.17 (m, 24H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.12, 163.63, 163.35, 163.28, 163.13, 162.27, 161.84, 161.57, 159.31, 155.41, 152.56, 150.95, 149.06, 145.38, 139.17, 138.79, 138.12, 134.50, 134.19, 134.02, 132.56, 127.65, 127.11, 126.47, 122.05, 121.95, 121.78, 117.09, 116.89, 116.32, 116.20, 115.98, 115.57, 111.79, 110.84, 100.29, 98.66, 97.99, 97.39, 75.55, 75.30, 74.95, 52.36, 28.30, 28.25, 28.02, 19.39, 19.35, 19.01. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₅₆H₆₀N₉O₉ [M+H]⁺: 1002.4436 found 1002.4511.

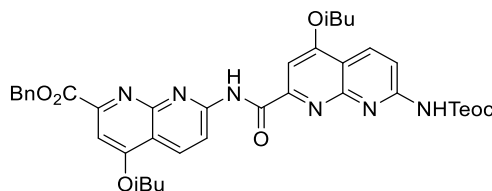


MeO₂C-Q₃N₃-NHBoc 44. Tetramer amine **MeO₂C-Q₃N-NH₂ (42)**, 0.4 mmol, 400 mg) and dimer **BocHN-N₂-CO₂H (43)**, 0.4 mmol, 242 mg) were dissolved in dry chloroform (2 mL). DIPEA (1.6 mmol, 0.28 mL) and PyBOP (1.6 mmol, 833 mg) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 40 °C for 24 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:cyclohexane (20:80 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain to obtain hexamer **44** as a yellow solid (81 %, 514 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.12 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.15 – 8.04 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.64 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.15 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.36 – 4.09 (m, 8H), 3.78 – 3.48 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.60 – 2.38 (m, 3H), 2.25 – 2.04 (m, 3H), 1.44 – 1.22 (m, 27H), 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 9H), 0.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.20, 163.93, 163.78, 163.69, 163.31, 162.64, 162.47, 162.46, 162.43, 162.03, 161.10, 160.74, 159.33, 155.74, 154.31, 153.60, 153.53, 153.36, 152.42, 152.36, 152.14, 151.65, 151.56, 150.36, 148.37, 145.03, 138.63, 138.30, 137.45, 134.73, 134.22, 133.52, 132.90, 132.70, 127.37, 126.93, 125.95, 121.52, 121.25, 121.13, 117.59, 116.79, 116.62, 114.80, 114.66, 113.42, 113.22, 113.22, 113.01, 111.53, 100.73, 100.18, 99.13, 99.08, 98.99, 98.31, 97.83, 81.98, 76.17, 74.96, 74.78, 74.40, 52.01,

28.32, 28.15, 28.14, 27.89, 19.51, 19.41, 19.37, 19.30, 19.29, 19.26, 19.19, 19.16, 18.65. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₈₇H₉₄N₁₅O₁₅ [M+H]⁺: 1588.6976 found 1588.7099.

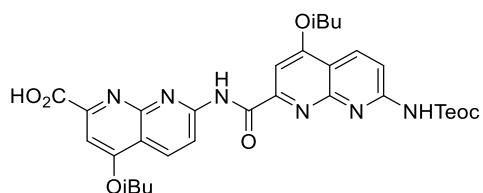


MeO₂C-Q₃N₃-NH₂ 30. Trifluoroacetic acid (1 mL) was added dropwise to a solution of **MeO₂C-Q₃N₃-NH₂** (**44**, 0.32 mmol, 515 mg) in 5 mL of chloroform under nitrogen at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure, the residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain to obtain hexamer **30** as a yellow solid (88 %, 425 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.17 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 11.56 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.04 – 7.93 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.59 – 6.49 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.35 – 4.11 (m, 6H), 3.87 – 3.63 (m, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.56 – 2.41 (m, 2H), 2.36 – 2.08 (m, 4H), 1.34 – 1.05 (m, 28H), 0.87 – 0.51 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.15, 164.02, 163.51, 163.35, 162.90, 162.74, 162.51, 162.39, 162.22, 162.12, 161.85, 160.71, 155.67, 154.87, 154.69, 154.24, 154.11, 152.75, 152.61, 150.04, 148.92, 147.80, 145.76, 139.28, 139.17, 136.99, 135.24, 134.63, 134.58, 134.34, 133.34, 128.26, 127.38, 126.26, 121.92, 121.83, 121.70, 121.58, 117.96, 117.08, 116.46, 115.80, 115.41, 115.32, 114.93, 114.61, 114.51, 114.35, 114.11, 113.81, 113.42, 110.75, 100.38, 99.52, 98.72, 98.21, 97.44, 95.83, 75.95, 75.87, 75.17, 74.98, 74.85, 52.40, 28.45, 28.34, 27.85, 27.68, 19.61, 19.51, 19.40, 19.25, 19.09, 18.98, 18.61. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₈₂H₈₆N₁₅O₁₃ [M+H]⁺: 1488.6451 found 1488.6519.

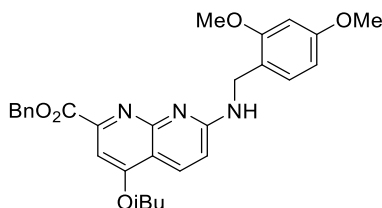


BnO₂C-N₂-NH₂Teoc 47. Amine **BnO₂C-N-NH₂** (**46**, 1.97 mmol, 693 mg) and acid **TeocHN-N-CO₂H** (**20**, 0.4 mmol, 242 mg) were dissolved in dry chloroform (20 mL). DIPEA (7.88 mmol, 1.37 mL) and PyBOP (7.88 mmol, 4.1 g) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 40 °C for 24 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:cyclohexane (30:70 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain dimer **47** as a white solid (88 %, 1.28 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.28 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 3H), 7.45 – 7.30 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.38 – 2.21 (m, 2H), 1.20 – 1.07 (m, 14H), 0.11 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.64, 164.14, 163.48, 163.40, 155.59, 155.05, 154.64, 154.12, 153.42, 152.89, 152.15, 135.78, 134.12, 128.79,

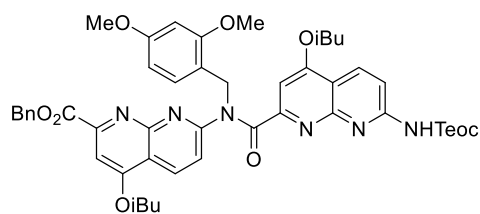
128.63, 128.41, 115.30, 114.94, 114.39, 113.88, 101.26, 98.65, 75.78, 75.63, 67.88, 64.49, 28.21, 19.27, 17.77, -1.38. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₃₉H₄₇N₆O₇Si [M+H]⁺: 739.3197 found 739.3274.



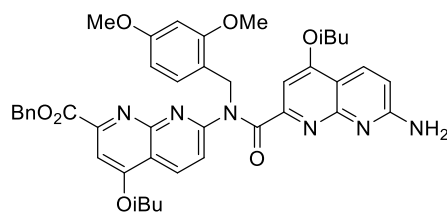
HO₂C-N₂-NHTeoc 48. To a solution of dimer **BnO₂C-N₂-NHTeoc (47, 1.7 mmol, 1.25 g)** in dry DMF (60 mL), Pd/C (10 % w/w, 125 mg) was added at room temperature. The flask was evacuated and then filled with hydrogen (1 atm). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The solution was filtered over celite and washed with CH₂Cl₂. The filtrate was evaporated under reduced pressure to give dimer acid **48** as a white solid (90 %, 0.990 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.26 (s, 1H), 8.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.74 – 7.73 (b, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 2H), 4.12 (dd, J = 6.5, 1.8 Hz, 4H), 2.39 – 2.23 (m, 2H), 1.18 – 1.10 (m, 14H), 0.10 (s, 9H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.63, 164.07, 163.34, 155.09, 154.46, 153.88, 153.36, 152.51, 150.96, 134.44, 134.06, 115.59, 115.08, 114.29, 113.93, 99.77, 98.61, 76.09, 75.81, 65.92, 64.52, 28.21, 28.17, 19.28, 19.22, 17.69, 15.35, -1.43. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₃₂H₄₁N₆O₇Si [M+H]⁺: 649.2728 found 649.2759.



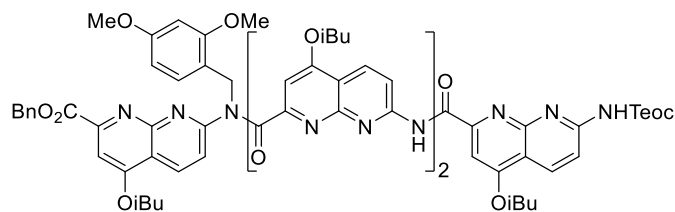
BnO₂C-N(DMB)-NH 49. 2,5-Dimethoxybenzaldehyde (8.56 mmol, 1.42 g) and sodium triacetoxy borohydride (8.56 mmol, 1.81 g) were added to a solution of amine **BnO₂C-N-NH₂ (46, 4.27 mmol, 1.5 g)** in dry THF (10 mL). The reaction mixture was heated at 30 °C for 24 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:cyclohexane (50:50 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of Et₂O to obtain naphthyridine **49** as a white solid (78 %, 1.67 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 5H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.45 – 5.32 (b, 1H), 4.72 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.29 – 2.13 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.18, 163.07, 160.47, 159.81, 158.71, 157.60, 150.81, 136.01, 131.56, 130.42, 128.74, 128.50, 128.24, 119.25, 113.06, 110.84, 104.02, 99.90, 98.68, 75.08, 67.53, 55.44, 55.42, 40.97, 28.22, 19.25. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₉H₃₂N₃O₅ [M+H]⁺: 502.2264 found 502.2345.



BnO₂C-N(DMB)N-NHTeoc 50. Secondary amine **BnO₂C-N(DMB)-NH (49)**, 0.8 mmol, 400 mg) and acid **TeocHN-N-CO₂H (20)**, 0.8 mmol, 232 mg) were dissolved in dry chloroform (4 mL). DIPEA (3.2 mmol, 0.56 mL) and PyBOP (3.2 mmol, 1.66 g) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 40 °C for 48 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:cyclohexane (40:60 vol/vol) and by recycling GPC to obtain dimer **20** as a white solid (58 %, 412 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 4H), 7.40 – 7.28 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.39 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 4H), 4.35 – 4.22 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.30 – 2.08 (m, 2H), 1.10 – 1.02 (m, 14H), 0.06 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.45, 165.54, 163.25, 162.86, 160.15, 158.88, 158.45, 158.09, 155.42, 154.73, 154.00, 153.26, 151.90, 135.73, 133.99, 132.60, 130.33, 128.78, 128.59, 128.43, 120.75, 118.22, 115.13, 112.98, 112.75, 104.21, 101.90, 100.94, 98.07, 75.58, 75.40, 67.84, 64.30, 55.38, 54.96, 46.38, 28.17, 28.09, 27.01, 19.24, 19.20, 17.67, -1.37. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₄₈H₅₇N₆O₉Si [M+H]⁺: 889.3878 found 889.3933.



BnO₂C-N(DMB)N-NH₂ 51. To a solution of dimer **BnO₂C-N(DMB)N-NHTeoc (50)**, 0.5 mmol, 450 mg) in dry THF (2 mL) under nitrogen was added acetic acid (3.5 mmol, 0.2 mL) and a solution 1 M of tetrabutylammonium fluoride in THF (5.0 mmol, 5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The excess of acid was quenched by addition of trimethylamine (3.5 mmol, 0.49 mL) and EtOAc was added. After THF was removed by evaporation and the mixture was washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (3 times), distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, evaporated under reduce pressure and the residue was purified by precipitation from minimum amount of Et₂O to give dimer **51** as white solid (76 %, 283 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.39 (m, 5H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.27 – 2.04 (m, 2H), 1.04 (dd, *J* = 8.0, 6.7 Hz, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.93, 165.00, 163.16, 162.74, 161.25, 160.17, 159.79, 157.99, 156.06, 155.74, 155.09, 151.47, 135.42, 131.13, 131.03, 129.40, 128.45, 128.32, 128.25, 122.07, 118.49, 114.39, 113.59, 108.90, 103.71, 101.82, 98.99, 97.94, 75.14, 74.84, 67.59, 55.11, 54.80, 47.68, 27.98, 27.86, 19.09, 18.98. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₄₂H₄₅N₆O₇ [M+H]⁺: 745.3271 found 745.3330.



BnO₂C-N(DMB)N₃-NHTeoc 31. Dimer amine **BnO₂C-N(DMB)N-NH₂ (51, 0.35 mmol, 260 mg)** and dimer acid **HO₂C-N₂-NHTeoc (48, 0.35 mmol, 226 mg)** were dissolved in dry THF (3.5 mL). DIPEA (1.04 mmol, 0.18 mL) and PyBOP (1.74 mmol, 900 mg) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 40 °C for 4 hours. Et₂O was added to precipitate the excess of PyBOP, which was removed by filtration. Solvents from the filtrate were removed under reduced pressure and the residue was purified by recycling GPC to obtain tetramer **31** as a white solid (60 %, 287 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.12 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.60 – 8.50 (m, 3H), 8.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.42 – 4.29 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 4H), 3.96 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.41 – 2.12 (m, 4H), 1.16 (dd, J = 6.7, 2.5 Hz, 12H), 1.12 – 1.07 (m, 8H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.06 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.33, 165.52, 164.02, 163.87, 163.63, 163.36, 163.22, 162.69, 160.07, 159.25, 158.33, 158.04, 155.30, 154.99, 154.84, 154.73, 154.62, 154.28, 153.47, 153.39, 152.94, 151.69, 135.66, 134.21, 134.06, 133.79, 132.92, 130.25, 129.69, 128.58, 128.41, 128.21, 120.82, 118.02, 115.46, 115.16, 115.07, 114.53, 114.38, 113.85, 113.80, 104.15, 101.91, 101.30, 99.03, 98.74, 98.18, 77.59, 77.16, 76.74, 75.70, 75.43, 75.29, 67.63, 64.41, 55.34, 54.95, 46.66, 28.12, 28.06, 27.98, 19.20, 19.17, 19.15, 17.69, -1.48. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₇₄H₈₃N₁₂O₁₃Si [M+H]⁺: 1376.5894 found 1376.5980.

III.4 Methods for SPS synthesis

Solid phase synthesis (SPS) was carried out using a CEM Discover Bio - Manual Microwave Peptide Synthesizer. The mixture of the microwave-assisted reaction was placed in the proprietary reactor vessel and the temperature of the reaction was controlled by an optical fibre probe which was internal to the reaction mixture and linked to an IR detector.

Standard Protocol for Fmoc Removal. A 20 % (vol/vol) solution of piperidine in DMF was added to the resin. The resulting mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. After filtration, the procedure was repeated twice. Then, the resin was washed with DMF, MeOH, and DCM (2 x each).

Standard Protocol for TFA Cleavage. A 2 % (vol/vol) solution of TFA in DCM was added to the resin. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The resulting mixture was filtrated and the filtrate was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure.

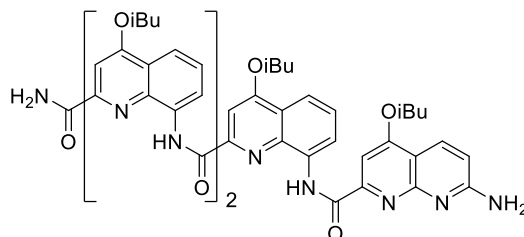
Standard Protocol for first monomer anchoring. A solution of **HO₂C-Q-NHFmoc (54, 0.18 mmol, 86 mg)** in 4 mL of DMF was added to the Sieber amine resin. DIPEA (0.36 mmol, 0.06 mL), HOBT (0.18 mmol, 28 mg) and HBTU (0.18 mmol, 68 mg) were added and the reaction mixture was treated with microwaves (25 W, 70 °C) for 10 minutes. After filtration, the procedure was repeated once. The resulting mixture was filtrated and washed with DMF, MeOH, and DCM (2 x each). Then, unreacted amine were capped. DIPEA (1.2 mmol, 0.2 mL) in 4 mL of DMF was added to the resin. Acetic anhydride (0.6 mmol, 0.06 mL) was added and the reaction mixture was treated with microwaves (50 W, 50 °C) for 5 minutes. After filtration, the procedure

was repeated once. The resulting mixture was filtrated and washed with DMF, MeOH, and DCM (2 x each) to obtain Sieber amine resin with a loading of 0.2 mmol.g⁻¹.

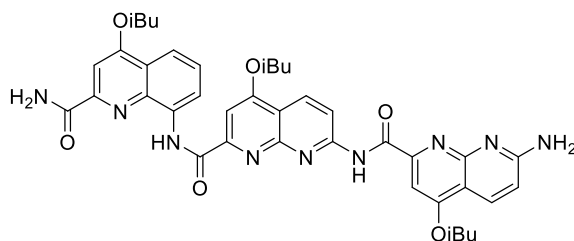
Standard Protocol for quinoline-quinoline coupling. The introduction of the subsequent quinoline was done using the SPS procedures with 5 min reaction.^[24] Oxalyl chloride was used instead of Ghosez reagent for monomer activation.

Standard Protocol for quinoline-naphtyridine coupling. The introduction of naphtyridine was done using the SPS procedures with 15 min reaction.^[Error! Bookmark not defined.] Oxalyl chloride was used instead of Ghosez reagent for monomer activation.

Standard Protocol for naphtyridine-naphtyridine coupling. Acid **FmocHN-N-CO₂H.HCl (38)**, 0.2 mmol, 104 mg) was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. This solid was dissolved in 1 mL of CHCl₃ and was added to the resin (0.04 mmol). DIPEA (0.4 mmol, 0.07 mL), PyBOP (0.4 mmol, 208 mg) were added and the reaction mixture was heated at 50 °C for 4 hours. After filtration, the procedure was repeated once. The resulting mixture was filtrated and washed with DMF, MeOH, and DCM (2 x each).



H₂NOC-QN₂-NH₂ 68. Compound **68** was synthesized using the SPS standard protocol. The crude product (>99 % purity determined ¹H NMR) was purified by recycling GPC to obtain tetramer **68** as a yellow solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.16 (s, 1H), 11.63 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.40 – 8.31 (b, 2H), 8.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 3H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 17.7 Hz, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.59 – 4.28 (b, 2H), 4.21 – 3.75 (m, 8H), 2.44 – 2.19 (m, 4H), 1.29 – 1.08 (m, 24H). HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₅₅H₅₉N₁₀O₈ [M+H]⁺: 987.4439 found 987.4727.



H₂NOC-QN₂-NH₂ 67. Compound **67** was synthesized using the SPS standard protocol. The crude product (97 % purity determined ¹H NMR) was purified by recycling GPC to obtain trimer **67** as a yellow solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.20 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 – 8.43 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.45 (dt, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.13 – 3.98 (m, 6H), 2.36 – 2.18 (m, 3H), 1.22 – 1.06 (m, 18H). HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₄₀H₄₄N₉O₆ [M+H]⁺: 746.3336 found 746.3358.

Chapitre II : Conception et synthèse de détecteurs moléculaires hélicoïdaux fluorescents pour le dosage spécifique de l'acide tartrique

I. Les détecteurs moléculaires pour le dosage de saccharides et de l'acide tartrique

I.1 Dosage de monosaccharides par des détecteurs moléculaires fluorescents à transfert d'électron photoinduit

a. Principe des détecteurs fluorescents « turn-on » à transfert d'électron photoinduit

Du milieu des années 80 aux années 90, le groupe du professeur Amilra P. de Silva était parmi les premiers groupes de chimie supramoléculaire, à avoir combiné la chimie hôte-invité et la fluorescence. Ces premiers détecteurs optiques étaient constitués d'un éther-couronne attaché *via* un espaceur à un fluorophore capable d'effectuer un transfert d'électron photoinduit (*photoinduced electron transfer*, PET).^[29] Ces types de détecteurs sont appelés « *turn-on* », puisqu'ils ont l'avantage de produire une augmentation de leur signal.

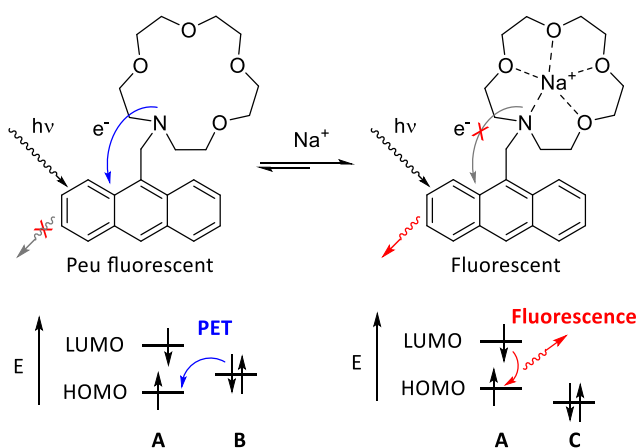


Figure 27. Structure et principe des premiers détecteurs fluorescents à PET. Orbitales frontières du (A) fluorophore à l'état excité, (B) récepteur non complexé, (C) récepteur complexé.

[29] A. P. de Silva ; S. A. de Silva, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, 1709.

Lors du passage à l'état excité, après irradiation lumineuse, un électron de la plus haute orbitale moléculaire occupée (*highest occupied molecular orbital*, HOMO) du fluorophore est promu vers la plus basse orbitale moléculaire vacante (*lowest unoccupied molecular orbital*, LUMO). Un transfert d'électron se produit ensuite de l'HOMO du récepteur non complexé vers l'orbitale semi occupée de plus basse énergie (*singly occupied molecular orbital 1*, SOMO1) précédemment formée par excitation du fluorophore (**Figure 27**). Ce transfert d'électron photoinduit empêche le retour de l'électron de la SOMO2 vers son état initial, bloquant ainsi la fluorescence du fluorophore.

Après complexation du sodium sur le récepteur, le niveau d'énergie de son HOMO passe en dessous du niveau de l'HOMO du fluorophore (**Figure 27**). En conséquence, le transfert d'électron n'est plus possible et l'électron de la SOMO2 du fluorophore peut retourner à son état initial en émettant de la fluorescence. En d'autres termes, l'addition du sodium se traduit par une augmentation de l'intensité de fluorescence. Plus précisément, le rendement quantique du détecteur est augmenté de 0,003 à 0,057 après complexation avec le sodium dans le méthanol (soit un facteur d'augmentation de 19).

En 1996, le groupe du professeur A. P. de Silva, propose une nouvelle version de sa sonde en incorporant un éther lariat (**Figure 28**) permettant une meilleure sélectivité pour le sodium dans un mélange eau/méthanol 1:1 (vol/vol).^[30] Les éthers lariats sont des éther-couronnes qui possèdent une ou des chaînes latérales (généralement attachées sur l'azote d'un aza-éther-couronne) qui participent à la complexation du métal. Ici, les groupements méthoxyles en *ortho* de l'azote sont utilisés pour aider la complexation, ce qui se traduit par une augmentation de la constante d'association du sodium (de 200 M⁻¹ à 1 250 M⁻¹) et de la sélectivité par rapport au potassium (de 0,7 à 20) dans leur système de solvants respectifs. De plus, l'anthracène précédemment utilisé est remplacé par un fluorophore 1,3,5-triaryl-2-pyrazoline, permettant une augmentation du rendement quantique après complexation avec le métal (de 0,057 à 0,31) dans les systèmes de solvants respectivement utilisés.

[30] A. P. de Silva, H. Q. Nimal Gunaratne, T. Gunnlaugsson, M. Nieuwenhuizen A.P. de Silva, *Chem. Commun.*, **1996**, 1967.

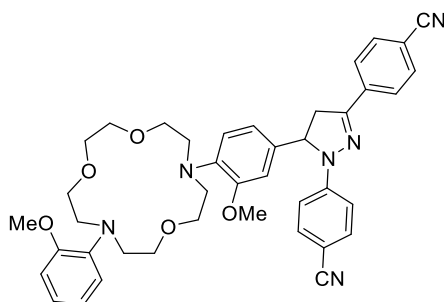


Figure 28. Structure du détecteur fluorescent à PET utilisant un éther lariat développé par de Silva

Ces systèmes ont été adaptés pour fournir des réponses différentes pour la détection d'autres ions tels que le calcium^[31] et le potassium^[32] et sont utilisés pour mesurer des concentrations ionique dans le sang humain et animal en temps réel.^[33]

b. Reconnaissance de monosaccharides par des détecteurs fluorescents « *turn-on* » à PET

En début de l'année 2015, le professeur Tony. D. James et ses collaborateurs ont introduit au public une nouvelle sonde pour le glucose utilisant la chimie supramoléculaire.^[34] Ce détecteur est basé sur la chimie développée par Tony D. James et Seiji Shinkai 20 ans plus tôt.^[35] Le système est constitué d'un acide phénylboronique muni d'une méthylamine en *ortho* qui joue le rôle de récepteur pour saccharides et d'un fluorophore anthracène capable d'accepter un transfert d'électron en provenance de l'amine à pH physiologique.

[31] J.R. Lakowicz, H. Szmecinski, M. L. Johnson, *J. Fluoresc.*, **1992**, 2, 47.

[32] K. Golchini, M. Mackovic-Basic, S. A. Gharib, D. Masilamani, M. E. Lucas, I. Kurtz, *Am. J. Physiol.*, **1990**, 258, F438.

[33] I. V. Kolesnichenko; E. V. Anslyn, *Chem., Soc. Rev.*, **2017**, 46, 2385.

[34] B. C. Crane, N. P. Barwell, P. Gopal, M. Gopichand, T. Higgs, T. D. James, C. M. Jones, A. Mackenzie, K. P. Mulavisala; W. Paterson, *J. Diabetes Sci. Technol.*, **2015**, 9, 751.

[35] T. D. James, S. Shinkai, *S. Top. Curr. Chem.*, **2002**, 218, 159.

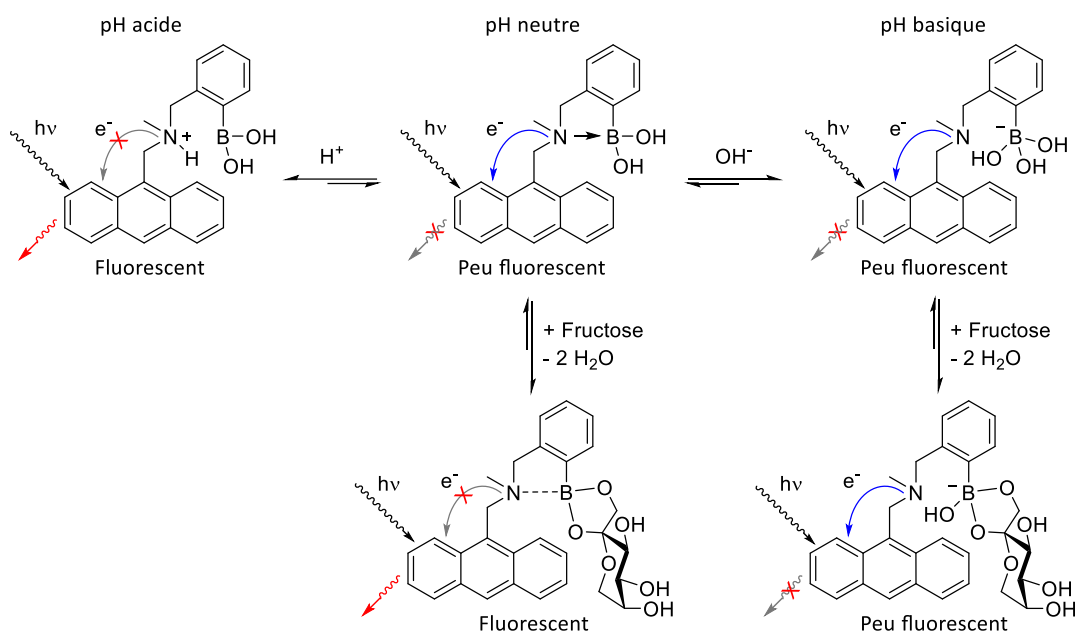


Figure 29. Turn on de fluorescence après complexation du fructose à pH neutre (physiologique).

La complexation des saccharides par les acides boroniques est connue depuis le début du vingtième siècle avec les travaux pionniers de Böeseken de 1911 à 1940, portant sur l'élucidation structurale d'une panoplie de saccharides et autres composés constitués d'hydroxyles.^[36] Ce type de récepteur possède intrinsèquement une sélectivité pour le fructose par rapport aux autres sucres.^[37] La détection du fructose par ces acides met à profit l'interaction existant entre l'acide *o*-méthylphénylboronique (acide de Lewis) et l'amine tertiaire (base de Lewis) à proximité (**Figure 29**).^[38]

Bien que la nature exacte de l'interaction entre l'amine et le bore continue à faire débat, il est clair qu'une interaction existe et cette dernière apporte deux avantages distincts. Premièrement, l'interaction diminue le pK_a de l'acide boronique comme l'a décrit Wulff.^[39] Cet effet permet d'effectuer la reconnaissance à pH neutre (physiologique). Deuxièmement, la contraction de l'angle de la liaison O-B-O de l'acide boronique après complexation du saccharide est associée à une augmentation de l'acidité du bore central. Cette augmentation d'acidité favorise l'interaction de Lewis

[36] J. Böeseken, *Adv Carbohydr Chem*, **1949**, 4, 189.

[37] J. Yoon, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5874.

[38] T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *J Chem Soc, Chem Commun*, **1994**, 477.

[39] G. Wulff, *Pure Appl Chem*, **1982**, 54, 2093.

entre le bore et l'azote, ce qui perturbe le PET en direction du fluorophore. La réduction du pK_a de l'acide boronique complexant un saccharide provoque ainsi un changement net sur la fluorescence qui se traduit par une augmentation de son intensité (*turn on*).

c. Dosage du glucose par des détecteurs fluorescents « *turn-on* » à PET

Le détecteur précédant, sélectif du fructose, a été amélioré par James et Shinkai en 1994 et 1995 avec l'introduction d'un second acide boronique, le rendant capable de reconnaître sélectivement le glucose^[40] (**Figure 30**) et énantiosélectivement le *D*-glucose.^[41] Ces systèmes récepteur-fluorophore-récepteur possèdent le même avantage que précédemment, en utilisant du PET pour fournir un *turn on* de fluorescence en présence du saccharide. Pour restaurer la fluorescence de l'antracène (ou du binaphtalyle dans le cas du détecteur énantiosélectif), les deux acides boroniques doivent être liés, soit sous forme de complexe acyclique 2:1, soit sous forme de complexe cyclique 1:1 (saccharide/détecteur). Par l'action coopérative des deux acides boroniques et l'utilisation d'espaceur adéquat, ce système est capable de former un macrocycle rigide stable avec le glucose dans un mode d'association 1:1. La possibilité de former ce macrocycle avec uniquement le glucose se traduit par une forte augmentation de la constante d'association ($4\ 000\ M^{-1}$ pour le glucose contre $320\ M^{-1}$ pour le fructose) dans un mélange eau/méthanol 2:1 (vol/vol) à pH 7,77.

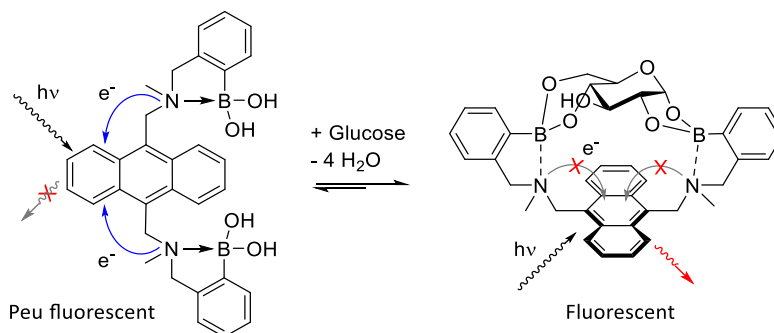


Figure 30. Détecteur à PET sélectif du glucose de James.

[40] T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *Angew Chem Int Ed Engl*, **1994**, 33, 2207.

[41] T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *Nature*, **1995**, 374, 345.

Ce type de détecteur a été utilisé par James dans le système *GlySure Continuous Intravascular Glucose Monitoring Sensor* (CIGMS).^[42] Ce détecteur spécifique pour le glucose a été intégré dans une voie veineuse centrale puis inséré dans la veine jugulaire interne droite de patient en soin intensif. Ce dispositif permet le contrôle continu du taux de glucose, avec une plus grande précision par rapport aux méthodes conventionnelles.^[34]

I.2 Dosage de l'acide tartrique par des détecteurs moléculaires fluorescents à PET

a. Dosage du tartrate par des détecteurs fluorescents à PET

En 2002, Todd A. Houston utilise les récepteurs développés par Shinkai et James pour la détection du tartrate dans l'eau.^[43] En effet, selon l'étude de Pizer sur la complexation des acides boroniques avec les 1,2-diols, le pK_a du ligand bidantate est une bonne indication sur l'affinité avec les acides boroniques.^[44] Ainsi, les récepteurs de Shinkai possèdent une bonne affinité pour les acides α -hydroxycarboxyliques.

Le récepteur utilisé est un système récepteur-fluorophore-récepteur, possédant deux acides boroniques et un binaphtyle jouant le rôle de fluorophore.^[41] L'étude utilise un mélange racémique du tartrate et du récepteur (qui possède une chiralité axiale).

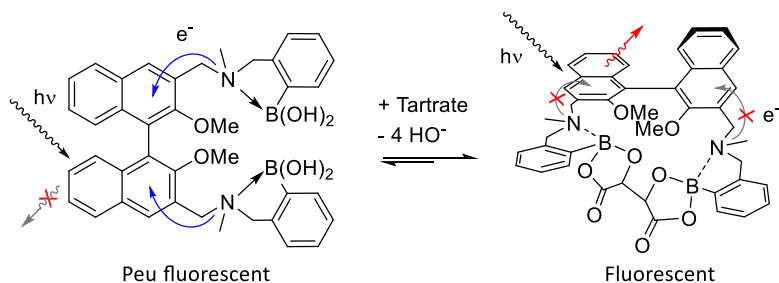


Figure 31. Détecteur à PET de Shinkai utilisé par Houston pour la détection du tartrate.

[42] www.glysure.com

[43] C. W. Gray Jr, A. Houston, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5426.

[44] L. Babcock, R. Pizer, *Inorg. Chem.*, **1980**, 19, 56.

Comme pour le cas du glucose, l'action coopérative des deux acides boroniques permet la formation d'un complexe macrocyclique 1:1 (tartrate/récepteur) (**Figure 31**) ce qui se traduit par une forte affinité dans l'eau ($K_a = 1\ 400\ \text{M}^{-1}$). De plus, par l'absence d'un groupe hydroxyle par rapport au tartrate, le malate ne bénéficie pas de cet effet coopératif, le récepteur de Shinkai possède ainsi une plus faible affinité pour ce dernier ($K_a = 125\ \text{M}^{-1}$ soit une sélectivité d'un facteur 11).

b. Reconnaissance énantiosélective de tartrate par des détecteurs fluorescents « *turn-on* » à PET

Bien que les travaux de Houston suggèrent une diastéréosélectivité du récepteur, c'est en 2004 que James propose la reconnaissance énantiosélective du tartrate^[45] par un nouveau système récepteur-fluorophore-récepteur basé sur les acides boroniques (**Figure 32**). Ce design utilise un anthracène, plus rigide et possédant de meilleures propriétés de fluorescence. De plus, les centres chiraux sont plus proches des éléments de reconnaissance (acides boroniques) octroyant une bonne énantiosélectivité.

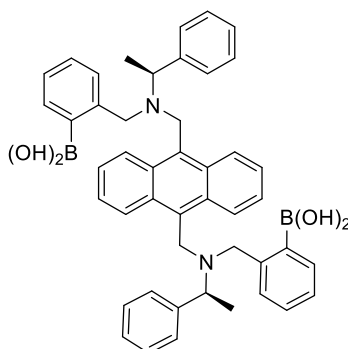


Figure 32. Enantiomère R,R du détecteur de James.

Lorsque l'énantiomère R,R du détecteur est utilisé pour doser l'acide *D*-tartrique dans un mélange eau/méthanol 1:1 (vol/vol) à pH 8.4, une augmentation de fluorescence d'un facteur 8,9 est observée alors qu'elle est seulement de 1,5 pour l'acide *L*-tartrique dans les mêmes conditions. La constante

[45] J. Zhao, M. G. Davidson, M. F. Mahon, G. Kociok-Köhn, T. D. James, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 16179.

d'association de ce récepteur pour l'acide *D*-tartrique est de 616 M^{-1} et est trop faible pour être déterminé pour l'acide *L*-tartrique.

c. Reconnaissance énantiosélective de tartrate par des détecteurs à PET dans l'eau

La reconnaissance des anions en milieu aqueux est nécessaire pour de nombreuses applications, elle est cependant particulièrement difficile.^[46] En effet, la stabilisation des anions par solvatación rend moins favorable la formation de complexe avec les récepteurs. Dans cette optique, Andrea Bencini a utilisé un détecteur à PET de type récepteur-fluorophore-récepteur, avec deux polyammonium capables de reconnaître le tartrate par liaisons hydrogène et interactions charge-charge.^[47] Le BINOL joue le rôle de fluorophore et permet une reconnaissance énantiosélective.

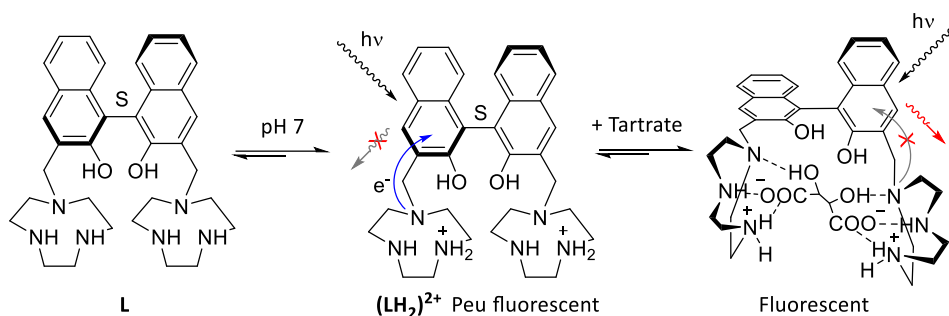


Figure 33. Détecteur de Bencini pour le dosage énantiosélectif de l'acide tartrique dans l'eau à pH 7.

A pH 7, le détecteur existe majoritairement sous sa forme chargée **(LH₂)²⁺** (**Figure 33**) avec la protonation localisée sur des amines secondaires plutôt que sur les amines tertiaires.^[48] A ce pH, l'acide tartrique est majoritairement sous forme de tartrate. La forte interaction entre les charges de signe opposé et les liaisons hydrogène assurent une forte complexation entre les deux espèces dans l'eau ($K_a = 630\,000 \text{ M}^{-1}$). De plus, la présence du *S*-BINOL permet une reconnaissance chirale puisque l'addition du *L*-tartrate augmente huit fois plus la fluorescence que l'autre énantiomère.

[46] X. Zhang, J. Yin, J. Yoon, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 4918.

[47] A. Bencini, C. Coluccini, A. Garau, C. Giorgi, V. Lippolis, L. Messori, D. Pasini, S. Puccioni, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 10428.

[48] P. Gale, E. T. Gunlaugsson, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 3595 – 3596.

I.3 Dosage de monosaccharides par des détecteurs moléculaires fluorescents à transfert de charge photoinduit

a. Principe des détecteurs moléculaires fluorescents à ICT photoinduit

Lors de l'excitation photoinduite d'un fluorophore constitué d'un groupement donneur conjugué à un groupement accepteur d'électrons, un transfert de charge interne (*internal charge transfer, ICT*) se produit du donneur vers l'accepteur. Ce transfert peut avoir lieu sur une longue distance et ainsi être associé à des changements importants du moment dipolaire, particulièrement sensible à l'environnement. L'interaction d'un cation ou d'un anion avec le donneur ou l'accepteur modifie ainsi les propriétés photophysiques du fluorophore.^[49]

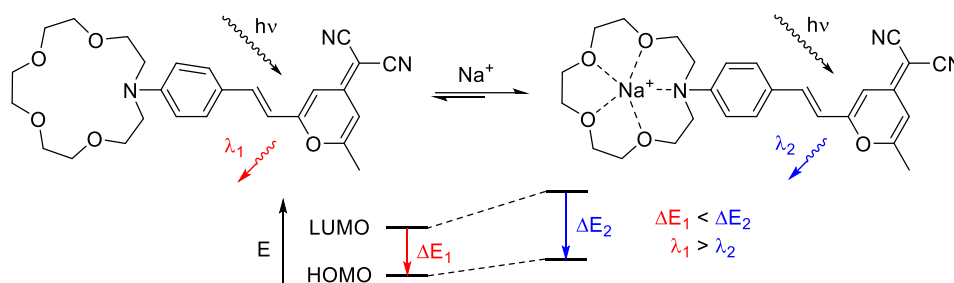


Figure 34. Détecteur à ICT conçue par Valeur en 1989.

En 1989, le groupe du professeur Bernard Valeur présente l'un des premiers détecteurs à ICT capable de doser des métaux.^[50] Le système est constitué d'un aza-éther-couronne remplaçant la diméthylamine du merocyanine. La complexation du sodium avec l'amine du fluorophore diminue le caractère donneur de ce dernier. La diminution de la conjugaison électronique provoque un déplacement hypsochrome du spectre d'absorption ainsi qu'une diminution de l'absorption (**Figure 34**). De plus, le spectre d'émission de fluorescence est déplacé dans la même direction que le spectre d'absorption. Enfin, dans cet exemple, la complexation s'accompagne d'une diminution du rendement quantique.

[49] H. G. Loehr, F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.*, **1985**, 18, 65.

[50] J. Bourson, B. Valeur, *J. Phys. Chem.*, **1989**, 93, 3871.

Au contraire, la complexation d'un anion avec un groupement accepteur, augmente son pouvoir accepteur, provoquant un déplacement bathochrome du spectre d'absorption ainsi qu'une augmentation de l'absorption molaire. De même que précédemment, la complexation peut s'accompagner de changements du rendement quantique et du temps de vie.^[51]

b. Utilisation de détecteurs moléculaires fluorescents à ICT pour le dosage de monosaccharides

Bien que les détecteurs fluorescents à ICT soient principalement utilisés pour la détection de métaux, il existe quelques exemples portant sur le dosage d'analytes organiques neutres. En 1995, Shinkai publie ses recherches sur la détection de saccharides.^[52] Le détecteur est constitué d'un acide phénylboronique pour la reconnaissance de sucres ainsi qu'une méthylamine attachée à une coumarine (**Figure 35**).

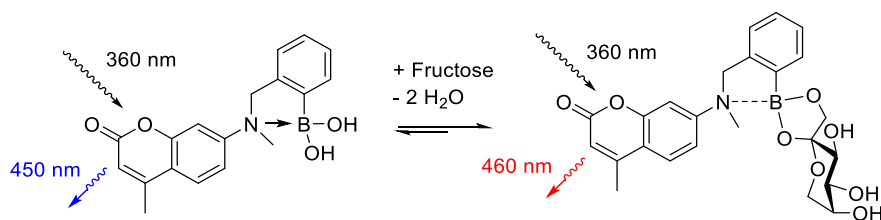


Figure 35. Dosage du fructose par le détecteur moléculaire fluorescent à ICT de Shinkai.

Comme pour les détecteurs à PET avec un monoacide boronique, le récepteur possède une plus grande affinité pour le fructose par rapport aux autres saccharides. La complexation de ce dernier avec le récepteur ($K_a = 26 \text{ M}^{-1}$ dans un mélange eau/méthanol 1:1, vol/vol) provoque un déplacement bathochrome du spectre d'absorption et d'émission de fluorescence (de 450 à 460 nm) ainsi qu'une diminution du rendement quantique. La faible constante d'association peut être expliquée par la faible basicité de l'amine aromatique, moins apte à former une liaison B-N stabilisant le complexe.

[51] B. Valeur, I. Leray, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 205, 3.

[52] K. R. A. S. Sandanayake, S. Imazu T. D. James, S. Mikami, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1995**, 139.

Ce concept de récepteur a été amélioré par James en 2001, en remplaçant la coumarine par un benzyle ayant l'avantage de moins diminuer la basicité de l'amine.^[53] Ainsi, la constante d'association entre le récepteur et le fructose est de 85 M^{-1} dans un mélange eau/méthanol 1:1 (vol/vol) à pH 8,21. De plus, l'intensité de fluorescence augmente et subit un effet hypsochrome (de 404 à 362 nm) avec l'augmentation de la concentration en fructose.

c. Détecteur moléculaire fluorescent à ICT pour le dosage sélectif du glucose

Une année plus tard, en 2002, James présente un détecteur à ICT suivant le design précédent et possédant deux acides boroniques capables de reconnaître spécifiquement le glucose.^[54]

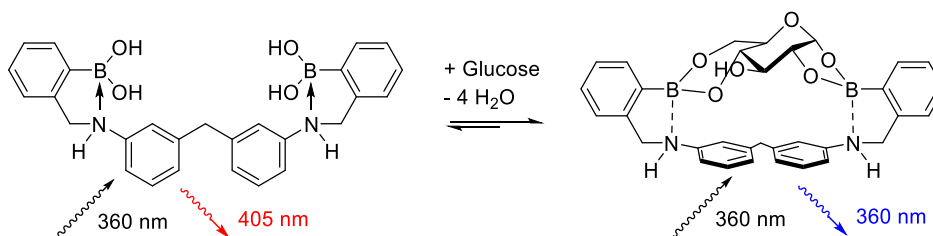


Figure 36. Détecteur fluorescent à ICT sélectif du glucose de James.

Par l'action coopérative des deux acides boroniques, permettant la formation d'un macrocycle avec le glucose (**Figure 36**), ce récepteur possède une affinité de 140 M^{-1} pour le glucose contre 55 M^{-1} pour le fructose (soit une sélectivité de 2,5) dans un mélange eau/méthanol 1:1 (vol/vol) à pH 8,21. L'intensité de fluorescence augmente et subit un effet hypsochrome (de 405 à 360 nm) en fonction de la concentration en glucose.

[53] S. Arimori, L. I. Bosch, C. J. Ward, T. D. James, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4553.

[54] S. Arimori, L. I. Bosch, C. J. Ward, T. D. James, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 911.

I.4 Sondes moléculaires à déplacement d'indicateur pour le dosage de l'acide tartrique

a. Principe des sondes moléculaire à déplacement d'indicateur

Dans un dosage à déplacement d'indicateur (*Indicator displacement assay*, IDA), un indicateur est dans un premier temps complexé par interaction supramoléculaire sur le récepteur. Ensuite, un analyte compétiteur est introduit dans le système provoquant la libération de l'indicateur du récepteur. Cette libération s'accompagne d'un changement de signal spectroscopique (IR, UV, fluorescence...) de l'ensemble moléculaire.^[55]

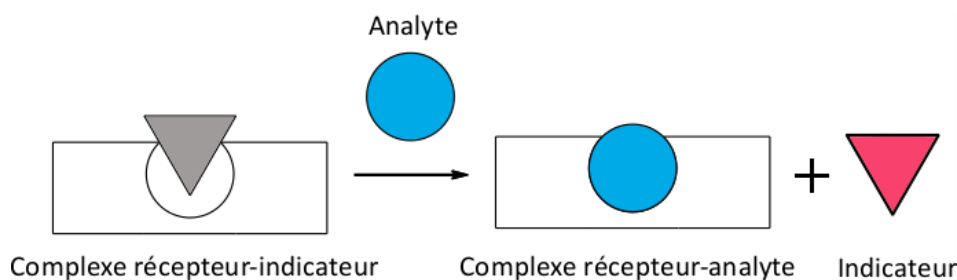


Figure 37. Représentation schématique des systèmes utilisés dans les dosages à IDA.

Puisque ce type de dosage est basé sur un déplacement d'équilibre entre la complexation de l'indicateur et de la complexation de l'analyte, la constante d'association indicateur-récepteur doit être inférieure à celle analyte-récepteur.

b. Reconnaissance du tartrate par une sonde à déplacement d'indicateur

En 1999, E. V. Anslyn publie l'une des premières utilisations de sonde moléculaire pour la quantification des tartrates dans différentes boissons.^[56] Le récepteur utilisé est conçu pour être sélectif du tartrate en utilisant un acide boronique pour complexer les 1,2-diols et un groupe guanidinium d'aminoimidazoline pour lier les carboxylates. Le dosage de l'acide tartrique est effectué par spectroscopie d'absorption UV, en suivant le changement du spectre d'un indicateur coloré

[55] S. L. Wiskur, H. Ait-Haddou, J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 963.

[56] J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 3666.

(alizarine complexone) en compétition avec le tartrate pour la complexation du récepteur (**Figure 38**). L'alizarine complexone est un bon candidat pour entrer en compétitions avec le tartrate puisqu'il possède un diol-1,2 (le catéchol) et deux acides carboxyliques capables de se complexer au récepteur.

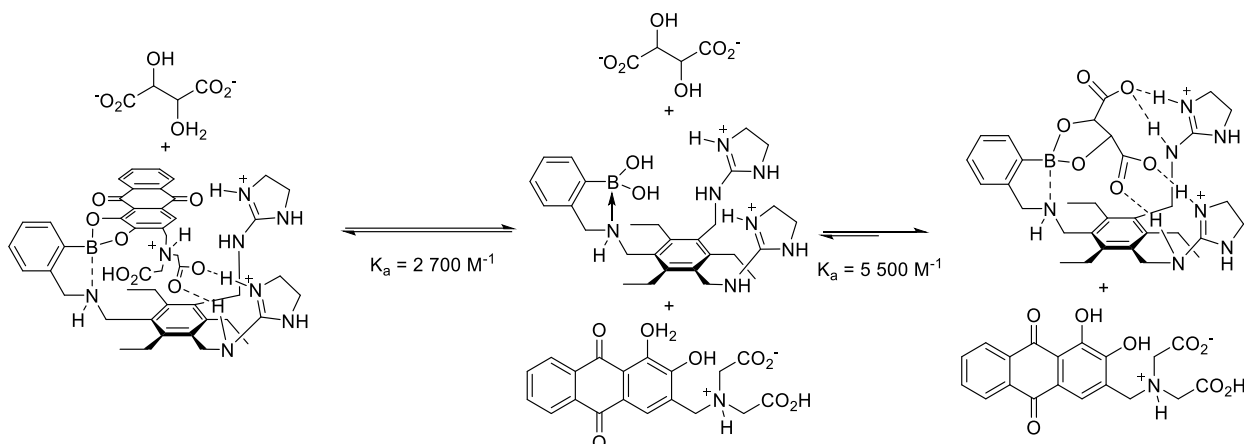


Figure 38. Dosage du tartrate par déplacement d'indicateur conçu par Anslyn en 1999.

La formation du complexe indicateur-récepteur est confirmée par un changement de couleur du bordeaux ($\lambda_{\text{max}} = 525\text{ nm}$) au jaune-orange ($\lambda_{\text{max}} = 450\text{ nm}$) après addition du récepteur à une solution d'alizarine complexone dans un mélange eau/méthanol 3:1 (vol/vol) à pH 7,3. Ce changement de couleur a été attribué à un changement du degré de protonation du phénol de l'alizarine après coordination avec l'acide boronique du récepteur et la formation d'ester boronique. L'addition du tartrate à ce mélange provoque un changement de couleur du jaune-orange au bordeaux dû à la complexation de ce dernier avec le récepteur et la libération concomitante de l'alizarine complexone. Ainsi, le dosage des tartrates peut être effectué en suivant les changements d'absorption à 450 nm.

Le récepteur possède une grande affinité pour le tartrate ($K_a = 55\,000\text{ M}^{-1}$) ainsi qu'une bonne sélectivité par rapport aux saccharides, tels que le glucose ($K_a = 160\text{ M}^{-1}$, soit une sélectivité de 370). Il montre également une bonne sélectivité par rapport aux autres acides α -hydroxycarboxyliques à l'exception du malate ($K_a = 48\,000\text{ M}^{-1}$, soit une sélectivité de 1,15). Après de nouvelles études thermodynamique menées sur la préférence des acides boroniques^[57] et sur la liaison B-N^[58], une révision de la complexation a été envisagée par Anslyn (**Figure 39**). Cette complexation permet de

[57] S. L. Wiskur, J. T. Lavigne, A. Metzger, S. Tobey, V. Lynch, E. V. Anslyn, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 16, 521.

[58] L. Zhu, S. H. Shabbir, M. Gray, V. M. Lynch, S. Sorey, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 1222.

d'expliquer le manque de sélectivité existant entre tartrate et malate puisqu'un seul hydroxyle du tartrate est lié à l'acide boronique.

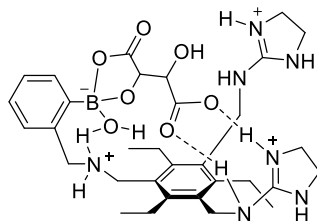


Figure 39. Structure révisée de la complexation du tartrate.

En 2001, E. V. Anslyn utilise un récepteur muni de deux acides boroniques (Figure 40) pour le dosage du gallate par déplacement d'indicateur (violet de pyrocatechol) dans le Scotch whiskies.^[59] Ce récepteur possède également une excellente affinité pour l'acide tartrique ($K_a = 140\,000\text{ M}^{-1}$) ainsi qu'une meilleure sélectivité par rapport au malate ($K_a = 15\,000\text{ M}^{-1}$, soit une sélectivité d'un facteur 9) dans un mélange eau/méthanol 3:1 (vol/vol) à pH 7,3.^[57]

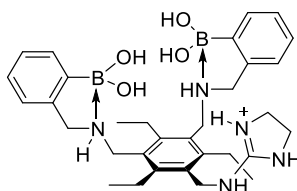


Figure 40. Récepteur du gallate conçu par Anslyn en 2001.

c. Dosage des tartrates et malates par DCL

Les mélanges de composés formés par chimie combinatoire sous contrôle thermodynamique sont généralement appelés ensemble dynamique combinatoire (*dynamic combinatorial libraries*, DCL).^[60] Les DCL sont capables de s'adapter à leur environnement : l'addition d'une molécule donnée interagissant sélectivement avec certains membres de l'ensemble provoque une rééquilibration du système. Cette adaptation permet d'identifier le (ou les) constituant(s) du système possédant la plus grande affinité pour la molécule additionnée. Inversement, en connaissant l'affinité de tous les

[59] S. L. Wiskur, E.V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 10109.

[60] J. Li, P. Nowak, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 9222.

membres du système, il est possible de déterminer la concentration d'une molécule ciblée. En combinant plusieurs indicateurs et récepteurs, les DLC peuvent ainsi être utilisées comme détecteurs.^[61]

Les deux récepteurs précédemment présentés ainsi que deux indicateurs (**Figure 41**) ont été utilisés par Anslyn en 2003 pour former un ensemble dynamique combinatoire capable de doser simultanément tartrates et malates.^[62]

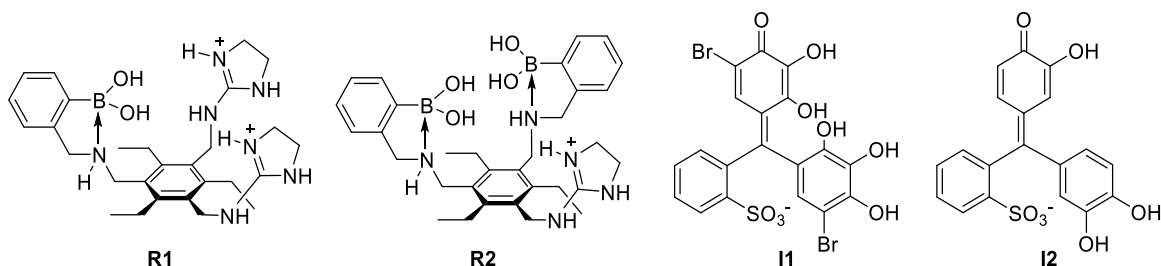


Figure 41. Composants de l'assemblage dynamique utilisé par Anslyn en 2003. (**R1**) Détecteur tartrate/malate. (**R2**) Détecteur tartrate. (**I1**) Rouge de bromopyrogallol. (**I2**) violet de pyrocatechol.

Le récepteur **R1** possède une affinité similaire pour les tartrates et les malates tandis que le récepteur **R2** à une plus grande affinité pour les tartrates. Les deux indicateurs, le Rouge de bromopyrogallol **I1** ($\lambda_{\text{max}} = 567 \text{ nm}$), et le violet de pyrocatechol **I2** ($\lambda_{\text{max}} = 445 \text{ nm}$) possèdent des longueurs d'onde d'absorption maximale suffisamment différentes pour les distinguer. De plus, ils possèdent tous deux un groupe catéchol permettant une complexation avec les acides boroniques des récepteurs.

Plusieurs spectres UV-visible ont été mesurés à partir de solutions contenant le même mélange de **R1**, **R2**, **I1** et **I2** et après addition simultanée de différentes concentrations de tartrates et malates. Cette série de donnée de spectres UV-visible en fonction des concentrations en tartrates/malates, a ensuite été donnée à un réseau de neurones artificiels pour apprentissage. Une fois le réseau entraîné, l'algorithme est capable de déterminer la concentration en tartrates et en malates de solutions qui lui sont inconnues avec une précision de l'ordre de 6 %.

[61] A. Buryak, K. Severin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 7935.

[62] S. L. Wiskur, P. N. Floriano, E.V. Anslyn, J. T. McDevitt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 2070.

II. Conception et synthèse de capsules fluorescentes spécifiques à l'acide tartrique

II.1 Conception et synthèse d'un monomère fluorescent

a. Design d'une capsule fluorescente

Afin de transformer la capsule spécifique de l'acide tartrique **1** en un détecteur fluorescent et de maximiser la réponse une fois le substrat encapsulé, le fluorophore doit être incorporé sur un monomère en interaction avec ce dernier. En effet, une étude préliminaire montre qu'ajouter un fluorophore en fin de séquence ne permet pas de réponse (*i.e.* aucun changement) de fluorescence.^[63]

Les données structurales apportées par la diffraction des rayons X pour la capsule **1** montre que la complexation est assurée par un réseau de liaisons hydrogène (**Figure 42**).^[13] Le récepteur forme symétriquement 2 x 2 liaisons hydrogène de type accepteur et 2 x 2 liaisons hydrogène de type donneur avec l'acide tartrique. Chaque acide carboxylique est lié avec le motif amino pyridine d'une naphtyridine, c'est à dire un azote endocyclique de la naphtyridine **N2** ($d_{O(H)...N} = 2,77 \text{ \AA}$) et avec l'hydrogène de la liaison amine **N2-Pyr** ($d_{N(H)...OC} = 3,04 \text{ \AA}$). De plus, le proton acide de la pyridazine centrale peut former une liaison H supplémentaire avec le carbonyle de l'acide carboxylique. ($d_{C(H)...OC} = 3,18 \text{ \AA}$). Chaque hydroxyle de l'acide tartrique est en interaction avec l'azote endocyclique de la naphtyridine **N1** ($d_{O(H)...N} = 2,95 \text{ \AA}$).

[63] Résultats non publiés.

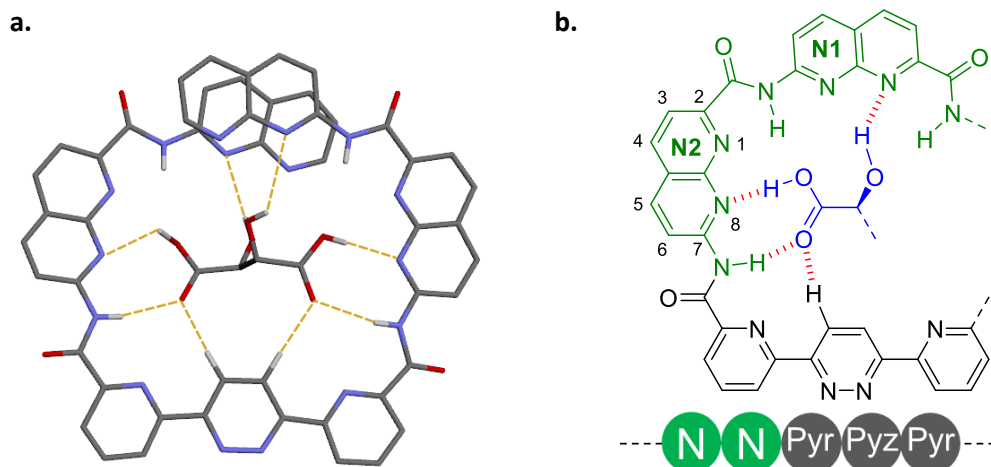


Figure 42. (a) Coupe de la structure cristalline vue de dessus et liaisons hydrogène du complexe **1**⊃**TA**. (b) Représentation schématique des liaisons hydrogène du complexe.

La complexation entre la capsule **2** et l'acide malique est également assurée par la formation de liaisons hydrogène avec les naphtyridines (**Figure 43**).^[17] Le récepteur forme 4 liaisons hydrogène de type accepteur et 3 liaisons hydrogène de type donneur avec l'acide malique. Les acides carboxyliques sont liés avec l'azote endocyclique des naphtyridines **N2** et **N3** ($d_{O(H)...N} = 2,79 \text{ \AA}$ et $2,86 \text{ \AA}$), avec l'hydrogène des liaisons amine **N-Pyr** ($d_{N(H)...OC} = 3,09 \text{ \AA}$), et avec les protons acides de la pyridazine centrale ($d_{C(H)...OC} = 3,20 \text{ \AA}$ et $3,26 \text{ \AA}$). L'hydroxyle de l'acide malique est en interaction avec l'azote endocyclique de la naphtyridine **N1** ($d_{O(H)...N} = 3,26 \text{ \AA}$).

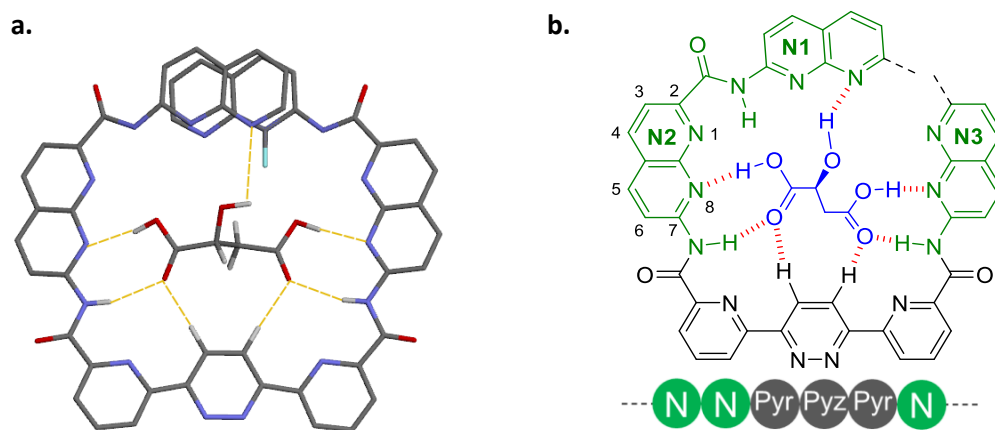


Figure 43. (a) Coupe de la structure cristalline vue de dessus et liaisons hydrogènes du complexe entre la capsule **2** et l'acide malique. (b) Représentation schématique des liaisons hydrogènes du complexe.

En plaçant un fluorophore avec un transfert de charge interne (ICT) photoinduit sur les naphtyridines, le changement d'environnement occasionné par la formation de liaisons hydrogène avec la molécule invitée devrait modifier les propriétés optiques du fluorophore.

Les liaisons hydrogène les plus fortes sont formées entre les acides carboxyliques de la molécule invitée et l'azote endocyclique en position 8 des naphtyridines (**N2** pour **1** et **N2 N3** pour **2**). Donc remplacer ces naphtyridines par des naphtyridines fluorescentes devrait optimiser le changement de fluorescence après encapsulation du substrat. De plus, l'hydroxyle des acides tartriques et maliques forment une liaison hydrogène avec l'azote endocyclique en position 1 de la naphtyridine **N1**. Donc placer un fluorophore sur cette naphtyridine pourrait permettre d'augmenter la réponse de fluorescence.

b. Synthèse de la première génération de naphtyridine fluorescente

Le design de la première génération de naphtyridine fluorescente **69** (noté **N^ϕ**) a été motivé par leur accès a priori facile. Les triarylamines sont couramment utilisées comme motif donneur dans les diodes électroluminescentes organiques^[64] (OLED) et en photovoltaïque organique^[65] (OPV). Elles possèdent l'avantage d'enrichir électroniquement le noyau naphtyridine et d'améliorer sa capacité à accepter des liaisons hydrogène. Ce motif est installé en position 4 de la naphtyridone **70**, produit intermédiaire pour la synthèse des autres naphtyridines.^[20]

[64] Y. Shirota, *J. Mater. Chem.*, **2005**, 15, 75 ; Y. Tao, C. Yang, J. Qin, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 2943.

[65] Y. Chen et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 13616 ; S. W. Chiu et al., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 1857.

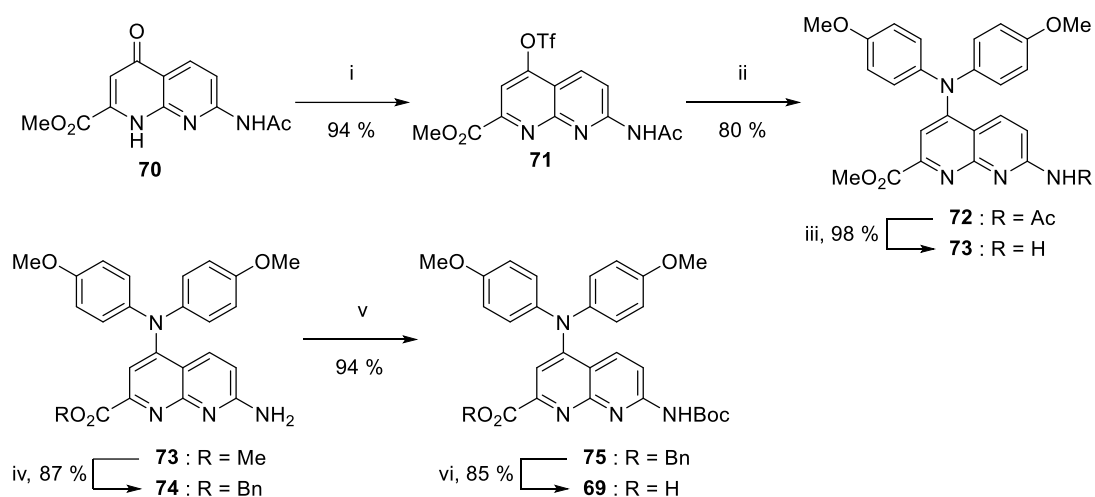


Figure 44. Synthèse de la première génération de naphthyridine fluorescente N^Φ. i) Tf₂O, pyridine, DCM, -15 °C à t. a., 18 h ; ii) 4,4'-dimethoxydiphenylamine, THF, 80 °C, 18 h ; iii) H₂SO₄, MeOH, 80 °C, 18 °C ; iv) BnOH, Et₃N, 70 °C, 96 h ; v) Boc₂O, dioxane, 90 °C, 18 h ; vi) 15 % Pd/C, NH₄CO₂H, cat. NH₄VO₃, EtOAc/MeOH/H₂O, 80 °C, 6 h.

Le carbonyle de la naphthyridone **70** est activé par O-addition d'un triflyle puis est engagé dans une substitution nucléophile aromatique avec la 4,4'-dimethoxydiphenylamine. Le caractère nucléophile de la diphenylamine utilisée permet d'effectuer la réaction sans base ni catalyseur. Les étapes suivantes mettent en place les groupements protecteurs adéquats. L'ester de benzyle pour protéger l'acide carboxylique et le Boc comme protection de l'amine. L'ester de benzyle est préféré à un ester de méthyle afin de faciliter l'étape de déprotection, notamment pour le dimère.^[20Error! Bookmark not defined.]

En remplaçant l'isobutoxyle de la naphthyridine **76** par une diphenylamine, une nouvelle bande caractéristique des triarylamines apparaît à 430 nm dans le spectre d'absorption UV-visible (**Figure 45a**). Cette bande correspond à une transition $n \rightarrow \pi^*$ du doublet non liant de la diphenylamine en 4 vers le noyau aromatique naphthyridine. Elle a l'avantage d'être suffisamment déplacée vers le visible pour être différenciée des autres bandes d'absorption. En effet, les autres hétérocycles utilisés dans les séquences oligomériques de capsules absorbent majoritairement dans l'UV (jusqu'à 400 nm).

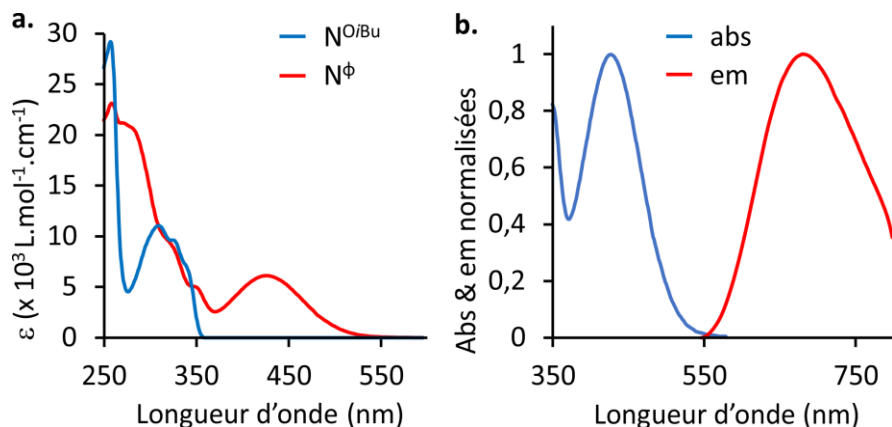


Figure 45. (a) Comparaison des spectres d'absorption UV-visible de la naphtyridine isobutoxyle **77** (en bleu) et de la naphtyridine fluorescente **N^φ 72** (en rouge) dans CHCl₃. (b) Spectre d'absorption-émission normalisées de **72** dans 90:10 (vol:vol) CHCl₃/DMSO (excitation à 435 nm).

La naphtyridine **72** possède également une légère fluorescence (**Tableau 9**) à une longueur d'onde d'excitation de 435 nm et une émission centrée à 681 nm (**Figure 45b**). La faible fluorescence de **72** peut être expliquée par la présence de deux éléments donneurs (diphénylamine et noyau naphtyridine). Une modification du rendement quantique est à anticiper après incorporation du monomère dans la séquence oligomérique. En effet, le noyau naphtyridine sera rendu plus accepteur après l'appauvrissement électronique corrélé à la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires au sein du foldamère.

	Solvants	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{a}}$ (nm)	ϵ_{max} (M ⁻¹ ·cm ⁻¹)	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{b}}$ (nm)	ϕ
72	CHCl ₃ /DMSO	426	6 120	681	0,0005

^a A l'intensité maximale de la bande.

^b A l'intensité maximale de la bande, excitation à 435 nm.

Tableau 9. Comparaison des caractéristiques optiques du monomère N^φ **72** dans un mélange 90:10 (vol:vol) CHCl₃/DMSO.

c. Fonctionnalisation de la position 5 des naphtyridines : vers la seconde génération de monomère fluorescent

La seconde génération de naphtyridine cherche à améliorer les propriétés optiques de la première génération. La naphtyridine étant un hétérocycle riche en électron, attacher un groupement accepteur d'électron devrait permettre d'obtenir de meilleurs rendements quantiques. Afin de pouvoir tester plusieurs motifs (**Figure 46**), une voie de synthèse divergente, permettant l'incorporation de fluorophores à partir d'un même intermédiaire est nécessaire. De plus, comme indiqué précédemment, la liaison hydrogène entre **N2** et l'acide tartrique est localisée sur l'azote endocyclique en position 8 de la naphtyridine. Afin de maximiser la réponse de fluorescence lors de l'encapsulation, une fonctionnalisation de la position 5 est souhaitable.

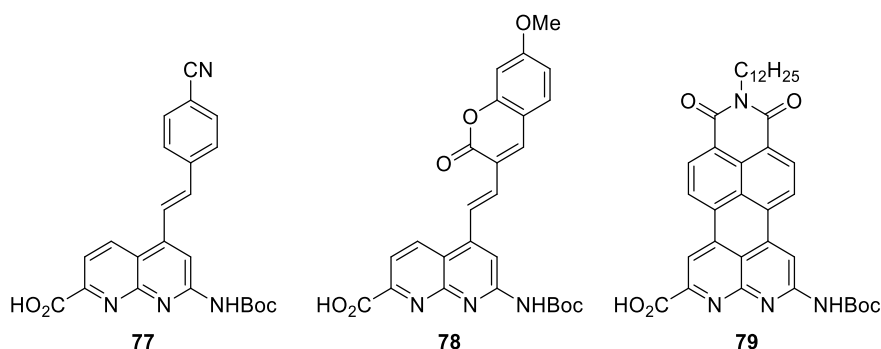


Figure 46. Exemples de deuxième génération de naphtyridine fluorescente.

Les naphtyridines **77** et **78** possèdent des groupements accepteurs classiquement utilisés dans les détecteurs à ICT photoinduit. Elles peuvent être synthétisées à partir d'un intermédiaire commun, une naphtyridine possédant un brome en position 5, en utilisant une réaction de couplage organométallique. L'installation directe d'un brome sur une naphtyridine n'étant pas possible, il est nécessaire de former le noyau naphtyridine avec le brome déjà en place. Ainsi, un schéma réactionnel démarrant de la 2,6-diamino-4-bromopyridine **80** a été utilisé (**Figure 47**).

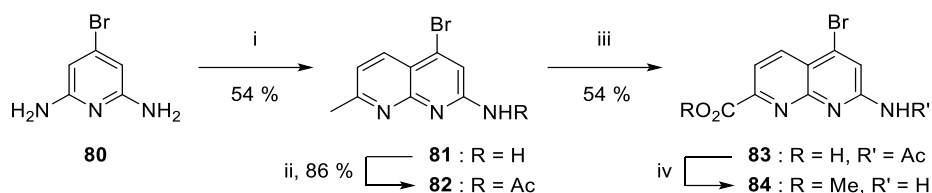


Figure 47. Synthèse de naphthyridine fonctionnalisée en position 5. i) 4,4-Diméthoxy-2-butanone, H₃PO₄, 115 °C, 3 h ; ii) Ac₂O, THF, 50 °C, 3 h ; iii) SeO₂, Pyridine, 120 °C, 30 min ; iv) H₂SO₄, MeOH, 80 °C, 18 h.

Ce type de cyclisation est décrit dans la littérature pour la 2,6-diaminopyridine.^[66] Les conditions acides permettent d'éviter la formation du produit N-cyclique par protonation de la pyridine. De plus, la génération du pyridinium bloque la formation du produit doublement cyclisé. Cette cyclisation est suivie d'une étape d'oxydation effectuée dans la pyridine à chaud afin de bien solubiliser la naphthyridine. L'acide intermédiaire **83** étant soluble dans l'eau après protonation, il n'est pas isolé et est engagé dans une estérification dans le méthanol à chaud en présence d'acide, le rendement de 54 % est calculé sur ces deux étapes. La protection de l'amine aromatique du composé **84** par un Boc est difficile de par la présence du brome en *mé*ta.

Les tests préliminaires de couplage organométallique (**Figure 48**) montrent que la réaction de Suzuki peut être utilisée afin de fonctionnaliser l'intermédiaire **84**. Cependant, le couplage de Suzuki n'est pas possible sur la naphthyridine **84** à cause de présence de l'ester qui est facilement saponifié en milieu basique. En revanche, la réaction de Stille qui n'utilise pas de base permet la formation de liaison C-C sur **84**. Les réactions de Heck et Buchwald n'ont donné aucun résultat concluant.

[66] M. L. Pellizzaro, A. M. McGhee, L. C. Renton, M. G. Nix, J. Fisher, W. B. Turnbull, A. J. Wilson, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 14508.

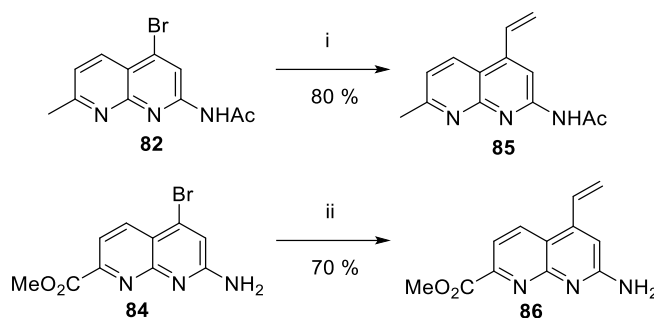


Figure 48. Essais de couplages organométalliques. i) Pinacol vinylboronate, Na_2CO_3 (aq.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, toluène/EtOH (9:1), 80 °C, 18 h ; ii) Tributyl(vinyl)tin, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, toluène/DMF (2:1), 80 °C, 18 h.

La naphthyridine **79** est constituée d'un corps perylène imide souvent utilisé en électronique organique pour ses propriétés de fluorescence et d'accepteur d'électrons.^[67] Cette naphthyridine pourrait être synthétisée à partir d'une naphthyridine **87** doublement fonctionnalisée en position 4 et 5. Cette dernière est accessible en utilisant le schéma de synthèse des naphthyridines classiquement utilisé dans le groupe et en remplaçant la 2,6-diaminopyridine de départ par une 2,6-diamino-4-bromopyridine **80** (Figure 49).

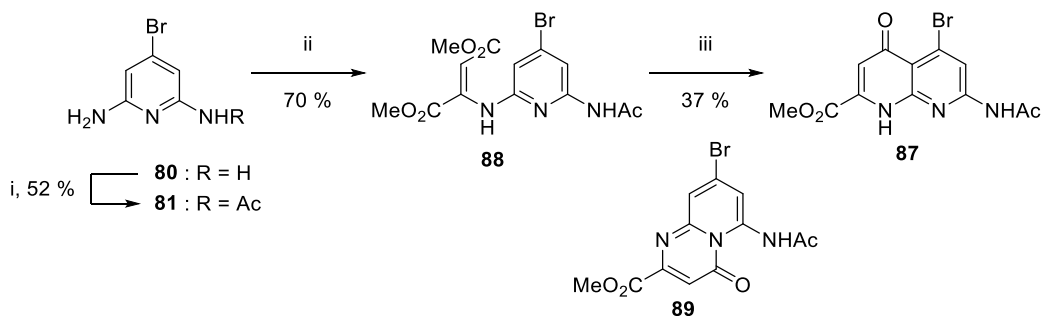


Figure 49. Synthèse de naphthyridine doublement fonctionnalisée en position 2 et 5. i) Ac_2O , THF, 40 °C, 18 h ; ii) DMAD, MeOH, t. a., 72 h ; iii) Ph_2O , reflux, 15 min.

Le faible rendement obtenu durant l'étape de cyclisation est expliqué par la formation du produit N-cyclisé **89**. Ce type de sous-produit est généralement obtenu minoritairement durant l'étape de cyclisation des naphthyridines. Mais dans ce cas, la présence du brome favorise la N-cyclisation, en désactivant sa position *ortho* par effet inductif attracteur et par encombrement stérique.

[67] C. Huang, S. Barlow, S. R. Marder, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 2386.

Les naphtyridines fonctionnalisées en position 5 et en position 4 et 5 sont toujours en cours de développement. Elles permettront de concevoir des détecteurs fluorescents à transfert de charge photoinduit possédant des propriétés optiques plus performantes.

II.2 Synthèse et propriétés optiques de capsules oligomériques fluorescentes

a. Synthèse de la capsule spécifique de l'acide tartrique incorporant deux naphtyridines fluorescentes

Deux naphtyridines fluorescentes de première génération (N^Φ) ont été incorporées dans la séquence de la capsule spécifique de l'acide tartrique en remplacement des naphtyridines **N2** (Figure 50). Pour rappel, une liaison hydrogène forte est formée lors de l'encapsulation de l'acide tartrique entre l'azote endocyclique en position 8 de la naphtyridine **N2** et l'acide carboxylique de l'invité. Des groupements terminaux N-acétyle sont préférés aux nitro afin d'éviter un *quenching* de la fluorescence par ces derniers.

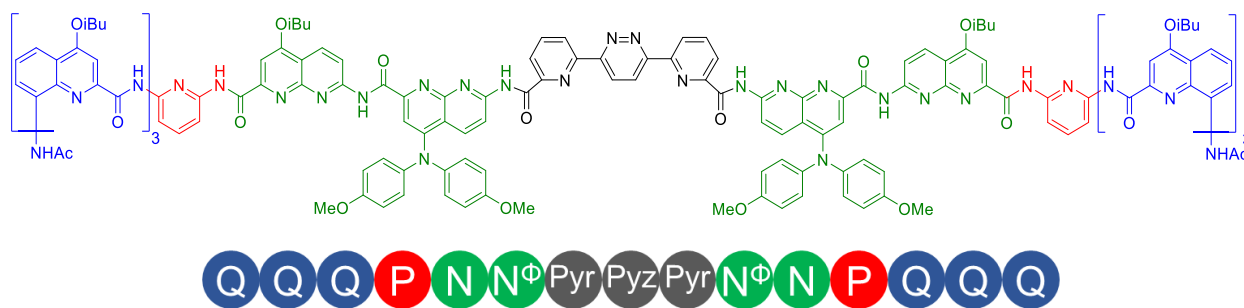


Figure 50. Séquence de la capsule fluorescente avec deux naphtyridines fluorescentes **4**.

La synthèse de la capsule **4** est présentée Figure 51. La naphtyridine Boc-acide N^Φ **68** est couplée à l'amine Q_3PN (**90**)^[68] par l'agent de couplage PyBOP avec un rendement de 82 %. L'amine terminale portant un Boc est ensuite déprotégée quantitativement par traitement au TFA puis est doublement

[68] G. Lautrette, B. Kauffmann, Y. Ferrand, C. Aube, N. Chandramouli, D. Dubreuil, I. Huc, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 11517.

couplée au diacide **Pyr-Pyz-Pyr (28)** par le même agent de couplage avec un rendement de 72 %. Enfin les deux dernières étapes permettent de réduire les nitro terminaux et d'acétylel les amines formées (85 % sur les deux étapes).

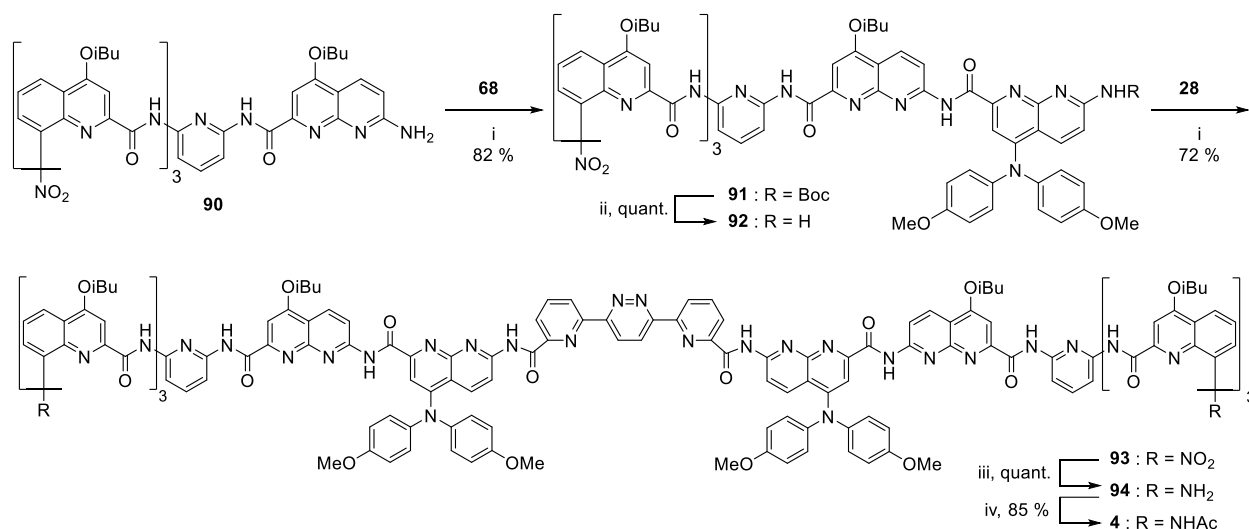


Figure 51. Synthèse de la capsule **4**. i) PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 50 °C, 18 h ; ii) TFA, CHCl₃, t. a., 3 h ; iii) Pd/C, NH₄CO₂H, cat. NH₄VO₃, EtOAc/MeOH/H₂O, 80 °C, 18 h ; iv) Ac₂O, CHCl₃, 50 °C, 18 h.

La capsule **4** a été co-cristallisée avec l'acide tartrique à partir de la diffusion lente d'hexane dans une solution de **4** et en présence d'un équivalent d'acide tartrique (**TA**) dans un mélange chloroforme/méthanol 98:2 (vol/vol).

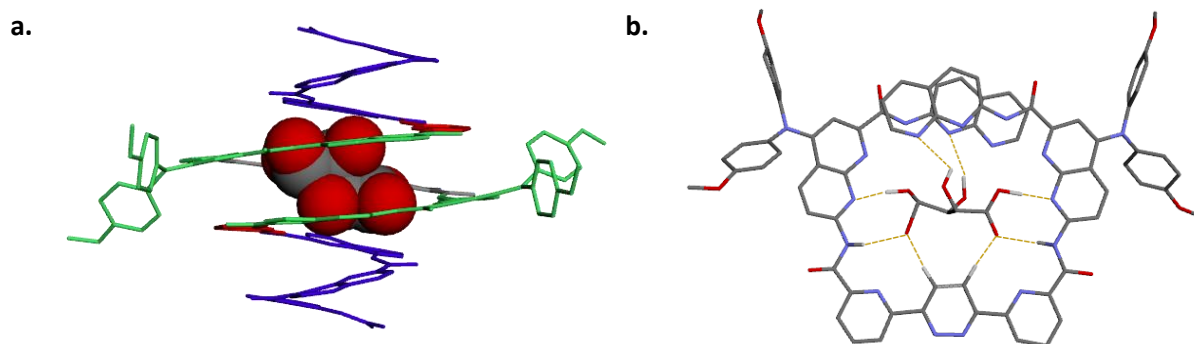


Figure 52. Structure cristalline du complexe **4**-**TA**. Les chaînes latérales et les molécules de solvant ont été retirées pour plus de clarté. (a) Vue de côté avec l'acide tartrique représenté en CPK. (b) Coupe de la structure cristalline vue de dessus et liaisons hydrogènes du complexe.

L'incorporation de deux naphtyridines fluorescentes N^Φ ne change pas la structure hélicoïdale de la séquence oligomérique ni sa capacité à encapsuler l'acide tartrique comme anticipé (**Figure 52**). De plus, les deux fluorophores sont suffisamment éloignés pour éviter d'éventuelles interactions. Enfin, le réseau de liaisons hydrogène de **4**→**TA** est identique à celui observé pour la capsule sans fluorophore **1**.

Les liaisons hydrogènes entre chaque acide carboxylique de l'acide tartrique et N^Φ ($d_{O(H)\dots N} = 2,68 \text{ \AA}$), **Pyz** ($d_{C(H)\dots OC} = 3,04 \text{ \AA}$) et la liaison amine N^Φ -**Pyr** ($d_{N(H)\dots OC} = 2,90 \text{ \AA}$) sont plus courtes. Les liaisons hydrogènes entre les hydroxyles et **N1** ($d_{O(H)\dots N} = 2,86 \text{ \AA}$) sont également plus courtes. Cette réduction de environ 0,1 Å par liaison hydrogène ainsi que la réduction de la distance entre les naphtyridines N^Φ de **4** ($d = 10,92 \text{ \AA}$) par rapport à la distance entre les **N2** de **1** ($d = 12,77 \text{ \AA}$), semble indiquer que la complexation est plus importante.

b. Synthèse de la capsule spécifique de l'acide tartrique en incorporant quatre naphtyridines fluorescentes

Pour cette séquence, toutes les naphtyridines de la capsule **1** ont été remplacées par des naphtyridines fluorescentes de première génération (N^Φ) (**Figure 53**). Comme pour la capsule **4**, les nitro terminaux sont remplacés par des groupements acétamides.

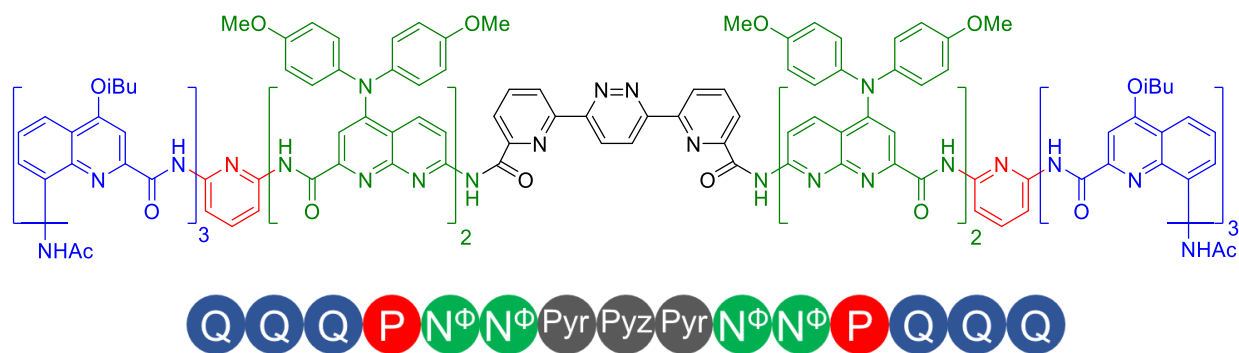


Figure 53. Séquence de la capsule fluorescente avec quatre naphtyridines fluorescentes **5**.

La synthèse de la capsule **5** est présentée **Figure 54**. Dans un premier temps, le dimère de naphtyridine N^Φ est formé par couplage entre l'acide-Boc **68** et la benzyle-amine **74** par l'agent de couplage PyBOP

avec un rendement de 85 %. Puis, après déprotection de l'ester de benzyle par hydrogénolyse, le dimère acide-Boc **95** est mono-additionné à une 2,6-diaminopyridine par l'action de l'agent de couplage PyBOP avec un rendement de 45 %. Dans un second temps, l'acide carboxylique du trimère de quinoline **Q₃** (**96**)^[17] est activé en chlorure d'acide par l'action du chlorure d'oxalyle, puis est additionné à l'amine **PN^ϕ₂** (**97**) précédemment formée pour donner l'hexamère **Q₃PN^ϕ₂** (**98**). Enfin, l'amine protégée par le Boc de **98** est quantitativement déprotégée par traitement au TFA, puis est doublement couplée au diacide **Pyr-Pyr-Pyr** (**28**) par PyBOP avec un rendement de 61 %. Comme pour la synthèse de la capsule **4**, les deux dernières étapes permettent de remplacer les groupements nitro terminaux par des acétamides, par réduction des nitros et acétylation des amines formées (88 % sur les deux étapes).

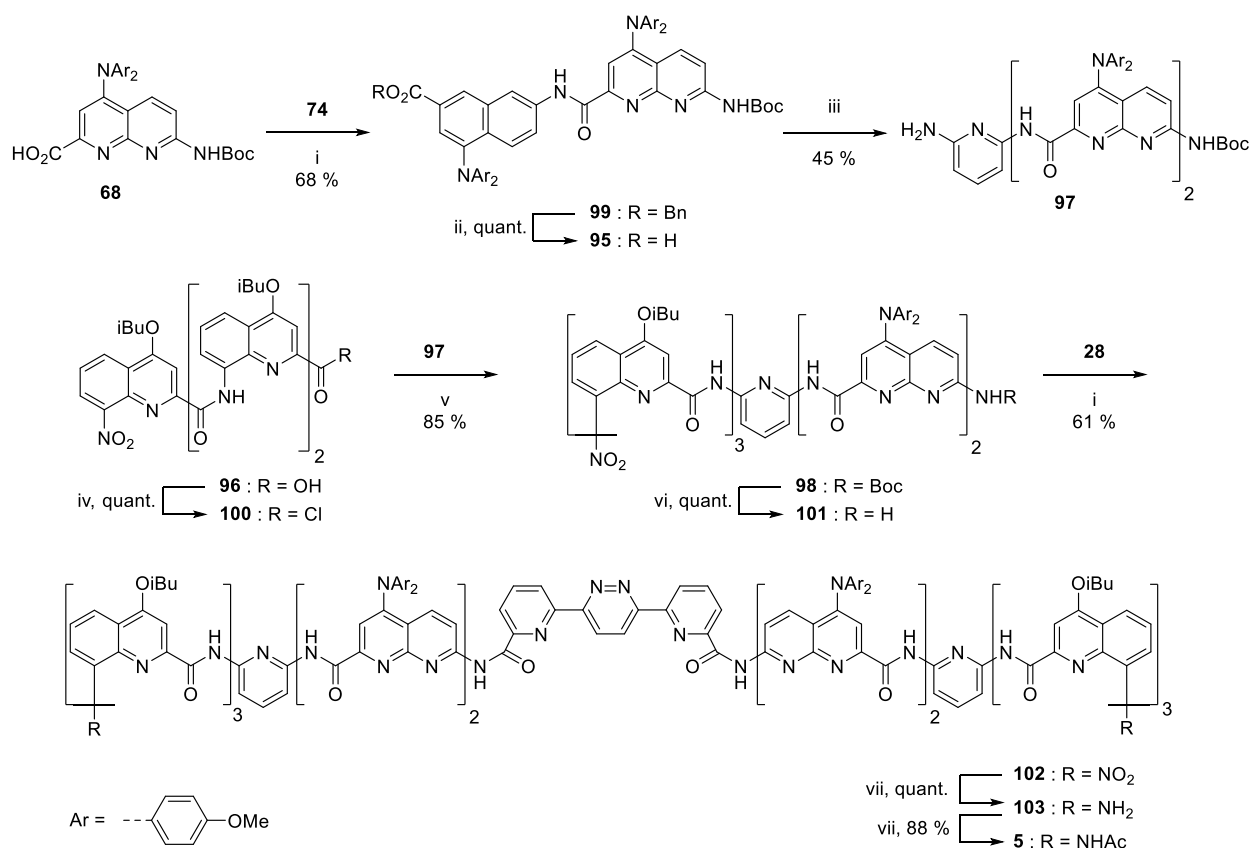


Figure 54. Synthèse de la capsule **5**. i) PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 50 °C, 18 h ; H₂, 15 % Pd/C, DMF, t. a., 4 h ; iii) 2,6-diaminopyridine, PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 50 °C, 18 h ; iv) (COCl)₂, CHCl₃, t. a., 3 h ; v) DIPEA, CHCl₃, t. a., 18 h ; vi) TFA, CHCl₃, t. a., 4 h ; vii) Pd/C, NH₄CO₂H, cat. NH₄VO₃, EtOAc/MeOH/H₂O, 80 °C, 18 h ; viii) Ac₂O, CHCl₃, 50 °C, 18 h.

La capsule portant les groupements nitro terminaux **102** a été cristallisée à partir de la diffusion lente d'hexane dans une solution de **102** dans le chloroforme.

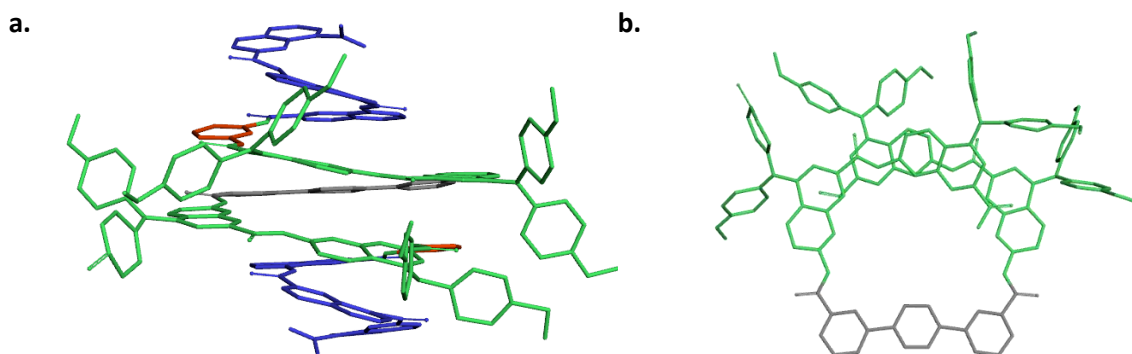


Figure 55. Structure cristalline de la capsule **102**. Les chaînes latérales et les molécules de solvant ont été retirées pour plus de clarté. (a) Vue de côté. (b) Coupe de la structure cristalline vue de dessus.

L'incorporation de quatre naphtyridines fluorescentes N^{Φ} ne change pas la structure hélicoïdale de la séquence oligomérique ni les distances entre les hétéroatomes (**Figure 55a**). Par exemple, la distance entre les naphtyridines $N^{\Phi 2}$ de **102** ($d = 11,65 \text{ \AA}$) et les naphtyridines $N^{\Phi 2}$ de **4** cristallisé sans acide tartrique ($d = 11,63 \text{ \AA}$) sont presque identiques. Ces distances donnent l'information que la cavité de la capsule reste inchangée et qu'elle peut permettre d'accueillir la molécule invitée.

Cependant, les diphenylamines $N^{\Phi 2}$ sont spatialement proches (**Figure 55b**) et des interactions entre les deux fluorophores peuvent se produire. De plus, la présence de ces chaînes latérales plus encombrantes que les isobutoxyles peut limiter les rotations des liaisons amides et/ou venir gêner l'approche du substrat provoquant une diminution de l'affinité.

c. Propriétés optique des capsules fluorescentes

Les spectres UV-visible des capsules **4** et **5** sont respectivement représentés en comparaison de la capsule non fluorescente **1** (**Figure 56a**) et de la capsule **4** (**Figure 57a**) dans un mélange $\text{CHCl}_3/\text{DMSO}$ 90:10 (vol:vol).

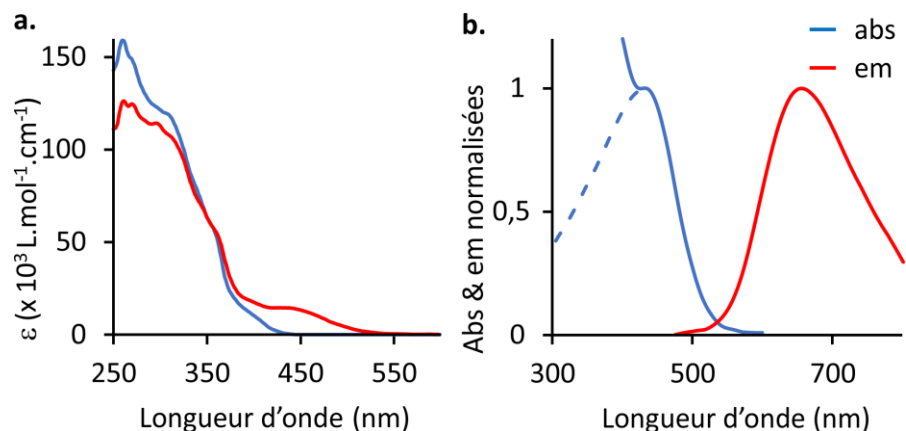


Figure 56. (a) Comparaison des spectres d'absorption UV-visible de la capsule **1** (en bleu) et de la capsule fluorescente **4** (en rouge) dans 90:10 (vol:vol) CHCl₃/DMSO. (b) Spectres d'absorption-émission normalisés de la capsule fluorescente **4** dans 90:10 (vol:vol) CHCl₃/DMSO (excitation à 435 nm).

L'incorporation de deux naphtyridines fluorescentes **N^ϕ**, apporte une nouvelle bande d'absorption centrée à 437 nm. L'apparition de cette bande s'accompagne d'une diminution de l'absorbance de 250 à 350 nm correspondant à la disparition des naphtyridines isobutoxyle **N2** dans la séquence. Comme anticipé, cette bande caractéristique des triarylamines de **N^ϕ** est suffisamment déplacée vers le visible pour être différenciée des autres bandes d'absorption de la capsule **1**. Ainsi, les changements d'absorption sur cette bande pourront être corrélés à des changements d'environnement de la naphtyridines **N^ϕ** comme c'est le cas lors de l'encapsulation de l'acide tartrique.

Lorsque la capsule **4** est excitée à une longueur d'onde correspondant à la bande d'adsorption caractéristique de **N^ϕ** ($\lambda_{\text{EX}} = 435 \text{ nm}$), une émission de fluorescence est observée avec une bande d'émission centrée à 655 nm (**Figure 56b**). Le rendement quantique de **4** est inférieur à celui du monomère **72** à cause de l'appauvrissement électronique du noyau naphtyridine corrélé à la formation de liaisons hydrogènes intramoléculaire. Cette émission étant caractéristique de **N^ϕ**, les changements sur cette bande pourront également être corrélés à des changements d'environnement de la naphtyridines **N^ϕ**.

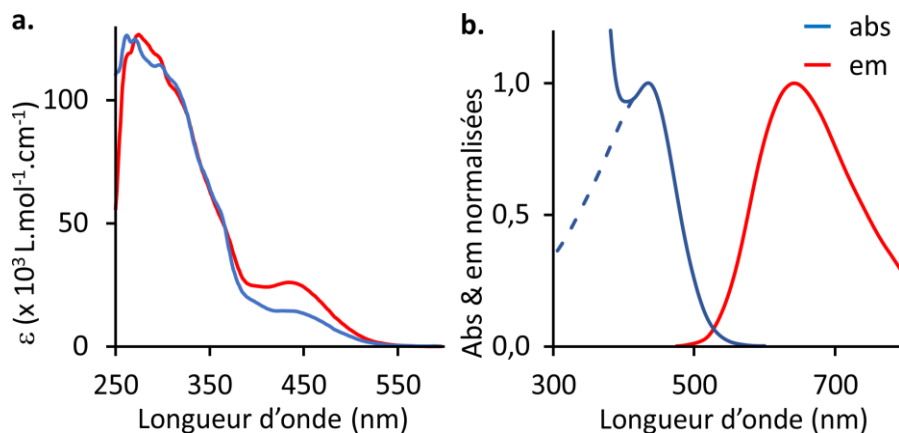


Figure 57. (a) Comparaison des spectres d'absorption UV-visible de la capsule fluorescente **4** (en bleu) et de la capsule fluorescente **5** (en rouge) dans 90:10 (vol:vol) CHCl₃/DMSO. (b) Spectres d'absorption-émission normalisés de la capsule fluorescente **5** dans 90:10 (vol:vol) CHCl₃/DMSO (excitation à 435 nm).

Le passage de deux naphtyridines fluorescentes **N^ϕ** à quatre dans la capsule **5** entraîne une augmentation de l'absorbance de la bande caractéristique de **N^ϕ**. Cette augmentation est proportionnelle au nombre de naphtyridine **N^ϕ** dans la séquence (**Tableau 10**). Ainsi, le coefficient d'absorption molaire à la longueur d'onde d'absorption maximale (434 nm) double lors du passage de **4** ($\epsilon = 14\,505 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) à **5** ($\epsilon = 26\,078 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et quadruple par rapport au monomère **N^ϕ** ($\epsilon = 6\,120 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$).

	Solvant(s)	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{a}}$ (nm)	ϵ_{max} ($\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{b}}$ (nm)	ϕ
72	CHCl ₃ /DMSO	426	6 120	681	0,0005
4	CHCl ₃ /DMSO	437	14 505	655	0,0034
4	EtOH	428	4 580	656	0,0003
5	CHCl ₃ /DMSO	434	26 078	644	0,0021
5	EtOH	428	11 905	661	0,0004

^a A l'intensité maximale de la bande.

^b A l'intensité maximale de la bande, excitation à 435 nm.

Tableau 10. Comparaison des caractéristiques optiques du monomère **N^ϕ** (**72**) et des capsules **4** et **5** dans 90:10 (vol:vol) CHCl₃/DMSO et dans l'éthanol.

Lorsque la capsule **5** est excitée à une longueur d'onde 435 nm, une intensité de fluorescence est observée avec une bande d'émission centrée à 644 nm (**Figure 57b**). Le rendement quantique de **5** est inférieur à celui de **4**. Mais puisque **5** absorbe plus que **4**, les capsules possèdent *in fine* une émission comparable puisque leurs brillances sont respectivement de 54 et 49 M⁻¹.cm⁻¹ dans CHCl₃/DMSO.

La diminution du rendement quantique de **5** par rapport à **4** peut être expliquée selon deux hypothèses. Premièrement, les liaisons hydrogène intramoléculaires de N^{ϕ1} et N^{ϕ2} sont d'origines différentes. Donc, l'appauvrissement des naphtyridines N^{ϕ1} et N^{ϕ2} est probablement différent, ce qui provoque des différences sur leur rendement quantique. Deuxièmement, les naphtyridines de **5** étant spatialement proches, un PET intramoléculaire entre les deux naphtyridines peut se produire, ce qui provoquerait une diminution du rendement quantique.

Un déplacement hypsochrome de la longueur d'onde absorption maximale et une diminution de l'absorption sont observés pour les capsules **4** et **5** lorsque les mesures sont effectuées dans l'éthanol. Ces changements sont caractéristiques des transitions n→π* dans les solvants polaires. En effet, l'éthanol stabilise mieux que le chloroforme les dipôles, ce qui se traduit par une diminution de l'HOMO et une augmentation de la LUMO. La modification de la transition HOMO→LUMO provoque une diminution de la longueur d'onde d'absorption correspondant à cette transition. Ces effets de solvant sont également à l'origine de la diminution du rendement quantique des deux capsules lorsque les mesures sont effectuées dans l'éthanol.

II.3 Dosage de l'acide tartrique par les capsules fluorescentes

a. Dosage de l'acide tartrique par RMN ^1H

Les dosages RMN ^1H de l'acide tartrique racémique (**D/L-TA**) par les capsules **4** et **5** ont permis d'évaluer les affinités de ces nouvelles séquences pour leur cible. L'augmentation de la concentration en acide tartrique provoque le remplacement progressif des jeux de signaux correspondant à la capsule vide par un nouveau jeu de signaux qui peut être attribué au complexe entre la capsule et **TA**. L'échange entre la capsule vide et pleine est lent par rapport à l'échelle de temps RMN puisqu'il est possible de voir simultanément les signaux des deux espèces présentes en solution.

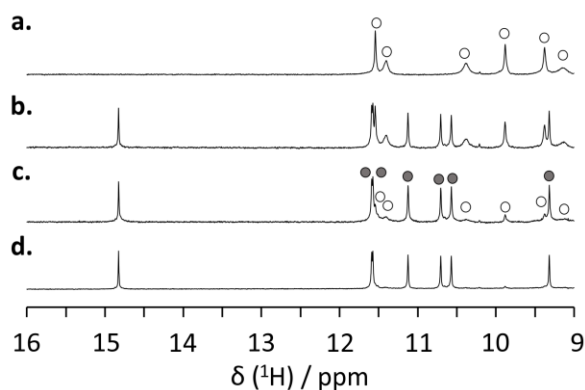


Figure 58. Zoom sur la région des amides des spectres RMN ^1H 300 MHz à 298 K de **4** (1 mM dans 90:10 (vol:vol) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$) en présence de (a) 0 équiv. de **D/L-TA** ; (b) 0,5 équiv. de **D/L-TA** ; (c) 1 équiv. de **D/L-TA** ; (d) 2 équiv. de **D/L-TA**. Les signaux du récepteur vide sont marqués par des cercles noirs. Les cercles remplis de gris indiquent la résonance des protons du complexe **4-TA**. Le signal à 15 ppm correspond à la résonance du proton des acides carboxyliques complexés au récepteur.

La valeur de la constante d'association (K_a) de l'acide tartrique avec **4** est de $8\,700\ \text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans un mélange de solvants $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ 90:10 (vol/vol). Cette valeur est supérieure à la constante d'association de la capsule sans fluorophore **1** ($K_a = 5\,800\ \text{M}^{-1}$). Cette augmentation était anticipée, puisque le remplacement des chaînes latérales isobutoxyle de **1** par des diphenylamines enrichit

électroniquement les noyaux naphtyridines (azote endocyclique plus basique) qui deviennent de meilleurs accepteurs de liaisons hydrogène.

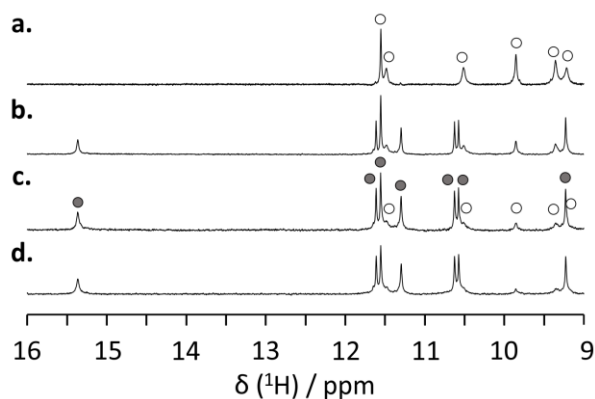


Figure 59. Zoom sur la région des amides des spectres RMN ^1H 300 MHz à 298 K de **5** (1 mM dans 90:10 (vol:vol) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$) en présence de (a) 0 équiv. de **D/L-TA** ; (b) 1 équiv. de **D/L-TA** ; (c) 2 équiv. de **D/L-TA** ; (d) 3 équiv. de **D/L-TA**. Les signaux du récepteur vide sont marqués par des cercles noirs. Les cercles remplis de gris indiquent la résonance des protons du complexe **5-TA**. Le signal à 15 ppm correspond à la résonance du proton des acides carboxyliques complexés au récepteur.

La valeur de la constante d'association (K_a) de l'acide tartrique avec **5** est de $3\,800\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans un mélange de solvants $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ 90:10 (vol/vol). Cette valeur est inférieure aux constantes d'association des capsules **1** et **4**. Cette diminution de l'affinité peut être expliquée grâce aux données structurales apportées par la diffraction des rayons X. En effet, comme vu précédemment, bien que la cavité possède une taille identique aux capsules précédentes, la présence des diphenylamines encombrantes peut venir limiter les rotations des liaisons amides et/ou gêner l'approche du substrat provoquant une diminution de l'affinité.

b. Dosage de l'acide tartrique par UV-visible

Les capsules **4** et **5** possèdent une bande caractéristique des triarylamines à 430 nm dans leurs spectres d'absorption UV-visible. Cette bande étant suffisamment déplacée vers le visible pour être différenciée des autres bandes d'absorption des capsules, les changements observés à cette longueur d'onde sont à mettre en corrélation avec les changements d'environnement des naphtyridines N^Φ .

Dans un premier temps, le dosage UV-visible de l'acide tartrique racémique (*D/L-TA*) par la capsule **4** a été effectué dans un mélange de solvants $\text{CHCl}_3/\text{DMSO}$ 90:10 (vol/vol) pour se placer dans les mêmes conditions que pour un dosage RMN (**Figure 60**).

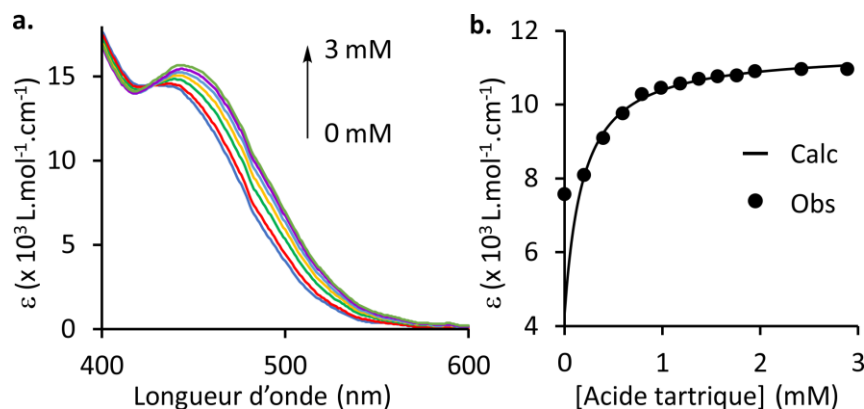


Figure 60. Dosage UV-visible de *D/L-TA* par la capsule **4** ($20 \mu\text{M}$ dans 90:10 (vol:vol) $\text{CHCl}_3/\text{DMSO}$). (a) Spectres UV-visible de **4** en présence de 0 ; 0,2 ; 0,4 ; 0,6 ; 0,8 ; 1,4 ; 2,0 ; 3,0 mM de *D/L-TA*. (b) Courbe d'étalonnage du coefficient d'absorption molaire à 480 nm en fonction de la concentration en substrat et régression non-linéaire (calculée pour un complexe de stœchiométrie 1:1 avec $K_a = 5\,700 \text{ M}^{-1}$).

L'augmentation de la concentration en **TA** provoque une augmentation de l'absorption molaire ainsi qu'un déplacement bathochrome du maximum d'absorption de la bande caractéristique des naphtyridines N^Φ (**Figure 60a**). Ces changements sont occasionnés par la complexation de l'acide tartrique avec **4** et l'augmentation concomitante du pouvoir accepteur du noyau naphtyridine de N^Φ . Ces changements sont en accords avec un scénario de détecteur à ITC photoinduit avec la diphenylamine en groupement donneur et le noyau naphtyridine en accepteur. La présence d'un point isobestique à 435 nm est caractéristique de la présence d'un équilibre entre les capsules vides et pleines ainsi que de la formation d'un complexe de stœchiométrie 1:1.^[69] L'augmentation de l'absorption molaire à 480 nm a été corrélée à l'ajout d'acide tartrique par régression non-linéaire avec un modèle de complexation 1:1 (hôte/invité) et pour une constante d'association $K_a = 5\,700 \text{ L.mol}^{-1}$ (**Figure 60b**).

[69] P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 1305.

Dans un second temps, le dosage UV-visible de l'acide tartrique racémique (*D/L-TA*) par la capsule **4** a été effectué dans éthanol pour éviter l'utilisation de solvants toxiques et se rapprocher des conditions d'utilisations finales.

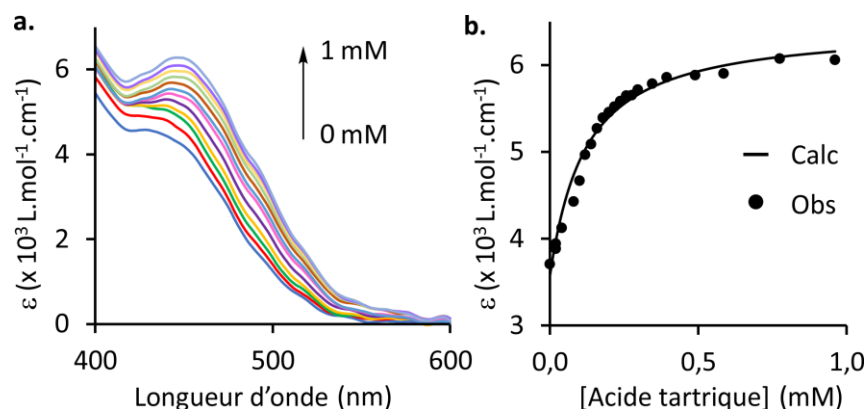


Figure 61. Dosage UV-visible de *D/L-TA* par la capsule **4** (20 μM dans l'éthanol). (a) Spectres UV-visible de **4** en présence de 0 ; 0,02 ; 0,06 ; 0,08 ; 0,1 ; 0,12 ; 0,14 ; 0,16 ; 0,20 ; 0,28 ; 0,30 ; 0,6 mM de *D/L-TA*. (b) Courbe d'étalonnage du coefficient d'absorption molaire à 460 nm en fonction de la concentration en substrat et régression non-linéaire (calculée pour un complexe de stœchiométrie 1:1 avec $K_a = 11\,000\text{ M}^{-1}$).

Comme pour le mélange $\text{CHCl}_3/\text{DMSO}$, l'augmentation de la concentration en TA provoque une augmentation de l'absorption molaire ainsi qu'un déplacement bathochrome du maximum d'absorption de la bande à 430 nm N^Φ (Figure 61a). Dans l'éthanol, l'absorption molaire et la longueur d'onde maximale sont plus faibles que dans $\text{CHCl}_3/\text{DMSO}$ mais les changements sur λ_{max} et ε_{max} lors de la formation du complexe **4** \rightarrow **TA** sont plus importants (Tableau 11).

Solvant(s)	λ_{max} (nm)		$\Delta\lambda_{\text{max}}$ (nm)	ε_{max} ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)		$\Delta\varepsilon_{\text{max}}$ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
	4	4 \rightarrow TA		4	4 \rightarrow TA	
$\text{CHCl}_3/\text{DMSO}$	437	443	6	14 505	15 665	1 160 (+ 8 %)
EtOH	428	446	18	4 580	6 275	1 275 (+ 28 %)

Tableau 11. Comparaison des propriétés d'absorption UV-visible de la capsule **4** lors de la formation du complexe **4** \rightarrow **TA** dans $\text{CHCl}_3/\text{DMSO}$ 90:10 (vol/vol) et dans l'éthanol.

La corrélation de l'augmentation de l'absorption molaire à 460 nm en fonction de l'ajout d'acide tartrique avec une régression non-linéaire correspondant à un modèle de complexation 1:1

(hôte/invité) est optimale pour $K_a = 11\ 000\ \text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**Figure 61b**). Cette augmentation de l'affinité semble contradictoire avec les études précédentes dans les solvants polaires (eau, méthanol) (voir **Chapitre I**). Cependant, la présence probablement défavorable de l'éthyle de l'éthanol dans la capsule « vide » peut favoriser son remplacement par l'acide tartrique et augmenter l'affinité.

Comme pour la capsule **4**, le dosage UV-visible de l'acide tartrique racémique (**D/L-TA**) par la capsule **5** a d'abord été effectué dans un mélange de solvants $\text{CHCl}_3/\text{DMSO}$ 90:10 (vol/vol) (**Figure 62a et b**) puis dans l'éthanol (**Figure 62c et d**).

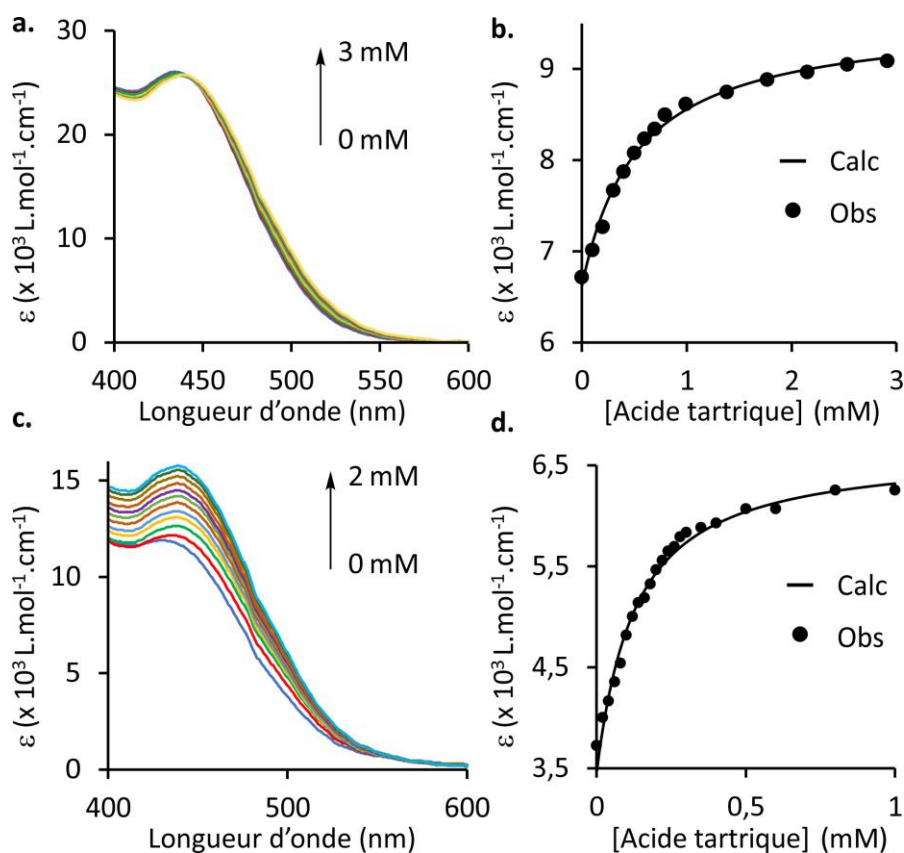


Figure 62. Dosage UV-visible de **D/L-TA** par la capsule **5**. (a) Spectres UV-visible de **5** ($20\ \mu\text{M}$ dans 90:10 (vol:vol) $\text{CHCl}_3/\text{DMSO}$) en présence de 0 ; 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,5 ; 0,7 ; 1,0 ; 1,8 ; 3,0 mM de **D/L-TA**. (b) Courbe d'étalonnage à 500 nm et régression non-linéaire correspondante (calculée pour un complexe de stœchiométrie 1:1 avec $K_a = 2\ 000\ \text{M}^{-1}$). (c) Spectres UV-visible de **5** ($20\ \mu\text{M}$ dans l'éthanol) en présence de 0 ; 0,08 ; 0,16 ; 0,24 ; 0,40 ; 0,48 ; 0,56 ; 0,65 ; 0,8 ; 1,4 mM de **D/L-TA**. (d) Courbe d'étalonnage à 500 nm et régression non-linéaire correspondante (calculée pour un complexe de stœchiométrie 1:1 avec $K_a = 8\ 700\ \text{M}^{-1}$).

Les mêmes changements, sur l'absorption molaire du maximum d'absorption des naphtyridines **N^ϕ** que pour **4**, sont observés pour la capsule **5** (**Figure 62**). De même, ces changements sont en accords avec un scénario de détecteur à ITC photoinduit avec la diphénylamine en groupement donneur et le noyau naphtyridine en accepteur.

Les différentes constantes d'association déterminées par corrélation de l'augmentation de l'absorption molaire à 500 nm en fonction de l'ajout d'acide tartrique avec une régression non-linéaire correspondant à un modèle de complexation 1:1 (hôte/invité) sont présentées dans le **Tableau 12**. Une augmentation de l'affinité de **5** est observée lorsque la complexation est effectuée dans l'éthanol, la valeur se rapproche de celle de **4**.

	Solvant(s)	K_a (M^{-1})	λ_{max}^a (nm)	$\Delta\lambda_{max}^b$ (nm)	ϵ_{max}^a ($M^{-1}.cm^{-1}$)	$\Delta\epsilon_{max}^b$ ($M^{-1}.cm^{-1}$)
4	CHCl ₃ /DMSO	5 700	437	+ 6	14 505	+ 1 160 (+ 8 %)
4	EtOH	11 000	428	+ 18	4 580	+ 1 275 (+ 28 %)
5	CHCl ₃ /DMSO	2 000	434	+ 5	26 079	- 278 (- 1 %)
5	EtOH	8 700	428	+ 11	11 905	+ 3 895 (+ 33 %)

^a Pour les capsules vides.

^b Différence entre les capsules vides et pleines.

Tableau 12. Constantes d'association (K_a) et changements des propriétés d'absorption UV-visible des capsules **4** et **5** lors de l'encapsulation de l'acide tartrique dans CHCl₃/DMSO 90:10 (vol/vol) et dans l'éthanol.

Dans CHCl₃/DMSO, la présence du point isobestique (440 nm) après la longueur d'onde maximale (434 nm) entraîne une diminution de ϵ_{max} lors de la complexation de **TA**. Cependant, l'absorption molaire est bien augmentée pour les longueurs d'onde supérieures au point isobestique. Bien que l'absorption molaire de **5** soit plus faible dans l'éthanol que dans CHCl₃/DMSO, elle est proche celle de **4** dans CHCl₃/DMSO. De plus, elle augmente de 33 % après complexation de **TA** dans l'éthanol, ce qui en fait un meilleur détecteur UV-visible que **4**.

c. Dosage de l'acide tartrique par fluorescence

Les capsules **4** et **5** possèdent une fluorescence grâce aux naphtyridines N^{Φ} . Ce dernier étant le seul monomère fluorescent, les changements de l'émission de fluorescence sont à mettre en corrélation avec les changements d'environnement des naphtyridines N^{Φ} . Comme pour le dosage UV-visible, les dosages de l'acide tartrique racémique (**D/L-TA**) par les capsules **4** et **5** ont été effectués dans un mélange de solvants $CHCl_3/DMSO$ 90:10 (vol/vol) puis dans l'éthanol.

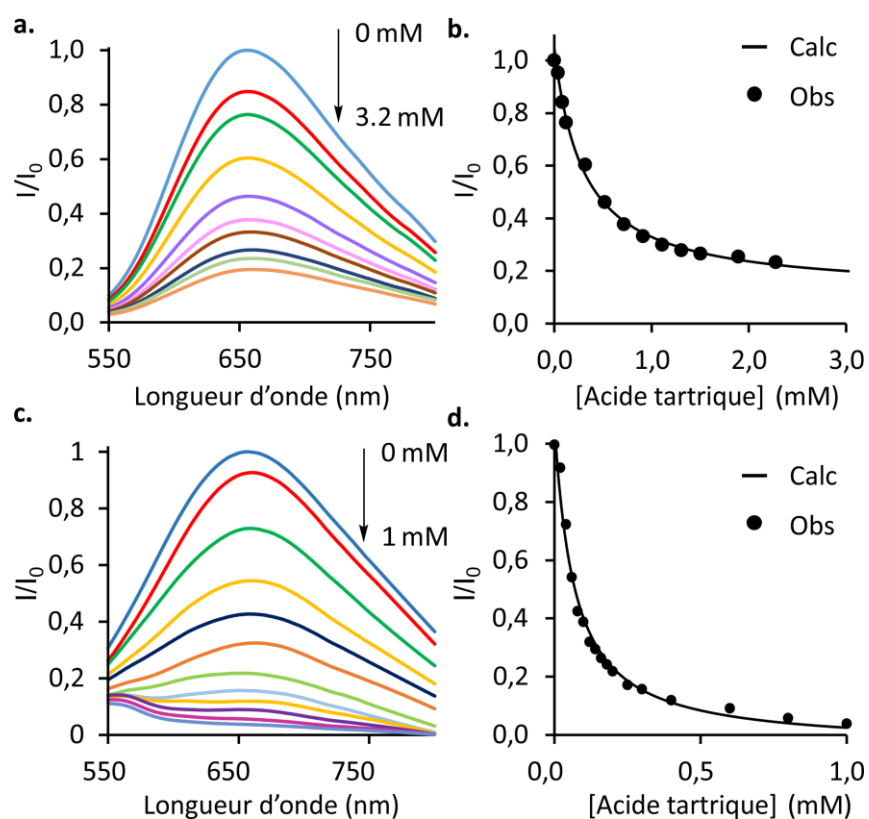


Figure 63. Dosage par fluorescence de **D/L-TA** par la capsule **4**. (a) Spectres d'émission de **4** ($10 \mu\text{M}$ dans 90:10 (vol:vol) $CHCl_3/DMSO$) en présence de 0 ; 0,08 ; 0,12 ; 0,32 ; 0,52 ; 0,72 ; 0,92 ; 1,52 ; 2,32 et 3,32 mM de **D/L-TA**. (b) Courbe d'étalonnage à 655 nm et régression non-linéaire correspondante (calculée pour un complexe de stœchiométrie 1:1 avec $K_a = 3\,400 \text{ M}^{-1}$). (c) Spectres d'émission de **4** ($10 \mu\text{M}$ dans l'éthanol) en présence de 0 ; 0,02 ; 0,04 ; 0,06 ; 0,08 ; 0,12 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,6 ; 0,8 et 1 mM de **D/L-TA**. (d) Courbe d'étalonnage à 656 nm et régression non-linéaire correspondante (calculée pour un complexe de stœchiométrie 1:1 avec $K_a = 16\,000 \text{ M}^{-1}$).

L'augmentation de la concentration en **TA** provoque une diminution de l'intensité de fluorescence ainsi qu'un léger déplacement bathochrome du maximum d'émission (**Figure 63a et c**). Ces changements sont en accords avec ceux observé en UV-visible et un ITC photoinduit avec la diphenylamine en groupement donneur et le noyau naphtyridine en accepteur. Des observations similaires sont constatées pour la capsule **5**.

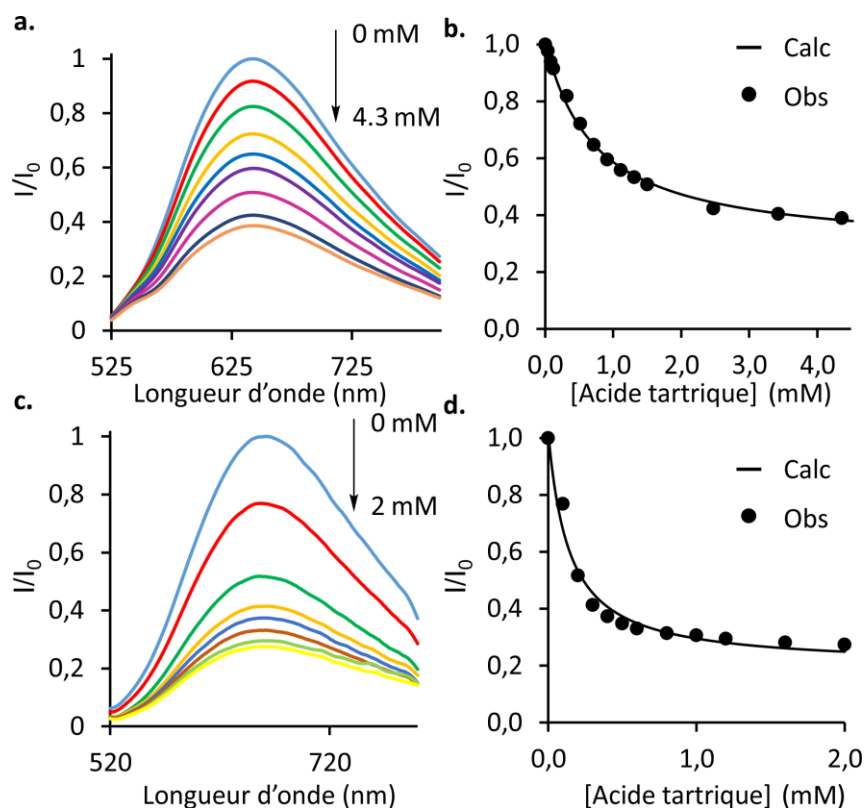


Figure 64. Dosage par fluorescence de *D/L*-TA par la capsule **5**. (a) Spectres d'émission de **5** (10 μM dans 90:10 (vol:vol) CHCl₃/DMSO) en présence de 0 ; 0,12 ; 0,32 ; 0,52 ; 0,72 ; 0,92 ; 1,32 ; 1,52 et 4,52 mM de *D/L*-TA. (b) Courbe d'étalonnage à 656 nm et régression non-linéaire correspondante (calculée pour un complexe de stœchiométrie 1:1 avec $K_a = 1\ 400\ M^{-1}$). (c) Spectres d'émission de **5** (10 μM dans l'éthanol) en présence de 0 ; 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,6 ; 1,2 et 2,0 mM de *D/L*-TA. (d) Courbe d'étalonnage à 661 nm et régression non-linéaire correspondante (calculée pour un complexe de stœchiométrie 1:1 avec $K_a = 7\ 500\ M^{-1}$).

Les constantes d'association, déterminées par corrélation de la diminution de l'émission de fluorescente I/I_0 (à la longueur d'onde d'intensité maximale) en fonction de la concentration en acide

tartrique avec une régression non-linéaire correspondant à un modèle de complexation 1:1 (hôte/invité), sont présentées dans le **Tableau 13**. Ces valeurs sont en accord avec celles déterminées par UV-visible.

	Solvant(s)	K_a (M^{-1})	λ_{em}^a (nm)	$\Delta\lambda_{em}^b$ (nm)	ϕ^a	$\Delta I/I_0^b$
4	CHCl ₃ /DMSO	3 400	655	+ 6	0,0034	- 81 %
4	EtOH	16 000	656	+ 2	0,0003	- 96 %
5	CHCl ₃ /DMSO	1 400	644	+ 1	0,0021	- 61 %
5	EtOH	7 500	661	+ 3	0,0004	- 73 %

^a Pour les capsules vides.

^b Différence d'intensité de l'émission entre les capsules vides et pleines.

Tableau 13. Constantes d'association (K_a) et changements des propriétés d'émission de fluorescence des capsules **4** et **5** lors de l'encapsulation de l'acide tartrique dans CHCl₃/DMSO 90:10 (vol/vol) et dans l'éthanol.

Lors du passage à l'éthanol, le rendement quantique des capsules **4** et **5** diminue. En contrepartie, les constantes d'association avec l'acide tartrique ainsi que la différence d'intensité de fluorescence lors de la complexation ($\Delta I/I_0$) sont augmentées (**Tableau 13**).

Dans l'éthanol, la capsule avec quatre fluorophores **5** possède un meilleur rendement quantique et une meilleure absorption molaire. Ainsi, elle est plus émissive que **4** avec une brillance de 4,7 $M^{-1}.cm^{-1}$ contre 1,4 $M^{-1}.cm^{-1}$. Cependant, elle est moins sensible à la complexation de l'acide tartrique puisque son intensité de fluorescence diminue de 73 % contre 96 % pour **4**. Cette perte de sensibilité peut être expliquée par les liaisons hydrogène formées lors de l'encapsulation. En effet, les liaisons hydrogène les plus fortes sont formées entre les acides carboxyliques de TA et les naphtyridines **N2**. Ainsi, placer des fluorophores sur d'autres monomères augmente la fluorescence globale de la molécule mais cette émission sera moins influencée par les changements d'environnement relatif à l'encapsulation.

III. Partie expérimentale

III.1 Methods for NMR

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

III.2 Methods for UV–vis

UV-visible absorption spectra were recorded in the 220–750 nm region on a Denovix DS-11+ spectrophotometer using a 10 mm path length cell.

Titration. Stock solutions of tartaric acid were prepared in DMSO or ethanol. Then, aliquots of the guest solution were added to the cell with receptors **4** or **5** (2.5 mL, $[\text{receptor}]_{\text{initial}} = 20 \mu\text{M}$) in 90:10 chloroform/DMSO (vol/vol) solvent mixture or ethanol. Changes in absorption were analyzed considering a 1:1 binding model, using the HypSpec program.^[70] The software yields binding constants K_a and limiting $\Delta\epsilon$ as output.

[70] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Ann. Chim.*, **1999**, 89, 45.

III.3 Methods for fluorescence

Fluorescence emission spectra were recorded in the 460–800 nm region on a Fluorolog-3 (Jobin Yvon) spectrophotometer with iHR-320 spectrograph (range 280 – 1500 nm with grating 1200 gr/mm, blazed at 500 nm) and photomultipliers from Hamamatsu Photonics: R928 (range 280 – 900 nm). Fluorescence quantum yield were determined versus standard of known quantum yield, $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ (bpy = 2,2'-bipyridine) in non-degassed H_2O - 0.028.^[71] All spectra were recorded as an average of 3 scans and corrected for instrumental sensitivity.

Titration. Stock solutions of tartaric acid were prepared in DMSO or ethanol. Then, aliquots of the guest solution were added to the cell with receptors **4** or **5** (2.5 mL, $[\text{receptor}]_{\text{initial}} = 10 \mu\text{M}$) in 90:10 chloroform/DMSO (vol/vol) solvent mixture or ethanol. Changes in fluorescence emission were analyzed considering a 1:1 binding model, using the HypSpec program.^[70] The software yields binding constants K_a and limiting I/I_0 as output.

III.4 Methods for X-ray crystallography

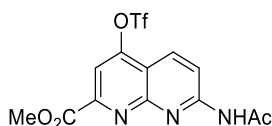
The X-ray diffraction measurements were carried out on a Rigaku FRX rotating anode (2.9 kW) diffractometer at the IECB X-ray facility (UMS 3033 – UMS001). $\text{CuK}\alpha$ radiation monochromated with high flux Osmic Varimax mirrors was used for data collection. The X-ray source is equipped with a Dectris Pilatus 200K detector and partial chi goniometer. The Rigaku CrystalClear suite^[27] was used to index and integrate data with a multiscan absorption correction. Structures were solved with Shelxt and refined by full-matrix least-squares method on F^2 with Shelxl-2016.^[28]

III.5 Methods for chemical synthesis

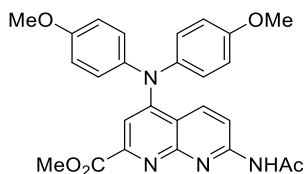
All reactions that required anhydrous conditions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar or TCI and were used without further purification unless otherwise specified. Chloroform (CHCl_3) and diisopropylethylamine (DIPEA)

[71] H. Ishida, S. Tobita, Y. Hasegawa, R. Katoh, K. Nozaki, *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, 254, 2449.

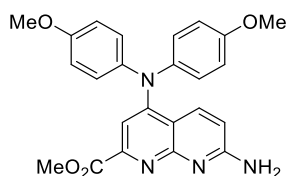
were distilled over calcium hydride (CaH₂) prior to use. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on Merck silica gel 60-F254 plates and observed under UV light. Column chromatography purifications were carried out on Merck GEDURAN Si60 (40-63 μm). GPC purification was performed on an LC-9130G NEXT setup (Japan Analytical Industry Co., Ltd.) equipped with two preparative columns (Inner diameter of 20mm and length of 600mm): a JAIGEL 2.5H and a JAIGEL 3H, in conjugation with UV-600 NEXT UV detector and an FC-3310 fraction collector. Chloroform with 1 % EtOH and 0.5 % Et₃N was used as mobile phase, with a flow rate of 7.0 mL/min. ESI mass spectra were obtained from the Mass Spectrometry Laboratory at the European Institute of Chemistry and Biology (UMS 3033 - IECB), Pessac, France.



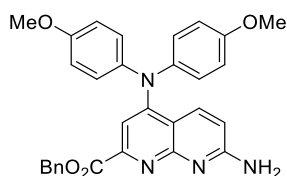
MeO₂C-N^{OTf}-NHAc 71. Trifluoromethanesulfonic anhydride (27.5 mmol, 4.64 mL) was added dropwise at -15 °C to a solution of naphthyridone **70**^[20] (18 mmol, 6 g) in 120 mL of dry CH₂Cl₂ in presence of Pyridine (54 mmol, 4.35 mL). The reaction mixture was stirred and allowed to reach progressively room temperature for 18 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was purified by a short chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc and by precipitation from minimum amount of Et₂O to obtain naphthyridine **71** as a white solid (94 %, 7.74 g). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ 171.19, 165.07, 157.52, 157.44, 157.01, 154.18, 152.65, 133.22, 119.29, 115.56, 112.12, 53.62, 24.79. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₃H₁₁F₃N₃O₆S [M+H]⁺: 394.0242 found 394.0323.



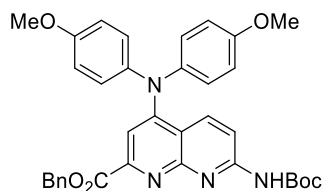
MeO₂C-N^φ-NHAc 72. 4,4'-Dimethoxydiphenylamine (15.3 mmol, 3.5 g) was added to a solution of MeO₂C-N^{OTf}-NHAc (**71**, 7.63 mmol, 3 g) in 10 mL of dry THF and the reaction mixture was heated at 80 °C for 18 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure, the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc to give naphthyridine **72** as an orange solid (80 %, 2.88 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.03 – 6.92 (m, 4H), 6.90 – 6.79 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 2.24 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.69, 165.90, 157.05, 156.23, 154.96, 154.46, 150.53, 140.78, 136.78, 126.35, 116.27, 115.18, 114.92, 113.36, 55.46, 52.81, 24.79. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₆H₂₅N₄O₅ [M+H]⁺: 473.1747 found 473.1820.



MeO₂C-N^φ-NH₂ 73. Sulfuric acid (10 mmol, 0.56 mL) was added dropwise to a solution of **MeO₂C-N^φ-NHAc (72)**, 5.3 mmol, 2.5 g) in 30 mL of MeOH at room temperature. The resulting mixture was heated at 80 °C for 18 hours. Half of MeOH was removed under reduced pressure and dichloromethane was added and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 times). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 time) and combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to give naphthyridine **73** as an orange solid (98 %, 2.24 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.00 – 6.90 (m, 4H), 6.87 – 6.77 (m, 4H), 6.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.38 (b, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.20, 159.81, 157.73, 156.48, 154.55, 149.53, 141.11, 134.98, 125.91, 114.93, 113.32, 113.08, 112.97, 55.40, 52.58. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₂₃N₄O₄ [M+H]⁺: 431.1641 found 431.1716.

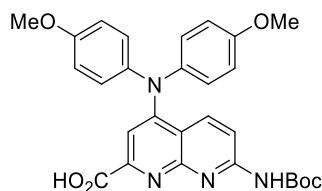


BnO₂C-N^φ-NH₂ 74. Triethylamine (24.2 mmol, 3.3 mL) was added to a solution of **MeO₂C-N^φ-NH₂ (73)**, 4.88 mmol, 2.2 g) in 25 mL of BnOH at room temperature. The resulting mixture was heated at 70 °C for 96 hours in an opened flask. The resulting mixture was poured in Et₂O and sonicated until precipitation. The product was filtrated and triturated with Et₂O to give naphthyridine **74** as an orange solid (87 %, 2.15 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 6.99 – 6.88 (m, 4H), 6.87 – 6.76 (m, 4H), 6.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.80 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.84, 159.64, 158.01, 156.64, 154.66, 150.06, 141.31, 135.92, 135.23, 128.56, 128.52, 128.25, 126.10, 115.06, 113.56, 113.37, 112.70, 67.37, 55.55. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₃₀H₂₆N₄O₄ [M+H]⁺: 507.1954 found 507.2028.

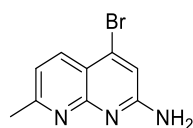


BnO₂C-N^φ-NHBoc 75. Di-tert-butyl dicarbonate (27.8 mmol, 6.32 g) was added to a solution of **BnO₂C-N^φ-NH₂ (74)**, 3.16 mmol, 1.6 g) in 10 mL of Dioxane and the reaction mixture was heated at 90 °C for 18 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was purified by chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:cyclohexane (60:40 vol/vol) to give a mixture of two conformers of naphthyridine **75** as an orange solid (94 %, 1.8 g). Major conformer ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H),

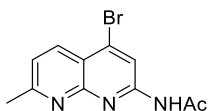
7.94 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 4H), 7.03 – 6.90 (m, 4H), 6.88 – 6.77 (m, 4H), 5.40 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 1.53 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.59, 156.99, 156.59, 154.92, 153.97, 152.12, 151.05, 146.76, 140.93, 136.60, 135.78, 128.60, 128.46, 128.24, 126.37, 115.92, 115.15, 113.61, 112.77, 81.85, 55.47, 27.43. Minor conformer ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 4H), 7.03 – 6.90 (m, 4H), 6.88 – 6.77 (m, 4H), 5.22 (s, 1H), 3.80 (s, 6H), 1.52 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.52, 157.04, 156.49, 154.96, 153.46, 152.90, 151.19, 140.88, 136.88, 135.75, 128.65, 128.52, 128.43, 128.31, 116.07, 115.18, 113.72, 112.65, 85.16, 67.55, 67.52, 28.19. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 607.2478 found 607.2553.



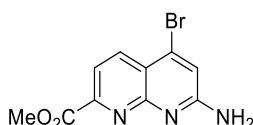
$\text{HO}_2\text{C-N}^\phi\text{-NH-Boc}$ 69. To a solution of naphthyridine **$\text{BnO}_2\text{C-N}^\phi\text{-NH-Boc}$ (75)**, 1.3 mmol, 0.8 g) in EtOAc (4 mL) and toluene (8 mL), Pd/C (15 % w/w, 120 mg) was added at room temperature. The flask was evacuated and then filled with hydrogen (1 atm). The resulting mixture was stirred at 80 °C for 6 hours. The solution was filtered over celite and washed with CH_2Cl_2 . The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by precipitation from minimum amount of Et_2O to give naphthyridine **69** as an orange solid (85 %, 0.570 g). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 4H), 6.98 – 6.89 (m, 4H), 3.76 (s, 6H), 1.48 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 166.64, 156.41, 155.81, 154.32, 154.23, 154.00, 152.66, 140.72, 135.74, 128.46, 127.96, 126.26, 115.17, 114.29, 112.71, 112.35, 80.36, 55.27, 27.93. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 517.2009 found 517.2082.



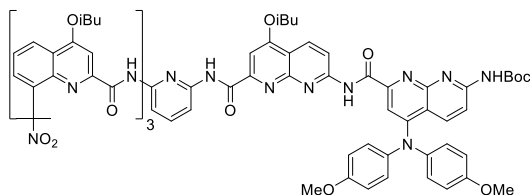
Me-N(5-Br)-NH_2 81. 4,4-Dimethoxy-2-butanone (44.6 mmol, 6.58 mL) was added dropwise at 90 °C to a suspension of 2,6-Diamino-4-bromopyridine (37.2 mmol, 7 g) in melted H_3PO_4 (50 g). The resulting mixture was stirred at 115 °C for 3 hours. After cooling at 0 °C, the excess of acid was quenched by dropwise addition of ammonium hydroxide until pH 10. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (5 times) and combined organics layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO_2) eluting with dichloromethane:methanol (95:5 vol/vol) to give naphthyridine **81** as a white solid (54 %, 4 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.71 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 162.18, 160.36, 156.33, 135.30, 132.55, 118.79, 115.44, 114.31, 24.79. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237.9902 found 237.9980.



Me-N(5-Br)-NHAc 82. Acetic anhydride (44 mmol, 4.17 mL) was added to a solution of naphthyridine **Me-N(5-Br)-NH₂ (81)**, 22 mmol, 5.25 g) in 80 mL of dry THF and the reaction mixture was heated at 50 °C for 3 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure, the residue was purified by precipitation from minimum amount of Et₂O to give naphthyridine **82** as a white solid (86 %, 5.3 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 170.60, 164.03, 154.32, 153.64, 135.47, 134.22, 122.70, 117.79, 117.18, 25.12, 24.27. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₁H₁₁BrN₃O [M+H]⁺: 280.0007 found 280.0084.

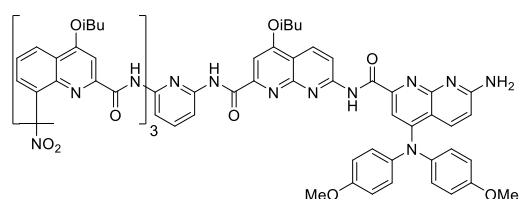


MeO₂C-N(5-Br)-NH₂ 84. Selenium dioxide (17 mmol, 2 g) was added in one time to a solution of naphthyridine **Me-N(5-Br)-NH₂ (82)**, 12 mmol, 3.4 g) in 15 mL of pyridine at 120 °C. The resulting mixture was stirred at 120 °C for 30 minutes. The hot mixture was then filtrated over celite and washed with dichloromethane:methanol (95:5 vol/vol). Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in 50 mL of methanol. Sulfuric acid (30 mmol, 1.65 mL) was added and the mixture was stirred overnight at 80 °C. After cooling at 0 °C, the excess of acid was quenched by dropwise addition of ammonium hydroxide until pH 10. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (5 times) and combined organics layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with dichloromethane:acetone (80:20 vol/vol) to give naphthyridine **84** as a white solid (54 %, 1,82 g). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 165.28, 160.95, 156.19, 149.94, 136.95, 132.18, 118.62, 118.51, 117.99, 52.75. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₀H₉BrN₃O₂ [M+H]⁺: 281.9800 found 281.9876.

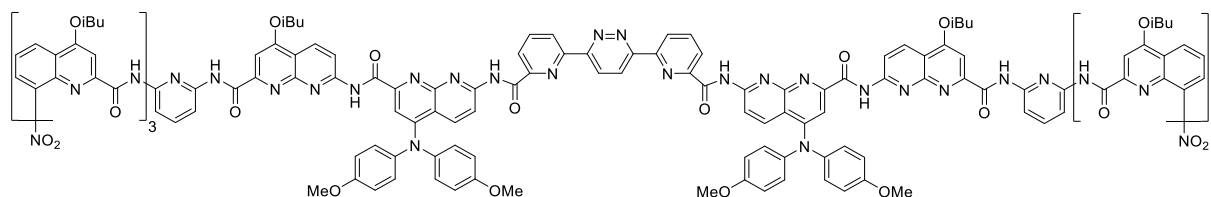


O₂N-Q₃PNN^φ-NHBoc 91. Amine **O₂N-Q₃PN-NH₂^[68] (90)**, 0.18 mmol, 200 mg) and acid **HO₂C-N^φ-NHBoc (68)**, 0.18 mmol, 93 mg) were dissolved in dry chloroform (2 mL). DIPEA (0.72 mmol, 0.12 mL) and PyBOP (0.72 mmol, 375 mg) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 50 °C for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:cyclohexane (30:70 vol/vol) and by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain hexamer **91** as an orange solid (82 %, 237 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.18 (s, 1H),

12.10 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.08 – 7.97 (m, 2H), 7.84 – 7.69 (m, 4H), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.06 – 6.96 (m, 6H), 6.90 – 6.82 (m, 4H), 6.64 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.79 – 4.08 (m, 6H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 3.83 (s, 7H), 2.50 – 2.25 (m, 3H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.30 – 1.17 (m, 32H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.11, 163.84, 163.81, 163.43, 163.18, 163.08, 162.04, 161.26, 160.80, 157.10, 157.06, 156.04, 155.88, 155.75, 154.45, 154.31, 154.06, 153.73, 153.19, 151.17, 151.04, 149.63, 148.47, 147.63, 145.41, 141.13, 139.97, 139.24, 139.09, 138.84, 136.30, 135.35, 134.45, 134.16, 128.82, 128.27, 128.10, 127.88, 126.45, 126.13, 125.65, 124.28, 123.63, 122.84, 122.23, 118.87, 117.25, 116.15, 116.10, 115.26, 114.83, 114.78, 113.78, 110.82, 109.72, 108.41, 102.43, 99.84, 98.49, 97.60, 81.64, 75.82, 75.71, 75.45, 75.30, 55.55, 28.67, 28.28, 28.24, 28.20, 28.07, 19.41, 19.34, 18.56. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{88}\text{H}_{87}\text{N}_{16}\text{O}_{15}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1607.6459 found 1607.6584.

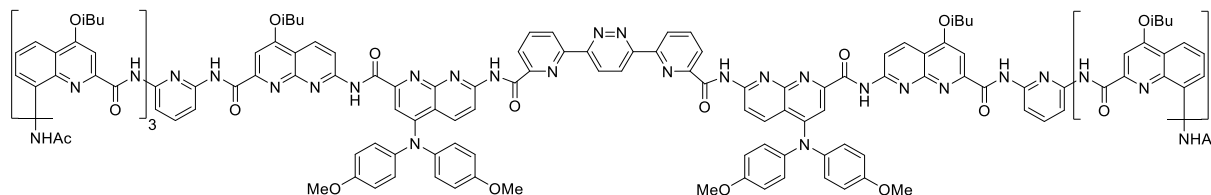


$\text{O}_2\text{N-Q}_3\text{PNN}^\Phi\text{-NH}_2$ 92. Trifluoroacetic acid (0.6 mL) was added dropwise to a solution of **$\text{O}_2\text{N-Q}_3\text{PNN}^\Phi\text{-NHBOc}$ (91)**, 0.093 mmol, 150 mg) in 3 mL of chloroform under nitrogen at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure to yield the product which was used without any further purification.



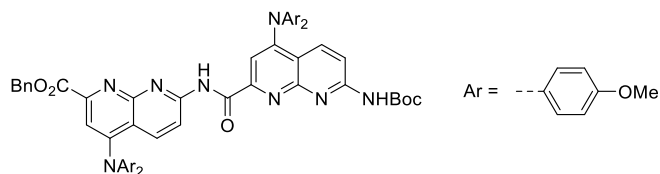
$\text{O}_2\text{N-Q}_3\text{PNN}^\Phi\text{PyrPyzPyrN}^\Phi\text{NPQ}_3\text{-NO}_2$ 93. Amine **$\text{O}_2\text{N-Q}_3\text{PNN}^\Phi\text{-NH}_2$ (92)**, 0.1 mmol, 150 mg) and diacid **$\text{HO}_2\text{C-PyrPyzPyr-CO}_2\text{H}^{[13]}$ (28)**, 0.05 mmol, 16 mg) were dissolved in dry chloroform (1 mL). DIPEA (0.4 mmol, 0.07 mL) and PyBOP (0.4 mmol, 208 mg) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 50°C for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by recycling GPC to obtain capsule **93** as an orange solid (72 %, 120 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.51 (s, 2H), 11.20 (s, 2H), 10.45 (s, 2H), 10.05 (s, 2H), 9.46 (s, 2H), 9.28 (s, 2H), 8.54 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 8.48 – 8.32 (m, 8H), 8.23 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 2H), 8.16 – 8.05 (m, 4H), 8.00 – 7.89 (m, 4H), 7.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 10H), 7.35 – 7.28 (m, 4H), 7.21 – 7.15 (m, 4H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.09 – 7.03 (m, 8H), 7.01 (dd, $J = 7.9, 0.7$ Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.63 (ddd, $J = 8.0, 4.5, 3.7$ Hz, 4H), 6.27 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 2H), 6.19 (s, 2H), 5.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.94 (s, 12H), 3.93 – 3.74 (m, 10H), 3.07 – 2.92 (m, 4H), 2.49 – 2.19 (m, 6H), 1.55 – 1.47 (m, 2H), 1.31 – 1.23 (m, 24H), 1.12 (dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz, 12H), 0.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.50 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.56, 163.11, 162.95, 162.60, 162.37, 162.15,

161.36, 160.66, 160.56, 159.18, 157.06, 155.80, 154.99, 154.29, 153.98, 153.73, 153.42, 152.40, 152.19, 151.87, 150.60, 150.31, 149.17, 148.45, 147.68, 146.40, 144.57, 141.58, 139.12, 138.57, 138.46, 137.65, 137.14, 136.11, 134.46, 134.06, 133.39, 127.72, 126.90, 126.81, 125.52, 125.24, 125.02, 124.09, 123.82, 123.13, 122.44, 122.39, 121.25, 117.39, 117.04, 116.28, 115.22, 114.98, 114.91, 113.90, 112.96, 110.07, 109.05, 107.03, 100.84, 99.27, 97.47, 97.22, 75.48, 75.28, 75.00, 55.57, 28.34, 28.14, 27.96, 27.37, 19.46, 19.38, 19.31, 19.24, 19.21, 19.10, 18.70. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₈₂H₁₆₄N₃₆O₂₈ [M+2H]²⁺: 1650.6180 found 1650.6311.

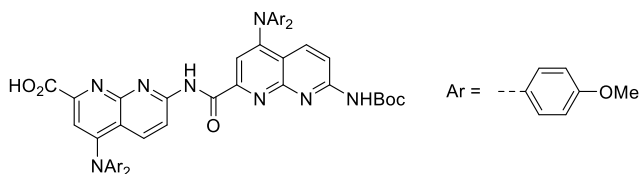


H₂N-Q₃PNN^ϕPyrPyzPyrN^ϕNPQ₃-NH₂ 94. To a solution of **O₂N-Q₃PNN^ϕPyrPyzPyrN^ϕNPQ₃-NO₂ (93, 0.018 mmol, 60 mg)** in EtOAc (3 mL) and MeOH (1 mL), 25 % Pd/C (15 mg) and NH₄VO₃ (7.5 mg) were added at room temperature. An aqueous solution of ammonium formate (180 mg in 1 mL of water) was added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 18 hours. After cooling down, the solution was filtered over celite. The filtrate was concentrated, and the residue was solubilized in CH₂Cl₂ and washed with water. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to yield the product which was used without any further purification.

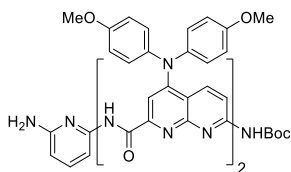
AcHN-Q₃PNN^ϕPyrPyzPyrN^ϕNPQ₃-NHAc 4. Acetic anhydride (0.17 mmol, 0.02 mL) was added to a solution of **H₂N-Q₃PNN^ϕPyrPyzPyrN^ϕNPQ₃-NH₂ (94, 0.017 mmol, 57 mg)** in 2 mL of dry chloroform and the reaction mixture was heated at 50 °C for 18 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure, the residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain capsule **4** as an orange solid (85 %, 48 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.63 (s, 2H), 11.47 (s, 2H), 10.52 (s, 2H), 9.95 (s, 2H), 9.52 (s, 2H), 9.22 (s, 2H), 8.55 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 8.47 (s, 2H), 8.42 (s, 2H), 8.41 – 8.37 (m, 2H), 8.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.15 – 8.05 (m, 4H), 8.01 (s, 2H), 7.98 – 7.84 (m, 4H), 7.57 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 14H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.18 (s, 2H), 7.11 – 7.01 (m, 12H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.24 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 6.12 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.08 (s, 2H), 4.06 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 12H), 3.91 – 3.64 (m, 10H), 3.17 – 2.93 (m, 4H), 2.50 – 2.12 (m, 8H), 1.28 – 1.23 (m, 24H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 12H), 0.90 – 0.82 (m, 6H), 0.52 (dd, J = 25.1, 6.6 Hz, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.69, 163.66, 163.08, 162.91, 162.27, 161.40, 161.07, 160.49, 158.63, 157.14, 155.98, 155.01, 154.24, 154.04, 153.48, 152.49, 152.29, 151.79, 150.39, 150.25, 149.98, 149.61, 148.99, 148.27, 147.90, 146.66, 141.51, 139.40, 138.19, 137.40, 136.78, 136.32, 133.85, 133.59, 133.17, 133.00, 126.88, 126.61, 126.35, 125.96, 125.36, 125.24, 124.28, 122.62, 122.27, 121.64, 121.49, 121.17, 117.06, 116.46, 115.77, 115.49, 115.25, 114.89, 114.75, 113.93, 112.97, 110.04, 108.83, 107.33, 100.84, 98.52, 97.70, 97.59, 75.56, 75.35, 75.14, 55.61, 29.73, 28.37, 28.13, 27.96, 27.34, 23.69, 19.49, 19.42, 19.34, 19.19, 19.03, 18.58. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₈₆H₁₇₂N₃₆O₂₆ [M+2H]²⁺: 1662.6544 found 1662.6686.



BnO₂C-N^φ₂-NHBoc 99. Amine **BnO₂C-N^φ-NH₂ (74, 0.28 mmol, 140 mg)** and acid **HO₂C-N^φ-NHBoc (68, 0.28 mmol, 144 mg)** were dissolved in dry chloroform (2 mL). DIPEA (1.12 mmol, 0.2 mL) and PyBOP (1.12 mmol, 140 mg) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 50 °C for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:cyclohexane (30:70 vol/vol) to obtain dimer **99** as an orange solid (68 %, 191 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.18 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 3H), 7.03 – 6.94 (m, 8H), 6.88 – 6.79 (m, 8H), 5.44 (s, 2H), 3.80 (s, 12H), 1.25 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.62, 163.63, 157.02, 156.98, 156.69, 155.77, 155.60, 154.89, 154.30, 153.28, 152.19, 151.66, 151.28, 140.95, 136.82, 136.74, 135.86, 128.66, 128.62, 128.52, 128.46, 128.38, 128.21, 126.38, 126.35, 116.78, 116.17, 115.17, 114.14, 113.89, 112.78, 111.04, 81.91, 67.51, 55.48, 28.23. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₅₈H₅₃N₈O₉ [M+H]⁺: 1005.3857 found 1005.3935.

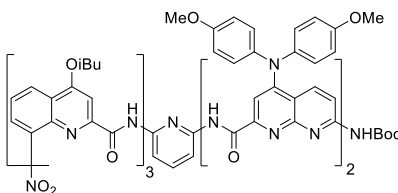


HO₂C-N^φ₂-NHBoc 95. To a solution of dimer **BnO₂C-N^φ₂-NHBoc (99, 0.19 mmol, 0.19 g)** in DMF (3 mL), Pd/C (15 % w/w, 30 mg) was added at room temperature. The flask was evacuated and then filled with hydrogen (1 atm). The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The solution was filtered over celite and washed with CH₂Cl₂. The filtrate was evaporated under reduced pressure to yield the product which was used without any further purification.

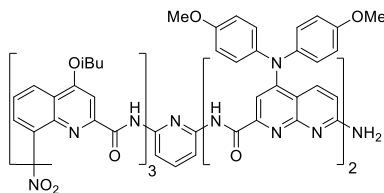


H₂N-PN^φ₂-NHBoc 97. Dimer acid **HO₂C-N^φ₂-NHBoc (95, 0.11 mmol, 100 mg)** and 2,6-diaminopyridine (1.1 mmol, 120 mg) were dissolved in dry chloroform (2 mL). DIPEA (0.44 mmol, 0.08 mL) and PyBOP (0.44 mmol, 239 mg) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 50 °C for 24 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with a citric acid solution (5% aq), water (3 times), dried over MgSO₄, filtered and then concentrated. The residue was purified by precipitation by recycling GPC to obtain trimer amine **97** as an orange solid (45 %, 50 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.16 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.04 – 7.92 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.07 – 6.94 (m, 8H), 6.89 – 6.79 (m, 8H), 6.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.81 (s, 12H), 1.57 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ 163.64, 162.41, 157.49, 157.07, 157.04, 155.90, 155.80, 155.64, 155.49, 154.27, 153.32, 152.87, 152.18, 151.55, 149.68, 140.99, 140.91, 139.69, 137.20, 136.80, 126.43, 116.75, 116.14, 115.20, 113.82, 112.78, 111.54, 110.95, 104.53, 103.29, 81.99, 55.51, 45.89, 28.23, 26.91, 8.70. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₅₆H₅₂N₁₁O₈ [M+H]⁺: 1006.3922 found 1006.4012.

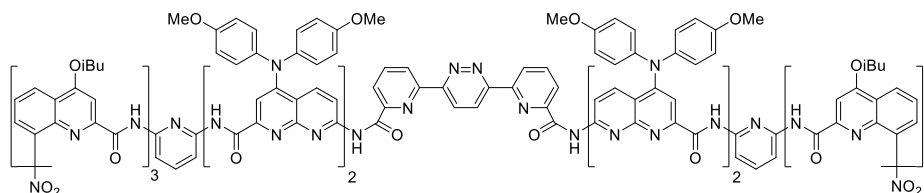


O₂N-Q₃PN^φ₂-NHBoc 98. Acid **O₂N-Q₃-CO₂H^[20] (96, 0.055 mmol, 42 mg)** was suspended in anhydrous CHCl₃ (2 mL). Oxalyl chloride (0.22 mmol, 0.02 mL) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3 h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 1 h to yield acid chloride **O₂N-Q₃-COCl (100)** as a yellow solid. To a solution of amine **H₂N-PN^φ₂-NHBoc (97, 0.049 mmol, 50 mg)** and distilled DIPEA (0.1 mmol, 0.02 mL) in dry CHCl₃ (1 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride **100** in dry CHCl₃ (1 mL). The reaction was allowed to proceed at room temperature overnight. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:dichloromethane:cyclohexane (10:30:60 vol/vol/vol) to obtain hexamer **98** as an orange solid (85 %, 73 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.12 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.42 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.62 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 14.9, 8.5$ Hz, 2H), 8.07 – 7.95 (m, 2H), 7.81 – 7.68 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 4H), 7.05 – 6.97 (m, 4H), 6.97 – 6.89 (m, 4H), 6.89 – 6.80 (m, 4H), 6.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.66 – 4.48 (m, 1H), 4.22 – 4.03 (m, 2H), 3.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (s, 6H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 2.48 – 2.27 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 7H), 1.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 7H), 0.63 (d, $J = 67.5$ Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.99, 163.82, 163.45, 163.21, 163.08, 162.19, 161.32, 160.81, 157.10, 157.05, 156.03, 155.80, 155.69, 155.51, 155.45, 154.38, 153.68, 153.16, 152.26, 151.23, 151.11, 149.74, 148.41, 147.71, 145.42, 141.23, 141.13, 139.91, 139.30, 139.13, 138.91, 136.95, 136.29, 135.38, 134.62, 128.12, 127.93, 126.43, 126.09, 125.70, 124.30, 123.65, 122.82, 122.28, 119.00, 117.23, 116.81, 116.19, 116.10, 115.88, 115.35, 115.23, 113.85, 113.74, 111.40, 110.82, 109.72, 108.26, 102.43, 99.81, 97.65, 81.64, 75.71, 75.33, 55.61, 55.55, 30.19, 28.67, 28.26, 28.23, 28.05, 26.98, 23.74, 19.43, 19.36. HRMS (ES⁺): m/z calcd for C₉₈H₉₂N₁₇O₁₆ [M+H]⁺: 1762.6830 found 1762.6974.



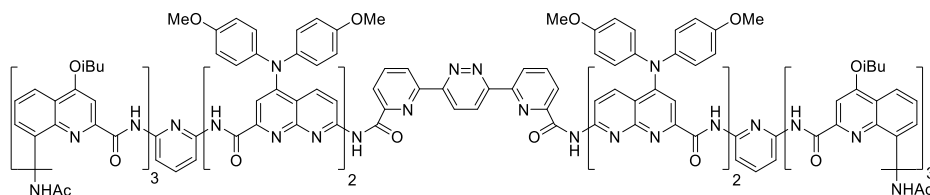
O₂N-Q₃PN^φ₂-NH₂ 101. Trifluoroacetic acid (0.25 mL) was added dropwise to a solution of **O₂N-Q₃PN^φ₂-NHBoc (98, 0.04 mmol, 70 mg)** in 1 mL of chloroform under nitrogen at room temperature. The resulting

mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure, the residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain hexamer **101** as an orange solid (99 %, 66 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.12 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H), 8.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.18 – 8.10 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 4H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 4H), 7.04 – 6.95 (m, 4H), 6.95 – 6.88 (m, 4H), 6.88 – 6.79 (m, 4H), 6.70 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.19 – 4.05 (m, 3H), 3.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (s, 6H), 2.52 – 2.26 (m, 2H), 1.90 – 1.72 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 12H), 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.99, 163.96, 163.67, 163.18, 163.07, 162.45, 161.36, 161.00, 160.45, 157.45, 157.07, 156.63, 155.66, 155.46, 155.43, 154.43, 153.28, 152.37, 151.02, 150.27, 149.87, 148.54, 147.83, 145.24, 141.46, 141.29, 139.81, 139.32, 139.17, 138.98, 136.93, 135.25, 135.15, 134.56, 128.08, 128.03, 126.43, 126.15, 126.09, 125.89, 124.30, 123.66, 122.75, 122.32, 118.87, 117.32, 116.82, 116.28, 116.00, 115.35, 115.08, 113.94, 113.66, 112.73, 111.50, 110.17, 109.97, 108.46, 101.93, 99.79, 97.73, 75.70, 75.31, 55.62, 55.57, 29.77, 28.26, 28.21, 27.97, 19.43, 19.36. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₉₃H₈₄N₁₇O₁₄ [M+H]⁺: 1662.6305 found 1662.6436.



O₂N-Q₃PN^φ₂PyrPzPyrN^φ₂PQ₃-NO₂ 102. Amine **O₂N-Q₃PN^φ₂-NH₂ (101, 0.04 mmol, 67 mg)** and diacid **HO₂C-PyrPzPyr-CO₂H (28, 0.02 mmol, 6.44 mg)** were dissolved in dry chloroform (0.5 mL). DIPEA (0.16 mmol, 0.03 mL) and PyBOP (0.16 mmol, 83 mg) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 45 °C for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by recycling GPC to obtain capsule **102** as an orange solid (61 %, 44 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.52 (s, 2H), 11.30 (s, 2H), 10.54 (s, 2H), 10.01 (s, 2H), 9.47 (s, 2H), 9.34 (s, 2H), 8.50 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 8.45 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 8.41 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 8.34 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 8.22 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 2H), 8.17 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 8H), 7.24 – 7.18 (m, 12H), 7.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.07 – 6.99 (m, 8H), 6.91 (s, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 8H), 6.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.39 – 6.23 (m, 4H), 6.11 (s, 2H), 3.94 (s, 12H), 3.91 – 3.84 (m, 4H), 3.83 (s, 12H), 3.81 – 3.68 (m, 4H), 2.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.30 (ddt, *J* = 32.0, 13.3, 6.6 Hz, 6H), 1.38 – 1.21 (m, 24H), 1.12 (dd, *J* = 8.9, 6.7 Hz, 12H), 0.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.22, 163.01, 162.61, 162.55, 162.20, 161.97, 160.81, 159.28, 157.04, 156.85, 155.93, 155.25, 155.08, 154.38, 153.97, 153.27, 151.99, 151.77, 151.62, 150.85, 150.15, 149.42, 148.53, 147.83, 146.53, 144.77, 141.72, 141.66, 139.20, 138.71, 138.62, 137.74, 137.26, 136.29, 136.20, 134.57, 134.47, 129.83, 127.77, 126.94, 126.49, 125.53, 125.25, 125.06, 124.20, 123.85, 123.31, 122.43, 122.38, 121.30, 117.48, 117.34, 116.40, 116.14, 115.30, 115.22, 115.16, 114.66, 114.62, 112.27, 110.17, 108.91, 107.09, 100.71, 99.44, 97.28, 75.45, 75.08, 74.97, 55.73, 55.64, 28.30, 28.09, 27.37, 19.60,

19.52, 19.37, 19.31, 19.11, 18.75. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₀₂H₁₇₄N₃₈O₃₀ [M+2H]²⁺: 1805.6551 found 1805.6681.



H₂N-Q₃PN^ϕ₂PyrPyzPyrN^ϕ₂PQ₃-NH₂ 103. To a solution of **O₂N-Q₃PN^ϕ₂PyrPyzPyrN^ϕ₂PQ₃-NO₂ (102, 9.7 μmol, 35 mg)** in EtOAc (1.2 mL) and MeOH (0.4 mL), 25 % Pd/C (10 mg) and NH₄VO₃ (5 mg) were added at room temperature. An aqueous solution of ammonium formate (105 mg in 0.4 mL of water) was added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 18 hours. After cooling down, the solution was filtered over celite. The filtrate was concentrated, and the residue was solubilized in CH₂Cl₂ and washed with water. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to yield the product which was used without any further purification.

AcHN-Q₃PN^ϕ₂PyrPyzPyrN^ϕ₂PQ₃-NHAc 5. Acetic anhydride (0.038 mmol, 0.015 mL) was added to a solution of **H₂N-Q₃PN^ϕ₂PyrPyzPyrN^ϕ₂PQ₃-NH₂ (103, 7.9 μmol, 28 mg)** in 1 mL of dry chloroform and the reaction mixture was heated at 50 °C for 18 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure, the residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain capsule **5** as an orange solid (88 %, 25 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.64 (s, 2H), 11.57 (s, 2H), 10.61 (s, 2H), 9.93 (s, 2H), 9.48 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (dd, *J* = 7.4, 2.3 Hz, 2H), 8.27 – 8.20 (m, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 8H), 7.24 – 7.18 (m, 8H), 7.08 – 6.98 (m, 8H), 6.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.90 – 6.77 (m, 14H), 6.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.26 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 5.98 (s, 2H), 3.94 (s, 12H), 3.93 – 3.85 (m, 2H), 3.83 (s, 12H), 3.81 – 3.63 (m, 6H), 3.15 – 3.03 (m, 2H), 2.95 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 2.40 – 2.18 (m, 6H), 1.33 – 1.18 (m, 24H), 1.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 12H), 0.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.78, 163.67, 163.30, 163.21, 162.86, 162.35, 161.96, 161.20, 160.68, 158.67, 157.11, 156.94, 156.13, 155.29, 155.19, 154.31, 153.33, 151.91, 151.84, 151.67, 150.73, 150.10, 149.22, 148.31, 148.00, 146.81, 141.68, 141.62, 139.50, 138.31, 137.55, 136.90, 136.46, 134.30, 133.28, 133.09, 126.93, 126.50, 125.91, 125.27, 124.37, 122.59, 122.21, 121.63, 121.17, 117.55, 116.48, 116.44, 116.10, 115.91, 115.56, 115.33, 115.22, 114.63, 114.28, 112.30, 110.28, 110.15, 108.62, 107.21, 100.69, 98.65, 97.72, 75.33, 75.19, 55.78, 55.66, 29.85, 28.28, 28.08, 27.41, 23.84, 19.58, 19.53, 19.47, 19.30, 19.05, 18.64. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₀₆H₁₈₂N₃₈O₂₈ [M+2H]²⁺: 1817.1950 found 1817.1963.

Chapitre III : Développement d'un détecteur
hybride organique/inorganique fluorescent pour le
dosage de l'acide tartrique du vin

I. Détecteurs moléculaires hybrides organique/inorganique

I.1 Composés hybrides organique/inorganique et détecteurs chimiques à fibre optique

a. Matériaux hybrides organique/inorganique

L'utilisation de détecteurs moléculaires dans les domaines de l'environnement, l'alimentaire ou la santé est souvent limitée par des raisons pratiques. Les principaux facteurs limitants sont la faible solubilité en milieu aqueux, la toxicité et la difficulté pour retirer et/ou recyclage le détecteur de l'échantillon. Les détecteurs hybrides organique/inorganique, issus du greffage d'un détecteur moléculaire sur un matériau inorganique, ont été développés pour remédier à ces inconvénients.^[72] En effet, grâce à leurs utilisations en phase hétérogène solide-liquide, les récepteurs immobilisés sur surface possèdent de nombreux avantages. Premièrement, ils permettent de retirer les analytes du milieu et ainsi de dépolluer l'échantillon.^[73] Deuxièmement, la sélectivité et la sensibilité sont parfois améliorées par préorganisation du récepteur sur la surface inorganique.^[74] Enfin, ils sont facilement intégrables à des dispositifs d'analyses en particulier sur les détecteurs chimiques à fibre optique.^[75] Depuis leur découverte au début des années 90,^[76] les silices mésoporeuses ont suscité un intérêt grandissant grâce à leurs propriétés remarquables. Elles possèdent un arrangement régulier de leurs canaux, une taille de pore uniforme modulable de 2 à 30 nm, une surface spécifique élevée et abondantes en groupements hydroxyles, ainsi qu'une bonne stabilité chimique et thermique.^[77] De

[72] T.-H. Tran-Thi, R. Dagnelie, S. Crunaireza, L. Nicole, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 621 ; Z. Sun, G. Cui, H. Li, Y. Liu, Y. Tian, S. Yan, *J. Mater. Chem. B*, **2016**, 4, 5194.

[73] W. S. Han, H. Y. Lee, S. H. Jung, S. J. Lee and J. H. Jung, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 1904 ; M. Park, S. Seo, I. S. Lee and J. H. Jung, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 4478 ; G. Kang, H. Son, J. M. Lim, H. S. Kweon, I. S. Lee, D. Kang and J. H. Jung, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 5843.

[74] A. B. Descalzo, R. Martinez-Manez, F. Sancenon, K. Hoffmann and K. Rurack, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 5924.

[75] C. Sanchez, P. Belleville, M. Popall, L. Nicole, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 696.

[76] T. Yanasigawa, T. Shimizu, K. Kuroda, C. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1990**, 63, 988.

[77] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature*, **1992**, 359, 710 ; T. Atabaev, J. H. Lee, J. J. Lee, D. W. Han, Y. H. Hwang, H. K. Kim, N. H. Hong, *Nanotechnology*, **2013**, 24, 345603 ; X. Du, S. Z. Qiao, *Small*, **2015**, 11, 392.

plus, grâce à leurs bonnes transparences dans la région du visible et leurs biocompatibilités, les silices mésoporeuses sont d'excellent support pour les détecteurs optiques hybrides.

b. Silices mésoporeuses

Les matériaux mésoporeux sont obtenus par polymérisation d'un précurseur inorganique autour de micelles de tensioactifs préorganisés dans l'eau (**Figure 65**). La première étape du mécanisme consiste à recouvrir les têtes polaires des micelles avec un précurseur silylé par interactions électrostatiques. La seconde étape est une condensation hydrothermale intermicellaire où les micelles recouvertes de précurseurs s'auto-associent pour former progressivement une mésophase hybride. Le matériau final est obtenu après élimination du tensioactif.

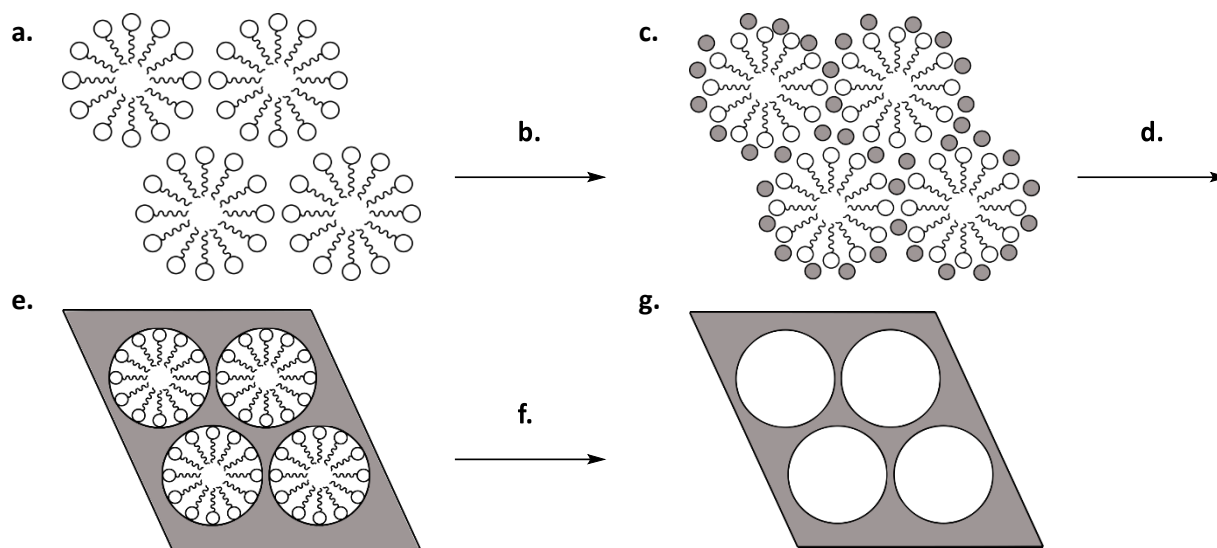


Figure 65. Synthèse de silices mésoporeuses. (a) Préorganisation des tensioactifs en micelles. (b) Addition d'un précurseur silylé (cercles gris). (c) Interaction entre la tête des surfactants et les précurseurs. (d) Condensation hydrothermale. (e) Formation de mésophase hybride. (f) Elimination du tensioactifs par calcination. (g) Matériau mésoporeux.

L'incorporation de composés organiques peut être réalisée selon trois méthodes.^[78] Par greffage, le composé organique est attaché sur la matrice de silice après sa synthèse. Par co-condensation entre l'organosilane, le précurseur silylé et le surfactant. L'organosilane est incorporé durant la synthèse de la silice. Et enfin par l'utilisation de précurseurs organiques bissilylés permettant de former des matériaux organosilylés mésoporeux périodiques (*periodic mesoporous organosilicas*, PMO). Seule la méthode de greffage sera présentée dans ce manuscrit.

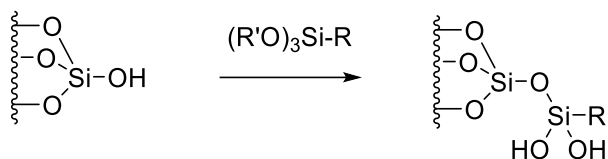


Figure 66. Greffage (fonctionnalisation post-synthétique) de surface de silice par condensation d'organosilane de type (R'O)₃SiR. R = composé organique.

Le processus de greffage s'effectue par la réaction d'organosilanes de type (R'O)₃SiR ou moins fréquemment de chlorosilanes ClSiR₃ ou silazanes HN(SiR₃)₃ avec les groupements silanols libres de la surface des pores (**Figure 66**). Cette méthode a l'avantage de maintenir la structure de la matrice silylée. En principe, la surface peut être fonctionnalisée avec une grande variété de composés organiques. Cependant, si l'organosilane réagit préférentiellement avec l'entrée du pore, une distribution inhomogène du composé organique peut être observée.^[79]

c. Détecteurs chimiques à fibre optique

Les fibres optiques sont couramment utilisées pour le développement de détecteurs chimiques optiques. La fibre joue le rôle de transporteur du signal vers et en provenance de l'élément de détection. Les détecteurs chimiques à fibre optique (*fiber optic chemical sensor*, FOCS) peuvent être séparés en deux catégories en fonction de leurs configurations.^[80]

[78] F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell, M. Fröba, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3216.

[79] A. Taguchi, F. Schüth, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2005**, 77, 1.

[80] C. McDonagh, C. S. Burke, B. D. MacCraith, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 400 ; O. S. Wolfbeis, *Anal. Chem.*, **2002**, 74, 2663.

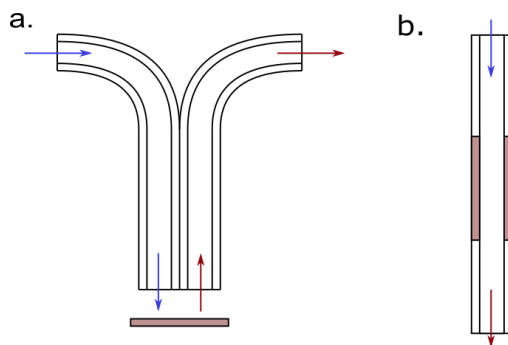


Figure 67. Représentation schématique d'une configuration de FOCS passifs (a) et actifs (b). La surface modifiée est représentée en rouge. Les flèches bleues et rouges représentent respectivement les signaux optiques en entrée et en sortie. (a) Faisceau optique ramifié (*bifurcated fiber bundle*). (b) Fibre optique à gaine dopée (*doped cladding*).

Les FOCS passifs utilisent la fibre optique sans modification (**Figure 67a**). Dans le cas d'un détecteur moléculaire basé sur l'absorbance UV, le faisceau optique est réfléchi par un miroir après avoir traversé une surface fonctionnalisée. Pour les détecteurs fluorescents, l'excitation se fait par une fibre et l'émission de fluorescence est collectée par l'autre.

Les FOCS actifs utilisent une fibre optique modifiée chimiquement pour incorporer directement le détecteur moléculaire sur leur surface (**Figure 67b**). L'intensité du faisceau optique est alors modifiée par absorption du détecteur moléculaire. La modification de la surface de la fibre se fait généralement par immersion (*dip-coating* ou *spin-coating*) de la fibre dans la phase sol-gel de co-condensation entre l'organosilanes et le précurseur silylé.^[81]

1.2 Composés hybrides organique/inorganique pour la détection de métaux

a. Détecteur hybride pour le dosage de l'ion zinc(II) dans l'eau

Le zinc est le deuxième ion métallique le plus abondant dans le corps humain, sa concentration cellulaire varie entre le nanomolaire et environ 0,3 mM. En 2009, les groupes du Dr. Bhaumik et du Professeur Banerjee ont développé un détecteur sélectif de Zn^{2+} basé sur un composé hybride

[81] *Sol-Gel Technologies for Glass Producers and Users*, ed. M. A. Aegerter, M. Mennig, Kluwer Academic Publishers, Boston/Dordrecht/New York/London, **2004**.

organique/inorganique.^[82] Le détecteur moléculaire du zinc est greffé sur une silice mésoporeuse MCM-41 (Figure 68).

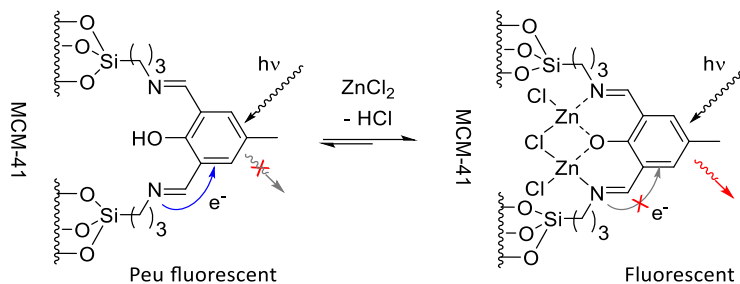


Figure 68. Détecteur hybride du zinc développé par Bhaumik et Banerjee.

Le 4-methyl-2,6-diformylphenol (DFP) est un détecteur moléculaire fluorescent à PET « *turn on* ».^[83] Le doublet non liant de l'imine, responsable du transfert d'électron, se complexe au zinc en induisant une augmentation de l'intensité de fluorescence. Le rendement quantique est augmenté de 0,128 à 0,314 avec l'addition de 0,5 mM de l'ion zinc. De plus, la géométrie du récepteur assure une haute affinité ($K_a = 8\ 700\ M^{-1}$) et une bonne sélectivité par rapport aux autres métaux dans l'eau. Ce détecteur a été utilisé en imagerie cellulaire pour marquer la présence de Zn²⁺ durant le développement de cellules vivantes.

b. Détecteur hybride pour le dosage de l'ion cuivre(II) dans l'eau

Le cuivre est le troisième ion métallique le plus abondant dans le corps humain. Cependant, il est hautement toxique pour l'organisme à des concentrations supérieures à la moyenne. Des maladies neurodégénératives telle que les maladies Mankes, Wilsonet et Alzheimer sont associées à des altérations de la concentration homéostatique de l'ion cuivre. Aussi, le dosage intracellulaire de Cu²⁺ fait l'objet de nombreuses recherches.^[84] Dans cette optique, le groupe de Chunying Duan a développé un nouveau détecteur hybride organique/inorganique pour la détection de l'ion cuivre.^[85]

[82] K. Sarkar, K. Dhara, M. Nandi, P. Roy, A. Bhaumik, P. Banerjee, *Adv. Funct. Mater.*, **2009**, 19, 223.

[83] K. Dhara, S. Karan, J. Ratha, P. Roy, G. Chandra, M. Manassero, B. Mallik, P. Banerjee, *Chem. Asian J.*, **2007**, 2, 1091.

[84] J. Liu, C. Li, F. Li, J. Mater. Chem., **2011**, 21, 7175.

[85] Q. T. Meng, X. L. Zhang, C. He, G. J. He, P. Zhou, C. Y. Duan, *Adv. Funct. Mater.*, **2010**, 20, 1903.

Le détecteur moléculaire, développé en 2005 par Dawei Cui,^[86] est greffé sur une silice mésoporeuse SBA-15.

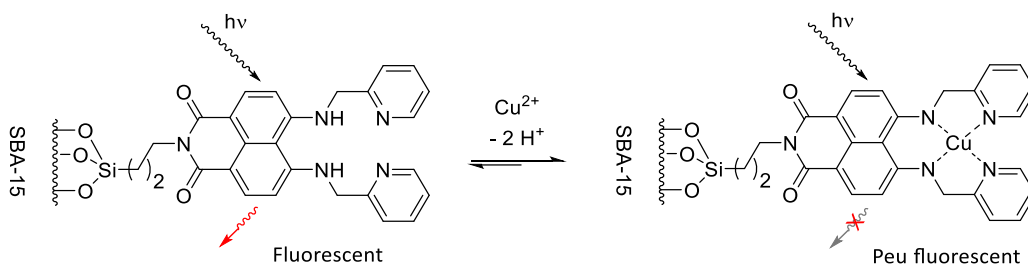


Figure 69. Détecteur hybride du cuivre développé par Duan.

En solution, le détecteur de Cui est un détecteur à ITC. L'émission de fluorescence subit un déplacement hypsochrome sous addition de Cu^{2+} et passe de 525 à 475 nm ($\lambda_{\text{ex}} = 451\text{nm}$). Lorsque ce détecteur est greffé sur une silice mésoporeuse, le maximum d'émission du fluorophore est observé à 478 nm sans l'ion cuivre. Ce déplacement hypsochrome du maximum d'émission est attribué à l'augmentation des niveaux d'énergie des orbitales lorsque le substrat est confiné, selon le concept de confinement des orbitales moléculaires.^[87]

Sous addition de Cu^{2+} , l'intensité de fluorescence est diminuée de 90 % et aucun changement sur le spectre UV-visible n'est observé. Cette diminution de fluorescence est attribuée à un mécanisme de PET et/ou un mécanisme de quenching paramagnétique lors de la formation du complexe avec le cuivre. La limite de détection est de 0,65 ppb (10^{-9} M) dans l'eau, de plus la réponse de fluorescence n'est pas modifiée dans une gamme de pH entre 4 et 9, ce qui permet une utilisation en milieu physiologique. Ce détecteur a été utilisé *in vivo* pour mesurer la concentration intracellulaire d'un embryon de poisson zèbre.

c. Détecteur hybride pour le dosage de l'ion mercure(III) dans l'eau

Le mercure est un métal lourd toxique causant des problèmes environnementaux et de santé. La norme concernant l'eau potable exige que la concentration en mercure soit inférieure à $1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. Pour

[86] Z. C. Xu, Y. Xiao, X. H. Qian, J. N. Cui, D. W. Cui, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 889.

[87] W. Xu, H. Q. Guo, D. L. Akins, *J. Phys. Chem. B*, **2001**, 105, 1543 ; L. Z. Zhang, Y. Xiong, P. Cheng, G.-Q. Tang, D.-Z. Liao, *Chem. Phys. Lett.*, **2002**, 358, 278.

concevoir un dispositif portable d'analyse, le groupe de Bernard Valeur a développé un détecteur optique hybride organique/inorganique pour le dosage de l'ion mercure.^[88] Le détecteur sélectif du mercure, qui a été développé en 2004 par le même groupe,^[89] est greffé sur la surface d'une silice mésoporeuse SBA-15.

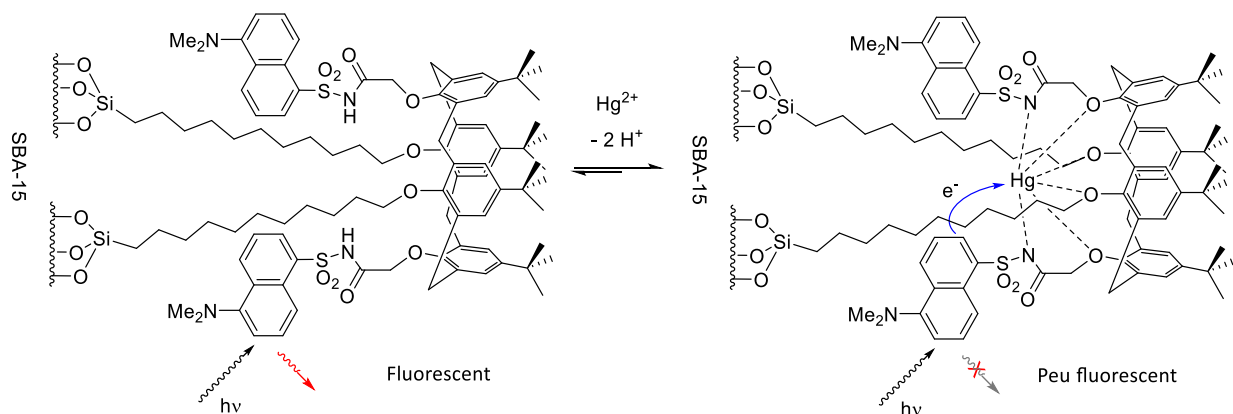


Figure 70. Détecteur hybride du mercure développé par Valeur.

Le détecteur moléculaire est un détecteur à PET « *turn off* ». Le calix[4]arène assure la formation d'une cavité de taille adaptée pour le mercure et le groupement dansyle joue le rôle de fluorophore. Après complexation avec le métal, le transfert d'électron du dansyle vers le mercure sous irradiation, est thermodynamiquement favorable ($\Delta G \sim 2,7$ eV) et se traduit par une forte diminution de la fluorescence. En solution, l'intensité de fluorescence du détecteur non greffé, subit une diminution supérieure à 95 % ainsi qu'un déplacement hypsochrome (20 nm). En suspension, l'intensité d'émission du détecteur hybride est diminuée jusqu'à 60 % sous addition de mercure. Cette différence est attribuée à l'adsorption de l'ion mercure à la surface de la silice mésoporeuse. Une différence d'affinité est également observé entre le détecteur greffé ($K_a = 50\ 000\ M^{-1}$ dans l'eau) et non greffé ($K_a = 17 \times 10^6\ M^{-1}$ dans un mélange 60:40 (vol/vol) CH_3CN/H_2O). Elle peut être expliquée par le changement de solvant et/ou par une perte de flexibilité du récepteur après greffage.

[88] R. Métivier, I. Leray, B. Lebeau, B. Valeur, *J. Mater. Chem.*, **2005**, 15, 2965.

[89] R. Métivier, I. Leray, B. Valeur, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 4480.

I.3 Synthèse de capsule précurseur d'un détecteur hybride organique/inorganique sur surface d'or

a. Monocouche auto-assemblée sur surface d'or

Une monocouche auto-assemblée (*self-assembled monolayer*, SAM) correspond à un édifice moléculaire formé à partir de substrats organiques greffées sur une surface. Elle est qualifiée d'auto-assemblée car le dérivé organique s'organise spontanément en se liant sur la surface. Depuis les travaux pionnier de Nuzzo et Allara en 1983,^[90] l'or en combinaison avec un substrat soufré sont très souvent utilisés pour former des SAM. En effet, la liaison S-Au est suffisamment labile pour permettre la désorption de la molécule et permettre une réorganisation du substrat. L'organisation est assurée par des interactions faibles de type Van der Waals entre les chaînes alkyle de la molécule organique. Les monocouches auto-assemblées sur surface d'or sont largement étudiées dans de multiples domaines d'applications dont les détecteurs.^[91]

A titre d'illustration, les groupes Mojtaba Shamsipur et Dominique Matt ont présenté une étude sur l'incorporation d'un récepteur moléculaire du césium sur une électrode d'or.^[92] Le récepteur utilisé, un thiacalix[4]arene capable de reconnaître l'ion césium(I), forme une SAM à la surface d'une électrode d'or (**Figure 71**).

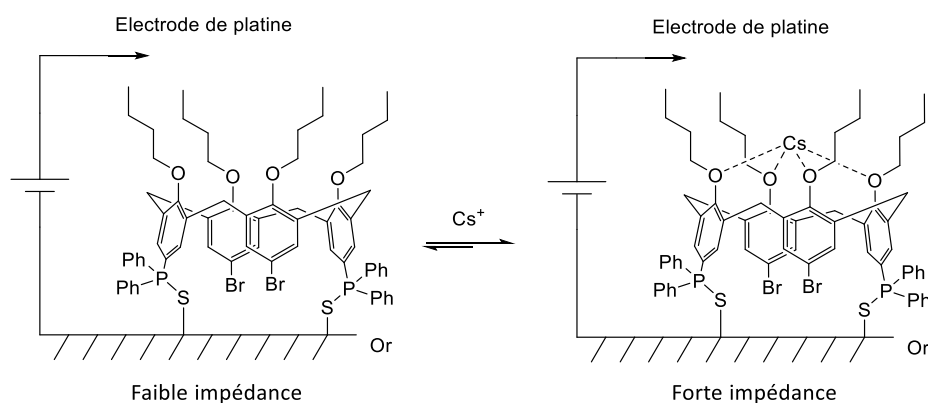


Figure 71. Détecteur à impédance pour le césium développé par Shamsipur.

[90] R. G. Nuzzo, D. L. Allara, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 4481.

[91] S. Flink, F. C. J. M. van Veggel, D. N. Reinhoudt, *Sensors Update*, **2000**, 8, 3 ; E. Busseron, Y. Ruff, E. Moulin, N. Giuseppone, *Nanoscale*, **2013**, 5, 7098 ; C. Fang, R. Dharmarajan, M. Megharaj, R. Naidu, *Trends Anal. Chem.*, **2017**, 86, 143.

[92] M. Shamsipur, M. Asgari, M. Ghannadi Maragheh, D. Matt, *Sens. Actuator B-Chem.*, **2015**, 209, 9.

L'impédance (équivalent de la résistance en courant alternatif) d'une solution d'acétate d'ammonium est mesurée entre l'électrode d'or modifiée et une électrode de platine par rapport à une électrode de référence Ag/AgCl. L'augmentation de la concentration en ion césium provoque une augmentation proportionnelle de l'impédance. Le détecteur électrochimique formé est sélectif du césium et possède une limite de détection basse (1,15 nM).

b. Principe de détection par mesure de conductivité sur surface d'or

L'objectif de ce projet vise à concevoir un détecteur moléculaire basé sur un changement des propriétés de transport de charges après complexation de l'analyte (**Figure 72**). La conductivité d'un oligoamide aromatique auto-assemblé sur surface d'or a été mesurée par C-AFM (*Conductive atomic force microscopy*).^[93] La C-AFM permet de mesurer simultanément la topographie d'un matériau et de mesurer la conductivité entre la pointe et la surface d'un échantillon. Après greffage sur surface d'or d'oligomères de quinolines Q_n (n compris entre 4 et 36), la mesure de la conductivité indique que le transport de charge s'effectue verticalement et ceci efficacement même sur de longues distances. En solution, un transfert de charge photoinduit a également été observé entre des fluorophores donneur et accepteur situés aux extrémités d'un oligomère.^[94] L'étude montre que l'oligomère se comporte comme un fil moléculaire capable de conduire les électrons sur une dimension, le long de l'axe de l'hélice, avec les chaînes latérales (isobutoxyle) jouant le rôle de gaine isolante.

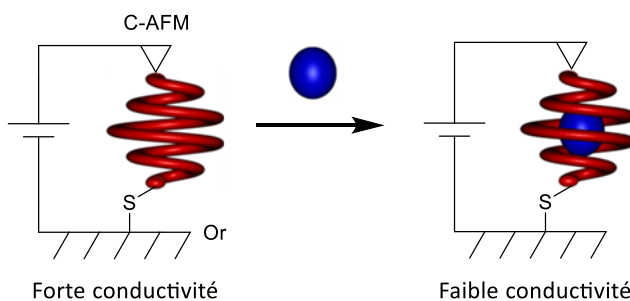


Figure 72. Représentation schématique du détecteur à conductivité mesurée par C-AFM.

[93] D. M. Bassani, A. Méndez-Ardoy, G. Pecastaings et al., *Chemical Science*, **2017**, manuscrit accepté.

[94] X. Li, N. Markandeya, G. Jonusauskas, N. D. McClenaghan, V. Maurizot, S. A. Denisov, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 13568.

La conductivité de la monocouche auto-assemblée de capsule **6** sur la surface conductrice d'or sera comparée avant et après complexation avec **TA**. Une modification de cette conductivité est supposée après l'appauvrissement électronique des naphtyridines corrélé à la formation de liaisons hydrogène dans le complexe **6**⊃**TA**. Le projet prévoit également le dosage de l'acide tétrafluoro-succinique, capable de former un complexe avec **6** en protonant un azote endocyclique de la naphtyridine **N2**. Cette protonation devrait garantir un changement de conductivité.

c. Synthèse de la capsule **6**

La séquence de la capsule dissymétrique **6**, comportant une fonction thiol à une extrémité est présentée **Figure 73**. La méthyle-quinoline est ajoutée à une extrémité afin de faciliter sa fonctionnalisation en fin de synthèse. En effet, ce monomère possède une amine aliphatique plus réactive que son homologue aromatique. Le thiol terminal est protégé par un groupement trityle qui peut être déprotégé en condition acide.

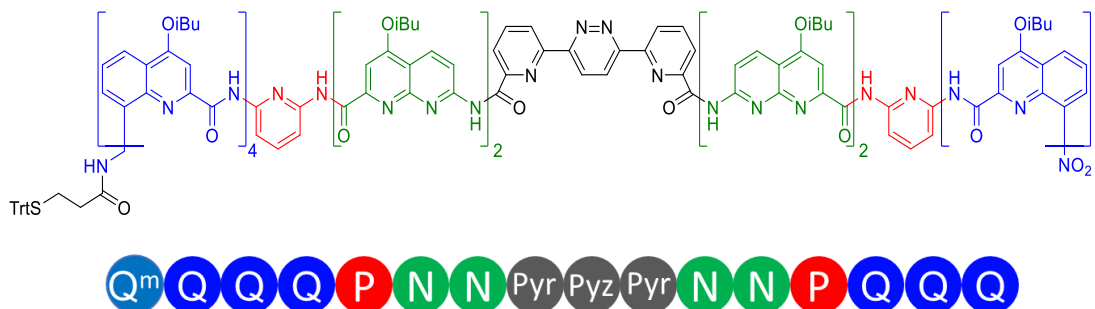


Figure 73. Séquence de la capsule dissymétrique **6**.

La synthèse de la capsule **6** est présentée **Figure 74**. Dans un premier temps, l'amine du dimère **PN** (**104**) est couplée à l'acide du trimère **Q₃** (**43**) par l'agent de couplage PyBOP pour former le pentamère **105** avec un rendement de 62 %. Le groupement nitro de **105** est ensuite quantitativement réduit par Pd/C et la formation *in situ* de dihydrogène suite à la décomposition thermique du formiate d'ammonium catalysée par le vanadate d'ammonium. L'amine formée **106** est couplée avec le chlorure d'acide **107** pour donner l'hexamère **108**. Après déprotection de l'amine par traitement au

TBAF, l'hexamère Q^mQ_3PN (**109**) est couplée au fragment central désymétrisé $NPyr-Pyz-Pyr$ (**110**) par l'agent de couplage PyBOP pour former l'heptamère **111** avec un rendement de 78 %. Enfin, l'acide carboxylique protégé par le TMSE est quantitativement déprotégée par traitement au TBAF puis est couplé à l'amine Q_3PN_2 (**23**) par l'agent de couplage PyBOP avec un rendement de 78 %. Les deux dernières étapes permettent de déprotéger l'amine terminale et d'installer le thiol protégé par un groupement trityle par un couplage au PyBOP de l'acide 3-(tritylthio)propionique (90 % sur les deux étapes).

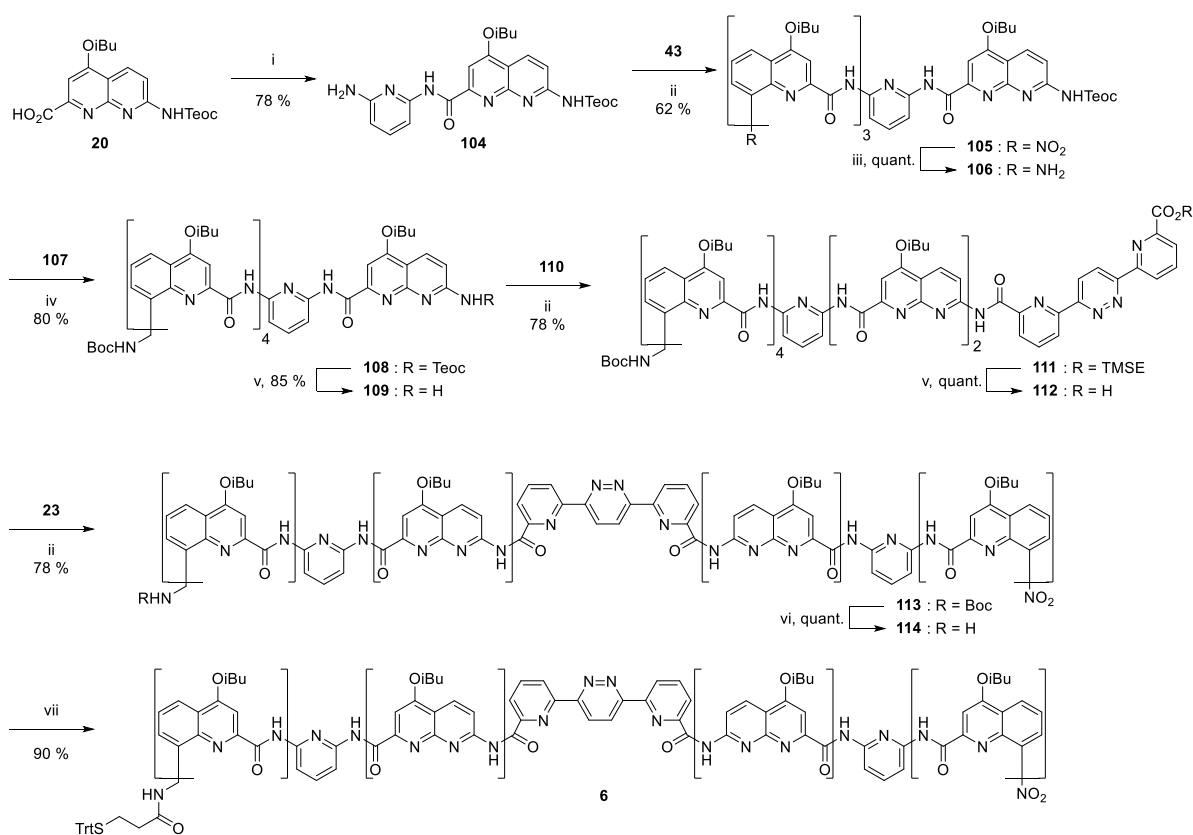


Figure 74. Synthèse de la capsule **6**. i) 2,6-diaminopyridine, PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 45 °C, 24 h. ii) PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 45 °C, 24 h. iii) 25 % Pd/C, NH₄CO₂H, cat. NH₄VO₃, EtOAc/MeOH/H₂O, 80 °C, 8 h. iv) DIPEA, CHCl₃, t.a., 18 h. v) TBAF, THF, t. a., 4 – 18 h. vi) TFA, CHCl₃, t.a., 18 h. vii) Acide 3-(tritylthio)propionique, CHCl₃, 50 °C, 24 h.

L'immobilisation de **6** sur surface d'or est en cours de réalisation par Dr. Pedro Mateus. La formation de SAM a été confirmée par ellipsométrie et spectroscopie infrarouge de réflexion-absorption à modulation de phase (*phase modulation infrared reflection absorption spectroscopy*, PM-IRRAS) (**Figure 75**). Les bandes caractéristiques de **6** sont observées sur le spectre PM-IRRAS de la surface d'or. En particulier, les bandes vibration d'élongation des liaisons C-NO₂ aromatique (1300 cm⁻¹), C=C aromatiques (1600 et 1400 cm⁻¹), N-H amide (1540 cm⁻¹) et C=O amide (1680 cm⁻¹) ont été identifiées.

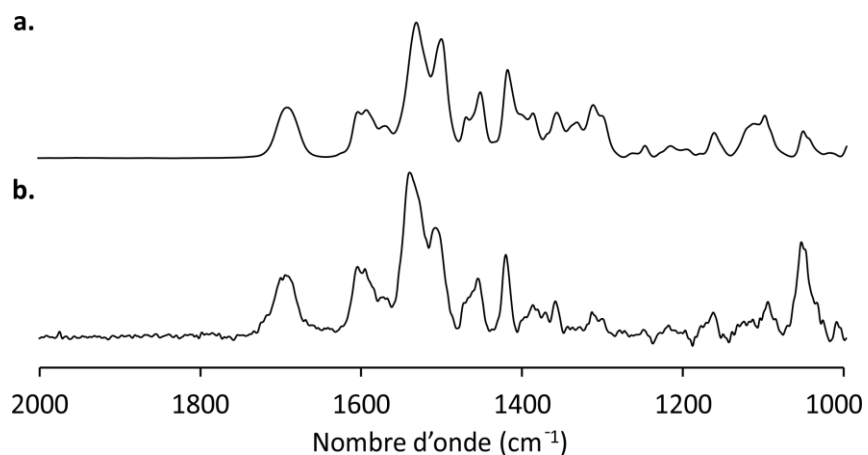


Figure 75. (a) Spectre infrarouge de la capsule **6**. (b) Spectre PM-IRRAS de la surface d'or après greffage avec la capsule **6**.

II. Synthèse et caractérisation d'un composé hybride pour le dosage par fluorescence de l'acide tartrique

II.1 Synthèse et propriétés de reconnaissance de la capsule 7

a. Design et synthèse de la capsule 7

Le design de la capsule **7** repose sur l'incorporation d'un monomère méthyle-quinoline Q^m aux extrémités de la séquence **4** (Figure 76). Les méthyle-quinolines sont incorporées aux extrémités de la séquence en vue d'une fonctionnalisation ultérieure. La capsule **4**, incorporant deux fluorophores, a été choisie pour être greffée sur surface de silice puisqu'elle possède une plus grande sensibilité de réponse en fluorescence que le détecteur **5**. Deux séquences possédant des groupements protecteurs différents Fmoc (**115**) ou Boc (**7**), ont été synthétisées.

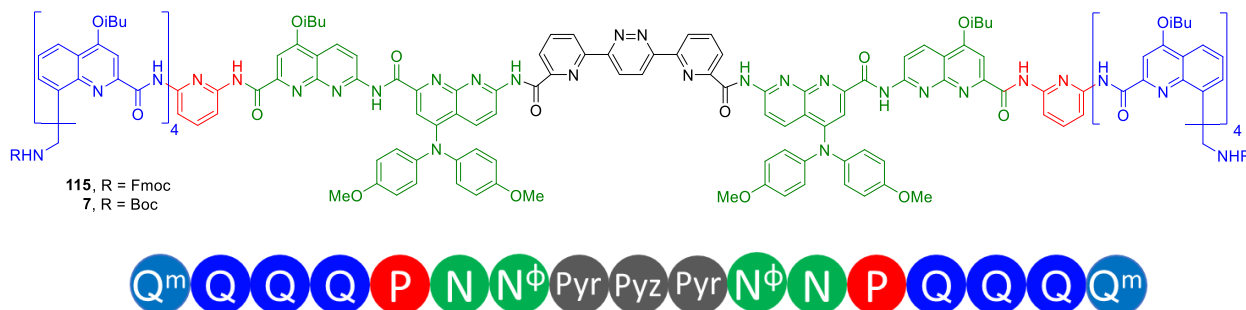


Figure 76. Séquence des capsules fluorescentes **7** et **115**.

La synthèse de la capsule **115** est présentée Figure 77. Cette synthèse repose sur l'utilisation du Fmoc en protection de l'amine aliphatique terminale. Le Fmoc permet de déprotéger orthogonalement le Boc présent sur le segment Q_3PNN^ϕ (**91**). Après réduction du nitro de Q_3PNN^ϕ (**91**), l'amine **116** est couplée au chlorure d'acide de Q^m (**117**) pour former l'heptamère **118** avec un rendement de 81 %. Le Boc est ensuite quantitativement déprotégé par un traitement au TFA. L'heptamère amine **119** est ensuite engagé dans un double couplage avec le diacide **Pyr-Pyz-Pyr** (**28**) activé par l'agent de couplage PyBOP.

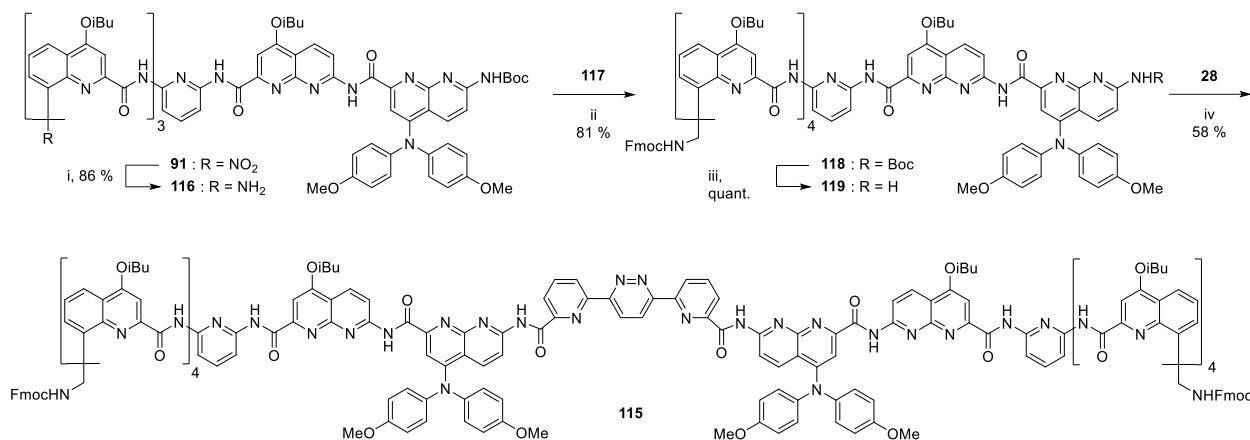


Figure 77. Synthèse de la séquence **115**. i) 25 % Pd/C, NH₄CO₂H, cat. NH₄VO₃, toluène/MeOH/H₂O, 80 °C, 8 h. ii) DIPEA, CHCl₃, t. a., 18 h. iii) TFA, CHCl₃, t.a., 4 h. iv) PyBOP, DIPEA, CHCl₃, 45 °C, 18 h.

La synthèse de la capsule **7** est présentée **Figure 78**. Cette synthèse, moins convergente que la précédente, ajoute les **Q^m** terminaux après la formation de la capsule amine **94**. Le monomère Boc-acide **Q^m** (**120**) est activé en chlorure d'acide (**121**) par le réactif de Ghosez. Ce dernier permet de former un chlorure d'acide en condition neutre, sans former d'HCl qui déprotègerait le Boc.^[95] Le couplage entre le chlorure d'acide **121** et la capsule amine **94** est effectué avec un rendement de 86 %.

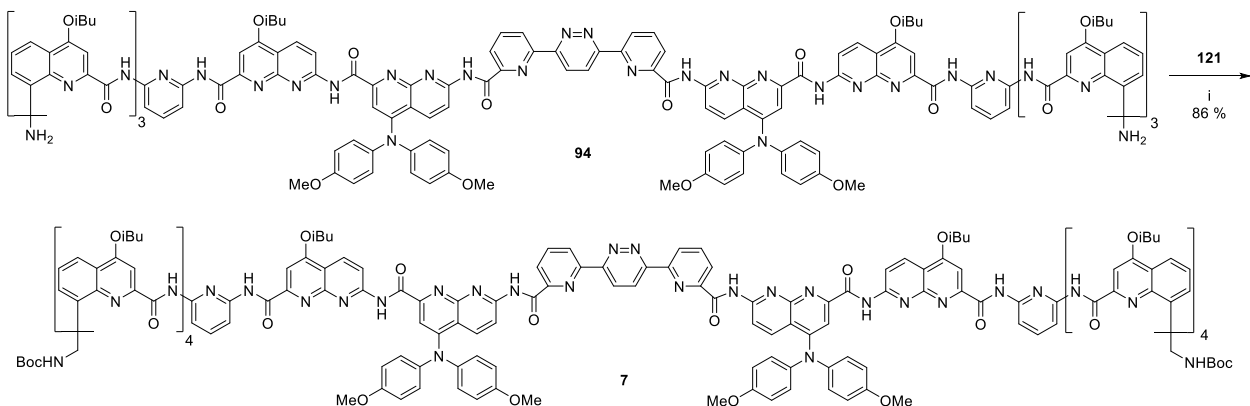


Figure 78. Synthèse de la séquence **7**. i) DIPEA, CHCl₃, t. a., 18 h.

[95] B. Haveaux, A. Dekoker, M. Rens, A. R. Sidani, J. Toye, L. Ghosez, *Org. Synth.*, **1988**, 6, 282.

Le traitement au DBU ne permet pas une déprotection propre des Fmoc terminaux de la capsule **115**. Seule la capsule **7**, dont les Boc terminaux peuvent être déprotégés efficacement, sera utilisée par la suite.

b. Propriétés optique et dosage par fluorescence de TA

Le spectre UV-visible de la capsule **6** est représenté en comparaison de la capsule fluorescente **4** dans l'éthanol (**Figure 79a**). La bande caractéristique des triarylamines ($\lambda_{\text{max}} = 433 \text{ nm}$) est présente à la même intensité dans les capsules **4** et **7**. En revanche, l'intensité de la bande des quinolines ($\lambda_{\text{max}} = 247 \text{ nm}$) est légèrement augmentée avec l'addition de **Q^m** dans la séquence. Les propriétés de fluorescence restent inchangées par l'incorporation de **Q^m** (**Figure 79b**). L'excitation ($\lambda_{\text{ex}} = 435 \text{ nm}$) de la capsule **6** provoque une émission de fluorescence centrée à 658 nm.

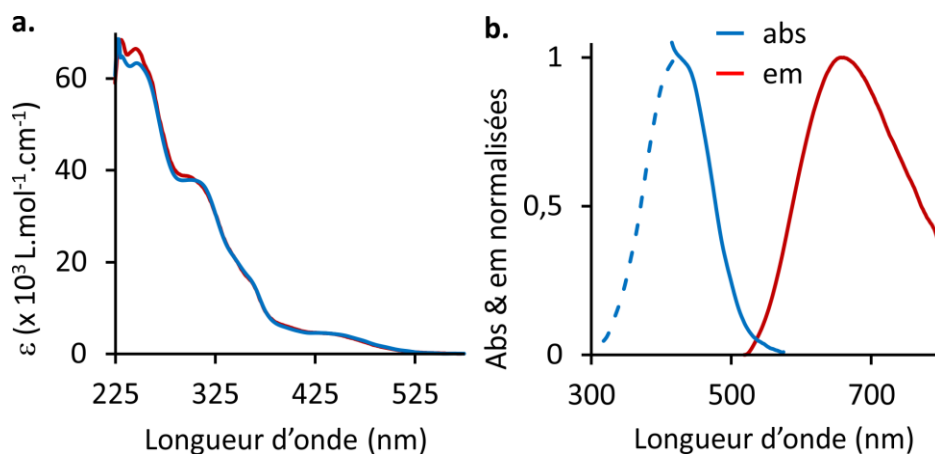


Figure 79. (a) Comparaison des spectres d'absorption UV-visible de la capsule **4** (en bleu) et de la capsule **7** (en rouge) dans l'éthanol. (b) Spectres d'absorption-émission normalisés de la capsule fluorescente **7** dans l'éthanol (excitation à 435 nm).

Le dosage de l'acide tartrique racémique (**D/L-TA**) par la capsule **7** a été effectué dans l'éthanol. Comme pour la capsule **4**, l'augmentation de la concentration en **TA** provoque une diminution de l'intensité de fluorescence ainsi qu'un léger déplacement bathochrome du maximum d'émission (**Figure 80a**). L'intensité de l'émission de fluorescence est diminuée de 96 % lors de la formation du complexe **7**⊃**TA**. La diminution de fluorescence I/I_0 (à $\lambda_{\text{max}} = 658 \text{ nm}$) a été corrélée à l'ajout d'acide

tartrique par régression non-linéaire avec un modèle de complexation 1:1 (hôte/invité) et pour une constante d'association $K_a = 12\ 000\ \text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Figure 80b).

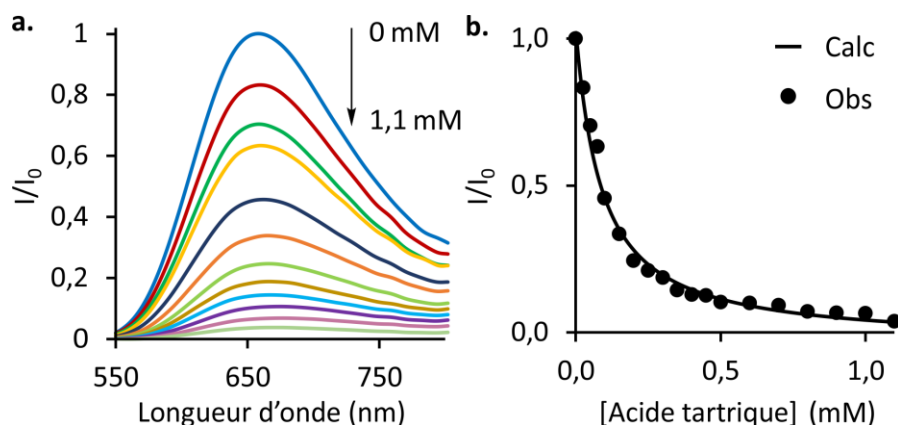


Figure 80. Dosage par fluorescence de *D/L-TA* par la capsule **7**. (a) Spectres d'émission de **7** (10 μM dans l'éthanol) en présence de 0 ; 0,025 ; 0,05 ; 0,075 ; 0,1 ; 0,15 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,35 ; 0,5 ; 0,9 et 1,1 mM de *D/L-TA*. (b) Courbe d'étalonnage à 658 nm et régression non-linéaire correspondante (calculée pour un complexe de stœchiométrie 1:1 avec $K_a = 12\ 000\ \text{M}^{-1}$).

c. Dosage de l'acide tartrique dans l'éthanol- d_5 par RMN ^1H

L'éthanol- d_5 ($\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OH}$) a été utilisé pour le dosage RMN ^1H de l'acide tartrique racémique (*D/L-TA*) par la capsule **7** (Figure 81). Ce solvant a l'avantage de ne pas échanger de deutérium avec les protons labiles des liaisons amides de la séquence. La concentration en capsule **7** a été déterminée par absorption UV-visible.

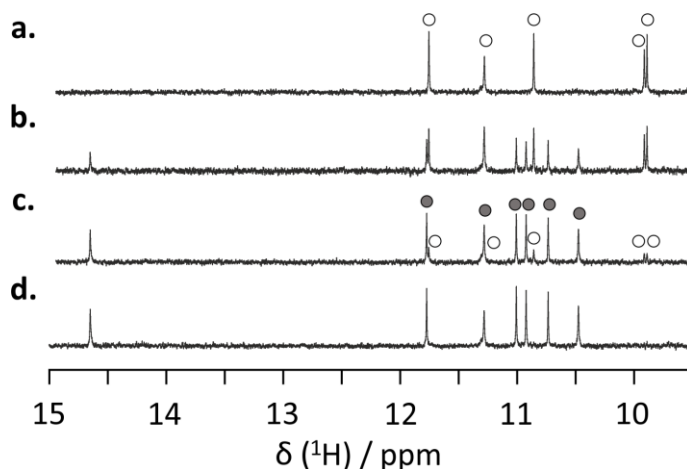


Figure 81. Zoom sur la région des amides des spectres RMN ^1H 700 MHz à 298 K de **7** (23,8 μM dans $\text{EtOH-}d_5$) en présence de (a) 0 μM de **D/L-TA** ; (b) 50 μM de **D/L-TA** ; (c) 100 μM de **D/L-TA** ; (d) 200 μM de **D/L-TA**. Les signaux du récepteur vide sont marqués par des cercles noirs. Les cercles remplis de gris indiquent la résonance des protons du complexe **7-TA**. Le signal à 14,6 ppm correspond à la résonance du proton des acides carboxyliques complexés au récepteur.

L'augmentation de la concentration en **TA** provoque le remplacement progressif des jeux de signaux correspondant à la capsule vide par un nouveau jeu de signaux qui peut être attribué au complexe entre la capsule et **TA**. Comme dans le chloroforme, l'échange entre la capsule vide et pleine est lent par rapport à l'échelle de temps RMN puisqu'il est possible de voir simultanément les signaux des deux espèces présentes en solution. La présence d'un seul jeu de signaux correspondant au complexe **7-TA** en RMN ^1H , indique une diastéréosélectivité supérieure à 99 % dans ce solvant. La valeur de la constante d'association (K_a) de l'acide tartrique avec **7** est de 16 500 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$. Cette valeur est supérieure à l'affinité dans les autres solvants polaires (eau, méthanol) (voir **Chapitre I**). Cette augmentation peut être expliquée par la contribution prédominante du terme entropique ($T\Delta S$) sur l'enthalpie générale de la complexation (ΔG). L'entropie molaire standard de l'éthanol ($159,9 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) est supérieur à celle du méthanol ($127,2 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$),^[96] donc le remplacement de l'éthanol par **TA** est plus favorable que le remplacement du méthanol.

[96] D. R. Lide, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press Inc, 2009, 90e éd., 2804.

II.2 Synthèse et caractérisation du détecteur hybride organique/inorganique **8**

a. Synthèse du matériau hybride

La synthèse de **8** est présentée **Figure 82**. Elle repose sur le greffage du dérivé organosilane **123** sur la surface d'une silice mésoporeuse SBA-15. La silice choisie possède des pores de morphologie hexagonale et de diamètre 8 nm, ces pores sont suffisamment grands pour accueillir une capsule (environ 2,5 nm de diamètre). De plus, cette silice a l'avantage d'être commerciale. Le choix de l'espaceur à trois carbones de **123** repose sur une étude antérieure du greffage d'oligomère de quinoline sur silice.^[97]

Les groupements Boc protégeant les amines aliphatiques terminales de **7** sont quantitativement clivés par un traitement du TFA. L'amine **122** est ensuite additionnée sur l'espaceur isocyanate pour former l'organosilane diurée **123**. Enfin, l'organosilane **123** est greffé sur la silice SBA-15 par condensation. Le greffage ne s'effectue probablement qu'à une extrémité de la capsule étant donné la taille des pores de la silice.

[97] H. Noguchi, M. Takafuji, V. Maurizot, I. Huc, H. Ihara, *J. Chromatogr. A*, **2016**, 1437, 88.

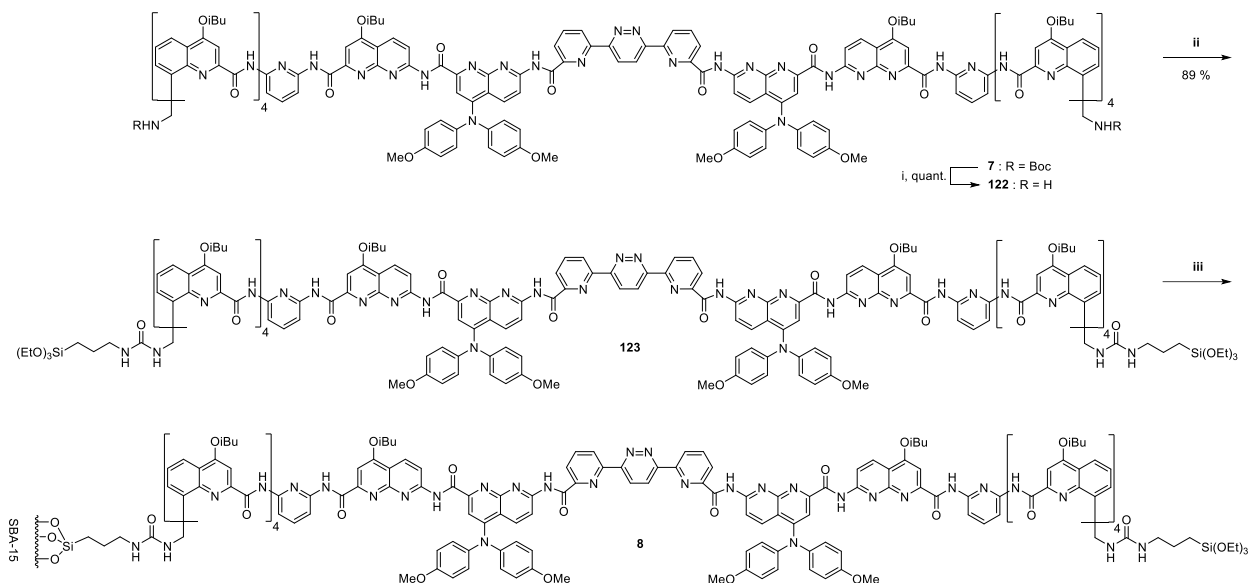


Figure 82. Synthèse du matériau hybride organique/inorganique **8**. i) TFA, CHCl₃, t.a., 2 h. ii) 3-(triethoxysilyl)propyl isocyanate, CHCl₃, t. a., 2 h. iii) SBA-15, toluène, 80 °C, 18 h.

b. Caractérisation par infra-rouge, fluorescence et analyse thermogravimétrique

La spectroscopie FT-IR a été utilisée pour confirmer le greffage de la partie organique sur la silice SBA-15 (**Figure 83**). Les bandes caractéristiques de SBA-15 sont présentes dans les spectres de la silice mésoporeuse non-greffée et greffée (**Figure 83a et c**). La bande à 960 cm⁻¹ est attribuée à la vibration d'élongation symétrique de la liaison Si-O-H et la bande à 1100 cm⁻¹ est attribuée à la vibration d'élongation asymétrique de cette liaison Si-O-Si. La bande à 1620 cm⁻¹ correspond à la vibration d'élongation de la liaison H-O-H des molécules d'eau adsorbées. La bande large vers 3500 cm⁻¹ correspond à la vibration d'élongation de la liaison H-O de l'eau adsorbée et des silanols à la surface de la silice.

Les nouvelles bandes apparaissant sur le spectre IR de **8** peuvent être attribuées à la capsule greffée (**Figure 83b et c**). Les bandes apparaissant de 1300 à 1700 cm⁻¹ peuvent être attribuées aux cycles aromatiques et aux liaisons amides. En particulier, la bande à 1500 cm⁻¹ (vibration d'élongation de la liaison C=C), la bande à 1540 cm⁻¹ (vibration d'élongation de la liaison N-H amide) et la bande à 1680

cm^{-1} (vibration d'élongation de la liaison C=O amide). Enfin, les nouvelles bandes à 2920 cm^{-1} et 2960 cm^{-1} sont caractéristiques des vibrations d'élongations des liaisons C-H.

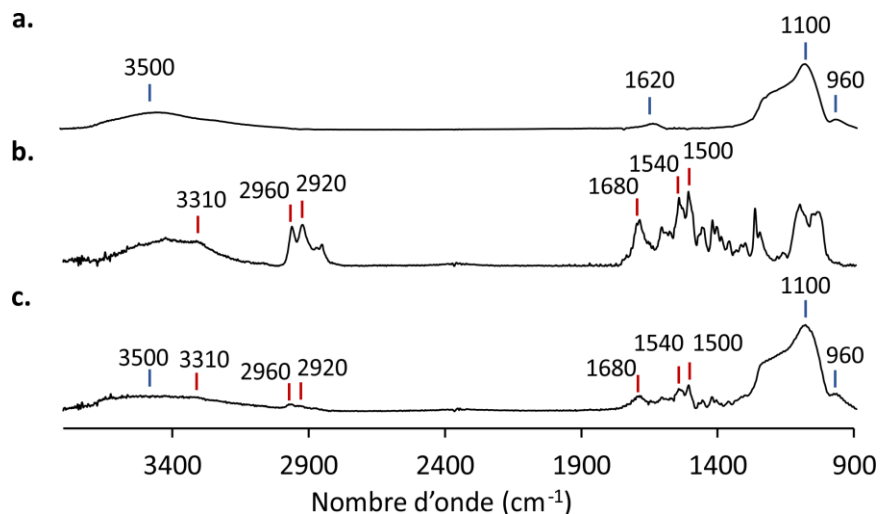


Figure 83. Spectres infra-rouge de (a) SBA-15 ; (b) capsule **123** ; (c) matériau hybride **8**.

Le spectre d'émission de fluorescence **8** (en suspension dans l'éthanol) est présenté en comparaison avec celui de la capsule **7** (en solution dans l'éthanol) (**Figure 84**). La longueur d'onde à l'intensité maximale de fluorescence est à 617 nm . Ce déplacement hypsochrome de 45 nm peut être attribué à l'augmentation des niveaux d'énergie des orbitales lorsque le substrat est confiné sur la surface de la silice.^[87]

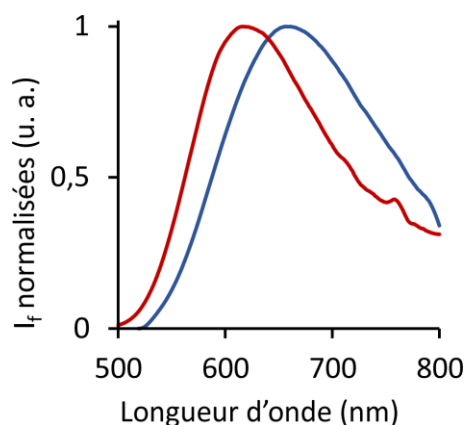


Figure 84. Spectres d'émission de fluorescence normalisés de la capsule **7** en solution (en bleu) et du matériau hybride **8** en suspension (en rouge). Excitation à 435 nm .

L'analyse thermogravimétrique (ATG) du matériau a permis d'évaluer la quantité de capsule greffée (**Figure 85**). Cette technique d'analyse consiste à mesurer la perte de masse de l'échantillon en fonction de la température. La dérivée de la perte de masse (dm/dt) en fonction de la température permet d'identifier deux événements. Un premier se produit à environ 40 °C, avec une perte de masse de 14 %. Cette perte massique correspond à la désorption du dichlorométhane (utilisé en dernier au cours de la synthèse de **8**) adsorbé sur la surface de la silice. Le second événement se produit à partir de 300 °C et correspond à la décomposition thermique de la capsule greffée. La perte de masse associée à cet événement est de 29,4 %. La charge de la silice a ainsi été évaluée à 0,069 mmol.g⁻¹.

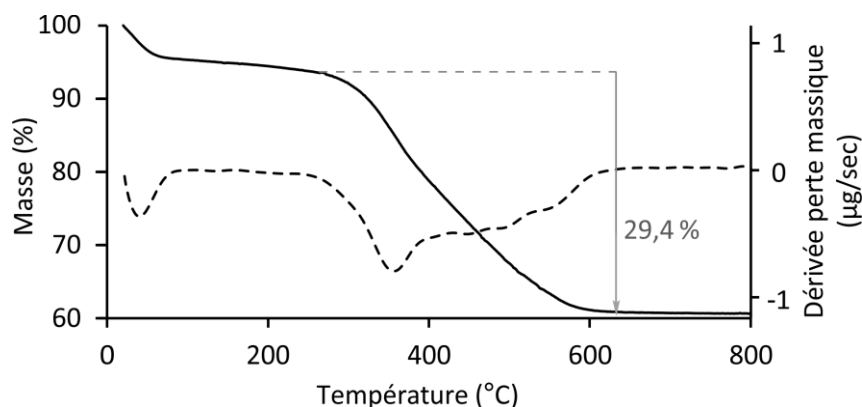


Figure 85. Analyse thermogravimétrique du matériau **8** (trait plein) et dérivée de la perte de masse en fonction de la température correspondant (pointillé).

c. Caractérisation par RMN du solide

Le spectre RMN ²⁹Si CPMAS (*cross polarizer magical angle spin*) en phase solide de **8** est présenté **Figure 86**. La rotation à l'angle magique, introduite en 1958 par Edward R. Andrew et al.^[98] permet de reproduire les effets du mouvement Brownien sur des échantillons solides. Cette technique consiste à faire tourner rapidement l'échantillon autour d'un axe fixe formant un angle de 54,47° (angle magique). La polarisation croisée est une technique utilisée en RMN sous rotation à l'angle magique permettant de transférer la polarisation d'un noyau (souvent de haute sensibilité) vers un autre noyau de plus faible sensibilité. Dans cette séquence, la polarisation du noyau ¹H est transférée au ²⁹Si.

[98] E. R. Andrew, A. Bradbury, R. G. Eades, *Nature*, **1958**, 182, 1659.

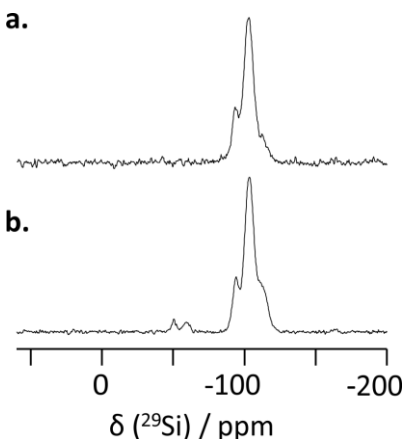


Figure 86. Spectres RMN ^{29}Si CPMAS 99 MHz en phase solide de (a) SBA-15 ; (b) matériau hybride **8**.

La **Figure 87** représente les différentes entités pouvant être observées en spectroscopie RMN ^{29}Si . Ces dernières sont nommées en fonction de leur environnement. La terminologie M^n , D^n , T^n et Q^n désigne les atomes de silicium mono-, di-, tri- et tétra-fonctionnels avec n représentant le nombre d'oxygène pontant liés à l'atome central de silicium.

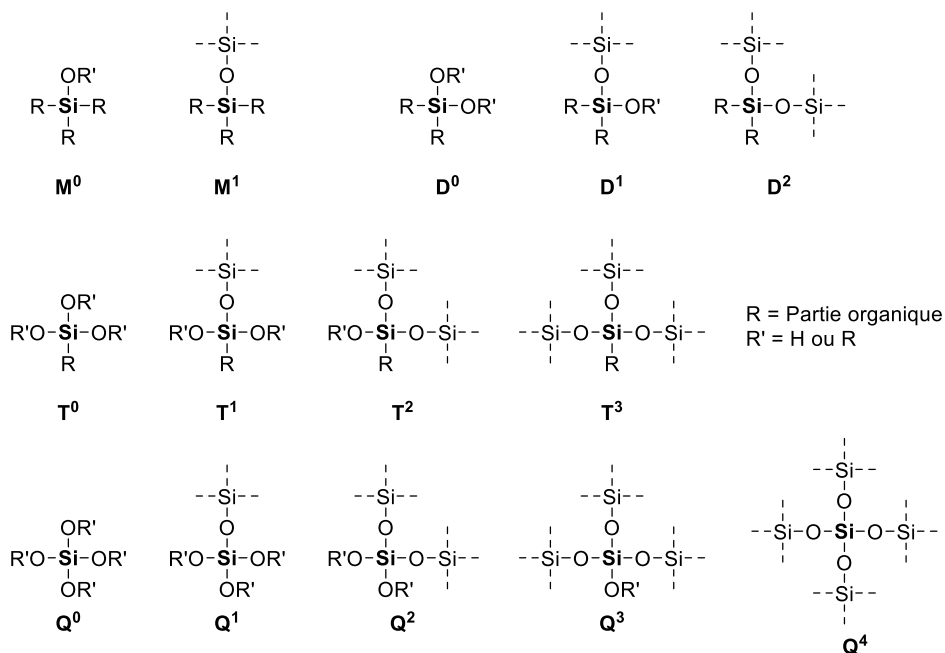


Figure 87. Représentation et nomenclature des différents atomes de silicium en RMN ^{29}Si .

Sur le spectre RMN ^{29}Si CPMAS de la silice SBA-15 non greffé (**Figure 86a**), les signaux correspondent aux espèces Q^2 ($\delta = -90$ ppm), Q^3 ($\delta = -100$ ppm) et Q^4 ($\delta = -110$ ppm). Ces espèces sont caractéristiques des silices et des fonctions silanols à leur surface ($\text{R}' = \text{H}$). Après greffage de la capsule, deux nouveaux signaux apparaissent sur le spectre (**Figure 86b**). Ces derniers sont caractéristiques des espèces T^1 ($\delta = -49$ ppm) et T^2 ($\delta = -57$ ppm) et correspondent respectivement à un greffage mono et bivalent avec la silice. La présence des signaux correspondant à T^1 et T^2 est une confirmation du greffage de la capsule sur la silice mésoporeuse SBA-15.

Le spectre RMN ^{13}C CPMAS en phase solide de **8** est présenté **Figure 88b**. Les différentes régions du spectre RMN ^{13}C de la capsule **123** en solution (**Figure 88a**) sont observées dans le spectre en phase solide de **8**. Cette analyse permet de confirmer l'identité de l'espèce greffée sur la silice. La résolution des signaux plus fins à 14,5 ppm et 55,5 ppm peut être expliquée par une plus grande mobilité de la fonction correspondante. Ces signaux peuvent être attribués aux éthyles des fonctions éthoxysilanes terminales, bien qu'il soit impossible d'affirmer que ces signaux ne correspondent pas aux isobutoxyles. Si cette hypothèse est exacte, la présence de ces signaux mieux résolus confirme que le greffage ne se fait que sur une extrémité de la capsule.

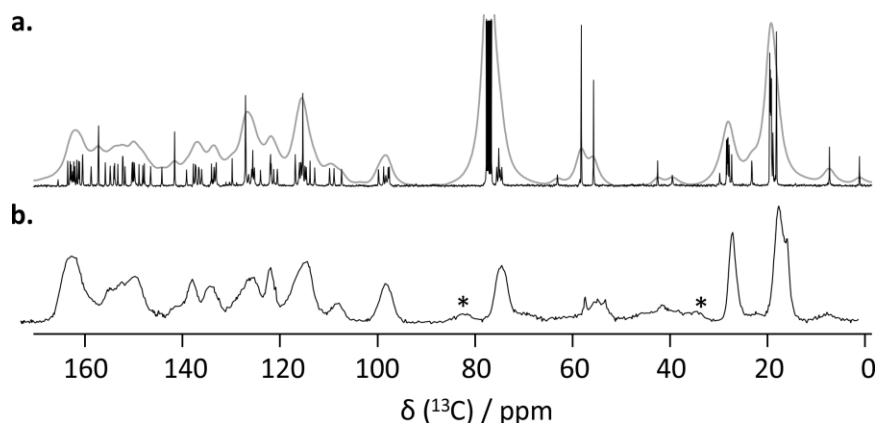


Figure 88. (a) Spectres RMN ^{13}C (75 MHz à 298 K en solution dans CDCl_3) de la capsule silylée **123**. La ligne grise correspond au même spectre avec un taux d'élargissement des signaux élevé (*line broadening* = 200). (b) Spectre RMN ^{13}C CPMAS 126 MHz en phase solide du matériau hybride **8**. Les astérisques dénotent la présence de signaux correspondant à une bande de rotation.

II.3 Dosage de l'acide tartrique par le détecteur hybride 8

a. Dosage de l'acide tartrique par fluorescence avec le détecteur hybride 8

Le dosage de l'énantiomère naturel de l'acide tartrique (*D*-TA) par la capsule **8** en suspension dans un mélange de solvants éthanol/eau 95:5 (vol/vol) est présenté **Figure 89**. Ces conditions ont été choisies pour être utilisables pour un dosage réel de l'acide tartrique contenu dans le vin rouge après dilution de ce dernier avec de l'éthanol.

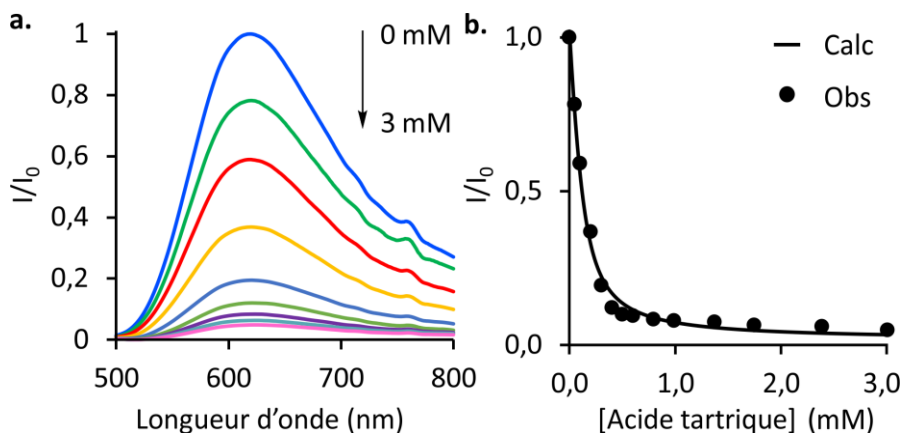


Figure 89. Dosage par fluorescence de *D*-TA par la capsule greffée **8**. (a) Spectres d'émission de **8** ($1,5 \text{ mg.mL}^{-1}$ en suspension dans l'éthanol 95 %) en présence de 0 ; 0,05 ; 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,8 ; 1,8 et 3,2 mM de *D*-TA. (b) Courbe d'étalonnage à 620 nm et régression non-linéaire correspondante (calculée pour un complexe de stœchiométrie 1:1 avec $K_a = 18\,000 \text{ M}^{-1}$).

L'augmentation de la concentration en *D*-TA provoque une diminution de l'intensité de fluorescence (**Figure 89a**). L'intensité de l'émission de fluorescente est diminuée de 95 % lors de la formation du complexe **8**TA. La diminution de fluorescence I/I_0 (à $\lambda_{\text{max}} = 620 \text{ nm}$) a été corrélée à l'ajout d'acide tartrique par régression non-linéaire avec un modèle de complexation 1:1 (hôte/invité) et pour une constante d'association $K_a = 18\,000 \text{ L.mol}^{-1}$ (**Figure 89b**). Cette régression a été effectuée avec une concentration en capsule estimée à 0,1 mM compte tenu de la concentration massique utilisée ($1,5 \text{ mg.mL}^{-1}$) et de la charge de la silice ($0,069 \text{ mmol.g}^{-1}$). Cette constante d'association est du même ordre

de grandeur que les valeurs calculées précédemment avec *D/L-TA*. Il est donc possible de conclure que le greffage ne boque pas l'interconversion d'hélicité *M* vers *P*.

b. Dosage de l'acide tartrique du vin par fluorescence avec le détecteur hybride **8**

La concentration en acide *D*-tartrique (*D-TA*) des vins rouges varie entre 30 et 40 mM. Cette dernière rentre dans la gamme de détection de **8** après dilution de l'échantillon de vin d'un facteur 200. La **Figure 90** présente le dosage de *D-TA* contenu dans 4 μ L de vin rouge additionné de la cuvette contenant **8** en suspension dans 800 μ L d'éthanol 95 %.

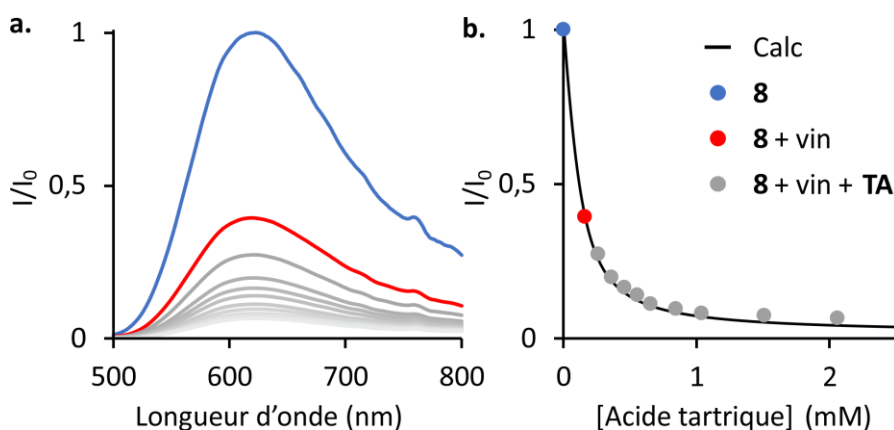


Figure 90. Dosage par fluorescence de *D-TA* contenu dans le vin rouge par la capsule greffée **8**. (a) Le spectre bleu représente l'émission de **8** ($1,5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ en suspension dans 800 μ L d'éthanol 95 %). Le spectre rouge représente l'émission de **8** après addition de 4 μ L de vin ($1,5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ en suspension dans 804 μ L d'éthanol 95 %). Les spectres gris représentent l'émission de **8** en présence du vin et après l'ajout de 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,7 ; 0,9 ; 1,4 et 2 mM de *D-TA*. (b) Courbe d'étalonnage précédemment déterminée à 620 nm et extrapolation des maximums d'intensités ($\lambda_{\text{max}} = 620 \text{ nm}$) des courbes de a. Concentration en *D-TA* dans l'échantillon : 0,162 mM.

L'addition de 4 μ L de vin rouge dans la cuvette contenant **8** provoque une diminution de son intensité de fluorescence de 40 % (**Figure 90a**). L'extrapolation de la valeur I/I_0 sur la courbe d'étalonnage (**Figure 89**) permet de déterminer la concentration en *D-TA* présent dans la cuvette (**Figure 90b**). En tenant compte de la dilution ($\times 200$), la concentration de *D-TA* présent dans le vin est de 32,4 mM. Après addition du vin, des ajouts d'acide *D*-tartrique ont été effectués pour confirmer l'exactitude du

dosage. L'augmentation de la concentration en acide tartrique provoque une diminution de l'intensité de fluorescence qui peut être corrélée à la courbe d'étalonnage (**Figure 90b**). Cette corrélation tend à confirmer que la diminution d'intensité après ajout du vin est uniquement provoquée par l'acide tartrique. Cependant, cette sélectivité doit être confirmée par RMN ^1H .

c. Dosage de l'acide tartrique du vin par RMN ^1H

Le dosage de l'acide tartrique présent dans le vin a été effectué par RMN ^1H en utilisant la capsule **1** dans un mélange de solvants $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ 90:10 (vol/vol) (**Figure 91**). L'objectif est de confirmer que les séquences sont sélectives de **TA** lors d'un dosage dans un échantillon de vin. Pour se faire, 1 mL de vin rouge a été lyophilisé puis dissous dans 2 mL de $\text{DMSO-}d_6$. Ce résidu de vin rouge lyophilisé solubilisé dans $\text{DMSO-}d_6$ (50 μL) a ensuite été ajouté à 450 μL de **1** dans CDCl_3 (**Figure 91c**). Les jeux de signaux correspondant à la capsule vide (cercles blancs) et ceux du complexe **1** \rightarrow **TA** (cercles bleus) sont observés. Un autre jeu de signaux est observé (cercles rouges), ce qui indique que **1** n'est pas totalement sélectif de **TA**. Le complexe formé entre **1** et cette espèce inconnue est symétrique puisque 6 signaux amides sont identifiables.

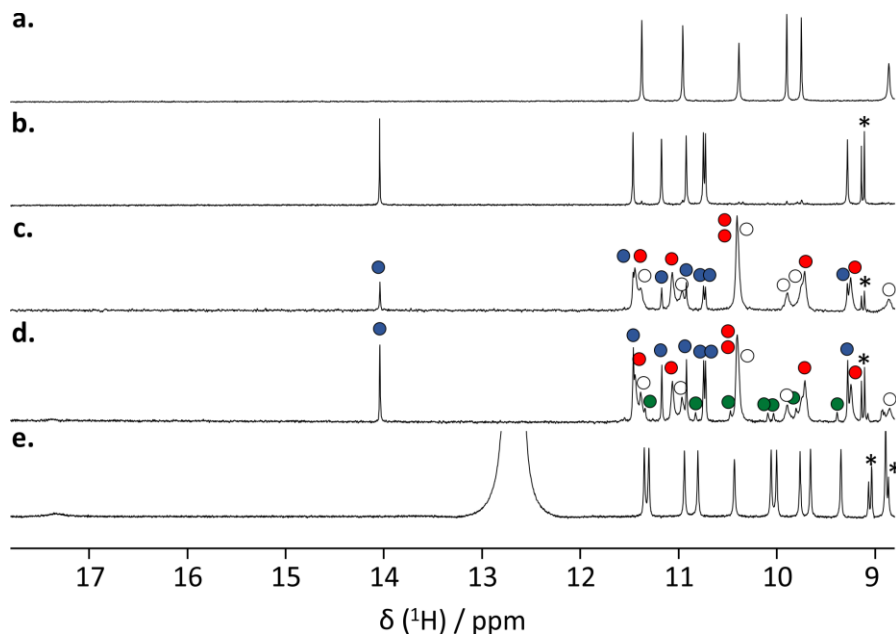


Figure 91. Zoom sur la région des amides des spectres RMN ^1H 400 MHz à 298 K de **1** (1 mM dans 90:10 (vol:vol) $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) en présence de (a) 0 équiv. de **D/L-TA** ; (b) 3 équiv. de **D/L-TA** ; (c) 10 % (vol) de vin lyophilisé ; (d) 10 % (vol) de vin lyophilisé à pH 2 ; (e) 5 % (vol) de TFA. Les signaux du récepteur vide sont marqués par des cercles noirs. Les cercles remplis de bleu indiquent la résonance des protons du complexe **1** \rightarrow **TA**. Les cercles remplis de rouge indiquent la résonance des protons d'un complexe non identifié. Les cercles remplis de vert indiquent la résonance des protons de la capsule protonnée. Le signal à 14 ppm correspond à la résonance du proton des acides carboxyliques complexés au récepteur. Les astérisques dénotent la présence de signaux aromatiques dans la région des amides.

Le rapport entre **1** « vide », le complexe **1** \rightarrow **TA** et le complexe inconnu est de 4:1:3 (vide/**TA**/inconnue). La concentration dans le vin ou la constante d'association avec **1** de l'espèce inconnue doivent donc être supérieurs à celle de l'acide tartrique. L'hypothèse que le substrat inconnu est un mono-tartrate a été postulée. En effet, au pH du vin (3,51), les mono-tartrates sont présents à 68 % contre seulement 23 % d'acide tartrique, soit un rapport 1:3. De plus, en supposant que le contre-ion reste à l'extérieur de la capsule, sa constante d'association doit être proche de **TA**. Afin de vérifier cette hypothèse, le pH du vin a été porté à 2 (par ajout de HCl) avant lyophilisation. A ce pH, le rapport mono-tartrate/**TA** est de 1:11. Le spectre RMN ^1H de la capsule **1** en présence du résidu de vin rouge à pH 2 lyophilisé est présenté Figure 91d. Les rapports des signaux correspondants au complexe **1** \rightarrow **TA** et au complexe inconnu reste inchangé (3:1). L'unique différence est l'apparition d'un nouveau jeu de signaux correspondant à la capsule protonnée (cercles verts) au détriment de la

capsule « vide ». L'hypothèse postulée précédemment est donc fautive et l'identité de l'espèce compétitrice de **TA** pour la complexation de **1** reste inconnue.

De même, le dosage de l'acide tartrique présent dans le vin a été effectué par RMN ^1H en utilisant la capsule **7** dans l'éthanol- d_5 (**Figure 92**). L'addition de 7 μL de vin rouge dans 500 μL d'une solution de **7** (23,8 μM dans EtOH- d_5) provoque l'apparition de deux nouveaux jeux de signaux. L'un correspond au complexe **7** \rightarrow **TA** (cercles bleus) et l'autre à un complexe inconnu (cercles rouges).

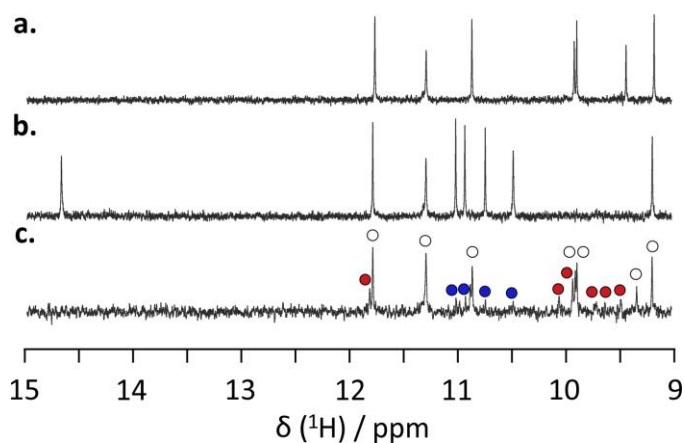


Figure 92. Zoom sur la région des amides des spectres RMN ^1H 700 MHz à 298 K de **7** (23,8 μM dans EtOH- d_5) en présence de (a) 0 mM de **D/L-TA** ; (b) 0,2 mM de **D/L-TA**; (c) 14 % (vol) de vin. Les signaux du récepteur vide sont marqués par des cercles noirs. Les cercles remplis de bleu indiquent la résonance des protons du complexe **1** \rightarrow **TA**. Les cercles remplis de rouge indiquent la résonance des protons d'un complexe non identifié. Le signal à 14,6 ppm correspond à la résonance du proton des acides carboxyliques complexés au récepteur.

Parmi toutes les molécules présentes dans le vin, les récepteurs étudiés forment deux complexes dont un avec l'acide tartrique. L'espèce inconnue pourrait être identifiée par une étude de spectrométrie de masse. Après identification, il sera possible de modifier la séquence pour la rendre sélective pour **TA**.

III. Partie expérimentale

III.1 Methods for NMR

NMR spectra were recorded on 4 different NMR spectrometers: (1) an Avance II NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 7.05 T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 300 MHz for ^1H observation and 75 MHz for ^{13}C observation by means of a 5-mm direct BBO H/X probe with Z gradient capabilities. (2) an Avance 400 NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 9.4T narrow-bore/ultrashield magnet operating at 400 MHz for ^1H observation by means of a 5-mm direct QNP $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{31}\text{P}/^{19}\text{F}$ probe with gradient capabilities. (3) an Avance III NMR spectrometer (Bruker Biospin) with a vertical 16.45T narrowbore/ultrashield magnet operating at 700 MHz for ^1H observation by means of a 5-mm TXI $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ probe with Z gradient capabilities. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm, δ) relative to the ^1H residual signal of the deuterated solvent used. ^1H NMR splitting patterns with observed first-order coupling are designated as singlet (s), doublet (d), triplet (t), or quartet (q). Coupling constants (J) are reported in hertz. Samples were not degassed. (4) ^{13}C and ^{29}Si magic angle spinning (MAS) NMR measurements were performed on a 500 MHz Bruker Avance II NMR spectrometer WB (Wissembourg, France), working at frequency of 125.8 MHz (4 mm dual CPMAS (1H/BB)). Samples were spun at the magic angle at a frequency of 10 kHz. Data processing was performed with Topspin 2.0 software.

Titration. Stock solutions of tartaric acid were prepared in DMSO- d_6 or ethanol- d_5 . Then, aliquots of the guest solution were added to the tube with receptors **1** (500 μL , $[\text{receptor}]_{\text{initial}} = 1 \text{ mM}$) in 90:10 chloroform/DMSO (vol/vol) solvent mixture or **7** (500 μL , $[\text{receptor}]_{\text{initial}} = 23,8 \mu\text{M}$) in ethanol- d_5 .

III.2 Methods for fluorescence

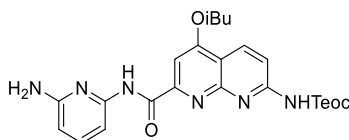
Fluorescence emission spectra were recorded in the 460–800 nm region on a Fluorolog-3 (Jobin Yvon) spectrophotometer with iHR-320 spectrograph (range 280 – 1500 nm with grating 1200 gr/mm, blazed at 500 nm) and photomultipliers from Hamamatsu Photonics: R928 (range 280 – 900 nm). All

spectra in solution were recorded as an average of 3 scans and corrected for instrumental sensitivity. All spectra in suspension were recorded 3 times (1 scan) after shaken the sample. The 3 spectra were corrected for instrumental sensitivity and averaged.

Titration. Stock solutions of tartaric acid were prepared in ethanol. Then, aliquots of the guest solution were added to the cell with receptors **7** (2.5 mL, [receptor]_{initial} = 10 μM) or **8** (0.8 mL, [receptor]_{initial} = 1,5 mg.mL⁻¹) in ethanol. Changes in fluorescence emission were analyzed considering a 1:1 binding model, using the HypSpec program.^[70] The software yields binding constants K_a and limiting I/I₀ as output.

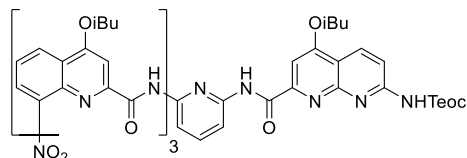
III.3 Methods for chemical synthesis

All reactions that required anhydrous conditions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. Commercial reagents were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar or TCI and were used without further purification unless otherwise specified. Chloroform (CHCl₃) and diisopropylethylamine (DIPEA) were distilled over calcium hydride (CaH₂) prior to use. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on Merck silica gel 60-F254 plates and observed under UV light. Column chromatography purifications were carried out on Merck GEDURAN Si60 (40-63 μm). GPC purification was performed on an LC-9130G NEXT setup (Japan Analytical Industry Co., Ltd.) equipped with two preparative columns (Inner diameter of 20mm and length of 600mm): a JAIGEL 2.5H and a JAIGEL 3H, in conjugation with UV-600 NEXT UV detector and an FC-3310 fraction collector. Chloroform with 1 % EtOH and 0.5 % Et₃N was used as mobile phase, with a flow rate of 7.0 mL/min. IR spectra were recorded between 4000 and 400 cm⁻¹ with a Bruker IFS55 (OPUS/IR 3.0.2) FT-IR spectrometer. ESI mass spectra were obtained from the Mass Spectrometry Laboratory at the European Institute of Chemistry and Biology (UMS 3033 - IECB), Pessac, France.

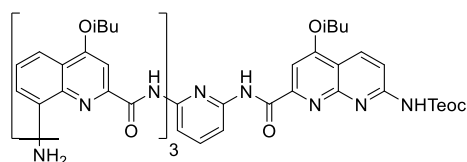


H₂N-PN-NHTeoc 104. Acid TeocHN-N-CO₂H (**20**, 0.8 mmol, 325 mg) and 2,6-diaminopyridine (7.44 mmol, 812 mg) were dissolved in dry chloroform (20 mL). DIPEA (3.21 mmol, 0.56 mL) and PyBOP (3.21 mmol, 1.67 g) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 45 °C for 24 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with a citric acid solution (5 %

aq), water (3 times), dried over MgSO_4 , filtered and then concentrated. The residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain dimer amine **104** as a white solid (78 %, 310 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.43 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 8.0, 0.7$ Hz, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 4H), 4.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.29 (dt, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.18 – 1.05 (m, 8H), 0.08 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.01, 162.25, 157.62, 155.21, 154.60, 153.70, 153.64, 149.54, 139.92, 134.27, 114.12, 113.97, 104.66, 103.32, 98.76, 75.72, 64.46, 28.20, 19.27, 17.56, -1.44. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 497.2327 found 497.2340.

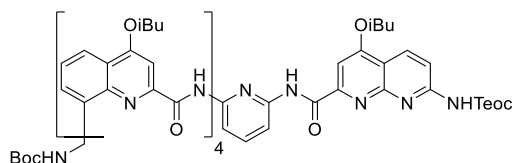


O₂N-Q₃PN-NHTeoc 105. Trimer acid **O₂N-Q₃-CO₂H (43)**, 0.5 mmol, 390 mg) and dimer **H₂N-PN-NHTeoc (104)**, 0.5 mmol, 250 mg) were dissolved in dry chloroform (5 mL). DIPEA (2.01 mmol, 0.35 mL) and PyBOP (2.01 mmol, 1.05 g) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 45 °C for 24 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO_2) eluting with EtOAc:cyclohexane (30:70 vol/vol) to obtain pentamer **105** as a yellow solid (62 %, 368 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.03 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.21 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.57 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 2H), 8.47 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.17 – 8.04 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.87 – 7.72 (m, 3H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 6.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 4.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.54 – 2.27 (m, 3H), 2.17 (dt, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 1H), 1.39 – 1.12 (m, 20H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.14 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.87, 163.38, 163.21, 162.99, 162.32, 161.35, 160.86, 154.38, 154.31, 154.12, 153.76, 153.20, 150.78, 149.55, 148.56, 147.65, 145.09, 139.76, 139.23, 139.06, 138.87, 134.93, 134.39, 134.16, 128.19, 128.01, 126.27, 125.90, 124.35, 123.51, 122.26, 122.18, 119.24, 117.50, 116.35, 115.30, 114.14, 113.22, 110.38, 108.56, 99.77, 99.58, 98.64, 97.71, 75.83, 75.62, 75.44, 75.32, 64.54, 28.25, 28.19, 28.06, 26.95, 19.38, 19.32, 19.31, 19.17, 17.85, -1.06, -1.40, -1.74. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{66}\text{H}_{73}\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 1253.5162 found 1253.5268.

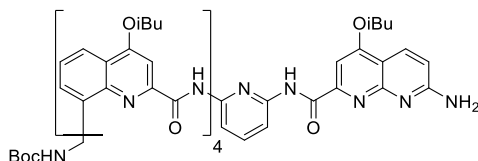


H₂N-Q₃PN-NHTeoc 106. To a solution of **O₂N-Q₃PN-NHTeoc (105)**, 0.2 mmol, 250 mg) in EtOAc (2.4 mL) and MeOH (0.8 mL), 25 % Pd/C (62 mg) and NH_4VO_3 (31 mg) were added at room temperature. An aqueous solution of ammonium formate (750 mg in 0.8 mL of water) was added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 8 hours. After cooling down, the solution was filtered over celite. The filtrate was concentrated, and the residue was solubilized in CH_2Cl_2 and washed with water. The organic layer was dried over MgSO_4 and volatiles were removed under reduced pressure to yield pentamer **106** as a yellow solid (99 %, 0.244 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.17 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.11 – 7.99 (m, 2H), 7.88 – 7.63 (m, 6H), 7.49 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 – 6.93 (m, 2H), 6.79 (dd, $J = 8.4,$

1.3 Hz, 1H), 6.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 4.44 – 4.31 (m, 2H), 4.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.08 – 3.86 (m, 8H), 2.36 (dq, $J = 13.2, 6.5$ Hz, 3H), 2.06 (dt, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 1.29 – 1.07 (m, 20H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.11 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.82, 163.19, 163.01, 162.78, 162.67, 161.84, 161.80, 160.14, 154.26, 154.16, 153.66, 153.20, 150.21, 148.95, 148.64, 148.38, 148.17, 143.35, 139.32, 138.48, 138.29, 136.26, 134.42, 134.32, 134.06, 127.27, 127.00, 126.63, 122.60, 121.94, 121.77, 117.10, 116.61, 115.79, 114.39, 114.08, 113.17, 109.53, 109.39, 108.63, 99.44, 98.54, 98.18, 97.92, 75.81, 75.36, 75.19, 74.81, 64.55, 28.28, 28.20, 28.14, 28.00, 19.45, 19.33, 19.32, 19.14, 17.97, -1.39. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{66}\text{H}_{75}\text{N}_{12}\text{O}_{10}\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 1223.5420 found 1223.5531.

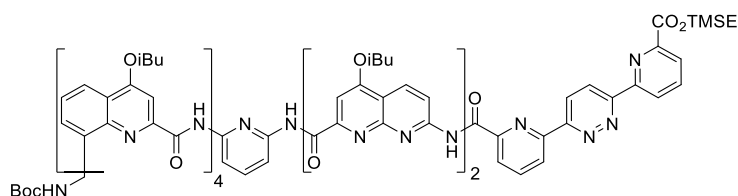


BocHN-Q^mQ₃PN-NHTEoc 108. Acid **BocHN-Q^m-CO₂H** (0.156 mmol, 58 mg) was suspended in anhydrous CHCl_3 (3 mL). 1-chloro-N,N,2-trimethylpropenylamine (0.04 mL, 0.312 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3 h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 1 h to yield acid chloride **BocHN-Q^m-COCl** (**107**) as a white solid. To a solution of amine **H₂N-Q₃PN-NHTEoc** (**106**, 0.13 mmol, 160 mg) and distilled DIPEA (0.26 mmol, 0.05 mL) in dry CHCl_3 (1 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride **107** in dry CHCl_3 (1 mL). The reaction was allowed to proceed at room temperature overnight. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain hexamer **108** as a yellow solid (80 %, 173 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.20 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.72 – 8.56 (m, 3H), 8.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.22 – 8.04 (m, 4H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.88 – 7.62 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 5H), 7.14 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78 – 6.57 (m, 3H), 4.31 (dd, $J = 17.5, 8.6$ Hz, 4H), 4.22 – 4.05 (m, 5H), 3.99 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.65 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.55 – 2.30 (m, 4H), 2.06 (dt, $J = 12.9, 6.2$ Hz, 1H), 1.26 (m, 21H), 1.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 18H), 0.09 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.93, 163.70, 163.27, 162.92, 162.23, 162.02, 161.79, 161.08, 160.44, 155.46, 154.28, 153.58, 153.16, 150.85, 150.76, 149.62, 149.34, 148.66, 147.71, 144.88, 140.08, 138.20, 138.04, 137.92, 136.48, 134.28, 134.24, 133.74, 133.57, 127.55, 127.19, 127.03, 126.92, 125.89, 122.61, 122.33, 122.27, 121.74, 121.27, 118.19, 117.24, 116.75, 116.36, 116.27, 114.86, 114.12, 113.16, 110.05, 108.75, 99.13, 99.00, 98.76, 98.62, 98.15, 78.85, 75.90, 75.52, 75.41, 75.35, 64.56, 50.79, 40.27, 28.37, 28.35, 28.31, 28.23, 28.07, 19.51, 19.41, 19.35, 19.04, 17.91, 1.11, -1.40. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{86}\text{H}_{99}\text{N}_{14}\text{O}_{14}\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 1578.7156 found 1579.7295.

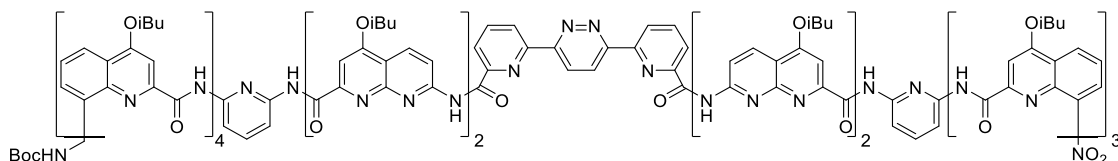


BocHN-Q^mQ₃PN-NH₂ 109. To a solution of hexamer **BocHN-Q^mQ₃PN-NHTEoc** (**108**, 0.108 mmol, 170 mg) in dry THF (1 mL) under nitrogen was added a solution 1 M of tetrabutylammonium fluoride in THF (1.0

mmol, 1 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in EtOAc and washed distilled water (3 times) and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, evaporated under reduce pressure and the residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to give hexamer amine **109** as yellow solid (85 %, 135 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.19 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.13 (dt, *J* = 13.0, 6.9 Hz, 5H), 7.80 (dt, *J* = 16.1, 7.9 Hz, 2H), 7.71 – 7.56 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.62 (dd, *J* = 15.5, 6.8 Hz, 4H), 5.12 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.14 – 3.95 (m, 5H), 3.78 (s, 1H), 2.39 (ddq, *J* = 32.3, 13.3, 6.6 Hz, 4H), 1.98 (dt, *J* = 14.3, 6.0 Hz, 1H), 1.27 (m, 21H), 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.10 (s, 9H), 1.01 (dd, *J* = 12.2, 6.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.78, 163.51, 163.29, 163.05, 162.75, 162.41, 162.00, 161.76, 160.60, 160.38, 160.08, 155.46, 155.32, 151.14, 150.86, 150.41, 149.71, 149.10, 148.83, 147.72, 144.64, 140.33, 138.15, 137.99, 137.74, 136.19, 133.77, 133.67, 133.57, 131.82, 127.25, 126.99, 126.40, 125.68, 122.34, 122.19, 121.73, 120.98, 118.21, 116.84, 116.49, 116.25, 116.20, 115.35, 112.20, 110.24, 109.53, 108.62, 99.00, 98.69, 98.30, 96.57, 78.65, 75.43, 75.19, 74.72, 40.14, 29.72, 28.31, 28.28, 28.25, 28.15, 28.12, 27.80, 19.46, 19.40, 19.24, 19.11, 18.54. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₈₀H₈₇N₁₄O₁₂ [M+H]⁺: 1435.6550 found 1535.6682.

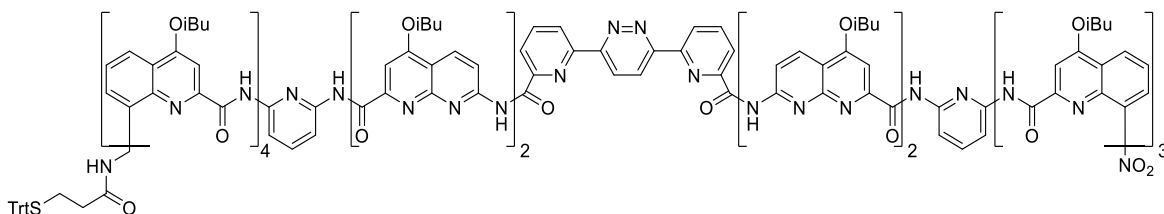


BocHN-Q^mQ₃PN₂PyrPyzPyr-CO₂TMSE 111. Hexamer amine **BocHN-Q^mQ₃PN-NH₂ (109**, 0.081 mmol, 120 mg) and acid **HO₂C-NPyrPyzPyr-CO₂TMSE (110**, 0.081 mmol, 54 mg) were dissolved in dry chloroform (2 mL). DIPEA (0.32 mmol, 0.06 mL) and PyBOP (0.32 mmol, 169 mg) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 50 °C for 24 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by recycling GPC to obtain oligomer **111** as a yellow solid (78 %, 132 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.96 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.01 – 8.64 (m, 6H), 8.56 – 8.42 (m, 2H), 8.42 – 8.25 (m, 2H), 8.22 – 8.07 (m, 2H), 8.04 – 7.75 (m, 9H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.0, 3.5 Hz, 3H), 7.01 – 6.78 (m, 7H), 6.73 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.40 – 3.79 (m, 14H), 3.70 – 3.55 (m, 2H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 3.08 – 2.89 (m, 3H), 2.57 – 2.26 (m, 6H), 1.38 – 1.08 (m, 25H), 1.04 (s, 9H), 0.94 – 0.67 (m, 6H), 0.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), -0.33 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.66, 164.43, 164.01, 163.58, 163.36, 162.81, 162.77, 162.59, 162.17, 161.78, 161.44, 161.27, 161.15, 159.27, 156.77, 155.51, 155.37, 154.94, 154.76, 154.48, 153.96, 153.74, 152.50, 152.42, 152.27, 150.94, 150.26, 149.88, 149.38, 148.65, 148.35, 147.91, 147.13, 144.66, 140.16, 138.17, 137.75, 137.30, 136.37, 134.66, 134.43, 134.19, 133.64, 133.46, 127.29, 127.12, 126.92, 126.48, 125.99, 125.82, 125.60, 125.07, 123.85, 123.69, 122.18, 122.10, 121.09, 117.97, 117.26, 116.37, 116.18, 115.83, 115.27, 114.95, 114.55, 109.43, 108.33, 100.36, 98.85, 98.56, 98.36, 78.74, 76.04, 75.61, 75.27, 75.11, 74.89, 63.77, 53.56, 45.92, 40.17, 29.84, 28.39, 28.31, 28.22, 28.12, 27.98, 19.68, 19.61, 19.54, 19.43, 19.37, 18.67, 17.40, 8.96, 1.16, -1.84. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₁₄H₁₂₀N₂₁O₁₇Si [M+H]⁺: 2082.8862 found 2082.9019.



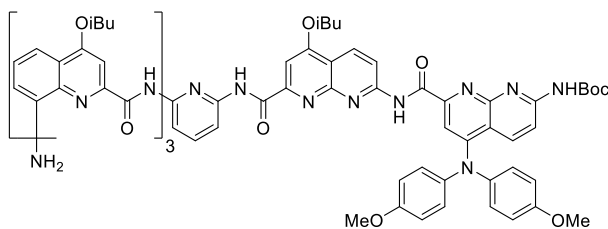
BocHN-Q^mQ₃PN₂PyrPyzPyr-CO₂H 112. To a solution of oligomer **BocHN-Q^mQ₃PN₂PyrPyzPyr-CO₂TMSE (111, 0.05 mmol, 100 mg)** in dry THF (0.5 mL) under nitrogen was added a solution 1 M of tetrabutylammonium fluoride in THF (0.5 mmol, 0.5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in EtOAc and washed with a 5 % aqueous citric acid solution, distilled water (3 times), and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to yield the product which was used without any further purification.

BocHN-Q^mQ₃PN₂PyrPyzPyrN₂PQ₃-NO₂ 113. Previous oligomer acid **BocHN-Q^mQ₃PN₂PyrPyzPyr-CO₂H (112, 0.038 mmol, 76 mg)** and hexamer amine **H₂N-N₂PQ₃-NO₂ (23, 0.38 mmol, 52 mg)** were dissolved in dry chloroform (1 mL). DIPEA (0.15 mmol, 0.03 mL) and PyBOP (0.15 mmol, 80 mg) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 50 °C for 24 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by recycling GPC to obtain oligomer **113** as a yellow solid (78 %, 99 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.62 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.90 – 8.77 (m, 2H), 8.73 – 8.49 (m, 5H), 8.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.32 – 7.99 (m, 9H), 7.88 (ddd, *J* = 11.3, 7.4, 4.3 Hz, 4H), 7.71 (dd, *J* = 12.2, 8.3 Hz, 3H), 7.62 – 7.27 (m, 7H), 7.24 – 7.10 (m, 5H), 7.10 – 7.01 (m, 4H), 6.81 – 6.49 (m, 9H), 6.48 – 6.24 (m, 4H), 6.09 (s, 1H), 5.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.80 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H), 3.93 (dq, *J* = 14.3, 6.4 Hz, 6H), 3.74 (ddd, *J* = 21.7, 13.6, 7.7 Hz, 7H), 3.24 (s, 1H), 2.96 – 2.71 (m, 2H), 2.60 – 2.35 (m, 8H), 2.35 – 2.14 (m, 5H), 1.38 – 1.21 (m, 38H), 1.21 – 0.96 (m, 19H), 0.92 (s, 9H), 0.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.52 (dd, *J* = 13.0, 6.6 Hz, 6H), 0.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.70, 163.60, 163.08, 163.03, 162.88, 162.68, 162.57, 162.37, 162.27, 162.12, 161.99, 161.94, 161.42, 161.21, 160.82, 160.61, 160.52, 160.48, 159.49, 159.05, 155.16, 154.78, 154.51, 154.47, 154.12, 153.75, 153.65, 153.59, 153.47, 153.01, 152.82, 151.79, 151.65, 151.29, 151.15, 150.80, 150.74, 150.58, 150.50, 149.94, 149.64, 149.00, 148.89, 148.13, 147.98, 147.87, 147.61, 146.72, 146.38, 144.44, 144.26, 139.45, 139.27, 138.66, 138.45, 137.81, 137.73, 137.49, 137.38, 137.33, 136.93, 136.09, 134.46, 134.10, 134.00, 133.82, 133.66, 133.52, 133.40, 133.36, 127.77, 127.04, 126.58, 125.97, 125.72, 125.38, 125.04, 124.38, 124.13, 123.92, 123.59, 123.22, 123.09, 122.11, 121.96, 121.76, 121.56, 121.50, 121.43, 120.67, 117.79, 117.09, 116.25, 115.99, 115.78, 115.63, 115.45, 114.55, 114.46, 114.33, 114.20, 113.97, 113.52, 113.40, 109.14, 108.94, 107.52, 107.15, 100.82, 99.64, 98.82, 98.35, 98.27, 97.52, 96.69, 96.55, 96.47, 78.37, 75.75, 75.58, 75.17, 75.08, 74.96, 74.84, 74.22, 39.80, 29.70, 28.37, 28.33, 28.27, 28.21, 28.15, 28.12, 28.04, 28.00, 27.87, 27.57, 27.48, 19.53, 19.46, 19.42, 19.36, 19.28, 19.23, 19.23, 19.14, 19.07, 18.55, 18.38, 1.06. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₈₂H₁₈₀N₃₆O₂₈ [M+2H]²⁺: 1658.6806 found 1658.7002.

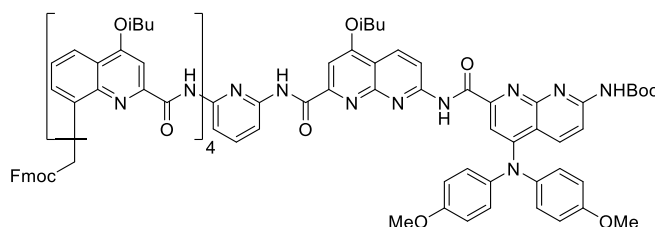


H₂N-Q^mQ₃PN₂PyrPyzPyrN₂PQ₃-NO₂ 114. Trifluoroacetic acid (0.4 mL) was added dropwise to a solution of **BocHN-Q^mQ₃PN₂PyrPyzPyrN₂PQ₃-NO₂ (113)**, 0.028 mmol, 95 mg) in 1 mL of chloroform under nitrogen at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to yield the product which was used without any further purification.

TrtS(CH₂)₂COHN-Q^mQ₃PN₂PyrPyzPyrN₂PQ₃-NO₂ 6. Previous oligomer acid **H₂N-Q^mQ₃PN₂PyrPyzPyr N₂PQ₃-NO₂ (114)**, 0.028 mmol, 90 mg) and 3-(tritylthio)propionic acid (0.084 mmol, 30 mg) were dissolved in dry chloroform (1 mL). DIPEA (0.084 mmol, 0.015 mL) and PyBOP (0.084 mmol, 45 mg) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 50 °C for 24 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by recycling GPC to obtain oligomer **6** as a yellow solid (90 %, 91 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.62 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.84 (s, 2H), 9.61 (s, 1H), 8.90 – 8.75 (m, 2H), 8.72 – 8.49 (m, 5H), 8.42 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 8.32 – 8.06 (m, 8H), 8.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.95 – 7.78 (m, 4H), 7.76 – 7.64 (m, 3H), 7.63 – 7.27 (m, 7H), 7.24 – 7.01 (m, 15H), 7.01 – 6.90 (m, 7H), 6.78 (s, 1H), 6.75 – 6.59 (m, 6H), 6.53 (t, *J* = 3.9 Hz, 2H), 6.44 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.35 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.85 (dt, *J* = 29.2, 7.9 Hz, 2H), 4.11 (dt, *J* = 15.4, 7.5 Hz, 6H), 3.97 (dt, *J* = 14.8, 7.1 Hz, 5H), 3.91 – 3.64 (m, 8H), 3.54 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 16.0, 5.9 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.57 – 2.36 (m, 7H), 2.35 – 2.15 (m, 4H), 2.06 – 1.78 (m, 3H), 1.38 – 1.20 (m, 44H), 1.14 (ddd, *J* = 10.7, 8.9, 6.7 Hz, 13H), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.48 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.07 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.02, 163.72, 163.63, 163.11, 163.04, 162.94, 162.66, 162.62, 162.52, 162.38, 162.29, 162.15, 162.00, 161.44, 161.22, 161.09, 160.82, 160.52, 160.44, 159.45, 159.02, 154.76, 154.47, 154.11, 153.82, 153.66, 153.53, 153.50, 153.03, 152.87, 151.82, 151.67, 151.26, 151.13, 150.82, 150.72, 150.56, 150.37, 149.92, 149.86, 149.01, 148.91, 148.17, 148.00, 147.85, 147.57, 146.70, 146.39, 144.50, 144.45, 144.08, 139.49, 139.28, 138.67, 138.44, 137.81, 137.67, 137.42, 136.90, 135.06, 134.44, 134.25, 134.09, 133.86, 133.68, 133.61, 133.51, 133.32, 133.24, 130.94, 129.32, 128.85, 127.79, 127.66, 127.05, 126.60, 126.39, 125.99, 125.76, 125.58, 125.34, 125.06, 124.41, 124.14, 123.94, 123.63, 123.48, 123.28, 123.10, 122.14, 121.92, 121.78, 121.63, 121.52, 121.45, 120.63, 117.83, 117.12, 116.39, 116.04, 115.99, 115.78, 115.49, 115.29, 114.52, 114.38, 114.18, 113.99, 113.52, 113.41, 109.19, 109.00, 107.53, 107.14, 100.87, 99.82, 98.83, 98.32, 97.52, 96.69, 96.55, 96.48, 75.76, 75.64, 75.58, 75.20, 75.11, 75.00, 74.82, 74.27, 66.36, 45.77, 38.64, 36.47, 34.71, 29.72, 28.40, 28.35, 28.29, 28.22, 28.16, 28.05, 27.85, 27.56, 27.50, 26.92, 19.55, 19.49, 19.43, 19.38, 19.30, 19.25, 19.19, 19.15, 19.08, 18.56, 18.40, 14.17, 8.61, 1.06. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₁₉₉H₁₉₀N₃₆O₂₇S [M+2H]²⁺: 1773.7083 found 1773.7285.

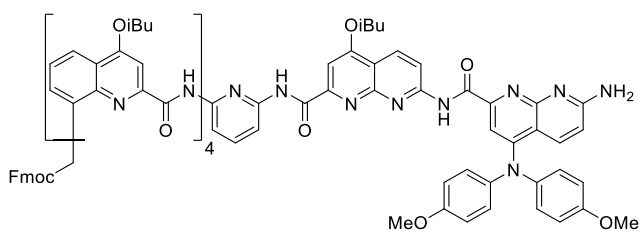


H₂N-Q₃PNN^φ-NHBoc 116. To a solution of **O₂N-Q₃PNN^φ-NHBoc (91)**, 0.038 mmol, 60 mg) in toluene (2 mL) and MeOH (0.8 mL), 25 % Pd/C (15 mg) and NH₄VO₃ (7.5 mg) were added at room temperature. An aqueous solution of ammonium formate (180 mg in 0.8 mL of water) was added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 18 hours. After cooling down, the solution was filtered over celite. The filtrate was concentrated and the residue was solubilized in CH₂Cl₂ and washed with water. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:Cyclohexane (30:70 vol/vol) to give hexamer **116** as an orange solid (86 %, 51 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.39 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10 – 7.98 (m, 3H), 7.89 – 7.57 (m, 6H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 7H), 6.95 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 6.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.98 – 3.87 (m, 5H), 3.83 (s, 7H), 2.35 (dtt, J = 21.0, 14.8, 7.4 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 6.7 Hz, 25H), 0.86 – 0.35 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.12, 163.83, 163.77, 163.68, 162.94, 162.86, 161.95, 161.82, 160.20, 157.15, 156.10, 155.82, 155.77, 154.48, 154.01, 153.64, 153.33, 151.19, 150.80, 149.15, 149.01, 148.43, 148.38, 143.38, 141.18, 139.60, 138.75, 138.46, 136.46, 136.40, 134.78, 134.57, 134.13, 127.29, 126.54, 122.76, 122.71, 121.96, 117.15, 116.58, 116.14, 115.96, 115.34, 114.87, 114.80, 113.75, 110.88, 109.88, 109.05, 108.64, 102.00, 98.56, 98.31, 98.15, 83.16, 81.54, 75.87, 75.52, 75.26, 74.97, 55.62, 30.22, 28.68, 28.36, 28.28, 28.19, 28.08, 27.02, 25.82, 23.78, 19.53, 19.43, 19.39. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₈₈H₈₉N₁₆O₁₃ [M+H]⁺: 1577.6717 found 1577.6843.

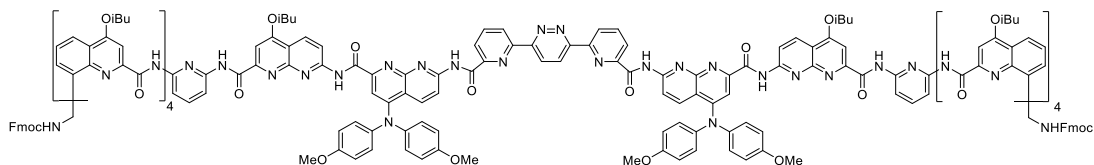


FmocHN-Q^mQ₃PNN^φ-NHBoc 118. Acid **FmocHN-Q^m-CO₂H** (0.041 mmol, 20 mg) was suspended in anhydrous CHCl₃ (2 mL). Oxalyl chloride (0.165 mmol, 0.015 mL) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3 h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 1 h to yield acid chloride **FmocHN-Q^m-COCl (117)** as a yellow solid. To a solution of amine **H₂N-Q₃PNN^φ-NHBoc (116)**, 0.032 mmol, 50 mg) and distilled DIPEA (0.064 mmol, 0.005 mL) in dry CHCl₃ (0.5 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride **117** in dry CHCl₃ (1 mL). The reaction was allowed to proceed at room temperature overnight. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (SiO₂) eluting with EtOAc:dichloromethane:cyclohexane (50:40:10 vol/vol/vol) to obtain heptamer **118** as an orange solid (81 %, 53 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.25 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.23 – 8.03 (m, 5H), 8.01 –

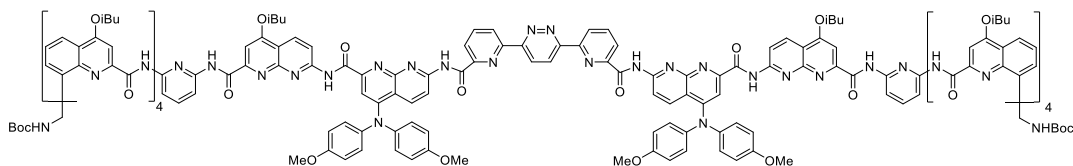
7.91 (m, 3H), 7.88 – 7.76 (m, 3H), 7.71 – 7.59 (m, 4H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 10.9$ Hz, 3H), 7.09 – 6.96 (m, 7H), 6.91 – 6.84 (m, 4H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.39 – 3.93 (m, 14H), 3.84 (s, 6H), 3.36 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.51 – 2.24 (m, 5H), 1.31 – 1.19 (m, 31H), 0.97 – 0.84 (m, 8H), 0.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.89, 163.79, 163.63, 163.19, 163.13, 162.42, 162.25, 161.70, 161.44, 160.56, 157.14, 156.09, 155.85, 155.74, 154.87, 154.62, 153.99, 153.81, 152.60, 151.28, 151.06, 150.72, 149.99, 149.55, 148.78, 147.84, 144.68, 143.98, 141.16, 141.11, 140.02, 138.43, 138.08, 137.98, 136.36, 135.81, 134.44, 134.24, 133.88, 133.80, 130.99, 128.91, 127.47, 127.30, 127.05, 126.89, 126.71, 126.52, 126.47, 125.88, 125.01, 122.41, 122.30, 122.03, 121.20, 119.74, 118.77, 117.20, 116.41, 116.27, 116.17, 115.31, 115.01, 114.90, 114.77, 113.53, 110.99, 110.03, 108.72, 100.13, 98.97, 98.78, 98.37, 83.08, 81.75, 75.97, 75.42, 75.29, 75.19, 66.24, 64.82, 55.59, 47.13, 30.21, 28.43, 28.36, 27.98, 27.00, 25.81, 23.76, 19.64, 19.54, 19.49, 19.45, 19.41, 18.86. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{118}\text{H}_{115}\text{N}_{18}\text{O}_{17}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 2055.8609 found 2055.8743.



FmocHN-Q^mQ₃PNN^ϕ-NH₂ 119. Trifluoroacetic acid (0.25 mL) was added dropwise to a solution of **FmocHN-Q^mQ₃PNN^ϕ-NHBoc (118)**, 0.024 mmol, 50 mg) in 1 mL of chloroform under nitrogen at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure, the residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain heptamer **119** as an orange solid (99 %, 47 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.34 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.74 – 8.67 (m, 4H), 8.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 3H), 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.88 – 7.61 (m, 9H), 7.55 (s, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 5H), 7.19 – 7.03 (m, 5H), 7.00 – 6.96 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 4H), 6.74 – 6.63 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.47 – 3.90 (m, 14H), 3.83 (s, 6H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 2.53 – 2.32 (m, 4H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.37 – 1.18 (m, 24H), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.60 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.91, 163.86, 163.74, 163.66, 163.22, 163.16, 162.28, 162.20, 161.81, 161.73, 160.62, 160.27, 157.30, 156.74, 156.18, 155.55, 154.60, 154.11, 153.36, 151.07, 150.79, 150.19, 150.05, 149.66, 148.75, 147.88, 144.80, 143.99, 141.47, 141.18, 140.10, 138.35, 138.10, 137.96, 136.02, 135.22, 134.33, 134.20, 133.79, 131.01, 129.82, 128.92, 127.51, 127.07, 126.93, 126.81, 126.20, 126.20, 125.06, 122.59, 122.39, 122.30, 121.22, 119.78, 117.94, 117.20, 116.55, 116.35, 116.29, 115.75, 115.15, 114.76, 114.56, 113.80, 112.54, 110.07, 109.87, 108.86, 101.25, 99.20, 98.58, 98.16, 75.88, 75.57, 75.39, 75.29, 75.22, 66.40, 64.83, 55.61, 47.13, 40.87, 38.79, 29.80, 28.52, 28.35, 27.99, 19.62, 19.55, 19.41, 19.17, 18.65, 13.77. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{113}\text{H}_{107}\text{N}_{18}\text{O}_{15}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 1955.8085 found 1955.8218.

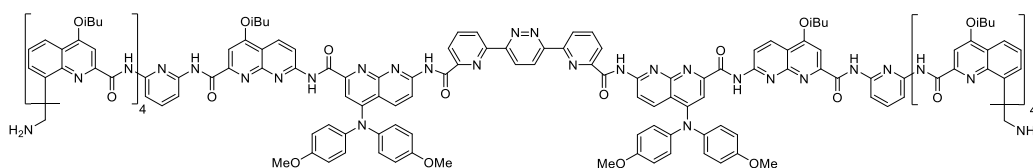


FmocHN-Q^mQ₃PNN^φPyrPyzPyrN^φNPQ₃Q^m-NHFmoc 115. Amine **FmocHN-Q^mQ₃PNN^φ-NH₂ (119**, 0.024 mmol, 46 mg) and diacid **HO₂C-PyrPyzPyr-CO₂H (28**, 0.012 mmol, 3.9 mg) were dissolved in dry chloroform (0.5 mL). DIPEA (0.096 mmol, 0.02 mL) and PyBOP (0.096 mmol, 50 mg) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at 45 °C for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by recycling GPC to obtain capsule **115** as an orange solid (58 %, 29 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.68 (s, 2H), 11.22 (s, 2H), 10.62 (s, 2H), 10.23 (s, 2H), 9.88 (s, 2H), 9.16 (s, 2H), 8.98 (s, 2H), 8.44 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 8.41 – 8.28 (m, 6H), 8.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 8.10 – 8.00 (m, 4H), 7.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.86 – 7.75 (m, 6H), 7.70 (s, 2H), 7.65 (t, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.55 – 7.42 (m, 14H), 7.38 (s, 2H), 7.25 – 6.91 (m, 28H), 6.80 – 6.68 (m, 8H), 6.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.30 – 6.18 (m, 8H), 5.93 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 2H), 3.96 (s, 24H), 3.89 (dd, *J* = 13.4, 7.3 Hz, 28H), 3.74 (dq, *J* = 12.2, 7.0 Hz, 20H), 2.63 (p, *J* = 8.6 Hz, 8H), 2.39 (tt, *J* = 13.1, 6.3 Hz, 4H), 2.24 (dt, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 4H), 1.33 – 1.22 (m, 24H), 1.10 (dd, *J* = 7.9, 6.7 Hz, 12H), 1.01 (dd, *J* = 6.7, 5.4 Hz, 12H), 0.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.55, 163.61, 163.16, 162.98, 162.74, 162.35, 162.24, 161.84, 161.40, 161.17, 160.64, 160.55, 158.88, 157.31, 155.90, 154.91, 154.18, 154.00, 153.35, 152.35, 151.91, 150.43, 150.19, 149.92, 149.01, 148.26, 147.95, 146.62, 144.26, 143.89, 141.66, 141.10, 141.02, 139.24, 137.69, 137.54, 137.33, 136.85, 136.13, 135.60, 134.02, 133.49, 133.45, 133.21, 129.85, 127.37, 127.16, 126.81, 126.65, 125.97, 125.50, 125.34, 124.90, 124.07, 122.17, 122.12, 121.88, 121.45, 120.79, 119.63, 116.98, 116.88, 116.34, 116.02, 115.73, 115.39, 114.90, 114.47, 113.93, 112.93, 109.77, 108.96, 107.45, 99.82, 98.72, 98.66, 97.94, 97.66, 75.63, 75.21, 75.15, 75.10, 74.44, 66.10, 63.14, 55.74, 46.96, 40.44, 29.83, 28.48, 28.30, 28.11, 27.96, 27.44, 26.51, 19.59, 19.45, 19.37, 19.31, 19.25, 18.97. HRMS (ES⁺): *m/z* calcd for C₂₄₂H₂₂₀N₄₀O₃₂ [M+2H]²⁺: 2098.8331 found 2098.8457.

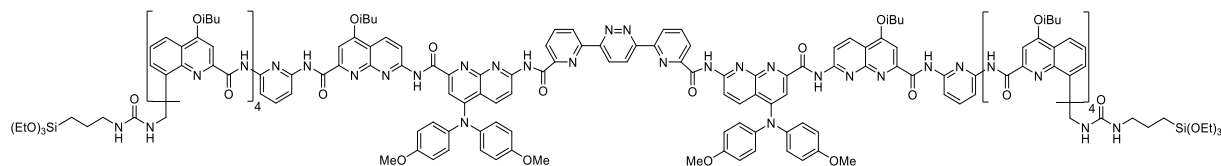


BocHN-Q^mQ₃PNN^φPyrPyzPyrN^φNPQ₃Q^m-NHBoc 7. Acid **BocHN-Q^m-CO₂H** (0.123 mmol, 546 mg) was suspended in anhydrous CHCl₃ (2 mL). 1-chloro-N,N,2-trimethylpropenylamine (0.03 mL, 0.246 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3 h. The solvent and excess reagent were removed under vacuum and the residue was dried under vacuum for at least 1 h to yield acid chloride **BocHN-Q^m-COCl (121)** as a white solid. To a solution of diamine **H₂N-Q₃PNN^φPyrPyzPyrN^φNPQ₃-NH₂ (94**, 0.031 mmol, 100 mg) and distilled DIPEA (0.185 mmol, 0.03 mL) in dry CHCl₃ (1 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of the freshly prepared acid chloride **121** in dry CHCl₃ (1 mL). The reaction was allowed to proceed at room temperature overnight. The crude mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure, the residue was purified by precipitation from minimum amount of MeOH to obtain capsule **7** as an orange solid (86 %, 104 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.63 (s, 2H), 11.20 (s, 2H), 10.61 (s, 2H), 10.21 (s, 2H), 9.86 (s, 2H), 9.15 (s, 2H), 8.99 (s, 2H), 8.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.39

– 8.33 (m, 4H), 8.31 (s, 2H), 8.15 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.78 (t, $J = 8.4$ Hz, 6H), 7.72 – 7.62 (m, 6H), 7.50 – 7.38 (m, 10H), 7.37 (s, 2H), 7.16 – 7.05 (m, 10H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.73 – 6.65 (m, 4H), 6.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.30 – 6.21 (m, 6H), 6.20 (s, 2H), 6.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 12H), 3.95 – 3.80 (m, 12H), 3.78 – 3.63 (m, 6H), 3.22 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.97 (dd, $J = 17.4, 6.4$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.46 – 2.17 (m, 8H), 1.35 – 1.20 (m, 24H), 1.11 (dd, $J = 7.9, 6.7$ Hz, 12H), 1.01 (dd, $J = 6.7, 5.5$ Hz, 12H), 0.93 (s, 18H), 0.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 163.59, 163.33, 162.91, 162.65, 162.17, 162.09, 161.87, 161.28, 161.24, 160.79, 160.59, 159.06, 157.35, 155.73, 155.29, 154.63, 154.23, 153.76, 153.46, 152.25, 152.14, 151.94, 150.37, 150.05, 149.85, 148.85, 148.13, 148.07, 146.60, 144.38, 141.47, 139.16, 137.79, 137.52, 137.27, 136.82, 136.33, 136.22, 133.97, 133.64, 133.44, 133.30, 129.81, 127.15, 126.62, 125.82, 125.51, 125.23, 123.88, 122.65, 122.06, 121.85, 121.75, 121.33, 120.60, 116.87, 116.58, 116.15, 115.97, 115.83, 115.70, 115.39, 114.92, 114.47, 113.88, 113.02, 109.51, 108.72, 107.56, 99.56, 98.71, 98.55, 97.89, 97.59, 78.48, 75.58, 75.14, 75.02, 74.40, 55.71, 39.89, 29.80, 28.41, 28.27, 28.09, 27.93, 27.41, 19.58, 19.53, 19.42, 19.35, 19.30, 19.24, 18.89. HRMS (ES^+): m/z calcd for $\text{C}_{222}\text{H}_{216}\text{N}_{40}\text{O}_{32}$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$: 1976.8174 found 1976.8390.

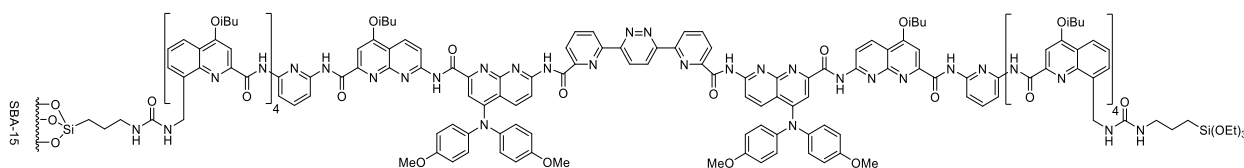


$\text{H}_2\text{N-Q}^m\text{Q}_3\text{PNN}^\phi\text{PyrPyzPyrN}^\phi\text{NPQ}_3\text{Q}^m\text{-NH}_2$ 122. Trifluoroacetic acid (0.02 mL) was added dropwise to a solution of **BocHN-Q^mQ₃PNN^φPyrPyzPyrN^φNPQ₃Q^m-NHBoc (7)**, 0.013 mmol, 50 mg) in 1 mL of chloroform under nitrogen at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Volatiles were removed under reduced pressure to give a solid which was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , distilled water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure to yield the product which was used without any further purification.



$(\text{OEt})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{HN}(\text{CO})\text{HN-Q}^m\text{Q}_3\text{PNN}^\phi\text{PyrPyzPyrN}^\phi\text{NPQ}_3\text{Q}^m\text{-NH}(\text{CO})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OEt})_3$ 123. 3-(triethoxysilyl) propyl isocyanate (6 μL , 0.024 mmol) was added to a solution of **$\text{H}_2\text{N-Q}^m\text{Q}_3\text{PNN}^\phi\text{PyrPyzPyrN}^\phi\text{NPQ}_3\text{Q}^m\text{-NH}_2$ (122)**, 40 mg, 0.011 mmol) in 0.5 mL of dry chloroform. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by precipitation from minimum amount of Et_2O to obtain capsule **123** as an orange solid (89 %, 40 mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.64 (s, 2H), 11.18 (s, 2H), 10.61 (s, 2H), 10.22 (s, 2H), 9.85 (s, 2H), 9.14 (s, 2H), 8.98 (s, 2H), 8.43 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 8.37 – 8.28 (m, 6H), 8.16 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 2H), 8.12 – 7.99 (m, 4H), 7.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.77 – 7.62 (m, 10H), 7.50 – 7.39 (m, 10H), 7.38 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.06 (dd, $J = 10.2, 7.9$ Hz, 10H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 6.51

(t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.32 – 6.23 (m, 4H), 6.20 (s, 2H), 6.04 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.96 (s, 12H), 3.93 – 3.66 (m, 20H), 3.49 (q, $J = 7.0$ Hz, 12H), 3.02 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 2.90 – 2.76 (m, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 4H), 2.57 – 2.17 (m, 12H), 1.34 – 1.22 (m, 26H), 1.11 (dd, $J = 7.9, 6.7$ Hz, 12H), 1.04 – 0.97 (m, 12H), 0.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 18H), 0.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.54 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.18 – 0.07 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.58, 163.09, 162.88, 162.60, 162.34, 162.13, 161.73, 161.34, 161.16, 160.55, 160.49, 158.78, 157.30, 157.25, 155.87, 154.85, 154.09, 153.94, 153.29, 152.31, 152.26, 151.81, 150.36, 150.16, 149.89, 148.94, 148.17, 147.86, 146.56, 144.27, 141.64, 139.18, 137.80, 137.41, 137.28, 136.72, 136.59, 136.09, 134.22, 134.07, 133.81, 133.56, 133.24, 133.11, 129.83, 127.10, 126.45, 125.85, 125.61, 125.28, 124.02, 122.00, 121.94, 121.80, 121.31, 120.57, 116.89, 116.03, 115.74, 115.34, 114.90, 114.63, 113.87, 112.91, 109.83, 108.93, 107.39, 99.82, 98.76, 98.31, 97.85, 97.62, 75.57, 75.15, 74.87, 74.50, 58.22, 55.70, 39.53, 29.82, 28.44, 28.23, 28.11, 27.88, 27.36, 23.24, 19.57, 19.52, 19.43, 19.35, 19.29, 19.22, 18.89, 18.53, 18.40, 18.19, 7.30, 1.14. HRMS (ES^+): m/z calcd for 2123.8890 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$: $\text{C}_{232}\text{H}_{242}\text{N}_{42}\text{O}_{36}\text{Si}_2$ found 2123.9081.



[SBA-15]-Si(CH₂)₃NH(CO)HN-Q^mQ₃PNN^ϕPyrPyrPyrN^ϕNPQ₃Q^m-NH(CO)NH(CH₂)₃Si(OEt)₃ 8. Mesoporous silica SBA-15 (60 mg) was added to a solution of **7** (40 mg, 9.45 μmol) in 1.5 mL of dry toluene. The reaction was stirred at reflux for 18 hours. The solvent was removed by filtration and the material was washed with dichloromethane to obtain **8** as an orange powder (90 mg).

Conclusion générale

Conclusion générale

L'un des objectifs de cette thèse a été de concevoir une méthodologie pour la synthèse d'un récepteur moléculaire capable d'encapsuler sélectivement l'acide gluconique (**GA**). Le design de **3** repose sur la formation d'une cavité constituée de plusieurs naphtyridines consécutives. Le volume de la cavité sera ajusté au substrat, dans les générations suivantes, en substituant des naphtyridines par des fluoroquinolines **Q^F** ou des naphtyridines N-oxydées **N^O**. Afin d'éviter l'hybridation de ce type de séquence, deux méthodologies ont été explorées.

Premièrement, une stratégie de synthèse en solution a été envisagée. L'auto-assemblage en hélices multiples peut être limité en remplaçant une des liaisons amides de la séquence par un amide tertiaire. Le tétramère **31** comportant un groupement DMB, labile en condition acide, a été synthétisé. Le DMB permet de masquer l'un des hydrogènes responsable du repliement et d'éviter l'hybridation. Cependant, face à l'impossibilité de déprotection des groupements protecteurs choisis et de la fragilité de l'amide tertiaire, cette stratégie a été écartée.

Deuxièmement, un développement méthodologique pour la synthèse sur support solide de séquences **Q₃N_xQ₃** a été étudié. En utilisant une résine faiblement fonctionnalisée, les sites réactionnels sont isolés, limitant les interactions intermoléculaires durant la synthèse. Un rendement de 97 % pour le couplage entre deux naphtyridines a été obtenu. L'optimisation des conditions réactionnelles a abouti à l'utilisation du PyBOP comme agent de couplage à haute concentration. Malheureusement, le rendement des couplages n'est pas suffisant et la purification finale est impossible. Le couplage entre deux naphtyridines par SPS est toujours en cours de développement par le Dr. Siyuan Wang. A terme, la SPS permettra d'accéder rapidement à une grande diversité de séquences et facilitera le processus d'évolution itérative.

L'objectif principal de cette thèse a consisté à transformer les récepteurs précédemment développés par le groupe en détecteurs moléculaires. Les détecteurs moléculaires optiques sont capables de transmettre un signal (UV ou fluorescent) en réponse à la reconnaissance du substrat. Le greffage de ceux-ci sur une fibre optique permettrait le développement de dispositifs portables pour le dosage des analytes reconnus. De tels détecteurs sont requis par l'industrie du vin afin d'assurer le contrôle des processus biologiques. En particulier, l'acide malique est l'acteur majeur de la seconde fermentation du vin. Transformé en acide lactique, il est un indicateur primordial dans la quête d'une fermentation optimale.

Conclusion générale

Afin de transformer la capsule spécifique de l'acide tartrique (**1**) en détecteur fluorescent et de maximiser la réponse une fois le substrat encapsulé, un fluorophore a été incorporé sur les naphtyridines. La première génération de naphtyridines fluorescentes, motivée par une synthèse plus aisée, est basée sur l'incorporation en position 4 d'une diphenylamine. Son spectre d'absorption UV-visible possède une bande caractéristique de la transition $n \rightarrow \pi^*$ des triarylamines qui a l'avantage d'être suffisamment déplacée vers le visible pour être différenciée des autres bandes d'absorption de la capsule. Après excitation à une longueur d'onde adéquate, une émission de fluorescence caractéristique est observée. Tous les changements d'absorption sur cette bande et tous les changements de fluorescence sont à mettre en corrélation avec des changements d'environnement des naphtyridines. Une seconde génération de naphtyridines, toujours en cours de développement, est basée sur des naphtyridines fonctionnalisées en position 5 et en position 4 et 5. Elles permettront de concevoir des détecteurs fluorescents possédant des propriétés optiques plus performantes par l'incorporation de motif accepteur d'électrons.

Deux capsules fluorescentes, incorporant deux et quatre fluorophores de première génération ont été synthétisées. Les dosages UV-visible et par fluorescence de l'acide tartrique sont en accord avec un scénario de détecteur à ITC photoinduit avec la diphenylamine en groupement donneur et le noyau naphtyridine en accepteur. Dans l'éthanol, les propriétés optiques (ϵ_{\max} et ϕ) des capsules sont plus faibles. En contrepartie, les constantes d'association avec l'acide tartrique et la sensibilité des détecteurs sont augmentées. D'un côté, la capsule **4** est plus sensible pour le dosage par fluorescence avec une diminution de l'émission de 96 % après complexation du substrat. D'un autre côté, la capsule **5** est plus sensible pour les dosages UV-visible avec une augmentation de 33 % de l'absorption molaire après complexation.

Les détecteurs moléculaires hybrides organique/inorganique sont issus du greffage de détecteurs moléculaires sur un support inorganique. Grâce à leurs utilisations en phase hétérogène solide-liquide, ces détecteurs possèdent de nombreux avantages. Ils sont biocompatibles, recyclables et la solubilité en milieu aqueux de la partie organique est plus prise en compte. Enfin, ils sont facilement intégrables à des dispositifs d'analyses portables, en particulier dans les détecteurs chimiques à fibre optique (FOCS).

Conclusion générale

Une capsule munie d'un thiol à une extrémité (**6**) pour la formation de SAM sur surface d'or a été synthétisée. Son immobilisation sur surface d'or est en cours de réalisation. Ce détecteur sera basé sur la mesure, par C-AFM, du changement des propriétés de transport de charge après complexation de l'analyte.

La synthèse d'un détecteur fluorescent hybride organique/inorganique **8**, basée sur une séquence incorporant deux fluorophores, a été effectuée. Les caractérisations par IR, fluorescence et RMN ^{29}Si et ^{13}C CPMAS ont confirmé la synthèse du matériau. La charge de greffage a été évaluée par ATG. En suspension dans l'éthanol, le détecteur **8** se comporte comme la capsule fluorescente **4**. La constante d'association de **8** pour l'acide tartrique est de $18\,000\text{ M}^{-1}$ dans l'éthanol. L'intensité de l'émission de fluorescente est diminuée de 95 % lors de la formation du complexe **8**⊃**TA**. Un dosage en conditions « réelles » de l'acide tartrique présent dans le vin a été effectué. Ces conditions prévoient une dilution de l'échantillon de vin dans l'éthanol, un solvant non-toxique et accessible. Parmi toutes les molécules présentes dans le vin, les études RMN ^1H (dans $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ et $\text{EtOH-}d_5$) indiquent que les récepteurs forment deux complexes, un avec **TA** et l'autre avec une espèce inconnue. A ce jour, l'identité de ce compétiteur reste inconnue mais son identification permettra de modifier la séquence afin d'exclure sa reconnaissance.

Capsules hélicoïdales d'oligoamides aromatiques : détecteurs moléculaires pour le dosage d'acides organiques du vin

Les foldamères – structures oligomériques artificielles adoptant une forme repliée définie – permettent la conception de récepteurs moléculaires de type capsule capables de reconnaître sélectivement certains analytes pertinents du vin. En particulier, des récepteurs sélectifs et affins du fructose, de l'acide tartrique et de l'acide malique ont été identifiés au cours de ces dernières années. Le développement d'une méthodologie de synthèse sur support solide d'un récepteur moléculaire de l'acide gluconique sera abordé dans ce manuscrit. Cette thèse montre également comment certains de ces récepteurs peuvent être convertis en détecteurs capables d'émettre un signal en présence de l'analyte. La démarche est centrée sur l'incorporation d'un fluorophore au sein du site de reconnaissance. Une preuve de concept a ainsi été effectuée avec le dosage par fluorescence de l'acide tartrique. Enfin, le greffage de ce détecteur moléculaire à la surface de particules de silice a été réalisé et ouvre la voie au développement de dispositifs portables pour le dosage des analytes reconnus. De tels détecteurs sont requis par l'industrie du vin afin d'assurer le contrôle des processus biologiques, en particulier durant la fermentation.

Mots clés : foldamère, reconnaissance moléculaire, détecteur moléculaire, fluorescence, acide tartrique, vin.

Aromatic oligoamide helical capsules: sensors for the molecular detection of wine organics acids

Some relevant wine small molecular components can be selectively recognized by foldamer capsules – artificial oligomeric compounds able to fold into well-defined objects possessing an inner cavity. In recent years, selective and high affinity receptors for fructose, tartaric acid and malic acid have been reported. Here, a new methodology, using solid phase synthetic techniques, for the preparation of a gluconic acid receptor will be discussed. To transform these receptors into sensors, a fluorescent moiety has been incorporated in the binding site. A proof of concept has been achieved using a fluorescence titration of tartaric acid. Indeed, when the guest is encapsulated, a modification of the fluorescence emission is observed. Finally, these fluorescent receptors have been anchored to silica surfaces and pave the way to the development of mobile detection devices. Such sensors could be useful to the wine industry to ensure proper control of biological processes for example during fermentation.

Keywords : foldamer, molecular recognition, molecular sensor, fluorescence, tartaric acid, wine.

Chimie et Biologie des Membranes et Nanoobjets (CBMN)

Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB)
2 rue Robert Escarpit, 33607 Pessac cedex